

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



LÊ DIÊN ĐỨC

**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**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC**

**HÀ NỘI 2016**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**LÊ DIÊN ĐỨC**

**ĐÁNH GIÁ VIỆC SỬ DỤNG NHÓM  
THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON TRONG  
DỰ PHÒNG LOÉT TIÊU HÓA DO  
STRESS TẠI MỘT BỆNH TUYẾN  
TRUNG ƯƠNG**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC**

**CHUYÊN NGÀNH DƯỢC LÝ – DƯỢC LÂM SÀNG  
MÃ SỐ : 60 72 04 05**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS Trần Bình Giang**
- 2. PGS.TS Nguyễn Hoàng Anh**

**HÀ NỘI 2016**

## LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến các thầy giáo của tôi:

- **GS.TS Trần Bình Giang** –*Trưởng khoa Phẫu thuật cấp cứu tiêu hóa, Phó giám đốc bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.*
- **PGS.TS Nguyễn Hoàng Anh** - *Giảng viên bộ môn Dược lực, Phó giám đốc trung tâm DI & ADR Quốc gia,*

Xin trân trọng cảm ơn các thầy, những người đã hướng dẫn luôn định hướng, đưa ra những lời khuyên quý báu và tận tình giúp đỡ tôi thực hiện luận văn này. Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **ThS.Ds Nguyễn Thanh Hiền** – *Trưởngkhoa Dược bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức*, người luôn có những góp ý chân thành, thực tiễn và trực tiếp hỗ trợ cho nghiên cứu của tôi tại bệnh viện.

Tôi xin trân trọng cảm ơn *Ban Giám đốc, Ban lãnh đạo phòng Kế hoạch Tổng hợp, Ban lãnh đạo khoa Dược* cùng toàn thể các cán bộ công nhân viên phòng KHTH, và khoa Dược của bệnh viện đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong suốt thời gian nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ nhiệt tình của thầy cô giáo ở bộ môn Dược lực, bộ môn Dược lâm sàng, các cán bộ nhân viên của Trung tâm DI & ADR Quốc gia, những người luôn sẵn sàng giúp tôi giải đáp các vướng mắc trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến *Ban Giám hiệu*, phòng Đào tạo sau đại học, các thầy cô và bạn học cùng lớp cao học khóa 19, trường Đại học Dược Hà Nội, những người đã hướng dẫn, chia sẻ và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập tại trường.

Lời cảm ơn đặc biệt, tôi xin gửi tặng người vợ thân yêu và cô con gái bé nhỏ của tôi đã luôn động viên tôi cố gắng trong học tập. Cuối cùng là lời cảm ơn tôi muốn gửi đến những người thân trong gia đình và những người bạn đã luôn gắn bó với tôi, là nguồn động lực cho tôi tiếp tục phấn đấu trong công việc và học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

*Hà Nội, tháng 3 năm 2016.*

## MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU – CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ - ĐỒ THỊ

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ĐẶT VẤN ĐỀ.....                                                                                                            | 1  |
| CHƯƠNG 1– TỔNG QUAN .....                                                                                                  | 3  |
| 1.1 Tổng quan về loét do stress .....                                                                                      | 3  |
| 1.1.1 Khái niệm về loét bệnh lý do stress.....                                                                             | 3  |
| 1.1.2 Dịch tễ học .....                                                                                                    | 3  |
| 1.1.3 Cơ chế bệnh sinh loét do stress .....                                                                                | 4  |
| 1.2 Hướng dẫn dự phòng loét do stress và một số nghiên cứu, bài báo áp dụng các hướng dẫn này.....                         | 6  |
| 1.2.1 Hướng dẫn dự phòng loét do stress của Hiệp hội Dược sỹ trong hệ thống Y tế Hoa kỳ (ASHP 1999).....                   | 6  |
| 1.2.2 Hướng dẫn dự phòng loét do stress theo Hội gây mê- hồi sức Đan Mạch và Hội Hồi sức tích cực Đan Mạch.....            | 8  |
| 1.2.3 Một số nghiên cứu áp dụng hướng dẫn của ASHP năm 1999 đối với bệnh nhân ICU và bệnh nhân nội trú thông thường.....   | 10 |
| 1.3 Tổng quan về thuốc ức chế bơm proton (PPI) .....                                                                       | 13 |
| 1.3.1 Sơ lược về đặc tính dược lý, dược động học của PPI .....                                                             | 13 |
| 1.3.2 Cơ chế tác dụng .....                                                                                                | 15 |
| 1.3.3 Hiệu quả của thuốc ức chế bơm proton (PPI) trong dự phòng loét do stress.....                                        | 15 |
| 1.4 Thực trạng sử dụng PPI trong dự phòng loét do stress.....                                                              | 16 |
| 1.4.1 Tình hình dịch tễ học.....                                                                                           | 16 |
| 1.4.2 Hậu quả của việc sử dụng không hợp lý PPI trong dự phòng loét do stress .....                                        | 18 |
| 1.4.3 Các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng PPI không hợp lý trong dự phòng loét do stress.....                                 | 20 |
| 1.4.4 Chiến lược can thiệp nâng cao hiệu quả sử dụng PPI trong dự phòng loét do stress.....                                | 21 |
| CHƯƠNG 2 – ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....                                                                        | 24 |
| 2.1 Đối tượng nghiên cứu.....                                                                                              | 24 |
| 2.1.1 Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1: Khảo sát đặc điểm tiêu thụ nhóm thuốc PPI tại bệnh viện giai đoạn 2010-2014.... | 24 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.2 Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 và mục tiêu 3: Đánh giá sự phù hợp của việc dự phòng loét do stress bằng PPI cho bệnh nhân người lớn với khuyến cáo của ASHP và xác định các yếu tố ảnh hưởng đến việc chỉ định PPI không hợp lý ..... | 24 |
| 2.2 Phương pháp nghiên cứu.....                                                                                                                                                                                                                  | 26 |
| 2.2.1 Mục tiêu 1:Khảo sát đặc điểm tiêu thụ nhóm thuốc PPI tại bệnh viện giai đoạn 2010-2014.....                                                                                                                                                | 26 |
| 2.2.2 Mục tiêu 2:Đánh giá sự phù hợp của việc dự phòng loét do stress bằng PPI cho bệnh nhân người lớn với khuyến cáo của ASHP(1999).....                                                                                                        | 27 |
| 2.2.3 Mục tiêu 3: Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến việc chỉ định PPI không hợp lý.....                                                                                                                                                          | 28 |
| 2.3 Xử lý số liệu nghiên cứu.....                                                                                                                                                                                                                | 29 |
| CHƯƠNG 3 – KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....                                                                                                                                                                                                               | 31 |
| 3.1Khảo sát tình hình sử dụng nhóm thuốc PPI.....                                                                                                                                                                                                | 31 |
| 3.1.1 Thực trạng sử dụng PPI thông qua con số tài chính.....                                                                                                                                                                                     | 31 |
| 3.1.2 Thực trạng sử dụng thuốc PPI thông qua chỉ số DDD/100 ngày–giường.....                                                                                                                                                                     | 33 |
| 3.2 Đánh giá sự phù hợp của việc dự phòng loét do stress bằng PPI cho bệnh nhân người lớn với khuyến cáo của ASHP.....                                                                                                                           | 40 |
| 3.2.1 Chọn mẫu nghiên cứu.....                                                                                                                                                                                                                   | 40 |
| 3.2.2 Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....                                                                                                                                                                                               | 42 |
| 3.2.3 Đánh giá sự phù hợp của việc dự phòng loét do stress bằng PPI cho bệnh nhân người lớn với khuyến cáo của ASHP (1999).....                                                                                                                  | 45 |
| 3.3 Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến việc chỉ định PPI không phù hợp PPI trong dự phòng loét do stress.....                                                                                                                                     | 47 |
| CHƯƠNG 4 – BÀN LUẬN.....                                                                                                                                                                                                                         | 53 |
| KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....                                                                                                                                                                                                                       | 64 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO                                                                                                                                                                                                                               |    |
| PHỤ LỤC                                                                                                                                                                                                                                          |    |

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU – CÁC CHỮ VIẾT TẮT

|               |                                                                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AIC</b>    | Akaike Information Criterion                                                                     |
| <b>aPTT</b>   | Activated partial Thromboplastin Time (Thời gian thromboplastin bán từng phần hoạt hóa)          |
| <b>ASHP</b>   | American Society of Health-System Pharmacist (Hiệp hội dược sỹ trong hệ thống Y tế Hoa Kỳ)       |
| <b>CI</b>     | Confidence Interval (Khoảng tin cậy)                                                             |
| <b>CTCH</b>   | Chấn thương chỉnh hình                                                                           |
| <b>DASAIM</b> | Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (Hiệp hội gây mê hồi sức Đan Mạch)  |
| <b>DDD</b>    | Defined Daily Dose (Liều xác định hàng ngày)                                                     |
| <b>DSIT</b>   | Danish Society of Intensive Care Medicine (Hiệp hội hồi sức tích cực Đan Mạch)                   |
| <b>GERD</b>   | Gastroesophageal reflux disease (Bệnh trào ngược dạ dày thực quản)                               |
| <b>H2Ras</b>  | H2-receptor antagonists (thuốc kháng thụ thể H2)                                                 |
| <b>HSTC</b>   | Hồi sức tích cực                                                                                 |
| <b>HSBA</b>   | Hồ sơ bệnh án                                                                                    |
| <b>ICU</b>    | Intensive Care Unit (Đơn vị điều trị tích cực)                                                   |
| <b>INR</b>    | International Normalized Ratio (Xét nghiệm máu giúp đánh giá mức độ hình thành các cục máu đông) |
| <b>ISS</b>    | Injury Severity Score (Điểm đánh giá đa chấn thương)                                             |
| <b>IV</b>     | Intravenous (Tiêm tĩnh mạch)                                                                     |
| <b>NSAID</b>  | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (Thuốc giảm đau chống viêm không steroid)                   |
| <b>OR</b>     | Odds Ratio (Tỷ suất chênh)                                                                       |

|              |                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------|
| <b>PPI</b>   | Proton Pump Inhibitor (Thuốc ức chế bơm proton)       |
| <b>RR</b>    | Relative risk (Tỷ số nguy cơ)                         |
| <b>STT</b>   | Số thứ tự                                             |
| <b>SUP</b>   | Stress ulcer prophylaxis (Dự phòng loét do stress)    |
| <b>TK-CS</b> | Thần kinh – Cột sống                                  |
| <b>USD</b>   | United States Dollar (Đô la Mỹ)                       |
| <b>Vd</b>    | Thể tích phân bố                                      |
| <b>VIF</b>   | Variance Inflation Factor (Hệ số lạm phát phương sai) |

Tailieu.vn

## DANH MỤC CÁC BẢNG

|                  |                                                                                                |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Bảng 1.1</b>  | Các yếu tố nguy cơ gây ra loét do stress.....                                                  | 7  |
| <b>Bảng 1.2</b>  | Các thuốc sử dụng trong dự phòng loét do stress theo ASHP....                                  | 8  |
| <b>Bảng 1.3</b>  | Các yếu tố nguy cơ loét do stress theo DASAIM và DSIT                                          | 9  |
| <b>Bảng 1.4</b>  | Thuốc dự phòng loét do stress theo Abeer Zeitoun và cộng sự                                    | 11 |
| <b>Bảng 1.5</b>  | Thuốc được sử dụng dự phòng loét do stress theo Mary E.Anderson                                | 12 |
| <b>Bảng 2.1</b>  | Yếu tố nguy cơ loét do NSAID.....                                                              | 26 |
| <b>Bảng 2.2</b>  | Liều dùng và đường dùng của PPI trong dự phòng loét stress                                     | 28 |
| <b>Bảng 3.1</b>  | Chi phí của PPI so với một số nhóm thuốc chính trong bệnh viện.....                            | 32 |
| <b>Bảng 3.2</b>  | Kết quả phân tích Mann-Kendall DDD/100 ngày-giường của PPI theo các khối khoa phòng.....       | 37 |
| <b>Bảng 3.3</b>  | Kết quả phân tích Mann-Kendall DDD/100 ngày-giường của PPI theo đường dùng.....                | 39 |
| <b>Bảng 3.4</b>  | Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....                                                   | 42 |
| <b>Bảng 3.5</b>  | Đặc điểm sử dụng PPI trong mẫu nghiên cứu.....                                                 | 43 |
| <b>Bảng 3.6</b>  | Đánh giá sử dụng PPI trong dự phòng loét do stress theo hướng dẫn của ASHP.....                | 45 |
| <b>Bảng 3.7</b>  | Những yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh nhân có chỉ định dự phòng hợp lý.....                       | 45 |
| <b>Bảng 3.8</b>  | Tỷ lệ dự phòng loét do stress không hợp lý theo khối khoa                                      | 47 |
| <b>Bảng 3.9</b>  | Yếu tố ảnh hưởng đến dự phòng loét do stress bằng PPI không hợp lý qua phân tích đơn biến..... | 48 |
| <b>Bảng 3.13</b> | Kiểm tra hiện tượng đa cộng tuyến giữa các biến phân tích                                      | 50 |
| <b>Bảng 3.14</b> | Yếu tố ảnh hưởng đến dự phòng loét do stress bằng PPI không hợp lý qua phân tích đa biến ..... | 51 |
| <b>Bảng 4.1</b>  | Các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến dự phòng loét do stress hợp lý của một số tác giả.....        | 59 |

## DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

|                 |                                                                                                             |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Hình 1.1</b> | Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ICU có chảy máu tiêu hóa so với nhóm bệnh nhân không có biến chứng này.....       | 4  |
| <b>Hình 1.2</b> | Cơ chế bệnh sinh của loét do stress.....                                                                    | 5  |
| <b>Hình 1.3</b> | Cơ chế tác dụng của Omeprazol.....                                                                          | 15 |
| <b>Hình 3.1</b> | Chi phí của các nhóm thuốc tại bệnh viện giai đoạn 1/1/2011-31/12/2014.....                                 | 31 |
| <b>Hình 3.2</b> | Xu hướng tiêu thụ PPI của bệnh viện giai đoạn 01/01/2010-30/06/2015.....                                    | 33 |
| <b>Hình 3.3</b> | Xu hướng tiêu thụ PPI của các khối khoa phòng so với toàn bệnh viện giai đoạn từ 01/01/2011-30/06/2015..... | 34 |
| <b>Hình 3.4</b> | Xu hướng tiêu thụ PPI theo từng khối khoa phòng giai đoạn từ 01/2011-06/2015.....                           | 36 |
| <b>Hình 3.5</b> | Đường biểu diễn xu hướng DDD/100 ngày giường của PPI theo đường dùng.....                                   | 38 |
| <b>Hình 3.6</b> | Đường biểu diễn DDD/100 ngày giường của từng PPI.....                                                       | 40 |
| <b>Hình 3.7</b> | Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu.....                                                                          | 41 |

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Loét tiêu hóa do stress (loét do stress) là bệnh lý xuất hiện phổ biến ở đối tượng bệnh nhân nặng, đặc biệt là bệnh nhân điều trị trong môi trường hồi sức tích cực (ICU). Ngay khi bệnh nhân được nhập viện, loét do stress bắt đầu có nguy cơ xuất hiện [5], [6], [12], [13], [47]. Hầu hết các bệnh nhân (76%-100%) có bằng chứng nội soi cho thấy xuất hiện loét do stress sau khi nhập khoa ICU từ 1-2 ngày [12].

Loét do stress là một trong những nguyên nhân gây gia tăng tình trạng nặng của người bệnh và là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ICU [6], [12]. Tỷ lệ bệnh nhân tử vong do loét liên quan đến stress có biến chứng chảy máu lên tới 50% [12] và kéo dài thời gian nằm viện trung bình từ 4-8 ngày [13].

Hiện nay trên thế giới vẫn chỉ có duy nhất hướng dẫn dự phòng loét do stress của Hội Dược sĩ trong hệ thống chăm sóc Y tế Hoa Kỳ (ASHP) năm 1999 khuyến cáo đầy đủ về chỉ định và chiến lược dự phòng [6]. Theo hướng dẫn này, dự phòng loét do stress chỉ khuyến cáo đối với các bệnh nhân ICU có các yếu tố nguy cơ và không có khuyến cáo dự phòng loét do stress ở các bệnh nhân nội trú thông thường [6]. Sau đó, trên cơ sở hướng dẫn của ASHP, một số nghiên cứu gần đây cho rằng việc dự phòng loét do stress có thể được mở rộng cho các bệnh nhân nội trú thông thường có các yếu tố nguy cơ [10], [14], [26], [43], [45], [52], [53]. Các thuốc được khuyến cáo sử dụng cho dự phòng loét do stress chủ yếu bao gồm thuốc kháng thụ thể histamin H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RAs) và các thuốc ức chế bơm proton (PPI) [6], [18], [26], [43], [45], [50], [52] trong đó xu hướng sử dụng PPI ngày càng gia tăng [5], [10], [22], [34], [43], [44], [45], [50], [52], [53].

Dựa trên hướng dẫn dự phòng loét do stress của ASHP nghiên cứu đánh giá việc sử dụng nhóm thuốc này cho thấy việc gia tăng sự không phù hợp

theo khuyến cáo. Tỷ lệ dự phòng không phù hợp dao động từ 50% đến 70% về đối tượng chỉ định, liều dùng, đường dùng và thời gian dự phòng. Tỷ lệ lạm dụng dự phòng loét do stress bằng các PPI cao [22], [42] kéo theo là chi phí điều trị lớn [22], [42], [52] cùng nhiều các nguy cơ tiềm ẩn nếu phác đồ này được duy trì kéo dài như loãng xương [19], [40], viêm phổi [17], [23] viêm thận kẽ và gia tăng nhiễm *Clostridium difficile* [24], [28], [32], [33] đã được đề cập.

Tại Việt Nam, theo hiểu biết của chúng tôi mới chỉ có nghiên cứu của tác giả Nghiêm Thị Thùy Linh đánh giá dự phòng loét do stress tại một bệnh viện đa khoa tuyến thành phố tại Hà Nội [53]. Số lượng nghiên cứu còn hạn chế này cho thấy việc triển khai nghiên cứu đánh giá, từ đó đề xuất những can thiệp hướng tới dự phòng loét do stress hợp lý, tối ưu hóa hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ mắc bệnh tật và giảm gánh nặng kinh tế do lạm dụng thuốc tại các bệnh viện là cần thiết.

Chúng tôi lựa chọn một bệnh viện tuyến trung ương làm cơ sở thực hiện nghiên cứu. Bệnh viện có tỷ lệ bệnh nhân nhập viện do chấn thương, bệnh nhân nặng và bệnh nhân cần phải can thiệp phẫu thuật cao, do vậy tỷ lệ bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ loét dạ dày do stress là rất lớn.

Xuất phát từ thực tế đó, đề tài ***“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”*** được thực hiện với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát tình hình sử dụng nhóm thuốc PPI tại bệnh viện giai đoạn 2010-2014.
2. Đánh giá sự phù hợp của việc dự phòng loét do stress bằng PPI cho bệnh nhân người lớn theo khuyến cáo của ASHP (1999).
3. Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến việc chỉ định PPI không hợp lý trong mẫu nghiên cứu.

## CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN

### 1. Tổng quan về loét do stress

#### 1.1.1 Khái niệm bệnh lý loét do stress

Loét do stress là những tổn thương cấp tính ở bề mặt niêm mạc dạ dày xuất hiện trong quá trình bệnh nhân bị bệnh nặng và nghiêm trọng. Có thể nói loét do stress là một dạng của xuất huyết dạ dày, có thể xuất hiện ở những bệnh nhân trải qua biến cố căng thẳng do tổn thương tâm lý lớn đặc biệt bệnh nhân trải qua phẫu thuật, chấn thương, suy tạng, nhiễm trùng huyết và tổn thương do bỏng [6].

Đặc điểm của loét do stress với khởi đầu là những đốm xuất huyết dưới nội mô niêm mạc nhưng có thể tiến triển thành những vết trợt loét trên bề mặt và thậm chí có thể tiến triển thành ổ loét thực sự.

Loét dạ dày do stress bao gồm 2 loại: những tổn thương do stress lan truyền trên bề mặt niêm mạc và những vết loét sâu dưới niêm mạc thường xuất hiện ở thân vị và đáy vị.

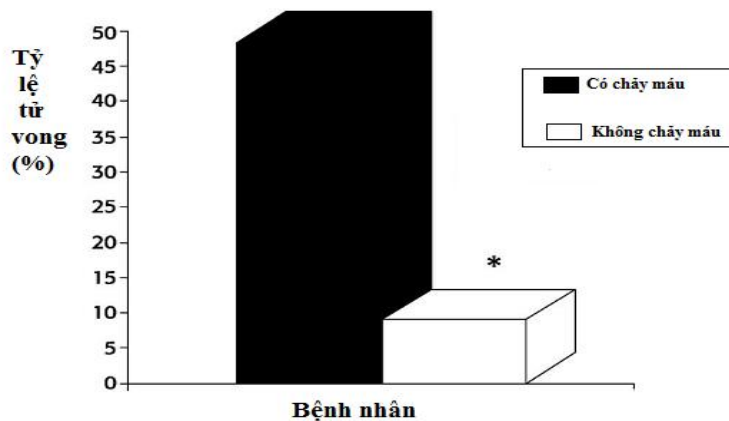
#### 1.1.2 Dịch tễ học

Loét do stress xuất hiện rất phổ biến ở bệnh nhân ICU. Quan sát bằng nội soi, kết quả nội soi cho thấy trong vòng 24 giờ kể từ khi nhập viện tỷ lệ bệnh nhân sau khi nhập khoa ICU có xuất hiện loét do stress là 76%-100% [12], [13]. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu nào sử dụng kết quả nội soi để đánh giá nguy cơ loét đối với bệnh nhân nhập viện thông thường [5].

Loét do stress là bệnh có đặc điểm rất đặc trưng [5], [6], [47] các tổn thương có thể quan sát rõ ràng bằng hình ảnh nội soi với các dấu hiệu từ chảy máu ẩn đến xuất huyết ồ ạt. Chảy máu rõ ràng (overt bleeding) được định nghĩa là sự mất máu có thể quan sát được ví dụ như chảy máu do đặt sonde dạ dày, nôn ra máu, đi ngoài phân đen hoặc đi ngoài ra máu (chảy máu trực

tràng). Chảy máu có ý nghĩa lâm sàng (clinically signification bleeding) được định nghĩa là chảy máu tiêu hóa có biến chứng lâm sàng nghiêm trọng tức là bất kỳ chảy máu rõ ràng nào gây ra mất ổn định huyết động hoặc cần phải truyền máu hoặc cần phải can thiệp phẫu thuật. Nếu không được dự phòng loét do stress thì tỷ lệ bệnh nhân ICU chảy máu rõ ràng lên tới 25% và với chảy máu có ý nghĩa lâm sàng là từ 0,06% đến 6% [47].

Tác hại của loét do stress là rất lớn, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có biến chứng chảy máu tăng cao tới 50%, cao gấp 4 lần so với nhóm bệnh nhân không mắc phải biến chứng này, kéo dài thời gian nằm viện từ 4- 8 ngày [12], [13] và đi kèm với việc gia tăng chi phí điều trị (hình 1.1).



**Hình 1.1 Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ICU có chảy máu tiêu hóa so với nhóm không có biến chứng này [12]**

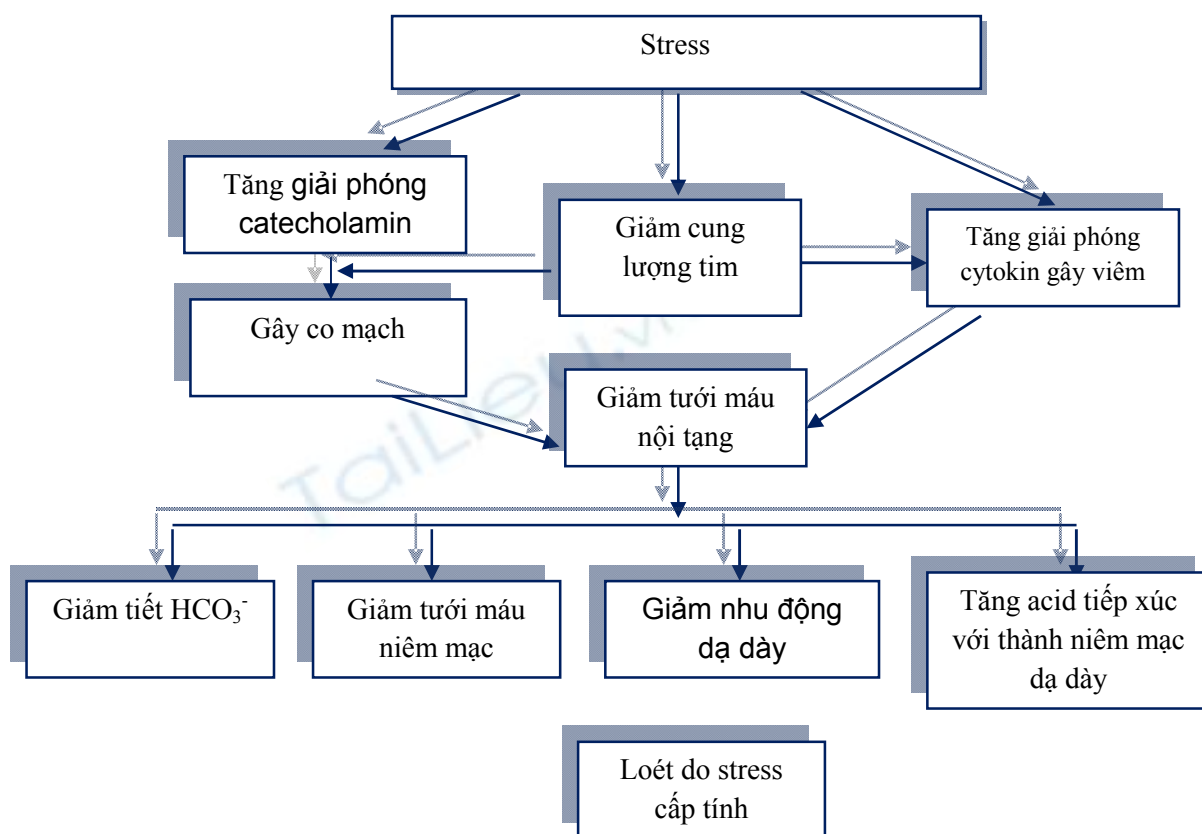
### **1.1.3 Cơ chế bệnh sinh loét do stress**

#### **1.1.3.1 Cơ chế bệnh sinh**

Cơ chế bệnh sinh của loét do stress hiện nay vẫn chưa được giải thích một cách đầy đủ và có thể được mô tả tóm tắt trong hình 1.2 [48].

Trong suốt quá trình bị stress các cơ chế bảo vệ bị thay đổi bao gồm giảm các số lượng biểu mô bảo vệ niêm mạc dạ dày, giảm sự tiết ra chất nhầy và bicarbonat. Đồng thời stress cũng gây ra việc tăng giải phóng các chất

trung gian gây viêm khác nhau bao gồm các chất chuyển hóa của acid arachidonic, các cytokin, kết quả gây xói mòn niêm mạc có thể tiến triển thành các ổ loét và chảy máu tiêu hóa.



**Hình 1.2. Cơ chế bệnh sinh của loét do stress[48].**

Giảm tưới máu tạng là nguyên nhân gây ra loét do stress ở những bệnh nhân nặng và bệnh nhân ICU. Đây là hệ quả từ một loạt các nguyên nhân do kích thích hệ thống thần kinh giao cảm dẫn đến tăng giải phóng catecholamin, gây co mạch, giảm lưu lượng máu, giảm cung lượng tim và tăng giải phóng các gốc tự do và cytokin gây viêm. Quá trình này làm giảm lưu lượng máu niêm mạc tiêu hóa, giảm cung cấp oxy cho niêm mạc, dẫn đến giảm sản xuất các yếu tố bảo vệ niêm mạc từ những tác động gây hại của acid và pepsin gây ra loét, chảy máu dạ dày. Giảm tưới máu tạng cũng làm giảm nhu động dạ dày làm chậm quá trình loại bỏ các chất mang tính acid ra khỏi dạ dày, kéo

dài thời gian tiếp xúc giữa niêm mạc dạ dày với các chất này đồng thời làm tăng tính thấm qua các rào cản bảo vệ niêm mạc và tạo điều kiện acid tiếp xúc với thành niêm mạc dẫn tới loét.

#### *1.1.3.2 Phân biệt loét do stress với các loại loét do các nguyên nhân khác*

Về mặt giải phẫu học loét do stress thường xuất hiện ở đáy vị còn các loét đường tiêu hóa khác thường ở thân vị, hang vị và tá tràng [5], [6]. Các vết loét do *Helicobacter pylori* thường tập trung ở hang vị, loét do NSAID về mặt giải phẫu và mô học giống như loét do stress nhưng sự khác biệt ở chỗ loét do stress là nguyên nhân gây ra sung huyết và chảy máu nhiều hơn. Loét Cushing liên quan đến tổn thương hệ thần kinh trung ương là những vết loét đơn, sâu xuất hiện ở dạ dày hoặc tá tràng. Ngược lại, loét Curling là loét liên quan đến tổn thương do bỏng về mặt hình thái giống loét do stress nhưng vị trí xuất hiện thường ở thực quản, dạ dày, ruột non và đại tràng [5], [6].

Loét do stress thường xuất hiện trên bề mặt, vết loét nông trong khi các loét đường tiêu hóa khác là những vết loét sâu và có nguy cơ thủng dạ dày [6].

### **1.2 Hướng dẫn dự phòng loét do stress và một số nghiên cứu áp dụng các hướng dẫn này**

#### ***1.2.1 Hướng dẫn dự phòng loét do stress của Hiệp hội Dược sĩ trong hệ thống Y tế Hoa Kỳ (ASHP 1999)***

##### *1.2.1.1 Các yếu tố nguy cơ*

Cho đến nay chỉ có duy nhất hướng dẫn của ASHP năm 1999 khuyến cáo đầy đủ về yếu tố nguy cơ và chiến lược dự phòng loét do stress đối với bệnh nhân ICU và không khuyến cáo ở bệnh nhân nội trú thông thường [6]. Theo đó các yếu tố nguy cơ được trình bày ở bảng 1.1 sau:

**Bảng 1.1: Các yếu tố nguy cơ gây ra loét do stress theo ASHP (1999)**

| STT | Các yếu tố nguy cơ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Suy hô hấp: Thở máy trên 48 giờ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2   | Rối loạn đông máu: Số lượng tiểu cầu $< 50.000$ tế bào/mm <sup>3</sup> hoặc thời gian aPTT $> 2$ lần chứng hoặc giá trị INR $> 1.5$ .                                                                                                                                                                                                              |
| 3   | Có tiền sử loét hoặc chảy máu tiêu hóa trong vòng một năm trước khi nhập viện.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 4   | Chấn thương sọ não với điểm Glasgow $\leq 10$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 5   | Đa chấn thương có điểm ISS $\geq 16$                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 6   | Tổn thương do bỏng $> 35\%$ diện tích cơ thể.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7   | Cắt gan một phần.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 8   | Chấn thương cột sống                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 9   | Ghép tạng.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 10  | Suy gan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 11  | Có ít nhất 02 trong số các yếu tố sau: <ul style="list-style-type: none"><li>- Tình trạng nhiễm trùng huyết.</li><li>- Nằm tại khoa điều trị tích cực trên 1 tuần.</li><li>- Xuất huyết tiêu hóa ỉn kéo dài trong 6 ngày hoặc hơn.</li><li>- Sử dụng liều cao corticosteroid (trên 250mg/ngày tính theo hydrocortison hoặc tương đương).</li></ul> |

#### *1.2.1.2 Chiến lược dự phòng*

Hướng dẫn của ASHP năm 1999 ra đời được gần 20 năm chỉ khuyến cáo dự phòng loét do stress ở bệnh nhân ICU có yếu tố nguy cơ, không có khuyến cáo đối với bệnh nhân nội trú thông thường. Phiên bản cập nhật dự kiến sẽ có trong mùa xuân 2016 (thông tin tham khảo trên trang web của ASHP).

Theo đó chiến lược dự phòng được xác định như sau:

*Đối tượng được dự phòng:* Các bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ trong bảng 1.1.

*Thời điểm dự phòng:* Ngay khi các yếu tố nguy cơ xuất hiện.

*Thuốc sử dụng trong dự phòng:* Các thuốc khuyến cáo dự phòng được trình bày trong bảng 1.2.

**Bảng 1.2. Thuốc được sử dụng và liều dùng trong dự phòng theo khuyến cáo của ASHP (1999).**

| <b>Thuốc</b> | <b>Chức năng thận bình thường</b>                                                                  | <b>Suy giảm chức năng thận</b>                                                                                                                  |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cimetidin    | Đường uống, sonde dạ dày, hoặc tiêm tĩnh mạch: 300mg x 4 lần/ngày hoặc truyền tĩnh mạch: 50mg/giờ. | Nếu $Cl_{cr} < 30$ ml/phút sử dụng đường uống, sonde dạ dày hoặc tiêm tĩnh mạch: 300mg x 2 lần/ngày hoặc truyền tĩnh mạch: 25mg/giờ.            |
| Famotidin    | Đường uống, sonde dạ dày, tiêm tĩnh mạch: 20mg x 2 lần/ngày hoặc truyền tĩnh mạch 1,7mg/giờ        | Nếu $Cl_{cr} < 30$ ml/phút sử dụng đường uống, sonde dạ dày, tiêm tĩnh mạch 20mg/lần/ngày hoặc truyền tĩnh mạch 0,85mg/giờ.                     |
| Ranitidin    | Đường uống, sonde dạ dày tiêm tĩnh mạch: 150mg x 2 lần/ngày hoặc truyền tĩnh mạch 6,25mg/giờ.      | Nếu $Cl_{cr} < 50$ ml/phút đường uống, sonde dạ dày: 150mg 1 hoặc 2 lần/ngày; tiêm tĩnh mạch: 50mg/12-24 giờ; đường truyền tĩnh mạch 2-4mg/giờ. |
| Omeprazol    | Liều nạp: 40mg.<br>Liều duy trì: đường uống hoặc sonde dạ dày 20-40mg/ngày.                        | Không cần hiệu chỉnh                                                                                                                            |
| Sucralfat    | Đường uống hoặc sonde dạ dày: 1g x 4 lần/ngày.                                                     | Không cần hiệu chỉnh                                                                                                                            |

*Thời điểm kết thúc dự phòng:* Liệu pháp dự phòng kết thúc ngay khi các yếu tố nguy cơ được kiểm soát.

### **1.2.2 Hướng dẫn dự phòng loét do stress theo Hội gây mê - hồi sức Đan Mạch (DASAIM) và Hội hồi sức tích cực Đan Mạch (DSIT)**

#### **1.2.2.1 Các yếu tố nguy cơ**

Hướng dẫn này ra đời năm 2014 [34] trên cơ sở vận dụng hướng dẫn dự phòng loét do stress theo khuyến cáo của ASHP (1999) [6] và “Hướng dẫn quốc tế về quản lý nhiễm trùng huyết nặng và shock nhiễm trùng năm 2012” [16]. Theo khuyến cáo này, các bệnh nhân ICU trên 18 tuổi được khuyến cáo dự phòng nếu có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ được trình bày trong bảng 1.2.

**Bảng 1.3 Các yếu tố nguy cơ loét do stress theo DASAIM và DSIT**

| STT | Các yếu tố nguy cơ              |
|-----|---------------------------------|
| 1   | Thở máy lớn hơn 48 giờ          |
| 2   | Rối loạn đông máu               |
| 3   | Nhiễm trùng huyết nặng          |
| 4   | Shock nhiễm trùng               |
| 5   | Chấn thương sọ não              |
| 6   | Chấn thương tủy sống            |
| 7   | Suy gan                         |
| 8   | Suy thận                        |
| 9   | Bỏng nặng                       |
| 10  | Ghép tạng                       |
| 11  | Sử dụng liều cao corticosteroid |
| 12  | Có tiền sử loét đường tiêu hóa  |
| 13  | Chảy máu đường tiêu hóa trên    |

Điểm khác biệt giữa khuyến cáo của DASAIM và DSIT so với khuyến cáo của ASHP là khuyến cáo này đưa các yếu tố bệnh nhân suy thận, bệnh nhân sử dụng liều cao corticosteroid, bệnh nhân nhiễm trùng huyết nặng và bệnh nhân shock nhiễm trùng huyết là yếu tố nguy cơ cần sử dụng phác đồ dự phòng loét do stress.

Yếu tố “nhiễm trùng huyết nặng” và “shock nhiễm trùng” được đánh giá theo “Hướng dẫn quốc tế về quản lý nhiễm trùng huyết nặng và shock nhiễm trùng năm 2012” [16]. Khuyến cáo không đưa ra tiêu chí để đánh giá yếu tố “suy thận”, các yếu tố còn lại được đánh giá theo hướng dẫn của ASHP (1999) [6].

#### *1.2.2.2 Chiến lược dự phòng*

Hướng dẫn là một phân tích tổng hợp đánh giá mức độ mạnh, yếu các bằng chứng về hiệu quả của nhóm bệnh nhân được dự phòng loét do stress so với nhóm không được dự phòng hoặc sử dụng giả dược. Kết quả cho thấy không có bằng chứng đủ mạnh về giảm tỷ lệ chảy máu đường tiêu hóa và giảm tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có dự phòng so với nhóm không dự phòng hoặc sử dụng giả dược.

Hướng dẫn này khuyến cáo không nên dự phòng loét do stress thường xuyên cho bệnh nhân ICU. Nếu phải chỉ định cho trường hợp bệnh nhân cụ thể thì ưu tiên sử dụng PPI hơn là H2RAs. Hướng dẫn không đề cập cụ thể đến liều dùng và đường dùng của bất kỳ thuốc kháng tiết acid nào.

### ***1.2.3 Một số nghiên cứu áp dụng hướng dẫn của ASHP năm 1999 đối với bệnh nhân ICU và bệnh nhân nội trú thông thường***

#### *1.2.3.1 Nghiên cứu của Abeer Zeitoun và cộng sự*

*Yếu tố nguy cơ:*

Nghiên cứu của Zeitoun và cộng sự đã đăng trên tạp chí World J Gastrointest Pharmacol Ther năm 2011 [52]. Nghiên cứu này áp dụng tiêu chí dự phòng loét do stress của ASHP cho cả hai nhóm đối tượng bệnh nhân ICU và bệnh nhân nội trú thông thường.

*Chiến lược dự phòng*

Nghiên cứu này sử dụng các thuốc tương tự như ASHP (1999) khuyến cáo nhưng không có hiệu chỉnh liều đối với nhóm bệnh nhân suy thận, ngoài

ra nghiên cứu còn sử dụng các thuốc khác đặc biệt là thuốc trong nhóm PPI được trình bày ở bảng 1.4 sau:

**Bảng 1.4. Thuốc dự phòng loét do stress theo Zeitoun và cộng sự [52].**

| <b>Thuốc</b> | <b>Cách dùng</b>                                                                                                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cimetidin    | Đường uống, đường sonde dạ dày hoặc tiêm tĩnh mạch: 300mg x 4 lần/ngày. Đường truyền tĩnh mạch: 50mg/giờ.                            |
| Famotidin    | Đường uống, đường sonde dạ dày hoặc tiêm tĩnh mạch: 20mg x 2 lần/ngày. Đường truyền tĩnh mạch: 1,7mg/giờ.                            |
| Ranitidin    | Đường uống hoặc đường sonde dạ dày: 150mg x 2 lần/ngày.<br>Đường tiêm tĩnh mạch 50mg/6-8 giờ.<br>Đường truyền tĩnh mạch: 6,25mg/giờ. |
| Nizatidin    | Đường uống hoặc sonde dạ dày: 150mg x 2 lần/ngày.                                                                                    |
| Antacids     | Đường uống hoặc đường sonde dạ dày: 30-60ml/1-2 giờ.                                                                                 |
| Sucralfat    | Đường uống hoặc sonde dạ dày: 1g x 4 lần/ngày.                                                                                       |
| Omeprazol    | Liều nạp 40mg sau đó dùng đường uống, đường sonde dạ dày hoặc đường tiêm tĩnh mạch 20-40mg/ngày                                      |
| Lansoprazol  | Đường uống, đường sonde dạ dày hoặc đường tiêm tĩnh mạch 30mg/ngày.                                                                  |
| Esomeprazol  | Đường uống, đường sonde dạ dày hoặc đường tiêm tĩnh mạch 20-40mg/ngày.                                                               |
| Rabeprazol   | Đường uống hoặc sonde dạ dày 20mg/ngày.                                                                                              |
| Pantoprazol  | Đường uống, đường sonde hoặc đường tiêm tĩnh mạch: 40mg/ngày.                                                                        |

#### 1.2.3.2 Nghiên cứu của Anderson M.E và cộng sự

*Yếu tố nguy cơ:*