

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

Ngành: Hồi Sức Cấp Cứu Chống Độc

Mã số: 62 72 01 22

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y/DƯỢC HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2023

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS.BS ĐẶNG VẠN PHƯỚC
2. TS.BS TRƯƠNG NGỌC HẢI

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Vào hồi.....giờ.....ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại Học Y Dược TP.HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Thuốc kháng đông có vai trò rất quan trọng trong LMLT nhằm đảm bảo sự thông suốt của hệ thống lọc, kéo dài đời sống quả lọc và duy trì hiệu quả lọc. Tuy nhiên, việc sử dụng kháng đông kéo dài, nhất là các kháng đông toàn thân như heparin, dẫn đến gia tăng nguy cơ các biến cố bất lợi như xuất huyết, giảm tiểu cầu...

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. 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”. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy lợi ích của kháng đông citrate là kéo dài đời sống quả lọc, giảm thời gian gián đoạn trong quá trình lọc máu, tăng hiệu quả điều trị hơn so với kháng đông heparin. Hơn nữa, kháng đông citrate còn giúp giảm nguy cơ chảy máu, giảm tỉ lệ giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Tuy nhiên, nó có một số tác dụng bất lợi ví dụ như rối loạn điện giải, rối loạn toan kiềm, và nguy cơ tích lũy citrate.

Tuy nhiên, vẫn có nhiều ý kiến khác nhau, quan ngại về hiệu quả và tính an toàn của kháng đông này trong LMLT. Để trả lời cho vấn đề này, chúng tôi thực hiện “*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*”.

Mục tiêu nghiên cứu

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

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu quan sát ở những bệnh nhân người lớn điều trị tại khoa HSTC có tổn thương thận cấp (theo tiêu chuẩn KDIGO), có chỉ định LMLT và đồng ý tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2019 tại khoa HSTC, bệnh viện Chợ Rẫy. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo Đức trong Nghiên cứu Y Sinh học của Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh theo quyết định số 149/ĐHYD-HĐ ngày 13/05/2016, mã số nghiên cứu 16109-ĐHYD.

Trong thời gian nghiên cứu, có 121 bệnh nhân với 210 lượt LMLT được phân tích. 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.

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Kháng đông citrate giúp kéo dài đời sống qua lọc hơn so với kháng đông heparin trong LMLT. Đời sống qua lọc ở các lượt

LMLT với 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), $p < 0,001$. Tỷ lệ đông quả lọc trước 24 giờ ở các lượt LMLT với kháng đông citrate thấp hơn so với heparin, 4,8% so với 27,2%, $p < 0,001$. Ở thời điểm 72 giờ, có 23,8% quả lọc chưa bị đông ở nhóm citrate so với 2% ở nhóm heparin, 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), $p = 0,002$

Kháng đông citrate trong LMLT cho thấy an toàn với tỷ lệ biến cố xuất huyết ở nhóm citrate là 7,1%, thấp hơn so với 15,5% ở nhóm heparin, $p = 0,132$. Các biến chứng về chuyển hóa như toan chuyển hóa, kiềm chuyển hóa, hạ kali máu cũng không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Ở nhóm kháng đông citrate, hạ magnê máu xảy ra nhiều hơn, 67,3% so với 28,3% ở nhóm heparin, $p < 0,05$. Hạ canxi máu xảy ra với tỷ lệ 13,1%, tỷ lệ tăng canxi máu hiếm gặp (0,5%) và tỷ lệ tích lũy citrate là 4,8%. Không có khác biệt về tỷ lệ tử vong nằm viện giữa hai nhóm kháng đông citrate và heparin.

Bố cục của luận án

Luận án dài 110 trang, ngoài phần mở đầu và kết luận, luận án gồm 4 chương: Chương 1-Tổng quan dài 31 trang, Chương 2-Đối tượng và phương pháp nghiên cứu dài 18 trang, Chương 3-Kết quả nghiên cứu dài 25 trang, Chương 4-Bàn luận dài 30 trang. Luận án có 23 bảng, 13 hình, 17 biểu đồ và 8 sơ đồ. Tài liệu tham khảo gồm 105 tài liệu.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Quá trình hoạt hóa các yếu tố đông máu và hình thành cục máu đông trong LMLT

Trong quá trình lọc máu, máu của bệnh nhân được lấy ra khỏi mạch máu 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 và sự hoạt hóa tiểu cầu, bạch cầu làm khởi phát các con đường đông máu huyết tương.

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 hoạt. Ngoài ra, khi máu được dẫn qua hệ thống dây dẫn sẽ tạo nên một dòng máu xoáy với lực xé cao gây hoạt hóa trực tiếp tiểu cầu. Tiểu cầu có thể gắn kết với các fibrinogen bám dính trên bề mặt nhân tạo thông qua thụ thể GPIIb/IIIa. Việc hoạt hóa tiểu cầu trực tiếp và gắn kết với thụ thể dẫn đến sự kết tập tiểu cầu, phóng thích các chất từ tiểu cầu, hoạt hóa con đường đông máu và hình thành thrombin.

Quá trình hoạt hóa dòng thác đông máu không chỉ xảy ra ở màng lọc mà còn ở các thành phần khác của hệ thống lọc máu như kim, catheter, hệ thống dây dẫn... Các bóng khí tồn đọng trong đường dẫn máu có tính sinh huyết khối rất cao bởi vì tại đây xảy ra sự tiếp xúc giữa không khí với máu, hơn nữa dòng máu bị đẩy đi chậm hơn, thậm chí ngừng chuyển động hay

chuyển động xoáy. Bên cạnh đó, các yếu tố khác bao gồm máu bị cô đặc, lưu lượng máu thấp và việc truyền máu, truyền tiểu cầu cũng làm gia tăng nguy cơ gây tắc nghẽn hệ thống lọc máu.

1.2. 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 quá 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 nhằm đảm bảo đời sống quá lọc và duy trì hệ thống lọc máu toàn vẹn trong quá trình LMLT là một trong những vấn đề được quan tâm hàng đầu trong thực hành lâm sàng. 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. Do đó, 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 phải.

1.3. Các phương pháp kháng đông trong LMLT

Nhiều phương pháp kháng đông đã được nghiên cứu và áp dụng trong LMLT bao gồm kháng đông heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), heparin vùng với hóa giải bằng protamine (heparin-protamine), kháng đông vùng citrate (RCA), các chất đối kháng trực tiếp thrombin (argatroban và bivalirudin), heparinoid, và các chất ức chế tiểu cầu... Trong các phương pháp này, heparin không phân đoạn là

phương pháp kháng đông được sử dụng rộng rãi nhất vì quen thuộc và việc theo dõi chỉnh liều tương đối đơn giản. 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 mạng.

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. Chính vì vậy, 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”. Ưu điểm của kháng đông citrate bao gồm 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. Tuy nhiên, citrate cũng có một số tác dụng bất lợi như gây rối loạn điện giải, rối loạn toan kiềm, và tích lũy citrate.

Nhiều phác đồ sử dụng kháng đông citrate trong LMLT đã được xây dựng ở nhiều khoa HSTC trên thế giới và cũng đã có một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả và an toàn của phương pháp này so với các kháng đông khác trong LMLT. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ. Hơn nữa, các phác đồ kháng đông citrate được sử dụng rất khác biệt giữa các nghiên cứu, không thống nhất về liều, dung dịch citrate, vận tốc máu cài đặt, phương thức tối ưu nên lựa chọn đối với phương pháp kháng đông này, dẫn đến khó so sánh giữa các nghiên cứu và khó lựa chọn phác đồ để áp dụng. Chính vì vậy, nghiên cứu về kháng đông citrate vẫn còn tính thiết yếu trong thực hành lâm sàng.

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 điều trị tại khoa HSTC.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân có tổn thương thận cấp (theo tiêu chuẩn KDIGO)
- Có chỉ định LMLT
- 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 , APTT >60 giây, Fibrinogen < 1 g/dL.
 - 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 tháng 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 tính hiệu quả của citrate, 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.

Công thức tính cỡ mẫu cho tính an toàn của 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], 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.

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. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân 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 và lựa chọn phương pháp LMLT theo phác đồ điều trị của khoa. Phương pháp kháng đông

và các cài đặt trong LMLT được bác sĩ điều trị thiết lập theo phác đồ LMLT của Khoa và điều chỉnh phù hợp với từng bệnh nhân theo tình hình lâm sàng.

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, BUN, creatinin máu, nồng độ điện giải (K^+ , Na^+ , HCO_3^-), pH máu, kiềm dư máu, chỉ số oxy hóa máu (PaO_2/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. Các thông số về cài đặt lọc máu như phương thức lọc máu, lưu lượng máu (Qb), liều lọc 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.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 121 bệnh nhân với 210 lượt LMLT được phân tích. 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

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Tất cả (n = 121)	Citrate (n = 42)	Heparin (n = 79)	P
Tuổi, năm	54 (35 ; 66)	50 (36 ; 67)	56 (34 ; 66)	0,900 [#]
Giới nam	67 (55,4%)	24 (57,1%)	43 (54,4%)	0,775
BMI, kg/m ²	22,1 (20,3 ; 24,9)	21,4 (19,5 ; 24,4)	23,6 (21,1 ; 25,4)	0,067 [#]
Bệnh nền	71 (58,7%)	24 (57,1%)	47 (59,5%)	0,803
Bệnh nội khoa	96 (79,3%)	28 (66,7%)	68 (86,1%)	0,012
ARDS	32 (26,5%)	9 (21,4%)	23 (29,1%)	0,363
Sốc nhiễm khuẩn	50 (41,3%)	17 (40,5%)	33 (41,8%)	0,890
Thở máy	101 (83,5%)	37 (88,1%)	64 (81,0%)	0,318
Thuốc vận mạch	85 (70,3%)	26 (61,9%)	59 (74,7%)	0,143
Điểm APACHE II	23,4 ± 7,4	22,7 ± 8,4	23,8 ± 6,9	0,459*
Điểm SOFA	10,2 ± 3,8	10,0 ± 4,4	10,4 ± 3,5	0,617*

3.1.2. Đặc điểm của bệnh nhân ở thời điểm khởi đầu LMLT

Bảng 3.2. Đặc điểm của bệnh nhân lúc khởi đầu LMLT

Thông số	Chung (n = 121)	Citrate (n = 42)	Heparin (n = 79)	p
Điểm SOFA	11,2 ± 3,9	11,1 ± 4,4	11,2 ± 3,6	0,791
Thời gian điều trị trước LMLT, ngày	1 (1 ; 2)	2 (1 ; 2)	1 (1 ; 2)	0,575
Cân bằng dịch tích lũy, ml	1550 (920 ; 2675)	1550 (600 ; 2500)	1511 (1030 ; 2803)	0,322
KDIGO 3 (n,%)	65 (53,7)	20 (47,6)	45 (57,0)	0,326
Creatinin máu, mg/dL	2,3 (1,8 ; 3,0)	2,4 (1,9 ; 3,0)	2,3 (1,6 ; 3,1)	0,533
BUN, mg/dL	44 (28 ; 60)	42 (26 ; 60)	44 (29 ; 61)	0,521
[K ⁺], mmol/L	4,2 (3,5 ; 4,9)	4,4 (3,6 ; 5,4)	4,0 (3,5 ; 4,8)	0,190
[Na ⁺], mmol/L	136 (133 ; 141)	138 (134 ; 143)	136 (133 ; 140)	0,614
pH máu	7,35 (7,26 ; 7,41)	7,34 (7,27 ; 7,40)	7,36 (7,25 ; 7,42)	0,398
[HCO ₃ ⁻] máu, mmol/L	17,4 (14,3 ; 21,9)	16,7 (14,8 ; 22,0)	17,5 (13,8 ; 21,9)	0,881
Lactate máu, mmol/L	3,9 (2,0 ; 6,7)	3,7 (1,6 ; 7,20)	4,0 (2,1 ; 6,6)	0,830
PaO ₂ /FiO ₂	267 (160 ; 385)	277 (171 ; 376)	262 (157 ; 397)	0,951
Hct, %	32 (27 ; 41)	32 (26 ; 41)	33 (28 ; 41)	0,384
INR	1,6 (1,3 ; 2,0)	1,6 (1,2 ; 2,0)	1,5 (1,3 ; 2,1)	0,634
aPTT, giây	38 (32 ; 50)	38 (32 ; 49)	39 (32 ; 52)	0,855
Tiểu cầu, k/ul	150 (85 ; 212)	124 (68 ; 196)	157 (89 ; 226)	0,103

3.1.3. Các thông số cài đặt LMLT

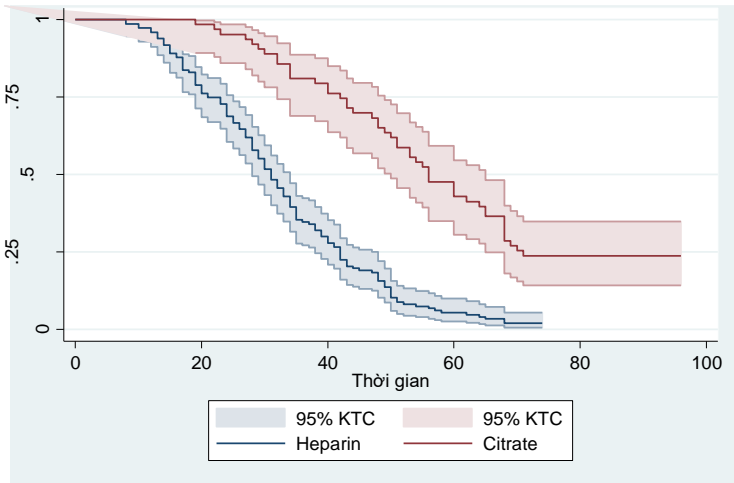
Bảng 3.3. So sánh các thông số cài đặt của các lượt LMLT giữa nhóm kháng đông citrate và heparin

Các thông số LMLT	Chung (n = 210)	Citrate (n = 63)	Heparin (n = 147)	p
Phương thức LMLT				0,327*
CVVH	65,2%	60,3%	67,4%	
CVVHD/CVVHDF	34,8%	39,7%	32,6%	
Lưu lượng máu (Qb), ml/phút	180 (150 ; 180)	110 (100 ; 120)	180 (180 ; 200)	<0,001 [#]
Liều LMLT, ml/kg/giờ	35 (30 ; 40)	35 (30 ; 41)	35 (31 ; 40)	0,823 [#]

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

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

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



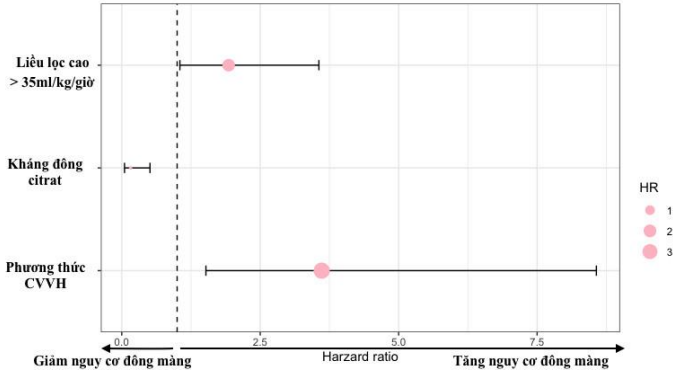
Biểu đồ 3.1. Biểu đồ Kaplan-Meier đời sống quả lọc trong LMLT của kháng đông citrate so với heparin

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

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

3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đông quả lọc trong LMLT

Phân tích đa biến theo phương pháp hồi quy Cox các yếu tố liên quan đông quả lọc sớm trước 24 giờ trong LMLT 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), $p = 0,002$.



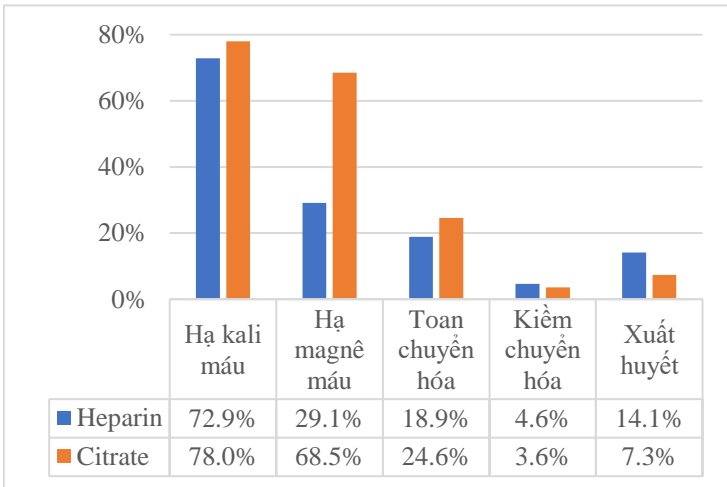
Biểu đồ 3.2. Biểu đồ Forest Plot các yếu tố ảnh hưởng đến đông quả lọc sớm trong LMLT

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

3.3.1. Các biến chứng liên quan LMLT của kháng đông citrate so với heparin

Các biến chứng liên quan LMLT như hạ kali máu, toan chuyển hóa, kiềm chuyển hóa có tỉ lệ tương đương giữa hai nhóm. Trong khi đó, hạ magnê 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%, $p = 0,192$. Tỉ lệ truyền máu và số lượng các chế phẩm máu truyền của nhóm kháng đông citrate không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm heparin



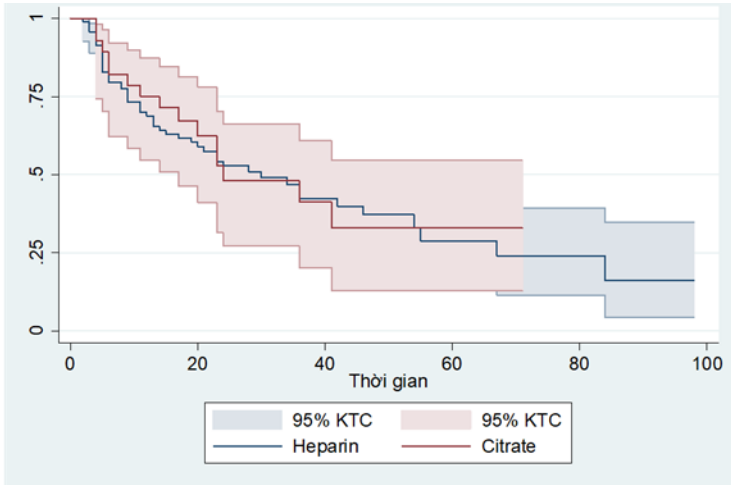
Biểu đồ 3.3. Các Các biến chứng liên quan LMLT của kháng đông citrate so với heparin

3.3.2. Rối loạn canxi máu và tích lũy citrate trong nhóm kháng đông citrate

Tỉ lệ hạ canxi máu ($[Ca^{2+}] < 0,9 \text{ mmol/L}$) xảy ra ở 13,1% các thời điểm theo dõi. Tỉ lệ tăng canxi máu ($[Ca^{2+}] > 1.3 \text{ mmol/L}$) hiếm gặp với tỉ lệ 0.5%. Trong nhóm citrate, có hai bệnh nhân có hiện tượng tích lũy citrate, chiếm tỉ lệ 4,8%.

3.3.3. Tỉ lệ tử vong tại khoa HSTC và tử vong nằm viện của nhóm kháng đông citrate so với heparin

Tỉ lệ tử vong nằm viện ở nhóm kháng đông citrate và heparin lần lượt là 45,2% so với 60,8%, $p = 0,102$. Biểu đồ Kaplan-Meier cũng cho thấy nhóm bệnh nhân LMLT sử dụng kháng đông citrate và kháng đông toàn thân heparin có nguy cơ tử vong nằm viện không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.



Biểu đồ 3.4. Biểu đồ Kaplan-Meier tỉ lệ sống còn nằm viện của bệnh nhân LMLT nhóm kháng đông citrate so với heparin.

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

Tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi là 54 (36, 66) tuổi, thấp hơn so với một số nghiên cứu khác như của Oudemans-van Straaten, Schilder, Stucker, Gattas, Zarbock và Phạm PP Phương liên quan đến tiêu chuẩn nhập khoa HSTC và dân số bệnh nhân khác nhau giữa các nơi. Tuy nhiên, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có điểm APACHE II trung bình là $23,4 \pm 7,4$ điểm và điểm SOFA là $10,2 \pm 3,8$ điểm, không khác biệt so với các nghiên cứu khác.

Bệnh nhân thường được bắt đầu LMLT trong 24 giờ đầu nhập khoa HSTC, trong đó các chỉ định lọc máu 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%) tương tự các khảo sát tại các quốc gia trên thế giới. Thời gian LMLT trung bình cho mỗi bệnh nhân là 4 (3 – 8) ngày. Tỷ lệ hồi phục chức năng thận tại khoa HSTC là 70,2% và tỷ lệ hồi phục chức năng thận khi xuất viện là 87%. Tỷ lệ tử vong tại khoa HSTC và tỷ lệ tử vong nằm viện lần lượt là 52,9% và 55,4%.

4.2. Hiệu quả của kháng đông citrate so với heparin

Đời sống qua lọc ở nhóm kháng đông citrate trung bình là 56 (42 ; 71) giờ so với 31 (21 ; 42) giờ ở nhóm kháng đông heparin, chênh lệch giữa hai nhóm là 25 giờ (95%KTC, 18,5 – 31,5 giờ), $p < 0,001$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu gần

đây của Zarbock và cs, với thời gian sử dụng quả lọc ở nhóm citrate là 46,5 so với 26 giờ ở nhóm heparin, $p < 0,001$. Tương tự, nghiên cứu của Stucker và cs cũng cho thấy đời sống quả lọc ở nhóm citrate và heparin lần lượt là 49 vs. 28 giờ, $p = 0,004$; thời gian này theo nghiên cứu của Schilder và cs là 46 vs. 32 giờ, $p = 0,02$. 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, $p < 0,0001$).

Tuy nhiên, các nghiên cứu cho kết quả không đồng nhất. Nghiên cứu của Tiranathanagul và cs. cho thấy đời sống quả lọc ở nhóm citrate mặc dù dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm heparin, tuy nhiên thời gian ở nhóm citrate và heparin lần lượt là $37,5 \pm 23$ và $26,1 \pm 19$ giờ, ngắn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác như Zarbock hay Stucker, Schilder... Mặt khác, Monchi và cs. thấy rằng đời sống quả lọc ở nhóm citrate là 70 giờ so với 40 giờ ở nhóm heparin, khác biệt với $p < 0,0007$; nghiên cứu Kutsogiannis và cs. Cho kết quả là đời sống quả lọc ở nhóm citrate và heparin là 124,5 vs. 38,3 giờ, với $p < 0,001$. Ngược lại, nghiên cứu của Oudemans-van Straaten và cs. cho thấy đời sống quả lọc của hai nhóm citrate và heparin là 27 vs. 26 giờ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,68$; nghiên cứu của Fealy và cs. cho kết quả lần lượt là 17 và 13 giờ, đời sống quả lọc khác biệt không chỉ không có ý nghĩa thống kê (với $p = 0,68$) mà còn ngắn hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Các kết quả khác nhau này có thể được giải thích bởi vì đời sống quả lọc trong LMLT bị ảnh hưởng không chỉ bởi phương pháp

kháng đông mà còn các yếu tố khác như phương thức lọc, liều lọc, các thông số lọc máu cài đặt...

Đối với kháng đông citrate, lựa chọn liều citrate và mục tiêu nồng độ canxi sau màng khác nhau ảnh hưởng rất nhiều đến hiệu quả kháng đông cũng như tính an toàn của phương pháp này. Hầu hết các quy trình kháng đông citrate lựa chọn liều citrate cài đặt ban đầu là khoảng 3 mmol/L như trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên một số tác giả lựa chọn liều citrate cao hơn như 4 mmol/L hoặc thấp hơn là khoảng 2,5 mmol/L. Liều citrate càng cao yêu cầu lượng citrate tải càng lớn, lượng citrate theo tuần hoàn vào cơ thể bệnh nhân càng nhiều, như vậy lượng citrate mà gan, thận, cơ phải chuyển hóa cũng càng nhiều, dẫn đến tăng nguy cơ các tác dụng ngoại ý liên quan citrate như kiềm chuyển hóa hay tích lũy citrate. Ngược lại, liều citrate càng thấp thì nồng độ canxi sau màng có thể không đạt được như mong muốn, do đó hiệu quả kháng đông giảm làm tăng nguy cơ đông màng.

Ngoài ra, lựa chọn mục tiêu nồng độ canxi sau màng khác nhau dẫn đến đời sống quả lọc cũng thay đổi giữa các nghiên cứu. Nhiều quy trình citrate lựa chọn mục tiêu PFiCa trong khoảng 0,25 – 0,35 mmol/L để đảm bảo kéo dài đời sống quả lọc. Tuy nhiên, nồng độ PFiCa càng thấp đòi hỏi nồng độ citrate và lượng citrate tải càng cao, do đó tăng nguy cơ các tác dụng ngoại ý liên quan citrate. Chính vì vậy, chúng tôi sử dụng mục tiêu PFiCa trong khoảng rộng hơn, 0,25 – 0,5 mmol/L, và bác sĩ lâm sàng có thể điều chỉnh liều citrate theo từng bệnh nhân để đạt được hiệu quả kháng đông đồng thời tránh các tác dụng ngoại ý tiềm tàng.

4.3. An toàn của kháng đông citrate so với heparin

4.3.1. Tỷ lệ xuất huyết và truyền máu

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ biến cố xuất huyết ở nhóm citrate là 7,1%, thấp hơn so với 15,5% ở nhóm heparin, với $p = 0,132$. Đây là một trong những hiệu quả rất được mong đợi đối với kháng đông citrate. Ở những bệnh nhân LMLT sử dụng kháng đông toàn thân heparin, tần suất xảy ra biến cố xuất huyết được báo cáo thay đổi từ 10 – 50%. Do đó, việc kháng đông vùng citrate giảm được tỷ lệ biến chứng này có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong cải thiện tính an toàn của kỹ thuật lọc máu đối với bệnh nhân TTTC.

4.3.2. Các biến chứng về rối loạn chuyển hóa và điện giải

Các biến chứng về chuyển hóa như toan chuyển hóa, kiềm chuyển hóa không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Biến chứng hạ magnê máu xảy ra nhiều hơn ở nhóm citrate, 67,3% so với 28,3% ở nhóm heparin, $p < 0,05$. Hạ kali máu thường gặp ở cả hai nhóm. Riêng ở nhóm kháng đông citrate, hạ canxi máu xảy ra với tỷ lệ 13,1%, tỷ lệ tăng canxi máu hiếm gặp (0,5%) và tỷ lệ tích lũy citrate là 4,8%.

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.

Trong phương pháp kháng đông citrate, hạ canxi máu hoặc

tăng canxi máu cũng là vấn đề khó khăn phải đối diện khi lượng canxi bù thấp hơn hoặc cao hơn lượng canxi bị loại bỏ. Lượng canxi bù được tính toán dựa trên nồng độ canxi ion hóa trong máu, với mục tiêu duy trì $[Ca^{2+}]$ từ 1,0 – 1,2 mmol/L. Hạ canxi máu khi $[Ca^{2+}] < 0.9$ mmol/l gặp phải trong 13% các trường hợp LMLT với kháng đông citrate, tuy nhiên hạ canxi máu nặng với $[Ca^{2+}] < 0,7$ mmol/L hiếm gặp. Hạ canxi thường xảy ra trong những giờ đầu lọc máu khi vận tốc bù chưa ổn định và ít gặp hơn trong giai đoạn sau. Có hai trường hợp tích lũy citrate trong nghiên cứu của chúng tôi gặp, chiếm tỉ lệ 4,8%. Tỉ lệ này cũng tương tự các nghiên cứu khác với tỉ lệ tích lũy citrate được báo cáo trong khoảng 0-10%.

4.3.3. Tỉ lệ tử vong nằm viện

Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ tử vong nằm viện ở nhóm kháng đông citrate và heparin lần lượt là 45,2% so với 60,8%, nhóm citrate có xu hướng thấp hơn nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,102$. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu của Zarbock, Schilder, Brain, Stucker, Gattas... và một số phân tích gộp gần đây. Như vậy, kháng đông citrate cho thấy không làm gia tăng biến cố tử vong ở những bệnh nhân LMLT so với sử dụng kháng đông toàn thân heparin.

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

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là 54 (35 ; 66) tuổi, tỉ lệ thở máy 83,5%, sử dụng thuốc vận mạch 70,3%, sốc nhiễm khuẩn 41,3%, ARDS 26,5%. Điểm APACHE II và điểm SOFA trung bình là $23,4 \pm 7,4$ điểm và $10,2 \pm 3,8$ điểm. Bệnh nhân thường được bắt đầu LMLT trong 24 giờ đầu nhập khoa HSTC, trong đó các chỉ định lọc máu 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 tại khoa HSTC là 70,2% và tỉ lệ hồi phục chức năng thận khi 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 không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm LMLT với kháng đông citrate so với 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, $p < 0,001$). Tỷ 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.

Tỷ 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 tỷ lệ 13,1%, tăng canxi máu hiếm gặp (0,5%) và tỷ lệ tích lũy citrate là 4,8% các trường hợp sử dụng kháng đông citrate. Không có khác biệt về tỷ lệ hồi phục chức năng thận giữa hai nhóm citrate và heparin. Tỷ 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 $p = 0,102$.

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 CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN 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.

