SỬ DỤNG STREPTOKINASE TRONG ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP CÓ ĐOẠN ST CHÊNH LÊN

Điêu Thanh Hùng, Trần Thị Thúy Phượng, Phạm Hồng Thắm, Ngô Sĩ Ngọc
Khoa Tim Mạch –Lão học BV.ĐKTT. An Giang

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của việc sử dụng Streptokinase trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp (NMCT) có đoạn ST chênh lên.* ***Phương pháp****: 90 người bệnh NMCT cấp có đoạn ST chênh lên trong 12 giờ đầu được đưa vào nhóm bệnh sử dụng Streptokinase truyền tĩnh mạch (n=45) và nhóm chứng chỉ điều trị cơ bản (n=45).* ***Kết quả****: Sử dụng Streptokinase làm giảm nguy cơ sốc tim (OR= 0,08 ;KTC95% : 0,01- 0,65) (sau hiệu chỉnh giới, huyết áp tâm thu, phân độ Killip) và nguy cơ tử vong tại bệnh viện (OR= 0,11 ; KTC95% : 0,02-0,71) (sau hiệu chỉnh giới). Các tác dụng phụ bao gồm : giảm huyết áp (64,4%), xuất huyết nơi tiêm chích (35,6%), xuất huyết nội sọ (2,2%), nhịp nhanh thất (4%), rung thất (4%).* ***Kết luận****: Sử dụng Streptokinase trong điều trị NMCT cấp có đoạn ST chênh trong 12 giờ đầu làm giảm nguy cơ sốc tim và nguy cơ tử vong tại bệnh viện.*

ABSTRACT

STREPTOKINASE THERAPY FOR ACUTE ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Background: *The efficacy of streptokinase therapy for acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) was demonstrated.* ***Objectives****: To evaluate the efficacy and the adverse effect of streptokinase therapy for acute STEMI .* ***Methods:*** *Ninety patients within 12 hours of acute STEMI were assigned to receive intravenous streptokinase (cases) (n = 45) or standard therapy (controls) (n=45).* ***Results:*** *Using streptokinase reduced the risk of cardiogenic shock (OR= 0,08 ; 95% CI : 0,01- 0,65)(adjusted for sex, max blood pressure, Killip class) and hospital mortality (OR= 0,11 ; 95%CI : 0,02-0,71)(adjusted for sex). The adverse effects were hypotension (64,4 %), bleeding at puncture sites (35,6%), intracranial hemorrhage (2,2%), ventricular tachycardia (4%), ventricular fibrillation (4%).* ***Conclusions:*** *streptokinase therapy for patients with acute STEMI within 12 hours reduced the risk of cardiogenic shock and hospital mortality.*

MỞ ĐẦU

Tại Mỹ mỗi năm có hơn 700.000 người bệnh nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp có ST chênh lên nhập viện cấp cứu với tỉ lệ tử vong tại bệnh viện còn cao [1].

Tại Việt Nam , tần suất NMCT cấp ngày càng tăng , nhất là khi kinh tế phát triển, lối sống ngày càng Âu hoá.

NMCT cấp có đoạn ST chênh lên , dùng thuốc tiêu sợi huyết (TSH) hoặc nong động mạch vành cấp cứu có hay không có đặt stent có thể mở thông ĐMV bị tắc nghẽn.

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.

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh gía hiệu quả, tác dụng phụ của thuốc Streptokinase trong điều trị NMCT cấp có đoạn ST chênh lên trong 12 giờ đầu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng

Chọn tất cả người bệnh được chẩn đoán NMCT cấp theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế Giới có đoạn ST chênh lên, nhập viện vào Khoa Tim mạch- Lão học BV.ĐKTT An Giang từ tháng 1 năm 2011 đến tháng 8 năm 2012.

Nhóm nghiên cứu: Những người bệnh khởi phát đau ngực trong vòng 12 giờ và không có chống chỉ định với thuốc TSH.

Nhóm chứng: Những người bệnh khởi phát đau ngực trong vòng 12 giờ và có chống chỉ định với thuốc TSH.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Nhóm bệnh: điều trị cơ bản kèm Streptokinase 1,5 triệu đơn vị truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

Nhóm chứng: chỉ điều trị cơ bản:

+ Enoxaparin 40mg 1ống x 2 lần/ ngày TDD x 5 ngày

+ Clopidogrel 75mg 4v/ngày đầu uống, sau đó 1 viên/ ngày ở những ngày sau.

+ Aspirin 81mg 2 viên/ ngày, uống mỗi ngày.

Các biến số thu thập trên từng người bệnh: tuổi; giới; thời gian đau ngực; hút thuốc lá; tăng huyết áp (THA); đái tháo đường (ĐTĐ); rối loạn lipid máu (RLLM); mạch, huyết áp (HA) lúc nhập viện; chỉ số khối (BMI); đường máu lúc bụng đói ; HbA1C; lipid máu; Creatinin máu; CKMB; Troponin T hs; vùng NMCT trên điện tâm đồ; có hay không có sử dụng Streptokinase; tác dụng phụ của Streptokinse: giảm HA, rối loạn nhịp thất (nhanh thất, rung thất), xuất huyết, phản ứng dị ứng; sốc tim; tử vong tại bệnh viện.

Thời gian đau ngực được tính lúc khởi phát đến lúc nhập viện.

Chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (được WHO công nhận năm 1998). Người bệnh được chẩn đoán là đái tháo đường khi đường huyết tương lúc đói ≥ 7 mmol/ L hoặc một mẫu đường huyết tương bất kỳ ≥ 11,1 mmol/ L kết hợp với triệu chứng tăng đường huyết hoặc có tiền sử ĐTĐ đang được điều trị.

Chẩn đoán NMCT cấp theo tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT cấp của Tổ chứcY tế Thế Giới.

Chẩn đoán THA theo phân độ tăng huyết áp của JNC 7 năm 2003.

Chẩn đoán rối loạn lipid máu (RLLM) theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rối loạn Lipid máu giai đoạn 2006 - 2010 . Người bệnh có rối loạn lipid máu khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: Cholesterol toàn phần > 5,2 mmol/ L, LDL- C > 3,34 mmol / L, HDL - C < 1mmol/ L, Triglycerid > 1,73 mmol/ L hoặc đang dùng thuốc điều trị RLLM.

Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0 for Windows. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng : trung bình ± độ lệch chuẩn . Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ. So sánh các trung bình bằng phép kiểm t. So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm chính

xác Fisher. Tìm mối liên quan giữa các biến số bằng phân tích hồi qui logistic. Ngưỡng có ý nghĩa thông kê của phép kiểm là p (2 bên) < 0,05.

KẾT QUẢ

Bảng 1 : Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n= 45)	Nhóm chứng (n= 45)	p
Tuổi(năm)	67,5 ± 13,6	67,4 ± 13,6	0,96
Nữ (%)	39,1	60,9	0,33
Thuốc lá (%)	48,0	52,2	0,34
THA (%)	49,2	50,8	0,99
ĐTĐ (%)	41,2	58,8	0,09
RLLM (%)	75,0	92,9	0,99
Thời gian đau ngực (giờ)	3,9 ± 1,8	10,0 ± 2,4	<0,001
Mạch (nhịp/phút)	81,7 ± 16,7	96,6 ± 22,3	0,001
HA tâm thu (mmHg)	129,5 ± 25,3	127,5 ± 30,5	0,74
HA tâm trương(mmHg)	80,7 ± 14,4	73,6 ± 15,7	0,03
Phân độ Killip			
Độ 1 (%)	50,0	50,0	
Độ 2 (%)	71,4	71,4	0,46
Độ 3 (%)	50,0	50,0	
Độ 4 (%)	28,6	28,6	
BMI	22,1 ± 2,7	22,3 ± 2,2	0,75
Creatinin máu (mmol/L)	101,4 ± 34,4	114,5 ± 89,8	0,37
CKMB (ng/ml)	22,0 ± 5,1	42,9 ± 7,8	0,34
Troponin T hs (ng/ml)	4,7 ± 2,1	1,5 ± 0,2	0,32

Qua bảng 1, nhóm bệnh có thời gian đau ngực ngắn hơn, tần số mạch thấp hơn và HA tâm trương cao hơn nhóm chứng (p<0,05). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tuổi; giới; tỷ lệ: THA, ĐTĐ, RLLM; HA tâm thu; phân độ Killip**;** BMI; Creatinin máu; CKMB; Troponin T hs.

Bảng 2: Mối liên quan giữa các biến số với sốc tim

Biến số	OR (95%CI)	p
Tuổi	1,00 (0,39-1,07)	0,920
Giới	0,07 (0,01-0,42)	0,004
Mạch	0,99 (0,95-1,04)	0,812
HA tâm thu	0,96 (0,93-0,99)	0,020
HA tâm trương	1,18 (1,03-1,36)	0,021
Phân độ Killip	3,47 (1,29-9,28)	0,013
Vùng NMCT	0,84 (0,45-1,55)	0,568
Sử dụng Streptokinase	0,08 (0,01-0,65)	0,019

(OR : Tỷ số nguy cơ; 95% CI: khoảng tin cậy 95%)

Qua bảng 2, mối liên quan giữa giới, HA tâm thu, HA tâm trương, phân độ Killip, sử dụng Streptokinase với sốc tim có ý nghĩa thống kê(p<,05).

Bảng 3: Mối liên quan giữa các biến số với tử vong trong bệnh viện

	OR (95%CI)	**p**
Tuổi	1,03 (0,96-1,09)	0,438
Giới	0,19 (0,04-0,87)	0,032
Mạch	1,00 (0,97-1,04)	0,895
HA tâm thu	0,97 (0,95-1,00)	0,055
Phân độ Killip	1,74 (0,84-3,59)	0,135
Thành NMCT	0,85 (0,47-1,52)	0,580
Sử dụng Streptokinase	0,11 (0,02-0,71)	0,020
Thuốc lá	4,28 (0,53-34,79)	0,174

Qua bảng 3, mối liên quan giữa giới, sử dụng Streptokinase với tử vong trong bệnh viện có ý nghĩa thống kê(p<0,05).

Bảng 4: Mối liên quan giữa các biến số với kết quả sử dụng streptokinase

Biến số	OR (95%CI)	p
Tuổi	1,08 (0,88-1,32)	0,469
Giới	8,75 (0,21-358,68)	0,252
Thời gian đau ngực	0,37 (0,10-1,28)	0,116
Phân độ Killip	0,26 (0,04-1,91)	0,184

Qua bảng 4, mối liên quan giữa tuổi, giới, thời gian đau ngực, phân độ Killip với kết quả sử dụng Streptokinase không có ý nghĩa thống kê(p>0,05).

Bảng 5: Tác dụng phụ ghi nhận sau sử dụng streptokinase

Tác dụng phụ	Tần số	Tỉ lệ (%)
Giảm HA	29	64,4
Rối loạn nhịp		
- Rung thất	2	4,4
- Nhanh thất	2	4,4
Xuất huyết		
- Nội sọ	1	2,2
- Nơi tiêm chích	16	35,6
Phản ứng dị ứng	0	0

BÀN LUẬN

Streptokinase là một chuỗi polypeptid đơn, gắn kết với plasminogen, tạo ra plasmin hoạt động làm tiêu cục huyết khối. Streptokinase là thuốc tiêu sợi huyết thế hệ thứ nhất, có giá rẽ, được sử dụng nhiều nơi trên thế giới. Do có tính kháng nguyên, nên chỉ sử dụng một lần [2,3].

Từ nghiên cứu GUSTO-I trên hơn 40.000 người bệnh NMCT cấp có đoạn ST chênh lên được sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, Hasdai và cộng sự đã xác định các yếu tố dự báo sốc tim bao gồm : tuổi, nhịp tim, phân độ Killip, vùng NMCT, loại thuốc TSH được dùng [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, yếu tố sử dụng Streptokinase có OR là 0,08 (0,01- 0,65) (p= 0,019) (sau hiệu chỉnh về giới, huyết áp tâm thu, phân độ Killip) (bảng 2). Như vậy, sử dụng Streptokinase có làm giảm nguy cơ sốc tim ở người bệnh NMCT cấp có đoạn ST chênh lên.

Nghiên cứu GISSI-I thực hiện trên 11.712 người bệnh NMCT cấp trong vòng 12 giờ đầu, được sử dụng Streptokinase trong hơn 60 phút, cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện sau 21 ngày là 10,7% so với 13% trong nhóm chứng(p<0,05) [5,6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi hiệu chỉnh giới, yếu tố sử dụng Streptokinase có OR là 0,11 (0,02-0,71) (p=0,02) (bảng 3), chứng tỏ sử dụng Streptokinase làm giảm nguy cơ tử vong tại bệnh viện 11% . Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện trong nhóm bệnh dùng Streptokinase và nhóm chứng lần lượt là: 4 % và 27%.

Hút thuốc lá đã được xác định là yếu tố nguy cơ bệnh động mạch vành. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của người hút thuốc lá sau NMCT cấp được điều trị bằng thuốc TSH thấp hơn người không hút thuốc lá. HS Mueller và cộng sự nghiên cứu 3.339 người bệnh NMCT cấp được điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết đã cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở người hút thuốc lá, người bỏ thuốc lá so với người không hút thuốc lá lần lượt là 3,6% ; 4,6% và 8% (p< 0,001) [7]. GI Barbash và cộng sự nghiên cứu trên 2.366 người

không hút thuốc, 2.244 người bỏ thuốc lá và 3.649 người đang hút thuốc lá. Tất cả đều bị NMCT cấp và được sử dụng thuốc TSH. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện lần lượt: 9,2 % ; 6,4 % và 5,8% (p<0,0001) [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận mối liên quan giữa yếu tố hút thuốc lá và tỷ lệ tử vong tại bênh viện với OR= 4,28(0,53-34,79) (p=0,174) (bảng 3).

Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa các yếu tố: tuổi, giới, thời gian đau ngực, phân độ Killip với kết quả thành công hay thất bại sau khi sử dụng Streptokinase được 90 phút (p>0,05) (bảng 4) .

Giảm HA là tác dụng phụ thường gặp sau khi dùng Streptokinase. AS Lew và cộng sự nghiên cứu 98 người bệnh NMCT cấp có dùng Streptokinase, đã cho thấy cả huyết áp tâm trương lẫn tâm thu đều giảm trong khi truyền Streptokinase. Giảm HA thường kéo dài trung bình 9 ± 6 phút (2-30 phút). Tình trạng này thường cải thiện tốt khi giảm tốc độ truyền Streptokinase, truyền dịch, đôi lúc phải sử dụng dopamin, noradrenalin [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ giảm HA xảy ra ở 64,4 % trường hợp(bảng 5). Với truyền dịch, giảm tốc độ truyền Streptokinase, sử dụng doapmin cho một số ít trường hợp, chúng tôi đã giải quyết tốt vấn đề này.

Theo kinh điển, Streptokinse có thể gây phản ứng dị ứng ở 0,5% trường hợp, riêng nổi mẫn ở da có thể đến 10% trường hợp. Hiệu quả sinh học của Streptokinase không bị suy giảm khi có phản ứng dị ứng [10]. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận phản ứng dị ứng nào trong nhóm bệnh (bảng 5).

Xuất huyết nơi tiêm chích xuất hiện với tỷ lệ 3-4% sau khi dùng Streptokinase. Tỷ lệ xuất huyết nội sọ <1%, riêng người >70 tuổi là 1,6% [11-13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một người bệnh nam, 70 tuổi, bị xuất huyết nội sọ (tỉ lệ 2,2%). Người bệnh được điều trị tích cực, tình trạng xuất huyết não cải thiện dần, và đã xuất viện. Tỷ lệ xuất huyết nơi tiêm chích trong nghiên cứu của chúng tôi là: 35,6% (bảng 5).

Sau sử dụng Streptokinase, có thể xuất hiện các rối loạn nhịp thất nguy hiểm: ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, rung thất,… [14]. Tỉ lệ xuất hiện nhịp nhanh thất, rung thất trong nghiên cứu của chúng tôi là 4% và 4% (bảng 5).

Đây là đề tài nguyên cứu mô tả cắt ngang , hồi cứu nên việc đánh giá các biến số chưa được đầy đủ và thống nhất, nhất là biến số thời gian đau ngực phụ thuộc nhiều vào sự đánh giá của từng người bệnh.

KẾT LUẬN

Streptokinase có thể làm giảm tỷ lệ sốc tim, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở người bệnh NMCT cấp có đoạn ST chênh lên trong 12 giờ đầu. Tác dụng phụ ghi nhận sau sử dụng Streptokinase bao gồm: tụt huyết áp, rối loạn nhịp (rung thất, nhanh thất), xuất huyết nội sọ, xuất huyết nơi tiêm chích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thạch Nguyễn. Một số vấn đề cập nhật trong chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch 2007. Nxb Y học, TP Hồ Chí Minh, 2007: tr 1 - 77.
2. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation 2002; 106:202.
3. Anderson HV, Willerson JT. Thrombolysis in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329:703
4. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35:136.
5. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986; 1:397.

6. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348:771.
7. HS Mueller, LS Cohen, E Braunwald, S Forman, F Feit, A Ross, M Schweiger, H Cabin, R Davison and D Miller. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. Circulation. 1992;85:1254-1264.
8. GI Barbash, HD White, M Modan, R Diaz, JR Hampton, J Heikkila, A Kristinsson, S Moulopoulos, EA Paolasso and T Van der Werf. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Circulation. 1993;87:53-58.
9. AS Lew, P Laramee, B Cercek, PK Shah and W Ganz. The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial Infarction. Circulation. 1985;72:1321-1326
10. Tsang TS, Califf RM, Stebbins AL, et al. Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries. Am J Cardiol 1997; 79:1232.
11. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993; 329:673.
12. Holmes DR Jr, Califf RM, Topol EJ. Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries. J Am Coll Cardiol 1995; 25:10S.
13. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. N Engl J Med 1993; 329:1615.
14. AP Maggioni, G Zuanetti, MG Franzosi, F Rovelli, E Santoro, L Staszewsky, L Tavazzi and G Tognoni. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. Circulation. 1993;87:312-322.