

# ĐIỀU TRỊ ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TRONG CA MỔ GHÉP TIM TRÊN NGƯỜI ĐẦU TIÊN TẠI VIỆT NAM

*Kiều Văn Khương\**; *Nguyễn Tiến Bình\*\**; *Hoàng Mạnh An\**  
*Đặng Ngọc Hùng\**; *Đỗ Quyết\**; *Tô Vũ Khương\*\**

## TÓM TẮT

Ngày 17 - 6 - 2010 tại Bệnh viện 103 (Học viện Quân y) đã tiến hành thành công ca mổ ghép tim trên người lần đầu tiên tại Việt Nam. Thành công này là một bước tiến nữa trong quá trình phát triển của nền y học nước ta. Bài nghiên cứu này nêu lên một số nhận xét và kinh nghiệm bước đầu về sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong và sau ghép tim lấy từ người cho tim chết não đầu tiên ở Việt Nam.

\* Từ khóa: Ghép tim; Điều trị ức chế miễn dịch.

## IMMUNO-SUPPRESSIVE THERAPY IN THE FIRST CASE OF HUMAN HEART TRANSPLANTATION IN VIETNAM

### SUMMARY

*The first case of human heart transplantation in Vietnam has been successfully performed on 17<sup>th</sup> June, 2010 in 103 Hospital (Vietnam Military Medicine University). This success is a new step forward in the development of Vietnam's medicine. This report would like to present some remarks and experience on using immunosuppressive agents intra and after transplant from brain-death donor in that first case of human heart transplantation in Vietnam.*

\* *Key words: Heart transplantation; Immunosuppressive therapy.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ca ghép tim trên người đầu tiên do Christiaan Barnard thực hiện tại châu Phi và ca ghép tim đầu tiên ở Mỹ do Norman Shumway ở Trường Đại học Stanford University tiến hành sau đó 1 tháng. Tuy nhiên, thời gian sống sau ghép tim thời kỳ

này chỉ tính bằng ngày, tháng. Từ 1982, với việc sử dụng cyclosporin A, tỷ lệ sống sau mổ đã tăng lên rõ rệt. Sự thành công sau ghép phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, trong đó một yếu tố, không thể thiếu đó là dùng các thuốc ức chế miễn dịch, chống đào thải trong và sau ghép.

---

\* Bệnh viện 103

\*\* Học viện Quân y

Phản biện khoa học: GS. TS. Đỗ Tất Cường

Đối với bệnh nhân (BN) sau ghép, cần phải sử dụng kết hợp các thuốc ức chế

miễn dịch với liều cao khởi đầu để cho cơ thể chấp nhận tạng ghép, giảm nguy cơ thải

ghép sớm và chống lại hiện tượng thải ghép. Duy trì điều trị để cơ thể chấp nhận tạng ghép lâu dài. Tăng cường ức chế miễn dịch, tránh quay lại hiện tượng thải ghép cấp. Trong ghép tim, cần phải chỉ định các thuốc ức chế miễn dịch đặc hiệu để ngăn ngừa hoặc chống lại hiện tượng thải ghép mạn dưới dạng các bệnh lý mạch sau ghép.

Trong nghiên cứu này, nêu lên một số nhận xét về phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch và theo dõi tác dụng sau khi dùng trong, sau ghép được thực hiện cho BN ghép tim đầu tiên ở Việt Nam.

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

### **1. Đối tượng nghiên cứu.**

BN nhận tim:

- Nam giới, 48 tuổi, nặng 48 kg, cao 162 cm.

- Chẩn đoán: bệnh cơ tim thể giãn, suy tim toàn bộ độ IV.

- Được mổ ghép tim đúng chỗ ngày 17 tháng 6 năm 2010.

+ Tim ghép lấy từ người cho tim chết não 28 tuổi, phù hợp với người nhận về trọng lượng cơ thể và có xét nghiệm huyết thanh miễn dịch CMV âm tính, *Toxoplasma* âm tính.

+ Người cho và nhận tim có cùng nhóm máu O, Rh dương, phản ứng chéo âm tính và xét nghiệm tiền miễn cảm 0/0.

### **2. Phương pháp nghiên cứu.**

Nghiên cứu mô tả lâm sàng ca bệnh

## **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **1. Phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch.**

- Antithymocyte globulin (ATG) 25 mg/5 ml (lọ):

+ Trong mổ cho dùng 2 lọ ngay sau khi đặt xong catheter tĩnh mạch trung tâm. Liều đầu tiên: pha 2 lọ ATG với 250 ml huyết thanh mặn đẳng trương, truyền liên tục 20 ml/giờ trong giờ đầu, các giờ tiếp theo truyền 10 ml/giờ.

+ Các liều tiếp theo: cứ 2 lọ ATG pha trong 250 ml NaCl 0,9% truyền trong 24 giờ, nghĩa là 10,4 ml/giờ. Tổng cộng dùng 3 liều ATG (6 lọ 25 mg/5 ml).

- Corticoid:

+ Solu-medrol: tiêm tĩnh mạch 250 mg ngay trong mổ, lúc vừa nối xong động mạch chủ. Sau đó, duy trì liều tiêm tĩnh mạch 125 mg cho mỗi 8 giờ. Tổng liều 500 mg.

+ Prednisolon: dùng tiếp ngay sau đợt dùng solu-medrol. Uống prednisolon với liều 20 mg/ngày bắt đầu từ 9 giờ ngày thứ 2 sau mổ (N2 sau ghép), giảm dần liều còn 15 mg/ngày (ngày N4) và 10 mg/ngày (N4 đến N7), sau đó duy trì liều 5 mg/ngày trong 2 tuần và giảm liều xuống còn 2,5 mg trong các ngày tiếp theo.

- Tacrolimus (prograf, FK 506) dạng viên nén (0,5 mg, 1 mg, 5 mg):

+ Khởi đầu 1,5 mg vào 21 giờ ngày N1, trước khi cắt ATG 12 giờ.

+ Ngày N2 dùng 4 mg/ngày chia hai lần: sáng 2,5 mg; chiều 1,5 mg.

+ Ngày N3 dùng 3,5 mg/ngày chia hai lần: sáng 1,5 mg; chiều 2 mg.

+ Sang ngày N4, trước khi cho liều buổi sáng, làm xét nghiệm định lượng nồng độ đáy của thuốc (Co).

- Mycophenolate mofetil (MMF, cellcept):

+ Liều đầu tiên cho 500 mg vào 21 giờ của ngày N1. Ngày tiếp theo dùng 1g/ngày chia hai lần vào 9 giờ và 21 giờ.

+ Sau đó điều chỉnh liều dựa theo kết quả xét nghiệm chức năng gan, thận, công thức máu hàng ngày.

## 2. Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị.

\* *Chẩn đoán hình ảnh:*

- Chụp X quang tim phổi thường quy: thấy ít dịch màng phổi, tuy nhiên lượng dịch này giảm dần cho đến ngày thứ 7 sau mổ thì hết hoàn toàn.

- Siêu âm tim: kích thước và chức năng tâm thu thất trái trong giới hạn bình thường,

EF 65%. Các thành tim thất trái vận động tốt. Khoảng trống siêu âm phía trước thất phải 5 mm, phía sau thành sau thất trái 4 mm. Hở van 3 lá nhẹ. Gradient dòng hở qua van 3 lá 30 mmHg. Không hở van hai lá, không hở van động mạch chủ.

\* *Xét nghiệm đếm số tế bào lympho máu:*

*Bảng 1: Kết quả đếm tế bào lympho T và lympho B.*

CÁC CHỈ SỐ	NGÀY N2		NGÀY N3	
Số lượng bạch cầu (G/l)	16,9		24	
Tỷ lệ bạch cầu lympho %	0,1		1,2	
T-CD3	18,3%	3 tế bào/ $\mu$ l	6,5%	19 tế bào/ $\mu$ l
T-CD4	9,6%	2	2,6 %	7
T-CD8	6,0%	1	3,2%	9
B-CD19	58,1%	10	78,8%	227
NK				
CD4/CD3	0,52		0,4	
CD4/CD8	1,6		0,81	
CD8/CD3	0,33		0,49	

*Bảng 2: Phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch, chống đào thải sau ghép và kết quả một số xét nghiệm.*

*Chú thích: FK 506: Prograf (hoạt chất tacrolimus), MMF: Mofetil Mycophenolate, Pred: Prednisolone, HR: nhịp tim, HA: huyết áp động mạch, CRE: creatinin, BIL TP: Bilirubin toàn phần, GLU: glucose, CHOL: cholesterol máu, K: nồng độ ion kali trong máu, BC: bạch cầu trung tính, TC: tiểu cầu).*

*\* Kết quả sinh thiết tim:*

- Sinh thiết nội mạc cơ tim lần thứ nhất vào ngày thứ 12 sau ghép: nội tâm mạc và khe cơ tim bị xâm nhiễm rải rác các tế bào lympho, có vùng vẩy quanh mạch máu. Không thấy hình ảnh tổn thương tế bào cơ tim. Không có hình ảnh viêm tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch. Không có xuất huyết cơ tim. Kết luận: thải ghép tế bào cấp độ IA (IHLTS 1990) hoặc độ 1R (ISHLT 2004), hội chứng Quilty. Phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch tại thời điểm này bao gồm: prograf 4 mg/ngày chia 2 lần, MMF 1000 mg/ngày chia 2 lần, và prednisolon 5 mg/ngày uống 1 lần lúc 9 giờ sáng.

- Sinh thiết nội mạc cơ tim lần thứ hai ngày thứ 40 sau ghép: nội tâm mạc và khe cơ tim xơ hoá nhẹ. Có xâm nhiễm với số lượng ít các tế bào lympho quanh mạch máu. Không có hình ảnh tổn thương tế bào cơ tim. Không có hình ảnh xuất huyết khe cơ tim. Kết luận: thải ghép độ 1A (1R theo ISHLT - WF 2004). Các thuốc ức chế miễn dịch dùng vào thời điểm này là FK 506: 3mg/ngày, MMF 1g/ngày, prednisolon 2,5 mg/ngày.

## **BÀN LUẬN**

### **1. Cách dùng ATG.**

Trong hai ngày đầu tiên sau ghép, chúng tôi đã dùng ATG: đây là loại kháng thể đa dòng (polyclonal antibody) kháng tế bào tuyến ức, được bào chế từ IgG động vật (thỏ, ngựa) sau khi miễn dịch hóa bằng cách tiêm tế bào tuyến ức người. Kháng thể này có tác dụng chống tế bào T và B, gây tiêu hủy tế bào lympho tại hệ thống tế bào lưới. Kháng thể này còn có tác dụng kháng phân tử kháng nguyên HLA lớp I và lớp II và phân tử kết dính (CD11a, CD18).

Liều dùng theo quy trình lý thuyết là 1,25 mg/kg/24 giờ, trên BN này (cân nặng trước mổ 48 kg) chúng tôi dùng 2 lọ ATG 25 mg/5 ml, nghĩa là khoảng 1,08 mg/kg/24 giờ. Tuy nhiên, sau dùng liều đầu tiên, định lượng tế bào lympho T thấy chỉ còn 3 tế bào/ $\mu$ l và lympho B chỉ còn 10 tế bào/ $\mu$ l, nên quyết định giảm liều ATG xuống còn một nửa. Xét nghiệm tế bào lympho T/B, sau đó lần lượt là 19/227 tế bào/ $\mu$ l. Như vậy, tác dụng tiêu hủy lympho T và B của ATG rất rõ ràng, nhanh chóng làm giảm số lượng tế bào lympho tham gia vào cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào cũng như dịch thể. Trên thực tế, ngoài việc sử dụng ATG để điều trị giai đoạn ngay sau mổ, cần phối hợp với corticoid để giảm nguy cơ thải ghép cấp trong năm đầu tiên sau ghép hoặc để điều trị chống thải ghép cấp. So với phác đồ thuốc ức chế miễn dịch ở một số trung tâm tim ở Đài Loan (J. Wei, C.Y và CS [5]), liều ATG ở BN của chúng tôi thấp hơn, nhưng đã đạt hiệu quả mong muốn (duy trì số lượng lympho T < 50 tế bào/ $\mu$ l).

Trước khi cất ATG 12 giờ, bắt đầu dùng prograf với liều khởi đầu 1,5 mg, ngày tiếp theo (ngày N2) dùng 4 mg chia 2 lần/ngày, ngày N3 dùng 3,5 mg vì bạch cầu trong máu tăng cao 20,5 G/l nên lo ngại nhiễm khuẩn xảy ra. Sau 3 ngày điều trị, ngày N4 định lượng nồng độ đáy của FK 506 trong máu là 7,7 mmol/l, đồng thời bạch cầu giảm dần xuống còn 11,4 G/l, quyết định dùng liều 4 mg/ngày chia 2 lần. Với liều này nồng độ FK 506 ổn định ở mức 9,3 đến 10,3 mmol/l.

### **2. Cách dùng tacrolimus.**

Tacrolimus (biệt dược prograf) là kháng sinh macrolide ức chế hoạt hoá và sinh sản tế bào T và ức chế sản sinh cytokine. Thử nghiệm ban đầu so sánh tacrolimus với cyclosporin A (CyA) trong ghép tim cho thấy BN dùng tacrolimus giảm nguy cơ tăng huyết áp và liều cần thiết đối với steroid cũng giảm. Mặc dù nồng độ trung bình creatinine huyết thanh cao hơn trong năm đầu ở nhóm dùng tacrolimus, sự khác biệt này mất đi vào năm thứ hai. Nghiên cứu này rút ra kết luận: tacrolimus cùng với CyA là thuốc ức chế miễn dịch chủ yếu trong ghép tim.

Một ưu điểm nữa của tacrolimus là có thể chỉ định dùng cho BN ghép tim đã dùng CyA nhưng bị thải ghép. Baran DA và CS [2] báo cáo kinh nghiệm của họ về sử dụng chỉ một thuốc tacrolimus ở BN ghép tim. Kết quả cho thấy: tacrolimus đơn lẻ sau khi cắt steroid cũng thu được ức chế miễn dịch có hiệu quả tốt: tần số thải ghép, nhiễm trùng và bệnh lý mạch vành do ghép tim đều ở mức thấp.

Ở ca ghép tim của chúng tôi, sau khi dùng prograf trong 1 tháng đầu tiên không thấy có các tác dụng phụ như tăng huyết áp, chứng rậm lông, tăng sản lợi hay gây độc thần kinh, run đầu chi, dị cảm... Kết quả xét nghiệm sinh hóa cho thấy có biến đổi nhất định về mỡ máu, chức năng thận, glucose máu..., nhưng không đáng kể (bảng 2). Như vậy, có thể nhận định BN này đã dung nạp tốt với thuốc. Tuy nhiên, liều dùng của chúng tôi vẫn thấp hơn so với quy trình lý thuyết là 0,15 mg/kg/24 giờ. Chúng tôi dùng liều 4 mg/24 giờ đã đạt được nồng độ đích yêu cầu.

### **3. Cách dùng mycophenolate mofetil (MMF, biệt dược CellCept).**

MMF được dùng trong phác đồ điều trị phối hợp ba thuốc ức chế miễn dịch sau ghép tim. Đây là loại thuốc có tác dụng ức chế rất mạnh, không hồi phục và không cạnh tranh với enzym chính trong sinh tổng hợp nhân purine. Vì vậy, thuốc có tác dụng ức chế tăng sinh tế bào lympho T và B. Tác dụng phụ trên huyết học (giảm bạch cầu) và dạ dày, ruột (tiêu chảy, nôn mửa).

Những nghiên cứu trước đây trên BN ghép tim cho thấy: MMF khi dùng thay thế cho azathioprine trong phác đồ chuẩn bộ ba thuốc, có khả năng chịu thuốc tốt và hiệu quả hơn azathioprine. Nghiên cứu của Allison AC và Eugui EM [1] cho thấy: MMF ưu thế hơn azathioprine trong việc ngăn cản hoạt hoá tế bào B và ngăn cản sản sinh kháng thể kháng HLA.

Từ năm 1996, một số nơi đã thay MMF cho azathioprine trong phác đồ ba thuốc cùng với CyA và prednisone. Trước hết, dùng MMF ở BN ghép tim đã được điều trị bằng CyA, azathioprine và prednisone, nhưng có hiện tượng thải ghép.

Ở BN của chúng tôi cũng dùng liều MMF khởi đầu thấp hơn so với khuyến cáo. Bắt đầu bằng liều 1g/ngày chia hai lần và điều chỉnh liều tùy theo tình trạng lâm sàng của BN. Hiện nay, trong điều kiện ở Việt Nam chưa có cơ sở nào định lượng nồng độ thuốc MMF, mặc dù nó là thuốc dùng phổ biến trong ghép tạng. Đây là một vấn đề cần được quan tâm giải quyết trong thời gian tới nếu muốn phát triển hơn nữa việc ghép tim nói riêng và ghép tạng nói chung ở nước ta.

### **4. Cách dùng steroid.**

Tác dụng của steroid lên hệ miễn dịch có cơ chế rất phức tạp nhưng liên quan chủ yếu đến tác dụng làm giảm sinh cytokine IL-1, IL-2, yếu tố gây hoại tử u và interferon. Steroid có nhiều tác dụng phụ như: khó kiểm soát tình trạng đường máu và lipid huyết thanh, kích thích

ăn uống và làm một số BN bị béo phì, gây thừa xương, đục thủy tinh thể, rò trực tràng, liều cao có thể gây rối loạn tâm lý... Để giảm các tác dụng phụ này, nhiều tác giả đã cố gắng cắt hoàn toàn corticosteroid sau 6 - 12 tháng.

Ở BN của chúng tôi, do người cho tim bị chết não vì vết thương hở sọ não và nghi bị áp xe não nên sau ghép, phải theo dõi rất chặt chẽ tình trạng nhiễm khuẩn ở BN nhận tim. Việc dùng steroid cũng được kiểm soát chặt chẽ, cho dùng đường uống và giảm liều (5 mg/ngày). Sau 3 tuần, chỉ còn dùng 2,5 mg/ngày. Theo dõi thấy có tăng bạch cầu phản ứng (ngày N1, N2, N3, N4), nhưng sau đó trở về giới hạn bình thường vào ngày N5. Không thấy có các tác dụng phụ thể hiện trên lâm sàng cũng như xét nghiệm sinh hóa (bảng 2).

### **5. Theo dõi đánh giá kết quả điều trị ức chế miễn dịch.**

Qua theo dõi dùng phác đồ thuốc ức chế miễn dịch sau ghép như đã trình bày ở trên, chúng tôi không thấy biểu hiện thải ghép ở mức độ dịch thể cũng như tế bào. Kết quả sinh thiết tim lần thứ hai vào ngày thứ 40 sau mổ (26 - 7 - 2010) cho thấy có hình ảnh loại thải ghép mức IA trên mô bệnh học, không thấy biểu hiện thải ghép trên lâm sàng. Các kết quả trên khẳng định phác đồ điều trị ức chế miễn dịch đối với BN ghép tim đã đạt được kết quả như mong muốn, đồng thời không có tác dụng phụ đáng kể nào.

### **KẾT LUẬN**

Qua theo dõi và điều trị ức chế miễn dịch trên trường hợp mổ ghép tim đầu tiên tại Việt Nam, chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

- Phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch phối hợp ba thuốc prograf, MMF và steroid kèm theo có dùng ATG trong mổ và 2 ngày đầu sau mổ đã có hiệu quả tốt đối với BN: không có hiện tượng thải ghép, không có tác dụng phụ đáng kể.

- Những thay đổi liều dùng cụ thể so với phác đồ chuẩn đã thực hiện là những kinh nghiệm bước đầu cần được đánh giá và nghiên cứu sâu hơn nữa.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immuno Rev.* 1993, 136, p.5.
2. Baran D.A, Segura L, Kushwaha S, et al. Tacrolimus monotherapy in adult cardiac transplant recipients: intermediate-term results. *J Heart Lung Transplant.* 2001, 20, pp.59-70.
3. Barr ML, Meiser BM, Roberts RF, et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis transplantation study group. *N Engl J Med.* 1998, 339, pp.1744-1751.
4. Lomma Linda University medical Center. Adult heart transplantation, Protocol, Revised. Loma Linda International Heart Institute, Heart transplant Program. 2002, June
5. J. Wei, C.Y. Chang, Y.C. Chuang, M.S. Young et al. Heart transplantation at Cheng Hsin General Hospital in Taiwan: 15-year experience. *Transplant Proc.* 2004, 36, pp.2374-2476.