

và một số yếu tố liên quan đến sử dụng hóa chất bảo vệ thực vật của người nông dân xã Trung Nghĩa, huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh năm 2010, Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ, Trường Đại học Y tế Công cộng, tr.41-52

5. K.Vời và Đỗ Văn Dũng (2008), “Kiến thức, thái độ, thực hành về hóa chất bảo vệ thực vật của người nông dân trồng rau tại thành phố Đà Lạt, tỉnh Lâm Đồng, năm 2008”, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 14(1), tr.1779-1859

6. Quách Thị Hoa (2014), Thực trạng kiến thức, thực hành và một số yếu tố liên quan đến sử dụng hóa chất bảo vệ thực vật tại xã Thành Vân, huyện Thạch Thành, tỉnh Thanh Hóa, năm 2014, Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ, Trường Đại học Y tế công cộng Hà Nội, tr.37-58.

7. Phạm Thị Thúy Hoa, Trần Tô Châu, Phạm Thị Liên & CS (2018). “Kiến thức, thực hành sử dụng hóa chất bảo vệ thực vật của người chuyên canh cà phê tại xã Pong Đrang, huyện Krông Búk, tỉnh Đắk Lắk năm 2016”. Tạp chí An toàn vệ sinh lao động, số (3) 2018, tr 82 - 87.

8. Lương Mai Anh, Lê Thị Thanh Xuân (2017). “Một số yếu tố liên quan đến thực hành sử dụng hóa chất bảo vệ thực vật tại một xã huyện Thạch Thành, tỉnh Thanh Hóa năm 2014”. Tạp chí Y - Dược học quân sự, số 4 - 2017, tr 46 - 53.

9. Kamsia, B., Shahida, M.S. et al (2014). “Knowledge, Attitude and Practice of Pesticide Use among Oil Palm Smallholders in Sandakan, Sabah”. IOSR J Agric Vet Sci. 2014;7(11), pg 18–20.

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA CAO DO GIÃN VỠ TĨNH MẠCH THỰC QUẢN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP THẮT TĨNH MẠCH QUẢN KẾT HỢP TERLIPRESSIN

**Đặng Thị Hòa¹, Trần Thị Như Quỳnh²,
Trần Thị Hương¹, Bùi Thị Tuyết Trinh¹, Phạm Thị Hà¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị xuất huyết tiêu hóa cao do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản (TMTQ) ở bệnh nhân xơ gan bằng phương pháp thắt tĩnh mạch quản kết hợp Terlipressin.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp tiến cứu so sánh có nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu: Chỉ số hồng cầu sau 3 ngày điều trị giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin tăng so với nhóm điều trị thông thường có ý nghĩa thống kê, $p=0,016$. Chỉ số Albumin máu sau 3 ngày điều trị giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin tăng so với nhóm điều trị thông thường có ý nghĩa thống kê, $p=0,028$. Tỷ lệ kiểm soát chảy máu sau 3 ngày điều trị giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin (78%) tăng so với nhóm điều trị thông thường (42%) có ý nghĩa thống kê, $p<0,001$. Mức

độ giãn TMTQ giảm giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin với nhóm điều trị thông thường có ý nghĩa thống kê, $p=0,046$. Tỷ lệ chảy máu tái phát giảm giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin (4%) với nhóm điều trị thông thường (18%) có ý nghĩa thống kê, $p=0,025$. Thời gian nằm viện trung bình của nhóm điều trị kết hợp Terlipressin ($6.80\pm 1,78$ ngày) ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị thông thường ($7,68\pm 1,89$ ngày), $p=0,035$. Kết luận: Nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin có kết quả điều trị tốt hơn so với nhóm bệnh nhân được điều trị theo phương pháp thông thường.

Từ khóa: Giãn vỡ tĩnh mạch thực quản; Xuất huyết tiêu hóa; Terlipressin;

ABSTRACT

STUDY ON THE TREATMENT RESULTS OF HIGH GASTROINTESTINAL BLEEDING DUE TO ESOPHAGEAL VARICES IN CIRRHOTIC PATIENTS BY VASECTOMY COMBINED WITH TERLIPRESSIN

Objective: Evaluate the treatment outcome of high gastrointestinal bleeding due to esophageal

1. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

2. Trường Đại học Y Dược Thái Bình

* Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Hòa

Email: danghoa9275@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/10/2022

Ngày phản biện: 12/10/2022

Ngày duyệt bài: 15/10/2022

varices in cirrhotic patients by vasectomy combined with Terlipressin.

Subject: A prospective comparative intervention study with a control group.

Results: The erythrocyte index after 3 days of treatment between the group of patients treated with terlipressin combination increased compared with the group of conventional treatment with statistical significance, $p=0.016$. The blood albumin index after 3 days of treatment between the group of patients treated with terlipressin combination increased compared with the group of conventional treatment with statistical significance, $p=0.028$. The rate of bleeding control after 3 days of treatment among patients treated with terlipressin combination (78%) increased compared with the usual treatment group (42%) with statistical significance, $p<0.001$. The degree of venous dilation decreased between the group of patients treated with terlipressin combined with the usual treatment group, with statistical significance, $p=0.046$. There was a statistically significant reduction in the rate of recurrent bleeding between the group of patients treated with terlipressin combination (4%) and the usual treatment group (18%). The mean hospital stay of the terlipressin combination treatment group (6.80 ± 1.78 days) was statistically significantly shorter than that of the conventional treatment group (7.68 ± 1.89 days), $p=0.035$.

Conclusion: The group of patients treated with the combination of Terlipressin had better treatment results than the group of patients treated with the conventional method.

Keywords: *Esophageal varices rupture; Gastrointestinal bleeding; Terlipressin*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

XHTH do giãn vỡ TMTQ là một cấp cứu tối khẩn cấp, phải được điều trị kịp thời để giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Hội nghị quốc tế về điều trị tăng áp lực tĩnh mạch cửa tại Bravo 2005 và Atlanta – 2006 đã chỉ ra rằng: thắt TMTQ qua nội soi là biện pháp ưu tiên hàng đầu cho bệnh nhân xơ gan có biến chứng vỡ giãn TMTQ và/hoặc vỡ giãn tĩnh mạch dạ dày [1], [2]. Trong các biện pháp điều trị thì các thuốc co mạch đang được dùng phổ biến và chứng minh hiệu quả cầm máu. Tuy nhiên trong thực tế việc sử dụng cả 2 phương pháp thắt tĩnh mạch thực quản và thuốc co mạch mới chỉ áp dụng phổ biến tại các bệnh viện tuyến trung ương, chưa được áp dụng rộng rãi tại các bệnh viện tuyến tỉnh.

Hàng năm, tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình có không ít bệnh nhân xơ gan biến chứng XHTH do vỡ giãn TMTQ. Trước đây khi bệnh viện chúng tôi chưa triển khai kỹ thuật nội soi can thiệp thắt TMTQ nhiều bệnh nhân phải chuyển lên tuyến trên để điều trị. Từ năm 2010 trở lại đây, kỹ thuật nội soi thắt TMTQ bằng vòng cao su được áp dụng thường quy tại bệnh viện làm giảm đáng kể tỷ lệ bệnh nhân phải chuyển tuyến trên vì bệnh này [3]. 3 năm gần đây tại khoa Nội tiêu hóa Bệnh viện đa khoa tỉnh đã sử dụng thêm thuốc co mạch (Terlipressin) để điều trị cho một số bệnh nhân, kết quả bước đầu cho thấy cải thiện tỷ lệ tử vong, số lượng máu phải truyền và rút ngắn thời gian nằm viện. Tuy nhiên thuốc co mạch chưa được sử dụng rộng rãi. Mặt khác chưa có nghiên cứu nào tại Thái Bình đánh giá kết quả của việc phối hợp 2 phương pháp này để điều trị cho những bệnh nhân xơ gan biến chứng giãn vỡ TMTQ. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu:

Đánh giá kết quả điều trị xuất huyết tiêu hóa cao do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan bằng phương pháp thắt tĩnh mạch thực quản kết hợp Terlipressin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm, thời gian, đối tượng nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội tiêu hóa – Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

- Đối tượng nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản do xơ gan được thắt tĩnh mạch thực quản.

- Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trong năm 2021-2022

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu can thiệp tiến cứu so sánh có nhóm chứng

• Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Phương pháp lấy mẫu thuận tiện, ước lượng khoảng 100 bệnh nhân, chia 2 làm 2 nhóm:

+ Nhóm can thiệp: 50 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thường quy và dùng Terlipressin. Thời điểm điều trị là thời điểm bắt đầu điều trị với Terlipressin

+ Nhóm chứng: 50 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thường quy và không dùng Terlipressin

2.3. Phương tiện nghiên cứu

* Mẫu bệnh án nghiên cứu

* Các trang thiết bị dùng trong nghiên cứu

- Máy nội soi dạ dày hãng Fujinon EG 530 WI, số serial 2G361K785, nguồn sáng XL-4450, bộ vi xử lý VP- 3500 HD, đầu thắt tĩnh mạch thực quản 6 vòng Band Ligation Pack, hãng Intelligent Endoscopy của Mỹ

- Các loại thuốc, dịch truyền theo phác đồ điều trị bệnh nhân XHTH, máu, chế phẩm của máu

- Máy điện tim 3 cần

- Máy siêu âm Control Sigma 1 loại Real-Time, đầu dò Sector hoặc Liner 3,5 MHz

- Máy xét nghiệm huyết học XT 2000 I, XT 4000I, máy xét nghiệm đông máu COMPACT, máy xét nghiệm maker virus viêm gan B,C COBAS 8000, máy xét nghiệm sinh hóa máu AU680

- Thuốc Terlipressin (Glypressin) 1 mg /1 ống của hãng Ferring

2.4. Quy trình nghiên cứu

* Khám bệnh nhân theo mẫu bệnh án thống nhất

Tất cả các bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu vào viện sẽ được:

- Hỏi tiền sử: bệnh gan, nghiện rượu, XHTH, tăng huyết áp, đau ngực...

- Khám lâm sàng: đánh giá ý thức, dấu hiệu sinh tồn (mạch, huyết áp), đánh giá mức độ nặng của xơ gan theo Child - Pugh, đánh giá mức độ mất máu.

- Làm xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Công thức máu được làm ngay sau khi vào viện và 6h - 12h -24h - 48h sau dùng thuốc

+ Điện tâm đồ nếu có đau ngực

+ GOT, GPT, GGT, glucose, ure, creatinin, đông máu cơ bản, bilirubin toàn phần, trực tiếp, albumin, điện giải đồ

+ HBsAg, Anti HCV

+ Siêu âm ổ bụng (làm khi tình trạng xuất huyết ổn định)

* Điều trị

- Thắt tĩnh mạch thực quản

- Sau khi nội soi thắt tĩnh mạch thực quản xong, bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu chia làm 2 nhóm:

Nhóm can thiệp: điều trị theo phác đồ thường quy và được dùng ngay Terlipressin, liều khởi đầu 2 mg tiêm tĩnh mạch chậm sau đó duy trì 1 mg mỗi 5 giờ trong vòng 48- 72 giờ đến khi đại tiện phân vàng. Nếu sau 72 giờ Bn vẫn đại tiện phân đen à dùng tiêm.

Nhóm chứng: điều trị theo phác đồ thường quy, không dùng Terlipressin

2.5. Xử lý số liệu

Làm sạch số liệu từ phiếu. Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi Data. Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê Y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đánh giá chỉ số công thức máu sau 3 ngày điều trị của bệnh nhân

Chỉ số		Nhóm 1	Nhóm 2	Chung	p
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Hồng cầu	T0	2,78±0,97	2,85±0,83	2,82±0,90	0,603
	T1	3,32±0,77	2,96±0,72	3,14±0,76	0,016
	p(T0,T1)	<0,001	0,077	<0,001	
Hemoglobin	T0	86,76±32,38	93,36±30,37	90,06±31,41	0,307
	T1	98,64±25,90	96,71±027,91	97,68±26,80	0,842
	p(T0,T1)	<0,001	0,108	<0,001	

T0: vào viện, T1. sau 3 ngày

-Hồng cầu:

Sau 3 ngày điều trị, số lượng hồng cầu trung bình ở nhóm 1 là 3,32±0,77 T/l, ở nhóm 2 là 2,96±0,72, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,016.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số hồng cầu của bệnh nhân thuộc nhóm 1 ở thời điểm trước và sau khi điều trị 3 ngày với p<0,001.

- Hemoglobin:

Chỉ số Hemoglobin sau 3 ngày điều trị của bệnh nhân ở cả hai nhóm được thể hiện tại bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số Hemoglobin của bệnh nhân thuộc nhóm 1 ở thời điểm trước và sau khi điều trị 3 ngày với $p < 0,001$.

Bảng 2. Một số chỉ số sinh hóa máu sau 3 ngày điều trị của bệnh nhân

Chỉ số		Nhóm 1	Nhóm 2	Chung	p
		$(\bar{X} \pm SD)$	$(\bar{X} \pm SD)$	$(\bar{X} \pm SD)$	
Albumin (g/l)	T0	27,00±5,17	26,53±5,47	26,77±5,30	0,615
	T1	30,28±4,69	28,05±4,90	29,16±4,90	0,028
	p(T0,T1)	<0,001	<0,001	<0,001	
Bilirubin TP (Mmol/l)	T0	46,13±35,30	41,70±35,81	43,92±35,45	0,634
	T1	37,76±30,10	40,65±35,10	39,20±32,56	0,572
	p(T0,T1)	0,003	0,647	0,015	
Bilirubin TT (Mmol/l)	T0	17,99±20,21	16,86±18,22	17,42±17,81	0,915
	T1	15,92±18,76	16,86±18,22	17,42±17,81	0,771
	p(T0,T1)	0,010	0,305	0,012	
GOT (UI/l)	T0	110,79±118,10	113,64±89,61	112,22±104,30	0,208
	T1	80,08±59,57	109,42±100,74	94,75±83,64	0,186
	p(T0,T1)	<0,001	0,019	<0,001	
GPT (UI/l)	T0	44,77±41,12	45,64±23,47	45,20±33,31	0,097
	T1	37,89±25,08	42,35±26,98	40,12±26,01	0,352
	p(T0,T1)	0,070	0,146	0,016	
GGT (UI/l)	T0	355,08±332,57	282,23±289,09	318,66±312,17	0,366
	T1	273,36±245,27	219,94±185,95	246,65±218,17	0,414
	p(T0,T1)	<0,001	<0,001	<0,001	

T0.vào viện, T1. sau 3 ngày

Kết quả một số chỉ số sinh hóa máu sau 3 ngày điều trị ở các bệnh nhân cho thấy có sự khác biệt về chỉ số Albumin giữa nhóm 1 (30,28±4,69 g/l) và nhóm 2 (28,05±4,90 g/l) với $p = 0,028$. Đối với các chỉ số bilirubin, GOT, GPT hay GGT, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê sau 3 ngày điều trị giữa nhóm 1 và nhóm 2 với $p < 0,05$

So giữa thời điểm trước và sau điều trị 3 ngày, đều cho thấy sự khác biệt về các chỉ số sinh hóa máu (Albumin, Bilirubin, GOT, GGT) của bệnh nhân thuộc nhóm 1 với $p < 0,05$.

Bảng 3. Mức độ giãn tĩnh mạch thực quản sau điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Mức độ giãn TMTQ	Nhóm 1 (n=45)		Nhóm 2 (n=49)		p
	n	%	n	%	
Độ I	12	26,67	5	10,2	0,046
Độ II	24	53,33	27	55,1	
Độ III	9	20,0	17	34,7	

Sau quá trình điều trị, ở nhóm 1 tỷ lệ đối tượng được phân loại giãn tĩnh mạch thực quản độ II chiếm tỷ lệ cao nhất là 53.33% và ở nhóm 2 tỷ lệ này cao nhất là 55,1%. Tỷ lệ giãn TMTQ độ 1 ở nhóm 1 chiếm

26,67% và chiếm 10,2% ở nhóm 2. Có 20,0% bệnh nhân nhóm 1 và 34,7% bệnh nhân nhóm 2 có giãn TMTQ độ 3. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p=0,046$.

Bảng 4. Tỷ lệ kiểm soát chảy máu theo thời gian sau điều trị của bệnh nhân

Tỷ lệ cầm máu	Nhóm 1 (n=50)		Nhóm 2 (n=50)		p
	n	%	n	%	
Kiểm soát chảy máu	39	78,0	21	42,0	<0,001
2-4h	2	5,1	1	4,8	0,241
4-12h	0	0	0	0	
12-24h	2	5,1	1	4,8	
24-48h	22	56,4	7	33,3	
>48h	13	33,3	12	57,1	

Kết quả sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được chảy máu chiếm 78,0% ở nhóm 1 và chiếm 42,0% ở nhóm 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Trong đó, đa số được kiểm soát chảy máu ở thời điểm 24-48h, với 56,4% ở nhóm 1 và 33,3% ở nhóm 2.

Bảng 5. Tỷ lệ chảy máu tái phát sau điều trị của bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu

Chảy máu tái phát	Nhóm 1 (n=50)		Nhóm 2 (n=50)		p
	n	%	n	%	
Chảy máu tái phát	2	4,0	9	18,0	0,025
Thời gian chảy máu (giờ), $\bar{X} \pm SD$	4,50±0,71		2,78±1,30		0,119

Tỷ lệ chảy máu tái phát của bệnh nhân nhóm 1 là 4,0% và nhóm 2 là 18,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân với $p=0,025$. Thời gian chảy máu tái phát trung bình là 4,50±0,71 giờ ở nhóm 1 và 2,78±1,30 giờ ở nhóm 2.

Bảng 6. Đánh giá lượng máu phải truyền giữa 2 nhóm nghiên cứu

Số lượng đơn vị máu phải truyền	Nhóm 1 (n=50)		Nhóm 2 (n=50)		p
	$(\bar{X} \pm SD)$		$(\bar{X} \pm SD)$		
Khối hồng cầu	1,48 ± 1,31		1,25 ± 1,53		0,215
Huyết tương tươi	0,04 ± 0,28		0,08 ± 0,56		>0,999

Lượng hồng cầu và huyết tương tươi trung bình truyền cho nhóm 1 và nhóm 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 7. Đánh giá triệu chứng nôn và đại tiện sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu

Triệu chứng	Nhóm 1 (n=50)		Nhóm 2 (n=50)		p
	n	%	n	%	
Nôn máu	4	8,0	2	3,9	0,436
Đại tiện phân đen	3	6,0	3	5,9	>0,999

Đối với bệnh nhân thuộc nhóm 1, có 8,0 % có triệu chứng nôn máu và 6,0% có triệu chứng đại tiện phân đen sau khi điều trị. Đối với bệnh nhân thuộc nhóm 2, có 3,9% có triệu chứng nôn máu và 5,9% có triệu chứng đại tiện phân đen sau khi điều trị. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân

Bảng 8. Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu

Thời gian nằm viện (ngày)	$\bar{X} \pm SD$	P
Nhóm 1 (n=50)	6,80±1,78	0,035
Nhóm 2 (n=50)	7,68±1,89	

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân thuộc nhóm 1 (6,80 ±1,78 ngày) và bệnh nhân thuộc nhóm 2 (7,68±1,89 ngày) với p=0,035.

IV. BÀN LUẬN

Xuất huyết tiêu hóa cấp tính là một trong những biến chứng nghiêm trọng của xơ gan, và giãn tĩnh mạch dạ dày thực quản là nguồn xuất huyết tiêu hóa phổ biến nhất trong xơ gan. Terlipressin đã được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tiên của chảy máu do giãn tĩnh mạch dạ dày thực quản [4]. Gần đây, một phân tích tổng hợp 30 RCT với 3344 trường hợp đã so sánh hiệu quả và độ an toàn của terlipressin so với giả dược, pituitrin, somatostatin, octreotide, liệu pháp nội soi hoặc chèn ép bóng để xử trí chảy máu tĩnh mạch cấp tính ở bệnh nhân xơ gan [5]. Bệnh nhân dùng terlipressin có tỷ lệ chảy máu kiểm soát cao hơn đáng kể và tỷ lệ tử vong thấp hơn so với những người dùng giả dược, nhưng không khác biệt đáng kể so với những người dùng pituitrin, somatostatin hoặc octreotide. Tỷ lệ các tác dụng ngoại ý thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng terlipressin so với những bệnh nhân dùng pituitrin [tỷ lệ chênh lệch (OR = 0,15; p= 0,02), nhưng cao hơn so với những bệnh nhân dùng somatostatin (OR = 2,44, p = 0,04). Terlipressin đơn độc có tỷ lệ thất bại trong điều trị 5 ngày cao hơn đáng kể so với thất tĩnh mạch nội soi kết hợp với terlipressin (OR = 14,46, p = 0,01). Nhóm Terlipressin có tỷ lệ tử vong trong 30 ngày thấp hơn đáng kể so với nhóm chèn ép bóng (OR = 0,05, p <0,01) [5].

Đáng chú ý, các bằng chứng gần đây cho thấy truyền terlipressin liên tục có thể làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa ổn định và tăng tỷ lệ điều trị thành công [6], [7]. Xem xét việc sử dụng terlipressin trong thực hành lâm sàng khuyến cáo rằng liều khởi đầu của terlipressin là 1–2 mg / 4 giờ bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm (> 1 phút) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục và liều duy trì là 1 –2 mg / 6h bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục. Nói chung, liều lượng tối đa hàng ngày là 120–150 µg /kg và thời gian của nó là 3–5 ngày. Chắc chắn, liều lượng và thời gian của terlipressin có thể được điều chỉnh tùy theo mức độ nghiêm trọng của chảy máu tĩnh mạch và tình trạng của bệnh nhân [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết hợp cả thất TMTQ & terlipressin và cho hiệu quả rõ rệt. Điều này thể hiện ở chỉ số công thức máu sau 3 ngày điều trị, số lượng hồng cầu trung bình ở nhóm 1 là 3,32±0,77 T/l, ở nhóm 2 là 2,96±0,72, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,016. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số hồng cầu của bệnh nhân thuộc nhóm 1 ở thời điểm trước và sau khi điều trị 3 ngày với p<0,001. Chỉ số Hemoglobin sau 3 ngày điều trị của bệnh nhân ở cả hai nhóm cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số Hemoglobin của bệnh nhân thuộc nhóm 1 ở thời điểm trước và sau khi điều trị 3 ngày với p<0,001. Kết quả một số chỉ số sinh hóa máu sau 3 ngày điều trị ở các bệnh nhân cũng cải thiện rõ rệt ở một số chỉ số như có sự khác biệt về chỉ số Albumin giữa nhóm 1 (30,28±4,69 mmol/l) và nhóm 2 (28,05±4,90 mmol/l) với p=0,028. Đối với các chỉ số bilirubin, GOT, GPT hay GGT, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê sau 3 ngày điều trị giữa nhóm 1 và nhóm 2 với p<0,05. So giữa thời điểm trước và sau điều trị 3 ngày, đều cho thấy sự khác biệt về các chỉ số sinh hóa máu (Albumin, Bilirubin, GOT,GGT) của bệnh nhân thuộc nhóm 1 với p<0,05.

Sau quá trình điều trị, ở nhóm 1 tỷ lệ đối tượng được phân loại giãn tĩnh mạch thực quản độ II chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,33% và ở nhóm 2 tỷ lệ này cao nhất là 55,1%. Tỷ lệ giãn TMTQ độ 1 ở nhóm 1 chiếm 26,67% và chiếm 10,2% ở nhóm 2. Có 20,0% bệnh nhân nhóm 1 và 34,7% bệnh nhân nhóm 2 có giãn TMTQ độ 3. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p=0,046. Theo nghiên cứu của tác giả Đoàn Hiếu Trung, sự thay đổi độ GTMTQ sau 18 tháng điều trị ở đa số bệnh nhân là ở mức độ ổn định (64,8 %) hoặc giảm độ (25,3 %) và tăng độ GTMTQ (9,9%). Trong nhóm giảm độ GTMTQ, đa số là giảm 1 độ và phổ biến là nhóm giảm từ độ II xuống độ I. Ngoài ra, trong số 9 bệnh nhân GTMTQ độ III được điều trị phối hợp với thuốc chẹn beta (propranolol 40mg/ngày) thì có 4 bệnh nhân giảm 1 độ GTMTQ. Kết quả

này có thể một phần do tác dụng hợp đồng của thuốc chẹn beta. Nhìn chung có sự cải thiện về độ GTMTQ với tăng dần tỷ lệ độ 0, I và giảm dần độ II, III. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [9].

So với một số nghiên cứu khác có thời gian điều trị kéo dài hơn cho thấy có sự cải thiện rõ về hình ảnh GTMTQ. Theo Gai XD và cs (2017) điều trị ETV 96 tuần ở BNXG do HBV cho thấy có sự cải thiện về độ GTMTQ sau điều trị, nhất là nhóm XGCB cao hơn so với nhóm XGMB (đối với độ 0, $p < 0,001$; độ II, $p = 0,005$ và độ III, $p = 0,039$), ngoại trừ độ I ($p = 0,097$) [10]. Nghiên cứu khác của Lampertico P và cs (2015) đánh giá hiệu quả điều trị kháng VR đường uống lâu dài lên hình ảnh GTMTQ (12 năm theo dõi). Kết quả cho thấy trong số 27 bệnh nhân (GTMTQ độ I ban đầu) có 18 bệnh nhân đạt được thoái triển (66,7%), 8 bệnh nhân ổn định (29,6%) và 1 bệnh nhân (3,7%) tiến triển. Tỷ lệ tích lũy 12 năm đối với thoái triển GTMTQ là 83% (KTC 95%: 52 - 92%) và xuất hiện mới GTMTQ độ I/II là 10% (KTC 95%: 5 - 20%). Ngoài ra, trong số 6/7 bệnh nhân tái xuất hiện GTMTQ hoặc tiến triển từ giãn tĩnh mạch trước đó được ghi nhận là kháng LAM và/hoặc bị UTTBG. Theo Trần Phạm Chí ghi nhận tỷ lệ triệt tiêu giãn tĩnh mạch thực quản hay trở về độ I giảm dần theo thời gian tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng từ 78,2% tại thời điểm T0 đến 65,5% thời điểm T1 và 56,4% thời điểm T2. Kết quả này cũng tương ứng với tỷ lệ tăng dần của giãn tĩnh mạch thực quản độ II, III tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu có triệt tiêu giãn tĩnh mạch thực quản hay giãn tĩnh mạch thực quản độ I luôn cao hơn có ý nghĩa tỷ lệ bệnh nhân giãn tĩnh mạch thực quản độ I của nhóm so sánh tại cùng thời điểm ($p < 0,001$). Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân có giãn tĩnh mạch thực quản độ III ở nhóm so sánh luôn cao hơn có ý nghĩa so với nhóm nghiên cứu ($p < 0,001$) [11].

Kết quả sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được chảy máu chiếm 78,0% ở nhóm 1 và chiếm 42,0% ở nhóm 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, đa số được kiểm soát chảy máu ở thời điểm 24-48h, với 56,4% ở nhóm 1 và 33,3% ở nhóm 2. Kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thành Lý và Nguyễn Thị Thanh Tú cho thấy đa số bệnh nhân được cầm máu thành công trong vòng 24 giờ (nhóm 1: 56,7%, nhóm 2: 66,7%), kể đến là trong vòng 48 giờ và sau 48 giờ, không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm [12]. Theo nghiên cứu của Đinh Thị Thu Hương, tỷ lệ cầm máu ở thời gian <24 giờ ở nhóm dùng terlipressin là 76,6% so với 60,8% ở nhóm chứng với $p > 0,05$

[13]. Trần Văn Thạch ghi nhận những BN được dùng terlipressin cầm máu trong ngày thứ 1, ngày thứ 2 với tỷ lệ lần lượt là 50%, 43,3%; không có khác biệt so với 2 nhóm chứng dùng octreotide và somatostatin [14]. Từ những kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác khẳng định hiệu quả khi điều trị terlipressin sau thất TMTQ.

Phần lớn các nghiên cứu trước đây khi so sánh hiệu quả phòng xuất huyết tái phát bằng phương pháp điều trị kết hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản và thuốc co mạch đều chỉ chú trọng đến tỷ lệ xuất huyết tái phát do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản mà ít chú ý đến xuất huyết do các nguyên nhân khác sau khi điều trị. Mặc dù phương pháp điều trị kết hợp có thể có một số biến chứng xuất huyết ngoài nguyên nhân do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản tái phát nhưng tính về tổng thể thì tỷ lệ xuất huyết sau thất ở nhóm điều trị kết hợp terlipressin vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị đơn thuần. Điều này chứng tỏ phương pháp điều trị kết hợp vẫn có hiệu quả tốt kể cả nếu tính chung hết các nguyên nhân xuất huyết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi còn phát hiện nữa, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân thuộc nhóm 1 ($6,80 \pm 1,78$ ngày) và bệnh nhân thuộc nhóm 2 ($7,68 \pm 1,89$ ngày) với $p = 0,035$. Nghiên cứu của Lê Thành Lý ghi nhận thời gian nằm viện của nhóm 1 là $7,8 \pm 2,7$ ngày, nhóm 2 là $5,8 \pm 2$ ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [14]. Shahab Abid và cộng sự cũng cho kết quả nhóm phối hợp có thời gian điều trị trung bình ($4,5 \pm 1,4$ ngày) ít hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($5,2 \pm 1,9$ ngày) [15].

Như vậy, điều trị thắt giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp terlipressin là một phương pháp khá tốt trong dự phòng xuất huyết tái phát do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan. Phương pháp điều trị kết hợp chứng tỏ được tính ưu việt khi so sánh với các phương pháp điều trị đơn thuần bằng nội soi hay thuốc đơn thuần. Tuy nhiên, phương pháp này cũng như các phương pháp điều trị dự phòng xuất huyết giãn tĩnh mạch thực quản tái phát khác vẫn chưa thể kéo dài khả năng sống còn của bệnh nhân. Điều này cho thấy cần có những phương pháp điều trị mới dựa trên những phát hiện gần đây về sinh bệnh học của tăng áp cửa và giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày nhằm kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân xơ gan.

V. KẾT LUẬN

- Chỉ số hồng cầu sau 3 ngày điều trị giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin ($3,32 \pm 0,77$ T/l) tăng so với nhóm điều trị thông

thường ($2,96 \pm 0,72$ T/l) có ý nghĩa thống kê, $p=0,016$.

- Chỉ số Albumin máu sau 3 ngày điều trị giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin ($30,28 \pm 4,69$ g/l) tăng so với nhóm điều trị thông thường ($28,05 \pm 4,90$ g/l) có ý nghĩa thống kê, $p=0,028$.

- Tỷ lệ kiểm soát chảy máu sau 3 ngày điều trị giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin (78%) tăng so với nhóm điều trị thông thường (42%) có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

- Mức độ giãn TMTQ giảm giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin với nhóm điều trị thông thường có ý nghĩa thống kê, $p=0,046$.

- Tỷ lệ chảy máu tái phát giảm giữa nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Terlipressin (4%) với nhóm điều trị thông thường (18%) có ý nghĩa thống kê, $p=0,025$.

- Thời gian nằm viện trung bình của nhóm điều trị kết hợp Terlipressin ($6,80 \pm 1,78$ ngày) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị thông thường ($7,68 \pm 1,89$ ngày), $p=0,035$.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ TMTQ nên được điều trị thắt TMTQ kết hợp thuốc co mạch (Terlipressin) càng sớm càng tốt

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sheer TA, Runyon BA (2005). Spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis*, 23, p. 39 - 46.
2. Dib Nina, et al (2006). Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ*, 174(10), p. 1433-1443.
3. Nguyễn Duy Cường, Trần Thị Hương (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan có nghiện rượu và không nghiện rượu. *Tạp Chí Y học thực hành* 907- số 3/2014.
4. European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 69(2), 406-460.
5. X. Zhou, D. Tripathi, T. Song, L. Shao, B. Han, J. Zhu, D. Han, F. Liu, X. Qi (2018). Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 97(48), e13437.
6. C. Ding, X. Wu, X. Fan, C. He, J. Li (2013). Hemodynamic effects of continuous versus bolus infusion of terlipressin for portal hypertension: a randomized comparison. *J Gastroenterol Hepatol*, 28(7), 1242-1246.
7. S. K. Jha, M. Mishra, A. Jha, V. M. Dayal (2018). Comparison of continuous versus intermittent infusions of terlipressin for the control of acute variceal bleeding in patients with portal hypertension: An open-label randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol*, 37(4), 313-320.
8. X. Qi et al (2022). Practice guidance for the use of terlipressin for liver cirrhosis-related complications. *Therap Adv Gastroenterol*, 15, 17562848221098253.
9. Đoàn Hiếu Trung (2020). Nghiên cứu đáp ứng lâm sàng, sinh hóa, virus và mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân xơ gan do virus viêm gan B điều trị bằng entecavir, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y dược - Đại học Huế, Huế.
10. Gai X-D, Wu W-F (2017). Effect of entecavir in the treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14, p. 3908 - 3914.
11. Trần Phạm Chí (2014). Nghiên cứu hiệu quả thắt giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp cửa do xơ gan, Luận án tiến sĩ y học, Trường đại học Y Dược - Đại học Huế, Huế.
12. Lê Thành Lý, Nguyễn Thị Thanh Tú (2013). Hiệu quả cầm máu của terlipressin kết hợp thắt tĩnh mạch thực quản so với terlipressin đơn thuần trong điều trị xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản trên bệnh nhân xơ gan. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 17 - Số 2, tr. 33-39.
13. Đinh Thị Thu Hương (2011). Đánh giá tác dụng cầm máu của terlipressin trong điều trị XHTH trên do vỡ giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan vào cấp cứu và điều trị tại bệnh viện Bạch Mai, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
14. Trần Văn Thạch, Lê Thành Lý (2012). Đánh giá hiệu quả cầm máu của thuốc somatostatin, octreotide, glypressin ở bệnh nhân chảy máu tiêu hoá do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản trên bệnh nhân xơ gan mất bù Hội nghị khoa học Tiêu hoá toàn quốc lần thứ 18, Bắc Ninh.
15. Abid, et al (2009). Terlipressin vs octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation a randomized double - blind placebo - controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 104 (3), p. 617-623.