

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

ĐINH ĐỨC HUY

**NGHIÊN CỨU
NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH
Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP**

**Chuyên ngành: Nội khoa
Mã số: 9 72 01 07**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp trong thực hành lâm sàng hiện nay dựa vào triệu chứng lâm sàng, điện tâm đồ, các dấu ấn sinh học, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh học. Các phác đồ hiện tại đều yêu cầu nhiều mẫu thử troponin tim, với mẫu máu thứ nhất được lấy lúc nhập viện, các mẫu thử sau cách khoảng 1 giờ, 3 giờ... trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp. Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp từ giai đoạn rất sớm kể từ lúc bệnh nhân có triệu chứng cơn đau thắt ngực tiếp tục là một trong những thách thức đối với các bác sĩ tim mạch khi tiếp nhận bệnh nhân tại phòng cấp cứu. Rất nhiều nghiên cứu lâm sàng đánh giá việc sử dụng các dấu ấn sinh học khác (đơn độc hoặc kết hợp với troponin tim) để chẩn đoán xác định hay loại trừ nhồi máu cơ tim cấp trong thời gian ngắn nhất đã được công bố trong hơn một thập niên gần đây.

Copeptin, peptide có 39 acid amin, là một thành phần trong tiền chất của hormone kháng lợi niệu tiết ra từ thùy sau tuyến yên, đại diện cho hệ arginine vasopressin, được ghi nhận tăng sớm và tăng cao trong huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Copeptin huyết thanh có tính ổn định, có thể định lượng bằng xét nghiệm miễn dịch enzyme. Tiên lượng nặng hơn (tăng biến cố tử vong, suy tim) cũng được báo cáo ở những bệnh nhân hội chứng vành cấp với nồng độ copeptin huyết thanh cao.

Chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp”, với 2 mục tiêu:

1. Xác định nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp; khảo sát giá trị chẩn đoán của nồng độ copeptin huyết thanh trong nhồi máu cơ tim cấp.

2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ copeptin huyết thanh kết hợp với các dấu ấn sinh học khác (hs-Troponin I, NT-proBNP) với các biến cố tim mạch nặng sau 6 tháng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

2. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

Nghiên cứu này xác định được giá trị chẩn đoán của copeptin huyết thanh trong bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp. Copetin huyết thanh

tăng cao tại thời điểm nhập viện là yếu tố có thể giúp tiên đoán các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Các dấu ấn sinh học như copeptin, hs-Troponin I, NT-proBNP là các xét nghiệm dễ thực hiện, chi phí không cao, có thể thực hiện thường quy tại phòng cấp cứu tim mạch cho các bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp; giúp bác sĩ có chiến lược chẩn đoán, điều trị và theo dõi phù hợp.

3. Đóng góp của luận án

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về giá trị chẩn đoán của copeptin huyết thanh trong bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp. Nồng độ cao tại thời điểm nhập viện của copeptin và NT-proBNP đều có giá trị dự báo biến cố tim mạch nặng sau nhồi máu cơ tim; phối hợp 2 chất đánh dấu sinh học này làm tăng khả năng dự báo biến cố sau 6 tháng theo dõi. Đây là những kết luận có giá trị trong thực hành lâm sàng, góp phần giúp các thầy thuốc tim mạch có thêm công cụ chẩn đoán và dự báo tiên lượng cho bệnh nhân.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

1.1.1. Tiêu chuẩn cho tổn thương cơ tim

Thuật ngữ tổn thương cơ tim được sử dụng khi có bằng chứng của tăng troponin tim với ít nhất một giá trị lớn hơn bách phân vị thứ 99 giới hạn trên tham chiếu. Tổn thương cơ tim được coi là cấp nếu có sự tăng hoặc giảm dấu ấn sinh học này trong các mẫu thử liên tiếp nhau.

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT cấp theo định nghĩa toàn cầu lần thứ tư năm 2018

Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp được xác định khi có dấu hiệu tổn thương cơ tim cấp được phát hiện bởi các dấu ấn sinh học trong huyết thanh trên nền bệnh cảnh lâm sàng bệnh nhân có triệu chứng của thiếu máu cục bộ cơ tim cấp; được chia làm 5 loại

- Loại 1: xảy ra khi có hiện tượng nứt vỡ các mảng xơ vữa động mạch, tạo huyết khối gây tắc động mạch vành.

- Loại 2: xảy ra khi có mất cân bằng cung cầu oxy cơ tim không liên quan đến huyết khối mạch vành.
- Loại 3: đột tử với triệu chứng gợi ý nguyên nhân do thiếu máu cục bộ cơ tim.
- Loại 4: liên quan đến can thiệp mạch vành qua da
- Loại 5: liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành.

1.1.3. Chẩn đoán NMCT cấp trong thực hành lâm sàng

Chẩn đoán NMCT cấp trong thực hành lâm sàng dựa vào triệu chứng cơn đau thắt ngực, thay đổi điện tâm đồ, xét nghiệm troponin tim và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Hai quy trình thử hs-cTn (0-3 giờ và 0-1 giờ) có thể được áp dụng trong thực hành để chẩn đoán và loại trừ nhồi máu cơ tim cấp.

1.2. TỔNG QUAN VỀ TROPONIN TIM (cTn) VÀ NT-ProBNP TRONG NMCT CẤP

1.2.1. Troponin tim trong NMCT cấp

Khi NMCT khởi phát, cTn xuất hiện trong máu sau 2-6 giờ, đạt đỉnh sau 12-16 giờ và duy trì ở mức cao trong vòng 5- 14 ngày. Nhiều mẫu thử cTn liên tiếp làm tăng khả năng chẩn đoán NMCT cấp. Nồng độ cTn trong máu cao có liên quan đến mức độ tổn thương cơ tim và tiên lượng xấu của bệnh nhân.

Troponin với độ nhạy và độ chính xác cao hơn tại thời điểm sớm hơn. Ở bệnh nhân nguy cơ thấp, giá trị dự báo âm cho việc loại trừ chẩn đoán NMCT cấp của mẫu thử hs-cTnT duy nhất tại phòng cấp cứu là hơn 95%. Giá trị hs-cTnT tại thời điểm 48-72 giờ sau NMCT cấp có liên quan đến sống còn của bệnh nhân. Bệnh nhân có nồng độ hs-cTnT ở ngưỡng cao tại thời điểm 48 giờ và 72 giờ có tỷ lệ sống không bị biến cố nặng thấp hơn hẳn nhóm có nồng độ hs-cTnT ở ngưỡng thấp.

1.2.2. NT-proBNP trong NMCT cấp

Peptide lợi niệu não (BNP-Brain Natriuretic Peptide) có nguồn gốc chính từ tim, được cơ thất tổng hợp và tiết ra, đại diện cho hormon tim. Thời gian bán hủy của BNP và NT-proBNP lần lượt là 20 phút và 120 phút. Thiếu máu cơ tim dẫn đến rối loạn chức năng tâm thu và hoặc chức năng tâm trương thất trái cũng như tình trạng dẫn và tái đồng bộ thất sau NMCT dẫn đến tăng đường kính và áp lực cuối tâm trương thất

trái được xem là các tác nhân gây gia tăng phóng thích NT- proBNP trong huyết thanh.

Bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên với NT-proBNP lúc nhập viện tăng cao có phân suất tổng máu thất trái thấp hơn, nằm hồi sức tích cực lâu hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn; tăng NT-proBNP lúc nhập viện là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập tử vong trong bệnh viện. Ở bệnh nhân HCVC không ST chênh lên, NT-proBNP tăng cao có liên quan với mức độ gia tăng biến cố tử vong hoặc nhồi máu cơ tim; nồng độ NT-proBNP lúc nhập viện là yếu tố tiên đoán độc lập suy tim nặng sau HCVC không ST chênh lên.

1.3. TỔNG QUAN COPEPTIN TRONG NMCT CẤP

Copeptin, một peptide có 39 acid amin được glycosyl hóa với đoạn lõi giàu leucine, là một trong các thành phần cấu tạo của preprovasopressin (bao gồm peptide tín hiệu, AVP, Neurophysin II và copeptin) được tạo ra bởi các tế bào thần kinh ở vùng dưới đồi, nằm trong các hạt tín hiệu thần kinh và được vận chuyển từ thân tế bào qua các sợi trục xuống các đầu tận cùng nằm ở thùy sau tuyến yên. Copeptin được xem như là chất chỉ điểm sinh học đại diện cho hệ vasopressinergic. Copeptin bền vững trong huyết thanh hoặc huyết tương ít nhất 7 ngày ở nhiệt độ phòng và 14 ngày ở 4°C; có thể định lượng bằng được phương pháp xét nghiệm miễn dịch enzyme (EIA). Copeptin tăng cao trong nhiễm trùng huyết, viêm phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy tim và NMCT. Tăng nồng độ copeptin huyết thanh có liên quan đến dự hậu xấu của bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp dưới, nhiễm trùng huyết, đột quỵ hay viêm tụy cấp.

Copeptin trong hội chứng vành cấp

Căng thẳng nội sinh được cho là cơ chế kích hoạt tăng tiết copeptin trong NMCT cấp. Tình trạng dịch trong cơ thể cũng có liên quan đến việc tiết copeptin; các thay đổi huyết động trong pha cấp của NMCT có thể được coi như yếu tố khởi phát tăng tiết copeptin. Nồng độ copeptin huyết thanh tăng lên ngay lập tức trong những giờ đầu sau khi bệnh nhân có triệu chứng khởi phát NMCT cấp, sau đó giảm xuống một cách nhanh chóng; bệnh nhân NMCT ST chênh lên có copeptin tăng cao hơn

NMCT không ST chênh lên; copeptin không tăng trong bệnh cảnh cơn đau thắt ngực không ổn định. Cả hai dấu ấn sinh học (cTnT và copeptin) âm tính có độ nhạy và giá trị dự báo âm cao trong chẩn đoán loại trừ NMCT cấp. Bệnh nhân nguy cơ thấp-trung bình có cả cTn và copeptin âm tính chỉ trong một mẫu thử lúc nhập viện có thể được xuất viện sớm một cách an toàn với nguy cơ bị biến cố tim mạch nặng rất thấp.

Ở bệnh nhân NMCT cấp, tăng copeptin huyết thanh được xem như là yếu tố tiên đoán mạnh cho dự hậu xấu và tử vong, là yếu tố tiên lượng mạnh hơn khi sử dụng chung với NT-proBNP. Copeptin kết hợp với điểm số GRACE giúp cải thiện phân tầng nguy cơ để nhận diện chính xác hơn bệnh nhân nguy cơ cao. Tăng nồng độ copeptin huyết thanh liên quan đến tăng nguy cơ biến cố bất lợi sau NMCT cấp, ngay cả sau khi đã can thiệp mạch vành qua da thành công. Ở bệnh nhân NMCT ST chênh lên, copeptin đo tại thời điểm nhập viện được xem là một dấu ấn sinh học đánh giá tiên lượng độc lập và đáng tin cậy; copeptin của những bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm còn sống; copeptin huyết thanh là yếu tố dự báo tử vong độc lập và có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn nồng độ đỉnh cTnI.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Tim Tâm Đức từ tháng 8 năm 2017 đến tháng 7 năm 2020. Bệnh nhân tuổi ≥ 18 tuổi nhập viện được chia thành hai nhóm: nhóm bệnh và nhóm đối chứng.

2.1.1. Cỡ mẫu: Tính cỡ mẫu nhóm bệnh theo công thức ước tính cỡ mẫu cho một chỉ số trung bình: $n = C / (ES)^2 = 61,33$

2.1.2. Nhóm bệnh: gồm 80 bệnh nhân (33 bệnh nhân NMCT ST chênh lên và 47 bệnh nhân NMCT không ST chênh lên), thỏa các tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.3. Nhóm đối chứng: gồm 80 người khỏe, tương đồng về tuổi, giới đến khám kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện Tim Tâm Đức.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có theo dõi.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu: khoa Hồi sức cấp cứu, khoa Nội tim mạch bệnh viện tim Tâm Đức, thành phố Hồ Chí Minh.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu lâm sàng: Những bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng (xét nghiệm sinh hóa, huyết học, định lượng hs-TnI, NT-proBNP, copeptin huyết thanh; ECG; siêu âm tim; chụp mạch vành với nhóm bệnh) và ghi đầy đủ các dữ liệu vào phiếu nghiên cứu. Theo dõi bệnh nhân, ghi nhận các biến cố tim mạch nặng trong thời gian nằm viện, lúc tái khám sau 30 ngày và 180 ngày. Bệnh nhân NMCT cấp có ít nhất một biến cố tim mạch nặng trong quá trình theo dõi (tử vong, suy tim, đột quy, rối loạn nhịp nguy hiểm, NMCT tái phát) được xếp vào nhóm “biến cố”; các bệnh nhân khác được xếp vào nhóm “ổn định”.

2.2.4. Định lượng copeptin huyết thanh

Lấy mẫu người khỏe thuộc nhóm chứng định lượng copeptin cùng lúc với các xét nghiệm sinh hóa thường quy; bệnh nhân thuộc nhóm bệnh được lấy máu định lượng copeptin khi mới đến phòng cấp cứu. Lấy 3 mL máu tĩnh mạch cho vào ống không có chất chống đông, chuyển ngay mẫu máu đến phòng xét nghiệm BV tim Tâm Đức; phòng xét nghiệm đóng gói và vận chuyển mẫu đến Trung tâm Y khoa MEDIC trong vòng 30-60 phút sau khi nhận được mẫu. Trường hợp không thể vận chuyển mẫu trong vòng 30-60 phút sau khi nhận mẫu: quay ly tâm 4000 vòng trong 10 phút để tách chiết lấy huyết thanh; mẫu huyết thanh được bảo quản ở 4°C nếu mẫu được vận chuyển trong vòng 24 giờ từ khi nhận mẫu, được bảo quản ở -20°C nếu mẫu được vận chuyển sau 24 giờ từ khi nhận mẫu.

Thực hiện định lượng copeptin tại phòng xét nghiệm Trung tâm Y khoa MEDIC theo phương pháp miễn dịch enzyme; sử dụng bộ mẫu thử “Copeptin (Human) EIA EK 065-32 Kit, extraction-free” của Phoenix Pharmaceuticals (Hoa Kỳ) với khoảng xét nghiệm từ 0-100 ng/mL; giá trị bình thường copeptin huyết thanh < 0,65 ng/mL.

2.2.5. Định lượng hs-TnI

Người khỏe thuộc nhóm chứng được lấy máu định lượng hs-TnI cùng lúc với các xét nghiệm sinh hóa thường quy. Bệnh nhân thuộc nhóm bệnh được lấy máu định lượng hs-TnI khi mới đến phòng cấp cứu (mẫu máu 1); mẫu máu 2 định lượng hs-TnI cách 3 giờ sau đó.

Thực hiện tại phòng xét nghiệm bệnh viện tim Tâm Đức, sử dụng phương pháp xét nghiệm miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA) trên hệ thống máy xét nghiệm ARCHITECT iSystem với quy trình STAT của Abbott Diagnostic. Lấy 3 ml máu tĩnh mạch toàn phần, sau đó ly tâm 3000-3500 vòng trong 10 phút; mẫu đã quay ly tâm cho vào máy Architect i2000 để định lượng hs-TnI. Xét nghiệm hoàn thành và có kết quả sau 18 phút; giá trị hs-TnI tại ngưỡng bách phân vị thứ 99 là 34,2 pg/mL (nam) và 15,6 pg/mL (nữ).

2.2.6. Định lượng NT-proBNP

Người khỏe thuộc nhóm chứng được lấy máu định lượng NT-proBNP cùng lúc với các xét nghiệm sinh hóa thường quy; bệnh nhân thuộc nhóm bệnh được lấy máu định lượng NT-proBNP khi mới đến phòng cấp cứu (mẫu máu 1).

Thực hiện tại phòng xét nghiệm bệnh viện tim Tâm Đức, sử dụng phương pháp xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) dựa trên nguyên lý bắt cặp. Định lượng NT-proBNP trên máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e411 với thuốc thử của Roche Diagnostic. Máy phân tích tự động tính toán nồng độ NT-proBNP trong mẫu thử, với giới hạn đo từ 10-35000 pg/mL. NT-proBNP < 125 pg/mL loại trừ khả năng rối loạn chức năng tim với độ chính xác cao ở những bệnh nhân có các triệu chứng gợi ý suy tim.

2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu: lưu trữ và xử lý số liệu trên phần mềm thống kê SPSS 20.0.

Sử dụng tần số và tỷ lệ % để mô tả các biến số định tính; giá trị trung bình và độ lệch chuẩn để mô tả các biến số định lượng có phân bố chuẩn; không có phân bố chuẩn thì sử dụng giá trị trung vị, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất và khoảng phân vị (25 và 75). So sánh tỷ lệ bằng kiểm định Khi bình phương hoặc kiểm định Fisher trong trường hợp vi phạm giả định của kiểm định Khi bình phương; so sánh 2 giá trị trung bình bằng kiểm định t, kiểm định Mann-Whitney; so sánh giá trị trung bình ở 2 thời điểm với kiểm định t ghép cặp, kiểm định Wilcoxon. Sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến với giá trị OR và khoảng tin cậy 95% của OR để tìm các yếu tố liên quan đến biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT sau 6 tháng. Sử dụng phép kiểm Kolmogorov-Smirnov Z để kiểm định phân phối chuẩn. Kiểm định giá trị các xét nghiệm bằng

diện tích dưới đường cong AUC của đường biểu diễn ROC. Khảo sát sự tương quan tuyến tính giữa hai biến định lượng bởi hệ số tương quan r theo Pearson hoặc tương quan Spearman. Các kiểm định có ý nghĩa thống kê khi trị số $p < 0,05$.

2.2.8. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Y đức của Bệnh viện tim Tâm Đức và Trường Đại học Y Dược Huế. Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu. Thông tin cá nhân của các đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí mật hoàn toàn; các xét nghiệm trong nghiên cứu không gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về nhân trắc

Tuổi trung bình của của nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên là $65,55 \pm 13,30$; NMCT không ST chênh lên là $65,77 \pm 14,03$; tương tự nhóm chứng là $60,48 \pm 9,52$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi giữa các nhóm bệnh nhân này ($p > 0,05$). Ở nhóm bệnh, tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn rất nhiều so với bệnh nhân nữ.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Thời gian nhập viện trung bình (kể từ lúc có triệu chứng) của bệnh nhân NMCT ST chênh lên là $11,91 \pm 12,44$; thấp hơn so với nhóm NMCT không ST chênh lên là $41,81 \pm 35,01$ ($p < 0,001$). Tỷ lệ bệnh nhân NMCT ST chênh lên nhập viện sớm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NMCT không ST chênh lên là (69,7% so với 19,1%; $p < 0,001$). Lí do vào viện vì đau ngực ở nhóm NMCT ST chênh lên là 97%; cao hơn so với NMCT không ST chênh lên là 78,7% ($p < 0,05$).

Bệnh nhân NMCT cấp nhập viện với Killip I chiếm 82,5%. Ở nhóm NMCT ST chênh lên, Killip I chiếm tỷ lệ cao nhất 84,8%, Killip IV chiếm tỷ lệ 6,1%. Ở nhóm NMCT không ST chênh lên, Killip I chiếm tỷ lệ 80,9%, không có bệnh nhân với Killip IV. Có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê về phân độ Killip ở hai nhóm NMCT ST chênh lên và NMCT không ST chênh lên ($p = 0,016$).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu (WBC) và nồng độ NT-proBNP, HDL-C, Triglycerides, Creatinine, AST, ALT giữa nhóm NMCT ST chênh lên, NMCT không ST chênh lên và nhóm chứng ($p < 0,05$).

Phân suất tổng máu thất trái của nhóm NMCT ST chênh lên là $43,61 \pm 9,04\%$; nhóm NMCT không ST chênh lên là $48,66 \pm 14,50\%$; nhóm chứng $65,28 \pm 6,98\%$.

Mười hai bệnh nhân (15%) có bệnh thân chung mạch vành trái. Bệnh nhân NMCT cấp có hẹp 3 nhánh mạch vành chiếm tỷ lệ 41,2%. Về mức độ phức tạp của tổn thương mạch vành, 62,55% bệnh nhân có điểm SYNTAX < 22 ; 28,7% có điểm SYNTAX 23-32; 8,8% có điểm SYNTAX ≥ 33 . Ở nhóm NMCT cấp ST chênh lên, 15 bệnh nhân có tổn thương động mạch liên thất trước, 18 bệnh nhân có tổn thương động mạch vành phải; động mạch thủ phạm với dòng chảy chậm (TIMI 0/1) chiếm 54,5% các trường hợp (11 động mạch liên thất trước, 7 động mạch vành phải). Ở nhóm NMCT cấp không ST chênh lên ($n = 47$), điểm phân tầng nguy cơ trung bình TIMI và GRACE lần lượt là $3,02 \pm 1,26$ và $112,96 \pm 37,03$.

Bệnh nhân NMCT cấp được điều trị PCI chiếm tỷ lệ 86,3%; CABG 8,8%; nhóm chỉ điều trị nội khoa đơn thuần chiếm 5%. Trong thời gian nằm viện ($n = 80$), biến cố suy tim chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,2%; rối loạn nhịp đe dọa tính mạng chiếm 37%, tử vong chiếm 14,8% (4 bệnh nhân), không có bệnh nhân bị đột quỵ và NMCT tái phát. Theo dõi đến 180 ngày ($n = 60$), biến cố suy tim chiếm 48,4%; rối loạn nhịp 32,2%; không có bệnh nhân bị đột quỵ; NMCT tái phát 3,2%; tử vong 16,1%.

3.2. NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

3.2.1. Nồng độ các dấu ấn sinh học ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Nồng độ dấu ấn sinh học của đối tượng nghiên cứu

Dấu ấn sinh học	NMCT cấp (n= 80)	Chứng (n= 80)	p
<i>hs-TnI lần 1 (pg/mL)</i>			

$\bar{X} \pm SD$	9184,04 ± 16051,60	1,62 ± 2,18	< 0,001
Trung vị	1299,45	1,00	
25% - 75%	103,55 - 10899,05	0,70 - 1,60	
Min : Max	1,30 - 84616,30	0,00 - 15,30	
<i>hs-TnI lần 2 (pg/mL)</i>			
$\bar{X} \pm SD$	17312,99 ± 24246,66	-	-
Trung vị	7632,20	-	
25% - 75%	639,35 - 24902,53	-	
Min : Max	49,70 - 99801,50	-	
<i>Copeptin (ng/mL)</i>			
$\bar{X} \pm SD$	0,81 ± 0,20	0,53 ± 0,16	< 0,001
Trung vị	0,79	0,56	
25% : 75%	0,64 - 0,95	0,42 - 0,66	
Min : Max	0,30 - 1,28	0,11 - 0,74	
<i>NT-proBNP (pg/mL)</i>			
$\bar{X} \pm SD$	1857,67 ± 3421,06	30,46 ± 24,39	< 0,001
Trung vị	735,00	24,41	
25% : 75%	244,43 - 1682,25	13,66 - 36,73	
Min : Max	5,16 - 22921,00	5,17 - 115,80	

Nhận xét: Nồng độ các dấu ấn sinh học trong huyết thanh ở nhóm NMCT cấp đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

3.2.2. Nồng độ Copeptin của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Nồng độ Copeptin của đối tượng nghiên cứu

Dấu ấn sinh học	NMCTST chênh lên ⁽¹⁾ (n= 33)	NMCT không ST chênh lên ⁽²⁾ (n= 47)	Nhóm chứng ⁽³⁾ (n= 80)	p
Copeptin (ng/mL) ($\bar{X} \pm SD$)	0,93 ± 0,18	0,72 ± 0,16	0,53 ± 0,16	$p^{(1)(2)} < 0,001$

				$p^{(1)(3)} <$ 0,001 $p^{(2)(3)} <$ 0,001
--	--	--	--	--

Nhận xét: Bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên và không ST chênh lên đều có copeptin huyết thanh trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ copeptin ở nhóm NMCT ST chênh lên cao hơn đáng kể so với nhóm NMCT không ST chênh lên.

3.2.3. Liên quan giữa Copeptin huyết thanh và thời gian nhập viện của bệnh nhân NMCT cấp

Bảng 3.3. Liên quan giữa Copeptin và thời gian nhập viện

Thời gian nhập viện	Copeptin (ng/mL)		p
	NMCT ST chênh lên (n= 33)	NMCT không ST chênh lên (n= 47)	
≤ 12 giờ	0,96 ± 0,20	0,71 ± 0,23	0,005
> 12 giờ	0,89 ± 0,13	0,72 ± 0,14	0,003

Nhận xét: Nồng độ Copeptin ở nhóm NMCT ST chênh lên cao hơn nhóm NMCT không ST chênh lên, ở cả bệnh nhân nhập viện sớm và muộn ($p < 0,05$).

3.2.4. Liên quan giữa Copeptin huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân NMCT cấp

Bệnh nhân NMCT với Killip ≥ II có copeptin huyết thanh trung bình là $0,96 \pm 0,19$ ng/mL cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân với Killip I là $0,77 \pm 0,19$ ng/mL ($p = 0,002$). Nồng độ copeptin ở bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái giảm ≤ 40% trên siêu âm tim lúc nhập viện cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có phân suất tổng máu > 40% ($0,88 \pm 0,19$ ng/mL so với $0,76 \pm 0,19$ ng/mL; $p = 0,01$). Không có sự liên quan giữa nồng độ copeptin với số nhánh động mạch vành bị tổn thương hoặc điểm SYNTAX của bệnh nhân NMCT cấp.

3.2.5. Liên quan giữa Copeptin huyết thanh với phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân NMCT không ST chênh lên

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa copeptin với phân tầng nguy cơ tim mạch ở nhóm NMCT không ST chênh lên

Chỉ số nguy cơ		N (n = 47)	Copeptin (ng/mL) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Điểm TIMI	Nguy cơ thấp (1)	16	0,68 ± 0,08	p(1)(2) = 0,708
	Nguy cơ TB (2)	25	0,70 ± 0,17	p(1)(3) = 0,078
	Nguy cơ cao (3)	6	0,87 ± 0,21	p(2)(3) = 0,036
Điểm GRACE	Nguy cơ thấp (1)	25	0,67 ± 0,11	p(1)(2) = 0,900
	Nguy cơ TB (2)	8	0,66 ± 0,20	p(1)(3) = 0,001
	Nguy cơ cao (3)	14	0,83 ± 0,16	p(2)(3) = 0,048

Nhận xét: Có sự liên quan giữa nồng độ copeptin với điểm phân tầng nguy cơ GRACE ở nhóm bệnh nhân NMCT không ST chênh lên.

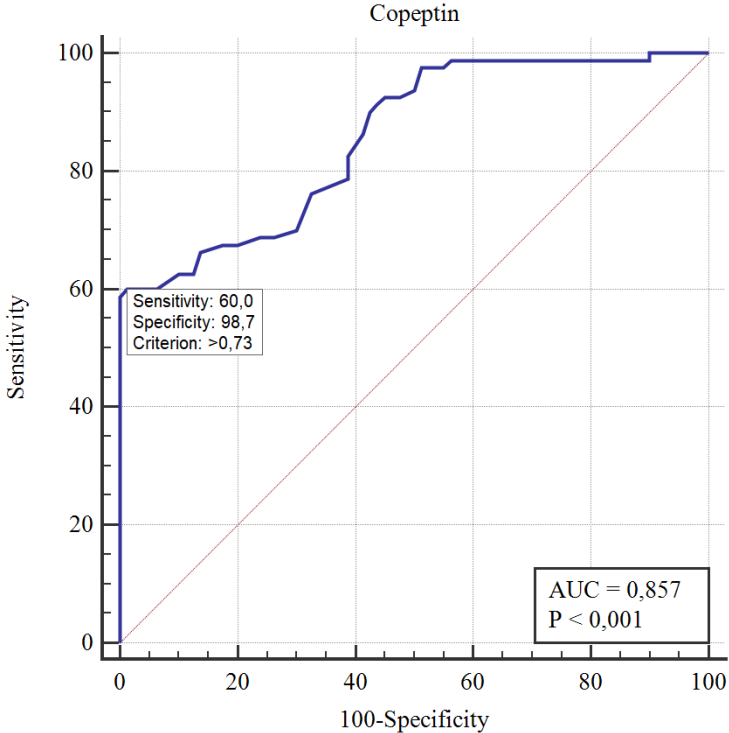
3.2.6. Tương quan giữa Copeptin huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân NMCT cấp

Nồng độ Copeptin huyết thanh lúc nhập viện tương quan thuận với tuổi bệnh nhân ($r = 0,263$; $p = 0,018$) và phân độ Killip khi nhập viện ($r = 0,351$; $p = 0,001$); tương quan nghịch với thời gian nhập viện ($r = -0,539$; $p < 0,001$); tương quan nghịch với phân suất tổng máu thất trái ($r = -0,329$; $p = 0,003$). Ở bệnh nhân NMCT không ST chênh lên, nồng độ Copeptin tương quan thuận mức độ vừa với điểm phân tầng nguy cơ GRACE ($r = 0,437$; $p = 0,002$).

3.2.7. Giá trị chẩn đoán của nồng độ Copeptin huyết thanh lúc nhập viện trong nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 3.5. Giá trị Copeptin trong chẩn đoán NMCT cấp (n=160)

Dấu ấn sinh học	Giá trị (ng/mL)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	KTC 95%
Copeptin	0,73	60,00	98,75	0,86	< 0,001	0,79-0,91



Biểu đồ 3.1. ROC của Copeptin trong chẩn đoán NMCT cấp

Bảng 3.6. Giá trị Copeptin trong chẩn đoán phân biệt NMCT ST chênh lên so với NMCT không ST chênh lên (n= 80)

Dấu ấn sinh học	Giá trị	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	KTC 95%
Copeptin	0,79	78,79	74,47	0,82	< 0,001	0,72-0,90

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ COPEPTIN, NT-proBNP HUYẾT THANH VỚI CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH NẶNG Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

3.3.1. Liên quan giữa các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Có sự liên quan có ý nghĩa giữa tuổi cao ($p = 0,007$), phân suất tống máu thất trái ($p = 0,017$), phân độ Killip ($p = 0,001$) với các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Ở nhóm NMCT không ST chênh lên, có sự liên quan có ý nghĩa giữa phân tầng nguy cơ theo thang điểm GRACE và các biến cố tim mạch nặng ($p = 0,009$); tuy nhiên không có sự liên quan giữa điểm TIMI với biến cố tim mạch nặng ($p = 0,099$).

3.3.4. Liên quan giữa nồng độ các dấu ấn sinh học với biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Bảng 3.7. Dấu ấn sinh học với biến cố tim mạch nặng (n= 80)

Dấu ấn sinh học	Ổn định (n=55)	Biến cố (n=25)	p
Copeptin (ng/mL)			
$\bar{X} \pm SD$	0,77 \pm 0,17	0,89 \pm 0,23	0,021
Trung vị	0,75	0,95	
25% - 75%	0,62 - 0,89	0,64 - 1,08	
Min : Max	0,30 - 1,18	0,55 - 1,28	

NT-proBNP (pg/mL)			
$\bar{X} \pm SD$	911,04 ± 937,54	3940,25 ± 5474,97	0,019
Trung vị	545,20	1483,00	
25% - 75%	237,80 - 1479,00	206,95 - 6358,00	
Min : Max	5,16 - 4186,00	51,25 - 22921,00	
hs-Troponin I (pg/mL)			
$\bar{X} \pm SD$	8561,70 ± 15374,72	10553,18 ± 17703,40	0,791
Trung vị	1534,10	456,60	
25% - 75%	147,50 - 10733,80	57,10 - 16027,25	
Min : Max	1,30 - 84616,30	13,20 - 56644,90	

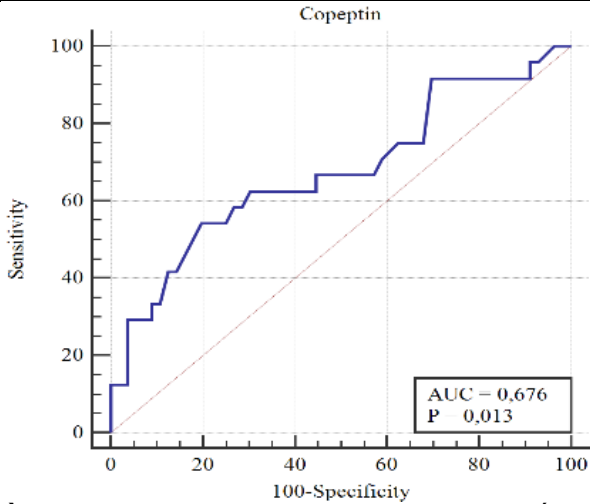
Ở nhóm nhập viện sớm (≤ 12 giờ kể từ lúc có triệu chứng), bệnh nhân bị biến cố tim mạch nặng có nồng độ copeptin huyết thanh trung bình là $0,99 \pm 0,25$ ng/mL; bệnh nhân ổn định là $0,82 \pm 0,21$ ng/mL. Ở các bệnh nhân nhập viện muộn, hai giá trị này lần lượt là $0,80 \pm 0,17$ ng/mL và $0,73 \pm 0,14$ ng/mL.

3.3.5. Nồng độ các dấu ấn sinh học dự báo biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

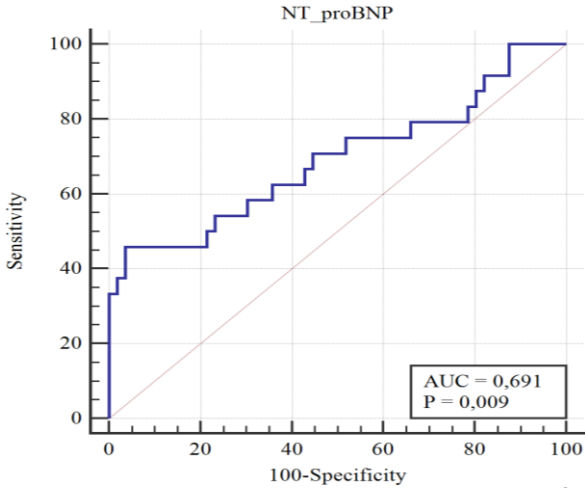
Bảng 3.8. Dấu ấn sinh học dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp trong thời gian nằm viện (n=80)

Dấu ấn sinh học	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	KTC 95%

Copeptin (ng/mL)	> 0,9	54,17	80,36	0,68	0,013	0,56 - 0,78
NT- proBNP (pg/mL)	> 2590	45,83	96,43	0,69	0,009	0,58 - 0,79
hs-TnI (pg/mL)	$\geq 456,6$	54,17	66,07	0,52	0,8308	0,40 - 0,63



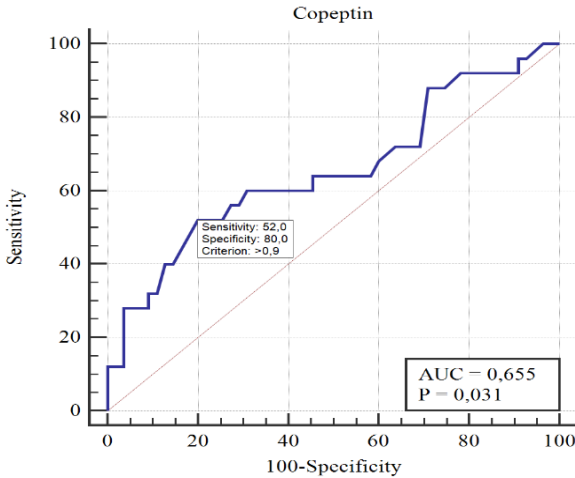
Biểu đồ 3.2. ROC của Copeptin trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp lúc nằm viện (n= 80)



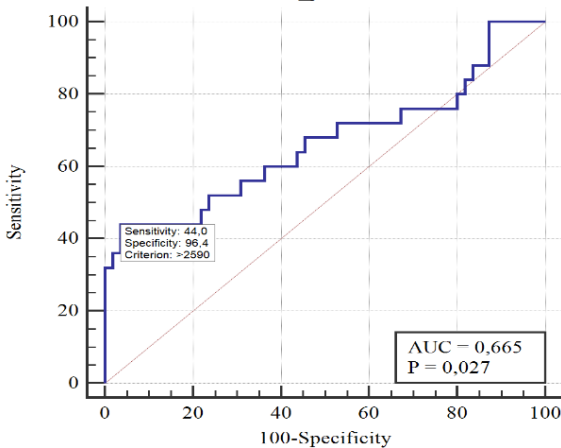
Biểu đồ 3.3. ROC của NT-proBNP trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp lúc nằm viện (n= 80)

Bảng 3.9. Dấu ấn sinh học dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n= 80)

Dấu ấn sinh học	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	KTC 95%
Copeptin (ng/mL)	> 0,9	52,00	80,00	0,66	0,031	0,54 - 0,76
NT-proBNP (pg/mL)	> 2590	44,00	96,36	0,67	0,027	0,55 - 0,77
hs-TnI (pg/mL)	≥ 456,6	52,00	65,45	0,52	0,803	0,40 - 0,63



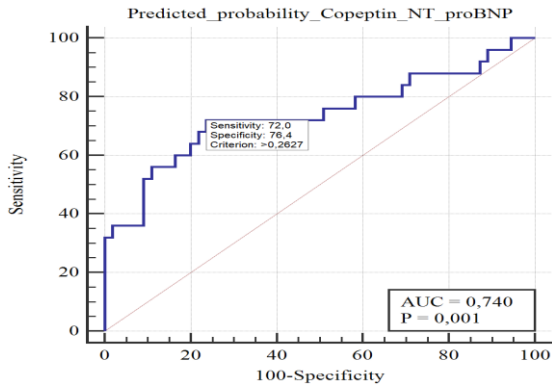
Biểu đồ 3.4. ROC của Copeptin trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n= 80)
NT_proBNP



Biểu đồ 3.5. ROC của NT-proBNP trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n = 80)

Bảng 3.10. Kết hợp Copeptin và NT-proBNP trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n=80)

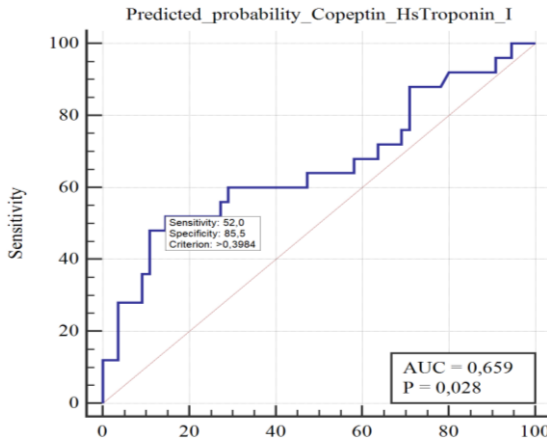
Dấu ấn sinh học	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	KTC 95%
Kết hợp Copeptin và NT-proBNP	72,00	76,36	0,74	<0,001	0,63 - 0,83



Biểu đồ 3.6. ROC của Copeptin kết hợp NT-proBNP trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n=80).

Bảng 3.11. Kết hợp Copeptin và hs-Troponin I trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n=80)

Dấu ấn sinh học	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	KTC 95%
Kết hợp Copeptin và hs-Troponin I	52,00	85,45	0,66	0,028	0,55 - 0,76



Biểu đồ 3.7. ROC của Copeptin kết hợp hs-Troponin I trong dự báo các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp sau 6 tháng (n=80)

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về nhân trắc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi nhóm bệnh và nhóm đối chứng tương đương nhau. Tuổi trung bình của các bệnh nhân NMCT ST chênh lên (n= 33) là $65,55 \pm 13,3$ tuổi; NMCT không ST chênh lên (n= 47) là $65,77 \pm 14,03$ tuổi; tương tự như các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu sổ bộ GRACE cho thấy cứ mỗi 10 năm tuổi tăng thêm của bệnh nhân hội chứng vành cấp làm tăng tỷ lệ tử vong tại thời điểm 6 tháng lên 1,8 lần. Nguyên nhân tăng tử vong có thể được giải thích là do bệnh nhân lớn tuổi có nhiều bệnh kèm theo hơn, triệu chứng ít điển hình hơn dẫn, chẩn đoán chậm hơn và được điều trị đúng mức trễ hơn. Bệnh nhân lớn tuổi có nguy cơ xuất huyết nặng cao hơn hẳn bệnh nhân trẻ tuổi. Về giới tính, trong nghiên cứu của chúng tôi, giới nam chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn nữ giới ở nhóm NMCT cấp. Nhiều nghiên cứu khác ở bệnh nhân HCVC cũng ghi nhận nam chiếm tỷ lệ ưu

thể so với nữ. Tỷ lệ bị nhồi máu cơ tim cấp lần đầu tiên, tính theo các lứa tuổi (35-44, 45-54, 55-64, 65-74 tuổi) đều cao hơn ở nam so với nữ; tuy nhiên nữ trẻ tuổi (35-44 tuổi) bị NMCT lại có nguy cơ tử vong cao gấp gần 2 lần so với nam.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đau ngực là dấu hiệu quan trọng giúp định hướng chẩn đoán ban đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có triệu chứng đau ngực khi nhập viện chiếm tỷ lệ 86,3%. Thời gian nhập viện kể từ lúc có triệu chứng lâm sàng là yếu tố có thể ảnh hưởng đến phương pháp tiếp cận chẩn đoán, điều trị và tiên lượng của bệnh nhân NMCT cấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhập viện muộn sau 12 giờ kể từ lúc có triệu chứng là 60% (chủ yếu ở các bệnh nhân NMCT không ST chênh lên). Nhập viện muộn có thể làm ảnh hưởng đến khả năng chẩn đoán của dấu ấn sinh học, đặc biệt là copeptin huyết thanh (tăng nhanh trong các giờ đầu tiên của NMCT cấp). Nhập viện muộn sau khởi phát NMCT cấp cũng chính là yếu tố bất lợi cho bệnh nhân vì các gánh nặng huyết khối, hoại tử cơ tim lan rộng dẫn đến tái cấu trúc thất trái và suy tim sau NMCT. Phân độ Killip khi nhập viện ở bệnh nhân NMCT cấp có giá trị tiên lượng biến cố tim mạch nặng như suy tim, tử vong trong thời gian nằm viện cũng như trong giai đoạn theo dõi sau NMCT. Nghiên cứu của chúng tôi có phần lớn bệnh nhân với phân độ Killip I.

Điểm phân tầng nguy cơ TIMI và GRACE có giá trị phân tầng nguy cơ và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân HCVC không ST chênh lên. Bệnh nhân ở phân tầng nguy cơ trung bình- cao có thể cần chiến lược tái tưới máu mạch vành sớm. Các bệnh nhân NMCT không ST chênh lên trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm nguy cơ trung bình.

4.2. NỒNG ĐỘ COPEPTIN VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA COPEPTIN Ở BỆNH NHÂN NMCT CẤP

4.2.1. Nồng độ Copeptin huyết thanh của đối tượng nghiên cứu

Nhóm NMCT cấp có nồng độ copeptin huyết thanh trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. So với nhóm NMCT không ST chênh lên, nhóm NMCT ST chênh lên có nồng độ copeptin trung bình cao hơn đáng kể. Kết quả này của chúng tôi đồng nhất với nhiều kết quả nghiên cứu về copeptin huyết thanh đã được công bố.

Nồng độ copeptin trung bình cao nhất đo được ở các bệnh nhân NMCT ST chênh lên nhập viện sớm.

Theo nghiên cứu của Reichlin T., copeptin tăng lên cao nhất trong 4 giờ đầu tiên (khi Troponin còn rất thấp); giảm trong các giờ tiếp theo và giảm nhiều nhất sau 10 giờ (khi Troponin tăng cao). Nghiên cứu CHOPIN cũng cho thấy copeptin tăng cao nhất ở thời điểm 0-2 giờ, duy trì ở mức cao đến thời điểm 8-10 giờ và giảm nhanh ở thời điểm 10-12 giờ sau NMCT.

4.2.2. Liên quan giữa nồng độ Copeptin huyết thanh với phân tầng nguy cơ theo thang điểm TIMI, GRACE ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh lên

Các bệnh NMCT không ST chênh lên nguy cơ cao trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ copeptin cao nhất tại thời điểm nhập viện. Mỗi liên quan giữa copeptin lúc nhập viện và điểm phân tầng nguy cơ giúp bác sĩ lâm sàng có thêm một dấu hiệu gợi ý nhận diện bệnh nhân hội chứng vành cấp nguy cơ cao.

4.2.9. Giá trị chẩn đoán của copeptin ở bệnh nhân NMCT cấp

Trong chẩn đoán NMCT cấp, nồng độ copeptin huyết thanh lúc nhập viện với điểm cắt $> 0,73$ ng/mL có độ nhạy 60,0%, độ chuyên biệt 98,75%; AUC 0,86; KTC 95% 0,79 - 0,91; $p < 0,001$. Nghiên cứu gần đây của Jeong J. H. cho thấy copeptin huyết thanh trong chẩn đoán NMCT cấp có AUC là 0,809, khá tương đồng với kết quả của chúng tôi; AUC của copeptin đạt giá trị cao hơn ở những bệnh nhân đến sớm hơn (0,837 với bệnh nhân đến trước 2 giờ; 0,855 với bệnh nhân đến trước 1 giờ). Độ nhạy không cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích bằng tỷ lệ bệnh nhân nhập viện muộn (sau 12 giờ kể từ khi có triệu chứng nghi ngờ) cao khi nồng độ copeptin đã bắt đầu giảm. Ngược lại độ đặc hiệu chúng tôi ghi nhận được khá cao.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ COPEPTIN HUYẾT THANH LÚC NHẬP VIỆN VỚI BIẾN CỐ TIM MẠCH NẶNG Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

4.3.1. Các yếu tố liên quan đến biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Nhóm “biến cố” có tuổi cao hơn, phân suất tống máu thấp hơn và phân độ Killip cao hơn nhóm “ổn định”; đây cũng chính là các yếu tố

đã được biết đến như là các nguy cơ tiên lượng nặng trong hội chứng vành cấp. Trong nhóm “ổn định”, tỷ lệ tái tưới máu hoàn toàn là 54,5%; nhóm “biến cố”, tỷ lệ tái tưới máu không hoàn toàn là 56%; tuy nhiên vì số lượng bệnh nhân nhỏ và thời gian theo dõi ngắn nên chúng tôi không ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa về việc có tái tưới máu mạch vành hoàn toàn hay không ở hai nhóm bệnh nhân “ổn định” và “biến cố”.

4.3.3. Liên quan giữa nồng độ các dấu ấn sinh học với biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

NT-proBNP, dấu ấn sinh học có tính tiên lượng trong hội chứng vành cấp, cao hơn đáng kể ở nhóm “biến cố” so với nhóm “ổn định”. Rối loạn chức năng tâm thu thất trái cấp tính và suy bơm là yếu tố quan trọng khởi phát phóng thích NT-proBNP. Tình trạng dẫn tâm thất trái xảy ra trong giai đoạn sớm của thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính cũng gây phóng thích NT-proBNP. Thiếu máu cục bộ sau NMCT cấp dẫn đến tái cấu trúc buồng thất cũng góp phần là gia tăng nồng độ NT-proBNP. Nhóm “biến cố” có nồng độ hs-Troponin I trung bình cao hơn nhóm “ổn định”, tuy nhiên sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,791$). Cediel G. và cộng sự không thấy sự liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ đỉnh của cả hs-TnI và hs-TnT với biến cố nặng của bệnh nhân NMCT ST chênh lên; nồng độ Troponin huyết thanh tại thời điểm 2-3 ngày sau NMCT cấp có liên quan đến tiên lượng của người bệnh.

Nồng độ copeptin trung bình của nhóm “biến cố” cao hơn có ý nghĩa so với nhóm “ổn định” ($p = 0,021$). Sự khác biệt về nồng độ copeptin ở hai nhóm “ổn định” và “biến cố” được thấy rõ hơn ở nhóm nhập viện sớm trong vòng 12 giờ đầu. Nhiều nghiên cứu khác cũng ghi nhận kết quả tương tự, bệnh nhân bị biến cố tim mạch có copeptin cao hơn bệnh nhân ổn định.

4.3.3. Nồng độ các dấu ấn sinh học dự báo biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Phân tích đường cong ROC, Copeptin lúc nhập viện $> 0,90$ ng/mL có độ nhạy 54,17%, độ đặc hiệu 80,36%; AUC 0,68; KTC 95% 0,56–0,78; $p = 0,013$; NT-proBNP lúc nhập viện > 2590 pg/mL có độ nhạy 45,83%, độ đặc hiệu 96,43%; AUC 0,69; KTC 95% 0,58–0,79; $p = 0,009$ trong dự báo biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp

trong thời gian nằm viện. Theo dõi đến 6 tháng, Copeptin huyết thanh lúc nhập viện $> 0,90$ ng/mL có độ nhạy 52,0%, đặc hiệu 80,0%; AUC 0,66; KTC 95% 0,54–0,76; $p = 0,031$; NT-proBNP lúc nhập viện > 2590 pg/mL có độ nhạy 44,0%, độ đặc hiệu 96,36%; AUC 0,67; KTC 95% 0,55–0,77; $p = 0,027$ trong dự báo biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp.

Ở các bệnh nhân có suy tim sau NMCT cấp, Voors A.A. nhận thấy copeptin là một dấu ấn tiên lượng tốt. Copeptin có AUC là 0,81 trong tiên đoán tử vong, cao hơn NT-proBNP (AUC 0,67; $p = 0,0016$) và BNP (AUC 0,66; $p = 0,0063$). Copeptin có AUC là 0,67 trong tiên đoán biến cố tim mạch nặng (tử vong, NMCT, đột quỵ, ngưng tim cứu sống), tương đương với NT-proBNP (AUC 0,61; $p = 0,12$) và BNP (AUC 0,60; $p = 0,17$).

Trong nghiên cứu này, kết hợp copeptin và NT-proBNP làm tăng AUC lên 0,74 (KTC 95% 0,63–0,83); $p < 0,001$ trong dự báo biến cố tim mạch nặng. Trong nghiên cứu LAMP, việc kết hợp này cũng làm tăng AUC lên 0,84. Copeptin kết hợp NT-proBNP có AUC 0,81 (KTC 95% 0,76–0,87) trong nghiên cứu LAMP II. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp copeptin và hs-TnI có AUC 0,66 (KTC 95% 0,55–0,76); $p < 0,05$ với độ đặc hiệu cao 85,45% trong dự báo biến cố tim mạch nặng. Afzali D. kết hợp copeptin và Troponin để dự báo tử vong với AUC 0,83; cũng kết hợp này trong nghiên cứu của Lattuca B. là 0,73. Morawiec B. ghi nhận AUC cao nhất 0,98 ($p < 0,001$) khi kết hợp copeptin và điểm GRACE. Nhìn chung trong các nghiên cứu, copeptin hoặc NT-proBNP và đặc biệt khi kết hợp cả hai dấu ấn sinh học này đều có giá trị tốt trong dự báo biến cố nặng ở bệnh nhân hội chứng vành cấp.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát nồng độ copeptin huyết thanh ở 80 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và 80 người nhóm chứng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ và giá trị chẩn đoán của copeptin huyết thanh lúc nhập viện trong nhồi máu cơ tim cấp

- Nồng độ copeptin huyết thanh trung bình của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp là $0,81 \pm 0,20$ ng/ mL; cao hơn có ý nghĩa so với copeptin huyết thanh trung bình của người khỏe là $0,53 \pm 0,16$ ng/mL ($p < 0,001$).

- So với bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh lên, bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên có copeptin huyết thanh trung bình của cao hơn có ý nghĩa ($0,93 \pm 0,18$ ng/mL so với $0,72 \pm 0,16$ ng/mL; $p < 0,001$).

- Có tương quan thuận giữa nồng độ copeptin huyết thanh với tuổi của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ($r = 0,263$; $p < 0,05$).

- Có tương quan nghịch chặt chẽ giữa thời gian nhập viện kể từ khi bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp và nồng độ copeptin huyết thanh lúc nhập viện ($r = -0,539$; $p < 0,001$).

- Copeptin huyết thanh có tương quan thuận mức độ vừa với phân độ Killip khi nhập viện của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ($r = 0,351$; $p = 0,001$).

- Copeptin có tương quan nghịch mức độ vừa với phân suất tống máu thất trái của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ($r = -0,329$; $p < 0,005$).

- Điểm cắt chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp của copeptin huyết thanh là $0,73$ ng/mL có độ nhạy 60%; độ đặc hiệu 98,7%; diện tích dưới đường cong AUC $0,857$; KTC 95% $0,79 - 0,91$; $p < 0,001$.

2. Mối liên quan giữa copeptin, kết hợp với NT- proBNP huyết thanh và biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

- Bệnh nhân bị biến cố tim mạch nặng có nồng độ copeptin và NT-proBNP huyết thanh lúc nhập viện cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân ổn định, không bị biến cố tim mạch ($p < 0,05$ cho cả hai dấu ấn sinh học). Copeptin và NT-proBNP lúc nhập viện là hai yếu tố dự báo biến cố tim mạch nặng của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp; hs-Troponin I không giúp dự báo biến cố tim mạch nặng của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

- Điểm cắt copeptin $> 0,9$ ng/mL có giá trị dự báo biến cố tim mạch nặng trong thời gian nằm viện với AUC $0,68$; KTC 95% $0,56 - 0,78$; $p < 0,05$.

- Điểm cắt NT-proBNP > 2590 pg/mL có giá trị dự báo biến cố tim mạch nặng trong thời gian nằm viện với AUC 0,69; KTC 95% 0,58-0,79; $p < 0,05$.

- Điểm cắt copeptin > 0,9 ng/mL có giá trị dự báo biến cố tim mạch nặng tại thời điểm 6 tháng sau nhồi máu cơ tim cấp với AUC 0,66; KTC 95% 0,54-0,76; $p < 0,05$.

- Điểm cắt NT-proBNP > 2590 pg/mL có giá trị dự báo biến cố tim mạch nặng tại thời điểm 6 tháng sau nhồi máu cơ tim cấp với AUC 0,67; KTC 95% 0,55-0,77; $p < 0,05$.

- Kết hợp hai dấu ấn sinh học, copeptin và hs-Troponin I huyết thanh lúc nhập viện có khả năng dự báo các biến cố tim mạch nặng với AUC 0,66; $p < 0,05$.

- Kết hợp hai dấu ấn sinh học, copeptin và NT-proBNP huyết thanh lúc nhập viện, làm tăng khả năng dự báo các biến cố tim mạch nặng với AUC 0,74; $p < 0,001$.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi có những hạn chế nhất định:

1. Đây là nghiên cứu quan sát với cỡ mẫu nhỏ, số liệu của đối tượng tham gia nghiên cứu chỉ được thu thập từ một trung tâm nghiên cứu.
2. Tỷ lệ cao bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp nhập viện muộn (> 12 giờ từ lúc có triệu chứng cơn đau thắt ngực nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp). Đây là thời điểm nồng độ copeptin huyết thanh bắt đầu giảm.
3. Thời gian theo dõi ngắn (6 tháng), có thể chưa đủ để ghi nhận đầy đủ các biến cố tim mạch nặng sau nhồi máu cơ tim cấp.

KIẾN NGHỊ

Sau khi hoàn thành nghiên cứu này, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Định lượng copeptin cùng với troponin tim độ nhạy cao, NT-proBNP ở bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ hội chứng vành cấp, nhất là những bệnh nhân đến sớm trong những giờ đầu tiên sau khi xuất hiện đau ngực (hoặc các triệu chứng tương đương) để có chẩn đoán xác định hoặc chẩn đoán loại trừ sớm nhờ máu cơ tim cấp; đồng thời đánh giá được nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch nặng sau nhồi máu cơ tim; qua đó có chiến lược điều trị và theo dõi phù hợp để giảm tử vong và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

2. Tiếp tục tiến hành các nghiên cứu lớn hơn (đa trung tâm, số lượng bệnh nhân lớn) về copeptin huyết thanh trong các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau của hội chứng vành cấp để hiểu rõ hơn về vai trò tiên lượng của dấu ấn sinh học này.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Đinh Đức Huy, Phạm Nguyễn Vinh, Nguyễn Anh Vũ (2020), “Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của copeptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, 10(2), tr. 78-83.
2. Đinh Đức Huy, Đỗ Quang Huân, Nguyễn Anh Vũ (2020), “Liên quan giữa Copeptin, NT-proBNP huyết thanh và biến cố tim mạch nặng trong nhồi máu cơ tim cấp”, Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, (91+92), tr. 160-166.