

# NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP CÓ ST CHÊNH LÊN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG TENECTEPLASE

Huỳnh Kim Gàn và Điều Thanh Hùng

Khoa Tim mạch Lão học Bệnh viện An giang

## **TÓM TẮT:**

*Nhận xét qua hai trường hợp nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên được điều trị bằng Tenecteplase: với thời gian từ lúc khởi phát đến lúc sử dụng Tenecteplase của hai người bệnh lần lượt là 3 giờ 10 phút và 3 giờ 20 phút, Tenecteplase chỉ có hiệu quả trên người bệnh đầu tiên với giảm đau ngực nhiều, đoạn ST giảm chênh >50%. Khi phối hợp Tenecteplase với Enoxaparin, Aspirin và Clopidogrel không ghi nhận các tai biến: xuất huyết não, đột quỵ, dị ứng, tụt huyết áp. Không ghi nhận rối loạn nhịp sau khi dùng Tenecteplase.*

## **MỞ ĐẦU :**

Nhồi máu cơ tim ( NMCT) là tình trạng chết của mô cơ tim do thiếu máu cục bộ kéo dài , thường được gây ra bởi huyết khối tắc nghẽn động mạch vành (ĐMV) (1).

Huyết khối thường thành lập trên những mảng xơ vữa ĐMV bị nứt , vỡ , hay loét . Nếu huyết khối làm tắc hoàn toàn ĐMV sẽ dẫn đến NMCT cấp có ST chênh lên (1, 2) .

Trong điều trị NMCT cấp , việc mở thông ĐMV bị tắc nghẽn càng sớm càng tốt . Với NMCT cấp có ST chênh lên , dùng thuốc tiêu sợi huyết (TSH) hoặc nong ĐMV cấp cứu có hay không có đặt stent có thể mở thông ĐMV bị tắc nghẽn, tái tưới máu cho vùng cơ tim bị tổn thương . Thuốc TSH đã được dùng rộng rãi trên lâm sàng vì dễ sử dụng, giá thành chấp nhận được ,không đòi hỏi trang thiết bị hiện đại , tốn kém (1 - 4).

Tái tưới máu được xem là thành công khi dòng chảy động mạch vành bị tắc phục hồi tới mức TIMI 3 : tái lưu thông hoàn toàn với dòng chảy bình thường (2,4 ,5). Khả năng mở thông ĐMV tắc nghẽn đạt TIMI 3 sau khi dùng các thuốc TSH hiện nay gần 50 % (3.4).

Chúng tôi xin trình bày hai trường hợp NMCT cấp có ST chênh lên được điều trị bằng Tenecteplase tại khoa Nội Tim mạch – Lão học , bệnh viện đa khoa trung tâm An Giang .

## **BỆNH ÁN :**

Người bệnh I: Nguyễn Văn N., nam, 51 tuổi cư ngụ tại tổ 15, ấp Trung Thành ,huyện Châu Thành , tỉnh An Giang . Hồ sơ số: 13192. Ngày vào viện: 19/03/2006.

Người bệnh II : Trương Văn M. , nam , 61 tuổi cư ngụ tại Mỹ Long 1 , xã Mỹ Hoà Hưng ,TP Long Xuyên ,tỉnh An Giang . Hồ sơ số: 32298. Ngày vào viện: 30/06/2006.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hai người bệnh được tóm tắt trong bảng 1.

**Bảng 1. Những đặc điểm lâm sàng chính lúc mới vào viện**

ĐẶC ĐIỂM	NGƯỜI BỆNH I	NGƯỜI BỆNH II
<b>TIỀN SỬ BỆNH:</b> -Hút thuốc lá -Tăng huyết áp -Suy tim -Đột quy -Đái tháo đường	Có Có Không Không Không	Có Không Không Không Không
<b>LÂM SÀNG :</b> -Tuổi -Giới tính -Thời gian từ lúc khởi phát đến nhập viện -Cơn đau thắt ngực điển hình -Mạch (nhịp/phút) -Huyết áp(mmHg) -Phân độ Killip -Bệnh đi kèm	51 Nam 1 giờ Có 80 140/ 100 I Tăng huyết áp II c (JNCVI)	61 Nam 1 giờ Có 84 140 / 90 I Không

- Huyết áp của người bệnh II về bình thường sau 1 giờ nhập viện.

**Điện tâm đồ của hai người bệnh trước khi dùng thuốc:** Nhồi máu cơ tim cấp thành trước ( trước vách), riêng người bệnh I có thêm ngoại tâm thu thất thưa tự xoá.

**Bảng 2 : Những đặc điểm cận lâm sàng chính:**

ĐẶC ĐIỂM	NGƯỜI BỆNH I	NGƯỜI BỆNH II
- Troponin I (ng/mL ) + Lần 1 + Lần 2	< 0,010 0,502 (Sau khởi phát đau ngực 6 giờ 30 phút )	<0,010 0,760 (Sau khởi phát đau ngực 25 giờ )
-Đường máu (mmol /L )	8,2	5,7
<b>ĐÔNG MÁU</b>		
-TQ (giây)	12,8	1,3
-INR	1,02	1,12
-TCK (giây)	33,6	26,2
- Fibrinogen (mg/ dL )	245	201

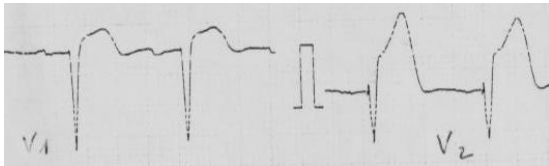
- Đường máu buổi sáng lúc đói sau 3 ngày nhập viện của người bệnh I : 4,95 mmol/ l (không có can thiệp đường máu ).

- Hai người bệnh đều không có những chống chỉ định tuyệt đối cũng như tương đối của thuốc TSH, nên đều được điều trị bằng Tenecteplase với liều : 0,5 mg/ kg - tiêm mạch một liều duy nhất , phối hợp với :

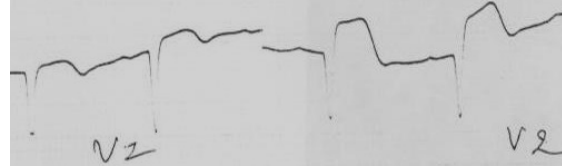
- + Enoxaparin : 1 mg/ kg x 2 lần / ngày - tiêm dưới da cách 12 giờ trong 7 ngày .
- + Aspirin : 81 mg / uống mỗi ngày .
- + Clopidogrel : 75 mg / ngày - uống mỗi ngày .
- + Người bệnh I : lisinopril 10mg/ ngày .
- Người bệnh II : Enalapril 2,5 mg x 2 lần / ngày.
- + Atorvastatin 10 mg/ ngày - uống mỗi ngày .
- + Oxy ảm, Morphin Sulfate. Nitroglycerine.

#### ĐIỆN TIM NGƯỜI BỆNH I

Trước dùng thuốc

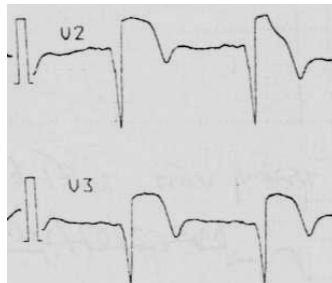


Sau dùng thuốc 90 phút

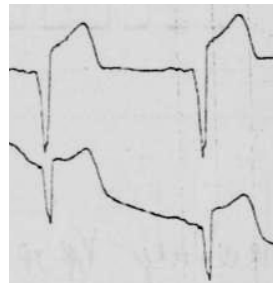


#### ĐIỆN TIM NGƯỜI BỆNH II

Trước dùng thuốc



Sau dùng thuốc 90 phút



**Bảng 3 : Những điểm chính trong quá trình điều trị hai người bệnh:**

ĐẶC ĐIỂM	NGƯỜI BỆNH I	NGƯỜI BỆNH II
- Thời gian từ lúc bắt đầu đau ngực đến bắt đầu dùng thuốc TSH	3 giờ 10 phút	3 giờ 20 phút
- Sau 90 phút dùng thuốc TSH : + Tình trạng đau ngực + Mức độ giảm chênh của đoạn ST	Giảm nhiều > 50 %	Giảm nhiều < 50 %
- Siêu âm tim sau 7 ngày		

điều trị + Buồng thất trái + EF + Vách liên thất	Dẫn 55 % Giảm động vùng vách liên thất	Dẫn 41 % Giảm động vùng vách liên thất
- Tổng số ngày nằm viện	10	14
- Diễn tiến của NMCT cấp có ST chênh lên sau 30 ngày điều trị	NMCT không sóng Q	NMCT có sóng Q

- Sau khi dùng Tenecteplase: không ghi nhận các tai biến: xuất huyết não, xuất huyết ngoài não, tụt huyết áp, phản ứng dị ứng. Riêng người bệnh II có chảy máu răng nhẹ, tụt cầm sau 01 phút.

- Không ghi nhận : đau ngực tái phát hay dai dẳng ,biến chứng sau NMCT cấp ( rối loạn nhịp , sốc tim , viêm màng ngoài tim , biến chứng cơ học ) trong thời gian nằm viện ở cả hai người bệnh .

### **BÀN LUẬN :**

Hiện nay , thuốc TSH đã qua 3 thế hệ : thế hệ 1: Streptokinase(SK), Lirokinase;thế hệ 2: Anistreptilase, Alteplase ( t \_ PA), Prourobinase; thế hệ 3 : Reteplase (r\_ PA), Tenecteplase (TNK\_tPA ), Staphylokinase (SAK). Trong đó, Streptokinase giá rẻ nhưng có tính kháng nguyên, có thể gây dị ứng nên chỉ sử dụng một lần. Thuốc thế hệ 3 có thể tiêm mạch trực tiếp (2,3,4,6,7). Tất cả các thuốc TSH thế hệ 1,2,3 đều có hiệu quả giảm tử vong trên nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên ( 2). Theo nghiên cứu ASSENT-2 , nhóm dùng Tenecteplase có tỉ lệ tử vong trong vòng 30 ngày đầu là 6,2 % , sau một năm là 10,2 % (8).

Tenecteplase là một biến thể của t-PA , được tổng hợp nhờ gen, trọng lượng phân tử : 70.000 , thời gian bán huỷ : 17 phút , khi sử dụng chỉ tiêm mạch một liều duy nhất . Là loại thuốc hoạt hoá plasminogen gắn với fibrinogen chủ yếu trên bề mặt cục máu đông , làm tiêu huyết khối nhưng không gây tiêu huyết khối hệ thống , không làm giảm Fibrinogen trong máu dẫn đến tỉ lệ biến chứng xuất huyết nội sọ thấp (0,93 %) (3,4).

Các chỉ định thuốc TSH bao gồm : Đau thắt ngực trong vòng 12 giờ kể từ lúc khởi phát và đoạn ST chênh lên (1 mm ở ít nhất 2 chuyển đạo ngoại biên , 2mm ở ít nhất 2 chuyển đạo liên tiếp trước tim ) hoặc block nhánh trái mới xuất hiện (1,3,4,7 ). Hai người bệnh của chúng tôi có đủ các tiêu chuẩn để được sử dụng thuốc TSH và cũng không có chống chỉ định với thuốc này . Tuy nhiên, thời gian từ khởi phát đau ngực đến bắt đầu dùng thuốc TSH của người bệnh I và II lần lượt là : 3 giờ 10 phút và 3 giờ 20 phút (bảng 3), điều này đã góp phần làm giảm hiệu quả của thuốc , bởi vì dùng thuốc TSH càng sớm càng có hiệu quả(1-4).

Dùng thuốc TSH được đánh giá là có hiệu quả khi sau 90 phút dùng thuốc người bệnh giảm đau ngực nhiều và đoạn ST giảm chênh  $\geq 50\%$  (2-4). Người bệnh I có được hai yêu

cầu này sau khi dùng Tenecteplase, tức thuốc có hiệu quả. Người bệnh II mặc dù có giảm đau ngực nhiều, nhưng đoạn ST giảm chênh < 50% , tức thuốc không hiệu quả. Diễn tiến của NMCT cấp ở người bệnh I và II lần lượt là NMCT không sóng Q và NMCT có sóng Q. Trên siêu âm tim sau 7 ngày điều trị cũng cho thấy EF của người bệnh II giảm còn 41%, trong khi EF của người bệnh I còn trong giới hạn bình thường : 55 % (bảng 3).

Biến chứng xuất huyết não khi sử dụng thuốc TSH thường xuất hiện vào ngày đầu điều trị , với tỉ lệ : 0,7- 0,9 % (1). Các yếu tố liên quan đến xuất huyết não bao gồm : tuổi  $\geq 75$ , tiền sử đột quỵ, nữ, chủng tộc da đen, HA tâm thu  $\geq 160$  mmHg, HA tâm trương  $\geq 100$  mmHg, liều lượng thuốc hoạt hoá plasminogen mô  $\geq 1,5$  mg/ Kg (2) .Người bệnh I có huyết áp tâm trương : 100mmHg khi mới nhập viện , tuy nhiên ngay thời điểm bắt đầu dùng Tenecteplase, huyết áp tâm trương đã ổn định ở mức 80 - 90 mmHg. Người bệnh II không có các yếu tố liên quan này ( bảng 1).

Nghiên cứu ASSENT-2, thực hiện trên 16.949 người bệnh NMCT cấp , cho thấy nhóm phối hợp Tenecteplase với aspirin và heparin không phân đoạn có tỉ lệ xuất huyết não là 0,93 % , đột quỵ do mọi nguyên nhân là 1,78 % , khác biệt không có ý nghĩa thống kê với nhóm dùng Alteplase với phối hợp thuốc tương tự , trong khi tỉ lệ xuất huyết ngoài sọ ở nhóm dùng Tenecteplase thấp hơn nhóm dùng Alteplase ( 7% so với 9,2 % ,  $p= 0,018$ ) (8). Nghiên cứu ASSENT-3, thực hiện trên 6.095 người bệnh NMCT cấp cho thấy nhóm phối hợp Tenecteplase với heparin trọng lượng phân tử thấp: enoxaparin và aspirin có biến cố tim mạch ít hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm phối hợp Tenecteplase với Heparin không phân đoạn (9). Hai người bệnh của chúng tôi được sử dụng phối hợp Tenecteplase với Enoxaparin , Aspirin và Clopidogrel không ghi nhận các biến chứng : xuất huyết não, đột quỵ, dị ứng , tụt huyết áp . Riêng người bệnh II có biến chứng chảy máu răng nhẹ, tự cầm sau 1 phút (bảng 3).

Sau dùng thuốc TSH, khi ĐMV bị tắc nghẽn được tái thông , quá trình tái tưới máu có thể gây loạn nhịp : chậm xoang, ngoại tâm thu thất , nhịp tự thất gia tốc , nhịp nhanh thất không kéo dài , có thể có rung thất . Cần điều trị ngay các loạn nhịp này (2). Không ghi nhận rối loạn nhịp sau dùng thuốc TSH ở 2 người bệnh của chúng tôi .

Mặc dù , theo nghiên cứu ASSENT-2 , nhóm sử dụng Tenecteplase có tỉ lệ ĐMV bị tắc nghẽn được tái thông tới mức TIMI 3 : 54,3 - 65,8 % , tức giảm được nguy cơ tử vong (4,8) nhưng vẫn còn nhiều người bệnh NMCT cấp bị thất bại khi dùng thuốc TSH. Kết quả nghiên cứu REACT cho thấy can thiệp mạch vành cứu vãn là biện pháp tốt nhất so với tiếp tục điều trị bảo tồn hay dùng lại thuốc TSH. Tại Canada , hầu hết bệnh viện không có điều kiện can thiệp mạch vành qua da và dùng thuốc TSH là biện pháp điều trị tái tưới máu cho người bệnh NMCT cấp có ST chênh lên(10). Cho nên tại các nước đang phát triển, dùng thuốc TSH vẫn là chiến lược điều trị chuẩn mực(3,4).

Giá thuốc Tenecteplase cao là một trở ngại cho việc sử dụng thuốc cho người bệnh NMCT cấp tại khoa Nội Tim Mạch -Lão Học chúng tôi. Hai người bệnh mặc dù tới bệnh viện trong

vòng 1 giờ sau khi khởi phát đau ngực, nhưng do giá thuốc cao đã làm mất nhiều thời gian để gia đình người bệnh có được sự đồng thuận sử dụng thuốc TSH, trong khi việc sử dụng thuốc TSH đòi hỏi thời gian từ lúc nhập viện tới lúc dùng thuốc TSH < 30 phút (1), thời gian này ở người bệnh I và II lần lượt là 2 giờ 10 phút và 2 giờ 20 phút.

### **KẾT LUẬN:**

Qua hai trường hợp NMCT cấp có ST chênh lên được điều trị bằng Tenecteplase tại khoa Nội Tim Mạch-Lão Học, bệnh viện Đa Khoa Trung Tâm An Giang, chúng tôi nhận thấy: với thời gian từ lúc khởi phát đến lúc sử dụng Tenecteplase của hai người bệnh lần lượt là 3 giờ 10 phút và 3 giờ 20 phút, Tenecteplase chỉ có hiệu quả trên người bệnh đầu tiên với giảm đau ngực nhiều, đoạn ST giảm chênh >50%. Khi phối hợp Tenecteplase với Enoxaparin, Aspirin và Clopidogrel không ghi nhận các tai biến: xuất huyết não, đột quỵ, dị ứng, tụt huyết áp. Không ghi nhận rối loạn nhịp sau khi dùng Tenecteplase. Giá thành cao là một trở ngại cho việc sử dụng thuốc Tenecteplase cho người bệnh.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. Đặng Văn Phước . Bệnh động mạch vành trong thực hành lâm sàng . Nhà xuất bản Y học .2006 : 251 - 257.
2. Phạm Nguyễn Vinh . Bệnh học tim mạch .Nhà xuất bản Y học ,chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh.2003, tập 2 : 63 - 84.
3. Thạch Nguyễn, Dayi Hu, Shigeru Staito, Tim YeanLeng, Vijang Dave. Các vấn đề phức tạp trong tim mạch . Nhà xuất bản Trẻ \_ Kiến thức ngày nay .2000 : 33- 60.
4. Thạch Nguyễn.Một số vấn đề cập nhật trong chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch 2007. Nhà xuất bản Y học . 2007 : 31 - 77.
5. Nordt TK, Bode C. Optimal thrombolysis . Z Kardiol. 2001 Aug;90(8):591-5.
6. Turcasso NM, Nappi JM. Tenecteplase for treatment of acute myocardial infarction. Ann Pharmacother. 2001 Oct;35(10):1233-40.
7. David Schwartz, Anne Carol Golberg. Acute ( ST \_ Elevation) Myocardial Infarction. The Washington Manual of Medical therapeutics. 31 St Edition. Gopa B.Green, Ian S. Harris, Grace A.Lin, Kyle C. Moylan. Lippin Cott William & Wilkins. New York. 2004 ; 109 - 123.
8. Dunn CJ, Goa KL. Tenecteplase: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiovasc Drugs\_ 2001;1(1):51-66.
9. ASSENT- 3 Investigators: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001 ; 358 : 605 - 613.
10. Cantor WJ, Burnstein J, Choi R, Heffernan M, Dzavik V, Lazzam C, Duic M, Fitchett D, Tan M, Wawrzyniak J, Kassam S, Dhingra S, Morrison LJ, Langer A, Goodman SG. Transfer for urgent percutaneous coronary intervention early after thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction: the TRANSFER-AMI pilot feasibility study. Can J Cardiol. 2006 Nov;22(13):1121-6.