

NỒNG ĐỘ NT-proBNP Ở BỆNH NHÂN TỨ CHỨNG FALLOT SAU PHẪU THUẬT SỬA CHỮA HOÀN TOÀN

Đoàn Chí Thăng¹, Nguyễn Cửu Long², Hoàng Anh Tiến², Văn Đức Thọ³, Nguyễn Tá Đông³

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế.

(3) Bệnh viện TW Huế

Tóm tắt

Mục đích: Đánh giá vai trò của NT-proBNP ở bệnh nhân tứ chứng Fallot sau phẫu thuật. **Đối tượng và Phương pháp:** 73 bệnh nhân tứ chứng Fallot đã phẫu thuật hoàn toàn có độ tuổi ≥ 15 tuổi được lấy máu làm xét nghiệm NT-proBNP, siêu âm tim: đánh giá chức năng thất phải bằng Doppler mô, trắc nghiệm gắng sức, Holter ECG 24 giờ, ECG thường quy và Sử dụng phần mềm Medcal 9.6 và SPSS 10.0 để xử lý số liệu. **Kết quả:** Nồng độ NT-ProBNP trung bình là $160,71 \pm 203,31$ pg/ml trong đó tỷ lệ tăng NT-ProBNP chiếm tỷ lệ 36,99%. Công gắng sức tối đa và thời gian gắng sức tương quan nghịch với nồng độ NT-proBNP. Điểm cắt tốt nhất của NT-proBNP trong tiên lượng rối loạn nhịp thất là ở mức 75,69 pg/ml. Điểm cắt tốt nhất của NT-proBNP trong tiên lượng suy thất phải là ở mức 54 pg/ml. **Kết luận:** Nồng độ NT-proBNP huyết tương rất hữu ích trong theo dõi bệnh nhân tứ chứng Fallot sau phẫu thuật sửa chữa hoàn toàn. NT-proBNP ở mức >54 pg/ml có thể phát hiện rối loạn chức năng thất phải.

Từ khóa: *NT-proBNP, tứ chứng Fallot*

Abstract

PLASMA LEVELS OF PRO B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH TETRALOGY OF FALLOT AFTER SURGICAL REPAIR

Doan Chi Thang¹, Nguyen Cuu Long², Hoang Anh Tien², Van Duc Tho³, Nguyen Ta Dong³

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

(3) Hue Central Hospital

Objective: To evaluate the utility of plasma BNP measurement in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot (TOF). **Methods:** From 06/06/2011 to 30/05/2012, plasma NT-proBNP concentration was measured in 73 patients with TOF after surgical repair, mean age of males: $19,08 \pm 4,78$ years and of females: $24,31 \pm 8,96$. NT-proBNP levels were compared to age and gender-specific normal values, results of exercise testing, clinical, electrocardiographic, and echocardiographic data. **Results:** NT-proBNP was 160.71 ± 203.31 pg/ml and elevated in 36.99% of patients. Higher values were found in males, with a negative correlation between NT-proBNP and maximum exercise capability and exercise time ($r=-0,237$, $p=0.043$). A plasma NT-proBNP level of 54 pg/ml was identified as predicting RV dysfunction. A plasma NT-proBNP level of 75.69 pg/ml was identified for ventricular arrhythmias prediction. **Conclusions:** plasma NT-proBNP level seems significantly helpful for follow-up patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. Plasma NT-proBNP levels >54 pg/ml can be used as a marker in the detection of RV dysfunction.

Keys words: *NT-proBNP, tetralogy of Fallot.*

- Địa chỉ liên hệ: Đoàn Chí Thăng, email: thangyk@yahoo.com

- Ngày nhận bài: 17/4/2013 * Ngày đồng ý đăng: 03/5/2013 * Ngày xuất bản: 17/5/2013

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

BNP và NT-proBNP là những marker rất nhạy cảm đối với suy tim [2,3]. Ngoài ra, hai chất này còn có vai trò trong những bệnh lý khác như tái cấu trúc thất trái sau nhồi máu cơ tim[3] hoặc ở một số bệnh tim bẩm sinh[4,11]. BNP và NT-proBNP được bài tiết chính từ cơ tim nhằm thích ứng với tình trạng gia tăng và quá tải thể tích [4,11]. Vấn đề quá tải thất phải sau phẫu thuật sửa chữa hoàn toàn tứ chứng Fallot là rất đáng quan tâm. Ngoài ra, hở van động mạch phổi nặng với giãn lớn thất phải là một trong những yếu tố gây ra những rối loạn nhịp tim nguy hiểm có thể gây tử vong đối với những bệnh nhân sau phẫu thuật sửa chữa hoàn toàn tứ chứng Fallot. Hiện tại, còn ít công trình nghiên cứu đánh giá vai trò của NT-proBNP trên những bệnh nhân này, chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục đích: *Đánh giá vai trò của NT-proBNP ở bệnh nhân đã phẫu thuật sửa chữa hoàn toàn tứ chứng Fallot.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

73 bệnh nhân đã phẫu thuật sửa chữa hoàn toàn tứ chứng Fallot có độ tuổi ≥ 15 tuổi, được

tái khám tại Trung tâm Tim Mạch, BVTW Huế, từ ngày 6/6/2010 đến ngày 30/5/2012.

Tất cả các bệnh nhân đều được tiến hành làm siêu âm tim trên máy siêu âm nhãn hiệu PHILIP ENVISER HD có đầy đủ các Mode siêu âm TM (Time motion), 2D, siêu âm màu, Doppler xung, Doppler liên tục và Doppler mô. Đầu dò sector điện tử 2-4 MHz, ECG kèm theo và bộ phận lưu hình vi tính tại Khoa TDCNTM, BVTW Huế.

Bệnh nhân được thực hiện trắc nghiệm gắng sức bằng xe đạp kế. Sau 3 phút, mức gắng sức được tăng lên 10watt trong 2 phút cho đến khi bệnh nhân mệt, không đủ khả năng thực hiện khả năng gắng sức. Bệnh nhân được đo ECG thường quy, holter ECG 24h.

NT-proBNP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa quang theo nguyên lý sandwich với thuốc thử của hãng Roche trên máy Cobass 6000. Lấy mẫu máu 1ml đựng vào ống nghiệm tiêu chuẩn chứa sẵn K3-EDTA. Thời gian xét nghiệm NT-proBNP là 18 phút. Giá trị ngưỡng điểm cắt bình thường theo Roche Diagnostics là 125pg/ml.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Medcal 9.6 và SPSS 10.0 để xử lý số liệu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Chỉ số \ Nhóm	Nam	Nữ	p
Tỉ lệ Nam/Nữ	47(64,38%)	26(35,62%)	<0,05
Tuổi	19,08 \pm 4,78	24,31 \pm 8,96	<0,05
BMI	17,01 \pm 1,78	18,55 \pm 2,16	<0,05
BSA	1,39 \pm 0,16	1,36 \pm 0,10	>0,05
QRS(ms)	130,32 \pm 34,05	126,92 \pm 25,73	>0,05
QTc(ms)	465,66 \pm 41,79	464,73 \pm 34,19	>0,05

Nhận xét: Bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 35,62% và bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 64,38%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,81. Sự khác biệt về tỷ lệ giữa nam và nữ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chỉ số BMI, tuổi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa hai giới.

Bảng 3.2. Các thông số trắc nghiệm gắng sức

Chỉ số \ Nhóm	Nam (n=47)(1)	Nữ (n=26)(2)	Tổng cộng (n=73)	P(1)-(2)
Công tối đa (W)	136,59 ± 27,13	107,31 ± 15,11	126,64 ± 27,36	<0,001
Tổng thời gian gắng sức (giây)	705,66 ± 151,85	544,19 ± 95,46	648,15 ± 154,78	<0,001
Rối loạn nhịp tim trong gắng sức	8(17,02%)	1(3,85%)	9(12,33%)	>0,05

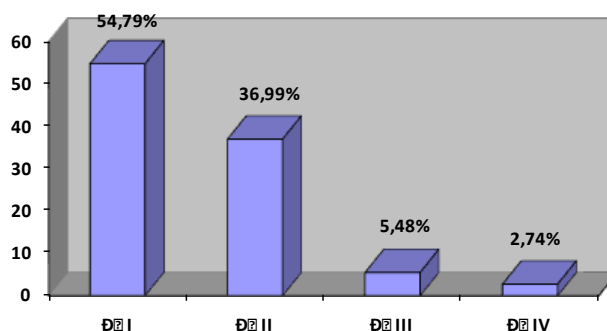
Nhận xét: Thời gian gắng sức của bệnh nhân trung bình là 648,15 ± 154,78 và công tối đa trung bình là 126,64 ± 27,36. Rối loạn nhịp tim trong quá trình gắng sức của bệnh nhân chiếm tỷ lệ 12,33%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới về thời gian gắng sức và Công tối đa mà bệnh nhân đạt được trong trắc nghiệm gắng sức (p<0,001).

Bảng 3.3. Các thông số siêu âm tim

Thông số(mm)	Nam (n=47)(1)	Nữ(2) (n=26)(2)	Tổng cộng (n=73)	P(1)-(2)
ĐK đáy mỏm thất (P)	55,31 ± 17,44	53,20 ± 15,91	54,55 ± 16,82	>0,05
ĐK đáy thất (P)	38,30 ± 6,66	36,89 ± 6,46	37,79 ± 6,57	
ĐK giữa thất (P)	32,83 ± 9,07	30,03 ± 4,72	31,82 ± 7,87	
TAPSE	13,45 ± 2,51	13,88 ± 3,07	13,59 ± 2,71	
Tei2m	0,46 ± 0,09	0,47 ± 0,08	0,46 ± 0,08	
Tei3m	0,53 ± 0,12	0,58 ± 0,09	0,55 ± 0,11	
Bề dày thành tự do thất phải	7,31 ± 1,74	6,99 ± 1,36	7,19 ± 1,61	

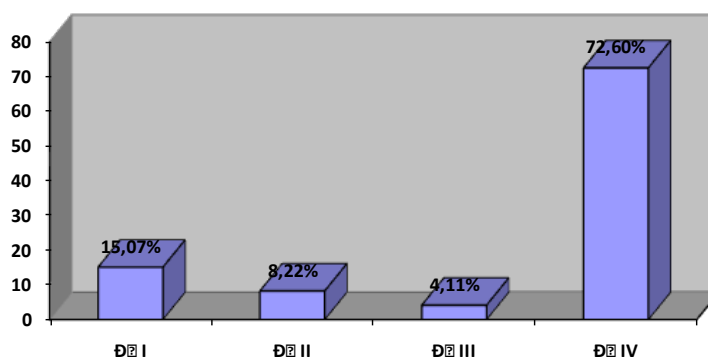
Nhận xét: Đường kính đáy mỏm thất (P) trung bình là 54,55± 16,82 mm, đường kính đáy thất (P) là 37,79 ± 6,57mm, đường kính giữa thất (P) là 31,82 ± 7,87mm. Chỉ số TAPSE trung bình là 13,59 ± 2,71mm, Chỉ số Tei thất trái (TDI) trung bình là Tei2m= 0,46 ± 0,08, Chỉ số Tei thất phải (TDI) trung bình là Tei3m: 0,55 ± 0,11. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới đối với các thông số này (p>0,05).

3.1.1. Mức độ hở van ba lá

**Biểu đồ 3.1.** Mức độ hở van ba lá

Nhận xét: Mức độ hở van 3 lá độ I chiếm tỷ lệ 54,79% cao nhất so với các mức độ khác.

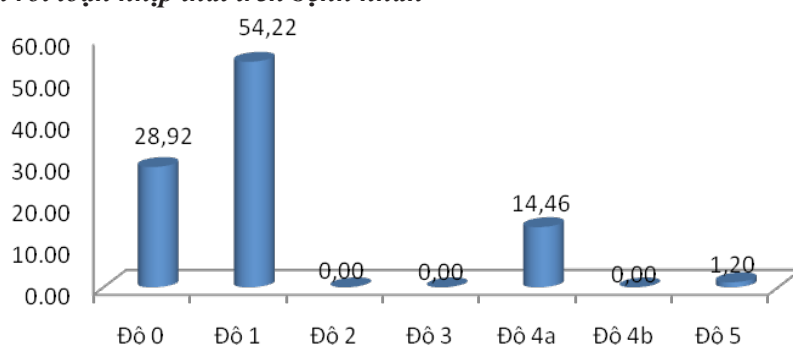
3.1.2. Mức độ hở van phổi



Biểu đồ 3.2. Mức độ hở van động mạch phổi.

Nhận xét: Mức độ hở van động mạch phổi độ IV chiếm tỷ lệ cao nhất.

3.1.3. Đặc điểm rối loạn nhịp thất trên bệnh nhân



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm rối loạn nhịp thất trên bệnh nhân

Ngoại tâm thu thất độ 1 theo Lown chiếm tỷ lệ cao nhất (54,22%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với ngoại tâm thu thất độ 5 (1,20%).

3.2. Nồng độ NTpro-BNP

Bảng 3.4. Nồng độ NT-proBNP

	Nam(n=47)(1)	Nữ(n=26)(2)	Tổng cộng	P(1)-(2)
Nồng độ NT proBNP(pg/ml)	173,06 ± 240,25	138,37 ± 109,72	160,71 ± 203,31	>0,05

Nhận xét: Nồng độ NT-ProBNP trung bình là 160,71 ± 203,31. Giá trị thấp nhất là 5pg/ml và cao nhất là 1536 pg/ml. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giới đối với NT-ProBNP.

Bảng 3.5. Tỷ lệ tăng NT-proBNP

	Tăng nồng độ NTpro-BNP >125 pg/ml	P(1)-(2)
Nam(1)	18(38,30%)	>0,05
Nữ(2)	9(34,62%)	
Tổng cộng	27(36,99%)	

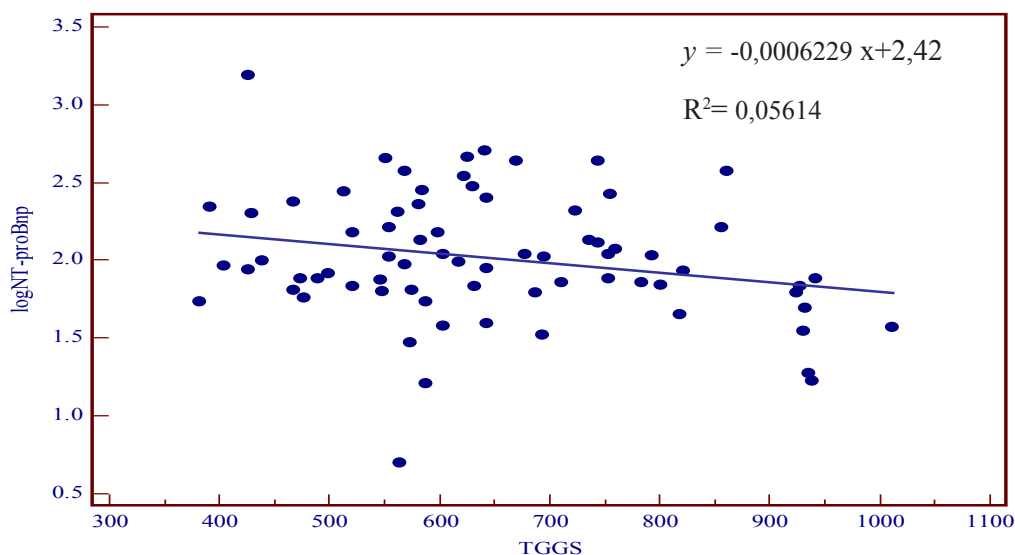
Nhận xét: Tỷ lệ tăng NT-ProBNP chiếm tỷ lệ 36,99% trong đó tỷ lệ nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ giới.

3.3. Liên quan giữa NT-proBNP với các yếu tố trong trắc nghiệm gắng sức, siêu âm tim, rối loạn nhịp tim

Bảng 3.6. Tương quan giữa NT-proBNP với các yếu tố Công gắng sức, TGGS, Tei2m, Tei3m

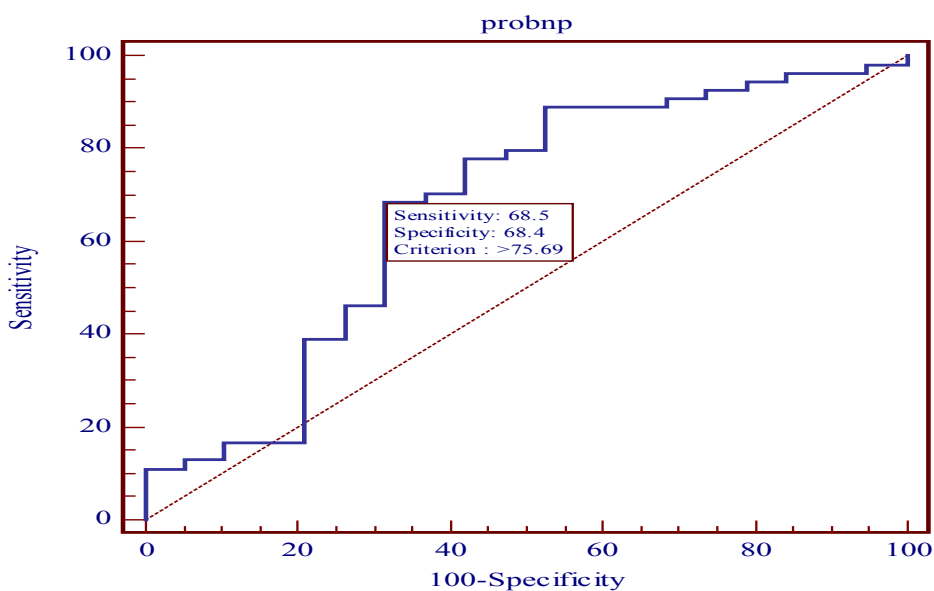
Thông số		Công	TGGS	Tei2m	Tei3m
logNT-proBNP	r	-0,242	-0,237	0,075	0,101
	p	0,039	0,043	0,526	0,394

Nhận xét: Công gắng sức tối đa và thời gian gắng sức tương quan nghịch với nồng độ NTproBNP.



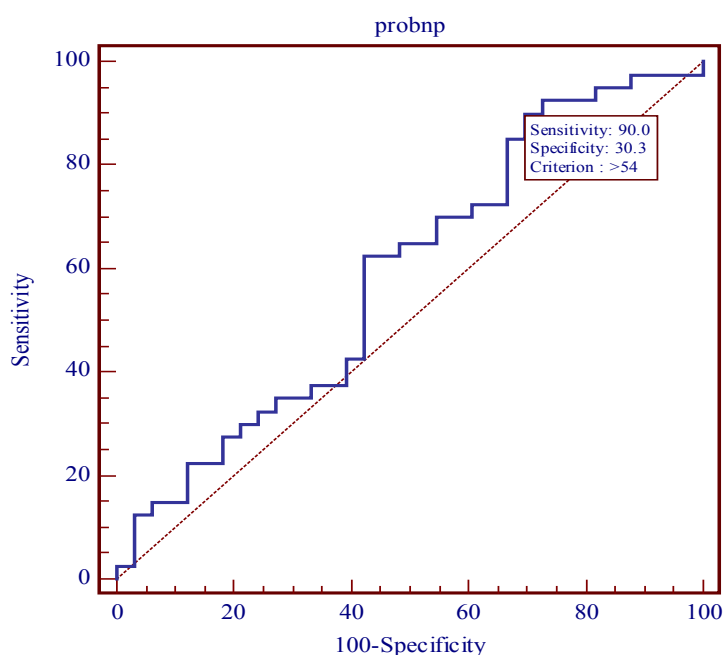
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa thời gian gắng sức và nồng độ NT-proBNP

3.3.1. NT-proBNP tiên lượng trong rối loạn nhịp thất



Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của NT-proBNP trong tiên lượng rối loạn nhịp thất là ở mức 75,69 pg/ml; AUC= 0,67 (95% CI: 0,55-0,77); Độ nhạy: 68,52% (95%CI: 54,4-80,5); Độ đặc hiệu: 68,42% (95%CI : 43,5 – 87,3).

3.3.2. NT-proBNP trong tiên lượng suy thất phải



Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của NT-proBNP trong tiên lượng suy thất phải là ở mức 54 pg/ml; AUC= 0,588 (95% CI: 0,467-0,702); Độ nhạy: 90% (95% CI: 76,31-97,1); Độ đặc hiệu: 30,3% (95%CI : 15,6 – 48,7).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Theo bảng 3.1, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 35,62% , bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 64,38%. Tỷ lệ nam: nữ=1,81. Sự khác biệt về tỷ lệ giới tính có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyết Lan, tỷ lệ nam: nữ là 2:1 [1]. Theo nghiên cứu của T.F. Loh tỷ lệ nam: nữ = 1,9:1[9]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng so với các kết quả của các tác giả. Kết quả này cho thấy trong phẫu thuật triệt để tứ chứng Fallot, tuổi phẫu thuật có một vai trò rất quan trọng đến tiên lượng gần và xa của bệnh. Tuổi thường được lựa chọn tốt nhất là từ 6 tháng đến 12 tháng tuổi. Nếu mổ quá muộn sẽ có nhiều nguy cơ xấu và tỷ lệ tử vong cao liên quan đến chức năng tim bị giảm và những rối loạn nhịp tim xảy ra sau mổ.

Theo bảng 3.2, công gắng sức tối đa của nhóm bệnh là $126,64 \pm 27,36$ watt, thời gian gắng sức là: $648,15 \pm 154,78$. Theo nghiên cứu của tác giả B. Sarubbi, có kết quả công gắng sức là $92,9 \pm 32,4$ watt[10]. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về

công gắng sức giữa nam và nữ. Kết quả của chúng tôi hoàn toàn tương đồng với tác giả B. Sarubbi. Ngoài ra tỷ lệ rối loạn nhịp tim trong quá trình gắng sức chiếm tỷ lệ 12,33%. Kết quả này cho thấy, ở bệnh nhân sau phẫu thuật T4F, nên được làm trắc nghiệm gắng sức nhằm đánh giá khả năng gắng sức của bệnh nhân và còn thể hiện mối liên quan đến sự tương tác bất thường của tâm thất trái và phải [10].

Theo bảng 3.3, 3.4 và 3.5 cho thấy chỉ số TAPSE là $13,59 \pm 2,71$ mm, chỉ số Tei3m là $0,55 \pm 0,11$. Theo nghiên cứu của A. D'Andrea, thì chỉ số TAPSE là $17,8 \pm 3,5$ mm và chỉ số Tei3m là $0,34 \pm 0,03$. Điều này chứng tỏ chức năng thất phải ở bệnh nhân sau phẫu thuật T4F có suy giảm. Tuy nhiên, chức năng thất phải giảm một cách từ từ nên trong giai đoạn đầu thường không có biểu hiện triệu chứng. Chính vì vậy, cần khảo sát, đánh giá chức năng thất phải ở bệnh nhân sau phẫu thuật T4F. Mức độ hở van 3 lá và hở van động mạch phổi của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả của tác giả A. D'Andrea và Manatomo Toyono [5,11].

Theo đồ thị 3.3 cho thấy ngoại tâm thu thất độ 1 theo Lown chiếm tỷ lệ cao nhất (54,22%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với ngoại tâm thu thất độ 5 (1,20%). Theo nghiên cứu của Jay S. và cs, tỷ lệ rối loạn nhịp thất là 48% trong đó có 9% bệnh nhân có rối loạn nhịp thất nguy hiểm. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với tác giả Jay S [6]. Người ta cho rằng có sự liên hệ giữa đường mở thất phải và nguy cơ loạn nhịp muộn sau phẫu thuật, việc cắt bỏ quá mức cơ thất phải có thể là nguy cơ dẫn đến rối loạn nhịp thất muộn sau phẫu thuật [6].

4.2. Nt-proBNP và các yếu tố liên quan

Nồng độ NT-ProBNP của chúng tôi là trung bình là $160,71 \pm 203,31$ pg/ml. Theo nghiên cứu A. Khositseth là $194,67 \pm 302,75$ pg/ml. Kết quả này phản ánh khả năng suy chức năng thất phải trên nhóm bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu khá giống với tác giả A. Khositseth [7]. Nt-proBNP có tương quan với thời gian gắng sức, công gắng sức theo bảng 3.6. Kết quả của chúng tôi tương đồng với A.M.E Koch [8].

Khả năng tiên lượng suy chức năng thất phải

theo nghiên cứu của chúng tôi là ở mức 54 pg/ml. Theo nghiên cứu của A. Khositseth là 115 pg/ml. Tuy nhiên độ nhạy trong nghiên cứu của chúng tôi là 90% so với A. Khositseth là 73%. Điều này cho thấy NT-proBNP có thể được sử dụng như là một xét nghiệm hỗ trợ trong việc đánh giá bệnh nhân đã phẫu thuật T4F có hở van động mạch phổi nặng và suy thất phải. NT-proBNP ở mức cao có thể chỉ ra suy chức năng thất phải nặng [7].

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 73 bệnh nhân tứ chứng Fallot đã phẫu thuật sửa chữa hoàn toàn, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Nồng độ NT-ProBNP trung bình là $160,71 \pm 203,31$ trong đó tỷ lệ tăng NT-ProBNP chiếm tỷ lệ 36,99%.

- Công GSTĐ và thời gian gắng sức tương quan nghịch với nồng độ NT-proBNP.

- Điểm cắt tốt nhất của NT-proBNP trong tiên lượng rối RLN thất là ở mức 75,69 pg/ml.

- Điểm cắt tốt nhất của NT-proBNP trong tiên lượng suy thất phải là ở mức 54 pg/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Tuyết Lan và cs. (2009), “Đặc điểm tiền phẫu lâm sàng và cận lâm sàng các trường hợp tứ chứng Fallot dưới 17 tuổi được phẫu thuật tại bệnh viện Chợ Rẫy”, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, (13), tr. 106 – 113.
2. Andreas M.E. Koch et al (2010), “Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair”, *International Journal of Cardiology*, 143, pp. 130–134.
3. Bolger AP, Sharma R, Li W et al (2002), “Neurohumoral activation and the congenital heart failure syndrome in adults with congenital heart disease”, *Circulation*, 106, pp. 92–99.
4. Cowie MR, Mendez GF (2002), “BNP and congestive heart failure”, *Prog Cardiovasc Dis*, 44, pp. 293–321.
5. D’Andrea A, Caso P, Sarubbi B et al (2004), “Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of fallot”, *International Journal of Cardiology*, 94, pp. 213–220.
6. Jay S.; Wolff, Grace S et al (1990), “Ventricular arrhythmias in postoperative tetralogy of Fallot”, *The American Journal of Cardiology*, 65(9), pp. 655-661.
7. Khositseth A, Manop J, Khowsathit P et al (2007), “N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Marker in Follow-Up Patients with Tetralogy of Fallot After Total Correction”, *Pediatr Cardiol*, 28, pp. 333–338
8. Koch A.M.E, Zink S, Singer H (2006), “B type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease”, *Eur Heart J*, 27, pp. 861–866.
9. Loh T.F. (1973), “Fallot’s Tetralogy – Natural history”, *Singapore medical journal*, 14, pp. 169 – 171.
10. Sarubbi, Pacileo G, Pisacane C et al (2000), “Exercise Capacity in Young Patients After Total Repair of Tetralogy of Fallot”, *Pediatr Cardiol*, 21, pp. 211–215
11. Toyono M, Harada K, Tamura M et al (2004), “Myocardial Acceleration During Isovolumic Contraction as a New Index of Right Ventricular Contractile Function and Its Relation to Pulmonary Regurgitation in Patients After Repair of Tetralogy of Fallot”, *J Am Soc Echocardiogr*, 17, pp. 332-337.