

# Giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim

Đỗ Văn Trang\*, Nguyễn Văn Khôi \*\*, Trương Quang Bình\*\*\*

Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh\*

Bệnh viện Chợ Rẫy\*\*

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh\*\*\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim.

**Thiết kế nghiên cứu:** Đoàn hệ - tiến cứu.

**Kết quả:** Nghiên cứu 405 trường hợp trải qua phẫu thuật ngoài tim theo chương trình tại Bệnh viện Chợ Rẫy, thời gian 01/04/2013 - 02/07/2014. Mẫu nghiên cứu có: 227 nam (56%); tuổi trung bình  $64,3 \pm 11,6$ . Có 63 trường hợp bị biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC) chiếm: 15,56%, gồm: 47 nhồi máu cơ tim không tử vong (11,6%), 15 tử vong do tim (3,7%), 1 rung thất không tử vong.

Nồng độ trung bình của NT-proBNP ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu cao hơn nhóm không có ( $2547,54 \pm 4584,19$  pg/mL so với  $417,46 \pm 2229,97$  pg/mL; P-Ttest=0,000). Tứ phân vị NT-proBNP và biến cố tim mạch hậu phẫu có mối liên quan “liều lượng-đáp ứng” (P\_Jonckheere-Terpstra test=0,000). Mối liên quan giữa Lg (NT-proBNP) với BCTMHPC có OR hiệu chỉnh là: 7,3 (KTC 95%: 4,03-13,24; P=0,000). AUC của NT-proBNP với BCTMHPC là: 0,869 (KTC 95%: 0,833-0,9) cao hơn so với AUC của Chỉ số Lee: 0,626, có ý nghĩa thống kê (P=0,000).

**Kết luận:** NT-proBNP là dấu ấn sinh học có khả năng tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật ngoài tim ngày càng phát triển mạnh mẽ trong các lĩnh vực điều trị. Mỗi năm có khoảng 230.000.000 người trưởng thành trải qua phẫu thuật ngoài tim [7]. Các biến cố tim mạch giai đoạn chu phẫu như: Nhồi máu cơ tim (NMCT), tử vong do tim vẫn còn chiếm tỉ lệ cao. Ước tính hàng năm: Trên thế giới có khoảng 500.000 - 900.000 người bị chết do tim, NMCT giai đoạn chu phẫu [2]; và ước tính 40% tử vong [5]. Hiện nay, chưa có một công cụ nào đủ mạnh để tiên đoán các biến cố tim mạch xảy ra và các test gắng sức cơ tim tiền phẫu không thích hợp trong việc đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch. Đó là lý do cấp thiết cần có một xét nghiệm ít xâm lấn, đơn giản có năng lực tiên đoán cao để ước tính nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu ngoài tim một cách thuận tiện nhất.

NT-proBNP là chất chỉ dấu sinh học có giá trị dùng để chẩn đoán và tiên lượng bệnh lý tim mạch đã được nghiên cứu sâu rộng và đạt được sự đồng thuận ở nhiều lĩnh vực. Trong đó, NT-proBNP

liên quan đến vấn đề thiếu máu cơ tim hoặc tình trạng tăng áp lực ổ dây thắt có thể ảnh hưởng đến sự tiến triển của các biến cố tim mạch hậu phẫu. Với cơ sở này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **Giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim.**

### PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### Thiết kế nghiên cứu

Đoàn hệ - tiến cứu.

#### Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân tại Khoa Phẫu thuật Mạch máu, Ngoại Lồng ngực, Ngoại Tiêu hóa, Ngoại Gan - Mật - Tụy Bệnh viện Chợ Rẫy có chỉ định mổ mở theo chương trình (từ 01/04/2013 - 02/07/2014), thỏa các điều kiện sau:

- Phẫu thuật ổ bụng, lồng ngực hoặc phẫu thuật mạch máu trên bẹn, phẫu thuật mạch máu lớn khác; Tuổi từ 18 trở lên; và:
- Có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch chính, như: Tăng huyết áp; đái tháo đường; bệnh van tim; bệnh cơ tim; bệnh tim bẩm sinh; bệnh tim thiếu máu cục bộ; tiền căn suy tim sung huyết; tiền căn bệnh mạch máu não, hoặc: Điện tim tiền phẫu có sóng Q bệnh lý hoặc không phải nhịp xoang.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không hợp tác;
- Phẫu thuật đã không được tiến hành trong vòng 2 tuần;
- Hội chứng vành cấp hoặc những người cần phẫu thuật tim hở;
- Xơ gan báng bụng.

#### Các bước tiến hành

- Thăm khám và ghi nhận dữ liệu vào bệnh án nghiên cứu.
- Lấy máu bệnh nhân làm xét nghiệm NT-proBNP trước phẫu thuật

- Theo dõi bệnh nhân thường xuyên cho đến khi xuất viện hoặc đến 30 ngày sau mổ (nếu còn ở bệnh viện).

Những bệnh nhân trải qua phẫu thuật, được theo dõi đánh giá về tình trạng tim hậu phẫu. Khi có triệu chứng nghi ngờ NMCT sẽ được đo điện tim và lấy máu làm xét nghiệm hs-TroponinT; nếu có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ phù phổi thì chụp X quang ngực thẳng tại giường. Nếu không có triệu chứng gợi ý gì, chúng tôi sẽ đo điện tim thường quy cuối ngày thứ nhất sau mổ và lấy máu làm xét nghiệm hs-TroponinT cuối ngày thứ ba sau mổ.

**NT-proBNP và hs-TroponinT:** Được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang với máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch tự động Cobas 6000 của Roche Diagnostics (thực hiện tại MEDIC).

#### Định nghĩa biến số

- **Nhồi máu cơ tim không tử vong (NMCTKTV):** Gồm những trường hợp NMCT hậu phẫu mà không bị tử vong. NMCT được xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT lần thứ 3 có tính chất toàn cầu [6].
- **Phù phổi (PP):** Khám lâm sàng và ứ dịch trên phim X quang ngực thẳng.
- **Rối loạn nhịp nặng (RLNN):** Rung thất hoặc bloc tim hoàn toàn không tử vong.
- **Tử vong do tim (TVDT):** Được xác định là hậu quả cuối cùng của NMCT; rung thất; bloc tim hoàn toàn; hoặc cái chết đột ngột mà không thể giải thích được bởi bất kỳ biến chứng nào khác sau phẫu thuật.
- **Biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC):** Hợp của các biến cố kết cục NMCTKTV; Phù phổi; TVDT; RLNN.

**Xử lý số liệu**

Xử lý số liệu bằng **SPSS 19.0**: Nồng độ NT-proBNP chuyển sang dạng logarit thập phân để giảm độ lệch và độ nhọn; sử dụng phép kiểm Jonckheere-Terpstra đánh giá khuynh hướng; sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến, đa biến trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu. **Medcalc 13.0.6**: Vẽ đường cong ROC, so sánh diện tích dưới đường cong bằng phương pháp Hanley và McNeil [3].

**KẾT QUẢ**

Từ 01/04/2013 - 02/07/2014, chúng tôi tuyển chọn được **405** trường hợp trải qua phẫu thuật ngoài tim theo chương trình, đủ tiêu chuẩn chọn bệnh và thỏa tiêu chí loại trừ, đưa vào đoàn hệ nghiên cứu.

**Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

*Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu*

	Tần số (%) hoặc Trung bình (ĐLC)
Tuổi (năm)	64,3 (11,66)
Giới (nam)	227 (56)
Tăng huyết áp	299 (73,83)
Đái tháo đường (ĐTĐ)	119 (29,38)
Có dùng Insulin trước mổ	35 (8,64)
Tiền căn suy tim	24 (5,93)
Tiền căn bệnh mạch máu não	36 (8,89)
Điện tim	405 (100)
Sóng Q bệnh lý	8 (1,96)
• Rung nhĩ	12 (2,96)
• Bloc nhánh trái	2 (0,49)
• Creatinin	0,93 ( <b>0,33</b> )
Bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ	33 (8,15)

ĐLC: Độ lệch chuẩn (số in đậm).

*Bảng 2. Tỷ lệ các loại phẫu thuật và phân tầng nguy cơ theo Chỉ số Lee*

	Tần suất (%)
Tổng số trường hợp phẫu thuật	405 (100)
Phẫu thuật mạch máu	106 (26,17)
Phẫu thuật tiêu hóa	135 (33,33)
Phẫu thuật Gan - Mật - Tụy	147 (36,3)
Phẫu thuật lồng ngực	17 (4,2)
Phẫu thuật nguy cơ cao theo Chỉ số Lee*	366 (90,37)
Gây mê toàn thân	389 (96,05)
Phân tầng nguy cơ theo Chỉ số Lee:	
0	16 (3,95)
1	292 (72,1)
2	85 (20,99)
≥ 3	12 (2,96)

\* Gồm: phẫu thuật ổ bụng, lồng ngực, mạch máu trên bẹn.

**Đặc điểm nồng độ NT-proBNP của mẫu nghiên cứu**

**Nồng độ NT-proBNP (pg/mL):** Trong mẫu nghiên cứu không có phân phối chuẩn dao động từ 5 đến 35000; trung vị: 107,2 (IQR: 50,7-360,35); trung bình: 748,81; độ lệch chuẩn: 2831,93.

*Bảng 3. Tương quan giữa NT-proBNP với một số yếu tố dịch tễ và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu*

	$\beta$	R	R <sup>2</sup>	P
Giới (nam)	215,7	0,038	0,001	0,447
Tuổi (năm)	15,8	0,065	0,004	0,192
TCSTSH	1650,8	0,138	0,019	0,005
BTTMCB	1285,2	0,124	0,015	0,012
Creatinin (mg/dL)	3480,2	0,404	0,163	0,000

$\beta$ : Hệ số hồi quy; R: Hệ số tương quan; P: Mức ý nghĩa; TCSTSH: Tiền căn suy tim sung huyết; BTTMCB: Bệnh tim thiếu máu cục bộ.

**Các biến cố tim mạch nặng ở hậu phẫu của mẫu nghiên cứu**

NMCTKTV (nhồi máu cơ tim không tử vong): 47 trường hợp (chiếm tỉ lệ 11,6%); **Phù phổi: 0**; **RLNN** (rối loạn nhịp nặng): 1; **TVDT** (tử vong do tim): 15 (3,7%); **BCTMHPC** (biến cố tim mạch hậu phẫu chung): 63 (15,6%).

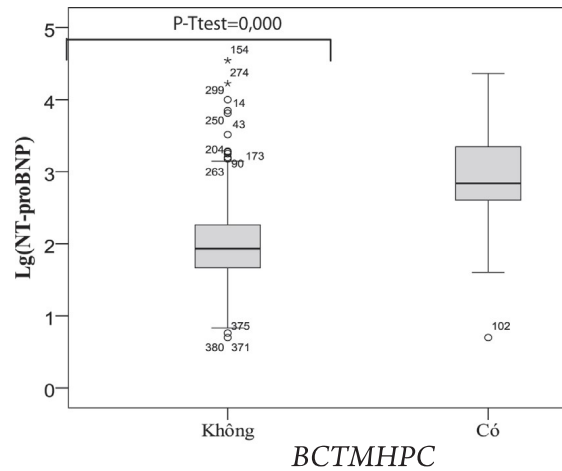
Bảng 4. Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu với BCTMHPC

	BCTMHPC	
	OR (KTC 95%)	P
Giới (Nam)	1,23 (0,71-2,13)	0,46
Tuổi	1,05 (1,02-1,07)	0,01
BTMCB	5,63 (2,66-11,9)	0,00
TCSTSH	14,21 (5,77-35,03)	0,00
ĐTĐinsulin	1,35 (0,56-3,23)	0,5
Tăng HA	1,29 (0,68-2,44)	0,44
BMMN	1,94 (0,87-4,36)	0,11
Creatinin	2,67 (1,27-5,63)	0,01
Rung nhĩ	2,46 (0,3-20,41)	0,4

BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung; BTMCB: Bệnh tim thiếu máu cục bộ; TCSTSH: Tiền căn suy tim sung huyết; ĐTĐinsulin: Đái tháo đường sử dụng insulin trước mổ; BMMN: Bệnh mạch máu não; HA: Huyết áp; KTC: Khoảng tin cậy.

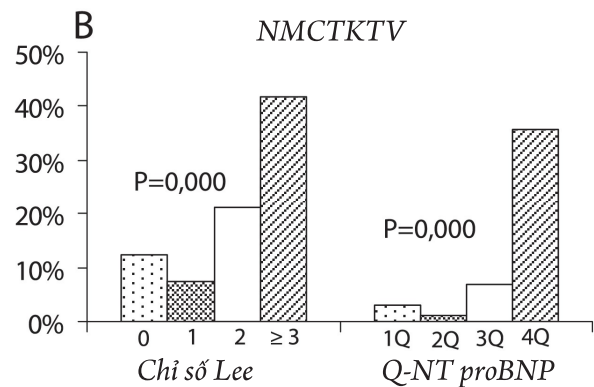
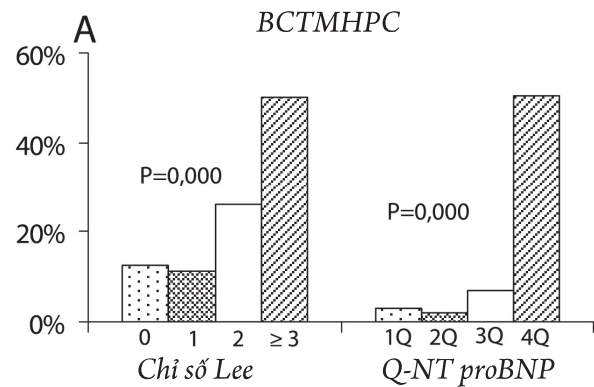
**Giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim**

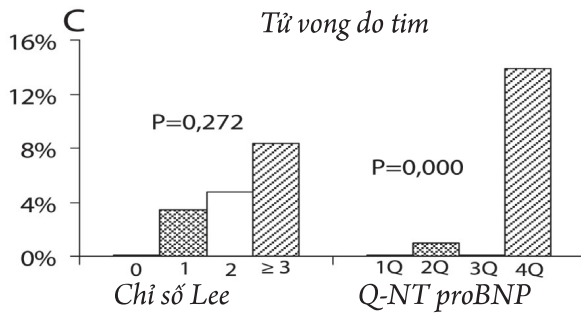
Nồng độ của NT-proBNP tiền phẫu ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu (2547,54 ± 4584,19 pg/mL) cao hơn nhóm không có biến cố tim mạch hậu phẫu (417,46 ± 2229,97 pg/mL), có ý nghĩa thống kê (P-Ttest=0,000).



Biểu đồ 1. So sánh Lg(NT-proBNP) giữa nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC) với nhóm không có.

**Mối liên quan “liều lượng-đáp ứng” giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP với các biến cố tim mạch hậu phẫu**





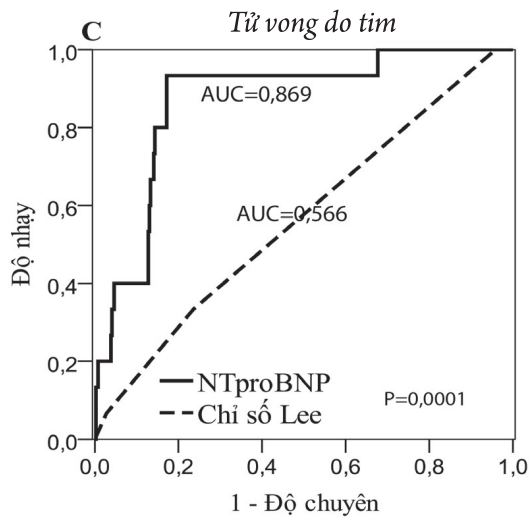
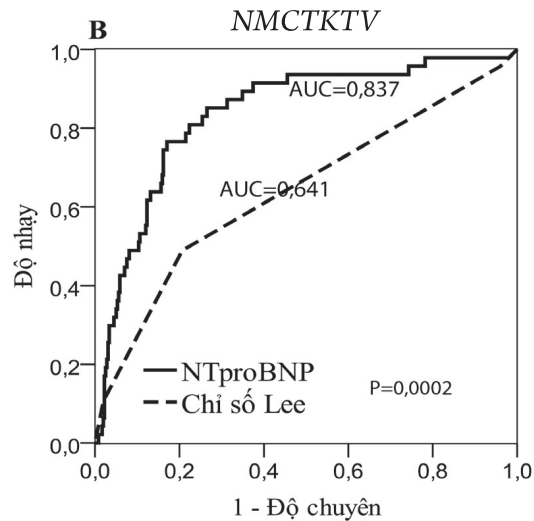
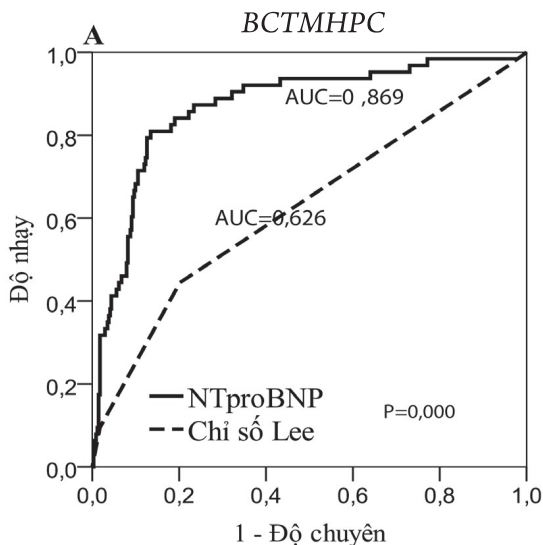
Biểu đồ 2. Mối liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP với biến cố tim mạch hậu phẫu.

BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: Nhồi máu cơ tim không tử vong.

**Mối liên quan giữa NT-proBNP với các biến cố tim mạch nặng sau mổ**

Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(NT-proBNP) với BCTMHPC ta có OR=8,92 (KTC95%: 5,25-15,18; P=0,000). Sau khi đưa các yếu tố khác như: tuổi, giới, Creatinin huyết, BTMCB, TCSTSH vào phân tích hồi quy logistic đa biến ta được OR hiệu chỉnh của Lg(NT-proBNP) là: 7,3 (KTC 95%: 4,03-13,24; P=0,000).

**Diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee, NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu:**



Biểu đồ 3. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee, NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu.

BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: Nhồi máu cơ tim không tử vong; AUC

(Area Under the Curve): Diện tích dưới đường cong ROC.

Bảng 5. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu của NT-proBNP tại điểm cắt theo chỉ số Youden

	NT-proBNP		
	BCTMHPC	NMCTKTV	TVDT
AUC (KTC 95%)	0,869 (0,8-0,9)	0,837 (0,8-0,87)	0,869 (0,83-0,9)
Chỉ số Youden	0,675	0,596	0,7615
Điểm cắt (pg/mL)	<b>370</b>	<b>370</b>	<b>490</b>
Độ nhạy (%)	80,95	76,6	93,33
Độ chuyên (%)	86,55	82,96	82,82
Giá trị tiên đoán dương (%)	52,58	37,11	17,28
Giá trị tiên đoán âm (%)	96,1	96,43	99,69
Tỉ số khả dĩ dương (+LR)	6,02	4,5	5,43
Tỉ số khả dĩ âm (-LR)	0,22	0,28	0,08

BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: Nhồi máu cơ tim không tử vong; TVDT: Tử vong do tim; AUC (Area Under the Curve): Diện tích dưới đường cong; KTC 95%: Khoảng tin cậy 95%.

## BÀN LUẬN

Nồng độ của NT-proBNP tiền phẫu ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu (2547,54 ± 4584,19 pg/mL) cao hơn nhóm không có biến cố tim mạch hậu phẫu (417,46 ± 2229,97 pg/mL) một cách có ý nghĩa thống kê (P-Ttest=0,000). Điều này gợi ý rằng NT-proBNP có thể liên quan đến biến cố tim mạch hậu phẫu. Có thể những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch như suy tim, BTM CB... được nhận biết hoặc tiềm ẩn sẽ có nồng độ NT-proBNP cao trong máu, khi trải qua phẫu thuật có nhiều yếu tố tác động như: Đau đớn, sang chấn phẫu thuật, thiếu máu... dẫn tới hoạt hóa giao cảm ảnh hưởng đến huyết động, co thắt mạch vành... dễ gây biến chứng tim mạch hậu phẫu hơn những bệnh nhân không có bệnh lý tim mạch.

Xét bước kế tiếp chúng ta thấy: Từ phân vị NT-proBNP và biến cố tim mạch hậu phẫu có mối liên quan “liều lượng-đáp ứng” thể hiện qua phép kiểm khuynh hướng Jonckheere-Terpstra, rất có ý nghĩa thống kê ở các biến cố tim mạch hậu phẫu được khảo sát (P=0,000).

Phân tích thêm một bước cao hơn nữa về mối liên hệ giữa nồng độ NT-proBNP và biến cố tim mạch hậu phẫu, chúng tôi thu được kết quả như sau: Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg (NT-proBNP) với BCTMHPC ta có OR=8,92 (KTC95%: 5,25-15,18; P=0,000). Điều này có nghĩa là: Cứ tăng Lg(NT-proBNP) lên 1 đơn vị (ứng với nồng độ NT-proBNP=10<sup>1</sup> pg/mL) thì khả năng bị BCTMHPC tăng lên 8,92 lần. Sau khi đưa các yếu tố khác như: Tuổi, giới, Creatinin huyết, BTM CB, TCSTSH vào phân tích hồi quy logistic đa biến ta được OR hiệu chỉnh của Lg(NT-proBNP) là: 7,3 (KTC 95%: 4,03-13,24) vẫn còn ý nghĩa thống kê rất mạnh (P=0,000). Như vậy có thể nói: Nồng độ NT-proBNP là yếu tố độc lập tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ.

Bước cuối cùng để xác định giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán các biến cố tim mạch hậu phẫu là tính diện tích dưới đường cong ROC, tìm điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm. Kết quả như sau:

*Bảng 6. So sánh AUC, điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác*

	Yun [8] (n=279)	Borges [1] (n=141)	Chúng tôi (n=405)
AUC (KTC 95%; hoặc P)	0,855 (<0,001)	0,67 (0,52-0,8)	0,869 (<0,001)
Điểm cắt (pg/mL)	201	917	370
Độ nhạy (%)	80	65	80,95
Độ chuyên (%)	81	73	86,55
Giá trị tiên đoán dương (%)		24	52,58
Giá trị tiên đoán âm (%)		94	96,1

*AUC: Diện tích dưới đường cong; KTC 95%: Khoảng tin cậy 95%. P: Mức ý nghĩa.*

Nhìn chung khả năng tiên đoán BCTMHPC của NT-proBNP đạt mức tốt, độ nhạy và độ chuyên khá cao ứng với điểm cắt 370 pg/mL.

#### **So sánh giá trị tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu của NT-proBNP và Chỉ số Lee**

AUC của NT-proBNP trong tiên đoán BCTMHPC là 0,869 cao hơn so với AUC của Chỉ số Lee 0,626 (P=0,000). Ngoài ra khi phân tích dưới nhóm (NMCTKTV, tử vong do tim) AUC của NT-proBNP đều cao hơn so với AUC của Chỉ số Lee (biểu đồ 3B; 3C)

#### **KẾT LUẬN**

NT-proBNP là dấu ấn sinh học có khả năng tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ở bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim (AUC: 0,869; KTC 95%: 0,8-0,9).

#### **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the effectiveness of the preoperative NT-proBNP in predicting the postoperative cardiovascular events in patients with non-cardiac surgery.

**Design:** Prospective, cohort study.

**Results:** 405 patients with non-cardiac surgery at Cho Ray Hospital, from 01/04/2013 to 02/07/2014 were enrolled in to the study. In the sample, there were 227 men (56%); the average age of 64.3 ± 11.6 years. 63 cases (15.56%) were affected by postoperative cardiovascular events (PCE), including: 47 cases of nonfatal myocardial infarction (11.6%); 15 cardiac deaths (3.7%) and 1 nonfatal ventricular fibrillation.

The average level of NT-proBNP in the group with postoperative cardiovascular events is higher than those without (2547.54 ± 4584.19 pg/mL vs 417.46 ± 2229.97 pg/mL; P-T test=0.000). NT-proBNP quartile and postoperative cardiac event are related to “dose-response” (P<sub>Jonckheere-Terpstra</sub> test=0.000). The relationship between Lg(NT-proBNP) and PCE with adjusted OR is 7.3 (95% CI: 4.03-13.24; P = 0.000). The AUC of NT-proBNP with PCE is 0.869 (95% CI: 0.833-0.9) that is higher than the AUC of the Revised Cardiac Risk Index modified by Lee (RCRI) with PCE (0.626); statistical significance (P=0.000).

**Conclusions:** NT-proBNP is good in predicting postoperative cardiac events in patients with non-cardiac surgery.

---

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Borges Flávia Kessler, Furtado Mariana Vargas, Rossini Ana Paula Webber, et al.** (2013), "Prognostic Value of Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery", *Arq Bras Cardiol*, 100(6), pp.561-570.
2. **Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al.** (2005), "Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk", *CMAJ*, 173(6), pp.627-634.
3. **Hanley JA, McNeil BJ** (1982), "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve", *Radiology*, 143, pp.29-36.
4. **Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al.** (1999), "Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery", *Circulation*, 100, pp.1043-1049.
5. **Mangano** (1990), "Perioperative cardiac morbidity", *Anesthesiology*, 72, pp.153-184.
6. **Thygesen Kristian, Alpert Joseph S, White Harvey D** (2007), "White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction", *European Heart Journal*, 28, pp.2525-2538.
7. **Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al.** (2008), "An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data", *Lancet*, 372, pp.139-144.
8. **Yun Kyeong Ho, Jeong Myung Ho, Oh Seok Kyu, et al.** (2008), "Preoperative Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration and Perioperative Cardiovascular Risk in Elderly Patients", *Circulation Journal*, 72, pp.195-199.