

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

HUỲNH QUANG ĐẠI

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN
CỦA PHƯƠNG PHÁP KHÁNG ĐÔNG CITRATE TRONG
LỌC MÁU LIÊN TỤC Ở BỆNH NHÂN TỔN THƯƠNG
THẬN CẤP TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

HUỶNH QUANG ĐẠI

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN
CỦA PHƯƠNG PHÁP KHÁNG ĐÔNG CITRATE TRONG
LỌC MÁU LIÊN TỤC Ở BỆNH NHÂN TỖN THƯƠNG
THẬN CẤP TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC**

NGÀNH: HỒI SỨC CẤP CỨU CHỐNG ĐỘC

MÃ SỐ: 62 72 01 22

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

GS.TS.BS ĐẶNG VẠN PHƯỚC

TS.BS TRƯƠNG NGỌC HẢI

TP.HỒ CHÍ MINH, năm 2023

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
DANH MỤC VIẾT TẮT, THUẬT NGỮ ANH VIỆT.....	II
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	V
DANH MỤC CÁC HÌNH	VII
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	VIII
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ.....	X
MỞ ĐẦU.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. SỰ HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG VÀ VAI TRÒ CỦA KHÁNG ĐÔNG TRONG LMLT	4
1.1.1. HOẠT HÓA CÁC YẾU TỐ ĐÔNG MÁU TRONG LMLT	4
1.1.2. VỊ TRÍ HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG TRONG LMLT	6
1.1.3. VAI TRÒ CỦA KHÁNG ĐÔNG TRONG LMLT	8
1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP KHÁNG ĐÔNG TRONG LMLT	9
1.2.1. HEPARIN KHÔNG PHÂN ĐOẠN (UFH).....	9
1.2.2. HEPARIN TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP (LMWH).....	12
1.2.3. KHÁNG ĐÔNG VÙNG HEPARIN-PROTAMINE	13
1.2.4. CÁC CHẤT ỨC CHẾ TRỰC TIẾP THROMBIN (DTI).....	15
1.2.5. KHÁNG ĐÔNG VÙNG CITRATE (RCA)	15
1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA KHÁNG ĐÔNG VÙNG CITRATE TRONG LMLT.....	27
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU	35
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	35
2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....	35
2.4. CỖ MẪU CỦA NGHIÊN CỨU.....	35
2.5. ĐỊNH NGHĨA BIẾN SỐ	36
2.6. PHƯƠNG PHÁP, CÔNG CỤ THU THẬP SỐ LIỆU	40
2.7. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU	40

2.7.1.	CHỈ ĐỊNH KHỞI ĐẦU LỌC MÁU LIÊN TỤC	42
2.7.2.	LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP KHÁNG ĐÔNG TRONG LMLT	43
2.7.3.	QUY TRÌNH LMLT SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG CITRATE	44
2.7.4.	QUY TRÌNH LMLT SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG HEPARIN	49
2.7.5.	CHỈ ĐỊNH THAY QUẢ LỌC	51
2.7.6.	CHỈ ĐỊNH NGỪNG LỌC MÁU LIÊN TỤC	51
2.8.	PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU	51
2.9.	ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	52
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU		53
3.1.	ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN TTTC ĐƯỢC LMLT TẠI KHOA HSTC	53
3.1.1.	ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA DÂN SỐ NGHIÊN CỨU	53
3.1.1.1.	TUỔI VÀ GIỚI	53
3.1.1.2.	BỆNH NỀN MẠN TÍNH	54
3.1.1.3.	MỘT SỐ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ NỘI BẬT	54
3.1.2.	ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN Ở THỜI ĐIỂM KHỞI ĐẦU LMLT	55
3.1.3.	CÁC CHỈ ĐỊNH KHỞI ĐẦU LMLT	56
3.1.4.	CÁC THÔNG SỐ CÀI ĐẶT LMLT	56
3.1.5.	KẾT QUẢ LỌC MÁU LIÊN TỤC	57
3.1.6.	KẾT QUẢ LỌC MÁU LIÊN TỤC THEO PHÂN NHÓM KDIGO	58
3.1.7.	SO SÁNH CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN TRONG NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE VÀ HEPARIN	59
3.1.7.1.	ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN TRONG NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN	59
3.1.7.2.	ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN Ở THỜI ĐIỂM KHỞI ĐẦU LMLT TRONG NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN	60
3.1.7.3.	CÁC THÔNG SỐ CÀI ĐẶT TRONG CÁC LƯỢT LMLT VỚI KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN	60
3.2.	HIỆU QUẢ CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT	62

3.2.1. ĐỜI SỐNG QUẢ LỌC TRONG LMLT CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN	62
3.2.2. BIỂU ĐỒ KAPLAN-MEIER ĐỜI SỐNG QUẢ LỌC CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN TRONG LMLT.....	63
3.2.3. TỈ LỆ ĐÔNG QUẢ LỌC THEO THỜI GIAN CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN	64
3.2.4. VAI TRÒ CỦA KHÁNG ĐÔNG VÀ CÁC YẾU TỐ KHÁC ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÔNG QUẢ LỌC SỚM TRONG LMLT	65
3.2.4.1. ẢNH HƯỞNG CỦA PHƯƠNG THỨC LỌC ĐỐI VỚI ĐÔNG QUẢ LỌC	65
3.2.4.2. ẢNH HƯỞNG CỦA LIỀU LỌC ĐỐI VỚI ĐÔNG QUẢ LỌC	67
3.2.4.3. PHÂN TÍCH ĐA BIẾN CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐÔNG QUẢ LỌC SỚM TRONG LMLT	68
3.3. TÍNH AN TOÀN CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT	70
3.3.1. TỈ LỆ CÁC BIẾN CHỨNG LIÊN QUAN LMLT CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN	70
3.3.2. TỈ LỆ TRUYỀN MÁU VÀ SỐ LƯỢNG CÁC CHẾ PHẨM MÁU TRUYỀN TRONG NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN	71
3.3.3. MỘT SỐ BIẾN CỐ NGOẠI Ý LIÊN QUAN KHÁNG ĐÔNG CITRATE	72
3.3.3.1. NỒNG ĐỘ ION CANXI MÁU SAU MÀNG CỦA BỆNH NHÂN LMLT VỚI KHÁNG ĐÔNG CITRATE	72
3.3.3.2. NỒNG ĐỘ ION CANXI MÁU TRONG MÁU ĐỘNG MẠCH CỦA BỆNH NHÂN LMLT VỚI KHÁNG ĐÔNG CITRATE	73
3.3.3.3. RỐI LOẠN CANXI MÁU VÀ TÍCH LŨY CITRATE Ở NHỮNG BỆNH NHÂN LMLT VỚI KHÁNG ĐÔNG CITRATE	74
3.3.4. TỈ LỆ HỒI PHỤC CHỨC NĂNG THẬN, THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ THAY THỂ THẬN VÀ THỜI GIAN NẪM VIỆN CỦA NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN	74
3.3.5. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN LMLT VỚI KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN.....	75
3.3.6. TỈ LỆ SỐNG CÒN NẪM VIỆN CỦA BỆNH NHÂN LMLT CỦA NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN.....	76

3.3.7. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TỬ VONG CỦA BỆNH NHÂN TTTC ĐƯỢC LMLT VỚI KHÁNG ĐÔNG CITRATE VÀ HEPARIN TẠI KHOA HSTC.....	77
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	78
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN TTTC ĐƯỢC LMLT TẠI KHOA HSTC.....	78
4.1.1. TUỔI VÀ GIỚI.....	78
4.1.2. MỨC ĐỘ NẶNG CỦA BỆNH.....	79
4.1.3. BỆNH LÝ NỀN MẠN TÍNH.....	80
4.1.4. ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU.....	80
4.1.5. CHỈ ĐỊNH KHỞI ĐẦU LỌC MÁU LIÊN TỤC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	81
4.2. HIỆU QUẢ CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT	83
4.2.1. ĐỜI SỐNG QUẢ LỌC VÀ TỈ LỆ ĐÔNG QUẢ LỌC TRONG LMLT CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN	83
4.2.2. HIỆU QUẢ KÉO DÀI ĐỜI SỐNG QUẢ LỌC CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN THEO CÁC PHÂN TÍCH DƯỚI NHÓM DỰA TRÊN PHƯƠNG THỨC LỌC VÀ PHƯƠNG PHỨC PHA LOÃNG	90
4.2.3. HIỆU QUẢ CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN ĐỐI VỚI ĐỘ THANH THẢI CÁC CHẤT TRONG LMLT	91
4.3. TÍNH AN TOÀN CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT	94
4.3.1. CÁC BIẾN CHỨNG LMLT Ở NHÓM KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI HEPARIN.....	94
4.3.1.1. BIẾN CHỨNG XUẤT HUYẾT.....	94
4.3.1.2. SỐ LƯỢNG CÁC CHẾ PHẨM MÁU TRUYỀN.....	96
4.3.1.3. BIẾN CHỨNG RỐI LOẠN ĐIỆN GIẢI, TOAN KIỀM	98
4.3.1.4. BIẾN CHỨNG RỐI LOẠN CANXI MÁU.....	99
4.3.1.5. BIẾN CHỨNG TÍCH TỤ CITRATE	100
4.3.2. TỈ LỆ TỬ VONG VÀ TỈ LỆ HỒI PHỤC CHỨC NĂNG THẬN	101
4.4. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	107
KẾT LUẬN	108
KIẾN NGHỊ	110

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO**

**PHỤ LỤC 1: THÔNG TIN NGHIÊN CỨU VÀ GIẤY CHẤP THUẬN THAM
GIA NGHIÊN CỨU**

PHỤ LỤC 2: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 3: DANH SÁCH BỆNH NHÂN

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Huỳnh Quang Đại

DANH MỤC VIẾT TẮT, THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng việt
ADP	Adenosine Diphosphate	Adenosine Diphosphate
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	Thang điểm lượng giá bệnh lý cấp tính và mạn tính
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp
BE	Base Excess	Kiểm dư
BUN	Blood ure nitrogen	Nồng độ nitrogen trong urê máu
Crea	Creatinin	Nồng độ creatinin máu
CRRT /CKRT	Continuous Renal Replacement Therapy/ Continuous Kidney Replacement Therapy	Điều trị thay thế thận liên tục
CVVH	Continuous Veno-Venous Hemofiltration	Siêu lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục
CVVHD	Continuous Veno-Venous Hemodialysis	Thẩm tách máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục
CVVHDF	Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration	Thẩm tách kết hợp siêu lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục
DTI	Direct thrombin inhibitors	Ức chế trực tiếp thrombin
FIB	Fibrinogen	Fibrinogen
FiO₂	Fraction of inspired oxygen concentration	Phân suất oxy trong khí hít vào
GP	Glycoprotein	Glycoprotein
Hb	Hemoglobin	Nồng độ huyết sắc tố
Hct	Hematocrit	Dung tích hồng cầu
HIT	Heparin induced thrombocytopenia	Giảm tiểu cầu do heparin

HMWK	High molecular weight kininogen	Kininogen trọng lượng phân tử cao
HR	Hazard Ratio	Tỉ số nguy cơ
HSTC	Intensive Care Unit	Hội sức tích cực
IHD	Intermittent hemodialysis	Thẩm tách máu ngắt quãng
iCa	Ionized calcium	Canxi ion hóa
IL	Interleukin	Interleukin
INR	International Normalized Ratio	Tỉ số chuẩn hóa quốc tế
ISN	International Society of Nephrology	Hội Thận Học Thế Giới
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	Cải thiện kết cục bệnh thận toàn cầu
KTC	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
LMLT	Continuous blood purification	Lọc máu liên tục
LMWH	Low molecular weight heparin	Heparin trọng lượng phân tử thấp
MELD	Model For End-Stage Liver Disease	Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối
PAF	Platelet activating factor	Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
PaCO₂	Arterial partial pressure of carbon dioxide	Phân áp khí CO ₂ trong máu động mạch
PaO₂	Arterial partial pressure of oxygen	Phân áp khí oxy trong máu động mạch
PiCa	Plasma ionized calcium	Canxi ion hóa huyết tương
PFiCa	Post-filter ionized calcium	Canxi ion hóa sau quả lọc
PLT	Platelete	Tiểu cầu
PT	Prothrombin time	Thời gian prothrombin
RBC	Red blood cells	Hồng cầu
RCA	Regional citrate anticoagulation	Kháng đông vùng citrate
RRT/KRT	Renal replacement therapy/Kidney replacement therapy	Điều trị thay thế thận
SCCM	Society of Critical Care Medicine	Hiệp hội Hội sức Hoa Kỳ
SOFA	Sequential Organ Failure	Thang điểm đánh giá suy cơ quan

	Assessment	theo thời gian
TF	Tissue factor	Yếu tố mô
TTTC	Acute kidney injury	Tổn thương thận cấp
TXA	Thromboxane A2	Thromboxane A2
UFH	Unfractionated Heparin	Heparin không phân đoạn
WBC	White blood cell	Bạch cầu

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Mục tiêu kháng đông trong LMLT	8
Bảng 1.2. Tích lũy citrate và các chẩn đoán phân biệt	25
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân độ AKI theo KDIGO ⁸	38
Bảng 2.4. Định nghĩa ARDS của hội nghị Berlin 2012 ⁸⁶	39
Bảng 2.5. Cài đặt lưu lượng máu (Qb) theo cân nặng bệnh nhân	47
Bảng 2.6. Chính liều citrate và tốc độ bù canxi theo nồng độ piCa và PFiCa	48
Bảng 2.7. Điều chỉnh liều kháng đông heparin theo ACT và aPTT.....	50
Bảng 3.8. Tỷ lệ một số tình trạng bệnh lý nổi bật của bệnh nhân LMLT	54
Bảng 3.9. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT	55
Bảng 3.10. Các thông số cài đặt trong LMLT	56
Bảng 3.11. Kết quả lọc máu liên tục	57
Bảng 3.12. Kết quả lọc máu liên tục theo phân nhóm KDIGO.....	58
Bảng 3.13. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nhóm kháng đông citrate so với heparin	59
Bảng 3.14. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT trong nhóm kháng đông citrate so với heparin	60
Bảng 3.15. Các thông số cài đặt trong các lượt LMLT với kháng đông citrate so với heparin	61
Bảng 3.16. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đông quả lọc sớm trong LMLT ...	68
Bảng 3.17. Tỷ lệ truyền máu và số lượng các chế phẩm máu truyền của nhóm kháng đông citrate so với heparin	71
Bảng 3.18. Tỷ lệ hồi phục chức năng thận, thời gian điều trị thay thế thận và thời gian nằm viện của nhóm kháng đông citrate so với heparin	74
Bảng 3.19. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tử vong nằm viện của bệnh nhân nặng LMLT với kháng đông citrate và heparin.....	77

Bảng 4.20. So Sánh đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân theo một số nghiên cứu.....	78
Bảng 4.21. So Sánh mức độ nặng của bệnh nhân theo một số nghiên cứu.....	80
Bảng 4.22. So sánh hiệu quả của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin qua một số nghiên cứu.....	86
Bảng 4.23. So sánh tỉ lệ xuất huyết và truyền máu của kháng đông vùng citrate so với kháng đông heparin qua một số nghiên cứu.....	97

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Cơ chế hoạt hóa đông máu bởi hệ thống LMLT	5
Hình 1.2. Tắc quả lọc LMLT.....	6
Hình 1.3. Tắc nghẽn các sợi lọc của quả lọc LMLT	7
Hình 1.4. Đông bầu bọt khí trong LMLT	7
Hình 1.5. Cơ chế và vị trí tác động của các kháng đông heparin.....	9
Hình 1.6. Cơ chế và vị trí tác động của LMWH	13
Hình 1.7. Phức hợp citrate-canxi.....	16
Hình 1.8. Mối liên quan giữa nồng độ canxi ion hóa và thời gian đông máu	17
Hình 1.9. Các rối loạn toan kiềm có thể gây ra bởi truyền citrate ưu trương.....	23
Hình 4.10. Hiệu quả của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin đối với đời sống quả lọc	89
Hình 4.11. Phân tích hiệu quả đối với đời sống quả lọc của kháng đông citrate so với heparin theo các dưới nhóm sử dụng phương thức lọc CVVH và CVVHDF.....	90
Hình 4.12. Hiệu quả đối với đời sống quả lọc của kháng đông citrate so với heparin theo các dưới nhóm sử dụng pha loãng trước màng lọc hoặc sau màng lọc.....	91
Hình 4.13. So sánh tỉ lệ tử vong của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin.	105

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của dân số nghiên cứu.....	53
Biểu đồ 3.2. Phân bố tỉ lệ các bệnh nền mạn tính của dân số nghiên cứu.....	54
Biểu đồ 3.3. Tỉ lệ các chỉ định khởi đầu LMLT ở bệnh nhân TTTC	56
Biểu đồ 3.4. Thời sống quả lọc trong LMLT theo phương pháp kháng đông citrate so với heparin	62
Biểu đồ 3.5. Biểu đồ Kaplan-Meier thời sống quả lọc trong LMLT của kháng đông citrate so với heparin	63
Biểu đồ 3.6. Tỉ lệ đông quả lọc theo thời gian của kháng đông citrate so với kháng đông heparin	64
Biểu đồ 3.7. Tỉ lệ đông quả lọc sớm trước 24 giờ theo phương thức LMLT.....	65
Biểu đồ 3.8. So sánh thời sống quả lọc theo các phương thức lọc và các phương pháp kháng đông	66
Biểu đồ 3.9. Phân bố tỉ lệ đông quả lọc trước 24 giờ theo liều LMLT	67
Biểu đồ 3.10. So sánh thời sống quả lọc theo liều lọc và phương pháp kháng đông	68
Biểu đồ 3.11. Các yếu tố ảnh hưởng đến đông quả lọc trong LMLT	69
Biểu đồ 3.12. Phân bố tỉ lệ các biến chứng liên quan LMLT của kháng đông citrate so với heparin	70
Biểu đồ 3.13. Nồng độ ion canxi máu sau màng của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate	72
Biểu đồ 3.14. Nồng độ ion canxi máu trong máu động mạch của bệnh nhân LMLT trong nhóm kháng đông citrate.....	73
Biểu đồ 3.15. Tỉ lệ rối loạn canxi máu và tích lũy citrate ở những bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate	74
Biểu đồ 3.16. Tỉ lệ tử vong của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate so với kháng đông heparin	75

Biểu đồ 3.17. Biểu đồ Kaplan-Meier tỉ lệ sống còn nằm viện của bệnh nhân LMLT theo thời gian của nhóm kháng đông citrate so với heparin.....76

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Kháng đông heparin không phân đoạn (UFH) trong LMLT	11
Sơ đồ 1.2. Kháng đông vùng heparin-protamin trong LMLT	14
Sơ đồ 1.3. Nguyên lý kháng đông citrate trong LMLT	18
Sơ đồ 1.4. Các phác đồ kháng đông citrate trong LMLT	20
Sơ đồ 1.5. Các thông số cài đặt hệ thống LMLT với kháng đông citrate	22
Sơ đồ 2.6. Sơ đồ nghiên cứu.....	41
Sơ đồ 2.7. Cài đặt kháng đông citrate trong LMLT	49
Sơ đồ 2.8. Cài đặt kháng đông heparin trong LMLT	50

MỞ ĐẦU

Tổn thương thận cấp (TTTC) là bệnh cảnh thường gặp và là yếu tố nguy cơ độc lập gây tăng tử vong, kéo dài thời gian nằm viện ở những bệnh nhân nặng điều trị tại khoa Hồi sức tích cực (HSTC)¹⁻⁵. Trong trường hợp TTTC nặng có các biến chứng đe dọa tính mạng hoặc không đáp ứng với điều trị nội khoa, điều trị thay thế thận là phương pháp điều trị thiết yếu cho những bệnh nhân này⁶. Trong đó, kỹ thuật lọc máu liên tục (LMLT) thường được ưu tiên hơn các kỹ thuật lọc máu ngắt quãng, nhất là ở những bệnh nhân có rối loạn huyết động, phù não hay cần hỗ trợ chức năng đa cơ quan⁷⁻⁹.

Trong kỹ thuật LMLT, khi máu được rút ra khỏi mạch máu và dẫn qua hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể, dòng thác đông máu sẽ bị kích hoạt tạo ra cục máu đông, gây tắc nghẽn quả lọc và hệ thống lọc^{10,11}. Điều này sẽ làm gián đoạn quá trình lọc, giảm hiệu quả lọc, giảm độ thanh thải các chất tan, gây mất máu và tăng nhu cầu truyền máu¹². Do đó, thuốc kháng đông đóng vai trò rất quan trọng trong LMLT nhằm bảo đảm sự thông suốt của hệ thống lọc. Nhưng đồng thời, đây cũng là một nhược điểm của LMLT bởi vì sử dụng thuốc kháng đông kéo dài dẫn đến gia tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng liên quan thuốc kháng đông¹³⁻¹⁵. Chính vì vậy, nhiều phương pháp kháng đông đã được nghiên cứu và áp dụng trong LMLT¹⁶.

Trong các phương pháp kháng đông cho LMLT, heparin là phương pháp kháng đông toàn thân được sử dụng rộng rãi nhất vì sự quen thuộc và việc theo dõi cũng như điều chỉnh liều tương đối đơn giản^{17,18}. Tuy nhiên, kháng đông heparin có nhiều bất lợi do tỉ lệ biến chứng cao, nhất là biến chứng xuất huyết có thể đe dọa tính mạng¹⁹⁻²².

Phương pháp kháng đông vùng citrate (RCA) là phương pháp sử dụng phân tử citrate gắn kết với ion canxi để làm giảm nồng độ ion canxi trong máu, ngăn cản sự hình thành cục máu đông^{23,24}. Đây là kỹ thuật mà hiệu quả kháng đông chỉ hiện diện trong hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể, không có tác dụng kháng đông toàn thân, do đó phương pháp này được gọi là kháng đông “vùng” hay “cục bộ”²⁵. Một

số nghiên cứu gần đây cho thấy kháng đông citrate giúp kéo dài đời sống quá lọc, giảm thời gian gián đoạn trong quá trình lọc máu, tăng hiệu quả điều trị hơn so với kháng đông heparin^{20,26,27}. Bên cạnh đó, so với phương pháp kháng đông toàn thân như heparin, kháng đông vùng citrate còn giúp giảm nguy cơ chảy máu, giảm tỉ lệ giảm tiêu cầu do heparin (HIT)^{20,28,29}. Mặc khác, kháng đông citrate cũng có một số tác dụng bất lợi như rối loạn điện giải, rối loạn toan kiềm và tích lũy citrate³⁰⁻³².

Theo hướng dẫn KDIGO năm 2012 của Hội Thận Học Thế Giới (ISN), citrate được khuyến cáo là kháng đông ưu tiên trong LMLT ở bệnh nhân không có chống chỉ định (khuyến cáo 2B)^{33,34}. Tuy nhiên, khuyến cáo này dựa trên mức độ bằng chứng thấp và chưa được Hiệp hội thận học của tất cả các quốc gia trên thế giới đồng thuận. Nhiều tác giả đề nghị cần thêm những nghiên cứu tiếp theo để cung cấp nhiều hơn những chứng cứ về hiệu quả và an toàn của kháng đông citrate trong LMLT^{33,35}.

Gần đây, kháng đông citrate được sử dụng với tỉ lệ ngày càng tăng trong LMLT ở nhiều quốc gia trên thế giới^{36,37}. Tuy nhiên, tại các trung tâm HSTC ở Thành phố Hồ Chí Minh nói riêng và cả nước nói chung, heparin vẫn là kháng đông truyền thống được sử dụng rộng rãi nhất trong LMLT. Mặc dù một số bệnh viện đã bắt đầu triển khai sử dụng kháng đông citrate, nhưng vẫn còn có những lo ngại về hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông này³⁸. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông citrate trong lọc máu liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp tại khoa Hồi sức tích cực”**, với các mục tiêu như sau:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân TTTC được LMLT tại khoa HSTC.
2. So sánh hiệu quả đối với kéo dài đời sống quá lọc của kháng đông citrate với kháng đông heparin trong quá trình LMLT.
3. So sánh tính an toàn của kháng đông citrate với kháng đông heparin trong quá trình LMLT.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SỰ HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG VÀ VAI TRÒ CỦA KHÁNG ĐÔNG TRONG LMLT

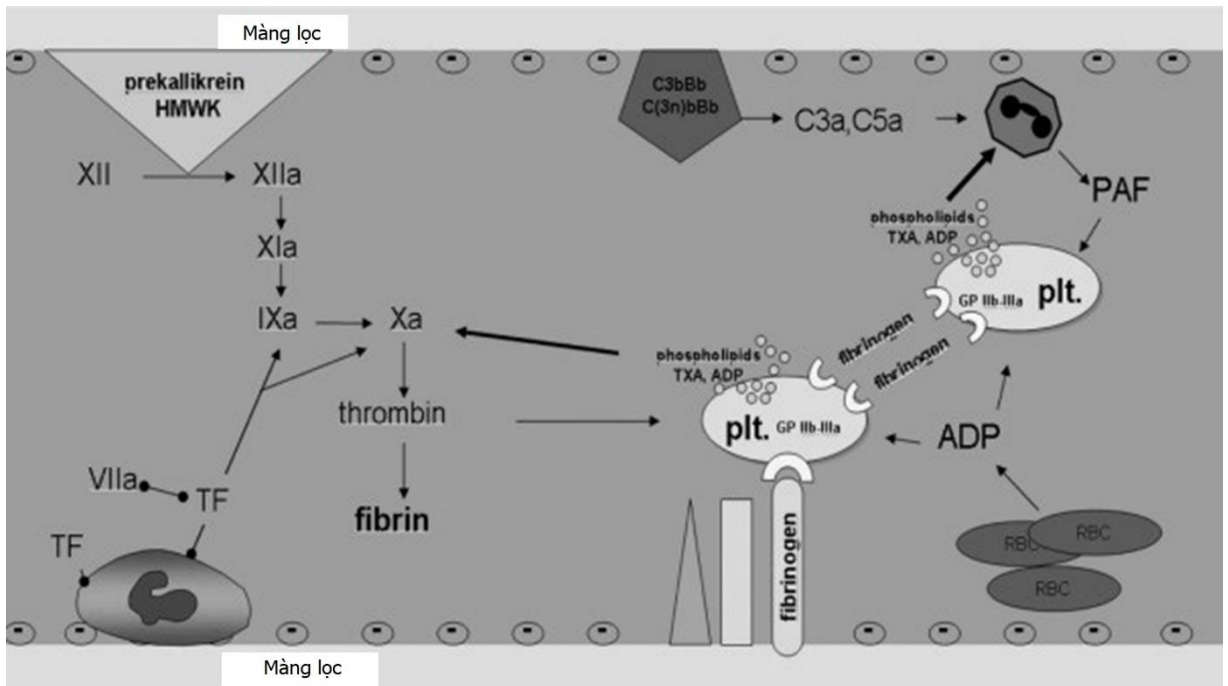
1.1.1. Hoạt hóa các yếu tố đông máu trong LMLT

Trong quá trình điều trị thay thế thận, máu của bệnh nhân được lấy ra khỏi tĩnh mạch và được dẫn qua hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể, sau đó trở về bệnh nhân. Sự tiếp xúc của dòng máu với các bề mặt nhân tạo cùng với sự hoạt hóa tiểu cầu, bạch cầu làm khởi phát các con đường đông máu huyết tương³⁹.

Cục máu đông hình thành trên bề mặt nhân tạo xảy ra chủ yếu thông qua con đường nội sinh. Mức độ dòng thác đông máu được hoạt hóa phụ thuộc vào lưu lượng dòng máu và nồng độ của yếu tố XIIa tại chỗ. Bên cạnh con đường nội sinh, con đường đông máu ngoại sinh cũng đồng thời được kích hoạt⁴⁰. Hơn nữa, khi dòng máu chảy trong hệ thống dây dẫn sẽ tạo nên một dòng máu xoáy với lực xé cao gây hoạt hóa trực tiếp tiểu cầu⁴¹. Tiểu cầu có thể gắn kết với các fibrinogen bám dính trên bề mặt nhân tạo thông qua thụ thể GPIIb/IIIa. Hoạt hóa trực tiếp tiểu cầu và sự gắn kết với thụ thể GPIIb/IIIa dẫn đến sự kết tập tiểu cầu, phóng thích các chất từ tiểu cầu, hoạt hóa con đường đông máu và hình thành thrombin. Bên cạnh đó, trong quá trình lọc máu, các tế bào bạch cầu và tiểu cầu bị kết cụm cùng nhau^{42,43}. Khi các bạch cầu hạt bị dính lên bề mặt nhân tạo, chúng sẽ phóng thích các thành phần trong các hạt bào tương. Các bạch cầu hạt và bạch cầu đơn nhân đồng thời biểu hiện ra yếu tố mô, đây cũng là một yếu tố mạnh gây khởi phát dòng thác đông máu³⁹.

Hơn nữa, những bệnh nhân nặng về cơ bản đã có thể xuất hiện tình trạng tăng đông do nhiễm khuẩn huyết, tăng độ nhớt máu hoặc có hiện diện của kháng thể kháng phospholipid. Ví dụ như trong nhiễm khuẩn huyết giai đoạn sớm, sự hoạt hóa hệ thống đông máu được kích hoạt bởi các cytokine tiền viêm giúp tăng cường sự biểu hiện của yếu tố mô trên các tế bào đơn nhân và tế bào nội mô đã hoạt hóa,

đồng thời điều hòa các chất chống đông máu tự nhiên, từ đó hình thành thrombin và sau đó hoạt hóa tiểu cầu và ức chế tiêu sợi huyết, hình thành cục máu đông¹⁴.



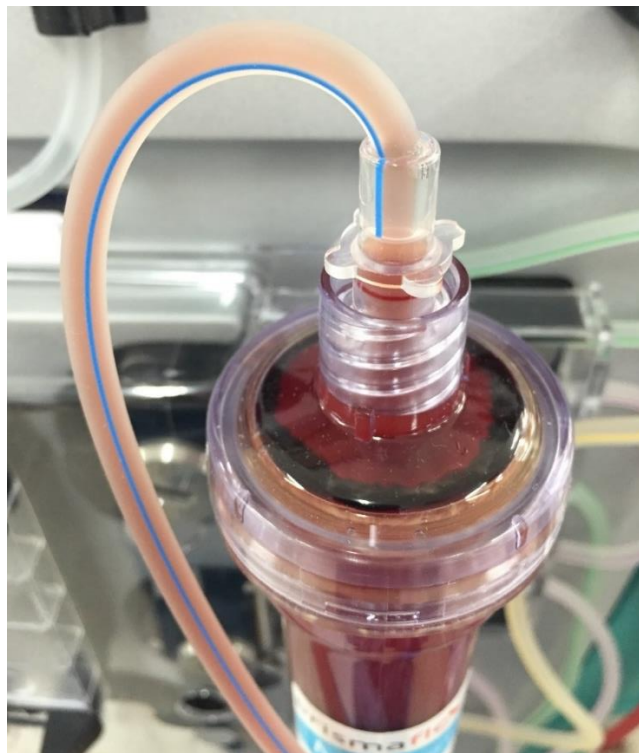
Hình 1.1. Cơ chế hoạt hóa đông máu bởi hệ thống LMLT

(Nguồn: Joannidis M, 2007¹⁴)

Ghi chú: ADP, adenosine diphosphate; C, complement factor; GP, glycoprotein; HMWK, high molecular weight kininogens; PAF, platelet activating factor released by polymorphonuclear cells; plt., platelets; RBC, red blood cells; TF, tissue factor expressed by adhering monocytes; TXA, thromboxane A2.

Như vậy, sự tác động qua lại lẫn nhau phức tạp giữa các yếu tố đông máu của bệnh nhân và các thành phần của hệ thống lọc sẽ gây hoạt hóa dòng thác đông máu và hình thành cục máu đông. Quá trình hoạt hóa dòng thác đông máu không chỉ xảy ra ở màng lọc mà các thành phần khác của hệ thống lọc máu cũng có thể tạo cục máu đông. Ví dụ như catheter đặt vào mạch máu, hệ thống dây dẫn máu, bóng khí trong hệ thống dây dẫn...đều là các yếu tố sinh huyết khối. Các bóng khí tồn đọng trong đường dẫn máu có tính sinh huyết khối rất cao bởi vì tại các bóng khí dòng máu di chuyển chậm hơn, thậm chí có những vị trí dòng máu ngừng chuyển động. Bề mặt tiếp xúc khí-máu và dòng máu chảy xoáy trong các bóng khí cũng là

các yếu tố thúc đẩy đông máu. Các yếu tố khác cũng làm tăng nguy cơ gây tắc nghẽn hệ thống lọc máu như lưu lượng máu thấp, máu cô đặc, truyền máu, truyền tiểu cầu hoặc bệnh nhân có bệnh lý tăng đông¹⁰. Ngoài các cơ chế chính trên, sự khởi phát đông máu trong hệ thống lọc máu ngoài cơ thể còn có nhiều phản ứng tương hợp sinh học phức tạp hơn và chưa được hiểu đầy đủ. Sự hoạt hóa thrombin đã được quan sát thấy ngay cả khi không có sự hoạt hóa toàn thân của các yếu tố trên.



Hình 1.2. Tắc quả lọc LMLT

1.1.2. Vị trí hình thành cục máu đông trong LMLT

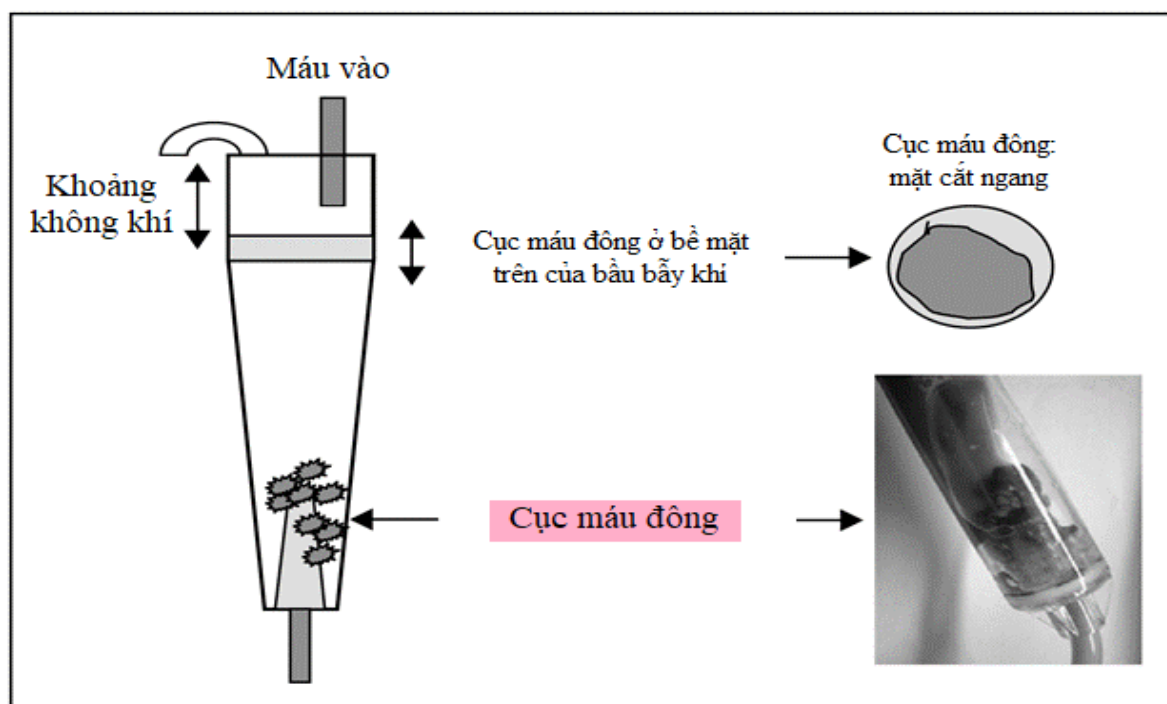
Tắc hệ thống lọc là nguyên nhân thường gặp nhất gây gián đoạn quá trình LMLT¹². Cục máu đông được hình thành trong các sợi rỗng của quả lọc sẽ gây tắc nghẽn lỗ lọc, giảm diện tích lọc, suy chức năng màng lọc. Các cục máu đông này có thể hình thành một cách nhanh chóng hoặc tiến triển dần và gây tắc nghẽn dòng máu, tăng các áp lực lọc như áp lực trước quả lọc, áp lực xuyên màng hay chênh áp trước và sau quả lọc⁴⁴. Trên lâm sàng, vị trí cục máu đông thường được thấy nhiều nhất là ở đầu ra của quả lọc.



Hình 1.3. Tắc nghẽn các sợi lọc của quả lọc LMLT

Cục máu đông còn có thể tạo thành tại bầu bẫy khí gây cản trở dòng máu trả về bệnh nhân. Điều này gây tăng các áp lực sau quả lọc và áp lực đường tĩnh mạch về bệnh nhân, làm tăng áp lực xuyên màng thứ phát⁴⁵.

Các dấu hiệu đông quả lọc trên lâm sàng bao gồm quan sát thấy cục máu đông lớn gây tắc quả lọc; áp lực trước quả lọc > 250 mmHg, áp lực xuyên màng lọc > 300 mmHg; máy lọc máu báo động đông quả lọc bị đông và bơm máu không thể tiếp tục hoạt động vì dòng máu bị tắc nghẽn^{27,46}.



Hình 1.4. Đông bầu bẫy khí trong LMLT

(Nguồn: Baldwin I. 2007⁴⁴)

1.1.3. Vai trò của kháng đông trong LMLT

Việc hình thành cục máu đông trong hệ thống lọc gây ra nhiều hậu quả như giảm đời sống quả lọc, giảm hiệu quả điều trị, đồng thời tăng số lượng máu mất, tăng khối lượng công việc cho nhân viên y tế và tăng chi phí điều trị. Do đó, việc sử dụng thuốc kháng đông để đảm bảo đời sống quả lọc và duy trì hệ thống lọc máu thông suốt trong quá trình LMLT là một trong những vấn đề được quan tâm hàng đầu trong thực hành lâm sàng^{14,47,48}. Tuy nhiên, kháng đông cũng trở thành một nhược điểm của LMLT bởi vì việc sử dụng kháng đông kéo dài có thể làm gia tăng các biến chứng liên quan kháng đông như chảy máu, rối loạn đông máu, rối loạn chức năng tiểu cầu, giảm tiểu cầu do heparin hay các rối loạn điện giải kiềm toan. Vì vậy, bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc và lựa chọn phương pháp kháng đông phù hợp sao cho đạt được hiệu quả mong muốn và giảm thiểu các biến chứng có thể gặp phải³⁰.

Bảng 1.1. Mục tiêu kháng đông trong LMLT

Duy trì tính thông suốt của hệ thống lọc	Phòng ngừa tắc nghẽn hệ thống lọc và màng lọc Duy trì hiệu quả loại bỏ nước và các chất tan
Cung cấp một bề mặt trơn với sự tương tác giữa máu và màng lọc	Giảm thiểu sự kích hoạt bề mặt và dòng thác cytokine Giảm hoạt hóa tế bào Ức chế sự tái phân cực do nồng độ Tạo thuận lợi cho sự vận chuyển các phân tử tích điện qua màng
Tránh các biến chứng kháng đông toàn thân	Chảy máu Rối loạn đông máu Rối loạn chức năng tiểu cầu Giảm tiểu cầu do heparin (HIT) Rối loạn điện giải, kiềm toan

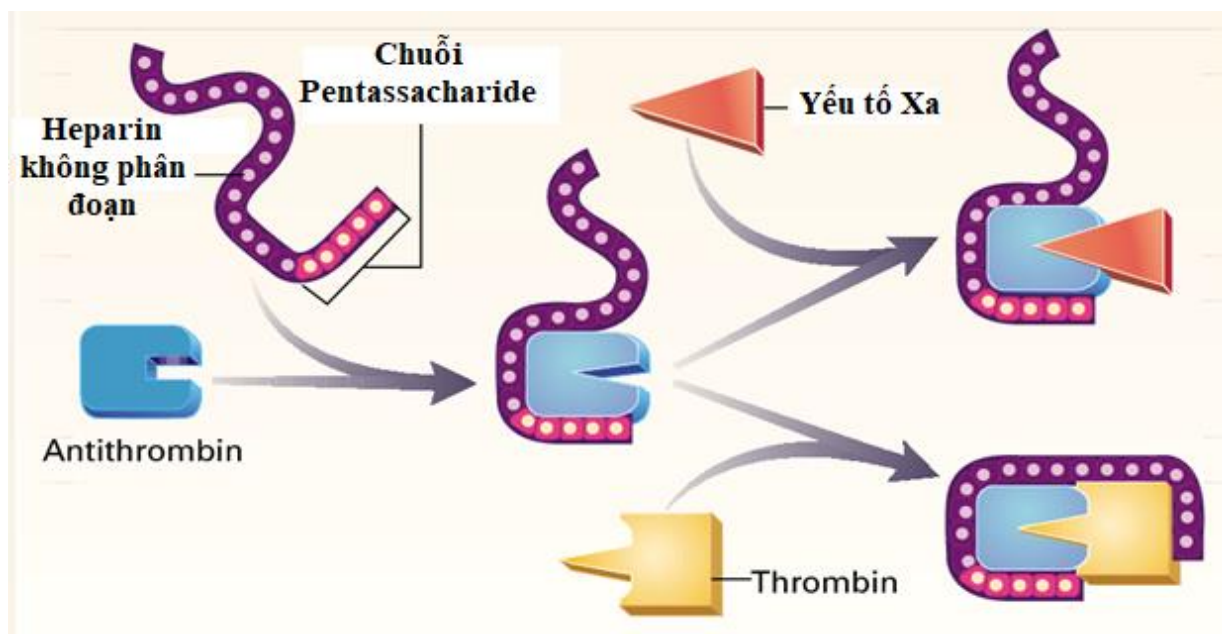
1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP KHÁNG ĐÔNG TRONG LMLT

Nhiều phương pháp kháng đông sử dụng trong LMLT đã được nghiên cứu và sử dụng trong LMLT bao gồm:

- Kháng đông toàn thân với heparin không phân đoạn (UFH)
- Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH)
- Heparin vùng cùng với trung hòa bằng protamine sulfate
- Ức chế trực tiếp thrombin (hirudin, argatroban...)
- Ức chế kết tập tiểu cầu (prostacyclin, nafamostat)
- Ức chế yếu tố Xa
- Kháng đông vùng citrate (RCA)

1.2.1. Heparin không phân đoạn (UFH)

1.2.1.1. Cơ chế tác dụng của chống đông heparin



Hình 1.5. Cơ chế và vị trí tác động của các kháng đông heparin

(Nguồn: Weitz J.I. 1997⁴⁹)

Heparin không phân đoạn (UFH) ức chế yếu tố IIa và Xa thông qua tăng cường hoạt động của antithrombin III lên 1000 lần. Phân tử của UFH có kích thước dao động từ 5000 đến 30.000 Da. Những phân tử heparin lớn có hoạt tính kháng yếu tố IIa là chủ yếu, trong khi đó những đoạn heparin nhỏ chủ yếu ức chế yếu tố

Xa. Những đoạn lớn được đào thải nhanh hơn những đoạn nhỏ. Do đó, khi aPTT bình thường, hiệu quả kháng đông vẫn có thể xảy ra nhờ ức chế yếu tố Xa do các đoạn nhỏ được đào thải chậm. Thời gian bán hủy trong huyết tương của UFH là khoảng 90 phút nhưng có thể kéo dài lên đến 3 giờ trong trường hợp suy thận⁵⁰.

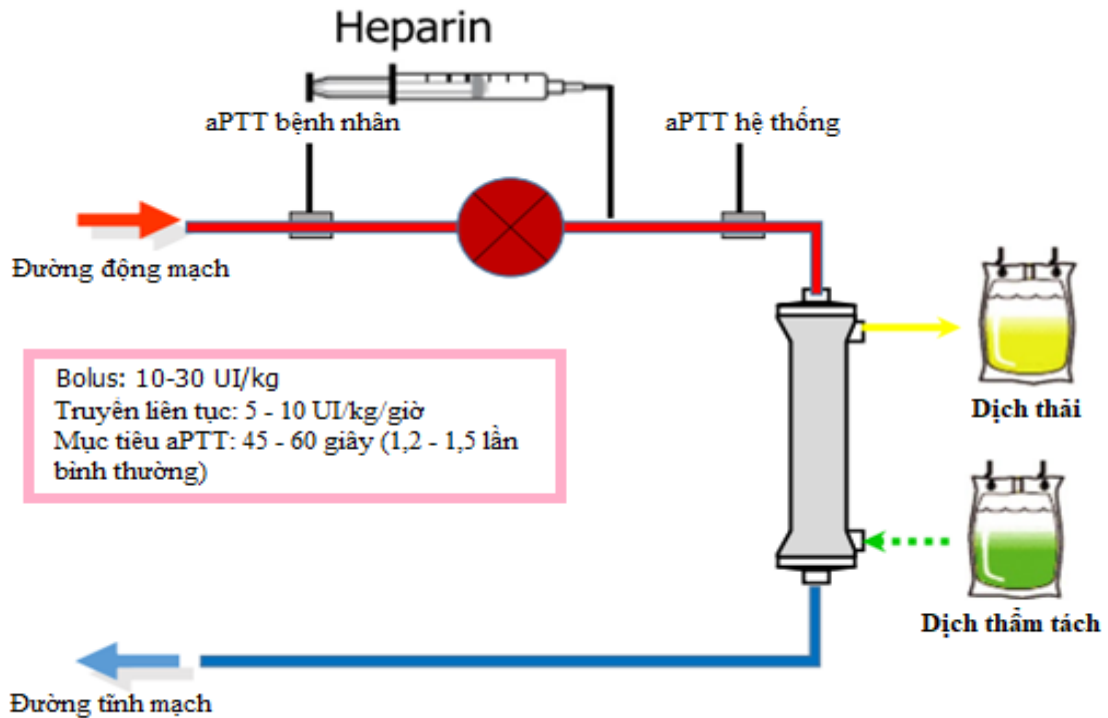
1.2.1.2. Chống đông heparin trong LMLT

Heparin không phân đoạn (UFH) được sử dụng rộng rãi trong LMLT. Những ưu điểm của UFH là chi phí thấp, thời gian bán hủy ngắn và có thể hóa giải được với protamine¹². Nhược điểm bao gồm dược động học không dự đoán được khiến liều dùng rất thay đổi, kháng heparin do nồng độ antithrombin thấp, nguy cơ giảm tiểu cầu do heparin (HIT) và tăng nguy cơ chảy máu. Bất lợi chính của heparin là hoạt tính kháng đông toàn thân bên cạnh việc kháng đông cho hệ thống lọc máu và làm tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân. Tần suất chảy máu được báo cáo dao động từ 10% đến 50% và liên quan đến mức độ kéo dài thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần (aPTT). Vì vậy, heparin chống chỉ định ở những bệnh nhân đang chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu cao do mới phẫu thuật, chấn thương hoặc rối loạn đông máu. Heparin cũng chống chỉ định ở những bệnh nhân giảm tiểu cầu do heparin.

Mặc dù hiện có rất nhiều phác đồ kháng đông heparin toàn thân cho LMLT, nhưng không có phác đồ nào được chứng minh là tối ưu nhất. Thông thường heparin được truyền vào đường động mạch của hệ thống lọc máu với liều bolus ban đầu 5-15 IU/kg sau đó duy trì liên tục 5-10 IU/kg/giờ. Các phác đồ tiêu biểu đạt mục tiêu aPTT trong hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể trong khoảng 1,2 đến 1,5 lần giá trị bình thường hoặc 45-60s hoặc hoạt độ anti-Xa trong khoảng 0,3-0,6 IU/ml. Phần lớn các phác đồ theo dõi aPTT hoặc anti-Xa mỗi 6 giờ sau khi bắt đầu lọc máu hoặc thay đổi liều kháng đông, và mỗi 12 giờ sau đó nếu không thay đổi liều.

Thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin (aPPT) thường được sử dụng để theo dõi tác dụng kháng đông của UFH. Tuy nhiên việc này rất phức tạp, đặc biệt ở bệnh nhân HSTC vì một số lý do sau: tình trạng đề kháng heparin có thể liên quan đến nồng độ antithrombin thấp; UFH gắn kết không đặc hiệu với nhiều thuốc và

protein; các phân tử UHF lớn có tác dụng kháng yếu tố IIa bị thải trừ nhanh hơn các phân tử nhỏ (ức chế Xa) cho nên gây tác dụng ức chế Xa kéo dài, trong khi aPTT nhạy cảm đối với tác dụng ức chế IIa hơn tác dụng ức chế Xa, do đó aPPT có thể bình thường trong khi tác dụng ức chế Xa vẫn còn, việc tăng liều UFH trong trường hợp này để kéo dài aPPT có thể làm tăng nguy cơ chảy máu⁵⁰.



Sơ đồ 1.1. Kháng đông heparin không phân đoạn (UFH) trong LMLT

(Nguồn: Legrand M. 2021³⁰)

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ biến chứng liên quan đến kháng đông heparin là từ 5 – 30%⁵¹. Những biến chứng thường gặp bao gồm tăng nguy cơ chảy máu, đề kháng heparin, giảm tiểu cầu do heparin (HIT)¹⁹. Tần suất xảy ra biến cố xuất huyết được báo cáo thay đổi từ 10 – 50%, và tử vong gây ra bởi tình trạng xuất huyết nặng lên đến 15%¹⁶. Ngoài ra, một số biến chứng ít gặp hơn bao gồm tăng phản ứng viêm, tăng triglyceride máu, tăng kali máu, loãng xương, giảm vitamin D, cường cận giáp thứ phát, dị ứng với heparin^{18,52}.

Tần suất của giảm tiểu cầu do heparin (Heparin-induced thrombocytopenia – HIT) dao động từ 0,1 – 5,0% ở bệnh nhân sử dụng heparin, với khoảng 25 – 50%

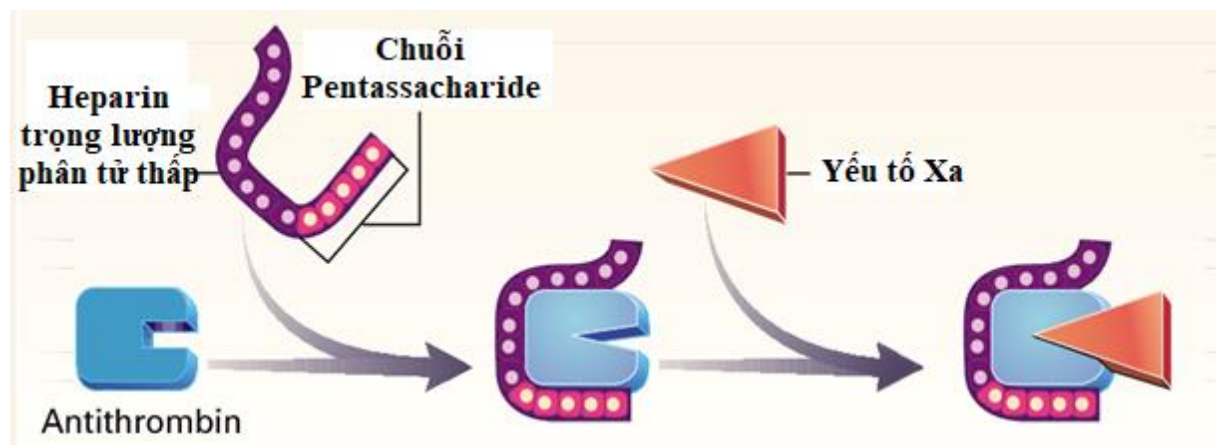
trong số đó giảm tiểu cầu do heparin kèm huyết khối (Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis - HIT)⁵³. Nguy cơ hình thành HIT khác nhau đáng kể tùy thuộc vào các đặc điểm của bệnh nhân và heparin sử dụng. Các yếu tố liên quan mạnh gồm: 1) thời gian điều trị bằng heparin; 2) loại và liều lượng heparin; 3) chỉ định điều trị; 4) giới tính. Tiếp xúc kéo dài với heparin (> 5 ngày) đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ thường gây giảm tiểu cầu và hình thành HIT⁵⁴. Heparin không phân đoạn (UFH) có nguy cơ cao gấp 10 lần so với heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), trong khi fondaparinux hiếm khi liên quan với HIT và chỉ được báo cáo trong một số ít trường hợp. Ngoài ra, nguồn gốc của heparin cũng là yếu tố liên quan, trong đó, UFH từ bò có nguy cơ cao hơn UFH từ heo⁵⁴. Liều kháng đông điều trị thường gây giảm tiểu cầu nhiều hơn; tuy nhiên trong HIT, thậm chí tiếp xúc với lượng rất nhỏ heparin có thể dẫn đến hình thành các kháng thể HIT. Liên quan đến chỉ định sử dụng heparin, bệnh nhân phẫu thuật (đặc biệt là phẫu thuật tim và chỉnh hình) hoặc chấn thương (1 – 5%) có nguy cơ mắc HIT cao hơn nhiều so với bệnh nhân nội khoa hoặc hồi sức (<1%)⁵⁵. Bên cạnh đó, bệnh nhân nữ có nguy cơ mắc bệnh HIT cao gấp đôi so với nam giới, có lẽ do đáp ứng miễn dịch mạnh hơn⁵⁴.

1.2.2. Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH)

Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) ức chế yếu tố Xa và có hoạt tính ức chế Xa/IIa lớn hơn UFH nhờ trọng lượng phân tử nhỏ hơn. Dược động học của LMWH dễ dự đoán hơn với đáp ứng kháng đông ổn định hơn so với UFH. Hoạt tính kháng đông được theo dõi bằng nồng độ anti-Xa với mục tiêu trong khoảng 0,25-0,35 IU/ml. Thông thường, nồng độ anti-Xa được theo dõi mỗi 6 đến 12 giờ.

Trong LMLT, LMWH cũng được sử dụng với liều tải 0,15 mg/kg và duy trì truyền tĩnh mạch 0,05 mg/kg/giờ. Tương tự UFH, nhược điểm của LMWH bao gồm biến chứng chảy máu cao, hoạt tính kháng đông kéo dài ở bệnh nhân suy thận, đáp ứng hóa giải với protamine kém hơn UFH do hoạt tính ức chế Xa mạnh hơn, cần có thiết bị đặc biệt để theo dõi nồng độ anti-Xa và chi phí cao hơn UFH. Cũng giống

như UFH, LMWH chống chỉ định ở những bệnh nhân nguy cơ chảy máu cao do tác động kháng đông toàn thân và HIT³⁰.



Hình 1.6. Cơ chế và vị trí tác động của LMWH

(Nguồn: Weitz J.I. 1997⁴⁹)

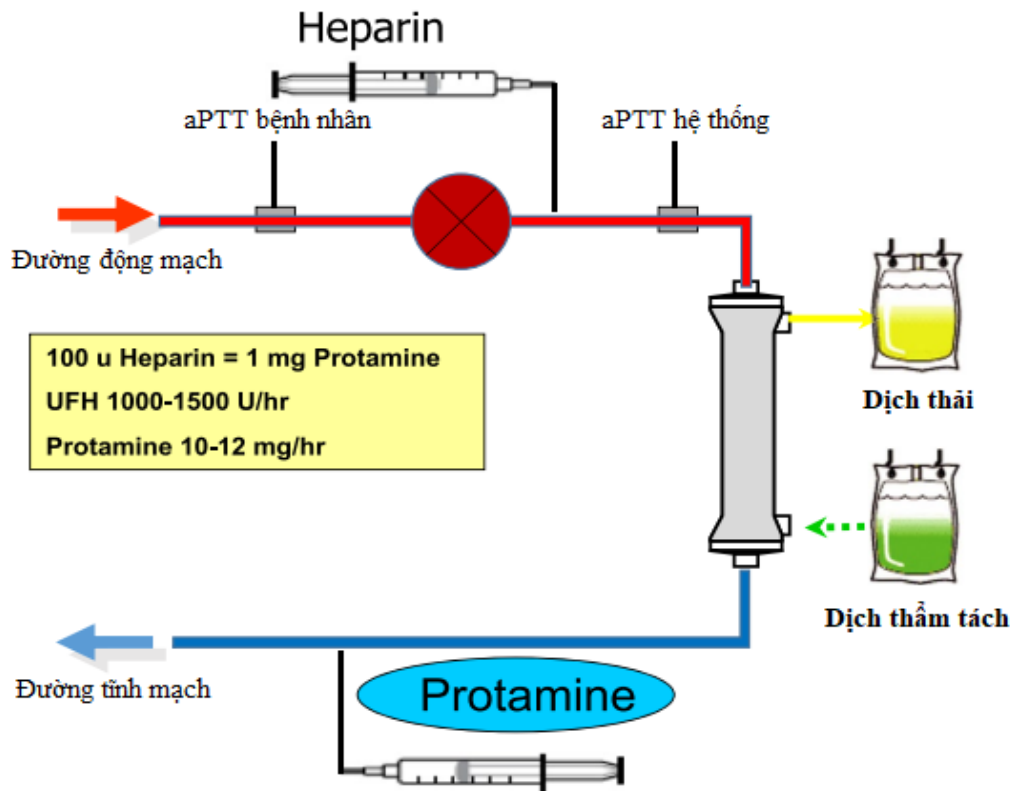
Các nghiên cứu so sánh LMWH với UFH và không tìm thấy lợi ích khác biệt về đời sống quả lọc. Các phân tích gộp chứng minh việc sử dụng LMWH có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 mL/phút, vì vậy khuyến cáo nên sử dụng UFH hoặc giảm 50% liều LMWH cho những trường hợp này. Và cho đến nay, các bằng chứng cũng không ủng hộ cho việc sử dụng LMWH so với UFH ở bệnh nhân nặng có TTTC⁵⁶.

1.2.3. Kháng đông vùng heparin-protamine

Kháng đông vùng heparin-protamine được sử dụng trong tuần hoàn ngoài cơ thể bằng cách truyền UFH vào đường động mạch của hệ thống LMLT (đường lấy máu ra) và sau đó truyền protamine ở đường tĩnh mạch (đường trả máu về). Như vậy, hiệu quả kháng đông chỉ xảy ra trong hệ thống lọc và protamine được truyền sau màng để gắn với UFH đã được truyền trước màng. Tỷ số ban đầu giữa heparin trước màng (theo đơn vị) và protamine sau màng (theo mg) được khuyến cáo là 100/1, sau đó điều chỉnh theo aPTT.

Trong thực hành lâm sàng, UFH được truyền trước màng với tốc độ 1000 – 1500 đơn vị/giờ và được trung hòa bởi protamine sau màng với tốc độ 10 – 12 mg/giờ. Khi lựa chọn phương pháp này, cần tiến hành theo dõi aPTT của cả hệ

thống lọc máu và bệnh nhân sau khi bắt đầu 4-15 phút và mỗi 2-8 giờ sau đó. Mục tiêu aPTT trong hệ thống lọc máu khoảng gấp 2 lần bình thường và aPTT trong máu bệnh nhân trong giới hạn bình thường. Cần chú ý rằng sử dụng heparin vùng vẫn có thể gây giảm tiêu cầu do heparin và cũng chống chỉ định ở bệnh nhân HIT.



Sơ đồ 1.2. Kháng đông vùng heparin-protamin trong LMLT

(Nguồn: Legrand M. 2021³⁰)

Phức hợp heparin-protamine được hấp thụ bởi hệ thống võng nội mô và sau đó giải phóng vào tuần hoàn. Lượng protamine cần thiết để đạt aPTT mục tiêu có thể dao động rất lớn do thời gian bán hủy của heparin và protamine khác nhau đáng kể, vì vậy khá khó khăn để tính toán liều protamine chính xác. Ngoài ra, protamine còn có thể gây tụt huyết áp, phản ứng phản vệ, tăng áp phổi, suy tim phải và rối loạn đông máu.

Do đó, kháng đông vùng heparin-protamine là một can thiệp phức tạp với nguy cơ cao có tác dụng ngoại ý. Phương pháp này không vượt trội so với các

phương pháp kháng đông máu khác, do đó không được khuyến khích sử dụng trong thực hành lâm sàng¹².

1.2.4. Các chất ức chế trực tiếp thrombin (DTI)

Thuốc ức chế trực tiếp thrombin có hoạt tính kháng đông nhờ liên kết trực tiếp với thrombin, do đó khác với heparin, DTI không cần đồng yếu tố như antithrombin để phát huy tác dụng. DTI có thể ức chế cả thrombin hòa tan và thrombin gắn với fibrin. Một số ưu điểm khác của DTI là tác dụng chống đông máu của DTI dễ dự đoán hơn so với heparin vì chúng không liên kết với các protein huyết tương khác. Bên cạnh đó, chúng có tác dụng chống kết tập tiểu cầu và không gây giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch. Do đó, các kháng đông DTI thường được dùng để thay thế cho heparin ở những bệnh nhân giảm tiểu cầu do heparin (HIT).

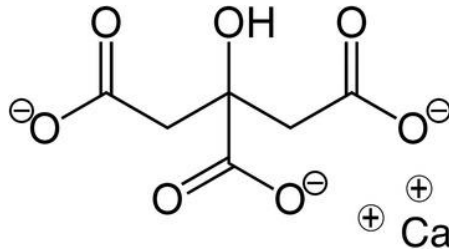
Argatroban là kháng đông được ưu tiên ở những bệnh nhân HIT. Với argatroban, khuyến cáo liều bolus là 100 mcg/kg sau đó truyền liên tục liều khởi đầu là 1 mcg/kg/phút và điều chỉnh theo aPTT. Nếu bệnh nhân có bệnh lý gan nặng, giảm liều argatroban còn 0,5 mcg/kg/phút. Bivalirudin có thể được dùng thay thế argatroban ở những bệnh nhân vừa suy gan vừa suy thận. Đây là thuốc có thời gian bán hủy ngắn hơn, gắn kết có khả năng hồi phục với thrombin và có các cơ chế đào thải ngoài gan và thận. Theo các hướng dẫn, liều khởi đầu bivalirudin là 2 mg/giờ và điều chỉnh để duy trì aPTT trước màng trong khoảng 1,5-2,5 lần aPTT nền của bệnh nhân. Tần suất theo dõi aPTT khi dùng các chất ức chế thrombin trong LMLT rất thay đổi và không có khuyến cáo cụ thể. Các hướng dẫn đề xuất theo dõi aPTT mỗi 2-4 giờ cho đến khi aPTT nằm trong ngưỡng mục tiêu ít nhất 2 lần đo, sau đó có thể theo dõi mỗi 12 giờ.

1.2.5. Kháng đông vùng citrate (RCA)

1.2.5.1. Nguyên lý của kháng đông citrate trong LMLT

Citrate là muối anion của acid citric, có tác dụng gắn kết với canxi ion hóa tạo thành phức hợp citrate-canxi, làm giảm nồng độ ion canxi trong máu. Canxi ion hóa (iCa) là đồng yếu tố quan trọng của nhiều giai đoạn trong quá trình hoạt hóa

dòng thác đông máu, do đó khi iCa đạt nồng độ đủ thấp sẽ ngăn cản quá trình đông máu diễn ra. Bên cạnh đó, citrate còn có tác dụng ức chế hoạt hóa và kết tập tiểu cầu cũng như bạch cầu, góp phần tăng thời gian sử dụng của màng lọc²⁸.

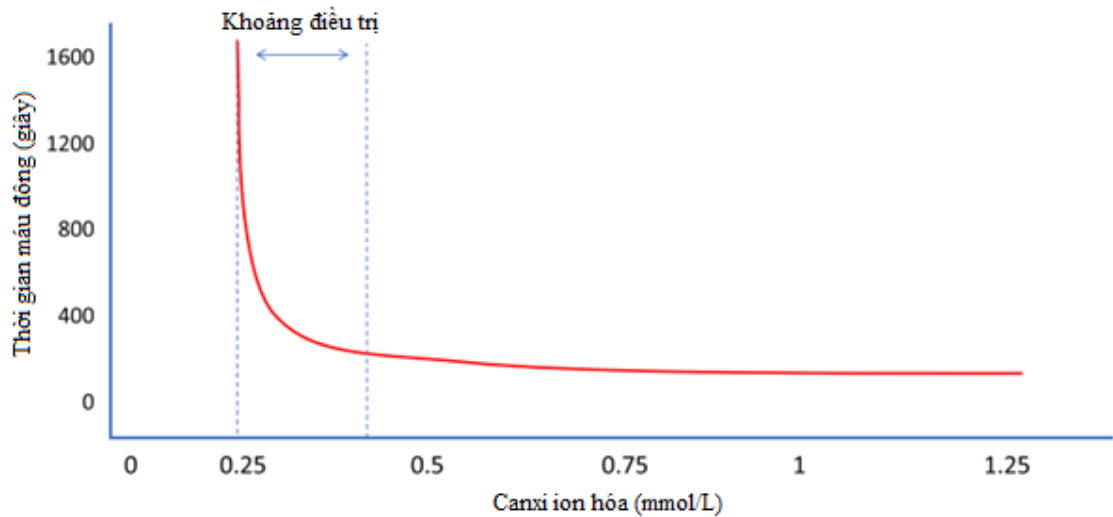


Hình 1.7. Phức hợp citrate-canxi

(Nguồn: Schneider A.G. 2017³²)

Citrate được truyền vào đoạn đầu của hệ thống LMLT (gần catheter lấy máu ra nhất có thể) và được điều chỉnh để duy trì nồng độ citrate mục tiêu trong máu 3-4 mmol/L, tương ứng với nồng độ iCa trong khoảng 0,25-0,4 mmol/L. Nồng độ iCa được dùng như một chỉ số phản ánh nồng độ citrate trong máu vì nồng độ citrate trong máu thường không đo đạc được. Tốc độ máu càng cao thì tốc độ truyền citrate càng cao để duy trì nồng độ citrate và nồng độ iCa trong máu nằm trong khoảng mục tiêu. Quá trình tạo cục máu đông bị ức chế nhờ nồng độ iCa trong khoảng điều trị hẹp từ 0,25-0,4 mmol/L. Nồng độ iCa thấp hơn nữa không làm tăng thêm hiệu quả kháng đông nhưng cần liều citrate cao hơn và làm tăng tổng lượng citrate đưa vào bệnh nhân, do đó bệnh nhân gia tăng nguy cơ có những tác dụng ngoại ý gây ra bởi citrate.

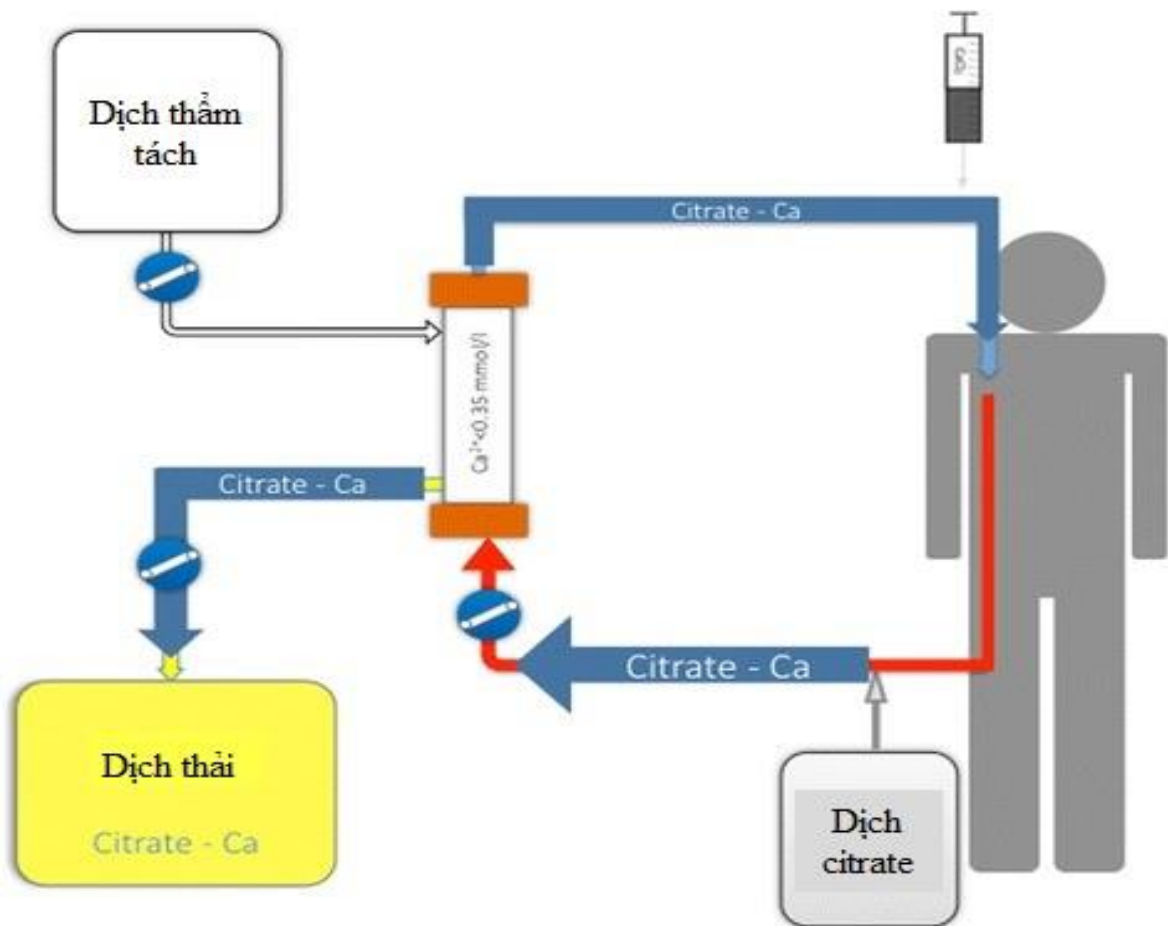
Phức hợp citrate-canxi trong hệ thống lọc máu phần lớn sẽ được thải ra dịch thải (40-60%) làm giảm tổng lượng canxi của bệnh nhân, vì vậy dung dịch canxi chloride hoặc canxi gluconate cần được truyền cho bệnh nhân để bù lại lượng canxi bị mất. Phần phức hợp citrate-canxi còn lại trong hệ thống lọc theo máu trở lại tuần hoàn bệnh nhân và sẽ được chuyển hóa bởi gan, thận và cơ xương. Như vậy, lượng citrate cần được cơ thể chuyển hóa bằng tổng lượng citrate truyền vào hệ thống LMLT trừ cho lượng citrate mất qua dịch thải.



Hình 1.8. Mối liên quan giữa nồng độ canxi ion hóa và thời gian đông máu
(Nguồn: Legrand M. 2021³⁰)

Citrate được chuyển hóa qua con đường hiếu khí của chu trình Krebs (chu trình acid tricarboxylic) ở gan, cơ xương và vỏ thận tạo ra bicarbonate và giải phóng ion canxi trong phức bộ canxi-citrate vào tuần hoàn. Vì vậy nếu khả năng chuyển hóa citrate bị suy giảm như ở bệnh nhân suy gan nặng hay giảm tưới máu gan do tình trạng sốc nặng sẽ gây ra tích lũy citrate và dẫn đến giảm canxi cùng với toan chuyển hóa⁵⁷. Bên cạnh đó, citrate cũng đóng vai trò như một nguồn cung cấp năng lượng do khi chuyển hóa bởi chu trình Krebs sẽ tạo ra 0,59 kcal/mmol. Các phác đồ RCA kinh điển thường đưa một lượng citrate 11-20 mmol/giờ vào bệnh nhân, tạo ra mức năng lượng 150-280 kcal/24 giờ. Dung dịch A citrate dextrose chứa thêm 2,5% dextrose và cung cấp thêm 0,73 kcal/mmol từ chuyển hóa dextrose. Do đó tổng năng lượng cung cấp có thể hơn 500 kcal/ngày⁵⁸.

Ion magiê bởi vì đồng điện tích với ion canxi cho nên cũng bị gắn kết bởi citrate và cũng bị thải trừ trong quá trình lọc máu. Tuy nhiên magiê được bù một phần trong dịch thẩm tách hoặc dịch thay thế, do đó việc bù magiê tùy thuộc vào thể tích trao đổi và nồng độ magiê trong dịch lọc và việc theo dõi nồng độ ion magiê máu là cần thiết trong quá trình LMLT với kháng đông citrate.



Sơ đồ 1.3. Nguyên lý kháng đông citrate trong LMLT

(Nguồn: Schneider AG. 2017³²)

Máy phân tích khí máu động mạch thường được sử dụng để theo dõi nồng độ iCa trong quá trình LMLT với kháng đông citrate. Tuy nhiên, nồng độ iCa đo bởi các máy phân tích khí máu động mạch hiện nay không phải chính xác tuyệt đối. Vì vậy, các phác đồ kháng đông citrate nên được điều chỉnh theo loại máy khí máu được dùng để theo dõi iCa ở từng trung tâm. Không nên dùng các loại máy khí máu khác nhau để theo dõi iCa vì có thể có sự biến thiên lớn về kết quả giữa các máy.

1.2.5.2. Chỉ định kháng đông citrate

Kháng đông vùng citrate đem lại hiệu quả chống đông máu trong hệ thống lọc mà không làm tăng nguy cơ chảy máu toàn thân. Chính vì vậy, RCA được khuyến cáo là chiến lược chống đông ưu tiên lựa chọn trong LMLT nếu bệnh nhân không có chống chỉ định với citrate⁵⁹. RCA đã được sử dụng ngày càng nhiều ở các

trung tâm Hồi sức tích cực lớn trên thế giới với hiệu quả cao và tỉ lệ biến chứng rất thấp⁶⁰. Trong nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng và nhiều phân tích gộp, RCA đã được chứng minh là làm tăng thời gian sử dụng của bộ lọc và giảm tỉ lệ biến chứng, gián đoạn điều trị và chi phí so với heparin^{23,32,61}.

1.2.5.3. Chống chỉ định

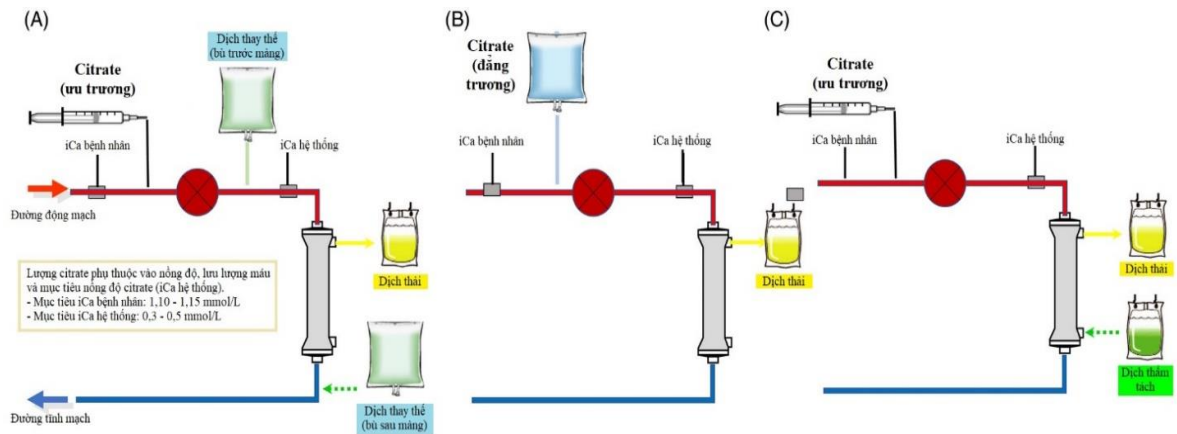
Mặc dù không có chống chỉ định tuyệt đối với kháng đông citrate, trong một số trường hợp cần theo dõi sát hơn do có nguy cơ tích lũy citrate^{60,62}. Vì chuyển hóa chính của citrate qua chu trình Krebs xảy ra chủ yếu ở tế bào gan, những bệnh nhân suy gan là nhóm nguy cơ cao bị tích lũy citrate. Tuy nhiên, một số nghiên cứu quan sát cho thấy kháng đông citrate vẫn dung nạp tốt và an toàn ở bệnh nhân xơ gan. Nồng độ bilirubin và điểm MELD có khả năng tiên đoán kém biến chứng này. Nguy cơ tích lũy citrate cao nhất xảy ra ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tế bào với bằng chứng là tăng lactate máu. Trong một nghiên cứu quan sát đơn trung tâm, nồng độ lactate huyết thanh nền (khi bắt đầu kháng đông citrate) không liên quan với tích lũy citrate. Tuy nhiên, nồng độ lactate máu tăng trong quá trình LMLT giúp phát hiện những bệnh nhân có nguy cơ tích lũy citrate. Nếu nồng độ lactate máu tăng theo thời gian cần ngay lập tức đánh giá lại lợi ích-nguy cơ của citrate trên những bệnh nhân này. Cần đặc biệt chú ý hạn chế lượng citrate được truyền (thông qua giới hạn tốc độ máu và nồng độ citrate). Nguy cơ tích lũy citrate cần được theo dõi sát bằng cách xét nghiệm khí máu động mạch và canxi ion hóa mỗi 2 giờ trong vòng 12-24 giờ và mỗi 4 giờ sau đó nếu bệnh nhân ổn định, không có các dấu hiệu tích lũy citrate.

Khuyến cáo của KDIGO và các khuyến cáo sau đó của một số quốc gia đều lưu ý nên tránh sử dụng citrate cho các đối tượng có nguy cơ cao tích lũy citrate như suy gan nặng và sốc nặng kèm giảm tưới máu cơ quan với nồng độ lactate máu cao và độ thanh thải lactate máu kém⁶³.

1.2.5.4. Các phác đồ kháng đông citrate

Có rất nhiều phác đồ kháng đông citrate trong LMLT đã được công bố. Kháng đông citrate có thể được dùng cho mọi phương thức LMLT theo cơ chế đối

lưu và/hoặc khuếch tán. Citrate có thể dùng với tỉ số cố định giữa lưu lượng máu và lưu lượng citrate hoặc chỉnh liều dựa trên nồng độ iCa . Gần đây, nhiều máy LMLT đã tích hợp phần mềm điều chỉnh kháng đông tự động dựa trên mục tiêu nồng độ citrate mong muốn và nồng độ canxi đo đặc, cho phép sử dụng RCA an toàn và dễ dàng hơn.



Sơ đồ 1.4. Các phác đồ kháng đông citrate trong LMLT

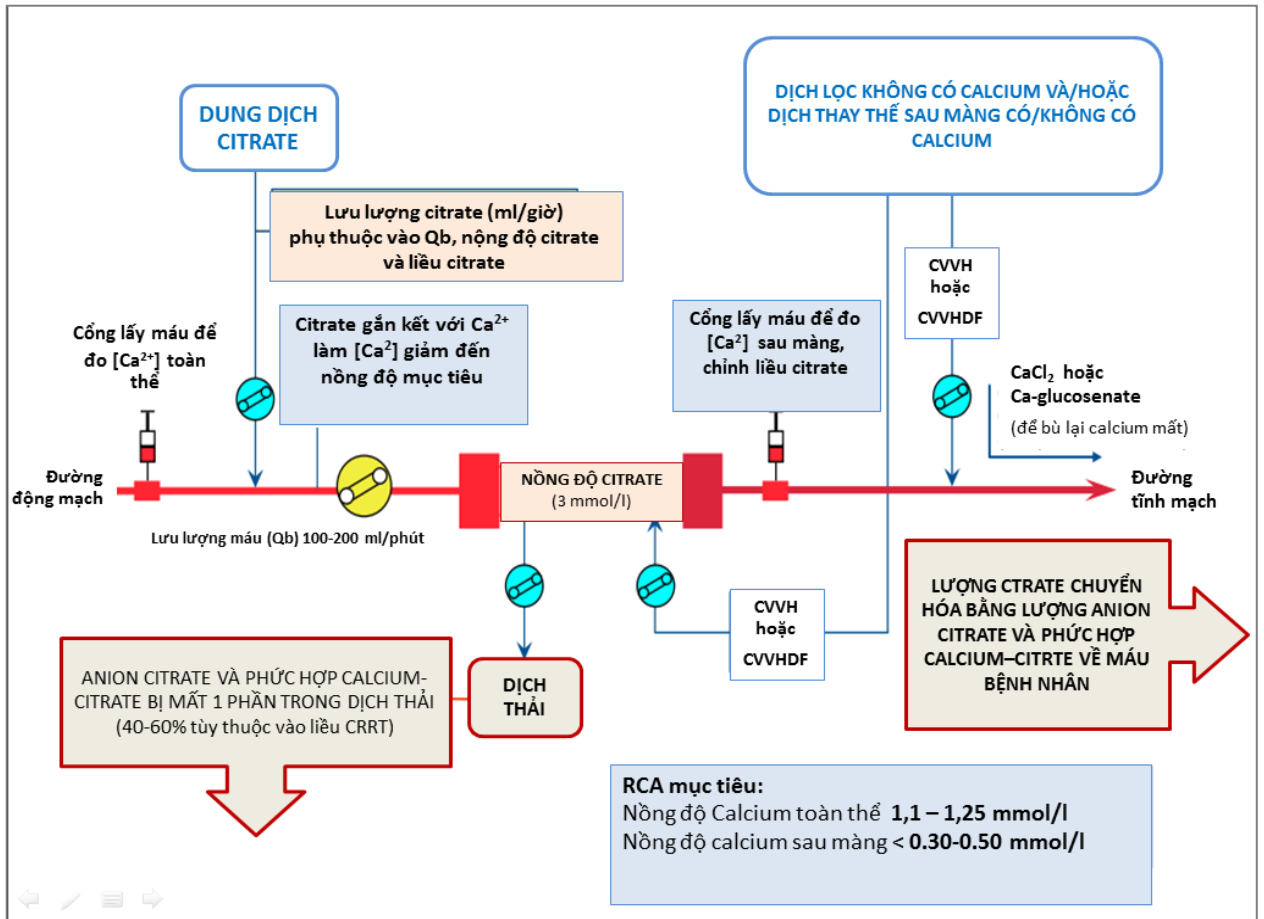
(Nguồn: Legrand M. 2021³⁰)

Ghi chú: Phác đồ kháng đông citrate cho siêu lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục (CVVH) với dung dịch citrate ưu trương (hình A) và đẳng trương (hình B), phác đồ kháng đông citrate cho thẩm tách máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục (CVVHD) với dung dịch citrate ưu trương (hình C).

Các dung dịch trong phác đồ RCA có thể được chia thành nhóm ưu trương có nồng độ natri cao hoặc nhóm đẳng trương có nồng độ natri gần sinh lý. Các dung dịch citrate có thể được dùng như một túi dịch với đường truyền riêng hoặc như túi dịch thay thế trước màng. Các loại dịch citrate ưu trương hiện có (ví dụ như trisodium citrate 4% và ACD-A 2%) được cô đặc và chứa nồng độ natri cao hơn nồng độ natri huyết tương rất nhiều (408 mmol/L và 224 mmol/L). Chúng được truyền vào hệ thống LMLT thông qua một bơm citrate riêng (bơm trước máu), cho phép điều chỉnh riêng tốc độ truyền citrate tương ứng với tốc độ máu để duy trì nồng độ citrate mục tiêu trong hệ thống. Dung dịch citrate được sử dụng như các túi dịch thay thế hoặc dịch thẩm tách trong LMLT thường có nồng độ natri là 140 mmol/L và nồng độ bicarbonate cao (32-35 mmol/L) để bù trừ với tình trạng toan

chuyển hóa do suy thận. Tuy nhiên, khi kháng đông bằng dung dịch citrate ưu trương, các dịch thay thế hay dịch thẩm tách cần có nồng độ bicarbonate thấp để bù trừ với khả năng đệm của citrate và nồng độ natri thấp để bù trừ với lượng natri trong dịch citrate. Ngược lại, các dung dịch citrate đẳng trương được pha loãng và được dùng để vừa là kháng đông vừa bù dịch trước màng trong các phương thức LMLT theo cơ chế đối lưu. Loại dịch này chứa nồng độ natri trong khoảng 136-140 mmol/L. Các loại dịch lọc tiêu chuẩn có mặt trên thị trường có thể được dùng làm dịch thay thế bù sau màng và/hoặc dịch thẩm tách mà không làm thay đổi nồng độ natri máu.

Một phác đồ RCA thích hợp nên bao gồm lưu đồ đầy đủ từng bước điều chỉnh tốc độ các thành tố khác nhau (như lượng citrate truyền, tốc độ siêu lọc, tốc độ dịch thẩm tách) để ngăn ngừa hoặc điều chỉnh các rối loạn toan kiềm. Phác đồ cũng nên xem xét đến các điều chỉnh cần thiết về nồng độ natri và bicarbonate trong các dịch lọc. Lượng hệ đệm (gồm liều citrate và nồng độ bicarbonate của các dịch lọc) quá thấp có thể gây cung cấp bicarbonate thiếu hụt và bù trừ không đủ với toan chuyển hóa, còn nếu dư thừa có thể dẫn đến điều chỉnh quá mức và kiềm chuyển hóa. Hầu hết các phác đồ RCA đều theo dõi ion đồ, bao gồm nồng độ iCa trong hệ thống lọc máu và trong máu bệnh nhân mỗi 6 đến 8 giờ. Nồng độ canxi toàn phần huyết thanh được theo dõi ít nhất một lần mỗi ngày.



Sơ đồ 1.5. Các thông số cài đặt hệ thống LMLT với kháng đông citrate

(Nguồn: Morabito S. 2014²¹)

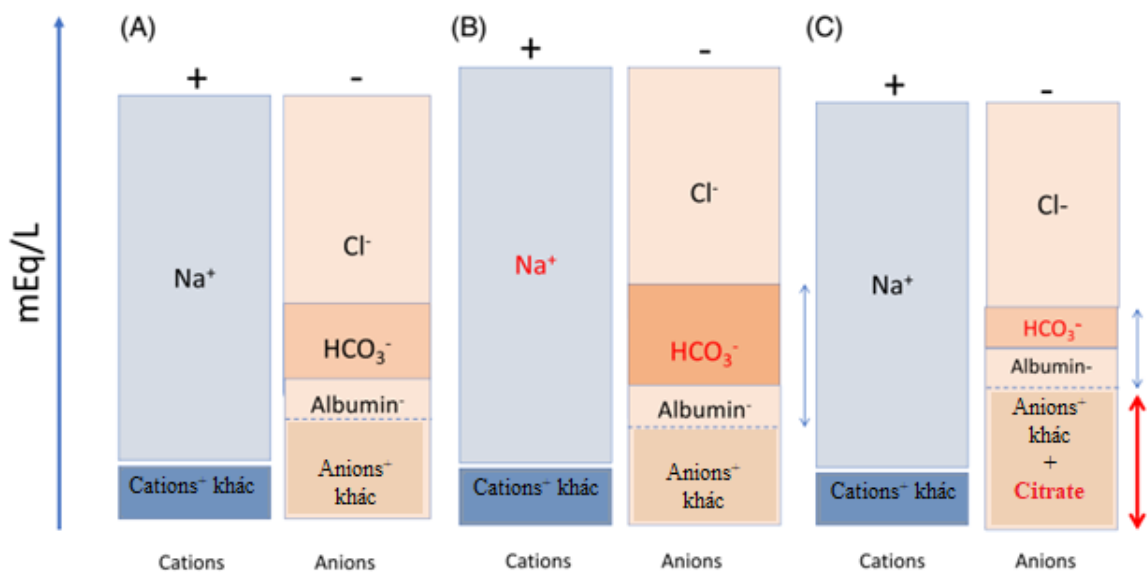
1.2.5.5. Biến chứng citrate

Nhiều nghiên cứu báo cáo tỉ lệ biến chứng xuất huyết khi sử dụng kháng đông citrate rất thấp, dưới 5%. Các biến chứng về chuyển hóa cũng ít gặp và có thể điều chỉnh dễ dàng^{13,64}. Biến chứng tích lũy citrate được ghi nhận xảy ra ở bệnh nhân suy gan nặng, với tỉ lệ thay đổi từ 0 đến 12%²⁸. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy có thể sử dụng citrate an toàn ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan phân nhiều mức độ theo Model of End-stage Liver Disease (MELD) score và thậm chí ở bệnh nhân sau ghép gan⁶⁵⁻⁶⁸.

a) Kiểm chuyển hóa

Cả anion citrate và trisodium citrate đều có trọng lượng phân tử thấp (lần lượt là 191 và 298 Da) và có độ thanh thải theo đối lưu/khuếch tán cao. Vì vậy, một

tỉ lệ lớn anion citrate và phức hợp citrate-canxi (40%-60%) được loại bỏ nhờ hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể với phần còn lại đi vào máu bệnh nhân để chuyển hóa. Chuyển hóa của citrate chủ yếu diễn ra trong chu trình Krebs trong gan, thận và cơ xương. Chuyển hóa 1 mol citrate trong chu trình Krebs tạo ra 3 mol bicarbonate. Kiềm chuyển hóa có thể xảy ra do tăng lượng citrate truyền vào bệnh nhân và có thể dự phòng bằng cách hạn chế tốc độ máu (<150 ml/phút) và giảm nồng độ citrate trong hệ thống lọc máu, qua đó làm giảm lượng citrate truyền vào bệnh nhân. Cũng có thể dự phòng kiềm chuyển hóa bằng cách giảm nồng độ hệ đệm trong dịch thay thế hoặc dịch thẩm tách nhằm bù trừ với lượng citrate truyền vào bệnh nhân.



Hình 1.9. Các rối loạn toan kiềm có thể gây ra bởi truyền citrate ưu trương
(Nguồn: Legrand M. 2021³⁰)

Ngoài ra, chuyển hóa của trisodium citrate ưu trương giải phóng natri vào tuần hoàn, qua đó làm tăng độ sai biệt ion mạnh do tăng nồng độ natri huyết tương và dẫn đến kiềm chuyển hóa theo mô hình rối loạn toan kiềm Stewart. Vì vậy, trisodium citrate ưu trương làm tăng nguy cơ kiềm chuyển hóa do lượng lớn natri đưa vào bệnh nhân cùng với citrate. Điều này có thể dự phòng (hoặc điều chỉnh) bằng cách giảm lượng trisodium citrate truyền vào bệnh nhân (hay hạn chế tốc độ máu và nồng độ citrate trong hệ thống lọc máu) và hạn chế nồng độ natri trong dịch

thay thế hoặc dịch thẩm tách. Cần tính đến các nguồn citrate khác như truyền chế phẩm máu để hạn chế nguy cơ biến chứng chuyển hóa do kháng đông citrate.

Theo mô hình của Stewart, truyền dung dịch citrate ưu trương mà nồng độ natri không được điều chỉnh bởi dịch thay thế hoặc thẩm tách sẽ gây ra tăng nồng độ natri máu và tăng sự khác biệt ion mạnh dẫn đến tăng lượng bicarbonate và kiềm hóa. Ngược lại, khi có tình trạng tích lũy citrate sẽ tạo ra lượng lớn acid và sự gia tăng nồng độ các acid này trong máu sẽ làm toan chuyển hóa.

Ảnh hưởng chuyển hóa của RCA phụ thuộc chủ yếu vào lượng citrate truyền vào bệnh nhân, nồng độ của dịch trisodium citrate, tốc độ và thành phần dịch thay thế và khả năng chuyển hóa citrate của bệnh nhân. Khi tuân thủ phác đồ RCA thích hợp, kiềm chuyển hóa rất hiếm gặp và suất độ quan sát được không cao hơn so với khi dùng kháng đông heparin. Khi có kiềm chuyển hóa, giảm lượng citrate truyền vào bệnh nhân (bằng cách giảm tốc độ máu và nồng độ citrate trong hệ thống) và tăng liều siêu lọc trong các phương thức đối lưu hoặc liều thẩm tách trong các phương thức khuếch tán sẽ làm tăng thanh thải citrate và giảm nồng độ bicarbonate và natri huyết tương. Sử dụng dung dịch citrate ưu trương với bơm trước máu riêng cho phép điều chỉnh tốc độ máu (và lượng citrate truyền vào) độc lập với tốc độ dịch thẩm tách hay dịch siêu lọc. Cần chú ý trong các phác đồ sử dụng dịch citrate pha loãng đẳng trương làm dịch thay thế trước màng, thay đổi liều citrate cũng sẽ làm thay đổi tổng liều LMLT và tốc độ bù dịch trước màng⁶⁹.

b) Toan chuyển hóa

Toan chuyển hóa có thể xuất hiện khi dùng kháng đông citrate vì hai lý do. Toan chuyển hóa có thể xảy ra khi chuyển hóa citrate thành bicarbonate không đủ dẫn đến giảm lượng hệ đệm cung cấp cho bệnh nhân. Điều này có thể điều chỉnh dễ dàng nhờ một vài cách: tăng tốc độ máu và do đó tăng liều citrate và lượng citrate truyền vào bệnh nhân, giảm tốc độ dịch thẩm tách hoặc dịch siêu lọc, hoặc tăng nồng độ bicarbonate trong các dịch lọc khác (hoặc bổ sung hệ đệm bên ngoài khi không thể điều chỉnh các dịch lọc).

Lý do thứ hai là do giảm chuyển hóa citrate dẫn đến tích tụ phức hợp citrate-canxi trong máu. Tích lũy citrate đặc trưng bởi nồng độ iCa trong máu thấp do các phức hợp citrate-canxi không được chuyển hóa, tăng nồng độ canxi toàn phần huyết thanh do tăng nhu cầu truyền canxi tĩnh mạch, toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion (citrate là một acid yếu), và tăng tỉ số canxi toàn phần với iCa (Tca/iCa). Khi phát hiện hoặc nghi ngờ tích lũy citrate cần ngay lập tức giảm hoặc ngưng truyền citrate, nhưng vẫn tiếp tục LMLT để loại bỏ citrate trong máu.

Sự gia tăng tải lượng citrate không dẫn đến sự gia tăng nồng độ citrate trong máu cho đến khi đạt đến ngưỡng. Ngưỡng này tương ứng với khả năng chuyển hóa citrate của cơ thể. Trong một số trường hợp nhất định, chẳng hạn như suy gan nặng hoặc suy tuần hoàn, có thể dẫn đến ngưỡng thấp hơn, tương ứng với khả năng chuyển hóa citrate giảm, với một tải lượng citrate đưa vào cơ thể thấp hơn đã có thể gây tích lũy citrate trong máu, dẫn đến toan chuyển hóa³².

Tích lũy citrate là một biến chứng nguy hiểm và có khả năng gây tử vong của RCA. May mắn là khi phác đồ được tuân thủ nghiêm ngặt, biến chứng này hiếm khi gặp phải. Để tránh ngưng điều trị không cần thiết, bác sĩ lâm sàng cần phân biệt tích tụ citrate với các tình huống khác dẫn đến rối loạn toan-kiềm trong quá trình RCA: quá tải citrate và bù không đủ lượng citrate cần thiết.

Bảng 1.2. Tích lũy citrate và các chẩn đoán phân biệt

	Tích lũy citrate	Quá tải lượng citrate nhập	Lượng citrate bù không đủ
Cơ chế	Chuyển hóa citrate không hoàn toàn: tồn đọng phức hợp citrate-canxi trong máu	Truyền lượng citrate quá nhiều	Không bù đủ lượng kiềm đệm cho tình trạng toan chuyển hóa gây ra bởi TTTC
Chẩn đoán			
Toan-kiềm	Toan chuyển hóa	Kiềm chuyển hóa	Toan chuyển hóa
Tỉ số Ca_{tot}/Ca_i	Tăng (>2,5)	Bình thường (<2,5)	Bình thường (<2,5)

Khác	Tăng nhu cầu bù canxi Canxi ion hóa có xu hướng giảm dần	Không	Không
Đánh giá	Có nguy cơ tử vong (do hạ canxi nặng)	Không nguy hiểm và điều chỉnh dễ dàng	Không nguy hiểm và điều chỉnh dễ dàng
Tần suất	Hiếm	Thường gặp	Hiếm
Điều trị	Giảm lưu lượng máu hoặc tăng lưu lượng dịch thẩm tách (nếu nhẹ) Cân nhắc chuyển đổi sang chiến lược kháng đông khác	Giảm lưu lượng máu hoặc tăng lưu lượng dịch thẩm tách	Tăng lưu lượng máu hoặc giảm lưu lượng dịch thẩm tách

c) Rối loạn canxi máu

Thanh thải ngoài cơ thể của phức hợp citrate-canxi dẫn đến một lượng canxi bị mất qua dịch thải tỉ lệ thuận với tốc độ dịch siêu lọc hoặc dịch thẩm tách³⁰. Lượng canxi mất được bù trong quá trình LMLT dưới dạng canxi chloride hoặc canxi gluconate. Trong khi liều canxi cần truyền (theo mmol/giờ) có thể được ước lượng theo tốc độ dịch siêu lọc hay dịch thẩm tách, liều canxi nên được điều chỉnh dựa trên theo dõi nồng độ iCa trong máu bệnh nhân⁷⁰. Cần chú ý rằng 1 gram canxi chloride và canxi gluconate không chứa cùng một lượng canxi (dung dịch 10% canxi chloride và 10% canxi gluconate lần lượt cung cấp 0,68 và 0,226 mmol/ml canxi nguyên tố). Tăng canxi máu có thể do bù canxi quá mức hoặc do một nguyên nhân tiềm ẩn gây tăng canxi máu. Hạ canxi máu có thể do truyền canxi không đủ để bù trừ với lượng mất ngoài cơ thể. Một chẩn đoán phân biệt khác là tích lũy citrate do chuyển hóa citrate suy giảm. Trong trường hợp này, việc liên tục phải tăng tăng tốc độ truyền canxi và liều canxi bù do xu hướng giảm iCa trong máu khi theo dõi

gợi ý khả năng tích lũy citrate. Nồng độ canxi toàn phần sẽ tăng do tăng bù canxi trong khi nồng độ iCa vẫn thấp, dẫn đến tăng tỉ số canxi toàn phần với iCa (Tca/iCa). Dù từ trước đến nay tỉ số này lớn hơn 2,5 (khi cả canxi toàn phần và iCa đều được đo theo mmol/L) là có liên quan với tình trạng tích lũy citrate, các nghiên cứu khác báo cáo ngưỡng của tỉ số này có thể thấp hơn đến 2,1⁷¹. Các ngưỡng cắt này chưa được hiệu chỉnh cho albumin huyết thanh. Và quan trọng là thay vì một ngưỡng cắt cố định, tỉ số Tca/iCa tăng dần theo thời gian là dấu hiệu cảnh báo đang có tình trạng tích lũy citrate. Như đã đề cập ở trên, tình trạng toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion sẽ xảy ra nặng dần đồng thời³⁰.

1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA KHÁNG ĐÔNG VÙNG CITRATE TRONG LMLT

Kháng đông vùng citrate được sử dụng trong LMLT lần đầu tiên bởi Mehta và cộng sự vào đầu những năm 1990⁷². Từ đó đến nay, nhiều phác đồ sử dụng citrate đã được phát triển ở nhiều khoa HSTC trên thế giới cho nhiều phương thức lọc máu khác nhau. Và cũng có nhiều nghiên cứu so sánh hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông citrate với kháng đông heparin trong LMLT.

Một trong những nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đầu tiên so sánh hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate với kháng đông heparin là nghiên cứu của Monchi và cộng sự năm 2004 trên 20 bệnh nhân tại khoa HSTC ở Bỉ, trong đó có 12 bệnh nhân thuộc nhóm kháng đông citrate và 8 bệnh nhân nhóm kháng đông heparin⁴⁶. Phương thức lọc máu được sử dụng là CVVH và có tổng cộng 49 lượt LMLT với 23 lượt kháng đông heparin và 26 lượt kháng đông citrate được phân tích. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian sử dụng quả lọc ở nhóm kháng đông heparin là 40 (17-48) giờ và nhóm citrate là 70 (44 – 140) giờ, $p=0,0007$. Bên cạnh đó, mặc dù nồng độ urê và creatinin huyết tương không khác biệt giữa hai nhóm thời điểm khởi đầu LMLT, tuy nhiên với thời gian quả lọc dài hơn, nồng độ urê và creatinin thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng đông citrate ở thời điểm ngừng LMLT. Sau 96 giờ, hệ số lọc đối với b2-microglobulin (trọng lượng phân tử 11,8 kDa) $> 0,8$ trong tất cả các trường hợp, cho thấy độ thanh thải với các độc chất

có trọng lượng phân tử trung bình vẫn đảm bảo. Hơn nữa, ở nhóm kháng đông heparin có một trường hợp xuất huyết tiêu hóa trầm trọng do loét dạ dày xảy ra sau 03 giờ truyền heparin và phải ngưng heparin đồng thời truyền 03 đơn vị hồng cầu lắng. Không có trường hợp chảy máu trầm trọng nào xảy ra ở nhóm citrate. Tỷ lệ cần truyền máu khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm kháng đông, 63% so với 38%, $p = 0,03$. Trong nhóm citrate có một trường hợp kiềm chuyển hóa nặng ($\text{pH} = 7,6$) xảy ra do không tuân thủ phác đồ do giảm tốc độ dịch lọc còn 20 ml/kg/giờ. Có một trường hợp giảm canxi ion hóa trong máu còn 0,9 mmol/l và không kèm theo rối loạn huyết động. Có hai trường hợp có biến chứng chuyển hóa và khôi phục nhanh chóng. Nghiên cứu này cho thấy kháng đông vùng citrate với phác đồ phù hợp giúp kéo dài thời gian sử dụng quả lọc và giảm nhu cầu truyền máu. Kháng đông citrate có thể một phương pháp kháng đông ưu tiên lựa chọn trong LMLT thậm chí ở những bệnh nhân không có nguy cơ cao chảy máu⁴⁶. Hạn chế của nghiên cứu này là tiến hành đơn trung tâm với cỡ mẫu nhỏ, tuy nhiên nó đã mở hướng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Nghiên cứu của Kutsogiannis và cộng sự năm 2005 tại Canada nhằm so sánh hiệu quả của kháng đông vùng citrate so với kháng đông heparin trong LMLT ở bệnh nhân nặng có TTTC và không có nguy cơ biến chứng chảy máu cao⁷³. Có 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được phân nhóm ngẫu nhiên nhóm kháng đông citrate 16 bệnh nhân và kháng đông heparin 14 bệnh nhân. Các đặc điểm dân số nghiên cứu không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Bệnh nhân sống và xuất viện có 3 trong 16 bệnh nhân nhóm citrate (19%) và 4 trong 14 bệnh nhân nhóm heparin (29%), với $p = 0,69$. Nghiên cứu đã kết thúc sớm vì các ưu điểm rõ ràng khi sử dụng kháng đông citrate. Trong nhóm citrate và heparin, tỷ lệ đông quả lọc hoặc phải thay màng lọc vì áp lực xuyên màng cao lần lượt là 33% và 58%. Thời gian trung bình sử dụng quả lọc là 124,5 giờ (95% KTC, 95,3-157,4 giờ) ở nhóm kháng đông citrate, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với 38,3 giờ (95% KTC, 24,8-61,9 giờ) ở nhóm heparin, $p < 0,001$. Sử dụng mô hình hồi quy Cox cho thấy nguy cơ đông quả lọc ở nhóm citrate thấp hơn có ý nghĩa so với heparin với HR

0,37 (95% KTC, 0,2 – 0,7), $p = 0,002$. Tăng điểm LOD, giới nam, giảm nồng độ AT-III là các yếu tố tiên đoán độc lập đông quả lọc. Bên cạnh đó, đông quả lọc xảy ra nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm heparin (53,5%) so với nhóm citrate (16,7%), và thời gian gián đoạn điều trị thay thế thận cũng ngắn hơn ở nhóm citrate. Xuất huyết rõ ràng trên lâm sàng không xảy ra ở nhóm citrate nhưng xảy ra 16,3% ở nhóm heparin. Bệnh nhân nhóm citrate giảm tỉ lệ xuất huyết với $RR = 0,17$ (95% KTC 0,03 – 1,04), $p = 0,06$. Sau khi hiệu chỉnh cho nồng độ AT-III và điểm LOD, nguy cơ xuất huyết với kháng đông citrate thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với heparin với $RR = 0,14$ (95% KTC 0,02 – 0,96), $p = 0,05$. Hơn nữa, nguy cơ truyền máu cũng thấp hơn ở nhóm citrate, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với $RR 0,53$, 95% KTC 0,24 – 1,20, $p = 0,13$. Tỉ lệ truyền huyết tương tươi có xu hướng cao hơn ở nhóm citrate nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $RR 4,95$ (95% KTC 0,47 – 52,3), $p = 0,18$. Có ba đợt kiểm chuyển hóa xảy ra ở bệnh nhân nhóm citrate và không có bệnh nhân nào ở nhóm heparin. Mặt khác, có 2 lần hạ canxi máu xảy ra ở nhóm citrate và không có ở nhóm heparin. Các trường hợp kiểm chuyển hóa và hạ canxi máu này đều không đe dọa tính mạng⁷³. Mặc dù có những kết quả khả quan trên, nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ và phác đồ citrate sử dụng dung dịch trisodium citrate ưu trương và phác đồ khá phức tạp, các yếu tố ảnh hưởng đến đời sống quả lọc như liều lọc và phương thức lọc không được đánh giá⁷³.

Nghiên cứu của Betjes và cộng sự năm 2007 ở Rotterdam, Hà Lan, trên 48 bệnh nhân nặng cần LMLT và có nguy cơ chảy máu thấp được phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng kháng đông vùng citrate ($n = 21$) hoặc kháng đông toàn thân heparin ($n = 27$)⁷⁴. Phương thức LMLT được sử dụng là CVVH pha loãng sau màng, lưu lượng máu (Qb) 150ml/giờ và liều dịch thay thế là 1500ml/giờ. Phác đồ kháng đông heparin được sử dụng với liều tải heparin 3000 – 5000 UI, liều duy trì nhằm mục tiêu aPTT 50 – 70 giây. Phác đồ kháng đông citrate với liều citrate trung bình là 2,7 mmol/L nhằm duy trì nồng độ ion canxi sau màng (PF iCa) từ 0,25 – 0,35. Tổng cộng 142 lượt LMLT được phân tích, trong đó nhóm citrate là 70 lượt và heparin 72 lượt. Kết quả cho thấy thời gian sử dụng quả lọc trung bình của nhóm citrate và

heparin lần lượt là $39 \pm 15,7$ so với $42,3 \pm 13,6$ giờ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên biến cố chảy máu quan trọng không có trường hợp nào được ghi nhận trong nhóm citrate, trong khi đó có 10 trường hợp ở nhóm heparin ($p < 0,01$). Số đơn vị máu truyền mỗi ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm heparin ($0,88$ so với $0,43$ đơn vị/ngày, $p = 0,01$). Tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm có xu hướng thấp hơn ở nhóm kháng đông citrate, mặc dù vậy khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($RR = 0,12$; 95% KTC $0,01 - 1,98$)⁷⁴.

Một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên khác nhằm so sánh hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin được thực hiện bởi Hetzel và cộng sự tại 09 khoa HSTC tại Đức⁷⁵. Các bệnh nhân TTTC, thở máy và cần điều trị thay thế thận được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhóm kháng đông citrate hoặc heparin với phương thức CVVH bù dịch trước màng. Tổng cộng có 87 bệnh nhân trong nhóm Citrate và 83 bệnh nhân trong nhóm heparin được phân tích. Kết quả cho thấy giá trị bicarbonate tương đương giữa hai nhóm với nồng độ bicarbonate ngày 3 là $24,2 \pm 3,1$ và $25,1 \pm 2,7$ mmol/l, khác biệt $-0,8$ mmol/l (95% KTC, $-1,9$ đến $0,3$). Vào ngày điều trị thứ 11, nồng độ bicarbonate là $24,7 \pm 2,8$ mmol/l ở nhóm citrate và $23,3 \pm 2,8$ ở nhóm heparin, khác biệt $1,4$ mmol/l (95% KTC, $-0,7$ đến $3,5$). Và so với nhóm kháng đông heparin sử dụng dung dịch hệ đệm bicarbonate, nhiều bệnh nhân hơn trong nhóm Citrate (23% so với 12%, $P = 0,07$) được truyền bổ sung natri bicarbonate ít nhất một lần vào một thời điểm nào đó trong suốt quá trình nghiên cứu. Nồng độ urê huyết tương trung bình vào ngày thứ 3 là 73 ± 26 mg/dL ở nhóm Citrate và 74 ± 30 mg/dL ở nhóm heparin. Mức độ giảm nồng độ urê so với giá trị ban đầu là 155 ± 71 mg/dL ở nhóm Citrate và 146 ± 68 mg/dL ở nhóm heparin, tương đương nhau ở cả hai nhóm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ sống còn đến ngày thứ 30 giữa hai nhóm điều trị ($p = 0,67$).

Về biến chứng xuất huyết, nhiều bệnh nhân hơn trong nhóm heparin (14,5%) có xảy ra biến cố xuất huyết trong quá trình LMLT so với bệnh nhân trong nhóm citrate (5,7%). Hầu hết các đợt chảy máu được phân loại là nhẹ (không có triệu

chúng lâm sàng, không giảm nồng độ hemoglobin > 2 g/dL/ngày). Các đợt chảy máu vừa và nặng, được định nghĩa là giảm nồng độ hemoglobin > 2 g/dL/ngày hoặc cần truyền hồng cầu lắng, được ghi nhận ở 4 bệnh nhân trong nhóm citrate và 5 bệnh nhân trong nhóm heparin. Có một bệnh nhân trong nhóm citrate phải rút khỏi nghiên cứu theo phác đồ do nghi ngờ tích lũy citrate. Bệnh nhân này có tiền sử xơ gan và có tỉ lệ nồng độ canxi toàn phần trên nồng độ canxi ion hóa cao và tăng đáng kể tốc độ bù canxi để đối trọng với sự giảm canxi ion hóa do tích lũy citrate. Hiện tượng này thuyên giảm nhanh chóng sau khi ngừng truyền citrate. Bên cạnh đó, sự mất cân bằng nội môi canxi xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm citrate so với nhóm heparin. Nguy cơ hạ canxi máu ($\text{Ca}^{2+} < 0,9$ mmol/L) và tăng canxi máu ($\text{Ca}^{2+} > 1,35$ mmol/L) được đánh giá bằng cách chia số giá trị nằm ngoài giới hạn này cho tổng số lần đo trên mỗi bệnh nhân. Theo đó, tỉ lệ xuất hiện hạ canxi và tăng canxi huyết cao hơn đáng kể ở nhóm citrate so với nhóm heparin (tăng canxi huyết: $8\% \pm 14\%$ so với $3\% \pm 12\%$, $P < 0,001$; hạ canxi máu: $8\% \pm 16\%$ so với $5\% \pm 20\%$, $P < 0,001$). Thời gian sử dụng quả lọc trung bình dài hơn đáng kể ở nhóm citrate so với nhóm heparin ($37,5 \pm 23$ giờ so với $26,1 \pm 19$ giờ, $p < 0,001$, $n = 87/81$). Thời gian gián đoạn LMLT trung bình là 1,7 giờ mỗi ngày ở nhóm citrate so với 2,8 giờ mỗi ngày ở nhóm dùng heparin, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê⁷⁵.

Tiếp theo đó, một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm được thực hiện bởi Schilder và cộng sự nhằm mục tiêu chính là so sánh kết cục sống còn và hồi phục chức năng thận đối với kháng đông citrate so với kháng đông heparin trong LMLT. Nghiên cứu được tiến hành tại 10 khoa HSTC tại Hà Lan¹⁹. Các bệnh nhân TTTC và có chỉ định LMLT được chia ngẫu nhiên vào nhóm kháng đông citrate hoặc heparin. LMLT được thực hiện bằng phương thức CVVH bù dịch sau màng, lưu lượng máu (Q_b) cài đặt 180 ml/phút. Kháng đông vùng citrate được sử dụng với liều citrate 3 mmol/l và điều chỉnh để đạt mục tiêu nồng độ ion canxi máu là 1,0 – 1,35 mmol/l. Kháng đông heparin được sử dụng liều tải là 5000 IU lúc khởi đầu LMLT và điều chỉnh liều duy trì để đạt mục tiêu aPTT khoảng 50 giây. Có 139 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên cho nhóm citrate ($n = 66$) hoặc heparin ($n = 73$).

Thời gian sử dụng quả lọc dài hơn ở nhóm citrate so với heparin (46 (1-138) giờ so với 32 (1-72) giờ, $p = 0,02$). Thời gian ngừng LMLT trong vòng 72 giờ ít hơn với citrate (1 (0-12) giờ so với 3 (0-31) giờ đối với heparin, $p = 0,002$), cũng như số lượng quả lọc được sử dụng (1 (1-5)) so với 2 (1-9) đối với heparin, $p = 0,002$). Trong phân tích theo phác đồ, tổng thời gian CVVH ở nhóm citrate dài hơn, 117 giờ so với 70 giờ đối với heparin ($p = 0,04$). Tỷ lệ ngừng lọc do đông hệ thống lọc cao hơn ở nhóm heparin (51% so với 24% ở nhóm citrate) và tỷ lệ thay đổi quả lọc chủ động nhiều hơn ở nhóm citrate (30% so với 9% ở nhóm heparin, $p = 0,01$). Hơn nữa, tổng chi phí trong 72 giờ đầu tiên lọc máu thấp hơn ở nhóm citrate so với heparin ($p < 0,001$).

Các biến cố bất lợi buộc phải ngừng chống đông xảy ra ở nhóm citrate ít gặp hơn so với heparin (trong 72 giờ đầu: 3% so với 12%, $p = 0,06$; trong 28 ngày 8% so với 33%, $p < 0,001$). Tích lũy citrate được nghi ngờ ở 05 trong số 66 bệnh nhân (8%) trong nhóm citrate và được chứng minh ở 4 bệnh nhân (6%); ở 2 bệnh nhân có khoảng trống anion tăng kéo dài được xác định do tích tụ citrate, và ở 2 bệnh nhân có tỷ lệ canxi $> 2,5$ sau 60 và 72 giờ điều trị, và một bệnh nhân được chẩn đoán nhầm là tích lũy citrate. Trong số tất cả các giá trị canxi ion hóa đo được trong vòng 72 giờ ở nhóm citrate, 61/508 (12%) $< 0,9$ mmol/L và không có giá trị nào vượt quá 1,35 mmol/L. Nhiễm kiềm chuyển hóa, tăng natri máu hoặc hạ kali máu không xảy ra nhiều hơn ở nhóm citrate so với heparin. HIT nghi ngờ lâm sàng đã được báo cáo ở 6 trong số 73 bệnh nhân (8%) sử dụng heparin. Có xu hướng giảm tỷ lệ xuất huyết ở nhóm citrate ($n = 5$ so với $n = 10$ ở nhóm heparin, $p = 0,08$), tuy nhiên, điều này không dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân cần truyền > 2 đơn vị hồng cầu lắng (2 bệnh nhân nhóm citrate so với 4 bệnh nhân trong nhóm heparin, $p = 0,68$). Tỷ lệ tử vong 28 ngày và 90 ngày không có sự khác biệt giữa các nhóm: 22/66 bệnh nhân nhóm citrate (33%) tử vong so với 25/72 bệnh nhân (35%) ở nhóm heparin ở ngày 28 và 27/65 bệnh nhân nhóm citrate (42%) tử vong so với 29/69 bệnh nhân (42%) ở nhóm heparin sau 90 ngày ($p = 1,00$ cho cả hai). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy lớn tuổi và điểm APACHE II cao là những yếu tố tiên lượng độc lập tử

vong ở 28 ngày ($p = 0,05$), trong khi liệu lọc máu và phương pháp kháng đông không tác động có ý nghĩa đến tử vong. Về hồi phục chức năng thận, cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỉ lệ độc lập lọc máu ở những bệnh nhân còn sống sau 28 ngày kể từ khi bắt đầu CVVH, với 29/43 bệnh nhân (67%) ở nhóm citrate so với 33/47 bệnh nhân (70%) ở nhóm heparin ($p = 0,82$).

Như vậy, thử nghiệm này cho thấy mặc dù tỉ lệ tử vong và hồi phục chức năng thận tương tự giữa hai nhóm điều trị bằng kháng đông citrate và heparin, tuy nhiên thời gian sử dụng quả lọc được cải thiện, ít cần phải ngừng thuốc chống đông do các tác dụng ngoại ý hơn và chi phí thấp hơn là những ưu điểm đáng kể của kháng đông citrate¹⁹. Tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu khá nhỏ và cài đặt các thông số LMLT ở nhóm bệnh nhân citrate với lưu lượng máu quá cao và tải lượng citrate quá lớn có lẽ là nguyên nhân liên quan đến tỉ lệ tích lũy citrate khá cao ở nghiên cứu này.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng khác của Brain và cộng sự thực hiện tại Úc cũng nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate so với phác đồ kháng đông heparin đã có sẵn trước đó⁷⁶. Phác đồ kháng đông citrate được sử dụng trên máy Prismaflex, Gambro, Hoa Kỳ; dịch kháng đông citrate là dung dịch Prismocitrate 18/0 (trisodium citrate 18 mmol/L, Na^+ 136 mmol/L, Cl^- 86 mmol/L); dịch thẩm tách và thay thế là dung dịch Prismocal B22. Liều citrate ban đầu được tính toán theo cân nặng hoặc chọn liều 3 mmol/l. Canxi bù là dung dịch canxi chloride 10% có hàm lượng ion Ca^{2+} là 680 mmol/L. Liều citrate được điều chỉnh để nồng độ ion Ca^{2+} trước màng lọc từ 0,3 – 0,44 mmol/L. Liều canxi bù được điều chỉnh để đạt nồng độ canxi máu bệnh nhân từ 1,0 – 1,1 mmol/l. Kháng đông heparin được sử dụng liều bolus 5000 IU và duy trì để aPTT mục tiêu khoảng 50 giây. Phương thức lọc máu được sử dụng là CVVHDF bù sau màng. 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhóm citrate 19 bệnh nhân và 11 bệnh nhân vào nhóm heparin, với 221 lượt lọc máu được khảo sát bao gồm 96 lượt với kháng đông citrate và 125 lượt với heparin. Tỉ lệ tử vong ở ngày thứ 28 của nhóm citrate là 37% so với 27% ở nhóm heparin và tỉ lệ phụ thuộc lọc

máu ở bệnh nhân sống là 17% ở nhóm citrate so với 38% ở nhóm heparin. Nhóm citrate có thời gian sử dụng quả lọc dài hơn 42,1 giờ, so với heparin 24 giờ, $p = 0,004$. Có sự khác biệt đáng kể về thời gian sử dụng quả lọc giữa các bệnh nhân và có liên quan đến vị trí đặt catheter lọc máu⁷⁶. Nghiên cứu này mặc dù là nghiên cứu ngẫu nhiên nhưng phân tích theo phân nhóm ngẫu nhiên không thấy hiệu quả có lợi đối với nhóm citrate, điều này có thể liên quan đến việc tuân thủ phác đồ kém và tỉ lệ bệnh nhân chuyển đổi giữa các nhóm cao.

Tóm lại, cho đến thời điểm hiện tại, đã có một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả và an toàn của kháng đông citrate so với kháng đông heparin trong LMLT, tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ và khó đánh giá đầy đủ các yếu tố ảnh hưởng đến đời sống quả lọc. Hơn nữa, các phác đồ kháng đông citrate rất khác biệt giữa các nghiên cứu, chưa có sự thống nhất về liều, dung dịch citrate, vận tốc máu cài đặt, phương thức tối ưu đối với phương pháp kháng đông này, dẫn đến sự khó khăn khi so sánh kết quả giữa các nghiên cứu và lựa chọn phác đồ để áp dụng trên lâm sàng. Các thử nghiệm về citrate cũng đang được tiến hành tại nhiều nước trên thế giới. Vì vậy, nghiên cứu về kháng đông vùng citrate trong LMLT vẫn còn tính cấp thiết và có ý nghĩa thực tiễn cao.

CHƯƠNG 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu quan sát

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Dân số nghiên cứu

Bệnh nhân nặng được điều trị tại khoa HSTC.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Có tổn thương thận cấp (theo tiêu chuẩn KDIGO)
- Được thực hiện lọc máu liên tục
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng kháng đông:
 - Tiểu cầu < 50 k/uL, INR >2,5, APTT >60 giây.
 - Đang có xuất huyết hoạt động
 - Trong 24 giờ đầu sau phẫu thuật
- Có chỉ định sử dụng kháng đông toàn thân do bệnh lý khác (bệnh lý tim mạch, huyết khối tĩnh mạch...).
- Suy gan nặng (Child-Pugh C)
- Bệnh nhân có thai
- Bệnh nhân/thân nhân từ chối điều trị

2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ 06/2016 đến 06/2019 tại khoa Hồi Sức Tích Cực, bệnh viện Chợ Rẫy.

2.4. CỠ MẪU CỦA NGHIÊN CỨU

Công thức tính cỡ mẫu cho hiệu quả của kháng đông citrate trong LMLT, dựa trên đời sống quả lọc:

$$n=2 \left[\frac{(Z_{2\alpha} + Z_{2\beta}) \sigma}{\delta} \right]^2$$

Theo nghiên cứu của Stucker (Crit Care. 2015), ở những bệnh nhân sử dụng citrate so với heparin, khác biệt về đời sống quả lọc là 21 giờ với $\sigma = 23$, với $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,9$: ta có $n = 26$ case cho mỗi nhóm. Với tỉ lệ 2 nhóm là 1:1, chúng tôi chọn cỡ mẫu là 60 bệnh nhân, tức 30 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

Công thức tính cỡ mẫu cho tính an toàn của kháng đông citrate, dựa trên tỉ lệ các biến chứng:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Theo nghiên cứu của Schilder [Schilder L. Crit Care 2014]¹⁹, tỉ lệ biến chứng xảy ra ở những bệnh nhân sử dụng citrate và heparin lần lượt là 8% và 33%. Với $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,8$, ta có $n = 40$ case cho mỗi nhóm. Với tỉ lệ 2 nhóm là 1:1, chúng tôi chọn cỡ mẫu là 80 bệnh nhân, tức 40 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

Như vậy, cỡ mẫu cần để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của kháng đông citrate so với heparin, chúng tôi chọn cỡ mẫu là 80 bệnh nhân, tối thiểu 40 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

2.5. ĐỊNH NGHĨA BIẾN SỐ

- Hiệu quả của kháng đông được đánh giá thông qua đời sống quả lọc²⁹. Đời sống quả lọc được định nghĩa là thời gian dòng máu chảy bên trong hệ thống lọc máu từ khi bắt đầu lọc máu cho đến khi kết thúc mỗi chu trình lọc máu⁷⁶.
- Tính an toàn của kháng đông được đánh giá thông qua tỉ lệ của các biến cố ngoại ý gây ra bởi kháng đông²⁹.
- Đông quả lọc hay tắc quả lọc²⁷: khi một trong ba tiêu chuẩn 1) Áp lực xuyên màng (TMP) > 300 mmHg; 2) Áp lực trước quả lọc > 250 mmHg hoặc chênh áp giữa áp lực trước quả lọc và áp lực trả máu về (ΔP Filter) > 200

mmHg; (3) Máy lọc máu báo động tắc quả lọc và bơm máu không thể tiếp tục hoạt động do dòng máu bị tắc nghẽn.

- Đông hoặc tắc quả lọc sớm^{77,78}: Khi quả lọc bị đông trước 24 giờ.
- Hạ kali máu liên quan LMLT: khi nồng độ kali máu $< 3,5$ mmol/L xảy ra trong quá trình LMLT
- Hạ magiê máu liên quan LMLT: khi nồng độ magiê máu $< 0,85$ mmol/L xảy ra trong quá trình LMLT
- Xuất huyết liên quan LMLT: bao gồm xuất huyết các vị trí như chân catheter lọc máu, niêm mạc mũi miệng, nội khí quản, não, tiêu hóa, tiết niệu, vết mổ...xảy ra trong quá trình LMLT.
- Toan chuyển hóa: pH máu $< 7,35$.
- Toan chuyển hóa nặng khi pH máu $< 7,2$.
- Kiềm chuyển hóa: pH máu $> 7,45$.
- Kiềm chuyển hóa nặng khi pH máu $< 7,55$.
- Tích lũy citrate: Tỷ lệ nồng độ canxi toàn phần/nồng độ $\text{Ca}^{2+} > 2,5$ kèm hạ ion canxi máu ($< 0,9$ mmol/L) và toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion tiến triển nặng (pH $< 7,2$ hoặc BE < -10 mmol/L mà không giải thích được bằng nguyên nhân khác như toan lactic hoặc nhiễm toan ceton)^{32,79}.
- Hạ canxi máu: $[\text{Ca}^{2+}] < 0,9$ mmol/L
- Tăng canxi máu: $[\text{Ca}^{2+}] > 1,3$ mmol/L
- Hạ canxi sau màng: $[\text{Ca}^{2+}] < 0,25$ mmol/L
- Tăng canxi sau màng: $[\text{Ca}^{2+}] > 0,5$ mmol/L
- Phương thức LMLT⁸⁰: CVVH, CVVHD, CVVHDF
 - o CVVH: siêu lọc máu tĩnh mạch tĩnh mạch liên tục.
 - o CVVHD: thẩm tách máu tĩnh mạch tĩnh mạch liên tục.
 - o CVVHDF: siêu lọc kết hợp thẩm tách máu tĩnh mạch tĩnh mạch liên tục.
- Lưu lượng máu⁸¹: lưu lượng máu lấy ra khỏi bệnh nhân qua catheter lọc máu (ml/phút)⁸².

- Liều LMLT⁸³: được tính theo tổng thể tích dịch thải trên cân nặng bệnh nhân (ml/kg/giờ).
- Dịch thải¹¹: được tính bằng tổng của dịch bù trước bom, dịch thẩm tách, dịch thay thế, dịch lấy ra khỏi bệnh nhân (ml/kg/giờ).
- Tổn thương thận cấp (TTTC): được chẩn đoán theo tiêu chuẩn KDIGO 2012⁸. TTTC được xác định khi có bất cứ tình trạng nào sau đây:
 - o Tăng nồng độ tuyệt đối creatinin máu $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$) trong 48 giờ hoặc tăng nồng độ creatinin máu $\geq 1,5$ lần nồng độ cơ bản được xác định hoặc nghi ngờ xảy ra trong 7 ngày trước hoặc
 - o Thể tích nước tiểu $< 0,5$ ml/kg/giờ trong > 6 giờ.
- Giai đoạn tổn thương thận cấp: dựa trên tiêu chuẩn KDIGO 2012⁸, được trình bày trong bảng sau:

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân độ AKI theo KDIGO⁸

Giai đoạn	Creatinin huyết thanh	Thể tích nước tiểu
KDIGO 1	Tăng $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$), hoặc gấp 1,5-1.9 lần so với giá trị nền	$< 0,5$ ml/kg/giờ trong 6-12 giờ
KDIGO 2	Tăng gấp 2,0-2,9 lần so với giá trị nền	$< 0,5$ ml/kg/giờ trong ≥ 12 giờ
KDIGO 3	Tăng gấp ≥ 3 lần so với giá trị nền hoặc crea ≥ 4 mg/dL ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) hoặc điều trị thay thế thận hoặc bệnh nhân < 18 tuổi có giảm eGFR < 35 ml/ph/1.73m ² da	$< 0,3$ ml/kg/giờ trong 24 giờ hoặc vô niệu trong 12 giờ

- Hồi phục chức năng thận⁸⁴: bệnh nhân sống, cải thiện chức năng thận với với thể tích nước tiểu $> 0,5$ ml/kg/giờ và không cần điều trị thay thế thận trên 72 giờ.
- Nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn: dựa theo tiêu chuẩn sepsis-3⁸⁵.
 - o Nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa là tình trạng rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn huyết được xác định khi xác

định hoặc nghi ngờ tình trạng nhiễm khuẩn và có bằng chứng suy đa cơ quan đánh giá qua điểm SOFA ≥ 2 tăng so với điểm SOFA nền.

- Sốc nhiễm khuẩn: là tình trạng nhiễm khuẩn huyết mà mặc dù đã hồi sức dịch đủ cần phải sử dụng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình ≥ 65 mmHg và nồng độ lactate máu > 2 mmol/L.
- Hội chứng suy hô hấp cấp nguy kịch (ARDS): được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn Berlin 2012⁸⁶ theo bảng sau:

Bảng 2.4. Định nghĩa ARDS của hội nghị Berlin 2012⁸⁶

Đặc điểm	Tiêu chuẩn
Khởi phát	Trong vòng 1 tuần sau khi có tổn thương LS hoặc có triệu chứng HH mới hoặc diễn tiến nặng hơn
Hình ảnh	Mờ 2 phế trường – không giải thích được bằng tràn dịch, xẹp phổi hoặc khối u (cả trên X quang hoặc CT)
Nguyên nhân	Suy HH không giải thích được bằng suy tim hoặc quá tải dịch Cần có thêm đánh giá khách quan (vd: siêu âm tim) để loại trừ phù phổi thủy tĩnh nếu không có yếu tố nguy cơ nào hiện diện
Mức độ oxy hóa	
Nhẹ	$200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ với PEEP hoặc CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Trung bình	$100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ với PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Nặng	$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ với PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

2.6. PHƯƠNG PHÁP, CÔNG CỤ THU THẬP SỐ LIỆU

Số liệu nghiên cứu được thu thập bằng bệnh án nghiên cứu và được nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.0. Các số liệu được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án, trong bảng theo dõi bệnh nhân và trong phiếu theo dõi lọc máu đính kèm trong hồ sơ bệnh án. Các số liệu nghiên cứu được thu thập trong quá trình bệnh nhân thực hiện kỹ thuật LMLT theo phác đồ của khoa và theo sự điều chỉnh của bác sĩ điều trị.

2.7. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân người lớn nhập khoa Hồi sức tích cực được chẩn đoán tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO 2012 sẽ được đánh giá có hoặc không chỉ định lọc máu liên tục và lựa chọn phương pháp LMLT theo phác đồ điều trị của khoa. Phương pháp kháng đông và các cài đặt được bác sĩ điều trị điều chỉnh phù hợp với từng bệnh nhân theo phác đồ lọc máu liên tục của Khoa và Bệnh viện.

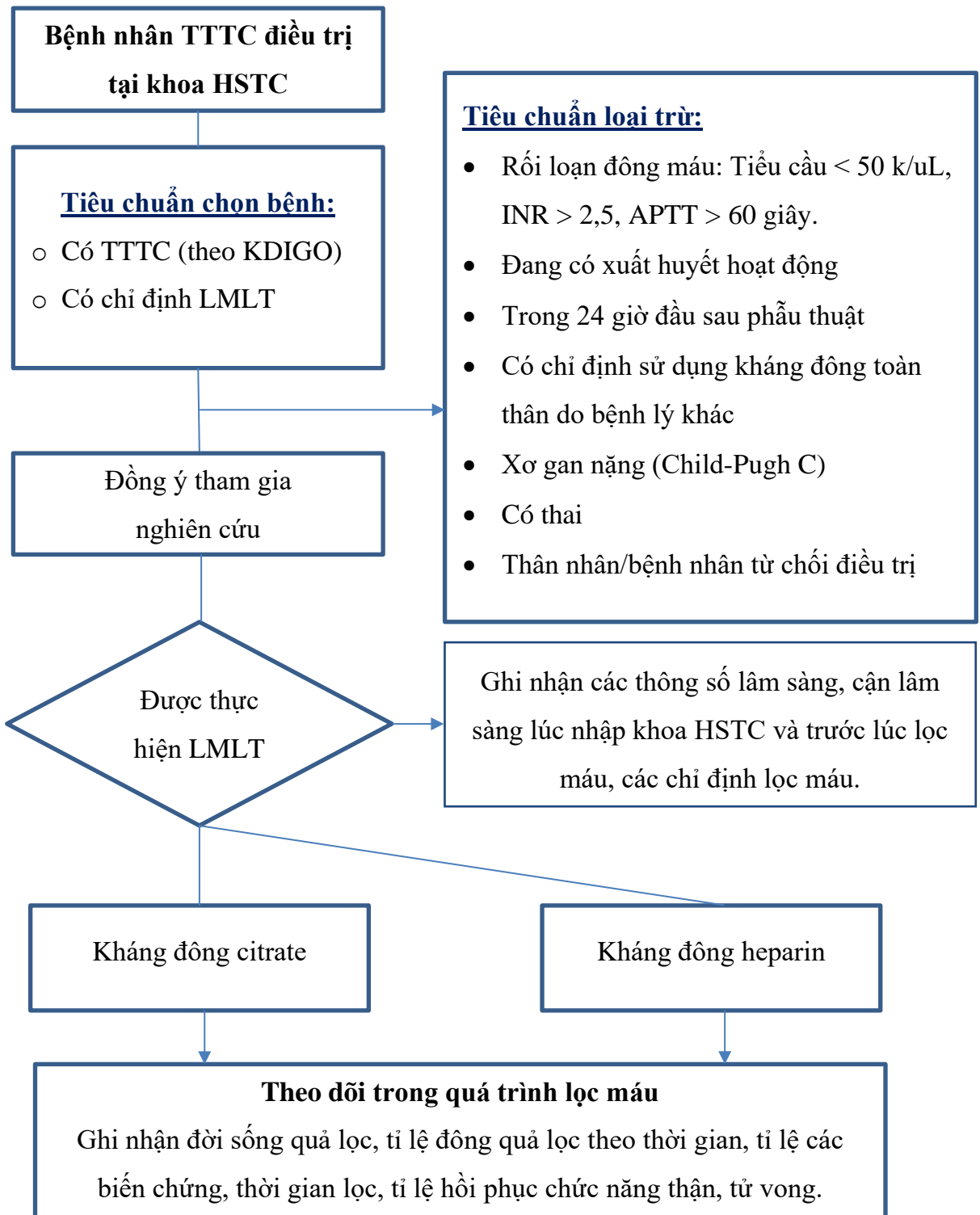
Các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có các tiêu chuẩn loại trừ, đồng thời đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Các thông số về đặc điểm chung của dân số nghiên cứu như tuổi, giới, chẩn đoán, nhóm bệnh lý nội khoa/ngoại khoa, mức độ nặng của bệnh theo thang điểm APACHE II và SOFA, mức độ nặng của TTTC theo KDIGO sẽ được ghi nhận trong 24 giờ đầu nhập khoa HSTC.

Ở thời điểm bắt đầu LMLT, các thông số về thể tích dịch tích lũy, các thông số cận lâm sàng BUN, creatinin máu, điện giải (nồng độ kali máu, nồng độ natri máu, pH máu, HCO_3^- máu, kiềm dư máu, chỉ số oxy hóa máu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), dung tích hồng cầu, số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (PT), INR, thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần (aPTT), nồng độ fibrinogen máu được ghi nhận. Sau khi bắt đầu LMLT, các thông số về cài đặt lọc máu như phương thức lọc máu, lưu lượng máu (Q_b), liều lọc máu được ghi nhận.

Bệnh nhân sẽ được theo dõi trong suốt quá trình lọc máu và ghi nhận số lượt LMLT được thực hiện, đời sống quả lọc theo từng lượt LMLT, tỉ lệ đông quả lọc theo thời gian, biến chứng liên quan LMLT như đông quả lọc, xuất huyết, rối loạn

điện giải, rối loạn toan kiềm. Đối với nhóm kháng đông citrate ghi nhận tỉ lệ rối loạn canxi máu, tỉ lệ tích lũy citrate. Các bệnh nhân được tiếp tục theo dõi đến khi ra khỏi khoa HSTC và đến khi xuất viện.



Sơ đồ 2.6. Sơ đồ nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được thực hiện lọc máu liên tục bằng máy lọc máu Prismaflex (Baxter, Hoa Kỳ), sử dụng bộ quả lọc M100 (Baxter, Hoa Kỳ) bao gồm hệ thống dây lọc và quả lọc M100 được cấu tạo bởi các sợi rỗng AN69 HF với chất liệu là Acrylonitrile và sodium methallyl sulfonate, diện tích màng lọc 0,9 m², thể tích chứa đựng trong bộ quả lọc khoảng 152 ml (+/- 10%), vận tốc máu cho phép tối thiểu là 75 ml/phút, dành cho bệnh nhân có cân nặng tối thiểu là 30kg.

Máu sẽ được lấy ra và trả lại cơ thể bệnh nhân thông qua catheter lọc máu 2 nòng được đặt dưới hướng dẫn siêu âm theo quy trình vô khuẩn. Vị trí đặt catheter được ưu tiên theo thứ tự là tĩnh mạch đùi phải, tĩnh mạch cánh trong phải và tĩnh mạch đùi trái.

Dịch bù trước bơm, dịch thẩm tách và dịch thay thế tùy thuộc vào phương pháp kháng đông. Bệnh nhân sử dụng kháng đông heparin sẽ sử dụng dịch thẩm tách và dịch thay thế là túi dịch Prismosol B0 (Baxter, Hoa Kỳ). Bệnh nhân sử dụng kháng đông citrate sẽ sử dụng dung dịch có chứa citrate (Prismocitrate) và dịch thẩm tách không có canxi (Prismocal). Thành phần các loại dịch được trình bày chi tiết trong phần phác đồ kháng đông citrate và kháng đông heparin.

Các bệnh nhân được chỉ định khởi đầu lọc máu liên tục khi có một trong các tiêu chuẩn tuyệt đối hoặc cân nhắc lọc máu liên tục khi có một hay nhiều hơn các tiêu chuẩn tương đối theo phác đồ điều trị của khoa Hồi sức cấp cứu và theo nhận định của bác sĩ lâm sàng. Các thông số lọc máu bao gồm phương thức lọc, liều lọc, các thông số cài đặt sẽ được điều chỉnh thích hợp tùy thuộc vào tình trạng cụ thể của từng bệnh nhân.

2.7.1. Chỉ định khởi đầu lọc máu liên tục

Các chỉ định tuyệt đối lọc máu liên tục bao gồm:

- 1) Triệu chứng tăng urê huyết (như viêm màng ngoài tim, bệnh não urê huyết cao...).
- 2) Quá tải dịch gây phù phổi cấp mà không đáp ứng với thuốc lợi tiểu.
- 3) Tăng kali máu nặng (nồng độ kali máu > 6,5 mmol/L hoặc có bất thường trên điện tâm đồ)

- 4) Toan chuyển hoá nặng (pH <7,2) và không cải thiện với điều trị nội khoa.
- 5) Quá liều thuốc hoặc ngộ độc đe dọa tính mạng một số chất có thể loại bỏ bằng lọc máu

Các chỉ định tương đối nhằm mục tiêu hỗ trợ thận và các cơ quan khác ngoài thận, tùy thuộc vào đánh giá của bác sĩ lâm sàng đối với từng trường hợp bệnh nhân cụ thể, bao gồm:

- 1) Quá tải dịch tiến triển hoặc xảy ra biến chứng do quá tải dịch
- 2) Chức năng thận giảm nặng (KDIGO 3).
- 3) Rối loạn chuyển hóa kéo dài hoặc tiến triển nặng
- 4) Những biến chứng kéo dài hoặc nặng lên liên quan đến tăng urê huyết
- 5) Hội chứng ly giải cơ hoặc chấn thương dập nát.
- 6) Tăng thân nhiệt kháng trị
- 7) Tăng canxi máu nặng không đáp ứng điều trị nội khoa

Các bệnh nhân có chỉ định lọc máu liên tục sẽ được ưu tiên lựa chọn phương pháp lọc máu liên tục nếu có một trong các tiêu chuẩn sau:

- 1) Rối loạn huyết động
- 2) Phù não
- 3) Cần hỗ trợ chức năng đa cơ quan

2.7.2. Lựa chọn phương pháp kháng đông trong LMLT

Các bệnh nhân TTTC có chỉ định LMLT sẽ không sử dụng kháng đông trong quá trình LMLT nếu có một trong các tiêu chuẩn sau:

- 1) Rối loạn đông máu (Tiểu cầu < 50 k/uL, INR > 2,5, APTT > 60 giây).
- 2) Đang có xuất huyết hoạt động.
- 3) Trong 24 giờ đầu sau phẫu thuật.
- 4) Xơ gan nặng (Child-Pugh C)
- 5) Có chỉ định sử dụng kháng đông toàn thân do bệnh lý khác

Nếu bệnh nhân không có chống chỉ định kháng đông, phương pháp kháng đông citrate sẽ được sử dụng nếu các bệnh nhân đồng ý thực hiện lọc máu với kháng đông citrate và không có chống chỉ định với citrate bao gồm:

- 1) Suy gan cấp nặng (bilirubin máu > 5 mg/dL, INR > 2.5, có bệnh não gan).
- 2) Huyết động chưa kiểm soát (HATB < 65 mmHg) hoặc suy tuần hoàn nặng phải duy trì thuốc vận mạch liều cao (tổng liều thuốc vận mạch tương đương noradrenalin >1 mcg/kg/phút).

Những bệnh nhân có chống chỉ định với kháng đông citrate hoặc không đồng ý lọc máu với kháng đông citrate sẽ sử dụng kháng đông heparin.

2.7.3. Quy trình LMLT sử dụng kháng đông citrate

Bệnh nhân được thực hiện LMLT bằng máy Prismaflex (Baxter, Hoa Kỳ) có tích hợp kháng đông citrate. Bộ lọc được sử dụng là bộ lọc M100 (Baxter, Hoa Kỳ).

Bộ quả lọc và dây dẫn được môi dịch (priming) và đuổi khí theo quy trình. Dung dịch được sử dụng để môi là dịch tinh thể (natrichloride 0,9% hoặc ringer lactate hoặc ringer fundin) và không pha với heparin.

Dịch kháng đông citrate được sử dụng là dung dịch Prismocitrate 10/2 hoặc 18/0 (Baxter, Hoa Kỳ) thể tích 5 lít. Thành phần dịch Prismocitrate 18/0 bao gồm citrate 18 mmol/L, natri 140 mmol/L, chloride 86 mmol/L. Dịch citrate được kết nối vào cổng trước bơm (Pre-Blood Pump - PBP) của hệ thống LMLT.

Dịch thẩm tách được sử dụng là dịch không có canxi, túi dịch Prismocal B22 (Baxter, Hoa Kỳ), thể tích 5 lít, thành phần bao gồm natri 140 mmol/l; kali 4 mmol/l; glucose 6,1 mmol/l; magiêsi-um 0,75 mmol/l; chloride 120.5 mmol/l; lactate 3 mmol/l và bicarbonate 22 mmol/l.

Dịch thay thế được sử dụng là túi dịch Prismosol B0 (Baxter, Hoa Kỳ), thể tích 5 lít, thành phần bao gồm canxi (Ca^{2+}) 1,75 mmol/l, magiêsi-um 0,5 mmol/l, natri 140 mmol/l, kali 0 mmol/L chloride 109,5 mmol/l, lactate 3 mmol/l, HCO_3^- 32 mmol/l.

Dung dịch canxi được sử dụng để bù cho bệnh nhân là canxi chloride 10% được truyền qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm (CVC) bằng bơm truyền canxi tích hợp đi kèm hệ thống máy lọc máu.

Nồng độ Ca^{2+} được đo bằng máy khí máu động mạch RapidPoint 500, Siemens, Đức tại khoa Hồi sức. Nồng độ Ca^{2+} của bệnh nhân (piCa) được đo qua máu động mạch và nồng độ Ca^{2+} sau màng (PFIca) được đo trong máu lấy qua công sau màng trên hệ thống dây lọc máu. Các xét nghiệm sinh hóa khác bao gồm nồng độ ion Mg^{2+} , nồng độ canxi toàn phần, các thông số chức năng gan thận... được đo bằng hệ thống xét nghiệm tự động hóa Aptio Automation, Siemens, Đức tại khoa sinh hóa.

Trước khi tiến hành LMLT, điện giải đồ của bệnh nhân được kiểm tra. Nếu nồng độ iCa của bệnh nhân $< 1 \text{ mmol/L}$ và/hoặc nồng độ $\text{Mg}^{2+} < 0,8 \text{ mmol/L}$, cần bù 1 gram canxi chlorua và 1,5 gram magiê sulfate trước khi lọc máu với kháng đông citrate.

Liều citrate được định nghĩa là lượng citrate trong một lít máu, đơn vị mmol/l. Liều citrate thường cài đặt ban đầu là 3 mmol/L và điều chỉnh sau đó dựa vào nồng độ Ca^{2+} sau màng (PFIca) và nồng độ Ca^{2+} bệnh nhân (piCa). Để đạt được mục tiêu kháng đông, PFIca cần duy trì trong khoảng 0,25 – 0,5 mmol/L. Khi PFIca thấp hoặc cao hơn khoảng cho phép, có thể tăng hoặc giảm liều citrate mỗi lần 0,3-0,5 mmol/L để duy trì PFIca mục tiêu.

Cài đặt lưu lượng máu (BF), thường trong khoảng 100 – 150 ml/ph, tùy theo cân nặng bệnh nhân. Lưu lượng dịch citrate sẽ được tính toán theo lưu lượng máu và nồng độ citrate có trong dung dịch citrate để đạt được liều citrate mong muốn. Do đó, tổng lượng citrate đưa vào hệ thống (citrate load) sẽ phụ thuộc vào lưu lượng dòng máu (BP) và liều citrate mong muốn. Lưu lượng máu càng lớn, liều citrate càng cao thì tổng lượng citrate nhập sẽ càng cao.

$$D_{\text{Cit}} = Q_{\text{PBP}} \times [\text{Cit}] / Q_{\text{b}}$$

Trong đó,

D_{Cit} là liều citrate (mmol/l)

Q_{PBP} là lưu lượng dịch citrate (ml/giờ),

[Cit] là nồng độ citrate trong dung dịch citrate (mmol/l)

Q_b là lưu lượng máu (ml/giờ)

Lượng canxi truyền bù lại cho bệnh nhân được cài đặt ban đầu là khoảng 100% lượng canxi ước tính mất theo phức hợp canxi-citrate bị loại bỏ qua dịch thải (1,7 mmol canxi cho mỗi lít dịch thải) và truyền bằng bơm tiêm điện tích hợp trên máy lọc máu và kết nối với đường truyền tĩnh mạch trung tâm của bệnh nhân. Sau đó, căn cứ theo nồng độ canxi trong máu bệnh nhân (piCa) để điều chỉnh tỉ lệ bù canxi, thường trong khoảng 60 – 140% để duy trì piCa mục tiêu 1 – 1,2 mmol/L. Nếu piCa thấp hơn hoặc cao hơn mục tiêu, điều chỉnh tốc độ bù mỗi lần 5-10% và kiểm tra piCa sau 60 phút. Nếu piCa thấp <0,8 mmol/L, cần bù nhanh 1 gram canxi chlorua qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm và tăng tỉ lệ bù canxi lên 10%, kiểm tra các nguyên nhân gây hạ canxi máu, nhất là cần phải loại trừ có hay không tình trạng tích lũy citrate.

Dịch cần loại bỏ (UF) được cài đặt tùy theo có hay không tình trạng quá tải dịch của bệnh nhân, mục tiêu quản lý dịch và cân bằng dịch của bệnh nhân.

Dịch thay thế (Q_s) phải được bù sau màng (post-filter). Dịch thay thế có thể sử dụng các dịch lọc có hoặc không có canxi và cần nhập nồng độ canxi trong dịch thay thế vào máy để tính toán chính xác tổng lượng canxi bù.

Lưu lượng dịch thẩm tách (Q_d) và lưu lượng dịch thay thế (Q_s) được cài đặt để đạt được liều lọc máu theo mục tiêu loại bỏ các chất tan.

Liều lọc máu được tính bằng tổng lưu lượng dịch thải trên cân nặng bệnh nhân mỗi giờ (ml/kg/giờ). Tổng lưu lượng dịch thải bằng tổng lượng dịch bù trước bơm (PBP), dịch thẩm tách (Q_d), dịch thay thế (Q_s) và dịch loại bỏ khỏi bệnh nhân. Bởi vì lưu lượng dịch PBP là lưu lượng dịch citrate được tính toán để duy trì liều citrate mong muốn, do đó cần điều chỉnh Q_s , Q_d để liều lọc máu trong khoảng 25-35 ml/kg/giờ. Nếu bệnh nhân có tình trạng tăng dị hóa đạm như toan máu nặng, ly giải cơ, nhiễm khuẩn huyết, viêm tụy cấp..., liều lọc máu có thể tăng hơn 35 ml/kg/giờ theo nhu cầu điều chỉnh các rối loạn nội môi và loại bỏ các chất tan.

Phác đồ kháng đông citrate

Máy: Prismaflex (Baxter, Hoa Kỳ) có tích hợp kháng đông citrate.

Bộ lọc: M100 (Baxter, Hoa Kỳ).

Bộ quả lọc và dây dẫn được môi dịch (priming) và đui khí theo quy trình. Dung dịch được sử dụng để môi là dịch natri chloride 0,9% hoặc ringer lactate hoặc ringer fundin và không pha với heparin.

Phương thức: CVVH, CVVHD hoặc CVVHDF, pha loãng sau màng

Dịch lọc:

- Dịch bù trước bơm (PBP): Prismocitrate 10/2 hoặc 18/0
- Dịch thẩm tách: Prismocal B22
- Dịch thay thế: Prismocal B22 hoặc PrismaSol

Canxi bù: Canxi chloride 10% truyền qua catheter tĩnh mạch trung tâm bằng bơm canxi tích hợp trên máy Prismaflex.

Kháng đông:

- Liều citrate: 3 mmol/L (2 – 4 mmol/L)
- Tỷ lệ bù canxi: 100% (60% - 140%)

Cài đặt ban đầu:

Bảng 2.5. Cài đặt lưu lượng máu (Qb) theo cân nặng bệnh nhân

Cân nặng (kg)	Lưu lượng máu (Qb) (ml/phút)
< 50	100
50-60	110
60-70	120
70-80	130
80-100	140
> 100	150

- Lưu lượng máu (Qb): 100 – 150 mL/phút
- Lưu lượng dịch bù trước bơm (PBP): 1000 – 2500 ml/giờ (1) (máy tự động cài đặt theo liều citrate)

- Lưu lượng dịch thẩm tách (Qd): 0 – 2500 mL/giờ (2)
- Lưu lượng dịch thay thế (Qs): 0 – 2500 mL/giờ (3)
- Thể tích dịch loại bỏ khỏi bệnh nhân: 0 – 500 mL/giờ (4)
- Liều điều trị (dose) = (1) + (2) + (3) + (4) = 25 – 35 mL/kg/giờ

Theo dõi

- Xét nghiệm nồng độ canxi ion hóa của bệnh nhân (piCa) và nồng độ canxi ion hóa sau màng (PFiCa) 60 phút sau khi bắt đầu LMLT và sau đó mỗi 6 giờ bằng máy phân tích khí máu động mạch.
- Xét nghiệm pH máu mỗi 6 giờ bằng máy phân tích khí máu động mạch.
- Xét nghiệm nồng độ canxi máu toàn phần ($[Ca_{TP}]$) mỗi 12-24 giờ, tính tỉ lệ Ca toàn phần/Ca ion hóa ($[Ca_{TP}]/[iCa]$) và đánh giá thông số này:
 - $[Ca_{TP}]/[iCa] \leq 2$: bình thường
 - $[Ca_{TP}]/[iCa] > 2.5$: nghi ngờ có sự tích tụ phức hợp canxi-citrate.

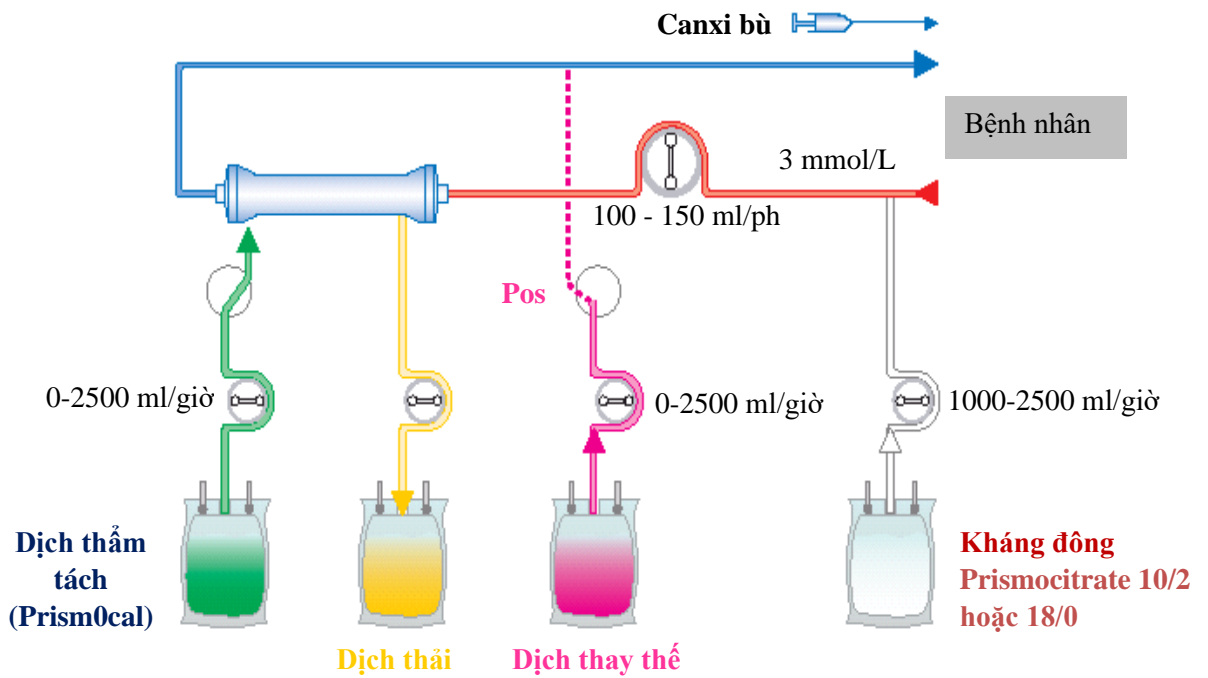
Mục tiêu: Nồng độ canxi máu (piCa): 1.0 – 1.2 mmol/L
 Nồng độ canxi sau quả lọc (PFiCa): 0.25 – 0.5 mmol/L

Điều chỉnh liều Prismocitrate và canxi chloride 10% bù theo mục tiêu:

Bảng 2.6. Chính liều citrate và tốc độ bù canxi theo nồng độ piCa và PFiCa

	PFiCa > 0,5	PF iCa 0,25 – 0,5	PF iCa < 0,25
piCa <1	Tăng liều citrate 0,5 mmol/L Tăng canxi bù 10%	Tăng canxi bù 5%	Giảm liều citrate 0,5 mmol/L Tăng canxi bù 5%
piCa 1-1,2	Tăng liều citrate 0,5 mmol/L	KHÔNG THAY ĐỔI	Giảm liều citrate 0,5 mmol/L
piCa >1,2	Tăng liều citrate 0,5 mmol/L Giảm canxi bù 5%	Giảm canxi bù 5%	Giảm liều citrate 0,5 mmol/L Giảm canxi bù 10%

Xét nghiệm lại nồng độ piCa và PFiCa 60 phút sau khi điều chỉnh thông số liều citrate hoặc liều canxi bù.



Sơ đồ 2.7. Cài đặt kháng đông citrate trong LMLT

2.7.4. Quy trình LMLT sử dụng kháng đông heparin

Máy: Prismaflex (Baxter, Hoa Kỳ).

Bộ lọc: M100 (Baxter, Hoa Kỳ).

Bộ quả lọc và dây dẫn được môi dịch (priming) và đuổi khí theo quy trình. Dung dịch được sử dụng để môi là natrichloride 0,9% hoặc Ringer lactate hoặc Ringer fundin. Heparin 5000 UI được pha vào mỗi 1000ml dịch. Lần priming cuối cùng không pha heparin.

Phương thức: CVVHD hoặc CVVHDF hoặc CVVH, pha loãng sau màng

Dịch lọc:

- Dịch bù trước bơm (PBP): Primasol
- Dịch thấm tách: Primasol
- Dịch thay thế: Primasol

Cài đặt ban đầu:

- Lưu lượng máu (Q_b): 150 – 200 mL/phút
- Lưu lượng dịch bù trước bơm (PBP): 0 – 1000 ml/giờ (1)
- Lưu lượng dịch thấm tách (Q_d): 0 – 2500 mL/giờ (2)

- Lưu lượng dịch thay thế (Qs): 0 – 2500 mL/giờ (3)
- Thể tích dịch loại bỏ khỏi bệnh nhân: 0 – 500 mL/giờ (4)
- Liều điều trị (dose) = (1) + (2) + (3) + (4) = 25 – 35 mL/kg/giờ x cân nặng

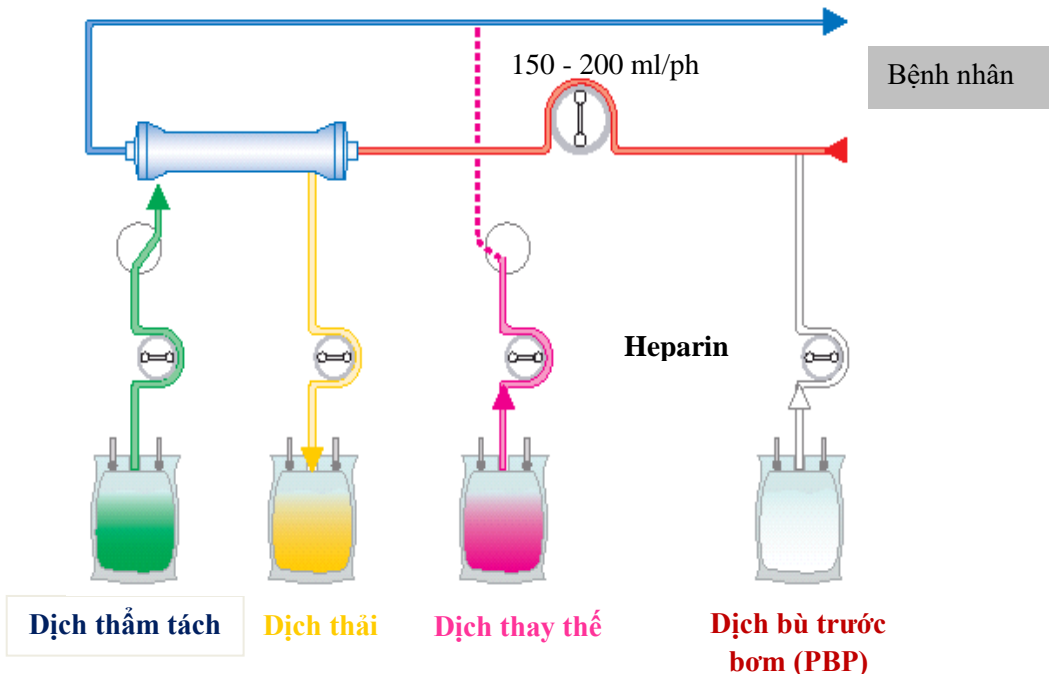
Kháng đông heparin:

- Liều nạp: 10-30 UI/kg cân nặng trước khi tiến hành lọc máu
- Liều duy trì: khởi đầu 5-10 UI/kg/giờ, điều chỉnh theo aPTT theo bảng

Theo dõi: aPTT/ACT mỗi 6 giờ

Bảng 2.7. Điều chỉnh liều kháng đông heparin theo ACT và aPTT

ACT	aPTT	Bolus	Ngưng	Liều (đv/giờ)
< 140 giây	< 35 giây	2000 đv	-	↑ 200
140-179 giây	35-50 giây	1000 đv	-	↑ 100
180-200 giây	51-60 giây	-	-	-
201-240 giây	61-75 giây	-	-	↓ 100
> 240 giây	> 75 giây	-	60 phút	↓ 200



Sơ đồ 2.8. Cài đặt kháng đông heparin trong LMLT

2.7.5. Chỉ định thay quả lọc

Quả lọc được thay khi quả lọc bị đông hoặc hệ thống dây lọc bị đông. Quả lọc bị đông được xác định khi một trong các tiêu chuẩn sau: 1) Áp lực xuyên màng (TMP) > 300 mmHg; 2) Áp lực trước quả lọc > 250 mmHg hoặc chênh áp giữa áp lực trước quả lọc và áp lực trả máu về (ΔP Filter) > 200 mmHg; (3) Máy lọc máu báo động tắc quả lọc và bơm máu không thể tiếp tục hoạt động do dòng máu bị tắc nghẽn. Hệ thống dây lọc bị đông khi quan sát thấy cục máu đông gây tắc dây lọc và bơm máu không thể tiếp tục hoạt động do dòng máu bị tắc nghẽn.

2.7.6. Chỉ định ngừng lọc máu liên tục

Bệnh nhân được ngừng lọc máu liên tục khi (1) Chức năng thận cải thiện (thể tích nước tiểu > 500ml trong 2 ngày liên tiếp mà không sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc > 1500ml khi sử dụng thuốc lợi tiểu và chỉ số urê, creatinin máu không tăng thêm, tình trạng chuyển hóa hoặc điện giải ổn định) hoặc khi (2) huyết động ổn định (> 24 giờ không sử dụng thuốc vận mạch) có thể chuyển qua lọc máu ngắt quãng (IHD) hoặc siêu lọc chậm kéo dài (SLED) hoặc (3) Chỉ định lọc máu liên tục đã được giải quyết.

2.8. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

Các biến số được phân tích bằng phần mềm Stata 14.0 (StataCorp LLC, Hoa Kỳ). Các biến danh định hay thứ tự được trình bày với số ca và tỉ lệ %. Các biến liên tục được trình bày với trung bình \pm độ lệch chuẩn nếu phân phối chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị 25% ; 75%) nếu không phân phối chuẩn. Phép kiểm Kolmogorov-Smirnov và Skewness-kurtosis được sử dụng để kiểm định mô hình phân phối của các biến số liên tục. Các tỉ lệ được so sánh bằng phép kiểm Chi-square hoặc phép kiểm chính xác Fisher. Giá trị trung bình của hai nhóm được so sánh bằng phép kiểm Student hoặc Mann-Whitney U. Biểu đồ nguy cơ sống còn theo thời gian Kaplan-Meier với phép kiểm log-rank được sử dụng để so sánh đời sống quả lọc và tỉ lệ đông quả lọc theo thời gian giữa hai nhóm kháng đông citrate với kháng đông heparin. Phương pháp hồi quy nguy cơ theo tỉ lệ Cox cũng được sử

dụng để đánh giá tác động của kháng đông citrate và các yếu tố khác như liều lọc, phương thức lọc đối với nguy cơ đông quả lọc sớm. Khác phép kiểm được xem là có ý nghĩa thống kê nếu chỉ số $p < 0,05$.

2.9. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo Đức trong Nghiên cứu Y Sinh học của Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh ngày theo quyết định số 149/ĐHYD-HĐ ngày 13/05/2016, với mã số nghiên cứu 16109-ĐHYD, tên nghiên cứu “Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông citrate trong lọc máu liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp tại khoa Hồi sức tích cực”. Nghiên cứu cũng được thông qua bởi Hội đồng Y Đức và Trung Tâm Đào Tạo và Chi Đạo Tuyến của bệnh viện Chợ Rẫy.

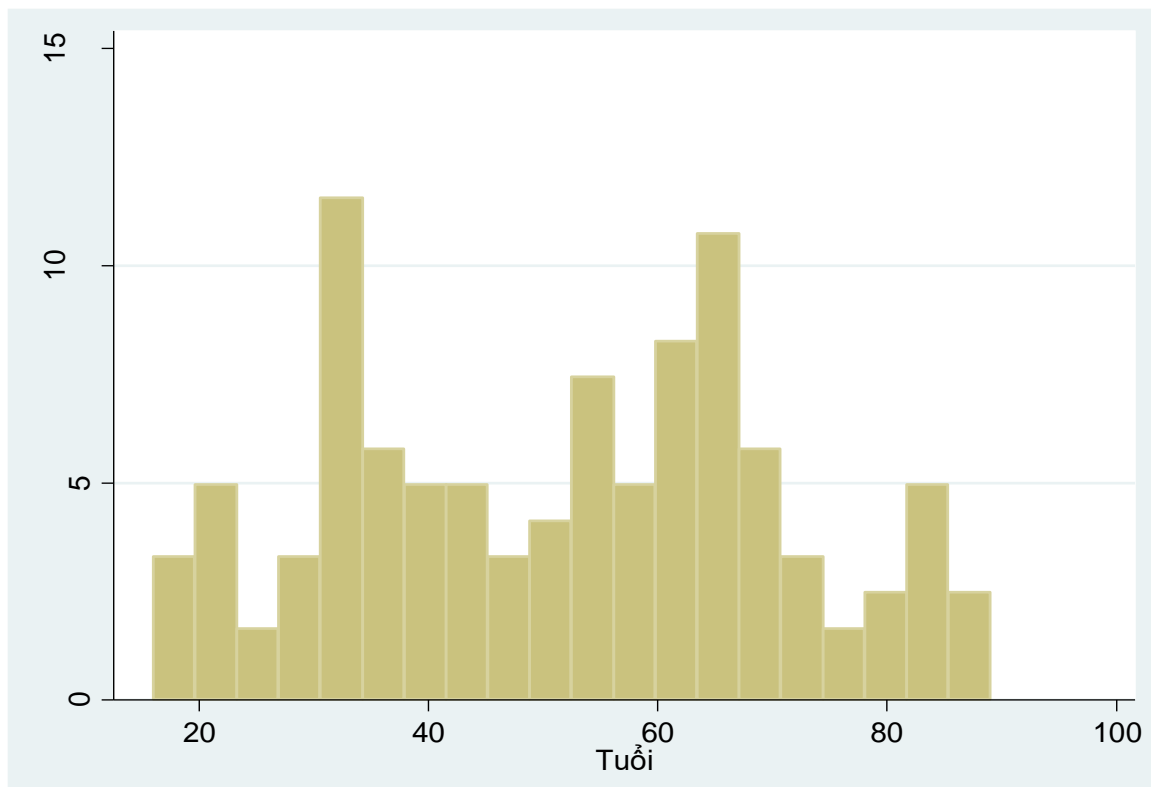
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 121 bệnh nhân với 210 lượt LMLT được khảo sát. Trong đó, có 42 bệnh nhân sử dụng kháng đông citrate với 63 lượt LMLT và 79 bệnh nhân sử dụng kháng đông heparin với 147 lượt LMLT.

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN TTTC ĐƯỢC LMLT TẠI KHOA HSTC

3.1.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

3.1.1.1. Tuổi và giới

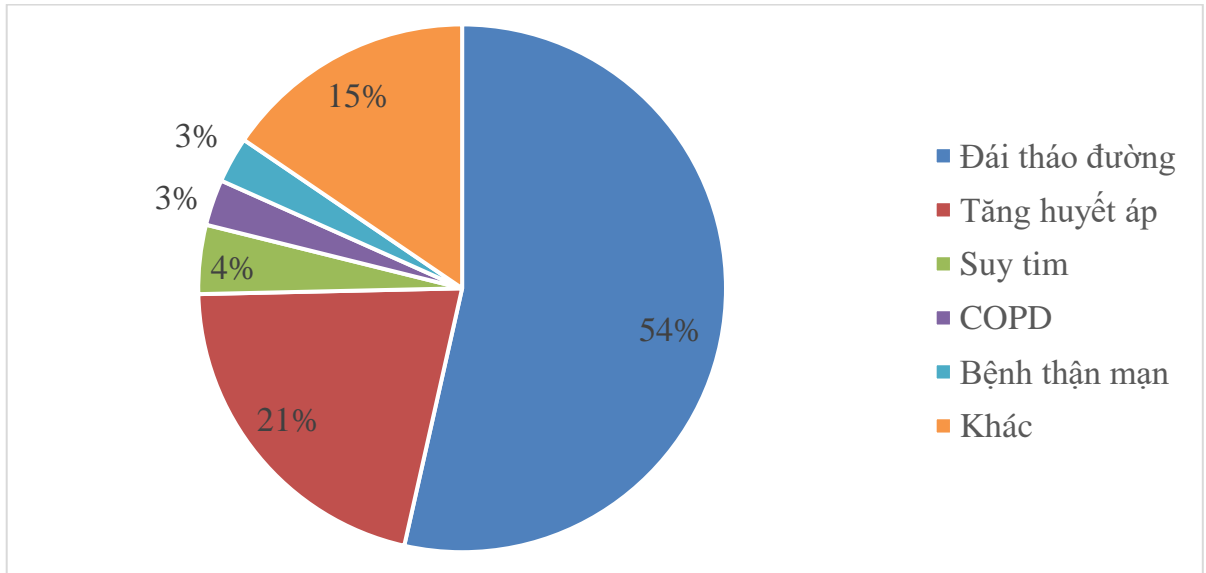


Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của dân số nghiên cứu

Nhận xét: Tuổi trung vị của dân số nghiên cứu là 54 (35 ; 66) tuổi. Trong đó, bệnh nhân dưới 40 tuổi, từ 40 đến 60 tuổi và trên 60 tuổi chiếm tỉ lệ lần lượt là 33,0%, 27,3% và 39,7%.

Trong 121 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 67 bệnh nhân nam, chiếm tỉ lệ 55,4%; 54 bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ 44,6%.

3.1.1.2. Bệnh nền mạn tính



Biểu đồ 3.2. Phân bố tỉ lệ các bệnh nền mạn tính của dân số nghiên cứu

Nhận xét: Trong 121 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 71 bệnh nhân có bệnh nền mạn tính, chiếm tỉ lệ 58,7%. Trong đó, bệnh nền chiếm tỉ lệ cao nhất là đái tháo đường (54%) và tăng huyết áp (21%).

3.1.1.3. Một số tình trạng bệnh lý nổi bật

Bảng 3.8. Tỉ lệ một số tình trạng bệnh lý nổi bật của bệnh nhân LMLT

Đặc điểm	n = 121
Nhóm bệnh (n,%)	
- Nội khoa	96 (79,3%)
- Ngoại khoa	20 (16,6%)
- Chấn thương	03 (4,1%)
Viêm tụy cấp (n,%)	22 (18,2%)
ARDS (n,%)	32 (26,5%)
Sốc nhiễm khuẩn (n,%)	50 (41,3%)
Thở máy (n,%)	101 (83,5%)
Sử dụng thuốc vận mạch (n,%)	85 (70,3%)
Điểm APACHE II	23,4 ± 7,4
Điểm SOFA	10,2 ± 3,8

Nhân xét:

- Trong những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm bệnh lý nội khoa 79,3%, tỉ lệ bệnh nhân ngoại khoa và chấn thương lần lượt là 16,6% và 4,1%. Tỉ lệ bệnh nhân thở máy 83,5%, sử dụng thuốc vận mạch 70,3%. Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn chiếm tỉ lệ 41,3%, bệnh nhân ARDS chiếm 26,5%.
- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có điểm APACHE II trung bình là $23,4 \pm 7,4$ điểm và điểm SOFA trung bình $10,2 \pm 3,8$ điểm.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT

Bảng 3.9. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT

Thông số	n = 121
Điểm SOFA	11,2 ± 3,9
Thời gian điều trị tại khoa HSTC trước LMLT, ngày	1 (1 ; 2)
Cân bằng dịch tích lũy, ml	1550 (920 ; 2675)
TTTC nặng KDIGO 3 (n,%)	65 (53,7)
Creatinin máu, mg/dL	2,3 (1,8 ; 3,0)
BUN, mg/dL	44 (28 ; 60)
Nồng độ kali máu, mmol/L	4,2 (3,5 ; 4,9)
Nồng độ natri máu, mmol/L	136 (133 ; 141)
pH máu	7,35 (7,26 ; 7,41)
HCO₃⁻ máu, mmol/L	17,4 (14,3 ; 21,9)
Lactate máu, mmol/L	3,9 (2,0 ; 6,7)
PaO₂/FiO₂	267 (160 ; 385)

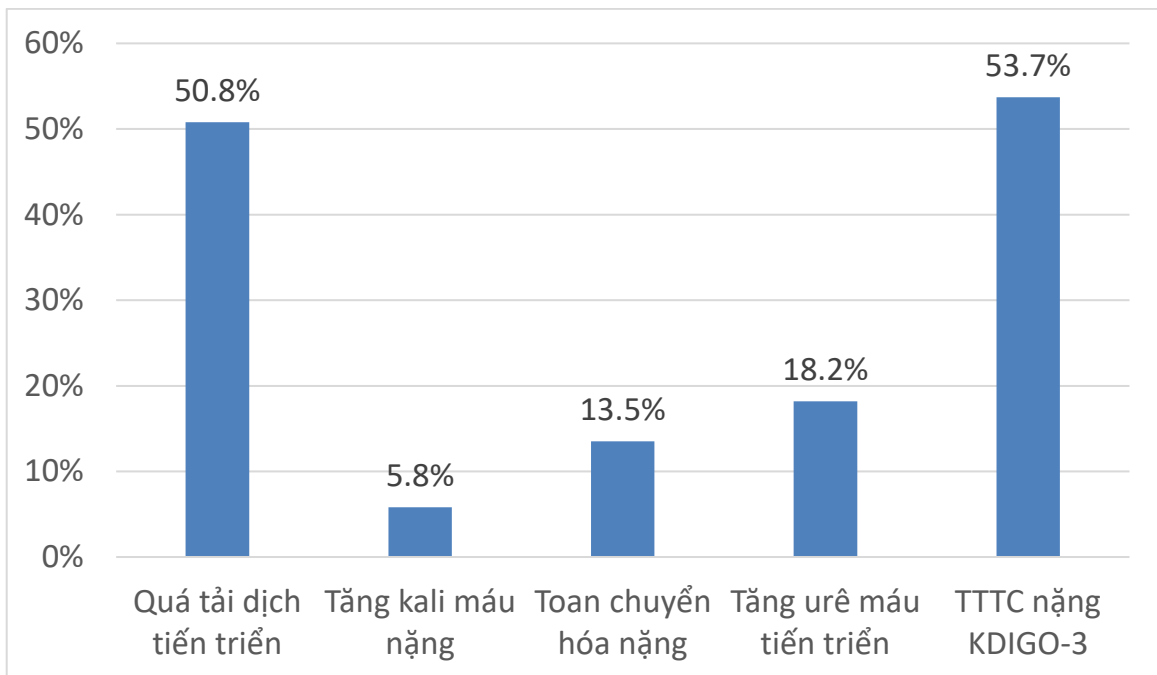
Nhân xét:

- Bệnh nhân được chỉ định LMLT ở thời điểm thường trong ngày thứ 1 sau khi nhập khoa HSTC.
- Thời điểm khởi đầu LMLT có 53,7% các trường hợp TTTC nặng (KDIGO 3), cân bằng dịch tích lũy trung bình +1550 (920 ; 2675) ml, nồng độ

creatinin máu 2,3 (1,8 ; 3,0) mg/dL và BUN 44 (28 ; 60) mg/dL; nồng độ kali máu 4,2 (3,5 ; 4,9) mmol/L với pH máu 7,35 (7,26 ; 7,41) và nồng độ 17,4 (14,3 ; 21,9) mmol/L.

- Tại thời điểm khởi đầu LMLT, nồng độ lactate là 3,9 (2,0 ; 6,7) mmol/L và hầu hết bệnh nhân có tình trạng bệnh nặng với điểm SOFA trung bình $11,2 \pm 3,9$ điểm.

3.1.3. Các chỉ định khởi đầu LMLT



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các chỉ định khởi đầu LMLT ở bệnh nhân TTTC

Nhận xét: Chỉ định khởi đầu lọc máu liên tục nhiều nhất là TTTC nặng (giai đoạn KDIGO 3) và quá tải dịch tiến triển. Các chỉ định ít gặp hơn bao gồm tăng urê máu tiến triển, toan chuyển hóa nặng và tăng kali máu nặng.

3.1.4. Các thông số cài đặt LMLT

Bảng 3.10. Các thông số cài đặt trong LMLT

Các thông số LMLT	n = 210 lượt
Phương thức LMLT	
- CVVH	137 (65,2%)
- CVVHD/CVVHDF	73 (34,8%)

Lưu lượng máu (Qb), ml/phút	180 (150 ; 180)
Liều LMLT, ml/kg/giờ	35 (30 ; 40)
Kháng đông	
- Citrate	63 (30,0%)
- Heparin	147 (70,0%)

Nhận xét:

Hầu hết các lượt LMLT sử dụng phương thức CVVH (65,2%). Lưu lượng máu thường trong khoảng 150 – 180 ml/ph và liều LMLT trung bình 35 (30 ; 40) ml/kg/giờ. Có 63 lượt LMLT (30%) sử dụng kháng đông citrate và 147 lượt LMLT (70%) sử dụng kháng đông heparin.

3.1.5. Kết quả lọc máu liên tục

Bảng 3.11. Kết quả lọc máu liên tục

Đặc điểm	Kết quả
Thời gian LMLT, ngày	04 (3 ; 9)
Tổng thời gian điều trị thay thế thận, ngày	05 (3 ; 12)
Thời gian điều trị tại khoa HSTC, ngày	11 (6 ; 20)
Thời gian nằm viện, ngày	18 (9 ; 32)
Tỉ lệ hồi phục chức năng thận tại khoa HSTC, n (%)	40 (70,2)
Tỉ lệ hồi phục chức năng thận đến khi xuất viện, n (%)	47 (87,0)
Tỉ lệ tử vong tại khoa HSTC (n,%)	64 (52,9%)
Tỉ lệ tử vong nằm viện (n,%)	67 (55,4%)

Nhận xét:

- Thời gian LMLT cho mỗi bệnh nhân trung vị là 4 (3 – 8) ngày và thời gian điều trị thay thế thận trung vị là 05 (3 ; 12) ngày.
- Thời gian điều trị trung vị của bệnh TTTC được LMLT tại khoa HSTC và thời gian nằm viện trung vị lần lượt là 11 (6 ; 20) ngày và 18 (9 ; 32) ngày.
- Hồi phục chức năng thận cho đến lúc ra khỏi khoa HSTC là 40/57 trường hợp, chiếm tỉ lệ 70,2% và hồi phục chức năng thận cho đến lúc xuất viện là 47/54 trường hợp, chiếm tỉ lệ 87%.

- Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân tham gia nghiên cứu tại khoa HSTC và tỷ lệ tử vong nằm viện lần lượt là 52,9% và 55,4%.

3.1.6. Kết quả lọc máu liên tục theo phân nhóm KDIGO

Bảng 3.12. Kết quả lọc máu liên tục theo phân nhóm KDIGO

	KDIGO 1-2 (n = 56)	KDIGO 3 (n = 65)	p
Thời gian LMLT, ngày	5 (4 ; 9)	4 (3 ; 7)	0,134*
Tổng thời gian điều trị thay thế thận, ngày	6 (4 ; 12)	5 (3 ; 12)	0,348*
Thời gian điều trị tại khoa HSTC, ngày	12 (7 ; 20)	9 (5 – 24)	0,299*
Thời gian nằm viện, ngày	20 (13 ; 28)	15 (6 ; 36)	0,420*
Tỷ lệ hồi phục chức năng thận tại khoa HSTC	72,4%	67,9%	0,707 [#]
Tỷ lệ hồi phục chức năng thận đến khi xuất viện	92,9%	80,8%	0,186 [#]
Tỷ lệ tử vong tại khoa HSTC	48,2%	56,9%	0,339 [#]
Tỷ lệ tử vong nằm viện	50,0%	60,0%	0,270 [#]

*Phép kiểm Mann-Whitney. [#]Phép kiểm Chi-square

Nhận xét: So sánh thời gian lọc máu liên tục, thời gian nằm viện, tỷ lệ hồi phục chức năng thận, tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm khởi đầu lọc máu liên tục khi TTTC nặng (giai đoạn KDIGO-3) so với giai đoạn KDIGO 1 và 2 cho thấy không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.7. So sánh các đặc điểm của bệnh nhân trong nhóm kháng đông citrate và heparin

3.1.7.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nhóm kháng đông citrate so với kháng đông heparin

Bảng 3.13. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nhóm kháng đông citrate so với heparin

Đặc điểm	Citrate (n = 42)	Heparin (n = 79)	p
Tuổi, năm	50 (36 ; 67)	56 (34 ; 66)	0,900 [#]
Giới nam	24 (57,1%)	43 (54,4%)	0,775
BMI, kg/m ²	21,4 (19,5 ; 24,4)	23,6 (21,1 ; 25,4)	0,067 [#]
Bệnh nền	24 (57,1%)	47 (59,5%)	0,803
Bệnh lý nội khoa	28 (66,7%)	68 (86,1%)	0,012
Viêm tụy cấp	7 (16,7%)	15 (19,0%)	0,753
ARDS	9 (21,4%)	23 (29,1%)	0,363
Sốc nhiễm khuẩn	17 (40,5%)	33 (41,8%)	0,890
Thở máy	37 (88,1%)	64 (81,0%)	0,318
Sử dụng thuốc vận mạch	26 (61,9%)	59 (74,7%)	0,143
Điểm APACHE II	22,7 ± 8,4	23,8 ± 6,9	0,459*
Điểm SOFA	10,0 ± 4,4	10,4 ± 3,5	0,617*

* Kiểm định Student, [#] Kiểm định Man-Whitney

Nhận xét: Hầu hết các đặc điểm chung của dân số nghiên cứu không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhân, ví dụ như tuổi trung vị của bệnh nhân trong nhóm citrate và heparin lần lượt là 50 (36 ; 67) tuổi và 56 (34 ; 66) tuổi, $p = 0,900$; giới nam chiếm tỉ lệ lần lượt là 57,1% và 54,4%, $p = 0,775$; điểm APACHE II trung bình lần lượt là $22,7 \pm 8,4$ và $23,8 \pm 6,9$ với $p = 0,459$; điểm SOFA trung bình là $10,0 \pm 4,4$ và $10,4 \pm 3,5$, $p = 0,617$. Tỉ lệ bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, thở máy và sử dụng thuốc vận mạch tương đương giữa ba nhóm. Tuy nhiên,

tỉ lệ bệnh nhân nội khoa cao hơn ở nhóm kháng đông heparin so với citrate (86,1% so với 66,7%, $p = 0,012$).

3.1.7.2. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT trong nhóm kháng đông citrate so với heparin

Bảng 3.14. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT trong nhóm kháng đông citrate so với heparin

Thông số	Citrate (n = 42)	Heparin (n = 79)	p
Điểm SOFA	11,1 ± 4,4	11,2 ± 3,6	0,791
Thời gian điều trị tại khoa HSTC trước LMLT, ngày	2 (1 ; 2)	1 (1 ; 2)	0,575
Cân bằng dịch tích lũy, ml	1550 (600 ; 2500)	1511 (1030 ; 2803)	0,322
KDIGO 3 (n,%)	20 (47,6)	45 (57,0)	0,326
Creatinin máu, mg/dL	2,4 (1,9 ; 3,0)	2,3 (1,6 ; 3,1)	0,533
BUN, mg/dL	42 (26 ; 60)	44 (29 ; 61)	0,521
Nồng độ kali máu, mmol/L	4,4 (3,6 ; 5,4)	4,0 (3,5 ; 4,8)	0,190
Nồng độ natri máu, mmol/L	138 (134 ; 143)	136 (133 ; 140)	0,614
pH máu	7,34 (7,27 ; 7,40)	7,36 (7,25 ; 7,42)	0,398
HCO ₃ ⁻ máu, mmol/L	16,7 (14,8 ; 22,0)	17,5 (13,8 ; 21,9)	0,881
Lactate máu, mmol/L	3,7 (1,6 ; 7,20)	4,0 (2,1 ; 6,6)	0,830
PaO ₂ /FiO ₂	277 (171 ; 376)	262 (157 ; 397)	0,951

Nhận xét:

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin với $p > 0,05$.

3.1.7.3. Các thông số cài đặt trong các lượt LMLT với kháng đông citrate so với heparin

Có 42 bệnh nhân sử dụng kháng đông citrate với 63 lượt LMLT và 79 bệnh nhân sử dụng kháng đông heparin với 147 lượt LMLT được khảo sát.

Bảng 3.15. Các thông số cài đặt trong các lượt LMLT với kháng đông citrate so với heparin

Các thông số LMLT	Lượt Citrate (n = 63)	Lượt Heparin (n = 147)	p
Phương thức LMLT			
- CVVH	38 (60,3%)	99 (67,4%)	0,327*
- CVVHD/CVVHDF	25 (39,7%)	48 (32,6%)	
Lưu lượng máu (Qb), ml/phút	110 (100 ; 120)	180 (180 ; 200)	<0,001 [#]
Liều LMLT, ml/kg/giờ	35 (30 ; 41)	35 (31 ; 40)	0,823 [#]

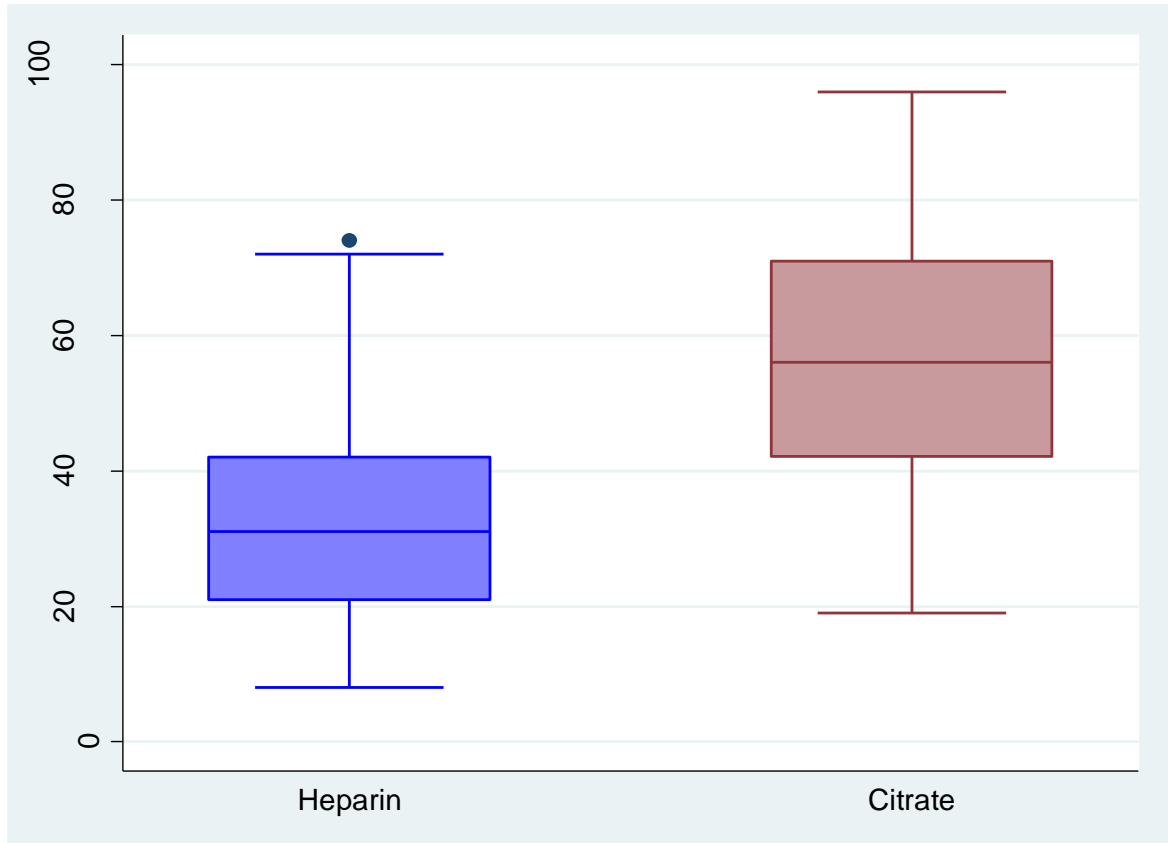
* Phép kiểm Chi-square; [#]Phép kiểm Mann-Whitney

Nhận xét:

- Phương thức LMLT được sử dụng nhiều nhất là CVVH với tỉ lệ ở nhóm kháng đông citrate so với heparin lần lượt là 60,3% và 67,4%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,327$.
- Liều LMLT trung vị là 35 ml/kg/giờ và tương đồng giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin.
- Theo phác đồ kháng đông khác nhau, do đó lưu lượng máu (Qb) thấp hơn rất nhiều ở nhóm sử dụng kháng đông citrate (110 ml/phút) so với nhóm kháng đông heparin (180 ml/ph), $p < 0,001$.

3.2. HIỆU QUẢ CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT

3.2.1. Thời sống quả lọc trong LMLT của kháng đông citrate so với heparin



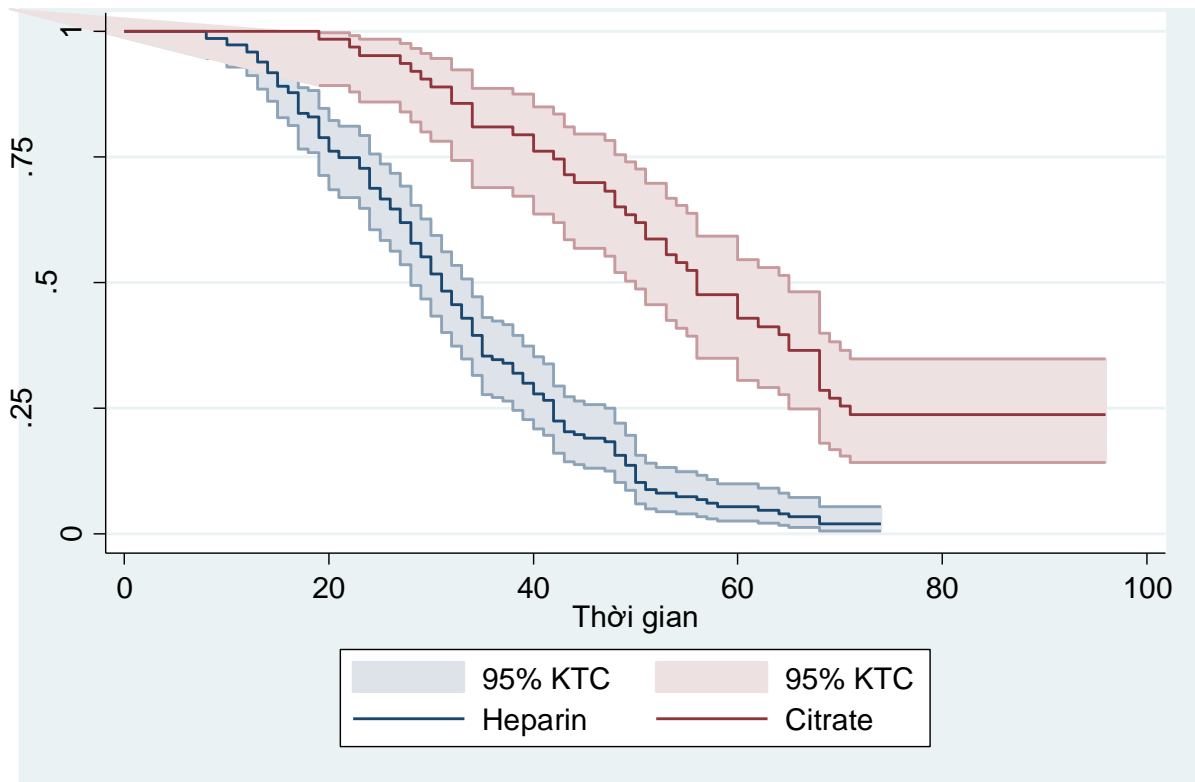
Biểu đồ 3.4. Thời sống quả lọc trong LMLT theo phương pháp kháng đông citrate so với heparin

Nhận xét:

Thời sống quả lọc trung vị ở tất cả các lượt LMLT là 35 (26 ; 51) giờ , trong đó, thời sống quả lọc ở các lượt LMLT sử dụng kháng đông citrate là 56 (42 ; 71) giờ so với 31 (21 ; 42) giờ ở nhóm kháng đông heparin, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Phép kiểm Mann-Whitney).

Chênh lệch thời sống quả lọc giữa hai nhóm kháng đông là 25,0 giờ (95%KTC, 18,5 – 31,5 giờ), với $p < 0,001$.

3.2.2. Biểu đồ Kaplan-Meier đời sống quá lọc của kháng đông citrate so với heparin trong LMLT

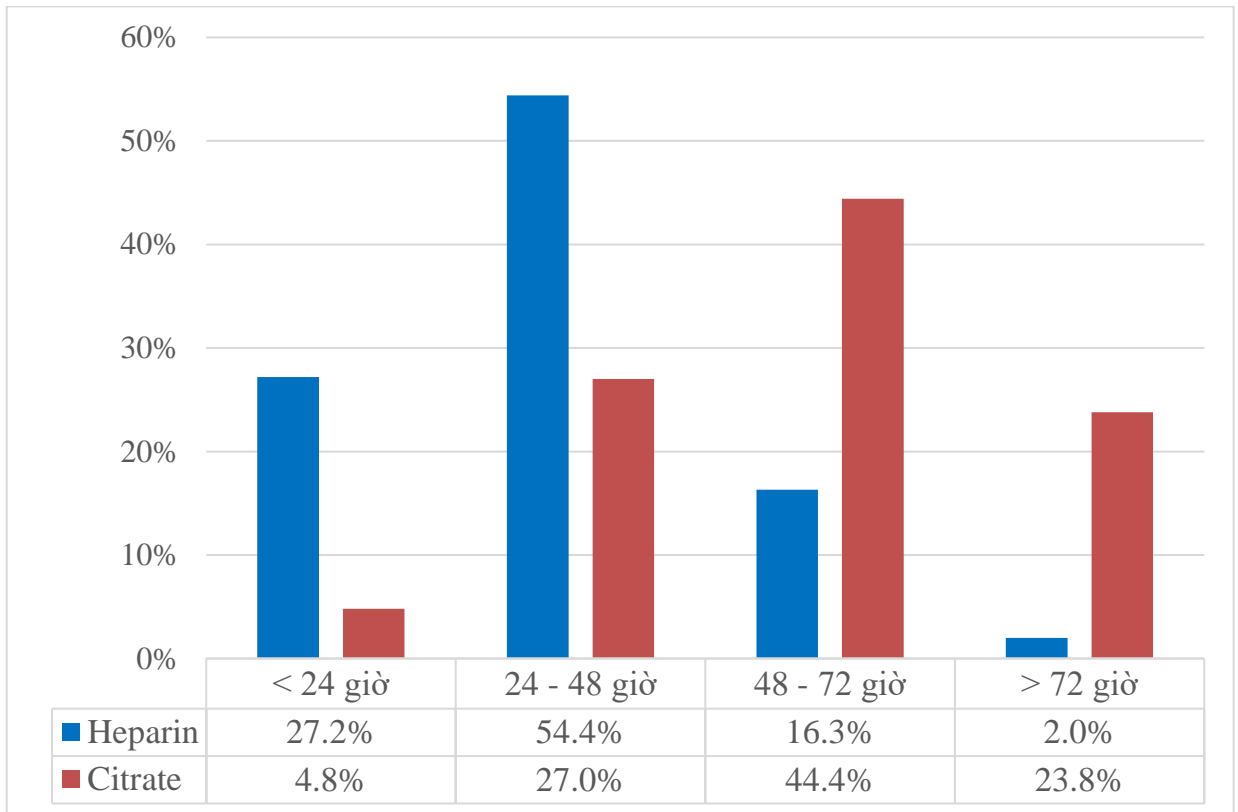


Biểu đồ 3.5. Biểu đồ Kaplan-Meier đời sống quá lọc trong LMLT của kháng đông citrate so với heparin

Nhận xét:

Biểu đồ Kaplan-Meier cho thấy có đời sống quá lọc ở nhóm kháng đông citrate dài hơn đáng kể so với nhóm heparin, $p < 0,001$.

3.2.3. Tỷ lệ đông quả lọc theo thời gian của kháng đông citrate so với kháng đông heparin



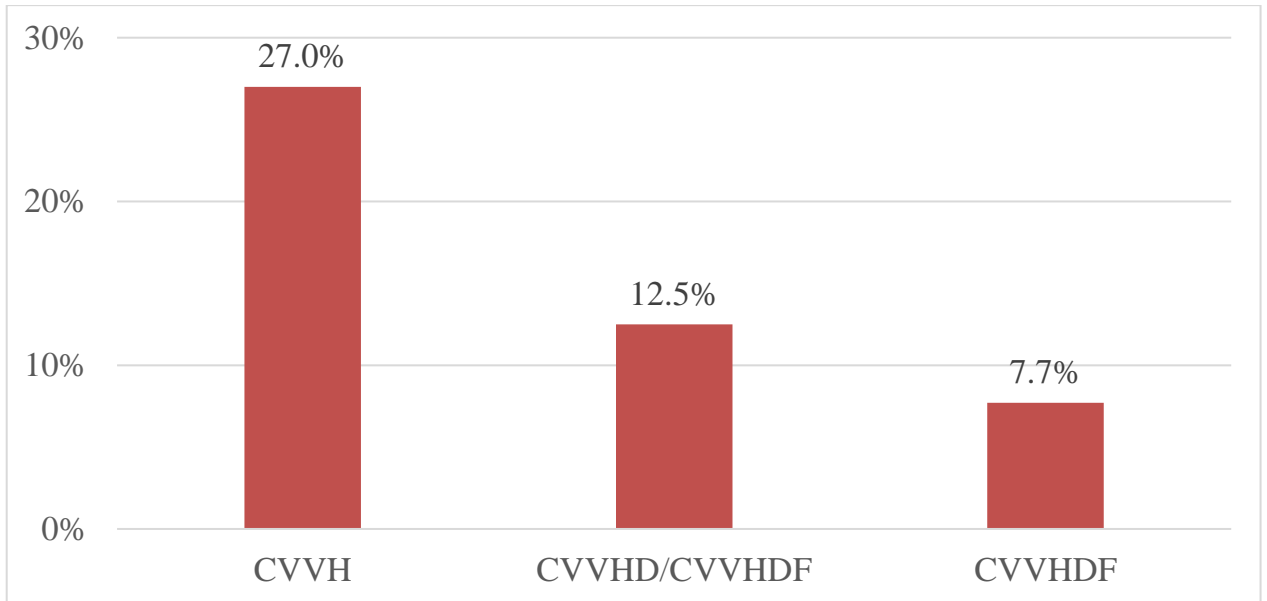
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ đông quả lọc theo thời gian của kháng đông citrate so với kháng đông heparin

Nhận xét:

- Tỷ lệ đông quả lọc trước 24 giờ ở các lượt LMLT với kháng đông heparin và kháng đông vùng citrate là 27,2% so với 4,8%.
- Ở thời điểm 72 giờ sau khi bắt đầu lọc máu, ở nhóm kháng đông citrate có 23,8% quả lọc chưa bị đông so với 2% ở nhóm heparin.
- Các khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.4. Vai trò của kháng đông và các yếu tố khác ảnh hưởng đến đông quả lọc sớm trong LMLT

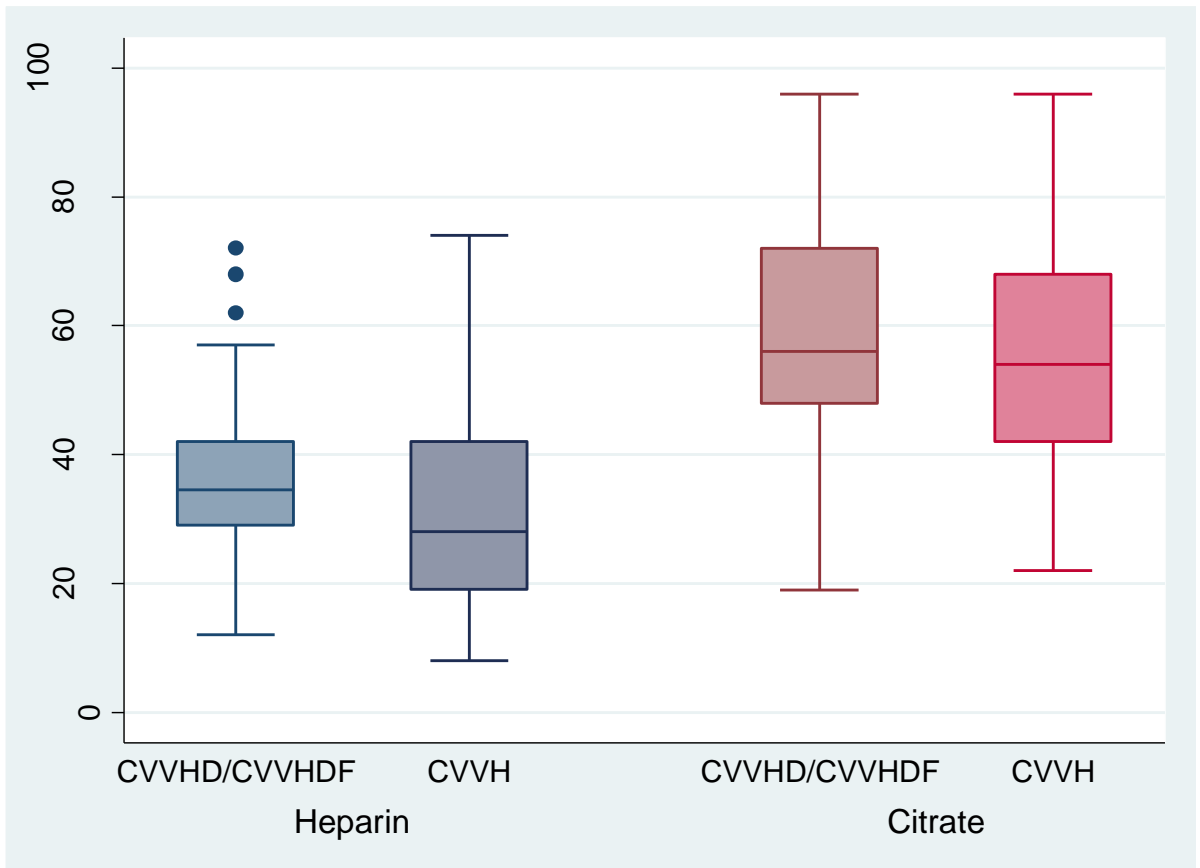
3.2.4.1. Ảnh hưởng của phương thức lọc đối với đông quả lọc



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ đông quả lọc sớm trước 24 giờ theo phương thức LMLT

Nhận xét:

Trong các lượt LMLT với các phương thức CVVH, CVVHD và CVVHDF, tỷ lệ đông quả lọc trước 24 giờ lần lượt là 27%, 12,5% và 7,7%. Theo đó, phương thức CVVH liên quan đến tăng nguy cơ đông quả lọc sớm với HR = 3,64 (95% KTC, 1,53 – 8,64), p = 0,003 so với phương thức CVVHD/CVVHDF.

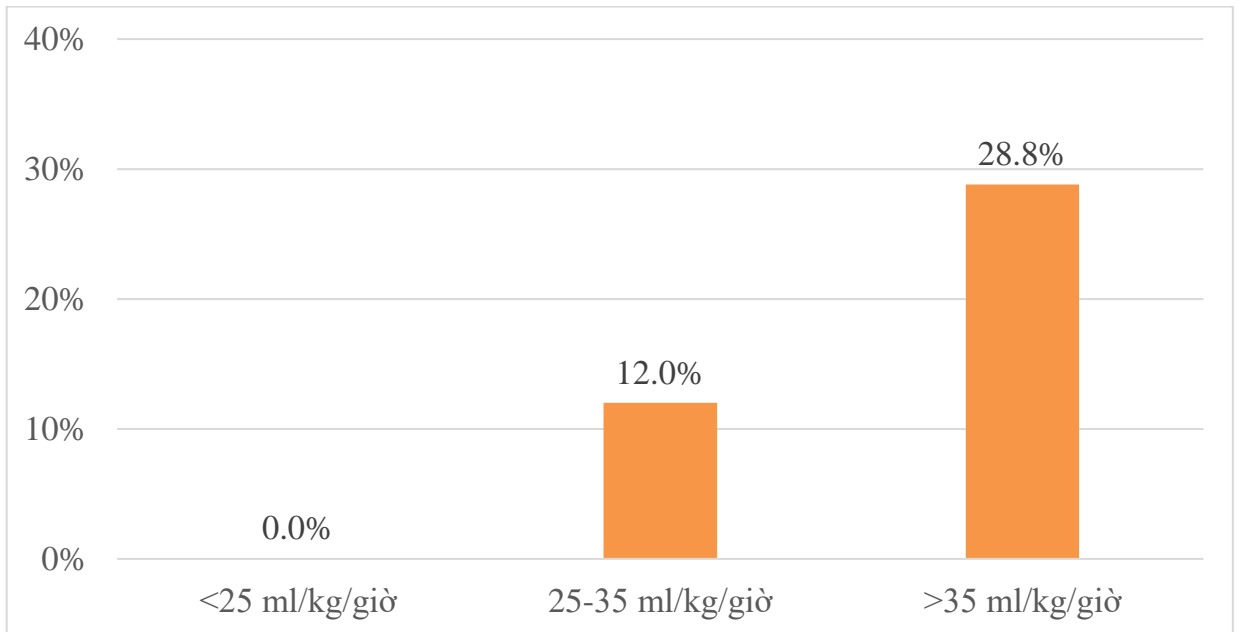


Biểu đồ 3.8. So sánh đời sống quả lọc theo các phương thức lọc và các phương pháp kháng đông

Nhận xét:

Đời sống quả lọc đối với phương thức CVVH có xu hướng thấp hơn so với phương thức CVVHD/CVVHDF cho dù sử dụng phương pháp kháng đông là citrate hay heparin. Sự khác biệt này rõ ràng hơn nếu sử dụng kháng đông heparin.

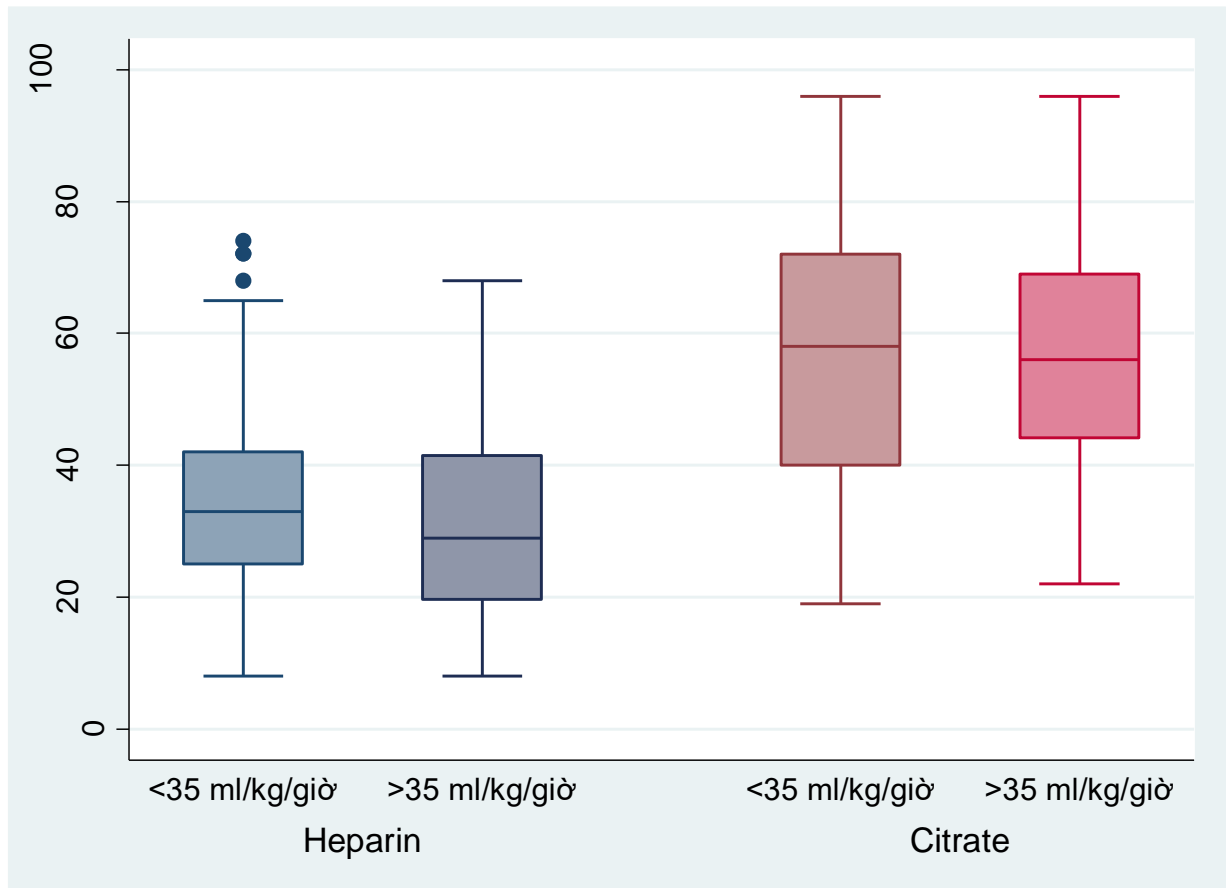
3.2.4.2. Ảnh hưởng của liều lọc đối với đông quả lọc



Biểu đồ 3.9. Phân bố tỷ lệ đông quả lọc trước 24 giờ theo liều LMLT

Nhận xét:

- Tỷ lệ đông quả lọc trước 24 giờ theo liều lọc máu < 25 ml/kg/giờ, 25 – 35 ml/kg/giờ và > 35 ml/kg/giờ lần lượt là 0%, 12% và 28.8%.
- Liều lọc máu > 35 ml/kg/giờ có xu hướng tăng nguy cơ đông quả lọc sớm trước 24 giờ so với liều lọc \leq 35 ml/kg/giờ với HR = 1,83 (95% KTC, 0,99 – 3,38), p = 0,052.



Biểu đồ 3.10. So sánh đời sống qua lọc theo liều lọc và phương pháp kháng đông

Nhận xét: Đời sống qua lọc theo các liều lọc cao (>35 ml/kg/giờ) có xu hướng thấp hơn so với liều lọc <35 ml/kg/giờ cho dù sử dụng kháng đông citrate hay heparin.

3.2.4.3. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đông quả lọc sớm trong LMLT

Bảng 3.16. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đông quả lọc sớm trong LMLT

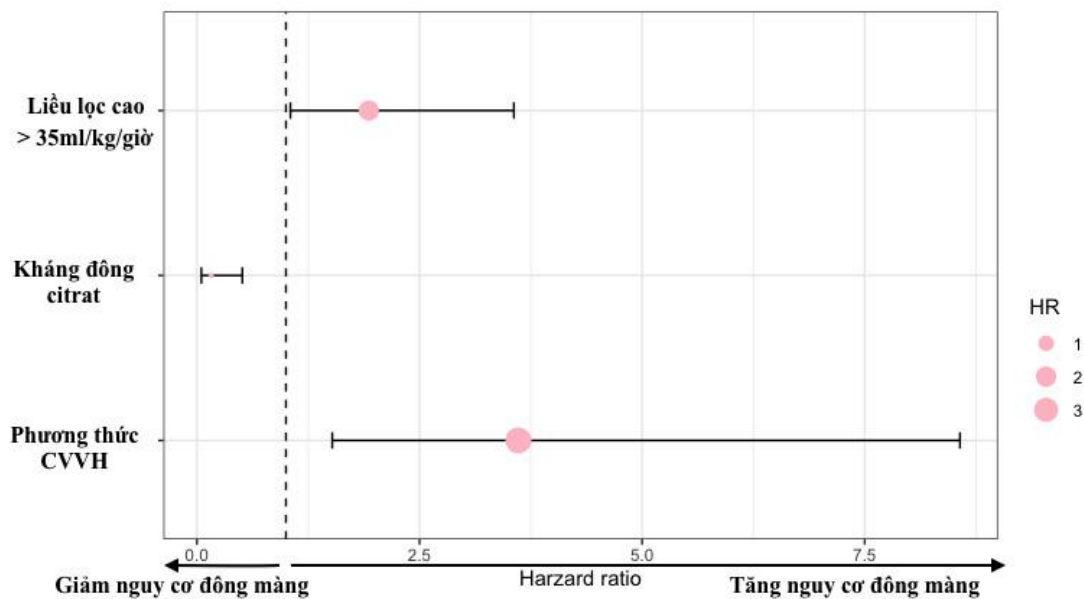
Yếu tố liên quan	HR	95% KTC	p*
Phương thức CVVH	3,61	1,52 – 8,57	0,004
Liều lọc cao (>35 ml/kg/giờ)	1,93	1,05 – 3,56	0,035
Kháng đông citrate	0,16	0,05 – 0,51	< 0,002

* Mô hình hồi quy Cox

Nhận xét:

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đông quả lọc sớm trước 24 giờ bao gồm kháng đông, phương thức LMLT và liều lọc máu bằng phương pháp hồi quy Cox cho thấy kháng đông citrate là yếu tố giúp giảm nguy cơ đông quả lọc sớm với HR = 0,16 (95% KTC, 0,05 – 0,51), p = 0,002.

Ngược lại, phương thức lọc CVVH liên quan đến tăng nguy cơ đông quả lọc với HR = 3,61 (95% KTC, 1,52 – 8,57), p = 0,004. Bên cạnh đó, liều lọc máu cao > 35 ml/kg/giờ cũng làm tăng nguy cơ đông quả lọc với HR = 1,93 (95% KTC, 1,05 – 3,56), p = 0,035.



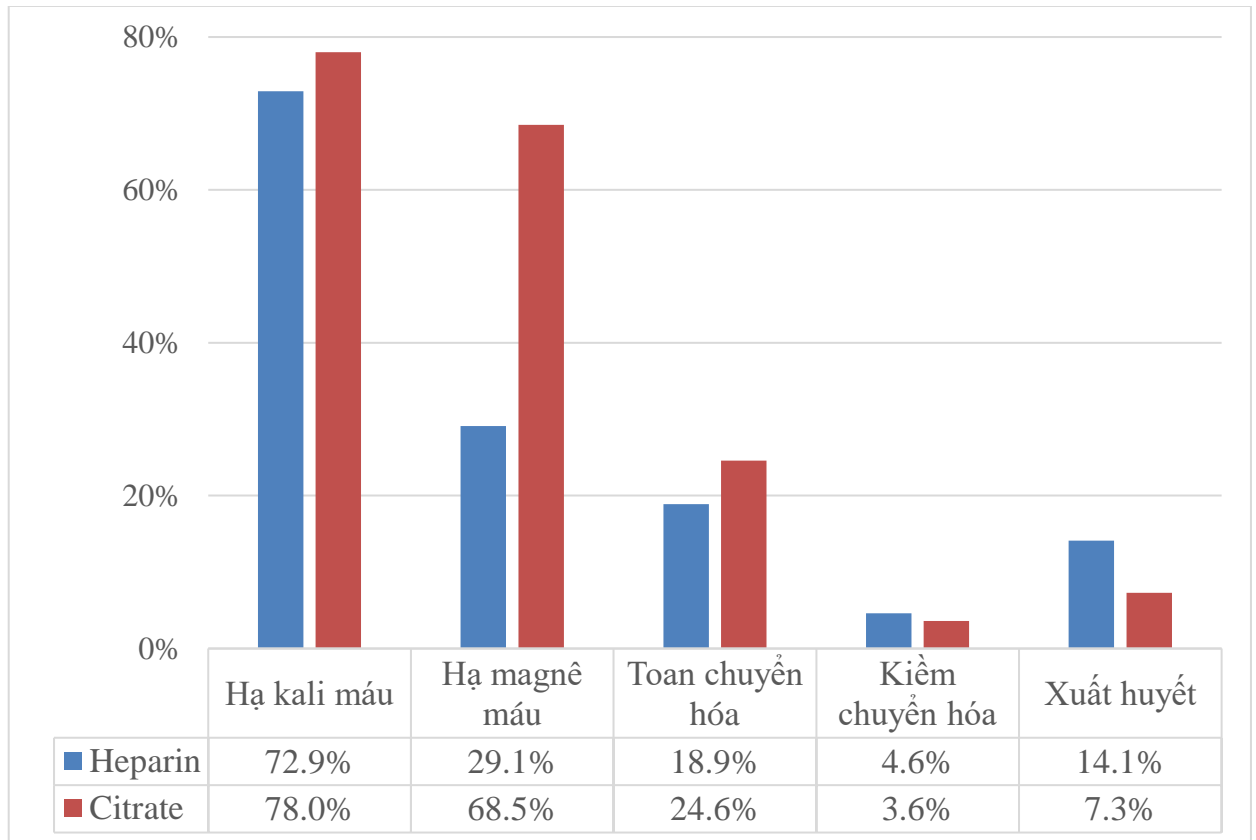
Biểu đồ 3.11. Các yếu tố ảnh hưởng đến đông quả lọc trong LMLT

Nhận xét:

Biểu đồ Forest Plot thể hiện các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố đông quả lọc trong LMLT cho thấy sử dụng kháng đông citrate là yếu tố bảo vệ làm giảm nguy cơ đông quả lọc, trong khi đó phương thức CVVH và liều lọc cao > 35 ml/kg/giờ là yếu tố làm tăng nguy cơ đông quả lọc trong LMLT.

3.3. TÍNH AN TOÀN CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT

3.3.1. Tỷ lệ các biến chứng liên quan LMLT của kháng đông citrate so với heparin



Biểu đồ 3.12. Phân bố tỷ lệ các biến chứng liên quan LMLT của kháng đông citrate so với heparin

Nhận xét:

- Các biến chứng chuyển hóa liên quan LMLT như toan chuyển hóa, kiểm chuyển hóa có tỷ lệ tương đương giữa hai nhóm.
- Các biến chứng về điện giải cho thấy tỷ lệ hạ kali máu thường gặp và có tỷ lệ không khác biệt ở hai nhóm. Tuy nhiên, hạ magiê máu ở nhóm kháng đông citrate thường gặp hơn so với nhóm heparin, 68,5% so với 29,1%, $p < 0,001$.
- Biến chứng xuất huyết xảy ra có xu hướng thấp hơn ở nhóm kháng đông citrate, 7,3% so với 14,1%, $p = 0,192$.

3.3.2. Tỷ lệ truyền máu và số lượng các chế phẩm máu truyền trong nhóm kháng đông citrate so với heparin

Bảng 3.17. Tỷ lệ truyền máu và số lượng các chế phẩm máu truyền của nhóm kháng đông citrate so với heparin

Tỷ lệ truyền máu và số lượng chế phẩm máu truyền	Citrate (n = 42)	Heparin (n = 79)	p
Tỷ lệ truyền hồng cầu lắng	54,8%	51,9%	0,764
Tỷ lệ truyền huyết tương tươi	31,0%	27,9%	0,720
Tỷ lệ truyền tiểu cầu khối	35,7%	35,4%	0,976
Số lượng hồng cầu lắng	5 (2 ; 9)	2 (4 ; 6)	0,698*
Số lượng huyết tương tươi	6 (2 ; 8)	4 (2 ; 10)	0,703*
Số lượng tiểu cầu khối	3 (2 ; 4)	2 (1 ; 4)	0,256*

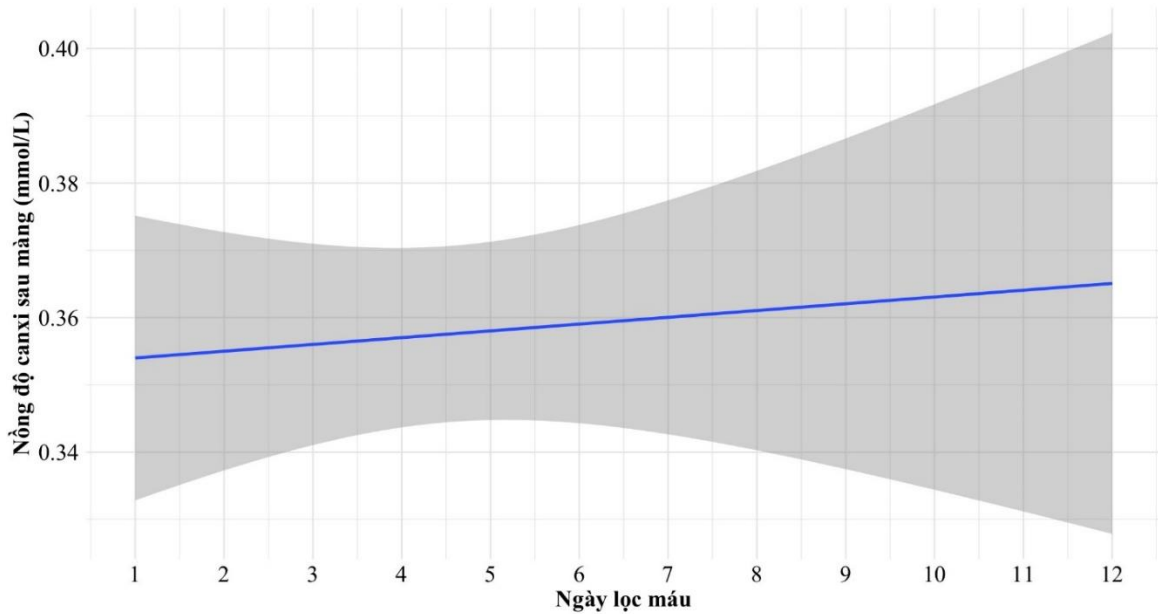
* Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét:

Tỷ lệ truyền các chế phẩm máu và số lượng các chế phẩm máu đã truyền (bao gồm hồng cầu lắng, huyết tương tươi, tiểu cầu khối) không khác biệt giữa hai nhóm kháng đông heparin và citrate.

3.3.3. Một số biến cố ngoại ý liên quan kháng đông citrate

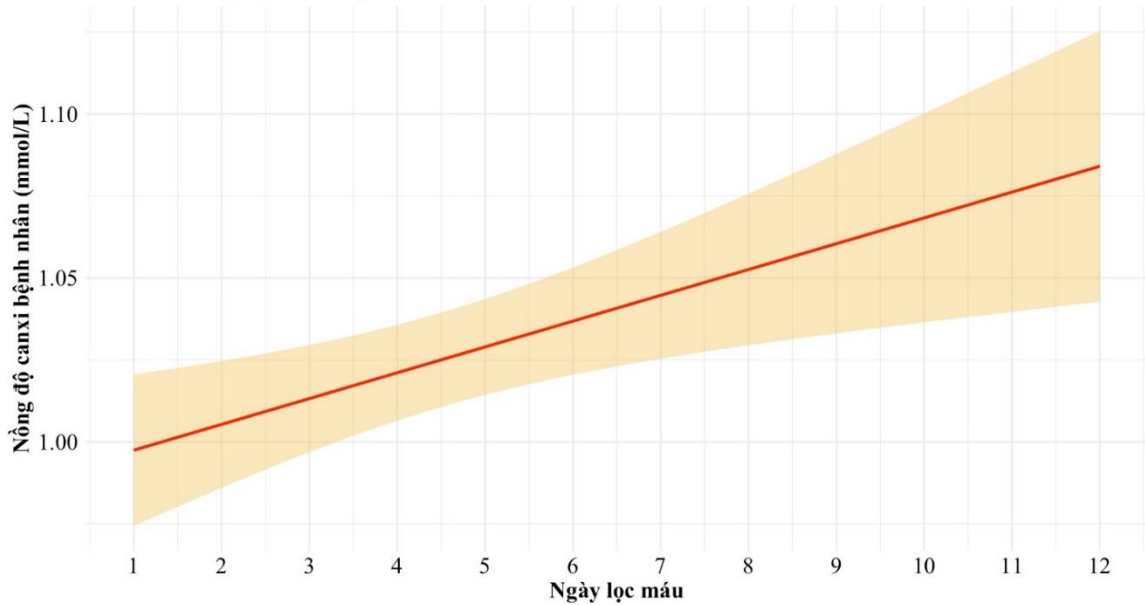
3.3.3.1. Nồng độ ion canxi máu sau màng của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate



Biểu đồ 3.13. Nồng độ ion canxi máu sau màng của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate

Nhận xét: Nồng độ canxi ion hóa (Ca^{2+}) sau màng theo dõi trong quá trình LMLT với kháng đông vùng citrate cho thấy ở các thời điểm ban đầu nồng độ Ca^{2+} còn dao động nhiều, biểu thị bằng độ lệch chuẩn lớn, các thời điểm sau đó nồng độ Ca^{2+} ít dao động hơn và nằm trong mục tiêu 0,25 – 0,5 mmol/L.

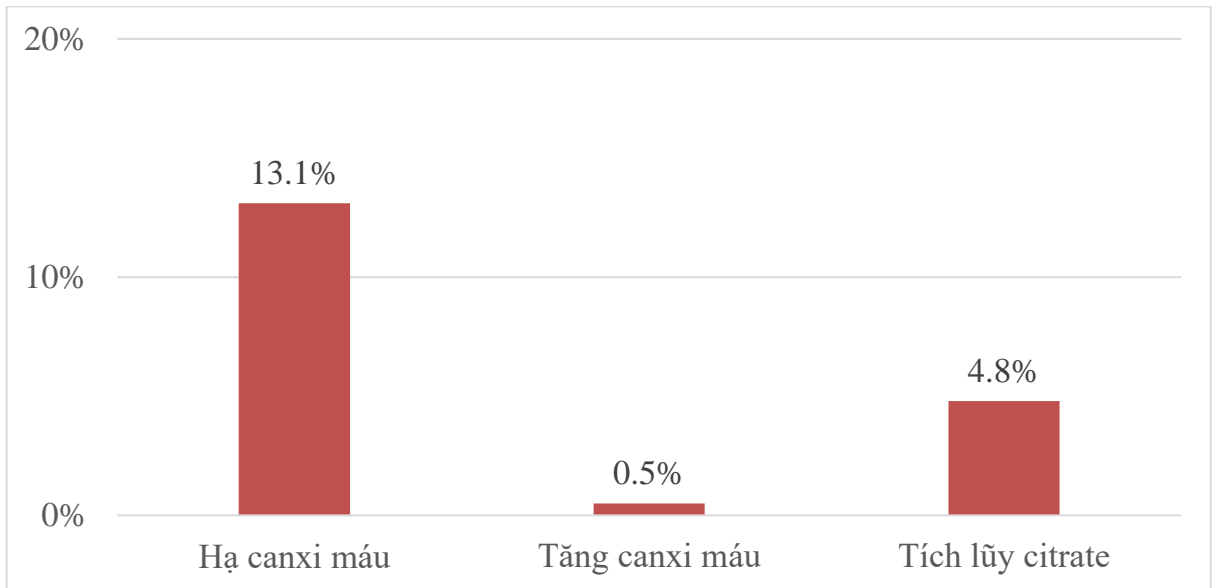
3.3.3.2. Nồng độ ion canxi máu trong máu động mạch của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate



Biểu đồ 3.14. Nồng độ ion canxi máu trong máu động mạch của bệnh nhân LMLT trong nhóm kháng đông citrate

Nhận xét: Nồng độ canxi ion hóa (Ca^{2+}) trong máu động mạch của bệnh nhân theo dõi trong quá trình LMLT với kháng đông vùng citrate cho thấy ban đầu, nồng độ Ca^{2+} có xu hướng thấp ($< 1 \text{ mmol/L}$), và theo thời gian, canxi được bù và điều chỉnh nên nồng độ Ca^{2+} bệnh nhân hầu hết trong khoảng 1 – 1,2 mmol/L.

3.3.3.3. Rối loạn canxi máu và tích lũy citrate ở những bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate



Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ rối loạn canxi máu và tích lũy citrate ở những bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate

Nhận xét: Tỷ lệ hạ canxi máu ($[Ca^{2+}] < 0,9 \text{ mmol/L}$) xảy ra ở 13,1% các thời điểm theo dõi. Tỷ lệ tăng canxi máu ($[Ca^{2+}] > 1,3 \text{ mmol/L}$) hiếm gặp. Hai bệnh nhân có hiện tượng tích lũy citrate, chiếm tỷ lệ 4,8%.

3.3.4. Tỷ lệ hồi phục chức năng thận, thời gian điều trị thay thế thận và thời gian nằm viện của nhóm kháng đông citrate so với heparin

Bảng 3.18. Tỷ lệ hồi phục chức năng thận, thời gian điều trị thay thế thận và thời gian nằm viện của nhóm kháng đông citrate so với heparin

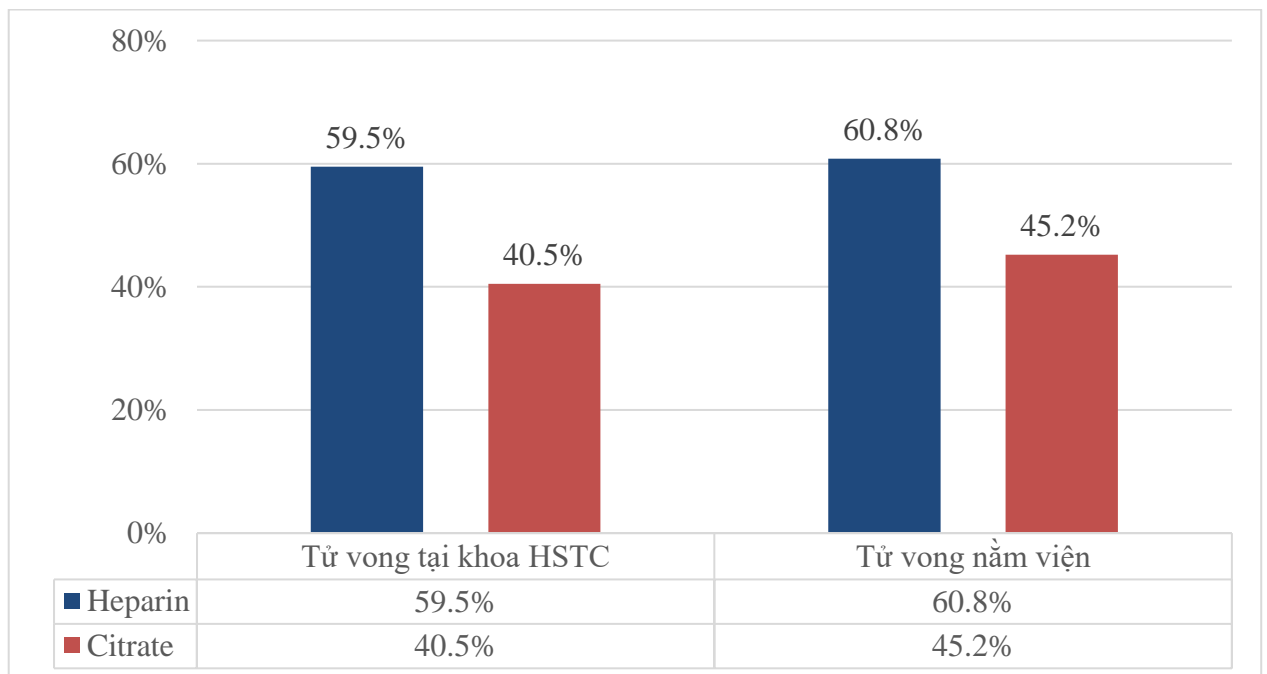
Đặc điểm	Citrate (n = 42)	Heparin (n = 79)	p
Tỷ lệ hồi phục chức năng thận tại khoa HSTC, (%)	68%	71,9%	0,751
Tỷ lệ hồi phục chức năng nằm viện, (%)	78,3%	93,5%	0,098
Thời gian LMLT, ngày	05 (4 ; 12)	04 (3 ; 7)	0,005
Tổng thời gian điều trị thay thế thận tại khoa HSTC, ngày	10 (5 ; 20)	04 (3 ; 10)	0,001

Thời gian điều trị tại khoa HSTC, ngày	12 (7 ; 25)	9 (5 ; 17)	0,094
Thời gian nằm viện, ngày	23 (14 ; 41)	15 (8 ; 30)	0,025

Nhận xét:

- Tỷ lệ hồi phục chức năng thận tại khoa HSTC và tỷ lệ hồi phục chức năng thận nằm viện không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin.
- Thời gian LMLT trung bình của mỗi bệnh nhân và tổng thời gian điều trị thay thế thận tại khoa HSTC trung bình của mỗi bệnh nhân đều dài hơn ở nhóm kháng đông citrate so với heparin, với giá trị $p < 0,05$.
- Thời gian nằm viện trung bình ở nhóm kháng đông citrate cũng dài hơn so với heparin, 23 (14 ; 41) ngày so với 15 (8 ; 30) ngày, $p = 0,025$.

3.3.5. Kết quả điều trị của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate so với kháng đông heparin

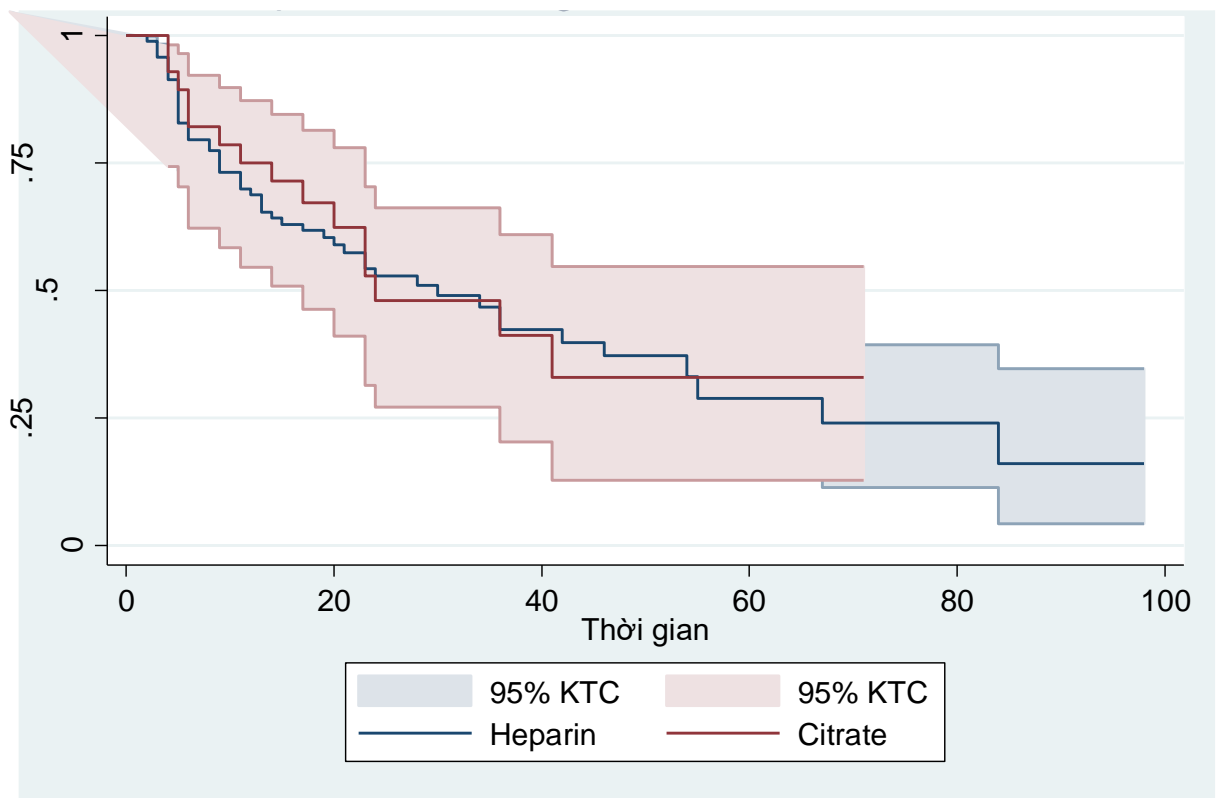


Biểu đồ 3.16. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate so với kháng đông heparin

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong tại khoa HSTC chung là 52,9% và tử vong nằm viện là 55,4%.
- Tỷ lệ tử vong tại khoa HSTC ở nhóm kháng đông citrate và heparin lần lượt là 40,5% so với 59,5%, $p = 0,046$.
- Tỷ lệ tử vong nằm viện ở nhóm kháng đông citrate và heparin lần lượt là 45,2% so với 60,8%, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,102$.

3.3.6. Tỷ lệ sống còn nằm viện của bệnh nhân LMLT của nhóm kháng đông citrate so với heparin



Biểu đồ 3.17. Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ sống còn nằm viện của bệnh nhân LMLT theo thời gian của nhóm kháng đông citrate so với heparin

Nhận xét: Biểu đồ Kaplan-Meier cho thấy nhóm bệnh nhân LMLT sử dụng kháng đông citrate và kháng đông heparin có nguy cơ tử vong nằm viện không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

3.3.7. Các yếu tố liên quan tử vong của bệnh nhân TTTC được LMLT với kháng đông citrate và heparin tại khoa HSTC.

Bảng 3.19. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tử vong nằm viện của bệnh nhân nặng LMLT với kháng đông citrate và heparin.

Yếu tố	OR	95% KTC	p
Tuổi > 60	1,82	0,79 – 4,23	0,162
Bệnh nội khoa	2,11	0,73 – 6,09	1,167
Nhiễm khuẩn huyết	1,56	0,69 – 3,53	0,291
Khởi đầu LMLT khi KDIGO 3	1,19	0,54 – 2,59	0,664
Khởi đầu LMLT khi BUN >70 mg/dL	3,86	1,16 – 12,85	0,028
Kháng đông citrate	0,46	0,19 – 1,08	0,073

Nhận xét:

- Trong phân tích đa biến bằng hồi quy logistic các yếu tố lớn tuổi (> 60 tuổi), thuộc bệnh lý nội khoa, có nhiễm khuẩn huyết, khởi đầu LMLT khi TTTC nặng (KDIGO 3), không làm gia tăng có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong nằm viện của bệnh nhân nặng tại khoa HSTC có TTTC cần LMLT với kháng đông citrate và heparin.
- Yếu tố khởi đầu LMLT khi BUN >70 mg/dL là yếu tố độc lập tăng tỉ lệ tử vong nằm viện với OR = 3,86 (90%KTC 1,16 – 12,85; p = 0,028). Trong khi đó, kháng đông citrate có xu hướng giảm tử vong nằm viện với OR = 0,46 (95%KTC 0,19 – 1,08), khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p = 0,073.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN TTTC ĐƯỢC LMLT TẠI KHOA HSTC

4.1.1. Tuổi và giới

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung vị là 54 (35 ; 66) tuổi, trong đó, nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm 39,7%. Giới nam chiếm 55,4%, nữ giới 44,6%. Nghiên cứu gần đây của Phạm Phan Phương Phương và cộng sự ở những bệnh nhân LMLT điều trị tại khoa HSTC Bệnh viện Đại học Y Dược có tuổi trung vị cao hơn là 71 (61 ; 82) tuổi; tỉ lệ nam giới là 48,8%⁹¹. Nghiên cứu của Schilder năm 2014 ở 136 bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate hoặc heparin cũng có tuổi trung bình cao hơn, 67,5 tuổi và tỉ lệ nam giới là 67%¹⁹. Một nghiên cứu khác gần đây của Zarbock trên 596 bệnh nhân LMLT được chia ngẫu nhiên sử dụng kháng đông citrate hoặc heparin, tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 68,5 tuổi và tỉ lệ nam chiếm 67,5%²⁰. Hầu hết các bệnh nhân nặng tại khoa HSTC cần LMLT thường lớn tuổi và giới nam chiếm ưu thế hơn nữ. Tuổi và giới của một số nghiên cứu được so sánh trong bảng sau.

Bảng 4.20. So Sánh đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân theo một số nghiên cứu

Đặc điểm	Năm	n	Tuổi (năm)	Nam giới (%)
Oudemans-van Straaten et al. ²⁹	2009	200	73 (64 ; 79)	68
Schilder et al. ¹⁹	2014	139	67 (36 ; 87)	67
Stucker et al. ²⁶	2015	103	64 ± 14	59
Gattas et al. ²⁷	2015	202	66,4 ± 14,3	71
Zarbock et al. ²⁰	2020	596	67,5 ± 12,3	68,7
Phạm PP Phương et al. ⁹¹	2021	127	71 (61 ; 82)	48,8
Chúng tôi	2022	121	54 (35;66)	55,4

4.1.2. Mức độ nặng của bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ nặng của bệnh nhân tham gia nghiên cứu thời điểm nhập khoa HSTC với APACHE II trung bình là $23,4 \pm 7,4$ điểm. Nghiên cứu của Phạm P.P Phương và cộng sự trên 127 bệnh nhân LMLT có điểm APACHE II trung bình ngày nhập HSTC là $23,2 \pm 7,8$ điểm, cũng tương đồng với các nghiên cứu của Borg R., Gattas D.J., Hwang S.D., Trương N. Hải, Hoàng V. Quang^{27,92-95}. Theo đó, nghiên cứu của Hoàng V. Quang khảo sát 86 bệnh nhân có sốc nhiễm khuẩn kèm suy đa cơ quan được LMLT có APACHE II là $21,9 \pm 3,1$ ⁹⁵. Nghiên cứu của Hwang trên 222 bệnh nhân tham gia có điểm APACHE II trung bình là $24,9 \pm 6,1$ điểm⁹³. Nghiên cứu của Borg năm 2017 ghi nhận APACHE II trung vị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 21 (16 ; 25) điểm ở nhóm sử dụng kháng đông Heparin và 22 (20 ; 28) điểm ở nhóm sử dụng kháng đông Citrate⁹². Nghiên cứu của Gattas cũng có điểm APACHE II trung bình là $25 \pm 6,9$ điểm²⁷. Nghiên cứu của Zarbock và cộng sự trên 596 bệnh nhân có điểm APACHE II trung bình của nhóm bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate là $28,4 \pm 6,9$ và nhóm heparin là $28,5 \pm 7,1$ điểm²⁰. Tóm lại, qua kết quả các nghiên cứu cho thấy dân số bệnh nhân LMLT tại các khoa HSTC thường có tình trạng bệnh nặng đi kèm, với điểm APACHE II trong khoảng 20 – 29 điểm, và tỉ lệ tử vong ước đoán khoảng 40% - 55%.

Điểm SOFA trung bình lúc nhập viện của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $10,2 \pm 3,9$ điểm. Nghiên cứu của Phạm P.P. Phương và cộng sự có điểm SOFA trung bình là $10,3 \pm 3,5$ ⁹¹. Nghiên cứu của Trương N. Hải, điểm SOFA chung của dân số bệnh nhân được LMLT là $11,3 \pm 3,7$ điểm⁹⁴. Nghiên cứu của Zarbock và cộng sự, điểm SOFA trung bình của dân số nghiên cứu là $11,5 \pm 3,0$ điểm, cũng tương đương với chúng tôi²⁰. Tương tự, hai nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên lớn gần đây về thời điểm khởi đầu điều trị thay thế thận trong TTTC là AKIKI và IDEAL-ICU, trong nhóm bệnh nhân LMLT có điểm SOFA trung bình $11,7 \pm 3,1$ điểm⁹⁶. Như vậy, điểm SOFA của bệnh nhân LMLT trong nhiều nghiên

cứu thường cao, trong khoảng 10 – 12 điểm, và cũng liên quan với tình trạng bệnh nặng và suy đa tạng đi kèm.

Bảng 4.21. So Sánh mức độ nặng của bệnh nhân theo một số nghiên cứu

Đặc điểm	Năm	n	Điểm APACHE II	Điểm SOFA
Oudemans-van Straaten et al.²⁹	2009	200	28 (27 ; 30)	-
Schilder et al.¹⁹	2014	139	23 (11 ; 53)	10 (2 ; 19)
Stucker et al.²⁶	2015	103	28 ± 9	-
Gattas et al.²⁷	2015	202	25,6 ± 7,6	-
Zarbock et al.²⁰	2020	596	28,4 ± 6,9	11,5 ± 3,0
Phạm PP Phương et al.⁹¹	2021	127	23,1 ± 7,8	10,2 ± 3,5
Chúng tôi	2022	121	23,4 ± 7,4	10,2 ± 3,8

4.1.3. Bệnh lý nền mạn tính

Trong 121 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có bệnh nền chiếm tỉ lệ 58,7%. Trong đó, bệnh nền chiếm tỉ lệ cao nhất là đái tháo đường và tăng huyết áp, chiếm tỉ lệ lần lượt là 54% và 21%. Tương tự, nghiên cứu của Phạm P.P. Phương cũng cho thấy có 46% bệnh nhân có bệnh nền mạn tính và bệnh lý nền chiếm tỉ lệ cao nhất là tim mạch (37%) và thận (11,7%)⁹¹. Nghiên cứu của Zarbock cho thấy bệnh nhân LMLT tham gia nghiên cứu đều có tỉ lệ bệnh lý nền cao, trong đó các bệnh lý nền thường gặp bao gồm tăng huyết áp (67,5%), bệnh thận mạn (37,7%), rối loạn nhịp (35,1%), suy tim sung huyết (30,4%), đái tháo đường (26,3%), COPD (14,3%), xơ gan (1,3%) ở nhóm kháng đông citrate và không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm kháng đông heparin²⁰.

4.1.4. Đối tượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại khoa HSTC nội-ngoại, ở đối tượng là các bệnh nhân nặng có TTTC được điều trị với LMLT. Tỉ lệ bệnh nhân nội khoa chiếm 79,3%, tỉ lệ bệnh nhân ngoại khoa và chấn thương chiếm tỉ lệ lần lượt là 16,6% và 4,1%. Trong nghiên cứu của Oudemans-van Straaten và cộng sự ở một

trung tâm HSTC tại Hà Lan trên 200 bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate và LMWH, tỉ lệ bệnh nhân nội khoa và ngoại khoa lần lượt là 48% và 52%²⁹. Nghiên cứu của Schilder và cộng sự tại 10 khoa HSTC tại Hà Lan trên 139 bệnh nhân LMLT, tỉ lệ bệnh nhân nội khoa và ngoại khoa lần lượt là 64% và 36%¹⁹. Trong một nghiên cứu khác của Stucker và cộng sự tại một trung tâm HSTC của Thụy Sĩ, trên 103 bệnh nhân LMLT có tỉ lệ bệnh nhân nội khoa, ngoại khoa và chấn thương lần lượt là 75%, 20% và 5%, tương tự nghiên cứu của chúng tôi²⁶. Trong nghiên cứu của Gattas và cộng sự tại 7 khoa HSTC ở Úc và New Zealand trên 212 bệnh nhân LMLT, tỉ lệ bệnh nhân nội khoa và ngoại khoa là 68% và 32%. Mặt khác, nghiên cứu của Zarbock và cộng sự tại 26 khoa HSTC của Đức trên 638 bệnh nhân LMLT có tỉ lệ bệnh nhân ngoại khoa chiếm ưu thế với 75%, bệnh nhân nội khoa chiếm 25%²⁰. Qua đó cho thấy, phân bố bệnh nhân trong các nghiên cứu ảnh hưởng bởi vào loại hình khoa HSTC là nội khoa, ngoại khoa hay hỗn hợp.

4.1.5. Chỉ định khởi đầu lọc máu liên tục và kết quả điều trị

Chỉ định khởi đầu lọc máu liên tục trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều nhất là TTTC nặng (giai đoạn KDIGO 3) và quá tải dịch tiến triển. Các chỉ định ít gặp hơn bao gồm tăng urê máu tiến triển, toan chuyển hóa nặng và tăng kali máu nặng. Thời gian điều trị trung vị tại khoa HSTC và thời gian nằm viện trung vị lần lượt là 11 (6 ; 20) ngày và 18 (9 ; 32) ngày. Tỉ lệ hồi phục chức năng thận cho đến lúc ra khỏi khoa HSTC là 70,2% và hồi phục chức năng thận cho đến lúc xuất viện là 87%. Tỉ lệ tử vong tại khoa HSTC và tỉ lệ tử vong nằm viện lần lượt là 52,9% và 55,4%. Khi so sánh kết quả điều trị giữa hai nhóm khởi đầu lọc máu liên tục dựa theo giai đoạn KDIGO, nhóm lọc máu khi TTTC nặng (giai đoạn KDIGO-3) so với giai đoạn KDIGO 1 và 2, cho thấy không khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian điều trị cũng như tỉ lệ hồi phục chức năng thận và tỉ lệ tử vong.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu gần đây về thời điểm khởi đầu lọc máu liên tục ở bệnh nhân TTTC. Nghiên cứu AKIKI ở 38 trung tâm tại Pháp trên 620 bệnh nhân nặng tại khoa HSTC có TTTC cho thấy tỉ lệ

tử vong tại khoa HSTC và tử vong nằm viện là 42,5% và 48,9%. Tỷ lệ hồi phục chức năng thận 89,1%. Trong đó, nhóm chỉ định lọc máu sớm (khi TTTC giai đoạn KDIGO 3) so với nhóm lọc máu muộn (khi có biến chứng đe dọa tính mạng) không khác biệt về tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ hồi phục chức năng thận. Nghiên cứu IDEAL-ICU ở 29 trung tâm tại Pháp trên 488 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có TTTC có tỷ lệ tử vong 28 ngày và 90 ngày lần lượt là 43,6% và 54,5%, thời gian lọc máu trung bình 2-4 ngày, tỷ lệ hồi phục chức năng thận ngày 28 là 87,6%. Nhóm bệnh nhân TTTC được chỉ định lọc máu sớm (khi TTTC giai đoạn RIFLE là F) so với nhóm lọc máu muộn (khi có biến chứng đe dọa tính mạng) cũng không khác biệt về tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ hồi phục chức năng thận, thời gian thở máy, thời gian nằm HSTC và thời gian nằm viện. Gần đây, nghiên cứu STARRT-AKI ở 168 trung tâm tại 15 quốc gia trên 2927 bệnh nhân nặng tại khoa HSTC có TTTC cho thấy tỷ lệ tử vong 90 ngày là 43,8%, thời gian lọc máu trung bình là 5 ngày, tỷ lệ hồi phục chức năng thận 91,8%. Cũng không có sự khác biệt về tử vong, hồi phục chức năng thận, thời gian nằm HSTC, thời gian nằm viện giữa hai nhóm chỉ định lọc máu sớm (khi TTTC giai đoạn KDIGO 2-3) so với muộn (khi có biến chứng hoặc TTTC nặng > 72 giờ). Mặt khác, nhóm chỉ định lọc máu sớm còn tăng thời gian phải điều trị thay thế thận và biến chứng liên quan LMLT.

Qua đó cho thấy chỉ định khởi đầu lọc máu liên tục vẫn còn là một khía cạnh đang được nghiên cứu và tùy thuộc vào phác đồ của từng quốc gia, từng trung tâm. Một khảo sát tại Ấn Độ gần đây cho thấy lý do chỉ định lọc máu nhiều nhất là toan chuyển hóa (36,5%), tăng creatinine máu (14%), quá tải dịch (12,5%), tăng kali máu (10%), và kết hợp (28%). Một số lý do khác chỉ định lọc máu bao gồm TTTC giai đoạn KDIGO 3, dịch tích lũy tăng và thanh lọc máu do sốc nhiễm khuẩn. Một nghiên cứu khác tại Tây Ban Nha cho thấy chỉ định LMLT nhiều nhất liên quan đến điều hòa nội môi (42%), thiếu niệu (26%), quá tải dịch (15%) và tối ưu hóa huyết động (13%), hiếm khi chỉ định lọc máu theo mức độ KDIGO hay chỉ định do nồng độ creatinin quá cao.

4.2. HIỆU QUẢ CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT

4.2.1. Thời sống quả lọc và tỉ lệ đông quả lọc trong LMLT của kháng đông citrate so với kháng đông heparin

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, thời sống quả lọc LMLT chung là 35 (26 ; 51) giờ, ở nhóm kháng đông citrate là 56 (42 ; 71) giờ so với 31 (21 ; 42) giờ ở nhóm heparin, chênh lệch giữa hai nhóm là 25 giờ (95%KTC, 18,5 – 31,5 giờ), $p < 0,001$. Hơn nữa, tỉ lệ đông quả lọc sớm trước 24 giờ ở nhóm kháng đông citrate là 4,8% so với 27,2% ở nhóm heparin, tỉ lệ quả lọc sử dụng được hơn 72 giờ ở nhóm citrate và heparin lần lượt là 23,8% và 2,0%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Trước nghiên cứu của chúng tôi cũng đã có một số nghiên cứu so sánh hiệu quả của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân nhóm heparin trong LMLT. Các kết quả phần lớn cho thấy kháng đông citrate giúp kéo dài thời sống quả lọc, duy trì chức năng quả lọc và giảm tỉ lệ đông quả lọc. Tuy nhiên một số nghiên cứu cho kết quả không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Các nghiên cứu này có đối tượng bệnh nhân, thiết kế nghiên cứu, phác đồ kháng đông citrate và heparin khác nhau, do đó có thể đem đến các kết quả khác nhau.

Nghiên cứu của Monchi và cộng sự năm 2004 trên 20 bệnh nhân không có nguy cơ cao chảy máu và không xơ gan tại khoa HSTC ở Bỉ với phương thức lọc máu là CVVH. Đây là nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đầu tiên cho thấy hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate so với kháng đông heparin⁴⁶. Nghiên cứu tiếp theo của Kutsogiannis và cộng sự năm 2005 tại Canada ở bệnh nhân nặng có TTTC và cũng không có nguy cơ biến chứng chảy máu cao. Kết quả của hai nghiên cứu trên cho thấy thời sống quả lọc ở nhóm kháng đông heparin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm kháng đông vùng citrate, và thời gian gián đoạn điều trị thay thế thận cũng ngắn hơn ở nhóm citrate⁷³.

Trong một nghiên cứu khác của Kutsogiannis và cộng sự, tỉ lệ đông quả lọc xảy ra nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm heparin (53,5%) so với nhóm citrate

(16,7%), và thời gian gián đoạn điều trị thay thế thận cũng ngắn hơn ở nhóm citrate⁷³. Khi sử dụng mô hình hồi quy Cox bao gồm các yếu tố ảnh hưởng đến điều trị, giới, điểm LOD, nồng độ AT-III, nguy cơ đông quả lọc ở nhóm citrate thấp hơn có ý nghĩa so với heparin với HR 0,37 (95% KTC, 0,2 – 0,7), $p = 0,002$. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Tiranathanagul năm 2011 tại Thái Lan với phương thức lọc CVVH bù dịch trước màng với quả lọc polyethersulfone trên 20 bệnh nhân nặng TTTC và có chỉ định LMLT, cho thấy thời gian quả lọc ở nhóm citrate cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng heparin ($37,5 \pm 23$ so với $26,1 \pm 19$ giờ)⁹⁷. Thử nghiệm của Hetzel tại Đức trên 170 bệnh nhân với phương thức lọc CVVH bù dịch trước màng cũng có đời sống quả lọc trung bình dài hơn đáng kể ở nhóm citrate so với nhóm heparin ($37,5 \pm 23$ giờ so với $26,1 \pm 19$ giờ, $p < 0,001$, $n = 87/81$)⁷⁵.

Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên của Stucker và cộng sự thực hiện tại Thụy Sĩ năm 2015 cũng đánh giá hiệu quả và độ an toàn của kháng đông so với heparin trên 103 bệnh nhân TTTC cần LMLT, phương thức CVVHDF cho thấy ở 52 bệnh nhân không cần ngừng RRT trong 3 ngày đầu tiên của RRT, đời sống quả lọc trung bình tăng lên đáng kể ở nhóm citrate so với nhóm heparin (49 ± 29 so với 28 ± 23 giờ, $p = 0,004$)⁹⁸. Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm được Gattas và cộng sự đã thực hiện một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bảy khoa HSTC tại Úc và New Zealand ở 212 bệnh nhân người lớn cần lọc máu liên tục. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm sử dụng phương pháp kháng đông vùng: citrate-canxi hoặc heparin-protamine²⁷. Kết quả cho thấy bệnh nhân LMLT thuộc nhóm kháng đông vùng với heparin-protamine có nguy cơ đông hệ thống lọc máu cao hơn những bệnh nhân nhóm citrate (RR = 2,03 [95% KTC, 1,36–3,03]; $p < 0,0005$). Thời gian sử dụng trung bình của quả lọc đầu tiên ở nhóm kháng đông vùng citrate (39,2 giờ [95% KTC, 32,1– 48,0 giờ]) dài hơn so nhóm heparin (22,8 giờ [95% KTC, 13,3–34,0 giờ]); $p = 0,0037$. Hơn nữa, 226 trong số 390 lượt LMLT (57,9%) ở nhóm citrate bị ngừng do đông máu tắc hệ thống lọc, so với 310 trên 467 (66,4%) ở nhóm heparin ($p < 0,02$). Thời gian sử

dụng trung bình của các quả lọc này là 16,5 giờ ở nhóm citrate so với 11,8 giờ ở nhóm heparin ($p < 0,0001$)²⁷.

Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên của Schilder thực hiện trên 139 bệnh nhân tại 10 khoa hồi sức tích cực ở Hà Lan nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của kháng đông so với heparin ở bệnh nhân TTTC cần LMLT với phương thức CVVHDF với liều khởi đầu 30 ml/kg/giờ và lưu lượng dịch thẩm tách 10 ml/kg/giờ, hai phần ba dịch thay thế bù trước màng và một phần ba bù sau màng cũng cho thấy đời sống quả lọc đầu tiên dài hơn ở nhóm citrate so với heparin (46 (1-138) giờ so với 32 (1-72) giờ, $p = 0,02$), thời gian ngừng LMLT trong vòng 72 giờ ít hơn với citrate (1 (0-12) giờ so với 3 (0-31) giờ đối với heparin, $p = 0,002$), cũng như số lượng quả lọc được sử dụng (1 (1-5)) so với 2 (1-9) đối với heparin, $p = 0,002$), hiệu quả lọc máu cho thấy đời sống quả lọc đầu tiên dài hơn ở nhóm citrate so với heparin, tổng thời gian CVVH ở nhóm citrate dài hơn so với heparin⁹⁹. Tỷ lệ ngừng lọc do đông hệ thống lọc cao hơn ở nhóm heparin (51% so với 24% ở nhóm citrate) và tỷ lệ thay đổi bộ lọc chủ động nhiều hơn ở nhóm citrate (30% so với 9% ở nhóm heparin, $p = 0,01$).

Gần đây, Zarbock và cộng sự thực hiện một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên tại 26 khoa HSTC ở Đức trên 596 bệnh nhân nặng có TTTC cần lọc máu liên tục, nhằm mục tiêu xác định liệu kháng đông vùng citrate có giúp kéo dài đời sống quả lọc và giảm tỷ lệ tử vong 90 ngày so với kháng đông toàn thân heparin trong LMLT ở những bệnh nhân TTTC nặng với KDIGO giai đoạn 3. LMLT sẽ được bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi bệnh nhân đạt các tiêu chí thuộc giai đoạn 3 của KDIGO. Ở những bệnh nhân TTTC có chỉ định tuyệt đối cần điều trị thay thế thận, LMLT được bắt đầu càng sớm càng tốt¹⁰⁰. Kết cục chính của nghiên cứu cho thấy đời sống quả lọc dài hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng đông vùng citrate là 46,5 giờ (18,8 ; 70,3) giờ so với 26 giờ (12,0 ; 50,6 giờ), khác biệt chưa hiệu chỉnh là 11,6 giờ (95% KTC, 8,5 – 14,7 giờ), khác biệt đã hiệu chỉnh là 11,2 giờ (95% KTC, 8,2 – 14,3 giờ), $p < 0,001$. Tỷ lệ phải thay màng lọc bắt buộc ở thời điểm 72 giờ thấp hơn ở nhóm citrate với HR = 0,64 (95% KTC, 0,59 – 0,71). Nhóm citrate

có tổng thời gian gián đoạn điều trị thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm heparin, 120 phút [0-720 phút] so với 300 phút [0-930 phút]; $p = 0,01$)¹⁰⁰. Nghiên cứu của Zarbock là thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn nhất cho đến nay về kháng đông citrate so với heparin trong LMLT. Các kết quả này một lần nữa cho thấy ở những bệnh nhân nặng có TTTC được lọc máu liên tục, kháng đông vùng citrate giúp kéo dài đời sống quả lọc đáng kể so với kháng đông heparin.

Bảng 4.22. So sánh hiệu quả của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin qua một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Phương thức	Citrate	Heparin	Đời sống quả lọc
Monchi et al.⁴⁶ (2004)	Post-CVVH Qb = 175 ml/ph	Trisodium citrate; PF iCa < 0,3 mmol/L	UFH, bolus 2000-5000 IU; aPTT 60-80 giây	70 vs 40 giờ; $p=0.000$ 7
Kutsogiannis et al.⁷³ (2005)	Pre CVVHDF Qb = 125 ml/ph	Trisodium citrate; PF iCa 0,25-0,35 mmol/L	UFH, bolus 50 IU/kg; aPTT 45-65 giây	124,5 vs 38,3 giờ; $p < 0,001$
Betjes et al.⁷⁴ (2007)	Post-CVVH; Qb=150 mL/ph	PF iCa 0,25-0,35 mmol/L	UFH, bolus 3000-5000 IU, aPTT 50-70 s	Tương đương
Fealy et al.¹⁰¹ (2007)	Pre-CVVH; Qb=150 mL/ph	Citrate 14 mmol/L với 2000 mL/giờ	Heparin vùng (1500 IU/giờ) và protamine sau màng (15 mg/giờ)	17 vs 13 giờ
Oudemans-van Straaten et al.²⁹ (2009)	Post-CVVH; Qb 220 mL/phút	Liều citrate 3 mmol/L	nadoparin, bolus 2850 IU/h (3800 nếu >100kg); duy trì 380- 456 IU/giờ	27 vs 26 giờ, $p = 0,68$

Hetzel et al.⁷⁵ (2011)	Pre-CVVH; Qd 120-200 mL/ph	Liều citrate of 4 mmol/L	UFH	37,5 vs 26,1 giờ, p < 0,001
Tiranathanagul et al.⁹⁷ (2011)	Pre-CVVH; Qb=120 mL/ph	Dung dịch citrate 13.6 mmol/L, 1300 mL/giờ	UFH bolus 1000 IU, truyền liên tục 500 IU/h giữ aPTT 1,5 lần giá trị bình thường	37,5 ± 23 vs 26,1 ± 19 giờ, p < 0,001
Schilder et al.¹⁹ (2014)	Pre-CVVH; Qb=120-200 mL/ph	Dung dịch citrate 40 mmol/L, 2000 -4000 mL/giờ	UFH, aPTT duy trì 50 giây	46 vs 32 giờ, p = 0,02
Brain et al.⁷⁶ (2014)	Pre- và post- CVVHDF; Qb 125 mL/ph	prismocitrate 18 mmol/L, trước màng, duy trì iCa máu 1,0-1,1 mmol/l	UFH, bolus 5000 IU, aPTT duy trì khoảng 50 giây	42 vs 24 giờ, p = 0,004
Stucker et al.²⁶ (2015)	Pre- và post- CVVHDF; Qb=100-200 mL/phút	prismocitrate 18 mmol/L; liều citrate 3 mmol/L, PF iCa 0.25-0.30 mmol/L	UFH	49 vs 28 giờ, p = 0,004
Gattas et al.²⁷ (2015)	Pre- CVVHDF, hoặc pre- CVVH; Qb 150 mL/ph	citrate 10 mmol/L, liều citrate 2.5-3.3 mmol/L blood flow	Heparin vùng 1000-1500 IU/giờ, protamine (15 or 10 mg/giờ)	39 vs 23 giờ, p = 0,0037
Zarbock et al.²⁰ (2020)	Pre- và post- CVVHDF; Qb	PF iCa 0,25-0,35 mmol/L	UFH, mục tiêu aPTT từ 45-60 giây	46,5 vs 26 giờ, p<0,001

	>100ml/phút			
Chúng tôi (2022)	Post-CVVH hoặc post-CVVHDF	Prismocitrate 18/0. Mục tiêu PF iCa 0,23-0,5 và iCa=1,0-1,2	UFH, bolus 30-50 IU/kg, duy trì 10IU/kg/giờ, aPTT 45-60 giây	56 vs. 31 giờ, p<0,001

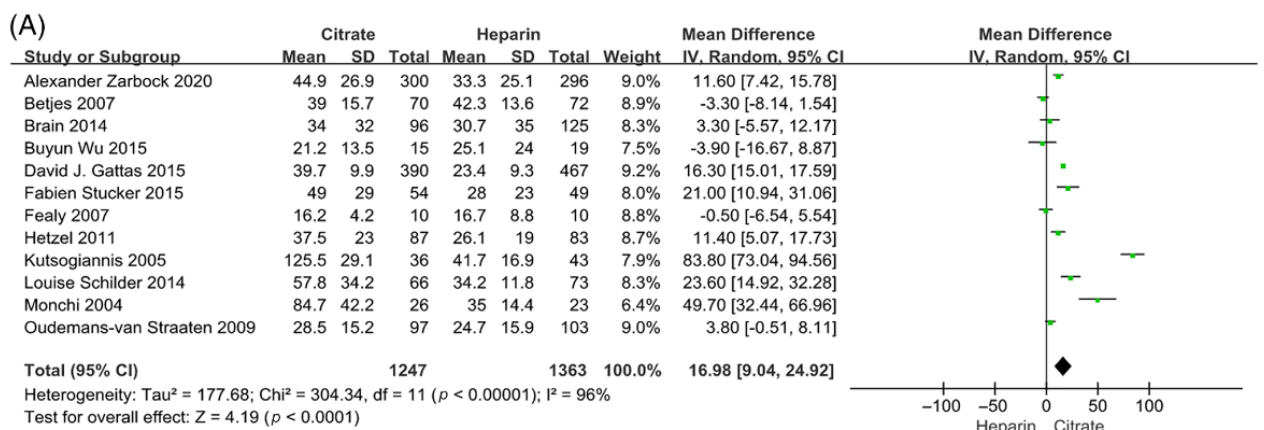
Ngược lại, một số nghiên cứu cho thấy đời sống quả lọc trung bình giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin không khác biệt có ý nghĩa trong LMLT. Nghiên cứu của Betjes và cộng sự so sánh giữa 2 nhóm kháng đông vùng citrate và kháng đông heparin ở những bệnh nhân dùng phương thức lọc máu CVVH bù sau màng, kết quả cho thấy đời sống quả lọc trung bình của nhóm citrate và heparin lần lượt là $39 \pm 15,7$ so với $42,3 \pm 13,6$ giờ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê⁷⁴. Kết quả này khác với những nghiên cứu khác là do phác đồ kháng đông heparin được sử dụng với liều tải heparin 3000 – 5000 UI, liều duy trì nhằm đạt mục tiêu aPTTT khá cao, 50 – 70 giây làm tăng đời sống quả lọc⁷⁴.

Nghiên cứu của Oudemans-vans Straaen năm 2009 tại Hà Lan cho thấy đời sống quả lọc tương đương trong nhóm kháng đông vùng citrate so với nhóm heparin trọng lượng phân tử thấp là Nadroparin ($28,5 \pm 15,2$ giờ và $24,7 \pm 15,9$ giờ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,68$). Nghiên cứu này sử dụng phương thức CVVH bù sau màng, trong đó, kháng đông nadroparin được dùng liều tải 2850 IU và duy trì 380 IU/giờ; trong trường hợp bệnh nhân >100 kg, liều tải lên đến 3800 IU và duy trì 456 IU/giờ²⁹. Nhóm kháng đông citrate sử dụng liều citrate cố định 3mmol/L nhưng với lưu lượng máu quá cao, lên đến 220 ml/phút. Do đó, hiệu quả đạt được trong kéo dài đời sống quả lọc của nhóm kháng đông với nadroparin khá cao, trong khi đó, hiệu quả của citrate hạn chế.

Một nghiên cứu khác của Brain và cộng sự thực hiện tại Úc cũng nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của kháng đông vùng citrate thông qua các thuật toán của phần mềm tích hợp trên máy lọc máu so với phác đồ kháng đông heparin đã có sẵn

trước đó tại khoa HSTC⁷⁶. Phác đồ kháng đông citrate được sử dụng trên máy Prismaflex, Grambro, Hoa Kỳ; dịch kháng đông citrate là dung dịch Prismocitrate 18/0 (trisodium citrate 18 mmol/L, Na⁺ 136 mmol/L, Cl⁻ 86 mmol/L); dịch thẩm tách và thay thế là dung dịch Prismocal B22. Phương thức lọc máu được sử dụng là CVVHDF bù sau màng. Kết quả phân tích trên 221 lượt lọc máu bao gồm 96 lượt với kháng đông citrate và 125 lượt với heparin, hiệu quả kháng đông thông qua đời sống quả lọc, ở nhóm citrate là 34 giờ, heparin là 30,7 giờ, $p = 0,58$. Qua đó chúng tôi, phương thức lọc máu, phác đồ kháng đông cũng như mục tiêu đông máu đều ảnh hưởng đến đời sống của quả lọc trong LMLT⁷⁶.

Trong các phân tích gộp của Bai và cộng sự năm 2015, của Liu và cộng sự năm 2016 và phân tích gộp gần đây của Li và cộng sự năm 2022, so sánh hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate so với kháng đông heparin cho các kết quả nghiên cứu về kháng đông citrate¹⁰²⁻¹⁰⁴. Khi so sánh kết cục là đời sống quả lọc qua 12 nghiên cứu, phân tích gộp của Li và cộng sự cho thấy thời gian sử dụng quả lọc ở nhóm citrate dài hơn 16,98 giờ so với heparin, khác biệt rất có ý nghĩa thống kê (95%KTC, 9,04 – 24,92 giờ, $p < 0,0001$)¹⁰².

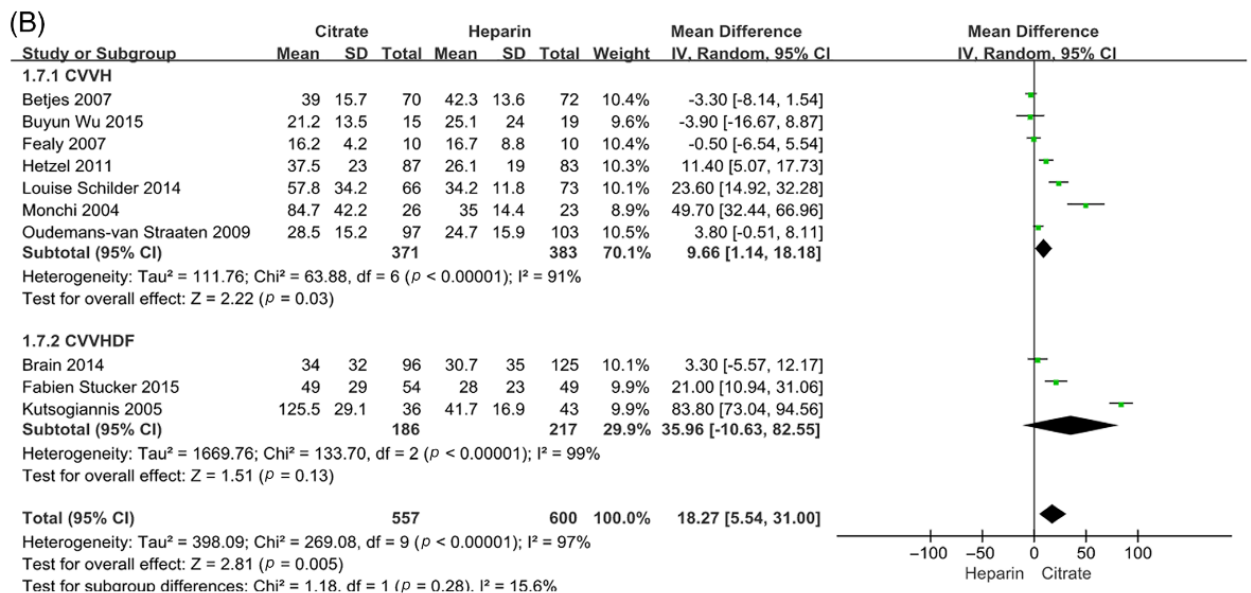


Hình 4.10. Hiệu quả của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin đối với đời sống quả lọc
(Nguồn: Li et al. 2022¹⁰²)

4.2.2. Hiệu quả kéo dài đời sống quả lọc của kháng đông citrate so với heparin theo các phân tích dưới nhóm dựa trên phương thức lọc và phương pháp pha loãng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đời sống quả lọc đối với phương thức CVVH có xu hướng thấp hơn so với phương thức CVVHDF hoặc CVVHD cho dù sử dụng phương pháp kháng đông là citrate hay heparin. Tương tự, đời sống quả lọc ở nhóm bệnh nhân có liều lọc máu cao (>35 ml/kg/giờ) có xu hướng thấp hơn so với liều lọc <35 ml/kg/giờ cho dù sử dụng kháng đông citrate hay heparin.

Trong phân tích gộp của Li và cộng sự, kết quả phân tích dưới nhóm đối với phương thức CVVH, đời sống quả lọc ở nhóm citrate dài hơn 9,6 giờ so với heparin, khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%KTC, 1,14-18,18 giờ, $p = 0,03$). Trong khi đó, nhóm sử dụng phương thức CVVHDF, thời gian sử dụng quả lọc khác biệt không có ý nghĩa thống kê (95%KTC, -10,63 – 82,55 giờ, $p = 0,13$)¹⁰².

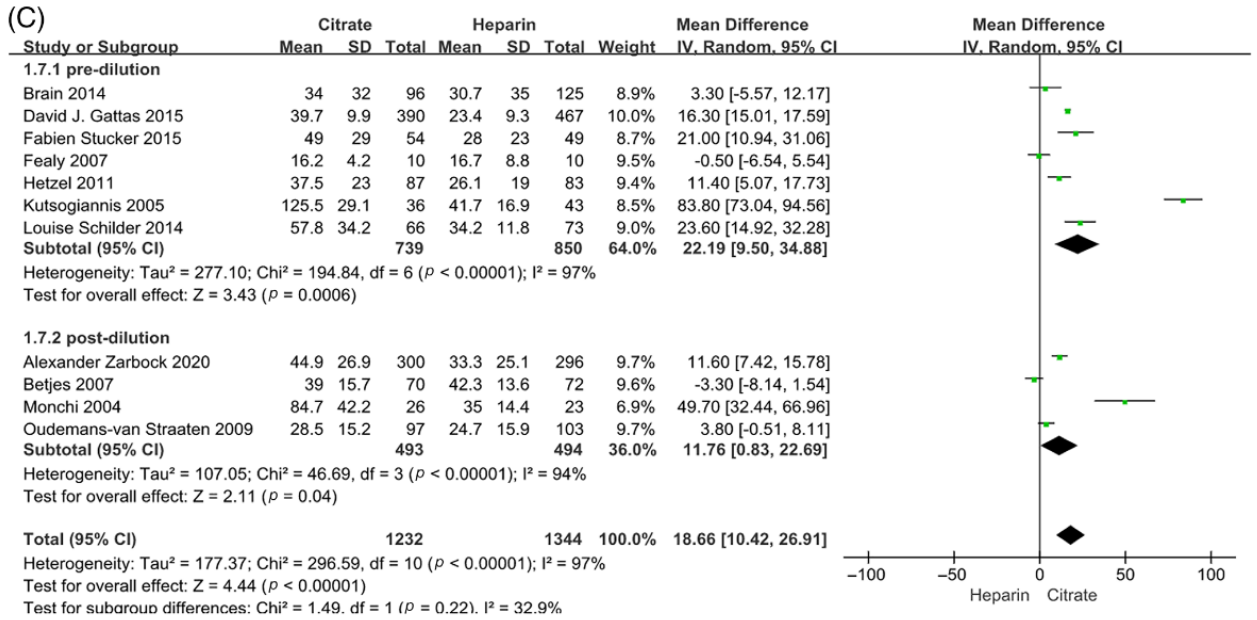


Hình 4.11. Phân tích hiệu quả đối với đời sống quả lọc của kháng đông citrate so với heparin theo các phân tích dưới nhóm sử dụng phương thức lọc CVVH và CVVHDF

(Nguồn: Li et al. 2022¹⁰²)

Kết quả phân tích ở nhóm bệnh nhân sử dụng phương pháp pha loãng trước màng lọc, đời sống quả lọc ở nhóm citrate dài hơn 22,19 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%KTC, 9,50 – 34,88 giờ, $p = 0,0006$). Mặt khác, đối với nhóm bệnh

nhân sử dụng phương thức pha loãng sau màng lọc, hiệu quả của kháng đông citrate mặc dù vẫn cao hơn so với heparin, tuy nhiên không rất khác biệt như nhóm pha loãng trước màng lọc, thời gian sử dụng quả lọc ở nhóm citrate dài hơn 11,76 giờ so với heparin, khác biệt có ý nghĩa thống kê (95% KTC, 0,83 – 22,69, p = 0,04)¹⁰².



Hình 4.12. Hiệu quả đối với đời sống quả lọc của kháng đông citrate so với heparin theo các dưới nhóm sử dụng pha loãng trước màng lọc hoặc sau màng lọc (Nguồn: Li et al. 2022¹⁰²)

Các kết quả trên chứng minh ên cạnh phương pháp kháng đông, các yếu tố khác liên quan đến tăng nguy cơ đông quả lọc cũng cần được lưu ý trên lâm sàng như liều lọc máu, phương thức lọc CVVH, CVVHD hoặc CVVHDF, phương thức pha loãng trước màng hoặc sau màng¹⁰⁵. Ngoài ra, các yếu tố khác cũng cần được quan tâm trong LMLT như vận tốc máu, phân suất lọc, loại màng lọc, loại catheter, xử lý kịp thời các báo động của máy... cũng cần được điều chỉnh và kiểm soát tốt để đảm bảo thời gian lọc và hiệu quả LMLT⁸³.

4.2.3. Hiệu quả của kháng đông citrate so với heparin đối với độ thanh thải các chất trong LMLT

Nghiên cứu của Monchi cho thấy mặc dù nồng độ urê và creatinin huyết tương không khác biệt giữa hai nhóm thời điểm khởi đầu LMLT, tuy nhiên với thời

gian quả lọc dài hơn, nồng độ urê và creatinin thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng đông citrate ở thời điểm ngừng LMLT⁴⁶. Hơn nữa, sau 96 giờ, hệ số lọc đối với b2-microglobulin (trọng lượng phân tử 11,8 kDa) > 0,8 trong tất cả các trường hợp, cho thấy độ thanh thải với các độc chất có trọng lượng phân tử trung bình vẫn đảm bảo. Điều này có thể được lí giải là do liều LMLT hàng ngày ở nhóm citrate cao hơn ở nhóm heparin, thể hiện qua nghiên cứu của Stucker ghi nhận liều LMLT trung bình thực tế hàng ngày, 29 ± 3 ml/kg/giờ ở nhóm citrate và 27 ± 5 ml/kg/giờ ở nhóm heparin, $p = 0,005^{98}$.

Nghiên cứu ngẫu nhiên của Hetzel tại Đức đánh giá sự giảm nồng độ ure máu sau 3 ngày điều trị thay thế thận cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin. Nồng độ urê huyết tương trung bình vào ngày thứ 3 là 73 ± 26 mg/dL ở nhóm Citrate và 74 ± 30 mg/dL ở nhóm heparin. Mức độ giảm nồng độ urê so với giá trị ban đầu là 155 ± 71 mg/dL ở nhóm Citrate và 146 ± 68 mg/dL ở nhóm heparin, tương đương nhau ở cả hai nhóm, thời gian gián đoạn LMLT trung bình cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm (1,7 giờ mỗi ngày ở nhóm citrate so với 2,8 giờ mỗi ngày ở nhóm dùng heparin)⁷⁵.

Gattas và cộng sự đã thực hiện một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bảy khoa HSTC tại Úc và New Zealand ở những bệnh nhân người lớn cần lọc máu liên tục nhằm xác định hiệu quả của kháng đông citrate đối với kéo dài đời sống quả lọc và ảnh hưởng đến nồng độ cytokine so với kháng đông vùng heparin-protamine trong LMLT²⁷. Có 212 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhóm citrate ($n = 105$) và nhóm heparin-protamine ($n = 107$), tương ứng với 857 lượt LMLT với 390 lượt kháng đông citrate và 467 lượt kháng đông heparin. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu tương đương giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm citrate và heparin về sự thay đổi nồng độ lưu hành của các cytokine bao gồm interleukin-6, interleukin-8 và interleukin-10 ở thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên và 48-72 giờ sau đó²⁷.

4.3. TÍNH AN TOÀN CỦA KHÁNG ĐÔNG CITRATE SO VỚI KHÁNG ĐÔNG HEPARIN TRONG LMLT

4.3.1. Các biến chứng liên quan LMLT ở nhóm kháng đông citrate so với heparin

Song song với so sánh hiệu quả, các nghiên cứu cũng so sánh an toàn của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin, thông qua tỉ lệ xảy ra các biến chứng liên quan LMLT như tỉ lệ xuất huyết, tỉ lệ truyền máu, tỉ lệ các biến chứng rối loạn điện giải, toan kiềm và tỉ lệ tử vong giữa hai nhóm.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ biến cố xuất huyết ở nhóm citrate là 7,1%, thấp hơn so với 15,5% ở nhóm heparin, với $p = 0,132$. Số lượng các chế phẩm máu truyền (bao gồm hồng cầu lắng, huyết tương tươi, tiểu cầu khô) không khác biệt giữa hai nhóm. Các biến chứng về chuyển hóa như toan chuyển hóa, kiềm chuyển hóa, hạ kali máu không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Biến chứng hạ magiê máu xảy ra nhiều hơn ở nhóm citrate, 67,3% so với 28,3% ở nhóm heparin, $p < 0,05$. Riêng các trường hợp sử dụng kháng đông citrate, hạ canxi máu xảy ra với tỉ lệ 13,1%, tỉ lệ tăng canxi máu hiếm gặp (0,5%) và tỉ lệ tích lũy citrate là 4,8%.

4.3.1.1. Biến chứng xuất huyết

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ xuất huyết có xu hướng thấp hơn ở nhóm citrate là 7,1% so với 15,5% ở nhóm heparin, với $p = 0,132$. Nghiên cứu của Monchi và cộng sự năm 2004 trên 20 bệnh nhân tại khoa HSTC ở Bỉ, trong đó có 12 bệnh nhân thuộc nhóm kháng đông citrate và 8 bệnh nhân nhóm kháng đông heparin. Ở nhóm kháng đông heparin có một trường hợp xuất huyết tiêu hóa trầm trọng xảy ra do loét dạ dày xảy ra sau 03 giờ truyền heparin và phải ngưng heparin đồng thời truyền 03 đơn vị hồng cầu lắng⁴⁶. Không có trường hợp chảy máu trầm trọng nào xảy ra ở nhóm citrate. Tỉ lệ cần truyền máu khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm kháng đông, 63% so với 38%, $p = 0,03$.

Tương tự, nghiên cứu của Kutsogiannis ghi nhận xuất huyết rõ ràng trên lâm sàng không xảy ra ở nhóm citrate nhưng xảy ra 16,3% ở nhóm heparin⁷³. Bệnh nhân nhóm citrate giảm tỉ lệ xuất huyết với $RR = 0,17$ (95% KTC 0,03 – 1,04), $p = 0,06$.

Sau khi hiệu chỉnh cho nồng độ AT-III và điểm LOD, nguy cơ xuất huyết với kháng đông citrate thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với heparin với RR – 0,14 (95% KTC 0,02 – 0,96), $p = 0,05$. Trong mô hình hồi qua đa biến, nồng độ AT-III có tương quan với tỉ lệ xuất huyết. Hơn nữa, nguy cơ truyền máu cũng thấp hơn ở nhóm citrate, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với RR 0,53, 95% KTC 0,24 – 1,20, $p = 0,13$. Tỉ lệ truyền huyết tương tươi có xu hướng cao hơn ở nhóm citrate nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với RR 4,95 (95% KTC 0,47 – 52,3), $p = 0,18$ ⁷³.

Nghiên cứu của Betjes và cộng sự năm 2007 ở Rotterdam, Hà Lan, trên 48 bệnh nhân nặng cần LMLT và có nguy cơ chảy máu thấp nhưng nhóm heparin có mục tiêu APTT cao (50 – 70s) cho thấy không có trường hợp biến cố chảy máu nghiêm trọng nào được ghi nhận trong nhóm citrate, trong khi đó có 10 trường hợp ở nhóm heparin ($p < 0,01$)⁷⁴. Số đơn vị máu truyền mỗi ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm heparin (0,88 so với 0,43 đơn vị/ngày, $p = 0,01$). Bên cạnh đó, mức giảm nồng độ hemoglobin mỗi ngày trong nhóm bệnh nhân ổn định không truyền máu cũng cao hơn có ý nghĩa ở nhóm heparin. Tỉ lệ tử vong giữa hai nhóm có xu hướng thấp hơn ở nhóm kháng đông citrate, mặc dù vậy khác biệt không có ý nghĩa thống kê với (RR = 0,12; 95% KTC 0,01 – 1,98). Kết quả này cho thấy kháng đông vùng citrate sử dụng trong LMLT với phương thức CVVH có thể thực hiện một cách an toàn, với đời sống quá lọc tương đương kháng đông heparin, nhưng tần suất chảy máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê⁷⁴.

Nghiên cứu của Oudemans-an Straaten, khi dùng nadroparin liều cao so với kháng đông vùng citrate, cho thấy ở nhóm kháng đông citrate, biến cố cần ngưng citrate xảy ra ở hai bệnh nhân (do tích lũy citrate và đông quá lọc), trong khi ở nhóm nadroparin có 20 trường hợp phải ngừng kháng đông (do chảy máu và giảm tiểu cầu), $p < 0,001$ ²⁹. Xuất huyết xảy ra ở 6 so với 16 bệnh nhân, $p = 0,08$. Số lượng đơn vị hồng cầu lắng trung bình phải truyền trong mỗi ngày lọc máu là 0,27 (0 ; 0,63) ở nhóm citrate và 0,36 (0 ; 0,83) ở nhóm nadroparin, $p = 0,31$.

Nghiên cứu của Hetzel cho thấy nhiều bệnh nhân hơn trong nhóm heparin (14,5%) có xảy ra biến cố xuất huyết trong quá trình LMLT so với bệnh nhân trong nhóm citrate (5,7%). Ở nghiên cứu này, tác giả đánh giá nguy cơ chảy máu của bệnh nhân mỗi ngày trong quá trình LMLT bằng cách tính toán tỉ lệ xuất hiện biến cố xuất huyết trong thời gian LMLT (số ngày có biến chứng xuất huyết trên mỗi bệnh nhân/số ngày LMLT trên mỗi bệnh nhân)⁷⁵. Tỉ lệ xuất huyết trung bình mỗi ngày LMLT là $0,03 \pm 0,13$ ở nhóm citrate và $0,05 \pm 0,18$ ở nhóm heparin ($n = 87/81$, $p = 0,06$). Hầu hết các đợt chảy máu được phân loại là nhẹ (không có triệu chứng lâm sàng, không giảm nồng độ hemoglobin > 2 g/dL/ngày). Các đợt chảy máu vừa và nặng, được định nghĩa là giảm nồng độ hemoglobin > 2 g/dL/ngày hoặc cần truyền hồng cầu lắng, được ghi nhận ở 4 bệnh nhân trong nhóm citrate và 5 bệnh nhân trong nhóm heparin⁷⁵.

Bên cạnh biến chứng xuất huyết, các bệnh nhân sử dụng kháng đông heparin có tỉ lệ xuất hiện cao hơn các biến cố ngoại ý so với kháng đông citrate, bao gồm giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Gattas và cộng sự ghi nhận, ở nhóm heparin có nhiều tác dụng ngoại ý hơn xảy ra (11 biến cố, ba biến cố nghiêm trọng) so với nhóm citrate (hai biến cố, một biến cố nghiêm trọng) ($p = 0,01$). Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là giảm tiểu cầu do heparin dẫn đến việc ngừng kháng đông²⁷. Tác giả Schilder cho thấy HIT nghi ngờ lâm sàng đã được báo cáo ở 6 trong số 73 bệnh nhân (8%) sử dụng heparin. Có xu hướng xuất huyết ít hơn ở nhóm citrate ($n = 5$ so với $n = 10$ ở nhóm heparin, $P = 0,08$).

4.3.1.2. Số lượng các chế phẩm máu truyền

Kết quả của chúng tôi và một số tác giả cho thấy số lượng các chế phẩm máu truyền (bao gồm hồng cầu lắng, huyết tương tươi, tiểu cầu khối) không khác biệt giữa hai nhóm. Trong nghiên cứu của Schilder và cộng sự, không có sự khác biệt về tỉ lệ bệnh nhân cần truyền > 2 đơn vị hồng cầu lắng (2 so với 4 bệnh nhân trong nhóm heparin, $P = 0,68$)⁹⁹. Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên tại 26 khoa HSTC ở Đức của Zarbock ghi nhận biến chứng chảy máu thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm kháng đông vùng citrate khi so với nhóm kháng đông toàn thân heparin (5,1% so với

16,9%, $p < 0,001$, OR = 0,27 [95% KTC, 0,15 đến 0,49]). Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân được truyền máu không khác biệt có ý nghĩa trong 2 nhóm (67,2% ở nhóm citrate khu vực so với 63,4% ở nhóm heparin; $p = 0,3$; OR, 1,18 [95%, KTC 0,84 đến 1,66])¹⁰⁰.

Bảng 4.23. So sánh tỉ lệ xuất huyết và truyền máu của kháng đông vùng citrate so với kháng đông heparin qua một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Biến cố xuất huyết	Truyền máu	Tử vong
Monchi et al.⁴⁶ (2004)	-	Truyền máu ít hơn	-
Kutsogiannis et al.⁷³ (2005)	RR, 0,14 [95% KTC, 0,02-0,96]; $P = 0,05$.	-	-
Betjes et al.⁷⁴ (2007)	0 vs 10, $P < 0,01$	0,43 vs 0,88 U/ngày, $p = 0,01$	-
Fealy et al.¹⁰¹ (2007)	Xuất huyết giống nhau (0%)	-	-
Oudemans-van Straaten et al.²⁹ (2009)	6 vs 16, $P = 0,08$	0,27 vs 0,36 U/ngày, $P = 0,31$	90 ngày 45% vs 63%, $P = 0,02$
Hetzel et al.⁷⁵ (2011)	5,7% vs 14,5%	-	30 ngày 47% vs 41%, $P = 0,67$
Tiranathanagul et al.⁹⁷ (2011)			41% vs 47%, $P = 0,67$
Schilder et al.¹⁹ (2014)	5 vs 10, $P = 0,08$	-	90 ngày: 42% vs 42%, $P = 1,0$
Brain et al.⁷⁶ (2014)	-	-	Không khác biệt
Stucker et al.²⁶	0/54 vs 4/49	-	Không khác biệt

(2015)			
Gattas et al.²⁷ (2015)	-	908 vs 872 mL HCL, $P = 0,83$	29% vs 31%, $P = 0,7$
Zarbock et al.²⁰ (2020)	5,1% vs 16,9%, OR = 0,27, $p < 0,001$	Không khác biệt	Không khác biệt
Chúng tôi (2022)	7,1% vs 15,5%, $p =$ 0,132	Không khác biệt	45,2% vs 60,8%; HR 0,55, $p = 0,102$

Trong phân tích gộp gần đây của Li và cộng sự năm 2022, so sánh hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate so với kháng đông thân heparin cho trong LMLT, nguy cơ chảy máu thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin (RR = 0,32; 95%KTC 0,22-0,46, $p < 0,00001$). Hơn nữa, cũng không có khác biệt đáng kể về số đơn vị máu truyền giữa hai nhóm (RR = 1,05; 95%KTC 0,82 – 1,43; $p = 0,70$)¹⁰²⁻¹⁰⁴.

4.3.1.3. Biện chứng rối loạn điện giải, toan kiềm

Kết quả của chúng tôi cho thấy các biện chứng về điện giải và toan kiềm như toan chuyển hóa, kiềm chuyển hóa, hạ kali máu không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Biện chứng hạ magiê máu xảy ra nhiều hơn ở nhóm citrate, 67,3% so với 28,3% ở nhóm heparin, $p < 0,05$. Phân tử citrate ngoài gắn kết với ion Ca^{2+} còn có thể gắn kết với ion dương đồng điện tích là ion Mg^{2+} , do đó làm hạ magiê máu. Trong phác đồ kháng đông citrate có khuyến cáo bù ion magiê dự phòng và xét nghiệm nồng độ ion magiê trong máu định kỳ để theo dõi. Tỷ lệ này khá cao cho thấy việc bù magiê còn chưa đủ và cần được chú trọng nhiều hơn. Bên cạnh đó, tỷ lệ hạ kali máu cũng thường gặp ở cả hai nhóm vì vậy kali cũng cần được theo dõi và bù ở những bệnh nhân LMLT.

Các nghiên cứu của các tác giả khác cũng nhận thấy tỷ lệ các rối loạn toan kiềm có vẻ xảy ra nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng kháng đông citrate, nhất là kiềm chuyển hóa, tuy nhiên có thể điều chỉnh dễ dàng và không đem lại kết cục xấu cho bệnh nhân. Nghiên cứu của Monchi và cộng sự cho thấy trong nhóm citrate có

một trường hợp kiềm chuyển hóa nặng ($\text{pH} = 7,6$) xảy ra do không tuân thủ phác đồ do giảm tốc độ dịch lọc còn 20 ml/kg/giờ. Có một trường hợp giảm canxi ion hóa trong máu còn 0,9 mmol/l và không kèm theo rối loạn huyết động. Có hai trường hợp có biến chứng chuyển hóa và khôi phục nhanh chóng⁴⁶. Nghiên cứu của Kutsoginnis cho thấy có ba đợt kiềm chuyển hóa xảy ra ở bệnh nhân nhóm citrate và không có bệnh nhân nào ở nhóm heparin⁷³. Các trường hợp kiềm chuyển hóa máu này đều không đe dọa tính mạng. Oudemans-an Straaten và cộng sự cho thấy kiềm chuyển hóa xảy ra ít hơn ($p = 0,001$) và hạ canxi máu xảy ra nhiều hơn ($p < 0,001$) ở nhóm kháng đông citrate so với nadroparin²⁹. Nghiên cứu của Zarbock cũng cho kết quả bệnh nhân trong nhóm kháng đông citrate có tỉ lệ kiềm chuyển hóa nặng cao hơn (2,4% so với 0,3%) và giảm phosphat máu nhiều hơn (15,4% so với 6,2%). Tăng kali máu xảy ra nhiều hơn ở nhóm heparin (0,0% ở nhóm citrate so với 1,4% ở nhóm heparin). Các tác dụng ngoại ý khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm¹⁰⁰.

Trong phân tích gộp của Bai và cộng sự năm 2015, của Liu và cộng sự năm 2016 và phân tích gộp của Li và cộng sự năm 2022, kiềm chuyển hóa xảy ra không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($\text{RR} = 1,73$; 95%KTC 0,49 – 6,13; $p = 0,40$). Tuy nhiên, nhóm citrate có nguy cơ hạ canxi máu cao hơn nhóm heparin ($\text{RR} = 4,85$; 95%KTC 2,04 – 11,52; $p = 0,0004$)¹⁰²⁻¹⁰⁴.

4.3.1.4. Biến chứng rối loạn canxi máu

Theo kết quả của chúng tôi, hạ canxi máu xảy ra với tỉ lệ 13,1%, tỉ lệ tăng canxi máu hiếm gặp (0,5%) ở các trường hợp sử dụng kháng đông citrate. Tác giả Hetzel ghi nhận trong nhóm citrate, sự mất cân bằng nội môi canxi xảy ra thường xuyên hơn so với nhóm heparin. Nguy cơ hạ canxi máu ($\text{Ca}^{2+} < 0,9$ mmol/L) và tăng canxi máu ($\text{Ca}^{2+} > 1,35$ mmol/L) được đánh giá bằng cách chia số giá trị nằm ngoài giới hạn này cho tổng số lần đo trên mỗi bệnh nhân. Theo đó, tỉ lệ xuất hiện hạ canxi và tăng canxi máu cao hơn đáng kể ở nhóm citrate so với nhóm heparin (tăng canxi huyết: $8\% \pm 14\%$ so với $3\% \pm 12\%$, $P < 0,001$; hạ canxi máu: $8\% \pm 16\%$ so với $5\% \pm 20\%$, $P < 0,001$)⁷⁵. Stucker và cộng sự cũng ghi nhận có 11% bệnh nhân

nhóm citrate bị hạ canxi máu trong quá trình LMLT⁹⁸. Các thông số ngày thứ nhất về pH máu, nồng độ bicarbonate máu, natri, chloride, kali, lactate máu và các chỉ số ngày thứ ba của pH máu, bicarbonate, natri, lactate tương đương giữa hai nhóm, trong khi đó, các thông số nồng độ canxi tổng, nồng độ canxi ion hóa, kali, chloride ngày 3 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm citrate⁹⁸. Nghiên cứu của Schilder ghi nhận trong số tất cả các giá trị canxi ion hóa đo được trong vòng 72 giờ ở nhóm citrate, 61/508 (12%) hạ canxi máu với $[Ca^{2+}] < 0,9 \text{ mmol/L}$ và không có giá trị nào vượt quá $1,35 \text{ mmol/L}$ ⁹⁹.

4.3.1.5. Biến chứng tích tụ citrate

Theo kết quả của chúng tôi, riêng các trường hợp sử dụng kháng đông citrate, tích lũy citrate xảy ra ở hai bệnh nhân, chiếm tỉ lệ là 4,8% các trường hợp. Hai trường hợp xảy ra ở bệnh nhân có tình trạng sốc nhiễm khuẩn. Một trường hợp sau khi điều chỉnh các thông số cài đặt, tình trạng tích lũy citrate cải thiện và tiếp tục duy trì kháng đông citrate. Trường hợp còn lại phải ngưng kháng đông citrate.

Tác giả Hetzel ghi nhận trong nhóm citrate, có một bệnh nhân trong nhóm citrate phải rút khỏi nghiên cứu theo phác đồ do nghi ngờ tích lũy citrate. Bệnh nhân này có tiền sử xơ gan và có tỉ lệ nồng độ canxi toàn phần trên nồng độ canxi ion hóa cao và tăng đáng kể tốc độ bù canxi để đối trọng với sự giảm canxi ion hóa do tích lũy citrate. Hiện tượng này thuyên giảm nhanh chóng sau khi ngừng truyền citrate⁷⁵. Nghiên cứu của Schilder tại Hà Lan ghi nhận các biến cố bất lợi buộc phải ngừng chống đông xảy ra ở nhóm citrate ít thường xuyên hơn so với heparin (trong 72 giờ đầu: 3% so với 12%, $p = 0,06$; trong 28 ngày 8% so với 33%, $p < 0,001$)⁹⁹. Sự tích lũy citrate được nghi ngờ ở 5 trong số 66 bệnh nhân (8%) trong nhóm citrate và được chứng minh ở 4 bệnh nhân (6%); ở 2 bệnh nhân có khoảng trống anion tăng kéo dài được xác định do tích tụ citrat, và ở 2 bệnh nhân có tỉ lệ canxi $> 2,5$ sau 60 và 72 giờ điều trị, và một bệnh nhân được chẩn đoán nhầm là tích lũy citrate⁹⁹. Tác giả Stucker ghi nhận có 04 ((7,4%) bệnh nhân trong nhóm citrate được chuyển sang dùng heparin trong quá trình nghiên cứu: một do suy gan nặng hơn, một do vấn đề kỹ thuật khi truyền canxi, và hai do hạ canxi máu có triệu chứng lâm

sàng⁹⁸. Có 01 (1,9%) bệnh nhân bị tích lũy citrate, được xác định bằng tỉ lệ tổng lượng canxi/canxi ion hóa > 2,5, nhưng chỉ thoáng qua. Trong nhóm heparin, có 05 (10,2%) bệnh nhân được chuyển từ heparin sang citrate: hai bệnh nhân chảy máu trầm trọng và ba bệnh nhân do đông máu màng lọc nhiều lần.

4.3.2. Tỉ lệ tử vong và tỉ lệ hồi phục chức năng thận

Theo kết quả phân tích của chúng tôi, không có khác biệt về tỉ lệ hồi phục chức năng thận trong thời gian điều trị tại khoa HSTC và thời gian nằm viện giữa hai nhóm citrate và heparin. Tỉ lệ tử vong nằm viện ở nhóm kháng đông citrate và heparin lần lượt là 45,2% so với 60,8%, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,102$. Nghiên cứu của Oudemans-an Straaten và cộng sự cho thấy tỉ lệ hồi phục chức năng thận là 69% ở nhóm citrate và 52% ở nhóm nadroparin, $p = 0,02$ ²⁹. Tỉ lệ tử vong nằm viện của hai nhóm citrate và nadroparin lần lượt là 41% và 61%, $p = 0,03$; và tỉ lệ tử vong 90 ngày là 45% ở nhóm citrate và 62% ở nhóm nadroparin, $p = 0,02$. Citrate cho thấy giúp giảm tử vong có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân sau phẫu thuật ($p = 0,007$), nhiễm khuẩn huyết ($p = 0,01$), điểm SOFA cao >11 điểm ($p = 0,006$) và tuổi < 73 tuổi ($p = 0,009$). Kết quả này cho thấy hiệu quả kháng đông của citrate và nadroparin trong CVVH tương đương nhau, tuy nhiên kháng đông citrate an toàn hơn. Và ngoài mong đợi là citrate giúp giảm tử vong. Việc giảm tỉ lệ xuất huyết chỉ có thể giải thích một phần lợi ích này, và những phân tích hậu kiểm cho thấy lợi ích rõ ràng ở nhóm bệnh nhân ngoại khoa, nhiễm khuẩn huyết và suy đa cơ quan nặng giúp gợi ý đến việc liên quan quá trình viêm²⁹.

Nhằm đánh giá hiệu quả của kháng đông citrate có thật sự có làm giảm quá trình viêm và góp phần giảm tử vong ở bệnh nhân LMLT, Tiranathanagul và cộng sự thực hiện tại Thái Lan đánh giá tác động có thể có của chống đông citrate đối với sự suy giảm men myeloperoxidase (MPO) của tế bào đa nhân trung tính (PMN) và sản xuất cytokine ở những bệnh nhân TTTC được điều trị LMLT với phương thức CVVH. Kết quả cho thấy nồng độ men MPO trước quả lọc ở nhóm heparin ở thời điểm 6 giờ tăng nhẹ so với thời điểm khởi đầu ($p = 0,04$) và trở lại mức ban đầu ở thời điểm 24 giờ⁹⁷. Ngược lại, nồng độ men MPO trước quả lọc ở thời điểm 6 giờ

của nhóm citrate thấp hơn có ý nghĩa so với giá trị ban đầu ($p < 0,01$) và thấp kéo dài ở thời điểm 24 giờ. Hơn nữa, nồng độ men MPO ở thời điểm 6 giờ và 24 giờ của nhóm citrate đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm heparin. Liên quan đến stress oxy hóa gây ra bởi tương hợp sinh học của màng, nồng độ men MPO sau quả lọc ở nhóm heparin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ men MPO trước quả lọc ở thời điểm 6 giờ ($p < 0,05$) nhưng không thay đổi ở thời điểm ban đầu và sau 24 giờ. Trong nhóm citrate, không có sự khác biệt giữa nồng độ MPO trước và sau quả lọc ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Đối với các cytokine, ở thời điểm 6 giờ sau khi bắt đầu CVVH, nồng độ IL-6 ở cả hai nhóm citrate và heparin không khác biệt có ý nghĩa so với thời điểm ban đầu và cũng tương đương ở cả hai nhóm. Nồng độ TNF- α thời điểm 6 giờ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm khởi đầu ở nhóm heparin cũng như nhóm citrate. Bên cạnh đó, cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. IL-8 thời điểm 6 giờ giảm so với mức ban đầu ở nhóm citrate ($p < 0,05$) ở nhóm citrate nhưng không thay đổi ở nhóm heparin. Nồng độ IL-10, một cytokine kháng viêm, không thay đổi đáng kể trong quá trình CVVH ở cả hai nhóm. Kháng đông, citrate cho thấy kiểm soát rất tốt nồng độ các điện giải tương đương heparin và không có biến cố chảy máu nghiêm trọng nào được ghi nhận ở cả hai nhóm. Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân trong nhóm citrate cao hơn nhẹ, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,1$)⁹⁷.

Nghiên cứu khác của Brain và cộng sự thực hiện tại Úc cũng nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của kháng đông vùng citrate thông qua các thuật toán của phần mềm tích hợp trên máy lọc máu so với phác đồ kháng đông heparin đã có sẵn trước đó tại khoa⁷⁶. Tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 28 của nhóm citrate là 37% so với 27% ở nhóm heparin và tỷ lệ phụ thuộc lọc máu ở bệnh nhân sống là 17% ở nhóm citrate so với 38% ở nhóm heparin, mặc dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê nhưng tử vong có xu hướng cao hơn ở nhóm citrate. Giải thích cho kết quả này, những bệnh nhân thuộc nhóm kháng đông citrate có tuổi cao hơn và bệnh nặng hơn, với tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm citrate và heparin lần lượt là 64 ± 13 tuổi và 51 ± 17 tuổi, điểm APACHE III theo thứ tự là 80 (58 ; 99) và 61 (52,5 ; 91,5). Thời gian

từ lúc nhập khoa HSTC đến lúc bắt đầu LMLT ở nhóm citrate muộn hơn, 43,2 (22,1 ; 89) giờ so với 10,2 (5 ; 48,8) giờ ở nhóm heparin. Các yếu tố này có thể liên quan đến tăng nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân LMLT với kháng đông citrate⁷⁶.

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tử vong giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin trong LMLT. Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm được thực hiện bởi Schilder và cộng sự nhằm mục tiêu chính là so sánh kết cục sống còn và hồi phục chức năng thận đối với kháng đông citrate so với kháng đông heparin trong LMLT. Tỷ lệ tử vong ở 28 ngày và 90 ngày không có sự khác biệt giữa các nhóm: 22/66 bệnh nhân nhóm citrate (33%) tử vong so với 25/72 bệnh nhân (35%) ở nhóm heparin ở ngày 28 và 27/65 bệnh nhân nhóm citrate (42%) tử vong so với 29/69 bệnh nhân (42%) ở nhóm heparin sau 90 ngày ($p = 1,00$ cho cả hai). Ngoài ra, phân tích theo phác đồ cũng không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong ở 28 ngày và 90 ngày: 18/61 bệnh nhân nhóm citrate (30%) tử vong so với 15/48 bệnh nhân (31%) trong nhóm heparin ở 28 ngày và 23/60 bệnh nhân nhóm citrate (38%) tử vong so với 18/47 bệnh nhân (38%) trong nhóm heparin sau 90 ngày ($p = 1,00$ cho cả hai). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy tuổi cao hơn và điểm APACHE II cao khi nhập viện là những yếu tố tiên lượng độc lập tử vong ở 28 ngày ($p = 0,05$ cho cả hai), trong khi liều lọc máu và phương pháp kháng đông không tác động có ý nghĩa đến tử vong. Trong hồi quy logistic đơn biến, không có hiệu quả nào được ghi nhận từ kháng đông citrate trong giảm tỷ lệ tử vong sau 28 ngày ở bất kỳ phân nhóm nào được phân tích. Về kết quả hồi phục chức năng thận, cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ độc lập lọc máu ở những bệnh nhân còn sống sau 28 ngày kể từ khi bắt đầu CVVH, với 29/43 bệnh nhân (67%) ở nhóm citrate so với 33/47 bệnh nhân (70%) ở nhóm heparin ($P = 0,82$)⁹⁹.

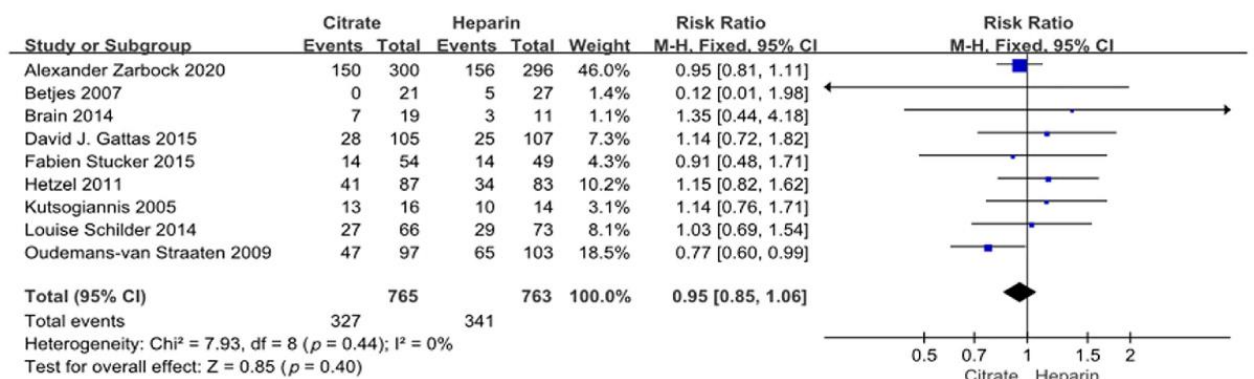
Tương tự, nghiên cứu của Hetzel và cộng sự có 41 bệnh nhân trong nhóm citrate tử vong, chiếm tỷ lệ 47%, và 34 bệnh nhân trong nhóm heparin tử vong, chiếm tỷ lệ 41%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống còn đến ngày thứ 30 giữa hai nhóm điều trị ($p = 0,67$)⁷⁵. Nghiên cứu của tác giả Stucker, tỉ

lệ tử vong 90 ngày ở 246 bệnh nhân nặng được điều trị bằng LMLT trong thời gian nghiên cứu là 38%. Trong phân tích theo ý định điều trị, tỉ lệ tử vong ở 28 ngày và 90 ngày lần lượt là 20% và 26% so với 26% và 27% ở nhóm citrate so với heparin ($P = 0,37$)⁹⁸. Trong phân tích theo phác đồ, tỉ lệ tử vong trong 90 ngày lần lượt là 27% và 30% ở nhóm citrate và heparin ($P = 0,33$). Thời gian LMLT, thời gian nằm khoa HSTC và thời gian nằm viện của bệnh nhân trong nhóm citrate khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân trong nhóm heparin. Trong nhóm bệnh nhân còn sống, có 09 bệnh nhân vẫn phụ thuộc vào điều trị thay thế thận, trong đó 05 bệnh nhân ở nhóm heparin và 04 bệnh nhân ở nhóm citrate sau 90 ngày theo dõi⁹⁸. Gattas và cộng sự cũng ghi nhận có 28 trong số 105 bệnh nhân (26,7%) nhóm citrate tử vong tại khoa HSTC, so với 25 trên 107 bệnh nhân (23,4%) trong nhóm heparin ($p = 0,58$). Tỉ lệ tử vong trong bệnh viện của nhóm citrate và heparin lần lượt là 31,4% và 29%, $p = 0,79$. Tương tự, không có sự khác biệt đáng kể về thời gian nằm khoa HSTC cũng như tỉ lệ truyền máu giữa hai nhóm (52% so với 47%, $p = 0,58$)²⁷.

Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên tại 26 khoa HSTC ở Đức trên những bệnh nhân nặng có TTTC cần lọc máu liên tục của Zarbock cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong 90 ngày giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin với tỉ lệ lần lượt là 51,2% và 53,6%; khác biệt chưa hiệu chỉnh là $-2,4\%$ [95% KTC, $-10,5\%$ đến $5,8\%$]; nguy cơ tương đối chưa hiệu chỉnh là 0,91 [95% KTC, 0,72 đến 1,13]; $p = 0,38$; khác biệt sau hiệu chỉnh là $-6,1\%$ [95% KTC, $-12,6\%$ đến $0,4\%$]; nguy cơ tương đối sau hiệu chỉnh là 0,79 [95% KTC, 0,63 đến 1,004]; $p = 0,054$ ¹⁰⁰. Cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về các kết cục phụ khác, bao gồm thời gian lọc máu (9,6 ngày (3,9-57,0) so với 8,4 ngày (3,6-45,0), $p = 0,24$); thời gian điều trị tại khoa HSTC (16,0 ngày (8,0-29,0) so với 13,5 (7,0-25,0), $p = 0,19$) và thời gian nằm viện (27 ngày (13,0-51,0) so với 27 ngày (14,0-49,5), $p = 0,83$); tỉ lệ tử vong ở các ngày 28, 60 và 365 lần lượt là 38,7%, 46,7% và 60,1% ở nhóm citrate so với 43,8%, 50,4%, 60,0%, với p lần lượt là 0,19, 0,27 và 0,63; tỉ lệ cần điều trị thay thế thận ở các ngày 28, 60, 90 và 365; và tỉ lệ suy giảm chức năng thận kéo dài

ở các ngày 28, 60 và 365. Mặt khác, tỉ lệ nhiễm khuẩn mới cao hơn đáng kể kể từ khi bắt đầu lọc máu ở nhóm citrate (68,0% so với 55,4%; $p = 0,002$; nguy cơ tương đối OR = 1,71 [95% KTC, 1,23 đến 2,39]), và rối loạn chức năng thận dai dẳng sau 90 ngày (28,4% so với 15,0%; $p = 0,02$; nguy cơ tương đối OR = 2,25 [KTC 95%, 1,11 đến 4,56]). Thời gian sử dụng quả lọc dài hơn và lấy máu xét nghiệm theo dõi thường xuyên có thể là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ nhiễm khuẩn¹⁰⁰.

Trong phân tích gộp của Bai và cộng sự năm 2015, của Liu và cộng sự năm 2016 và phân tích gộp gần đây của Li và cộng sự năm 2022, so sánh hiệu quả và an toàn của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin cho trong LMLT¹⁰²⁻¹⁰⁴. Đối với kết cục chính là tử vong, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tử vong giữa hai nhóm, với RR = 0,95 (95%KTC, 0,85 – 1,06, $p = 0,40$). Về các biến cố bất lợi, nguy cơ chảy máu thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin (RR = 0,32; 95%KTC 0,22-0,46, $p < 0,00001$). Kiểm chuyển hóa xảy ra không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm (RR = 1,73; 95%KTC 0,49 – 6,13; $p = 0,40$). Tuy nhiên, nhóm citrate có nguy cơ hạ canxi máu cao hơn nhóm heparin (RR = 4,85; 95%KTC 2,04 – 11,52; $p = 0,0004$). Hơn nữa, không có khác biệt đáng kể về số đơn vị máu truyền giữa hai nhóm (RR = 1,05; 95%KTC 0,82 – 1,43; $p = 0,70$)¹⁰².



Hình 4.13. So sánh tỉ lệ tử vong của kháng đông vùng citrate so với kháng đông toàn thân heparin.

(Nguồn: Li et al. 2022¹⁰²)

Gần đây, cũng đã có những nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tác động lâm sàng của việc chuyển đổi từ kháng đông citrate sang heparin trong LMLT tại các đơn vị HSTC, ví dụ như khảo sát của Gould và cộng sự tại Anh trong các năm từ 2009 đến 2017. Kết quả cho thấy so với năm 2009 chỉ có 10% các trung tâm sử dụng kháng đông citrate, đến năm 2017, có đến 50% các trung tâm áp dụng phương pháp kháng đông này trong LMLT. Mặc dù tỉ lệ tử vong vào ngày 90 không khác biệt đáng kể (OR = 0,98, 95%KTC 0,89 – 1,08), nhưng biến chứng chảy máu có xu hướng giảm (OR 0,90, 95%KTC 0,76 – 1,06)³⁶. Một khảo sát khác của Mariano và cộng sự tại cho thấy sử dụng kháng đông cùng citrate tăng từ 2,8% năm 2007 đến 30,9% năm 2015 và hầu như tất cả các trung tâm LMLT đều triển khai sử dụng citrate³⁷. Điều này một lần nữa cho thấy kháng đông citrate đã chứng minh được lợi ích trong điều trị thay thế thận, đã được các bác sĩ lâm sàng đón nhận và áp dụng ngày càng nhiều cho bệnh nhân, thay thế dần các phương pháp kháng đông toàn thân như heparin. Việc mở rộng sử dụng phương pháp kháng đông vùng citrate là một bước cải tiến được ghi nhận trong lịch sử phát triển của chuyên ngành lọc máu nói riêng và hồi sức tích cực nói chung.

4.4. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhiều kết quả có lợi về hiệu quả và an toàn của kháng đông citrate so với kháng đông heparin trong LMLT. Tuy nhiên nghiên cứu cũng còn một số hạn chế sau:

Thiết kế nghiên cứu ban đầu đối với kết cục chính là hiệu quả đối với đời sống qua lọc và an toàn của kháng đông citrate. Do đó, mặc dù kết quả cho thấy tỉ lệ tử vong tại khoa HSTC và tử vong nằm viện có xu hướng thấp hơn ở nhóm citrate, tuy nhiên không đủ sức mạnh thống kê để kết luận kết quả này. Đồng thời, có nhiều yếu tố tác động đến tỉ lệ tử vong của bệnh nhân LMLT tại khoa HSTC, cỡ mẫu nghiên cứu và thiết kế nghiên cứu của chúng tôi không đủ để phân tích các yếu tố này.

Các biến cố bất lợi mặc dù được ghi nhận và so sánh tần suất xảy ra giữa hai nhóm, tuy nhiên cỡ mẫu của nghiên cứu còn chưa đủ để phân tích dưới nhóm, nhằm đánh giá các yếu tố nguy cơ và hậu quả của các biến cố bất lợi này đối với kết cục của bệnh nhân ở các nhóm.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 121 bệnh nhân nặng có TTTC cần lọc máu liên tục tại khoa HSTC, với 42 bệnh nhân kháng đông vùng citrate và 79 bệnh nhân sử dụng kháng đông heparin, bao gồm 210 lượt LMLT được phân tích với 63 lượt LMLT với kháng đông citrate và 147 lượt LMLT kháng đông heparin.

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục điều trị của bệnh nhân TTTC được lọc máu liên tục tại khoa HSTC

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là 54 (35 ; 66) tuổi, tỉ lệ bệnh nhân thở máy 83,5%, sử dụng thuốc vận mạch 70,3%, sốc nhiễm khuẩn chiếm 41,3%, ARDS 26,5%. Điểm APACHE II trung bình là $23,4 \pm 7,4$ điểm và điểm SOFA trung bình $10,2 \pm 3,8$ điểm. Bệnh nhân được chỉ định LMLT thường trong 24 giờ đầu sau khi nhập khoa HSTC, trong đó các chỉ định lọc máu thường gặp bao gồm TTTC nặng KDIGO giai đoạn 3 (53,7%), quá tải dịch tiến triển (50,8%), tăng urê máu tiến triển (18,2%), toan chuyển hóa nặng (13,5%) tăng kali máu nặng (5,8%). Phương thức LMLT thường được sử dụng là CVVH (65,2%) và CVVHDF (31%). Thời gian LMLT trung bình cho mỗi bệnh nhân là 4 (3 – 8) ngày. Tỉ lệ hồi phục chức năng thận cho đến lúc ra khỏi khoa HSTC là 70,2% và tỉ lệ hồi phục chức năng thận cho đến lúc xuất viện là 87%. Tỉ lệ tử vong tại khoa HSTC và tỉ lệ tử vong nằm viện lần lượt là 52,9% và 55,4%. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị cho thấy không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm LMLT với kháng đông citrate và heparin.

Hiệu quả của kháng đông citrate với kháng đông heparin trong LMLT.

Đời sống quả lọc của các lượt LMLT sử dụng phương pháp kháng đông citrate là 56 (42 ; 71) giờ so với 31 (21 ; 42) giờ ở nhóm heparin, chênh lệch là 25 giờ (95%KTC, 18,5 – 31,5 giờ, $p < 0,001$). Tỉ lệ đông quả lọc sớm trước 24 giờ là 4,8% ở nhóm kháng đông citrate và 27,2% ở nhóm heparin, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong phân tích đa biến các yếu tố liên quan đông

quả lọc, kháng đông citrate là yếu tố độc lập giúp giảm nguy cơ đông quả lọc với HR = 0,16 (95% KTC, 0,05 – 0,51), p = 0,002.

Tính an toàn của kháng đông citrate so với kháng đông heparin trong LMLT.

Tỉ lệ biến cố xuất huyết ở nhóm citrate là 7,1%, có xu hướng thấp hơn so với 15,5% ở nhóm heparin, p = 0,132. Số lượng các chế phẩm máu truyền (bao gồm hồng cầu lắng, huyết tương tươi, tiểu cầu khối) không khác biệt giữa hai nhóm. Các biến chứng về chuyển hóa như toan chuyển hóa, kiềm chuyển hóa, hạ kali máu không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Biến chứng hạ magiê máu xảy ra nhiều hơn ở nhóm citrate, 67,3% so với 28,3% ở nhóm heparin, p < 0,05. Hạ canxi máu xảy ra với tỉ lệ 13,1%, tăng canxi máu hiếm gặp (0,5%) và tỉ lệ tích lũy citrate là 4,8% các trường hợp sử dụng kháng đông citrate. Không có khác biệt về tỉ lệ hồi phục chức năng thận giữa hai nhóm citrate và heparin. Tỉ lệ tử vong nằm viện ở nhóm kháng đông citrate và heparin lần lượt là 45,2% so với 60,8%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,102.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh phương pháp kháng đông citrate hiệu quả hơn trong kéo dài đời sống quả lọc, giảm tỉ lệ đông quả lọc sớm so với kháng đông heparin ở bệnh nhân nặng có TTTC cần lọc máu liên tục tại khoa HSTC. Bên cạnh đó, phương pháp kháng đông citrate cũng cho thấy tính an toàn với tỉ lệ các biến chứng chuyển hóa và điện giải không khác biệt so với kháng đông heparin. Mặt khác kháng đông citrate có xu hướng giảm nguy cơ chảy máu so với heparin, tuy nhiên tỉ lệ hạ magiê máu thường gặp hơn, tỉ lệ hạ canxi máu là 13,8% và tỉ lệ tích lũy citrate là 4,8% các trường hợp LMLT với phương pháp kháng đông này.

KIẾN NGHỊ

Phương pháp kháng đông citrate đã chứng minh được hiệu quả kéo dài đời sống quả lọc đáng kể và giảm tỉ lệ đông quả lọc sớm so với kháng đông heparin trong LMLT. Phương pháp này cũng cho thấy an toàn với giảm tỉ lệ xuất huyết liên quan kháng đông, không làm gia tăng đáng kể các biến chứng như rối loạn điện giải hay toan kiềm. Do đó, việc áp dụng chiến lược kháng đông mới này là cần thiết ở các đơn vị có thực hiện kỹ thuật LMLT và điều này cũng phù hợp với xu thế phát triển chung của chuyên ngành lọc máu trên thế giới.

Trong quá trình LMLT, các rối loạn điện giải đặc biệt hạ kali máu khá thường gặp, vì vậy điện giải đồ của bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên và điều chỉnh thích hợp trong suốt thời gian LMLT. Riêng đối với kháng đông citrate, hạ magiê máu khá thường gặp do đó cần theo dõi nồng độ magiê máu và bù theo phác đồ. Hạ canxi máu và tích lũy citrate là các biến cố mặc dù ít gặp nhưng cần được lưu ý, theo dõi và chẩn đoán trong quá trình LMLT bằng phương pháp kháng đông citrate để xử trí kịp thời.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ
CÓ LIÊN QUAN LUẬN ÁN**

1. Huỳnh Quang Đại, Đặng Vạn Phước. Hiệu quả của kháng đông vùng citrate trong điều trị thay thế thận liên tục. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2020; 24(2):213-217.
2. Đặng Vạn Phước, Huỳnh Quang Đại. Cân bằng dịch và kết cục ở bệnh nhân điều trị thay thế thận liên tục. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2020; 24(2):218-222.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Birkelo BC, Pannu N, Siew ED. Overview of Diagnostic Criteria and Epidemiology of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in the Critically Ill Patient. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. May 2022;17(5):717-735. doi:10.2215/cjn.14181021
2. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*. Aug 2015;41(8):1411-23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7
3. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology*. Oct 2018;14(10):607-625. doi:10.1038/s41581-018-0052-0
4. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Critical care (London, England)*. 2007;11(3):R68. doi:10.1186/cc5949
5. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England)*. 2006;10(3):R73. doi:10.1186/cc4915
6. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nature reviews Disease primers*. Jul 15 2021;7(1):52. doi:10.1038/s41572-021-00284-z
7. Hoste EA, Dhondt A. Clinical review: use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients. *Critical care (London, England)*. Jan 19 2012;16(1):201. doi:10.1186/cc10499
8. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
9. Matsuura R, Doi K, Hamasaki Y, Nangaku M. RRT Selection for AKI Patients With Critical Illness. *Seminars in nephrology*. Sep 2020;40(5):498-505. doi:10.1016/j.semnephrol.2020.08.006

10. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. Apr 2007;11(2):178-89. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00166.x
11. Claire-Del Granado R, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles. *Seminars in dialysis*. Nov 2021;34(6):398-405. doi:10.1111/sdi.12967
12. Singh S. Anticoagulation during Renal Replacement Therapy. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. Apr 2020;24(Suppl 3):S112-s116. doi:10.5005/jp-journals-10071-23412
13. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jun 2012;59(6):810-8. doi:10.1053/j.ajkd.2011.11.030
14. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Critical care (London, England)*. 2007;11(4):218. doi:10.1186/cc5937
15. Connor MJ, Jr., Karakala N. Continuous Renal Replacement Therapy: Reviewing Current Best Practice to Provide High-Quality Extracorporeal Therapy to Critically Ill Patients. *Advances in chronic kidney disease*. Jul 2017;24(4):213-218. doi:10.1053/j.ackd.2017.05.003
16. Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Seminars in dialysis*. Mar-Apr 2009;22(2):141-5. doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00545.x
17. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Anticoagulation and continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. Jul-Aug 2006;19(4):311-6. doi:SDI178 [pii]10.1111/j.1525-139X.2006.00178.x [doi]
18. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate? *Critical care (London, England)*. Jan 24 2011;15(1):202. doi:10.1186/cc9358

19. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Critical care (London, England)*. Aug 16 2014;18(4):472. doi:10.1186/s13054-014-0472-6
20. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. Oct 27 2020;324(16):1629-1639. doi:10.1001/jama.2020.18618
21. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Fiaccadori E. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Dec 5 2014;9(12):2173-88. doi:10.2215/cjn.01280214
22. Đặng Thị Thanh Lan. Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp kháng đông heparin ở bệnh nhân lọc máu liên tục. *Luận văn chuyên khoa cấp 2*. 2012;ĐHYD TPHCM(2012):1-6.
23. Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood purification*. 2010;29(2):191-6. doi:10.1159/000245646
24. Ricci Z, Tolwani A, Lumlertgul N. Precision renal replacement therapy. *Current opinion in critical care*. Dec 2020;26(6):574-580. doi:10.1097/mcc.0000000000000776
25. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT plus*. Dec 2009;2(6):439-47. doi:10.1093/ndtplus/sfp136
26. Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)*. Mar 18 2015;19(1):91. doi:10.1186/s13054-015-0822-z
27. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, Buhr H, Lo S, Bellomo R. A Randomized Controlled Trial of Regional Citrate Versus Regional Heparin

- Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults. *Critical care medicine*. Aug 2015;43(8):1622-9. doi:10.1097/ccm.0000000000001004
28. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Fiaccadori E. Regional Citrate Anticoagulation for RRTs in Critically Ill Patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jul 3 2014;doi:CJN.01280214 [pii]10.2215/CJN.01280214 [doi]
29. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine*. Feb 2009;37(2):545-52. doi:10.1097/CCM.0b013e3181953c5e
30. Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Seminars in dialysis*. Nov 2021;34(6):416-422. doi:10.1111/sdi.12959
31. Bianchi NA, Altarelli M, Eckert P, Schneider AG. Complications of Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: An Observational Study. *Blood purification*. 2020;49(5):567-575. doi:10.1159/000506253
32. Schneider AG, Journois D, Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Critical care (London, England)*. Nov 19 2017;21(1):281. doi:10.1186/s13054-017-1880-1
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl 1):1-138.
34. Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS, et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury 2012. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
35. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. May 2013;61(5):649-72. doi:S0272-6386(13)00471-X [pii] 10.1053/j.ajkd.2013.02.349 [doi]
36. Gould DW, Doidge J, Sadique MZ, et al. Heparin versus citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in intensive care: the RRAM observational study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Feb 2022;26(13):1-58. doi:10.3310/zxhi9396

37. Mariano F, Inguaggiato P, Pozzato M, et al. Increase of continuous treatments and regional citrate anticoagulation during renal replacement therapy in the ICUs of the north-west of Italy from 2007 to 2015. *Minerva urology and nephrology*. Mar 11 2022;doi:10.23736/s2724-6051.22.04699-7
38. Hồ Xuân Nam, Đặng Quốc Tuấn. Hiệu quả của chống đông citrate trong lọc máu liên tục. *Nghiên cứu Y Học*. 2010;2(PB):228-233.
39. Gorbet MB, Sefton MV. Leukocyte activation and leukocyte procoagulant activities after blood contact with polystyrene and polyethylene glycol-immobilized polystyrene beads. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. May 2001;137(5):345-55. doi:10.1067/mlc.2001.114677
40. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney international*. Nov 2001;60(5):1972-81. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00009.x
41. Spijker HT, Graaff R, Boonstra PW, Busscher HJ, van Oeveren W. On the influence of flow conditions and wettability on blood material interactions. *Biomaterials*. Nov 2003;24(26):4717-27. doi:10.1016/s0142-9612(03)00380-6
42. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Gurland HJ. Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney international*. Aug 1994;46(2):489-95. doi:10.1038/ki.1994.299
43. Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, Settefrati N. Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artificial organs*. Jan 1999;23(1):23-8. doi:10.1046/j.1525-1594.1999.06271.x
44. Baldwin I. Factors affecting circuit patency and filter 'life'. *Contributions to nephrology*. 2007;156:178-84. doi:10.1159/000102081
45. Michel T, Ksouri H, Schneider AG. Continuous renal replacement therapy: understanding circuit hemodynamics to improve therapy adequacy. *Current opinion in critical care*. Dec 2018;24(6):455-462. doi:10.1097/mcc.0000000000000545
46. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive care medicine*. Feb 2004;30(2):260-265. doi:10.1007/s00134-003-2047-x

47. Tsujimoto Y, Miki S, Shimada H, et al. Non-pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 14 2021;9(9):Cd013330. doi:10.1002/14651858.CD013330.pub2
48. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, et al. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *The Cochrane database of systematic reviews*. Mar 13 2020;3(3):Cd012467. doi:10.1002/14651858.CD012467.pub2
49. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *The New England journal of medicine*. Sep 4 1997;337(10):688-98. doi:10.1056/nejm199709043371007
50. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med*. Feb 2006;32(2):188-202. doi:10.1007/s00134-005-0044-y [doi]
51. Karakala N, Tolwani A. We Use Heparin as the Anticoagulant for CRRT. *Seminars in dialysis*. Jul 2016;29(4):272-4. doi:10.1111/sdi.12503
52. Cronin RE, Reilly RF. Unfractionated heparin for hemodialysis: still the best option. *Semin Dial*. Sep-Oct 2010;23(5):510-5. doi:10.1111/j.1525-139X.2010.00770.x [doi]
53. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clinical Toxicology*. 2014/07/01 2014;52(6):579-583. doi:10.3109/15563650.2014.917181
54. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(10):2209-2218. doi:10.1182/blood-2011-11-376293
55. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Feb 2015;41(1):49-60. doi:10.1055/s-0034-1398381
56. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. Jun 2008;133(6 Suppl):141s-159s. doi:10.1378/chest.08-0689

57. Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Critical care (London, England)*. Dec 7 2012;16(6):249. doi:10.1186/cc11645
58. Rogers AR, Jenkins B. Calorie provision from citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in critical care. *Journal of the Intensive Care Society*. Aug 2021;22(3):183-186. doi:10.1177/1751143720937451
59. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical care (London, England)*. Feb 4 2013;17(1):204. doi:10.1186/cc11454
60. Khadzhyrov D, Schelter C, Lieker I, et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Journal of critical care*. Apr 2014;29(2):265-71. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.015
61. Szamosfalvi B, Yessayan LT, Heung M. Citrate Anticoagulation for Continuous Kidney Replacement Therapy: An Embarrassment of RICH-es. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jul 2021;78(1):146-150. doi:10.1053/j.ajkd.2021.01.005
62. Oudemans-van Straaten HM. Citrate for continuous renal replacement therapy: safer, better and cheaper. *Critical care (London, England)*. Dec 3 2014;18(6):661. doi:10.1186/s13054-014-0661-3
63. Fiaccadori E, Pistolesi V, Mariano F, et al. Regional citrate anticoagulation for renal replacement therapies in patients with acute kidney injury: a position statement of the Work Group "Renal Replacement Therapies in Critically Ill Patients" of the Italian Society of Nephrology. *Journal of nephrology*. Apr 2015;28(2):151-64. doi:10.1007/s40620-014-0160-2
64. Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive care medicine*. Jan 2012;38(1):20-8. doi:10.1007/s00134-011-2438-3
65. Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, Abdel-Rahman EM. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. *J Nephrol*. Jan-

Feb 2011;25(1):113-9. doi:31578FB0-E266-4A23-844E-4253C4035D59 [pii]10.5301/JN.2011.8363 [doi]

66. Saner FH, Treckmann JW, Geis A, et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Apr 2012;27(4):1651-7. doi:10.1093/ndt/gfr510

67. Wonnacott R, Josephs B, Jamieson J. CRRT Regional Anticoagulation Using Citrate in the Liver Failure and Liver Transplant Population. *Critical care nursing quarterly*. Jul-Sep 2016;39(3):241-51. doi:10.1097/cnq.000000000000118

68. Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. Jan 24 2019;23(1):22. doi:10.1186/s13054-019-2317-9

69. Langer T, Giani M. Acid-base effects of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: don't judge the technique only by its name, every bag is not the same! *Minerva anesthesiologica*. Dec 2021;87(12):1281-1283. doi:10.23736/s0375-9393.21.16207-8

70. Strobl K, Hartmann J, Wallner M, Brandl M, Falkenhagen D. A target-oriented algorithm for citrate-calcium anticoagulation in clinical practice. *Blood purification*. 2013;36(2):136-45. doi:10.1159/000355012

71. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Nov 2006;48(5):806-11. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.016

72. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int*. Nov 1990;38(5):976-81.

73. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill

patients. *Kidney international*. Jun 2005;67(6):2361-7. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00342.x

74. Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *Journal of nephrology*. Sep-Oct 2007;20(5):602-8.

75. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Jan 2011;26(1):232-9. doi:10.1093/ndt/gfq575

76. Brain MJ, Roodenburg OS, Adams N, et al. Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the Filter Life in Renal Replacement Therapy pilot trial. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. Jun 2014;16(2):131-7.

77. Zhang L, Tanaka A, Zhu G, Baldwin I, Eastwood GM, Bellomo R. Patterns and Mechanisms of Artificial Kidney Failure during Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood purification*. 2016;41(4):254-63. doi:10.1159/000441968

78. Sansom B, Sriram S, Presneill J, Bellomo R. Circuit Hemodynamics and Circuit Failure During Continuous Renal Replacement Therapy. *Critical care medicine*. Nov 2019;47(11):e872-e879. doi:10.1097/ccm.0000000000003958

79. Khadzhyonov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation. *Critical care medicine*. Sep 2017;45(9):e941-e946. doi:10.1097/ccm.0000000000002501

80. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Annals of intensive care*. Mar 6 2020;10(1):32. doi:10.1186/s13613-020-0648-y

81. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *F1000Research*. 2016;5doi:10.12688/f1000research.6935.1
82. Ahmed AR, Obilana A, Lappin D. Renal Replacement Therapy in the Critical Care Setting. *Critical care research and practice*. 2019;2019:6948710. doi:10.1155/2019/6948710
83. Verma S, Palevsky PM. Prescribing Continuous Kidney Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney medicine*. Sep-Oct 2021;3(5):827-836. doi:10.1016/j.xkme.2021.05.006
84. Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Jan 7 2016;11(1):30-8. doi:10.2215/cjn.01290215
85. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. Feb 23 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
86. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. Jun 20 2012;307(23):2526-33. doi:10.1001/jama.2012.5669
87. Ronco C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z. *Critical Care Nephrology*. 3rd ed. Elsevier; 2019.
88. Wang AY, Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? *Current opinion in critical care*. Dec 2018;24(6):437-442. doi:10.1097/mcc.0000000000000541
89. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatology international*. Oct 2014;8(4):453-71. doi:10.1007/s12072-014-9580-2
90. Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent JL, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva anesthesiologica*. May 2020;86(5):537-545. doi:10.23736/s0375-9393.20.13826-4

91. Phương. PPP, Đại. HQ, Phong. KĐ, Hải. TN, Thảo. PTN. Thời gian sử dụng quả lọc khi lọc máu liên tục. *Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2021;25(1):42-47.
92. Borg R, Ugboma D, Walker DM, Partridge R. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A service evaluation following a change in practice. *Journal of the Intensive Care Society*. Aug 2017;18(3):184-192. doi:10.1177/1751143717695835
93. Hwang SD, Hyun YK, Moon SJ, Lee SC, Yoon SY. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *The International journal of artificial organs*. Mar 2013;36(3):208-16. doi:10.5301/ijao.5000191
94. Hải TN. *Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị của liệu pháp lọc máu liên tục ở bệnh nhân suy đa tạng*. Học viện Quân Y; 2011.
95. Quang HV, Vũ Đình Thắng. Nghiên cứu hiệu quả của lọc máu liên tục thể tích cao điều trị suy đa tạng do sốc nhiễm khuẩn. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. 2011;15(2):19-24.
96. Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies. *Critical care (London, England)*. Apr 4 2022;26(1):93. doi:10.1186/s13054-022-03955-9
97. Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. Dec 2011;15(6):556-64. doi:10.1111/j.1744-9987.2011.00996.x
98. Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care*. Mar 18 2015;19:91. doi:10.1186/s13054-015-0822-z

99. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care*. Aug 16 2014;18(4):472. doi:10.1186/s13054-014-0472-6
100. Zarbock A, Kullmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Oct 27 2020;324(16):1629-1639. doi:10.1001/jama.2020.18618
101. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M, Bellomo R. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *The International journal of artificial organs*. Apr 2007;30(4):301-7. doi:10.1177/039139880703000404
102. Li R, Gao X, Zhou T, Li Y, Wang J, Zhang P. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. Apr 6 2022;doi:10.1111/1744-9987.13850
103. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical care (London, England)*. May 13 2016;20(1):144. doi:10.1186/s13054-016-1299-0
104. Bai M, Zhou M, He L, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine*. Dec 2015;41(12):2098-110. doi:10.1007/s00134-015-4099-0
105. Cassina T, Villa M, Soldani-Agnello A, Zini P. Comparison of two regional citrate anticoagulation modalities for continuous renal replacement therapy by a prospective analysis of safety, workload, effectiveness, and cost. *Minerva anestesiologica*. Dec 2021;87(12):1309-1319. doi:10.23736/s0375-9393.21.15559-2

PHỤ LỤC 1: THÔNG TIN NGHIÊN CỨU VÀ GIẤY CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông citrate trong lọc máu liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp tại khoa Hồi sức tích cực

Mã số đề cương

Bác sĩ nghiên cứu Huỳnh Quang Đại

Mã số người bệnh

Quý vị được mời tham gia nghiên cứu. Bản thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu này cung cấp thông tin để quý vị quyết định liệu mình có muốn tham gia hay không. Hãy dành thời gian đọc văn bản này cẩn thận, và đặt bất kỳ câu hỏi nào với nhân viên nghiên cứu, nếu có. Quý vị không nên ký vào văn bản này cho đến khi quý vị hiểu tất cả các thông tin được trình bày trong các trang tiếp theo và cho đến khi quý vị hài lòng với giải đáp cho tất cả các thắc mắc của mình.

1. Giới thiệu về nghiên cứu

1.1. Tên nghiên cứu: Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông citrate trong lọc máu liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp tại khoa Hồi sức tích cực.

1.2. Mục đích nghiên cứu: Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông citrate so với heparin trong lọc máu liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp.

1.3. Tiêu chuẩn tuyển chọn:

Mỗi người bệnh được xem là tuyển chọn vào nghiên cứu này khi người bệnh (hoặc đại diện hợp pháp của người bệnh) đồng ý ký vào bản chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu này bao gồm những người bệnh bị tổn thương thận cấp (TTTC) theo tiêu chuẩn của KDIGO năm 2012 và có chỉ định lọc máu liên tục.

1.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

Có nhiều lý do quý vị không được phép tham gia vào nghiên cứu này. Sau đây là một số lý do như vậy:

- Bệnh nhân có thai

- Bệnh nhân không có chỉ định sử dụng kháng đông: tiểu cầu < 50k/ul, APTT > 60s, INR > 2,5, đang chảy máu, chảy máu nặng gần đây, mới phẫu thuật lớn (<24h).
- Có chỉ định sử dụng kháng đông toàn thân như heparin hay thuốc kháng vitamin K do bệnh lý khác (tim mạch, huyết khối tĩnh mạch...).
- Suy gan nặng (Child-Pugh C).

Bác sĩ hoặc nhân viên nghiên cứu sẽ thảo luận các vấn đề này và bất kỳ lý do nào khác khiến quý vị không được phép tham gia vào thử nghiệm này.

2. Các tai biến có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu.

Đây là những thủ thuật, biện pháp điều trị được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân tổn thương thận cấp (cho dù người bệnh có hay không có tham gia nghiên cứu). Các nguy cơ gặp phải khi lọc máu liên tục:

- Liên quan đến catheter tĩnh mạch lọc máu: tràn máu/tràn khí màng phổi, hematoma
- Liên quan đến quá trình lọc máu liên tục: tụt huyết áp, mất máu, nhiễm khuẩn, rối loạn điện giải, hạ đường huyết...
- Liên quan tới kháng đông: xuất huyết não, xuất huyết nội tạng, xuất huyết tiêu hóa, da niêm, xuất huyết vị trí tiêm truyền

Tất cả các rủi ro này khi xảy ra đều được xử trí được bằng những biện pháp thích hợp theo phác đồ.

3. Lợi ích của người tham gia nghiên cứu.

Quý vị tham gia nghiên cứu sẽ được tiến hành và thực hiện lọc máu liên tục theo quy trình chuẩn của khoa, theo dõi sát, ghi nhận các thông số trong suốt quá trình lọc máu. Ngoài ra người bệnh tham gia nghiên cứu không có bất cứ thù lao hay quyền lợi vật chất nào.

4. Giới thiệu về người nghiên cứu.

BS Huỳnh Quang Đại, bộ môn Hồi sức-cấp cứu-chống độc, Đại học Y Dược TP.HCM. Điện thoại: 0908704668. Email: dai.huynh@ump.edu.vn.

GIẤY CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phương pháp kháng đông
Tên nghiên cứu citrate trong lọc máu liên tục ở bệnh nhân tổn thương thận cấp
tại khoa Hồi sức tích cực

Họ tên bệnh nhân/thân nhân:

Năm sinh:..... Chứng minh nhân dân số:.....

Là bệnh nhân/thân nhân của người bệnh tên

đang điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, bệnh viện Chợ rẫy, bằng cách ký tên dưới đây,
đồng ý rằng:

- Tôi đã đọc bản chấp thuận này và đồng ý tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi đã được nhà nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này cũng như các thủ thuật để
tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Tôi đã có cơ hội đặt câu hỏi về nghiên cứu này và thỏa mãn với các câu trả lời và
giải thích của nhân viên nghiên cứu.
- Tôi biết rõ sự tham gia của tôi/thân nhân của tôi vào nghiên cứu này là hoàn toàn
tự nguyện và tôi/thân nhân của tôi có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.
- Tôi biết rõ việc tham gia hay không tham gia không liên quan gì đến quá trình điều
trị cũng như các quyền lợi vật chất.

ngày.....tháng.....năm.....

Người tư vấn

Người được tư vấn

(ký và ghi rõ họ tên)

PHỤ LỤC 2: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

A-THÔNG TIN CHUNG

Họ tên bệnh nhân: Năm sinh:
Số nhập viện: Ngày nhập viện:
Giới: Nữ Nam Cân nặng (kg): Chiều cao (cm): BMI:
Bệnh nền: ĐTĐ THA Suy tim TBMN COPD
 Bệnh thận mạn Khác

B-TÌNH TRẠNG NHẬP KHOA HSTC

Ngày nhập khoa HSTC:.....
Nhóm bệnh: Nội khoa Ngoại khoa Chấn thương
Chẩn đoán nhập khoa HSTC: NKH Sốc NK Viêm phổi/ARDS
 Viêm tụy cấp Khác
Ngõ vào NKH: Hô hấp Tiêu hóa Thận tiết niệu Da, mô mềm
 TKTU' Khác Không rõ
Thuốc vận mạch: Có Không
Thở máy xâm nhập: Có Không
Điểm APACHE II:.....
Điểm SOFA:.....
TTTC thời điểm nhập HSTC: Có Không
Creatinin máu:.....mg/dL BUN:.....mg/dL
Thể tích nước tiểu: Không thiếu niệu
 < 0,5 mL/kg/h trong 6-12 giờ
 < 0,5 mL/kg/h trong >12 giờ
 < 0,3 mL/kg/h trong > 24 giờ hoặc vô niệu > 12 giờ
Giai đoạn TTTC: KDIGO 1 KDIGO 2 KDIGO 3
RIFLE:
Nguyên nhân TTTC: NKH/Sốc NK Giảm thể tích Suy tim
 Viêm tụy cấp Suy gan cấp Thuốc/độc chất Khác

C-THỜI ĐIỂM KHỞI ĐẦU LMLT

Ngày khởi đầu CRRT:.....

Giai đoạn TTTC: KDIGO 1 KDIGO 2 KDIGO 3

RIFLE:

Thể tích nước tiểu: Không thiếu niệu

< 0,5 mL/kg/h trong 6-12 giờ

< 0,5 mL/kg/h trong >12 giờ

< 0,3 mL/kg/h trong > 24 giờ hoặc vô niệu > 12 giờ

Cân bằng dịch đến trước khi LMLT:.....(ml)

Vận mạch: Có Không Liều tương đương:.....(mcg/kg/phút)

Điểm SOFA khởi đầu LMLT:.....

Thông số CLS:

Creatinin máu:.....mg/dL BUN:.....mg/dL eGFR:.....ml/ph/1,73m²

[K⁺] máu:.....mmol/L [Na⁺]:.....mmol/l

pH:..... PaCO₂:..... BE:..... HCO₃:..... Lactate:..... P/F:.....

Hb:.....g/dL HCT:.....% PLT:.....k/uL

PT:.....s INR:..... aPTT:.....s FIB:.....g/L

D-THÔNG SỐ LỌC MÁU LIÊN TỤC

Kháng đông: Citrate Heparin

D1. Lần lọc 1

Ngày bắt đầu:.....

Mode: CVVH CVVHDF CVVHD

Qb:.....(ml/ph) Dose:.....(ml/kg/h)

Heparin

ACT1:..... ACT2:..... ACT3:..... ACT4:..... ACT5:..... ACT6:.....

ACT7:..... ACT8:..... ACT9:..... ACT10:..... ACT11:..... ACT12:.....

Citrate

PFiCa1:..... PFiCa2:..... PFiCa3:..... PFiCa4:..... PFiCa5:..... PFiCa6:.....

PFiCa7:..... PFiCa8:..... PFiCa9:..... PFiCa10:..... PFiCa11:..... PFiCa12:.....

iCa1:..... iCa2:..... iCa3:..... iCa4:..... iCa5:..... iCa6:.....

iCa7:..... iCa8:..... iCa9:..... iCa10:..... iCa11:..... iCa12:.....

Tỉ lệ Ca_{TP}/iCa: R1:..... R2:..... R3:..... R4:..... R5:..... R6:.....

Đời sống quả lọc:.....giờ

Biến chứng

Hạ kali: Có Không

Hạ magiê: Có Không

Acidosis: Có Không

Alkalosis: Có Không

Xuất huyết: Có Không

Vị trí xuất huyết: Chân cathe Niêm mạc NKQ Tiêu hóa Niệu
 Vết mổ Não Khác

D2. Lần lọc 2

Ngày bắt đầu:.....

Mode: CVVH CVVHDF CVVHD

Qb:.....(ml/ph) Dose:.....(ml/kg/h)

Heparin

ACT1:..... ACT2:..... ACT3:..... ACT4:..... ACT5:..... ACT6:.....

ACT7:..... ACT8:..... ACT9:..... ACT10:..... ACT11:..... ACT12:.....

Citrate

PFiCa1:..... PFiCa2:..... PFiCa3:..... PFiCa4:..... PFiCa5:..... PFiCa6:.....

PFiCa7:..... PFiCa8:..... PFiCa9:..... PFiCa10:..... PFiCa11:..... PFiCa12:.....

iCa1:..... iCa2:..... iCa3:..... iCa4:..... iCa5:..... iCa6:.....

iCa7:..... iCa8:..... iCa9:..... iCa10:..... iCa11:..... iCa12:.....

Tỉ lệ Ca_{TP}/iCa : R1:..... R2:..... R3:..... R4:..... R5:..... R6:.....

Đời sống quả lọc:.....giờ

Biến chứng

Hạ kali: Có Không

Hạ magiê: Có Không

Acidosis: Có Không

Alkalosis: Có Không

Xuất huyết: Có Không

Vị trí xuất huyết: Chân cathe Niêm mạc NKQ Tiêu hóa Niệu
 Vết mổ Não Khác

D3. Lần lọc 3

Ngày bắt đầu:.....

Mode: CVVH CVVHDF CVVHD

Qb:.....(ml/ph) Dose:.....(ml/kg/h)

Heparin

ACT1:..... ACT2:..... ACT3:..... ACT4:..... ACT5:..... ACT6:.....

ACT7:..... ACT8:..... ACT9:..... ACT10:..... ACT11:..... ACT12:.....

Citrate

PFiCa1:..... PFiCa2:..... PFiCa3:..... PFiCa4:..... PFiCa5:..... PFiCa6:.....

PFiCa7:..... PFiCa8:..... PFiCa9:..... PFiCa10:..... PFiCa11:..... PFiCa12:.....

iCa1:..... iCa2:..... iCa3:..... iCa4:..... iCa5:..... iCa6:.....

iCa7:..... iCa8:..... iCa9:..... iCa10:..... iCa11:..... iCa12:.....

Tỉ lệ Ca_{TP}/iCa: R1:..... R2:..... R3:..... R4:..... R5:..... R6:.....

Đời sống quả lọc:.....giờ

Biến chứng

Hạ kali: Có Không

Hạ magiê: Có Không

Acidosis: Có Không

Alkalosis: Có Không

Xuất huyết: Có Không

Vị trí xuất huyết: Chân cathe Niêm mạc NKQ Tiêu hóa Niệu
 Vết mổ Não Khác

D4. Lần lọc 4

Ngày bắt đầu:.....

Mode: CVVH CVVHDF CVVHD

Qb:.....(ml/ph) Dose:.....(ml/kg/h)

Heparin

ACT1:..... ACT2:..... ACT3:..... ACT4:..... ACT5:..... ACT6:.....

ACT7:..... ACT8:..... ACT9:..... ACT10:..... ACT11:..... ACT12:.....

Citrate

PFiCa1:..... PFiCa2:..... PFiCa3:..... PFiCa4:..... PFiCa5:..... PFiCa6:.....

PFiCa7:..... PFiCa8:..... PFiCa9:..... PFiCa10:..... PFiCa11:..... PFiCa12:.....

iCa1:..... iCa2:..... iCa3:..... iCa4:..... iCa5:..... iCa6:.....
iCa7:..... iCa8:..... iCa9:..... iCa10:..... iCa11:..... iCa12:.....
Tỉ lệ Ca_{TP}/iCa: R1:..... R2:..... R3:..... R4:..... R5:..... R6:.....

Đời sống quả lọc:.....giờ

Biến chứng

Hạ kali: Có Không

Hạ magiê: Có Không

Acidosis: Có Không

Alkalosis: Có Không

Xuất huyết: Có Không

Vị trí xuất huyết: Chân cathe Niêm mạc NKQ Tiêu hóa Niệu
 Vết mổ Não Khác

D5. Lân lọc 5

Ngày bắt đầu:.....

Mode: CVVH CVVHDF CVVHD

Qb:.....(ml/ph) Dose:.....(ml/kg/h)

Heparin

ACT1:..... ACT2:..... ACT3:..... ACT4:..... ACT5:..... ACT6:.....

ACT7:..... ACT8:..... ACT9:..... ACT10:..... ACT11:..... ACT12:.....

Citrate

PFiCa1:..... PFiCa2:..... PFiCa3:..... PFiCa4:..... PFiCa5:..... PFiCa6:.....

PFiCa7:..... PFiCa8:..... PFiCa9:..... PFiCa10:..... PFiCa11:..... PFiCa12:.....

iCa1:..... iCa2:..... iCa3:..... iCa4:..... iCa5:..... iCa6:.....

iCa7:..... iCa8:..... iCa9:..... iCa10:..... iCa11:..... iCa12:.....

Tỉ lệ Ca_{TP}/iCa: R1:..... R2:..... R3:..... R4:..... R5:..... R6:.....

Đời sống quả lọc:.....giờ

Biến chứng LMLT

Hạ kali: Có Không

Hạ magiê: Có Không

Acidosis: Có Không

Alkalosis: Có Không

Xuất huyết: Có Không

Vị trí xuất huyết: Chân cath Niêm mạc NKQ Tiêu hóa Niệu
 Vết mổ Não Khác

E. THÔNG SỐ TỔNG HỢP

Ngày ngừng LMLT:.....

Lý do ngừng LMLT: Hồi phục thận Chuyển IHD/SLED Tử vong

Tổng số quả lọc:.....

Tổng thời gian LMLT:.....ngày

Tổng thời gian RRT:..... ngày

Truyền máu: HCL:..... Plasma:..... Tiểu cầu:.....

F-CÂN BẰNG DỊCH TRONG LMLT

UF1:..... UF2:..... UF3:..... UF4:..... UF5:..... UF6:..... UF7:.....

UO1:..... UO2:..... UO3:..... UO4:..... UO5:..... UO6:..... UO7:.....

BL1:..... BL2:..... BL3:..... BL4:..... BL5:..... BL6:..... BL7:.....

G-KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Hồi phục chức năng thận tại HSTC: Có Không

Hồi phục chức năng thận tại BV: Có Không

Thời gian không lọc máu HSTC:.....ngày

Thời gian không lọc máu HSTC:.....ngày

Ngày xuất HSTC:.....

Kết cục HSTC: Sống Tử vong/nặng về

Ngày xuất viện:.....

Kết cục xuất viện: Sống Tử vong/nặng về

HẾT.

PHỤ LỤC 3: DANH SÁCH BỆNH NHÂN