

# Nghiên cứu tình trạng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được điều trị bằng liệu pháp tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành

Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt

Bộ môn Tim mạch – Trường Đại học Y Hà Nội  
Viện Tim mạch Việt Nam

## TÓM TẮT

**Tổng quan:** Mặc dù đã có những tiến bộ mới trong điều trị nhồi máu cơ tim (NMCT), tuy nhiên vẫn có khoảng 10-15% số bệnh nhân NMCT cấp vẫn bị suy thất trái nặng. Điều trị tế bào gốc đang là một sự lựa chọn có hiệu quả cho những BN này. Tuy nhiên, liệu rằng liệu pháp điều trị tế bào gốc có làm gia tăng nguy cơ gây rối loạn nhịp tim (RLNT)?

**Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu tình trạng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp tại các thời điểm trong lúc tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành, trong suốt thời gian nằm viện và trong 12 tháng sau đó.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Từ 01/2012 đến 01/2019, tại Viện Tim mạch Việt Nam, có 96 BN bị suy tim sau NMCT, được tái tưới máu ĐMV thành công bằng can thiệp qua da trong vòng 5 ngày đầu, chức năng tâm thu thất trái giảm (EF Simpson trên siêu âm tim  $\leq 50\%$ ) được tuyển chọn vào nghiên cứu và chia làm 2 nhóm: nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương (n=48) và nhóm chứng (n=48). Các biến cố RLNT được ghi nhận thông qua hỏi và khám các triệu chứng

lâm sàng, điện tim, Holter điện tim 24 giờ, Monitor theo dõi và qua các báo cáo của máy tạo nhịp vĩnh viễn (MTNVV), CRT hay ICD. Đây là một nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiến cứu, can thiệp có đối chứng, theo dõi trong vòng 12 tháng theo quy trình.

**Kết quả:** Các rối loạn nhịp tim xảy ra trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào động mạch vành ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp gặp chủ yếu trong thì lên bóng “over the wire” với 3 trong số 4 ca, bao gồm 2 trường hợp cơn nhịp nhanh thất thoáng qua và 1 trường hợp rung thất. Trường hợp còn lại là nhịp chậm xoang có tụt áp, xuất hiện sau khi tiến hành thủ thuật 30 phút. Tất cả các bệnh nhân đều hồi phục hoàn toàn sau khi được tiến hành các biện pháp điều trị phù hợp. Không có bệnh nhân nào bị các biến cố RLNT nào khác trong suốt quá trình nằm viện ở cả 2 nhóm.

Trong suốt 12 tháng theo dõi sau đó, không có trường hợp nào bị ngất hay đột tử. Có 8 BN ở nhóm được điều trị tế bào gốc và 5 bệnh nhân ở nhóm chứng xuất hiện các rối loạn nhịp tim mới xuất hiện. Trong đó, có 2 BN ở nhóm điều trị tế bào gốc (1 BN bị suy nút xoang và 1 BN bị BAV III) và 1 BN ở nhóm chứng (suy nút xoang) phải cấy MTNVV.

Không có BN nào cấy máy ICD, CRT hay CRT-D. Sự khác biệt về số lượng biến cố ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

**Kết luận:** Liệu pháp điều trị tế bào gốc tự thân tủy xương cho bệnh nhân suy tim sau NMCT cấp không làm gia tăng nguy cơ xảy ra các biến cố RLNT hơn so với nhóm chứng, được ghi nhận trong suốt thời gian theo dõi 12 tháng.

**Từ khóa:** Nhồi máu cơ tim, suy tim, tế bào gốc tủy xương, rối loạn nhịp tim

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là một bệnh thường gặp và là một trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh lý tim mạch. Tỷ lệ mắc bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng, không chỉ ở các nước phát triển mà còn với các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam.

Những tiến bộ mới trong điều trị nhồi máu cơ tim bao gồm sự ra đời của nhiều thuốc điều trị mới, thuốc tiêu sợi huyết và nhất là can thiệp động mạch vành qua da thì đầu và phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành đã giúp làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong từ 15% năm 1980 xuống còn khoảng 5% được ghi nhận trong các nghiên cứu gần đây [1]. Tuy nhiên, nghịch lý khi bệnh nhân được cứu sống nhiều hơn đồng nghĩa với số lượng bệnh nhân suy tim sau NMCT tăng lên, vẫn có khoảng 10-15% số BN NMCT cấp mặc dù được điều trị, can thiệp tích cực nhưng vẫn bị suy thất trái nặng.

Gần 20 năm kể từ ca ghép tế bào gốc tự thân đầu tiên trên người, đã có hơn 200 nghiên cứu lớn nhỏ được tiến hành thử nghiệm, trong đó có nhiều nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả của tế bào gốc trong cải thiện tình trạng suy tim và tử vong ở BN sau NMCT cấp.

Tuy nhiên, vẫn còn những e ngại về nguy cơ gây ra các rối loạn nhịp tim ở những bệnh nhân được ghép tế bào gốc. Nguyên nhân, có thể do sự không

hoà hợp hoàn toàn về cấu trúc và chức năng của tế bào gốc được tiêm vào với tế bào cơ tim của bệnh nhân. Ngoài ra, các cách đưa tế bào gốc vào cơ thể như tiêm qua đường động mạch vành cũng tiềm ẩn nguy cơ gây ra rối loạn nhịp, do phải sử dụng bóng bịt dòng chảy động mạch vành trong thời gian ngắn.

Để góp phần đánh giá nguy cơ gây RLNT ở những đối tượng bệnh nhân này. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

*“Nghiên cứu tình trạng rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp tại các thời điểm trong lúc tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành, trong suốt thời gian nằm viện và trong 12 tháng sau đó”.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 96 bệnh nhân bị suy tim sau nhồi máu cơ tim, được tái tưới máu mạch vành thành công bằng can thiệp động mạch vành qua da trong vòng 5 ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim, từ tháng 01/2012 đến tháng 01/2019. Các bệnh nhân đều được điều trị Nội khoa tối ưu sau can thiệp mạch vành.

Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm điều trị tế bào gốc và nhóm chứng.

### Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Nhập viện với chẩn đoán NMCT cấp: theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức y tế thế giới.
- Động mạch thủ phạm gây ra NMCT là động mạch liên thất trước đoạn I hoặc II.
- Được điều trị nội khoa và can thiệp động mạch vành thủ phạm theo quy trình thường quy (nong và đặt stent) ngay thì đầu thành công và dòng chảy từ TIMI II trở lên.
- Sau khi can thiệp từ 3- 5 ngày, BN được khảo sát lại siêu âm tim đánh giá chức năng tim mà chức

năng thất trái vẫn bị giảm (với EF đo theo phương pháp Simpson trên siêu âm tim trong khoảng 20 - 50%).

**Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Có biến chứng cơ học do NMCT.
- Đã từng bị NMCT cấp trước đó.
- Những bệnh nhân không thể thực hiện theo dõi tiếp theo.
- Chức năng tim EF < 20% hoặc > 50%.
- Sốc tim hoặc NYHA IV trước khi được lựa chọn.
- Không tuân thủ điều trị chuẩn sau đó.
- Kèm theo tổn thương đáng kể động mạch vành phải và/hoặc động mạch mũ (hẹp > 75% hoặc tắc mạn tính) hoặc tổn thương đoạn III động mạch liên thất trước hoặc có tổn thương thân chung (hẹp > 50%).
- Thiếu máu nặng (hemoglobin < 90 g/l).
- Có các bệnh lý mạn tính khác kèm theo (bệnh gan, thận, hô hấp, ung thư,...).
- Có bệnh van tim nặng kèm theo.
- Tuổi > 70.

**Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

**Các bước tiến hành nghiên cứu**

- Lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (theo trình tự thời gian), thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cơ bản theo bệnh án nghiên cứu.
- Thăm khám siêu âm tim đánh giá chức năng thất trái theo phương pháp Simpson.
- Bệnh nhân được chụp lại buồng tim qua đường ống thông đánh giá chức năng thất trái.
- Với nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân: lấy tủy xương tại phòng mổ - Khoa Ngoại - Bệnh viện Bạch Mai và tách chiết, cô đặc dịch tủy xương tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Sau đó, tiến hành ghép (bơm dung dịch

tế bào gốc đã được tách lọc) vào động mạch vành (động mạch liên thất trước) chi phối vùng nhồi máu cơ tim.

- Theo dõi bệnh nhân cả hai nhóm theo trình tự thời gian: trong khi nằm viện, sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng.

- Theo trình tự thời gian, bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, làm siêu âm tim tại tất cả các thời điểm. Đánh giá biến cố rối loạn nhịp tim bao gồm hồi tiền sử, khám lâm sàng. Ghi nhận các RLNT xảy ra trong quá trình tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV, trong thời gian nằm viện và trong suốt thời gian 12 tháng sau đó.

**Cụ thể kỹ thuật tách chiết, bảo quản, vận chuyển và cấy ghép tế bào gốc tự thân qua đường tiêm động mạch vành như sau:**

- Vào thời điểm từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 5 sau khi được can thiệp động mạch vành, bệnh nhân được gây tê tùy sống để tiến hành chọc hút tủy xương tại vị trí cánh chậu sau trên hai bên để lấy 250 ml hỗn hợp tế bào tủy xương. Hỗn dịch này được gửi đến Trung tâm huyết học truyền máu của Bệnh viện 108 tách lọc làm vừa đủ 10ml dịch có chứa khoảng 15 x 10<sup>6</sup> tế bào gốc không chọn lọc. Sản phẩm này được bảo quản tốt trong điều kiện tối ưu, vận chuyển có bảo quản lạnh và sẽ được đưa trở về nhiệt độ phòng trước khi tiêm vào ĐMV.

- Tại Đơn vị Tim mạch can thiệp - Viện Tim mạch, hỗn hợp này được truyền trở lại động mạch vành của người bệnh qua đường ống thông. Chúng tôi sử dụng bóng loại “over the wire” (bóng có dây dẫn chạy dọc theo thân bóng hay bóng có 2 nòng) được đưa vào vị trí động mạch thủ phạm gây nhồi máu (động mạch liên thất trước) đã được can thiệp. Khi bóng được bơm căng sẽ gây tắc tạm thời ĐMV sau đó tế bào gốc sẽ được truyền qua nòng của quả nóng nóng nói trên nhằm kéo dài tối đa thời gian tiếp xúc giữa tế bào gốc và mạng lưới vi mạch tận của ĐMV thủ phạm. Sau khi bơm bóng, hỗn hợp

tế bào gốc được tiêm vào từ từ trong 3 đợt, mỗi đợt kéo dài 3 phút, sau mỗi đợt tiêm chúng tôi xả bóng trong 3 phút để đảm bảo tưới máu mạch vành.

**Các thông số nghiên cứu**

- Tiền sử có các RLNT, các thăm dò ĐSL và điều trị RF, cấy MTNVV, ICD, CRT, CRT-D.
- Các thông số lâm sàng cơ bản: mức độ suy tim theo đánh giá NYHA, tình trạng đau ngực
- Siêu âm - Doppler tim: Phân số tổng máu thất trái (EF); rối loạn vận động vùng.
- Cộng hưởng từ (MRI): chức năng thất trái, thể tích thất trái; rối loạn vận động vùng; mức độ sống còn cơ tim, mức độ tưới máu cơ tim
- Chụp buồng thất trái qua đường ống thông được thực hiện trước thủ thuật
- Một số thông số xét nghiệm khác: xét nghiệm đánh giá mức suy tim (Pro -BNP), Troponin T.
- Ghi nhận các biến cố RLNT xảy ra trong quá

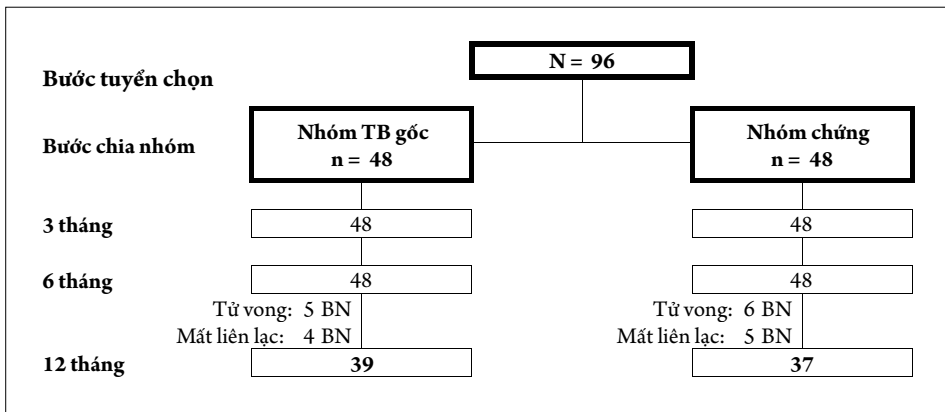
trình tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV, trong thời gian nằm viện và trong suốt thời gian 12 tháng thông qua hỏi và khám các triệu chứng lâm sàng, điện tim, Holter điện tim 24 giờ, Monitor theo dõi và qua các báo cáo của MTNVV, CRT hay ICD.

**Phương pháp xử lý số liệu**

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm Stata 15.0.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Trong thời gian từ 1/2012 đến hết tháng 01/2019, tổng số có 96 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ và được tuyển chọn vào nghiên cứu, chia làm 2 nhóm: Nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân (n=48) và nhóm chứng (n=48). Qua thời gian theo dõi là 12 tháng, số lượng bệnh nhân thay đổi từng nhóm được thể hiện qua sơ đồ sau:



**Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Bảng 1. Đặc điểm chung của 2 nhóm bệnh nhân

	Thông số	Nhóm TB gốc (n=48)	Nhóm chứng (n=48)	P
Đặc điểm	Tuổi	51,23 ± 11,58 (29-70)	52,56 ± 10,89 (30-70)	0,56
	Giới (Nam/Nữ)	41/7 (85,4%/14,6%)	42/6 (85,4%/14,6%)	0,38

YTNC tim mạch	Tăng huyết áp	28 (58,3%)	27 (56,3%)	0,42
	Hút thuốc lá	10 (20,8%)	18 (37,5%)	0,04
	Rối loạn lipid máu	12 (25%)	14 (29,2%)	0,33
	Đái tháo đường	12 (25%)	15 (31,3%)	0,25
	Béo phì	11 (22,9%)	4 (8,4%)	0,03
	Tiền sử gia đình	3 (6,3%)	5 (10,4%)	0,25
Đặc điểm LS và CLS	Đau ngực điển hình kiểu ĐM vành	30 (62,5%)	35 (73%)	0,14
	NYHA	2,36 ± 0,56	2,32 ± 0,76	0,77
	Nhịp tim (chu kỳ/phút)	85 ± 17	84 ± 22	0,8
	HA tâm thu (mmHg)	132 ± 22	138 ± 19	0,15
	HA tâm trương (mmHg)	88 ± 15	89 ± 39	0,87
	Điện tâm đồ có biến đổi ST - T	44 (91,7%)	45 (93,8%)	0,36
	Troponin T (ng/L)	387 ± 150,45	350,12 ± 111,05	0,18
	Pro-BNP (pmol/L)	495,5 ± 120	465,6 ± 110	0,2
Thuốc điều trị lúc ra viện	Aspirin	45 (93,8%)	46 (95,8%)	> 0,05
	Clopidogrel	38 (79,2%)	40 (83,3%)	
	Ticagrelor	10 (20,8%)	8 (16,7%)	
	ỨCMC hoặc chẹn thụ thể AT II	42 (87,5%)	40 (83,3%)	
	Chẹn beta giao cảm	24 (50%)	23 (47,9%)	
	Lợi tiểu	21 (43,8%)	24 (50%)	
	Statin	46 (95,8%)	47 (97,9%)	
	Amiodarone	2 (4,2%)	1 (2,1%)	
CNTT trước can thiệp	EF % (siêu âm tim)	36,06 ± 8,56	36,67 ± 9,05	> 0,05
	EF % (chụp buồng thất trái)	37,76 ± 5,67	36,89 ± 6,98	
	EF % (cộng hưởng từ tim)	36,59 ± 6,42	37,19 ± 7,19	

**Nhận xét:** 2 nhóm bệnh nhân có đặc điểm chung gần tương đồng nhau. Ngoại trừ, ở nhóm bệnh nhân được điều trị tế bào gốc có tỷ lệ béo phì cao hơn so với nhóm chứng (22,9% so với 8,4%, p=0,03). Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân nhóm chứng hút thuốc lá nhiều hơn nhóm được điều trị tế bào

gốc (37,5% so với 20,8%, p=0,04).

**Tình trạng rối loạn nhịp tim trước, trong và sau điều trị bằng liệu pháp tiêm tế bào gốc tự thân vào động mạch vành ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp**

**Tiền sử rối loạn nhịp tim trước khi nhập viện**

Bảng 2. Tiền sử rối loạn nhịp tim của 2 nhóm bệnh nhân

Tiền sử RLNT	Nhóm TB gốc (n=48)	Nhóm chứng (n=48)	P
Cơn NNKPTT	0 (0%)	0 (0%)	-
Rung nhĩ	2 (4,2%)	3 (6,3%)	0,34

NTT/N	0 (0%)	0 (0%)	-
NTT/T	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,31
Cơn NNT thoáng qua	0 (0%)	0 (0%)	-
Cơn NNT bền bỉ	0 (0%)	0 (0%)	-
Rung thất	0 (0%)	0 (0%)	-
Xoắn đỉnh	0 (0%)	0 (0%)	-
Suy nút xoang	0 (0%)	0 (0%)	-
Bloc nhĩ thất	0 (0%)	0 (0%)	-
Tiền sử có ngất, xỉu	0 (0%)	0 (0%)	-
Tiền sử điều trị RF và/hoặc cấy MTNVV	0 (0%)	0 (0%)	-
Tiền sử cấy MTNVV, ICD, CRT, CRT-D	0 (0%)	0 (0%)	-

**Nhận xét:** Ở 2 nhóm bệnh nhân, đều gặp bệnh nhân có tiền sử bị rung nhĩ và ngoại tâm thu thất, tuy nhiên sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

**Rối loạn nhịp tim xảy ra trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tể bào gốc tự thân vào ĐMV và trong suốt thời gian nằm viện**

Trong quá trình tiến hành kỹ thuật tiêm tể bào gốc tự thân vào động mạch vành ghi nhận 2 trường hợp bệnh nhân xuất hiện cơn nhịp nhanh thất thoáng qua, cơn tự mất trong thì xuống bóng bịt động mạch vành. Có 1 trường hợp bị phản xạ cường phế vị, biểu hiện bằng nhịp chậm xoang, nhịp tim xuống 45 ck/ph và huyết áp từ 120/80 mmHg tụt xuống 90/60 mmHg, xuất hiện sau khi kết thúc thủ thuật 30 phút. Sau khi

xử trí bằng tăng tốc độ truyền dịch và tiêm tĩnh mạch Atropin 0,5mg, nhịp tim và huyết áp bệnh nhân hồi phục.

Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp bị rung thất trong lúc lên bóng bịt động mạch vành lần thứ 3 của quy trình, bệnh nhân được sốc điện ngay. Sau 1 lần sốc điện không đồng bộ 200J đã về được nhịp xoang, bệnh nhân tỉnh ngay sau đó, huyết động ổn định và không có các biến chứng thần kinh.

Bốn trường hợp BN nêu trên không xuất hiện biến cố nào khác cho đến khi ra viện. Không ghi nhận các biến cố RLNT nào khác trong suốt thời gian nằm viện ở 2 nhóm bệnh nhân.

**Các rối loạn nhịp tim mới xảy ra được ghi nhận trong 12 tháng**

Bảng 3. Các rối loạn nhịp tim mới xảy ra được ghi nhận trong 12 tháng ở 2 nhóm

Biến cố RLNT mới được ghi nhận trong 12 tháng	Nhóm TB gốc	Nhóm chúng	p
Ngất, đột tử	0 (0%)	0 (0%)	-
Cơn NNKPTT	0 (0%)	0 (0%)	-
Rung nhĩ	3 (6,3%)	2 (4,2%)	0,34



NTT/N	0 (0%)	0 (0%)	-
NTT/T	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,31
Cơn NNT thoáng qua	0 (0%)	0 (0%)	-
Cơn NNT bền bi	0 (0%)	0 (0%)	-
Rung thất	0 (0%)	0 (0%)	-
Xoắn đỉnh	0 (0%)	0 (0%)	-
Suy nút xoang	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,31
Bloc nhĩ thất	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0,50
Thăm dò ĐSL và/hoặc điều trị RF	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,31
Cấy MTNVV	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,31
Cấy máy ICD, CRT, CRT-D	0 (0%)	0 (0%)	-

**Nhận xét:** Trong suốt 12 tháng theo dõi sau thủ thuật, không có trường hợp nào bị ngắt hay đột tử. Có 8 BN ở nhóm được điều trị tế bào gốc và 5 bệnh nhân ở nhóm chứng xuất hiện các rối loạn nhịp tim mới xuất hiện. Trong đó, có 2 BN ở nhóm điều trị tế bào gốc (1 BN bị suy nút xoang và 1 BN bị BAV III) và 1 BN ở nhóm chứng (suy nút xoang) phải cấy MTNVV. Không có BN nào cấy máy ICD, CRT hay CRT-D. Sự khác biệt về số lượng biến cố ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

## BÀN LUẬN

### Bàn luận về đặc điểm chung của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân có độ tuổi trung bình là  $51,23 \pm 11,58$ , thấp nhất là 29 tuổi và cao tuổi nhất là 70 tuổi. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu BOOST là  $53,4 \pm 14,8$ , thấp hơn so với nghiên cứu BONAMI:  $56 \pm 12$ , nghiên cứu FINCELL:  $59 \pm 10$ .

Các nghiên cứu đã cho thấy chất lượng và số lượng của tế bào gốc tự thân sẽ giảm dần theo tuổi thọ của bệnh nhân. Delewi và cộng sự trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của

16 nghiên cứu [2], cho thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi ( $< 55$  tuổi) thì sự cải thiện chức năng thất trái (sau khi được cấy ghép tế bào gốc tự thân) tăng đáng kể hơn so với nhóm bệnh nhân nhiều tuổi hơn.

Những bệnh nhân có đa yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá có thể làm giảm hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc do làm ảnh hưởng đến khả năng biểu hiện của tế bào gốc được đưa vào cũng như phản ứng của tế bào cơ tim nội tại với tế bào gốc ngoại lai. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân được điều trị tế bào gốc có tỷ lệ béo phì cao hơn so với nhóm chứng (22,9% so với 8,4%,  $p = 0,03$ ). Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân nhóm chứng hút thuốc lá nhiều hơn nhóm được điều trị tế bào gốc (37,5% so với 20,8%,  $p = 0,04$ ).

### Bàn luận tình trạng rối loạn nhịp tim trong lúc tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV và trong suốt thời gian theo dõi 12 tháng

### Bàn luận về tình trạng rối loạn nhịp tim xảy ra trong khi tiến hành kỹ thuật tiêm tế bào gốc tự thân vào ĐMV và trong suốt thời gian nằm viện

Có 4 trường hợp bệnh nhân gặp các biến cố về

RLNT trong quá trình tiêm tế bào gốc vào động mạch vành. Bao gồm 3 bệnh nhân liên quan đến RL nhịp thất đều xảy ra trong thì bơm bóng loại “over the wire” (bóng có dây dẫn chạy dọc theo thân bóng hay bóng có 2 nòng) tại nhánh động mạch liên thất trước gây tắc tạm thời dòng chảy ĐMV: 2 ca xuất hiện cơn nhịp nhanh thất thoáng qua, cơn tự mất trong thì xuống bóng bịt động mạch vành. Trường hợp còn lại bị rung thất trong thì lên bóng lần thứ 3 của quy trình, bệnh nhân hồi phục huyết động và tri giác ngay sau khi được sốc điện kịp thời.

Trường hợp thứ tư là ca bệnh bị phản ứng cường phế vị, biểu hiện bằng nhịp chậm xoang, xuất hiện sau khi kết thúc thủ thuật 30 phút, nhịp tim xuống 45 ck/ph và huyết áp từ 120/80 mmHg tụt xuống 90/60 mmHg, 5 phút sau khi xử trí bằng tăng tốc độ truyền dịch và tiêm tĩnh mạch Atropin 0,5mg, nhịp tim và huyết áp bệnh nhân hồi phục.

Giải thích các RLNT liên quan trong lúc tiêm tế bào gốc vào động mạch vành, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng loại bóng “over the wire” để đi vào vị trí động mạch thủ phạm gây nhồi máu (động mạch liên thất trước) đã được can thiệp. Khi bóng được bơm căng sẽ gây tắc tạm thời ĐMV sau đó tế bào gốc sẽ được truyền qua nòng của quả bóng nóng nói trên nhằm kéo dài tối đa thời gian tiếp xúc giữa tế bào gốc và mạng lưới vi mạch tận của ĐMV thủ phạm. Sau khi bơm bóng, hỗn hợp tế bào gốc được tiêm vào từ từ trong 3 đợt, mỗi đợt kéo dài 3 phút, sau mỗi đợt tiêm, bóng được xả trong 3 phút để đảm bảo tưới máu mạch vành. Vậy chính tại bước lên bóng để gây tắc dòng chảy động mạch vành trong 3 phút và lặp lại 3 lần sau các khoảng nghỉ 3 phút có thể gây ra thiếu máu cơ tim tạm thời và làm tăng nguy cơ khởi phát các RLNT, đặc biệt ở những bệnh nhân suy tim nặng sau NMCT.

Tuy nhiên, các lần lên và xuống bóng này tạo ra các giai đoạn đóng - mở (on-off) của quá trình

tái tưới máu lại có thể có lợi cho cơ tim theo cơ chế “Hậu thích nghi” (Ischemic Post-Conditioning). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, Staat và cộng sự [3] cho thấy tạo ra hiện tượng hậu thích nghi bằng cách thực hiện 4 lượt bơm bóng dài 1 phút, rồi lại thả 1 phút sau khi đặt stent và có dòng chảy 1 phút, làm giảm diện nhồi máu và cải thiện phân độ đánh giá tưới máu đến cơ tim.

### ***Bàn luận tình trạng rối loạn nhịp tim trong suốt thời gian theo dõi 12 tháng***

Giải thích cơ chế về biến chứng RLNT hay gặp ở BN NMCT cấp, về mặt giải phẫu, cấu tạo cơ tim bao gồm cấu trúc nền ngoại bào 3 chiều đặc biệt, co bóp nhịp nhàng theo mỗi nhấp bóp của cơ tim, qua đó gây kích thích điện học, giúp đưa thông tin giữa tế bào tạo nên một thể đồng nhất về cấu trúc giải phẫu và điện học. Sau các tổn thương do NMCT, cấu trúc này bị phá vỡ và các tế bào cơ tim sẽ bị thay thế bởi các mô sẹo và nguyên bào sợi. Những sự thay đổi bất lợi này tạo ra cơ chất cho các rối loạn nhịp như tạo vòng vào lại, tạo ra sự tái cực quá sớm hoặc bị kéo dài. Khi tế bào gốc được đưa vào môi trường bị thay đổi này, các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra là do sự khác nhau về trường thành điện sinh lý học, liên kết khe (gap junction) là những phức hợp protein xuyên màng gọi là Connexin phân bố trên một vùng tập trung, và sự sắp xếp của tế bào cũng như sự không đồng nhất của tốc độ truyền xung động giữa tế bào gốc được cấy ghép và tế bào cơ tim nội tại [4].

Tuy nhiên, qua các kết quả của các nghiên cứu lâm sàng cho thấy không phải loại tế bào gốc nào cũng gây các RLNT. Cho đến thời điểm hiện tại, nguyên bào cơ vân là loại tế bào gốc có các bằng chứng rõ ràng nhất làm tăng tỷ lệ xuất hiện các biến cố RLNT nguy hiểm. Cơ chế là do nguyên bào cơ vân sau khi đã đi vào khu trú tại vùng cơ tim tổn thương lại không biệt hoá hoàn toàn thành tế bào cơ tim. Mặt khác, chính do loại tế bào gốc này



làm giảm sự biểu hiện của protein connexin dẫn đến làm mất vai trò quan trọng liên kết khe, tạo ra sự xung đột về điện học với tế bào cơ tim nội tại. Nghiên cứu MAGIC [5] trên 97 BN NMCT có EF <35% được tìm nguyên bào cơ vân vào cơ tim trong khi thực hiện phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, sau 6 tháng theo dõi, nhóm tế bào gốc không có sự cải thiện chức năng thất trái hơn so với nhóm chứng. Ngược lại, nghiên cứu ghi nhận các biến cố nghiêm trọng liên quan đến RLNT nguy hiểm tăng cao hơn ở nhóm sử dụng nguyên bào cơ vân. Các quan ngại về các biến cố RLNT đã khiến nguồn tế bào gốc này không còn được sử dụng phổ biến.

Ngược lại, qua một số các kết quả thử nghiệm trên động vật lại cho thấy tế bào gốc trung mô (là nguồn tế bào gốc chủ yếu có trong tủy xương) lại làm giảm nguy cơ RLNT. Mills và cộng sự [6] ghi nhận hiệu quả của tế bào gốc trung mô với những con chuột bị NMCT, các tế bào gốc này khôi phục hoạt động điện học và tốc độ truyền xung động, đặc biệt ở vùng ranh giới giữa cơ tim lành và vùng nhồi máu, cải thiện sự biểu hiện của protein connexin. Qua đó góp phần làm giảm nguy cơ xuất hiện các RLNT.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 8 BN ở nhóm được điều trị tế bào gốc và 5 bệnh nhân ở nhóm chứng xuất hiện các rối loạn nhịp tim mới xuất hiện trong suốt 12 tháng theo dõi. Trong đó có 5 bệnh nhân ở 2 nhóm xuất hiện rung nhĩ (6,3% ở nhóm tế bào gốc và 4,2% ở nhóm chứng). Có 3 bệnh nhân xuất hiện ngoại tâm thu thất, nhưng đều với số lượng ít - vừa trên kết quả đeo Holter, đáp ứng với điều trị nội khoa và không có chỉ định các thăm dò xâm lấn gì thêm.

Trong thời gian theo dõi 12 tháng, có 3 bệnh nhân được chẩn đoán suy nút xoang ở 2 nhóm, các BN đều được thăm dò điện sinh lý và có chỉ định cấy MTNVV sau đó. Ở mỗi nhóm có 1 bệnh nhân

bị Bloc nhĩ thất, trong đó ở nhóm tế bào gốc có 1 BN bị BAV III, đã được cấy MTNVV, còn ở nhóm chứng, BN chỉ bị BAV I và được tiếp tục theo dõi. Không có BN nào cấy máy ICD, CRT, CRT-D. Sự khác biệt về số lượng các biến cố RLNT ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Trên thế giới, một số nghiên cứu cũng đã ghi nhận các trường hợp RLNT ở nhóm bệnh nhân suy tim sau NMCT được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc tủy xương. Trong nghiên cứu REPAIR - AMI [7], theo dõi 1 năm các tác ghi nhận có 3,9% bệnh nhân ở nhóm TB gốc có xuất hiện các rối loạn nhịp thất và 5% ở nhóm chứng ( $p=0,052$ ).

Nghiên cứu khác của Jansseen và cộng sự [8] trên 33 bệnh nhân được tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào ĐMV ngay 24 giờ sau NMCT cấp và 34 BN nhóm chứng, theo dõi các RLNT xảy ra trong thời gian nằm viện bằng đeo Holter điện tim, cho kết quả ở nhóm tế bào gốc có 5 bệnh nhân bị các RL nhịp trên thất; nhóm chứng là 6 BN. Nhịp nhanh thất không bền bị gặp 3 trường hợp ở nhóm chứng, nhưng không gặp ở nhóm tế bào gốc.

Ghi nhận biến cố RLNT liên quan đến kỹ thuật tiêm tế bào gốc vào ĐMV, nghiên cứu của tác giả Lunde và cộng sự [9] trên 47 BN được tiêm tế bào gốc tự thân tủy xương vào ĐMV sau can thiệp 4-8 ngày và 50 bệnh nhân nhóm chứng, ghi nhận có 1 BN bị nhịp nhanh thất bền bỉ trước khi được tiêm tế bào gốc và 1 bệnh nhân bị rung thất ở ngày thứ 1 sau khi được tiêm tế bào gốc. 2 BN này hồi phục hoàn toàn sau khi được cấp cứu và sốc điện, được cấy máy phá rung tự động ở thời điểm ra viện. Trong nhóm chứng chỉ ghi nhận 1 BN bị nhịp nhanh thất có ảnh hưởng đến huyết động, được sốc điện về xoang ở ngày thứ 2 sau can thiệp ĐMV.

Nghiên cứu BOOST [10], tiến hành tiêm tế bào gốc tủy xương vào ĐMV ở 30 BN ở thời điểm 5 ngày sau NMCT cấp, so sánh với 30 BN nhóm chứng. Holter điện tim được làm tại thời điểm ra viện, sau

6 tuần và sau 3 tháng, 6 tháng, mỗi 6 tháng sau đó. Qua thời gian theo dõi 18 tháng, ghi nhận 1 trường hợp nhịp nhanh thất thoáng qua ở nhóm tế bào gốc và 1 ca bị nhanh thất phải sốc điện ở nhóm chứng.

Tất cả các nghiên cứu nêu trên, biến cố RLNT gặp ở nhóm tế bào gốc và nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt đều không có ý nghĩa về mặt thống kê. Qua đó, cho thấy liệu pháp sử dụng tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị suy tim sau NMCT

là an toàn và không gây các biến cố RLNT nhiều hơn so với nhóm chứng.

## KẾT LUẬN

Liệu pháp điều trị tế bào gốc tự thân tủy xương cho bệnh nhân suy tim sau NMCT cấp không làm gia tăng nguy cơ xảy ra các biến cố RLNT hơn so với nhóm chứng, được ghi nhận trong suốt thời gian theo dõi 12 tháng.

## ABSTRACT

**Background:** Despite continuous therapeutic advancements, the incidence of heart failure after acute myocardial infarction (AMI) is still around 10-15%. Intracoronary infusion of bone marrow-derived stem/progenitor cells (BMC) has emerged as a novel approach to regenerate injured cardiac myocytes. However, is stem cell therapy proarrhythmic?

**Aims:** evaluate the arrhythmic events at different times as during the procedure of stem cell transplantation, during hospitalization and during 12 months after the procedure.

**Methods:** From 01/2012 to 01/2019, in Vietnam Heart Institute, a total of 96 acute AMI patients, who had primary percutaneous coronary intervention (PCI), were screened by echocardiography during first 5 days after primary PCI. Patients with LVEF (measured by Simpson method on echocardiography less than 50% were recruited to either a control group (n=48) or a BMC group (n=48). The arrhythmia events were recorded through clinical examination and symptoms, ECG, Holter ECG, Monitor monitoring and reports of permanent pacemakers, CRT or ICD. A retrospective and prospective study, controlled intervention, analyses were per protocol.

**Results:** During the infusion of BMC into the coronary, the arrhythmic events mainly occurred in the over-the-wire balloon inflation phase in 3 out of 4 cases, including 2 nonsustained ventricular tachycardia and a case of ventricular fibrillation. The remaining case is sinus bradycardia with hypotension sign, which appeared 30 mins after the procedure. All patients above recovered completely after the appropriate treatment. No other arrhythmia events were recorded during hospital stay in both groups.

During the 12 months following the procedure, there were no cases of syncope or cardiac sudden death. There were 8 patients in the BMC group and 5 patients in the control group who had newly appeared arrhythmia. Two patients in the BMC group, including a sick sinus syndrome case and a third-degree atrioventricular block case and one SSS case in the control group, underwent permanent pacemaker implantation. No ICD, CRT or CRT-D were implanted. There were no statistically significant differences in arrhythmias in two groups.

**Conclusions:** Autologous bone marrow stem cell therapy for patients with heart failure after acute MI does not increase the risk of arrhythmic events compared to the control group, recorded during the follow-up 12 months after the procedure.

**Keywords:** Bone marrow stem cell, heart failure, myocardial infarction, arrhythmia.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thomas J Cahill, Rajesh K Kharbanda (2017)**. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. *World J Cardiol*; 9(5): 407-415.
2. **Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, et al (2014)**. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J*; 35(15), 989-98.
3. **Staat, P, et al (2005)**. Postconditioning the human heart. *Circulation*; 112(14): 2143-8.
4. **Shone O. Almeida, Rhys J. Skelton, et al (2015)**. Arrhythmia in Stem Cell Transplantation. *Card Electrophysiol Clin*; 7(2): 357-370.
5. **Menasché P, Alfieri O, et al (2008)**. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*; 117: 1189-1200.
6. **Mills WR, Mal N, Kiedrowski MJ, et al (2007)**. Stem cell therapy enhances electrical viability in myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*; 42: 304-14.
7. **Schachinger V, et al (2006)**. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J*; (27), 2775-83.
8. **Janssens S, Dubois C, et al (2006)**. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*; 367:113-121.
9. **Lunde K, Solheim S, et al (2008)**. Anterior myocardial infarction with acute percutaneous coronary intervention and intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: safety, clinical outcome, and serial changes in left ventricular function during 12-months' follow-up. *J Am Coll Cardiol*; 51:674-676.
10. **Wollert KC, Meyer GP, et al (2004)**. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*; 364:141-148.