

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP CARVEDILOL VỚI THẮT VÒNG CAO SU TRONG DỰ PHÒNG TÁI PHÁT VỠ GIÃN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

Trần Văn Huy, Bùi Thị Ngọc Diệp
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tỷ lệ vỡ giãn tĩnh mạch tái phát ở các bệnh nhân xơ gan vẫn còn cao và tiên lượng rất xấu. Việc phối hợp chẹn beta không chọn lọc và thắt vòng cao su là một điều trị dự phòng chuẩn, tuy nhiên vẫn có nhiều bệnh nhân không đáp ứng với propranolol. Bên cạnh propranolol, carvedilol và một chẹn beta mới, không chẹn lọc và có hoạt tính chẹn alpha nội tại, do đó có nhiều hứa hẹn trong điều trị giảm áp cửa. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vai trò dự phòng của carvedilol. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của carvedilol trong dự phòng tái phát xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 33 bệnh nhân xơ gan có xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân được thắt vòng cao su qua nội soi và dùng carvedilol. Theo dõi, đánh giá tỷ lệ tái phát sau 9 tháng. **Kết quả:** Tỷ lệ tiết trừ giãn tĩnh mạch thực quản là 87,88%, tỷ lệ tái phát xuất huyết sau 9 tháng là 12,12%. Các tác dụng phụ của carvedilol thường ít gặp, chủ yếu là chóng mặt, nhức đầu, hạ huyết áp tư thế. **Kết luận:** Carvedilol phối hợp thắt vòng cao su qua nội soi có thể là một điều trị dự phòng có hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân xơ gan có xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản.

Từ khóa: Carvedilol, vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, thắt vòng cao su qua nội soi.

Abstract

EFFICACY OF CARVEDILOL COMBINED WITH ENDOSCOPIC VARICEAL LIGATION IN THE PREVENTION OF RECURRENT VARICEAL BLEEDING IN PATIENTS OF CIRRHOSIS

Tran Van Huy, Bui Thi Ngoc Diep
Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The recurrent variceal bleeding is still very high with a very poor prognosis. The combination of a non-selective beta-blocker and endoscopic variceal ligation (EVL) is still a standard therapy for the prevention, but many patients showed no response to propranolol. Carvedilol is a new, non-selective beta-blocker having intrinsic alpha-blocker activity, but the data about the efficacy and safety of carvedilol is still very limited. This study was aimed at assessing the efficacy and safety of carvedilol combined with EVL in the prevention of recurrent variceal bleeding. **Patients and methods:** 33 patients having variceal bleeding were enrolled. All patients received carvedilol and were performed the EVL until variceal eradication. All patients were followed up after 9 months. **Results:** rate of variceal eradication of oesophageal varices was 87.88%; the recurrence rate of variceal bleeding was 12.12% after 9 months. The side effects of carvedilol were rare and not severe, including vertiges, headache, and orthostatic hypertension. **Conclusion:** Carvedilol combined with EVL appeared relatively safe and effective in prevention of recurrent variceal bleeding in patients of cirrhosis.

Key words: Carvedilol, variceal bleeding, EVL.

- Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: bstranvanhuy@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2016.1.3

- Ngày nhận bài: 16/12/2015 *Ngày đồng ý đăng: 15/2/2016 * Ngày xuất bản: 7/3/2016

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết tiêu hóa (XHTH) do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) là một xuất huyết tiêu hóa nặng, là biến chứng nguy hiểm và hay gặp trong xơ gan mất bù (XGMB); tỷ lệ tái phát sau lần xuất huyết đầu tiên là rất cao, 35% trong 6 tuần và có thể lên đến 80% trong vòng 1 năm và nguy cơ tử vong cao 40-50%. Do đó, bên cạnh việc điều trị cấp cứu để cứu sống bệnh nhân thì việc điều trị dự phòng xuất huyết tái phát là rất quan trọng.

Thuốc ức chế beta không chọn lọc thường được sử dụng là propranolol và nadolol, và hiện nay đã có một số nghiên cứu bước đầu về sử dụng carvedilol. Carvedilol ngoài tác dụng ức chế thụ thể beta còn có tác dụng ức chế thụ thể giao cảm alpha làm giảm trương lực mạch máu trong gan và làm giảm kháng trở trong gan làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa tốt hơn. Một số nghiên cứu trên thế giới sử dụng carvedilol trong điều trị tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan bước đầu cho thấy hiệu quả tốt hơn propranolol và nadolol. Trong nước ta hiện nay chưa có nghiên cứu nào về phương pháp điều trị phối hợp carvedilol và thắt vòng cao su trong dự phòng tái phát vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan.

Xuất phát từ những lí do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu sau:

1. *Đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp phối hợp carvedilol và thắt vòng cao su trong dự phòng tái phát vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan.*

2. *Tìm hiểu một số tác dụng phụ, biến chứng của phương pháp phối hợp carvedilol và thắt vòng cao su trong dự phòng tái phát vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân xơ gan mất bù có chảy máu do vỡ GTMTQ điều trị tại khoa Nội Tiêu hóa Bệnh viện Trung ương Huế và khoa Nội tổng hợp - Nội tiết Bệnh viện Trường ĐHYD Huế.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Những bệnh nhân XGMB vào viện vì chảy máu do vỡ GTMTQ đã cầm máu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ gan mất bù:

Trên thực tế chẩn đoán XGMB dựa vào hai hội chứng: hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng suy gan.

Phân độ giãn tĩnh mạch thực quản (Phân loại của Hội Nội soi Nhật Bản):

Tiêu chuẩn chẩn đoán chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản:

Biểu hiện trên lâm sàng bằng nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen, chẩn đoán xác định bằng nội soi tiêu hóa trên (đang chảy máu, cục máu trắng, loại trừ các nguyên nhân khác).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Xơ gan biến chứng ung thư gan.
- Có tiền sử phẫu thuật nối thông cửa chủ.
- Có giãn tĩnh mạch dạ dày quan sát được qua nội soi.
- Chống chỉ định với thuốc ức chế beta và alpha1: nhịp chậm xoang, bloc nhĩ thất, hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, đái tháo đường đang dùng insulin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu.

2.2.2. Cách thức tiến hành

Ghi nhận bệnh sử, tiền sử, các triệu chứng cơ năng thực thể của bệnh nhân theo phiếu nghiên cứu định sẵn.

Đánh giá mức độ xơ gan qua thang điểm Child-Pugh.

Đánh giá mức độ nặng XHTH cao theo phân độ XHTH cao theo Smetannekov.

Tất cả các bệnh nhân được nội soi tiêu hóa trên đánh giá, phân độ GTMTQ theo tiêu chuẩn Hiệp hội Nội soi Nhật Bản.

Các bệnh nhân được tiến hành thắt GTMTQ bằng vòng cao su loại 6 vòng: Six Shooter-Saeed Multi-Band Ligator, mỗi đợt thắt cách nhau 7-14 ngày theo khuyến cáo của hội Gan Hoa Kỳ.

Sử dụng carvedilol liều ban đầu 6,25 mg và tăng dần liều lên cho đến khi mạch giảm 20-25% so với mạch ban đầu hay chỉ còn 55-60 lần/phút (liều tối đa 50mg/ngày), huyết áp tối

đa khoảng 100-110mmHg. Bệnh nhân được xuất viện khi ổn định và theo dõi 1 tháng/lần. Tất cả bệnh nhân được theo dõi trong vòng 9 tháng, ghi nhận diễn tiến của bệnh trong quá trình điều trị: tác dụng phụ, sự dung nạp thuốc, biến chứng của nội soi, chảy máu tái phát, tử vong. Đồng thời, bệnh nhân được nội soi dạ dày kiểm tra sau 9 tháng, đánh giá sự biến đổi kích thước GTMTQ, các dấu đỏ, bệnh lý dạ dày tăng áp cửa và sự xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày.

Các bệnh nhân được tiếp tục thắt GTMTQ sau ba tháng nếu mức độ hơn độ I.

2.3. Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học. Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm Spss16, Excel 2010 và phần mềm EndnoteX7.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 11/2013 đến tháng 8/2015 có 33 bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi nhỏ nhất là 28 và lớn nhất là 73 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 52,15±11,88 Đa số bệnh nhân ở nhóm tuổi từ 40-60 (63,64%). Nhóm tuổi dưới 40 là 12,12%, nhóm tuổi trên 60 là 24,24%.

Nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới (87,88% so với 12,12%). Trong đó nam giới nhóm tuổi 40-60 chiếm tỉ lệ cao với 57,58%. Tỉ lệ nam/nữ là 7,25:1.

Đa số bệnh nhân là Child-Pugh B với 51,52%, Child-Pugh C 39,39%, Child-Pugh A chiếm tỉ lệ thấp nhất 9,09%.

Chiếm tỉ lệ cao nhất là xơ gan do rượu với 66,67%, kế đến là do virus viêm gan B với 18,18%, virus viêm gan C là 3,03%. Các nguyên nhân khác chiếm tỉ lệ nhỏ hơn.

Mức độ nặng xuất huyết tiêu hóa

Xuất huyết mức độ nặng chiếm ưu thế với 45,45%. Xuất huyết mức độ vừa 33,33%. Xuất huyết mức độ nhẹ chiếm ít nhất với 21,21%.

Đặc điểm nội soi giãn tĩnh mạch thực quản

Bảng 3.1. Đặc điểm giãn tĩnh mạch thực quản trên nội soi

Kích thước GTMTQ	N	%
GTMTQ độ 2	3	9,09
GTMTQ độ 3	30	90,91
Tổng	33	100

Nhận xét:

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên bệnh nhân xơ gan đã vỡ GTMTQ nên không có GTMTQ độ 1.

GTMTQ độ 3 chiếm phần lớn các trường hợp với 90,91%, GTMTQ độ 2 chiếm tỉ lệ nhỏ 9,09%.

Đặc điểm nội soi tổn thương dạ dày tá tràng

Bệnh lý dạ dày tăng áp cửa chiếm tỉ lệ cao nhất với 54,55%, các tổn thương khác chiếm tỉ lệ nhỏ. Nghiên cứu của chúng tôi loại trừ các trường hợp xuất huyết do nguyên nhân khác ngoài vỡ GTMTQ, loại trừ các trường hợp có giãn tĩnh mạch tâm phình vị.

3.2. Phương pháp điều trị

3.2.1 Số lần thắt giãn tĩnh mạch thực quản trong thời gian nghiên cứu

Đa số bệnh nhân cần 2 lần thắt GTMTQ (tỉ lệ 42,42%). Số lần thắt trung bình là 1,85 ±0,131 lần.

3.2.2 Số vòng thắt cao su trong thời gian nghiên cứu

Bảng 3.2. Số vòng thắt cao su trong thời gian nghiên cứu

Số vòng cao su cho 1 bệnh nhân	Số bệnh nhân (n)	%
4-5	9	27,27
6-7	5	15,15
8-9	9	27,27
10-11	7	21,21
12-13	3	9,09
Tổng	33	100

Nhận xét:

Một bệnh nhân cần ít nhất là 4 vòng cao su, nhiều nhất là 13 vòng.

Tổng tất cả có 261 vòng thắt cho 33 bệnh nhân. Tất cả có 61 lần thắt.

Như vậy, mỗi lần thắt trung bình là 4,28 vòng.

Trung bình mỗi bệnh nhân cần 7,91 ± 0,49 vòng.

3.2.3 Liều dùng thuốc carvedilol

Bảng 3.3. Liều dùng thuốc carvedilol

Liều dùng carvedilol (mg/ngày)	Số bệnh nhân (n)	%
6,25	13	39,39
12,5	18	54,55
25	2	6,06
Tổng	33	100

Nhận xét:

54,55% bệnh nhân dùng liều 12,5 mg, 39,39% bệnh nhân dùng liều 6,25 mg, số bệnh nhân dùng liều 25mg ít chỉ chiếm 6,06%.

Liều dùng carvedilol mỗi bệnh nhân trung bình là $10,80 \pm 0,83$ mg/ngày.

3.2.4. Tai biến của nội soi thắt vòng cao su

Bảng 3.4. Các tai biến của nội soi thắt vòng cao su

Tai biến	N	%
Đau, khó chịu sau xương ức	9	27,27
Nuốt đau thoáng qua	7	21,21
Nuốt khó thoáng qua	5	15,15
Rơi vòng cao su	2	6,06
Đau, khó nuốt dai dẳng	0	0
Sốt nhẹ	3	9,09
Chảy máu khi thắt	0	0
Loét thực quản	0	0
Nhiễm trùng	0	0

Nhận xét:

Biến chứng của thắt giãn tĩnh mạch thực quản không nhiều, chỉ có 9/33 (27,27%) bệnh nhân đau, khó chịu sau xương ức và 7/33 (21,21%) bệnh

nhân nuốt đau thoáng qua sau thắt. Có 5/33 bệnh nhân có nuốt khó thoáng qua, 2/33 bệnh nhân có rơi 1 vòng cao su trong khi thắt, 3/33 bệnh nhân có biểu hiện sốt nhẹ sau thắt. Tất cả những biến chứng này là thoáng qua và hết sau dưới 1 tuần với chế độ ăn lỏng nguội hoặc các thuốc chống viêm nhẹ.

Không có các biến chứng nặng như xuất huyết và loét, hẹp thực quản sau thắt, không có biểu hiện nhiễm trùng nặng.

3.2.5. Tác dụng phụ của thuốc carvedilol

Bảng 3.5. Các tác dụng phụ của thuốc carvedilol

Tác dụng phụ	N	%
Chóng mặt	7	21,21
Nhức đầu	3	9,09
Hạ huyết áp tư thế	2	6,06
Mệt mỏi	1	3,03
Buồn nôn	2	6,06
Nhịp tim chậm	0	0
Khó thở	0	0
Đau bụng	0	0
Tiêu chảy	0	0

Nhận xét:

7 bệnh nhân (21,21%) có chóng mặt trong đó có 2 bệnh nhân (6,06%) chóng mặt do hạ huyết áp tư thế, 2 bệnh nhân nhức đầu nhiều khi sử dụng liều carvedilol 25mg/ngày và đã trở lại bình thường khi giảm liều xuống 12,5mg/ngày.

Các tác dụng phụ khác đều nhẹ xuất hiện trong vài ngày đầu sử dụng thuốc. Không có bệnh nhân nào bị nhịp tim chậm quá mức hay khó thở, đau bụng, tiêu chảy.

3.3. Hiệu quả điều trị

3.3.1. Biểu hiện nội soi thực quản theo thời gian

Bảng 3.6. Biểu hiện nội soi thực quản theo thời gian

Phân độ GTMTQ	3 tháng		6 tháng		9 tháng	
	n	%	n	%	n	%
GTMTQ không đổi	5	15,15	1	3,03	0	0
Từ độ 3 xuống độ 2	18	54,55	5	15,15	4	12,12
Từ độ 3 xuống độ 1 hoặc triệt tiêu	8	24,24	24	72,73	26	78,79
Từ độ 2 xuống độ 1 hoặc triệt tiêu	2	6,06	3	9,09	3	9,09

Nhận xét:

Sau 3 tháng tỉ lệ bệnh nhân có giảm độ GTMTQ là 84,85%. Trong đó 18/33 bệnh nhân (54,55%) giảm từ độ 3 xuống độ 2, tỉ lệ này sau 6 tháng là 15,15%, sau 9 tháng là 12,12%.

Tỉ lệ độ GTMTQ I hoặc triệt tiêu tăng dần theo thời gian, ở thời điểm 3 tháng có 10 bệnh nhân (30,3%), tại thời điểm 6 tháng 27 bệnh nhân (81,81%), sau 9 tháng có 29 bệnh nhân (87,88%).

3.3.2. Biểu hiện nội soi sau quá trình điều trị

3.3.2.1. Biểu hiện nội soi thực quản

Bảng 3.7. Biểu hiện nội soi thực quản

Phân độ GTMTQ	n	%
Triệt tiêu hoặc độ I	29	87,88
Độ II	4	12,12
Độ III	0	0

Nhận xét:

Sau quá trình nghiên cứu 29/33 bệnh nhân (87,88%) đã triệt tiêu GTMTQ hay chỉ còn GTMTQ độ 1. Còn 4/33 (12,12%) bệnh nhân còn GTMTQ độ II, không có bệnh nhân nào còn GTMTQ độ III.

3.3.2.2. Biểu hiện nội soi dạ dày

Bảng 3.8. Biểu hiện nội soi dạ dày

Đặc điểm nội soi	n	%
Mất các dấu đỏ	27	93,10
Bệnh dạ dày tăng áp cửa	4	12,12
Xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày	0	0

Nhận xét:

28/33 bệnh nhân (84,85%) nội soi có mất dấu đỏ trên thành GTMTQ.

4/33 bệnh nhân (12,12%) có bệnh dạ dày tăng áp cửa, trong đó 2 trường hợp là bệnh dạ dày tăng áp cửa đã có trước, 2 trường hợp mới xuất hiện (6,06%). Không có bệnh nhân nào xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày trên nội soi.

3.3.3. Xuất huyết tái phát trong quá trình điều trị

Bảng 3.9. Tỉ lệ xuất huyết tái phát

Xuất huyết tái phát	N	%
Do vỡ GTMTQ	4	12,12%
Do vỡ giãn tĩnh mạch dạ dày	0	0
Do bệnh lí dạ dày tăng áp cửa	0	0
Tử vong	0	0

Nhận xét:

Có 4 bệnh nhân (12,12%) bệnh nhân xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản tái phát trong vòng 9 tháng, trong đó 3 bệnh nhân là trong thời gian 3 tháng đầu và 1 bệnh nhân trong 3-6 tháng. Không có bệnh nhân xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày. Có 4 bệnh nhân có bệnh lí dạ dày tăng áp cửa nhưng không có xuất huyết. Không có bệnh nhân tử vong trong thời gian nghiên cứu.

4. BÀN LUẬN

Số lần thất và số vòng thất cao su trong thời gian nghiên cứu

Đề đạt mục tiêu triệt tiêu GTMTQ hay chỉ còn GTMTQ độ I (tức là mức GTMTQ mà không có khả năng xuất huyết) trong nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân cần 2 lần thất GTMTQ (tỉ

lệ 42,42%), thất 1 lần là 36,37%, thất 3 lần là 12,12%. Số lần thất trung bình là $1,85 \pm 0,131$ lần. Một bệnh nhân cần ít nhất là 4 vòng cao su, nhiều nhất là 13 vòng. Mỗi lần thất trung bình là 4,28 vòng. Trung bình mỗi bệnh nhân cần $7,91 \pm 0,49$ vòng.

Số lần thất trong nghiên cứu chúng tôi ít hơn của tác giả Trần Phạm Chí: $2,71 \pm 0,81$ lần (dao động từ 1- 5 lần). Tác giả Dhiraj Tripathi nghiên cứu so sánh hiệu quả của carvedilol và thất vòng cao su cho thấy để đạt triệt tiêu GTMTQ nhóm bệnh nhân thất GTMTQ cần $2,4 \pm 1,9$ lần thất/một bệnh nhân, số vòng thất trung bình mỗi bệnh nhân cần là 6 vòng.

Liều dùng thuốc carvedilol

Đa số bệnh nhân dùng liều 12,5 mg với 54,55% số bệnh nhân. 39,39% bệnh nhân dùng liều 6,25 mg, số bệnh nhân dùng liều 25mg ít (6,06%).

Liều dùng carvedilol mỗi bệnh nhân trung bình là $10,80 \pm 0,83$ mg/ngày.

Tác giả Tripathi D. nghiên cứu so sánh carvedilol và thất vòng cao su trong dự phòng tiên phát vỡ GTMTQ cũng sử dụng liều carvedilol ban đầu 6,25 mg 9h sáng sau đó tăng lên 12,5 mg cho tất cả bệnh nhân nếu huyết áp tâm thu không giảm xuống dưới 90 mmHg, tác giả không sử dụng liều cao hơn 12,5 mg vì ở liều 12,5 mg HVPQ đã giảm 24%-43% và liều cao hơn dễ gây tác dụng phụ hạ huyết áp. Tác giả Banares sử dụng liều 25 mg để đánh giá các thông số về áp lực tĩnh mạch cửa trong vòng 24h. Tác giả Reiberger T. sử dụng carvedilol liều trung bình 12,5 mg.

Tai biến của nội soi thất vòng cao su

Biến chứng của thất giãn tĩnh mạch thực quản không nhiều, chỉ có 9/33 (27,27%) bệnh nhân đau, khó chịu sau xương ức và 7/33 (21,21%) bệnh nhân nuốt đau thoáng qua sau thất. Có 5/33 bệnh nhân có nuốt khó thoáng qua, 2/33 bệnh nhân có rơi 1 vòng cao su trong khi thất, 3/33 bệnh nhân có biểu hiện sốt nhẹ sau thất. Không có các biến chứng nặng như xuất huyết và loét, hẹp thực quản sau thất, không có biểu hiện nhiễm trùng nặng.

Tác dụng phụ của thuốc carvedilol

7 bệnh nhân (21,21%) có chóng mặt trong đó có 2 bệnh nhân (6,06%) chóng mặt do hạ huyết áp tư thế, 2 bệnh nhân nhức đầu nhiều khi sử

dụng liều carvedilol 25mg/ngày và đã trở lại bình thường khi giảm liều xuống 12,5mg/ngày. Không có bệnh nhân nào bị nhịp tim chậm quá mức hay khó thở, đau bụng, tiêu chảy.

Tác dụng phụ của carvedilol trong nghiên cứu của chúng tôi nói chung ít, nhẹ nhàng, xuất hiện trong vài ngày đầu sử dụng thuốc và được xử trí đơn giản như uống thuốc cùng với bữa ăn no và hướng dẫn tư thế, cách tự xử trí cho bệnh nhân, có 4/33 bệnh nhân bị tác dụng phụ nhiều phải giảm liều từ 25 mg xuống 12,5 mg (2 bệnh nhân nhức đầu nhiều, 2 bệnh nhân hạ huyết áp tư thế), không có bệnh nhân nào phải dừng tham gia nghiên cứu.

Tripathi sử dụng liều carvedilol 12,5 mg cũng chỉ có 1 bệnh nhân tác dụng đánh trống ngực và tự hết, không có bệnh nhân nào rút khỏi nghiên cứu. So sánh với các tác giả khác tác dụng phụ của carvedilol trong nghiên cứu chúng tôi ít hơn, như Banares sử dụng liều trung bình carvedilol 31 ± 4 mg có 27% bệnh nhân phải tăng liều lợi tiểu vì cổ trướng tăng hoặc phù tăng, 7,7% bệnh nhân nhóm carvedilol và 25% bệnh nhân nhóm propranolol phải ngừng nghiên cứu vì tác dụng phụ của thuốc. Ghamdi có 15% bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc do không dung nạp được liều 12,5 mg.

Hiệu quả điều trị

Biểu hiện nội soi thực quản theo thời gian

Sau 3 tháng tỉ lệ bệnh nhân có giảm độ GTMTQ là 84,85%. Trong đó 18/33 bệnh nhân (54,55%) giảm từ độ 3 xuống độ 2, tỉ lệ này sau 6 tháng là 15,15%, sau 9 tháng là 12,12%.

Tỉ lệ độ GTMTQ I hoặc triệt tiêu tăng dần theo thời gian, ở thời điểm 3 tháng có 10 bệnh nhân (30,3%), tại thời điểm 6 tháng 27 bệnh nhân (81,81%), sau 9 tháng có 29 bệnh nhân (87,88%).

Biểu hiện nội soi thực quản sau quá trình điều trị

Sau quá trình nghiên cứu 9 tháng có 29/33 bệnh nhân (87,88%) đã triệt tiêu GTMTQ hay chỉ còn GTMTQ độ 1. Còn 4/33 (12,12%) bệnh nhân còn GTMTQ độ II, không có bệnh nhân nào còn GTMTQ độ III.

Tỉ lệ triệt tiêu hoặc độ I GTMTQ của chúng tôi cao hơn tác giả Trần Phạm Chí (của tác giả này sau 6 tháng là 56,4%), tương đương của tác giả

Lương Hồng Phương Vy (sau 6 tháng tỉ lệ triệt tiêu GTMTQ hoặc độ I là 80%), của Đỗ Thị Oanh tỉ lệ tái phát búi giãn sau 6 tháng là 16,6%, Nguyễn Ngọc Thành tỉ lệ tái phát sau 6 tháng là 22,5% (15% giãn độ II và 7,5% giãn độ III). Stiegmann G. điều trị và theo dõi thất vòng cao su sau trung bình 15 tháng có 68% bệnh nhân triệt tiêu GTMTQ, tác giả Brenna E., Flaaten theo dõi bệnh nhân trung bình 6 tháng với thất vòng cao su có 14/22 bệnh nhân (63,6%) triệt tiêu GTMTQ. Nghiên cứu của tác giả Wang HM. tỉ lệ này là 80%.

Biểu hiện nội soi dạ dày

27/29 bệnh nhân (93,1%) nội soi có mất dấu đỏ trên thành GTMTQ. 4/33 bệnh nhân (12,12%) có bệnh dạ dày tăng áp cửa, trong đó 2 trường hợp là bệnh dạ dày tăng áp cửa đã có trước, 2 trường hợp mới xuất hiện (6,06%). Trong nghiên cứu chúng tôi không có bệnh nhân nào xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày trên nội soi sau điều trị có lẽ do thời gian theo dõi của chúng tôi còn ngắn.

Dấu đỏ trên thành GTMTQ thường là do GTMTQ khá lớn, áp lực trong lòng búi giãn cao, là biểu hiện của dấu thành mạch mỏng đi, là biểu hiện nguy cơ gây xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch. Trong nghiên cứu chúng tôi sau khi điều trị tỉ lệ GTMTQ độ II, III là 12,12 % các trường hợp GTMTQ độ I hoặc triệt tiêu đều mất dấu đỏ, một vài trường hợp ban đầu do GTMTQ đang xuất huyết nên không quan sát được dấu đỏ.

Nhóm tác giả Villanueva C., Miñana J., và cs nghiên cứu 144 bệnh nhân xơ gan bị vỡ GTMTQ được điều trị bằng thất vòng cao su, sau 5 năm theo dõi tỉ lệ bệnh nhân có xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày là 2/144 (1,39%), bệnh lý dạ dày tăng áp cửa cũng xuất hiện ở 2/144 (1,39%) bệnh nhân, các tỉ lệ này trong nghiên cứu của nhóm tác giả Altintas E., Sezgin O. lần lượt là 2,37%, 4,45%. Kết quả của chúng tôi không khác biệt có ý nghĩa thống kê với các tác giả trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Phạm Chí (2014), *Nghiên cứu hiệu quả thất giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp cửa do xơ gan*, Luận văn tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
2. Phạm Quang Cừ (2003), “Nhận xét một số yếu tố tiên lượng biến chứng xuất huyết tiêu hoá do giãn

Xuất huyết tái phát trong quá trình điều trị

Trong thời gian theo dõi có 4 bệnh nhân (12,12%) bệnh nhân xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản tái phát trong vòng 9 tháng, trong đó 3 bệnh nhân là trong thời gian 3 tháng đầu và 1 bệnh nhân trong 3-6 tháng. Không có bệnh nhân xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày. Có 4 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tăng áp cửa nhưng không có xuất huyết. Không có bệnh nhân tử vong trong thời gian nghiên cứu.

Tỉ lệ xuất huyết tái phát trong nghiên cứu chúng tôi tương đương tác giả Trần Phạm Chí (nhóm nghiên cứu là 10,9%, nhóm so sánh là 29,8%), thấp hơn tác giả Lương Hồng Phương Vy (tỉ lệ xuất huyết tái phát là 17,14%).

Tác giả Nguyễn Ngọc Thành và Lương Hồng Phương Vy theo dõi bệnh nhân 6 tháng cũng không có bệnh nhân tử vong. Tác giả Trần Phạm Chí theo dõi bệnh nhân trong 6 tháng tổng cộng có 6/55 bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 4/47 bệnh nhân nhóm so sánh tử vong.

Wang HM theo dõi 23 tháng tỉ lệ tử vong ở nhóm thất vòng cao su là 8/30, nhóm kết hợp nadolol và isosorbid-5-mononitrat là 6/31, 1/30 bệnh nhân nhóm thất vòng cao su và 3/31 (10%) nhóm kết hợp chảy máu khó cầm. Van stiegmann điều trị bệnh nhân vỡ GTMTQ bằng thất vòng cao su và theo dõi sau trung bình 15 tháng có 26/100 bệnh nhân tử vong trong khi theo dõi (12 trong số đó tử vong khi nằm viện).

Như vậy tỉ lệ xuất huyết tái phát cũng như tỉ lệ bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu chúng tôi là thấp hơn so với nhiều nghiên cứu khác.

5. KẾT LUẬN

Carvedilol phối hợp thất vòng cao su qua nội soi có thể là một điều trị dự phòng có hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân xơ gan có xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản.

tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan”, *Y học thực hành*, (8), tr. 14-16.

3. Trần Văn Huy (2012), “Cập nhật về điều trị và dự phòng xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản”, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16(3), tr. 12-17.
4. Dương Hồng Thái (2007), “Nghiên cứu tác dụng làm giảm dấu đỏ và kích thích búi giãn tĩnh mạch

- thực quản của propranolol trong dự phòng chảy máu ở bệnh nhân xơ gan”, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, II(8), tr.486.
5. Nguyễn Duy Thắng (2010), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nội soi thực quản ở bệnh nhân xơ gan”, *Tạp chí thông tin y dược*, (6), tr. 18-21.
 6. Nguyễn Ngọc Thành, Nguyễn Thúy Oanh, cs (2012), “Kết quả điều trị chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 16(3), tr. 29-35.
 7. AASLD practice guidelines (2007), “Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis”, *Hepatology*, 46(3), pp. 922-938.
 8. Ahmad Ifran (2009), “Propranolol, Isosorbide Mononitrate and Endoscopic band ligation – Alone or in varying combination for the prevention of esophageal variceal rebleeding”, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 19(5), pp. 283-286.
 9. Al-Ghamdi H. (2011), “Carvedilol in the Treatment of Portal Hypertension”, *Saudi J Gastroenterol* 2011 Mar-Apr, 17(2), pp. 155-158.
 10. Altintas E., Sezgin O., et al. (2004), “Esophageal variceal ligation for acute variceal bleeding: Results of three years’ follow-up”, *Turk J Gastroenterol* 15(1), pp. 27-33.
 11. Andrea R. S., Vincenzo L. M, et al. (2012), “Patients Whose First Episode of Bleeding Occurs While Taking a β -blocker Have High Long-term Risks of Rebleeding and Death”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6), pp. 670-676.
 12. Augustin S. , Antonio González , et al. (2010), “Acute esophageal Variceal bleeding: Current strategies and new perspectives”, *World Journal of Hepatology* 2(7), pp. 261-274.
 13. Banares R. et al (2002), “Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis”, *Hepatology*, 36(6), pp. 1367-1372.