

Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân

Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt

Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Tổng quan: Bệnh mạch vành đang là nguyên nhân gây tử vong và tàn phế hàng đầu trên toàn thế giới. Liệu pháp điều trị tế bào gốc là biện pháp điều trị đầy hứa hẹn do giải quyết được vấn đề máu chót trong thay thế và sửa chữa tế bào cơ tim bị tổn thương sau NMCT.

Mục tiêu nghiên cứu: Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Từ 01/2011 đến 09/2019, tại Viện Tim mạch Việt Nam, có 134 BN bị suy tim sau NMCT, được tái tưới máu ĐMV thành công bằng can thiệp qua da trong vòng 5 ngày đầu, chức năng tâm thu thất trái giảm (EF Simpson trên siêu âm tim $\leq 50\%$) được tuyển chọn vào nghiên cứu và chia làm 2 nhóm: nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương ($n=67$) và nhóm chứng ($n=67$). Các biến cố xảy ra trong thời gian nằm viện và trong suốt thời gian 12 tháng sau đó được ghi nhận, bao gồm: biến cố tử vong (do tim mạch, không do tim mạch và tử vong không xác định); biến cố liên quan đến tái NMCT, tái can thiệp ĐMV và biến cố tái nhập viện do suy tim. Các yếu tố liên quan đến các biến cố tim mạch

trong 12 tháng theo dõi. Nghiên cứu tiến cứu, có nhóm đối chứng.

Kết quả: Trong 12 tháng theo dõi và ghi nhận các biến cố xảy ra, có 16 BN tử vong (26,23%): nhóm tế bào gốc 6 BN và nhóm chứng 10 BN. Trong đó, chỉ có biến cố tái nhập viện do suy tim và biến cố gộp là có sự khác biệt, gặp ít hơn ở nhóm tế bào gốc so với nhóm chứng (cụ thể 6,56% so với 19,67%, $p=0,03$ và 13,11% so với 27,87%, $p=0,02$).

Qua 12 tháng theo dõi, ở nhóm được điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân, những bệnh nhân dưới 50 và phân suất tống máu thất trái ban đầu dưới 40% có sự cải thiện phân suất tống máu thất trái rõ rệt hơn, lần lượt là OR: 10,03 (1,89-53,19), $p=0,01$ và 9,78 (1,48-64,72), $p=0,02$. Bệnh nhân mắc đái tháo đường và hút thuốc lá có nguy cơ tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê với OR lần lượt là: 28,13 (1,71 – 462,17), $p=0,02$ và 28,16 (1,48 – 535,63), $p=0,03$.

Kết luận: Qua 12 tháng theo dõi, ở nhóm được điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân, những bệnh nhân dưới 50 và phân suất tống máu thất trái ban đầu dưới 40% có sự cải thiện phân suất tống máu thất trái rõ rệt hơn. Bệnh nhân mắc đái tháo đường và hút thuốc lá có nguy cơ tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: Nhồi máu cơ tim, suy tim, tế bào gốc tủy xương, biến cố.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạch vành đang là nguyên nhân gây tử vong và tàn phế hàng đầu [1], chiếm khoảng 16% tổng số các ca tử vong trên toàn thế giới.

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 nhiên, các phương pháp điều trị nêu trên không giải quyết được vấn đề cốt lõi là loại bỏ sẹo cơ tim và thay thế tế bào cơ tim chết bằng tế bào có chức năng. Chính vì 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.

Liệu pháp điều trị tế bào gốc đã được ứng dụng hơn 20 năm nay và là biện pháp đầy hứa hẹn do giải quyết được vấn đề mấu chốt trong thay thế và sửa chữa tế bào cơ tim bị tổn thương sau NMCT.

Tuy nhiên, các nghiên cứu về ứng dụng tế bào gốc trong điều trị suy tim sau NMCT vẫn còn chưa cho kết quả thống nhất do có sự khác biệt về lựa chọn bệnh nhân, thời điểm sử dụng tế bào gốc, đường đưa tế bào gốc vào cơ tim, loại tế bào gốc, ... Chính vì vậy, việc tìm ra những yếu tố liên quan đến sự cải thiện về kết cục lâm sàng của liệu pháp này là rất quan trọng nhằm mang lại hiệu quả điều trị tối ưu. Với mục đích này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu:

“Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 134 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 01/01/2011 đến 31/09/2019 Các bệnh nhân đều được điều trị Nội khoa tối ưu sau can thiệp mạch vành.

Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm điều trị tế bào gốc (n=67) và nhóm chứng (n=67).

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Nhập viện với chẩn đoán NMCT cấp: theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế giới.

- Động mạch thủ phạm gây ra NMCT là động mạch liên thất trước đoạn I hoặc II.

- Được điều trị nội khoa và can thiệp động mạch vành thủ phạm theo quy trình thường quy (nong và đặt stent) ngay thì đầu thành công và dòng chảy từ TIMI II trở lên.

- Sau khi can thiệp từ 3 - 5 ngày, BN được khảo sát lại siêu âm tim đánh giá chức năng tim mà chức năng thất trái vẫn bị giảm (với EF đo theo phương pháp Simpson trên siêu âm tim trong khoảng 20 - 50%).

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có biến chứng cơ học do NMCT.

- Đã từng bị NMCT cấp trước đó.

- Những bệnh nhân không thể thực hiện theo dõi tiếp theo.

- Chức năng tim EF < 20% hoặc > 50%.

- Sốc tim hoặc NYHA IV trước khi được lựa chọn.

- Không tuân thủ điều trị chuẩn sau đó.

- Kèm theo tổn thương đáng kể động mạch vành phải và/hoặc động mạch mũ (hẹp > 75% hoặc tắc mạn tính) hoặc tổn thương đoạn III động mạch liên thất trước hoặc có tổn thương thân chung (hẹp > 50%).

- Thiếu máu nặng (hemoglobin < 90 g/l).

- Có các bệnh lý mạn tính khác kèm theo (bệnh gan, thận, hô hấp, ung thư,...).

- Có bệnh van tim nặng kèm theo.
- Tuổi > 70.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu 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.
- Ghi nhận các biến cố xảy ra trong thời gian nằm viện và trong suốt thời gian 12 tháng sau đó. Bao gồm: Biến cố tử vong (do tim mạch, không do tim mạch và tử vong không xác định). Biến cố liên quan đến tái NMCT, tái can thiệp ĐMV. Biến

cố tái nhập viện do suy tim.

Các thông số nghiên cứu

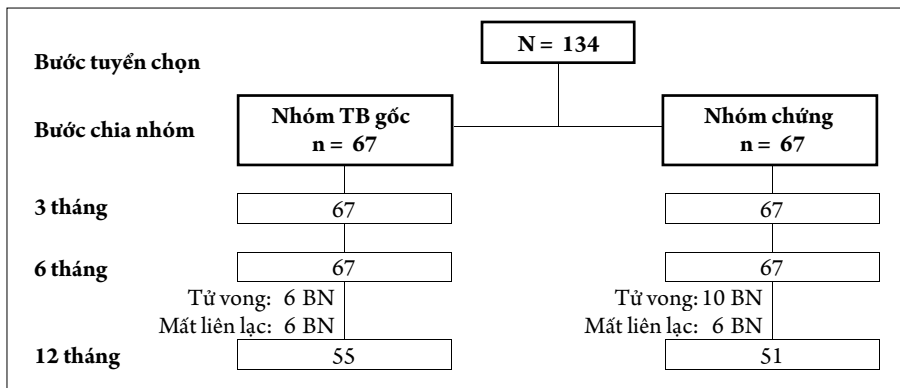
- Các thông số lâm sàng cơ bản: Mức độ suy tim theo đánh giá NYHA, tình trạng đau ngực.
- Đánh giá hình thái thất trái và phân suất tống máu thất trái (EF) trên siêu âm – Doppler tim, cộng hưởng từ (MRI) và chụp buồng thất trái qua đường ống thông.
- Các biến cố xảy ra trong thời gian nằm viện và trong suốt thời gian 12 tháng sau đó, bao gồm: Biến cố tử vong (do tim mạch, không do tim mạch và tử vong không xác định). Biến cố liên quan đến tái NMCT, tái can thiệp ĐMV. Biến cố tái nhập viện do suy tim.
- Các yếu tố liên quan đến các biến cố tim mạch trong 12 tháng theo dõi.

Phương pháp xử lý số liệu

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

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/2011 đến hết tháng 09/2019, tổng số có 134 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ và được tuyển chọn vào nghiên cứu, chia làm 2 nhóm: Nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân (n=67) và nhóm chứng (n=67). Qua thời gian theo dõi là 12 tháng, số lượng bệnh nhân thay đổi từng nhóm được thể hiện qua sơ đồ sau:



Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung về lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc (n=67)	Nhóm chứng (n=67)	P
Tuổi	52,70 ± 11,55 (29-70)	56,04 ± 8,41 (35-69)	0,06
Giới nam/nữ	86,6%/13,4%	73,1%/26,9%	0,06
Tiền sử			
Tăng huyết áp	27 (40,3%)	33 (49,3%)	0,30
Đái tháo đường	16 (23,9%)	13 (19,4%)	0,53
Rối loạn lipid máu	8 (11,9%)	17 (25,4%)	0,046
Tai biến mạch não	2 (3,0%)	5 (7,5%)	0,24
Rối loạn nhịp tim	4 (6%)	4 (6%)	1,00
Hút thuốc lá			
<i>Không hút</i>	46 (68,7%)	38 (56,7%)	
<i>Từng hút hoặc Đang hút</i>	21 (31,3%)	29 (43,4%)	0,15
Khám bệnh:			
Đau ngực điển hình	60 (89,6%)	62 (92,5%)	0,55
BMI (kg/m ²)	21,91 ± 1,30	22,09 ± 2,51	0,90
Tần số tim (lần/phút)	85,52 ± 17,89	90,76 ± 16,25	0,11
Huyết áp tâm thu (mmHg)	125,89 ± 19,60	123,28 ± 23,28	0,51
Huyết áp tâm trương (mmHg)	78,93 ± 12,62	74,63 ± 13,06	0,07
Độ NYHA			
1	0 (0%)	0 (0%)	0,81
2	56 (83,6%)	54 (80,6%)	
3	10 (14,9%)	11 (16,4%)	
4	1 (1,5%)	2 (3,0%)	
Thuốc điều trị khi ra viện:			
Aspirin	65 (97,0%)	67 (100%)	
Clopidogrel hoặc Ticagrelor	67 (100%)	65 (97,0%)	
ỨCMC/ỨCT	53 (80,10%)	52 (77,6%)	
Chẹn kênh calci	15 (22,39%)	13 (19,40%)	
Chẹn beta giao cảm	49 (73,13%)	47 (70,15%)	p>0,05
Lợi tiểu kháng aldosteron	15 (22,39%)	15 (22,39%)	
Statin	65 (97,0%)	67 (100%)	
Thuốc ức chế bơm proton	52 (77,61%)	50 (74,63%)	
Một trong các thuốc cải thiện triệu chứng (<i>nhóm Nitrat tác dụng kéo dài, Ivabradine, Nicorandil, Trimetazidine</i>)	55 (82,09%)	56 (83,58%)	

Nhận xét: Ngoại trừ rối loạn lipid máu ở nhóm chứng cao hơn nhóm tế bào gốc thì các thông số lâm sàng giữa 2 nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2. Đặc điểm chung về cận lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc	Nhóm chứng	p
Hoá sinh máu:			
Troponin T (ng/mL)	527,01 ± 125,56	550,02 ± 256,42	p > 0,05
Pro BNP (pmol/L)	524,18 ± 620,74	566,20 ± 886,89	
Điện tâm đồ:			
Đoạn ST chênh lên	60 (89,55%)	59 (88,06%)	p > 0,05
Đoạn ST không chênh	7 (10,05%)	8 (11,94%)	
EF % (siêu âm tim)	40,27 ± 6,41	41,70 ± 6,85	p > 0,05
EF % (chụp buồng thất trái)	39,70 ± 7,16	41,33 ± 5,84	
EF % (cộng hưởng từ tim)	40,21 ± 11,60	42,37 ± 5,84	

Kết quả theo dõi sau 12 tháng nghiên cứu

Bảng 3. Thay đổi về chỉ số EF Simpson trên siêu âm tim ở 2 nhóm nghiên cứu (đơn vị: %)

Nhóm tế bào gốc				Nhóm chứng			
Lúc ra viện	3 tháng	6 tháng	12 tháng	Lúc ra viện	3 tháng	6 tháng	12 tháng
40,27 ± 6,41	42,08 ± 6,58	45,89 ± 8,13	49,64 ± 11,58	41,70 ± 6,85	43,26 ± 6,84	43,59 ± 8,13	44,00 ± 8,41
Δ ₃ : 1,81 ± 4,98				Δ ₃ : 1,13 ± 0,55			
Δ ₆ : 5,55 ± 9,96				Δ ₆ : 1,50 ± 0,79			
Δ ₁₂ : 9,33 ± 14,76				Δ ₁₂ : 1,92 ± 0,99			
p ₃ = 0,33				p ₆ = 0,11			
p ₁₂ = 0,003							

Nhận xét: Nhóm tế bào gốc có sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p = 0,003$).

Bảng 4. Các biến cố tim mạch được ghi nhận trong 12 tháng theo dõi

Đặc điểm	Nhóm tế bào gốc	Nhóm chứng	p
Tử vong do mọi nguyên nhân	6 (9,83%)	10 (16,39%)	0,29 ^a
Tử vong do tim mạch	4 (3 Suy tim, 1 NMCT)	7 (5 Suy tim, 2 NMCT)	
Tử vong không do tim mạch	1 (sốc nhiễm khuẩn do nhiễm trùng đường mật)	2 (1 ung thư phổi, 1 viêm phổi)	
Tử vong không xác định	1 đột tử	1 đột tử	
Tái NMCT	2 (3,28%)	4 (6,56%)	0,68 ^b

Tái can thiệp ĐMV	2 (3,28%)	4 (6,56%)	0,68 ^b
Tổn thương đích	1	1	
Mạch đích	1	1	
Không phải mạch đích		2	
Huyết khối trong stent			
Tái nhập viện do suy tim	4 (6,56%)	12 (19,67%)	0,03^b
Biến cố gộp: Tử vong do mọi nguyên nhân + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim	8 (13,11%)	17 (27,87%)	0,02^a

^aKiểm định Chi bình phương

^bKiểm định Fisher exact

Nhận xét: Tỷ lệ tái nhập viện do suy tim và biến cố gộp ở nhóm tế bào gốc thấp hơn so với nhóm chúng với p<0,05.

Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân
Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Bảng 5. Các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Biến số		Cải thiện EF khi kết thúc nghiên cứu		OR (95%CI)	p
		Có	Không		
Tuổi	≤ 50	10 (71,4%)	16 (34%)	4,84 (1,31 – 17,90)	0,01
	> 50	4 (28,6%)	31 (66%)		
EF ban đầu (%)	≤ 40	11 (78,6%)	22 (46,8%)	4,17 (1,03 – 16,88)	0,04
	> 40	3 (21,4%)	25 (53,2%)		
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	≤ 7	10 (71,4%)	30 (63,8%)	1,42 (0,38 – 5,21)	0,60
	> 7	4 (28,6%)	17 (36,2%)		
Tăng huyết áp	Có	7 (50%)	18 (38,3%)	1,61 (0,49 – 5,36)	0,44
	Không	7 (50%)	29 (61,7%)		
Đái tháo đường	Có	3 (21,4%)	9 (19,1%)	1,15 (0,26 – 5,0)	0,85
	Không	11 (78,6%)	38 (80,9%)		
Hút thuốc lá	Có	6 (42,9%)	16 (34,0%)	1,45 (0,43-4,91)	0,55
	Không	8 (57,1%)	31 (66,0%)		

Bảng 6. Hồi quy Logistic đa biến giữa các yếu tố liên quan đến sự cải thiện phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim khi kết thúc nghiên cứu

Yếu tố liên quan	OR (95%CI)	p
Tuổi ≤ 50	10,03 (1,89 – 53,19)	0,01

EF ban đầu ≤ 40 %	9,78 (1,48 – 64,72)	0,02
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG ≤ 7 ngày	2,75 (0,55 – 13,79)	0,22
Tăng huyết áp	4,51 (0,93 – 21,80)	0,06
Đái tháo đường	1,66 (0,30 – 9,30)	0,57
Hút thuốc lá	3,26 (0,69 – 15,41)	0,14

Nhận xét: Qua phân tích đơn biến và hồi quy đa biến cho thấy tuổi dưới 50 và EF ban đầu dưới 40% là các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ cải thiện EF tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim

Bảng 7. Các yếu tố liên quan đến biến cố tái nhập viện do suy tim

Biến số		Tái nhập viện do suy tim		OR (95%CI)	p
		Có	Không		
Tuổi	≤ 50	1 (25%)	25 (39,7%)	0,51 (0,05 – 5,15)	0,56
	> 50	3 (75%)	38 (60,3%)		
EF ban đầu (%)	≤ 40	3 (75%)	33 (52,4%)	2,73 (0,27 – 27,66)	0,38
	> 40	1 (25%)	30 (47,6%)		
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	≤ 7	2 (50%)	40 (63,5%)	0,58 (0,08 – 4,36)	0,59
	> 7	2 (50%)	23 (36,5%)		
Tăng huyết áp	Có	1 (25%)	26 (41,3%)	0,47 (0,05 – 4,82)	0,52
	Không	3 (75%)	37 (58,7%)		
Đái tháo đường	Có	2 (50%)	14 (22,2%)	3,50 (0,45 – 27,13)	0,21
	Không	2 (50%)	49 (77,8%)		
Hút thuốc lá	Có	2 (50%)	21 (33,3%)	2,0 (0,26 – 15,21)	0,50
	Không	2 (50%)	42 (66,7%)		

Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Bảng 8. Các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Biến số	Tử vong		OR (95%CI)	p
	Có	Không		
Tuổi	≤ 50	1 (16%)	0,29 (0,03 – 2,62)	0,24
	> 50	5 (83,3%)		
EF ban đầu (%)	≤ 40	5 (83,3%)	4,84 (0,53 – 43,88)	0,13
	> 40	1 (16,7%)		
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG (ngày)	≤ 7	3 (50%)	0,56 (0,10 – 3,03)	0,50
	> 7	3 (50%)		
Tăng huyết áp	Có	2 (33,3%)	0,72 (0,12 – 4,24)	0,72
	Không	4 (66,7%)		
Đái tháo đường	Có	5 (83,3%)	22,73 (2,41 – 214,35)	0,000
	Không	1 (16,7%)		
Hút thuốc lá	Có	5 (83,3%)	11,94 (1,30 – 109,58)	0,008
	Không	1 (16,7%)		

Bảng 9. Hồi quy Logistic đa biến giữa các yếu tố liên quan đến biến cố tử vong

Yếu tố liên quan	OR (95%CI)	p
Tuổi ≤ 50	0,11 (0,001 – 12,90)	0,37
EF ban đầu ≤ 40 %	15,30 (0,67 – 352,05)	0,09
Thời gian từ lúc PCI đến tiêm TBG ≤ 7 ngày	0,29 (0,007 – 12,72)	0,52
Tăng huyết áp	0,28 (0,004 – 13,63)	0,49
Đái tháo đường	28,13 (1,71 – 462,17)	0,02
Hút thuốc lá	28,16 (1,48 – 535,63)	0,03

Nhận xét: Qua phân tích hồi quy đa biến và đa biến cho thấy yếu tố nguy cơ đái tháo đường và hút thuốc lá làm gia tăng nguy cơ tử vong hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị tế bào gốc.

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 $52,70 \pm 11,55$, thấp nhất là 29 tuổi và cao tuổi nhất là 70 tuổi. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu BOOST [2]: $53,4 \pm 14,8$, thấp hơn so với nghiên cứu BONAMI [3]: 56 ± 12 , nghiên cứu FINCELL [4]: 59 ± 10 .

Nghiên cứu ghi nhận 40,3% bệnh nhân có tăng huyết áp và 23,5% bệnh nhân có đái đường. Số bệnh nhân có hút thuốc lá là 31,3% và có 11,9% bệnh nhân có rối loạn lipid máu.

Thông số EF trong nghiên cứu này có kết quả gần như tương đồng giữa 3 phương pháp đánh giá. Tuy nhiên, phương pháp chụp cộng hưởng từ có thể cung cấp những hình ảnh đẹp, rõ nét theo giải phẫu cơ tim từ bất kỳ mặt cắt nào. Nhiều nghiên cứu cả trên thực nghiệm cũng như trên người đã cho thấy cộng hưởng từ (MRI) có thể đánh giá chính xác các rối loạn chức năng toàn thể cũng như rối loạn chức năng từng vùng cơ tim. Chính vì vậy cộng hưởng từ được coi như là biện pháp chẩn đoán không xâm lấn có giá trị chính xác nhất để chẩn đoán chức năng thất trái.

Bàn luận một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được sử dụng liệu pháp tế bào gốc tủy xương tự thân

Qua 3 phương pháp đánh giá là siêu âm tim, chụp buồng thất trái và chụp cộng hưởng từ tim, chúng tôi thu được kết quả có sự cải thiện có ý nghĩa của phân suất tống máu ở nhóm được điều trị tế bào gốc.

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. Các nghiên cứu gần đây cho thấy cấy ghép tế bào gốc có lợi ích về hồi phục phân số tống máu của thất trái tốt hơn so với chỉ điều trị tái tưới máu. Abdel-Latif và cộng sự [5] phân tích tổng hợp 18 nghiên cứu trong đó có 12 nghiên cứu là ngẫu nhiên cho thấy cấy ghép tế bào gốc qua da không làm gia tăng biến cố. Cải thiện phân suất tống máu trung bình là 3,66% ở bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc so với nhóm

chứng, giảm 5,49% kích thước ổ nhồi máu và giảm thể tích cuối tâm thu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân trẻ tuổi dưới 50 tuổi và phân suất tống máu EF ban đầu dưới 40% chứng kiến có sự cải thiện EF tốt hơn so với nhóm bệnh nhân còn lại.

Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong kết quả nghiên cứu REPAIR-AMI khi chỉ có bệnh nhân EF ban đầu $\leq 48,9\%$ mới có sự thay đổi EF và giảm các biến cố tim mạch rõ ràng hơn. Nghiên cứu REGENT cũng cho kết quả tương tự có sự cải thiện EF rõ rệt với những bệnh nhân có EF $\leq 37\%$. Các nghiên cứu khác cũng đang khẳng định vai trò của tế bào gốc càng thể hiện rõ ràng hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim mà có diện nhồi máu cơ tim rộng.

Các nghiên cứu đã cho thấy chất lượng và số lượng của tế bào gốc tự thân sẽ giảm dần theo tuổi thọ của bệnh nhân. Delewi và cộng sự trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu [6], cho thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (<55 tuổi) thì sự cải thiện chức năng thất trái (sau khi được cấy ghép tế bào gốc tự thân) tăng đáng kể hơn so với nhóm bệnh nhân nhiều tuổi hơn.

Trước đây, người ta cho rằng các tế bào cơ tim là những tế bào trưởng thành, không còn khả năng phân chia hay biệt hóa, khi đã bị hoại tử thì chỉ còn lại mô xơ sẹo không còn chức năng. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh có tồn tại những tế bào cơ tim gốc tồn tại ngay tại cơ tim, trong một vài hoàn cảnh nhất định có thể tiếp tục phân chia, biệt hóa và trở thành các tế bào cơ tim trưởng thành nhưng với tỷ lệ thay thế cơ tim rất thấp khoảng 1%/năm khi ở độ tuổi 25 và giảm đi hơn nữa là 0,45%/năm khi chúng ta già đi (sau 75 tuổi) [7].

Những bệnh nhân có đa yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá có thể làm giảm hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc do làm ảnh hưởng đến khả

năng biểu hiện của tế bào gốc được đưa vào cũng như phản ứng của tế bào cơ tim nội tại với tế bào gốc ngoại lai.

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.

Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân bị đái tháo đường và hút thuốc lá là 2 yếu tố nguy cơ dẫn đến làm tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch.

Đái tháo đường có thể làm giảm chức năng của các tế bào gốc trung mô. Một thử nghiệm lấy tế bào gốc ở xương ức trong khi phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành ở cả đối tượng BN có bệnh mạch vành và ĐTĐ và BN chỉ có bệnh mạch vành [8]. Các tế bào gốc này được tiêm vào cơ tim của các con chuột thí nghiệm bị bệnh ĐMV. Qua theo dõi cho thấy sự sinh sôi phát triển của dòng tế bào gốc trung mô ở người vừa có bệnh mạch vành và ĐTĐ kém hơn so với dòng tế bào gốc lấy từ người chỉ bị bệnh ĐMV. Sau 4 tuần theo dõi thì lô chuột được tiêm tế

bào gốc lấy từ nguồn người bệnh chỉ bị bệnh ĐMV mới có sự cải thiện chức năng tim, còn nhóm kia không có sự cải thiện. Qua thí nghiệm có thể đề ra giả thuyết rằng nguồn tế bào gốc trung mô ở bệnh nhân ĐTĐ bị suy giảm chức năng.

Về ảnh hưởng của thuốc lá đã được nghiên cứu trong phân nhóm của nghiên cứu BONAMI [9] trên 54 BN hút thuốc lá và 47 BN không hút thuốc lá được tiêm tế bào gốc tự thân tủy xương. Các BN sau khi được tái thông ĐMV cho thấy ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc lá có tỷ lệ tế bào tiến thân nội mô trong máu và trong tủy xương giảm hơn rõ rệt so với nhóm không hút thuốc lá. Qua theo dõi cho thấy ở nhóm có tỷ lệ nguồn tế bào gốc này giảm tỷ lệ thuận với chức năng tim không có sự cải thiện.

KẾT LUẬN

Qua 12 tháng theo dõi, ở nhóm được điều trị tế bào gốc tủy xương tự thân, những bệnh nhân dưới 50 và phân suất tổng máu thất trái ban đầu dưới 40% có sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái rõ rệt hơn. Bệnh nhân mắc đái tháo đường và hút thuốc lá có nguy cơ tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê.

ABSTRACT

Background: Ischemic heart disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The stem cell based approaches as a potential promise of regeneration which allow the replacement of non-functional cardiomyocytes and scar tissue with new fully functional cells.

Aims: To analyze some factors contributing to the outcomes of stem cell therapy in patients with acute myocardial infarction.

Methods: From 01/2011 to 09/2019, in Vietnam Heart Institute, a total of 134 acute AMI patients, who had primary percutaneous coronary intervention (PCI), were screened by echocardiography during first 5 days after primary PCI. Patients with LVEF (measured by Simpson method on echocardiography less than 50%) were recruited to either a control group (n=67) or a BMC group (n=67).

At 12 months, the combined endpoint death, recurrence of MI and rehospitalization for heart failure were recorded. Some factors contributing to the outcomes were investigated. A prospective study, controlled intervention, analyses were per protocol.

Results: During the 12 months following the procedure, there were 16 cases of death (26,23%) includes 6 cases in stem cell group and 10 patients in control group. The rehospitalization for heart failure and the cumulative endpoint was significant reduced in the BMC group.

Age below 50 and initial EF under 40% remained a significant predictor of a favourable for outcome of improved EF by logistics regression analysis. However, diabetes patients and smoking were associated with a significantly increased risk for mortality after MI.

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
2. 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.
3. Roncalli, J., et al., *Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial*. Eur Heart J, 2011. **32**(14): p. 1748-57.
4. Huikuri, H.V., et al., *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, 2008. **29**(22): p. 2723-32.
5. Abdel-Latif, A., et al., *Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis*. Arch Intern Med, 2007. **167**(10): p. 989-97.
6. Delewi, R., et al., *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, 2014. **35**(15): p. 989-98.
7. Senyo, S.E., et al., *Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes*. Nature, 2013. **493**(7432): p. 433-6.
8. Liu, Y., et al., *Impaired cardioprotective function of transplantation of mesenchymal stem cells from patients with diabetes mellitus to rats with experimentally induced myocardial infarction*. Cardiovasc Diabetol, 2013. **12**: p. 40.
9. Lamirault, G., et al., *Difference in mobilization of progenitor cells after myocardial infarction in smoking versus non-smoking patients: insights from the BONAMI trial*. Stem Cell Res Ther, 2013. **4**(6): p. 152.