

Heart transplantation: Indications, management and outcomes

Uoc Huu Nguyen¹, Quan Tien Pham¹, Dan Kim Nguyen¹

Hung Duc Duong², Son Thai Pham², Dat Quoc Pham²✉

¹ Viet Duc Hospital

² Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

► **Correspondence to**

Dr. Dat Quoc Pham
Vietnam National Heart Institute,
Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam
Email: dr.phamquocdat@gmail.com

► Received 26 March 2023

Accepted 28 March 2023

Published online 31 March 2023

To cite: Nguyen UH, Pham QT, Nguyen DK, Duong HD, Pham ST, Pham DQ, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**104**:82-93.

Despite great breakthrough has been made in the treatment of heart failure, prognosis and measures to prolong the survival of patients with advanced severe heart failure still remain a great dilemma. Heart transplantation is a great option for patients with end-stage heart failure to continue living with a better quality of life that no other treatment can accomplish. Recent advances in immunosuppressive therapy, organ donation procedures, surgical techniques and post-transplant care have significantly reduced mortality rate, improved quality and expectancy for post-heart-transplant patients. However, to maintain the survival of post-transplant patients, management of rejection, infection, post-transplant coronary disease and malignancy is crucial. Thus, the long-term improvement of heart recipients demands the assurance of a balance of benefits and risks in immunosuppressive agents and complications monitoring.

Ghép tim: Chỉ định, điều trị và kết quả

Nguyễn Hữu Ước¹, Phạm Tiến Quân¹, Nguyễn Kim Dân¹

Dương Đức Hùng², Phạm Thái Sơn², Phạm Quốc Đạt²✉

¹ Bệnh viện Việt Đức

² Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

► **Tác giả liên hệ**

TS.BS. Phạm Quốc Đạt
Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh
viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam
Email: dr.phamquocdat@gmail.com

► Nhận ngày 26 tháng 03 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 03
năm 2023

Xuất bản online ngày 31 tháng 03
năm 2023

Mẫu trích dẫn: Nguyen UH, Pham QT, Nguyen DK, Duong HD, Pham ST, Pham DQ, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**104**:82-93.

Mặc dù có những tiến bộ lớn trong điều trị suy tim, tiên lượng và các biện pháp nhằm kéo dài thời gian sống của bệnh nhân suy tim nặng tiến triển vẫn còn là một vấn đề nan giải. Ghép tim là một lựa chọn rất tốt cho bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối nhằm kéo dài sự sống với chất lượng cuộc sống tốt hơn mà không có biện pháp điều trị nào khác làm được. Những tiến bộ gần đây trong điều trị thuốc ức chế miễn dịch, thủ tục hiến tạng, kỹ thuật phẫu thuật và chăm sóc bệnh nhân sau ghép đã làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong, nâng cao chất lượng cuộc sống và thời gian sống sau ghép cho người bệnh ghép tim. Tuy nhiên, để duy trì cuộc sống lâu dài của bệnh nhân sau ghép cần kiểm soát và quản lý tốt các vấn đề về thải ghép, nhiễm trùng, bệnh mạch vành sau ghép và bệnh lý ác tính. Đảm bảo tính cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ trong sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch và theo dõi sát các biến chứng để cải thiện kết quả lâu dài của người nhận tim.

LỊCH SỬ GHÉP TIM

Lịch sử ghép tim trên Thế giới

Ca ghép tim đầu tiên trên người được thực hiện bởi Christian Barnard tại Nam Phi vào tháng 12 năm 1967 [1]. Ngay sau sự kiện này, ca ghép tim đầu tiên ở Hoa Kỳ đã được Shumway và các đồng nghiệp tại Đại học Stanford thực hiện vào tháng 1 năm 1968. Tuy nhiên, kết quả ban đầu của ghép tim rất kém do chưa kiểm soát tốt các vấn đề hậu phẫu phức tạp, như thải ghép và nhiễm trùng. Sự ra đời của thuốc ức chế miễn dịch cyclosporine vào đầu những năm 1980 đã mang lại hiệu quả cải thiện tỷ lệ sống sót sau ghép tim [2]. Theo báo cáo của Hiệp hội ghép tim phổi quốc tế, số lượng ca ghép tim trên Thế giới tăng lên liên tục, đặc biệt là từ năm 1980 đến năm 1990, sau đó số lượng tương đối ổn định do giới hạn về số lượng người hiến tạng. Hiện tại, số lượng tim ghép được thực hiện trên toàn Thế giới được ước tính là gần 5500 ca mỗi năm [3].

Lịch sử ghép tim ở châu Á và Việt Nam

Ca ghép tim đầu tiên ở châu Á được thực hiện vào năm 1968 bởi bác sĩ Juro Wada tại Đại học Y khoa Sapporo ở Nhật Bản. Tương tự như kinh nghiệm ở Hoa Kỳ, các ca phẫu thuật ban đầu có kết quả rất hạn chế cho đến khi cyclosporine được giới thiệu vào năm 1983. Mặt khác, do những rào cản về nền văn hóa, tôn giáo và hệ thống pháp luật về hiến tạng trên người chết não chưa hoàn chỉnh là các nguyên nhân chính dẫn đến ghép tim không phát triển rộng rãi ở các nước Châu Á. Hiện nay, hầu hết số lượng bệnh nhân ghép tim ở châu Á được thực hiện tại Đài Loan và Hàn Quốc. Tại Đài Loan, có 1354 ca ghép tim được thực hiện từ 1987 đến 2012, trong khi đó tại Hàn Quốc là 1513 ca trong khoảng thời gian từ 1992 đến 2017, số liệu tại một số nước Châu Á khác bao gồm: Nhật Bản 266 ca; Ả rập 249 ca, Iran 122 ca, Thái lan 97 ca, Hồng Kông 77 ca, Sin-ga-po 44 ca [4].

Tại Việt Nam, ca ghép tim đầu tiên được thực hiện vào năm 2010 tại Bệnh viện Quân y 103. Đến nay, sau hơn 10 năm kể từ ca ghép tim đầu tiên có khoảng 80 bệnh nhân đã được ghép tim từ người cho chết não. Các trung tâm đã thực hiện ghép tim bao gồm: Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Trung

ương Huế, và Bệnh viện Chợ Rẫy. Trong đó Bệnh viện Việt Đức là trung tâm có số lượng tim ghép lớn nhất trên cả nước với 59 ca thực hiện thành công. Giống như các nước châu Á khác, nguồn hiến tạng từ người chết não khan hiếm do các rào cản về mặt văn hóa và hệ thống pháp luật chưa hoàn chỉnh. Xuất phát từ vấn đề trên, trung tâm điều phối ghép tạng quốc gia đã ra đời năm 2013. Dưới sự quản lý và điều phối của trung tâm, Việt Nam đã đạt được những thành công ban đầu trong việc vận động và tuyên truyền về hiến tạng cũng như điều phối tạng ghép trên toàn quốc với việc có thể lấy tạng ở miền Bắc chuyển vào miền Trung và miền Nam để thực hiện ghép. Ngoài ra, luật Hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể và hiến, lấy xác, đã được Quốc hội thông qua ngày 29/11/2006. Đây là văn bản luật hoàn chỉnh đầu tiên điều chỉnh chuyên biệt cho lĩnh vực này. Sự ra đời của Luật đã xác lập hành lang pháp lý đối với việc tiến hành tổ chức ghép tạng tại Việt Nam, qua đó, mang lại cơ hội lớn hơn cho các bệnh nhân chờ ghép tạng [5], [6].

LỰA CHỌN VÀ QUẢN LÝ BỆNH NHÂN CHỜ GHÉP

Chỉ định ghép tim

Chỉ định chung của ghép tim là các bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối hoặc suy tim tiến triển (giai đoạn D theo phân loại của hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ) mà không đáp ứng với điều trị nội khoa tối ưu, ngoại khoa cũng như các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn cơ học. Các nguyên nhân dẫn đến chỉ định ghép tim thường gặp là bệnh lý cơ tim không do thiếu máu (bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh cơ tim phì đại), bệnh lý mạch vành và gần đây là bệnh lý tim bẩm sinh phức tạp ở người lớn. Chỉ định ghép tim bao gồm chỉ định tuyệt đối và chỉ định tương đối. Trong đó chỉ định tuyệt đối là tình trạng lâm sàng trong đó ghép tim nói chung là lựa chọn điều trị cuối cùng, chỉ định tương đối là các chỉ định cần cân nhắc rủi ro và lợi ích của ghép tim với các lựa chọn điều trị khác.

Chỉ định tuyệt đối ghép tim bao gồm [7]:

- Sốc tim đòi hỏi phải hỗ trợ điều trị bằng phương pháp truyền vận mạch liên tục hoặc hỗ trợ tuần hoàn bằng thiết bị cơ học như bóng đối xung động mạch chủ hoặc thiết bị hỗ trợ thất trái, ECMO để duy trì tưới

máu cơ quan đầy đủ mà tiên lượng không có khả năng hồi phục.

- Bệnh nhân suy tim độ IV với triệu chứng suy tim dai dẳng mặc dù được điều trị bằng nội khoa và phẫu thuật tối ưu (bao gồm cả sử dụng các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn).

- Các triệu chứng đau ngực dai dẳng nặng ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành mà không thể tái thông mạch máu qua da hoặc phẫu thuật, bao gồm cả bệnh động mạch vành nặng sau ghép.

- Rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng không đáp ứng với điều trị nội khoa, can thiệp qua đường ống thông, phẫu thuật hoặc cấy máy khử rung tim.

- Chỉ định ghép tim trên bệnh cơ tim hạn chế với các bệnh nhân NYHA III-IV, không đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, cần đánh giá nguyên nhân và loại trừ viêm màng ngoài tim cơ thắt. Bệnh cơ tim phì đại không có tắc nghẽn suy tim nặng dai dẳng (đặc biệt khi có giãn và rối loạn chức năng thất trái) mà không đáp ứng điều trị thì nên chỉ định ghép tim.

- Chỉ định ghép tim bệnh tim bẩm sinh ở người lớn khi suy tim NYHA IV không có khả năng phẫu thuật giảm nhẹ hoặc sửa toàn bộ. Sau phẫu thuật Fontan mà suy tim dai dẳng, bệnh lý mất protein kéo dài mặc dù điều trị nội khoa và phẫu thuật tối ưu. Tăng áp lực động mạch phổi có nguy cơ tiến triển tăng sức cản phổi có thể dẫn đến chống chỉ định ghép tim trong tương lai. Bệnh nhân có cả bất thường phức tạp trong tim và tăng sức cản phổi không hồi phục cần chỉ định ghép khối tim phổi. Tuy nhiên, ghép tim không nên được thực hiện như một liệu pháp chính thường quy cho bất kỳ tổn thương tim bẩm sinh cụ thể nào trước khi xem xét hoặc cố gắng sửa chữa phẫu thuật.

Chỉ định tương đối ghép tim bao gồm [7]:

- Bệnh nhân suy tim gây ra hạn chế lớn các hoạt động hàng ngày mặc dù điều trị nội khoa tối ưu, bao gồm cả thuốc chẹn beta với VO_2 max 13-14 mL/kg/phút (hoặc <55% dự đoán).

- Bệnh cơ tim thiếu máu không ổn định tái phát mà không có khả năng thực hiện các can thiệp nào khác.

- Mất ổn định của cân bằng dịch, rối loạn chức năng thận tái phát mà nguyên nhân không phải do bệnh nhân suy tim không tuân thủ chế độ điều trị.

Tóm lại, các bệnh nhân có chỉ định ghép tim thường nằm trong hai bệnh cảnh chính gồm: (1): suy tim tiến triển không đáp ứng với các biện pháp điều trị tối ưu, bệnh nhân thường xuyên phải nhập viện, hoặc phụ thuộc vào thuốc vận mạch. (2): mất bù cấp tính dẫn đến sốc tim trên bệnh nhân đã có suy tim tiến triển trước đó hoặc bệnh cảnh sốc tim cấp có hoặc không có sử dụng các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn cơ học mà yêu cầu cần ghép tim cấp.

Hiện nay, với các biện pháp điều trị hỗ trợ tuần hoàn cơ học ngày càng phát triển và được sử dụng như một biện pháp bắc cầu cho các bệnh nhân chờ ghép hoặc thậm chí điều trị lâu dài đã tăng cơ hội sống sót hơn cho các bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối. Kết quả về tỷ lệ tử vong sớm, muộn cũng như tỷ lệ thải ghép là tương tự nhau giữa các bệnh nhân có hay không có sử dụng các biện pháp hỗ trợ tuần hoàn cơ học trước ghép [8].

Chống chỉ định ghép tim

Chống chỉ định phải được xem xét nhằm đánh giá liệu một bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ ghép tim hay không, vì chống chỉ định ảnh hưởng đến tiên lượng sống ngắn và dài hạn.

Chống chỉ định tuyệt đối bao gồm [7]:

- Bệnh lý toàn thân với tuổi thọ giới hạn dưới 2 năm mặc dù ghép tim.

- Tăng áp lực động mạch phổi không hồi phục được coi là chống chỉ định tuyệt đối. Sức cản động mạch phổi (PVR) > 3 đơn vị Wood thường được coi là chống chỉ định với ghép tim đơn thuần. Tuy nhiên, với các trường hợp PVR 3-4 đơn vị Wood hoặc áp lực động mạch phổi trên 60 mmHg thì cần xem xét trên từng cá thể với ý kiến từ các chuyên gia. Ghép tim-phổi có thể được coi là một giải pháp thay thế khi có PVR > 3 đơn vị Wood.

- Bệnh mạch máu não nặng.

- Lạm dụng chất kích thích (ma túy, thuốc lá hoặc rượu).

- Không có khả năng tuân thủ điều trị thuốc.

- Bệnh hệ thống với rối loạn chức năng cơ quan ngoài tim nặng (như một số trường hợp mắc bệnh amyloidosis).

Chống chỉ định tương đối bao gồm [7]:

- Tuổi > 70 tuổi. Tuy nhiên, với bệnh nhân được

chọn lựa cẩn thận có thể được xem xét để ghép trong từng trường hợp cụ thể.

- Béo phì (BMI > 35 kg/m²).

- Bệnh đái tháo đường khó kiểm soát đường huyết (HbA1c > 7,5%) mặc dù đã điều trị tối ưu hoặc có tổn thương tạng giai đoạn cuối do biến chứng đái tháo đường.

- Rối loạn chức năng thận không hồi phục (độ thanh thải thận < 30 ml/phút/1,73 m²) là một chống chỉ định tương đối cho ghép tim đơn thuần.

- Ung thư, nhiễm trùng toàn thân (cần đánh giá trên từng bệnh nhân cụ thể về mức độ nghiêm trọng, lựa chọn điều trị và tiên lượng).

- Thuyên tắc phổi cấp tính (trong vòng 6 đến 8 tuần).

- Lạm dụng chất kích thích (ma túy, thuốc lá, rượu) trong vòng 6 tháng.

- Rối loạn về nhận thức ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị sau ghép.

- Các điều kiện khác làm tăng nguy cơ biến chứng phẫu thuật hoặc hạn chế dung nạp ức chế miễn dịch.

LỰA CHỌN VÀ QUẢN LÝ NGƯỜI HIẾN TẶNG

Quá trình đánh giá người hiến tạng bắt đầu với khai thác tiền sử chi tiết, khám thực thể, tập trung vào nguyên nhân tử vong, tiền sử bệnh, chiều cao và cân nặng, và diễn biến lâm sàng. Các xét nghiệm cơ bản, bao gồm công thức máu toàn phần, xét nghiệm sinh hóa, nhóm máu ABO và huyết thanh học virus (viêm gan B và C, HIV, virus Epstein-Barr và Cytomegalovirus, được chỉ định. Các xét nghiệm bổ sung bao gồm X-quang ngực, điện tâm đồ 12 chuyển đạo và siêu âm tim.

Người chết não phải đáp ứng các tiêu chí tối thiểu nhất định để được coi là người hiến tạng. Hầu hết những người hiến tim đều dưới 55 tuổi, mặc dù những người hiến tạng lớn tuổi hơn có thể được xem xét có chọn lọc cho những người bị bệnh nặng hoặc người già.

Siêu âm tim để xác định bệnh tim cấu trúc quan trọng, chẳng hạn như phì đại thất trái hoặc rối loạn chức năng thất trái, bệnh mạch vành, bệnh van tim và tổn thương bẩm sinh.

Chụp động mạch vành được thực hiện để loại trừ bệnh động mạch vành ở người hiến nam trên 45 tuổi

và nữ trên 50 tuổi; tuy nhiên, nó cũng có thể được thực hiện ở những bệnh nhân trẻ tuổi có nhiều yếu tố nguy cơ mắc bệnh động mạch vành.

Bệnh nhân có khối u ác tính hoạt động hoặc nhiễm trùng toàn thân nặng cần được loại trừ. Nhiễm HIV và viêm gan B và C sẽ cản trở việc hiến tạng. Tuy nhiên, những người hiến viêm gan B có thể được phân bổ cẩn thận ở những người nhận kháng HBs Ab (+) với điều trị dự phòng miễn dịch viêm gan B [9].

Hiện nay, do nguồn tạng hiến thiếu hụt nghiêm trọng so với nhu cầu cần ghép, các chỉ định lấy tạng hiến ngày càng được mở rộng trên cả các tạng hiến có nguy cơ cao, ngay cả với các bệnh nhân đã cấp cứu ngừng tuần hoàn trước đó. Các biện pháp bảo quản tạng hiến như vận chuyển người hiến đến nơi cần ghép, tưới máu tạng liên tục bằng hệ thống bơm máu... cũng cho phép bảo quản tạng được lâu hơn và vận chuyển với quãng đường dài hơn. Kết quả ghép của các bệnh nhân nhận tạng nguy cơ cao là khả quan so với các tiêu chuẩn lựa chọn tạng chặt chẽ trước đó. Do vậy, tăng cơ hội được nhận tạng của các bệnh nhân chờ ghép [8].

QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ SAU GHÉP TIM

Sinh lý tim sau ghép

Hiện tượng cắt đứt thần kinh trên tim ghép: phẫu thuật lấy tim của người cho ghép vào người nhận sau khi cắt bỏ tim bệnh lý dẫn đến cắt đứt các sợi thần kinh giao cảm cũng như phó giao cảm của tim. Vì vậy tim sau khi ghép không còn được chi phối bởi hệ thống thần kinh giao cảm và phó giao cảm, điều này giải thích các hiện tượng sinh lý và lâm sàng của tim ngay sau ghép. Do mất các tín hiệu thần kinh trao đổi liên tục giữa thần kinh trung ương và tim làm cho bệnh nhân bệnh nhân có thể không cảm thấy cơn đau ngực mặc dù có thiếu máu cơ tim. Cắt đứt thần kinh cũng đóng vai trò cho sự giảm khả năng gắng sức trong giai đoạn sớm sau ghép tim, do đáp ứng chậm với việc tăng nhịp tim khi gắng sức vì đáp ứng tăng nhịp tim hoàn toàn dựa vào sự thay đổi của các catecholamines lưu hành trong tuần hoàn. Hiện tượng bị cắt đứt thần kinh cũng giải thích hiện tượng mất khả năng điều chỉnh giảm huyết áp khi ngủ và

nhịp tim vẫn cao mặc dù bệnh nhân nghỉ ngơi (do mất điều chỉnh của thần kinh phó giao cảm), hoặc bệnh nhân có thể đáp ứng bất thường với các thuốc vận mạch, hay đáp ứng tăng cung lượng tim quá mức với những hoạt động gắng sức nhẹ [10].

Hiện tượng tái tạo thần kinh: Hiện tượng tái tạo thần kinh sau ghép tim hiện nay vẫn là một vấn đề còn tranh cãi. Tuy nhiên có nhiều tài liệu ủng hộ cho giả thiết này, các số liệu đưa ra khoảng 40-70% có hiện tượng tái tạo thần kinh ở giai đoạn muộn sau ghép tim, cũng như sự phục hồi của thần kinh cảm giác của tim. Các nghiên cứu vi thể cho thấy có sự phát triển của các sợi thần kinh giao cảm dọc theo mạch vành và các miệng nối của tim ghép. Sự tái tạo thần kinh cho phép giải phóng norepinephrine ở các đầu thần kinh tận cùng trong tim làm cho tim đáp ứng tốt hơn với những hoạt động gắng sức và các thuốc vận mạch, hơn nữa cho phép thần kinh trung ương điều chỉnh các hoạt động của tim, tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim nên cải thiện khả năng vận động gắng sức của bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Tuy nhiên tái tạo thần kinh cần có thời gian, đối với thần kinh giao cảm cần ít nhất 5-6 tháng, thần kinh phó giao cảm cần ít nhất 1-3 năm. Mặt khác, sự tái tạo thần kinh không xảy ra ở tất cả các bệnh nhân, thậm chí sau thời gian dài 10 năm sau ghép [10].

Điều trị bệnh nhân giai đoạn sớm sau ghép

Siêu âm qua thực quản trong mổ để đánh giá chức năng tim ghép. Theo dõi huyết áp xâm lấn, áp lực tĩnh mạch trung tâm, áp lực động mạch phổi, áp lực mao mạch phổi, cung lượng tim và độ bão hòa oxy cũng nên được thực hiện ngay sau khi ghép. Truyền tĩnh mạch liên tục các thuốc vận mạch: isoproterenol, dobutamine, dopamine và/hoặc milrinone được khuyến cáo nhằm tránh rối loạn chức năng tâm thất sớm. Thuốc chủ vận alpha-adrenergic (norepinephrine và epinephrine) cũng có thể được sử dụng trong trường hợp tụt huyết áp hệ thống kéo dài. Các phương tiện hỗ trợ tuần hoàn cơ học bao gồm bóng đối xung nội động mạch chủ hoặc các thiết bị hỗ trợ tạm thời nên được xem xét nếu thất bại trong việc cai tim phổi máy hoặc nếu có tình trạng rối loạn huyết động kéo dài mặc dù điều trị nhiều

thuốc vận mạch và liều cao. ECMO là một lựa chọn trong rối loạn chức năng ghép nghiêm trọng với sốc tim không đáp ứng với điều trị với thuốc. Nguyên nhân gây rối loạn huyết động sớm bao gồm thải ghép cấp tính, chèn ép tim cấp, rối loạn chức năng tim ghép nguyên phát và tăng sức cản phổi (gây rối loạn chức năng thất phải). Rối loạn chức năng thất phải có thể được điều trị bằng thuốc giãn mạch phổi như nitric oxide dạng hít, sildenafil và chất tương tự prostacyclin (Iloprost) để giảm sức cản mạch máu phổi. Rối loạn chức năng nút xoang là khá phổ biến sau ghép, dẫn đến nhịp tim chậm có thể được điều trị bằng các thuốc tăng nhịp tim hoặc bằng máy tạo nhịp tạm thời. Hiếm khi, cần phải đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn. Rối loạn nhịp nhanh cần được kiểm soát và là một trong các biểu hiện của thải ghép và có thể được điều trị bằng các thuốc kiểm soát nhịp, như diltiazem hoặc amiodarone. Digoxin không hiệu quả trong việc kiểm soát nhịp trong rung nhĩ ở tim ghép do bị cắt đứt thần kinh. Rối loạn chức năng thận thường gặp trong 24 - 48 giờ đầu tiên sau ghép. Do đó, đánh giá liên tục lượng nước tiểu trong giai đoạn đầu sau phẫu thuật là rất quan trọng. Ức chế miễn dịch và điều trị dự phòng chống nhiễm khuẩn nên được bắt đầu khi phẫu thuật. Lý liệu pháp sau mổ là rất quan trọng đảm bảo sự phục hồi chức năng tim sau đó và đã được chứng minh là có lợi [10].

Rối loạn chức năng tim ghép: Rối loạn chức năng tim ghép sớm có thể xuất hiện trong phẫu thuật hoặc tiến triển trong vòng 24 giờ sau khi ghép. Biểu hiện như rối loạn chức năng thất trái, rối loạn chức năng thất phải đơn thuần hoặc rối loạn chức năng cả hai thất và liên quan đến tăng đáng kể tỷ lệ tử vong trong 30 ngày và 1 năm. Rối loạn chức năng tim ghép sớm được phân loại gồm: rối loạn chức năng ghép nguyên phát và thứ phát.

Rối loạn chức năng ghép thứ phát có thể xảy ra do nguyên nhân của các yếu tố người nhận và do các biến cố xảy ra trong quá trình phẫu thuật. Các nguyên nhân bao gồm thải ghép cấp và quả tải về thể tích và áp lực của thất phải. Tăng áp lực động mạch phổi không được phát hiện ở người nhận có thể dẫn đến suy thất phải ngay sau khi ghép. Chảy máu nhiều do

phẫu thuật dẫn đến nhu cầu truyền số lượng lớn các chế phẩm máu có thể gây ra quá tải và rối loạn chức năng thất phải.

Rối loạn chức năng tim ghép nguyên phát hiện được định nghĩa là các rối loạn chức năng của thất trái, thất phải của cả hai thất xảy ra trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật và không liên quan đến một nguyên nhân rõ ràng, như thải ghép cấp, tăng áp lực động mạch phổi, hoặc chảy máu trong phẫu thuật không kiểm soát được cần phải truyền máu số lượng lớn. Một khảo sát của 47 trung tâm ghép tim quốc tế cho thấy tỷ lệ rối loạn chức năng tim ghép nguyên phát là 7,4%. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được báo cáo trong này là 30% sau 30 ngày và 35% sau 1 năm. Mặc dù nguyên nhân của rối loạn tim ghép nguyên phát chưa được biết rõ, nhưng các giả thiết cho rằng do bệnh tim của người hiến đã có từ trước, tổn thương tim của người hiến trong khi chết não, thiếu máu cục bộ trong quá trình hồi sức bảo vệ tạng, và tổn thương tái tưới máu ngay sau ghép. Tổng thời gian thiếu máu tạng trên 4 giờ có liên quan đến tăng nguy cơ rối loạn chức năng nguyên phát và tim hiến từ những người hiến lớn tuổi dễ bị tổn thương do thiếu máu cục bộ hơn. Tổn thương tim ghép có thể thoáng qua (hiện tượng ngưng đông tế bào cơ tim-stunning), kéo dài từ 12 đến 24 giờ sau ghép trong một số trường hợp. Tuy nhiên, hoại tử cơ tim và các bằng chứng khác về tổn thương do thiếu máu cục bộ có thể được nhìn thấy trong các mẫu sinh thiết từ tim ghép rối loạn chức năng dai dẳng cũng như ở những người đã phục hồi. Các lựa chọn điều trị cho rối loạn chức năng tim ghép tiên phát bao gồm sử dụng các thuốc tăng co bóp liều cao để hỗ trợ chức năng thất trái và thất phải và sử dụng oxit nitric cho rối loạn chức năng thất phải. Nếu điều trị các thuốc trợ tim vận mạch không cải thiện huyết động của bệnh nhân, nên bắt đầu hỗ trợ tuần hoàn bằng các biện pháp cơ học như bóng đối xung động mạch chủ, ECMO hoặc thiết bị hỗ trợ thất trái tạm thời trước khi bệnh nhân tiến triển suy đa tạng nghiêm trọng. Chức năng tim ghép sẽ phục hồi ở nhiều bệnh nhân sau một vài tuần, phẫu thuật ghép lại được tiến hành trên những bệnh nhân bị rối loạn chức năng ghép kéo dài và không thể phục hồi được [11], [12].

Chiến lược điều trị miễn dịch trong ghép tim

Các chiến lược ức chế miễn dịch hiện tại ở bệnh nhân ghép tim tuân theo một số nguyên tắc chung.

- Nguyên tắc thứ nhất là các phản ứng miễn dịch dẫn đến thải ghép thường cao nhất vào giai đoạn sớm (trong vòng 3 tháng 6 đầu tiên) sau ghép và giảm dần sau đó. Do đó, hầu hết các chế độ sử dụng mức ức chế miễn dịch cao nhất ngay sau phẫu thuật và giảm dần trong năm đầu tiên, cuối cùng duy trì ức chế miễn dịch ở mức thấp nhất đảm bảo với việc ngăn ngừa thải ghép và giảm tối đa độc tính của thuốc.

- Nguyên tắc chung thứ hai là sử dụng liều thấp của nhiều loại thuốc mà mức độc tính ở mức thấp tốt hơn so với việc sử dụng liều cao hơn với ít thuốc hơn.

- Nguyên tắc thứ ba là ức chế miễn dịch quá mức dẫn đến rất nhiều tác dụng không mong muốn, như dễ bị nhiễm trùng và các bệnh ác tính. Do đó cần duy trì sự cân bằng giữa ức chế miễn dịch quá mức và dưới ngưỡng ức chế ở trên mỗi bệnh nhân cụ thể.

Phác đồ ức chế miễn dịch trong ghép tim bao gồm phác đồ điều trị dẫn nhập và phác đồ duy trì. Phác đồ dẫn nhập có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh ngay sau phẫu thuật trong khi chế độ duy trì được sử dụng duy trì trong suốt cuộc đời của bệnh nhân để ngăn ngừa thải ghép [11].

Điều trị dẫn nhập

Điều trị ức chế miễn dịch tấn công hay được gọi là dẫn nhập để đạt được mức ức chế mạnh ở giai đoạn sớm sau ghép hiện nay vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Khoảng 50% các chương trình ghép tim hiện đang sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch dẫn nhập trong giai đoạn hậu phẫu sớm. Mục đích của liệu pháp là cung cấp khả năng ức chế miễn dịch mạnh mẽ khi nguy cơ thải ghép là cao nhất.

Các thuốc được sử dụng cho liệu pháp ức chế miễn dịch dẫn nhập bao gồm [12]:

- Kháng thể kháng đa dòng (ATGAM hoặc Thymoglobulin): các thuốc này có thể làm giảm nguy cơ thải ghép sớm, nhưng cũng có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng.

- Thuốc đối kháng thụ thể Interleukin-2 (IL2RA) có tác dụng giảm tỷ lệ thải ghép tế bào mức độ trung bình hoặc nặng ở bệnh nhân ghép tim được điều

trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch tiêu chuẩn, mà không làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng cơ hội hoặc ung thư sau 1 năm.

- Alemtuzumab (Campath-1H): là một kháng thể đơn dòng nhằm vào kháng nguyên CD52 trên cả tế bào T và B. Thuốc gây độc tế bào mạnh tạo ra sự giảm bạch cầu nặng kéo dài khoảng 6 tháng và có thể tồn tại đến 3 năm ở một số bệnh nhân. Thuốc được sử dụng chủ yếu ở bệnh nhân ghép thận, vì cho phép sử dụng ức chế miễn dịch duy trì cường độ thấp hơn và chỉ được sử dụng dưới 2% số người ghép tim.

- Muromonab-CD3 - OKT3: là một kháng thể đơn dòng Murine liên kết với phức hợp thụ thể tế bào T-CD3 trên bề mặt tế bào T lưu hành làm giảm số lượng và ngăn chặn chức năng miễn dịch của tế bào T-CD3. Do sử dụng OKT3 có liên quan đến một số tác dụng phụ cấp tính và dài hạn nặng và sự sẵn có của các thuốc khác thay thế, OKT3 không còn được sử dụng trong ghép tim.

Liệu pháp ức chế miễn dịch duy trì

Hầu hết các phác đồ ức chế miễn dịch duy trì sử dụng chế độ ba loại thuốc bao gồm thuốc ức chế calcineurin (Cyclosporine hoặc Tacrolimus), thuốc chống chuyển hóa (Mycophenolate mofetil hoặc ít phổ biến hơn là Azathioprine) và Glucocorticoids và thuốc ức chế tín hiệu tăng sinh tế bào (Sirolimus và Everolimus) mới được giới thiệu gần đây [13].

- Thuốc ức chế calcineurin (CNI-calcineurin inhibitor): vẫn là nền tảng của liệu pháp ức chế miễn dịch duy trì ở ghép tim và ghép tạng đặc khác. Thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch bằng cách ức chế calcineurin, thường chịu trách nhiệm phiên mã IL-2 và một số cytokine khác, bao gồm alpha TNF, yếu tố kích thích đại thực bào bạch cầu hạt và interferon-gamma. Kết quả cuối cùng là làm giảm sự kích hoạt và tăng sinh tế bào lympho T. Bao gồm hai loại là Cyclosporine và Tacrolimus, trong đó Tacrolimus được ưa chuộng hơn Cyclosporine dựa trên bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế miễn dịch dựa trên Tacrolimus có liên quan đến việc giảm tỷ lệ thải ghép cấp tính. Cả hai thuốc đều có tác dụng độc trên thận.

- Các chất chống chuyển hóa, hoặc các chất chống tăng sinh, can thiệp vào quá trình tổng hợp axit

nucleic và tác dụng ức chế miễn dịch của chúng bằng cách ức chế sự tăng sinh của cả hai tế bào lympho T và B. Bao gồm hai loại: Azathioprine (Imuran) và Mycophenolate mofetil (MMF; Cellcept). MMF đã thay thế Azathioprine trong những năm gần đây. Một thử nghiệm lâm sàng chứng minh giảm đáng kể cả tỷ lệ tử vong và tỷ lệ thải ghép có trong 1 năm với MMF so với Azathioprine. MMF không gây độc cho thận và gây ức chế tủy xương ít hơn so với Azathioprine. Các tác dụng phụ chính bao gồm giảm bạch cầu liên quan đến liều và các tác dụng lên đường tiêu hóa như buồn nôn, viêm dạ dày và tiêu chảy.

- Một nhóm thuốc mới được gọi là thuốc ức chế tín hiệu tăng sinh (PSI- proliferation signal inhibitor). Hai loại thuốc trong nhóm này, Sirolimus và Everolimus, có cơ chế hoạt động tương tự nhau. Phức hợp thuốc ức chế protein kinase trong tế bào chất gọi là mTOR có liên quan đến các tín hiệu tải nạp từ thụ thể IL-2 đến nhân tế bào dẫn đến ức chế sự tăng sinh cả tế bào T và B. Các lợi ích của Sirolimus bao gồm làm chậm tiến triển bệnh mạch vành sau ghép và giảm tỷ lệ mắc các biến cố tim có ý nghĩa lâm sàng. Ngoài ra, khi được sử dụng ở những người nhận ghép tim bị suy thận đáng kể, Sirolimus cho phép giảm thiểu hoặc ngừng hoàn toàn CNI, dẫn đến cải thiện đáng kể chức năng thận mà không tăng nguy cơ thải ghép. Sirolimus thường không được bắt đầu sau khi cấy ghép vì tăng nguy cơ chậm liền xương ức. Tuy nhiên, trên cơ sở lợi ích quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng, Sirolimus có thể được bắt đầu muộn sau khi cấy ghép cho chỉ định cụ thể. Các PSI thường được sử dụng thay thế MMF ở những bệnh nhân bị thải ghép, bệnh lý mạch máu, bệnh ác tính và nhiễm virus như CMV để ngăn ngừa tái phát hoặc tiến triển. Khi được sử dụng thay thế cho CNI, các PSI có thể ngăn ngừa sự tiến triển của rối loạn chức năng thận.

- Glucocorticoids: là các chất chống viêm không đặc hiệu làm gián đoạn nhiều bước trong hoạt hóa miễn dịch, bao gồm trình bày kháng nguyên, sản xuất cytokine và tăng sinh tế bào lympho. Mặc dù steroid có hiệu quả cao trong việc phòng ngừa và điều trị thải ghép cấp tính, nhưng việc sử dụng lâu dài của chúng có liên quan đến một số tác dụng phụ, bao gồm khởi phát mới hoặc làm nặng thêm bệnh đái tháo đường,

tăng lipid máu, tăng huyết áp, giữ nước, bệnh cơ, loãng xương hướng tới nhiễm trùng cơ hội. Do đó, trong khi hầu hết các chương trình sử dụng glucocorticoids là một trong ba chất ức chế miễn dịch duy trì, chúng được sử dụng với liều tương đối cao trong giai đoạn hậu phẫu sớm nhưng sau đó giảm dần đến liều thấp hoặc ngừng sử dụng sau 6 đến 12 tháng đầu.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ THẢI GHÉP

Chẩn đoán thải ghép

Thải ghép vẫn là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong trong giai đoạn sớm sau ghép tim và được phân loại gồm: thải ghép tối cấp (hyperacute rejection), thải ghép tế bào cấp (ACR-acute cellular rejection) và thải ghép dịch thể (AMR-antibody mediated rejection). Do các triệu chứng thải ghép thường mơ hồ, do đó xét nghiệm thường quy để phát hiện thải ghép là phương pháp tiêu chuẩn. Không giống như ghép thận hoặc gan, không có marker xét nghiệm nào để phát hiện thải ghép trong ghép tim và sinh thiết cơ tim vẫn là nền tảng của theo dõi thải ghép. Mặc dù có những hạn chế (lỗi lấy mẫu, sự khác nhau trong đọc kết quả giữa các nhà giải phẫu bệnh và là một xét nghiệm xâm lấn), sinh thiết vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán thải ghép. Sinh thiết được thực hiện qua đường tĩnh mạch cảnh trong hoặc tĩnh mạch đùi phải bằng cách đưa một dụng cụ bấm sinh thiết vào tâm thất phải và thu được ba đến năm mảnh nội mạc cơ tim, điển hình là từ thành thất phải.

Một phương pháp mới trong sàng lọc thải ghép tim bao gồm lập hồ sơ biểu hiện gen. Xét nghiệm AlloMap là hồ sơ biểu hiện gen của máu ngoại vi đã được đưa vào hướng dẫn hội ghép tim phổi quốc tế. Kết quả được báo cáo theo thang điểm từ 0 đến 40 và cho thấy xác suất thải ghép tế bào trung bình hoặc nặng dựa trên những phát hiện từ nghiên cứu quan sát biểu hiện gen trong thải ghép tim. Vai trò của lập bản đồ gen là sàng lọc bệnh nhân có nguy cơ thấp theo các khoảng thời gian định trước, và sinh thiết chỉ được thực hiện nếu điểm bản đồ gen là bất thường. Tuy nhiên, bệnh nhân có tiền sử hoặc các yếu tố rủi ro đối với thải ghép qua trung gian kháng thể không phải là ứng cử viên sàng lọc của phương pháp lập

bản đồ gen, vì xét nghiệm chỉ được xác nhận cho các trường hợp thải ghép tế bào [13], [14].

Thải ghép tối cấp: Mặc dù hiện nay biến chứng này không còn phổ biến, tuy nhiên thải ghép tối cấp vẫn là biến chứng đáng sợ nhất trước khi liệu pháp miễn dịch có tác dụng. Thải ghép tối cấp xảy ra do các kháng thể sẵn có trong cơ thể người nhận tấn công lên mảnh ghép, thường biểu hiện ngay sau khi phẫu thuật và khi phục hồi lưu thông tuần hoàn của mảnh ghép. Quá trình này được ví như là một cuộc tấn công miễn dịch gần như ngay lập tức, tích cực và gây chết mảnh ghép. Thải ghép tối cấp có biểu hiện là suy tim cấp rất nặng trong vài phút đầu đến vài giờ ngay sau ghép. Nếu không có các thuốc tăng co bóp và thiết bị hỗ trợ cơ học, lọc huyết tương và ức chế miễn dịch mạnh, người nhận thường không sống sót [11], [13].

Thải ghép tế bào cấp (ACR): Là hình thức thải ghép phổ biến nhất trong ghép tim, được đặc trưng bởi phản ứng qua trung gian tế bào T với sự xâm nhập của đại thực bào và tế bào lympho, từ đó có thể dẫn đến hoại tử tế bào. Về mặt mô học, ACR được xác định bởi thâm nhiễm viêm, điển hình là tế bào lympho chiếm ưu thế với bằng chứng liên quan đến tổn thương tế bào cơ. Chẩn đoán ACR được thực hiện từ sinh thiết cơ tim. Thang điểm ACR gần đây nhất, phân loại thải ghép thành các mức độ nhẹ (1R), trung bình (2R) hoặc nặng (3R). Thải ghép tế bào có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào sau ghép, nhưng thường thấy nhất trong 6 tháng đầu sau ghép. Nguy cơ ban đầu của thải ghép tăng lên trong 1-3 tháng sau khi ghép, và giảm nhanh sau đó, nguy cơ thải ghép thường thấp từ thời điểm 1 năm sau ghép. Một số yếu tố nguy cơ đã được xác định đối với thải ghép tế bào bao gồm: người nhận trẻ, giới tính nữ (người cho và người nhận), số lượng không phù hợp HLA cao, người nhận da màu.

Thải ghép dịch thể (AMR): Tiến triển khi các kháng thể của người nhận chống lại các kháng nguyên bạch cầu người (HLA) của người hiến (và ít hơn là các kháng nguyên không phải là HLA) trên nội mô của tim ghép, khởi đầu bằng hoạt hóa bổ thể và gây tổn thương mô thông qua các con đường viêm. Bổ thể được lắng đọng trong vi mạch mảnh ghép, dẫn đến một quá trình viêm đặc trưng bởi kích hoạt tế bào nội mô,

thâm nhiễm đại thực bào, tăng cytokine, tăng tính thấm mạch máu và huyết khối vi mạch. Chẩn đoán AMR vẫn còn thách thức về mặt kỹ thuật. AMR được chia thành 3 cấp độ nghiêm trọng dựa trên các tiêu chí miễn dịch và mô bệnh học: pAMR1 (H+) hoặc pAMR1 (I+), pAMR2 và pAMR3. Trên lâm sàng, AMR xuất hiện thường xuyên nhất trong 1-2 tháng sau khi ghép, và kèm theo sự gia tăng các kháng thể đặc hiệu với người hiến. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự phát triển của AMR bao gồm tăng tỷ lệ tiền miễn cảm (PRA) trước cấy ghép, xét nghiệm đọ chéo (crossmatch) đặc hiệu với người hiến dương tính, phát triển kháng thể đặc hiệu với người hiến sau ghép, giới tính nữ, huyết thanh kháng CMV, dùng thiết bị hỗ trợ thất trái và/hoặc ghép lại tim.

Điều trị thải ghép

Điều trị thải ghép dựa trên mức độ nghiêm trọng của thải ghép trên sinh thiết và biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân. Sinh thiết với độ 1R hoặc AMR 1, trong trường hợp không biểu hiện lâm sàng hay huyết động, thường không cần sự can thiệp nào. Những phát hiện nghiêm trọng hơn về sinh thiết, bao gồm mức độ thải ghép 2R trở lên và AMR 2 trở lên. Điều trị phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân không có triệu chứng (không có triệu chứng suy tim và LVEF bình thường), các lựa chọn điều trị bao gồm: steroid đường uống, các thuốc ức chế miễn dịch với đích cao hơn, chuyển từ Cyclosporine sang Tacrolimus hoặc chuyển từ MMF sang PSI. Đối với những bệnh nhân có triệu chứng suy tim hoặc giảm EF, điều trị tích cực hơn, bao gồm corticosteroid tiêm tĩnh mạch và liệu pháp miễn dịch tăng cường. Nếu có bằng chứng về AMR 2 hoặc cao hơn, bệnh nhân cũng sẽ truyền tĩnh mạch immunoglobulin. Nếu các kháng thể chống HLA đặc hiệu của người hiến có mặt, bệnh nhân có thể được điều trị chuyên sâu hơn với rituximab hoặc bortezomib. Lọc huyết tương cũng có thể được sử dụng trong trường hợp này. Cuối cùng, ở những bệnh nhân bị sốc tim, điều trị tích cực theo kinh nghiệm bao gồm corticosteroid tĩnh mạch, liệu pháp tế bào, lọc huyết tương, truyền tĩnh mạch immunoglobulin, heparin và hỗ trợ huyết động với bóng đối xung hoặc thậm chí ECMO. Bất kỳ đợt thải

ghép nào cũng cần tìm hiểu nhằm tìm ra các nguyên nhân như nhiễm trùng, không tuân thủ điều trị hoặc tương tác thuốc dẫn đến giảm nồng độ thuốc ức chế miễn dịch. Sinh thiết phải được lặp lại 2 tuần sau khi hoàn thành điều trị để điều chỉnh phác đồ thuốc chống thải ghép [10].

QUẢN LÝ BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ VÀ THEO DÕI CÁC BIẾN CHỨNG LÂU DÀI

Bệnh lý mạch vành sau ghép

Đặc trưng bởi tổn thương viêm động mạch lan tỏa qua trung gian miễn dịch với sự dày lên đồng tâm của lớp nội mạc dọc theo động mạch vành, và là một trong các nguyên nhân chính gây tai biến và tử vong lâu dài sau khi ghép. Tỷ lệ mắc bệnh lý mạch vành sau ghép dao động từ 42% sau 5 năm đến 50% sau 10 năm. Bệnh lý mạch vành có thể xảy ra sớm nhất là 1 năm sau ghép. Ngay cả ở những bệnh nhân không có biểu hiện rõ ràng ở các nhánh mạch vành lớn thì các bất thường vi mạch có thể xuất hiện và có liên quan đến tiên lượng tồi của bệnh nhân [15]. Mặc dù có sự cải thiện trong các liệu pháp ức chế miễn dịch trong ba thập kỷ qua, tỷ lệ mắc bệnh lý mạch vành sau ghép vẫn không giảm đáng kể và là nguyên nhân chính ảnh hưởng đến tiên lượng xa của các bệnh nhân sau ghép. Các yếu tố nguy cơ của bệnh lý mạch vành sau ghép bao gồm tiền sử thải ghép, người hiến tặng lớn tuổi, sự hiện diện của kháng thể chống HLA đặc hiệu của người hiến, tổn thương tái tưới máu sau ghép và các yếu tố nguy cơ truyền thống đối với bệnh lý xơ vữa động mạch vành. Bệnh lý mạch vành sau ghép thường không có triệu chứng do sự cắt đứt thần kinh của tim người hiến, làm giảm các biểu hiện đau thắt ngực. Các triệu chứng có thể biểu hiện bao gồm khó thở, rối loạn chức năng thất trái, hoặc thậm chí là đột tử. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh lý mạch vành sau ghép là chụp động mạch vành hàng năm. Độ dày nội mạc tối đa được đo bằng siêu âm trong lòng sau 1 năm so với đường cơ sở là yếu tố dự báo cho sự tiến triển bệnh lý mạch vành sau ghép và tiên lượng tồi cho bệnh nhân. Sự xuất hiện các biểu hiện trên lâm sàng của bệnh lý mạch vành sau ghép là yếu tố

tiên lượng xấu và do đó, phòng ngừa là một chiến lược quan trọng. Các chiến điều trị ngăn ngừa bệnh lý mạch vành sau ghép bao gồm sử dụng Statin và sử dụng PSI đạt đích như Sirolimus/Everolimus. Các lựa chọn can thiệp cho bệnh lý mạch vành sau ghép bao gồm đặt stent phủ thuốc, nhưng đây thường là những biện pháp tạm thời. Giải pháp triệt để duy nhất là ghép lại tim [11].

Nhiễm trùng

Nhiễm trùng là nguyên nhân chính gây tử vong trong năm đầu tiên sau phẫu thuật và vẫn là mối đe dọa trong suốt cuộc đời trên bệnh nhân ức chế miễn dịch mãn tính. Nhiễm trùng trong tháng hậu phẫu đầu tiên thường là các vi khuẩn bệnh viện như Legionella, Staphylococcus, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella và Escherichia coli. Những nhiễm trùng này thường xuất hiện dưới dạng viêm phổi, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng vết mổ xương ức và viêm trung thất, và nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm trùng muộn xảy ra 2 tháng đến 1 năm sau khi ghép thường đa dạng hơn. Ngoài các mầm bệnh điển hình, bệnh nhân ghép tim dễ bị nhiễm vi-rút (đặc biệt là CMV), nấm (Aspergillus, Candida và Pneumocystis spp.) và nhiễm Mycobacterium, Nocardia và Toxoplasma.

Để điều trị hiệu quả đòi hỏi một cách tiếp cận tích cực để có được chẩn đoán cụ thể. Các yếu tố kinh nghiệm trong việc nhận ra các biểu hiện lâm sàng của CMV, các loài Aspergillus và các tác nhân truyền nhiễm cơ hội khác đóng vai trò rất quan trọng. Theo dõi nhiễm trùng chủ yếu dựa vào lâm sàng, tuy nhiên chụp X quang phổi định kỳ thường phát hiện các bệnh nhiễm trùng, đặc biệt là nhiễm trùng phổi do nấm và mycobacteria, có thể ở giai đoạn sớm và không có triệu chứng.

Cân bằng các nguy cơ nhiễm trùng và nguy cơ thải ghép với các thuốc ức chế miễn dịch phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. Với tình trạng ức chế miễn dịch, tất cả những người được ghép đều được điều trị dự phòng bằng kháng sinh đối với bệnh nấm miệng, bệnh toxoplasmosis và pneumocystis, và CMV trong năm đầu tiên sau ghép. Việc sử dụng vắc-xin ở bệnh nhân ghép tim

vẫn còn gây tranh cãi. Vắc-xin sống chắc chắn chống chỉ định vì tình trạng suy giảm miễn dịch của bệnh nhân. Ngay cả vắc-xin chết cũng có thể gây rủi ro vì chúng có thể thúc đẩy kích hoạt hệ thống miễn dịch và gây thải ghép. Tại một số trung tâm, vắc-xin chết như vắc-xin cúm hoặc phế cầu khuẩn chỉ được khuyến cáo cho bệnh nhân ngoài 6 tháng sau khi ghép và những người không có tiền sử thải ghép trong vòng 6 tháng trước [13].

Bệnh ác tính sau ghép tim

Bệnh ác tính là một trong những nguyên nhân phổ biến gây tử vong muộn ở bệnh nhân ghép tim. Bệnh ác tính cao hơn gấp 2 đến 4 lần trong ghép tim so với ghép thận. Nguy cơ ung thư tăng cao ở những người ghép tim là do mức độ đòi hỏi ức chế miễn dịch lớn hơn ở bệnh nhân ghép tim so với ghép thận. Tất cả các tác nhân ức chế miễn dịch đều được cho là góp phần vào nguy cơ ác tính tích lũy, ngoại trừ corticosteroid. Tuy nhiên, các PSI có thể liên quan đến việc giảm tỷ lệ mắc và tiến triển ác tính so với CNI và các thuốc ức chế miễn dịch dạng chống chuyển hóa [16]. Ung thư ở những người ghép tạng đặc thường xuất hiện ít nhất 3 đến 5 năm sau khi ghép. Các khối u ác tính ở da là loại phổ biến nhất sau ghép tim, bao gồm chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào vảy và tế bào đáy. Rối loạn tăng sinh lympho, phổ biến nhất là u lympho tế bào B liên quan đến nhiễm EBV, có thể xảy ra sau khi ghép. Các yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của rối loạn tăng sinh lympho bao gồm việc sử dụng liệu pháp tế bào học cho liệu pháp miễn dịch tăng cường và huyết thanh dương tính với EBV (của những người hiến có huyết thanh dương tính EBV có nguy cơ cao nhất). Các bệnh lý ác tính phổ biến trong dân số nói chung cũng xảy ra ở những người nhận ghép tim, bao gồm vú, phổi và tuyến tiền liệt. Ung thư phổi phổ biến hơn ở những người nhận tim và phổi so với những người nhận các tạng đặc khác.

Yếu tố quan trọng nhất trong điều trị bệnh ác tính là phòng ngừa. Người nhận ghép tim phải trải qua kiểm tra sức khỏe định kỳ, bao gồm chụp Xquang tuyến vú, khám tuyến tiền liệt và nội soi như chỉ định cho bệnh nhân không ghép tạng. Ngoài ra, bệnh

nhân được hướng dẫn sử dụng biện pháp chống nắng và chăm sóc với bác sĩ da liễu để kiểm tra da định kỳ [13].

KẾT QUẢ VÀ TIÊN LƯỢNG BỆNH NHÂN SAU GHEP TIM

Tiên lượng sống còn của bệnh nhân sau ghép tim

Tỷ lệ sống sau ghép tim là rất tốt, đặc biệt nếu so sánh với quá trình tự nhiên của suy tim giai đoạn cuối. Dữ liệu gần đây nhất của Hiệp hội ghép tim và phổi quốc tế cho thấy tỷ lệ sống 1 năm hiện tại là 84,5% và tỷ lệ sống 5 năm là 72,5%. Điều này đã được cải thiện đáng kể so với tỷ lệ sống sót sau 1 năm là 76,9% và tỷ lệ sống 5 năm là 62,7% trong những năm 1980. Sự phát triển của các thuốc ức chế miễn dịch mới cho phép nhiều chế độ ức chế miễn dịch, phù hợp với từng bệnh nhân, đã góp phần vào thành công này, vì thải ghép và tác dụng phụ của ức chế miễn dịch được kiểm soát tốt hơn. Sau 20 năm, 21% bệnh nhân vẫn còn sống, theo dữ liệu đăng ký quốc tế. Ở một số trung tâm có kinh nghiệm, tỷ lệ sống lâu dài được báo cáo còn cao hơn. Bệnh viện Đại học Zurich đạt tỷ lệ sống sau 20 năm là 55,6%. Sự cải thiện kết quả trong nhiều thập kỷ có liên quan chủ yếu đến sự gia tăng tỷ lệ sống sót trong năm đầu tiên. Sau giai đoạn này, tỷ lệ sống giảm 3-4% mỗi năm vẫn tương tự như các thời đại khác nhau. Điều này có thể là do thực tế là không thể giảm tỷ lệ biến chứng lâu dài sau ghép tim, như bệnh lý mạch vành sau ghép và bệnh ác tính, chiếm tỷ lệ 35% của tất cả các trường hợp tử vong sau 10 đến 15 năm [17].

Tiên lượng biến chứng lâu dài sau ghép tim

Các tình trạng như bệnh lý mạch vành sau ghép, bệnh ác tính, nhiễm trùng, thải ghép cấp tính và suy thận có ảnh hưởng lớn đến kết quả sau ghép tim [17].

Bệnh lý mạch vành sau ghép: 5 năm sau khi ghép tim, một phần ba bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh mạch vành sau ghép. Sau 10 năm, bệnh lý này xảy ra ở hơn 50% bệnh nhân. Điều này có tác động quan trọng đến tỷ lệ sống còn. Từ thời điểm 3 năm sau khi ghép, bệnh lý mạch vành chiếm 10% nguyên nhân tử vong hàng năm. Tỷ lệ mắc bệnh mạch vành không thay đổi nhiều trong những năm qua, mặc dù

có các loại thuốc ức chế miễn dịch mới. Tỷ lệ không mắc bệnh mạch vành ở 5 năm sau ghép tim chỉ tăng 3% từ 67% lên 70% trong thập kỷ đầu tiên của thế kỷ này so với thập kỷ trước. Giải thích có thể cho hiện tượng này có thể là hiệu suất chụp động mạch hàng năm dẫn đến việc phát hiện sớm các tổn thương hẹp có khả năng gây tử vong và sử dụng statin thường quy đã được chứng minh là hạn chế tiến triển của bệnh mạch vành.

Bệnh lý ác tính: Hiện tại, 15% bệnh nhân bị bệnh ác tính 5 năm sau khi ghép. Con số này chỉ thấp hơn 3% so với thập kỷ trước vào những năm 1990. Sau 10 năm, 35% bệnh nhân bị mắc các khối u ác tính. Các khối u ác tính chiếm ưu thế là ung thư da. Từ thời điểm 5 năm sau ghép, khối u ác tính chiếm 22% tử vong hàng năm. Đối với bệnh mạch vành, không có nhiều thay đổi trong nhiều thập kỷ. Tuy nhiên, với các biện pháp cụ thể, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong có thể giảm bằng cách khám định kỳ tại các chuyên khoa nhằm phát hiện sớm các tổn thương ác tính.

Nhiễm trùng: Nhiễm trùng chủ yếu xảy ra trong năm đầu tiên sau khi ghép và gây ra 30% tử vong. Trong những năm tiếp theo, tỷ lệ tử vong giảm xuống 10% mỗi năm. Tỷ lệ tử vong cao liên quan đến nhiễm trùng trong năm đầu tiên có thể được giải thích bằng liều ức chế miễn dịch cao hơn để kiểm soát phản ứng miễn dịch mạnh giai đoạn sớm sau ghép. Sau khi giảm mức độ ức chế miễn dịch trong những năm tiếp theo, nguy cơ tử vong liên quan đến nhiễm trùng sẽ giảm.

Thải ghép cấp tính: Các đợt thải ghép cấp tính chiếm 10% tử vong trong vòng ba năm đầu sau ghép. Sau đó, tỷ lệ mắc và gây tử vong giảm rõ rệt. Tuy nhiên, thải ghép cấp tính kích thích sự tiến triển của bệnh mạch vành sau ghép là nguyên nhân ảnh hưởng đến kết quả lâu dài.

Suy thận: Suy thận tiến triển do các tác dụng phụ của thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt là nhóm thuốc ức chế calcineurin như Cyclosporin và Tacrolimus. Nguyên nhân khác là do thận đã suy yếu do hội chứng cung lượng tim thấp kéo dài khi suy tim. Sau ghép 5 năm, 16% bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng được xác định là creatinine > 2,5 mg/

dL, lọc máu hoặc phải ghép thận. Sau 10 năm, 30% bệnh nhân bị suy thận chiếm 8% số ca tử vong 10 năm sau ghép.

Tình trạng cơ năng của bệnh nhân sau ghép tim

Ghép tim cho phép hầu hết các bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối trở lại cuộc sống bình thường với chất lượng cuộc sống rất tốt. Ba năm sau khi ghép, 75% bệnh nhân không bị giới hạn trong các hoạt động hàng ngày và không có hoặc chỉ có các triệu chứng tối thiểu. Năm năm sau khi ghép, 45% bệnh nhân trong độ tuổi lao động, làm việc ít nhất là bán thời gian. Khả năng gắng sức sau khi ghép, được đo lường một cách khách quan bằng chỉ số VO_2 max, có thể đạt được các giá trị tương đương với các cá nhân khỏe mạnh, đặc biệt là sau một chương trình tập luyện được chỉ định [17].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Barnard C.N. (1967). The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 41 (48), 1271-4.
- Reitz B.A., et al. (1981). Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin-A immune suppression. *Transplant Proc.* 13 (1 Pt 1), 393-6.
- Khush K.K., et al. (2019). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 38 (10), 1056-1066.
- Krittayaphong R., Ariyachaipanich A. (2015). Heart Transplant in Asia. *Heart Fail Clin.* 11 (4), 563-72.
- Lê Trung Hải (2013). Cập nhật một số kết quả ghép tạng. *Gan mật Việt Nam.* 24, 62-65.
- Nguyễn Hữu Ước, et al. (2012). Kết quả 4 ca ghép tim đầu tiên từ người cho đa tạng chết não tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Ngoại khoa.* 4, 3-10.
- Mehra M.R., et al. (2016). The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 35 (1), 1-23.
- Morcos A. Awad, Aakash Shah, Bartley P. Griffith. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(1), 11.
- Mehra M.R., et al. (2006). Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant.* 25 (9), 1024-42.
- Awad M., et al. (2016). Early Denervation and Later Reinnervation of the Heart Following Cardiac Transplantation: A Review. *J Am Heart Assoc.* 5 (11).
- Kobashigawa J. (2017). *Clinical Guide to Heart Transplantation*, Springer, Los Angeles (CA).
- Russo M.J., et al. (2010). Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation.* 90 (4), 444-50.
- Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. (2017). Chapter 72: cardiac transplantation. *Hurst's the Heart.* . H.R. Fuster V, Narula J, Eapen ZJ, , Editor, McGraw-Hill; 2017., New York (NY).
- Pham M.X., et al. (2010). Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 362 (20), 1890-900.
- Kobashigawa J.A., et al. (2005). Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol.* 45 (9), 1532-7.
- Dantal J., Souillou J.P. (2005). Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med.* 352 (13), 1371-3.
- Wilhelm M.J. (2015). Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. *J Thorac Dis.* 7 (3), 549-51.