

Phân tích tính phù hợp của việc dự phòng loét đường tiêu hóa trên do stress bằng thuốc ức chế bơm proton trên các bệnh nhân điều trị tại các khoa hồi sức - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

EVALUATING THE APPROPRIATE USE OF PPIS FOR STRESS ULCER PROPHYLAXIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS AT 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL

Lê Minh Hồng*, Đinh Thị Lan Anh*,
Lương Thị Thanh Huyền*,
Nguyễn Thị Thu Thủy**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích tính phù hợp của việc sử dụng các thuốc ức chế bơm proton (PPI) trong dự phòng loét đường tiêu hóa trên do stress trên các bệnh nhân điều trị tại các khoa hồi sức - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả dựa trên dữ liệu bệnh án điện tử của các bệnh nhân được chỉ định PPI tại các khoa: Khoa Bệnh lý đường hô hấp và hồi sức, Khoa Hồi sức tim mạch và Trung tâm Hồi sức tích cực từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/04/2021. **Kết quả và kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định dự phòng loét do stress phù hợp tại thời điểm khởi đầu chỉ định PPI là 60,0%, tỷ lệ chỉ định phù hợp khi đánh giá trong suốt quá trình điều trị hồi sức là 84,7%. Tỷ lệ liều dùng PPI phù hợp là 95,1%. Cần có sự phối hợp giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị để tối ưu hóa hơn nữa thực hành dự phòng loét do stress trên bệnh nhân hồi sức.

Từ khóa: PPI, thuốc ức chế bơm proton, dự phòng loét do stress, hồi sức tích cực.

Summary

Objective: To evaluate the appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs) for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A cross-sectional, retrospective description study was conducted based on electronic medical records of patients prescribed PPIs at the Department of Respiratory Infectious Diseases and Resuscitation, the Cardiovascular Resuscitation Department and the Intensive Care Center from 01/01/2021 to 30/04/2021. **Result and conclusion:** The proportion of patients with rational initial prescription of PPIs for stress ulcer prophylaxis was 60.0%. The proportion of patients with rational prescription of PPIs when evaluating throughout the intensive care period was 84.7%.

Ngày nhận bài: 10/09/2021, ngày chấp nhận đăng: 10/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu Thủy, Email: thuyntt@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

PPIs dosing regimen was appropriate in 95.1% of patients. Cooperation between clinical pharmacists and physicians needs to be enhanced in order to optimize the clinical practice of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients.

Keywords: PPIs, proton pump inhibitors, stress ulcer prophylaxis, intensive care unit.

1. Đặt vấn đề

Loét đường tiêu hóa trên do stress là tình trạng phổ biến trên bệnh nhân nặng điều trị tại khoa hồi sức. Tình trạng này có thể dẫn đến xuất huyết tiêu hóa và liên quan tới tỉ lệ tử vong cao [8]. Dự phòng loét tiêu hóa do stress đã được chỉ ra giảm đáng kể tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa trên ($RR = 0,47$, $95\% CI = 0,39 - 0,57$), nhưng có thể làm tăng nguy cơ viêm phổi thứ phát mặc dù kết quả các nghiên cứu về nguy cơ này vẫn còn nhiều khác biệt ($RR = 1,15$, $95\% CI: 0,90 - 1,48$) [8]. Từ đó đặt ra vấn đề cần phân tầng bệnh nhân để chỉ định dự phòng loét do stress một cách hợp lý.

Trước đây, hướng dẫn của Hiệp hội Dược sĩ Hoa Kỳ (American Society of Health System Pharmacists - ASHP) năm 1999 là một trong những hướng dẫn dự phòng loét do stress ra đời sớm và được vận dụng nhiều trong thực hành. Năm 2020, sau kết quả của một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về dự phòng loét ở bệnh nhân hồi sức, Tạp chí Y khoa Anh quốc (British Medicine Journal - BMJ) đã ban hành hướng dẫn về dự phòng loét ở bệnh nhân hồi sức [9]. Cũng trong năm 2020, Uptodate cũng đưa ra hướng dẫn cập nhật về chủ đề này [5].

Còn nhiều tranh cãi về lựa chọn tác nhân để dự phòng loét do stress. Tuy nhiên, hướng dẫn của BMJ và Uptodate đều khuyến cáo ưu tiên thuốc ức chế bơm proton (PPI) hơn thuốc kháng histamin H₂, vì bằng chứng từ các nghiên cứu tổng quan

và thử nghiệm lâm sàng cho thấy PPI làm giảm nguy cơ xuất huyết hơn so với thuốc kháng histamin H₂, đặc biệt ở đối tượng bệnh nhân nặng [5], [9]. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh viện hạng đặc biệt của Quốc gia, có một trung tâm hồi sức và nhiều khoa hồi sức của các viện lâm sàng trực thuộc. Việc sử dụng PPI tại các khoa hồi sức trên hiện vẫn khá phổ biến, đặt ra vấn đề cần có nghiên cứu đánh giá thực trạng dự phòng loét do stress cập nhật theo các hướng dẫn gần đây. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Phân tích tính phù hợp của việc dự phòng loét đường tiêu hóa trên do stress bằng thuốc ức chế bơm proton trên các bệnh nhân điều trị tại các khoa hồi sức - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với mục tiêu: *Phân tích tính phù hợp của việc sử dụng PPI trong dự phòng loét đường tiêu hóa trên do stress trên các bệnh nhân hồi sức, từ đó có căn cứ để tiếp tục nâng cao chất lượng điều trị tại bệnh viện.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân trưởng thành (tuổi ≥ 18 tuổi), nằm điều trị tại các khoa: Khoa Bệnh lý đường hô hấp và hồi sức, Khoa Hồi sức tim mạch và Trung tâm Hồi sức tích cực trong thời gian tối thiểu 48 giờ và được chỉ định PPI từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/04/2021.

Nghiên cứu loại trừ bệnh nhân được chỉ định PPI để điều trị các bệnh lý đường tiêu hóa trên ghi rõ trong chẩn đoán của bác sĩ

điều trị (điều trị loét dạ dày-tá tràng đang hoạt động, điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản bao gồm cả bệnh Barret thực quản, điều trị viêm thực quản do trào ngược, điều trị hội chứng Zollinger Ellison, kết hợp với kháng sinh khác để điều trị nhiễm *H. pylori*); bệnh nhân được chỉ định NSAID (bao gồm cả aspirin) và có các yếu tố nguy cơ gây tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa trên (tiền sử loét đường tiêu hóa trên gần đây; tuổi cao > 65 tuổi; dùng NSAID liều cao; sử dụng đồng thời với thuốc chống kết tập tiểu cầu hay corticosteroid); bệnh nhân dùng đồng thời PPI và thuốc kháng histamin H2 trong quá trình điều trị hồi sức; và bệnh nhân không khai thác được đầy đủ thông tin từ bệnh án điện tử.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu dựa trên bệnh án điện tử.

Thu thập mẫu nghiên cứu và dữ liệu: Dựa trên phần mềm dữ liệu nội bộ của khoa Dược, trích xuất mã hồ sơ bệnh án điện tử của các bệnh nhân hồi sức được chỉ định PPI tại các khoa: Khoa Bệnh lây đường hô hấp và hồi sức, Khoa Hồi sức tim mạch

và Trung tâm Hồi sức tích cực từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/04/2021, sau đó, sàng lọc bệnh nhân theo các tiêu chuẩn loại trừ. Thông tin từ bệnh án điện tử được ghi nhận kể từ khi bệnh nhân bắt đầu điều trị tại một trong các khoa trên cho đến khi bệnh nhân chuyển khoa hoặc bệnh nhân ra viện. Các đặc điểm được mô tả bao gồm: Đặc điểm chung của bệnh nhân, đặc điểm các yếu tố nguy cơ loét do stress, đặc điểm sử dụng PPI (liều dùng, đường dùng, thời gian dùng).

Tiêu chí đánh giá sử dụng trong nghiên cứu

Về chỉ định: Chỉ định PPI để dự phòng loét do stress tại Khoa Hồi sức là phù hợp khi bệnh nhân có ít nhất một yếu tố/một nhóm yếu tố nguy cơ thuộc quy ước nghiên cứu (Bảng 1). Quy ước này xây dựng dựa trên hướng dẫn của BMJ và Uptodate, trong đó bệnh nhân cần được chỉ định dự phòng nếu có ít nhất một yếu tố nguy cơ cao hoặc rất cao theo hướng dẫn của BMJ hoặc có ít nhất một yếu tố nguy cơ cao theo hướng dẫn của Uptodate [5], [9]. Tính phù hợp được đánh giá tại thời điểm chỉ định hoặc xét trong toàn quá trình điều trị hồi sức, bất kể thời điểm nào.

Bảng 1. Quy ước về chỉ định dự phòng loét đường tiêu hóa trên do stress ở bệnh nhân hồi sức

Yếu tố nguy cơ/nhóm yếu tố nguy cơ liên quan chỉ định	Tài liệu tham khảo
Thở máy không kèm nuôi dưỡng tiêu hóa	BMJ
Thở máy > 48 giờ	Uptodate
Bệnh gan mạn tính (bao gồm: Tăng áp lực tĩnh mạch cửa, xơ gan xác định qua sinh thiết, tiền sử xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản hoặc tiền sử bệnh não gan)	BMJ
Rối loạn đông máu (tiểu cầu < 50000/mm ³ , INR > 1,5 hoặc thời gian prothrombin > 20 giây hoặc APTT > 2 lần trị số chứng)	BMJ, Uptodate
Tiền sử loét tiêu hóa hoặc chảy máu tiêu hóa trong vòng 1 năm trước đó	Uptodate

Chấn thương não	Uptodate
Chấn thương tủy sống	Uptodate
Tổn thương bỏng > 35% BSA	Uptodate
Dùng NSAID hoặc thuốc kháng kết tập tiểu cầu	Uptodate
Ít nhất ≥ 2 yếu tố nguy cơ sau: I) Nhiễm khuẩn huyết, II) Thở máy kèm nuôi dưỡng tiêu hóa, III) Suy thận cấp, IV) Sốc (đang truyền liên tục thuốc vận mạch hoặc trợ tim, huyết áp tâm thu < 90mmHg, huyết áp trung bình < 70mmHg hoặc lactat ≥ 4 mmol/L)	BMJ
Ít nhất ≥ 2 yếu tố nguy cơ sau: I) Nhiễm khuẩn huyết, II) Nằm hồi sức hơn 1 tuần, III) Chảy máu tiêu hóa ẩn (test FOBT/FIT dương tính) ≥ 6 ngày, IV) Dùng glucocorticoid	Uptodate
Chú thích: INR (International Normalized Ratio) - Chỉ số bình thường hóa quốc tế; APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) - Thời gian thromboplastin hoạt hóa một phần; BSA (Body Surface Area) - Diện tích bề mặt cơ thể; NSAID (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug) - Thuốc chống viêm không steroid; FOBT/FIT (Fecal Occult Blood Test/Fecal Immunochemical Test) - Xét nghiệm miễn dịch tìm máu ẩn trong phân;	

Về liều dùng: Liều dùng của PPI được đánh giá phù hợp như sau: Esomeprazol 20 - 40mg/ngày, không quá 20mg/ngày ở bệnh nhân suy gan nặng; pantoprazol 40mg/ngày, không quá 20mg/ngày ở bệnh nhân suy gan nặng; rabeprazol 20mg/ngày (kể cả ở bệnh nhân suy gan). Các PPI không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Về thời gian sử dụng: Đánh giá trên các bệnh nhân có chỉ định phù hợp tại thời điểm khởi đầu PPI. Thời gian sử dụng tại Khoa Hồi sức là phù hợp nếu bệnh nhân

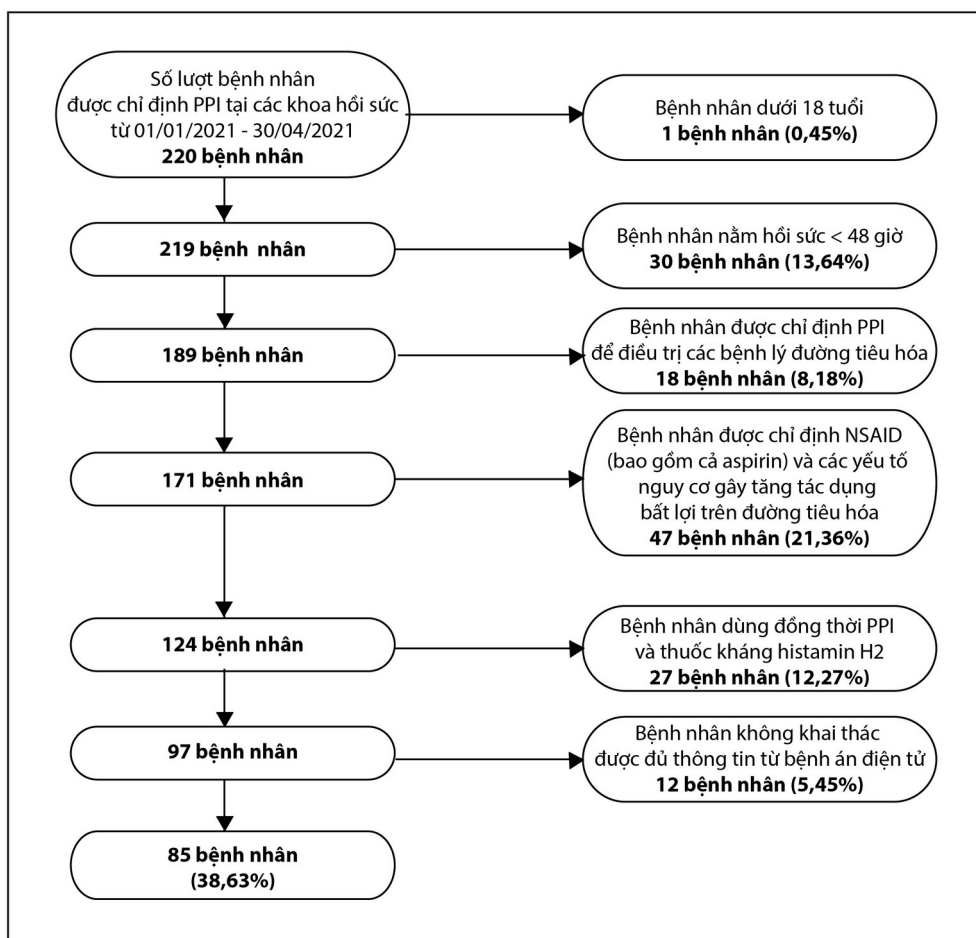
được ngừng PPI khi các yếu tố nguy cơ đã được giải quyết.

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Các biến định lượng được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được mô tả theo số lượng và tỷ lệ %.

3. Kết quả

Sơ đồ lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

Trong 220 mã hồ sơ bệnh án điện tử thu thập từ phần mềm kiểm tra dữ liệu nội bộ của khoa dược, nghiên cứu thu nhận được 85 bệnh nhân và tổng cộng 101 lượt chỉ định PPI. Đặc biệt, số bệnh nhân bị loại trừ do được chỉ định NSAIDs và có các yếu tố nguy cơ làm tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa trên chiếm tỷ lệ 21,36%.

Đặc điểm của 85 bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 85)
Độ tuổi (năm, trung vị [tứ phân vị])	70 (59 - 82)	
Giới tính		
Nam	61	71,8
Nữ	24	28,2
Số ngày nằm viện (ngày, trung vị [tứ phân vị])	14 (9 - 25)	
Số ngày điều trị ICU (ngày, trung vị [tứ phân vị])	12 (9 - 21)	

Thể trạng		
Có chẩn đoán suy kiệt	20	23,5
Thiếu cân (BMI < 18,5)	19	22,4
Cân nặng lý tưởng (BMI từ 18,5 - 23)	38	44,7
Quá cân (BMI từ 23 - 27,5)	22	25,9
Béo phì (BMI từ 27,5 trở lên)	6	7,1
Chẩn đoán thường gặp		
Số bệnh nhân có từ 2 chẩn đoán trở lên	61	71,8
Viêm phổi	45	52,9
Sốc nhiễm khuẩn	29	34,1
Suy đa tạng	20	23,5
Suy hô hấp	14	16,5
Bệnh mắc kèm và tiền sử bệnh thường gặp		
Số bệnh nhân có từ 2 bệnh mắc kèm trở lên	63	74,1
Tăng huyết áp	46	54,1
Đái tháo đường typ II	24	28,2
Suy tim mạn	17	20,0
Suy thận mạn	10	11,8
Tiền sử đột quỵ não cũ	14	16,5

Bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần là người cao tuổi với trung vị là 70 tuổi, tỷ lệ nam giới chiếm 71,8%. Trung vị số ngày nằm viện là 14 ngày, trung vị số ngày điều trị tại các khoa hồi sức là 12 ngày. Các bệnh nhân đều có tình trạng bệnh nặng và có nhiều bệnh nền mắc kèm. Tỷ lệ bệnh nhân có chẩn đoán suy kiệt là 23,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có từ 2 chẩn đoán bệnh trở lên chiếm hơn 70% số lượng bệnh nhân nghiên cứu, trong đó chẩn đoán thường gặp nhất là viêm phổi với tỷ lệ 52,9%. Tỷ lệ bệnh nhân có từ 2 bệnh mắc kèm trở lên chiếm gần 75% số bệnh nhân nghiên cứu, trong đó tăng huyết áp và đái tháo đường là các bệnh lý thường gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 54,1% và 28,2%.

Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ gây loét đường tiêu hóa trên do stress và kết quả đánh giá tính phù hợp về chỉ định PPI được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ gặp yếu tố nguy cơ loét do stress ở bệnh nhân nghiên cứu

Yếu tố nguy cơ	Tại thời điểm chỉ định khởi đầu PPI		Trong toàn quá trình nằm điều trị hồi sức	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ % (n = 85)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ % (n = 85)
Số bệnh nhân có chỉ định phù hợp	51	60,0	72	84,7
Các yếu tố nguy cơ				
Thở máy không kèm nuôi dưỡng tiêu hóa	2	2,4	4	4,7
Thở máy > 48 giờ	5	5,9	29	34,1
Bệnh gan mạn tính	6	7,1	6	7,1
Rối loạn đông máu	10	11,8	13	15,3
Tiền sử loét tiêu hóa hoặc chảy máu tiêu hóa trong vòng 1 năm trước đó	3	3,5	3	3,5
Chấn thương não	2	2,4	2	2,4
Chấn thương tủy sống	0	0,0	0	0,0
Tổn thương bỏng > 35% diện tích BSA	0	0,0	0	0,0
Dùng NSAID hoặc kháng kết tập tiểu cầu	6	7,1	11	12,9
Có ≥ 2 yếu tố nguy cơ sau	29	34,1	41	48,2
i) Thở máy kèm nuôi dưỡng tiêu hóa	23	27,1	39	45,9
ii) Sốc	24	28,2	35	41,2
iii) Nhiễm khuẩn huyết	22	25,9	21	24,7
iv) Suy thận cấp	23	27,1	33	38,8
Có ≥ 2 yếu tố nguy cơ sau	4	4,7	40	47,1
i) Nằm hồi sức > 1 tuần	1	1,2	68	80,0
ii) Nhiễm khuẩn huyết	22	25,9	21	24,7
iii) Chảy máu tiêu hóa ẩn ≥ 6 ngày	0	0,0	0	0,0
iv) Dùng glucocorticoid	19	22,4	37	43,5

Khi đánh giá các yếu tố nguy cơ loét do stress có trên bệnh nhân tại thời điểm khởi đầu chỉ định PPI, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định phù hợp theo quy ước nghiên cứu là 60,0%. Khi sử dụng tất cả các yếu tố nguy cơ ghi nhận cả khi chỉ định và trong toàn quá trình điều trị hồi sức, tỷ lệ bệnh nhân phù hợp về chỉ định là 84,7%. Đáng chú ý, các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao trong toàn quá trình điều trị tại Khoa Hồi sức bao gồm: Thở máy

> 48 giờ (34,1%), sốc (41,2%), dùng glucocorticoid (43,5%), nằm hồi sức > 1 tuần (80,0%).

Mô tả lựa chọn và liều dùng PPI được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Lựa chọn và liều dùng PPI

Đặc điểm	Số lượt chỉ định/ Số BN	Tổng số lượt chỉ định/ Tổng số BN*	Tỷ lệ %
Lựa chọn và liều dùng			
Esomeprazol 20 - 40mg	80	101	79,2
Esomeprazol 80mg	1	101	1,0
Pantoprazol 40mg	15	101	14,9
Rabeprazol 20mg	5	101	5,0
Tỷ lệ liều dùng phù hợp	96	101	95,0
Các lý do liều dùng chưa phù hợp			
Quá liều ở bệnh nhân chức năng gan bình thường	1	101	1,0
Không hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C	4	101	4,0
Thay đổi PPI và/hoặc liều trong điều trị			
Không thay đổi PPI, không thay đổi liều	76	85	89,4
Không thay đổi PPI, có giảm liều	2	85	2,4
Có thay đổi PPI	7	85	8,2
*Tổng số bệnh nhân là 85, tuy nhiên tổng số lượt là 101 do có bệnh nhân được kê đơn nhiều hơn một lượt dùng PPI (thay đổi hoạt chất, chế độ liều)			

Loại PPI được lựa chọn nhiều nhất là esomeprazol với tỷ lệ 80,2%. Đa phần liều dùng được chỉ định trên bệnh nhân nghiên cứu là phù hợp (95,0%). Hầu hết bệnh nhân không thay đổi loại PPI cũng như liều sử dụng trong suốt quá trình dự phòng loét do stress tại Khoa Hồi sức (89,4%).

Mô tả đường dùng PPI và dạng bào chế được lựa chọn trên bệnh nhân nuôi ăn qua sonde được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Đường dùng PPI và chế phẩm sử dụng đường qua sonde

Đặc điểm	Số lượt chỉ định/ Số bệnh nhân	Tổng số lượt chỉ định/ Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đường dùng			
Đường tĩnh mạch	72	101	71,3
Đường uống	17	101	16,8

Đường dùng qua sonde	12	101	11,9
Các chế phẩm uống ở bệnh nhân ăn qua sonde			
Nexium Mups 40mg	2	12	16,7
Các chế phẩm khác tại viện không phù hợp ở bệnh nhân nuôi ăn qua sonde (Pantoloc 40mg, pariet 20mg và goldesome 20mg)	10	12	83,3
Đặc điểm về thay đổi đường dùng			
Không thay đổi đường dùng	76	85	89,4
Chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống	4	85	4,7
Khác	5	85	5,9

Phần lớn đường dùng tĩnh mạch được lựa chọn với tỷ lệ 71,3% và hầu hết các bệnh nhân không thay đổi đường dùng PPI trong suốt quá trình dự phòng loét do stress ở hồi sức (89,4%). Số lượt bệnh nhân nuôi ăn qua sonde chiếm tỷ lệ 11,9%, trong số đó, tỷ lệ sử dụng chế phẩm có dạng bào chế không phù hợp lên đến 83,3%.

Mô tả thời gian sử dụng PPI ở các bệnh nhân phù hợp về chỉ định khởi đầu dự phòng loét do stress được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Thời gian sử dụng PPI ở các bệnh nhân phù hợp về chỉ định

Thời gian sử dụng PPI	Số lượt chỉ định/ Số bệnh nhân	Tổng số lượt chỉ định/ Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Số ngày sử dụng PPI (ngày, trung vị [tứ phân vị])	9 (6 - 16)		
Thời gian sử dụng PPI hợp lý	37	51	72,5
Thời gian sử dụng PPI không hợp lý	14	51	27,5
Quá dài: Bệnh nhân không được ngừng PPI khi các yếu tố nguy cơ đã được giải quyết	9	14	64,3
Quá ngắn: Bệnh nhân được ngừng PPI khi các yếu tố nguy cơ chưa được giải quyết	5	14	35,7

Trung vị số ngày sử dụng PPI ở tất cả các bệnh nhân nghiên cứu là 9 ngày. Trong số các bệnh nhân được đánh giá là phù hợp về chỉ định khởi đầu PPI dự phòng loét do stress, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sử dụng không hợp lý là 27,5%, đa phần là dài hơn khuyến cáo.

4. Bàn luận

Từ 220 bệnh nhân được chỉ định PPI tại các khoa A4C, A2D, A12 từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/04/2021, nghiên

cứu thu nhận được tổng cộng 85 bệnh nhân để đánh giá tình phù hợp của việc sử dụng PPI dự phòng loét đường tiêu hóa trên do stress. Trung vị độ tuổi của các bệnh nhân là 70 tuổi với bệnh nhân cao tuổi nhất lên đến 95 tuổi, tình trạng bệnh nặng (viêm phổi, sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng...), và hơn 70% số bệnh nhân có từ hai chẩn đoán bệnh và hai bệnh mắc kèm trở lên. Như vậy, có thể thấy bệnh nhân trong nghiên cứu có những đặc điểm của bệnh nhân nặng cần điều trị hồi sức như

tuổi cao, nhiều bệnh lý nền, chẩn đoán bệnh phức tạp, điều trị khó khăn, tiên lượng tử vong thường cao. Điều này cũng đặt ra thách thức cần có các chiến lược sử dụng PPI phù hợp nhằm đạt hiệu quả dự phòng tối ưu đồng thời không làm gia tăng các tác dụng bất lợi cũng như chi phí điều trị.

Khi đánh giá các yếu tố nguy cơ loét do stress tại thời điểm khởi đầu chỉ định PPI, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy yếu tố/nhóm yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ lớn là rối loạn đông máu (11,8%) và nhóm yếu tố thở máy kèm nuôi dưỡng tiêu hóa + sốc + nhiễm khuẩn huyết + suy thận cấp (34,1%). Những bệnh nhân có rối loạn đông máu là những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao, các bằng chứng gần đây cũng cho thấy rối loạn đông máu làm tăng 12,5% nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên rõ ràng và làm tăng 6% nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên có ý nghĩa quan trọng trên lâm sàng [9]. Nhóm yếu tố thở máy kèm nuôi dưỡng tiêu hóa, sốc, nhiễm khuẩn huyết, suy thận cấp là nhóm yếu tố nguy cơ trung bình theo hướng dẫn của BMJ 2020, mỗi yếu tố nguy cơ trong nhóm này làm tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên có ý nghĩa quan trọng trên lâm sàng từ 2,1% - 4% [9]. Tuy nhiên, việc dự phòng chỉ được khuyến cáo ở bệnh nhân có nguy cơ > 4%, do đó, bệnh nhân có ≥ 2 yếu tố thuộc nhóm nguy cơ này mới được xem là cần thiết dự phòng loét do stress. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có ≥ 1 yếu tố nguy cơ thuộc nhóm trên là 61,2% nhưng tỷ lệ bệnh nhân có ≥ 2 yếu tố là 34,1%. Như vậy, có thể thấy được rằng đánh giá đầy đủ nguy cơ loét do stress trên bệnh nhân nhập khoa hồi sức là cần thiết, nhằm cân bằng lợi ích - nguy cơ, tránh lạm dụng việc dự phòng dẫn đến nguy cơ gặp phải (viêm phổi thứ phát, nhiễm *C. difficile*...) lớn hơn so với lợi ích thu được.

Tỷ lệ phù hợp về chỉ định khởi đầu PPI dự phòng loét do stress trong nghiên cứu của chúng tôi là 60,0%. Kết quả này có sự khác biệt so với một số nghiên cứu khác tại Việt Nam như nghiên cứu của Nghiêm Thị Thùy Linh, nghiên cứu của Lê Diên Đức với tỷ lệ chỉ định phù hợp là lần lượt là 18,5% [6] và 15,98% [1]. Nguyên nhân chính có thể là do có sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu và hướng dẫn dự phòng loét do stress mà nghiên cứu tham khảo. Nghiên cứu của Nghiêm Thị Thùy Linh thực hiện trên các bệnh nhân ở một bệnh viện đa khoa bao gồm cả nội khoa và ngoại khoa, nghiên cứu của Lê Văn Đức thực hiện trên các bệnh nhân ở một bệnh viện ngoại khoa. Cả hai nghiên cứu đều tham khảo hướng dẫn năm 1999 của ASHP áp dụng trên đối tượng bệnh nhân ICU. So với một số nghiên cứu trên thế giới thực hiện trên đối tượng bệnh nhân ICU, kết quả của chúng tôi cho tỷ lệ phù hợp cao hơn kết quả nghiên cứu của Farrell (44% [4]) nhưng thấp hơn nghiên cứu của Barletta (78% [3]) và nghiên cứu của Alsultan (80,2% [2]). Sự khác nhau giữa các tỷ lệ này có thể là do có sự khác biệt về cỡ mẫu và hướng dẫn dự phòng loét do stress mà nghiên cứu tham khảo. Cỡ mẫu nghiên cứu của Farrell, của Barletta và của Alsultan lần lượt là 210, 584 và 96 bệnh nhân. Nghiên cứu của Farrell tham khảo hướng dẫn năm 2007 trên tập san Advanced Critical Care của American Association of Critical-Care Nurses, nghiên cứu của Barletta xây dựng quy ước nghiên cứu dựa trên một thuận tập về nguy cơ loét do stress năm 1994 của Canadian Critical Care Trials Group và hướng dẫn năm 1999 của AHSP, còn nghiên cứu của Alsultan tham khảo hướng dẫn năm 1999 của AHSP giống như nghiên cứu của Nghiêm Thị Thùy Linh và nghiên cứu của Lê Diên Đức. Ngoài ra, từ sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có thể nhận thấy rằng, so với những năm trước, các bác sĩ điều trị đang ngày

càng quan tâm hơn đến các yếu tố nguy cơ loét do stress cũng như việc chỉ định dự phòng hợp lý.

Khi sử dụng tất cả các yếu tố nguy cơ ghi nhận cả khi khởi đầu PPI và trong toàn quá trình điều trị hồi sức để đánh giá tính phù hợp về chỉ định PPI, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chỉ định phù hợp rất cao (84,7%). Nghiên cứu cũng ghi nhận có sự biến động về tỷ lệ gặp các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân nghiên cứu. Các yếu tố nguy cơ có sự tăng mạnh bao gồm thở máy > 48 giờ (5,9% so với 34,1%) và nằm hồi sức > 1 tuần (80,0% so với 1,2%). Điều này nói lên rằng, tình trạng bệnh của bệnh nhân biến động liên tục. Bên cạnh đó, bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có thời gian nằm viện thường kéo dài trên 1 tuần (trung vị số ngày nằm hồi sức của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 12 ngày). Do vậy, có thể trong thực tế điều trị, bác sĩ đã tiên lượng bệnh nhân có thể gặp các yếu tố nguy cơ này và chỉ định PPI sớm hơn, do đó nếu đánh giá dựa trên các yếu tố xác định tại đúng thời điểm khởi đầu chỉ định PPI, tỷ lệ chỉ định phù hợp là 60,0% và thấp hơn so với xét trong tổng thể toàn giai đoạn điều trị. Điều này cũng gợi ý rằng cần phải thường xuyên đánh giá lại yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị tại các khoa hồi sức, nhằm chỉ định dự phòng kịp thời ở bệnh nhân mới xuất hiện yếu tố nguy cơ hoặc ngừng dự phòng ở bệnh nhân không còn nguy cơ nữa. Hướng dẫn xử trí nhiễm khuẩn và sốc nhiễm khuẩn năm 2016 của Surviving Sepsis Campaign cũng khuyến cáo chỉ dự phòng khi có yếu tố nguy cơ và bệnh nhân nên được đánh giá lại nhu cầu dự phòng loét do stress định kỳ [7].

Trong số những bệnh nhân không phù hợp về chỉ định dự phòng do stress, có bệnh nhân không có một yếu tố nguy cơ nào hoặc chỉ có một yếu tố nguy cơ thuộc nhóm trung bình, ví dụ như nhiễm khuẩn

huyết. Nhiễm khuẩn huyết chỉ là yếu tố nguy cơ gây loét do stress mức độ trung bình theo hướng dẫn của BMJ, và yếu tố nguy cơ nhỏ theo hướng dẫn của Uptodate [5], [9]. Hướng dẫn năm 2016 của Surviving Sepsis Campaign cũng khuyến cáo chỉ dự phòng loét do stress ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có yếu tố nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên kèm theo [7]. Hơn nữa, cũng có những yếu tố có tỷ lệ 0% trong suốt quá trình nghiên cứu như chấn thương tủy sống, tổn thương bỏng > 35% BSA, điều này có thể là do mô hình bệnh tật của các khoa hồi sức tại thời điểm chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Có thể thấy, xây dựng một hướng dẫn phân tầng nguy cơ tại bệnh viện, dựa trên các hướng dẫn gần đây trên thế giới cũng như tình hình thực tế tại bệnh viện, là cần thiết để làm căn cứ thực hành cho bác sĩ điều trị.

Về liều dùng, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định liều dùng phù hợp là 95,1%, tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của Lê Diên Đức (97,94% [1]), trong số 5 bệnh nhân có liều dùng không phù hợp, chỉ có 1 bệnh nhân dùng quá liều esomeprazol (80mg/ngày), còn lại là các bệnh nhân xơ gan mức độ nặng (Child-Pugh C) nhưng không được hiệu chỉnh liều PPI. Cần tăng cường phổ biến thông tin về liều dùng hợp lý ở các đối tượng đặc biệt đến các bác sĩ cũng như tăng cường phối hợp bác sĩ - dược sĩ lâm sàng để tối ưu hóa liều dùng PPI. Về đường dùng, đa số bác sĩ lựa chọn đường dùng tĩnh mạch (71,3%) và hầu hết các bệnh nhân không thay đổi đường dùng trong suốt quá trình điều trị (89,4%). Số bệnh nhân chuyển từ đường tĩnh mạch sang đường uống trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp (4,7%). Hai hướng dẫn mà nghiên cứu của chúng tôi tham khảo chưa có sự đồng thuận về đường dùng PPI để dự phòng loét do stress. Hướng dẫn của Uptodate ưu tiên đường uống và chỉ sử

dụng đường tĩnh mạch ở bệnh nhân không uống được [5], trong khi hướng dẫn của BMJ không ưu tiên đường dùng nào hơn do không có bằng chứng gợi ý rằng đường đưa thuốc làm thay đổi hiệu quả điều trị [9]. Do đó, nghiên cứu chúng tôi không đánh giá tính phù hợp về đường dùng như các nghiên cứu khác của Lê Diên Đức, Nghiêm Thị Thùy Linh và Alsultan, các nghiên cứu này cùng tham khảo hướng dẫn năm 1999 của ASHP và đều đánh giá đường dùng PPI là phù hợp khi đường uống được ưu tiên và chỉ sử dụng đường tĩnh mạch ở các bệnh nhân không uống được [1], [2], [6]. Về dạng bào chế, có 12 bệnh nhân dùng PPI qua sonde trong nghiên cứu, tuy nhiên chỉ có 2 bệnh nhân sử dụng chế phẩm có dạng bào chế phù hợp với đường dùng này. Mặc dù số lượng bệnh nhân dùng thuốc qua sonde trong nghiên cứu còn ít, điều này vẫn chứng tỏ còn tồn tại tình trạng sử dụng dạng bào chế không phù hợp và có thể sẽ làm mất hiệu quả của thuốc. Về thời gian sử dụng PPI, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sử dụng không hợp lý là 27,5%, phần lớn là các bệnh nhân vẫn tiếp tục kéo dài sử dụng PPI cho đến khi rời khỏi Khoa Hồi sức mặc dù các yếu tố nguy cơ đã được giải quyết.

Nghiên cứu của chúng tôi đã phân tích được hồ sơ bệnh án điện tử của từng bệnh nhân hồi sức, thu thập dữ liệu chi tiết nhằm xác định các yếu tố nguy cơ gây loét do stress trên bệnh nhân, và đánh giá tính hợp lý trong chỉ định PPI với mục đích dự phòng loét do stress theo hai hướng dẫn gần đây của BMJ và Uptodate. Tuy nhiên, do hạn chế về thời gian và nhân lực, số lượng bệnh án chúng tôi thu thập được có thể chưa đủ lớn để thể hiện được đầy đủ đặc trưng về các yếu tố nguy cơ gây loét do stress ở bệnh nhân hồi sức của bệnh viện. Ngoài ra, phương pháp nghiên cứu là hồi cứu dữ liệu từ bệnh án nên đôi khi

không thể xác định được rõ ràng các yếu tố nguy cơ do thiếu thông tin về tình trạng bệnh của bệnh nhân. Do đó vẫn cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, phân tích toàn diện các yếu tố nguy cơ dẫn đến loét đường tiêu hóa trên trên do stress, phân tích phác đồ dự phòng cũng như độ an toàn và hiệu quả của các phác đồ này, nhằm tối ưu thực hành dự phòng loét do stress trên lâm sàng.

5. Kết luận

Khi sử dụng các yếu tố nguy cơ loét do stress ghi nhận tại thời điểm khởi đầu chỉ định PPI, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định phù hợp là 60,0%. Khi sử dụng tất cả các yếu tố nguy cơ ghi nhận cả khi khởi đầu chỉ định và trong toàn quá trình điều trị hồi sức để đánh giá tính phù hợp về chỉ định của PPI, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định phù hợp là 84,7%. Tỷ lệ liều dùng PPI phù hợp là 95,1%. Chúng tôi đề xuất cần xây dựng hướng dẫn về dự phòng loét đường tiêu hóa do stress trên bệnh nhân hồi sức tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bên cạnh đó, cần tăng cường phối hợp giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ trong việc sử dụng PPI hợp lý ở bệnh nhân nặng, tập trung vào các khía cạnh bao gồm chỉ định dựa trên phân tầng nguy cơ, ngừng PPI khi các yếu tố nguy cơ được giải quyết, lựa chọn dạng bào chế và liều dùng PPI phù hợp.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Diên Đức (2016) *Đánh giá việc sử dụng nhóm thuốc ức chế bơm proton trong dự phòng loét tiêu hóa do stress tại một bệnh viện tuyến trung ương*. <http://canhgiacduoc.org.vn/>
2. Alsultan MS, Mayet, AY, Malhani AA, Alshaikh MK (2010) *Pattern of intravenous proton pump inhibitors use in ICU and Non-ICU setting: A prospective observational study*. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the

- Saudi Gastroenterology Association 16(4): 275-279. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.70614>
3. Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL, American - Canadian consortium for Intensive care drug utilization (ACID) Investigators (2014) *Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada*. Journal of critical care 29(6): 955-960. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.025>.
 4. Farrell, Christopher & Mercogliano, Giancarlo & Kuntz, Catherine. (2009) *Overuse of stress ulcer prophylaxis in the critical care setting and beyond*. Journal of critical care 25: 214-220. [10.1016/j.jcrc.2009.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.05.014).
 5. Gerald L Weinhouse, MD (2020) *Stress ulcers in the intensive care unit: Diagnosis, management, and prevention*. www.uptodate.com
 6. Nghiem Thi Thuy Linh (2015) *La prophylaxie d'ulcère de stress par les inhibiteurs de la pompe à protons: Étude de bon usage à l'hôpital Thanh Nhan, Hanoi*. <http://canhgiacduoc.org.vn/>.
 7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, Dellinger RP (2017) *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. Intensive care medicine 43(3): 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
 8. Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes L, Ezekiel J, Meerpohl JJ (2018) *Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units*. The Cochrane database of systematic reviews, 6(6), CD008687. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008687.pub2>
 9. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS, Roberts J, Agoritsas T, Bertschy S, Boroli F, Camsooksai J, Du B, Heen AF, Lu J, Mella JM, Vandvik PO, Wise R, Zheng Y, Liu L, Siemieniuk R (2020) *Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: A clinical practice guideline*. BMJ (Clinical research ed.) 368: l6722. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6722>.