

Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim

Nguyễn Lâm Việt¹, Đỗ Doãn Lợi¹, Nguyễn Thị Bạch Yến¹, Phạm Mạnh Hùng¹, Lý Tuấn Khải², Nguyễn Quốc Anh¹, Nguyễn Ngọc Quang¹, Đinh Huỳnh Linh¹, Phan Tuấn Đạt¹, Trần Bá Hiếu¹

¹Viện Tim mạch Việt Nam

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Ngày nay, mặc dù đã có những tiến bộ mới trong điều trị nhồi máu cơ tim (NMCT), nhưng vẫn có khoảng 10-15% số bệnh nhân (BN) NMCT cấp dù được điều trị, can thiệp động mạch vành (ĐMV) tích cực vẫn bị suy thất trái nặng. Điều trị tế bào gốc đang là một sự lựa chọn có hiệu quả cho những BN này. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng, chức năng thất trái ở BN suy tim sau NMCT được cấy ghép tế bào gốc tủy xương tự thân.

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1.2011 đến tháng 6.2014, tại Viện Tim mạch Việt Nam, trên 100 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 hoặc cộng hưởng từ tim < 50%) được chia làm 2 nhóm: nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương (n=50) và nhóm chứng (n=50). Đây là một nghiên cứu tiến cứu, can thiệp có đối chứng, theo dõi trong vòng 12 tháng theo quy trình.

Kết quả cho thấy, thành công về mặt kỹ thuật là 100% (50/50 BN). Sau 12 tháng theo dõi, khi *cộng gộp các biến cố*: tử vong, tái NMCT, tái can thiệp ĐMV và tái nhập viện do suy tim ở nhóm BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân (12%) thấp hơn nhóm chứng (26%) một cách có ý nghĩa thống kê ($p=0,041$). Tại thời điểm sau 12 tháng, có sự cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê *phân độ NYHA* (phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York) trên lâm sàng và *pro-BNP* ở cả 2 nhóm BN. Trong đó, ở nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân có sự cải thiện phân độ NYHA nhiều hơn so với nhóm chứng ($p=0,006$). Tại thời điểm sau 12 tháng, có *sự cải thiện chức năng thất trái* qua đánh giá bằng siêu âm tim (từ $36,19\pm 9,3$ thành $43,83\pm 4,01$), chụp buồng thất trái (từ $36,89\pm 11,72$ thành $43,97\pm 4,74$) và cộng hưởng từ tim (từ $35,89\pm 11,74$ thành $44,32\pm 4,39$) ở nhóm BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân ($p<0,05$). 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 có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). 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 NMCT là *khả thi, an toàn và có hiệu quả*.

Từ khóa: nhồi máu cơ tim, suy tim, tế bào gốc tủy xương.

Chỉ số phân loại 3.2

Đặt vấn đề

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 [6]. Những tiến bộ mới trong điều trị NMCT, nhất là can thiệp ĐMV qua da thì đầu cùng sự ra đời của nhiều thuốc điều trị mới đã cải thiện đáng kể

tiền 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. Điều trị tế bào gốc đang là một sự lựa chọn có hiệu quả cho nhóm BN này. Một số phát hiện gần đây cho thấy, các tế bào cơ tim có thể tái sinh [7]. 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 [2].

BONE MARROW-DERIVED STEM CELL THERAPY IN HEART FAILURE PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Summary

Despite continuous advancements in treating acute myocardial infarction (AMI), the incidence of heart failure after AMI is still around 10-15%. Intracoronary infusion of bone marrow-derived stem/progenitor cells (BMC) has emerged as a novel approach to regenerate injured cardiac myocytes. The study objective is to evaluate the short-term effectiveness of BMC therapy in acute phase after AMI on global left ventricular (LV) function. The study was conducted from January 2011 to June 2014, in Vietnam Heart Institute on 100 acute AMI patients who had primary percutaneous coronary intervention (PCI) and were screened by echocardiography during first 5 days after primary PCI. Patients with LV function (measured by the Simpson method on echocardiography or magnetic resonance imaging (MRI)) less than 50% were recruited to either the control group (n=50) or the BMC group (n=50). Patients were monitored for 12 months.

The results showed that, after 12 months, the incidence of the prespecified combined clinical end point of death, recurrence of myocardial infarction, and coronary revascularization, rehospitalization for heart failure was significantly lower in the BMC group (12%) than in the control group (26%) - $p=0.041$. The improvement in NYHA classification and pro-BNP was statistically significant in both the groups ($p<0.05$). The absolute improvement in LVEF was significantly greater in the BMC group than in the control group ($p<0.05$). In conclusion, intracoronary infusion of bone marrow-derived stem cells is feasible and effective in treating patients with heart failure after acute myocardial infarction.

Keywords: bone marrow-derived stem cell, heart failure, myocardial infarction.

Classification number 3.2

Tại Việt Nam, năm 2007, đề tài nhánh thuộc đề tài cấp nhà nước KC04/06-10: “Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tự thân từ tủy xương trong điều trị suy tim sau NMCT” do GS.TS Nguyễn Lân Việt làm chủ nhiệm đã bước đầu cho thấy tính khả thi và hiệu quả của phương pháp này. Tuy nhiên, do số lượng BN còn hạn chế (6 BN), thời gian theo dõi ngắn nên đề tài mới chỉ có thể có những kết luận sơ bộ ban đầu.

Với mục tiêu thực hiện trên nhiều BN hơn và thời gian theo dõi lâu hơn, nhằm đưa ra được các kết luận đáng tin cậy của phương pháp điều trị mới này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *đánh giá kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng, chức năng thất trái ở BN suy tim sau NMCT được cấy ghép tế bào gốc tủy xương tự thân.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 100 BN bị suy tim sau NMCT, được tái tưới máu mạch vành thành công bằng can thiệp ĐMV qua da trong vòng 5 ngày đầu tiên sau NMCT, từ tháng 1.2011 đến tháng 6.2014. Các BN đều được điều trị nội khoa tối ưu sau can thiệp mạch vành. Các BN 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 BN

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

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

- Được điều trị nội khoa và can thiệp ĐMV 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 BN 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 ĐMV 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 BN 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.

- BN 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 ĐMV (động mạch liên thất trước) chi phối vùng NMCT.

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

- Theo trình tự thời gian, BN 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.

Kỹ thuật tách chiết, bảo quản, vận chuyển và cấy ghép tế bào gốc tự thân qua đường tiêm ĐMV: vào thời điểm từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 5 sau khi được can thiệp ĐMV, BN được gây tê tủy sống để tiến hành chọc hút tủy xương tại vị trí cánh chậu sau trên hai bên để lấy 250 ml hỗn hợp tế bào tủy xương. Hỗn dịch này được gửi đến Trung tâm Huyết học truyền máu của Bệnh viện 108 tách lọc làm vừa đủ 10 ml dịch có chứa khoảng 15×10^6 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 ĐMV. Tại Khu điều trị kỹ thuật cao - Viện Tim mạch Việt Nam, hỗn hợp này được truyền trở lại ĐMV

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 lòng của quả bóng nóng nối 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).

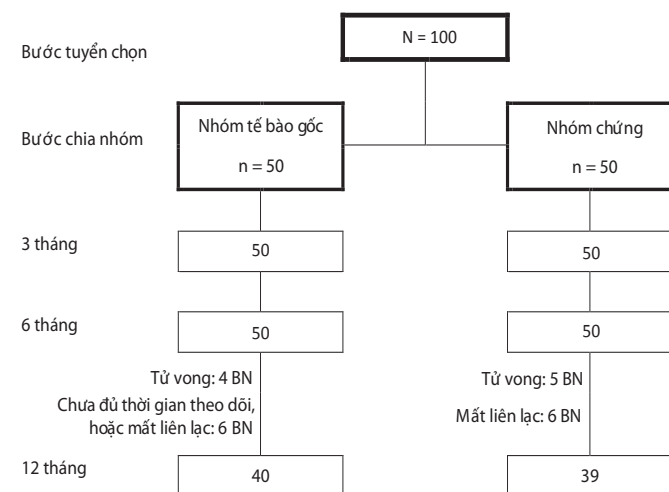
Các tiêu chí đánh giá: 1) Thành công về kỹ thuật: các quy trình tách chiết, vận chuyển, bảo quản và cấy ghép tế bào gốc tự thân vào ĐMV diễn ra thuận lợi, không xảy ra tai biến; 2) Thành công về kết quả: BN thành công về kỹ thuật và không bị biến chứng nặng trong thời gian nằm viện (tử vong, tái NMCT, phẫu thuật bắc cầu nối chủ - vành cấp cứu); 3) Thành công về lâm sàng: bao gồm thành công về kỹ thuật và thành công về kết quả cùng với sự cải thiện tình trạng suy tim trên lâm sàng (phân độ NYHA), cận lâm sàng (Pro-BNP) và trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (EF đo trên siêu âm tim, chụp buồng tim, chụp cộng hưởng từ tim).

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 từ tháng 1.2011 đến hết tháng 6.2014, 100 BN được lựa chọn nghiên cứu chia làm 2 nhóm: nhóm được cấy ghép tế bào gốc tự thân (n=50) và nhóm chứng (n=50). Qua thời gian theo dõi 12 tháng, số lượng BN thay đổi từng nhóm được thể hiện qua sơ đồ sau:



Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (bảng 1)

Bảng 1: đặc điểm chung của 2 nhóm BN

	Thông số	Nhóm tế bào gốc (n=50)	Nhóm chứng (n=50)	p
Đặc điểm	Tuổi	53,51±9,48 (34-70)	55,25±7,45 (37-70)	0,31
	Giới (Nam/Nữ)	43/7 (83,8%/16,2%)	42/8 (81%/19%)	0,37
Yếu tố nguy cơ tim mạch	Tăng huyết áp	20 (40%)	17 (34%)	0,42
	Hút thuốc lá	17 (34%)	15 (30%)	0,33
	Rối loạn lipid máu	13 (26%)	15 (30%)	0,33
	Đái tháo đường	10 (20%)	5 (10%)	0,09
	Béo phì	3 (6%)	4 (8%)	0,36
	Tiền sử gia đình	2 (4%)	5 (10%)	0,14
Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	Thời gian khởi phát triệu chứng đến lúc được tái tưới máu ĐMV (giờ)	10,5±6,6	9,7±7,5	0,57
	NYHA	2,26±0,45	2,3±0,53	0,68
	Nhịp tim (chu kỳ/phút)	83 ±17	81±18	0,57
	HA tâm thu (mmHg)	128±22	122±18	0,14
	HA tâm trương (mmHg)	80±14	81±20	0,77
	Điện tâm đồ có biến đổi đoạn ST-T	47 (94%)	48 (96%)	0,34
	Troponin T (ng/ml)	1,3±1,2	1,1±0,9	0,34
	Pro-BNP (pmol/l)	580,5±112	570,6±98	0,64
Thuốc điều trị lúc ra viện	Aspirin	50 (100%)	50 (100%)	>0,05
	Clopidogrel	50 (100%)	50 (100%)	
	ÚCMC hoặc chẹn thụ thể AT II	43 (86%)	41 (82%)	
	Chẹn beta giao cảm	27 (54%)	25 (50%)	
	Lợi tiểu	18 (36%)	20 (40%)	
	Statin	50 (100%)	49 (98%)	
Thuốc điều trị tại thời điểm 12 tháng	Aspirin	43 (86%)	42 (84%)	>0,05
	Clopidogrel	39 (78%)	38 (76%)	
	ÚCMC hoặc chẹn thụ thể AT II	40 (80%)	40 (80%)	
	Chẹn beta giao cảm	30 (60%)	32 (64%)	
	Lợi tiểu	20 (40%)	22 (44%)	
	Statin	41 (82%)	43 (86%)	

Kết quả đánh giá chức năng thất trái trước can thiệp trên 2 nhóm BN bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (bảng 2, 3)

Bảng 2: kết quả đánh giá kích thước và chức năng thất trái trước can thiệp ĐMV trên siêu âm tim

Siêu âm tim	Nhóm tế bào gốc	Nhóm chứng	p
Dd (mm)	55,12±9,18	54,23±8,56	0,62
Ds (mm)	39,69±11,63	39,15±6,12	0,77
Vd (ml)	139,22±50,37	135,19±48,18	0,68
Vs (ml)	71,16±31,65	66,15±25,79	0,39
EF (%)	36,19±9,30	38,14±7,29	0,25

Bảng 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 tế bào gốc	Nhóm chứng	p
EF % (chụp buồng thất trái)	36,89±11,72	38,65±10,65	0,43
EF % (chụp cộng hưởng từ tim)	35,89±11,74	38,25±9,74	0,28

Kết quả của phương pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân ở BN suy tim sau NMCT

Kết quả thu gom dịch tủy xương: không có BN 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 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 ĐMV là 37±20 phút (25-61 phút).

- Thành công về mặt kỹ thuật là: 100% (50/50 BN).

- Không gặp trường hợp tử vong liên quan đến thủ thuật thu gom tế bào gốc hay tiêm tế bào gốc vào ĐMV.

- Trong quá trình nằm viện, không có BN nào tử vong hoặc bị các biến cố tim mạch.

Các biến cố tim mạch chính xảy ra trong 12 tháng sau can thiệp ĐMV (bảng 4).

Bảng 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	4 (8%)	5 (10%)	0,34
Tái NMCT	0 (0%)	1 (2%)	0,25
Tái can thiệp ĐMV	1 (2%)	3 (6%)	0,31
Tái nhập viện do suy tim	3 (6%)	6 (10%)	0,14
Tai biến mạch não	1 (2%)	0 (0%)	0,25
Cộng gộp các biến cố:			
❖ Tử vong + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV	5 (10%)	8 (16%)	0,13
❖ Tử vong + Tái NMCT + Tái can thiệp ĐMV + Tái nhập viện do suy tim	6 (12%)	13 (26%)	0,041

Kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thất trái ở BN suy tim sau NMCT cấp được cấy ghép tế bào gốc tự thân (bảng 5-9)

Bảng 5: kết quả sự thay đổi độ NYHA trên lâm sàng ở 2 nhóm BN

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
2,26±0,45	2,11±0,45	2,06±0,31	1,89±0,29	2,31±0,45	2,18±0,37	2,18±0,52	2,05±0,21
p=0,1				p=0,85			
p=0,01				p=0,18			
p=0,00009				p=0,0006			

Bảng 6: kết quả thay đổi về pro-BNP ở 2 nhóm BN

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
580,5±112	550±90	523±92	490±98	570,6±98	561±87	540±69	510±60
p=0,14				p=0,61			
p=0,006				p=0,07			
p=0,0001				p=0,0005			

Bảng 7: kết quả thay đổi chức năng thất trái (EF) trên siêu âm tim ở 2 nhóm BN

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
36,19±9,30	38,25±5,82	40,01±10,01	43,83±4,01	38,14±7,29	40,12±5,71	40,6±5,39	41,12±10,82
p=0,18				p=0,13			
p=0,06				p=0,06			
p=0,00001				p=0,14			

Bảng 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
36,89±11,72	43,97±4,74	38,65±10,65	41,09±5,38
p=0,0002		p=0,16	

Bảng 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
35,89±11,74	44,32±4,39	38,25±9,74	41,02±7,89
p=0,00002		p=0,14	

Bàn luận

Bàn luận về đặc điểm chung của BN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân có độ tuổi trung bình là 53,51±9,48, thấp nhất là 34 tuổi và cao nhất là 70 tuổi. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu BOOST [12] là: 53,4±14,8, thấp hơn so với nghiên cứu BONAMI [8]: 56±12, nghiên cứu FINCELL [4]: 59±10. Độ tuổi mắc bệnh NMCT cấp ngày càng trẻ, trong nghiên cứu của chúng tôi, BN 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 [2] cho thấy, ở nhóm BN 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 BN lớn tuổi (>55 tuổi). Trong nghiên cứu của BOOST [12], thời gian từ khi BN được can thiệp ĐMV qua da thì đầu tới khi ghép tế bào gốc là 6 ngày, còn trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,5±1,5 ngày, bởi theo Sheiban I và cộng sự [11], quá trình viêm liên quan đến NMCT 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 BN suy tim sau NMCT

Về tính an toàn và khả thi của kỹ thuật: tính an toàn của phương pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị suy tim sau NMCT đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu: từ năm 2000, nghiên cứu TOPCARE-AMI [9] trên 20 BN 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. 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 [2].

Về các biến cố tim mạch chính sau 12 tháng: trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các biến cố tim mạch chính trong 12 tháng giữa 2 nhóm BN ($p>0,05$) nhưng khi phân tích cộng gộp các biến cố cho thấy, ở nhóm chúng 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 ($p=0,041$). Trong nghiên cứu REPAIR-AMI [10] 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 [9] 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%, NMCT lại 3%, nhập viện vì suy tim 0%.

Bàn luận về kết quả điều trị suy tim trên lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng thất trái ở BN suy tim sau NMCT 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 [5], 50 BN NMCT trước vách cấp được can thiệp ĐMV qua da sau 2 tới 12 giờ từ thời điểm có triệu chứng, trong đó có 4 BN có NYHA III, 18 BN 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 cho thấy không có sự cải thiện dấu hiệu chức năng ở BN được cấy ghép tế bào gốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt là do các BN của chúng tôi đa số có triệu chứng NYHA trước can thiệp từ độ II trở lên, còn trong nghiên cứu ASTAMI, các BN có NYHA I là 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 BN, tuy nhiên không có sự khác nhau giữa 2 nhóm BN với $p=0,28$. Nghiên cứu TOPCARE-CHD [1] tiến hành ở 121 BN bị suy tim sau NMCT đã được > 3 tháng. Các BN 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: 1) 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 BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân ($p=0,0001$). Ngược lại, ở nhóm chúng 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 có ý nghĩa thống kê ($p=0,04$) với kết quả lần lượt là: $43,83\pm 4,01$ và $41,12\pm 10,82$. Hiện nay, có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự hồi phục phân số tổng máu thất trái ở BN ghép tế bào gốc so với chỉ điều trị tái tưới máu. Nghiên cứu REPAIR-AMI [10] trên 101 BN 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. 2) 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 BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân ($p=0,0002$). Ngược lại, ở nhóm chúng sự cải thiện không có ý nghĩa thống kê ($p=0,16$). Sự cải thiện chức năng thất trái ở nhóm tế bào gốc nhiều hơn nhóm chứng một cách ý nghĩa thống kê ($p=0,01$). 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 BN được điều trị tế bào gốc trong các thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá sự an toàn và hiệu quả điều trị. 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 [10], lợi ích có được lại thấy ở trên những BN có phân số tổng máu thấp. Trong một phân tích tổng quan hệ thống từ kết quả của 16 nghiên cứu được công bố vào tháng 4.2014 của Delewi và cộng sự [2] cũng cho thấy kết quả cải thiện chức năng thất trái ở BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân, đặc biệt với những BN trẻ tuổi (<55 tuổi) và những BN 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 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 [5], HEBE [3] không cho thấy có cải

thiện EF. Nghiên cứu LEUVEN-AMI của Janssens và cộng sự thực hiện trên 67 BN NMCT 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 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 BN 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 BN NMCT.

Kết luận và kiến nghị

- 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 NMCT 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 BN được cấy ghép tế bào gốc tự thân so với nhóm chứng, thể hiện qua sự cải thiện phân độ NYHA, pro-BNP và phân số tổng máu (EF) đo trên siêu âm tim, chụp buồng thất trái và cộng hưởng từ tim với $p < 0,05$.

Kiến nghị: đối với những BN bị NMCT cấp mà động mạch chủ phạm là động mạch liên thất trước, sau khi đã được điều trị tối ưu bằng các phương pháp thường quy như: điều trị nội khoa, nong và đặt stent ĐMV mà chức năng tâm thu thất trái vẫn suy giảm (EF 20-50%) thì nên phối hợp với liệu pháp cấy ghép tế bào gốc tự thân tủy xương.

Tài liệu tham khảo

[1] 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.

[2] Delewi R, Hirsch A, Tijssen J.G et al (2014), "Impact

of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis", *Eur Heart J*, **35**(15), 989-98.

[3] Hirsch A, Nijveldt R, Van der Vleuten P.A 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.

[4] 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.

[5] 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)**, 1-8.

[6] Nguyen H.L, Ha D.A, Phan D.T 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).

[7] Quyyumi A.A 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Wolert K.C et al (2004), "Intracoronary autologous bonemarrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST trial", *Lancet*, **(364)**, 141-148.