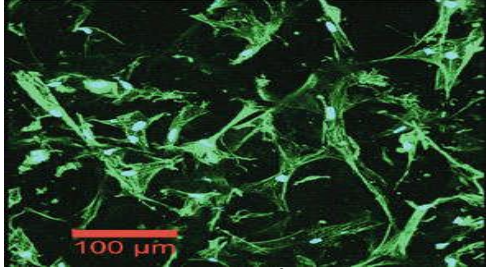


nuôi cấy tế bào được thêm vào mỗi mẫu.

- Sau khi tế bào - giàn scaffold được nuôi cấy 2-14 ngày, môi trường nuôi cấy được bổ sung MTT (3 - (4,5 - dimethylthiazol -2 -yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide) 1,2 mM và sau đó được ủ ở 37°C trong 4h. Sự chuyển màu xanh đen của MTT từ ty thể của tế bào sống để kiểm tra sự phân bố của tế bào trong giàn scaffold.



Hình 2.4. Hình ảnh hiển vi điện tử cấu trúc cắt ngang của giàn scaffold collagen khoáng 3D, các hMSC đã bám vào và được nuôi cấy dưới sự kích thích của mô sinh xương. Bên trái: hình ảnh tiêu bản LSM, sau 18 ngày nuôi cấy. Màu xanh lá cây là bộ xương actin, màu xanh da trời huỳnh quang là nhân tế bào. (Dr. M. Kruse). Bên phải: hình ảnh hiển vi điện tử quét SEM sau 28 ngày nuôi cấy (M. Glensky và cộng sự).

III. KẾT LUẬN

Cùng với sự phát triển công nghệ tế bào gốc là sự phát triển công nghệ scaffold bởi lẽ tế bào gốc cần một giá đỡ để bám dính, tăng sinh và biệt hoá thành các tế bào của mô, tổ chức bị tổn

thương. Giá đỡ vừa có vai trò "làm tổ" cho tế bào gốc, vừa định hướng, "homming" cho tế bào gốc hoạt động tại vị trí cần tế bào gốc. Bằng các công nghệ hiện đại cùng với sự đầu tư của các nhà khoa học, những ứng dụng cấy ghép tế bào gốc trong y học tái tạo sẽ ngày càng phát triển và hứa hẹn sẽ giải quyết được những thách thức chung trong điều trị bệnh hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Beresford JN, Joyner CJ, Devlin C, Triffitt JT.** The effects of dexamethasone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on osteogenic differentiation of human marrow stromal cells in vitro. Arch Oral Biol. 1994; 39:941-947.
- Jagodzinski M, Breitbart A, Wehmeier M, Hesse E, Haasper C, Krettek C, Zeichen J, Hankemeier S.** Influence of perfusion and cyclic compression on proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in 3-dimensional culture. J Biomech. 2008; 41:1885-1891.
- Tsiridis E, Bhalla A, Ali Z, Gurav N, Heliotis M, Deb S, DiSilvio L.** Enhancing the osteoinductive properties of hydroxyapatite by the addition of human mesenchymal stem cells, and recombinant human osteogenic protein-1 (BMP-7) in vitro. Injury 2006; 37(Suppl3):S25-S32.
- Michael Gelinsky, Anja Lode,** Anne Bernhardt, and Angela Rösen-Wolff. Stem Cell Engineering for Regeneration of Bone Tissue. Stem Cell Engineering. 2011; 383-399. Lode A, Bernhardt A, Boxberger S, Gelinsky M. Cultivation of mesenchymal stem cells on a three-dimensional artificial extracellular bone matrix. Proceedings of the International Conference "Biomaterials in Regenerative Medicine", Nadolny AJ, ed. Conference Proceedings and

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỬ DỤNG NICARDIPINE TIÊM VÀO ĐỘNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN CÓ DÒNG CHẢY CHẬM ĐỘNG MẠCH VÀNH

Nguyễn Đình Công*, Trương Thanh Hương**, Bùi Long***

TÓM TẮT

Tổng quan: Dòng chảy chậm động mạch vành là một nguyên nhân gây đau ngực không phải hiếm gặp, hiện tượng này đặc trưng bởi sự chậm đổ đầy cản quang trên hình chụp mạch vành qua da ở những bệnh nhân không có hẹp đáng kể lòng mạch. Nicardipine là một loại thuốc theo kinh nghiệm có thể

cải thiện dòng chảy nhưng chưa được đưa vào phác đồ thường quy. **Mục tiêu:** Đánh giá tính an toàn và hiệu quả cải thiện dòng chảy của nicardipine khi tiêm trực tiếp vào động mạch vành ở bệnh nhân có dòng chảy chậm. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 34 bệnh nhân. Tiêu chuẩn lựa chọn là bệnh nhân có hình chụp mạch vành với dòng chảy TIMI < 3 và/hoặc CTFC ≥ 14, kèm theo không có hẹp ≥ 40% đường kính động mạch vành thượng tâm mạc. Nicardipine được sử dụng với liều 100-200 μg, ngay sau đó mạch vành được chụp lại. Tính an toàn được đánh giá bởi thay đổi mạch, huyết áp, triệu chứng trước và sau chụp. Hiệu quả cải thiện dòng chảy được đánh giá bởi thay đổi TIMI và CTFC, tốc độ hình chụp quy ước là 15 hình/giây. **Kết quả:** Nghiên cứu bao gồm 20 nam và 14 nữ, tuổi trung bình 65 ± 9, BMI trung bình là 23,2 ± 2,4, triệu chứng nhập viện

*Bệnh viện Thanh Nhàn

**Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai

***Bệnh viện Hữu Nghị Việt-Xô

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Công

Email: nguyendinhcong91.md@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 29.10.2021

Ngày duyệt bài: 11.11.2021

chính là đau ngực (79%). Huyết áp tâm thu trước và sau dùng thuốc giảm từ 127 ± 18 xuống 116 ± 14 mmHg, huyết áp trung bình giảm từ 100 ± 13 xuống 92 ± 12 mmHg, không có trường hợp nào huyết áp tâm thu giảm xuống thấp hơn 90 mmHg ($p < 0,001$), tần số tim thay đổi từ 73 ± 12 thành 75 ± 12 ($p < 0,001$). Trước dùng thuốc, dòng chảy chậm được quan sát ở 66/102 mạch máu (65%), TIMI trung bình $2,4 \pm 0,5$, tất cả mạch máu đạt TIMI 3 sau tiêm thuốc. CTFC cải thiện từ $26,3 \pm 6,8$ xuống $10,6 \pm 3,7$ ($p < 0,001$). Chỉ có 2 bệnh nhân (5,9%) có triệu chứng đau ngực thoáng qua sau dùng thuốc. Liều 100 μ g và 200 μ g đạt hiệu quả giảm CTFC tương đương, theo thứ tự là $10,9 \pm 4$ và $10,4 \pm 3$ ($p = 0,601$). **Kết luận:** Nicardipine cho thấy hiệu quả cải thiện dòng chảy tốt ở bệnh nhân dòng chảy chậm mà không gây ảnh hưởng nhiều đến huyết động. Liều 100 μ g cho thấy hiệu quả không kém hơn liều 200 μ g trong nghiên cứu.

Từ khóa: dòng chảy chậm động mạch vành, nicardipine

SUMMARY

SAFETY AND EFFICACY OF INTRACORONARY NICARDIPINE IN THE TREATMENT OF CORONARY SLOW FLOW PHENOMENON

Background: Coronary slow flow phenomenon (CSFP) is not a rare cause of chest pain, characterized by delayed coronary opacification during diagnostic angiography in the absence of epicardial coronary artery disease. Nicardipine is a drug used by experience that has capacity to improve coronary flow but not available in current algorithm of treatment. **Objective:** Assess the safety and efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of CSFP. **Methods:** the effect of intracoronary nicardipine was evaluated in 34 patients. CSFP was defined as delayed coronary flow with TIMI flow grade < 3 and/or corrected TIMI frame count (CTFC) ≥ 14 during diagnostic coronary angiography in the absence of obvious epicardial coronary stenosis ($\geq 40\%$). Nicardipine was administered as 100 or 200 μ g bolus, after which repeat angiography was performed. Safety was assessed by systolic and average blood pressure and pulse. Coronary flow before and after nicardipine was evaluated by TIMI and CTFC with set-up speed 15 frames per second. **Results:** Our study population consists of 20 males and 14 females, mean age 65 ± 9 , mean BMI $23,2 \pm 2,4$, the most popular clinical presentation was rest angina (79%). The before and after systolic blood pressure declined from 127 ± 18 down to 116 ± 14 , the average blood pressure respectively was 100 ± 13 and 92 ± 12 , no patient has systolic blood pressure lower than 90 mmHg after nicardipine bolus ($p < 0,001$), heart rate slightly increased from 73 ± 12 to 75 ± 12 ($p < 0,001$). The slow flow phenomenon was observed in 66/102 epicardial vessels (65%), the mean TIMI before nicardipine was $2,4 \pm 0,5$, all the study vessel gained TIMI 3 flow after administering. CTFC improved from $26,3 \pm 6,8$ before nicardipine to $10,6 \pm 3,7$ after the drug administration. The 100 and 200 μ g dose have no statistically significant different effect with CTFC $10,9 \pm 4$ and $10,4 \pm 3$ after nicardipine ($p = 0,601$). Only 2 patients (5,9%) have transient

chest pain after bolus of the drug. **Conclusions:** Intracoronary Nicardipine showed highly effectiveness in reversing slow flow phenomenon without affecting much of the blood pressure and heart rate. The dose 100 μ g was not lesser than 200 μ g in improving slow flow.

Keywords: coronary slow flow phenomenon, nicardipine

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện tượng dòng chảy chậm động mạch vành là một hiện tượng về mặt hình ảnh học trong chụp động mạch vành qua da, đặc trưng bởi sự chậm trễ đẩy thuốc cản quang tới đoạn xa của động mạch vành thượng tâm mạc dù trên hình ảnh không quan sát được tổn thương hẹp lòng mạch có ý nghĩa nào. Mặc dù đây là một hiện tượng đã được biết đến qua nhiều thập kỉ, bệnh sinh và cơ chế của dòng chảy chậm động mạch vành vẫn chưa được hiểu một cách đầy đủ. Không chỉ là một hiện tượng trên hình ảnh thuần túy, dòng chảy chậm động mạch vành có mối tương quan trực tiếp đến các biểu hiện lâm sàng của bệnh lý thiếu máu cơ tim, các rối loạn nhịp đe dọa tính mạng, đột tử và hội chứng vành cấp tái phát^{1,2}. Hiện tượng dòng chảy chậm được báo cáo lên đến xấp xỉ 7% ở những bệnh nhân được chụp động mạch vành chẩn đoán và khoảng 4% bệnh nhân nhập viện vì triệu chứng đau ngực không ổn định^{3,4}.

Nhiều loại thuốc đã được sử dụng cho thấy hiệu quả trong cải thiện dòng chảy chậm động mạch vành trong quá trình chụp và can thiệp động mạch vành qua da, trong đó Nicardipine, một thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine, đã được cho thấy có hiệu quả cải thiện dòng chảy mạch vành tốt và ít làm giảm cơ bóp cơ tim, tuy nhiên chưa được sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng⁵.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hiệu quả của nicardipine được đánh giá trên 34 bệnh nhân được chụp động mạch vành tại bốn trung tâm ở thành phố Hà Nội từ 6-2020 đến 10-2021. Tiêu chuẩn lựa chọn khi có ít nhất một động mạch vành thượng tâm mạc quan sát được hình ảnh dòng chảy chậm với TIMI < 3 và/hoặc CTFC ≥ 14 , kèm theo không có hẹp lòng mạch $\geq 40\%$ và được sử dụng nicardipine tiêm trực tiếp vào động mạch vành với mục đích cải thiện dòng chảy. Tiêu chuẩn loại trừ là bệnh nhân có bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp hoặc bệnh lý cấp tính nặng khác, bệnh nhân có rối loạn huyết động, dẫn động mạch vành, sử dụng các chất kích thích hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.



(a) Hình ảnh dòng chảy chậm động mạch liên thất trước
(b) Mốc giải phẫu đoạn xa động mạch liên thất trước

Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang. Nicardipine được pha loãng trong dung dịch Natri clorid 0,9% để đạt nồng độ 100µg/ml, trên động mạch vành có dòng chảy chậm, nicardipine được tiêm với liều 100µg hoặc 200µg, sau đó mạch vành được chụp lại với cùng góc chụp. Tiêu chí đánh giá độ an toàn là huyết áp tâm thu, huyết áp trung bình và tần số tim. Tiêu chí đánh giá dòng chảy là phân độ TIMI và khung hình TIMI hiệu chỉnh (CTFC) dựa trên tiêu chuẩn của Gibson và cộng sự⁶. TIMI < 3 và/hoặc CTFC ≥ 14 được xem là dòng chảy chậm.

Xử lý số liệu và phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS 26.0. Sử dụng các thuật toán: tần suất, tỷ lệ với các biến định tính; trung bình, phương sai với các biến định lượng; các test thống kê để kiểm định, mức khác biệt có ý nghĩa p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu được tóm lược ở bảng 1. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu bao gồm 20 nam và 14 nữ, tuổi trung bình là 65±9 (thấp nhất 46, cao nhất 83 tuổi). BMI trung bình là 23,2±2,4. Triệu chứng nhập viện phổ biến nhất là đau ngực (79%). Yếu tố nguy cơ nhiều nhất là tăng huyết áp (76,5%), rối loạn chuyển hóa lipid máu (67,6%), thuốc sử dụng nhiều nhất là ức chế men chuyển/chẹn thụ thể (58,8%) và statins (35,3%).

Trên hình ảnh chụp mạch vành, có 66/102 (64,7%) mạch máu có hiện tượng dòng chảy chậm được sử dụng nicardipine, trong đó LAD là 31 (46,97%), LCX là 24 (36,36%), RCA là 11 (16,67%).

	N = 34
Tuổi (năm)	65 ± 9
Giới nam (n, %)	20 (58,8%)
BMI (kg/m ²)	23,2 ± 2,4
Tăng huyết áp	76,5%
Đái tháo đường	29,4%
Rối loạn chuyển hóa lipid máu	67,6%
Hút thuốc lá	11,8%

Thuốc	
Ức chế men chuyển/ chẹn thụ thể	58,8%
Chẹn kênh calci	14,7%
Chẹn beta giao cảm	17,6%
Statins	35,3%
LVEF (%)	67,94±7,66
Dd (mm)	43,94±5,29
Creatinin máu (mmol/l)	89,64±37,01

Huyết áp tâm thu trước và sau dùng thuốc lần lượt là 127 ± 18 và 116 ± 14, mức giảm là 11 ± 6mmHg (p<0,001), không có trường hợp nào huyết áp tâm thu giảm xuống dưới 90 mmHg. Huyết áp trung bình trước và sau dùng thuốc là 100 ± 13 và 92 ± 12 (p<0,001). Tần số tim trước và sau dùng thuốc là 73 ± 12 và 75 ± 12 (p<0,001). Có 2 bệnh nhân có triệu chứng đau ngực thoáng qua sau tiêm thuốc.

Về đánh giá hiệu quả dòng chảy, phân độ TIMI trung bình trước dùng thuốc là 2,4 ± 0,5, tất cả mạch nghiên cứu đều đạt dòng chảy TIMI 3 sau dùng thuốc. CTFC cải thiện từ 26,3 ± 6,8 xuống còn 10,6 ± 3,7 sau khi sử dụng nicardipine (p<0,001). Sự cải thiện CTFC được quan sát thấy ở cả ba động mạch vành thượng tâm mạc. Có 32 mạch máu được sử dụng liều 100µg, 34 mạch máu sử dụng liều 200µg, sau khi dùng nicardipine, CTFC của hai nhóm liều không có sự khác biệt, lần lượt là 10,9 ± 4,2 và 10,4 ± 3,1 (p=0,601).

IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu cho thấy hiện tượng dòng chảy chậm hay gặp ở nam giới tuổi trung niên và có tỉ lệ hút thuốc lá cao, nhóm bệnh nhân này thường nhập viện với triệu chứng đau ngực khi nghỉ kèm theo biến đổi dạng thiếu máu cơ tim không điển hình ở điện tâm đồ bề mặt và có test gắng sức âm tính. Điều này khác với hội chứng X cổ điển khi hay gặp ở nữ sau mãn kinh với triệu chứng đau ngực khi gắng sức và test gắng sức có biểu hiện thiếu máu cơ tim⁷. Tỉ lệ nam giới chiếm ưu thế trong hầu hết các nghiên cứu về hiện tượng dòng chảy chậm, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nam giới cao hơn tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê do số lượng bệnh nhân còn tương đối ít^{8, 9}. Chỉ số khối cơ thể BMI trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả là 23,2 ± 2,4. Saibal và cộng sự cho rằng BMI là một yếu tố tiên đoán độc lập của dòng chảy chậm⁹. Mặt khác, béo phì cũng đã được chứng minh có mối tương quan với suy chức năng nội mô hệ thống và tuần hoàn vành⁹.

Ảnh hưởng của các tổng liều nicardipine từ

100 đến 400 μ g trong nghiên cứu của chúng tôi làm giảm huyết áp nhưng không gây ảnh hưởng nhiều đến huyết động lâm sàng của bệnh nhân, khi không có bệnh nhân nào có huyết áp tâm thu giảm xuống dưới 90mmHg và chỉ có 2 bệnh nhân có triệu chứng đau ngực thoáng qua. Trong khi so sánh liều 100 và 200 μ g trên từng mạch máu thì liều 100 μ g cho thấy hiệu quả giảm CTFC không kém hơn so với liều lượng gấp đôi. Tác giả Lambert và cộng sự đã dùng đến liều 2mg tiêm vào động mạch vành nhưng không gây biến cố nào nghiêm trọng. Như vậy theo chúng tôi liều lượng khởi đầu 100 μ g là hợp lý với tác dụng không kém hơn các liều cao hơn.

Hình ảnh dòng chảy chậm động mạch vành có nhiều đặc điểm giống với dòng chảy chậm và không có dòng chảy trong can thiệp động mạch vành qua da, mặc dù cơ chế ít nhiều có sự khác biệt. Trong đó giả thuyết về cơ chế suy chức năng vi tuần hoàn vành và co thắt vi mạch được nhiều tác giả đồng thuận⁸. Nicardipine là một thuốc chẹn kênh calci thuộc dòng dihydropyridine, với tính chọn lọc cao trên kênh L-type vốn có mặt trên cơ trơn nhiều hơn cơ tim, qua việc ức chế kênh L-type này nicardipine gây giãn cơ trơn thành mạch và với ái lực cao nhưng lại ít ảnh hưởng đến chức năng co bóp cơ tim. Điều này giải thích cho tác dụng cải thiện dòng chảy của nicardipine dựa trên việc dẫn vi tuần hoàn vành, đảo ngược cơ chế gây ra dòng chảy chậm ở bệnh nhân chụp cũng như can thiệp động mạch vành qua da.

Sự gia tăng trở kháng của vi tuần hoàn cũng là một yếu tố quan trọng trong cơ chế của hiện tượng dòng chảy chậm động mạch vành. Tác giả Fineschi và cộng sự đã chứng minh rằng trở kháng vi tuần hoàn vành tăng lên và dự trữ vành bảo tồn ở bệnh nhân có dòng chảy chậm ở điều kiện bình thường. Những bất thường vi tuần hoàn này được cho thấy có thể đảo ngược bằng các thuốc có tác dụng giãn mạch như papaverine, verapamil, diltiazem. Tuy nhiên sử dụng nicardipine tiêm trực tiếp vào động mạch vành cho thấy hiệu quả không kém hơn mà hiệu quả kéo dài hơn so với các thuốc chẹn kênh calci khác là verapamil và diltiazem. Hiệu quả này của nicardipine cũng được chứng minh là không kém hơn so với hai loại thuốc trên khi sử dụng với dòng chảy chậm và không có dòng chảy sau can thiệp động mạch vành qua da.

Hạn chế của nghiên cứu: hạn chế chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế nghiên cứu quan sát với số lượng bệnh nhân không lớn.

Kèm theo việc lấy số liệu ở nhiều trung tâm khác nhau làm cho một số kết quả cận lâm sàng không được chuẩn hóa. Mặt khác nghiên cứu chỉ đánh giá hiệu quả tại thời điểm tiêm, không tìm hiểu được thời gian tác dụng và hiệu quả lâu dài của thuốc.

V. KẾT LUẬN

Nicardipine tiêm trực tiếp vào động mạch vành cho thấy hiệu quả cao trong cải thiện tốc độ dòng chảy trong hiện tượng dòng chảy chậm động mạch vành mà không gây ra ảnh hưởng nhiều đến huyết động. Liều lượng 100 μ g nên là liều khởi đầu để đạt hiệu quả cải thiện dòng chảy và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Horjeti B, Goda A.** Acute ischemia manifestation in a patient with coronary slow flow phenomenon. *Journal of electrocardiology* 2012;45(3):277-9. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.07.003 [published Online First: 2011/08/16]
- Wozakowska-Kaplon B, Niedziela J, Krzyzak P, et al.** Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J* 2009;16(5):462-8. [published Online First: 2009/09/16]
- Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al.** Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84(1):66-71. doi: 10.1016/0002-8703(72)90307-9 [published Online First: 1972/07/01]
- Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavoletta M, et al.** Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37(4):375-81. doi: 10.1002/(sici)1097-0304(199604)37:4<375::aid-ccd7>3.0.co;2-8 [published Online First: 1996/04/01]
- Pepine CJ, Lambert CR.** Cardiovascular effects of nicardipine. *Angiology* 1990;41(11 Pt 2):978-86. [published Online First: 1990/11/01]
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al.** TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88. doi: 10.1161/01.cir.93.5.879 [published Online First: 1996/03/01]
- Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD.** The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97(4):197-202. doi: 10.1159/000063121 [published Online First: 2002/07/30]
- Mehta HH, Morris M, Fischman DL, et al.** The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. *J Invasive Cardiol* 2019;31(3):42-45. [published Online First: 2018/12/18]
- Huang Q, Zhang F, Chen S, et al.** Clinical characteristics in patients with coronary slow flow phenomenon: A retrospective study. *Medicine* 2021;100(6)