

Can thiệp Động mạch vành qua da: Bóng, Stent và các loại giá đỡ

Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Ngọc Quang, Nguyễn Quốc Thái, Phạm Nhật Minh

Viện Tim mạch Việt Nam

TÓM TẮT

Trong bài bình luận này, các thành tựu trong lĩnh vực can thiệp động mạch vành qua da được phân tích trong suốt quá trình phát triển 40 năm qua. Bài viết này đề cập đến những bước phát triển quan trọng, bao gồm những ca thông tim, chụp động mạch vành, nong động mạch vành bằng bóng đầu tiên cho đến các kỹ thuật ngày càng được tiêu chuẩn hóa, đặt stent động mạch vành và tối ưu hóa điều trị các thuốc chống đông máu đi kèm, stent phủ thuốc và bóng phủ thuốc cho đến các loại stent phủ thuốc kim loại hay làm bằng polyme tự tiêu sinh học.

GIỚI THIỆU

Năm trước, hội nghị Tim mạch châu Âu (ESC) tại Barcelona đã kỷ niệm 40 năm ca can thiệp động mạch vành đầu tiên trên người. Trải qua 4 thập kỷ, kỹ thuật can thiệp động mạch vành qua da đã tiến hóa từ chỗ chỉ nong bóng thông thường tới can thiệp đặt stent kim loại thường và nay là can thiệp đặt các loại stent phủ thuốc thông qua rất nhiều những phát triển và lặp lại, phần lớn được kiểm chứng qua

các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Thành công của can thiệp động mạch vành qua da đã khiến thủ thuật ngày nay là một trong những thủ thuật y khoa được tiến hành nhiều nhất trên thế giới.

Năm 1929 ca thông tim ở người đầu tiên được thực hiện bởi một bác sỹ người Đức, Werner Forssmann, tại một bệnh viện ở vùng Eberswalde gần Berlin. Forssman khi đó là một bác sỹ phẫu thuật 25 năm kinh nghiệm, đã tự thông tim phải của ông thông qua tĩnh mạch trụ trước trái bằng một ống thông tiểu. Ông sau đó đã bước chân lên nhiều bậc cầu thang đến khoa điện quang và tự ghi nhận kết quả thông tim của mình thông qua chụp X-Quang, và qua đó có lẽ đã khai sinh ra ngành Tim mạch học can thiệp xâm lấn đầy mới mẻ của chúng ta. Không đến 3 thập niên sau, năm 1958 tại Bệnh viện Cleveland Clinic Ohio, Hoa Kỳ, bác sỹ William Sones đã thực hiện ca chụp động mạch vành chọn lọc đầu tiên một cách tình cờ khi ông đang thực hiện thủ thuật chụp gốc động mạch chủ [1], mở ra kỷ nguyên của chụp và can thiệp động mạch vành qua da. Thật sự như vậy, chỉ 2 thập kỷ sau đã chứng kiến

những bước tiến nhanh chóng của kỹ thuật thông tim và chụp động mạch vành chẩn đoán.

ANDREAS GRUNZIG VÀ CA CAN THIỆP NONG BÓNG ĐỘNG MẠCH VÀNH ĐẦU TIÊN

Bác sỹ Andreas Grunzig sinh năm 1939 tại Dresden và tốt nghiệp đại học Y khoa ở Heidelberg năm 1964. Ông làm việc 2 năm như là một fellow về can thiệp bệnh động mạch ngoại vi tại bệnh viện Angiologische Klinik-Max Ratschow Klinik ở Darmstadt trước khi chuyển tới Zurich, Thụy Sĩ năm 1971. Bác sỹ Grunzig đã học được kỹ thuật "Dottering" (một kỹ thuật can thiệp nong các mạch máu ngoại biên sử dụng các ống thông cứng lớn dần một cách tuần tự được mô tả bởi Dotter và Judkins năm 1964) do Eberhard Zeitler, một bác sỹ điện quang tại bệnh viện Aggertal-Klinik ở Engelskirchen, Đức, người có lẽ là người đầu tiên học được kỹ thuật này bên ngoài nước Mỹ. Bác sỹ Grunzig bắt đầu thực hiện được kỹ thuật một cách độc lập từ năm 1971.

Đến năm 1973, bác sỹ Werner Porstmann ở Berlin bắt đầu một tả bóng nong mạch đầu tiên-lúc đó gọi là "corset catheter" với thiết kế bao gồm một quả bóng cao su bên trong một ống thông được bện bằng Teflon với các khe dọc thích hợp cho nong mạch ngoại biên [2]. Mặc dầu quả bóng không được thành công cho lắm, Grunzig lập tức thấy được ngay tiềm năng của nó, và đã nghĩ đến việc phát triển một quả bóng nong có thể giãn nở để nong các mạch máu ngoại biên. Năm 1974, ông đã thành công khi thiết kế một quả bóng làm bằng vật liệu polyvinyl chloride, và đã dùng nó để nong thành công cho một ca tắc mạch chậu vào tháng 1 năm 1975 [1]. Ngay sau đấy ông đã cố gắng làm quả bóng bé lại để có thể dùng để nong mạch vành và đã trình bày kết quả tiên lâm sàng trên một thử nghiệm trên mạch vành của chó tại hội nghị Tim mạch Hoa kỳ (AHA) năm 1976. Grunzig ngay sau đó đã liên kết với bác sỹ Martin Kaltenbach, bác sỹ Tim mạch

tại bệnh viện Đại học Y khoa Frankfurt, người đồng ý cùng ông thực hiện 4 ca đầu tiên nong động mạch vành qua da ở người tại Zurich và bệnh viện Đại học Y khoa Frankfurt để chứng minh thủ thuật là khả thi ở người. Vào ngày 16 tháng 9 năm 1977, Grunzig đã thực hiện ca nong bóng động mạch vành đầu tiên, ca thứ 2 được thực hiện tại Frankfurt vào ngày 18 tháng 10 năm 1977 bởi Grunzig, phụ can thiệp bởi Kaltenbach với phẫu thuật viên back-up là bác sỹ Peter Satter. Ca thứ 3 và thứ 4 được thực hiện lần lượt ở Zurich và Frankfurt [3]. Cũng nhờ đó, bác sỹ Kaltenbach cũng có thể thực hiện được thủ thuật nong bóng động mạch vành một cách độc lập kể từ năm 1978.

Nong bóng động mạch vành sau đó nhanh chóng được học tập rộng rãi, càng ngày càng có nhiều các cải tiến trong dụng cụ và kỹ thuật trong những năm sau đấy. Sau khi Bác sỹ John Simpson ở Đại học Stanford giới thiệu hệ thống bóng-trên-wire (over-the-wire) đầu tiên và dây dẫn dài đến 175cm-từ đó đã cho phép ta đưa bóng và dây dẫn vào một cách độc lập [4]. Bác sỹ Kaltenbach giới thiệu kỹ thuật "long-wire" vào năm 1984 [5]. Kỹ thuật này bao gồm việc đưa qua tổn thương một dây dẫn dài đến 300cm, mà qua đó một bóng over-the-wire có thể đưa vào trên wire dài này mà không cần phải lái lại qua tổn thương khi thay đổi kích thước bóng. Hệ thống này sau đó nhanh chóng được thay thế bởi hệ thống bóng "monorail" ("một ray" hay "chuyển đổi nhanh"- rapid exchange), sáng chế bởi bác sỹ Tassilo Bonzel, bác sỹ Tim mạch đến từ Đại học Freiburg, người đã trình bày những khám phá của mình lần đầu tiên tại hội nghị khoa học của hội Tim mạch Đức năm 1986 [6]. Hệ thống monorail bao gồm một hệ thống bóng trong đó phần thân chỉ có một lòng trong duy nhất và phần bóng để nong cho phép đi qua một wire có kích thước thông thường. Hệ thống này cho phép thay đổi nhanh chóng kích thước bóng, do đó làm đơn giản hóa và khiến thủ

thuật diễn ra nhanh chóng hơn, cũng như cho phép thủ thuật được tiến hành chỉ với 1 thủ thuật viên chính duy nhất. Hệ thống monorail cũng cho hình ảnh rõ nét hơn với thủ thuật viên do thân quả bóng nhỏ hơn, do đó cân quan qua được nhiều hơn so với các loại bóng trước.

Sau thành công của việc can thiệp nong bóng, vẫn còn nhiều hạn chế quan trọng với thủ thuật. Thứ nhất, kết quả tức thời là rất khó đoán trước, với tỷ lệ tương đối cao của tắc mạch máu cấp tính chỉ sau vài giờ hay vài ngày, nguyên nhân có lẽ do bóc tách nội mạc mạch hay huyết khối và thường khiến phải can thiệp nong bóng lại hay phẫu thuật bắc cầu chủ vành cấp cứu [7]. Thứ hai, tái hẹp lên đến 30% số tổn thương chỉ trong vài tháng sau can thiệp do nhiều nguyên nhân khác nhau như các mảng xơ vữa dịch chuyển, co mạch do chun giãn thành mạch, quá trình tái cấu trúc gây hẹp lòng mạch hay quá trình tăng sản của lớp nội mạc, mà nguyên nhân cũng chính do tổn thương thành mạch máu do can thiệp [8].

STENT KIM LOẠI THƯỜNG

Stent động mạch vành đầu tiên được phát triển bởi Ulrich Sigwart, một bác sỹ tim mạch người Đức làm việc tại bệnh viện Đại học Y tại Lausanne, Thụy sỹ để giúp cải thiện được những hạn chế cơ học của việc nong bóng thông thường, bằng cách đưa đến một giá đỡ thực sự cho thành mạch máu. Bác sỹ Sigwart đã tiến hành các thử nghiệm Tiên lâm sàng với các stent tự nở của Wallstent ở các mạch vành và mạch máu ngoại vi của một số đối tượng chó khỏe mạnh trước khi những ca can thiệp đặt stent động mạch vành đầu tiên được tiến hành bởi bác sỹ Jacques Puel ở Toulouse, Pháp và bởi chính Sigwart ở Lausanne chỉ cách nhau vài tuần lễ trong tháng Ba và tháng Tư năm 1986 [9]. Sigwart sau đó cũng là người đã đề xuất phương pháp đốt vách liên thất bằng cồn như là một điều trị thay thế cho phẫu

thuật cắt vách liên thất ở bệnh nhân có bệnh cơ tim phì đại có tắc nghẽn đường ra thất trái vào năm 1995, khi ông đang làm việc tại bệnh viện Hoàng Gia Brompton, London [10].

Việc đặt stent đã giúp cải thiện nhanh chóng kết quả trong giai đoạn cấp do stent bao phủ được những đoạn mạch bị lóc tách và các mảng xơ vữa bị nứt vỡ trong quá trình nong bóng, cũng như tăng cường sức chống đỡ cho mạch máu, ngăn ngừa quá trình co mạch do chun giãn thành mạch (gây tắc cấp) và làm giảm quá trình tái cấu trúc gây hẹp lòng mạch (do đó, làm giảm tái hẹp). Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã chứng minh rõ ràng hiệu quả vượt trội của đặt stent (sử dụng stent tự nở trên bóng của Palmaz-Schatz) so với chỉ nong bóng thông thường ở các tiêu chí của hình ảnh học trên chụp mạch hay tái hẹp mạch máu sau can thiệp ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành ổn định. Tuy vậy, tỷ lệ tắc cấp và bán cấp mạch máu vẫn còn cao. Mặc dù việc đặt stent so với chỉ nong bóng thông thường làm giảm tỷ lệ tắc mạch cấp gây ra do lóc tách thành mạch máu, hiệu quả của nó vẫn bị lu mờ phần nào do tỷ lệ tắc stent cấp sau đặt. Hơn nữa, khi các bác sỹ cố gắng sử dụng các liệu pháp chống đông máu tích cực hơn để ngăn ngừa tắc stent thì lại dẫn đến nhiều biến cố chảy máu và biến cố của đường vào mạch máu hơn sau khi đặt stent, do đó khiến bệnh nhân nhiều lúc phải nằm viện lâu hơn [11, 12]. Thử nghiệm ISAR (Đặt stent và liệu pháp chống đông máu) thực hiện bởi Trung tâm Tim mạch Đức tại Munich đã được thực hiện nhằm đến chủ đề này. Kết quả quan trọng của thử nghiệm này cho thấy việc dùng kháng tiểu cầu kép (DAPT- aspirin và ticlodipine) cho thấy giảm được cả biến cố chảy máu và tắc mạch hay tắc stent cấp sau can thiệp, cũng như giảm được biến cố của đường vào mạch máu, đã là tiền đề cho việc dùng thuốc kháng tiểu cầu kép là aspirin và một thienopyridine như là một tiêu chuẩn điều trị sau can thiệp động mạch

vành qua da.

Hạn chế chủ yếu với stent kim loại thường là tái hẹp trong stent (ISR) do quá trình tăng sản nội mạc tăng hơn so với nong bóng thông thường do tổn thương thành mạch máu do đặt stent kim loại. Nghiên cứu vai trò của thiết kế stent trong đối với tái hẹp, nhóm nghiên cứu ISAR tại Munich đã tiến hành các thiết kế nghiên cứu ngẫu nhiên với 5 loại stent kim loại bằng thép không rỉ với các thiết kế khác nhau [14]. Stent Multilink- loại cho thấy kết quả tốt nhất, có mật stent mảnh nhất so với các loại stent khác được nghiên cứu. Điều này đưa đến giả thuyết rằng stent có mật mảnh hơn thì thường cho kết quả lâm sàng tốt hơn so với stent mật lớn, có lẽ do tổn thương mạch máu ít hơn đối với mật mảnh cũng như làm giảm thiểu được quá trình tăng đông do biến đổi trong dòng chảy động mạch vành đi kèm với quá trình nội mạc hóa nhanh chóng hơn của lớp nội mạc [15][16]. Nhóm nghiên cứu cũng tái khẳng định kết quả này trong nghiên cứu ISAR STEREO [17, 18]. Các kết quả nghiên cứu này tiếp tục đưa đến những đóng góp quan trọng trong thiết kế stent, với mật stent được thiết kế mảnh như là tiêu chuẩn cho các dòng công nghệ stent sau này [20]. Một đặc điểm quan trọng nữa của stent Multilink là bề mặt của nó ít được mài nhẵn hơn là các loại stent khác. Các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng cũng cho thấy quá trình nội mạc hóa được cải thiện tốt hơn với các stent bề mặt xù xì hơn là stent bề mặt được mài nhẵn [20]. Mức độ xù xì của bề mặt stent cũng làm giảm thêm được quá trình đông máu và tăng sản nội mạc mạch. Dựa trên kết quả của những nghiên cứu quan sát này, nhóm nghiên cứu thiết kế nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên với bề mặt xù xì (có những lỗ nhỏ trên bề mặt) so với bề mặt được mài nhẵn, kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả không-kém hơn của stent có lỗ nhỏ trên bề mặt, với xu hướng còn là giảm hơn tỷ lệ tái hẹp, và không có ca nào tắc trong stent ở cả 2 nhóm [22]. Kết

quả của nghiên cứu cũng có ý nghĩa trong việc tạo ra cơ sở cho việc gắn các thuốc chống tăng sản trên bề mặt các stent phủ thuốc thế hệ mới mà không cần thông qua polyme, các vấn đề này sẽ được nghiên cứu trong chuỗi thử nghiệm ISAR TEST về sau.

STENT PHỦ THUỐC

Bước tiến nhảy vọt trong hiệu quả của can thiệp động mạch vành qua da hiển nhiên là sau khi stent phủ thuốc (DES) ra đời, làm giảm tỷ lệ tái hẹp một cách đáng kể do làm chậm quá trình tăng sản lớp nội mạc mạch máu với các thuốc chống tăng sản nội mạc được gắn trên bề mặt stent [23, 24]. Tuy nhiên, đối với những thế hệ đầu tiên của stent phủ thuốc, các quan sát lại cho thấy tỷ lệ tăng lên đáng kể của các huyết khối muộn trong stent, do các loại polyme làm gây kích thích quá trình viêm mạch và làm chậm quá trình hồi phục của mạch máu, do đó đòi hỏi ngày càng có thêm nhiều những tiến bộ trong công nghệ sản xuất stent [25]. Các thế hệ stent phủ thuốc thế hệ mới tập trung vào các thiết kế hợp kim thế hệ mới hơn là chỉ là thép không rỉ để tạo được mật stent mảnh hơn trong khi vẫn duy trì được sức chống chịu cho thành mạch máu, các stent thế hệ mới cũng dùng sirolimus hay các dẫn xuất của nó là thuốc phủ chống tái hẹp do có hiệu quả tốt hơn so với thuốc phủ paclitaxel trong các thế hệ stent phủ thuốc đầu tiên [26], ngoài ra là việc sử dụng các loại polyme có tính tương hợp sinh học cao (polyme bền vững hoặc có thể tự phân hủy) hoặc thậm chí là các stent phủ thuốc loại không-polyme, giúp làm giảm tuyệt đối nguy cơ tăng viêm mạch liên quan đến polymer.

Nghiên cứu ISAR hướng đến thiết kế, phát triển và ứng dụng lâm sàng của các stent phủ thuốc kinh điển với các công cụ thuốc phủ khác nhau trên bề mặt polyme bền vững [19]. Sử dụng thép không rỉ với mật mảnh (87 μ m), công nghệ phun cát, các lỗ nhỏ trên bề mặt phía sau của stent (Stent Yukon)

và thuốc phủ Sirolimus. 3 mẫu thiết kế stent được phát triển và thử nghiệm trên tiền lâm sàng trước khi được nghiên cứu cụ thể trong chuỗi thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ISAR-TEST. Thiết kế đầu tiên là thiết kế stent phủ thuốc sirolimus không-polyme. Khi thiết kế stent, người ta hy vọng rằng các lỗ nhỏ trên bề mặt stent sẽ giúp thuốc được ly giải tốt hơn và chậm hơn khi không có polyme. Các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng với loại stent này cũng đã cho thấy được kết quả tương tự trong giảm được quá trình tăng sản lớp nội mạc mạch máu tuy nhiên lại giảm được quá trình viêm mạch do các polyme bền vững liên quan đến các thế hệ đầu của stent phủ thuốc Sirolimus [27]. Bước tiếp theo đó là các nghiên cứu lâm sàng để xác định được liều tối ưu của thuốc phủ sirolimus. Các stent được phủ với nhiều liều lượng thuốc phủ sirolimus khác nhau và loại stent tương đương nhưng không-có-thuốc phủ được đưa ra để đánh giá so sánh. Hiệu quả phụ thuộc liều được đánh giá kỹ lưỡng mà không có vấn đề phát sinh về an toàn [28]. Tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên thực hiện bởi nhóm nghiên cứu ISAR ở Munich và bởi hiệp hội Desch và các đồng nghiệp ở Leipzig lại cho thấy hiện quả kém hơn so với các thế hệ ban đầu của stent phủ thuốc sirolimus với polyme bền vững [29, 30]. Điều này gây ra do động học của quá trình ly giải thuốc là không phù hợp, với hầu hết thuốc phủ sirolimus bị ly giải khỏi stent chỉ trong 1 tuần lễ sau khi đặt. Bài học đặt ra từ thử nghiệm với loại stent này đó là polyme phủ thực sự ảnh hưởng đến động học của ly giải thuốc phủ chống tăng sinh, do đó làm giảm hiệu quả chống tái hẹp. Thuốc phủ cần được ly giải chậm để đảm bảo hiệu quả tối ưu. Thiết kế thứ hai của stent phủ thuốc ISAR DES sử dụng một loại polyme tự tiêu sinh học (Stent trên thị trường là Yukon Choice PC). Các thiết kế nghiên cứu tiền lâm sàng cấu thiết bị này cho thấy không có bằng chứng nào của tăng lên của quá trình viêm mạch so với stent kim loại

thường [31]. Các thiết kế lâm sàng ngẫu nhiên đều cho thấy hiệu quả không kém hơn của stent này so với các thế hệ stent phủ thuốc sirolimus với polyme bền vững (như Cypher) và thế hệ mới hơn của stent phủ thuốc với polyme bền vững nhưng phủ thuốc everolimus (EES-Xience) [29, 32] với kết quả so sánh tương đương với stent Xience duy trì trong 5 năm [33]. Song song với các nghiên cứu này, Stephan Windecker- một bác sỹ Tim mạch người Đức ở Bern, Thụy Sĩ và các cộng sự đã báo cáo kết quả của nghiên cứu lớn đầu tiên trên tất cả các Stent phủ thuốc cho thấy hiệu quả không-kém hơn của thế hệ stent phủ thuốc loại polyme tự tiêu sinh học phủ thuốc biolimus (Biomatri-Flex) so với các thế hệ trước dùng polyme bền vững như Cypher và phủ thuốc Sirolimus [34] với kết quả theo dõi trong 4 năm cho thấy hiệu quả chống huyết khối trong stent tốt hơn ở nhóm stent polyme tự tiêu sinh học [35]. Các phân tích gộp của các nghiên cứu nói trên cũng đưa ra kết luận stent phủ thuốc với polymer tự tiêu sinh học giúp cải thiện hiệu quả trong khi làm giảm được tỷ lệ huyết khối trong stent khi so sánh với các thế hệ stent phủ thuốc thế hệ đầu tiên [36].

Thiết kế thứ ba của nghiên cứu ISAR-DES tái đề cập đến khả năng của các thuốc phủ không-polyme. Để làm chậm quá trình phân giải của sirolimus, thuốc được trộn với một thuốc giảm mỡ máu tác dụng chống oxy hóa là probucol. Probuocol được lựa chọn do đặc tính tan trong lipid cao và là một trong những liệu pháp hệ thống chứng minh được làm giảm tái hẹp [37]. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã khẳng định được được động học của việc kết hợp 2 thuốc với việc phân giải thuốc một cách từ từ sau hơn 21 ngày [28]. Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên tái khẳng định hiệu quả lâm sàng tương đương với thế hệ stent polyme bền vững thế hệ mới phủ thuốc zotarolimus thế hệ mới (Resolute) [38], trong đó theo dõi trong 5 năm cho thấy hiệu quả lâm sàng tương đương ở cả 2 loại stent theo tiêu chí

chính là tỷ lệ thấp và tương đương nhau của huyết khối trong stent [39]. Stent phủ thuốc thế hệ mới (hiện tại là Coroflex ISAR) là stent phủ thuốc đầu tiên kết hợp 2 thuốc để tránh sử dụng polyme bền vững mà vẫn đảm bảo được hiệu quả chống tái hẹp.

Chương trình nghiên cứu ISAR DES tiến hành song song với sự phát triển của các stent phủ thuốc với polyme bền vững, với các thế hệ stent ngày càng có khả năng tương thích sinh học khi so sánh với các thế hệ stent trước. Các tiến bộ này, cùng với thiết kế stent ngày càng tốt và việc sử dụng nhiều dẫn xuất khác có hiệu quả tốt hơn của sirolimus ngày càng cho kết quả tốt hơn với các thế hệ hiện hành của stent phủ thuốc, mà hiện nay khó có thể cải tiến được hơn nữa. Mà thực tế là các nghiên cứu ngẫu nhiên về các thế hệ Stent phủ thuốc thế hệ mới hiện nay đều là các nghiên cứu không-kém hơn. [7]

TÁI HẸP TRONG STENT VÀ CAN THIỆP NONG BÓNG PHỦ THUỐC

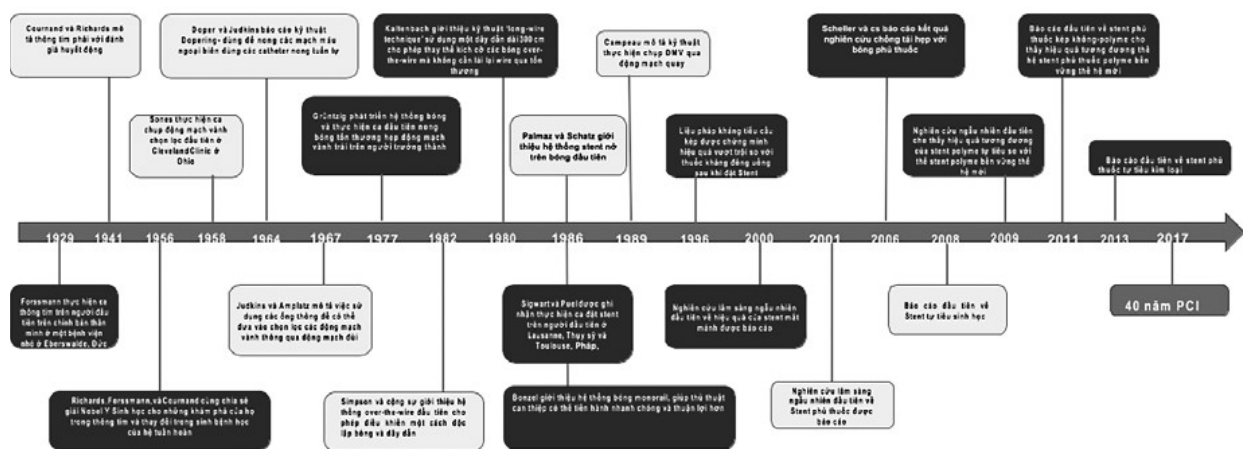
Khi tỷ lệ biến cố với stent (như là tái hẹp trong stent hay huyết khối trong stent) ngày càng thấp hơn đáng kể với các thế hệ stent phủ thuốc thế hệ mới so với các thế hệ stent phủ thuốc trước đây và stent kim loại thường [40], thì tái hẹp trong stent vẫn là biến cố với stent thường gặp nhất và vẫn là hạn chế dường như là duy nhất của các stent phủ thuốc. Hiện nay, Trong kỷ nguyên nghiên cứu tái hẹp trong stent với nhiều báo cáo đánh giá lâm sàng, tổn thương cũng như các yếu tố liên quan đến thủ thuật có thể tiên lượng trước tái hẹp trong stent sau khi đặt như đái tháo đường, tiền sử phẫu thuật bắc cầu, đường kính mạch nhỏ, tổn thương phức tạp, stent dài, đặt nhiều stent [41-43]. Thêm vào đó, một nghiên cứu trên 10,000 bệnh nhân được chụp lại động mạch vành để sàng lọc sau khi đặt stent tại Đức vẫn cho thấy hiện hữu một tỷ lệ lớn các trường hợp tái hẹp, mà có thể đánh giá như yếu tố tiên lượng độc lập cho tỷ lệ tử vong trong 4 năm [44].

Vấn đề quan trọng sau khi đặt stent vẫn là chiến lược để tối ưu hóa kết quả và chống tái hẹp trong stent. Khi đã có tái hẹp trong stent, việc tối ưu điều trị là rất khó khăn. Theo đó Bóng phủ thuốc (DCB) là một trong những phát kiến quan trọng của bác sỹ Bruno Scheller và cộng sự ở Trường Đại học Saarland. Bóng phủ thuốc là bóng trong đó được phủ một lớp thuốc chống tái hẹp được trộn với các thuốc khác giúp giải phóng được thuốc vào thành của mạch máu. Ở thời điểm hiện tại, các bóng phủ thuốc hiện hành trên thị trường đều sử dụng thuốc phủ paclitaxel do đặc tính hòa tan trong mỡ tốt của nó, giúp thuốc có thể được tán một cách hiệu quả vào thành của mạch máu với để đạt được hiệu quả sinh học bền vững. Paclitaxel có đặc tính tinh thể cao, và phải ly giải được tốt để hạn chế kết dính và dính lại bề mặt bóng. Các bóng phủ thuốc được nghiên cứu hiện nay đều sử dụng một hợp chất không polyme hoặc tá dược, như là iopromide hoặc urea cho mục đích này. Dựa trên quan sát trên thực nghiệm các thuốc cản quang gắn trên thành mạch máu sau 1 vài giây sau khi tiêm thuốc, iopromide ban đầu được sử dụng bởi Scheller và cộng sự để đánh giá ly giải của paclitaxel trên thành mạch vành trên mô hình mạch vành sau đặt stent ở trên lợn, cho thấy hiệu quả hạn chế được tăng sản lớp cơ trơn thành mạch máu và lớp nội mạc mạch khá phụ thuộc vào liều [45, 46]. Thêm vào đó, hỗn hợp iopromide và paclitaxel cho thấy nồng độ paclitaxel tại chỗ cao hơn so với chỉ một mình thuốc paclitaxel, cho thấy vai trò quan trọng của cả các tá dược trong việc hấp thụ paclitaxel [47]. Scheller và cs cũng khẳng định được hiệu quả lớn hơn khi nghiên cứu trên mạch vành của lợn sau đặt stent trong giảm thiểu quá trình tăng sản của lớp nội mạc mạch với lớp phủ bao gồm hỗn hợp của paclitaxel, acetone và iopromide so với chỉ nong bóng thường mà không có thuốc phủ.

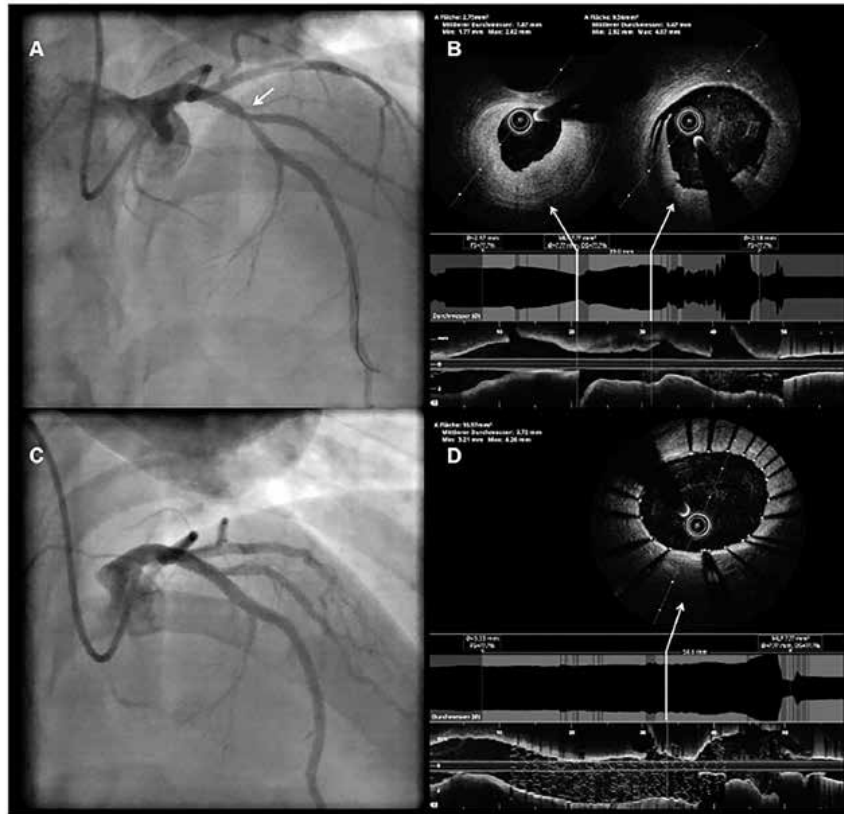
Năm 2006, Scheller và cs cũng báo cáo thử

nghiệm lâm sàng đầu tiên của bóng phủ thuốc khi điều trị tái hẹp stent kim loại thường, cho thấy hiệu quả vượt trội của bóng phủ thuốc so với chỉ bóng thông thường không có thuốc phủ [49]. Kể từ đó, một chuỗi những nghiên cứu trên bóng phủ thuốc như thử nghiệm PEPCAD và ISAR DESIRE đã được thực hiện. Trong đó thử nghiệm lớn nhất cho thấy kết quả tối ưu về mặt hình ảnh học trên chụp mạch là tương đương đối với bóng phủ thuốc và stent phủ thuốc thế hệ đầu khi điều trị tái hẹp trong stent phủ thuốc (DES-ISR) [50]. Bên cạnh đó là lợi ích chưa thực sự rõ ràng trên hiệu quả về mặt hình ảnh học trên chụp mạch của stent phủ thuốc thế hệ mới phủ thuốc everolimus so với bóng phủ thuốc [51]. Các kết quả từ các phân tích gộp là tương đương [52] với việc bóng phủ thuốc hoặc đặt lại stent với thế hệ stent phủ thuốc mới hơn đều trực khuyến cáo trong khuyến cáo điều trị tái hẹp Stent ở Châu Âu (khuyến cáo mức độ I, mức bằng chứng A) [53]. Trong khi các dữ liệu lâm sàng về dùng bóng phủ thuốc trên đoạn mạch nguyên thủy chưa đặt stent ít có khả quan, nhiều nhà nghiên cứu vẫn đang tiếp tục nghiên cứu vai trò của bóng phủ thuốc trong các trường hợp phức tạp chẳng hạn như tổn thương chỗ chia đôi với nhiều kết quả đáng khích lệ [54].

Nguyên nhân thứ hai và hiếm gặp hơn gây ra biến cố với stent là huyết khối trong stent, với các bác sỹ can thiệp nhiều lúc thực sự là thảm họa. Nghiên cứu PRESTIGE (the PREvention of late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European effort) được tài trợ bởi ủy ban Liên minh châu Âu đã được tiến hành để đánh giá các nguyên nhân huyết khối trong stent. Thông qua một dữ liệu số bộ tiến cứu đa trung tâm giữa một mạng lưới các trung tâm ở châu Âu, nghiên cứu PRESTIGE thu thập dữ liệu trên các bệnh nhân có huyết khối trong stent và sau đó được tái tạo hình ảnh bằng wire quang học (OCT) để đánh giá cơ chế có thể gây ra huyết khối trong stent [55]. Kết quả chính của nghiên cứu cho thấy các yếu tố liên quan có ảnh hưởng thay đổi phụ thuộc vào khoảng thời gian từ lần đầu được đặt stent với các yếu tố chính ảnh hưởng là các mắt stent chưa phủ hết được tổn thương, stent chưa áp thành đủ đối với huyết khối cấp và bán cấp, cũng như quá trình tăng sản nội mạc mạch, mắt stent chưa phủ hết tổn thương trong huyết khối muộn và rất muộn [56]. Những thảo luận sâu hơn về huyết khối trong stent có lẽ nằm ngoài khuôn khổ của bài phân tích ngắn này. OCT ngoài ra cũng là một công cụ hiệu quả để đưa ra quyết định đặt stent và tối ưu hóa kết quả can thiệp



Hình 1. Bước tiến trong chụp động mạch vành, can thiệp động mạch vành qua da và các thiết bị can thiệp



Hình 2. Kỹ thuật Wire quang học - OCT trong hỗ trợ can thiệp và tối ưu hóa kết quả đặt stent

CÁC STENT TỰ TIÊU SINH HỌC

Các stent tự tiêu sinh học ban đầu ra đời với mục tiêu cải thiện các ảnh hưởng tiêu cực của các loại stent phủ thuốc kim loại thông thường khi phần lớn stent sẽ được tái hấp thụ sau một thời gian vào trong thành của mạch máu, khiến thành mạch trở lại như bình thường và do đó giảm được cái biến cố bất lợi. Các nghiên cứu ban đầu cho thấy các stent tự tiêu ABSORB có kết quả không-kém hơn trên các tiêu chí biến cố với mạch đích khi so sánh với các stent phủ thuốc đầu bảng, và các stent này nhanh chóng được đưa vào thực hành lâm sàng trên rất nhiều bệnh viện khác nhau. Tuy nhiên, nhiều nhà nghiên cứu cũng đã chỉ ra nhiều điểm đáng lo ngại liên quan đến an toàn của stent tự tiêu ABSORB, khi ghi nhận tỷ lệ huyết khối cấp trong stent cao hơn 2 lần trên một phân tích gộp của nhiều nghiên cứu lâm

sàng khác nhau [57]. Theo dõi lâu dài cũng đã chỉ ra nhiều biến cố muộn như huyết khối và nhồi máu cơ tim xảy ra đối với mạch đích [58 –61] do quá trình tái hấp thụ tương đối chậm hơn dự kiến của stent tự tiêu (có thể đến 2-4 năm) và [62] và stent mất tính liên tục do mất đi tính chống đỡ cơ học (xảy ra nội tại bên trong stent qua quá trình thoái hóa) khiến cho các mảnh nhỏ của stent tự tiêu bị "trôi" lại vào trong lòng mạch máu [63]. Các yếu tố liên quan đến an toàn đã khiến hiện nay stent loại này đã bị hoàn toàn rút khỏi thị trường.

Stent tự tiêu kim loại đầu tiên được thiết kế dựa trên khung I bằng hợp kim magie. Stent tự tiêu kim loại đã cho thấy các đặc tính cơ học khác biệt hơn so với stent polyme, cho khả năng đưa stent tốt hơn, sức chống chịu tốt hơn và mức độ tái hấp thụ nhanh hơn (ước tính 95% được tái hấp thụ trong vòng 12

tháng với thể hệ stent hiện hành)[64]. Kinh nghiệm lâm sàng đầu tiên với stent tự tiêu kim loại được báo cáo bởi bác sỹ Raidmund Erbel (Tại Trung tâm Tim mạch Westdeutsches Essen) và cs năm 2007. Mặc dù kết quả trong ngắn hạn sau đặt stent là đáng khích lệ, tuy nhiên quá nửa số bệnh nhân phải can thiệp lại trong vòng 12 tháng, trong đó quá trình giáng hóa stent gần như hoàn toàn trong 4 tháng [65]. Stent tự tiêu hợp kim magie đầu tiên được phủ thuốc paclitaxel. Thử nghiệm trên người đầu tiên được thực hiện bởi Michael Haude (ở bệnh viện Städtische Kliniken Neuss) và các cộng sự với các kết quả đáng khích lệ trong giai đoạn sớm trong 1 năm theo dõi [66]. Thế hệ stent tự tiêu phủ thuốc kim loại hiện tại là stent phủ sirolimus- Magmaris. Kết quả nghiên cứu đầu tiên trên người của stent loại này, cho thấy kết quả hứa hẹn trên chụp mạch,

siêu âm trong lòng mạch và kết quả lâm sàng sau 6 tháng [67]. Thông qua báo cáo này, tháng 6 năm 2016, stent đã nhận được chứng nhận của CE để sử dụng ở châu Âu. Các dữ liệu nghiên cứu số bộ vẫn đang được tiếp tục thực hiện và các nghiên cứu ngẫu nhiên để so sánh với các thế hệ stent phủ thuốc thế hệ mới.

KẾT LUẬN

Kết luận lại, trong 40 năm vừa qua đã cho thấy những bước tiến vượt bậc trong kỹ thuật can thiệp động mạch vành qua da và những tiến bộ trong các dụng cụ can thiệp, giúp thủ thuật ngày càng có tỷ lệ thành công cao, giảm tỷ lệ tái hẹp và huyết khối trong stent, giúp thủ thuật ngày nay đã trở thành một trong những thủ thuật y khoa được thực hiện nhiều nhất trên thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. King SB 3rd (1998) The development of interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol* 31:64b–88b.
2. Wierny L, Plass R, Porstmann W (1974) Long-term results in 100 consecutive patients treated by transluminal angioplasty. *Radiology* 112:543–548.
3. Kaltenbach M (2002) Evolution of interventional cardiology in Germany. *J Interv Cardiol* 15:33–39.
4. Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC (1982) A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 49:1216–1222
5. Kaltenbach M (1984) The long wire technique - a new technique for steerable balloon catheter dilatation of coronary artery stenoses. *Eur Heart J* 5:1004–1009.
6. Bonzel T, Wollschläger H, Just H (1986) A new catheter system for the mechanical dilatation of coronary stenoses with exchangeable intracoronary catheters, fast flow of the contrast agent and improved control. *Biomed Tech* 31:195–200.
7. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A (2017) Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet* 390:781–792.
8. Byrne RA, Joner M, Kastrati A (2015) Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J* 36:3320–3331
9. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberg L (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316:701–706

10. **Sigwart U (1995)** Non-surgical myocardial reduction for hyper-trophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 346:211–214.
11. **Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al (1994)** A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 331:489–495.
12. **Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al (1994)** A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 331:496–501.
13. **Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al (1996)** A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334:1084–1089.
14. **Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schuhlen H, Pache J et al (2000)** Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 50:290–297.
15. **Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL et al (2011)** Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 123:1400–1409.
16. **Simon C, Palmaz JC, Sprague EA (2000)** Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs. *J Long Term Effects Med Implants* 10:143–151.
17. **Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ et al (2001)** Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 103:2816–2821.
18. **Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J et al (2003)** Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 41:1283–1288.
19. **Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A (2010)** ISAR-a story of trials with impact on practice. *Circ J* 74:1771–1778.
20. **Palmaz JC, Benson A, Sprague EA (1999)** Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material. *J Vasc Interv Radiol* 10:439–444.
21. **Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Matsuda T (2000)** Surface microarchitectural design in biomedical applications: in vivo analysis of tissue ingrowth in excimer laser-directed micropored scaffold for cardiovascular tissue engineering. *J Biomed Mater Res* 51:520–528.
22. **Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, von Oepen R, Dirschinger J et al (2005)** Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 65:374–380.
23. **Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al (2002)** A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773–1780.
24. **Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT et al (2004)** One-year

clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 109:1942–1947.

25. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E et al (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 48:193–202

26. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370:937–948

27. Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, Jaschke B, Vogeser M, Milz S et al (2005) Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:748–753

28. Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzenstaller T et al (2005) Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *Eur Heart J* 26:1475–1481

29. Mehilli J, Byrne RA, Wieczorek A, Iijima R, Schulz S, Bruskin O et al (2008) Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 29:1975–1982

30. Desch S, Schloma D, Mobius-Winkler S, Erbs S, Gielen S, Linke A et al (2011) Randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus: the LIPSIA Yukon trial. *JACC Cardiovasc Interv* 4:452–459

31. Steigerwald K, Merl S, Kastrati A, Wieczorek A, Vorpahl M, Mannhold R et al (2009) The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. *Biomaterials* 30:632–637

32. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL et al (2009) Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 30:2441–2449

33. Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, Schulz S, Ibrahim T, Hoppmann P et al (2016) Five-year outcomes from a trial of three