

# Đánh giá kết quả điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim bằng phương pháp cấy ghép tế bào gốc tủy xương tự thân

Nguyễn Lâm Việt\*, Đỗ Doãn Lợi \*

Nguyễn Thị Bạch Yến \*\*, Phạm Mạnh Hùng \*, Nguyễn Quốc Anh \*\*,

Lý Tuấn Khải \*\*\*, Nguyễn Ngọc Quang \*, Phan Tuấn Đạt \*, Trần Bá Hiếu \*\*

\*Bộ môn Tim mạch - Trường Đại học Y Hà Nội

\*\*Bệnh viện Bạch Mai

\*\*\*Bệnh viện Trung ương Quân Đội 108

## 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. Theo thống kê tại Viện Tim mạch Việt Nam, trong vòng 5 năm (1991 - 1995) có 82 bệnh nhân nhập viện vì NMCT [1] thì chỉ trong năm 2010 đã có 302 trường hợp được chẩn đoán NMCT [12].

Những tiến bộ mới trong điều trị nhồi máu cơ tim, nhất là can thiệp động mạch vành qua da thì đầu cùng sự ra đời của nhiều thuốc điều trị mới đã cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh. Tuy vậy, 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. Đây thực sự là một thách thức đối với các nhà Tim mạch học. 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 rất khó khăn ở nhiều vùng trên thế giới do chỉ định còn hạn chế hoặc vấn đề người hiến tim.

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 gần đây cho thấy các tế bào cơ tim có thể tái sinh [3], [14]. 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 [13], [20], [4].

Tại Việt Nam, năm 2007, 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 đề tài đã bước đầu cho thấy tính khả thi và hiệu quả của phương pháp này. Tuy nhiên, số lượng BN còn hạn chế (6 BN) nên đề tài mới chỉ có thể có những kết luận sơ bộ ban đầu. Trên những cơ sở lý luận và thực tiễn đó, Viện Tim mạch Việt Nam đã tiến hành nghiên cứu và triển khai ứng dụng phương pháp cấy ghép tế bào gốc qua đường ống thông để điều trị cho

các bệnh nhân suy tim sau NMCT. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu chính là:

**“Đánh giá tính khả thi và kết quả điều trị suy tim ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim được cấy ghép tế bào gốc tự thân”**

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu là 90 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 01/2011 đến tháng 01/2014. 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 nhồi máu cơ tim cấp: theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế giới.
- Động mạch thủ phạm gây ra nhồi máu cơ tim cấp 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, bệnh nhân 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 < 9mg%).
- 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 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, chụp cộng hưởng từ (MRI) và

chụp buồng thất trái đánh giá chức năng thất trái trước và sau 1 năm.

**Cụ thể kỹ thuật tách chiết, bảo quản, vận chuyển và cấy ghép tế bào gốc tự thân qua đường tiêm động mạch vành xin trình bày 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 tủy sống để tiến hành chọc hút tủy xương tại vị trí cánh chậu sau trên hai bên để lấy hỗn hợp tế bào tuỷ xương. Quá trình này được thực hiện tại phòng mổ vô khuẩn tại Bệnh viện Bạch Mai, với các chuyên gia Gây mê và được các chuyên gia Huyết học lấy 250 ml dịch tủy xương không chọn lọc. 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  $150 \times 10^6$  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 động mạch vành.
- Tại Khu điều trị kỹ thuật cao - Viện Tim mạch, hỗn hợp này được truyền trở lại động mạch vành của người bệnh qua đường ống thông. Chúng tôi sử dụng loại ống thông có bóng chặn ở đầu tận (“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 nóng nong 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**

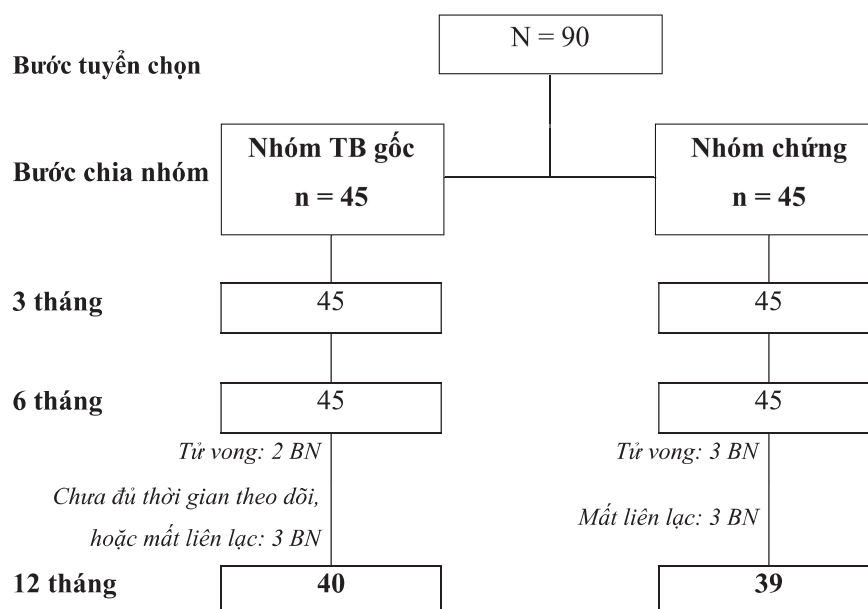
- Tỷ lệ thành công, thất bại, biến chứng liên quan đến thủ thuật.
- Tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch chính (tử vong, suy tim, nhập viện).
- Các thông số lâm sàng cơ bản: mức độ suy tim theo đánh giá NYHA
- Siêu âm - Doppler tim: Phân số tổng máu thất trái (EF); rối loạn vận động vùng.
- Cộng hưởng 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, sau một năm.
- Một số thông số xét nghiệm khác: xét nghiệm đánh giá mức suy tim (Pro - BNP).

#### **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 SPSS 19.0.

#### **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Trong thời gian nghiên cứu từ 1/2011 đến hết tháng 01/2014, tổng số có **90 bệnh nhân** 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=45) và nhóm chứng (n=45). 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 3.1. Đặc điểm chung của 2 nhóm bệnh nhân

	Thông số	Nhóm TB gốc (n=45)	Nhóm chứng (n=45)	p
Đặc điểm	Tuổi	53,49 ± 9,58 (34-70)	54,01 ± 7,15 (37-70)	0,77
	Giới (Nam/Nữ)	40/5 (88,9%/11,1%)	41/4 (91,1%/8,9%)	0,37
Yếu tố nguy cơ tim mạch	Tăng huyết áp	19 (42%)	17 (38%)	0,34
	Hút thuốc lá	17 (38%)	20 (44%)	0,27
	Rối loạn lipid máu	15 (33%)	18 (40%)	0,26
	Đái tháo đường	8 (18%)	4 (9%)	0,12
	Béo phì	5 (11%)	4 (9%)	0,37
	Tiền sử gia đình	2 (4%)	5 (11%)	0,13
Đặc điểm LS và CLS	Thời gian khởi phát triệu chứng đến lúc được tái tưới máu ĐMV (giờ)	10,5 ± 6,5	9,8 ± 7,5	0,64
	NYHA	2,25 ± 0,45	2,3 ± 0,51	0,62
	Nhịp tim (chu kỳ/phút)	82 ± 18	80 ± 15	0,56
	HA tâm thu (mmHg)	128 ± 22	120 ± 18	0,06
	HA tâm trương (mmHg)	80 ± 14	81 ± 20	0,78
	Điện tâm đồ có biến đổi đoạn ST-T	44 (98%)	43 (100%)	0,31
	Troponin T (ng/ml)	1,3 ± 1,1	1,1 ± 0,8	0,33
	Pro-BNP (pmol/l)	370,5 ± 110	350,8 ± 90	0,5

**Bảng 3.1 (tiếp theo)**

Thuốc điều trị lúc ra viện	Aspirin	45 (100%)	45 (100%)	> 0,05
	Clopidogrel	45 (100%)	45 (100%)	
	UCMC hoặc chẹn thụ thể AT II	41 (91%)	39 (87%)	
	Chẹn beta giao cảm	23 (51%)	25 (55%)	
	Lợi tiểu	15 (33%)	17 (37%)	
	Statin	45 (100%)	44 (98%)	
Thuốc điều trị tại thời điểm 12 tháng	Aspirin	42 (93%)	41 (91%)	> 0,05
	Clopidogrel	39 (87%)	38 (84%)	
	UCMC hoặc chẹn thụ thể AT II	40 (89%)	40 (89%)	
	Chẹn beta giao cảm	25 (56%)	23 (51%)	
	Lợi tiểu	13 (29%)	11 (24%)	
	Statin	39 (87%)	40 (89%)	

**Kết quả đánh giá chức năng thất trái trước can thiệp trên 2 nhóm bệnh nhân bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh**

**Bảng 3.2. Kết quả đánh giá kích thước và chức năng thất trái trước can thiệp ĐMV trên siêu âm tim**

Siêu âm tim	Nhóm TB gốc	Nhóm chứng	p
Dd (mm)	54,02 ± 9,14	53,15 ± 7,12	0,62
Ds (mm)	39,37 ± 10,74	37,15 ± 6,16	0,23
Vd (ml)	138,12 ± 50,38	130,14 ± 45,15	0,43
Vs (ml)	70,06 ± 30,64	65,15 ± 25,78	0,41
EF (%)	37,17 ± 9,26	39,12 ± 7,25	0,27

**Bảng 3.3. Kết quả đánh giá chức năng thất trái trước can thiệp ĐMV trên chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim**

	Nhóm TB gốc	Nhóm chứng	p
EF % (chụp buồng thất trái)	36,87 ± 11,89	38,67 ± 10,78	0,45
EF % (cộng hưởng từ tim)	35,83 ± 11,54	38,45 ± 9,67	0,25

**Kết quả của phương pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim**

**Kết quả thu gom dịch tủy xương**

Không có bệnh nhân nào xảy ra tai biến liên quan đến gây tê tủy sống. Không có trường hợp nào bị tổn thương thần kinh hay mạch máu, nhiễm khuẩn, đau kéo dài tại nơi lấy dịch tủy xương.

**Kết quả của phương pháp điều trị bằng tế bào gốc về mặt kỹ thuật**

- Thời gian trung bình được cấy ghép tế bào gốc sau khi can thiệp PCI thì đầu là 4,5 ± 1,5 ngày.
- Thời gian trung bình lấy tế bào gốc là: 27 ± 17 phút (20 - 47 phút).
- Thời gian trung bình quy trình tiêm tế bào gốc lại động mạch vành của bệnh nhân là 37 ± 20 phút (25 - 61 phút).

- Thành công về mặt kỹ thuật là: 100% (45/45 BN).
- Không gặp trường hợp tử vong liên quan đến thủ thuật thu gom tế bào gốc hay tiêm tế bào gốc vào động mạch vành.
- Trong quá trình nằm viện, không có bệnh nhân nào tử vong hoặc bị các biến cố tim mạch.

**Các biến cố tim mạch chính xảy ra trong 12 tháng sau can thiệp động mạch vành**

Bảng 3.4. Các biến cố tim mạch chính xảy ra trong 12 tháng ở 2 nhóm BN

Biến cố tim mạch chính	Nhóm TB gốc	Nhóm chứng	p
Tử vong	2 (4,4%)	3 (6,6%)	0,34
Tái NMCT	0 (0%)	1 (2,2%)	0,25
Tái can thiệp ĐMV	1 (2,2%)	2 (4,4%)	0,31
Tái nhập viện do suy tim	2 (4,4%)	5 (11,1%)	0,14
Tái biến mạch não	1 (2,2%)	0 (0%)	0,25
<b>Cộng gộp các biến cố:</b>			
• Tử vong + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV	3 (6,6%)	5 (11,1%)	0,23
• Tử vong + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim	4 (8,8%)	10 (22,2%)	<b>0,046</b>

**Kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được cấy ghép tế bào gốc tự thân**

**Kết quả thay đổi độ NYHA trên lâm sàng ở 2 nhóm bệnh nhân**

Bảng 3.5. Kết quả sự thay đổi độ NYHA trên lâm sàng ở 2 nhóm bệnh nhân

Nhóm tế bào gốc				Nhóm chứng			
Trước can thiệp	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	Trước can thiệp	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
2,25 ± 0,45	2,11 ± 0,34	2,07 ± 0,35	1,90 ± 0,29	2,3 ± 0,51	2,28 ± 0,48	2,20 ± 0,56	2,10 ± 0,34
p = 0,1				p = 0,85			
p = 0,04		p = 0,06		p = 0,19		p = 0,48	
p = 0,0004			p = 0,005			p = 0,03	

**Kết quả thay đổi về chức năng thất trái về cận lâm sàng**

Kết quả thay đổi về pro-BNP ở 2 nhóm bệnh nhân

Bảng 3.6. Kết quả thay đổi về pro-BNP ở 2 nhóm bệnh nhân

Nhóm tế bào gốc				Nhóm chứng			
Trước can thiệp	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	Trước can thiệp	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
370,5 ± 110	360 ± 90	320 ± 76	301 ± 89	350,8 ± 90	345 ± 65	330 ± 54	318 ± 45
p = 0,62		p=0,37		p=0,73			
p = 0,01			p=0,47			p=0,19	
p=0,002				p=0,28		p=0,04	

Kết quả thay đổi chức năng thất trái trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.7. Kết quả thay đổi chức năng thất trái (EF) trên siêu âm tim ở 2 nhóm bệnh nhân

Nhóm tế bào gốc				Nhóm chứng			
Trước can thiệp	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	Trước can thiệp	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
37,17 ± 9,26	39 ± 5,67	40,01 ± 4,05	44,25 ± 5,16	39,12 ± 7,25	40,03 ± 5,62	40,8 ± 5,34	41,28 ± 6,12
p = 0,26		p=0,39		p=0,51			
p = 0,06			p=0,43			p=0,21	
p=0,0004				p=0,02		p=0,15	

Bảng 3.8. Kết quả chức năng thất trái (EF) đo bằng phương pháp chụp buồng thất trái qua đường ống thông

Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng	
Trước can thiệp	Sau 12 tháng	Trước can thiệp	Sau 12 tháng
36,87 ± 11,89	43,28 ± 4,72	38,67 ± 10,78	41,07 ± 5,12
p = 0,002		p=0,17	
p=0,048			



Bảng 3.9. Kết quả thay đổi chức năng thất trái (EF) đo bằng phương pháp chụp cộng hưởng từ tim

Nhóm tế bào gốc		Nhóm chứng	
Trước can thiệp	Sau 12 tháng	Trước can thiệp	Sau 12 tháng
35,83 ± 11,54	43,32 ± 5,01	38,45 ± 9,67	41,01 ± 4,98
p = 0,0002		p = 0,14	

## 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 53,49 ± 9,58, thấp nhất là 34 tuổi và cao tuổi nhất là 70 tuổi. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu BOOST [21] là: 53,4 ± 14,8, thấp hơn so với nghiên cứu BONAMI [16]: 56 ± 12, nghiên cứu FINCELL [5]: 59 ± 10.

Độ tuổi mắc bệnh nhồi máu cơ tim cấp ngày càng trẻ, trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 34 tuổi. Delewi và cộng sự trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu [4], cho thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ 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 lớn tuổi (>55 tuổi).

Trong nghiên cứu BALANCE [22], thời gian từ khi bệnh nhân được can thiệp ĐMV qua da thì đầu tới khi ghép tế bào gốc là 7 ± 2 ngày, trong nghiên cứu của BOOST [21] thời gian này là 6 ngày, còn trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,5 ± 1,5 ngày, bởi theo Sheiban I và cộng sự [19] quá trình viêm liên quan đến nhồi máu cơ tim xảy ra mạnh mẽ trong 4 ngày đầu và do đó không nên cấy ghép tế bào gốc trong khoảng thời gian này.

### Bàn luận về phương pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim

### Về tính an toàn và khả thi của kỹ thuật

- Tất cả các bệnh nhân đều tuân thủ đúng theo các bước trong quy trình kỹ thuật (100%).
- Thành công về mặt kỹ thuật là: 100% (45/45 BN).

Không gặp trường hợp tử vong liên quan đến thủ thuật thu gom tế bào gốc hay cấy ghép tế bào gốc vào động mạch vành.

Tính an toàn của phương pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu: từ năm 2000 với nghiên cứu TOPCARE-AMI [17] trên 20 bệnh nhân được tiêm tế bào gốc thu được kết quả không có biến chứng liên quan đến tiêm tế bào gốc như loạn nhịp thất có huyết khối mới, tắc mạch sau truyền tế bào gốc hoặc tách thành mạch do bơm bóng. Đến năm 2008, Rendon và cộng sự [15] qua phân tích 14 nghiên cứu về cấy ghép tế bào gốc đã cho thấy tính an toàn và khả thi của phương pháp điều trị này. Gần đây nhất, năm 2014, Delewi và cộng sự trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu cũng khẳng định lại lần nữa kết luận này [4].

### Bàn luận về các biến cố tim mạch chính sau 12 tháng

Trong thời gian theo dõi 12 tháng sau can thiệp, có 2 bệnh nhân (2,2%) trong nhóm tế bào gốc và 3 bệnh nhân (6,6%) thuộc nhóm chứng tử vong.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa



các biến cố tim mạch chính trong 12 tháng giữa 2 nhóm bệnh nhân ( $p > 0,05$ ) nhưng khi phân tích cộng gộp các biến cố cho thấy: ở nhóm chứng có tỷ lệ tử vong, tái NMCT, tái can thiệp ĐMV và tái nhập viện do suy tim cao hơn nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân một cách có ý nghĩa thống kê ( $p=0,046$ ).

Trong nghiên cứu REPAIR - AMI [18] theo dõi 1 năm các tác giả nhận thấy tần suất của biến cố tim mạch gồm tử vong 2%, nhập viện vì suy tim 0%, tần suất biến cố chung kết hợp giữa tử vong, nhập viện vì suy tim, tái nhồi máu là 2%.

Trong nghiên cứu TOPCARE - AMI [17] với thời gian theo dõi 1 năm, tỷ lệ biến cố tim mạch ở nhóm được điều trị tế bào gốc sau 1 năm theo dõi lần lượt là tử vong 3%, nhồi máu cơ tim lại 3%, nhập viện vì suy tim 0%.

Đánh giá về tỷ lệ tử vong và biến cố tim mạch chính trong nghiên cứu BALANCE [22] theo dõi 62 bệnh nhân được ghép tế bào gốc trong vòng 60 tháng có 1 trường hợp tử vong.

**Bàn luận về kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp được cấy ghép tế bào gốc tự thân**

#### *Về sự thay đổi độ NYHA trên lâm sàng*

Về tiêu chí đánh giá cải thiện triệu chứng cơ năng NYHA sau can thiệp, trong nghiên cứu của chúng tôi có cải thiện ở thời điểm sau can thiệp 6 tháng và bền vững trong 12 tháng theo dõi sau đó.

Trong nghiên cứu ASTAMI [10], 50 bệnh nhân NMCT trước vách cấp được can thiệp động mạch vành qua da sau 2 tới 12 giờ từ thời điểm có triệu chứng. Trong đó có 4 bệnh nhân có NYHA III, 18 bệnh nhân có NYHA II, được theo dõi trong thời gian 6 tháng sau đó. Kết quả cho thấy nhóm NYHA III giảm xuống còn 1 người, nhóm NYHA II còn 12 người. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu kết luận cho thấy không có sự cải thiện dấu hiệu chức năng ở bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt là do các bệnh nhân của chúng tôi đa số có triệu chứng NYHA trước can thiệp từ độ II trở lên, còn trong nghiên cứu ASTAMI các bệnh nhân có NYHA I: 28 người, NYHA II là 18 người và chỉ có 4 người có triệu chứng NYHA III.

#### *Về kết quả thay đổi pro-BNP*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm sau 12 tháng, có sự cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê chỉ số pro-BNP ở cả 2 nhóm bệnh nhân tuy nhiên không có sự khác nhau giữa 2 nhóm bệnh nhân với  $p=0,28$ .

Nghiên cứu TOPCARE - CHD [2] tiến hành ở 121 bệnh nhân bị suy tim sau nhồi máu cơ tim đã được > 3 tháng. Các bệnh nhân này được ghép tế bào gốc, sau đó và đã được xét nghiệm pro-BNP trước can thiệp và sau đó ở thời điểm 3 tháng và 12 tháng. Trong nghiên cứu này pro-BNP giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) ngay sau 3 tháng được cấy ghép tế bào gốc tự thân.

***Về kết quả thay đổi chức năng thất trái sau cấy ghép tế bào gốc tự thân***

#### *Thay đổi trên siêu âm tim*

Trong nghiên cứu này, tại thời điểm sau 12 tháng có sự cải thiện chức năng thất trái qua đánh giá bằng siêu âm tim ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân ( $p=0,0004$ ). Ngược lại, ở nhóm chứng sự cải thiện không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Sự cải thiện chức năng thất trái ở nhóm tế bào gốc nhiều hơn nhóm chứng một cách ý nghĩa thống kê ( $p=0,02$ ) với kết quả lần lượt là:  $44,25 \pm 5,16$  và  $41,28 \pm 6,12$ .

Hiện nay, có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự hồi phục phân số tổng máu thất trái ở bệnh nhân ghép tế bào gốc so với chỉ điều trị tái tưới máu.

Nghiên cứu REPAIR - AMI [18] trên 101 bệnh nhân được ghép tế bào gốc, thử nghiệm cho thấy có sự cải thiện chức năng thất trái tuy ít nhưng có ý nghĩa sau 4 và 12 tháng điều trị tế bào gốc.

Nghiên cứu BALANCE [22] trên 62 bệnh

nhân đã cho kết quả tăng EF khoảng 7% so với trước điều trị sau 1 năm theo dõi.

*Thay đổi trên chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm sau 12 tháng có sự cải thiện chức năng thất trái qua đánh giá bằng phương pháp chụp buồng thất trái qua đường ống thông ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân ( $p=0,002$ ). Ngược lại, ở nhóm chứng sự cải thiện không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Sự cải thiện chức năng thất trái ở nhóm tế bào gốc nhiều hơn nhóm chứng một cách ý nghĩa thống kê ( $p=0,048$ ).

Chúng tôi cũng thu được kết quả tương tự với phương pháp đánh giá bằng chụp cộng hưởng từ.

Hiện nay, trên thế giới đã có hàng nghìn bệnh nhân được điều trị tế bào gốc trong các thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá sự an toàn và hiệu quả điều trị. Đã có nhiều nghiên cứu cho thấy cấy ghép tế bào gốc có lợi ích về hồi phục phân số tổng máu của thất trái tốt hơn so với chỉ điều trị tái tưới máu. Abdel - Latif và cộng sự [9] phân tích tổng hợp 18 nghiên cứu trong đó có 12 nghiên cứu là ngẫu nhiên cho thấy ở nhóm bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân giúp cải thiện phân suất tổng máu trung bình là 3,66% so với nhóm chứng, giảm 5,49% kích thước ổ nhồi máu và giảm thể tích cuối tâm thu.

Những nghiên cứu có cải thiện phân số tổng máu thất trái, cải thiện việc tái cấu trúc thất trái là những nghiên cứu REPAIR - AMI [18], lợi ích có được lại thấy ở trên những bệnh nhân có phân số tổng máu thấp. Nghiên cứu REGENT [11] đã chỉ ra lợi ích tăng EF ở những bệnh nhân NMCT có EF trung bình < 37%. Tương tự như vậy, nghiên cứu TOPCARE - AMI [17] cũng cho thấy sự cải thiện EF cũng như giảm kích thước ổ nhồi máu. Trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu được công bố vào tháng 4 năm 2014 của Delewi và cộng sự [4], cũng cho thấy kết quả cải thiện chức năng thất trái ở bệnh nhân được cấy ghép tế bào gốc tự thân, đặc

biệt với những bệnh nhân trẻ tuổi (<55 tuổi) và những bệnh nhân có chức năng thất trái giảm nặng (EF < 40%) lại có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm còn lại.

Tuy nhiên, có một số nghiên cứu cho thấy không có sự cải thiện phân số tổng máu có ý nghĩa. Nghiên cứu của Janssens và cộng sự [7] cho thấy sự giảm có ý nghĩa kích thước vùng nhồi máu nhưng lại không có sự cải thiện phân số tổng máu. Nghiên cứu ASTAMI [10], HEBE [6] không cho thấy có cải thiện EF. Nghiên cứu LEUVEN-AMI của Janssens và cộng sự [8] thực hiện trên 67 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được cấy ghép tế bào gốc tự thân cũng không cho thấy cải thiện có ý nghĩa phân số tổng máu sau 4 tháng theo dõi.

Các kết quả nghiên cứu có kết quả gần như khác nhau có thể là do thiết kế nghiên cứu khác nhau, đối tượng nghiên cứu được chọn khác nhau, nhóm bệnh nhân được chọn, số lượng tế bào được tiêm, loại tế bào được dùng, thời gian tiến hành tiêm tế bào gốc sau NMCT cấp, cũng như phương pháp đánh giá kết quả hay mục đích của nghiên cứu.

Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho thấy sự an toàn và khả thi của phương pháp điều trị tế bào gốc như điều trị bổ sung sau khi được can thiệp tái tưới máu thì đầu ở bệnh nhân NMCT.

## KẾT LUẬN

- Phương pháp tách chiết, vận chuyển, bảo quản và cấy ghép tế bào gốc tự thân từ tủy xương trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim là *khả thi, an toàn và có hiệu quả*.
- 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, thể hiện qua sự cải thiện phân độ NYHA, proBNP và phân số tổng máu (EF) đo trên siêu âm tim, chụp buồng thất trái và cộng hưởng từ tim với  $p<0,05$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Bạch Yến, Trần Văn Đồng, Phạm Quốc Khánh và cộng sự** (1996), “Tình hình bệnh mạch vành qua 130 trường hợp nằm viện tại Viện Tim mạch trong 5 năm (1/91 - 10/95)”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, tr 1 - 5.
2. **Assmus B, et al** (2007), “Transcoronary transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: Results of the TOPCARE-CHD registry”, *Circulation*, 1234.
3. **Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al** (2001), “Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction”, *N Engl J Med*; 344:1750-7.
4. **Delewi RI, 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
5. **Huikuri HV1, Kervinen K, Niemelä M, et al** (2008), “Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction”, *Eur Heart J* (22), 2723-32
6. **Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al** (2011), “Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial”, *Eur Heart J*; 32: 1736-1747
7. **Jassens S, et al** (2006), “Autologous bone marrow -derived stem cells transfer in patient with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial”, *Lancet* , 113-121.
8. **Janssens S, Dubois C, Bogaert J, 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. **Latif A, et al** (2007), “Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis”, *Arch Intern Med*, 989-97.
10. **Lunde K, et al** (2007), “Exercise capacity and quality of life after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: Results from the autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction (ASTAMI) randomized controlled trial”, *Am Heart J* , (154), e1-8.
11. **Min JY, Sullivan MF, Yang Y, et al** (2002), “Significant improvement of heart function by cotransplantation of human mesenchymal stem cells and fetal cardiomyocytes in postinfarcted pigs”, *Ann Thorac Surg*; 74:1568-75.
12. **Nguyen HL, Ha DA, Phan DT, et al** (2014), “Sex differences in clinical characteristics, hospital management practices, and in-hospital outcomes in patients hospitalized in a vietnamese hospital with a first acute myocardial infarction”, *PloS One*, 9 (4)
13. **Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al** (2001), “Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium”, *Nature*; 410:701-5.
14. **Quyyumi AA, et al.** (2011), “CD34+ cell infusion after ST-elevation myocardial infarction is associated with improved perfusion and is dose dependent”, *American Heart Journal*; 161 (1):98-105.
15. **Rendon E, et al** (2008), “Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review”, *European Heart Journal* , 1807-1818.

16. **Roncalli J, et al.** (2011), “Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial”, *European Heart Journal*;32(14):1748-57.
17. **Schachinger V, Assmus B, et al** (2004), “Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI trial”, *JACC*, (44), 1690-1699.
18. **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.
19. **Sheiban I, et al** (2001), “Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction”, *J Am Coll Cardiol*, (38), 464-71.
20. **Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al** (2003), “Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration”, *Lancet*; 361:45-46.
21. **Wolert KC, et al** (2004), “Intracoronary autologous bonemarrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST trial”, *Lancet*, (364), 141-148.
22. **Yousef M, et al** (2009), “The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction”, *J Am Coll Cardiol*, (53), 2262-2269.