

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN VIỆT AN

CHUYÊN ĐỀ 3

**NT-proBNP LÀ YẾU TỐ TIÊN ĐOÁN BIẾN CỐ
TIM MẠCH, TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH
VÀ HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP Ở
BỆNH NHÂN BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

Mã số: 62.72.20.25

NĂM 2010

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN VIỆT AN

CHUYÊN ĐỀ 3

**NT-proBNP LÀ YẾU TỐ TIÊN ĐOÁN BIẾN CỐ
TIM MẠCH, TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH
VÀ HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP Ở
BỆNH NHÂN BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH**

TÊN LUẬN ÁN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH
TRONG ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH
VÀ TIÊN LƯỢNG HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

Mã số: 62.72.20.25

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. TRẦN HỮU DÀNG**
- 2. PGS.TS. LÊ THỊ BÍCH THUẬN**

HUẾ - 2010

MỤC LỤC

| | Trang |
|--|----------|
| CHỮ VIẾT TẮT | |
| DANH MỤC CÁC BẢNG | |
| DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ | |
| DANH MỤC CÁC HÌNH | |
| MỞ ĐẦU | 1 |
| NỘI DUNG | 4 |
| 1. CHỤP ĐỘNG MẠCH VÀNH | 4 |
| 1.1. Định nghĩa | 4 |
| 1.2. Giải phẫu động mạch vành | 4 |
| 1.3. Các loại catheter chụp động mạch vành | 8 |
| 1.4. Danh pháp các góc độ chụp động mạch vành | 9 |
| 1.5. Đánh giá bất thường về hệ động mạch vành | 11 |
| 1.6. Các tiêu chuẩn can thiệp động mạch vành qua da thành công | 17 |
| 2. NỒNG ĐỘ CỦA NT-proBNP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN ĐAU THẮT NGỰC ỔN ĐỊNH | 20 |
| 2.1. NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong | 20 |
| 2.2. NT-proBNP là yếu tố tiên đoán các biến cố tim mạch chính | 23 |
| 2.3. Ngưỡng giá trị của NT-proBNP tiên đoán các biến cố tim mạch | 25 |
| 3. LIÊN QUAN GIỮA NT-proBNP VÀ ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH HẸP | 26 |
| 3.1. Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong dự đoán tổn thương động mạch vành hẹp | 26 |
| 3.2. Liên quan giữa NT-proBNP và số lượng tổn thương động mạch vành | 30 |
| 3.3. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và phân loại tổn thương động mạch vành | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và độ nặng tổn thương động mạch vành | 34 |
| 4. SỰ BIẾN ĐỔI NT-proBNP TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA | 36 |
| 4.1. NT-proBNP là yếu tố phân tầng nguy cơ biến cố trong điều trị can thiệp động mạch vành qua da | 37 |
| 4.2. Liên quan giữa NT-proBNP và hiệu quả điều trị can thiệp động mạch vành qua da | 39 |
| KẾT LUẬN | 45 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |

CHỮ VIẾT TẮT

A. TIẾNG VIỆT

- ĐM: Động mạch
- ĐMV: Động mạch vành
- ĐTNKÔĐ: Đau thắt ngực không ổn định
- NMCT: Nhồi máu cơ tim

B. TIẾNG ANH

- CI: Confidence Interval (khoảng tin cậy)
- CK: Creatine Kinase
- CK-MB: Creatine Kinase – Myocardial Band
- EF: Ejection Fraction (phân suất tổng máu)
- HR: Hazard Ratio (Tỉ số rủi ro)
- hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein (protein phản ứng loại C siêu nhạy)
- NT-proBNP: N terminal fragment pro- B-type natriuretic peptide
- OR: Odds Ratio (Tỉ số nguy cơ)
- TIMI: Thrombosis In Myocardial Infarction

DANH MỤC CÁC BẢNG

| | Trang |
|---|-------|
| Bảng 1.1. Các góc độ chụp động mạch vành trái | 10 |
| Bảng 1.2. Các góc độ chụp động mạch vành phải | 11 |
| Bảng 1.3. Các kiểu tổn thương động mạch vành | 15 |
| Bảng 1.4. Chỉ số Gensini | 17 |
| Bảng 2.1. Tỷ số rủi ro tử vong trong mô hình đa biến ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định | 22 |
| Bảng 2.2. Liên quan giữa NT-proBNP và các biến cố tim mạch | 25 |
| Bảng 3.1. Các yếu tố nguy cơ góp phần tiên đoán tổn thương ĐMV | 29 |
| Bảng 3.2. Nồng độ NT-proBNP và số lượng tổn thương ĐMV | 32 |
| Bảng 3.3. Liên quan giữa NT-proBNP và kiểu tổn thương ĐMV | 33 |
| Bảng 4.1. Biến cố theo tứ phân vị NT-proBNP ở bn phân suất tổng máu $\geq 50\%$ | 37 |

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

| | Trang |
|--|-------|
| Biểu đồ 2.1. Tỷ lệ sống còn phân theo tứ phân vị của NT-proBNP | 21 |
| Biểu đồ 2.2. Liên quan giữa NT-proBNP và tử vong tim mạch | 24 |
| Biểu đồ 2.3. Nồng độ NT-proBNP tiên lượng bệnh động mạch vành | 26 |
| Biểu đồ 3.1. Nồng độ NT-proBNP giữa 3 nhóm chụp ĐMV | 28 |
| Biểu đồ 3.2. Tổn thương ĐMV theo mức NT-proBNP | 28 |
| Biểu đồ 3.3. Liên quan giữa NT-proBNP và số lượng ĐMV hẹp | 30 |
| Biểu đồ 3.4. Tổn thương số lượng ĐMV theo nhóm NT-proBNP | 31 |
| Biểu đồ 3.5. Liên quan giữa NT-proBNP và tổn thương ĐMV | 31 |
| Biểu đồ 3.6. Liên quan giữa ĐMV hẹp và NT-proBNP | 32 |
| Biểu đồ 3.7. NT-proBNP liên quan với kiểu tổn thương ĐMV | 33 |
| Biểu đồ 3.8. Liên quan giữa BNP và ĐMV thủ phạm hẹp | 34 |
| Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa NT-proBNP và chỉ số Gensini | 35 |
| Biểu đồ 4.1. Nguy cơ của điều trị tái thông theo mức NT-proBNP | 38 |
| Biểu đồ 4.2. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh sau can thiệp ở bệnh nhân có hoặc không có NMCT | 40 |
| Biểu đồ 4.3. Liên quan giữa độ rộng tổn thương cơ tim và tỷ lệ bệnh nhân có NT-proBNP tăng sau can thiệp | 40 |
| Biểu đồ 4.4. Sự khác nhau của NT-proBNP theo độ dòng chảy TIMI ở nhóm bệnh nhân “không dòng chảy” | 42 |
| Biểu đồ 4.5. Sự khác nhau về NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân có dòng chảy bình thường và không dòng chảy | 43 |
| Biểu đồ 4.6. Liên quan giữa NT-proBNP và tái hẹp stent | 43 |
| Biểu đồ 4.7. Liên quan giữa NT-proBNP và nhóm động mạch vành bị tái hẹp stent | 44 |

DANH MỤC CÁC HÌNH

| | Trang |
|--|-------|
| Hình 1.1. Hệ thống động mạch vành | 4 |
| Hình 1.2. Lỗ động mạch vành phải và động mạch nón | 6 |
| Hình 1.3. Hệ thống động mạch vành phải ưu thế | 7 |
| Hình 1.4. Hệ thống động mạch vành trái ưu thế | 8 |
| Hình 1.5. Các kiểu catheter chụp ĐMV | 8 |
| Hình 1.6. Chụp động mạch vành bằng catheter Judkins | 9 |
| Hình 1.7. Các góc chụp khác nhau cho hình ảnh hẹp khác nhau khi có hẹp lệch tâm | 12 |
| Hình 1.8. Hệ thống thang chỉ số Gensini | 16 |

MỞ ĐẦU

Ở các nước phát triển, bệnh động mạch vành là bệnh mạn tính phổ biến nhất và đe dọa tính mạng của bệnh nhân [20]. Nguy cơ mắc bệnh động mạch vành trên lâm sàng cao hơn 20% ở người dưới 60 tuổi. Tại Bắc Mỹ, ước tính trên 20 triệu người mắc bệnh động mạch vành, trong đó khoảng 50% có triệu chứng đau thắt ngực. Mặc dù, những tiến bộ trong điều trị hiện nay, bệnh động mạch vành ổn định vẫn có thể tiến triển đến hội chứng vành cấp, gồm đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim. Hội chứng mạch vành cấp đưa đến nguy cơ tử vong và tiến triển suy tim. Hơn nữa, khoảng 300000 người Bắc Mỹ hàng năm bị đột tử do bệnh động mạch vành không được chẩn đoán. Mặc dù, nhiều bệnh nhân đau thắt ngực ổn định cải thiện triệu chứng sau điều trị tái thông mạch vành tuy nhiên những bệnh nhân này có thể không cải thiện các biến cố [61].

Trong 5 năm qua, chúng tôi đã chứng kiến một sự gia tăng đáng kể số lượng các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến việc ứng dụng của B-type natriuretic peptide (BNP) và NT-proBNP (N terminal fragment pro- B-type natriuretic peptide). Hiện tại, BNP và NT-proBNP được sử dụng rộng rãi như công cụ lâm sàng để chẩn đoán suy tim cấp [28],[35]. Ngoài ra, BNP và NT-proBNP đã được thành lập như yếu tố tiên đoán mạnh mẽ và độc lập về tử vong và suy tim ở bệnh nhân suy tim mãn tính [37] và hội chứng mạch vành cấp [13],[26],[48],[50]. Trong vài năm qua, BNP và NT-proBNP cũng đã nổi lên như yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định [7],[33],[42],[52],[56].

Các peptide thải natri niệu (BNP và NT-proBNP) được phóng thích nhanh chóng sau tổn thương thiếu máu cơ tim cấp [31],[49],[55],[62]. Nồng độ NT-proBNP tăng sau thiếu máu cơ tim có lẽ do nhiều yếu tố khác nhau.

Thiếu máu cơ tim gây ra tăng tình trạng căng giãn của tế bào cơ tim, dẫn đến rối loạn chức năng tâm thu và/hoặc tâm trương thất trái là tác nhân quan trọng gây phóng thích NT-proBNP huyết thanh [31],[38],[49],[62]. Ngoài ra, thiếu máu cơ tim và giảm oxy tế bào cũng kích thích sản xuất NT-proBNP huyết thanh. Những yếu tố khác trong thiếu máu cơ tim bao gồm tăng tần số tim, những cytokin tiền viêm và nội tiết tố thần kinh như co mạch, chống bài niệu, phì đại và tăng sinh tế bào cũng gây kích thích tổng hợp NT-proBNP [18],[36],[38],[49]. Hơn nữa, thiếu máu cơ tim gây hoạt hóa biểu thị gen BNP tim dẫn đến tiết ra nồng độ NT-proBNP [38],[49],[55].

Những giả thuyết cơ sở khoa học về nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan đến các biến cố ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định qua những quan sát thực nghiệm và thí nghiệm cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan đến mức độ rối loạn chức năng tâm trương và tâm thu thất, đang nổi bật lên bằng chứng cho thấy rằng thiếu máu cơ tim là yếu tố kích thích mạnh mẽ đến phóng thích peptide thải natri, mối liên quan giữa độ nặng tổn thương động mạch vành và nồng độ NT-proBNP huyết thanh, và NT-proBNP là yếu tố tiên đoán suy tim và hội chứng vành cấp ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định. Gần đây, nhiều nghiên cứu chứng minh mối liên quan chặt chẽ và độc lập giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh động mạch vành [7],[33],[42],[51],[52],[56].

Ngoài ra, các peptide thải natri niệu và các thụ thể của nó hiện diện ở những mảng xơ vữa động mạch vành [11] và cả BNP và NT-proBNP tương quan đến vị trí và độ nặng của tổn thương động mạch vành qua chụp mạch vành [46],[57],[63]. Hơn nữa, chúng ta có thể định lượng nồng độ peptide thải natri niệu như một công cụ tiên đoán tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực. Hơn nữa, các nghiên cứu cho thấy sự giảm nồng độ peptide thải natri niệu huyết thanh sau can thiệp động mạch vành sẽ phản ánh hiệu quả của điều trị can thiệp động mạch vành qua da [32],[39].

Mục tiêu của chuyên đề này là xem xét các chứng cứ lâm sàng trong việc đánh giá vai trò NT-proBNP là chất chỉ điểm tiên lượng trong bệnh đau thắt ngực ổn định, liên quan đến đặc điểm tổn thương động mạch vành qua chụp mạch vành và đánh giá hiệu quả của điều trị can thiệp động mạch vành ở bệnh nhân bệnh động mạch vành thông qua việc giảm nồng độ NT-proBNP huyết thanh.

NỘI DUNG

1. CHỤP ĐỘNG MẠCH VÀNH

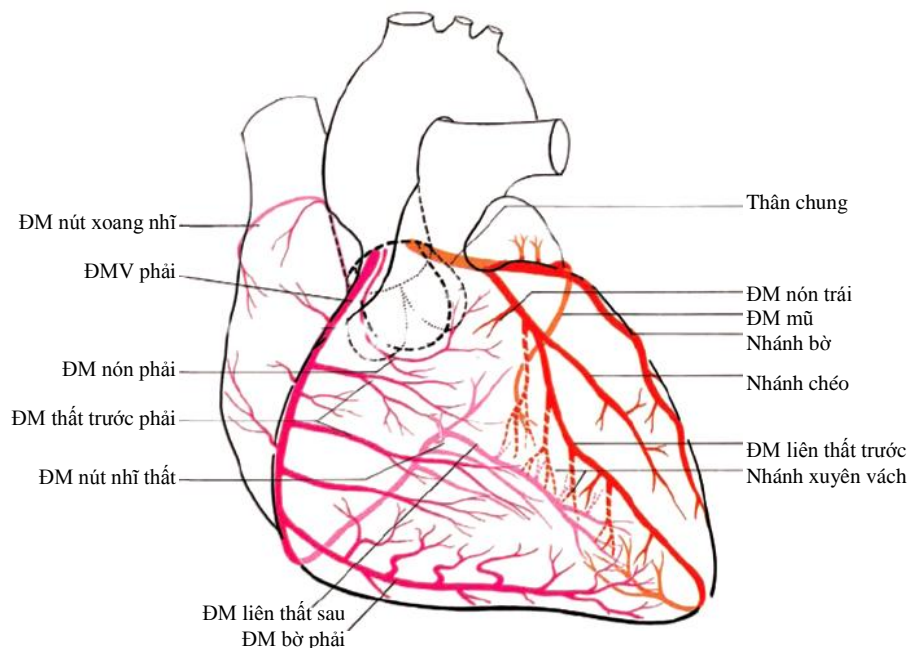
1.1. Định nghĩa

Chụp mạch vành là việc thực hiện một loạt các động tác bơm thuốc cản quang vào trong động mạch vành ở những tư thế nhìn chọn lọc của hệ thống máy X-quang có độ phân giải cao nhằm xác định tất cả các phần của tuần hoàn động mạch vành đến mức độ mạch máu nhỏ 0,3mm [2].

1.2. Giải phẫu động mạch vành

1.2.1. Thân chung động mạch vành trái [54]

Thân chung động mạch vành trái xuất phát từ phần trước của xoang vành trái. Thân chung có đường kính khoảng 3-6mm và có thể dài 10-15mm. Thân chung chạy đằng sau đường ra thất phải và thường chia thành động mạch liên thất trước và nhánh mũ. Hiếm khi, thân chung động mạch vành trái không có và lỗ động mạch liên thất trước và mũ gồm 2 lỗ riêng lẻ.



Hình 1.1. Hệ thống động mạch vành [40]

1.2.1.1. Động mạch liên thất trước [54]

Các nhánh chính của động mạch liên thất trước là nhánh xuyên vách và nhánh chéo. Các nhánh xuyên vách xuất phát từ động mạch liên thất trước với một góc khoảng 90° và đi xuyên vào vách liên thất. Có nhiều thay đổi về kích thước, số lượng và sự phân bố của các nhánh xuyên vách. Các nhánh xuyên vách liên kết với những nhánh vách từ động mạch liên thất sau của động mạch vành phải từ dưới hướng lên tạo thành một hệ thống tuần hoàn bàng hệ. Vách liên thất là vùng có nhiều mạch máu phân bố nhất của tim.

Các nhánh chéo của động mạch liên thất trước đi về phía trước bên của tim. Mặc dù tất cả bệnh nhân thường có một động mạch liên thất trước chạy trong rãnh liên thất trước và từ đó cho ra các nhánh chéo có kích thước và số lượng thay đổi. Khoảng 90% bệnh nhân có 1-3 nhánh chéo. Phải nghi ngờ là tắc nghẽn nhánh chéo khi thấy có vận động bất thường thành tim ở vùng trước bên mà không thấy nhánh chéo.

Trong 80% trường hợp, động mạch liên thất trước chạy đến mỏm tim và vòng xuống dưới vùng hoành của thất trái. Trong những trường hợp còn lại, động mạch liên thất trước không chạy đến vùng hoành mà kết thúc tại mỏm hoặc trước mỏm, trong trường hợp này nhánh liên thất sau của động mạch vành phải hoặc động mạch mũ có kích thước lớn và dài hơn bình thường và cung cấp máu cho vùng mỏm.

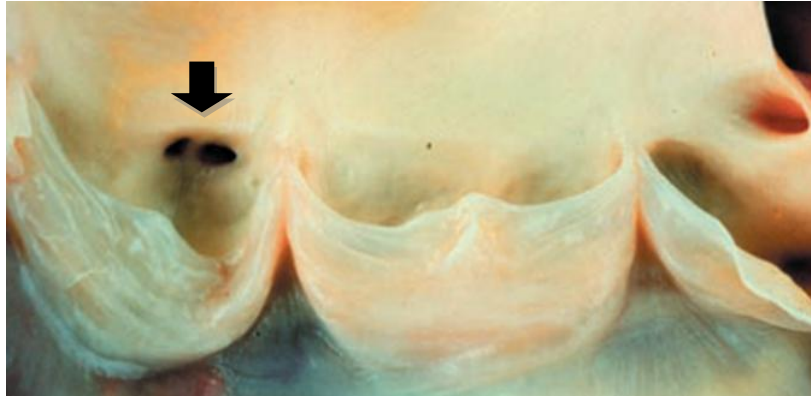
1.2.1.2. Động mạch mũ [54]

Động mạch mũ xuất phát từ thân chung động mạch vành và chạy trong rãnh nhĩ thất sau hướng về rãnh nhĩ thất dưới. Trong khoảng 15% trường hợp, động mạch mũ là động mạch ưu thế sẽ cho nhánh động mạch liên thất sau trái. Những trường hợp còn lại, phần xa của động mạch mũ thay đổi kích thước và chiều dài phụ thuộc vào các nhánh sau bên được cung cấp bởi đoạn xa của động mạch vành phải. Có 1-3 nhánh bờ xuất phát từ động mạch mũ đi xuống theo rãnh nhĩ thất để nuôi thành bên thất trái.

1.2.2. Động mạch vành phải [54]

Động mạch vành phải xuất phát từ xoang vành trước phải thấp hơn một chút so với lỗ động mạch vành trái. Động mạch vành phải chạy dọc rãnh nhĩ thất phải hướng đến chỗ tiếp nối (là điểm trên vùng hoành nơi giao của rãnh nhĩ thất trước, rãnh nhĩ thất sau và rãnh liên thất dưới).

Động mạch nón là nhánh đầu tiên của động mạch vành phải. Trong 50% trường hợp, động mạch nón xuất phát ngay tại lỗ hoặc cách đó vài milimét của động mạch vành phải. Những trường hợp còn lại, động mạch nón xuất phát từ lỗ riêng biệt không thuộc động mạch vành phải và lỗ xuất phát ở xoang vành phải ở trên một ít so với lỗ vành phải.



Hình 1.2. Lỗ động mạch vành phải và động mạch nón [40]

Nhánh thứ hai của động mạch vành phải là nhánh nút xoang-nhĩ. Nhánh nút xoang-nhĩ xuất phát từ động mạch vành phải trong <60% trường hợp, từ động mạch mũ <40% và phần còn lại ở cả hai động mạch trên.

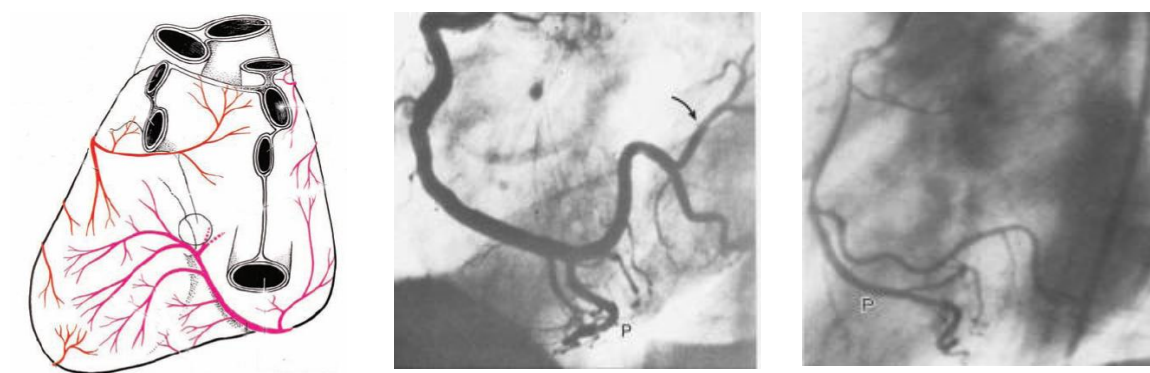
Phần giữa của động mạch vành phải cho ra một hoặc nhiều nhánh bờ với kích thước trung bình, cung cấp máu cho thành trước thất phải và có thể cung cấp tuần hoàn bàng hệ ở bệnh nhân bị tắc động mạch liên thất trước.

Động mạch vành phải kết thúc bởi động mạch liên thất sau và các nhánh sau-bên phải.

1.2.3. Động mạch vành ưu thế

1.2.3.1. Động mạch vành phải ưu thế [54]

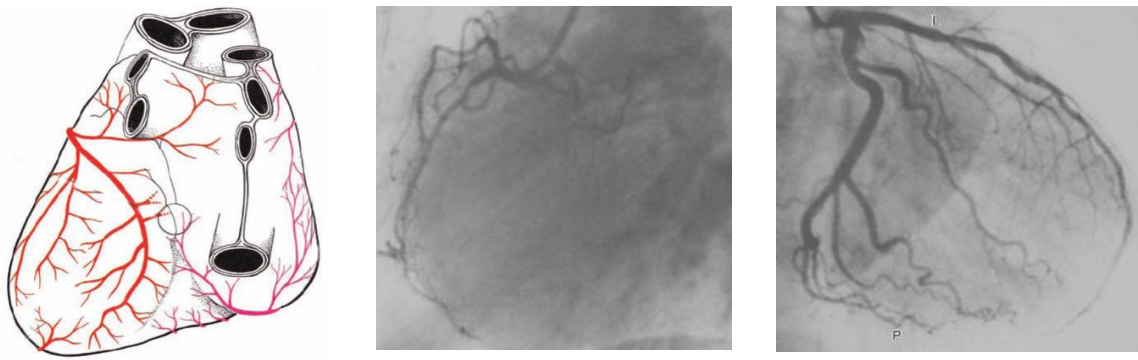
Trong 85% bệnh nhân có bệnh động mạch vành phải ưu thế, có nhánh liên thất sau và ít nhất một nhánh sau bên. Động mạch liên thất sau chạy theo rãnh liên thất sau và cho ra nhiều nhánh vách dưới, cung cấp máu cho phần thấp của vách liên thất và đan xen với các nhánh vách trên của động mạch liên thất trước. Sau khi cho ra động mạch liên thất sau, động mạch vành phải ưu thế tiếp tục đi đến chỗ tiếp nối (rãnh nhĩ thất và rãnh liên thất) cho ra nhánh nhĩ thất sau phải chạy dọc theo phần xa của rãnh nhĩ thất sau bên trái và kết thúc với một hoặc nhiều nhánh sau bên cung cấp máu cho vùng hoành thất trái.



Hình 1.3. Hệ thống động mạch vành phải ưu thế [40],[54]

1.2.3.2. Động mạch vành trái ưu thế [54]

Trong 8% trường hợp tuần hoàn động mạch vành là ưu thế trái, khi đó động mạch liên thất sau trái và nhánh sau bên của thất trái được cung cấp bởi đoạn xa của động mạch mũ. Trong trường hợp ưu thế trái thì động mạch vành phải rất nhỏ, kết thúc trước chỗ tiếp nối và không cung cấp máu cho cơ tim thất trái.



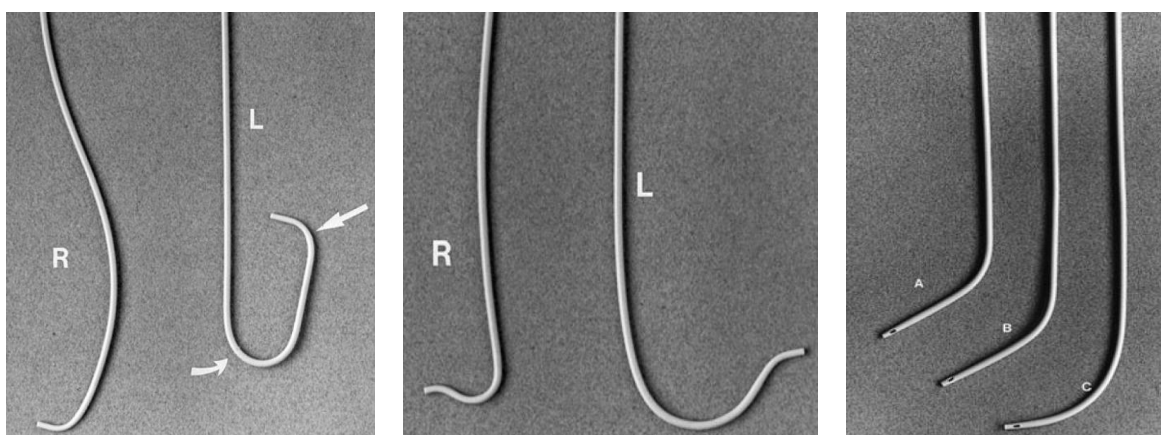
Hình 1.4. Hệ thống động mạch vành trái ưu thế [40],[54]

1.2.3.3. Ưu thế cân bằng [2]

Khoảng 7% là ưu thế cân bằng, động mạch vành phải cho nhánh liên thất sau và động mạch vành trái cho nhánh sau bên của thất trái.

1.3. Các loại catheter chụp động mạch vành

Có 3 loại catheter chụp động mạch vành thường dùng gồm catheter kiểu Judkins, Amplatz và Multipurpose (Nhiều mục đích). Có thể dùng catheter kiểu Judkins để chụp động mạch vành cho hơn 90% bệnh nhân, loại catheter này có hình dạng cũng đặc biệt và ở đầu chỉ có một lỗ và được làm nhỏ dần dần ở đầu catheter [2].



Kiểu Judkins

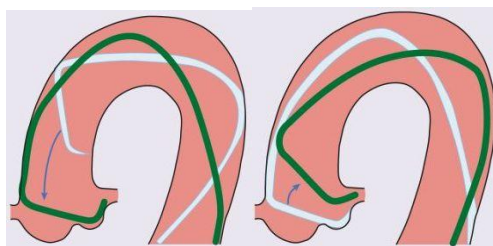
Kiểu Amplatz

Kiểu Multipurpose

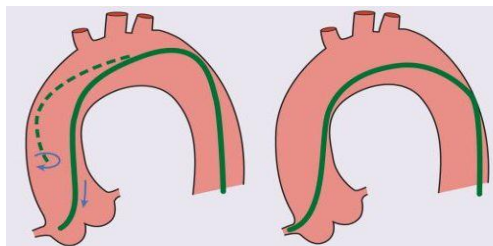
Hình 1.5. Các kiểu catheter chụp ĐMV [54]

Chụp động mạch vành bằng catheter Judkins

Vào lỗ ĐMV trái: Ở tư thế chéch trước trái, đẩy catheter theo guidewire cho đến động mạch chủ lên và rút guidewire. Đưa đầu catheter vào xoang vành trái và rút nhẹ catheter để vào lỗ ĐMV trái.



Vào lỗ ĐMV phải: Đưa đầu catheter đến chạm van động mạch chủ, sau đó vừa rút nhẹ lại vừa quay ngược chiều kim đồng hồ



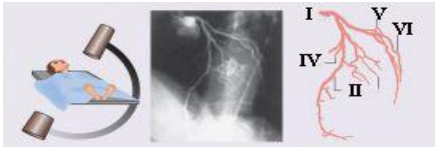
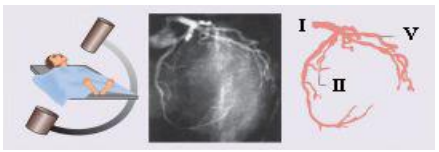

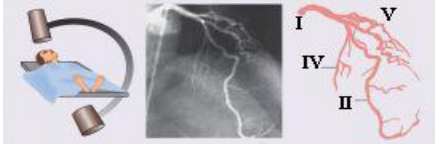
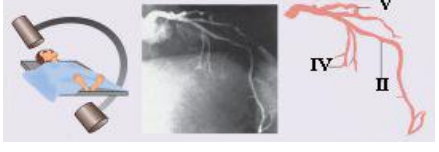

Hình 1.6. Chụp động mạch vành bằng catheter Judkins [54]

1.4. Danh pháp các góc độ chụp động mạch vành

Nguồn tia X luôn ở dưới bàn nằm bệnh nhân. Một đầu của cánh tay máy DSA luôn ở phía trước của bệnh nhân. Nguồn tia X và đầu của cánh tay máy luôn giữ tư thế bệnh nhân là trung tâm (ở giữa) [2].

Tư thế trước sau: đầu của cánh tay máy ở ngay trên phía trước ngực bệnh nhân. Tư thế nghiêng phải: đầu của cánh tay máy ở phía bên phải bệnh nhân. Tư thế nghiêng trái: đầu của cánh tay máy ở phía bên trái bệnh nhân. Tư thế chéch đầu: đầu của cánh tay máy ở phía trên đầu bệnh nhân. Tư thế chéch chân: đầu của cánh tay máy ở phía dưới chân bệnh nhân [2]. Một tư thế chụp có thể kết hợp hai góc độ hoặc chỉ một góc độ mà thôi.

Các góc độ chụp động mạch vành

| | |
|---|--|
|  | <p>Nghiêng trái 60° và chếch đầu 20°: nhìn rõ lỗ và đoạn xa thân chung, đoạn giữa và đoạn xa của liên thất trước, nhánh xuyên vách, nhánh chéo, đoạn gần động mạch mũ và nhánh bờ trên.</p> |
|  | <p>Nghiêng trái 60° và chếch chân 25°: nhìn rõ đoạn xa thân chung và đoạn gần động mạch liên thất trước và mũ.</p> |
|  | <p>Trước sau và chếch chân 20°: nhìn rõ đoạn xa thân chung và đoạn gần động mạch liên thất trước và mũ.</p> |
|  | <p>Trước sau và chếch đầu 20°: nhìn rõ đoạn giữa động mạch liên thất trước và những nhánh xuyên vách.</p> |
|  | <p>Nghiêng phải 30° và chếch đầu 20°: nhìn rõ toàn bộ động mạch liên thất trước, nhánh xuyên vách và nhánh chéo.</p> |
|  | <p>Nghiêng phải 30° và chếch chân 25°: nhìn rõ động mạch mũ và các nhánh bờ</p> |

Bảng 1.1. Các góc độ chụp động mạch vành trái [54]

I: Thân chung

II: ĐM liên thất trước

III: Nhánh chéo

IV: Nhánh xuyên vách

V: ĐM mũ

VI: Nhánh bờ

| | |
|--|--|
| | <p>Nghiêng trái 60°: nhìn rõ đoạn gần và giữa động mạch vành phải, các nhánh bờ và nhánh sau thất trái.</p> |
| | <p>Nghiêng trái 60° và chéch đầu 25°: nhìn rõ đoạn giữa động mạch vành phải và động mạch liên thất sau.</p> |
| | <p>Nghiêng phải 30°: nhìn rõ đoạn giữa động mạch vành phải, nhánh nón và động mạch liên thất sau.</p> |
| <p align="center">Bảng 1.2. Các góc độ chụp động mạch vành phải [54]</p> <p>1: ĐMV phải 2: Nhánh sau thất trái 3: ĐM liên thất sau 4: Nhánh bờ 5: Nhánh nón</p> | |

1.5. Đánh giá bất thường về hệ động mạch vành

1.5.1. Đánh giá mức độ hẹp tổn thương động mạch vành

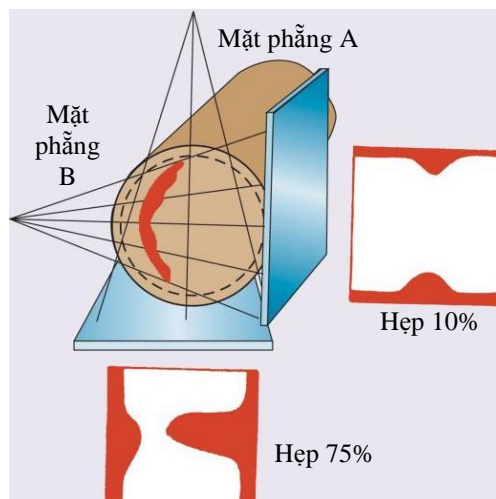
Đánh giá mức độ hẹp của tổn thương một cách chính xác thì phải có hình ảnh chụp mạch vành không bị sai nhiễu như bị ngăn đi hoặc bị chồng ảnh từ những mạch máu khác. Vì tổn thương có thể lệch tâm nên cần thiết phải chụp động mạch vành ở nhiều tư thế khác nhau mới có thể đánh giá chính xác được [2]. Thường cần phải đánh giá trên hai góc chụp vuông góc nhau để tránh nhầm lẫn trong trường hợp hẹp lệch tâm [6], [54] (Hình 1.7).

Các nghiên cứu cho thấy rằng một đoạn tổn thương hẹp 50% đường kính động mạch thì tiết diện ngang đã giảm 75% và được xem là có ý nghĩa huyết động. Với mức độ hẹp này thì trữ lượng dòng mạch vành đã giảm đi từ 3-4 lần bình thường. Hẹp 75% đường kính (90% tiết diện ngang) thì không làm tăng dòng mạch vành trên mức độ lúc nghỉ. Một tổn thương hẹp 90%

đường kính thì hiếm khi dòng máu động mạch vành vẫn bình thường (TIMI-1 hoặc 2, hiếm khi TIMI-3) [2].

Trong thực hành lâm sàng, mức độ hẹp của tổn thương động mạch vành được đánh giá bằng mắt qua chụp động mạch vành. Khi so sánh giữa đánh giá bằng mắt thường và bằng hệ thống đánh giá mạch máu điện toán có sẵn ở mỗi hệ thống máy Chụp mạch máu kỹ thuật số (DSA: Digital Subtraction Angiography) thì thấy rằng đánh giá bằng mắt thường luôn ước lượng nhiều hơn khoảng 20% độ hẹp [2].

Trong đánh giá tổn thương động mạch vành cũng cần xét đến tình trạng lệch tâm, loét, huyết khối và canxi hóa.



Hình 1.7. Các góc chụp khác nhau cho hình ảnh hẹp khác nhau khi có hẹp lệch tâm [54]

Mức độ hẹp thường được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm (%) độ hẹp so với động mạch vành bình thường ngay trước gần chỗ hẹp [4],[6].

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

Gọi là hẹp đáng kể khi mức hẹp >70% ở động mạch vành phải, động mạch liên thất trước và nhánh mũ, và hẹp >50% ở thân chung động mạch vành trái. Có thể đánh giá mức độ hẹp như:

0: Động mạch vành bình thường

1: Thành động mạch vành không đều, nhưng không hẹp khẩu kính

2: Hẹp không có ý nghĩa khi hẹp khẩu kính <50%


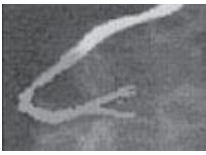


3: Hẹp có ý nghĩa khi hẹp khẩu kính từ 50-75%

4: Hẹp khít khi hẹp khẩu kính từ 75-95%

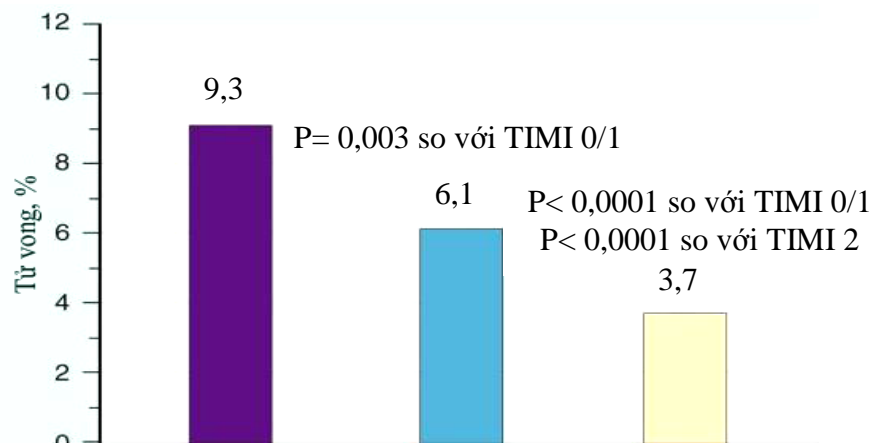
5: Hẹp rất khít gần như toàn bộ khẩu kính từ 95-100%, kèm ứ đọng thuốc cản quang trước chỗ hẹp.

6: Tắc hoàn toàn

1.5.2. Phân loại dòng chảy chất cản quang trong động mạch vành (theo TIMI) [4],[54]

| Loại TIMI | Tính chất |
|---|---|
| 3  | Thuốc cản quang chảy tự do và ngấm đều nhanh hệ thống động mạch vành 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 động mạch vành, vẫn lấp đầy động mạch vành |
| 1  | Chỉ có một lượng nhỏ thuốc cản quang qua được chỗ hẹp đến đoạn xa sau nơi tổn thương, không lấp đầy động mạch vành và chậm chạp |
| 0  | Không có cản quang qua chỗ hẹp đến đoạn xa (tắc hoàn toàn hoặc không hồi lưu) |

Phân độ TIMI giúp tiên lượng bệnh, có sự liên quan giữa độ TIMI và tử vong, TIMI càng thấp tử vong càng cao [16].



Biểu đồ 1.2. Tương quan giữa dòng chảy TIMI và tử vong [16]

1.5.3. Phân loại tổn thương động mạch vành

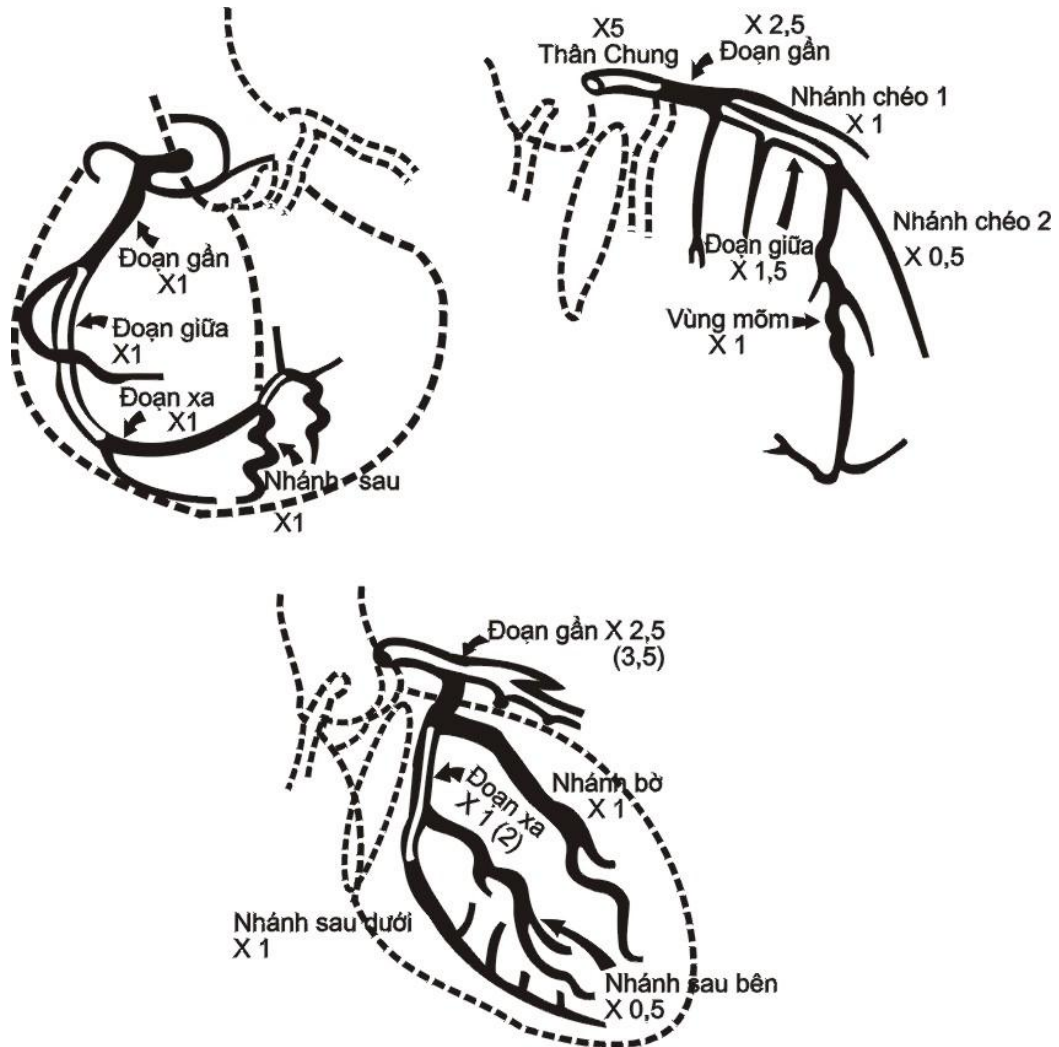
Theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ, phân chia thành 3 kiểu tổn thương động mạch vành [2],[17]

Bảng 1.3. Các kiểu tổn thương động mạch vành

| | | |
|--|--|--|
| <p>Kiểu A</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thành công cao >85% ▪ Nguy cơ thấp | <ul style="list-style-type: none"> - Hẹp ngắn <1cm - Đồng tâm - Vượt qua dễ dàng - Gập góc <45° - Bờ trơn láng | <ul style="list-style-type: none"> - Canxi hóa ít hoặc không có - Không tắc hoàn toàn - Không hẹp lỗ - Không ảnh hưởng đến các nhánh bên lớn - Không có huyết khối |
| <p>Kiểu B1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thành công trung bình (60-85%) ▪ Nguy cơ trung bình <p>B2 (≥ 2 yếu tố)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Hẹp hình ống 1-2 cm - Lệch tâm - Xoắn vặn vừa phải ở đoạn gần - Gập góc 45-90° - Bờ nhám nhỏ | <ul style="list-style-type: none"> - Canxi hóa trung bình hoặc nặng - Tắc hoàn toàn <3 tháng - Hẹp lỗ - Tổn thương ở chỗ chia đôi, cần phải có 2 guidewire - Có vùi huyết khối |
| <p>Kiểu C</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thành công thấp <60% ▪ Nguy cơ cao | <ul style="list-style-type: none"> - Hẹp lan tỏa >2cm - Xoắn vặn nhiều ở đoạn gần - Gập góc >90° - Tắc hoàn toàn >3 tháng | <ul style="list-style-type: none"> - Không thể bảo vệ nhánh bên lớn - Tổn thương ở mảnh ghép tĩnh mạch bị thoái hóa và mủn |

1.5.4. Phân độ nặng của tổn thương động mạch vành theo điểm Gensini

Hệ thống thang chỉ số Gensini được xếp hạng thứ tự dựa trên mức độ hẹp nặng ở 11 đoạn động mạch vành (biến thiên điểm từ 0-72 điểm) [4],[54].



Hình 1.8. Hệ thống thang chỉ số Gensini [4]

Giảm khẩu kính

25% : 1 điểm

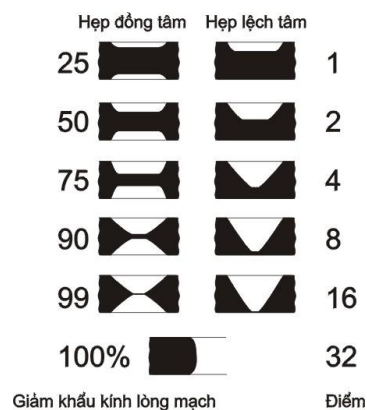
50% : 2 điểm

75% : 4 điểm

90% : 8 điểm

99% : 16 điểm

100% : 32 điểm



Bảng 1.4. Chỉ số Gensini

| Vị trí động mạch | Tính hệ số |
|--|-------------------|
| Thân chung ĐMV | 5 |
| Động mạch liên thất trước | |
| Đoạn gần | 2,5 |
| Đoạn xa | 1,5 |
| Vùng mồm | 1 |
| Nhánh chéo 1 | 1 |
| Nhánh chéo 2 | 0,5 |
| Động mạch mũ | |
| Đoạn gần | 2,5 (3,5) |
| Đoạn xa | 1 (2) |
| Nhánh bờ | 1 |
| Nhánh sau dưới | 1 |
| Nhánh sau bên | 0,5 |
| Động mạch vành phải | 1 |
| Độ nặng tổn thương = \sum (số điểm tổn thương x hệ số) | |

1.6. Các tiêu chuẩn can thiệp động mạch vành qua da thành công

1.6.1. Thành công về mặt chụp mạch

Thành công về mặt chụp mạch khi sau thủ thuật làm rộng lòng mạch tại vị trí can thiệp với đường kính hẹp tối thiểu giảm đi còn <20% và dòng chảy trong ĐMV đạt mức độ TIMI-3 [3].

Phương pháp điều trị tái tưới máu là chiến lược điều trị tốt nhất hiện nay ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên. Can thiệp động mạch vành qua da tiên phát được thực hiện nhanh chóng bởi đội ngũ kinh nghiệm có hiệu quả tốt hơn so với điều trị bằng tiêu sợi huyết ở bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên. Can thiệp động mạch vành qua da tiên phát phục hồi dòng chảy bình thường của những động mạch vành bị tắc trong hơn 90% trường hợp, nhưng hiện tượng “không dòng chảy” có thể xảy ra ở một số trường hợp. Bởi vì, hiện tượng “không dòng chảy” liên quan với kết cục xấu ngắn hạn và lâu dài, nguy cơ của các biến cố chính có thể tăng gấp 10 lần so với nhóm chứng.

Hiện tượng “không dòng chảy” sau can thiệp động mạch vành qua da ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim để mô tả tình trạng tắc nghẽn mạch máu nhỏ và giảm lưu lượng máu cơ tim sau khai thông động mạch vành tắc nghẽn [25],[45]. Biểu hiện lâm sàng với triệu chứng đau thắt ngực và đoạn ST chênh lên sau can thiệp. Nguy cơ của hiện tượng “không dòng chảy” gồm [45]: (1) Biến chứng sớm sau NMCT (rối loạn nhịp, tràn dịch màng ngoài tim, chèn ép tim, suy tim sung huyết sớm), (2) Tái cấu trúc thất trái, (3) Suy tim phải nhập viện và (4) Tử vong.

Hiện tượng “không dòng chảy” sau can thiệp động mạch vành qua da có thể do kết hợp 4 cơ chế bệnh sinh [25],[45] sau: (1) Thuyên tắc do huyết khối xơ vữa ở đoạn xa, (2) Tổn thương do thiếu máu cơ tim, (3) Tổn thương do tái tưới máu và (4) Tính miễn cảm của động mạch vành nhỏ đối với tổn thương. Hiện tượng “không dòng chảy” có thể được đánh giá trong quá trình can thiệp động mạch vành qua da bằng phân độ dòng chảy TIMI và phân độ tưới máu cơ tim (MBG: myocardial blush grade) và cũng có thể xác định tốt bằng siêu âm tim cản quang và chụp cộng hưởng từ cản quang.

1.6.2. Thành công về mặt thủ thuật

Thành công về mặt thủ thuật đạt được khi bệnh nhân thành công về mặt chụp mạch và không bị biến chứng nặng trong thời gian nằm viện (tử vong, NMCT, bắt cầu nối chủ-vành cấp cứu) [3].

Mặc dù phẫu thuật bắc cầu nối chủ-vành cấp cứu và tử vong dễ xác định trên lâm sàng, việc xác định NMCT liên quan đến thủ thuật còn tranh cãi. Sự xuất hiện sóng Q mới và tăng men CK thường được sử dụng. Tuy nhiên tăng men tim một cách đáng kể mà không có sóng Q thì vẫn còn tranh cãi. Một số nghiên cứu cho thấy, NMCT không sóng Q với men CK-MB tăng 3-5 lần giới hạn cao của bình thường. Do vậy, tăng men CK-MB một cách đáng kể mà không có sóng Q được cho là có giá trị chẩn đoán cao biến chứng của thủ thuật.

Troponin T và I có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn CK-MB, hiện nay đã được đưa vào để đánh giá diện cơ tim bị hoại tử. Tuy nhiên tiêu chuẩn tiên lượng sau can thiệp ĐMV qua da dựa trên troponin T và I vẫn chưa được đưa ra [3].

Định lượng CK-MB nên được tiến hành cho các bệnh nhân có triệu chứng gợi ý NMCT sau thủ thuật hoặc ở bệnh nhân có tắc mạch sau can thiệp, tắc nhánh bên lớn, có dòng chảy chậm trong ĐMV sau can thiệp. Các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng gợi ý NMCT, có CK-MB tăng gấp >3 lần giới hạn cao của bình thường được coi là NMCT trên lâm sàng.

1.6.3. Thành công về mặt lâm sàng

Thành công về mặt lâm sàng sớm bao gồm thành công về mặt chụp mạch và thành công về mặt thủ thuật cùng với giảm triệu chứng và/hoặc dấu hiệu thiếu máu cơ tim khi bệnh nhân hồi phục sau thủ thuật.

Thành công về mặt lâm sàng dài hạn khi kết quả thành công về mặt lâm sàng sớm tiếp tục được duy trì và kéo dài, bệnh nhân không có triệu chứng

thiếu máu cơ tim trên 6 tháng sau thủ thuật. Tái hẹp là nguyên nhân chủ yếu làm ảnh hưởng đến thành công về mặt lâm sàng dài hạn [3].

2. NỒNG ĐỘ CỦA NT-proBNP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN ĐAU THẮT NGỰC ỔN ĐỊNH

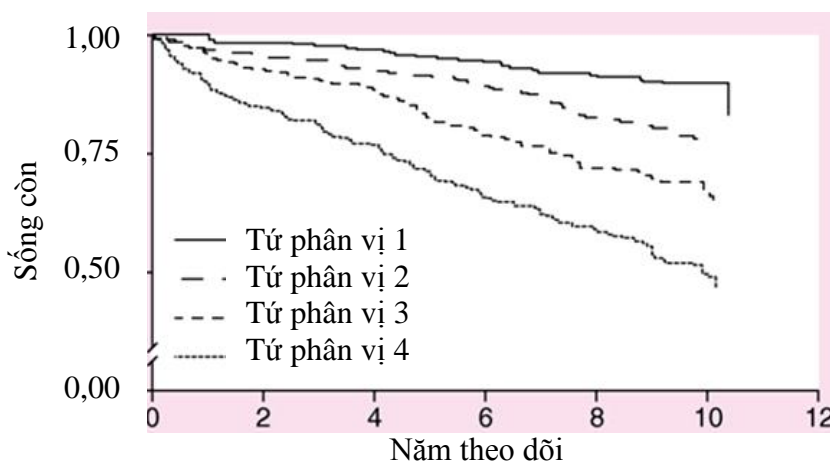
Các peptide thải natri niệu (BNP và NT-proBNP) được phóng thích nhanh chóng sau tổn thương thiếu máu cơ tim cấp [31],[49],[55],[62]. Nồng độ NT-proBNP tăng sau thiếu máu cơ tim có lẽ do nhiều yếu tố khác nhau. Thiếu máu cơ tim gây ra tăng tình trạng căng giãn của tế bào cơ tim, dẫn đến rối loạn chức năng tâm thu và/hoặc tâm trương thất trái là tác nhân quan trọng gây phóng thích NT-proBNP huyết thanh [31],[38],[49],[62].

Ngoài ra, thiếu máu cơ tim và giảm oxy tế bào cũng kích thích sản xuất NT-proBNP huyết thanh. Những yếu tố khác trong thiếu máu cơ tim bao gồm tăng tần số tim, những cytokin tiền viêm và nội tiết tố thần kinh như co mạch, chống bài niệu, phì đại và tăng sinh tế bào cũng gây kích thích tổng hợp NT-proBNP [18],[36],[38],[49]. Hơn nữa, thiếu máu cơ tim gây hoạt hóa biểu thị gen BNP tim dẫn đến tiết ra nồng độ NT-proBNP [38],[49],[55].

2.1. NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong

Những giả thuyết cơ sở khoa học về nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan đến các biến cố ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định qua những nghiên cứu cho thấy bằng chứng rằng thiếu máu cơ tim là yếu tố kích thích mạnh mẽ đến phóng thích peptide thải natri, mối liên quan giữa độ nặng tổn thương động mạch vành và nồng độ NT-proBNP huyết thanh và NT-proBNP là yếu tố tiên đoán suy tim và hội chứng vành cấp ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định. Gần đây, nhiều nghiên cứu chứng minh mối liên quan chặt chẽ và độc lập giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh động mạch vành [7],[33],[42],[51],[52],[56].

Nghiên cứu ở Đan Mạch trên 1034 bệnh nhân có triệu chứng hoặc dấu hiệu bệnh động mạch vành, Kragelund và cộng sự chứng minh liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tử vong trong vòng 9 năm [33]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng 169 pg/ml (63-456 pg/ml) ở 1034 bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở nhóm sống sót thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm tử vong (120 pg/ml: 50-318 so với 386 pg/ml: 146-897, $p < 0,0001$). Mặc dù, nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan đến các yếu tố nguy cơ như tuổi, tiền sử nhồi máu cơ tim, giảm chức năng tâm thu, tăng áp lực đổ đầy thất trái, giảm chức năng thận, đái tháo đường và tổn thương hẹp động mạch vành. Nghiên cứu cho thấy mối liên quan chắc chắn và độc lập giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh (nhóm 1: < 64 ng/L, nhóm 2: 64-169 ng/L, nhóm 3: 170-455 ng/L và nhóm 4: > 455) và tử vong chung sau khi chỉnh lý các yếu tố nguy cơ này (Biểu đồ 2.1).



Biểu đồ 2.1. Tỷ lệ sống còn phân theo tứ phân vị của NT-proBNP [33]

Các yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định gồm NT-proBNP, tuổi, đái tháo đường, hút thuốc lá, phân suất tổng máu thất trái và nghi ngờ suy tim (Bảng 2.1.) [33].

Bảng 2.1. Tỷ số rủi ro tử vong trong mô hình đa biến ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định [33]

| Biến cố | NT-proBNP | |
|---------------------------------------|---------------|---------|
| | HR (95%CI) | p |
| NT-proBNP (cao nhất so với thấp nhất) | 2,4 (1,5-4,0) | < 0,001 |
| Tuổi (tăng 10 tuổi) | 1,6 (1,4-1,9) | < 0,001 |
| Đái tháo đường | 1,7 (1,3-2,2) | < 0,001 |
| Hút thuốc lá | 1,6 (1,2-2,0) | < 0,001 |
| Phân suất tổng máu (giảm 10%) | 1,2 (1,1-1,4) | < 0,001 |
| Suy tim | 1,8 (1,4-2,4) | < 0,001 |

Nghiên cứu trên 1059 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được chẩn đoán dựa trên chụp động mạch vành hẹp >50% và có chỉ định đặt stent động mạch vành. Tỷ lệ tử vong trong 5 năm tương ứng theo từng nhóm tứ phân vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh (10,2-<120,6 ng/L; 120,6-<301,7 ng/L; 301,7-<808,4 ng/L và 808,4-35000 ng/L) là 4,7% - 7,8% - 11,4% và 32,7% ($p < 0,001$) [42]. Nguy cơ tử vong tim mạch ở nhóm tứ phân vị cao nhất nhiều hơn so với nhóm tứ phân vị thấp nhất (HR= 5,98; 95%CI= 1,55-23,13). Trong số 94% bệnh nhân được theo dõi 3 năm, nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 271 ng/L (113,0-635,4 ng/L) ở nhóm sống sót và 1254 ng/L (398,5-2249,8 ng/L) ở nhóm tử vong.

Richards và cộng sự chứng minh mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và kết cục sau 12 tháng ở 1049 bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim ổn định [56]. Tác giả đưa ra kết luận về mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với các yếu tố nguy cơ chính như chức năng

tâm thu, tuổi và chức năng thận và NT-proBNP là yếu tố tiên đoán độc lập với tử vong chung hoặc suy tim.

2.2. NT-proBNP là yếu tố tiên đoán các biến cố tim mạch chính

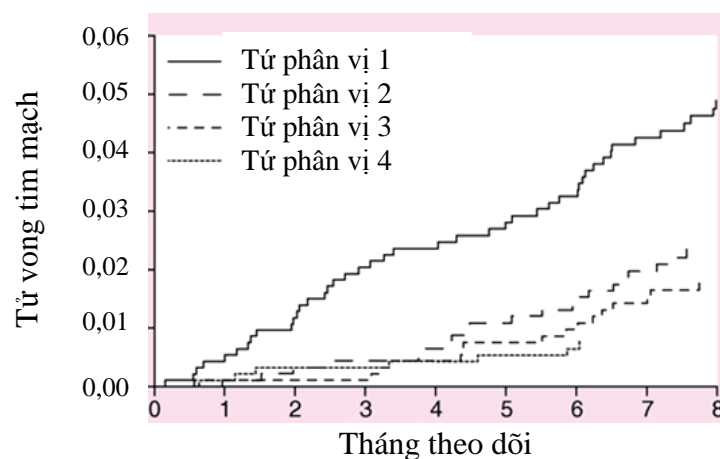
Mặc dù có nhiều nghiên cứu chứng minh mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với tử vong ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định [33], [42], [56]. Tuy nhiên cho đến nay những bằng chứng về mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với các biến cố tim mạch chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy và suy tim) còn thiếu.

Trong nghiên cứu HOPE, liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tần suất nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc tử vong tim mạch được nghiên cứu. Trong 3199 bệnh nhân có 86% chẩn đoán bệnh động mạch vành trước đó và theo dõi trong 4,5 năm [8]. Kết quả: 501 bệnh nhân có ít nhất 1 trong 3 biến cố chính, nồng độ NT-proBNP là yếu tố tiên đoán độc lập và mạnh mẽ với các biến cố tim mạch chính sau khi chỉnh lý các yếu tố nguy cơ. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh được chia thành 3 nhóm: tỉ số nguy cơ biến cố tim mạch chính ở nhóm NT-proBNP tăng cao gấp 2,3 lần (95% CI: 1,8-3,4) so với nhóm NT-proBNP thấp. NT-proBNP là yếu tố dự báo có ý nghĩa về biến cố nhồi máu cơ tim (HR= 2,6; 95%CI: 1,9-3,4) nhưng không tiên đoán chính xác biến cố đột quy.

Trong nghiên cứu trên 987 bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định và theo dõi trong 3,7 năm có 256 bệnh nhân có biến cố tim mạch hoặc tử vong [7]. Nghiên cứu cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và các biến cố tim mạch sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ khác như phân suất tống máu và rối loạn chức năng tâm trương, vùng thiếu máu cơ tim và khả năng gắng sức trên siêu âm tim. Nồng độ NT-proBNP là yếu tố độc lập tiên đoán tần suất tử vong tim mạch và suy tim nhưng trái lại không liên quan đến biến cố nhồi máu cơ tim và đột quy.

Trong thử nghiệm PEACE, định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh trên 3761 bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định và chức năng thất trái còn bảo tồn (EF >40%). Tất cả bệnh nhân được theo dõi trong 4,8 năm: 127 bệnh nhân tử vong do tim mạch, 104 suy tim hoặc tử vong do suy tim, 241 nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do NMCT và 86 đột quy hoặc tử vong do đột quy. Giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định là 139,3 pg/ml (71,3-272,1 pg/ml) [52]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân như phân suất tổng máu thất trái ($r = -0,18$; $p < 0,001$), độ lọc cầu thận ($r = -0,22$; $p < 0,001$), chỉ số khối cơ thể ($r = -0,12$; $p < 0,001$) và huyết áp tâm thu ($r = 0,15$; $p < 0,001$).

Nghiên cứu PEACE nhằm giải thích một số câu hỏi: (1) NT-proBNP có cung cấp thông tin tiên đoán độc lập ở những bệnh nhân bệnh động mạch vành nguy cơ thấp không có rối loạn chức năng tâm thu và triệu chứng suy tim trên lâm sàng, (2) Mọi liên quan giữa NT-proBNP và tử vong tim mạch có thể giải thích do khả năng tiên đoán suy tim hoặc các biến cố thiếu máu động mạch vành hay đột quy, giá trị dự đoán của NT-proBNP tốt hơn các yếu tố nguy cơ cổ điển [52].



Biểu đồ 2.2. Liên quan giữa NT-proBNP và tử vong tim mạch [52]

Bảng 2.2. Liên quan giữa NT-proBNP và các biến cố tim mạch [52]

| Biến cố | NT-proBNP | |
|------------------|------------------|---------|
| | HR (95%CI) | p |
| Tử vong tim mạch | 1,69 (1,38-2,07) | < 0,001 |
| Nhồi máu cơ tim | 1,02 (0,87-1,19) | 0,84 |
| Suy tim | 2,35 (1,86-2,98) | < 0,001 |
| Đột quỵ | 1,63 (1,26-2,12) | < 0,001 |

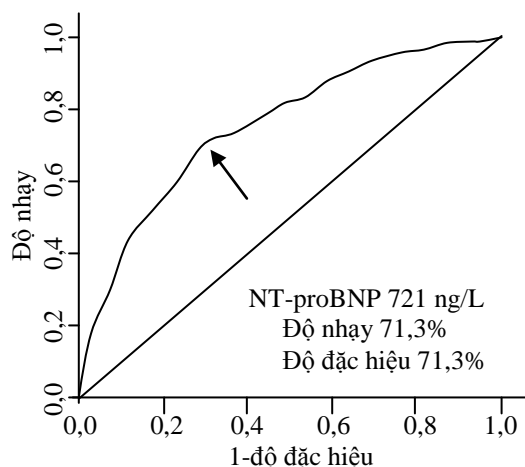
2.3. Ngưỡng giá trị của NT-proBNP tiên đoán các biến cố tim mạch

Xác định ngưỡng giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh tiên đoán nguy cơ biến cố ở những bệnh nhân bệnh động mạch vành là điều mơ ước. Điểm cắt nồng độ BNP huyết thanh ở bệnh nhân khó thở là 100 pg/ml. Theo tổ chức thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ, điểm cắt nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở người khỏe mạnh là 125 pg/ml (<75 tuổi) và 450 pg/ml (\geq 75 tuổi).

Hiện nay, điểm cắt nồng độ NT-proBNP huyết thanh để xác định nguy cơ biến cố ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định vẫn chưa thống nhất. Tuy nhiên, giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong các nghiên cứu đề xuất là 302 pg/ml trong nghiên cứu của Ndrepepa [42], 169 pg/ml trong nghiên cứu của Kragelund [33], 131 pg/ml trong nghiên cứu phụ CREDO [60] và 127 pg/ml ở nam hoặc 196 pg/ml ở nữ trong thử nghiệm PEACE [52].

Theo dõi tỷ lệ tử vong trong vòng 3,6 năm trên 1552 bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định hoặc hội chứng vành cấp không ST chênh lên, số bệnh nhân tử vong ở nhóm NT-proBNP \leq 721 ng/L là 49 bệnh nhân và 122 bệnh nhân ở nhóm NT-proBNP >721 ng/L (6,6% so với 29,5%; OR= 5,2; p<0,001) [43]. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ NT-proBNP ở bệnh

nhân bệnh động mạch vành là 721 ng/L (độ nhạy 71,3% và độ đặc hiệu 71,3%) [43].



Biểu đồ 2.3. Nồng độ NT-proBNP tiên lượng bệnh động mạch vành [43]

Nguỡng giá trị nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định tiên đoán các biến cố tim mạch được khuyến cáo là 250 pg/ml [47].

3. LIÊN QUAN GIỮA NT-proBNP VÀ ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH HẸP

3.1. Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong dự đoán tổn thương động mạch vành hẹp

Trong thực hành lâm sàng hiện nay, phương pháp chụp động mạch vành để đánh giá mức độ hẹp động mạch vành là phương pháp tốt và phổ biến nhất. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng chứng minh vai trò dự đoán tổn thương động mạch vành hẹp bởi các chất chỉ điểm sinh học khác như CRP và số lượng bạch cầu. Nồng độ hs-CRP $\geq 1,15$ mg/L và số lượng bạch cầu $\geq 8100/\mu\text{L}$ có giá trị dự báo tổn thương động mạch vành (OR= 6,19; 95% CI: 2,19-17,51; p= 0,0006 và OR=5,17; 95% CI: 1,89-14,08; p= 0,0013) [1]. Giá trị nồng độ peptide thải natri niệu giúp dự báo tổn thương động mạch vành hẹp như thế nào?

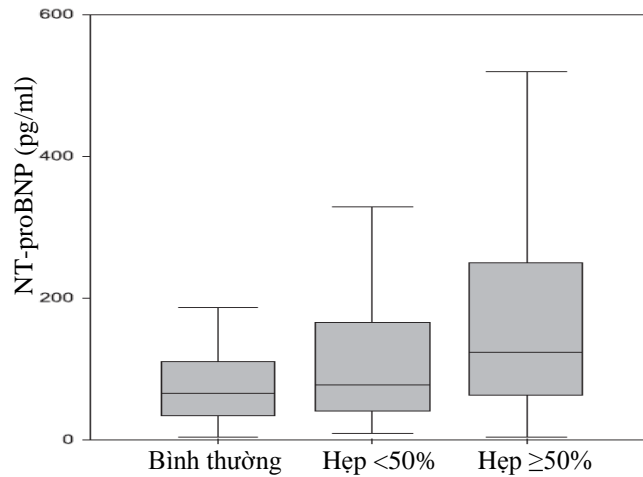
Nghiên cứu trên 879 bệnh nhân chụp động mạch vành, trong đó 684 bệnh nhân có tổn thương động mạch vành hẹp >50% (385 đau thắt ngực ổn định, 108 ĐTNKÔĐ và 191 NMCT cấp) và 195 trường hợp chứng. Giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP ở nhóm bệnh động mạch vành hẹp cao hơn so với nhóm chứng (474,5 pg/ml so với 117,0 pg/ml; $p < 0,001$) [41].

Tương tự, kết quả nghiên cứu trên 848 bệnh nhân chụp động mạch vành và chẩn đoán bệnh động mạch vành khi đường kính động mạch vành hẹp $\geq 70\%$, cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở nhóm bệnh động mạch vành là 197,7 ng/L so với nhóm chứng 128,5 ng/L ($p = 0,01$) [53]. Nồng độ NT-proBNP liên quan đến mức độ tổn thương động mạch vành.

Thử nghiệm TACTICS TIMI-18 trên 2220 bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCT không có ST chênh lên, trong đó 276 bệnh nhân được định lượng nồng độ BNP huyết thanh và chụp động mạch vành. Mức nồng độ BNP >80 pg/ml liên quan chặt chẽ với mức độ hẹp động mạch vành thủ phạm (hẹp 76% so với 68%, $p = 0,004$) [57].

Khảo sát 781 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh động mạch vành, trong đó kết quả chụp động mạch vành gồm 516 (66%) bệnh nhân có tổn thương hẹp động mạch vành $\geq 50\%$, 133 (17%) tổn thương hẹp <50% và 132 (17%) động mạch vành bình thường. Kết quả: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm hẹp ĐMV có ý nghĩa so với hẹp ĐMV không có ý nghĩa hoặc nhóm ĐMV bình thường (95% CI: 63-251, 41-165, 34-110 pg/ml, $p < 0,001$) [64].

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh giúp tiên đoán tốt bệnh động mạch vành có ý nghĩa. Diện tích dưới đường cong là 0,72 (0,67-0,76; $p < 0,001$) ở nam và 0,71 (0,65-0,78; $p < 0,001$) ở nữ với ngưỡng giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh để chẩn đoán bệnh động mạch vành là 85pg/ml ở nam và 165 pg/ml ở nữ [64]. Ngưỡng giá trị điểm cắt này được tìm ra trên nhóm bệnh nhân có chức năng thất trái bình thường, tuổi trung bình 60 tuổi và độ lọc cầu thận >60 ml/phút và không nên áp dụng cho những đối tượng khác.

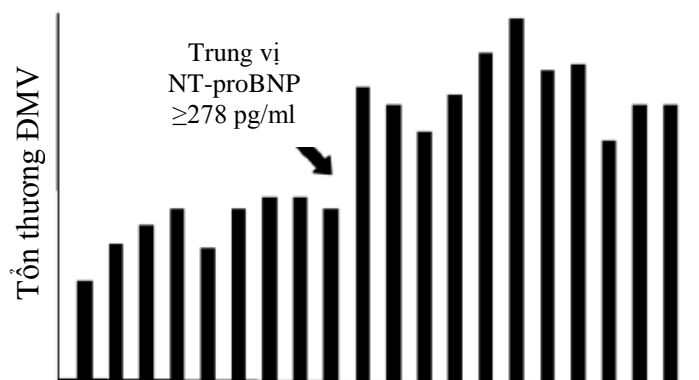


Biểu đồ 3.1. Nồng độ NT-proBNP giữa 3 nhóm chụp ĐMV [64]

Nghiên cứu 1034 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định cho thấy nồng độ NT-proBNP ≥ 125 pg/mL dự báo tổn thương động mạch vành (hẹp $>70\%$) với độ nhạy là 0,61 và độ đặc hiệu là 0,6 [34].

Nghiên cứu 94 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và phân suất tổng máu $>45\%$ cho thấy điểm cắt nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 214 pg/ml có giá trị tiên đoán tổn thương động mạch vành (độ nhạy 55% và độ đặc hiệu 83%) và nguy cơ tổn thương động mạch vành là 1,72 lần (95%CI: 1,19-2,47; $p=0,003$) [63].

Điểm cắt trung vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh tiên đoán tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng vành cấp không có ST chênh lên là 278 pg/ml (Biểu đồ 3.2) [14].



Biểu đồ 3.2. Tổn thương ĐMV theo mức NT-proBNP [14]

Phân tích mô hình hồi qui đa biến các yếu tố (NT-proBNP >278,7 pg/ml, troponin T >0,03 ng/ml, đoạn ST chênh xuống $\geq 0,5$ mV, hs-CRP >3 mg/L, myoglobin dương tính, đau thắt ngực nặng >2 cơn/24 giờ và đái tháo đường) giúp tiên đoán tổn thương động mạch vành [14]. Nồng độ NT-proBNP >278,2 pg/ml và Troponin T >0,03 ng/ml là những yếu tố độc lập góp phần tiên đoán tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân hội chứng vành cấp không có ST chênh lên (Bảng 3.1).

| Bảng 3.1. Các yếu tố nguy cơ góp phần tiên đoán tổn thương ĐMV [14] | | | |
|--|-----------|---------------------------|----------|
| Yếu tố [14] | OR | Khoảng tin cậy 95% | p |
| NT-proBNP >278,7 pg/ml | 1,72 | 1,19-2,47 | 0,003 |
| Troponin T >0,03 ng/ml | 2,20 | 1,50-3,22 | <0,001 |
| ST chênh xuống $\geq 0,5$ mV | 1,44 | 0,96-2,16 | 0,08 |
| hs-CRP >3 mg/L | 0,9 | 0,63-1,29 | 0,49 |
| Myoglobin dương tính | 1,29 | 0,89-1,90 | 0,17 |
| ĐTN >2 cơn/24 giờ | 1,09 | 0,95-1,26 | 0,22 |
| Đái tháo đường | 0,935 | 0,59-1,47 | 0,77 |

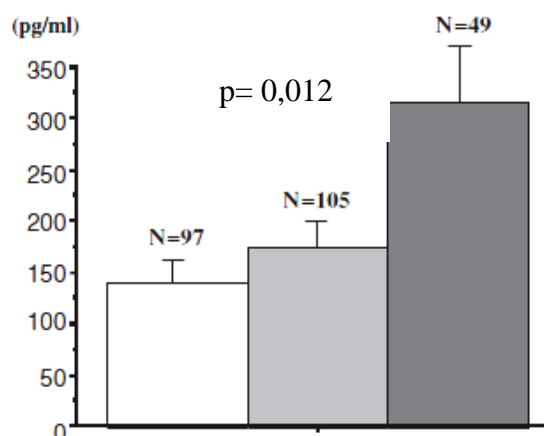
Trong thử nghiệm JUMBO-TIMI 26 trên 747 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực không ổn định hoặc NMCT không có ST chênh lên được can thiệp động mạch vành qua da. Điểm cắt nồng độ NT-proBNP huyết thanh giúp tiên đoán bệnh động mạch vành là ≥ 450 pg/ml [10]

Như vậy, ngưỡng điểm cắt của nồng độ peptide thải natri niệu trong dự đoán tổn thương động mạch vành thay đổi tùy theo đối tượng nghiên cứu. Nhìn chung, nồng độ peptide thải natri niệu có ý nghĩa dự đoán tổn thương động mạch vành được chứng minh qua các nghiên cứu trên.

3.2. Liên quan giữa NT-proBNP và số lượng tổn thương động mạch vành

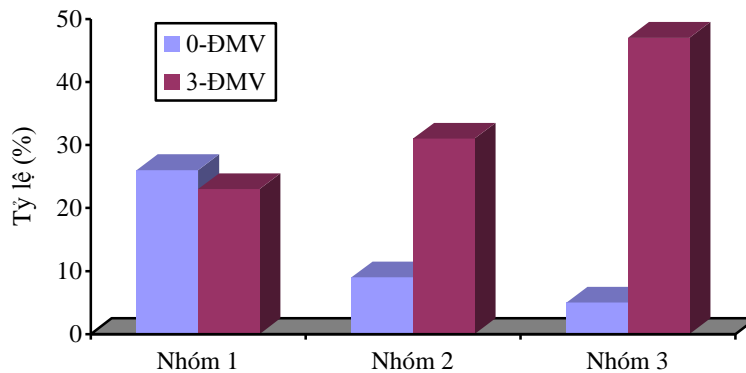
Kết quả nghiên cứu 1034 bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở những bệnh nhân tổn thương nhiều nhánh động mạch vành [33].

Trong kết quả nghiên cứu trên 251 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng có ý nghĩa với mức độ tổn thương động mạch [58], trong đó nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở nhóm không hẹp động mạch vành là $140 \pm 20,3$ pg/ml, nhóm tổn thương 1 động mạch vành là $176 \pm 24,4$ pg/ml và nhóm tổn thương nhiều nhánh động mạch vành là $315 \pm 72,9$ ($p = 0,012$).



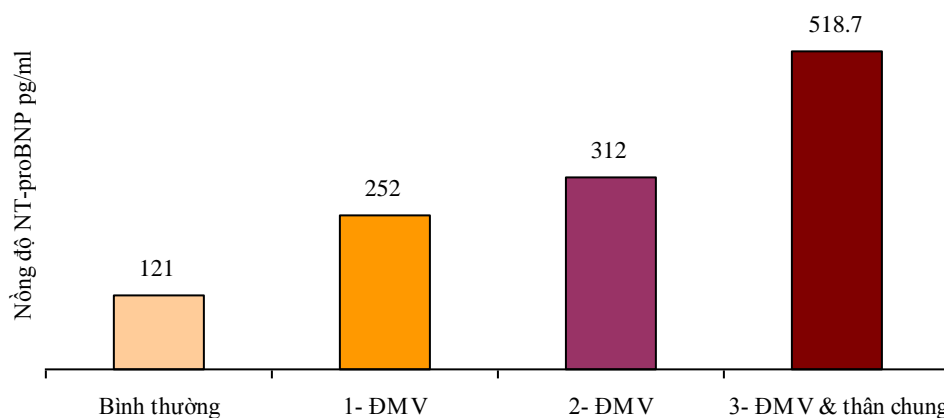
Biểu đồ 3.3. Liên quan giữa NT-proBNP và số lượng ĐMV hẹp [58]

Trong thử nghiệm FRISC-II trên 2457 bệnh nhân bệnh động mạch vành không ổn định cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tổn thương động mạch vành liên quan đến nồng độ NT-proBNP huyết thanh (nhóm 1 [<294 ng/L (Nam), <395 ng/L (Nữ)], nhóm 2 [$294-905$ ng/L (Nam), $395-1,344$ ng/L (Nữ)] và nhóm 3 [≥ 906 ng/L (Nam), $\geq 1,345$ ng/L (Nữ)], $p < 0,001$ (Biểu đồ 3.4) [32].



Biểu đồ 3.4. Tổn thương số lượng ĐMV theo nhóm NT-proBNP [32]

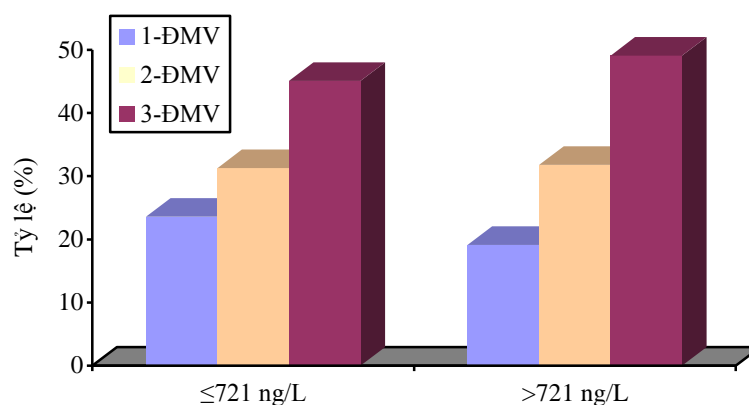
Kết quả chụp động mạch vành: 99 bệnh nhân (17%) động mạch vành bình thường hoặc tổn thương không ý nghĩa (<50%); tổn thương 1-ĐMV là 187 (32%), 2-ĐMV là 155 (26%) và 142 (25%) hẹp 3-ĐMV và hoặc thân chung. Mức nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan trực tiếp đến độ nặng bệnh động mạch vành và khác nhau có ý nghĩa giữa các nhóm ($p < 0,0001$) (Biểu đồ 3.5) [14].



Biểu đồ 3.5. Liên quan giữa NT-proBNP và tổn thương ĐMV [14]

Nghiên cứu 1552 bệnh nhân động mạch vành (đau thắt ngực ổn định và hội chứng vành cấp không ST chênh lên), kết quả nhóm bệnh nhân tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh >721 ng/L có mức độ tổn thương động mạch vành nặng hơn nhóm NT-proBNP ≤ 721 ng/L tương ứng 1-ĐMV (19,1% -

23,6%), 2-ĐMV (31,8% - 31,3%) và 3-ĐMV (49,1% - 45,1%), $p < 0,001$ (Biểu đồ 3.6) [43].



Biểu đồ 3.6. Liên quan giữa ĐMV hẹp và NT-proBNP [43]

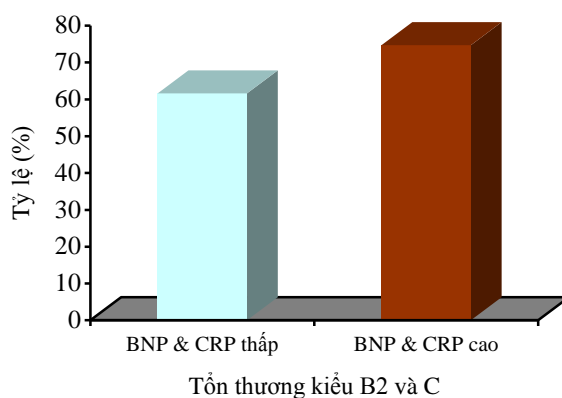
Như vậy, nhiều nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và số lượng động mạch vành tổn thương hẹp.

Bảng 3.2. Nồng độ NT-proBNP và số lượng tổn thương ĐMV

| Nghiên cứu | N | Nồng độ NT-proBNP huyết thanh (pg/ml) | | | | P |
|---------------|-----|---------------------------------------|--------|-------|---------|--------------|
| | | 0-ĐMV | 1-ĐMV | 2-ĐMV | 3-ĐMV | |
| Weber [63] | 75 | 148±29 | 269±50 | | 624±186 | $p < 0,001$ |
| Estrada [14] | 585 | 121,0 | 252,0 | 312,0 | 518,7 | $p < 0,0001$ |
| Ndrepepa [41] | 879 | 117 | 385,5 | 463,0 | 533,8 | $p = 0,005$ |
| Bonaca [10] | 747 | | 156 | 189 | 233 | |

3.3. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và phân loại tổn thương động mạch vành

Nghiên cứu trên 989 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định cho thấy sự kết hợp NT-proBNP và hs-CRP huyết thanh giúp tiên lượng tốt tử vong dài hạn. Giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP và hs-CRP huyết thanh là 279,9 ng/L và 1,2 mg/L. Phân chia thành các nhóm nồng độ NT-proBNP huyết thanh thấp <279,9 ng/L và cao \geq 279,9 ng/L, và hs-CRP thấp <1,2 mg/L và cao \geq 1,2 mg/L. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng và mức độ nặng tổn thương động mạch vành hẹp liên quan đến giá trị nồng độ NT-proBNP và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định [44]. Tổn thương kiểu B2 và C gặp nhiều ở nhóm nồng độ NT-proBNP và hs-CRP cao, $p=0,001$.



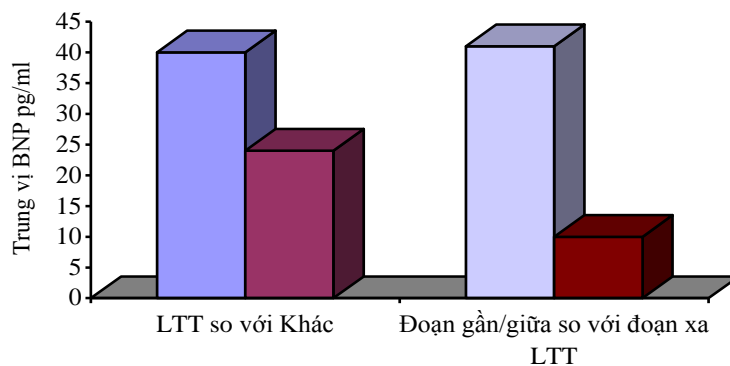
Biểu đồ 3.7. NT-proBNP liên quan với kiểu tổn thương ĐMV [44]

Tác giả Ndrepepa và cộng sự nghiên cứu trên 1059 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh là chất chỉ điểm sinh học tiên lượng chặt chẽ ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định [42].

Bảng 3.3. Liên quan giữa NT-proBNP và kiểu tổn thương ĐMV [42]

| Đặc điểm | NT-proBNP huyết thanh (ng/L) [42] | | | | p |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|-------|
| | 10,2-<120,6 (n= 265) | 120,6-<301,7 (n= 264) | 301,7-<808,4 (n= 265) | >808,4 (n= 265) | |
| Tổn thương type B2 và C | 176 (66,4%) | 177 (67,0%) | 196 (74,0%) | 200 (75,5%) | 0,001 |

Thử nghiệm TACTICS TIMI-18 trên 2220 bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCT không có ST chênh lên cho thấy nồng độ BNP huyết thanh cao hơn ở nhóm bệnh nhân tổn thương động mạch liên thất trước so với động mạch vành khác (40 pg/ml so với 24 pg/ml, $p= 0,005$) [57]. Trong số bệnh nhân tổn thương động mạch liên thất trước (LTT), vị trí tổn thương ở đoạn gần/đoạn giữa động mạch liên thất trước có nồng độ BNP huyết thanh cao hơn so với nhóm tổn thương đoạn xa của động mạch liên thất trước (41 pg/ml so với 10 pg/ml, $p= 0,005$).



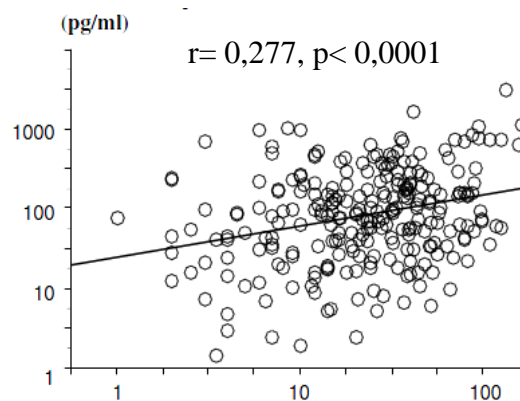
Biểu đồ 3.8. Liên quan giữa BNP và ĐMV thủ phạm hẹp [57]

3.4. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và độ nặng tổn thương động mạch vành

Trong thực hành lâm sàng, chúng ta thường sử dụng thang chỉ số Gensini để đánh giá độ nặng của tổn thương động mạch vành qua chụp mạch vành. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định giá trị của nồng độ CRP huyết thanh liên quan chặt chẽ với chỉ số Gensini. Phân độ nặng của tổn thương động mạch vành theo chỉ số Gensini có liên quan với nồng độ hs-CRP huyết thanh và số lượng bạch cầu ($p < 0,05$) [1]. Sự tương quan thuận giữa protein ảnh ứng C với độ trầm trọng của tổn thương động mạch vành (chỉ số Gensini) $r = 0,256$ với $p < 0,05$ [5]. Ngoài ra, sự tương quan thuận giữa nồng độ peptide thải natri niệu cũng được chứng minh qua các nghiên cứu [19],[12],[22],[23],[58].

Nghiên cứu giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong đánh giá tổn thương động mạch vành ở 161 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. Kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan thuận với độ trầm trọng tổn thương động mạch vành theo chỉ số Gensini ($r= 0,329$ và $p= 0,001$). Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng hơn ở nhóm bệnh động mạch vành so với nhóm không bệnh động mạch vành ($173,1\pm 231,6$ so với $68,1\pm 62,5$ pg/ml, $p<0,001$) [23]. Kết luận: nồng độ NT-proBNP huyết thanh như một xét nghiệm tầm soát hữu hiệu bệnh động mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hơn so với điện tâm đồ, siêu âm tim và men tim.

Tác giả Sakai và cộng sự đánh giá mức độ nặng của tổn thương động mạch vành bằng thang điểm Gensini, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan thuận có ý nghĩa với mức độ nặng tổn thương động mạch vành ($r= 0,277$, $p< 0,0001$) [58].



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa NT-proBNP và chỉ số Gensini [58]

Nghiên cứu trên 348 bệnh nhân bệnh động mạch vành (đau thắt ngực ổn định và không ổn định) gồm 2 nhóm có giới hạn của nồng độ NT-proBNP huyết thanh <100 pg/ml (nhóm 1) và >200 pg/ml (nhóm 2) [22]. Kết quả cho thấy chỉ số Gensini không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($22\pm 17,1$ so với $28\pm 20,1$ và $p= 0,069$) và nồng độ NT-proBNP tương quan thuận với chỉ số Gensini với $r= 0,211$ và $p= 0,003$.

Các nghiên cứu trên cho thấy có sự tương quan yếu giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và độ trầm trọng của tổn thương động mạch vành có lẽ do không hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu gây tăng NT-proBNP huyết thanh. Nghiên cứu trên 204 bệnh nhân hội chứng vành cấp không ST chênh lên cho thấy chỉ số Gensini tương quan thuận chặt chẽ với nồng độ BNP huyết thanh ($r= 0,754, p< 0,05$) [12]. Trong đó, mối tương quan giữa nồng độ BNP huyết thanh với chỉ số Gensini ở nhóm đau thắt ngực không ổn định là $r= 0,684, p<0,01$ và ở nhóm nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên là $r= 0,680, p< 0,01$. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ BNP huyết thanh tăng ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim không thay đổi huyết động và nồng độ BNP huyết thanh có thể phản ánh độ rộng của thiếu máu cơ tim.

Tương tự, kết quả nghiên cứu trên 113 bệnh nhân hội chứng vành cấp cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan với chỉ số Gensini ở nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định và NMCT có đoạn ST chênh lên ($p= 0,02$ và $p= 0,001$). Tuy nhiên, sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và chỉ số Gensini ở bệnh nhân NMCT không ST chênh lên ($r= 0,245$ và $p= 0,302$) chưa rõ rệt [19].

4. SỰ BIẾN ĐỔI NT-proBNP TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

Bệnh động mạch vành là nguyên nhân thường gặp của rối loạn chức năng thất trái. Phần lớn bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái do bệnh động mạch vành đã bị nhồi máu cơ tim. Rối loạn chức năng thất trái sau NMCT tương quan chặt chẽ đến suy tim và tử vong. Tái tưới máu động mạch vành thủ phạm sẽ giúp duy trì và cải thiện chức năng thất trái ở bệnh nhân bệnh động mạch vành [15]. Can thiệp động mạch vành qua da tiên phát giúp cải thiện phân suất tống máu thất trái trước xuất viện và giảm tỷ lệ NMCT tái phát, đột quy và suy tim. Bên cạnh đó, can thiệp động mạch vành cứu vãn

cũng giúp cải thiện sống còn và các biến cố NMCT tái phát, suy tim được chứng minh qua các thử nghiệm lớn VIAMI (Viability-Guided Angioplasty After Acute Myocardial Infarction) và OAT (Occluded Artery Trial) [15].

Một câu hỏi quan trọng liên quan đến việc ứng dụng BNP và NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh động mạch vành như là một xét nghiệm dự báo những tác động hiệu quả và phân tầng việc điều trị can thiệp động mạch vành qua da hay không?

4.1. NT-proBNP là yếu tố phân tầng nguy cơ biến cố trong điều trị can thiệp động mạch vành qua da

Kết quả nghiên cứu việc định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh để phân tầng nguy cơ trên 1468 bệnh nhân bệnh động mạch vành (bao gồm đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim) đã can thiệp động mạch vành qua da không cấp cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP tăng với tỷ lệ cao nhồi máu cơ tim và các biến cố chung trong vòng 1 năm ở những bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái $\geq 50\%$ ($p < 0,001$) (Bảng 4.1) [60].

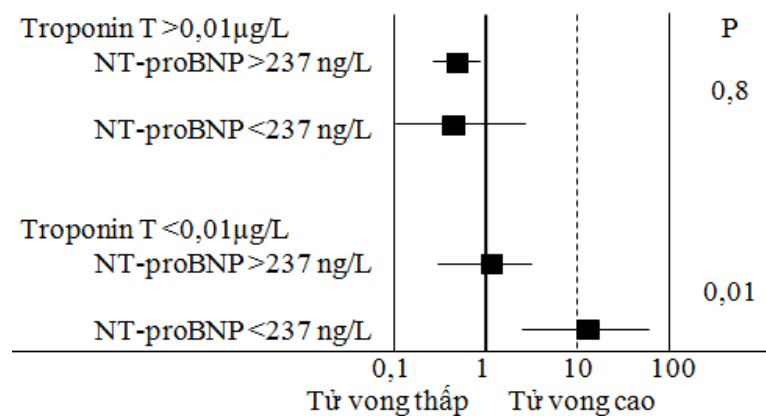
Bảng 4.1. Biến cố theo tứ phân vị NT-proBNP ở bn phân suất tổng máu $\geq 50\%$ [60]

| Biến cố | Nồng độ NT-proBNP huyết thanh | | | | p |
|---------|-------------------------------|-------------|--------------|-----------|---------|
| | <53pg/ml | 53-130pg/ml | 131-340pg/ml | >340pg/ml | |
| Chung | 5,3 | 7,8 | 8,9 | 16,3 | < 0,001 |
| Tử vong | 0,4 | 1,1 | 2,1 | 1,9 | 0,316 |
| NMCT | 3,8 | 6,3 | 7,3 | 13,8 | < 0,001 |
| Đột quy | 1,1 | 0,4 | 0 | 1,9 | 0,142 |

Trong nghiên cứu trên 891 bệnh nhân đau thắt ngực với nồng độ troponin T bình thường ($\leq 0,03 \mu\text{g/L}$) có can thiệp động mạch vành qua da được theo dõi các biến cố tim mạch (tử vong hoặc NMCT không tử vong) sau 2,6 năm [59]. Tồn thương động mạch vành nặng, đái tháo đường và nồng độ

NT-proBNP >490 mg/L là yếu tố tiên lượng các biến cố tim mạch sau can thiệp. Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ NT-proBNP huyết thanh trước thủ thuật liên quan đến kết cục lâu dài sau can thiệp động mạch vành qua da. Từ đó, sử dụng giá trị NT-proBNP giúp phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân can thiệp động mạch vành qua da.

Kết quả đã được chứng minh và mở rộng thêm qua thử nghiệm GUSTO-IV, cho thấy điều trị tái thông động mạch vành giúp cải thiện sống còn ở nhóm bệnh nhân NT-proBNP >237ng/L cao hơn nhóm bệnh nhân NT-proBNP <237 ng/L [27]. Những bệnh nhân có nồng độ troponin và NT-proBNP tăng và được điều trị tái thông động mạch vành có tỷ lệ tử vong 1 năm thấp hơn nhóm không tái thông mạch vành. Ngược lại, những bệnh nhân có nồng độ troponin và NT-proBNP không đồng hành đã không mang lại lợi ích từ việc điều trị tái thông, và những bệnh nhân nồng độ troponin và NT-proBNP bình thường được điều trị tái thông có tỷ lệ tử vong 1 năm tăng đáng kể (Biểu đồ 4.1).



Biểu đồ 4.1. Nguy cơ của điều trị tái thông theo mức NT-proBNP [27]

Một phân tích dự trên thử nghiệm FRISC-II trên 2019 bệnh nhân ngẫu nhiên nhận phương pháp điều trị can thiệp hoặc bảo tồn, tình trạng tử vong có khuynh hướng giảm ở những bệnh nhân có chiến lược điều trị can thiệp sớm với nồng độ NT-proBNP cao nhất (≥ 906 ng/L nam và ≥ 1345 ng/L nữ) [32]. Ngược lại, không có lợi ích ở những bệnh nhân can thiệp sớm với nồng độ

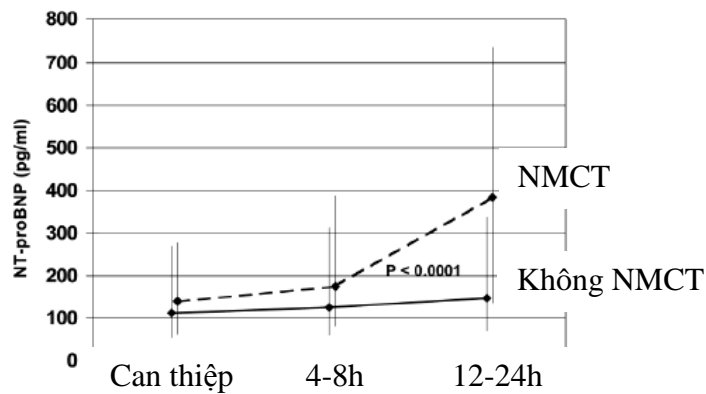
NT-proBNP thấp. Đề nghị rằng nồng độ NT-proBNP có thể hữu ích cho việc xác định các bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ một chiến lược điều trị can thiệp sớm. Trong nhóm bệnh nhân tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh có nguy cơ tử vong là 4,1 lần (95% CI 2,4–7,2) và 3,5 lần (95% CI 1,8–6,8) ở nhóm điều trị bảo tồn và can thiệp. Khi tăng nồng độ NT-proBNP và IL-6, điều trị can thiệp sớm giảm tử vong 7,3% (RR 0,46, 95% CI 0,21–1,00).

Ở bệnh nhân NMCT, tái thông sớm dòng chảy động mạch vành thủ phạm sẽ giảm kích thước vùng nhồi máu cơ tim và rối loạn chức năng thất trái, cải thiện kết cục. Bởi vậy, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có thể giảm phóng thích khi tái tưới máu thành công. Tác giả Blom và cộng sự nghiên cứu sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tái tưới máu bằng can thiệp động mạch vành qua da ở bệnh nhân NMCT có ST chênh lên [9]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh lúc nhập viện ở nhóm can thiệp thành công là 34 ± 41 pmol/L và ở nhóm không thành công là 15 ± 12 pmol/L. Ở nhóm can thiệp thành công, nồng độ NT-proBNP trung bình tăng từ 126 ± 90 pmol/L vào thời điểm 12 giờ ($p < 0,001$) đến 183 ± 113 pmol/L lúc 24 giờ ($p < 0,05$) và sau đó giảm 163 ± 142 pmol/L lúc 48 giờ sau nhập viện ($p = 0,59$). Nhóm can thiệp không thành công, mức nồng độ NT-proBNP tăng từ 119 ± 95 pmol/L lúc 12 giờ sau nhập viện ($p = 0,16$), đến 220 ± 90 pmol/L lúc 24 giờ ($p = 0,17$) và tiếp tục tăng 249 ± 124 lúc 48 giờ ($p = 0,71$). Vì vậy, nồng độ NT-proBNP tăng sau 24 giờ là yếu tố hữu ích để phân tầng nguy cơ lâm sàng ở bệnh nhân NMCT có ST chênh lên được điều trị can thiệp động mạch vành qua da cấp cứu.

4.2. Liên quan giữa NT-proBNP và hiệu quả điều trị can thiệp động mạch vành qua da

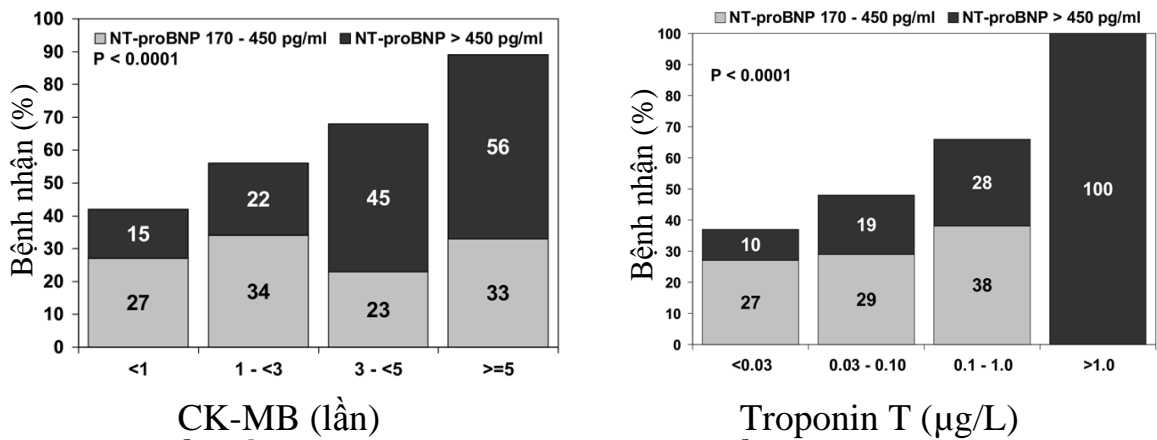
Trong thử nghiệm JUMBO-TIMI 26 trên 747 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực không ổn định hoặc NMCT không có ST chênh lên được can thiệp động mạch vành qua da [10]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ NT-proBNP huyết thanh sau can thiệp từ 12-24 giờ ở nhóm bệnh

nhân NMCT do can thiệp (405 pg/ml, 135-790) cao hơn so với nhóm không NMCT do can thiệp (146 pg/ml, 70-337) với $p < 0,001$.



Biểu đồ 4.2. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh sau can thiệp ở bệnh nhân có hoặc không có NMCT [10]

Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP huyết thanh cao liên quan chặt chẽ với độ rộng tổn thương cơ tim, gồm những bệnh nhân có bằng chứng tổn thương cơ tim với CB-MB tăng 1-3 lần hoặc tăng nồng độ troponin ($p = 0,001$) [10].



Biểu đồ 4.3. Liên quan giữa độ rộng tổn thương cơ tim và tỷ lệ bệnh nhân có NT-proBNP tăng sau can thiệp [10]

Trong thử nghiệm ASSENT IV-PCI trên 1037 bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên cho thấy những bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP huyết thanh >694 pg/ml sẽ xảy ra các biến cố chính (tử vong, suy tim sung huyết hoặc choáng tim) trong 90 ngày cao nhất (33,8% so với 11%, $p < 0,001$). Bệnh nhân với dòng chảy cản quang TIMI-3 sau can thiệp động mạch vành vẫn có nguy cơ cao xuất hiện các biến cố chính nếu nồng độ NT-proBNP >694 pg/ml

[29]. Khi phân tích đa biến, các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng sống còn trong vòng 90 ngày là NT-proBNP >694 pg/ml ($p= 0,001$), tuổi ($p< 0,001$), dòng chảy TIMI sau can thiệp động mạch vành qua da ($p< 0,001$), chỉ số khối cơ thể ($p= 0,026$), nhồi máu cơ tim vùng trước ($p= 0,035$) và huyết áp tâm thu ($p= 0,036$). Kết luận, nồng độ NT-proBNP tăng ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên tiên đoán các biến cố chính sau nhồi máu cơ tim bất kể loại dòng chảy chất cản quang trong động mạch vành (theo TIMI) trước và sau can thiệp động mạch vành.

Ngược lại, thử nghiệm TACTICS-TIMI 18 cho thấy không có giảm tử vong ở bệnh nhân tăng nồng độ BNP >80 pg/ml được điều trị can thiệp sớm [39]. Sự khác biệt giữa các thử nghiệm chủ yếu là do chiến lược điều trị can thiệp và bảo tồn khác nhau.

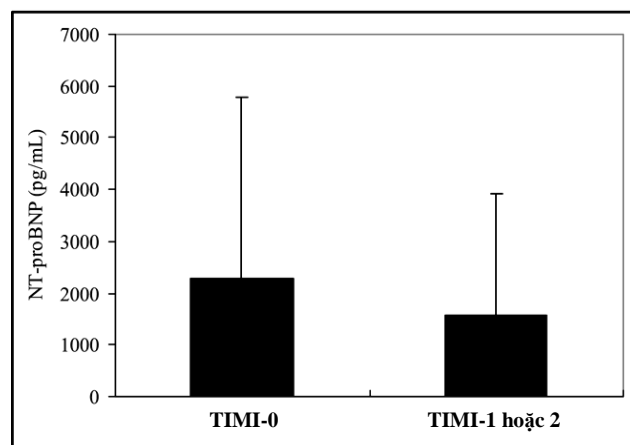
Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có thể là một yếu tố tiên đoán hiện tượng “không dòng chảy” sau can thiệp động mạch vành qua da (dòng chảy TIMI <3) ở bệnh nhân bệnh động mạch vành được điều trị can thiệp.

Nghiên cứu trên 300 bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên được can thiệp động mạch vành qua da tiên phát bằng stent phủ thuốc trong vòng 12 giờ đau thắt ngực. Biến cố tim mạch và tử vong ở nhóm “không dòng chảy” cao hơn so với nhóm “dòng chảy bình thường” có ý nghĩa ($p< 0,05$). Kết quả nghiên cứu cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến hiện tượng “không dòng chảy” là tuổi lớn, đến bệnh viện muộn, thang điểm nguy cơ TIMI cao và nồng độ BNP, hs-CRP, creatinin, cholesterolon máu tăng [30]. Tuy nhiên, phân tích đa biến chỉ cho thấy nồng độ BNP huyết thanh là yếu tố tiên đoán độc lập với hiện tượng “không dòng chảy” (BNP ≥ 90 pg/ml; OR= 14,9; 95%CI= 3,13-71,42; $p= 0,001$).

Bên cạnh đó, khi phân tích đường cong ROC để đánh giá năng lực tiên đoán của các chất chỉ điểm sinh học đối với hiện tượng “không dòng chảy”.

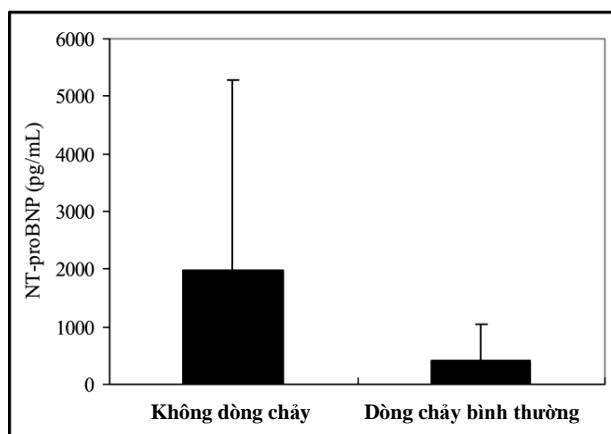
Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ BNP và Troponin I là 0,786 và 0,718. Nồng độ BNP huyết thanh ≥ 90 pg/ml có độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 70%, nồng độ Troponin I $\geq 2,1$ ng/ml có độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 69% [30].

Tác giả Hong và cộng sự, nghiên cứu trên 159 bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên cho thấy có mối liên hệ giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và hiện tượng dòng chảy sau can thiệp [21]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng có ý nghĩa ở nhóm không dòng chảy hơn so với dòng chảy bình thường (1982 ± 3314 pg/ml so với 415 ± 632 pg/ml, $p = 0,005$). Nhóm không có dòng chảy, nồng độ NT-proBNP tăng hơn ở nhóm dòng chảy TIMI= 0 so với TIMI= 1 hoặc 2.



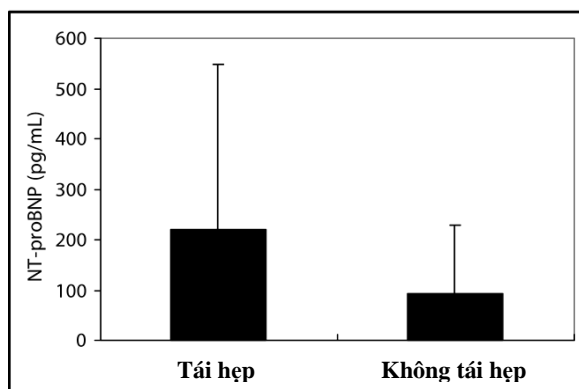
Biểu đồ 4.4. Sự khác nhau của NT-proBNP theo độ dòng chảy TIMI ở nhóm bệnh nhân “không dòng chảy” [21]

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh >500 pg/ml có nguy cơ cao xảy ra hiện tượng không dòng chảy sau Can thiệp (OR= 4,42; 95% CI= 1,15-17; $p = 0,028$) [21].



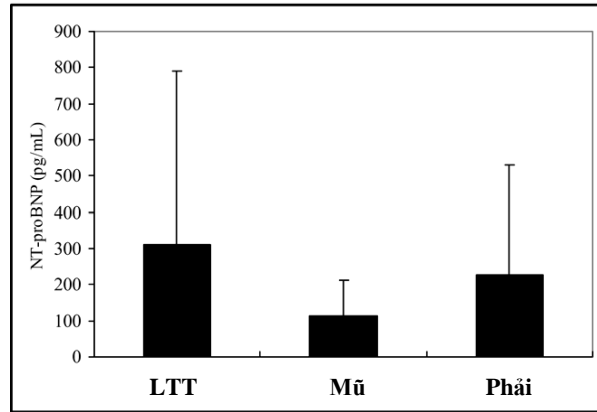
Biểu đồ 4.5. Sự khác nhau về NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân có dòng chảy bình thường và không dòng chảy [21]

Trong một khía cạnh khác, nghiên cứu giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong tiên lượng tái hẹp stent ở những bệnh nhân chức năng thất trái bảo tồn (>50%) và men Troponin I bình thường trên 249 bệnh nhân gồm đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim. Kết quả: nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân tái hẹp stent hơn nhóm không tái hẹp stent, 222 ± 327 pg/ml so với 94 ± 136 pg/ml với $p = 0,001$ [24].



Biểu đồ 4.6. Liên quan giữa NT-proBNP và tái hẹp stent [24]

Trong nhóm tái hẹp stent, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng cao ở những bệnh nhân tái hẹp động mạch liên thất trước hơn động mạch mũ, 312 ± 479 pg/ml so với 115 ± 98 pg/ml với $p = 0,018$ [24].



Biểu đồ 4.7. Liên quan giữa NT-proBNP và nhóm động mạch vành bị tái hẹp stent [24]

Giá trị nồng độ NT-proBNP >200 pg/ml có nguy cơ cao bị tái hẹp stent (OR= 2,18; 95%CI= 1-4,5; p= 0,038). Qua nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh có thể tiên đoán tái hẹp stent ở bệnh nhân không có triệu chứng với chức năng thất trái bảo tồn [24].

KẾT LUẬN

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định là một chất chỉ điểm mạnh và chặt chẽ đến các biến cố tim mạch đặc biệt là tiên triển suy tim và tử vong.

Nguy cơ biến cố tim mạch liên quan đến tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh độc lập với các yếu tố nguy cơ khác như tuổi, giới, rối loạn chức năng thất, độ rộng thiếu máu cơ tim, chức năng thận, CRP và Troponin.

Ngưỡng giá trị nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định tiên đoán các biến cố tim mạch được khuyến cáo là 250 pg/ml.

Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh có thể dự đoán tổn thương động mạch vành hẹp. Tuy nhiên, điểm cắt nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong dự đoán tổn thương động mạch vành hẹp thay đổi theo đối tượng nghiên cứu và chưa có thống nhất.

Sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với số lượng và độ nặng của tổn thương động mạch vành hẹp ở bệnh nhân bệnh động mạch vành đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lâm sàng.

Trong điều trị can thiệp động mạch vành qua da ở bệnh nhân bệnh động mạch vành, giá trị nồng độ NT-proBNP giúp phân tầng nguy cơ các biến cố tim mạch và phản ánh hiệu quả của điều trị can thiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

A. TIẾNG VIỆT

1. Trần Viết An, Nguyễn Cửu Lợi, Huỳnh Văn Minh và Bùi Đức Phú (2009), "Nghiên Cứu Giá Trị Nồng Độ hs-CRP và Số Lượng Bạch Cầu Trong Dự Báo Tồn Thương Động Mạch Vành", *Tạp chí Nội Khoa*, 3, tr.357-362.
2. Trương Quang Bình (2008), *Bệnh Động Mạch Vành Trong Thực Hành Lâm Sàng*, Đặng Vạn Phước, Nhà Xuất Bản Y Học, tr.147-184.
3. Phạm Gia Khải, Nguyễn Quang Tuấn, Đỗ Quang Huân, và cs (2008), *Cẩn Thiệp Động Mạch Vành Qua Da*, Khuyến Cáo 2008 Về Các Bệnh Lý Tim Mạch & Chuyển Hóa, Hội Tim Mạch Học Việt Nam, tr.503-555.
4. Huỳnh Văn Minh (2008), *Tim Mạch Học*, Nhà xuất bản Đại Học Huế, tr.311-323.
5. Lê Thị Bích Thuận (2005), *Nghiên Cứu Biến Đổi Protein Phản Ứng C (CRP) Trong Bệnh Mạch Vành*, Luận Án Tiến Sĩ Y Học, Đại Học Huế.
6. Phạm Nguyễn Vinh (2002), *Bệnh Học Tim Mạch - Tập I*, Nhà xuất bản Y Học, tr.155-169.

B. TIẾNG ANH

7. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, et al (2007), "N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease", *JAMA*, 297(2), pp.169-176.
8. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, et al (2006), "Comparative impact of multiple biomarkers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study", *Circulation*, 114(3), pp.201-208.

9. Blom JR, van 't Hof A, Henriques J, et al (2004), "NT-proBNP: a marker for successful myocardial reperfusion in AMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention", *Eur J Heart Fail*, 6, pp.749–752.
10. Bonaca MP, Wiviott SD, Sabatine MS, et al (2007), "Hemodynamic Significance of Periprocedural Myocardial Injury Assessed With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable and Unstable Coronary Artery Disease (from the JUMBO-TIMI 26 Trial)", *Am J Cardiol*, 99, pp.344-348.
11. Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, et al (2002), "Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries", *J Histochem Cytochem*, 50, pp.799-809.
12. Choi E Y, Kwon H M, Yoon YW, et al (2004), "Assessment of Extent of Myocardial Ischemia in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Using Serum B-type Natriuretic Peptide Level ", *Yonsei Medical Journal*, 45(2), pp.255-262.
13. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al (2001), "The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes", *N Engl J Med*, 345, pp.1014-1021.
14. Estrada N, Rubinstein F, Bahit MC, et al (2006), "NT-probrain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes", *Am Heart J*, 151(5), pp.1100e1-1100e7.
15. Flaherty JD, Davidson CJ and Faxon DP (2008), "Percutaneous Coronary Intervention for Myocardial Infarction with Left Ventricular Dysfunction", *Am J Cardiol*, 102[suppl], pp.38G– 41G.
16. Gibson, M (2003), "Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion?", *Circulation*, 108, pp.504-507.

17. Grech ED (2004), *ABC of Interventional Cardiology*, BMJ Publishing Group, pp.8-11.
18. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al (1995), "Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction", *Circulation*, 92(6), pp.1558-1564.
19. Hamishayev J Z (2008), "Can nt-pro bnp together with doppler tissue imaging predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome?", *Atherosclerosis Supplements*, 9(1), pp.174-175.
20. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al (2006), "Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men", *JAMA*, 295, pp.1404-1411.
21. Hong S A, Ahn Yk, Hwang S H, et al (2007), "Usefulness of Preprocedural N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Predicting Angiographic No-Reflow Phenomenon During Stent Implantation in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction", *Am J Cardiol*, 100, pp.631-634.
22. Hong S A, Ahn Yk, Yoon N S, et al (2008), "N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level Is Depressed in Patients With Significant Coronary Artery Disease Who Have High Body Mass Index", *Int Heart J*, 49, pp.403-412.
23. Hong S A, Yoon N S, Ahn Yk, et al (2005), "N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predicts Significant Coronary Artery Lesion in the Unstable Angina Patients With Normal Electrocardiogram, Echocardiogram, and Cardiac Enzymes", *Circ J*, 69, pp.1472-1476.
24. Hong SN, Ahn Y, Yoon NS, et al (2007), "Usefulness of Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict In-Stent Restenosis in Patients With Preserved Left Ventricular Function and Normal Troponin I Levels", *Am J Cardiol*, 99, pp.1051-1054.

25. Jaffe R, Charron T, Puley G, et al (2008), "Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention", *Circulation*, 117, pp.3152-3156.
26. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al (2003), "N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy", *Circulation*, 108, pp.275-281.
27. James SK, Lindback J, Tilly J, et al (2006), "Troponin-T and Nterminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy", *J Am Coll Cardiol*, 48, pp.1146-1154.
28. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al (2005), "The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study", *Am J Cardiol*, 95, pp.948-954.
29. Jarai R, Huber K, Bogaerts K, et al (2010), "Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow: A substudy of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT IV-PCI) trial", *Am Heart J*, 159, pp.131-140.
30. Jeong YH, Kim WJ, Park DW, et al (2009), "Serum B-type natriuretic peptide on admission can predict the 'no-reflow' phenomenon after primary drug-eluting stent implantation for ST-segment elevation myocardial infarction", *Int J Cardiol*, 131, pp.154-158.
31. Jernberg T, James S, Lindahl B, et al (2004), "Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease", *Eur Heart J*, 25, pp.1486-1493.
32. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, et al (2003), "N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Relation to Inflammation, Myocardial Necrosis, and

- the Effect of an Invasive Strategy in Unstable Coronary Artery Disease", *J Am Coll Cardiol*, 42, pp.1909-1916.
33. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al (2005), "N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease", *N Engl J Med*, 352, pp.666-675.
 34. Kragelund C, Grønning B, Omland T, et al (2006), "Is N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease?", *Am Heart J*, 151(3), pp.712.e1-712.e7.
 35. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al (2002), "Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure", *N Engl J Med*, 347, pp.161-167.
 36. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al (2008), "Biology of the Natriuretic Peptides", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.3A-8A.
 37. Masson S, Latini R, Anand IS, et al (2006), "Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data", *Clin Chem*, 52, pp.1528-1538.
 38. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al (2007), "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes", *Circulation*, 115, pp.e356-e375.
 39. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al (2003), "Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18", *J Am Coll Cardiol*, 41, pp.1264-1272.
 40. Murphy JG and Wright RS (2007), *Applied Anatomy of the Heart and Great Vessels*, Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook - Third Edition, Mayo Clinic Scientific Press And Informa Healthcare USA, pp.27-54.

41. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al (2005), "Plasma Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Coronary Artery Disease and Relation to Clinical Presentation, Angiographic Severity, and Left Ventricular Ejection Fraction", *Am J Cardiol*, 95, pp.553-557.
42. Ndrepepa G, Braun S, Niemöller K, et al (2005), "Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Stable Angina", *Circulation*, 112, pp.2102-2107.
43. Ndrepepa G, Braun S, Schömig A and Kastrati A (2007), "Accuracy of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict Mortality in Various Subsets of Patients With Coronary Artery Disease", *Am J Cardiol*, 100, pp.575-578.
44. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, et al (2006), "N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide and C-reactive Protein in Stable Coronary Heart Disease", *The American Journal of Medicine*, 119, pp.355.e1-355.e8.
45. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L and Crea F (2009), "Myocardial No-Reflow in Humans", *J Am Coll Cardiol*, 54, pp.281-292.
46. Nishikimi T, Mori Y, Ishimura K, et al (2004), "Association of plasma atrial natriuretic peptide, n-terminal proatrial natriuretic peptide, and brain natriuretic peptide levels with coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular systolic function", *Am J Med*, 116, pp.517-523.
47. Omland T (2008), "B-type natriuretic peptides: prognostic markers in stable coronary artery disease", *Expert Rev Mol Diagn*, 8(2), pp.217-225.
48. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al (1996), "Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide", *Circulation*, 93, pp.1963-1969.

49. Omland T and de Lemos JA (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides in Stable and Unstable Ischemic Heart Disease", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.61A-66A.
50. Omland T, Persson A, Ng L, et al (2002), "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes", *Circulation*, 106, pp.2913-2918.
51. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H (2005), "B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease", *Am J Cardiol*, 95(1), pp.24-28.
52. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al (2007), "Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial", *J Am Coll Cardiol*, 50(3), pp.205-214.
53. Peer A, Falkensammer G, Alber H, et al (2009), "Limited utilities of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and other newer risk markers compared with traditional risk factors for prediction of significant angiographic lesions in stable coronary artery disease", *Heart*, 95, pp.297-303.
54. Popma JJ (2007), *Coronary Arteriography and Intravascular Imaging*, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8th, Saunders Elsevier, pp.465-501.
55. Rehman S U, and Januzzi J L (2008), "Natriuretic Peptide Testing in Clinical Medicine", *Cardiology in Review*, 16, pp.240-249.
56. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al (2006), "Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease", *J Am Coll Cardiol*, 47(1), pp.52-60.
57. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, et al (2004), "Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, 44, pp.564-568.

58. Sakai H, Tsutamoto T, Ishikawa C, et al (2007), "Direct Comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal Pro-BNP Secretion and Extent of Coronary Artery Stenosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease", *Circ J*, 71, pp.499-505.
59. Saleh N, Braunschweig F, Jensen J and Tornvall P (2006), "Usefulness of Preprocedural Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Long-Term Outcome After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Normal Troponin T Levels", *Am J Cardiol*, 97, pp.830-834.
60. Tang WH, Steinhubl SR, Van LF, et al (2007), "Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) substudy", *Am Heart J*, 153(1), pp.36-41.
61. Timmis AD, Feder G, Hemingway H (2007), "Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution", *Heart*, 93, pp.786-791.
62. Weber M and Hamm C (2006), "Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine", *Heart*, 92, pp.843-849.
63. Weber M, Dill T, Arnold R (2004), "N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris", *Am Heart J*, 148, pp.612-620.
64. Wolber T, Maeder M, Rickli H, et al (2007), "N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis", *Eur J Clin Invest*, 37, pp.18-25.