

Hiệu quả điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp bằng phương pháp cấy ghép tế bào gốc

Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng

Viện Tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai
Bộ môn Tim mạch – Trường Đại học Y Hà Nội

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. Những tiến bộ mới trong điều trị nhồi máu cơ tim, nhất là tái thông động mạch vành thì đầu (nong và đặt Stent) cùng sự ra đời của nhiều thuốc điều trị mới đã cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh. Tuy vậy, vẫn có từ 10-15% bệnh nhân tiến triển thành suy tim sau NMCT mặc dù bệnh nhân đó có thể được tái tưới máu thành công do tâm thất trái của những bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim cấp thường trải qua quá trình tái cấu trúc âm (đặc trưng bởi sự thay thế vùng cơ tim bị hoại tử bằng tổ chức sẹo được tạo bởi nguyên bào sợi và collagen). Hậu quả cuối cùng là bệnh cảnh suy tim do suy giảm chức năng thất trái. Đối với các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam) nhồi máu cơ tim cũng đang gia tăng nhanh chóng và trở thành một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Đối với bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối, thì lựa chọn để cứu sống bệnh nhân hiệu quả nhất hiện nay là cấy máy tạo nhịp tái đồng bộ cơ tim hoặc ghép tim. Tuy nhiên, sự lựa chọn này lại gặp nhiều trở ngại ở nhiều vùng trên thế giới do chỉ định còn hạn chế hoặc vấn đề người

hiến tim và chi phí còn cao.

Trong bối cảnh đó, điều trị tế bào gốc đang là một sự lựa chọn có hiệu quả cho những bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim. Một số phát hiện cho thấy các tế bào cơ tim có thể tái sinh, điều này đã thắp lên ngọn lửa hy vọng trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim. Sau đó, những nghiên cứu cận lâm sàng và một số thử nghiệm lâm sàng bước đầu cũng cho các kết quả ủng hộ phát hiện trên.

TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Khái niệm và phân loại tế bào gốc

Tế bào gốc là một loại tế bào duy nhất có cả hai khả năng đặc biệt:

1. Có thể tự tái tạo mới, sinh ra những tế bào giống hệt chúng.

2. Có thể biệt hoá thành những loại tế bào chuyên biệt trong những điều kiện nhất định.

Tế bào gốc được chia làm 3 loại: tế bào gốc phôi, tế bào gốc trưởng thành và tế bào gốc cảm ứng vạn năng.

Tế bào gốc phôi (embryonic stem cell): Các tế bào này lấy từ phôi 3-5 ngày tuổi. Ở giai đoạn này phôi được gọi là blastocyst và có khoảng 150 tế bào.

Các tế bào này là tế bào gốc vạn năng, nghĩa là chúng có thể phân chia thành nhiều tế bào gốc hơn hoặc biệt hóa thành bất kỳ loại tế bào nào của cơ thể.

Tuy nhiên có nhiều nghi ngờ về khả năng biệt hoá của dòng tế bào này, về nguy cơ xung đột với vật chủ theo cơ chế thải ghép và miễn dịch mạn tính, về khả năng tạo u quái khi cấy vào những cơ thể nhạy cảm, về sự không đồng bộ điện học và rối loạn nhịp tim khi biệt hoá thành cơ tim.

Tế bào gốc trưởng thành (adult stem cell): Tế bào gốc trưởng thành có mặt với số lượng ít ở hầu hết các tổ chức của cơ thể, như tủy xương và mô mỡ. Khi so sánh với tế bào gốc phôi, tế bào gốc trưởng thành hạn chế hơn về khả năng tạo ra các loại tế bào khác nhau của cơ thể.

Các dòng tế bào gốc trưởng thành đã được sử dụng trên thực tế bao gồm: tế bào gốc tủy xương (bone marrow stem cells), tế bào trung mô gốc (mesenchymal stem cells), nguyên bào cơ vân (skeletal myoblasts), tế bào cơ tim gốc (cardiac stem cells). Trong số đó, **tế bào gốc không chọn lọc từ tủy xương** (bone marrow stem cells) là nguồn tế bào gốc được ưu chuộng và sử dụng nhiều nhất là do đây là nguồn chứa sẵn nhiều dòng tế bào rất đa dạng, chưa biệt hoá như tế bào tạo máu gốc, tế bào nội mạc mạch non và tế bào trung mô gốc, do khả năng lấy tủy dễ dàng, không cần những thiết bị đắt tiền, phức tạp để sử dụng trên lâm sàng, rất phù hợp để cấy vào cơ tim nhờ khả năng phát triển theo nhiều kiểu khác nhau (theo đường trung mô) để hình thành tế bào cơ trơn, cơ tim, mạch máu non - vốn là ba loại tế bào chủ chốt của quả tim. Tế bào gốc từ tủy xương cũng rất phù hợp để ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng do: khả năng tách trực tiếp từ dịch chọc tủy hoặc thu thập từ máu ngoại vi truyền hoàn hồi đều dễ dàng, mức độ tăng sinh cao trong môi trường nuôi, đặc tính sinh lý/hoá sinh có thể xác định chi tiết trước khi đem cấy.

Tế bào gốc cảm ứng vạn năng (induced pluripotent

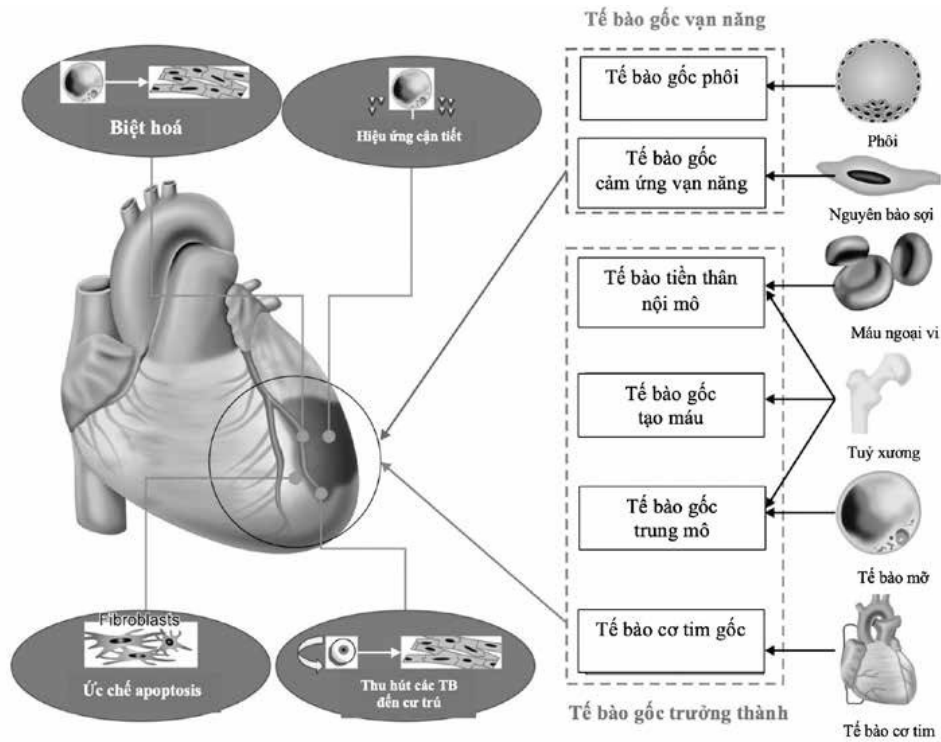
stem cells (iPSC)): Các kỹ thuật mới cho phép các nhà nghiên cứu tái lập trình bộ gen của các tế bào trưởng thành để tạo ra loại tế bào gốc có khả năng tương tự như tế bào gốc phôi. Đây là dòng tế bào gốc rất hứa hẹn với đặc tính biệt hoá vạn năng của chúng mang lại. Tuy nhiên, các yếu tố sao chép tham gia trong quá trình tạo tế bào mới như cMyc, Oct4 và Klf4 được phát hiện có liên quan đến quá trình hình thành u quái. Ngoài ra, hiệu lực sản sinh của tế bào gốc cảm ứng vạn năng không cao, và không đồng nhất giữa các dòng tế bào gốc dẫn đến hiệu quả không tiên đoán được. Mặc dù vậy, với sự phát triển nhanh chóng của công nghệ, các nhược điểm này có thể sẽ sớm được khắc phục và mang lại những ứng dụng vô cùng triển vọng của dòng tế bào gốc cảm ứng vạn năng.

Các phương thức cấy ghép tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT cấp

Mục đích của bất kỳ phương thức cấy nào đều nhằm đưa đến mô đích một lượng tế bào đủ lớn và duy trì tối đa hiện diện của chúng tại chỗ, vì thế rất cần tính tới vị trí cấy ghép (ảnh hưởng đến khả năng sống ngắn hạn và cả khả năng biệt hoá), khả năng kết dính, xuyên thành mạch và vào mô. Thực tế, các nghiên cứu hiện nay thường áp dụng các đường cấy ghép tế bào gốc như sau:

Truyền qua đường động mạch vành

Truyền qua đường động mạch vành chọn lọc được thực hiện bằng cách bơm căng một bóng nong ĐMV (*over-the-wire balloon*) để gây tắc tạm thời ĐMV thủ phạm NMCT (vị trí đã được can thiệp), sau đó truyền tế bào gốc qua lòng của quả bóng nong nói trên nhằm kéo dài tối đa thời gian tiếp xúc giữa các tế bào gốc và mạng lưới vi mạch tận của ĐMV thủ phạm. Số lượng mỗi lần truyền khoảng 3-5 ml, chứa khoảng 10 triệu tế bào gốc đơn nhân. Trong một lần tiến hành thủ thuật có thể tiến hành truyền nhiều lần, với mỗi lần lên bóng khoảng 3 phút và nghỉ 3 phút.

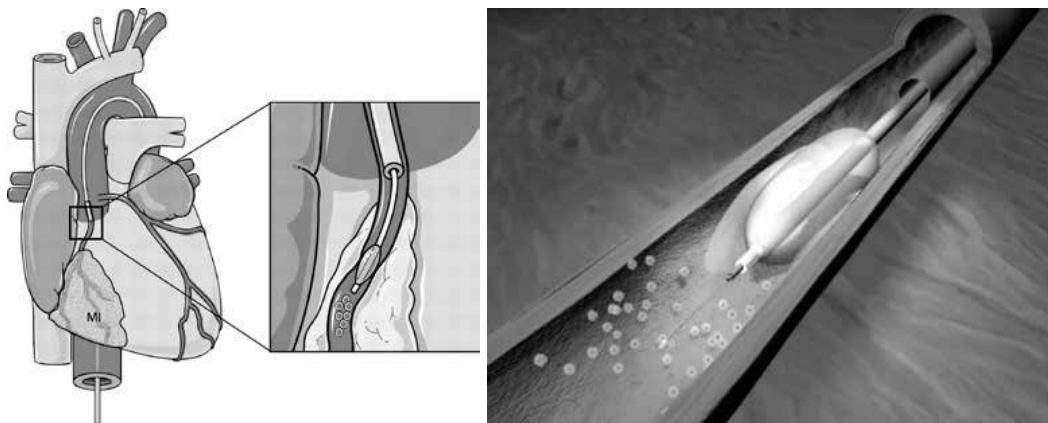


Hình 1. Các nguồn tế bào gốc được sử dụng và cơ chế hiệu quả trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp

Kỹ thuật này tương đối đơn giản, có thể thực hiện nhanh chóng trong chưa đầy một giờ. Các nghiên cứu hiện nay cho thấy đây là phương pháp hiệu quả, khá đơn giản và tiện dụng.

Tuy nhiên, nhược điểm là tỷ lệ tế bào gốc cư trú lại được cơ tim thấp, tác giả Hofman đã tiến hành đánh dấu các tế bào gốc tủy xương bằng 18-fluorodeoxyglucose trước khi tiêm vào động mạch

vành, kết quả cho thấy chỉ có khoảng 1,3% đến 2,6% số lượng tế bào này đến và cư trú lại được vào cơ tim. Có thể có hiện tượng tắc vi mạch khi nguồn tế bào gốc là những tế bào có kích thước lớn như tế bào trung mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân, và không thể truyền tế bào gốc với những mạch đã tắc mà không thể tái thông.



Hình 2. Truyền tế bào gốc qua đường động mạch vành chọn lọc

Tiêm trực tiếp vào thành tâm thất

Đây là cách thức cấy được ưa chuộng đối với bệnh nhân ở giai đoạn muộn, khi ĐMV tắc ngăn cản quá trình phân tán tế bào gốc theo đường mạch máu (bệnh ĐMV mạn tính) hoặc khi chỉ còn rất ít tế bào còn sót lại (mô sẹo) đồng thời rất phù hợp với những dòng tế bào gốc có kích thước lớn như tế bào trung mô gốc hoặc nguyên bào cơ vân, vốn dễ hình thành các cục nghẽn nhỏ gây tắc mạch vành. Biện pháp này chỉ phù hợp với bệnh nhân có bệnh ĐMV mạn tính. Tuy nhiên, khi nguồn tế bào gốc được tiêm vào những vùng cơ tim mà nguồn tưới máu nghèo nàn cũng làm giảm tỷ lệ sống sót của các tế bào này.

Đối với bệnh nhân NMCT cấp thì khó khăn hơn về kỹ thuật nhất là khi cần cấy vào vùng ranh giới của ổ nhồi máu cũng như nguy cơ gây thủng tim khi tiêm vào vùng cơ đang tổn thương sau NMCT. Bản thân phương pháp này cũng có các cách là:

Tiêm xuyên qua ngoại tâm mạc:

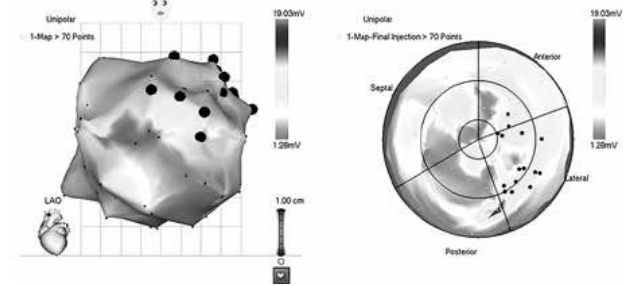
Thường được kết hợp thực hiện trong khi bệnh nhân được phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, cho phép nhìn trực tiếp cơ tim, xác định rõ vùng sẹo nhồi máu và/hoặc vùng ranh giới sẹo nhồi máu.

Tiêm xuyên qua nội tâm mạc:

Cấy tế bào gốc trực tiếp vào thành thất trái, xuyên qua nội tâm mạc bằng một hệ thống ống thông-kim tiêm, theo đường động mạch qua van ĐMC vào thất trái, tiêm vào vùng cơ tim còn sống (thiếu máu hoặc sẹo hoá) xác định bằng bản đồ điện-cơ học bề mặt nội tâm mạc (hệ thống NOGA). Hệ thống này có thể phân định vùng thiếu máu, vùng sẹo nhưng có cơ tim còn có khả năng hồi phục. Tế bào gốc sẽ được tiêm vào các vùng này hoặc vùng ranh giới, tế bào gốc sẽ được phân bố vào vùng sẹo mạch cho động mạch vành nuôi dưỡng nó bị tắc hoàn toàn. So với phương pháp xuyên qua ngoại tâm mạc thì phương thức này ít xâm lấn hơn. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đánh giá tính an toàn và hiệu quả của

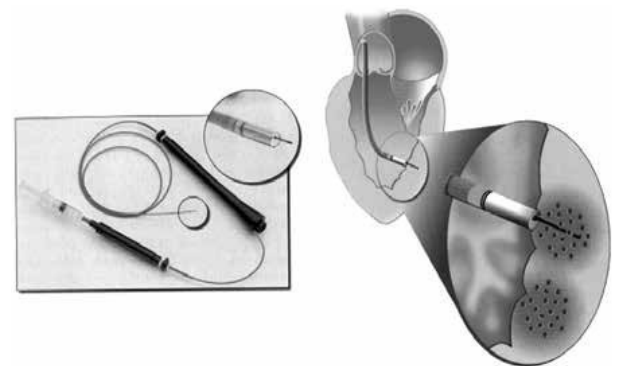
liệu pháp này trong cải thiện tình trạng suy tim ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ mạn tính được công bố năm 2003. Nhờ những ưu điểm mà đây là phương thức được ứng dụng rộng rãi nhất hiện nay trong các thử nghiệm lâm sàng.

Tuy nhiên, đây là phương pháp đòi hỏi bác sĩ và kỹ thuật viên phải có kinh nghiệm về lập bản đồ điện – cơ học, các biến cố có thể gặp là tiêm sai vị trí, rối loạn nhịp thất và tràn dịch màng tim.



Hình 3. Hệ thống NOGA

Bản đồ điện-cơ học bề mặt nội tâm mạc. Các điểm đen là vị trí tiêm tế bào gốc vào lớp nội tâm mạc



Hình 4. Catheter NOGA Myostar

Catheter được đưa qua van động mạch chủ vào thất trái. Tế bào gốc sẽ được tiêm vào lớp nội tâm mạc nhờ hệ thống kim ở đầu Catheter

Cơ chế hoạt động của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT cấp

Biệt hoá thành các tế bào cơ tim

Về mặt lý thuyết, sự biệt hoá của tế bào gốc thành tế bào cơ tim, mạch máu có vẻ là cách giải

thích hợp lý nhất. Tuy nhiên, qua theo dõi, 90% tế bào sẽ bị rửa trôi trong vòng 24 giờ đầu, và có tới 90% các tế bào còn bám trụ lại được sẽ bị chết trong tuần đầu. Vì vậy, chỉ có dưới 1% các tế bào gốc được tiêm vào có thể được gắn kết vào vùng cơ tim tổn thương trong thời gian dài sau đó.

Tương tự, tế bào cơ tim gốc – là tế bào gốc đa năng, có thể biệt hoá thành tế bào cơ tim, tế bào nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu qua các thử nghiệm in vitro. Tuy nhiên, trên các thử nghiệm trên chuột và lợn là các đối tượng nghiên cứu bị suy tim mãn tính sau NMCT, kết quả cho thấy sự cải thiện chức năng thất trái và số lượng tế bào được biệt hoá là không tương xứng. Chính vì vậy, các cơ chế khác đóng vai trò chủ chốt hơn được trình bày ngay sau đây.

Hiệu ứng cận tiết

Hiệu ứng cận tiết được coi là cơ chế quan trọng nhất tạo ra hiệu quả của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch bằng cách tiết ra các chất tín hiệu như cytokin, chemokine, các yếu tố tăng trưởng (growth factors), exosome và các tiểu phân tử trong tuần hoàn (microparticles) ra các mô xung quanh. Điều này giúp hoạt hoá quá trình tân tạo bao gồm hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh, tân tạo mạch máu, ức chế quá trình tự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis), tái cấu trúc chất nền ngoại bào (extracellular matrix). Kết quả, chức năng thất trái được cải thiện, cơ tim được sửa chữa.

Hoạt hoá các tế bào cơ tim gốc nội sinh

Tang và cộng sự trong thử nghiệm lâm sàng với đối tượng nghiên cứu là chuột bị suy tim sau NMCT, đã tìm thấy tế bào cơ tim gốc được hoạt hoá không những ở vùng bị nhồi máu và cả vùng lân cận. Từ đó cho thấy giả thiết hiệu quả cận tiết giúp hoạt hoá các cơ tế bào cơ tim gốc. Chính các tế bào cơ tim gốc này lại tiết ra các yếu tố tăng trưởng làm thu hút các tế bào khác đến cư trú và biệt hoá thành cơ tim, mạch máu.

Khởi phát quá trình tân sinh mạch

Các tế bào gốc có thể khởi phát quá trình tân sinh mạch bằng cách tiết ra các chemokine - yếu tố bắt nguồn từ tế bào đệm (stromal cell-derived factor-1) và các yếu tố tăng sinh mạch máu (proangiogenic factors). Các tế bào tiền thân nội mạc (endothelia progenitor cells) di cư đến vùng cơ tim bị thiếu máu sẽ tiết ra enzyme tổng hợp Nitric oxide cảm ứng (inducible nitric oxide synthase) tại nội mô và kéo dài thời gian sống của tế bào này.

Đây là cơ chế đóng vai trò quan trọng trong các trường hợp tắc mạn tính động mạch vành, khi mà vùng cơ tim bị thiếu máu nhưng vẫn còn khả năng sống sót. Sự tăng sinh mạch giúp cải thiện tình trạng hệ thống mạch máu nghèo nàn ở những bệnh nhân này. Trên lâm sàng, việc cải thiện tuần hoàn bàng hệ này giúp cải thiện chức năng co bóp của cơ tim.

Ức chế quá trình tự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis)

Hàng loạt các nghiên cứu đã cho thấy các yếu tố cận tiết như yếu tố tăng trưởng insulin-1 (insulin growth factor-1) được tiết ra bởi các tế bào gốc có thể giúp ức chế quá trình apoptosis. Nghiên cứu của Bonaros và cộng sự cho thấy khi kết hợp nguyên bào cơ vân và tế bào AC133+ giúp cải thiện chức năng cơ tim thông qua hạn chế apoptosis [1].

KẾT QUẢ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG SỬ DỤNG LIỆU PHÁP TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Trên thế giới

Các thử nghiệm về hiệu quả của tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tim mạch đã được tiến hành trên động vật cách đây hơn 20 năm. Một trong những nghiên cứu bản lề là của tác giả Orlic và cộng sự được công bố năm 2001 [2]. Trên 30 con chuột biến đổi gen, được thắt động mạch vành để tạo vùng cơ tim bị nhồi máu, sau đó các tế bào gốc tủy xương được tiêm vào vùng cơ tim ngay cạnh vùng nhồi máu. Sau 9 ngày, mười hai trên tổng số 30 con

chuột thấy có sự hình thành mô cơ tim mới bao gồm tế bào cơ trơn, tế bào nội mạc, tế bào cơ tim và các tế bào mạch máu non đã làm thay thế khoảng 68 ± 11% vùng cơ tim bị nhồi máu trước đó.

Sau thành công trên đối tượng động vật thí nghiệm, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên áp dụng trên người được công bố năm 2002 tại Đức. Tác giả Strauer và cộng sự đã tiến hành cấy ghép tế bào gốc tủy xương tự thân tiêm vào động mạch vành cho 10 bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim, so sánh với 10 bệnh nhân nhóm chứng chỉ được can thiệp ĐMV qua da thường quy. Kết quả sau 3 tháng theo dõi, ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc diện nhồi máu được cải thiện trên kỹ thuật chụp thất đồ (từ 30 ± 13 giảm còn 12 ± 7%, p=0,005), và sự cải thiện ở nhóm bệnh nhân này nhiều hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê (p=0,04) [3].

Cũng trong năm 2002, thử nghiệm **TOPCARE-AMI** [4], tiến hành trên 59 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân sau khoảng 4,9 ± 1,5 ngày sau can thiệp ĐMV. Sau 4 tháng theo dõi, BN được chụp buồng thất trái và cho kết quả phân số tổng máu thất trái (EF) cải thiện rõ rệt và có ý nghĩa thống kê (50 ± 10% tới 58 ± 10%; p<0.001) và thể tích cuối tâm thu thất trái giảm (từ 54 ± 19 ml xuống còn 44 ± 20 ml; p<0,001). Qua chụp cộng hưởng từ tim, cũng cho thấy kết quả cải thiện phân số tổng máu thất trái (p<0,001) và vùng nhồi máu cơ tim được thu nhỏ hơn. Tuy nhiên, thiết kế nghiên cứu không có nhóm chứng để so sánh nên phần nào cũng làm hạn chế kết luận của thử nghiệm này.

Năm 2004, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng **BOOST** [5] thực hiện trên 30 bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân sau can thiệp NMCT và 30 bệnh nhân nhóm chứng. Cộng hưởng từ tim cũng là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để đánh giá sự thay đổi của chức năng tâm thu thất trái sau 6 tháng. Kết quả cho thấy:

EF tăng thêm 6,7% so với nhóm chứng chỉ tăng 0,7% (p=0,0026). Mặc dù sự cải thiện chức năng thất trái là rõ ràng ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc, nhưng không có sự khác nhau giữa 2 nhóm về tỷ lệ xuất hiện các biến cố tim mạch. Những lợi ích quan sát được đã mất sau 18 tháng trừ trường hợp có diện nhồi máu lớn (>60%) và LVEF thấp < 50% tại thời điểm tiêm tế bào gốc.

Trong số những thử nghiệm sử dụng tế bào gốc từ máu hoặc tủy xương, thử nghiệm có đối chứng, mù đôi **REPAIR – AMI** [6] đã mang lại một dấu ấn quan trọng cho những thử nghiệm về liệu pháp tế bào trên lâm sàng. Đây là một trong những thử nghiệm có số lượng bệnh nhân lớn với 204 bệnh nhân nhồi máu cơ tim đã được can thiệp ĐMV qua da thành công. Sau 3-7 ngày, người bệnh sẽ được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm được tiêm tế bào gốc tủy xương tự thân vào động mạch vành hoặc nhóm chỉ tiêm giả dược. Phân số tổng máu thất trái được đánh giá lại sau 4 tháng, kết quả cho thấy ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân sự cải thiện khoảng 2,5% hơn so với nhóm chứng (5,5 ± 7,3% so với 3,0 ± 6,5%, 95% CI, 0,5-4,5, p=0,01). Và ở nhóm bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái giảm nhiều, được cấy ghép tế bào gốc tự thân thì sự hồi phục lại nhanh hơn và nhiều hơn so với nhóm còn lại. Kết quả sự cải thiện phân số tổng máu ở những bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tiếp tục được duy trì sau 4 năm qua đánh giá bằng chụp cộng hưởng từ tim. Tương tự như nghiên cứu **BOOST**, những ca có LVEF < 50% là hưởng lợi nhiều nhất.

Năm 2010, Piepoli và cộng sự [7] đã tiến hành nghiên cứu trên 38 bệnh nhân, được chia ngẫu nhiên nhóm tế bào gốc và nhóm chứng. Sau thời gian theo dõi 12 tháng cho thấy phân số tổng máu thất trái cải thiện rõ rệt và có ý nghĩa thống kê ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương (13,1 ± 1,9) so với nhóm chứng là 5,3 ± 2,0. Qua kết quả chụp **SPEC** gắng sức cũng cho thấy sự cải thiện

sự tưới máu và chức năng tâm thu thất trái rõ rệt hơn ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc.

Trong năm 2014, tác giả Jay H. Traverse và cộng sự [8] đã tiến hành cấy ghép tế bào gốc vào động mạch vành ở 67 bệnh nhân và có 53 BN được tuyển chọn vào nhóm chứng. Sự cải thiện thông số LVEF ở nhóm tế bào gốc đã thể hiện rõ ngay sau 6 tháng (46.2% (95% CI, 43.9%-48.5%) - 50.1% (95% CI, 47.2%-53.0%)), nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (46.3% (95% CI, 43.3%- 49.3%) - 51.5% (95% CI, 47.5%-55.5%) ($p < 0,001$)).

Một số nghiên cứu gộp đã được thực hiện để tổng hợp các kết quả nghiên cứu lâm sàng về tác dụng của liệu pháp tế bào trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Đại đa số các báo cáo cho thấy tiêm tế bào tủy xương trong mạch vành là an toàn và cải thiện tương đối phân số tổng máu (2-3%) và làm giảm thể tích thất trái.

Bên cạnh các nghiên cứu cho kết quả dương tính thì cũng có một số nghiên cứu cho kết quả âm tính về hiệu quả điều trị của tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT. Một tổng quan hệ thống dữ liệu Cochrance công bố năm 2015 [9] với 41 nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương trên 2732 bệnh nhân cho thấy liệu pháp này an toàn nhưng không cải thiện chất lượng cuộc sống hay LVEF ngắn hạn và dài hạn. Mức khác biệt trung bình của LVEF giữa nhóm điều trị và nhóm chứng là 2-5%. Mức khác biệt này tương đương với sai số thường gặp trong các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và không có ý nghĩa lâm sàng.

Vì chỉ có một số rất nhỏ tế bào đơn nhân tủy xương là tế bào gốc thật sự (khoảng 2-4% tế bào gốc tạo máu/tế bào tiền thân nội mô và <0,01% tế bào gốc mô đệm) nên một vài nghiên cứu đã sử dụng các dưới nhóm có tính chọn lọc hơn của tế bào đơn nhân tủy xương là tế bào CD34+ và tế bào gốc mô đệm để loại bỏ các biến đổi sinh học cũng như tăng thêm hiệu quả bằng cách bỏ đi các tế bào không liên quan. Trong một nghiên cứu so sánh

hiệu quả của tiêm vào động mạch vành tế bào đơn nhân tủy xương hoặc tế bào CD34+/CXCR4+ từ tủy xương trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có LVEF < 40%, Tendera và cộng sự [10] thấy không có sự khác biệt về LVEF cũng như tỉ lệ gặp các biến cố tim lớn, bao gồm tử vong, tái nhồi máu, đột quy hoặc can thiệp lại động mạch thủ phạm.

Makkar và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu Cardiosphere-Derived aUctologous stem CELls to reverse ventricUlar dysfunction (CADUCEUS), một nghiên cứu ngẫu nhiên, pha I đầu tiên đánh giá hiệu quả của *tế bào gốc tim nội sinh* trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp [11]. Trong đó, các bệnh nhân mới nhồi máu cơ tim cấp có LVEF 25-45% được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị tế bào gốc tim nội sinh (n=23) hoặc sử dụng liệu pháp thông thường (n = 8). Các liệu tế bào gốc khác nhau đã được tiêm vào động mạch vành sau nhồi máu cơ tim xấp xỉ 65 ngày. Sau 6 và 12 tháng nghiên cứu, không thấy có bệnh nhân tử vong hay xuất hiện khối u tim. Tuy nhiên, sau 12 tháng có 1 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim không ST chênh lên và một ca khác phải can thiệp mạch vành. Mặc dù diện tích sẹo nhồi máu giảm đáng kể, kèm theo tăng khả năng sống còn và cải thiện chức năng vận động vùng sau điều trị tế bào gốc nhưng không có sự cải thiện đáng kể về chức năng tâm thu toàn bộ hay chất lượng cuộc sống.

Một số nghiên cứu về thời gian tối ưu để tiêm tế bào ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chưa mang lại kết quả như mong đợi. Đặc biệt, các nghiên cứu TIME, lateTIME và gần đây là REGENERATE-AMI đã không thể chứng minh lợi ích của việc tiêm sớm (3-7 ngày) và/hoặc muộn (2-3 tuần) tế bào gốc trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp.

Với mong muốn tìm những chiến lược khác để nâng cao tác dụng của liệu pháp tế bào, các nhà nghiên cứu đã sử dụng yếu tố kích thích bạch cầu hạt từ tủy xương (G-CSF). Trong nghiên cứu STEM-AMI thì liệu pháp sử dụng G-CSF đơn

độc làm giảm tái cấu trúc thất trái sau 3 năm ở BN nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên thành trước. Nghiên cứu này đã cung cấp nền tảng cho một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng lớn nhất để đánh giá tác dụng của tiêm sớm G-CSF ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có rối loạn chức năng thất trái dai dẳng sau khi được can thiệp tái tưới máu thành công (nghiên cứu STEM-AMI OUTCOME, NCT01969890).

Liệu pháp tế bào gốc bắt đầu đạt được những kết quả ban đầu nhưng kết quả của các nghiên cứu còn chưa thống nhất do vẫn còn nhiều câu hỏi về những vấn đề mấu chốt như nên lựa chọn loại tế bào gốc nào (nguồn tế bào gốc từ tủy xương hay từ máu ngoại vi, tế bào gốc tạo máu hay trung mô), mật độ/số lượng tế bào tối ưu, đường cấy (qua ĐMV chọn lọc, qua nội mạc hay ngoại mạc cơ tim), thời gian cấy (giai đoạn NMCT cấp hay mạn tính), vùng mô đích (đúng vào vùng nhồi máu hay xung quanh vùng nhồi máu, vùng cơ tim thiếu máu hay vùng cơ tim đông miên) hiện đang được nghiên cứu, thử nghiệm.

Tại Việt Nam

Năm 2007, Trường Đại học Y Hà Nội đã chủ trì nghiên cứu một đề tài cấp Nhà nước KC01/06 với nội dung “Ứng dụng tế bào gốc trong điều trị một số bệnh tim mạch, giác mạc và cơ quan tạo máu” do GS.TS. Đỗ Doãn Lợi làm chủ nhiệm. Đề tài đã đến giai đoạn nghiệm thu với kết quả đạt được đáng khích lệ. Trong đề tài này, một loạt các hướng nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng đã được triển khai như nghiên cứu nuôi cấy tế bào gốc, biệt hóa tế bào cơ tim từ phôi thai, nghiên cứu nuôi cấy mảnh giác mạc, ứng dụng trong điều trị bệnh tạo máu, và đặc biệt đã triển khai bước đầu trên một số bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp.

Đề tài nhánh (thuộc đề tài cấp Nhà nước KC01/06): “Điều trị thử nghiệm tế bào gốc tự thân từ tủy xương cho bệnh nhân suy tim nặng do nhồi máu cơ tim” do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm để

tài đã bước đầu cho thấy tính khả thi và hiệu quả của phương pháp này. Nghiên cứu được công bố trên Tạp chí Tim mạch Việt Nam số 52 và 54 năm 2010, do với số lượng BN còn hạn chế (6 BN) nên đề tài mới chỉ có thể có những kết luận sơ bộ ban đầu. Kết quả sơ bộ: có sự cải thiện rõ rệt về triệu chứng cơ năng, chỉ số BNP và phân số tổng máu thất trái (EF) của người bệnh ở thời điểm 1 năm sau tiêm tế bào gốc so với trước điều trị [12].

Tiếp nối thành công, vào năm 2014, đề tài nghiên cứu khoa học công nghệ độc lập cấp nhà nước (mã số: ĐTDL.2011T/09): “Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim” do GS.TS. Nguyễn Lâm Việt làm chủ nhiệm đề tài, thực hiện trên 100 bệnh nhân (50 nhóm bệnh và 50 nhóm chứng) tại Viện Tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai, đã được nghiệm thu. Một lần nữa cho thấy hiệu quả của liệu pháp điều trị này, cụ thể kết quả cho thấy: tại thời điểm sau 12 tháng, tình trạng suy tim được cải thiện đáng kể hơn ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân so với nhóm chứng ($p < 0,05$), thể hiện qua sự cải thiện **phân độ NYHA, proBNP và phân số tổng máu (EF)** đo trên **siêu âm tim** (Nhóm tế bào gốc: trước: $36,19 \pm 9,30$ – sau 12 tháng: $43,83 \pm 4,01$, $p = 0,00001$; Nhóm chứng: trước: $38,14 \pm 7,29$ – sau 12 tháng: $41,12 \pm 10,82$, $p = 0,14$; P giữa 2 nhóm = $0,04$), **chụp buồng thất trái** (Nhóm tế bào gốc: trước: $36,89 \pm 11,72$ – sau 12 tháng: $43,97 \pm 4,74$, $p = 0,0002$; Nhóm chứng: trước: $38,65 \pm 10,65$ – sau 12 tháng: $41,09 \pm 5,38$, $p = 0,16$; P giữa 2 nhóm = $0,01$) và **cộng hưởng từ tim** (Nhóm tế bào gốc: trước: $35,89 \pm 11,74$ – sau 12 tháng: $44,32 \pm 4,39$, $p = 0,00002$; Nhóm chứng: trước: $38,65 \pm 9,74$ – sau 12 tháng: $41,02 \pm 7,89$, $p = 0,14$; P giữa 2 nhóm = $0,03$) với $p < 0,05$. **Tỷ lệ tử vong sau 12 tháng** ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân là 8% (nhóm chứng: 10%, $p = 0,34$). **Tỷ lệ các biến cố cộng gộp** (tử vong, tái NMCT, tái can thiệp ĐMV và tái nhập viện do suy tim) ở nhóm

bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân thấp hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê (12% so với 26%, $p=0,041$) [13].

KẾT LUẬN

Liệu pháp tế bào gốc là một hướng tiếp cận có rất nhiều hứa hẹn trong điều trị các bệnh tim mạch

nan giải. Trong đó, liệu pháp tế bào gốc trong điều trị suy tim nặng sau NMCT cấp là hướng có nhiều nghiên cứu và có kết quả khả quan nhất, hầu như đã sẵn sàng cho thực hành thường quy và đã được ứng dụng trên lâm sàng tại một số nước. Kết quả nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy lợi ích ở nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bonaros, N., et al., *Combined transplantation of skeletal myoblasts and angiopoietic progenitor cells reduces infarct size and apoptosis and improves cardiac function in chronic ischemic heart failure. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. 132(6): p. 1321-8.*
2. Orlic, D., et al., *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature, 2001. 410(6829): p. 701-5.*
3. Strauer, B.E., et al., *Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation, 2002. 106(15): p. 1913-8.*
4. Assmus, B., et al., *Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). Circulation, 2002. 106(24): p. 3009-17.*
5. Wollert, K.C., et al., *Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: The BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet, 2004. 364(9429): p. 141-8.*
6. Schachinger, V., et al., *Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2006. 355(12): p. 1210-21.*
7. Piepoli, M.F., et al., *Bone marrow cell transplantation improves cardiac, autonomic, and functional indexes in acute anterior myocardial infarction patients (Cardiac Study). Eur J Heart Fail, 2010. 12(2): p. 172-80.*
8. Traverse, J.H., et al., *One-year follow-up of intracoronary stem cell delivery on left ventricular function following ST-elevation myocardial infarction. JAMA, 2014. 311(3): p. 301-2.*
9. Fisher, S.A., et al., *Stem cell treatment for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev, 2015(9): p. CD006536.*
10. Tendera, M., et al., *Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. Eur Heart J, 2009. 30(11): p. 1313-21.*
11. Makkar, R.R., et al., *Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. Lancet, 2012. 379(9819): p. 895-904.*
12. Nguyễn Lâm Việt, Đ.D.L., Phạm Mạnh Hùng và cộng sự *Đánh giá chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được điều trị bằng ghép tế bào gốc tự thân tử tuỷ xương Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, 2010. 54: p. 96-111.*
13. Nguyễn Lâm Việt, Đ.D.L., Phạm Mạnh Hùng và cộng sự, *Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim Tạp chí Khoa học và công nghệ Việt Nam 2015. 1(2): p. 1-7.*