

# NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CHẢY MÁU TÁI PHÁT BẰNG PROPRANOLOL VÀ PROPRANOLOL PHỐI HỢP THẮT GIÃN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

*Trần Phạm Chí<sup>1</sup>, Hoàng Trọng Thăng<sup>2</sup>*

*(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược Huế*

*(2) Trường Đại học Y Dược Huế*

## **Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm tìm hiểu: 1. Hiệu quả chống chảy máu tái phát của phương pháp điều trị Propranolol phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) so với Propranolol đơn thuần. 2. Biến chứng của thắt GTMTQ và tác dụng phụ của Propranolol. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, so sánh ngẫu nhiên có đối chứng. Bệnh nhân xơ gan nhập viện vì chảy máu hay có tiền sử chảy máu do vỡ GTMTQ được phân chia ngẫu nhiên thành nhóm nghiên cứu: thắt GTMTQ phối hợp Propranolol và nhóm chứng: dùng Propranolol. **Kết quả:** 3/54 ở nhóm nghiên cứu và 12/52 nhóm chứng chảy máu tái phát ( $p < 0,05$ ). Xuất huyết chung sau thắt: 6/54 ở nhóm nghiên cứu và 12/52 nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Biến chứng do thắt: 2/54 (3,8%) sốt, 15/54 (28,3%) khó nuốt và 11/54 (20,8%) đau ngực thoáng qua. 1 bệnh nhân không dung nạp, 2 bệnh nhân giảm liều Propranolol do tác dụng phụ. **Kết luận:** 1. Tỷ lệ xuất huyết tái phát do vỡ GTMTQ ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm điều trị Propranolol ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về tổng số xuất huyết do các nguyên nhân ( $p > 0,05$ ). 2. Thắt GTMTQ ít có biến chứng, phần lớn nhẹ và thoáng qua. Tác dụng phụ của Propranolol thấp hơn so với các nghiên cứu khác trước đây.

**Từ khóa:** *xơ gan, thắt giãn tĩnh mạch thực quản, Propranolol, chảy máu tái phát.*

## **Abstract**

### **PREVENTION OF REBLEEDING IN CIRRHOTIC PATIENTS: PROPRANOLOL VERSUS PROPRANOLOL COMBINED ENDOSCOPIC VARICEAL LIGATION**

*Tran Pham Chi<sup>1</sup>, Hoang Trong Thang<sup>2</sup>*

*(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy*

*(2) Hue University of Medicine and Pharmacy*

**Aims:** To research the efficacy of rebleeding prevention by the Propranolol combined with endoscopic variceal ligation (EVL) method compared with using Propranolol only, as well as the side effects of Propranolol and complications of EVL. **Materials and Methods:** Prospective study, randomized controlled trial. Cirrhotic patients with history of esophageal variceal bleeding or acute esophageal variceal bleeding were randomized to received Propranolol (control group) or Propranolol combined EVL (study group). **Results:** The number of esophageal variceal rebleeding in the study group: 3/54, in the control group: 12/52 ( $p < 0,05$ ). All causes of bleeding after EVL in the study group: 6/54 and in the control group: 12/52 ( $p > 0,05$ ). Complications due to EVL: fever: 2/54 (3.8%), dysphagia: 15/54 (28.3%) and transient chest pain (20.8%): 11/54. **Conclusion:** 1. The number of patients with esophageal variceal rebleeding in the EVL combined Propranolol group is significantly less than that in the Propranolol group. There is no significant difference in the total bleeding of all causes between the two groups. 2. EVL is a safe method with few complications. The side effects of Propranolol are less than that found in other studies.

**Key words:** *Cirrhosis, endoscopic variceal ligation (EVL), Propranolol, rebleeding.*

- Địa chỉ liên hệ: Trần Phạm Chí, email: [chitran181@yahoo.com.vn](mailto:chitran181@yahoo.com.vn)

- Ngày nhận bài: 5/4/2013 \* Ngày đồng ý đăng: 9/5/2013 \* Ngày xuất bản: 17/5/2013

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản là một biến chứng nặng và hay gặp trong xơ gan. Khi đã có xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, nếu không có các phương pháp điều trị thích hợp thì nguy cơ xuất huyết tái phát có thể lên đến 60% trong 1-2 năm đầu và tỉ lệ tử vong cũng tăng: 20-30%. Do đó, việc dự phòng và điều trị chảy máu giãn tĩnh mạch thực quản tái phát là rất quan trọng và cần thiết [5].

Cho đến nay, có khá nhiều phương pháp điều trị chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, trong đó điều trị nội khoa bằng ức chế beta không chọn lọc là phương pháp cơ bản, có hiệu quả qua cơ chế làm giảm áp lực cửa [9].

Phương pháp thắt giãn tĩnh mạch thực quản bằng vòng cao su qua nội soi gần đây được phát triển rộng rãi do có tính hiệu quả, an toàn cao, ít biến chứng. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy phương pháp này làm gia tăng tỉ lệ xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày cũng như bệnh dạ dày tăng áp cửa [12].

Do đó, trên nguyên tắc, sự phối hợp điều trị hai phương pháp thắt giãn tĩnh mạch thực quản và thuốc ức chế beta không chọn lọc mà đại diện là Propranolol làm tăng hiệu quả điều trị và có thể làm giảm thiểu các biến chứng nói trên. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu về vấn đề này cho đến nay vẫn chưa được thống nhất [5],[6].

Cho đến nay, trên thế giới cũng như ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến hiệu quả của phương pháp điều trị phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản phối hợp thuốc ức chế beta không chọn lọc trong việc dự phòng chảy máu tái phát so với phương pháp điều trị thuốc ức chế beta đơn thuần.

Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này là:

1. *Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp điều trị phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản và ức chế beta không chọn lọc (Propranolol) trong việc dự phòng xuất huyết tái phát do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan.*

2. *Tìm hiểu một số biến chứng của phương pháp thắt giãn tĩnh mạch thực quản và tác dụng phụ của Propranolol ở bệnh nhân xơ gan.*

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Nghiên cứu tiến cứu theo dõi các mục tiêu trong vòng 6 tháng từ khi bắt đầu nghiên cứu ở mỗi bệnh nhân.

### 2.1. Mẫu nghiên cứu

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân xơ gan mất bù có tiền sử xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hay vào viện vì đợt cấp chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản đã điều trị ổn định. Thời gian thu thập mẫu nghiên cứu từ 12/2009 đến 4/2012.

Bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan mất bù dựa trên hai hội chứng chủ yếu là hội chứng tăng áp cửa và hội chứng suy chức năng gan trên lâm sàng cũng như xét nghiệm cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT Scanner bụng). Ngoài ra, dấu hiệu mất bù còn dựa trên hình ảnh nội soi có giãn tĩnh mạch thực quản.

Lứa tuổi từ 18-75 tuổi.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Từ chối tham gia vào mẫu nghiên cứu
- Có tiền sử điều trị thắt giãn tĩnh mạch thực quản.
- Điều trị thuốc ức chế beta không chọn lọc trong vòng một năm trở lại.
- Ung thư gan trên nền xơ gan.
- Có tiền sử đặt shunt cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (TIPS) hay phẫu thuật nối thông cửa chủ.
- Có giãn tĩnh mạch dạ dày hoặc loét dạ dày tá tràng quan sát được qua nội soi.
- Chống chỉ định với thuốc ức chế beta không chọn lọc: nhịp chậm xoang, bloc nhĩ thất, hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, đái tháo đường đang sử dụng Insulin.

### 2.2. Cách lựa chọn mẫu

Mỗi bệnh nhân có tiêu chuẩn phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh được mời tham gia vào mẫu nghiên cứu sau khi được giải thích rõ phương pháp nghiên cứu, quyền và nghĩa vụ của bệnh nhân. Sau khi được sự đồng ý của bệnh nhân, bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên làm hai nhóm: 1. Nhóm nghiên cứu: nhóm bệnh nhân được điều trị phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản phối hợp thuốc Propranolol. 2. Nhóm chứng: điều trị Propranolol đơn thuần.

### 2.3. Cách thức tiến hành

Tất cả các bệnh nhân ở cả hai nhóm được nội soi dạ dày đánh giá, phân độ giãn tĩnh mạch thực quản theo tiêu chuẩn Hiệp hội nội soi thể giới: độ I - giãn tĩnh mạch nổi gờ lên bề mặt niêm mạc, độ II - giãn tĩnh mạch nổi ngoằn ngoèo nhưng chiếm nhỏ hơn 1/3 lòng thực quản, độ III - giãn tĩnh mạch thực quản chiếm hơn 1/3 lòng thực quản. Định nghĩa và phân loại bệnh dạ dày tăng áp cửa (BDDTAC) được đánh giá theo tiêu chuẩn của Hội nghị đồng thuận Baveno III. Đánh giá mức độ suy gan qua thang điểm Child – Pugh [7],[13].

Các bệnh nhân nhóm nghiên cứu được tiến hành thắt giãn tĩnh mạch 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 AASLD (hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ) cho đến khi hết giãn tĩnh mạch, hoặc giãn tĩnh mạch độ I. Đồng thời với thắt giãn tĩnh mạch thực quản bệnh nhân được sử dụng Propranolol liều ban đầu 20 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 [5].

Bệnh nhân nhóm chứng sau khi tình trạng xuất huyết ổn định được sử dụng Propranolol cũng với cách thức như ở nhóm nghiên cứu.

Bệnh nhân ở cả 2 nhóm được xuất viện khi ổn định và theo dõi ngoại trú 15 ngày/lần ở bệnh nhân ở gần (trong phạm vi tỉnh) và 1tháng/lần cho bệnh nhân ở xa (các tỉnh lân cận). Tất cả bệnh nhân được theo dõi trong vòng 6 tháng, ghi nhận diễn tiến của bệnh trong quá trình điều trị: tác dụng phụ của Propranolol, biến chứng của nội soi, chảy máu tái phát, tử vong,... Đồng thời, bệnh nhân được nội soi dạ dày kiểm tra sau 3 và 6 tháng, đánh giá sự biến đổi bệnh dạ dày tăng áp cửa và sự xuất hiện giãn tĩnh mạch dạ dày.

Phân loại, vị trí giãn tĩnh mạch dạ dày theo tiêu chuẩn của Sarin SK: Giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày vị trí bờ cong nhỏ (GOV1), giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày vị trí phình vị (GOV2), giãn tĩnh mạch dạ dày đơn độc type 1 (IVG1), giãn tĩnh mạch dạ dày đơn độc type 2 (IVG2) [5].

Các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu được tiếp

tục thắt giãn tĩnh mạch thực quản sau ba tháng nếu mức độ giãn tĩnh mạch thực quản lớn hơn độ I.

### Chảy máu

Chảy máu tái phát được xác định nếu có dấu xuất huyết trên lâm sàng: nôn ra máu hay đi cầu phân đen, cần phải chuyển 2 đơn vị máu hoặc hơn để đạt Hct > 27% hay Hb > 9g/L hoặc có Hemoglobin giảm trên 2g/dL [7].

Chảy máu từ giãn tĩnh mạch thực quản được xác định khi thấy chảy máu trực tiếp từ giãn tĩnh mạch thực quản hay thấy có cục máu đông ở giãn tĩnh mạch, hoặc có biểu hiện xuất huyết tiêu hóa trên lâm sàng, nội soi có hình ảnh giãn tĩnh mạch thực quản và không thấy tổn thương có thể gây xuất huyết khác. Tương tự, chảy máu từ giãn tĩnh mạch dạ dày nếu nội soi thấy máu chảy trực tiếp từ giãn tĩnh mạch dạ dày hoặc thấy cục máu đông bề mặt, hoặc có dấu xuất huyết tiêu hóa, nội soi có giãn tĩnh mạch dạ dày mà không có một tổn thương có thể gây xuất huyết khác.

Chảy máu do BDDTAC nếu có tổn thương niêm mạc dạ dày điển hình trong BDDTAC mà không thấy có bằng chứng của xuất huyết giãn tĩnh mạch thực quản, dạ dày, hay giãn tĩnh mạch lạc chỗ khác. Chảy máu do ổ loét thực quản sau thắt giãn tĩnh mạch thực quản khi có dấu xuất huyết trực tiếp từ ổ loét hay có cục máu đông tại ổ loét [12].

### Tác dụng phụ Propranolol

Các tác dụng phụ do Propranolol được định nghĩa theo hội nghị đồng thuận Baveno III: 1. Một môi không thể làm được các hoạt động sinh hoạt bình thường. 2. Đau quặn bụng sau khi điều trị mà không phát hiện nguyên nhân nào khác gây đau bụng. 3. Nhịp chậm: nhịp tim < 50 lần/ phút kèm theo triệu chứng. 4. Hạ huyết áp: huyết áp trung bình hạ hơn 25% so với huyết áp ban đầu hoặc nhỏ hơn 70 mmHg. 5. Xuất hiện đau đầu hoặc đau nhiều hơn so với tình trạng đau đầu trước đó mà không giảm khi dùng thuốc giảm đau thông thường [7].

### 2.4. Phương pháp thống kê và xử lý số liệu

Phân tích số liệu theo phương pháp phân tích theo phân bố ngẫu nhiên ban đầu (intention to treat).

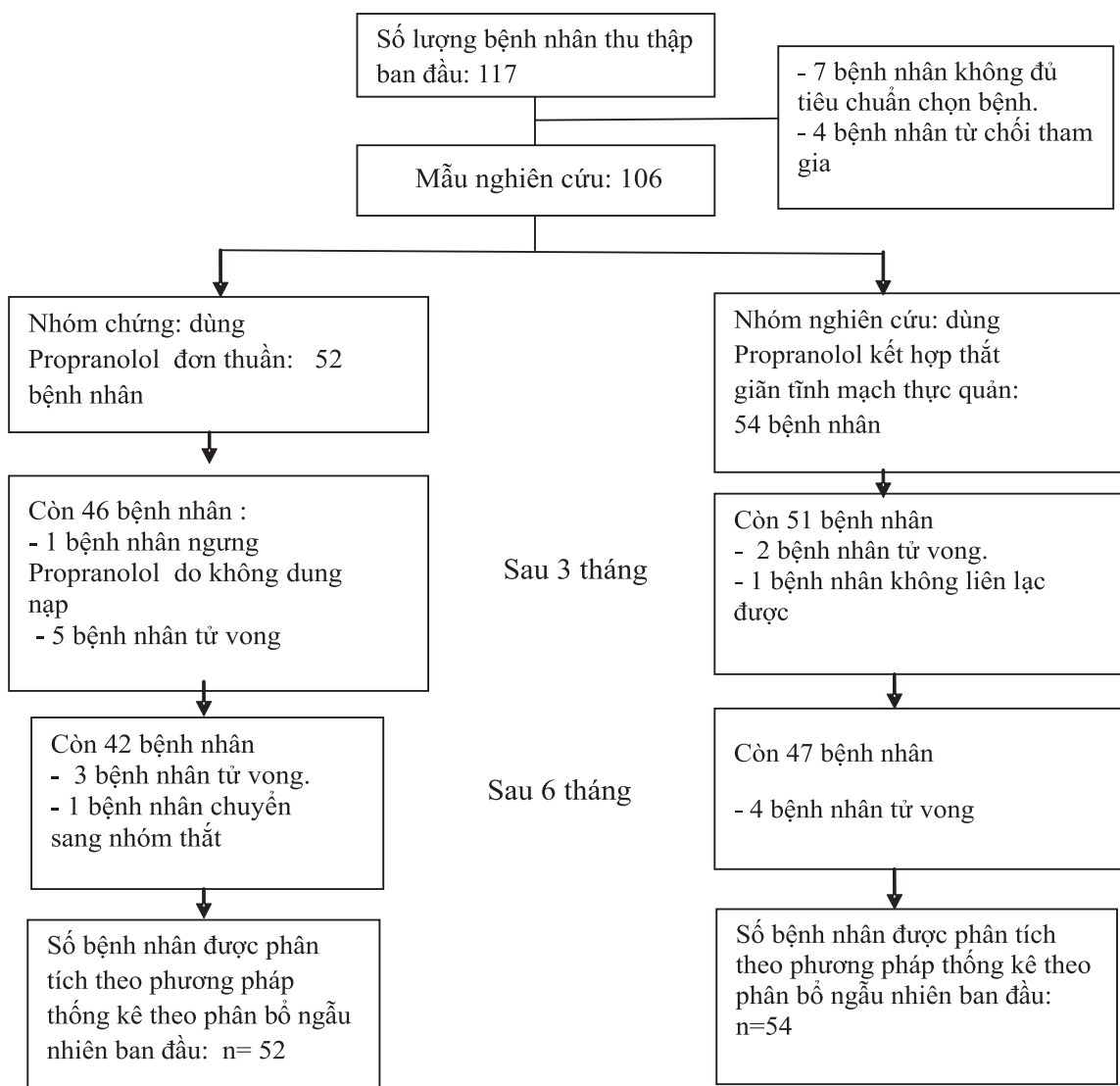
Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

Kết quả được biểu thị bằng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, có tất cả 106 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh trong tổng số 117 bệnh nhân thu thập được. Các bệnh nhân này được chia ngẫu nhiên làm hai nhóm: nhóm chứng dùng đơn thuần Propranolol có 52 bệnh nhân và nhóm nghiên cứu thất giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp dùng Propranolol có 54 bệnh nhân. Trong

ba tháng đầu theo dõi, nhóm chứng có 5 bệnh nhân tử vong và 1 bệnh nhân ngưng điều trị Propranolol do tác dụng phụ, nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân tử vong, 1 bệnh nhân không liên lạc được. Từ 3 đến 6 tháng theo dõi, nhóm chứng có thêm 3 bệnh nhân tử vong, 1 bệnh nhân chuyển sang thất giãn tĩnh mạch thực quản, nhóm nghiên cứu có 4 bệnh nhân tử vong. Kết quả cuối tại thời điểm 6 tháng có 42 bệnh nhân trong nhóm chứng và 47 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, theo phương pháp thống kê dựa vào phân bố ngẫu nhiên ban đầu, số liệu được phân tích dựa vào số lượng bệnh nhân thu được từ ban đầu ở 2 nhóm là 52 ở nhóm chứng và 54 ở nhóm nghiên cứu.



Sơ đồ 1. Thiết kế và theo dõi mẫu nghiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

<b>Nhóm</b> <b>Đặc điểm</b>	<b>Điều trị Propranolol</b> <b>đơn thuần</b>	<b>Thất giãn tĩnh</b> <b>mạch thực quản và</b> <b>Propranolol</b>	<b>P</b>
Giới tính (Nữ/Nam)	8/44 (1/5,5)	3/51(1/17)	0,18
Tuổi	50,21 ± 10,22	49,34 ± 10,51	0,66
Nguyên nhân gây xơ gan			0,11
Virus viêm gan B	10 (19,2%)	3 (5,6%)	
Virus viêm gan C	1 (1,9%)	1 (1,8%)	
Rượu	31 (59,6%)	40 (74,1%)	
Viêm gan B + Rượu	6 (11,6)	7 (12,9%)	
Viêm gan C + Rượu	3 (5,8%)	0 (0%)	
Không rõ n/nhân	1 (1,9%)	3 (5,6%)	
Phân loại Child Pugh			0,08
A	11 (21,2 %)	13 (24,1%)	
B	14 (26,9%)	24 (44,4%)	
C	27 (51,9%)	17 (31,5%)	
Tử vong	8/52(15,1%)	6/54(11,3%)	0,71
Phân độ giãn TMTQ			
Độ I	0 (0%)	0 (0%)	
Độ II	9 (17,3 %)	2 (3,7%)	
Độ III	43 (82,7%)	52 (96,3%)	

Bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính, nguyên nhân gây xơ gan, mức độ suy gan, tỉ lệ tử vong cũng như phân độ giãn tĩnh mạch thực quản giữa 2 nhóm. Tỉ lệ mắc bệnh chủ yếu là nam giới, lứa tuổi mắc bệnh trung bình ở cả hai nhóm tương tự như nhau 49-50 tuổi. Nguyên nhân gây xơ gan chủ yếu là do rượu: chiếm 59,6% ở nhóm dùng Propranolol và 74,1% ở nhóm thất kết hợp Propranolol. Nguyên nhân do rượu có thể chiếm tỉ lệ cao hơn nữa nếu gộp vào nguyên nhân viêm gan B, C kết hợp với rượu: chiếm 76,9% ở nhóm dùng Propranolol và 87% ở nhóm thất kết hợp Propranolol. So với các nghiên cứu dịch tễ học trước đây, có thể thấy có sự biến đổi về nguyên nhân gây bệnh về nguyên nhân gây xơ gan ở Việt Nam - vốn là vùng dịch tễ của viêm gan B và cũng là nguyên nhân gây xơ gan hàng đầu. Có lẽ lối sống hiện đại sử dụng nhiều bia rượu cũng như có sự cải thiện của tình trạng vệ

sinh, tiêm chủng mở rộng làm giảm đáng kể tỉ lệ nhiễm viêm gan B đã làm đảo lộn thứ tự nguyên nhân gây xơ gan ở Việt Nam. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu về dịch tễ học nguyên nhân xơ gan khác để khẳng định kết quả.

Về tỉ lệ giới tính, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Tuấn năm 2003 cho thấy tỉ lệ nam/nữ là 4,4/1, của Nguyễn Mạnh Hùng (2003-2010) là 4/1. Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ nam/ nữ của cả 2 nhóm là 95/11 = 8,6/1. Nguyên nhân của sự tăng cao tỉ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do tỉ lệ nguyên nhân do rượu chiếm phần lớn, trong đó 100% là nam giới [2],[4].

Phần lớn bệnh nhân xơ gan có vỡ giãn tĩnh mạch thực quản khi mức độ suy gan nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy gan ở mức độ Child Pugh B và C là chủ yếu chiếm 82/106 (77,4%). Cũng như vậy, tất cả các bệnh nhân vỡ giãn tĩnh mạch thực quản đều có phân

độ giãn tĩnh mạch thực quản độ II-III, không có bệnh nhân nào có phân độ giãn tĩnh mạch thực quản độ I. Điều này cũng phù hợp với kết luận của AASLD cũng như các nghiên cứu nước ngoài của Sarin SK, Ahmad I, Lo GH [6],[8],[11]. Nghiên cứu trong nước của Nguyễn Mạnh Hùng cũng cho kết quả tương tự: tỉ lệ bệnh nhân Child B và C chiếm 92%, giãn tĩnh mạch thực quản độ III chiếm 77%, không có bệnh nhân nào giãn tĩnh mạch thực quản độ I. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Tuấn cho thấy 70% bệnh nhân Child B hoặc C, giãn tĩnh mạch thực quản độ II và III chiếm 100% [2],[4]

Số lần thất trung bình để triệt tiêu giãn tĩnh mạch thực quản ở nhóm nghiên cứu là  $2,74 \pm 0,85$  lần, số vòng thắt trung bình để đạt được triệt tiêu giãn tĩnh mạch thực quản  $13,91 \pm 4,02$ . Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Tuấn với số lần thắt trung bình  $2,7 \pm 0,8$ . So với một số nghiên cứu ở nước ngoài, Ahmad I có số lần thắt là  $3,5 \pm 1,4$  ở nhóm thắt đơn thuần,  $3,0 \pm 1,3$  ở nhóm thắt phối hợp Propranolol. Nghiên cứu của Lo GH có số đợt thắt là  $3,6 \pm 1,5$  ở nhóm thắt đơn thuần và ở nhóm phối hợp là  $3,0 \pm 1,3$  ( $p > 0,05$ ) [4],[6],[8].

Có vẻ như số lần thắt để triệt tiêu giãn tĩnh mạch thực quản thấp hơn ở nhóm kết hợp Propranolol so với nhóm thắt đơn thuần cho dù không có ý nghĩa thống kê. Có thể Propranolol có tác dụng phối hợp với thắt nhằm triệt tiêu giãn tĩnh mạch thực quản, làm giảm số lần thắt.

Liều Propranolol dùng ở nhóm chứng là  $61,89 \pm 15,82$  mg (20-100 mg), ở nhóm nghiên cứu là  $66,79 \pm 17,52$  mg (20-120 mg) ( $p > 0,05$ ). Liều Propranolol trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Perez Ayuso là  $87,5 \pm 79,7$  mg và tương tự như của Sarin SK là  $70 \pm 35$  mg nhưng cao hơn nghiên cứu của Ahmad Ifran với liều Propranolol ở nhóm dùng Propranolol đơn thuần là  $52 \pm 22$  mg và  $53 \pm 21$  mg ở nhóm phối hợp và cũng cao hơn nghiên cứu của Lê Thành Lý với liều Propranolol ở nhóm phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản là  $42,67 \pm 10,15$  mg [4],[6],[11],[12].

### 3.1. Tác dụng phụ Propranolol

Tác dụng phụ của Propranolol ở cả 2 nhóm không nhiều, chỉ có 3 bệnh nhân ở nhóm chứng

có tác dụng phụ: 2 bệnh nhân nhịp chậm dưới 50 lần/phút, trở lại bình thường khi giảm liều Propranolol, 1 bệnh nhân bị mệt, nhịp chậm và hạ huyết áp, không cải thiện với liều Propranolol thấp nhất (20mg) nên phải ngưng Propranolol. Ở nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân có nhịp chậm và đã trở lại nhịp yêu cầu (55-60 lần/phút) sau khi giảm liều Propranolol. Kết quả này thấp hơn một số nghiên cứu khác; nghiên cứu của Perez Ayuso cho thấy có 2/36 (5,5%) bệnh nhân có tác dụng phụ nặng phải ngưng điều trị. Nghiên cứu của Sarin SK có 16/344 (36%) bệnh nhân có tác dụng phụ, trong đó có 2 bệnh nhân (4,5%) phải ngưng điều trị. Các nghiên cứu này đều sử dụng liều Propranolol cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Có thể tác dụng phụ của Propranolol tăng theo liều sử dụng, trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả nói trên, phần lớn bệnh nhân giảm hoặc biến mất tác dụng phụ khi giảm liều Propranolol [11],[12].

**Bảng 2. Tác dụng phụ của Propranolol**

Tác dụng phụ Propranolol	Nhóm dùng Propranolol	Nhóm thắt và dùng Propranolol
Mệt	1/52 (1,9%)	0/54
Đau bụng	0/52	0/54
Nhịp chậm	2/52 (3,8%)	2/54 (3,8%)
Đau đầu	1/52 (1,9%)	0/54
Hạ huyết áp	1/52 (1,9%)	0/54

### 3.2. Biến chứng do thắt giãn tĩnh mạch thực quản

Một tỉ lệ đáng kể các bệnh nhân có biểu hiện khó nuốt: 15/54 (28,3%), đau ngực thoáng qua: 11/54 (20,8%) hết nhanh trong quá trình điều trị, 2/54 (3,8%) bệnh nhân xuất hiện sốt sau thắt và hết nhanh sau khi điều trị kháng sinh. Chúng tôi không ghi nhận được có trường hợp nào có biến chứng nặng như chảy máu ổ loét hay hẹp thực quản sau thắt. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu trước đây của chúng tôi và những nghiên cứu của Trần Văn Huy, Nguyễn Mạnh Hùng, Sarin SK và Ahmad I, các biến chứng của thắt giãn tĩnh mạch thực quản nói chung là nhẹ và thoáng qua [1],[2],[6],[12].

**Bảng 3.** Biểu chứng do thắt giãn tĩnh mạch thực quản

Biểu chứng do thắt	Nhóm thắt và dùng Propranolol
Chảy máu ổ loét	0
Hẹp thực quản	0
Sốt	2/54 (3,8%)
Khó nuốt thoáng qua	15/54 (28,3%)
Đau ngực thoáng qua	11/54 (20,8%)

**3.3. Xuất huyết tái phát****Bảng 4.** Tỷ lệ xuất huyết tái phát

Xuất huyết tái phát	Nhóm dùng Propranolol	Nhóm thắt và dùng Propranolol	p
Giãn tĩnh mạch thực quản	12/52 (22,6%)	3/54 (5,6%)	0,025
Giãn tĩnh mạch dạ dày	0/52	2/54 (3,7%)	-
Bệnh dạ dày tăng áp cửa	0/52	1/54 (1,9%)	-
Xuất huyết chung	12/52 (23,1%)	6/54 (11,1%)	0,168

Tỷ lệ xuất huyết tái phát ở nhóm dùng Propranolol cao hơn so với nhóm kết hợp Propranolol và thắt: 12/53 so với 4/53 và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Ngoài ra, chúng tôi cũng nhận thấy có 2 trường hợp xuất huyết giãn tĩnh mạch dạ dày phía hình vị và 1 trường hợp xuất huyết do BDDTAC, tất cả đều ở nhóm nghiên cứu. Như vậy, mặc dù có giảm có ý nghĩa tỷ lệ xuất huyết tái phát do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản nhưng về tỷ lệ xuất huyết chung sau thắt, kể cả nguyên nhân chảy máu từ giãn tĩnh mạch dạ dày và BDDTAC thì không có ý nghĩa.

Trong nghiên cứu của Ahmad I, tỷ lệ xuất huyết tái phát do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở hai nhóm dùng Propranolol đơn thuần và Propranolol phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản không có sự khác biệt. Tuy nhiên, tác giả không đề cập đến tỷ lệ xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch dạ dày hay BDDTAC [6].

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, vai

trò của Propranolol trong phối hợp thắt giãn tĩnh mạch thực quản làm giảm tỷ lệ xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản nhưng không làm giảm tỷ lệ xuất huyết chung do các nguyên nhân.

**4. KẾT LUẬN**

**4.1.** Tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết tái phát do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản ở nhóm nghiên cứu (thắt giãn tĩnh mạch thực quản phối hợp Propranolol): 3/54 thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (điều trị Propranolol đơn thuần): 12/52. Tuy nhiên, xét về tỷ lệ xuất huyết chung sau thắt giãn tĩnh mạch thực quản thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với tỷ lệ xuất huyết tương ứng là 6/54 và 12/52 ( $p > 0,05$ ).

**4.2.** Thắt giãn tĩnh mạch thực quản trong điều trị dự phòng xuất huyết giãn tĩnh mạch thực quản là một phương pháp an toàn, biểu chứng phần lớn là nhẹ và thoáng qua. Tác dụng phụ của Propranolol thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Trần Văn Huy (2006), “Hiệu quả của kỹ thuật thắt vòng cao su qua nội soi trong điều trị chảy máu do vỡ tĩnh mạch trưởng thực quản”, *Y học thực hành*, 532, tr. 23-29.
- Nguyễn Mạnh Hùng (2011), “Đánh giá kết quả 7 năm thắt tĩnh mạch thực quản qua nội soi ở bệnh nhân xơ gan có chảy máu tiêu hóa do giãn tĩnh

- mạch thực quản”, *Y học thực hành*, 768, 6, tr.21-24.
3. Lê Thành Lý (2012), “Nghiên cứu đánh giá sơ bộ kết quả điều trị dự phòng tiên phát xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch thực quản giãn”, *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 26, tr.1750-1756.
  4. Nguyễn Ngọc Tuấn (2003), “Thắt kết hợp chích xơ cấp cứu trong điều trị chảy máu tiêu hóa do vỡ dẫn tĩnh mạch thực quản”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 7(2), tr. 100-104
  5. AASLD practice guidelines (2007), “Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis”, *Hepatology*, Vol 46, No 3, pp. 922-937.
  6. 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.
  7. de Franchis R (2000), “Updating consensus in portal hypertension: Report of Baveno III. Consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension”, *Journal of hepatology*, 33, pp. 846-852.
  8. Lo GH (2000), “Endoscopic variceal ligation plus Nadolol and Sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial”, *Hepatology*, 32(3), pp.461-465.
  9. Lo GH (2001), “The effects of endoscopic variceal ligation and Propranolol on portal hypertensive gastropathy: a prospective, control trial”, *Gastrointestinal Endoscopy*, pp. 579-583.
  10. Lopez Mendez E (2006), “Beta blockers in portal hypertension. Are they really a good option?”, *Annals of Hepatology*, 5(2), pp. 86-91.
  11. Perez Ayuso RS (2010), “Endoscopic band ligation versus Propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices”, *Annals of Hepatology*, 9(1), pp. 15-22.
  12. Sarin SK (1999), “Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding”, *N Engl J Med*, 340, 13, pp.988-993.
  13. World Gastroenterology Organisation practice guidelines (2008) “Esophageal varices”.