

Khảo sát tình trạng sử dụng thuốc chẹn beta không chọn lọc trong điều trị dự phòng chảy máu tiêu hóa ở bệnh nhân xơ gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa

Survey of the use of non-selective beta blockers to prevent gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients with portal hypertension

Trần Thị Nương*, Phạm Minh Ngọc Quang**,
Dương Minh Thắng**

*Trường Đại học Y Thái Bình,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả thực trạng sử dụng thuốc chẹn beta không chọn lọc trên bệnh nhân xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định xơ gan đang được sử dụng thuốc chẹn beta không chọn lọc (propranolol, nadolol) với mục đích dự phòng biến chứng tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2019. **Kết quả:** 177 bệnh nhân, nam 88,7%, nữ 11,3%; tuổi trung bình $55,7 \pm 10,2$ tuổi, liều propranolol: $40,2 \pm 64$ mg, mức độ thường xuyên sử dụng thuốc 75,7%, chủ yếu bệnh nhân tự bỏ thuốc (83,3%), đạt mục tiêu điều trị 27,1%, không đạt mục tiêu điều trị 72,9%; thời gian trung bình xuất hiện xuất huyết tiêu hóa lần đầu là $26 \pm 24,4$ tuần. **Kết luận:** Mức độ thường xuyên sử dụng thuốc của bệnh nhân cao; tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị thấp, có mối liên quan giữa tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa và sự tuân thủ sử dụng thuốc với $p < 0,01$ (OR = 0,3, 95% CI: 0,16 - 0,17).

Từ khóa: Chẹn beta giao cảm, xuất huyết tiêu hóa.

Summary

Objective: To describe the current situation of non-selective beta-blockers (propranolol, nadolol) using in cirrhotic patients with portal hypertension. **Subject and method:** Patients diagnosed with cirrhosis are being used non-selective beta-blockers with the purpose of preventing complications at Bach Mai Hospital from June 2018 to June 2019. **Result:** 177 patients, male: 88.7%, female: 11.3%, mean age: 55.7 ± 10.2 years old, average dose of propranolol: 40.2 ± 64 mg, 75.7% of regular using drug, mainly patients quit drug by themselves (83.3%), reaching the treatment target: 27.1%, failure to reach treatment target: 72.9%, the average time of the first gastrointestinal bleeding appearance was 26 ± 24.4 weeks. **Conclusion:** Frequency of drug using of patients is high; the rate of achieving treatment goals is low; there was a related between the rate of gastrointestinal bleeding and the compliance with drug using with $p < 0.01$, OR = 0.3, CI 95%: 0.16 - 0.17.

Keywords: Beta-blocker, gastrointestinal bleeding.

Ngày nhận bài: 06/4/2020, ngày chấp nhận đăng: 16/4/2020

Người phản hồi: Dương Minh Thắng; Email: bsthang108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Xơ gan là bệnh lý thường gặp ở nước ta và các nước trên thế giới, chiếm hàng đầu trong các bệnh lý gan mật, khoảng 19% [1]. Xơ gan có rất nhiều biến chứng, trong đó xuất huyết tiêu hóa cao là biến chứng chủ yếu, có tỷ lệ tử vong cao mà bản chất là do tăng áp lực tĩnh mạch cửa [3]. Có nhiều phương pháp để giảm áp lực tĩnh mạch cửa như dùng thuốc, phẫu thuật tạo shunt, làm TIPS...[5]. Thuốc chẹn beta không chọn lọc có vai trò nền tảng trong dự phòng tiên phát và thứ phát xuất huyết tiêu hóa do tăng áp lực tĩnh mạch cửa [2]. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc tác động làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa qua cơ chế làm giảm cung lượng tim, thông qua tác động trên thụ thể β_1 , cơ mạch tạng, ức chế thụ thể β_2 , các thuốc này còn làm tăng kháng lực mạch máu tuần hoàn bàng hệ nên làm giảm lưu lượng máu đến các tĩnh mạch thực quản (TMTQ) giãn. Việc sử dụng chẹn beta không chọn lọc hiện nay như thế nào để đạt được hiệu quả tốt nhất và giảm tối đa các tác dụng không mong muốn còn nhiều vấn đề bàn cãi. Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về vai trò của thuốc chẹn beta không chọn lọc, nhưng chưa nhiều. Do vậy, với mong muốn tìm hiểu một cách đầy đủ về thực trạng sử dụng và tác dụng của thuốc chẹn beta không chọn lọc ở bệnh nhân xơ gan, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài với mục tiêu: *Mô tả thực trạng sử dụng thuốc chẹn beta không chọn lọc trên bệnh nhân xơ gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định xơ gan đang được sử dụng chẹn beta không chọn lọc với mục đích dự phòng biến chứng, đang điều trị nội trú và ngoại trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Được chẩn đoán xác định xơ gan, trên 18 tuổi, đang sử dụng chẹn beta không chọn lọc (propranolol, nadolol) thời gian > 4 tuần và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân xơ gan có sử dụng thuốc nhưng không đủ thông tin tại thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc; rối loạn hành vi nhận thức; xơ gan đã được phẫu thuật tạo Shunt hoặc làm TIPS trước đó; hen phế quản, đang mắc các bệnh lý cấp tính ảnh hưởng đến đánh giá tần số tim như: Xuất huyết tiêu hóa, bệnh lý nhiễm trùng cấp tính, sốt.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, cỡ mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu

Nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc > 6 tháng: Mức độ thường xuyên sử dụng thuốc, nguyên nhân bỏ thuốc; tần suất tái khám; khai thác các diễn biến của bệnh xảy ra trong thời gian từ khi bắt đầu sử dụng thuốc đến thời điểm hiện tại.

Nhóm bệnh nhân sử dụng < 6 tháng: Mức độ thường xuyên sử dụng thuốc, nguyên nhân bỏ thuốc; tần suất tái khám; khai thác các diễn biến của bệnh xảy ra trong thời gian từ khi bắt đầu sử dụng thuốc đến thời điểm hiện tại.

Tử vong nếu có, nguyên nhân tử vong, thời điểm tử vong.

Tiêu chuẩn đánh giá mục tiêu huyết động khi sử dụng chẹn β giao cảm không chọn lọc [10]:

Đạt mục tiêu điều trị: Nhịp tim đạt 55 - 60 chu kỳ/phút, huyết áp trung bình không giảm < 82mmHg khi thăm khám. Đếm mạch khi bệnh nhân nằm nghỉ ngơi tại giường ít nhất được 15 phút, đếm trong vòng 1 phút. Hoặc kết quả nhịp tim trên điện tâm đồ của bệnh nhân.

Không đạt mục tiêu điều trị: Nhịp tim > 60 chu kỳ/phút.

Các thông số theo dõi

Loại thuốc đang sử dụng: Liều lượng sử dụng thuốc (mg/ngày): Dựa vào phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân và hồ sơ lưu trữ, đơn thuốc của bệnh nhân. Cách sử dụng thuốc: Phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân về số lần sử dụng và thời điểm dùng thuốc, mức độ thường xuyên sử dụng thuốc, bỏ thuốc, nguyên nhân bỏ thuốc (nếu có), chỉnh liều thuốc, thời gian sử dụng thuốc. Đánh giá mức độ thường xuyên: Hàng ngày: Bệnh nhân sử dụng đều đặn hàng ngày,

bỏ thuốc: Bệnh nhân đang sử dụng thì ngừng hẳn đến thời điểm phỏng vấn; không thường xuyên: Các trường hợp còn lại không phải 2 trường hợp trên.. Các tiêu chí về theo dõi các biến cố trong quá trình dùng thuốc ghi nhận các biến cố xảy ra trong 6 tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Các biện pháp điều trị kết hợp dự phòng xuất huyết tiêu hóa trong

quá trình dùng thuốc: Tỷ lệ tử vong, nguyên nhân tử vong, thời điểm tử vong (tuần).

Phân nhóm điều trị

Dự phòng tiên phát: Tính đến thời điểm bắt đầu dùng thuốc, bệnh nhân chưa bị xuất huyết tiêu hóa. Dự phòng thứ phát: Tính đến thời điểm bắt đầu dùng thuốc, bệnh nhân đã bị xuất huyết tiêu hóa 1 hoặc nhiều lần.

3. Kết quả

Kết quả thu được 177 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo giới, tuổi

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo giới, tuổi

Giới, tuổi	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Nam	47	79,7	110	93,2	157	88,7	<0,01
Nữ	12	20,1	8	6,8	20	11,3	
Tuổi	58,8 ± 11,0 (28 - 80)		54,1 ± 9,5 (29 - 78)		55,7 ± 10,2 (28 - 80)		>0,05
Tổng	59	100	118	100	177	100	

Nhận xét: Nam chiếm 88,7%, nữ 11,3%. sự khác biệt về giới có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Độ tuổi trung bình chung của nhóm đối tượng nghiên cứu $55,7 \pm 10,2$ tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân xơ gan

Bảng 2. Nguyên nhân xơ gan

Nguyên nhân	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Rượu	7	11,9	75	63,6	82	46,3
HBV	41	69,5	20	16,9	61	34,5
HCV	0	0,0	2	1,7	2	1,1
HBV và HBV	1	1,7	0	0,0	1	0,6
Rượu và HCV	7	11,9	8	6,8	15	8,5
Rượu và HCV	0	0,0	8	6,8	8	4,5
Khác	3	5,1	5	4,2	8	4,5
Tổng	59	100	118	100	177	100

Nhận xét: Nguyên nhân chủ yếu do rượu (46,3%) sau đó là HBV (34,5%).

3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo phân loại Child-Pugh

Bảng 3. Mức độ xơ gan theo Child-Pugh

Phân loại Child-Pugh	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
A	38	64,4	59	50,0	97	54,8	>0,05
B	14	23,7	48	40,7	62	35,0	
C	7	11,9	11	9,3	18	10,2	
Tổng	59	100	118	100	177	100	
Điểm trung bình	6,3 ± 1,8		6,9 ± 1,7		6,7 ± 1,7		<0,05

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân Child-Pugh A cao nhất chiếm 54,8%, Child-Pugh B 35,0%, Child-Pugh C 15,2%. Điểm Child-Pugh trung bình giữa 2 nhóm có sự khác biệt với $p < 0,05$.

3.1.4. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Triệu chứng	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Tuần hoàn bàng hệ	2	3,4	16	13,6	18	10,2	
Cổ trướng (từ vừa nhiều)	8	13,6	24	20,3	32	18,1	
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	81,6 ± 2,6		76,3 ± 2,7		78,1 ± 2,0		0,2
Bilirubin (mmol/l)	40,3 ± 8,1		38,1 ± 8,3		38,1 ± 4,3		0,7
Albumin (g/l)	35,1 ± 5,6		31,3 ± 5,4		32,6 ± 5,7		0,0001
INR	1,27 ± 0,27		1,37 ± 0,24		1,34 ± 0,25		0,017
Đường kính tĩnh mạch cửa (mm)	11,9 ± 1,9		12,1 ± 2,4		12,1 ± 2,3		0,44
Kích thước lách (cm)	12,7 ± 1,9		12,6 ± 1,8		12,6 ± 1,9		0,76
HGB (g/l)	128,8 ± 2,9		96,5 ± 1,8		107,2 ± 0,9		0,0001
Số lượng tiểu cầu (G/l)	101,0 ± 10,0		115,0 ± 6,0		111 ± 5,0		0,2

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ, nồng độ creatinine, nồng độ bilirubin, đường kính tĩnh mạch cửa, kích thước lách, số lượng tiểu cầu giữa 2 nhóm, $p > 0,05$.

3.2. Thực trạng sử dụng thuốc

3.2.1. Liều lượng sử dụng thuốc propranolol ($n = 117$)

Bảng 5. Liều lượng thuốc

Liều thuốc (mg/ngày)	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung		<i>p</i>
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
20	1	1,7	5	4,2	6	3,4	>0,05
40	57	96,6	108	91,6	165	93,2	
60	0	0	4	3,4	4	2,3	
80	1	1,7	1	0,8	2	1,1	

Trung bình	40,3 ± 5,9	40,2 ± 6,7	40,2 ± 6,4	
------------	------------	------------	------------	--

Nhận xét: Liều propranolol trung bình hàng ngày của nhóm nghiên cứu là 40,2 ± 6,4mg/ngày, nhóm dự phòng tiên phát 40,3 ± 5,9, nhóm dự phòng thứ phát 40,2 ± 6,7, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Trong đó, chủ yếu bệnh nhân dùng liều 40mg (1 viên) chiếm 93,2%.

3.2.2. Mức độ thường xuyên sử dụng thuốc

Bảng 6. Mức độ tuân thủ khi uống thuốc

Mức độ	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Hàng ngày	53	89,8	81	68,6	134	75,7	<0,05
Không thường xuyên	2	3,4	11	9,3	13	7,3	
Bỏ thuốc	4	6,8	26	22,1	30	17,0	
Tổng	59	100	118	100	177	100	

Nhận xét: Mức độ tuân thủ dùng thuốc của nhóm nghiên cứu là 75,7%, tỷ lệ bỏ thuốc là 17,0%, trong đó nhóm dự phòng tiên phát sự tuân thủ chiếm 89,8%, nhóm dự phòng thứ phát là 68,8%, có sự khác biệt về sự tuân thủ dùng thuốc có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.2.3. Nguyên nhân bỏ thuốc

Bảng 7. Nguyên nhân bỏ thuốc

Nguyên nhân	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Bác sĩ tư vấn	2	50	2	7,7	4	13,3
Tự bỏ	2	50	23	88,5	25	83,3
Tác dụng phụ	0	0	1	3,8	1	3,4
Tổng	4	100	26	100	30	100

Nhận xét: Nguyên nhân bỏ thuốc chủ yếu ở nhóm nghiên cứu là do bệnh nhân tự bỏ thuốc chiếm 83,3%, do bác sĩ theo dõi tư vấn ngừng thuốc 13,3%, tác dụng phụ 3,4%. Trong nhóm dự phòng tiên phát có 4 bệnh nhân bỏ thuốc trong đó có 2 trường hợp bác sĩ cho ngừng thuốc, 2 trường hợp tự bỏ.

3.2.4. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị

Bảng 8. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị

Kết quả	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Đạt mục tiêu	27	45,8	21	17,8	48	27,1	<0,01
Không đạt mục tiêu	32	54,2	97	82,2	129	72,9	<0,01
Tần số mạch trung bình	63,5 ± 7,0		69,0 ± 8,0		67,0 ± 8,0		>0,05
Tổng	59	100%	118	100%	177	100	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu 27,1%, không đạt mục tiêu 72,9% trong nhóm nghiên cứu. Trong nhóm dự phòng tiên phát tỷ lệ đạt mục tiêu chiếm 45,8% cao hơn so với nhóm dự phòng thứ phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nhóm dự phòng thứ phát có tần số mạch thấp hơn nhóm dự phòng tiên phát, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.5. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu theo Child-Pugh

Bảng 9. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu theo phân loại Child-Pugh

	A		B		C		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Đạt mục tiêu	29	29,9	16	25,8	3	16,7	48	27,1	0,49
Không đạt mục tiêu	68	70,1	46	74,2	15	83,3	129	72,9	
Tổng	97	100	62	100	18	100	177	100	

Nhận xét: Tỷ lệ không đạt mục tiêu điều trị ở nhóm Child-Pugh C chiếm cao nhất 83,3%, sau là Child-Pugh B là 74,2%, Child-Pugh A là 70,1%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.6. Thời gian theo dõi điều trị

Bảng 10. Thời gian theo dõi

Thời gian (Tháng)	Dự phòng tiên phát		Dự phòng thứ phát		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Trung bình	13,2 ± 9,4		8,9 ± 9,4		<0,05
Min - Max	6 - 72		6 - 48		

Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình nhóm dự phòng tiên phát là 13,2 ± 9,4 tháng. Ngắn nhất là 6 tháng, lâu nhất là 72 tháng. Thời gian theo dõi trung bình của nhóm dự phòng thứ phát là 8,9 ± 9,4 tháng, ngắn nhất 6 tháng, lâu nhất 48 tháng. Thời gian theo dõi của 2 nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.7. Tỷ lệ bệnh nhân bị xuất huyết tiêu hóa trong quá trình dùng thuốc

Bảng 11. Tỷ lệ bệnh nhân XHTH lần đầu sau dùng thuốc theo thời gian

Thời gian XHTH tái phát (tuần)	Dự phòng tiên phát (n = 59)		Dự phòng thứ phát (n = 118)		Chung		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
0 - 6	1	1,7	13	11,0	14	7,9	<0,05
0 - 12	4	6,7	24	20,3	28	15,8	
0 - 24	7	11,8	31	26,3	38	21,4	
> 24	13	22,0	47	39,8	60	33,9	<0,05
Trung bình	39 ± 32,0		22 ± 22,4		26 ± 24,4		

Nhận xét: Ở nhóm dự phòng tiên phát tại thời điểm sau 24 tuần dùng thuốc tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa (XHTH) lần đầu là 11,8%, theo dõi tiếp thì tỷ lệ này tăng lên 22,0%. Ở nhóm dự phòng thứ phát tỷ lệ xuất huyết tái phát sau 24 tuần là 26,3%. Nếu xét sau 6 tuần thì tỷ lệ này là 11,0%. Nhóm dự phòng tiên phát

thời gian trung bình xuất hiện xuất huyết tiêu hóa lần đầu là 39 ± 32 tuần. Ở nhóm dự phòng thứ phát thời gian tái xuất huyết lần đầu sau dùng thuốc là $26 \pm 24,4$ tuần.

3.2.8. Nguyên nhân tử vong

Bảng 12. Nguyên nhân tử vong

Nguyên nhân	Dự phòng tiên phát (n = 26)		Dự phòng thứ phát (n = 93)		Chung (n = 119)		p
	n	%	n	%	n	%	
Do XHTH	3	60,0	4	44,4	7	46,7	
Do biến chứng khác xơ gan	2	40,0	4	44,4	6	42,9	
Không rõ nguyên nhân	0	0	1	11,1	1	6,6	
Tổng	5	0	9	100	14	100	

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu nguyên nhân tử vong do xuất huyết tiêu hóa chiếm 46,7%, do biến chứng khác của xơ gan chiếm 42,9%, không rõ nguyên nhân 6,6%. Nguyên nhân tử vong cũng tương tự trong nhóm dự phòng tiên phát, thứ phát.

3.2.9. Mối liên quan giữa các biến cố xảy ra với một số yếu tố liên quan

Bảng 13. Mối liên quan giữa tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa và đặc điểm dùng thuốc

Đặc điểm dùng thuốc		Có XHTH		Không XHTH		p, OR
		n	%	n	%	
Tuân thủ	Có	37	27,6	97	72,4	p=0,002, OR = 0,3 CI 95%: 0,16 - 0,67
	Không	23	53,5	20	46,5	
Đạt mục tiêu	Có	13	27,0	35	73,0	p=0,2, OR = 0,65, CI 95%: 0,3 - 1,3
	Không	47	36,4	82	63,6	
Nội soi can thiệp	Có	28	37,3	47	62,7	p=0,4, OR = 1,3 CI 95%: 0,7 - 2,7
	Không	32	31,4	70	68,6	

Nhận xét: Tỷ lệ XHTH ở nhóm không tuân thủ dùng thuốc cao hơn nhóm có tuân thủ dùng thuốc, sự khác biệt với $p < 0,01$, OR = 0,3, CI 95%: 0,16 - 0,67.

Bảng 14. Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong và đặc điểm dùng thuốc

Đặc điểm dùng thuốc		Tử vong		Không tử vong		p, OR
		n	%	n	%	
Tuân thủ	Có	9	10,8	74	89,2	p>0,05, OR = 0,75 CI 95%: 0,23 - 2,4
	Không	5	13,9	31	86,1	
Đạt mục tiêu	Có	1	3,7	26	96,3	p>0,05, OR = 0,23 CI 95%: 0,03 - 1,8
	Không	13	14,1	79	85,9	
Nội soi can thiệp	Có	1	2,1	46	97,9	p=0,008, OR = 0,1

	Không	13	18,1	59	81,9	CI 95%: 0,01 - 0,78
--	-------	----	------	----	------	---------------------

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong ở nhóm tuân thủ dùng thuốc thấp hơn nhóm không tuân thủ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, OR = 0,75 CI 95%: 0,23 - 2,4.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm sử dụng thuốc

Liều thuốc trung bình trong nhóm nghiên cứu là $40,2 \pm 6,4$ mg/ngày. Liều trung bình tương đương cả 2 nhóm dự phòng tiên phát và thứ phát. Kết quả của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu của Phạm Trần Chí ($68,7 \pm 16,7$) [2], Banares R (73 ± 10 mg) [10]. Kết quả của chúng tôi khác với các nghiên cứu trên có thể giải thích rằng chúng tôi nghiên cứu quan sát, thu thập lại liều thuốc bệnh nhân đã được sử dụng, như trong nghiên cứu của Trần Phạm Chí bệnh nhân được khởi đầu liều thấp sau đó tăng liều mỗi 3 ngày để đạt được mục tiêu nhịp tim 55 - 60 chu kỳ/phút [2]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Dương Hồng Thái và cộng sự cho thấy có tới 63,5% bệnh nhân xơ gan đạt mục tiêu nhịp tim tiêu chuẩn với liều thấp propranolol 40mg [4].

Về đặc điểm tuân thủ thuốc, Bảng 6 cho thấy tỷ lệ tuân thủ dùng thuốc theo hướng dẫn của bác sĩ là 75,7%. Trong đó, nhóm dự phòng tiên phát tỷ lệ tuân thủ cao hơn nhóm dự phòng thứ phát sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của chúng tôi những bệnh nhân dự phòng tiên phát chủ yếu ở phòng khám được theo dõi bệnh định kỳ do vậy sự tuân thủ cao hơn nhóm bệnh nhân không được quản lý định kỳ. Kết quả chúng tôi tương tự kết quả của Conn và cộng sự (81%) [11].

Về nguyên nhân không tuân thủ có tới 30% bệnh nhân bỏ thuốc, 7,3% bệnh nhân sử dụng thuốc không thường xuyên. Nguyên nhân bỏ thuốc chủ yếu là bệnh nhân sau một thời gian uống thuốc thấy sức khỏe bình thường nên tự ý bỏ thuốc, không đi khám lại. Do vậy với những bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc dự phòng, tư vấn bệnh nhân theo dõi và sử dụng thuốc hợp lý có thể nâng cao ý thức của

bệnh nhân về tình trạng bệnh để góp phần giảm các biến chứng nặng của xơ gan.

4.2. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị

Bảng 8 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu nhịp tim 55 - 60 chu kỳ/phút trong nhóm nghiên cứu là 27,1%, kết quả trên cho thấy rằng thực trạng bệnh nhân sử dụng chẹn beta giao cảm với mục đích dự phòng xuất huyết tiêu hóa tiên phát và thứ phát còn nhiều vấn đề đáng quan tâm.

Tần số tim trung bình của nhóm nghiên cứu là $67,0 \pm 8,0$ chu kỳ/phút. Kết quả của chúng tôi cao hơn một số tác giả như Banares R (Carvedilol $65,6 \pm 2$, propranolol $58,2 \pm 1$) [10]. Trong nghiên cứu này các tác giả tăng liều mỗi 3 - 4 ngày để đạt mục tiêu giảm 25% nhịp tim cơ sở hoặc nhịp tim < 55 chu kỳ/phút. Tuy nhiên không phải cứ nhịp tim càng chậm thì sẽ đạt được mục tiêu huyết động càng lớn. Hơn nữa tác dụng giảm áp lực tĩnh mạch cửa của chẹn beta giao cảm không chọn lọc là tác động vào thụ thể β_1 làm giảm cung lượng tim và tác động lên thụ thể β_2 làm co mạch tạng, do vậy tác động vào thụ thể β_1 chỉ là một phần trong cơ chế tác động của chẹn beta giao cảm không chọn lọc, kể cả bệnh nhân không đạt mục tiêu giảm nhịp tim nhưng vẫn làm giảm được nguy cơ xuất huyết tiêu hóa do tác dụng lên thụ thể β_2 [10].

Bảng 9 cho thấy, với liều trung bình $40,2 \pm 6,4$ mg/ngày, thì tỷ lệ đạt mục tiêu ở nhóm xơ gan Child - Pugh A cao nhất, xơ gan Child - Pugh C là thấp nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khi tình trạng xơ gan càng nặng thì nồng độ albumin và các enzyme chuyển hóa thuốc suy giảm, điều này có thể tác động đến quá trình chuyển hóa thuốc làm cho đáp ứng với thuốc là khác nhau, tuy nhiên chúng tôi cũng chưa tìm thấy nghiên cứu nào nói về mối liên quan này, cần những nghiên cứu chi tiết và lớn hơn để chứng minh cho giả thuyết này.

4.3. Tỷ lệ tử vong và nguyên nhân tử vong

Tỷ lệ tử vong sau 24 tuần theo dõi ở nhóm dự phòng tiên phát là 19,2%, ở nhóm dự phòng thứ

phát là 9,7%, tỷ lệ tử vong chung là 11,8%. Theo Poynard T và cộng sự tỷ lệ tử vong sau 2 năm là $29,0 \pm 3,0\%$ ở nhóm sử dụng propranolol và $32,0 \pm 3,0\%$ ở nhóm giả dược [9]. Theo Pascal và cộng sự, nghiên cứu vai trò của propranolol trong dự phòng tiên phát xuất huyết tiêu hóa, kết quả theo dõi 2 năm cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng propranolol là 28,0%, nhóm giả dược là 49% [7]. Theo Trần Phạm Chí tỷ lệ tử vong sau 6 tháng ở nhóm dùng propranolol là 10,9%, ở nhóm kết hợp propranolol là 8,5% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [2]. Kết quả của chúng tôi cao hơn tác giả Trần Phạm Chí (tương đồng về thời gian theo dõi) có thể do trong nhóm đối tượng của chúng tôi lấy cả bệnh nhân ung thư gan, kết quả của chúng tôi thấp hơn các tác giả trên thế giới do thời gian theo dõi ngắn hơn. Dựa vào các nghiên cứu tác giả trong nước và ngoài nước chúng tôi thấy rằng chẹn beta giao cảm không chọn lọc có vai trò giảm cả tỷ lệ biến chứng xuất huyết tiêu hóa và tỷ lệ tử vong ở trên cả nhóm đối tượng dự phòng tiên phát và thứ phát xuất huyết tiêu hóa do tác động cả vào cơ chế bệnh sinh của xơ gan. Nguyên nhân tử vong ghi nhận được chủ yếu do biến chứng xơ gan, trong đó biến chứng XHTH chiếm 46,7%, biến chứng khác 46,7%, không rõ nguyên nhân 6,6%.

Về các nguyên nhân gây tử vong kết quả của chúng tôi cũng tương tự các tác giả trên thế giới. Theo Pascal và cộng sự nguyên nhân tử vong trong thời gian theo dõi là xuất huyết tiêu hóa 37,5% suy gan 33,3%, và nguyên nhân khác 29,2% [7]. Theo Pagliago và cộng sự nguyên nhân tử vong do xuất huyết tiêu hóa 26,7%, do suy gan 40,0%, nguyên nhân khác 33,3% [6].

5. Kết luận

Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng propranolol. Liều thuốc trung bình $40,2 \pm 6,5\text{mg/ngày}$. Mức độ tuân thủ dùng thuốc 75,7%, tỷ lệ bỏ thuốc là 17,0%, nguyên nhân bỏ thuốc chủ yếu là do tự ý bỏ thuốc là 83,3%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị là 27,1%, nhịp tim trung bình là $67,0 \pm 8,0$ chu kỳ/phút. Tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa sau 6 tháng là 21,4%, nhóm dự phòng tiên phát là 11,8%, nhóm dự phòng thứ phát là 26,3%. Tỷ lệ tử vong là 11,8%, thời điểm tử

vong sau 12 tuần là 7,6%, sau 24 tuần là 11,8%. Có mối liên quan giữa tỷ lệ XHTH với sự tuân thủ dùng thuốc với $p < 0,01$, OR = 0,3, CI 95%: 0,16 - 0,67.

Tài liệu tham khảo

1. Phan Thị Thu Anh (2002) *Sinh lý bệnh chức năng gan*. Sinh lý bệnh học, Nhà xuất bản Y học.
2. Trần Phạm Chí (2014) *Nghiên cứu hiệu quả thất giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp của do xơ gan*. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. Hoàng Trọng Thắng (2002) *Xơ gan*. Bệnh học tiêu hóa gan mật. Nhà xuất bản Y học.
4. Dương Hồng Thái (2002) *Nghiên cứu kết quả tiêm xơ và thất búi giãn tĩnh mạch thực quản qua nội soi ở bệnh nhân xơ gan*. Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân y.
5. Nguyễn Khánh Trạch (2000) *Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa*. Bệnh học nội khoa tập 2, Nhà xuất bản Y học.
6. Pagliaro L, Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP (1981) *Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A controlled study*. N Engl J Med 305: 1371-1374.
7. Pascal JP and Cales P (1987) *Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices*. New England Journal of Medicine 317(14): 856-861.
8. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J et al (2003) *Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis*. Hepatology 37(4): 902-908.
9. Poynard T, Calès P et al (2010) *Beta-Adrenergic-Antagonist Drugs in the Prevention of Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis and Esophageal Varices*.
10. Bañares R, Moitinho E, Matilla A et al (2002) *Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis*. Hepatology 36(6): 1367-1373.
11. Conn HO, Grace ND, Bosch J et al (1991) *Propranolol in the prevention of the first*

hemorrhage from esophagogastric varices: A multicenter, randomized clinical trial.
Hepatology 13(5): 902-912.