BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

* * * * * * *

DIỆP THÀNH TƯỜNG

KHẢO SÁT HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU TRÊN BỆNH NHÂN NỘI KHOA CAO TUỔI NẰM VIỆN CÓ NGUY CƠ

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Trí

2. PGS.TS. Hồ Thượng Dũng

TP. Hồ Chí Minh – Năm 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan, đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các số liệu và kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả

Diệp Thành Tường

MỤC LỤC

Trang phụ bìa Trang

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục các bảng, biểu đồ, hình, sơ đồ

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU 3

Chương 1: TỔNG QUAN 4

1.1. TÌNH HÌNH HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU Ở BỆNH NHÂN NỘI KHOA TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM 4

1.2. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU, SINH LÝ, SINH BỆNH HỌC HỆ TĨNH MẠCH SÂU CHI DƯỚI VÀ BIẾN ĐỔI LIÊN QUAN NGƯỜI CAO TUỔI 8

1.3. CHẨN ĐOÁN HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU 14

1.4. CÁC KHUYẾN CÁO DỰ PHÒNG TTHKTM 18

1.5. SƠ LƯỢC THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HKTMS 27

1.6. CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU VỀ DỰ PHÒNG HKTMS TRÊN BỆNH NHÂN NỘI KHOA 30

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 33

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 33

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 33

2.3. CÁC BIẾN SỐ 37

2.4. XỬ LÝ THỐNG KÊ 41

2.5. Y ĐỨC 42

Chương 3: KẾT QUẢ 43

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU 45

3.2. HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN 54
3.3. TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN 64
Chương 4: BÀN LUẬN 72
4.1. NHÓM DỰ PHÒNG VÀ NHÓM KHÔNG DỰ PHÒNG 72
4.2. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU 72
4.3. HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN 79
4.4. TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN 89
HẠN CHẾ 99
KẾT LUẬN 100
KIẾN NGHỊ 102
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC
Phụ lục 1. Một số hình ảnh HKTMS trong nghiên cứu.
Phụ lục 2. Khảo sát HKTMS chi dưới bằng siêu âm Doppler.
Phụ lục 3. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán.
Phụ lục 4. Phiếu chấp thuận nghiên cứu.
Phụ lục 5. Phiếu thu thập số liệu.
Phụ lục 6. Danh sách bệnh nhân có HKTMS.
Phụ lục 7. Danh sách bệnh nhân tử vong.

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

– BN : Bệnh nhân

– HA : Huyết áp

– HKTMS : Huyết khối tĩnh mạch sâu

– SA : Siêu âm

– TC : Tiểu cầu

– TDD : Tiêm dưới da

– TM : Tĩnh mạch

– TLPTT : Trọng lượng phân tử thấp

– TTHKTM : Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

– TTP : Thuyên tắc phổi

– XH : Xuất huyết

Tiếng Anh

– ACCP (American College of Chest Physicians) : Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ

– BMI (Body Mass Index) : Chỉ số khối cơ thể

– DVT (Deep Vein Thrombosis) : Huyết khối tĩnh mạch sâu

– GFR (Glomerula Filtration Rate) : Độ lọc cầu thận

– HIT (Heparin Induce Thromcytopenia) : Giảm tiểu cầu do Heparin

– ICU (Intensive care Unit) : Đơn vị chăm sóc tăng cường

– JNC (Joint National Commettee) : Ủy ban Liên Quốc gia

– LDUH (Low-Dose Unfractionated Heparin) : Heparin không phân đoạn liều thấp

– LMWH (Low Molecular Weight Heparin) : Heparin trọng lượng phân tử thấp

– RR (Relative Risk) : Nguy cơ tương đối

– WHO (World Health Orgnization) : Tổ chức Y tế Thế Giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

Bảng 1.1: Thang điểm Wells tiên đoán xác suất mắc phải HKTMS 15
Bảng 1.2: Biện pháp dự phòng HKTMS bằng Heparin TLPTT trên bệnh nhân nội khoa cấp tính. ..... …..21
Bảng 1.3: Thang điểm PADUA dự báo nguy cơ TTHKTM……...22
Bảng 1.4: Thang điểm IMPROVE dự báo nguy cơ xuất huyết 23
Bảng 1.5: Hướng dẫn sử dụng Heparin TLPTT và Kháng vitamin K trong điều trị HKTMS giai đoạn cấp..... 24
Bảng 1.6: Bảng 4T đánh giá nguy cơ bị HIT 26
Bảng 1.7: Tỉ lệ HKTMS mới mắc, tỉ lệ xuất huyết, tỉ lệ tử vong trong các công trình nghiên cứu dự phòng HKTMS. 31
Bảng 1.8: Kết quả công trình nghiên cứu ARTEMIS về dự phòng HKTMS trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi của tác giả Cohen AT 32
Bảng 3.9: Số bệnh nhân từng bệnh viện/từng giai đoạn 43
Bảng 3.10: Đặc điểm bệnh nhân với các biến định tính 45
Bảng 3.11: Đặc điểm bệnh nhân với các biến định lượng 47
Bảng 3.12: Nhóm tuổi. 48
Bảng 3.13: Tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính..... 49
Bảng 3.14: So sánh các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. 50
Bảng 3.15: So sánh tổng điểm nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. 51
Bảng 3.16: So sánh các yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng..... 52

Bảng 3.17: So sánh tổng điểm nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng 53
Bảng 3.18: Tỉ lệ HKTMS mới mắc theo nhóm dự phòng. 54
Bảng 3.19: Đặc điểm hình ảnh HKTMS trên siêu âm. 55
Bảng 3.20: D-dimer dương tính sau siêu âm lần 1. 56
Bảng 3.21: Kết quả HKTMS mới mắc của 2 lần siêu âm..... 56
Bảng 3.22: Vị trí HKTMS mới mắc. 57
Bảng 3.23: Đặc điểm của 8 bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng. 58
Bảng 3.24: Đặc điểm của 17 bệnh nhân có HKTMS ở nhóm không dự phòng 59
Bảng 3.25: Đặc điểm bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. 60
Bảng 3.26: Tỉ lệ tử vong và tỉ số nguy cơ tử vong. 61
Bảng 3.27: Tỉ lệ HKTMS trên bệnh nhân tử vong. 61
Bảng 3.28: Nguyên nhân và số trường hợp tử vong theo nhóm dự phòng..... 62
Bảng 3.29: Nguyên nhân và số trường hợp tử vong trên bệnh nhân có HKTMS theo nhóm dự phòng. 63
Bảng 3.30: Tỉ lệ xuất huyết trong nghiên cứu. 64
Bảng 3.31: Tỉ lệ xuất huyết không nặng. 64
Bảng 3.32: Đặc điểm xuất huyết không nặng 65
Bảng 3.33: Tỉ lệ giảm tiểu cầu. 66
Bảng 3.34: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có HKTMS. 67
Bảng 3.35: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân tử vong. 68
Bảng 3.36: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có xuất huyết không nặng..... 69
Bảng 3.37: Đánh giá nguy cơ bị HIT trên 3 trường hợp giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng..... 70

Bảng 4.38: Tuổi trung bình và tỉ lệ nữ trong các nghiên cứu HKTMS tại Việt Nam. 73
Bảng 4.39: Tuổi trung bình và tỉ lệ nữ trong các nghiên cứu HKTMS ở phương Tây. 73
Bảng 4.40: Tỉ lệ nhóm bệnh nội khoa cấp tính ở các nghiên cứu..... 76
Bảng 4.41: So sánh tỉ lệ HKTMS mới mắc của tác giả Fraise và các nghiên cứu dự phòng khác. 81
Bảng 4.42: Tỉ lệ tử vong trong các nghiên cứu dự phòng. 88
Bảng 4.43: Tỉ lệ xuất huyết nặng trong các nghiên cứu. 91
Bảng 4.44: Sự khác biệt xuất huyết nặng trong nghiên cứu của tác giả Lloyd NS với các nghiên cứu khác. 92
Bảng 4.45: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trong các nghiên cứu dự phòng. 96

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 4.1: Tỉ lệ HKTMS mới mắc trong các nghiên cứu dự phòng. 80
Biểu đồ 4.2: Tỉ lệ XH không nặng ở các nghiên cứu. 94

DANH MỤC CÁC HÌNH

Trang

Hình 1.1: Xúc tác của Antithrombin trung gian bất hoạt yếu tố Xa hoặc Thrombin của LMWH hoặc LDUH 27

Hình 2.2: Máy siêu âm SIEMENS (Acuson X 500). 40

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Trang

Sơ đồ 1.1: Sơ đồ chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu 14
Sơ đồ 1.2: Cơ chế tác dụng thuốc kháng đông đường uống mới..... 30
Sơ đồ 2.3: Tiến trình thực hiện. 36
Sơ đồ 3.4: Tóm tắt dàn ý nghiên cứu. 44

ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết khối tĩnh mạch sâu là bệnh lý thường gặp trên lâm sàng, với triệu chứng lâm sàng mơ hồ, biến chứng rất nguy hiểm. Tuy nhiên, bệnh này có thể phòng tránh được.

Huyết khối tĩnh mạch sâu chiếm tỉ lệ cao ở cộng đồng và trong bệnh viện, được nhiều tác giả quan tâm, nghiên cứu. Ở cộng đồng, theo báo cáo về quản lý huyết khối tĩnh mạch sâu và phòng ngừa hội chứng hậu huyết khối của tác giả Strijkers RH (năm 2011), tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc hàng năm trên Thế Giới khoảng 1,6/10.000 người [93]. Huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc tại Mỹ khoảng 900.000 người mỗi năm, chiếm tỉ lệ 1‰ - 2‰ [27]. Ở bệnh viện, theo các kết quả nghiên cứu cho thấy huyết khối tĩnh mạch sâu là vấn đề cần được quan tâm. Tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc khoảng 10% - 40% ở bệnh nhân nằm viện có nguy cơ không được điều trị dự phòng [19], [42]. Tại Mỹ, nghiên cứu thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân nội khoa nằm viện, từ năm 2007 đến năm 2009, cho thấy tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc và thuyên tắc phổi ở bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên cao hơn so với bệnh nhân dưới 60 tuổi [29]. Tại Việt Nam, huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc ở bệnh nhân nhồi máu não nằm viện chiếm tỉ lệ khá cao: theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trung Hiếu (2010) là 14% [3]; tác giả Nguyễn Văn Diệu (2015) là 15,3% [1]. Ở người cao tuổi, huyết khối tĩnh mạch sâu chiếm tỉ lệ cao do bản thân tuổi cao đã được liệt vào một yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu độc lập và theo kết quả nghiên cứu của tác giả Cohen AT tỉ lệ này là 10,5% [31].

Triệu chứng lâm sàng huyết khối tĩnh mạch sâu không đặc hiệu và phần lớn không có biểu hiện lâm sàng. Chỉ có 20% huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng lâm sàng và 80% không có triệu chứng lâm sàng [40], [71].

Hậu quả của huyết khối tĩnh mạch sâu thường rất nặng nề, nhất là gây thuyên tắc phổi. Khoảng 50% huyết khối tĩnh mạch sâu ở đoạn gần nếu không được điều trị sẽ dẫn đến thuyên tắc phổi [79]. Khoảng 50% trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu sẽ có biến chứng lâu dài (hội chứng hậu huyết khối) và 33% trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu sẽ tái phát trong vòng 10 năm [21]. Thuyên tắc phổi là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân nằm viện tại Hoa Kỳ [85]. Ước tính khoảng 60.000 đến 100.000 người Mỹ tử vong hàng năm do huyết khối tĩnh mạch sâu biến chứng thuyên tắc phổi. Trong đó, khoảng 10% - 30% bệnh nhân tử vong trong tháng đầu sau khi chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu và 25% bệnh nhân đột tử do thuyên tắc phổi [27]. Có gần 60% bệnh nhân thuyên tắc phổi không được chẩn đoán trước khi tử thiết và hơn 30% bệnh nhân thuyên tắc phổi đột tử [49], [85]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của tác giả Lê Thượng Vũ (2010) khảo sát 197 bệnh nhân nghi ngờ thuyên tắc phổi tại bệnh viện Chợ Rẫy, phát hiện có 68 trường hợp thuyên tắc phổi chiếm tỉ lệ 35,5% [12].

Do vậy, vấn đề dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc đã được quan tâm nhiều. Năm 2004 Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ khuyến cáo dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc trên bệnh nhân có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu [42]. Tuy nhiên, việc dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc đối với bệnh nhân nội khoa hiện chưa được thực hiện rộng rãi như đối tượng bệnh nhân ngoại khoa [26], [70], [91]. Ở Hoa Kỳ, chỉ có 16% - 33% bệnh nhân nội khoa có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu được dự phòng [43], [57]. Tại Việt Nam (năm 2011 và năm 2016), Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam đưa ra khuyến cáo dự phòng bằng thuốc trên bệnh nhân có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu [5]. Thực tế hiện nay, việc áp dụng dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc đối với bệnh nhân nội khoa có nguy cơ tại Việt Nam chưa phải là thường quy.

Lợi ích của việc dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Cho đến nay, trên Thế Giới đã có nhiều nghiên cứu về dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc và có những kết quả trái ngược nhau. Tại Việt Nam, đã có khuyến cáo dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam và các nghiên cứu về tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu cũng đã phát triển nhiều. Tuy nhiên, hiện chưa có công bố nào về điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc. Liệu việc áp dụng dự phòng bằng thuốc trên đối tượng người Việt Nam (cân nặng thấp) có giảm được tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu và ít biến chứng nghiêm trọng (xuất huyết nặng) hay không? Đặc biệt người cao tuổi là đối tượng dễ có nguy cơ xuất huyết. Nếu trả lời được các câu hỏi trên sẽ góp phần tạo thêm cơ sở cho các bác sĩ tại Việt Nam mạnh dạn áp dụng dự phòng bằng thuốc ở bệnh nhân nội khoa có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu, nhất là trong điều kiện hiện nay, Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam đã đưa ra khuyến cáo dự phòng lần 1 năm 2011 và lần 2 năm 2016. Trên cơ sở đó, đề tài nghiên cứu này được thực hiện với 2 mục tiêu nghiêu cứu.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định hiệu quả của điều trị dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin.
   − Xác định tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
   − Xác định tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS trong thời gian nằm viện ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
2. Xác định tính an toàn của điều trị dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin.
   − Xác định tỉ lệ xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
   − Xác định tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

Chương 1
TỔNG QUAN

1.1. TÌNH HÌNH HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU Ở BỆNH NHÂN NỘI KHOA TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

1.1.1. Tỉ lệ HKTMS

HKTMS chiếm tỉ lệ cao ở bệnh nhân nội khoa trên Thế Giới cũng như tại Việt Nam.

1.1.1.1. Tỉ lệ HKTMS trên Thế Giới và Châu Á

− Thế Giới:

Trên Thế Giới, tỉ lệ HKTMS mới mắc ở chi dưới, hàng năm khoảng 1,6/10.000 người [93].

HKTMS và TTP là những bệnh thường gặp ở Châu Âu với tỉ lệ hàng năm hơn 1/1000 người và tỉ lệ tử vong trên 15% trong 3 tháng đầu sau khi được chẩn đoán [44]. Một nghiên cứu tại Na Uy, năm 2007 của tác giả Ness IA, tỉ lệ HKTMS mới mắc là 0,93/1.000 người mỗi năm; tỉ lệ TTP là 0,5/1.000 người mỗi năm; và tỉ lệ tử vong do HKTMS trong vòng 30 ngày là 4,6% [72]. Một nghiên cứu khác của tác giả Holst JG tại Đan Mạch năm 2010, tỉ lệ HKTMS mới mắc là 2,7/1.000 bệnh nhân mỗi năm [50]. Theo ước tính của Hiệp Hội Châu Âu năm 2007, mỗi năm có 500.000 người chết có liên quan đến huyết khối tĩnh mạch trong dân số 500 tỉ người [32].

Tại Mỹ, theo số liệu từ trung tâm kiểm soát và phòng chống dịch bệnh, từ năm 2007 - 2009, trung bình hàng năm số ca mắc HKTMS và TTP là 152 bệnh nhân và 121 bệnh nhân trên 100.000 dân số [51]. Một nghiên cứu khác

của Mỹ dựa trên dân số đã báo cáo có từ 160.000 đến 240.000 trường hợp HKTMS mới mắc mỗi năm [36], [89]. Tác giả Mahan và cộng sự đã ước tính tổng chi phí cho điều trị HKTMS từ 7,5 tỉ đến 39,5 tỉ [28]. Biến chứng TTP gây ít nhất 200.000 người tử vong tại Hoa Kỳ mỗi năm [25].

Các nghiên cứu tại bệnh viện cũng cho thấy HKTMS ở bệnh nhân nằm viện chiếm tỉ lệ cao. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Geerts WH năm 2004 tại Mỹ, tỉ lệ HKTMS mới mắc ở bệnh nhân nội khoa nằm viện từ 10% - 20% [42]. Nghiên cứu của tác giả Ciuti H năm 2012, tỉ lệ HKTMS mới mắc ở bệnh nhân nằm viện là 16,2% [30].

− Châu Á:

Quan niệm trước đây cho rằng HKTMS ở Châu Á không cao như các nước phương Tây [60] và vì vậy HKTMS không được quan tâm đúng mức. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh tỉ lệ HKTMS ở Châu Á không thấp như những quan niệm trước đó.

Thật vậy, theo một báo cáo năm 1988 về tỉ lệ HKTMS mới mắc trên bệnh nhân nằm viện là 0,03% [99]. Một báo cáo khác của những tác giả Gregory Cheng, Crustal Chan, Ying Ting Liu cho thấy tỉ lệ HKTMS mới mắc hàng năm cho những năm 2005; 2006; 2007 và 2008 là 1,8%; 2%; 1,7% và 1,1% [46]. Nghiên cứu chẩn đoán HKTMS bằng phương pháp siêu âm, từ năm 2005 - 2008, đã thực hiện 3.938 bệnh nhân nội khoa nằm viện có nguy cơ HKTMS, phát hiện có 678 bệnh nhân có HKTMS, chiếm tỉ lệ 17,2%. Tương tự, tỉ lệ HKTMS mới mắc trên bệnh nhân nội khoa nằm viện ở Kuala Lumpur (Malaysia) năm 1990 là 0,03% [65] và ở Singapore năm 1992 của tác giả Kueth là 0,08% [63]. Hay các nghiên cứu gần đây của tác giả Gavin M Joynt năm 2009, tỉ lệ HKTMS mới mắc là 19% [55]; của tác giả Angral R

năm 2012, tỉ lệ HKTMS mới mắc là 6,6% [18]; của tác giả Hong KC năm 2012, tỉ lệ HKTMS mới mắc là 11,1% [51].

1.1.1.2. Tỉ lệ HKTMS trên bệnh nhân chưa dự phòng tại Việt Nam

Theo thời gian đã có những công trình nghiên cứu về tỉ lệ HKTMS ở Việt Nam, càng về sau số công trình nghiên cứu xuất hiện dày hơn. Tác giả Tạ Thị Phước Hòa, khảo sát 63 bệnh NMN (chưa dự phòng) tại bệnh viện Chợ Rẫy năm 2004, tỉ lệ HKTMS mới mắc là 1,9% [4]. Năm 2010, một nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Đặng Vạn Phước và Nguyễn Văn Trí với mẫu 304 bệnh nhân nội khoa nằm viện có nguy cơ (chưa dự phòng) và không có triệu chứng, có 68 trường hợp có huyết khối, chiếm 22,4% [9]. Tác giả Nguyễn Trung Hiếu, khảo sát 57 bệnh NMN (chưa dự phòng) tại bệnh viện tỉnh Long An năm 2010, tỉ lệ HKTMS mới mắc ở là 14% [3]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Diệu (2015) tỉ lệ HKTMS mới mắc ở bệnh nhân NMN nằm viện (chưa dự phòng) là 15,3% [1].

Như vậy, các nghiên cứu tại Việt Nam đã chứng minh tỉ lệ HKTMS không hiếm gặp ở nước ta. Tuy nhiên, các nghiên cứu về tỉ lệ HKTMS mới mắc còn chưa nhiều, chưa tìm thấy nghiên cứu về tỉ lệ HKTMS mới mắc trên đối tượng bệnh nhân nội khoa, đặc biệt là người cao tuổi.

1.1.2. Tình hình dự phòng bằng thuốc ở bệnh nhân có nguy cơ HKTMS

Mặc dù đã có nhiều khuyến cáo dự phòng HKTMS, nhưng việc dự phòng vẫn chưa được áp dụng thường qui ở những bệnh nhân có nguy cơ HKTMS [99]. Ngay cả ở Mỹ và Anh là nơi được cho là có tỉ lệ HKTMS cao, nhưng vẫn chưa áp dụng thường qui dự phòng ở những bệnh nhân có nguy cơ HKTMS [17], [87]. Những tranh cãi liên quan đến nguy cơ, lợi ích, chi phí và ngay cả trong những khuyến cáo cũng chưa hoàn toàn đồng thuận [92].

1.1.2.1. Tình hình dự phòng HKTMS trên Thế Giới

− Thế Giới:

Theo một báo cáo thống kê từ các quốc gia và 29 bệnh viện ở Canada, đã được hướng dẫn dự phòng theo Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ năm 2001, có chưa tới 15% bệnh nhân có nguy cơ HKTMS được dự phòng [58]. Hướng dẫn năm 2004 của Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ, trong số 42% bệnh nhân thỏa tiêu chí nguy cơ HKTMS trên trung bình, chỉ có 50% bệnh nhân được điều trị dự phòng [33]. Trong một nghiên cứu quan sát đa quốc gia (2007) liên quan tới bệnh nhân nằm viện trong 52 bệnh viện ở 12 quốc gia, 52% bệnh nhân Mỹ và 43% bệnh nhân ở các nước khác có đáp ứng tiêu chí dự phòng theo hướng dẫn của Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ. Trong số những bệnh nhân này, chỉ có 61% bệnh nhân được điều trị dự phòng [95].

− Châu Á:

Ở Châu Á, việc áp dụng điều trị dự phòng ở những bệnh nhân có nguy cơ HKTMS thấp hơn nhiều so với Châu Âu. Theo kết quả báo cáo trong một nghiên cứu so sánh của tác giả Cohen AT năm 2008, tỉ lệ áp dụng điều trị dự phòng ở những bệnh nhân có nguy cơ HKTMS tại các nước Châu Á là 9% thấp hơn nhiều so với tỉ lệ 56% tại các nước Châu Âu, Châu Mỹ [33].

Như vậy, trên Thế Giới tỉ lệ được áp dụng dự phòng ở những bệnh nhân có nguy cơ HKTMS khoảng 50% - 60%. Tại các nước Châu Á tỉ lệ này thấp hơn so với các nước Châu Âu.

1.1.2.2. Tình hình dự phòng HKTMS tại Việt Nam

Hiện chưa tìm thấy số liệu thống kê về tỉ lệ áp dụng dự phòng HKTMS trên bệnh nhân Việt Nam có nguy cơ.

1.2. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU, SINH LÝ, SINH BỆNH HỌC HỆ TĨNH MẠCH SÂU CHI DƯỚI VÀ BIẾN ĐỔI LIÊN QUAN NGƯỜI CAO TUỔI

1.2.1. Giải phẫu hệ tĩnh mạch sâu chi dưới

Tĩnh mạch có thành mỏng, nhẵn, mềm mại, dễ uốn, đường kính tăng dần từ ngoại vi đến trung tâm. Trên hình ảnh cắt ngang TM gồm 3 lớp [61]:

− Lớp nội mạc: mỏng, giới hạn bởi một lớp tế bào nội mô dẹt, dựa trên một lá chun mỏng, có nhiều chỗ đứt đoạn.

− Lớp trung mạc: dày, gồm 3 lớp cơ-xơ-chun được phân biệt một cách rõ rệt. Lớp trong cùng ít phát triển, bao gồm các bó dọc tế bào cơ trơn. Lớp giữa rộng, được cấu tạo gồm có tế bào cơ trơn tách biệt nhau bởi các sợi collagen nhỏ và các sợi chun dọc. Lớp ngoài tiếp xúc với vỏ, có nhiều tế bào cơ trơn dọc và tổ chức xơ.

− Lớp vỏ: gồm các tế bào xơ.

Dòng máu TM trở về của chi dưới xuyên qua 2 hệ thống TM nông và sâu. Hai hệ thống này nối với nhau bằng hệ thống TM xuyên. Tất cả các TM sâu chi dưới đều đi kèm với động mạch cùng tên.

TM ở gan bàn chân tạo thành một mạng lưới nhận máu từ các TM gan ngón chân, TM gian đốt bàn chân rồi nối với mạng TM mu bàn chân.

TM xuyên gắn kết các tĩnh mạch nông với các TM sâu, xuyên qua lớp mô dưới da, lớp cơ.

Van TM giúp máu lưu thông một chiều từ TM nông vào TM sâu, từ ngoại biên về tim. Van TM được tạo nên do sự gấp nếp của lớp nội bì và thường có hai lá, bờ tự do của van hướng về tim, có từ 100 - 200 van ở mỗi

chân, van tập trung nhiều ở hợp lưu của các TM và ở các phần xa của chi dưới, giảm dần ở đoạn đùi và chậu.

1.2.1.1. Tĩnh mạch sâu vùng cẳng chân [9]

− Chạy dưới các cơ cẳng chân trước và cơ duỗi các ngón chân, áp sát màng liên cốt và đổ vào TM khoeo.

− TM chày sau tiếp nối TM gan bàn chân, trong một rãnh ở gót có từ 2 - 4 TM hợp lại thành hai thân nối tiếp hình thang và chia ra ở phía sau thân chày, sau đó hợp với các TM mác.

− TM mác xuất phát phía trên cổ chân nhờ hợp nhất các TM thông của xương mác.

1.2.1.2. Tĩnh mạch khoeo [10]

TM khoeo do các nhánh của TM chày trước và TM chày sau hợp thành. Sau đó TM đi vòng qua vòng gân cơ khép, trở thành TM đùi nông và định vị ở mặt lưng so với động mạch.

TM khoeo là đường độc đạo của máu tĩnh mạch trở về tim.

1.2.1.3. Tĩnh mạch đùi [10]

Nối tiếp với TM khoeo là TM đùi nông, tĩnh mạch này hợp với nhánh TM đùi sâu hình thành TM đùi chung. TM đùi đi từ vòng gân cơ khép đến dây chằng bẹn và đổ vào TM chậu ngoài. Trong ống cơ khép ở đoạn dưới, TM nằm hơi ngoài động mạch đùi, còn đoạn trên thì nằm sau động mạch.

Ngoài các nhánh đi cùng với các nhánh của động mạch đùi, TM đùi chung còn nhận một nhánh nông là TM hiển lớn.

TM đùi chung đi trong vùng dưới phúc mạc hội tụ với các nhánh TM hạ vị, tĩnh mạch tiền xương cùng, TM chậu thắt lưng hình thành TM chậu ngoài.

TM chậu ngoài và các TM hạ vị hợp nhất thành TM chậu chung. TM chậu chung trái, nằm sau bắt chéo với động mạch chậu cùng tên và phía sau TM là xương chậu nên vận tốc máu qua đoạn này giảm.

1.2.2. Sinh lý học hệ tĩnh mạch sâu chi dưới

Hệ TM vận chuyển máu từ các cơ quan về tim. Dòng chảy bình thường của máu TM phụ thuộc vào bốn yếu tố: bơm của tim, bơm TM hô hấp, áp lực TM cơ, van TM [59], [73].

1.2.2.1. Bơm của tim

Khi tim co bóp tống máu ra động mạch, tạo ra một dòng chảy mạng mao mạch động mạch thì áp suất này chỉ còn 15 mmHg. Tuy nhiên, áp suất này cũng đủ tạo ra một sự chênh áp với mao mạch TM (áp suất bằng không) giúp máu di chuyển qua hệ TM.

1.2.2.2. Bơm tĩnh mạch hô hấp

Hô hấp tác động đến áp lực TM. Trong thì hít vào, áp lực trong lồng ngực giảm và âm, trong khi đó áp lực trong bụng lại dương so với áp lực khí áp do cơ hoành hạ xuống, điều này giúp cho máu của các TM ở phần trên cơ thể và TM chủ dưới về tim. Trong thì thở ra, áp lực lồng ngực tương đương áp lực đo khí áp, sự di chuyển của máu ở vị trí các TM nằm trong phần trên cơ thể ngừng lại, áp lực trong ổ bụng giảm có tác dụng hút máu từ các TM chi dưới về tim.

1.2.2.3. Áp lực tĩnh mạch cơ

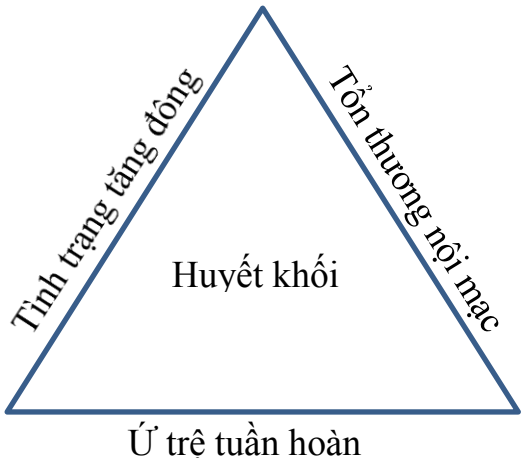
Máu từ các TM ở chi dưới trở về đến các thân TM, vào lồng ngực và bụng được thuận lợi bởi sự co bóp cơ; đặc biệt ở các chi dưới, áp suất này có thể vượt quá 200 mmHg. Cơ co bóp bằng một áp lực lớn sẽ tác động lên bề mặt ngoài của các TM sâu, gây nên một sự vận chuyển máu TM hướng tâm nhờ các van.

1.2.2.4. Van tĩnh mạch

Khi co cơ, van TM xuyên đóng, ngăn máu từ TM sâu chảy ra TM nông, chỉ có máu từ TM sâu và tĩnh mạch nông đổ về tim. Khi cơ thư giãn, van TM sâu đóng, giúp ngăn máu TM chảy ngược van TM, bổ sung cho các máy bơm cơ bắp trong việc chuyên chở máu về tim.

1.2.3. Sinh bệnh học huyết khối tĩnh mạch

Sự hình thành HKTM phức tạp và thường do tác động của nhiều yếu tố phối hợp, trong đó ba yếu tố chính được Virchow đưa ra năm 1856 gọi là tam chứng Virchow [102], bao gồm: tình trạng tăng đông, tổn thương lớp nội mạc, ứ trệ tuần hoàn.



Rudolf Virchow (1821 – 1902)

1.2.3.1. Tình trạng tăng đông

Xảy ra do tăng hoạt động đông máu hoặc giảm ức chế đông máu, có hai nhóm nguyên nhân chính [61], [73]:

− Tăng đông tiên phát, thường gây nên bởi những bất thường về số lượng hoặc chất lượng các yếu tố tham gia vào quá trình ức chế đông máu. Hầu hết những bất thường này do đột biến gien gây nên như thiếu hụt Antithrombin III, thiếu hụt Protein C, thiếu hụt Protein S, đột biến yếu tố V Leiden, thiếu hụt nồng độ yếu tố II …. Tình trạng tăng đông tiên phát rất dễ gây ra huyết khối khi còn trẻ tuổi, tái phát nhiều lần, tồn tại suốt đời, có tính chất gia đình và thường gặp ở HK tĩnh mạch.

− Tăng đông thứ phát, gây nên bởi một nhóm các yếu tố mắc phải như là sử dụng thuốc ngừa thai, bệnh lý ác tính, nhiễm trùng cấp tính… có xu hướng hình thành huyết khối bởi những cơ chế phức tạp và thường là đa yếu tố.

Tuy nhiên, cần lưu ý HK thường ít do một nguyên nhân đơn độc gây nên mà thường là hậu quả của sự kết hợp của một số những rối loạn và yếu tố nguy cơ.

1.2.3.2. Bất thường nội mạc mạch máu

Bình thường lớp nội mạc mạch máu có khả năng kháng đông do sản xuất prostacyclin, các yếu tố kháng đông… Khi thành mạch bị tổn thương, lớp nội mạc bị bộc lộ và phóng thích các yếu tố nội mô như Von Willerbrand, Fibronectin… Khi đó, bề mặt tế bào cũng xuất hiện nhiều thụ thể kết dính bạch cầu, khởi đầu một quá trình viêm có thể dẫn đến HK [100].

1.2.3.3. Ứ trệ tuần hoàn

Dòng chảy của máu trong hệ tuần hoàn có tác dụng hòa loãng và cuốn trôi những yếu tố hoạt hóa quá trình đông máu quá mức tại chỗ tổn thương.

Vì vậy, khi xảy ra hiện tượng ứ trệ tuần hoàn như bất động lâu ngày, chèn ép mạch máu… sẽ dễ dàng tạo HK gây tắc mạch [73].

1.2.4. Biến đổi cấu trúc và chức năng tĩnh mạch ở người cao tuổi

Cao tuổi là yếu tố nguy cơ HKTM quan trọng nhất. Người dưới 40 tuổi, tỉ lệ này dưới 1/10.000 [18]. Tuy nhiên, tỉ lệ HKTM tăng đến 1/100 mỗi năm ở người trên 75 tuổi [74]. Nguyên nhân tại sao cao tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất chưa được rõ. Có những giả thuyết được đưa ra như người cao tuổi ít vận động, tỉ lệ mắc các bệnh có nguy cơ huyết khối cao (ví dụ như bệnh ung thư, gãy cổ xương đùi) và van TM bị hư hỏng [75], [81], [82].

Sự trì trệ của máu TM ở người cao tuổi dẫn đến tình trạng thiếu oxy, sau đó gây nên tổn thương nội mô. Trong trường hợp dòng máu TM bị trì trệ, một nghiên cứu trên Chó, cho thấy rằng huyết khối được hình thành ở một đỉnh van TM chỉ sau 2 giờ [47].

Sự thay đổi cấu trúc ở thành và van tĩnh mạch liên quan tới tuổi đã được mô tả ở tĩnh mạch thận [37]. Những sợi cơ trong thành tĩnh mạch teo nhỏ dần theo độ tuổi, trong khi các bó sợi đàn hồi phì đại. Đối với các van tĩnh mạch, sự dày lên dần theo độ tuổi là do sự gia tăng số lượng các bó sợi collagen [24].

HKTMS có thể dẫn đến hội chứng hậu HK [34], [56]. Khoảng 25% bệnh nhân suy van TM mạn tính được xem là hội chứng hậu huyết khối [22]. Tổn thương van cơ học dẫn đến sự trào ngược máu TM. Lão hóa có thể dẫn đến hư hỏng van TM, van dày lên và kém linh hoạt. Sự giảm chức năng của van TM dẫn đến sự trào ngược máu, ứ trệ máu và có thể hình thành HKTMS [23], [77].

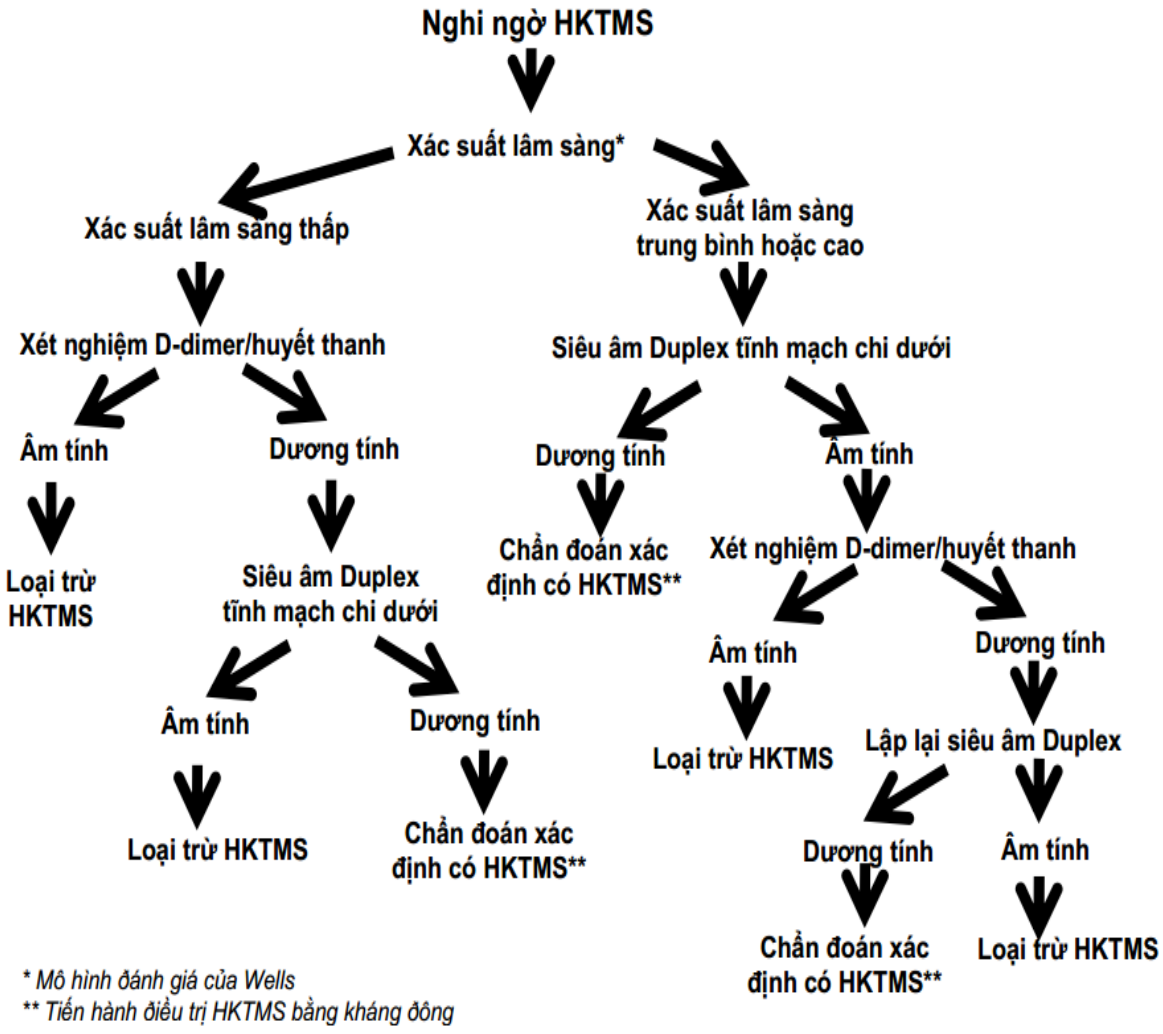
Như vậy, người cao tuổi có sự dày van TM. Dày van TM làm giảm chức năng của van [62]. Những biến đổi cấu trúc và chức năng TM ở người

cao tuổi, có thể giải thích một phần lý do tại sao cao tuổi là yếu tố nguy cơ cao HKTM.

1.3. CHẨN ĐOÁN HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU

Phần lớn HKTMS không có triệu chứng lâm sàng (80%), do đó việc chẩn đoán bệnh này gặp nhiều khó khăn. Để chẩn đoán HKTMS cần phải phối hợp nhiều yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và có thể xét nghiệm máu.

1.3.1. Sơ đồ chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu [6]



Sơ đồ 1.1: Sơ đồ chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu [6]

1.3.2. Thang điểm Wells [5].

Thang điểm Wells giúp tiên đoán khả năng và nguy cơ mắc bệnh, góp phần chẩn đoán HKTMS.

Bảng 1.1: Thang điểm Wells tiên đoán xác suất mắc phải HKTMS

Điểm số Wells	**Điểm số**
Yếu tố nguy cơ	
-Ung thư đang hoạt động (đang điều trị hoặc trong vòng 6 tháng trước hoặc điều trị tạm thời)	+1
-Liệt yếu cơ hoặc gần đây phải bất động chi dưới	+1
-Gần đây nằm liệt giường hơn 3 ngày hoặc đại phẫu trong vòng 4 tuần trước	+1
Dấu hiệu lâm sàng	
- Đau khu trú dọc theo đường đi của hệ tĩnh mạch sâu	+1
-Sưng toàn bộ chi dưới	+1
-Bắp chân sưng hơn 3 cm so với bên không có triệu chứng (đo dưới lồi củ chày 10cm)	+1
-Phù ấn lõm ở chân có triệu chứng	+1
-Nổi tĩnh mạch ngoại biên (không giãn)	+1
-Chẩn đoán khác nhiều khả năng hơn là chẩn đoán HKTMS	- 2

Tổng điểm	Khả năng HKTMS	Tần suất hiện mắc
< 2	Ít có khả năng	5,5% (95% 3,8-7,6%)
≥ 2	Có khả năng	27,9% (95% 23,9-31,8%)
Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
<1	1-2	>2
5,0% (95%:4,0-8,0%)	17% (95%: 13-23%)	53% (95% 44-61%)

1.3.3. Siêu âm Doppler chẩn đoán HKTMS [96]

Có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong chẩn đoán HKTMS như chụp tĩnh mạch cản quang, siêu âm Doppler, chụp cắt lớp điện toán, chụp cộng hưởng từ. Trong nghiên cứu này, phương pháp siêu âm được chọn làm phương pháp chẩn đoán, vì:

- Đây là phương pháp không xâm lấn, theo dõi dòng máu chảy một cách khách quan với âm thanh và hình ảnh.

- Có khả năng phân biệt được vật chướng ngại ở trong hay ngoài lòng mạch.

- Hiệu quả, an toàn, chi phí thấp và có thể thực hiện được tại giường bệnh.

- Dấu hiệu huyết khối: hình ảnh ngoại vật, tĩnh mạch không đè ép được.

- Nhược điểm: không cho "bản đồ huyết khối", chỉ có độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho những trường hợp HKTMS đoạn gần (từ gối trở lên), ít có giá trị chẩn đoán HKTMS đoạn xa nhất là những trường hợp HKTMS không triệu chứng.

Nhiều nghiên cứu đã xác định siêu âm Doppler có độ nhạy 97% và độ chuyên 95% [25], [86]. Siêu âm Doppler cũng giúp chẩn đoán phân biệt HKTMS với tụ máu, nang baker, áp xe, và những nguyên nhân khác gây phù và đau chân.

Năm 2007, tác giả Aywak AA khảo sát trên 44 bệnh nhân, so sánh phương pháp siêu âm với chụp tĩnh mạch cản quang có độ nhạy 88,9% và độ đặc hiệu 91,8% [20]:

Năm 2013, tác giả Pomero F phân tích gộp từ 16 nghiên cứu với 2.379 bệnh nhân, khẳng định thêm độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm Doppler được thực hiện tại giường bệnh khoa cấp cứu là 96,1% và 96,8% [76].

1.3.3.1. Năm bước khảo sát HKTMS chi dưới bằng siêu âm Doppler [96] (xem phụ lục), bao gồm:

a. Bước 1: Khảo sát tại vùng bẹn.

b. Bước 2: Khảo sát mặt trong vùng đùi, gối.

c. Bước 3: Khảo sát hố khoeo.

d. Bước 4: Khảo sát vùng bắp chân. Gồm 4 mặt cắt trước, sau, trong , ngoài

e. Bước 5: Khảo sát phía trên vùng bẹn (tĩnh mạch chậu - tĩnh mạch chủ dưới) khi cần thiết, ví dụ khi phát hiện HKTMS ở tĩnh mạch đùi.

1.3.3.2. Năm nguyên tắc khảo sát HKTMS chi dưới bằng siêu âm Doppler [96] (xem phụ lục).

a. Luôn kết hợp mặt cắt ngang và mặt cắt dọc.

b. Mặt cắt ngang luôn kết hợp với nghiệm pháp ép đầu dò giúp xác định tĩnh mạch không xẹp hay xẹp một phần do huyết khối.

c. Mặt cắt dọc luôn kết hợp vào nghiệm pháp tăng tốc, với Doppler màu, Doppler năng lượng để phát hiện hình ảnh khuyết màu khi có huyết khối.

d. Luôn chú ý điều chỉnh các thông số kỹ thuật thích hợp để có hình ảnh tối ưu.

e. Kết hợp 3 yếu tố chẩn đoán huyết khối.

1.3.4. D-dimer [6], [52]

D-dimer: là sản phẩm thoái giáng của fibrin, được phát hiện trong máu sau quá trình tiêu sợi huyết của cục máu đông. D-dimer tăng trong trường hợp huyết khối cấp tính. Độ tin cậy của D-dimer tùy thuộc phương pháp sử dụng. Nên sử dụng các kỹ thuật D-dimer có độ nhạy cao như ELISA (độ nhạy khoảng 95%). Độ đặc hiệu của các xét nghiệm D-dimer không cao (55%). Giá trị tiên đoán âm của xét nghiệm D-dimer có độ nhạy cao là 94%. D-dimer chỉ có giá trị loại trừ HKTMS khi kết quả âm tính. Kết quả dương tính không giúp cho chẩn đoán HKTMS do D-dimer tăng trong nhiều tình huống khác

như bệnh lý ác tính, các bệnh lý viêm, suy thận, suy gan, mất máu đang diễn tiến, chấn thương, thai kỳ và bệnh tim (rung nhĩ)... D-dimer âm tính ở bệnh nhân có nguy cơ HKTMS thấp giúp loại trừ HKTMS. Ở bệnh nhân với nguy cơ bị HKTMS trung bình hoặc cao, không nên xem D-dimer như là xét nghiệm đầu tay do kết quả âm tính cũng không thể loại trừ chẩn đoán HKTMS. Giá trị quy ước mà dưới đó D-dimer được xem âm tính là 500mg/L. Bất kỳ kết quả D-dimer dương tính nào, kể cả ở bệnh nhân có nguy cơ thấp cũng cần làm thêm các kỹ thuật khác giúp cho chẩn đoán, thường là siêu âm đè ép tĩnh mạch. Ngoài ra, do nồng độ D-dimer tăng lên khi tuổi cao, dẫn đến một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân lớn tuổi có D-dimer cao hơn điểm cắt quy ước là 500mg/L, làm giảm độ đặc hiệu của D-dimer ở bệnh nhân lớn tuổi. Độ đặc hiệu của D-dimer vào khoảng 50% đến 65% ở bệnh nhân dưới 50 tuổi và chỉ còn 11% đến 18% ở người từ 80 tuổi trở lên. Các nghiên cứu gần đây cho thấy sử dụng giá trị ngưỡng hiệu chỉnh theo tuổi (tuổi x 10 mg/L) ở người trên 50 tuổi làm tăng độ đặc hiệu mà độ nhạy vẫn trên 97%.

1.4. CÁC KHUYẾN CÁO DỰ PHÒNG TTHKTM

1.4.1. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM trên Thế Giới

1.4.1.1. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân nội khoa của Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ [45].

− BN có nguy cơ cao HKTMS, dự phòng bằng LMWH; LDUH ngày 2- 3 lần; hoặc Fondaparinux (I B), không cần dùng khi bệnh nhân đã vận động bình thường hoặc hết giai đoạn cấp (2, B).

− BN có nguy cơ cao HKTMS, đang bị XH hoặc nguy cơ cao XH nặng, dự phòng bằng vớ y khoa hoặc máy ép hơi ngắt quãng (2, C).

− BN có nguy cơ thấp HKTMS, không dự phòng cơ học, thuốc (1, B).

1.4.1.2. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân nội khoa của Hàn Quốc [88]

Nên đánh giá thường xuyên cho các nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và nguy cơ chảy máu ở tất cả các bệnh nhân nội khoa cấp tính (IA). Các bác sĩ sẽ quyết định điều trị dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tối ưu theo số lượng các yếu tố nguy cơ, và nguy cơ chảy máu (IIC). Đối với bệnh nhân nội khoa cấp tính, có một hay nhiều yếu tố nguy cơ, bao gồm suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, ung thư di căn, hoặc tiền căn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, khuyến cáo nên điều trị dự phòng bằng thuốc hoặc bằng phương pháp cơ học (IIC). Phần lớn các bệnh nhân nhập viện tại đơn vị chăm sóc đặc biệt, có nhiều yếu tố nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Những bệnh nhân này nên được thường xuyên đánh giá và cung cấp dự phòng bằng thuốc hoặc bằng phương pháp cơ học (IIA). Đối với bệnh nhân ung thư di căn, có tiền căn thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc thrombophilia, nên điều trị dự phòng bằng thuốc (IIA). Dự phòng bằng phương pháp cơ học có thể được sử dụng khi có chống chỉ định với thuốc chống đông máu (IA).

1.4.2. Khuyến cáo dự phòng TTHKTM của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam

1.4.2.1. Khuyến cáo chung về dự phòng TTHKTM của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam [7]

Nhóm 1:

− Ở mỗi bệnh viện đa khoa lẫn chuyên khoa, khuyến cáo nên có một chiến lược chính thức và chủ động trong việc dự phòng TTHKTM trên bệnh nhân nhập viện có nguy cơ.

− Khuyến cáo nên có chiến lược dự phòng TTHKTM bằng văn bản tại các đơn vị điều trị.

Nhóm 2:

− Nên sử dụng các chiến lược chủ động nhằm giúp gia tăng sự tuân thủ dự phòng TTHKTM, bao gồm các bảng kiểm in sẵn, gắn hoặc dán tại các phòng điều trị hoặc hệ thống hỗ trợ ra quyết định trên máy tính (lý tưởng).

1.4.2.2. Khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam năm 2016 [7]

− Chức năng thận và lựa chọn điều trị:

+ Cần đánh giá chức năng thận trước khi chỉ định và lựa chọn điều trị dự phòng HKTM của các thuốc chống đông sau: Heparin TLPTT, Fondaparinux, thuốc kháng đông đường uống thế hệ mới, đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân có nguy cơ XH cao.

+ Tùy thuộc vào hoàn cảnh lâm sàng cụ thể mà lựa chọn một trong các biện pháp sau: tránh lựa chọn thuốc kháng đông ảnh hưởng đến thận, sử dụng liều thấp, theo dõi liều dùng thuốc và hiệu quả dự phòng kháng đông.

− Kiểm tra chống chỉ định - nguy cơ XH trước khi sử dụng kháng đông.

+ Chống chỉ định tuyệt đối:

- Suy thận nặng.
- Suy gan nặng.
- Xuất huyết não.
- Tình trạng XH đang tiến triển.
- Tiền sử XH giảm TC, nhất là XH giảm TC do Heparin.
- Dị ứng thuốc kháng đông.
- Rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải.

+ Chống chỉ định tương đối:

- Chọc dò tủy sống.
- Đang dùng các thuốc chống huyết khối (ví dụ: Aspirin, Clopidogrel).

- Giảm tiểu cầu.
- Tăng huyết áp nặng chưa được kiểm soát.
- Vừa mới trải qua phẫu thuật sọ não, phẫu thuật tủy sống hay có xuất huyết nội nhãn cầu.

− Các biện pháp dự phòng TTHKTM: có những biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc [7].

Bảng 1.2: Biện pháp dự phòng HKTMS bằng Heparin TLPTT trên bệnh nhân nội khoa cấp tính

Biện pháp	**Bệnh nhân nội khoa cấp tính**
Biện pháp chung	BN được khuyến khích ra khỏi giường bệnh vận động sớm và thường xuyên.
Biện pháp cơ học: - Máy bơm hơi áp lực ngắt quãng - Tất/Băng chun áp lực y khoa (áp lực 16 - 20 mmHg)	- Chỉ định cho BN cần dự phòng thuyên tắc HKTM nhưng nguy cơ chảy máu cao hoặc chống chỉ định dùng chống đông - Cần phối hợp hoặc chuyển sang các biện pháp dược lý ngay khi nguy cơ chảy máu giảm
Heparin TLPTT	- Enoxaparin 40mg x 1 lần/ngày TDD - Enoxaparin 30mg x 1 lần/ngày TDD với BN suy thận (GFR = 30 - 50 ml/phút/1,73m^2)

Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam năm 2011, thang điểm PADUA được áp dụng trong dự báo nguy cơ mắc bệnh, giúp dự phòng HKTMS.

Bảng 1.3: Thang điểm PADUA dự báo nguy cơ TTHKTM [94]

Yếu tố nguy cơ	**Điểm**
Ung thư tiến triển	3
Tiền sử TTHKTM (loại trừ huyết khối tĩnh mạch nông)	3
Bất động (do hạn chế của chính bệnh nhân hoặc do chỉ định của bác sĩ)	3
Tình trạng bệnh lý tăng đông đã biết	3
Mới bị chấn thương và/hoặc phẫu thuật (≤ 1 tháng)	2
Tuổi cao (≥ 70 tuổi)	1
Suy tim và/hoặc suy hô hấp	1
Nhồi máu cơ tim cấp hoặc nhồi máu não cấp	1
Nhiễm khuẩn cấp và/hoặc bệnh cơ xương khớp do thấp	1
Béo phì (BMI ≥ 30)	1
Đang điều trị hormone	1
Tổng điểm < 4: Nguy cơ thấp bị TTHKTM → không cần điều trị dự phòng Tổng điểm ≥ 4: Nguy cơ cao bị TTHKTM → cần điều trị dự phòng	

1.4.3. Hướng dẫn điều trị HKTMS bằng Heparin TLPTT của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam [7]

Thang điểm IMPROVE dự báo nguy cơ xuất huyết. Những trường hợp có nguy cơ HKTMS và có thêm nguy cơ xuất huyết nặng, sẽ không được dự phòng HKTMS bằng thuốc, thay vào đó là các biện pháp dự phòng cơ học.

Bảng 1.4: Thang điểm IMPROVE dự báo nguy cơ xuất huyết [39]

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Loét dạ dày tá tràng tiến triển	4,5
Xuất huyết trong vòng 3 tháng trước nhập viện	4
Số lượng tiểu cầu < $50*10^9$/L	4
Tuổi ≥ 85	3,5
Suy gan (INR > 1,5)	2,5
Suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút/1,73m^2)	2,5
Nhập khoa chăm sóc tăng cường	2,5
Catheter tĩnh mạch trung tâm	2
Bệnh thấp khớp	2
Đang bị ung thư	2
Tuổi từ 40 đến 84	1,5
Nam giới	1
Suy thận trung bình (eGFR < 30 → 59 ml/phút/1,73m^2)	1

** **Ghi chú:** Tổng điểm ≥ 7: nguy cơ xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng nhưng quan trọng về lâm sàng.*

Bảng 1.5: Hướng dẫn sử dụng Heparin TLPTT và Kháng vitamin K trong điều trị HKTMS giai đoạn cấp [7]

Loại thuốc	Chỉ định ưu tiên	Liều dùng
Heparin TLPTT	- Hầu hết trường hợp HKTMS (trừ BN suy thận nặng với GFR < 30 ml/phút/1,73m^2) (Mức độ IC) - Đặc biệt ưu tiên trong HKTMS chi dưới do ung thư, hoặc phụ nữ có thai (Mức độ IC)	Phác đồ 1: - Enoxaparin 1mg/kg x 2 lần/ngày (cách nhau 12 giờ) TDD bụng. Phác đồ 2: - Enoxaparin 1,5 mg/kg x 1 lần/ngày TDD bụng
Kháng vitamin K	Phối hợp với Heparin TLPTT ngay từ ngày đầu tiên (Mức độ IA)	Warfarin 3 - 5 mg/ngày Sintrom 1 - 2 mg/ngày Chỉnh liều theo INR

1.4.4. Hướng dẫn xử trí xuất huyết nặng khi sử dụng Enoxaparin của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam [7]

1.4.4.1. Các bước xử trí biến chứng chảy máu do quá liều chống đông:

− Ngừng ngay thuốc Enoxaparin, xác định thời gian và liều dùng cuối cùng.

− Sử dụng chất trung hòa bằng Protamine sulfate. Nếu Heparin TLPTT (Enoxaparin) được dùng trong vòng 8 giờ, liều Protamine là 1 mg cho 1 mg Enoxaparine, nếu quá 8 giờ, liều Protamine là 0,5 mg cho 1 mg.

− Điều trị hỗ trợ: bù khối lượng tuần hoàn, truyền chế phẩm máu nếu có chỉ định.

− Tìm vị trí chảy máu, xét cầm máu tại chỗ nếu thuận lợi.

Chảy máu do Heparin TLPTT: tỷ lệ chảy máu do Heparin TLPTT, rất hiếm. Trong trường hợp chảy máu nặng, có thể trung hòa bằng Protamine sulfate. Nếu Heparin TLPTT (Enoxaparin) được dùng trong vòng 8 giờ, liều Protamine là 1 mg cho 1 mg Enoxaparine, nếu quá 8 giờ, liều Protamine là 0,5 mg cho 1 mg.

1.4.4.2. Bắt đầu lại điều trị chống đông sau biến chứng chảy máu:

Tất cả bệnh nhân sau xử trí biến chứng chảy máu do thuốc chống đông: phải được đánh giá nguy cơ chảy máu tái phát/lan rộng và nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tiến triển/tái phát, từ đó lựa chọn phương pháp điều trị dự phòng trong thời gian ngừng chống đông (bơm hơi áp lực ngắt quãng, lưới lọc tĩnh mạch chủ dưới), cũng như thời điểm bắt đầu lại thuốc chống đông.

− Chảy máu nội sọ: Cân nhắc thời gian dùng lại chống đông với từng bệnh nhân cụ thể, đánh giá nguy cơ chảy máu lại, hoặc lan rộng (lâm sàng, vị trí và kích thước ổ chảy máu). Thời gian dùng lại thuốc chống đông trung bình từ 7 - 14 ngày.

− Chảy máu tiêu hóa: Cân nhắc thời gian dùng lại chống đông dựa vào vị trí, mức độ nặng của chảy máu tiêu hóa, loại chống đông được sử dụng trước đó.

1.4.5. Biến chứng giảm tiểu cầu do Enoxaparin (HIT) [7]

1.4.5.1. Biến chứng giảm tiểu cầu do Enoxaparin (HIT) [7]

Là tình trạng rối loạn tiểu cầu sau khi điều trị bằng Heparin, với số lượng tiểu cầu giảm (< 150.000/µl, hoặc giảm ≥ 50% so với trị số trước điều trị), có thể kèm theo biến chứng huyết khối động mạch/tĩnh mạch.

- Thời điểm xét nghiệm tiểu cầu: mỗi 2-3 ngày, kể từ ngày thứ 4 đến khi dừng Heparin.

- Đánh giá nguy cơ bị giảm tiểu cầu do Enoxaparin bằng thang điểm 4T

Bảng 1.6: Bảng 4T đánh giá nguy cơ bị HIT [7]

Điểm	**2**	**1**	**0**
Giảm tiểu cầu	Giảm > 50% và mức TC thấp nhất > 20.000/µl	Giảm 30-50% hoặc mức TC thấp nhất từ 10.000 -19.000/µl	Giảm < 30% hoặc mức tiểu cầu thấp nhất < 10.000/µl
Thời điểm giảm tiểu cầu	Từ ngày 5 - 10; hoặc ≤ 1 ngày (nếu sử dụng Heparin trong vòng 30 ngày)	Từ ngày 5 -10 nhưng không rõ (thiếu số lượng tiểu cầu ban đầu); hoặc giảm tiểu cầu sau ngày 10; hoặc giảm ≤ 1 ngày (nếu dùng Heparin trong vòng 30-100 ngày)	Thời điểm giảm ≤ 4 ngày (không sử dụng Heparin gần đây)
Huyết khối hoặc biến chứng khác	Huyết khối mới; hoại tử da; phản ứng toàn thân sau bolus heparin	Huyết khối tái phát hoặc tiến triển; tổn thương da không hoại tử; nghi ngờ huyết khối, chưa rõ ràng	Không
Nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu không rõ ràng	Không có nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu rõ ràng	Nguyên nhân khác có thể rõ ràng	Nguyên nhân khác đã rõ
Nguy cơ	6 - 8: Cao	4 - 5 Trung bình	0 - 3: Thấp

1.4.5.2. Điều trị biến chứng giảm tiểu cầu do Enoxaparin (HIT) [7].

- Ngừng mọi điều trị Heparin với BN có nguy cơ cao hoặc trung bình.

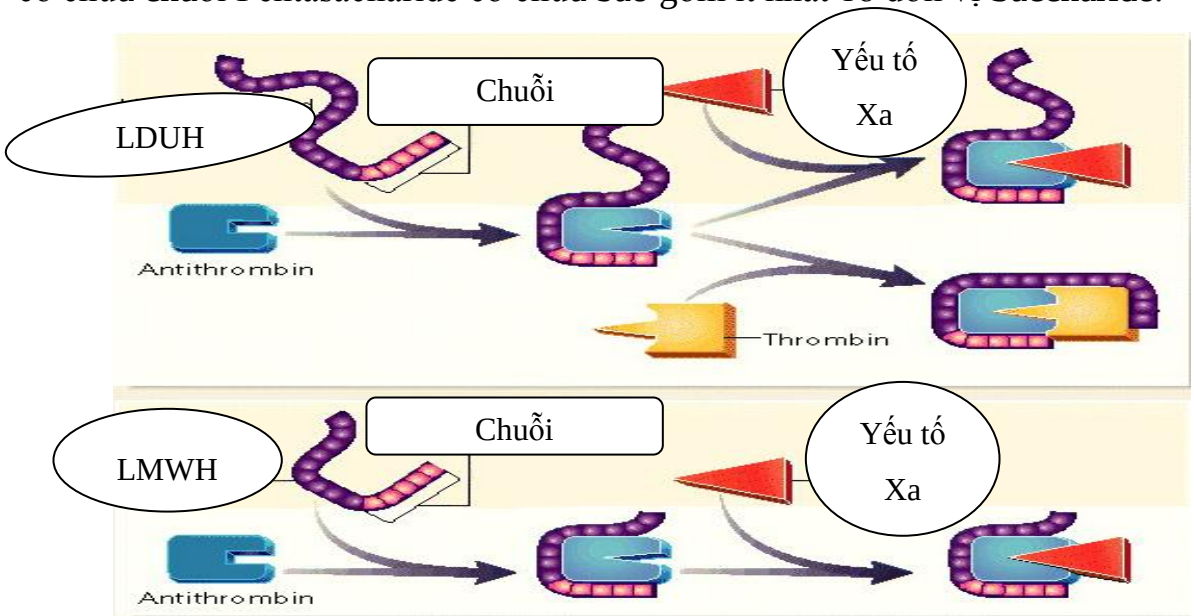
- Sử dụng thuốc chống đông thay thế: Nhóm ức chế trực tiếp Thrombin (Argatroban, Bivalirudin) hoặc Heparinoid (Daparanoid, Fondaparinux). Liều Fondaparinux giống như liều điều trị TTHKTM.

- Trì hoãn dùng kháng Vitamin K tới khi số lượng tiểu cầu đã hồi phục.Tránh truyền tiểu cầu.

1.5. SƠ LƯỢC THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HKTMS

1.5.1. Heparin TLPTT và Heparin không phân đoạn [53]

Bất kỳ Heparin nào có chứa chuỗi Pentasaccharide ức chế hoạt động của các yếu tố Xa một cách đơn giản bằng cách gắn vào Antithrombin và gây ra thay đổi về hình dạng của Antithrombin. Ngược lại, để bất hoạt Thrombin, Heparin phải ràng buộc cả hai Antithrombin và Thrombin, qua đó hình thành một phức hợp [38]. Phức hợp này chỉ có thể được hình thành bởi các Heparin có chứa chuỗi Pentasacharide có chứa bao gồm ít nhất 18 đơn vị Saccharide.



Hình 1.1: Xúc tác của Antithrombin trung gian bất hoạt yếu tố Xa hoặc Thrombin của LMWH hoặc LDUH

"Nguồn: Alastair JJ, 1998" [14]

Enoxaparin là một Heparin TLPTT, có đặc tính chống đông máu. Enoxaparin tác dụng lên antithrombin III trong huyết tương, chất này làm mất hiệu lực của yếu tố Xa, và yếu tố IIa [53]. Khác với Heparin không phân đoạn, có hoạt tính kháng Xa (chống huyết khối) trên hoạt tính kháng IIa (chống đông máu) là 1:1; Enoxaparin có hoạt tính kháng Xa trên hoạt tính kháng IIa là 3,6. Enoxaparin có tác dụng chống huyết khối tương đương với Heparin không phân đoạn, nhưng lại ít có nguy cơ gây xuất huyết hơn [26], [48].

Với liều dự phòng, Enoxaparin không gây biến động nhiều về thời gian cephalin-kaolin (APTT). Với liều điều trị, ở thời điểm có tác dụng cao nhất, thời gian cephalin-kaolin có thể kéo dài gấp 1,5 - 2 lần thời gian chứng. Sự kéo dài này là phản ảnh của hoạt tính kháng thrombin (chống đông máu) còn dư. Enoxaparin ít ức chế kết tập tiểu cầu hơn Heparin không phân đoạn.

Tác dụng phụ thường gặp và cần chú ý của Enoxaparin:

– Xuất huyết nặng (khi có các yếu tố nguy cơ kết hợp).

– Giảm tiểu cầu.

1.5.2. Fondaparinux [38]

Fondaparinux là một Pentasaccharide ức chế tổng hợp yếu tố Xa.

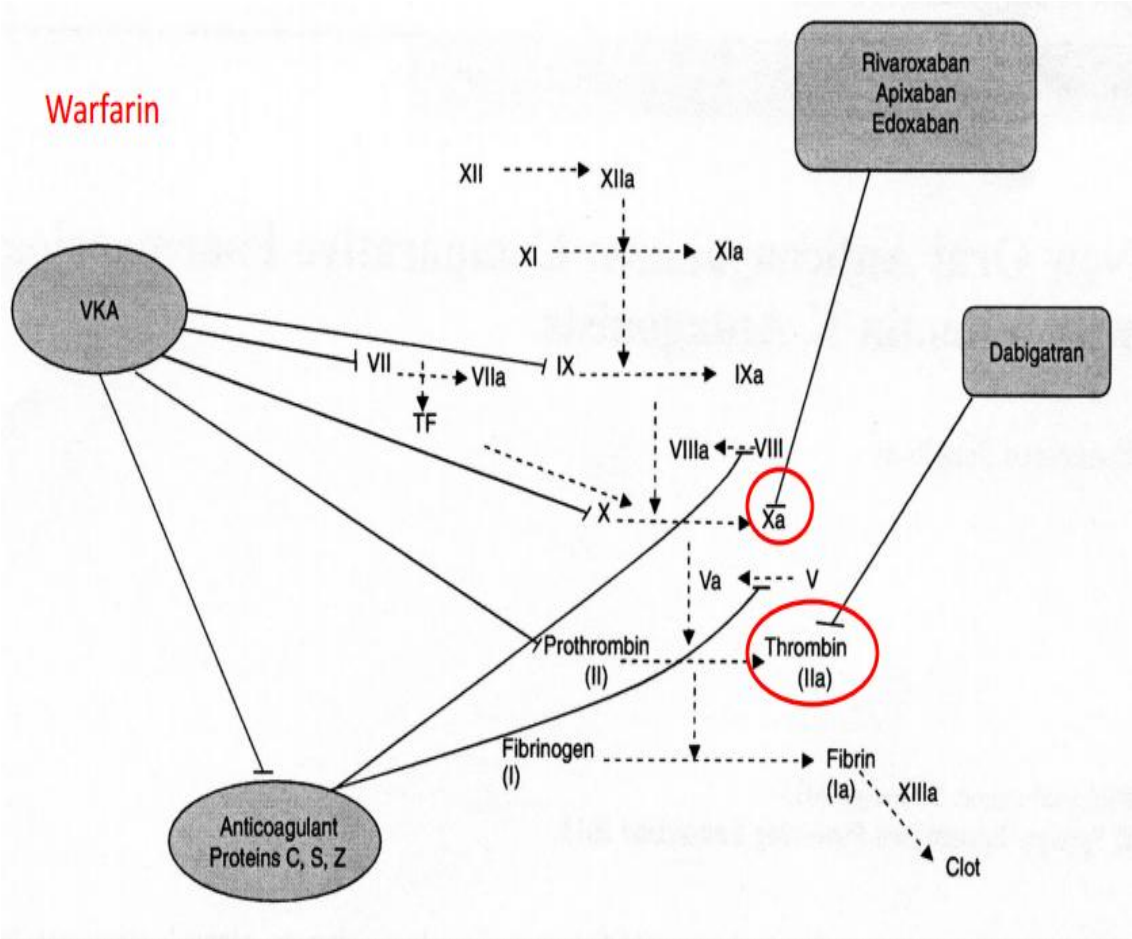
– Fondaparinux có ái lực với Antithrombin trong huyết tương cao hơn Pentasaccharide của Heparin không phân đoạn hoặc Heparin trọng lượng phân tử thấp, và gây ra một sự thay đổi về hình dạng trong Antithrombin làm tăng đáng kể khả năng của Antithrombin để bất hoạt các yếu tố Xa. Đây là cơ sở của các khả năng của Fondaparinux để tác dụng như là một thuốc chống đông máu.

– Fondaparinux không thể gắn kết và làm bất hoạt Thrombin (yếu tố IIa). Ngừng hoạt động như vậy đòi hỏi phải hình thành một phức hợp ba yếu tố, trong đó Heparin liên kết với cả Antithrombin và một vị trí bám trên Thrombin (hình 1). Phức hợp này hình thành chỉ khi chuỗi Pentasaccharide có chứa ít nhất 18 đơn vị Saccharide, dây chuyền này ít phổ biến trong các chế phẩm Heparin TLPTT và không có trong Fondaparinux.

1.5.3. Warfarin và thuốc kháng đông đường uống mới

Từ trước thuốc kháng đông đường uống duy nhất tại Việt Nam là Warfarin, đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh tim mạch.Tuy nhiên, thuốc này có vài nhược điểm như khó dự đoán đáp ứng; cửa sổ điều trị hẹp; phải theo dõi và chỉnh liều thường xuyên; tương tác với nhiều thuốc khác; sự hấp thu thuốc chịu ảnh hưởng của thức ăn; và quan trọng hơn hết là tỉ lệ xuất huyết cao, nhất là xuất huyết não. Ngoài ra, thuốc có thời gian khởi phát và tác dụng chậm nên chậm đạt hiệu quả điều trị và kéo dài khi xử trí quá liều. Các thuốc kháng đông đường uống mới như Rivaroxaban, Dabigatran, Apixapan, Edoxapan, khắc phục được các nhược điểm của Warfarin. Cơ chế tác dụng của những thuốc này chỉ ức chế một khâu quan trọng trong quá trình đông máu là yếu tố Xa (Rivaroxaban, Apixapan) hoặc là IIa (Dabigatran). Trái lại, Warfarin ức chế nhiều khâu trong quá trình đông máu do ức chế các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Tuy nhiên, thuốc chống đông đường uống mới, chưa có thuốc đối kháng và hiện tại Việt Nam mới có Rivaroxaban và Dabigatran [84].

Dưới đây là sơ đồ cơ chế tác dụng của thuốc kháng đông đường uống mới



Sơ đồ 1.2: Cơ chế tác dụng thuốc kháng đông đường uống mới

"Nguồn: Scaglion F, 2013" [84]

1.6. CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU VỀ DỰ PHÒNG HKTMS TRÊN BỆNH NHÂN NỘI KHOA

HKTMS có tỉ lệ mới mắc cao, biến chứng nguy hiểm, thường diễn tiến âm thầm nên việc chẩn đoán khó khăn. Hơn nữa, việc điều trị HKTMS có nhiều biến chứng, đặc biệt là biến chứng XH nặng. Vì vậy, điều trị dự phòng HKTMS ngày nay được quan tâm nhiều hơn.

1.6.1. Tỉ lệ HKTMS mới mắc, tỉ lệ xuất huyết, tỉ lệ tử vong trong các nghiên cứu dự phòng trên bệnh nhân nội khoa

Nghiên cứu dự phòng HKTMS của các tác giả Phương tây như Samama (N = 579), Fraise (N = 169), Lazoroviz (N = 2991); Lloyd NS (N = 5516), cho thấy dự phòng bằng thuốc làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, về biến chứng XH nặng có những kết quả trái ngược nhau, hầu hết các nghiên cứu cho thấy dự phòng HKTMS bằng thuốc ít có biến chứng XH nặng và không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. Riêng nghiên cứu của tác giả Lloyd NS có biến chứng XH nặng ở nhóm dự phòng cao hơn nhóm không dự phòng có ý nghĩa thống kê. Theo tác giả, biến chứng XH nặng không tương đồng với các nghiên cứu khác vì đây là nghiên cứu phân tích gộp từ 21 nghiên cứu, khác nhau về cỡ mẫu, thuốc dự phòng và thời gian dự phòng.

Bảng 1.7: Tỉ lệ HKTMS mới mắc, tỉ lệ xuất huyết, tỉ lệ tử vong trong các công trình nghiên cứu dự phòng HKTMS

Tác giả, (Năm)	Dự phòng	HKTMS n (%)	p	XH n (%)	p	Tử vong n (%)	p
Samama M, (1999) [83]	Enoxaparin	16 (5,5)	0,001	6 (1,7)	> 0,05	18 (4,9)	= 0,31
	Không	43 (13,9)		4 (1,1)		23 (6,2)	
Fraisse (2000) [41]	Nadroparin	13 (15,5)	0,045	6 (5,6)	= 0,28	8 (7,4)	= 0,72
	Không	24 (28,2)		3 (2,7)		8 (7,1)	
Lazoroviz, (2004) [64]	Deltaparin	42 (2,8)	0,0015	9 (0,49)	= 0,15	107 (6,1)	> 0,05
	Không	73 (5,0)		3 (0,16)		103 (6,0)	
Lloyd NS (2008) [67]	Dự phòng	74 (2,7)	0,00001	28 (1)	= 0,03	170 (6,2)	= 0,36
	Không	146 (5,3)		14 (0,5)		186 (6,8)	

1.6.2. Công trình nghiên cứu về dự phòng HKTMS trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi

Nghiên cứu của tác giả Cohen AT với 554 bệnh nhân, cho thấy dự phòng HKTMS có hiệu quả giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc và có được tính an toàn.

Bảng 1.8: Kết quả công trình nghiên cứu ARTEMIS về dự phòng HKTMS trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi của tác giả Cohen AT [31]

Kết Quả	Số BN	Dự phòng	PP chẩn đoán	Kết quả n (%)	RR (95%) p
HKTMS	231	Fondaparinux	Chụp TM,	18 (5,6)	0,46 (0,77 - 0,69)
	323	Không	Siêu âm	34 (10,5)	= 0,029
XH nặng	231	Fondaparinux	Chụp TM,	1 (0,2)	0,98 (0,06 - 15,60)
	323	Không	Siêu âm	1 (0,2)	> 0,05
Tử vong	231	Fondaparinux	Chụp TM,	14 (3,3)	0,55 (0,29 - 1,00)
	323	Không	Siêu âm	25 (6,0)	= 0,06

- Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng thấp hơn so với nhóm không dự phòng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,029).

- Tỉ lệ XH nặng ở nhóm dự phòng bằng với nhóm không dự phòng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- Tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng thấp hơn so với nhóm không dự phòng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p = 0,06).

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm bệnh viện Thống Nhất và bệnh viện Đa Khoa Sài Gòn Thành phố Hồ Chí Minh tại các khoa Tim Mạch, Hô Hấp, Nội Thần Kinh, ICU. Bệnh nhân dự kiến nằm viện ít nhất 6 ngày, vào viện vì suy tim cấp/suy tim mạn độ III-IV và/hoặc nhồi máu não cấp và/hoặc suy hô hấp cấp (không phải do suy tim hay nhồi máu não) trong khoảng thời gian từ tháng 04 năm 2013 đến tháng 10 năm 2016 và theo dõi trong thời gian nằm viện. Trong khi chọn bệnh cho nhóm không dự phòng ở bệnh viện đa khoa Sài Gòn chưa đủ mẫu, bệnh viện chuyển sang áp dụng dự phòng nên nghiên cứu được tiếp tục ở bệnh viện Thống Nhất chưa triển khai chương trình này.

Ở Việt Nam, định nghĩa người cao tuổi là từ 60 tuổi trở lên. Nghiên cứu này, mẫu được chọn từ 65 tuổi trở lên, theo Châu Âu [80] để dễ có số liệu so sánh.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu

2.2.2. Mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu (n) được tính theo công thức và dự kiến tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng bằng thuốc là p_1 = 14,9%, tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng bằng thuốc là p_2 = 5,5% theo kết quả nghiên cứu MEDENOX trên bệnh nhân nội khoa nằm viện có nguy cơ [83]. Cỡ mẫu được tính dựa theo kết quả nghiên cứu MEDENOX vì hiện tại chưa có công bố kết quả về dự phòng HKTMS ở Việt Nam và nghiên cứu MEDENOX có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu này.

$$n_1 = n_2 = \frac{\{Z_{1-\alpha}\sqrt{p^*(1-p^*)} + Z_{1-\beta}\sqrt{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}\}^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$p^* = \frac{(p_1 + p_2)}{2}; (\alpha = 0{,}05;\ \beta = 0{,}1)$$

P_1: tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng bằng thuốc.

P_2: tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng bằng thuốc.

$n_1 = n_2 = 149$. Vậy nghiên cứu này cần ít nhất 298 bệnh nhân.

2.2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ

2.2.3.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: chọn ngẫu nhiên tất cả các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và có nguy cơ TTHKTM theo thang điểm PADUA

- BN từ 65 tuổi trở lên, dự kiến nằm viện ít nhất 6 ngày.
- Suy tim cấp/ suy tim mạn độ III-IV, và/hoặc
- Nhồi máu não cấp, và/hoặc
- Suy hô hấp cấp (không phải do suy tim hay nhồi máu não).

2.2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

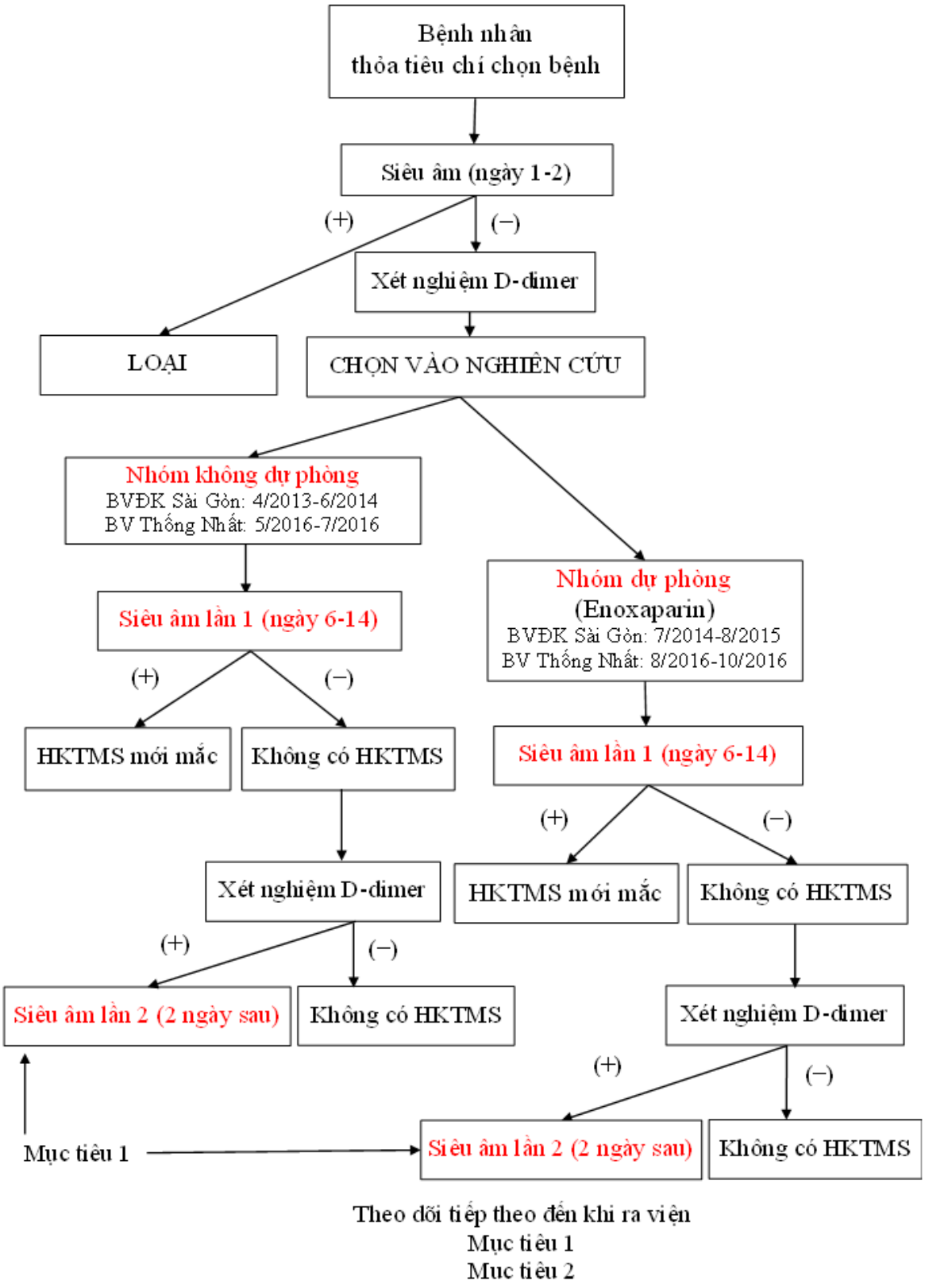
- GFR < 30ml/phút/1,73m^2
- Suy gan nặng
- Xuất huyết não
- Tình trạng xuất huyết đang tiến triển
- Tiền sử XH giảm TC, nhất là XH giảm TC do Heparin
- Dị ứng thuốc kháng đông
- Rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải
- Chọc dò tủy sống
- Đang dùng các thuốc chống huyết khối (ví dụ: Aspirin, Clopidogrel)
- Giảm tiểu cầu
- Tăng huyết áp nặng chưa được kiểm soát
- Vừa mới trải qua phẫu thuật sọ não, tủy sống hay có XH nội nhãn cầu
- Bệnh nhân hay người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2.4. Tiến trình thực hiện: gồm 2 giai đoạn liên tục nhau

Giai đoạn 1 (Chọn mẫu cho nhóm không dự phòng): Bệnh nhân được chọn trong giai đoạn bệnh viện chưa áp dụng kháng đông dự phòng (nhóm không có dự phòng bằng thuốc). Thời gian thu thập mẫu từ tháng 04 năm 2013 đến tháng 06 năm 2014 (bệnh viện đa khoa Sài Gòn) và từ tháng 05 năm 2016 đến tháng 07 năm 2016 (bệnh viện Thống Nhất).

Giai đoạn 2 (Chọn mẫu cho nhóm dự phòng): Các bệnh nhân được chọn trong giai đoạn bệnh viện bắt đầu áp dụng kháng đông dự phòng bằng Enoxaparin (nhóm có dự phòng bằng thuốc). Thời gian thu thập mẫu từ tháng 07 năm 2014 đến tháng 08 năm 2015 (bệnh viện đa khoa Sài Gòn) và từ tháng 08 năm 2016 đến tháng 10 năm 2016 (bệnh viện Thống Nhất).

Cả hai nhóm được siêu âm hệ tĩnh mạch sâu chi dưới (siêu âm lần 0) vào ngày thứ 1 hoặc thứ 2 khi vào viện (ghi hình) để loại trừ những bệnh nhân có HKTMS hiện mắc (nếu có) và điều trị theo phác đồ. Những bệnh nhân còn lại (sau khi loại trừ HKTMS hiện mắc) được chọn vào nghiên cứu, theo dõi và siêu âm hệ tĩnh mạch sâu chi dưới (siêu âm lần 1) vào ngày dự phòng thứ 6 -14 (tùy theo diễn tiến của bệnh) để tìm những bệnh nhân có HKTMS mới mắc (nếu có) và điều trị theo phác đồ. Những bệnh nhân có thể vận động sớm ở ngày thứ 6 và khỏe hơn sẽ được siêu âm sớm, những bệnh nhân vận động muộn hơn và còn thở máy, còn suy hô hấp nhiều chưa thể siêu âm được ở ngày thứ 6 nên sẽ được siêu âm sau đó. Những bệnh nhân siêu âm không phát hiện có HKTMS, ngay sau đó sẽ được lấy máu làm xét nghiệm D-dimer để góp phần loại trừ HKTMS khách quan hơn (D-dimer âm tính). Những bệnh nhân siêu âm không có HKTMS và kết quả D-dimer dương tính sẽ được siêu âm lần 2 sau đó 2 ngày, nếu kết quả không có huyết khối sẽ loại trừ HKTMS. Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được theo dõi trong suốt thời gian nằm viện.



Sơ đồ 2.3: Tiến trình thực hiện

2.3. CÁC BIẾN SỐ

2.3.1. Các biến số nền

– Tuổi bệnh nhân: Tuổi bệnh nhân được tính bằng cách lấy ngày tháng năm khảo sát trừ cho ngày tháng năm sinh.

– Giới tính: Biến nhị giá, bao gồm 2 giá trị: Nam, Nữ.

– Yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA trong nghiên cứu [94].

– Yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE trong nghiên cứu [39].

2.3.2. Các biến số liên quan đến đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

2.3.2.1. Chỉ số nhân trắc học

– Cân nặng: biến số định lượng được tính bằng đơn vị Kg. Cân nặng bệnh nhân được cân khi bệnh nhân mới vào viện.

– Chiều cao: biến số định lượng được tính bằng đơn vị cm. Chiều cao bệnh nhân được đo khi bệnh nhân mới vào viện.

– Chỉ số khối cơ thể (BMI): biến số định lượng được tính bằng đơn vị Kg/m^2. Chỉ số khối cơ thể được tính theo công thức:

BMI (Kg/m^2) = Cân nặng (Kg)/[Chiều cao (m)]^2

2.3.2.2. Các biến số liên quan đến bệnh lý nội khoa của bệnh nhân

– Suy hô hấp cấp: khi có biểu hiện lâm sàng suy hô hấp cấp kèm với một trong các tình huống sau [97]:

+ Suy hô hấp do tăng CO_2: tăng CO_2 cấp tính ($PaCO_2$ > 45-55 mmHg), toan hô hấp (pH < 7,35).

+ Suy hô hấp thiếu oxy xảy ra khi trao đổi khí bình thường bị suy giảm nghiêm trọng dẫn đến thiếu oxy (PaO_2 < 60mmHg hoặc SaO_2 < 90%).

Tiêu chuẩn chẩn đoán suy hô hấp cấp [97]:

+ Triệu chứng lâm sàng suy hô hấp cấp.

+ Khí máu động mạch có một trong hai tình huống sau:

- $PaCO_2$ > 45 mmHg và pH < 7,35
- PaO_2 < 60 mmHg hay SaO_2 < 90%

– Suy tim:

+ Chẩn đoán suy tim theo Hội Tim mạch Châu Âu 2012 [54] (xem phụ lục).

+ Phân độ suy tim theo NYHA [35] (xem phụ lục).

– Nhồi máu não cấp. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu não: [8]

+ Triệu chứng lâm sàng: nghi ngờ đột quỵ não.

+ CT Scan sọ não: nhồi máu não.

− Thuyên tắc phổi: chẩn đoán thuyên tắc phổi theo Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam [7].

– Tăng huyết áp: chẩn đoán tăng huyết áp theo JNC 8 [78].

– Đái tháo đường: chẩn đoán đái tháo đường theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ [16] (xem phụ lục).

– Suy thận mạn: chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Thận học Quốc gia Hoa Kỳ năm 2012 [103] (xem phụ lục).

– Thấp khớp: chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ và Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu năm 2010 [66] (xem phụ lục).

– Béo phì: là kết quả tình trạng dinh dưỡng quá mức, mặc dù những bệnh nhân béo phì có thể có thiếu dinh dưỡng [69].

− Mang vớ áp lực: bệnh nhân suy tĩnh mạch chi dưới mang vớ áp lực theo chỉ định và hướng dẫn của bác sĩ điều trị.

Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân được đánh giá dựa trên chỉ số khối cơ thể. Theo đề nghị của các chuyên gia Tổ chức Y tế Thế Giới dành cho

vùng Châu Á - Thái Bình Dương tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân được phân thành các nhóm như sau [101]:

- < 18,5: Nhẹ cân
- 18,5 - 22,9: Bình thường
- 23 - 24,9: Dư cân
- ≥ 25: béo phì

– Suy van tĩnh mạch mạn (TM nông hoặc TM sâu hoặc cả hai; không phải do hậu quả của HKTMS): biểu hiện như đau âm ỉ mạn tính ở chân và đau tăng lên khi đứng lâu, phù chân, đỏ da, tăng sắc tố da, viêm mô tế bào tái phát. Loét có thể xuất hiện ở mắt cá trong và ngoài. Điều trị bằng vớ y khoa [68]. Chẩn đoán suy van tĩnh mạch mạn dựa vào lâm sàng và siêu âm Doppler (cùng lúc với siêu âm tầm soát HKTMS): có phổ phụt ngược.

– Bất động: bệnh nhân không thể tự đi lại được trong phạm vi 10 mét mỗi ngày trong ít nhất 3 ngày [6].

2.3.3. Các biến số kết cuộc

– Chẩn đoán HKTMS: theo sơ đồ chẩn đoán HKTMS của Wells, kết hợp lâm sàng (xác suất lâm sàng mắc HKTMS), siêu âm tĩnh mạch chi dưới và xét nghiệm D-dimer. Bằng quy trình siêu âm chẩn đoán, một trường hợp HKTMS được thực hiện bởi 2 bác sĩ siêu âm độc lập và có đủ trình độ chuyên môn trong cùng một ngày để tăng cường tính chính xác. Kết quả siêu âm được ghi hình lại để kiểm chứng bởi một trung tâm độc lập. Trong trường hợp 2 bác sĩ siêu âm không thống nhất ý kiến, kết quả siêu âm sẽ được gửi qua trung tâm kiểm chứng độc lập, hội ý và quyết định kết quả.

+ Chẩn đoán HKTMS: kết hợp chẩn đoán HKTMS với 3 yếu tố [96] (xem phụ lục):

* Khối cản âm (echo); để ý đến tính di động thường gặp khi huyết khối mới và chưa gây tắc hoàn toàn.

* Hình ảnh khuyết màu khi sử dụng Doppler màu hay Doppler năng lượng.

* Khi cần khảo sát phổ Doppler tại vị trí có huyết khối nhưng còn dòng chảy để phát hiện dạng phổ Doppler bất thường, không còn thay đổi theo nhịp thở, không thay đổi khi làm nghiệm pháp tăng tốc.

Ở cả 2 bệnh viện, các bác sĩ sử dụng máy siêu âm giống nhau trong nghiên cứu là SIEMENS (Acuson X 500).

Máy siêu âm SIEMENS (Acuson X 500), đầu dò L10-5 và P4-2

Hình 2.2: Máy siêu âm SIEMENS (Acuson X 500)

– Xuất huyết [15], [90]: được ghi nhận trong thời gian dự phòng

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán xuất huyết nặng theo Hội khoa học và chuẩn hóa Quốc Tế về huyết khối và xuất huyết.

- Xuất huyết sau phúc mạc.
- Xuất huyết ngoài màng cứng, xuất huyết nội sọ.
- Xuất huyết cần phải truyền ≥ 2 đv hồng cầu lắng, hoặc Hemoglobin giảm ≥ 2 g/dl.
- Xuất huyết cần phải can thiệp ngoại khoa.

- Xuất huyết dẫn đến tử vong.

+ Xuất huyết không nặng: là các trường hợp xuất huyết không phải là xuất huyết nặng.

– Giảm tiểu cầu do Heparin: khi tiểu cầu giảm dưới 150.000/mm^3 hoặc giảm ít nhất 50% so với trị số trước khi điều trị có thể kèm theo biến chứng huyết khối động mạch/tĩnh mạch, xảy ra từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 10 sau khi sử dụng Heparin cho lần đầu [7], [98].

– Tử vong: tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS được ghi nhận trong thời gian nằm viện.

+ Chẩn đoán tử vong do bệnh nội khoa cấp tính dựa vào bệnh chính khiến bệnh nhân vào viện, diễn tiến đến tử vong hay biến chứng của bệnh này dẫn đến tử vong (không phải TTP) kết hợp với kết luận từ biên bản họp kiểm thảo tử vong của bệnh viện.

+ Chẩn đoán tử vong do TTP : bệnh nhân được chẩn đoán TTP và tử vong (loại trừ bệnh lý khác gây đột tử) kết hợp với kết luận từ biên bản họp kiểm thảo tử vong của bệnh viện.

2.4. XỬ LÝ THỐNG KÊ

– Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1, xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 12.0.

– Thống kê mô tả: các biến số liên quan đến HKTMS, xuất huyết nặng, suy tim cấp/mạn III-IV, nhồi máu não cấp, suy hô hấp cấp... Các biến số định tính sẽ được mô tả bằng tần suất, tỉ lệ. Các biến số định lượng sẽ được mô tả bằng trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất.

– Phân tích

+ Phép kiểm chi bình phương: so sánh hai tỉ lệ của hai nhóm (giá trị p), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p nhỏ hơn 0,05.

+ Phép kiểm T: so sánh trung bình của một biến định lượng ở hai hay nhiều nhóm (giá trị p), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p nhỏ hơn 0,05.

2.5. Y ĐỨC

Nghiên cứu này bảo đảm bí mật và tôn trọng đối tượng tham gia nghiên cứu. Các thông tin thu thập đều được sự đồng ý của đối tượng và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu khoa học.

Trước khi tham gia nghiên cứu, đối tượng được tư vấn mục đích của nghiên cứu. Đối tượng sẽ đăng ký vào bảng đồng thuận tham gia nghiên cứu và dù tham gia nghiên cứu hay không đều sẽ không ảnh hưởng đến chất lượng khám và điều trị cho đối tượng.

Nghiên cứu này là nghiên cứu quan sát, nhóm không dự phòng bằng thuốc được chọn trong thời gian bệnh viện chưa áp dụng dự phòng, nhóm dự phòng được chọn sau khi Hội đồng Khoa học của bệnh viện thông qua phác đồ điều trị dự phòng.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu không phải đóng phí siêu âm tầm soát HKTMS và phí xét nghiệm D-dimer trong thời gian nằm viện.

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng duyệt đề cương và Hội đồng Y đức của trường Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

Chương 3
KẾT QUẢ

Sau khi đã loại trừ những bệnh nhân có HKTMS hiện mắc; nghiên cứu này có 306 bệnh nhân nội khoa cấp tính cao tuổi, thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có tiêu chuẩn loại trừ được nhận vào nghiên cứu từ bệnh viện Thống Nhất và bệnh viện đa khoa Sài Gòn, trong thời gian từ tháng 04 năm 2013 đến tháng 10 năm 2016.

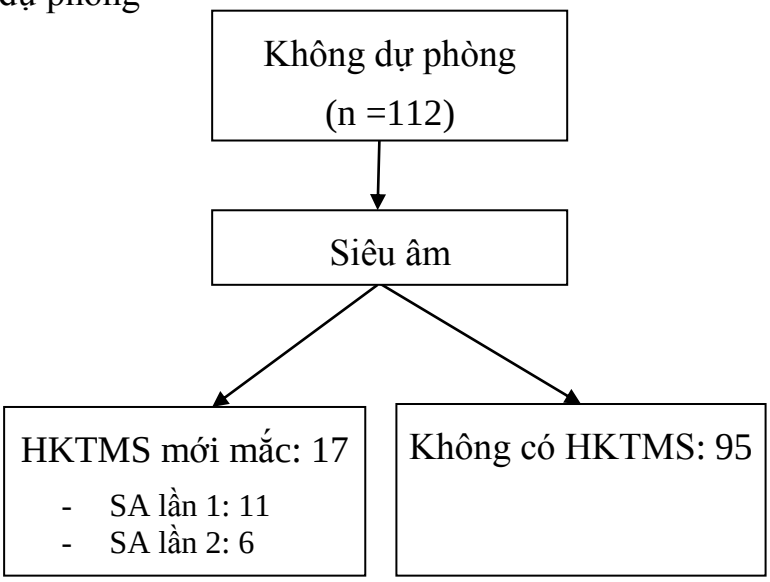
Bảng 3.9: Số bệnh nhân từng bệnh viện/từng giai đoạn

Bệnh viện	**Không dự phòng (Số bệnh nhân)**	**Dự phòng (Số bệnh nhân)**	**Tổng cộng (Số bệnh nhân)**
Thống Nhất	53	77	130
Đa khoa Sài Gòn	59	117	176
Tổng cộng	112	194	306

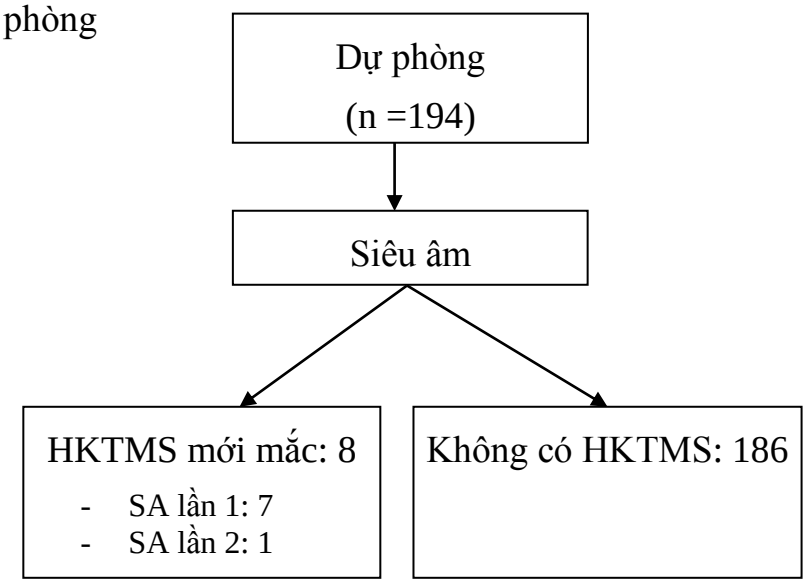
Như vậy, số bệnh nhân trong nhóm dự phòng là 194, số bệnh nhân trong nhóm không dự phòng là 112 chưa đủ theo tính toán là 149 bệnh nhân. Do chọn bệnh nhân theo lịch sử của từng bệnh viện, khi tổng số bệnh nhân ở nhóm không dự phòng được 112, bệnh viện chuyển sang điều trị dự phòng nên nhóm này chưa đủ 149 bệnh nhân theo tính toán.

Tóm tắt dàn ý nghiên cứu:

∗ Nhóm không dự phòng



∗ Nhóm dự phòng



Sơ đồ 3.4: Tóm tắt dàn ý nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân ở 2 nhóm đều được siêu âm tầm soát HKTMS như nhau. Các bệnh nhân siêu âm phát hiện có HKTMS, được chuyển sang phác đồ điều trị.

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu với các biến định tính

Bảng 3.10: Đặc điểm bệnh nhân với các biến định tính

Đặc điểm		Mẫu chung N(%)	Dự phòng		p
			Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
Giới tính	Nam	150 (49)	96 (49,5)	54 (48,2)	0,830
	Nữ	156 (51)	98 (50,5)	58 (51,8)	0,830
Tình trạng bệnh nhân	Nằm ICU	39 (12,8)	23 (11,9)	16 (14,3)	0,539
	Hôn mê	11 (3,6)	6 (3,1)	5 (4,5)	0,525
	Thở máy xâm lấn	10 (3,3)	7 (3,6)	3 (2,7)	0,659
	Bất động	306 (100)	194 (100)	112 (100)	
Bệnh nội khoa kèm theo	Tăng HA	114 (37,3)	77 (39,7)	37 (33,0)	0,246
	Đái tháo đường	130 (42,5)	81 (41,8)	49 (43,8)	0,733
	Suy thận	104 (34)	65 (33,5)	39 (34,8)	0,815
	Ung thư	11 (3,6)	6 (3,1)	5 (4,5)	0,525
	Béo phì	51 (16,7)	29 (15)	22 (20)	0,288
	Suy van TM mạn	75 (24,5)	49 (25,3)	26 (23,2)	0,539
	Thấp khớp	10 (3,3)	7 (3,6)	3 (2,7)	0,659
	Mang vớ áp lực	39 (12,8)	23 (11,9)	16 (14,3)	0,539

- Tỉ lệ các biến định tính ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Bất động chiếm tỉ lệ 100% do tiêu chuẩn chọn bệnh.
- Tỉ lệ Nam và Nữ trong nghiên cứu tương đương nhau, tương đồng với tỉ lệ bệnh nhân nam và nữ cao tuổi nằm viện.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các biến định tính của bệnh nhân giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$).
- Có 132 bệnh nhân suy hô hấp cấp, do đã được điều trị nội khoa hoặc thở máy không xâm lấn nên chỉ có 10 bệnh nhân thở máy xâm lấn (gần như phải nằm bất động hoàn toàn).
- Nằm ICU, hôn mê, thở máy xâm lấn, nằm bất động, tăng HA, đái tháo đường, suy thận, ung thư, béo phì, suy van tĩnh mạch mạn, thấp khớp là những yếu tố nguy cơ HKTMS.
- Giới tính không phải yếu tố nguy cơ HKTMS.
- Tăng HA, đái tháo đường, suy thận chiếm tỉ lệ cao.
- Các yếu tố ung thư, béo phì, thấp khớp, mang vớ áp lực chiếm tỉ lệ thấp.

3.1.2. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu với các biến định lượng

Bảng 3.11: Đặc điểm bệnh nhân với các biến định lượng

Đặc điểm (trung bình)	Mẫu chung	Dự phòng		p
		Có	Không	
Tuổi	79,1 ± 8,40	79,5 ± 0,61	78,5 ± 0,77	0,59
Chỉ số khối cơ thể (Kg/m^2)	22,2 ± 3,00	22,1 ± 0,22	22,4 ± 0,28	0,62
Thời gian nằm viện TB (ngày)	13,6 ± 6,80	13,8 ± 0,50	13,3 ± 0,63	0,50
Thời gian siêu âm lần 1 (ngày)	8,4 ± 2,00	8,4 ± 0,14	8,4 ± 0,21	0,80
Thời gian siêu âm lần 2 (ngày)	10,6 ± 2,00	10,7 ± 0,13	10,4 ± 0,18	0,68

- Tỉ lệ các biến định lượng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Mẫu nghiên cứu có tuổi trung bình cao.
- Đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình trong độ tuổi của nhóm bệnh nội khoa cao tuổi nằm viện thường gặp.
- BMI trung bình trong nghiên cứu phù hợp với BMI trung bình của bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện thường gặp ở Việt Nam.
- Thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu nằm trong khoảng thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện thường gặp.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình các biến định lượng của các bệnh nhân giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$).

3.1.3. Nhóm tuổi

Bảng 3.12: Nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Mẫu chung N (%)	Dự phòng		p
		Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
65 – 69	46 (15,0)	27 (13,9)	19 (17,0)	0,467
70 – 74	53 (17,3)	32 (16,4)	21 (18,8)	0,467
75 – 79	57 (18,6)	40 (20,6)	17 (15,2)	0,467
80 – 84	65 (21,2)	39 (20,1)	26 (23,2)	0,467
85 – 89	52 (17,0)	31 (16,0)	21 (18,7)	0,467
≥ 90	33 (10,9)	25 (13,0)	8 (7,1)	0,467

- Tỉ lệ các nhóm tuổi ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu phân bố khá đồng đều theo nhóm tuổi. Riêng nhóm "≥ 90 tuổi" chiếm tỉ lệ thấp hơn, phù hợp với nhóm tuổi của bệnh nhân cao tuổi nằm viện.
- Xét theo thang điểm PADUA, nhóm "≥ 70 tuổi" chiếm tỉ lệ cao.
- Xét theo thang điểm IMPROVE, nhóm "≥ 85 tuổi" chiếm tỉ lệ thấp.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$).

3.1.4. Các nhóm bệnh nội khoa cấp tính

Bảng 3.13: Tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính

Bệnh nội khoa	Mẫu chung n (%)	Dự phòng		p
		Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
Suy tim cấp/mạn độ III-IV	103 (33,7)	65 (33,5)	38 (33,9)	0,940
Suy hô hấp cấp	132 (43,1)	88 (45,4)	44 (39,3)	0,301
Nhồi máu não cấp	71 (23,2)	41 (21,1)	30 (26,8)	0,259
Tổng cộng	306 (100)	194 (100)	112 (100)	

- Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều có bệnh nội khoa do tiêu chuẩn chọn bệnh.
- Tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Tỉ lệ các nhóm bệnh suy tim cấp/mạn độ III-IV, suy hô hấp cấp, nhồi máu não cấp tương đồng với tỉ lệ này ở bệnh nội khoa cao tuổi nằm viện thường gặp.
- Nhóm suy tim cấp/mạn độ III-IV chiếm tỉ lệ cao nhất.
- Nhóm nhồi máu não cấp chiếm tỉ lệ thấp nhất.
- Nhóm suy hô hấp cấp chiếm tỉ lệ trung bình.
- Theo thang điểm PADUA, tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 1 điểm dự báo nguy cơ HKTMS (vì có bệnh nội khoa cấp tính).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ từng nhóm bệnh nội khoa giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$).

3.1.5. So sánh nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Bảng 3.14: So sánh các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Yếu tố nguy cơ	Mẫu chung	Dự phòng		p
	N (%)	Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
Bất động	306 (100)	194 (100)	112 (100)	
≥ 70 tuổi	260 (85)	167 (64,2)	93 (35,8)	0,473
Bệnh nội khoa cấp tính	306 (100)	194 (100)	112 (100)	
Ung thư	11 (3,6)	6 (3,1)	5 (4,5)	0,525
Thấp khớp	10 (3,3)	7 (3,6)	3 (2,7)	0,659
BMI ≥ 30	2 (0,65)	1 (0,5)	1 (0,9)	0,693

- Tỉ lệ các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Tất cả bệnh nhân ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng đều bất động và có bệnh nội khoa.
- Theo thang điểm PADUA: bất động có 3 điểm; bệnh nội khoa có 1 điểm.
- Như vậy, 100% bệnh nhân trong nghiên cứu này có nguy cơ cao HKTMS.
- Nhóm bệnh nhân "≥ 70 tuổi" chiếm tỉ lệ cao, góp phần tăng thêm điểm PADUA trong dân số nghiên cứu.

– Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ từng yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05).

Bảng 3.15: So sánh tổng điểm nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tổng điểm PADUA	**Mẫu chung N (%)**	**Dự phòng**		**p**
		Có n_1 (%)	**Không n_2 (%)**	
< 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
4 - ≤ 5	99 (32,4)	59 (30,4)	40 (35,7)	0,625
5 - ≤ 6	122 (39,8)	79 (40,7)	43 (38,4)	0,625
≥ 6	85 (27,8)	56 (28,9)	29 (25,9)	0,625
Tổng cộng	306 (100)	194 (100)	112 (100)	

– Tỉ lệ các tổng điểm PADUA ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.

– Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các tổng điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05).

– 100% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tổng điểm PADUA ≥ 4.

– Trên 60% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tổng điểm PADUA ≥ 5.

– Trên 25% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tổng điểm PADUA ≥ 6.

3.1.6. So sánh nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Bảng 3.16: So sánh các yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Yếu tố nguy cơ	Mẫu chung N (%)	Dự phòng		p
		Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
≥ 85 tuổi	85 (27,8)	56 (65,9)	29 (34,1)	0,576
65 – 84 tuổi	221 (72,2)	138 (62,4)	83 (37,6)	0,576
Nhập ICU	39 (12,8)	23 (59)	16 (41)	0,539
Bệnh nội khoa	306 (100)	194 (100)	112 (100)	
Thấp khớp	10 (3,3)	7 (3,6)	3 (2,7)	0,659
Ung thư đang diễn tiến	11 (3,6)	6 (3,1)	5 (4,5)	0,525
Nam giới	150 (49)	96 (64)	54 (36)	0,830
Suy thận	104 (34)	65 (62,5)	39 (37,5)	0,815

- Tỉ lệ yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Các yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE chiếm tỉ lệ thấp.
- Yếu tố "≥ 85 tuổi" chiếm tỉ lệ thấp nhưng là yếu tố có 3 điểm theo thang điểm IMPROVE.
- Yếu tố bệnh nội khoa chiếm tỉ lệ cao nhưng là yếu tố chỉ có 1 điểm theo thang điểm IMPROVE.

– Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ của từng yếu tố nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05).

Bảng 3.17: So sánh tổng điểm nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tổng điểm IMPROVE	**Mẫu chung N (%)**	**Dự phòng**		**p**
		Có n_1 (%)	**Không n_2 (%)**	
0 - ≤ 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
1 - ≤ 2	46 (15,0)	27 (13,9)	19 (17,0)	0,473
2 - ≤ 3	53 (17,4)	32 (16,5)	21 (18,8)	0,473
3 - ≤ 4	57 (18,6)	40 (20,6)	17 (15,2)	0,473
4 - ≤ 5	65 (21,2)	39 (20,1)	26 (23,2)	0,473
5 - ≤ 6	52 (17,0)	31 (16,0)	21 (18,7)	0,473
6 - < 7	33 (10,8)	25 (12,9)	8 (7,1)	0,473
≥ 7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tổng cộng	306 (100)	194 (100)	112 (100)	

– Tỉ lệ các tổng điểm IMPROVE ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.

– Mẫu nghiên cứu không có bệnh nhân với tổng điểm IMPROVE ≤ 1.

– Mẫu nghiên cứu không có bệnh nhân với tổng điểm IMPROVE ≥ 7.

– Như vậy, không có nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE trong mẫu nghiên cứu.

– Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05).

3.2. HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN

3.2.1. HKTMS mới mắc

3.2.1.1. Tỉ lệ HKTMS mới mắc

Bảng 3.18: Tỉ lệ HKTMS mới mắc theo nhóm dự phòng

Dự phòng	Số BN (N)	HKTMS n (%)	p	RR (95%)
Có	194	8 (4,1)	0,001	0,24 (0,09 - 0,62)
Không	112	17 (15,2)		
Tổng cộng	306	25 (19,3)		

– Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng.

– Sự khác biệt tỉ lệ HKTMS mới mắc giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng có ý nghĩa thống kê (p = 0,001).

– Tỉ số nguy cơ mắc HKTMS ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng (RR) nhỏ hơn 1; với khoảng tin cậy 95% không chứa giá trị 1.

– Dự phòng bằng Enoxaparin giảm nguy cơ mắc HKTMS so với nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2.1.2. Đặc điểm hình ảnh HKTMS trên siêu âm

Bảng 3.19: Đặc điểm hình ảnh HKTMS trên siêu âm

Đặc điểm	Dự phòng	Không
Hình ảnh huyết khối trên siêu âm 2D	8/8	17/17
Di động tự do	7/8	15/17
Mức độ phản âm thấp/trung bình	8/8	17/17
Tắc nghẽn hoàn toàn	0	0
Tắc nghẽn không hoàn toàn	8/8	17/17
Giãn to tĩnh mạch	0	0
Đè ép tĩnh mạch không xẹp hoàn toàn	0	0
Tuần hoàn bàng hệ	0	0

- Đại đa số các trường hợp HKTMS trong nghiên cứu có hình ảnh di động tự do.
- 100% hình ảnh HKTMS trong nghiên cứu có mức độ phản âm thấp/trung bình.
- Không có trường hợp HKTMS trong nghiên cứu gây tắc nghẽn hoàn toàn.
- Không có trường hợp HKTMS trong nghiên cứu gây giãn to tĩnh mạch.
- Không có trường hợp HKTMS trong nghiên cứu gây tuần hoàn bàng hệ.
- Hình ảnh siêu âm các trường hợp HKTMS trong nghiên cứu có đặc điểm của huyết khối cấp tính.

3.2.1.3. Tỉ lệ D-dimer dương tính

Bảng 3.20: D-dimer dương tính sau siêu âm lần 1

Đặc điểm		Mẫu chung N(%)	Dự phòng		p
			Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
D-dimer	**Dương tính**	65 (21,2)	39 (20,1)	26 (23,2)	0,522
	Âm tính	241 (78,8)	155 (79,9)	86 (76,8)	

- D-dimer dương tính ở những bệnh nhân không có huyết khối trong siêu âm lần 1 chiếm tỉ lệ khá cao ở cả nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Tỉ lệ D-dimer dương tính ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ D-dimer dương tính giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

3.2.1.4. Kết quả HKTMS mới mắc của 2 lần siêu âm

Bảng 3.21: Kết quả HKTMS mới mắc của 2 lần siêu âm

Siêu âm chẩn đoán		Dự phòng		P
		Có n_1(%)	Không n_2(%)	
HKTMS (+)	**Siêu âm lần 1**	7 (3,6)	11 (9,8)	0,026
	Siêu âm lần 2	1(0,5)	6 (5,4)	0,006

- Đa số HKTMS mới mắc được chẩn đoán trong siêu âm lần 1 ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Ở siêu âm lần 2, HKTMS mới mắc được chẩn đoán ở nhóm dự phòng thấp hơn nhiều so với nhóm không dự phòng.
- Sự khác biệt tỉ lệ HKTMS mới mắc trong siêu âm lần 1 và 2 giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng có ý nghĩa thống kê.

3.2.1.5. Vị trí HKTMS mới mắc

Bảng 3.22: Vị trí HKTMS mới mắc

Dự phòng	**Vị trí HKTMS mới mắc**			**Tổng cộng**
	Đùi	**Khoeo**	**Cẳng chân**	**N (%)**
	N_1 (%)	**N_2 (%)**	**N_3 (%)**	
Có	8 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (100)
Không	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	17 (100)

- HKTMS mới mắc phát hiện được chủ yếu tại vùng đùi ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Ở nhóm không dự phòng có ít trường hợp HKTMS mới mắc thuộc vùng khoeo, ở nhóm dự phòng không có trường hợp HKTMS mới mắc thuộc vùng khoeo.
- Không có trường hợp HKTMS mới mắc thuộc vùng cẳng chân ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

3.2.1.6. Đặc điểm của bệnh nhân có HKTMS

3.2.1.6.1. Đặc điểm của bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng

Bảng 3.23: Đặc điểm của 8 bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng

Trường hợp	**≥ 70 tuổi n_1(%)**	**ICU n_2(%)**	**Thở máy n_3(%)**	**Hôn mê n_4(%)**	**Ung thư n_5(%)**	**Béo phì n_6(%)**	**BMI ≥ 30 n_7(%)**	**STM n_8(%)**
1	+	+	+	+	−	−	−	+
2	+	+	−	+	−	+	−	+
3	+	+	+	+	−	−	−	+
4	+	−	−	−	−	−	+	+
5	+	−	−	−	+	−	−	+
6	+	+	−	−	+	−	−	−
7	+	+	−	+	−	−	−	+
8	+	+	−	+	−	+	−	−
Tổng cộng	8 (100)	6 (75)	2 (12,5)	5 (62,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	6 (25)

Ghi chú: *STM: suy van tĩnh mạch mạn; (+): có; (−): không.*

- Bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS.
- Có 8/8 là bệnh nhân thuộc nhóm " ≥ 70 tuổi".
- Có 6/8 là bệnh nhân thuộc nhóm nằm ICU và 2/8 còn lại là bệnh nhân có suy van tĩnh mạch mạn (trong 2/8 còn lại có 1/8 là bệnh nhân có BMI ≥ 30 và 1/8 là bệnh nhân bị ung thư).
- Có 6/8 là bệnh nhân suy van tĩnh mạch mạn.
- Có 5/8 là bệnh nhân hôn mê.

3.2.1.6.2. Đặc điểm của bệnh nhân có HKTMS ở nhóm không dự phòng

Bảng 3.24: Đặc điểm của 17 bệnh nhân có HKTMS ở nhóm không dự phòng

Trường hợp	Đặc điểm							
	≥ 70 tuổi n_1(%)	ICU n_2(%)	Thở máy n_3(%)	Hôn mê n_4(%)	Ung thư n_5(%)	Béo phì n_6(%)	BMI ≥ 30 n_7(%)	STM n_8(%)
1	+	+	−	+	−	−	−	+
2	+	+	−	−	−	−	−	−
3	+	+	+	−	−	−	−	+
4	−	−	−	−	−	−	−	+
5	+	−	−	−	−	+	−	+
6	−	+	−	−	−	−	−	−
7	+	+	−	+	−	−	−	+
8	+	+	−	+	−	−	−	−
9	−	−	−	−	+	−	−	−
10	+	+	−	−	−	−	−	−
11	+	+	−	−	−	−	−	−
12	−	−	−	−	+	−	−	−
13	+	−	−	−	−	+	−	+
14	+	−	+	+	−	−	−	+
15	+	+	−	−	−	−	−	−
16	+	+	−	−	−	−	−	+
17	−	+	−	−	−	+	−	+
Tổng cộng	12 (70,6)	11 (64,7)	2 (11,7)	4 (23,4)	2 (11,7)	3 (17,6)	0 (0)	9 (47,1)

Ghi chú: *STM: suy van tĩnh mạch; (+): có; (−): không.*

- Bệnh nhân có HKTMS ở nhóm không dự phòng có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS.
- Có 12/17 là bệnh nhân thuộc nhóm " ≥ 70 tuổi".
- Có 11/17 là bệnh nhân thuộc nhóm nằm ICU và trong 6/17 còn lại có 4/17 là bệnh nhân có suy van tĩnh mạch mạn.
- Có 9/17 là bệnh nhân suy van tĩnh mạch mạn.

3.2.1.7. Đặc điểm bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Bảng 3.25: Đặc điểm bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Dự phòng	**Đặc điểm**							
	≥ 70 tuổi n_1(%)	**ICU n_2(%)**	**Thở máy n_3(%)**	**Hôn mê n_4(%)**	**Ung thư n_5(%)**	**Béo phì n_6(%)**	**BMI ≥ 30 n_7(%)**	**STM n_8(%)**
Có (n_1 = 8)	8 (100)	6 (75)	2 (12,5)	5 (62,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	6 (25)
Không (n_2 = 17)	12 (70,6)	11 (64,7)	2 (11,7)	4 (23,4)	2 (11,7)	3 (17,6)	0 (0)	8 (47,1)

- Bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng: nhóm " ≥ 70 tuổi" và nhóm nằm ICU chiếm tỉ lệ rất cao.
- Bệnh nhân có HKTMS ở nhóm không dự phòng: nhóm " ≥ 70 tuổi" và nhóm nằm ICU chiếm tỉ lệ cao.
- Bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng và không dự phòng có nhiều yếu tố nguy cơ.

3.2.2. Tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS

3.2.2.1. Tỉ lệ tử vong

Bảng 3.26: Tỉ lệ tử vong và tỉ số nguy cơ tử vong

Dự phòng	Số bệnh nhân (N)	Tỉ lệ tử vong n (%)	RR (95%) P
Có	194	12 (6,2)	0,75 (0,28 - 2,10)
Không	112	9 (8,0)	= 0,537
Tổng cộng	306	21 (6,9)	

- Tử vong trong nghiên cứu chiếm tỉ lệ cao.
- Tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p = 0,537).
- Tỉ số nguy cơ tử vong ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng (RR) nhỏ hơn 1; khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1.
- Dự phòng giảm nguy cơ tử vong so với không dự phòng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2.2.2. Tỉ lệ HKTMS mới mắc trên bệnh nhân tử vong

Bảng 3.27: Tỉ lệ HKTMS mới mắc trên bệnh nhân tử vong

HKTMS	Mẫu chung N (%)	Tử vong		p
		Có n_1 (%)	Không n_2 (%)	
Có	21 (6,9)	4 (19)	21 (7,4)	0,059
Không	285 (93,1)	17 (81)	264 (92,6)	
Tổng cộng	306 (100)	21 (100)	285 (100)	

- Tỉ lệ HKTMS mới mắc trên nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm không tử vong tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Tỉ lệ HKTMS mới mắc trên nhóm bệnh nhân tử vong cao hơn nhóm không tử vong nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,059).
- Sự khác biệt tỉ lệ HKTMS mới mắc giữa nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm không tử vong không có ý nghĩa thống kê (p = 0,059).
- HKTMS mới mắc không phải là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong trong nghiên cứu.

3.2.2.3. Nguyên nhân và số trường hợp tử vong theo nhóm dự phòng

Bảng 3.28: Nguyên nhân và số trường hợp tử vong theo nhóm dự phòng

Dự phòng	**Số trường hợp tử vong**	**Ngày tử vong**	**Đột tử**	**Số trường hợp tử vong theo nguyên nhân**
Có (n_1 = 194)	12	(N 10 - 26)	0	- Suy tim: 4 - Nhồi máu não: 2 - Suy hô hấp: 6
Không (n_2 = 112)	9	(N12 - 29)	1	- Suy tim: 5 - Nhồi máu não: 1 - Suy hô hấp: 2 - Thuyên tắc phổi: 1

**** Ghi chú:*** *(N 10 - 26): ngày thứ 10 - 26; (N12 - 29): ngày thứ 12 - 29.*

- Tử vong có ở cả nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Các trường hợp tử vong được chẩn đoán nguyên nhân cụ thể.
- Không có trường hợp tử vong do TTP ở nhóm dự phòng.

- Có 1 trường hợp tử vong do TTP ở nhóm không dự phòng.
- Không có trường hợp tử vong do xuất huyết nặng.

3.2.2.4. Nguyên nhân và số trường hợp tử vong trên bệnh nhân có HKTMS mới mắc theo nhóm dự phòng

Bảng 3.29: Nguyên nhân và số trường hợp tử vong trên bệnh nhân có HKTMS mới mắc theo nhóm dự phòng

Dự phòng	Số trường hợp có HKTMS mới mắc tử vong	Đột tử	Nguyên nhân và số trường hợp tử vong có HKTMS
Có	1	0	- Suy tim: 1
Không	3	1 (N12)	- Suy hô hấp: 1 - Nhồi máu não: 1 - Thuyên tắc phổi: 1

Ghi chú: *N12: ngày thứ 12.*

- Không có trường hợp tử vong do xuất huyết nặng trên bệnh nhân có HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Nhóm dự phòng không có trường hợp tử vong do thuyên tắc phổi trên bệnh nhân có HKTMS mới mắc.
- Nhóm không dự phòng có 1 trường hợp tử vong do thuyên tắc phổi trên bệnh nhân có HKTMS mới mắc.
- Bệnh nhân ở nhóm không dự phòng dù đã được tầm soát và điều trị HKTMS nhưng vẫn có 1 trường hợp bị thuyên tắc phổi.
- Tầm soát và điều trị HKTMS chưa đủ để ngăn chặn hết các trường hợp thuyên tắc phổi do HKTMS.

3.3. TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN

3.3.1. Xuất huyết

3.3.1.1. Tỉ lệ xuất huyết trong nghiên cứu

Bảng 3.30: Tỉ lệ xuất huyết trong nghiên cứu

	Đặc điểm	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Xuất huyết	Nặng	0	0
	Không nặng	14	4,6

- Không có trường hợp xuất huyết nặng trong nghiên cứu.
- Xuất huyết không nặng chiếm tỉ lệ thấp.

3.3.1.2. Tỉ lệ xuất huyết không nặng

Bảng 3.31: Tỉ lệ xuất huyết không nặng

Đặc điểm		Số BN (N)	Tỉ lệ n (%)	p	RR (95 %)
XH không nặng	**Enoxaparin**	194	10 (5,2)	P = 0,523	1,47 (0,41 - 6,56)
	Không	112	4 (3,6)		
Tổng cộng		306	14 (4,6)		

- Tỉ lệ xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Xuất huyết không nặng chiếm tỉ lệ thấp ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

- Tỉ lệ xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng cao hơn nhóm không dự phòng.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất huyết không nặng giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p = 0,523).
- Tỉ số nguy cơ xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng (RR) lớn hơn 1, khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1.
- Dự phòng làm tăng nguy cơ xuất huyết không nặng so với không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.1.3. Đặc điểm xuất huyết không nặng

Bảng 3.32: Đặc điểm xuất huyết không nặng

Đặc điểm xuất huyết không nặng		**Dự phòng**	
		Có	**Không**
Vị trí XH	Bầm nơi tiêm (không phải tiêm Enoxaparin)	1	1
	Xuất huyết dưới da	9	3
Ngày bắt đầu có xuất huyết		5 - 18	7 - 13

- Bắt đầu xuất huyết không nặng sau 5 - 7 ngày dự phòng.
- Có 2 dạng xuất huyết không nặng: xuất huyết dưới da và bầm nơi tiêm (không phải tiêm Enoxaparin).
- Đa số các trường hợp xuất huyết không nặng là xuất huyết dưới da.
- Ít trường hợp xuất huyết không nặng là bầm nơi tiêm (không phải tiêm Enoxaparin).
- Ở nhóm dự phòng có trường hợp bắt đầu xuất huyết ngay cả sau khi ngừng điều trị dự phòng (ngày thứ 18).

3.3.2. Giảm tiểu cầu

3.3.2.1. Tỉ lệ giảm tiểu cầu

Bảng 3.33: Tỉ lệ giảm tiểu cầu

Đặc điểm		Số BN (N)	Tỉ lệ n (%)	p	RR (95 %)
Giảm TC	Enoxaparin	194	3 (1,6)	0,874	0,86 (0,09 - 10,49)
	Không	112	2 (1,8)		
Tổng cộng		306	5 (1,6)		

- Giảm tiểu cầu chiếm tỉ lệ thấp ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng trong nghiên cứu.
- Sự khác biệt tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng không có ý nghĩa thống kê (p = 0,874).
- Tỉ số nguy cơ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng (RR) nhỏ hơn 1; khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1.
- Dự phòng không làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu so với nhóm không dự phòng.

3.3.2.2. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có HKTMS

Bảng 3.34: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có HKTMS

Giảm tiểu cầu	**Mẫu chung**	**HKTMS**		**p**
	N (%)	**Có**	**Không**	
		n_1 (%)	**n_2 (%)**	
Có	5 (1,63)	0 (0)	5 (1,8)	0,501
Không	301 (98,37)	25 (100)	276 (98,2)	
Tổng cộng	306 (100)	25 (100)	281 (100)	

- Giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có HKTMS chiếm tỉ lệ thấp trong nghiên cứu.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân có HKTMS và không có HKTMS tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu nghiên cứu.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân có HKTMS thấp hơn nhóm không có HKTMS.
- Không có trường hợp giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân có HKTMS.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thông kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm bệnh nhân có HKTMS và nhóm không có HKTMS, với $p = 0,051$.
- Giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính dẫn đến sự hình thành HKTMS trong nghiên cứu.

3.3.2.3. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân tử vong

Bảng 3.35: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân tử vong

Giảm tiểu cầu	**Mẫu chung**	**Tử vong**		**p**
	N (%)	**Có**	**Không**	
		n_1 (%)	**n_2 (%)**	
Có	5 (1,63)	0 (0)	5 (1,8)	0,541
Không	301 (98,37)	21 (100)	280 (98,2)	
Tổng cộng	306 (100)	21 (6,9)	285 (93,1)	

- Giảm tiểu cầu chiếm tỉ lệ thấp ở cả nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm không tử vong.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân tử vong thấp hơn nhóm không tử vong.
- Không có trường hợp giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân tử vong.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm không tử vong (p = 0,541).
- Nhóm bệnh nhân tử vong không có trường hợp giảm tiểu cầu, trong khi đó nhóm bệnh nhân không tử vong có 5 trường hợp giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu gần như không liên quan đến tử vong.

3.3.2.4. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có xuất huyết không nặng

Bảng 3.36: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có xuất huyết không nặng

Giảm tiểu cầu	**Mẫu chung**	**Xuất huyết không nặng**		**p**
	N (%)	**Có**	**Không**	
		n_1 (%)	**n_2 (%)**	
Có	5 (1,63)	1 (7,1)	4 (1,4)	0,096
Không	301 (98,37)	13 (92,9)	288 (98,6)	
Tổng cộng	306 (100)	14 (100)	292 (100)	

- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân có xuất huyết (không nặng) và nhóm bệnh nhân không có xuất huyết (không nặng) tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân xuất huyết (không nặng) cao hơn nhóm không có xuất huyết (không nặng).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân có xuất huyết (không nặng) và nhóm bệnh nhân không có xuất huyết (không nặng) với p = 0,096.
- Giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính dẫn đến xuất huyết (không nặng) trong nghiên cứu.

3.3.2.5. Đánh giá nguy cơ bị HIT trên 3 trường hợp giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng.

Trường hợp 1: giảm tiểu cầu 30 - 50%, từ ngày thứ 5-10, nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu có thể rõ ràng.

Trường hợp 2 và 3: giảm tiểu cầu dưới 30%, từ ngày thứ 5-10, nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu có thể rõ ràng.

Bảng 3.37: Đánh giá nguy cơ bị HIT trên 3 trường hợp giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng [5]

Điểm	**2**	**1**	**0**
Giảm tiểu cầu		(1*)	(2*); (3*)
Thời điểm giảm tiểu cầu	(1*); (2*); (3*)		
Huyết khối hoặc biến chứng khác			
Nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu không rõ ràng		(1*); (2*); (3*)	
Nguy cơ	Cao: 0	Trung bình: (1*)	Thấp: (2*) và (3*)

Ghi chú: *(1*): trường hợp 1; (2*): trường hợp 2; (3*): trường hợp 3.*

- Không có trường hợp nguy cơ bị HIT cao.
- 01 trường hợp nguy cơ bị HIT trung bình.
- 02 trường hợp nguy cơ bị HIT thấp.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Không có sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng có ý nghĩa thống kê.

- Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.
- Không có trường hợp xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. NHÓM DỰ PHÒNG VÀ NHÓM KHÔNG DỰ PHÒNG

Nghiên cứu này được thực hiện trong thời điểm phần lớn các bệnh viện tại Việt Nam chưa triển khai điều trị dự phòng HKTMS. Việc triển khai dự phòng cũng không thể thực hiện đồng loạt và nhanh chóng. Do đó, trong thời điểm này tôi vẫn có thể chọn được nhóm không dự phòng (nhóm bệnh nhân chưa được triển khai điều trị dự phòng) và nhóm dự phòng (nhóm bệnh nhân bắt đầu triển khai điều trị dự phòng). Do chọn bệnh theo lịch sử của từng bệnh viện, khi tổng số bệnh nhân ở nhóm không dự phòng được 112, bệnh viện chuyển sang điều trị dự phòng nên nhóm không dự phòng chưa có đủ 149 bệnh nhân theo tính toán. Đây là một hạn chế của nghiên cứu.

4.2. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

4.2.1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu với các biến định tính

Tỉ lệ các biến định tính ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các biến định tính của bệnh nhân giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$).

Tỉ lệ Nam và Nữ trong nghiên cứu tương đương nhau, tương đồng với tỉ lệ bệnh nhân nam và nữ cao tuổi nằm viện. Giới tính không phải yếu tố như nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA nhưng nam giới là yếu tố có 1 điểm dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE**.** Kết quả nghiên cứu có 51% bệnh nhân là nữ. Tỉ lệ giới tính trong nghiên cứu này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước và ở phương Tây, vì cách chọn mẫu của nghiên cứu này giống với các nghiên cứu khác. Tỉ lệ nữ của các nghiên cứu

trong nước như: tác giả Đỗ Hoàng Giao (2009): 54,9% [2]; tác giả Phạm Anh Tuấn (2012): 55% [11]. Tỉ lệ nữ của các nghiên cứu ở các nước phương Tây: tác giả Lazoroviz (2004): 51,9% [64]; tác giả Cohen AT (2006): 57,6% [31].

Bảng 4.38: Tuổi trung bình và tỉ lệ nữ ở các nghiên cứu HKTMS tại Việt Nam.

	Tạ Thị Phước Hòa (2004) [4]	**Đặng Vạn Phước (2010) [9]**	**Đỗ Hoàng Giao (2009) [2]**	**Phạm Anh Tuấn (2010) [11]**	**Nghiên cứu này (2015)**
Tuổi*	75,6 tuổi	69,4 tuổi	65 tuổi	76 tuổi	79,1 tuổi
Nữ**	47,6%	46,1%	54,9%	55%	51%

- ***Ghi chú:*** *Tuổi*: tuổi trung bình; Nữ**: tỉ lệ nữ.*

Bảng 4.39: Tuổi trung bình và tỉ lệ nữ trong các nghiên cứu HKTMS ở phương Tây.

	Samama M (1999) [83]	**Lazoroviz (2004) [64]**	**Cohen AT (2006) [31]**	**Nghiên cứu này (2015)**
Tuổi*	73,5 tuổi	68,5 tuổi	74,7 tuổi	79,1 tuổi
Nữ**	50%	51,9%	57,6%	51%

Ghi chú: *Tuổi*: tuổi trung bình; Nữ**: tỉ lệ nữ.*

Tỉ lệ suy van tĩnh mạch mạn ở mẫu nghiên cứu là 24,5%, nằm trong giới hạn thấp so với các nghiên cứu ở phương Tây. Điều này phù hợp với tỉ lệ béo phì trong nghiên cứu thấp hơn so với các nghiên cứu ở phương Tây. Tỉ lệ

này trong nghiên cứu của các tác giả ở phương Tây như: Samama M là 26,7% [83]; Lazoroviz là 28,9% [64].

Có 132 bệnh nhân suy hô hấp cấp, do đã được điều trị nội khoa hoặc thở máy không xâm lấn nên chỉ có 10 bệnh nhân cần phải thở máy xâm lấn (những bệnh nhân này gần như phải nằm bất động hoàn toàn).

Bất động chiếm tỉ lệ 100%, do tiêu chuẩn chọn bệnh. Các yếu tố khác như ung thư, béo phì, thấp khớp, mang vớ áp lực chiếm tỉ lệ thấp.

4.2.2. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu với các biến định lượng

Tỉ lệ các biến định lượng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình các biến định lượng giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$).

Mẫu nghiên cứu có tuổi trung bình cao và trong độ tuổi của những bệnh nội khoa cao tuổi nằm viện thường gặp. Mẫu nghiên cứu là những bệnh nhân cao tuổi vì họ là đối tượng dễ có nguy cơ xuất huyết khi điều trị dự phòng bằng thuốc và là đối tượng dễ có nguy cơ HKTMS. Nghiên cứu có mẫu là những bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện (loại bỏ những bệnh nhân dưới 65 tuổi) vì vậy tuổi trung bình trong nghiên cứu (79,1 tuổi) cao hơn tuổi trung bình của các nghiên cứu khác trong nước và ở phương Tây. Tuổi trung bình của các nghiên cứu trong nước như: tác giả Tạ Thị Phước Hòa (2004): 75,6 tuổi [4]; tác giả Đặng Vạn Phước (2010): 69,4 tuổi [9]; tác giả Đỗ Hoàng Giao (2010): 75 tuổi [2]; tác giả Phạm Anh Tuấn (2010): 76 tuổi [11]; tác giả Nguyễn Văn Diệu (2015): 71,2 [1]. Tuổi trung bình của các nghiên cứu ở phương Tây như: tác giả Sammama M (1999): 73,5 tuổi [83]; tác giả Lazoroviz (2004): 68,5 tuổi [64]; tác giả Cohen AT (2006): 74,7 tuổi [31]. Nhìn chung, các nghiên cứu khác dù không chọn lọc mẫu là những bệnh nhân

cao tuổi nhưng tuổi trung bình vẫn cao hơn 65. Điều này cho thấy bệnh nhân nhập viện có nguy cơ HKTMS vẫn tập trung ở người cao tuổi, phù hợp với yếu tố nguy cơ HKTMS kinh điển có yếu tố cao tuổi.

Trong nghiên cứu, chỉ số khối cơ thể trung bình của mẫu là 22,2 kg/m^2, phù hợp với chỉ số khối cơ thể trung bình của bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện thường gặp ở Việt Nam. Nếu phân loại dinh dưỡng theo Tổ chức Y tế Thế Giới dành cho người Châu Á [101], nghiên cứu này có 16,7% bệnh nhân béo phì. Do mẫu nghiên cứu là những bệnh nhân người Việt Nam cao tuổi nên tỉ lệ béo phì ở mẫu nghiên cứu này thấp hơn so với các nghiên cứu trong nước và các nước phương Tây. Trong nước, tỉ lệ béo phì ở nghiên cứu của tác giả Phạm Anh Tuấn (2010): 22,4% [11], tỉ lệ béo phì trên những bệnh nhân có HKTMS ở nghiên cứu của tác giả Tạ Thị Phước Hòa: 30,2% [4]. Nghiên cứu của tác giả Tạ Thị Phước Hòa có tỉ lệ béo phì cao nhất, vì được ghi nhận ở những bệnh nhân đã có HKTMS. Điều này phù hợp với yếu tố nguy cơ HKTMS kinh điển có yếu tố béo phì. Một nghiên cứu ở phương Tây của tác giả Abdollahi M, cho thấy béo phì là một yếu tố nguy cơ HKTMS độc lập [13]. Ở các nước phương Tây, tỉ lệ béo phì ở nghiên cứu của các tác giả như: tác giả Samama M (1999): 19,6% [83]; tác giả Lazoroviz (2004): 30,6% [64].

4.2.3. Nhóm tuổi

Nhóm tuổi được phân dựa theo tuổi nguy cơ của thang điểm PADUA và thang điểm IMPROVE. Theo thang điểm PADUA, "≥ 70 tuổi" là yếu tố có 1 điểm dự báo nguy cơ HKTMS. Ở nhóm dự phòng, yếu tố "≥ 70 tuổi" chiếm tỉ lệ 13,9%, tỉ lệ này ở nhóm không dự phòng là 17%. Theo thang điểm IMPROVE, yếu tố "≥ 85 tuổi" và "40 - 84 tuổi" là những yếu tố có 3,5 điểm và 1,5 điểm dự báo nguy cơ xuất huyết. Ở nhóm dự phòng, yếu tố "≥ 85 tuổi"

chiếm tỉ lệ 28,9%, tỉ lệ này ở nhóm không dự phòng là 25,9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các nhóm tuổi giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05). Khi phân tích nhóm tuổi, số bệnh nhân được phân bố khá đồng đều ở các nhóm tuổi trong nghiên cứu. Riêng nhóm "≥ 90 tuổi" chiếm tỉ lệ thấp hơn, phù hợp với nhóm tuổi cao nhất của bệnh nhân cao tuổi nằm viện. Xét theo thang điểm PADUA, nhóm "≥ 70 tuổi" chiếm tỉ lệ cao và xét theo thang điểm IMPROVE, nhóm "≥ 85 tuổi" chiếm tỉ lệ thấp, góp phần làm tăng nguy cơ HKTMS và ít nguy cơ xuất huyết.

4.2.4. Bệnh nội khoa cấp tính

Tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính trong nghiên cứu như nhóm suy tim cấp/suy tim mạn III-IV, suy hô hấp cấp và nhồi máu não cấp là 33,7%, 43,1% và 23,2%. Do chọn mẫu ngẫu nhiên là tất cả những bệnh nhân có bệnh nội khoa nằm viện, tương đồng với cách chọn mẫu của các tác giả ở phương Tây nên tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa trong nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu ở phương Tây. Theo thang điểm PADUA, bệnh nội khoa là yếu tố có 1 điểm dự báo nguy cơ HKTMS.

Bảng 4.40: Tỉ lệ nhóm bệnh nội khoa cấp tính ở các nghiên cứu

Bệnh nội khoa cấp tính	**Samama M (1999) [83] (N = 579)**	**Lazoroviz (2004) [64] (N = 2991)**	**Cohen AT (2006) [31] (N = 644)**	**Nghiên cứu này (2015) (N = 306)**
Suy tim cấp/mạn III-IV	33,6%	51,6%	25%	33,7%
Suy hô hấp cấp	53,7%	30,5%	19,5%	43,1%
Nhồi máu não cấp	52,5%	41,5%	25,2%	23,2%

Tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Do chọn mẫu ngẫu nhiên nên tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính ở nhóm dự phòng tương đồng với nhóm không dự phòng. Tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính như suy tim cấp/suy tim mạn III-IV, suy hô hấp cấp, nhồi máu não cấp ở nhóm dự phòng là: 33,5%; 45,4%; 21,1% và nhóm không dự phòng là: 33,9%; 39,3%; 26,8%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các nhóm bệnh nội khoa cấp tính giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng với $p > 0,05$.

4.2.5. So sánh nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

4.2.5.1. So sánh các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tỉ lệ các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ của các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng với $p > 0,05$. Theo thang điểm PADUA, 100% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có nguy cơ HKTMS và nhóm bệnh nhân "≥ 70 tuổi" chiếm tỉ lệ cao, góp phần tăng thêm điểm PADUA trong dân số nghiên cứu.

4.2.5.2. So sánh tổng điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tỉ lệ các tổng điểm PADUA ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các tổng điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). Mẫu nghiên cứu có nhiều nguy cơ HKTMS: 100% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tổng điểm PADUA ≥ 4, trên 60% bệnh nhân

tham gia nghiên cứu có tổng điểm PADUA ≥ 5, trên 25% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tổng điểm PADUA ≥ 6.

4.2.6. So sánh nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

4.2.6.1. So sánh các yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tỉ lệ yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ của từng yếu tố nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). Các yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE chiếm tỉ lệ thấp. Yếu tố "≥ 85 tuổi" chiếm tỉ lệ thấp nhưng là yếu tố có 3 điểm theo thang điểm IMPROVE, yếu tố bệnh nội khoa chiếm tỉ lệ cao nhưng là yếu tố chỉ có 1 điểm theo thang điểm IMPROVE. Yếu tố tuổi góp phần làm hạ thấp tổng điểm IMPROVE trong dân số nghiên cứu.

4.2.6.2. So sánh tổng điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tỉ lệ các tổng điểm IMPROVE ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). Mẫu nghiên cứu không có bệnh nhân với tổng điểm IMPROVE ≤ 1 và không có bệnh nhân với tổng điểm IMPROVE ≥ 7. Như vậy, mẫu nghiên cứu không có nguy cơ xuất huyết.

Tóm lại, mẫu nghiên cứu này có tuổi trung bình cao hơn và tỉ lệ béo phì thấp hơn so với các nghiên cứu trong nước và các nghiên cứu ở phương

Tây, các đặc điểm khác tương đồng so với các nghiên cứu trong nước và các nghiên cứu ở phương Tây. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm mẫu nghiên cứu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

4.3. HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN

4.3.1. HKTMS mới mắc

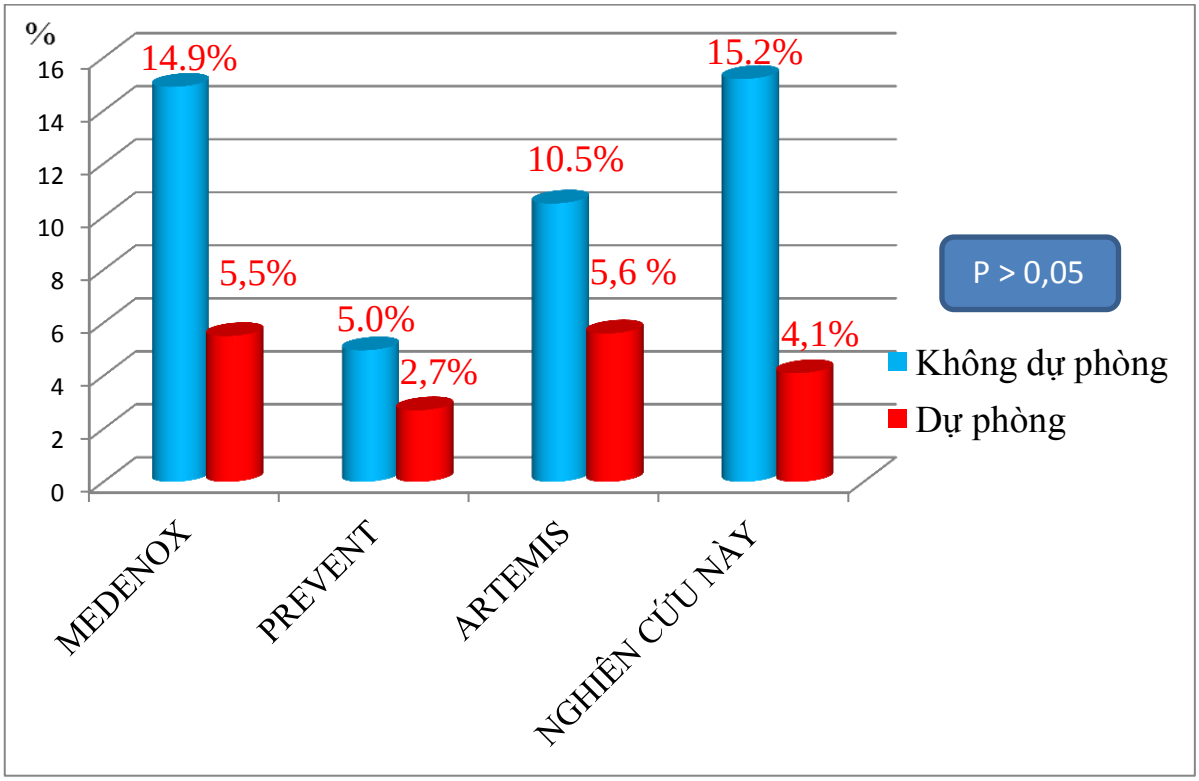
4.3.1.1. Tỉ lệ HKTMS mới mắc

Kết quả của nghiên cứu cho thấy tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng là 4,1% và ở nhóm không dự phòng là 15,2%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,001). Mặc dù số bệnh nhân ở nhóm không dự phòng chưa đủ 149 theo tính toán (do điều kiện lịch sử của bệnh viện) nhưng kết quả nghiên cứu đã sớm cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ HKTMS mới mắc giữa 2 nhóm, cho thấy dự phòng làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc so với không dự phòng. Kết quả của nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu dự phòng trên đối tượng bệnh nhân nội khoa ở phương Tây, dự phòng làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc so với không dự phòng. Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng trong nghiên cứu này (chiếm 15,2%) cao hơn so với nghiên cứu ARTEMIS trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi ở phương Tây (chiếm 10,5%).

– Dự phòng bằng Enoxaparin làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc có ý nghĩa thống kê. Như vậy, việc dự phòng bằng Enoxparin có mang lại lợi ích cho bệnh nhân cao tuổi tại Việt Nam.

– Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu ARTEMIS trên đối tượng bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện ở phương Tây, vì nghiên cứu ARTEMIS đã được thực hiện cách đây nhiều năm.

– Nếu không điều trị dự phòng ở bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện ở Việt Nam, sẽ có tỉ lệ HKTMS mới mắc không thua kém so với phương Tây. Kết quả này góp phần phủ định ý kiến cho rằng tỉ lệ HKTMS ở người Việt Nam thấp nên không cần phải điều trị dự phòng bằng thuốc.



Biểu đồ 4.1: Tỉ lệ HKTMS mới mắc trong các nghiên cứu dự phòng

Riêng nghiên cứu của tác giả Fraisse (2000) có tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng là 28,2% [41], cao hơn nhiều so với nghiên cứu này và các nghiên cứu khác ở phương Tây. Điều này có thể được giải thích với hai lý do: thứ nhất là trong nghiên cứu của tác giả Fraisse, HKTMS mới mắc được tầm soát ở ngày thứ 21 dài ngày hơn so với nghiên cứu này và các nghiên cứu khác ở phương Tây (ngày thứ 6 - 14). Thứ hai là trong nghiên cứu của tác giả Fraisse, HKTMS mới mắc được chẩn đoán bằng phương pháp chụp tĩnh mạch cản quang, có độ nhạy cao hơn so với nghiên cứu này, sử dụng phương pháp siêu âm Doppler. Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đều cho

thấy tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4.41: So sánh tỉ lệ HKTMS mới mắc của tác giả Fraise và các nghiên cứu dự phòng khác

Tác giả, (Năm)	Số BN	Dự phòng	PP chẩn đoán (ngày SA)	HKTMS n (%)	p	RR (95%)
Nghiên cứu này	194	Enoxaparin	Siêu âm	8 (4,1)	0,001	0,24 (0,09 - 0,62)
	112	Không	(6 - 14 ngày)	17 (15,2)		
Samama M, (1999) [83]	291	Enoxaparin	Chụp TM, SA	16 (5,5)	0,001	0,37(0,22 - 0,63)
	288	Không	(6 - 14 ngày)	43 (13,9)		
Fraisse (2000) [41]	84	Nadroparin	Chụp TM	13 (15,5)	0,045	0,57 (0,30 - 1,05)
	85	Không	(21 ngày)	24 (28,2)		
Lazoroviz, (2004) [64]	1518	Deltaparin	Siêu âm	42 (2,8)	0,002	0,55 (0,38 - 0,80)
	1473	Không	(14 ngày)	73 (5,0)		
Cohen AT (2006) [31]	321	Fondaparinux	Chụp TM	18 (5,6)	0,029	0,46 (0,37 - 0,69)
	323	Không	(6 - 14 ngày)	34 (10,5)		

Tỉ số nguy cơ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng trong nghiên cứu là 0,24 (RR = 0,24) nhỏ hơn 1, và khoảng tin cậy 95% là (0,09 - 0,62) không chứa giá trị 1. Nghĩa là, nguy cơ mắc HKTMS ở nhóm dự phòng bằng 24% so với nhóm không dự phòng, hay dự phòng bằng Enoxaparin đã làm giảm 76% nguy cơ mắc HKTMS. Tỉ lệ này cao hơn tỉ lệ giảm nguy cơ mắc HKTMS ở nhóm dự phòng trong các nghiên cứu ở phương Tây: giảm 63% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Enoxaparin trong

nghiên cứu của tác giả Samama M (RR = 0,37) [83], giảm 43% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Nadroparin trong nghiên cứu của tác giả Fraisse (RR = 0,57) [41], giảm 45% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Deltaparin trong nghiên cứu của tác giả Lazoroviz (RR = 0,55) [64], và giảm 54% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Fondaparinux trong nghiên cứu của tác giả Cohen AT (RR = 0,46) [31]. Điều này có lẽ do mẫu nghiên cứu này là những bệnh nhân cao tuổi, có nguy cơ HKTMS cao hơn nên khi dự phòng sẽ giảm nguy cơ mắc HKTMS nhiều hơn các nghiên cứu ở phương Tây.

− Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân cao tuổi nằm viện có nguy cơ HKTMS được hưởng lợi từ việc điều trị dự phòng bằng Enoxaparin và kết quả nghiên cứu sẽ là dữ liệu cho việc dự phòng trên đối tượng bệnh nhân là người Việt Nam cao tuổi. Cơ sở lý luận trong nghiên cứu là Enoxaparin ức chế hoạt động của các yếu tố Xa bằng cách gắn vào Antithrombin và gây ra sự thay đổi về hình dạng Antithrombin, sẽ ngăn ngừa hình thành huyết khối. Do đó, nghiên cứu có 194 bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ ở nhóm dự phòng và Enoxaparin đã làm tốt vai trò phòng ngừa HKTMS ở những bệnh nhân này.

− Bằng phương pháp siêu âm tĩnh mạch chi dưới, khả năng phát hiện huyết khối ở đoạn xa không cao lắm. Tuy nhiên, với kỹ thuật siêu âm nhiều lần vào những khoảng thời gian khác nhau kết hợp với khám lâm sàng, xét nghiệm D-dimer nên khả năng bỏ sót huyết khối rất thấp. Trong nghiên cứu này, tất cả các trường hợp siêu âm tầm soát huyết khối được ghi hình lại để kiểm chứng. Những trường hợp siêu âm không phát hiện huyết khối, được lấy máu làm xét nghiệm D-dimer để góp phần loại trừ HKTMS khách quan hơn. Những trường hợp siêu âm không phát hiện huyết khối và kết quả xét nghiệm

D-dimer dương tính, sẽ được siêu âm kiểm tra lần 2 sau đó hai ngày, để kiểm tra một lần nữa sự hiện diện của HKTMS (nếu có).

− Dự phòng làm giảm đáng kể tỉ lệ HKTMS mới mắc so với không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,001). Điều này hỗ trợ cho giả thuyết, dự phòng bằng thuốc làm giảm nguy cơ mắc HKTMS. Lợi ích của Enoxaparin trong dự phòng HKTMS ít ra cũng to lớn bằng các thuốc kháng đông dự phòng khác như Nadroparin trong nghiên cứu của tác giả Fraisse; Deltaparin trong nghiên cứu của tác giả Lazoroviz hay Fondaparinux trong nghiên cứu của tác giả Cohen AT. Sự đáp ứng với điều trị dự phòng bằng Enoxaparin và sự tách biệt trong kết quả về tỉ lệ HKTMS mới mắc giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng, chứng tỏ rằng điều trị dự phòng dài ngày hơn thậm chí còn có thể mang lại kết quả tốt hơn và Enoxaparin cũng được dung nạp tốt, đây cũng là mặt hạn chế trong nghiên cứu. Do thời gian nghiên cứu ngắn và số bệnh nhân cao tuổi cần nằm viện, dự phòng trên 14 ngày không đủ lớn để có thể khảo sát hiệu quả của Enoxaparin khi dự phòng dài ngày hơn, ví dụ như 20 ngày, 30 ngày.

− Lợi ích của Enoxaparin cũng được nhận thấy trên một số bệnh nhân đã dùng phương pháp điều trị cơ học theo chỉ định của bác sĩ điều trị (mang vớ áp lực trong điều trị suy van tĩnh mạch mạn, vận động thụ động), chứng tỏ rằng Enoxaparin ức chế hoạt động của yếu tố Xa là một tiếp cận cộng thêm để phòng ngừa HKTMS. Lợi ích của việc dự phòng ở 2 nhóm không bị ảnh hưởng bởi các phương pháp điều trị cơ học vì bệnh nhân ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng được mang vớ áp lực, tập vận động thụ động và được khuyến khích vận động sớm giống nhau.

− Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng trong nghiên cứu là một dữ liệu góp phần làm cơ sở chứng minh tỉ lệ HKTMS mới mắc ở Việt

Nam cao tương đồng như ở các nước phương Tây. Điều mà trước đây chưa được quan tâm đầy đủ ở Việt nam, do đó việc dự phòng HKTMS đã bị bỏ qua. Tỉ lệ HKTMS mới mắc (15,2%) ở nhóm không dự phòng trong nghiên cứu tương phản với kết luận của nhiều tác giả trước đây, cho rằng HKTMS ở Châu Á hiếm gặp so với phương Tây. Theo tôi, nguyên nhân là do kỹ năng siêu âm mạch máu ở các nước Châu Á trước đây chưa thành thạo như hiện nay và một lý do khác là vì HKTMS ở Châu Á trước đây chưa được quan tâm nhiều.

− Như vậy tại sao việc tầm soát và điều trị dự phòng HKTMS bằng thuốc trên đối tượng bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ tại Việt Nam trước đây chưa được các bác sĩ quan tâm đầy đủ. Có phải chăng vì cơ sở dữ liệu về tỉ lệ HKTMS mới mắc còn hạn chế, phương tiện chẩn đoán HKTMS còn khó khăn. Hiện nay, siêu âm chẩn đoán HKTMS được ứng dụng rộng rãi, đặc biệt là siêu âm Doppler màu. Chúng ta có thể tiến hành việc siêu âm chẩn đoán HKTMS ở bất kỳ tuyến cơ sở nào và công việc chuẩn bị cũng không mất nhiều thời gian. Những tiến bộ gần đây về kỹ thuật không xâm lấn để chẩn đoán HKTMS và sự tiến bộ về tính an toàn của phức hợp Heparin, cùng với các thuốc kháng đông đường uống mới đã thúc đẩy việc tầm soát HKTMS và các nghiên cứu về HKTMS. Tuy nhiên, việc siêu âm mạch máu đòi hỏi kỹ thuật cao, phải có bác sĩ chuyên khoa siêu âm mạch máu. Hiện nay, số lượng bác sĩ chuyên khoa siêu âm mạch máu còn khiêm tốn. Có lẽ đây là lý do tại sao các nghiên cứu trước đây ít được thực hiện và có tỉ lệ HKTMS thấp.

4.3.1.2. Đặc điểm hình ảnh HKTMS trên siêu âm

Xét đặc điểm hình ảnh HKTMS trên siêu âm, 25 trường hợp HKTMS trong nghiên cứu mang đặc điểm của huyết khối cấp tính như là di động tự do,

mức độ phản âm trung bình/thấp, không có tắc nghẽn tĩnh mạch, không có giãn tĩnh mạch, không có tuần hoàn bàng hệ... Điều này phù hợp với thiết kế nghiên cứu, những bệnh nhân trong nghiên cứu đã được siêu âm tĩnh mạch chi dưới (siêu âm lần 0) ở ngày thứ 1 hoặc thứ 2 để loại trừ HKTMS hiện mắc. Những trường hợp có huyết khối được đưa vào phân tích trong nghiên cứu là HKTMS mới hình thành trong thời gian nằm viện (HKTMS mới mắc).

4.3.1.3. D-dimer dương tính ở những bệnh nhân không có huyết khối trong siêu âm lần 1

D-dimer dương tính ở những bệnh nhân không có huyết khối trong siêu âm lần 1 chiếm tỉ lệ khá cao ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng, phù hợp với mẫu nghiên cứu là những bệnh nhân cao tuổi. Một số bệnh nhân có D-dimer dương tính nhưng không có huyết khối trong siêu âm lần 1, do huyết khối còn nhỏ chưa phát hiện được bằng siêu âm hoặc một số khác có D-dimer dương tính do những bệnh lý nội khoa. Tuy nhiên, những trường hợp D-dimer dương tính này chia đều ở 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ D-dimer dương tính giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

4.3.1.4. Kết quả HKTMS của siêu âm lần 2

Siêu âm lần 2 được thực hiện sau lần 1 hai ngày ở những bệnh nhân chưa phát hiện có HKTMS (trong siêu âm lần1) và có kết quả D-dimer dương tính. HKTMS được phát hiện trong siêu âm lần 2 là những trường hợp huyết khối vừa mới được hình thành hoặc huyết khối nhỏ vừa mới di chuyển lên từ cẳng chân và lớn dần. Tỉ lệ HKTMS được phát hiện trong siêu âm lần 2 ở nhóm dự phòng (0,5%) thấp hơn nhóm không dự phòng (5,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,006. Điều này được giải thích là do Enoxaparin có tác dụng ngăn chặn sự hình thành huyết khối mới và ngăn chặn sự tiến triển của huyết khối nhỏ đang có (chưa có thể phát hiện ở siêu âm lần 1).

4.3.1.5. Vị trí HKTMS mới mắc

Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở đùi trong nhóm dự phòng là 100% và nhóm không dự phòng là 88,2%. Nhìn chung, HKTMS mới mắc ở đùi chiếm tỉ lệ cao, khoảng 90 - 100%. Điều này phù hợp, vì HKTMS trong nghiên cứu này được chẩn đoán bằng phương pháp siêu âm. Siêu âm là phương pháp chẩn đoán hình ảnh lý tưởng để đánh giá huyết khối tĩnh mạch đùi chung và tĩnh mạch khoeo, có giá trị tiên đoán dương tính là 98% [5]. Theo y văn, 50% HKTMS ở đoạn gần (đùi, khoeo) nếu không được điều trị sẽ có nguy cơ TTP [78]. Kết quả nghiên cứu cho thấy HKTMS ở đoạn gần chiếm tỉ lệ khá cao và điều này góp phần ủng hộ quan điểm dự phòng HKTMS.

4.3.1.6. Đặc điểm những bệnh nhân có HKTMS ở nhóm dự phòng

Ở nhóm dự phòng, dù đã được sử dụng Enoxaparin nhưng vẫn có 8 trường hợp HKTMS mới mắc. Kết quả khảo sát cho thấy, 8 trường hợp này có những đặc điểm riêng như sau: cả 8 trường hợp đều có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS cùng lúc, 8/8 trường hợp thuộc nhóm "≥ 70 tuổi"; hơn nữa, trong 8 trường hợp đó có 6/8 trường hợp nằm ICU, 2/8 trường hợp còn lại suy van tĩnh mạch mạn (trong đó 1/8 trường hợp có thêm BMI ≥ 30, 1/8 trường hợp có thêm bệnh ung thư). Như vậy, 8 trường hợp HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng có nguy cơ cao HKTMS. Điều này giải thích vì sao trong 194 bệnh nhân đã được dự phòng vẫn có 8 trường hợp HKTMS mới mắc. Như vậy trên thực tế lâm sàng, những bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS, bên cạnh việc dự phòng bằng thuốc cần phối hợp thêm các biện pháp dự phòng không dùng thuốc và siêu âm tầm soát để phát hiện sớm HKTMS (nếu có). Tương tự nhóm dự phòng, các trường hợp HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng có các yếu tố "≥ 70 tuổi", nằm ICU, suy

van tĩnh mạch mạn chiếm tỉ lệ cao. Đây là những yếu tố liên quan nhiều đến sự hình thành HKTMS ở bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện.

4.3.2. Tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS

4.3.2.1. Tỉ lệ tử vong

Tử vong là điều khó tránh khỏi trong thời gian nằm viện của 306 bệnh nhân nội khoa cấp tính, cao tuổi. Tính đến ngày xuất viện, mẫu nghiên cứu có 12 trường hợp tử vong ở nhóm dự phòng (chiếm 6,2%); có 9 trường hợp tử vong ở nhóm không dự phòng (chiếm 8%), trong đó có 1 trường hợp đột tử ở ngày thứ 12 do TTP. Tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,837). Kết quả nghiên cứu có 17 trường hợp HKTMS ở nhóm không dự phòng, theo y văn sẽ có khoảng 8 - 9 trường hợp dẫn đến TTP (50%) và có thể tử vong, nhưng 17 trường hợp này đã được tầm soát và điều trị HKTMS theo phác đồ nên chỉ có 1 trường hợp dẫn đến TTP và tử vong (do tầm soát và điều trị chưa đủ sớm để ngăn chặn sự hình thành HKTMS, biến chứng TTP, tử vong). Điều này làm giảm đi sự cách biệt về tỉ lệ tử vong giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Kết quả của nghiên cứu này cũng tương đồng với các nghiên cứu ở phương Tây có sử dụng thuốc kháng đông là Enoxaparin [83] hay đối tượng nghiên cứu là người cao tuổi [31], nghĩa là tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Mẫu nghiên cứu này là những bệnh nhân cao tuổi nên tỉ lệ tử vong cao hơn so với các nghiên cứu dự phòng HKTMS ở phương Tây. Tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng trong nghiên cứu là 6,2% và 8,0%. Tỉ lệ này của các tác giả ở phương Tây như Samama M: 4,9% và 6,2% [83], Cohen AT: 3,3% và 6,0%[31].

Tỉ số nguy cơ tử vong ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng là RR = 0,75 nhỏ hơn 1, khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1, tương đồng với các nghiên cứu ở phương Tây có RR nhỏ hơn 1 và khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1 [31], [83]. Như vậy, dự phòng bằng Enoxaparin làm giảm nguy cơ tử vong so với nhóm không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4.42: Tỉ lệ tử vong trong các nghiên cứu dự phòng

Tác giả (Năm)	Số BN	Dự phòng	Chẩn đoán (Bất động)	Tử vong n (%)	P	RR (95%)
Nghiên cứu này (2015)	112 194	Enoxaparin Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	12 (6,2%) 9 (8%)	= 0,537	0,75(0,28 - 2,10)
Samama M, (1999) [83]	367 371	Enoxaparin Không	Chụp TM, SA (6 - 14 ngày)	18 (4,9%) 23 (6,2%)	= 0,31	0,83(0,56 - 1,21)
Cohen AT (2006) [31]	425 414	Fondaparinux Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	14 (3,3%) 25 (6,0%)	= 0,06	0.55(0,29 - 1,04)

4.3.2.2. Nguyên nhân và số trường hợp tử vong theo nhóm dự phòng

Cả 2 nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã được siêu âm tầm soát và điều trị HKTMS theo phác đồ giống nhau; nhóm không dự phòng bằng Enoxaparin đã được siêu âm tầm soát HKTMS (loại trừ HKTMS hiện mắc lúc mới vào viện; sau đó tầm soát và điều trị HKTMS mới mắc) giống như nhóm dự phòng nên đã làm giảm tỉ lệ tử vong do biến chứng TTP của HKTMS. Điều này góp phần giải thích tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng nhưng chưa đủ nhiều để có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thật vậy, kết quả phân tích nguyên nhân tử vong ở 2 nhóm, đa số các trường

hợp tử vong là do bệnh lý nội khoa cấp tính, riêng nhóm không dự phòng có duy nhất 1 trường hợp đột tử do TTP. Trường hợp này được chẩn đoán "suy tim cấp/suy tim mạn III", siêu âm phát hiện có HKTMS ở ngày thứ 10 và được điều trị theo phác đồ. Ngày thứ 12, bệnh nhân đột ngột đau ngực dữ dội, khó thở vật vã, tim đập nhanh, ho ra ít máu. Sau đó 35 phút bệnh nhân tử vong và được chẩn đoán TTP theo tiêu chuẩn chẩn đoán (sau khi loại trừ các nguyên nhân khác). Trường hợp tử vong do TTP ở nhóm không dự phòng do tầm soát và điều trị HKTMS chưa đủ sớm nên vẫn có thể có trường hợp HKTMS mới mắc có biến chứng TTP và gây tử vong. Tuy nhiên, số trường hợp tử vong do TTP ở nhóm không dự phòng chưa đủ nhiều để gây sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

4.3.2.3. Tỉ lệ HKTMS mới mắc trên bệnh nhân tử vong

Tỉ lệ HKTMS mới mắc trên bệnh nhân tử vong cao hơn nhóm không tử vong, do nhóm bệnh nhân tử vong là những bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng, bất động nhiều. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Tóm lại, Enoxaparin có hiệu quả dự phòng HKTMS, giảm nguy cơ mắc HKTMS, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê và giảm tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.4. TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU BẰNG ENOXAPARIN

4.4.1. Xuất huyết

4.4.1.1. Xuất huyết nặng

Xuất huyết nặng là một biến chứng đáng lo ngại khi dự phòng HKTMS bằng thuốc, đặc biệt là bệnh nhân người Châu Á cao tuổi là nhóm đối tượng dễ có nguy cơ xuất huyết. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có trường hợp bị xuất huyết nặng trong thời gian nằm viện. Không có trường hợp xuất huyết

nặng ở cả 2 nhóm: nhóm có dự phòng và nhóm không dự phòng (cho dù số bệnh nhân ở nhóm dự phòng nhiều hơn nhóm không dự phòng). Enoxaparin dự phòng trong nghiên cứu không phải là nguyên nhân chính gây xuất huyết nặng. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu ở phương Tây, có trường hợp xuất huyết nặng chiếm tỉ lệ thấp. Tỉ lệ xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng của các tác giả ở phương Tây như Samama M: 1,7% và 1,1% [83]; Fraisse: 5,6% và 2,7% [41]; Lazoroviz: 0,5% và 0,2% [64]; Cohan AT: 0,2% và 0,2% [31] và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất huyết nặng giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng với $p > 0,05$. Khác với nghiên cứu của tác giả Samama M (nghiên cứu dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin), nghiên cứu này không có trường hợp xuất huyết nặng. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Samama M có tỉ lệ xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng là 1,7% và nhóm không dự phòng là 1,1% [83]. Điều này có thể giải thích do nghiên cứu này có cỡ mẫu (306 bệnh nhân) nhỏ hơn nhiều so với cỡ mẫu trong nghiên cứu của tác giả Samama M (720 bệnh nhân), nên xác suất gặp trường hợp xuất huyết nặng trong nghiên cứu ít hơn.

Phần lớn các nghiên cứu ở phương Tây có thời gian dự phòng tương đồng với nghiên cứu này là 6 - 14 ngày. Tỉ số nguy cơ xuất huyết nặng (RR) ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng của nhiều nghiên cứu ở phương Tây lớn hơn hoặc bằng 1 (như của Samama M là 1,32; Lazoroviz là 2,99), khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1. Như vậy, dự phòng HKTMS bằng thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng so với không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4.43: Tỉ lệ xuất huyết nặng trong các nghiên cứu

Tác giả (Năm)	Số BN	Dự phòng	PP chẩn đoán (Ngày SA)	XH nặng n (%)	p	RR (95%)
Nghiên cứu này (2015)	194 112	Enoxaparin Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	0 (0,0) 0 (0,0)		
Samama M, (1999) [83]	360 362	Enoxaparin Không	Chụp TM, SA (6 - 14 ngày)	6 (1,7) 4 (1,1)	> 0,05	1,32(0,49 - 4,35)
Fraisse (2000) [41]	109 114	Nadroparin Không	Chụp TM (21 ngày)	6 (5,6) 3 (2,7)	= 0,28	2,09(0,54 - 8,16)
Lazoroviz, (2004) [64]	1856 1850	Deltaparin Không	Siêu âm (14 ngày)	9 (0,5) 3 (0,2)	= 0,15	2,99(0,81 - 11,03)
Cohen AT (2006) [31]	425 414	Fondaparinux Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	1 (0,2) 1 (0,2)	> 0,05	0,98(0,06 - 15,60)

Kết quả xuất huyết nặng trong nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Lloyd NS trái ngược với nghiên cứu này và các nghiên cứu khác ở phương Tây. Tỉ lệ xuất huyết nặng trong nghiên cứu của tác giả Lloyd NS ở nhóm dự phòng cao hơn nhóm không dự phòng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,030) [67]. Theo tác giả Lloyd NS, dự phòng làm tăng tỉ lệ xuất huyết nặng. Tỉ số nguy cơ xuất huyết nặng là RR = 2,00 lớn hơn 1; khoảng tin cậy 95% không chứa giá trị 1. Như vậy, theo tác giả Lloyd NS dự phòng HKTMS làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng gấp 2 lần so với không dự phòng. Điều này tác giả giải thích do đây là nghiên cứu phân tích gộp từ 21 nghiên cứu khác nhau, trong đó: sử dụng nhiều loại thuốc kháng đông khác nhau (Heparin

không phân đoạn, Heparin trọng lượng phân tử thấp, Deltaparin…) và những thuốc kháng đông này có nguy cơ xuất huyết khác nhau; thời gian dự phòng của 21 nghiên cứu này cũng khác nhau. Do vậy, nghiên cứu của tác giả Lloyd NS có kết quả không tương đồng với nghiên cứu này và các nghiên cứu ở phương Tây.

Bảng 4.44: Sự khác biệt xuất huyết nặng trong nghiên cứu của tác giả Lloyd NS với các nghiên cứu khác

Tác giả (Năm)	**Dự phòng**	**PP chẩn đoán (Ngày SA)**	**XH nặng n (%)**	**p**	**RR (95%)**
Nghiên cứu này (2015)	Enoxaparin Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	0 (0,0) 0 (0,0)		
Samama M, (1999) [83]	Enoxaparin Không	Chụp TM, SA (6 - 14 ngày)	6 (1,7) 4 (1,1)	> 0,05	1,32(0,49 - 4,35)
Fraisse (2000) [41]	Nadroparin Không	Chụp TM (21 ngày)	6 (5,6) 3 (2,7)	= 0,28	2,09(0,54 - 8,16)
Lazoroviz, (2004) [64]	Deltaparin Không	Siêu âm (14 ngày)	9 (0,5) 3 (0,2)	= 0,15	2,99(0,81 - 11,03)
Cohen AT (2006) [31]	Fondaparinux Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	1 (0,2) 1 (0,2)	> 0,05	0,98(0,06 - 15,60)
Lloyd NS (2008) [67]	Kháng đông Không	Siêu âm (14 ngày)	28 (1) 14 (0,5)	= 0,03	2,00(1,05 - 3,79)

Nhìn chung, các nghiên cứu dự phòng HKTMS được thực hiện tại những thời điểm khác nhau, trên những đối tượng bệnh nhân khác nhau, sử dụng thuốc dự phòng khác nhau nhưng có kết quả về xuất huyết nặng tương đồng với nhau. Tỉ lệ xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng bằng hoặc cao hơn so với nhóm không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này ủng hộ cho quan điểm, dự phòng HKTMS ít gây nguy cơ xuất huyết nặng.

– Tính lợi ích ròng của Enoxaparin đối với phòng ngừa HKTMS:

Lợi ích ròng = $(HKTMS_{DP0} - HKTMS_{DP}) - 1,5\times(XHN_{DP} - XHN_{DP0})$

$= (15,2 - 4,1) - 1,5\times(0 - 0) = 11,1\%$.

- $HKTMS_{DP0}$: tần suất HKTMS khi không dự phòng.
- $HKTMS_{DP}$: tần suất HKTMS khi dự phòng.
- XHN_{DP}: tần suất XH nặng khi dự phòng.
- XHN_{DP0}: tần suất XH nặng khi không dự phòng.

Kết quả lợi ích ròng là 11,1% lớn hơn không, cho thấy liệu pháp dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin mang lại lợi ích ròng dương tính trong toàn bộ dân số nghiên cứu, lợi ích làm giảm tỉ lệ HKTMS nhiều hơn tác dụng phụ xuất huyết nặng. Điều này ủng hộ cho quan điểm nên dự phòng HKTMS bằng thuốc.

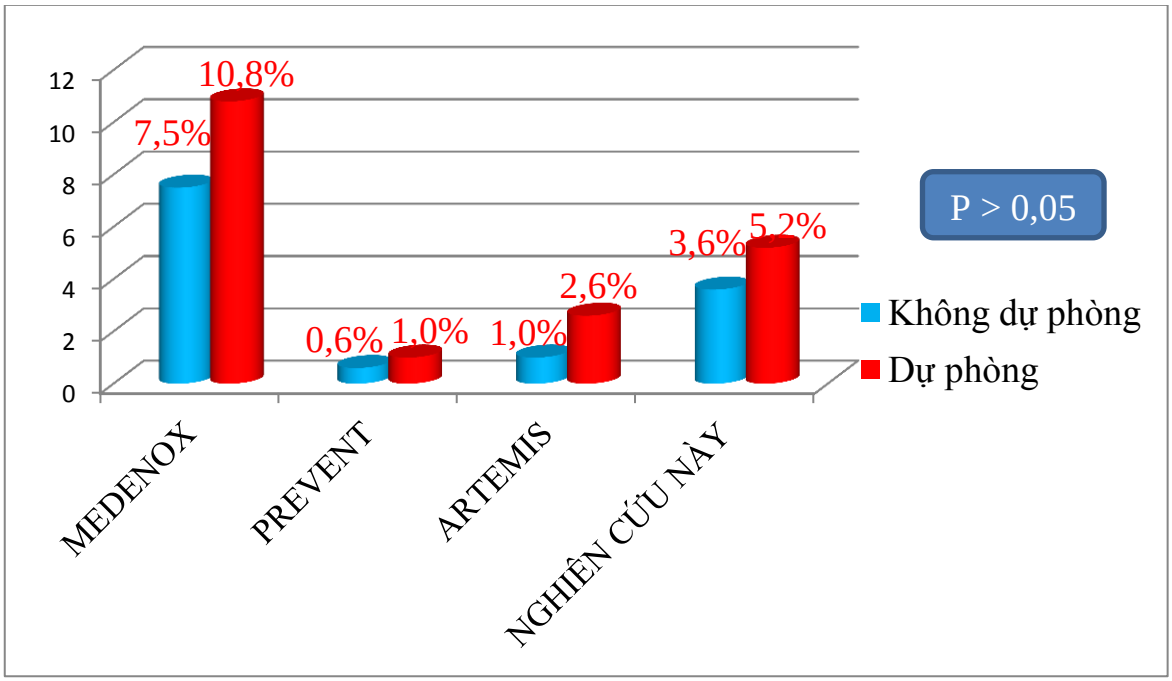
4.4.1.2. Xuất huyết không nặng

Trường hợp xuất huyết không nặng chiếm tỉ lệ thấp ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu. Theo dõi trong suốt thời gian nằm viện, có 10 trường hợp xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng, chiếm tỉ lệ 5,2% và 4 trường hợp xuất huyết không nặng ở nhóm không dự phòng, chiếm tỉ lệ 3,6%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất huyết không nặng giữa nhóm dự

phòng và nhóm không dự phòng (p = 0,523). Tỉ số nguy cơ xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng là RR = 1,46 lớn hơn 1, khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1. Như vậy, dự phòng làm tăng nguy cơ xuất huyết không nặng so với không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu ở phương Tây. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất huyết không nặng giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05).

4.4.1.3. Đặc điểm xuất huyết không nặng

Nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng đều có 1 trường hợp bầm nơi chích (không phải chích Heparin). Nhóm dự phòng có 9 trường hợp là mảng xuất huyết dưới da ở ngày thứ 5 - 18 và nhóm không dự phòng có 3 trường hợp là mảng xuất huyết dưới da ở ngày thứ 6 - 14. Nhóm dự phòng có trường hợp xuất hiện mảng xuất huyết dưới da sau khi đã ngưng điều trị dự phòng (ngày thứ 18) cho thấy xuất huyết không nặng chỉ là ngẫu nhiên trên những bệnh nhân cao tuổi.



Biểu đồ 4.2: Tỉ lệ xuất huyết không nặng ở các nghiên cứu

4.4.2. Giảm tiểu cầu

4.4.2.1. Tỉ lệ giảm tiểu cầu

Giảm tiểu cầu được khảo sát trong suốt thời gian nằm viện. Giảm tiểu cầu chiếm tỉ lệ không cao ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu. Có 5 trường hợp giảm tiểu cầu trong nghiên cứu, chiếm tỉ lệ 1,6%: 3 trường hợp ở nhóm dự phòng chiếm tỉ lệ 1,6% và 2 trường hợp ở nhóm không dự phòng chiếm tỉ lệ 1,8%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng (p = 0,167). Tỉ số nguy cơ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng là RR = 0,86 nhỏ hơn 1; khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. Dự phòng bằng Enoxaparin trong khoảng thời gian 6 - 14 ngày, không làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu so với không dự phòng.

Tỉ lệ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu tương đồng với tỉ lệ này trong các nghiên cứu dự phòng ở phương Tây. Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng trong nghiên cứu này là 1,6% và 1,8%. Tỉ lệ này trong các nghiên cứu dự phòng ở phương Tây như nghiên cứu của tác giả Samama M là 2,2 % và 3,6% [83]; nghiên cứu của tác giả Lazoroviz là 0,3% và 0,5% [64]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng trong các nghiên cứu ở phương Tây.

Enoxaparin không phải là nguyên nhân chính gây giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng trong nghiên cứu. Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này phù hợp với bảng 4T đánh giá nguy cơ bị HIT của 3 trường hợp giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng (không có trường hợp nguy cơ bị HIT cao, có 1 trường

hợp nguy cơ bị HIT trung bình và 2 trường hợp nguy cơ bị HIT thấp). Mặt khác, tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng (1,6%) thấp hơn nhóm không dự phòng (1,8%), giảm tiểu cầu chỉ là một triệu chứng ngẫu nhiên trên những bệnh nhân có dự phòng và không dự phòng.

Bảng 4.45: Tỉ lệ giảm tiểu cầu trong các nghiên cứu dự phòng

Tác giả, (Năm)	**Số BN**	**Dự phòng**	**Chẩn đoán (Bất động)**	**Giảm tiểu cầu n (%)**	**p**
Nghiên cứu này (2015)	192 112	Enoxaparin Không	Siêu âm (6 - 14 ngày)	3 (1,6) 2 (1,8)	= 0,87
Samama M, (1999) [83]	360 362	Enoxaparin Không	Chụp TM, SA (6 - 14 ngày)	8 (2,2) 13 (3,6)	> 0,05
Lazoroviz, (2004) [64]	1518 1473	Deltaparin Không	Siêu âm (14 ngày)	6 (0,3) 10 (0,5)	> 0,05

4.4.2.2. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có HKTMS mới mắc

Kết quả khảo sát cho thấy tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân có HKTMS thấp hơn nhóm không có HKTMS và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, giảm tiểu cầu không tỉ lệ thuận với HKTMS, giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính dẫn đến sự hình thành HKTMS trong nghiên cứu.

4.4.2.3. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân tử vong

Giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính gây tử vong trong nghiên cứu. Số bệnh nhân bị giảm tiểu cầu trong nghiên cứu không nhiều. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân tử vong là 0% và nhóm không tử vong là 1,8%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm không tử vong. Như vậy, giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong trong nghiên cứu.

4.4.2.4. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân xuất huyết không nặng

Giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính gây xuất huyết không nặng trong nghiên cứu. Thật vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân có xuất huyết không nặng cao hơn so với nhóm không có xuất huyết không nặng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0,096. Hơn nữa, một số trường hợp xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng bắt đầu xuất hiện ở thời điểm sau khi đã ngừng dự phòng (ví dụ xuất huyết ở ngày thứ 18) là một minh chứng cho thấy xuất huyết không nặng trong nghiên cứu chỉ là một triệu chứng ngẫu nhiên trên những trường hợp có dự phòng.

4.4.2.5. Đánh giá nguy cơ bị HIT trên 3 trường hợp giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng

Xét 3 trường hợp giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng: không có trường hợp nguy cơ bị HIT cao, 1 trường hợp nguy cơ trung bình và 2 trường hợp nguy cơ thấp. Như vậy Enoxaparin dự phòng trong khoảng thời gian 6 - 14 ngày ít có nguy cơ bị HIT.

Tóm lại, dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin có được tính an toàn, không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng và không làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu.

Những đóng góp mới của luận án:

1. Chứng minh hiệu quả của điều trị dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin ở Việt Nam.

   − Cho biết tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

   − Cho biết tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS trong thời gian nằm viện ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.
2. Chứng minh tính an toàn của điều trị dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin ở Việt Nam.

   − Cho biết tỉ lệ xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

   − Cho biết tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

HẠN CHẾ

− Không phải thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên nên khó có thể loại trừ hết tất cả các yếu tố thiên vị.

− Nhóm không dự phòng có 112 bệnh nhân, chưa đủ theo tính toán là 149 bệnh nhân.

− Tuy rằng, phần lớn bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có thời gian bất động từ 6 - 14 ngày, nhưng cũng có một số ít trường hợp bệnh nhân có thời gian bất động dài ngày hơn. Nghiên cứu này chưa khảo sát được lợi ích và tình trạng xuất huyết khi điều trị dự phòng HKTMS trong thời gian trên 14 ngày như là 20 ngày, 30 ngày...

− Chưa khảo sát được hội chứng hậu huyết khối.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trong 28 tháng, từ tháng 04 năm 2013 đến tháng 10 năm 2016 ở hai bệnh viện với 306 bệnh nhân: bệnh viện đa khoa Sài Gòn có 176 bệnh nhân; bệnh viện Thống Nhất có 130 bệnh nhân. Kết luận được rút ra như sau:

1. Enoxapparin có hiệu quả dự phòng được HKTMS và dự phòng nguy cơ tử vong do HKTMS

(1) Dự phòng bằng Enoxaparin làm giảm nguy cơ mắc HKTMS so với nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

− Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng: 4,1%.

− Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng: 15,2%.

− p = 0,001.

− Tỉ số nguy cơ mắc HKTMS ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng: RR (95%) = 0,24 (0,09 - 0,62).

(2) Dự phòng bằng Enoxaparin làm giảm tỉ lệ tử vong trong thời gian nằm viện so với nhóm không dự phòng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

− Tỉ lệ tử vong ở nhóm dự phòng: 6,2%.

− Tỉ lệ tử vong ở nhóm không dự phòng: 8,0%.

− p = 0,537.

− Tỉ số nguy cơ tử vong ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng: RR (95%) = 0,75 (0,28 - 2,10).

2. Dự phòng HKTMS bằng Enoxapparin có được tính an toàn

(1) Dự phòng bằng Enoxaparin không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng so với nhóm không dự phòng.

Không có trường hợp xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.

(2) Dự phòng bằng Enoxaparin không làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu so với nhóm không dự phòng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng: 1,6%.
- Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm không dự phòng: 1,8%
- p = 0,874.
- Tỉ số nguy cơ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng: RR (95%) = 0,86 (0,09 - 0,49).

KIẾN NGHỊ

− Kết quả nghiên cứu cho thấy dự phòng bằng Enoxaparin đối với bệnh nhân nội khoa cấp tính cao tuổi nằm viện có nguy cơ HKTMS đạt được lợi ích nhiều hơn tác dụng phụ xuất huyết của thuốc. Do đó, bác sĩ nên xem xét dự phòng bằng Enoxaparin thường quy đối với bệnh nhân nội khoa cấp tính cao tuổi nằm viện có nguy cơ HKTMS, theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam ở các bệnh viện hiện nay chưa có phác đồ dự phòng.

− Tiếp tục thực hiện nghiên cứu với mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn về lợi ích và biến chứng xuất huyết, tử vong.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN

1. Diệp Thành Tường, Nguyễn Văn Trí (2016), "Khảo sát tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 20, Số 1, Hội nghị khoa học kỹ thuật Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 33, Chuyên đề nội khoa, tr. 217-274.

2. Diệp Thành Tường, Nguyễn Văn Trí (2016), "Khảo sát tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu mới mắc trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ được điều trị dự phòng", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 20, Số 1, Hội nghị khoa học kỹ thuật Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 33, Chuyên đề nội khoa, tr. 275-278.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Nguyễn Văn Diệu (2016), "Khảo sát huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới không triệu chứng trên bệnh nhân nhồi máu não nằm viện", *Chuyên Đề Tim Mạch Học tháng 2, tr 5-36.*

2. Đỗ Hoàng Giao (2010), "Khảo sát yếu tố nguy cơ thuyên tắc huyết khối trên bệnh nhân nội khoa cấp tính", *Tim Mạch Học tháng 6*, tr.13-16.

3. Nguyễn Trung Hiếu (2010), "Khảo sát tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới trên bệnh nhân nhồi máu não", *Chuyên Đề Tim Mạch Học*, tập 15, tr 8-15.

4. Tạ Thị Phước Hòa (2004), "Khảo sát tỉ lệ mới mắc huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới trên bệnh nhân nhồi máu não nằm viện", *Tim Mạch Học*, tr.5-39.

5. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2011), *Hướng dẫn, điều trị, dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch*, Phiên bản 01, tr.1-25.

6. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2011), *Hướng dẫn, điều trị, dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch*, Phiên bản rút gọn, tr.2-25.

7. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2016), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch*, Phiên bản 01, tr.1-41.

8. Vũ Anh Nhị và cộng sự (2006), *Thần Kinh Học*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, tr.245 - 278.

9. Đặng Vạn Phước, Nguyễn Văn Trí và cộng sự (2010), "Tỉ lệ hiện mắc huyết khối tĩnh mạch sâu chưa có triệu chứng trên bệnh nhân nội khoa cấp tính", *Tạp Chí Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 14, số 2.

10. Nguyễn Quang Quyền và cộng sự (1993), *Bài Giảng Giải Phẫu Học*, Nhà xuất bản Y Học thành phố Hồ Chí Minh, tr. 47 - 58.

11. Phạm Anh Tuấn và cộng sự (2012), "Khảo sát huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân có bệnh lý nội khoa tại khoa Hồi Sức Tích Cực - Chống Độc", *Tạp Chí Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 16, số 4.

12. Lê Thượng Vũ (2013), "Nghiên cứu hiệu quả kết hợp nguy cơ lâm sàng và cận lâm sàng trong chẩn đoán thuyên tắc phổi", *Tạp Chí Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 17, số 1.

Tiếng Anh

13. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR (2003), "Obesity: risk venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use", *Thromb Haemost*, 89(3), pp.493 - 8.

14. Alastair JJ, et al (1998), "Low-Molecular-Weight Heparins", *N Engl J Med*, 337, pp.688 - 99.

15. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al (2003), "Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study", *Blood Coagul Fibrinolysis*, 14, pp.341 - 46.

16. American Diabetes Association (2016), "Criteria for type 2 diabetes diagnosis", *Diabetes Care*, 39(Suppl 1), pp. S1 - S106.

17. Amin AM, Stemkowski S, Lin J, Yang G (2009), "Inpatient thromboprophylasix use in U.S. hospitals: adherence to the seventh Americance College of Chest of Physician recommendation for at risk medical and surgical patients", *J Hpsp Med*, 4, pp.E15 - 21.

18. Angral R, Islam MS, Kundal S (2012). Incidence of deep vein thrombosis and justification of chemoprophylaxis in Indian patients: a prospective study. *PubMed ID*, 38(2), pp.67 - 71.

19. Attia J, et al (2001). Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med*, 161, pp. 1268 - 79.

20. Aywak AA, et al (2007). Comparison of Sonoghraphy with venoghraphy in diagnosis of deep venous thrombosis. *East Afr Med J*, 84(7), pp. 304 - 11.

21. Beckman MG, et al (2010). Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*, 38(4 suppl), pp. S495 - 501.

22. Bergan JJ, et al (2006). Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 355: pp.488 - 98.

23. Boisseau MR, et al (1997). Venous valves in the legs: hemodynamic and biological problems and relationship to physiopathology. *J Mal Vasc*, 22: pp.122 - 27.

24. Brooks EG, et al (2009). Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood*, 114: pp.1276 - 79.

25. Cardin T, Marinelli A, et al (2004). Pulmonary embolism. *Crit Care Nurs Q Advancements in Respiratory Management Part 2*, 27(4): pp.310 - 20.

26. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, serskus A, Santos AV, Gent M, (1982).The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood*, 59: pp.1239 - 45.

27. Centers for Disease Control and Prevention, (2014). Deep vein thrombosis/pulmonary embolism - blood clot forming in a vein. *CDC 24/7 (Venous Thromboembolism: A Public Health Concern)*, 38(4Suppl): pp.S495 - 501.

28. Centers for Disease Control and Prevention, (2015). Nationnal center on birth defects and developmental disabilities stratergic plan 2011- 2015. *CDC*, pp.1 - 51.

29. Centers for Disease Control and Prevention (2012). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States 2007-2009. *CDC 24/7: Saving Lives Protecting People*, 61(22): pp.401 - 04.

30. Ciuti G, et al (2012). Incidene and characteristics of asymtomatic distal deep vein thrombosis unexpectedly found at admission in an internal medicine setting. *Pubmed ID*, 130(4): pp.591 - 5.

31. Cohen AT, et al (2006). Efficaty and safety of fondaparinus for prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*, pp.332: 25.

32. Cohen AT, Aqnelli G, Anderson FA, et al (2007). Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity. *Throm Harmost*, 98: pp.756 - 64.

33. Cohen AT, Tapsan VF, Bergmann JF, et al (2008). Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospitalized care setting (ENDORSE study): a multinational cross- sectional study. *Lancet*, 371: pp.87 - 94.

34. Criqui MH, Jamosmos M, Fronek A, Denenberg JO, Langer RD, Bergan J, Golomb BA, (2003). Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol*, 158: pp.448 - 56.

35. Criteria Committee, New York Heart Association , Inc (1994). Diseases of the Heart and Blood Vessels. *Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition Boston, Little, Brown and Co*, p 114.

36. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*, 5: pp.692 - 99.

37. Chopard RP, et al (1994). Age-related changes in the human renal veins and their valves. *Ital J Anat Embryol*, 99: pp.91 - 101.

38. Danielsson A, et al (1986). Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem*, 261: pp.15467 - 73.

39. Decousus H, et al (2011). Factors at admission associated with bleeding risk in medical papients: finding from the improve investigators. *Chest*, 139: 69 - 79.

40. Dentali F, et al (2007). Meta analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thrombormbolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*, 146: pp.278 - 88.

41. Fraisse F, et al (2000). Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated copd. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: pp.1109 - 24.

42. Geerts WH, Pineo GF, Heit GA, Berqqvist D, et al (2004). Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126: pp.338S - 400S.

43. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC, et al (2000). New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Birgham and Women´s Hospital is cause more often by prophylasix failure than by withholding treatment. *Chest*, 118: pp.1680 - 4.

44. Goldhaber SZ, Visani L, et al (1999). Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry. *Lancet*, 353(9162): pp.1386 - 89.

45. Gordan H, et al (2012). Antithrombotic therapy and prevention thrombosis. *Chest*, 141(2): pp.75 - 475.

46. Gregory CC, Ying Ting Liu, et al (2011). Incidence of deep vein thrombosis in hospitalized Chinese medical patients and the impact of DVT prophylasix. *Thrombosis*, Article ID 629383.

47. Hamer JD, et al (1981) The Po2 in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis. *Br J Surg*, 68: pp.166 - 70.

48. Harenberg F, et al (2005). Pharmacology of low moleculae weight heparins. *Semin Thromb Hemost*, 16: Supple: pp.12 - 18.

49. Heit, et al (2005). On behalf of the DVT impact essessment group. Poster # 68. Presented at: 47th annual meeting and exposition. *American Society Hematology*, pp.10 - 13.

50. Holst A G, Jensen G Prescott E, et al (2010). Risk factor for venous thromboembolism: Result from the copenhagen city heart study. *Circulation*, 121: pp.1896 - 903.

51. Hong KC, et al (2012). Risk factor and incidence of deep vein thrombosis in lower extremities among critically ill patients. *Pubmed ID*, eng21 (13 - 14): pp.1840 - 6.

52. JCS Joint Working Group (2011). Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis. *JCS (75)*, pp. 1258-1281.

53. Jeffrey I, (1997). Low - molecular- weight heparins. *N Engl J Med*, 337: pp.688 - 99.

54. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D Anker, et al (2012). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, pp.1787 - 847.

55. Joynt GM, (2009). The incidence of deep venous thrombosis in Chinese medical intensive care unit patients. *Hong Kong Med J*, 15: pp.24 – 30.

56. Kahn SR, (2009). How I manage the post thrombotic syndrome. *Blood*, 114: pp.4624 - 31.

57. Kahn SR, et al (2007). Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylasix in acutetly ill medical patients in Canada. *Thronb Res*, 119: pp.45 - 55.

58. Kahn SR, Panju A, Geert W, et al (2007). Curve study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*, 119: pp.45 - 55.

59. KaKKar VV, et al (1975). Preperation of fetal postoperation pulmonary embolism by low dose Heparin: an international multicenter trial. *Lancet*, 2: pp.145 - 51.

60. Kanchanabat B, et al (2011). Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg*, 98: pp.1356 - 64.

61. Kearon C, et al (1998). Noninvasive diagnosis of deep venuos thrombosis: master diagnosis imaging practise guidline initiative. *Ann Intern-Med*, 128(8): pp.663 - 77.

62. Kirstan VL, et al (2010). The effect of aging on venous valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(10): pp.2075 - 80.

63. YK Kueh, Wang TL, et al (1992). Acute deep vein thrombosis in hospital practice. *Ann Acad Med Singapore*, 21: pp.345 - 8.

64. Lazoroviz, et al (2004). Prevent medical thromboprophylasix study group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 110: pp.874 - 79.

65. Liam CK, Ng S C, et al (1990). A review of patients with deep vein thrombosis diagnosed at university hospital. *Ann Acad Med Singapore*, 19: pp.837 - 40.

66. Licia Claiton Viera Brenol, Maria Henrique da Mota, Boris Afonso Cruze, et al (2013). Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Revis Brasileiratade Rheumatologia*, pp.482 - 5004.

67. Lloyd NS, et al (2008). Anticoagulant prophylasix to prevent asymtomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta- analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostsis*, pp.1538 - 7836.

68. Loscalzo F, Kasper Longo, Jameson, et al (2013). Peripheral vascular disease. *Manual of Medicine 18th*, pp.890 -94.

69. Mariko S, Sulican A, Johnson, et al (2010). Nutrition and Obesity. *The Washington of Manual of Outpatient Internal Medicin*, pp.360 - 93.

70. Mesko JW, et al (2001). Venous thromboembolic disease management patterns in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: a survey of the AAHKS membership. *J Arthroplasty*, 16: pp.679 - 88.

71. Mismetti P, et all, (2000). Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular -weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trial. *Throm Haemost*, 83: pp.14 - 9.

72. Naess IA, et al (2007). Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*, 5: pp.692 - 99.

73. Nicolaides AN, et al (1975). Clilical facter and deep venous thrombosis. *University Park Press*, pp.193 - 204.

74. Oger E, et al (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP study group. Groupe d'etude de la thrombose de bretagne occidentale. *Thromb Haemost*, 83: pp.657 - 60.

75. Olsen H, Lanne T, et al (1998). Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol*, 275: pp.878 - 86.

76. Pomero F, et al (2013). Accuracy of emergency physycian-performed ultrasonography in the diagnosis of deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 109(1): pp.37 - 45.

77. Raju S, et al (1983). Venous insufficiency of the lower limb and stasis ulceration. *Changing Concepts and Management*, 197: pp.688 - 97.

78. Robert Gauer, MD, Justin Larocque, et al (2014). Jnc 8 Guidelines for the management of hypertention in adults. *American Family Physician*, 90(7): pp.503 - 04.

79. Roger G, Brien F, D Yusen, et al (2010). Venous thromboembolism and anticoagulation therapy. *The Washington of Manual Outpatient Internal Medicin*, pp.207 - 23.

80. Ron Davies, Member′Research Service, (2014). Older people in Europe. *European Parliamentary Research Service 140811REV1*, pp.1 - 8.

81. Rosendaal FR, et al (2005). Venous thrombosis: The role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp.1 - 12.

82. Rosendaal FR, et al (2007). Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost*, pp.310 - 17.

83. Samama MM, et al (1999). A comperison of Enoxaparin with placebo for prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *NEJM*, 341: pp.793 - 800.

84. Scaglione F, et al (2013). New oral anticoagulants: comperative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet*, 52: pp.69 - 82.

85. Schreiber D, et al (2007). Deep vein thrombosis and thrombophlebitis. *Journal for Nurse Practioners*, 5(5): pp.325 - 33.

86. Segal G, Streiff M, Hoffman L, Thronton K, Bass E (2004). Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice Guidline. *Ann Intern Med*, 146: pp.211 - 22.

87. Sharif KM, Rehman SF, Nunn T, Baqqa TK (2009). Implementation of the NICE guidline for venous thromboprophylaxis: a national survey of hip surgeons. *Hip Int*, 19: pp.58 - 63.

88. Soo-Mee B, Jang MJ, Kim KH, et al (2014). Prevention of venous thromboembolism, 2nd edition: Korean Society of Thrombosis and Hemostasis Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *JKMS*, 29(2): pp.164 -71.

89. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al (2006). The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-base study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Me*, 21: pp.722 - 27.

90. S. Schulman, S Kearon, the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 3(4): 692 - 4.

91. Stratton MA, et al (2000). Prevention of venous thromboembolism: adherence to the 1995 American College of Chest Physicians consensus guidelines for surgical patients. *Arch Intern Med*, 160: pp.334 - 40.

92. StriJk-Mulder MC, et al (2009). Compering cosensus guidlines on the thromboprophylaxis in orthopedic surgery. *J Thromb Haemost*, 8: pp.678 - 83.

93. Strijker RHW, et al (2011). Management of deep vein thrombosis and prevention of post-thrombotic syndrome. *BMJ*, 343: d5916.

94. Susan R, Lim W, Dunn AS, Cushman M (2012). Prevention of VET in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. C*hest*, 141 (2 Suppl): pp.e95S - 226S.

95. Tapsan VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al (2007). Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromembolism. *Chest*, 132: pp.936 - 45.

96. Turkstra F, Kuijer PM, van Beek EJ *et al.* (1997). Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 126, 775 - 781.

97. Warren Marin Kollef, Isakow, et al (2012). The Washington Manual of Critical Care. *The Washington manual of Critical Care 2^{d}*, pp.39 - 49.

98. Warren Marin Kollef, Isakow, et al (2012). Thrombocytopenia in the Intensive Care Unite. *The Washington manual of Critical Care 2^{d}*, pp.488 - 504.

99. Warwick D, Dahl OE, Fishe WD, et al (2008). Orthopedic thromboprophylaxis: limitation of current guidelines. *J Bone Joint Surg Br*, 99: pp.127 - 32.

100 Woo KS, Mark GY, Sung JY (1989). The incidence and clinical pattern of deep vein thrombosis in the Chinesse in Hong Kong. *Singapore Med* J, 29: pp.357 - 9.

101. World Health Organization (2000). The Asia Pacific perspective: Redefining Obesity and its treatment. *Obesity*, pp.1 - 55.

102. Yang JC (2005). Prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in critically ill patients. *Crit Care Nurse Q*, 28(1): pp.72 - 79.

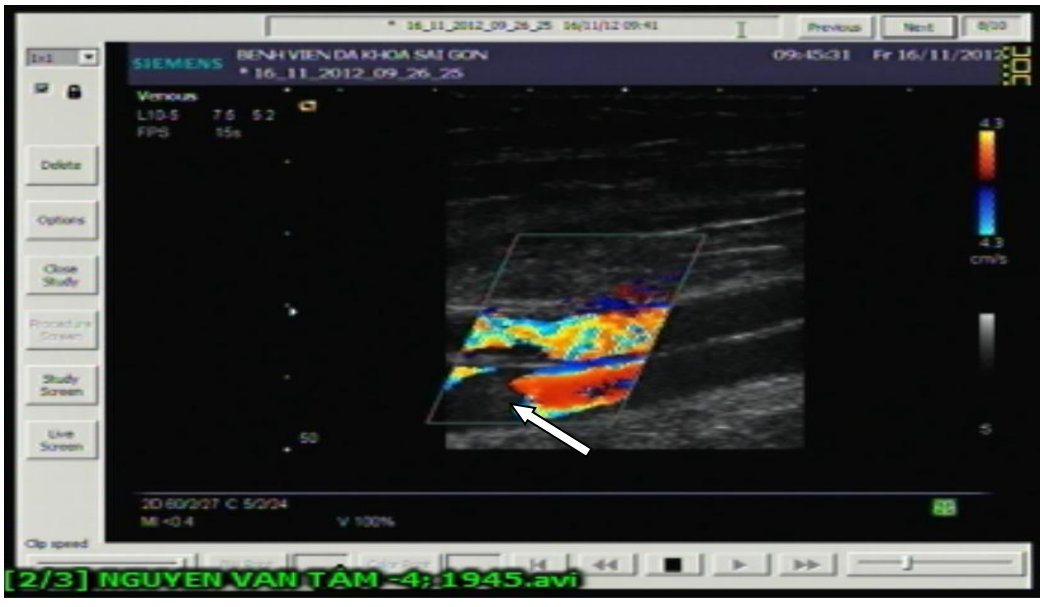
103. Ying Chen, Virkrant Rachakonda, and Michelle C.L. Cabellon (2012). Acute kidney Injury, Glomerulopathy, and Chronic kidney Disease. *The Washington Manual of Outpatient Internal Medicine,* pp.394 - 413.

PHỤ LỤC

MỘT SỐ HÌNH ẢNH HKTMS TRONG NGHIÊN CỨU

Hình ảnh HKTMS tĩnh mạch đùi phải của bệnh nhân Nguyễn Văn T, sinh năm, 1945, chẩn đoán Nhồi máu não

Hình HKTMS đùi phải trên siêu âm



Hình khuyết màu do HKTMS

KHẢO SÁT HKTMS CHI DƯỚI BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER

− Bệnh nhân nằm tư thế Fowler (do bệnh nặng không thể đứng được).

− Chọn đầu dò để khảo sát chi dưới cho đại đa số bệnh nhân, đầu dò có tần số 5-10 MHz.

1. Năm bước khảo sát HKTMS chi dưới bằng siêu âm Doppler, bao gồm:

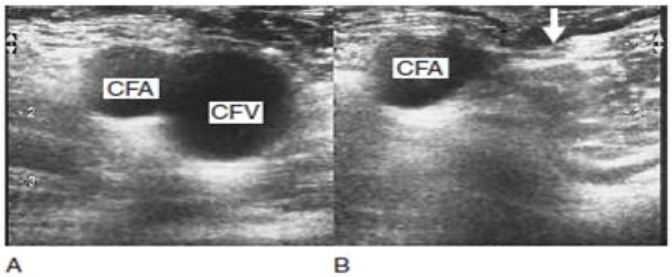
a. Bước 1: Khảo sát tại vùng bẹn, chú ý hai điểm:

− Chỗ thông nối tĩnh mạch đùi chung và tĩnh mạch hiển lớn.

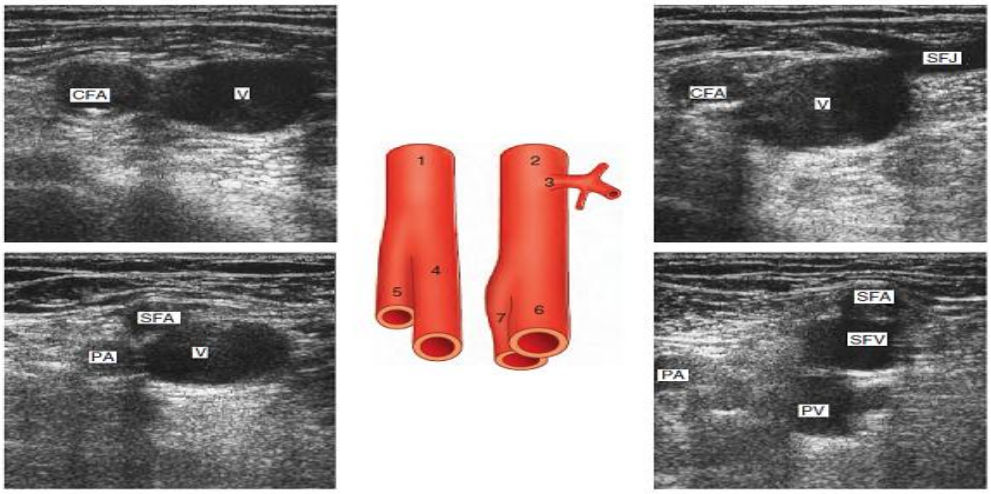
− Chỗ chia đôi hai nhánh tĩnh mạch đùi nông và tĩnh mạch đùi sâu.

Mặt cắt ngang tại đường bẹn, tĩnh mạch đùi chung nằm ở trong so với động mạch đùi chung. Sử dụng nghiệm pháp ép đầu dò để xác định tĩnh mạch đùi chung thông nối tốt. Tiếp tục di chuyển đầu dò xuống dưới tìm chỗ nối với tĩnh mạch hiển ngoài và chỗ nối với tĩnh mạch đùi sâu. Đoạn đầu của tĩnh mạch đùi sâu cần được khảo sát.

Đầu dò cần xoay sang mặt cắt dọc để khảo sát dòng chảy của đoạn tĩnh mạch này về hình ảnh hai chiều, Doppler màu, Doppler năng lượng và cả phổ Doppler. Nghiệm pháp tăng tốc (bóp nhẹ bắp chân) để xác định dòng chảy hồi lưu. Nghiệm pháp tăng tốc giúp xác định sự thông thương giữa tĩnh mạch khoeo và tĩnh mạch đùi nông.



Hình 1: A. Mặt cắt ngang tĩnh mạch đùi chung (CFV) và động mạch đùi (CFA)
B. Nghiệm pháp ép đầu dò làm xẹp tĩnh mạch (mũi tên) chứng tỏ tĩnh mạch đùi chung thông thương



Hình 2. Giải phẫu động tĩnh mạch đùi tại vùng bẹn. Mặt cắt ngang ở 4 vị trí: 1 động mạch đùi chung (CFA), tĩnh mạch đùi chung (V), (3) thông nối hiển-đùi (SFJ), (4) động mạch đùi nông (SFA), (5) động mạch đùi sâu (PA), (6) tĩnh mạch đùi nông (SFV), (7) tĩnh mạch đùi sâu (PV)

b. Bước 2: Khảo sát mặt trong vùng đùi, gối: chú ý hai điểm

− Kênh cơ áp: tĩnh mạch đùi đi trong kênh cơ áp.

− Thường có hai tĩnh mạch đùi nông.

Đầu dò tiếp tục di chuyển theo hướng mặt trong đùi xuống tới đầu gối (mặt cắt ngang và dọc xen kẽ).

Tĩnh mạch thường nằm sâu hơn động mạch.

Ở đoạn này, tĩnh mạch đi trong kênh cơ áp, nên khó ép xẹp. Đôi khi phải dùng bàn tay đặt dưới vùng đùi làm điểm tựa cho đầu dò ép xuống. Vị trí này dễ bỏ sót huyết khối.

Vị trí này tĩnh mạch đùi thường có chia đôi

Hình 3. Mặt trong vùng đùi gối

c. Bước 3: Hố khoeo, chú ý hai điểm

− Tĩnh mạch thường nằm nông hơn động mạch khoeo.

− Thường có hai tĩnh mạch khoeo.

Tại hố khoeo, tĩnh mạch thường nằm nông hơn động mạch.

Tĩnh mạch khoeo cũng có thể chia đôi.

Kết hợp cả mặt cắt ngang và mặt cắt dọc.

Hình 4. Mặt cắt tại hố khoeo

d. Bước 4: Khảo sát vùng bắp chân. Gồm 4 mặt cắt trước, sau, trong , ngoài

Tĩnh mạch bắp chân thường dễ xác định ở đoạn xa.

Tĩnh mạch chày sau và tĩnh mạch mác có thể gặp ở mặt cắt ngang tại bờ trong bắp chân. Tĩnh mạch chày sau nằm nông hơn tĩnh mạch mác. Tĩnh mạch mác đôi khi khó đè xẹp ở mặt cắt này vì nằm sâu. Mặt cắt dọc có Doppler màu hay năng lượng giúp xác định còn thông thương.

Tĩnh mạch mác có thể cũng có thể thấy được ở mặt cắt mặt ngoài bắp chân. Rất khó tìm thân chung của tĩnh mạch chày sau và tĩnh mạch mác. Vị trí đầu dò ở mặt trong và sau ngoài đặt ở phần cao của cơ bắp để tìm thân chung của hai tĩnh mạch này.

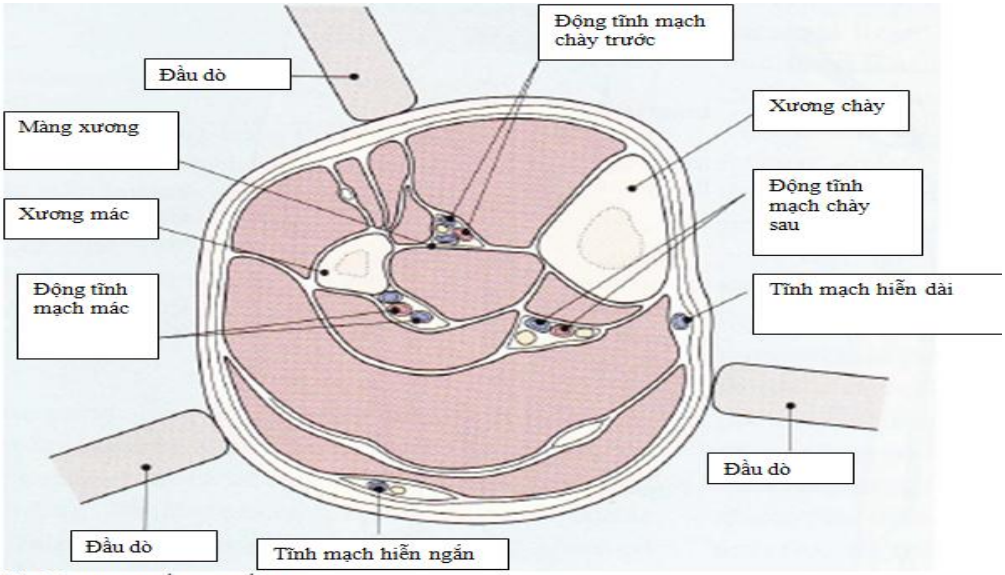
Tĩnh mạch chày trước được nhìn thấy ở mặt trước bắp chân. Tĩnh mạch này thường dễ tìm và ít có huyết khối đơn độc.

Tĩnh mạch cơ dép và tĩnh mạch bụng của cơ thể khảo sát được ở mặt cắt vùng sau bắp chân. Ở người bình thường tĩnh mạch này khó tìm thấy.

e. Bước 5: Khảo sát phía trên vùng bẹn (tĩnh mạch chậu - tĩnh mạch chủ dưới) khi cần thiết, ví dụ khi phát hiện HKTMS ở tĩnh mạch đùi

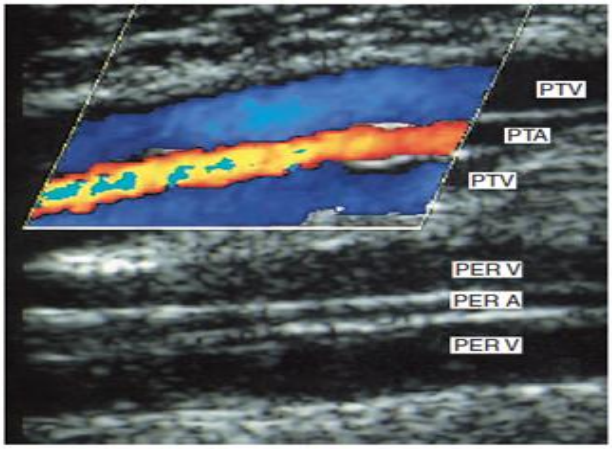
Tĩnh mạch chậu nằm sau ruột, nằm sâu hơn và phía trong động mạch chậu. Không thể ép xẹp được tĩnh mạch, nên dùng Doppler màu để xác định sự thông thương. Dễ bỏ sót huyết khối nhỏ.

Tĩnh mạch chủ dưới cũng có thể khảo sát được. Tĩnh mạch chủ dưới nằm bên phải động mạch chủ dưới ở mặt cắt ngang.



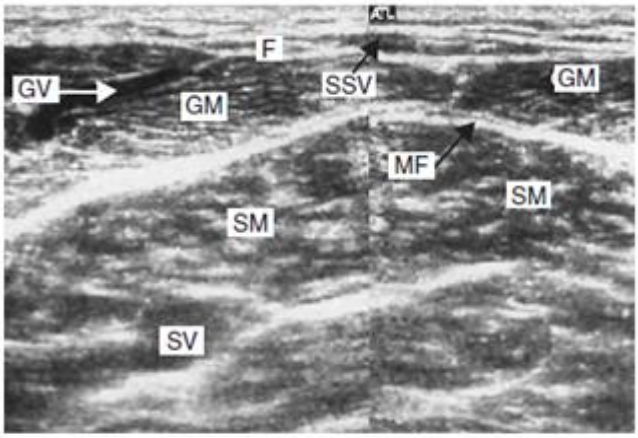
Hình 5: Mô hình cắt ngang bắp chân

Hình 6. Tĩnh mạch chày sau nằm nông hơn tĩnh mạch mác ở mặt cắt mặt trong bắp chân



Hình 7. Mặt trong bắp chân cắt dọc, TM chày sau (PTV) nằm trên ĐM (PTA).Bên dưới là ĐM mác (PER A) và TM mác (PER V)

Hình 8. Mặt ngoài bắp chân với động-tĩnh mạch mác



Hình 9. Cắt ngang mặt sau bắp chân. Cơ dép (SM) và TM dép (SV)
Cơ bụng (GM) nằm trên cơ dép cách nhau bởi dãi cân bắt echo đậm
TM bụng (GV) nằm trong cơ bụng. TM hiển ngăn (SSV) nằm trên cân cơ (F)

2. Năm nguyên tắc khảo sát HKTMS chi dưới bằng siêu âm Doppler

a. Luôn kết hợp mặt cắt ngang và mặt cắt dọc

− Mặt cắt ngang giúp để xác định vị trí và số lượng tĩnh mạch.

− Mặt cắt dọc giúp không bỏ sót huyết khối, nhất là khi huyết khối chưa gây tắc hoàn toàn.

b. Mặt cắt ngang luôn kết hợp với nghiệm pháp ép đầu dò giúp xác định tĩnh mạch không xẹp hay xẹp một phần do huyết khối

c. Mặt cắt dọc luôn kết hợp vào nghiệm pháp tăng tốc, với Doppler màu, Doppler năng lượng để phát hiện hình ảnh khuyết màu khi có huyết khối.

d. Luôn chú ý điều chỉnh các thông số kỹ thuật thích hợp để có hình ảnh tối ưu

− Điều chỉnh độ sâu tĩnh mạch trên màn hình.

− Điều chỉnh nét tương phản trên màn hình hai chiều qua các nút điều chỉnh tương phản, điều chỉnh tần số tương thích.

− Điều chỉnh tần số Doppler màu, Doppler năng lượng.

− Sử dụng tính năng phóng đại khi cần.

e. Kết hợp chẩn đoán huyết khối với 3 yếu tố:

− Khối cản âm (echo); để ý đến tính di động thường gặp khi huyết khối mới và chưa gây tắc hoàn toàn.

− Hình ảnh khuyết màu khi sử dụng Doppler màu hay Doppler năng lượng.

− Khi cần khảo sát phổ Doppler tại vị trí có huyết khối nhưng còn dòng chảy để phát hiện dạng phổ Doppler bất thường, không còn thay đổi theo nhịp thở, không thay đổi khi làm nghiệm pháp tăng tốc.

MỘT SỐ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

− Chẩn đoán suy tim theo Hội Tim mạch Châu Âu 2012:

Chẩn đoán suy tim với chức năng thất trái giảm: 1. Triệu chứng cơ năng điển hình của suy tim 2. Triệu chứng thực thể điển hình của suy tim 3. Phân suất tống máu thất trái giảm
Chẩn đoán suy tim với chức năng thất trái bảo tồn, cần phải có 4 dấu hiệu sau: 1. Triệu chứng cơ năng điển hình của suy tim 2. Triệu chứng thực thể điển hình của suy tim 3. Phân suất tống máu thất trái bình thường hoặc giảm nhẹ và thất trái không giãn 4. Tổn thương cơ tim thích hợp (phì đại thất trái, giãn nhĩ trái) và/hoặc rối loạn chức năng tâm trương thất trái

− Phân độ suy tim theo NYHA:

Độ	Triệu chứng
I	- Không có triệu chứng.
II	- Có triệu chứng nhẹ (khó thở, tím da môi, mệt mỏi và/hoặc đau ngực và giới hạn hoạt động hằng ngày).
III	- Giới hạn đáng kể những hoạt động hằng ngày kể cả những hoạt động nhẹ hơn thường ngày. Khi nghỉ ngơi hết khó thở.
IV	- Có triệu chứng mệt thường xuyên kể cả khi nghỉ ngơi. Bệnh nhân gần như nằm tại giường.

− Chẩn đoán nhồi máu não:

(1). Dựa vào tiêu chuẩn và định nghĩa về tai biến mạch máu não của Tổ Chức Y Tế Thế Giới:

Khởi phát đột ngột, nhanh, biểu hiện các thiếu sót về chức năng thần kinh.

Các rối loạn chức năng thường khu trú hiếm khi lan tỏa với các triệu chứng tồn tại quá 24 giờ.

Các khám xét và thăm dò đã loại trừ nguyên nhân sang chấn.

Dựa vào tính chất lâm sàng là chính, đặc biệt là cách hỏi bệnh (đã được thực hiện ở nhiều nước, sai số chỉ từ 1 đến 5%).

(2). Dựa vào hình ảnh chụp CT Scan: theo bậc thang HU

Tỉ trọng bình thường:

Chất xám vỏ não: 35 - 40 HU.

Chất trắng dưới vỏ: 30 - 34 HU.

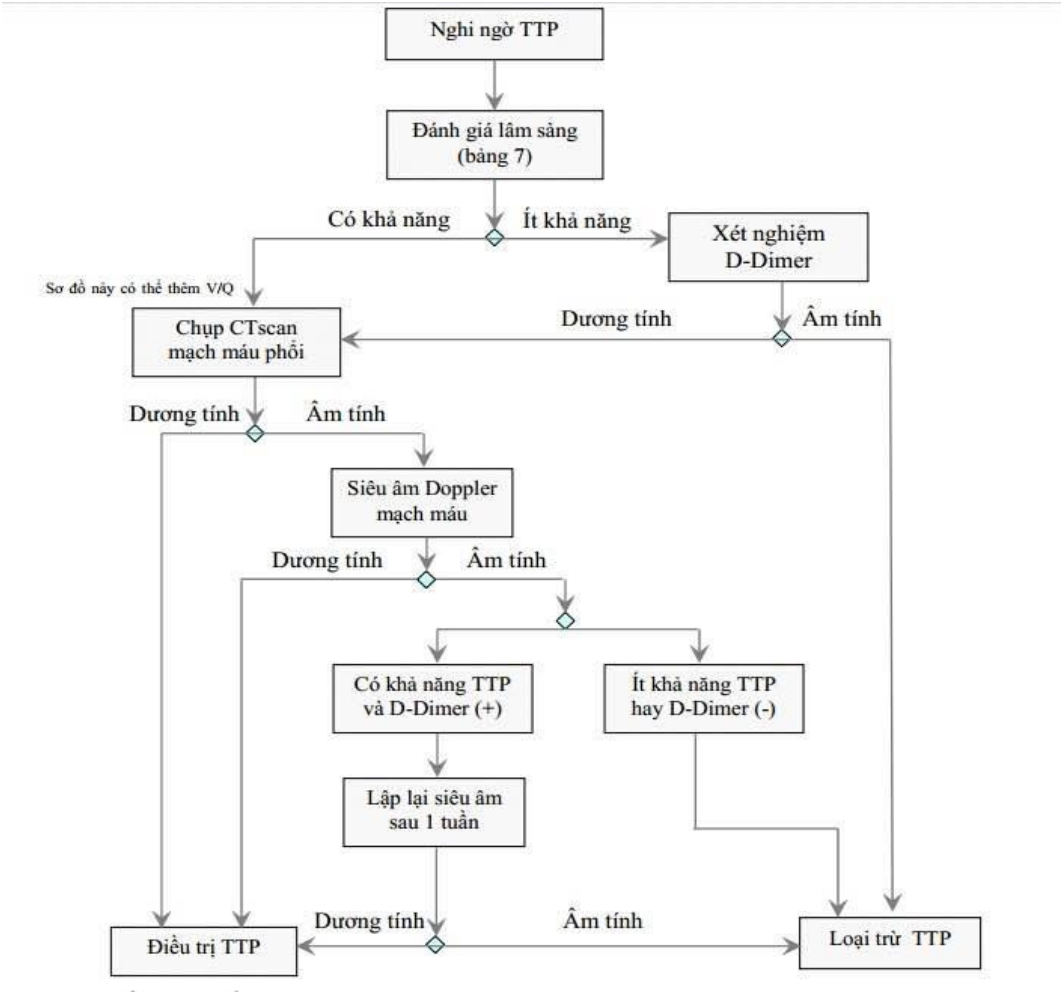
Dịch não tủy: 9 - 12 HU.

Tỉ trọng bất thường:

Trong thiếu máu não cục bộ, tỉ trọng giảm 20 - 30 HU.

− Chẩn đoán thuyên tắc phổi: theo sơ đồ chẩn đoán TTP, khi nghi ngờ TTP (xác suất lâm sàng mắc TTP), chụp CT Scan mạch máu phổi, siêu âm Doppler mạch máu và xét nghiệm D-dimer.

Các dấu hiệu lâm sàng gợi ý TTP: nhịp tim nhanh, đau ngực khó thở, ho ra máu … Nặng → tím tái, hạ HA, dấu hiệu suy tim phải trên ECG.



Sơ đồ chẩn đoán TTP

− Chẩn đoán tăng huyết áp:

Đo huyết áp là phương pháp bắt buộc để chẩn đoán một người có tăng huyết áp, bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp khi trị số huyết áp > 140/90 mmHg, sau khi được khám ít nhất 2-3 lần khác nhau và mỗi lần khám đo huyết áp ít nhất 2 lần. Không điều trị tăng huyết áp khi chỉ dựa vào kết quả một lần đo huyết áp duy nhất.

− Chẩn đoán đái tháo đường theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ:

Theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2015, chúng ta có 4 lựa chọn cho tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường:

(1). HbA1C ≥ 6,5%.

(Thực hiện ở phòng xét nghiệm bằng phương pháp chuẩn)

(2). Glucose huyết lúc đói ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).

(Lúc đói được xác định là không dung nạp năng lượng trong 8 giờ)

(3). Glucose huyết tương sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp 75g glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

(Sử dụng đường có chứa tương đương với glucose khan 75g hòa tan trong nước).

(4). Glucose huyết bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

(Ở những người có triệu chứng tăng đường huyết hay tăng đường huyết đột ngột)

− Chẩn đoán suy thận mạn:

Chẩn đoán suy thận mạn dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng. Để chẩn đoán xác định suy thận mạn cần 2 yếu tố: chẩn đoán bệnh nhân có suy thận và chẩn đoán tính chất mạn tính của suy thận.

(1). Chẩn đoán bệnh nhân có suy thận.

+ Nồng độ Ure, Creatinin trong máu tăng.

+ Độ lọc cầu thận dưới 60 ml/phút/1,73m ^{2}.

(2). Chẩn đoán tính chất mạn tính của suy thận.

+ Thời gian tăng Ure máu kéo dài trên 3 tháng, khi không xác định được thời gian trước đó 3 tháng, bệnh nhân đã có tăng Ure máu hay chưa, có thể dựa vào hiện tại bệnh nhân có tăng Ure máu cộng với lâm sàng có hội chứng tăng Ure máu trên 3 tháng.

+ Thời gian độ lọc cầu thận dưới 60 ml/phút/1,73m^2 kéo dài trên 3 tháng.

+ Kích thước thận (đo trên siêu âm, x quang) giảm đều hoặc không đều 2 bên, nhu mô thận tăng âm làm khó phân biệt ranh giới giữa nhu mô thận và đài bể thận.

+ Trụ nước tiểu to (2/3 số trụ nước tiểu của bệnh nhân có đường kính lớn hơn 2 lần đường kính của 1 bạch cầu đa nhân trung tính).

(3). Các triệu chứng nói lên bệnh nhân có bệnh thận mạn tính.

+ Tiền sử có bệnh thận tiết niệu, hoặc tiền sử có protein niệu.

+ Thiếu máu nặng mà không có nguyên nhân mất máu hoặc các bệnh về máu như suy tủy, bệnh bạch cầu…

+ Tăng huyết áp kéo dài đã gây ra biến chứng ở các cơ quan đích như dày thất trái, tổn thương đáy mắt độ II, độ III.

+ Siêu âm thận thấy nhu mô thận tăng âm, làm xóa mờ ranh giới giữa nhu mô thận và đài bể thận.

Có thể chẩn đoán suy thận mạn khi bệnh nhân có suy thận cộng với 1 trong các chỉ tiêu về tính chất mạn tính của suy thận.

Giai đoạn	**GFR (ml/phút/1,73m^2)**
1	> 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

− Chẩn đoán thấp khớp theo Hướng dẫn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp năm 2010:

Đối tượng là các bệnh nhân: có ít nhất 1 khớp được xác định viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng, viêm màng hoạt dịch khớp không do các bệnh lý khác

Biểu hiện	Điểm
A. Biểu hiện tại khớp	
1 khớp lớn	0
2−10 khớp lớn	1
1−3 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)	2
4−10 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)	3
>10 khớp (ít nhất phải có 1 khớp nhỏ)	5
B. Huyết thanh (ít nhất phải làm một xét nghiệm)	
RF âm tính và Anti CCP âm tính	0
RF dương tính thấp hoặc* Anti CCP dương tính thấp*	2
RF dương tính cao hoặc* Anti CCP dương tính cao*	3
C. Các yếu tố phản ứng pha cấp (cần ít nhất một xét nghiệm)	
CRP *bình thường* và Tốc độ lắng máu *bình thường*	0
CRP *tăng* hoặc Tốc độ lắng máu *tăng*	1
D. Thời gian biểu hiện các triệu chứng	
< 6 tuần	0
≥ 6 tuần	1
Chẩn đoán xác định: khi số điểm ≥ 6/10 ** Dương tính thấp khi ≤ 3 lần giới hạn cao của bình thường* ** Dương tính cao khi > 3 lần giới hạn cao của bình thường*	

PHIẾU CHẤP THUẬN NGHIÊN CỨU

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng về hiệu quả và tính an toàn của Enoxaparin trong điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ.

Ngày: ……..

Đơn vị nghiên cứu: Bệnh Viện Đa Khoa Sài Gòn.

Chủ nhiệm đề tài: Bác sĩ Diệp Thành Tường.

Thông tin dành cho bệnh nhân

Ông/Bà được mời tham gia tự nguyện vào một thử nghiệm về hiệu quả và tính an toàn của Enoxaparin trong điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ.

Trước khi đồng ý tham gia vào thử nghiệm này, Ông/Bà cần biết rõ các rủi ro và lợi ích để có thể đưa ra quyết định sau khi đã hiểu rõ. Quá trình này còn được gọi là "Chấp thuận tham gia nghiên cứu".

Phiếu chấp thuận này thông báo cho Ông/Bà biết về thử nghiệm mà Ông/Bà có thể muốn tham gia. Xin đọc kỹ các thông tin và bàn bạc với bất kỳ ai, mà Ông/Bà muốn nghe ý kiến. Nếu có thắc mắc, vui lòng hỏi bác sĩ nghiên cứu để được giải đáp.

Một khi Ông/Bà đã hiểu rõ về thử nghiệm và các xét nghiệm sẽ cần làm, Ông/Bà sẽ được yêu cầu ký tên vào phiếu này để tham gia thử nghiệm. Quyết định tham gia vào thử nghiệm của Ông/Bà hoàn toàn là tự nguyện, nghĩa là Ông/Bà tự ý quyết định tham gia hoặc không tham gia thử nghiệm này. Ông/Bà cũng có quyền ngừng tham gia thử nghiệm bất kỳ lúc nào mà không cần đưa ra lý do. Nếu quyết định không tham gia thử nghiệm, Ông/Bà

có thể bàn với bác sĩ nghiên cứu về thuốc điều trị thông thường cho trường hợp của mình.

Trong lúc thực hiện thử nghiệm, có thể phát hiện những vấn đề mới mà Ông/Bà có thể cần biết đến. Nói chung, bác sĩ nghiên cứu cũng có thể biết được những vấn đề có thể làm Ông/Bà muốn ngừng tham gia thử nghiệm. Khi đó, bác sĩ nghiên cứu sẽ thông báo cho Ông/Bà biết về bất kỳ thông tin mới này. Bất kỳ thông tin mới nào về thuốc thử nghiệm đều được thông báo đến Ông/Bà để Ông/Bà có thể quyết định tiếp tục hoặc ngừng tham gia thử nghiệm.

Bác sĩ nghiên cứu cũng có thể rút Ông/Bà ra khỏi thử nghiệm này vì bất kỳ lý do nào. Ví dụ, Ông/Bà có thể bị rút khỏi thử nghiệm vì:

- Sẽ không tốt cho Ông/Bà nếu còn tham gia thử nghiệm.
- Ông/Bà cần dùng các loại thuốc không được phép dùng trong thử nghiệm.
- Ông/Bà không theo đúng các lời chỉ dẫn trong thử nghiệm.
- Thử nghiệm này bị hủy bỏ.

Nếu quyết định ngừng tham gia thử nghiệm, Ông/Bà nên báo cho bác sĩ nghiên cứu biết. Bác sĩ nghiên cứu sẽ bảo đảm thực hiện các thủ tục đúng qui cách và thực hiện lần khám cuối cùng là lần kiểm tra an toàn thường quy cho Ông/Bà.

1. Mục đích và cách tiến hành thử nghiệm

Đây là một thử nghiệm về thuốc để xác định các tác dụng có lợi cũng như tính an toàn của thuốc nghiên cứu là Enoxaparin trong điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ.

Ông/Bà được mời vào thử nghiệm này vì được chẩn đoán mắc bệnh nội khoa cấp tính dự kiến nằm viện ít nhất 1 tuần. Nếu đồng ý tham gia thử nghiệm, Ông/Bà sẽ nhận thuốc điều trị chuẩn hiện nay là thuốc Enoxaparin trong điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu, liều 40mg tiêm dưới da mỗi ngày trong thời gian còn bất động, Ông/Bà sẽ được siêu âm tĩnh mạch chi dưới 2 lần (lần 1: lúc mới vào viện, lần 2: sau đó 1 tuần) và làm xét nghiệm D-dimer để kiểm tra huyết khối nếu siêu âm không phát hiện có HK.

2. Thời gian nghiên cứu.

Thử nghiệm này được chia thành ba giai đoạn, và kéo dài đến khi xuất viện.

2.1. Giai đoạn sàng lọc (nghĩa là giai đoạn chọn lựa bệnh nhân), lúc mới vào viện, và Ông/Bà sẽ tham gia lần khám sàng lọc để bác sĩ nghiên cứu có thể xác định thử nghiệm này có phù hợp với Ông/Bà hay không.

2.2. Giai đoạn điều trị trong 1 hoặc 2 tuần mà Ông/Bà dùng thuốc nghiên cứu.

2.3. Giai đoạn theo dõi bắt đầu sau khi Ông/Bà hoàn tất giai đoạn điều trị và kéo dài đến khi xuất viện.

3. Thông tin về loại thuốc thử nghiệm.

Enoxaparin là thuốc dùng để tiêm, trong điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ (trong nghiên cứu), thuốc đã được khuyến cáo dự phòng của Trường Môn Hoa Kỳ và Hội Tim Mạch Quốc Gia Việt Nam.

4. Cách thức tiến hành nghiên cứu.

4.1. Các nhóm điều trị trong nghiên cứu.

Vì thử nghiệm này muốn đánh giá nhiều mặt khác nhau của phương thức điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu với Enoxaparin, nên cần có

những nhóm điều trị khác nhau để có thể so sánh rõ ràng. Ông/Bà đang trong giai đoạn áp dụng điều trị dự phòng, nếu tham gia nghiên cứu, Ông/Bà sẽ được siêu âm tĩnh mạch chi dưới 2 lần. Việc Ông/Bà được tiêm thuốc dự phòng là tất nhiên theo như khuyến cáo, chỉ khác là Ông/Bà được siêu âm và theo dõi.

Sau đây là các nhóm điều trị:

- Nhóm không điều trị dự phòng (thời điểm này chưa triển khai áp dụng điều trị dự phòng):

Bệnh nhân ở nhóm này sẽ nhận các thuốc điều trị chuyên biệt cho bệnh lý, được siêu âm tĩnh mạch chi dưới 2 lần và theo dõi đến khi xuất viện.

- Nhóm điều trị dự phòng (thời điểm này đã triển khai áp dụng điều trị dự phòng):

Bệnh nhân ở nhóm này ngoài các thuốc điều trị chuyên biệt cho bệnh lý còn nhận Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da ngày 1 lần, được siêu âm tĩnh mạch chi dưới 2 lần và theo dõi đến khi xuất viện.

4.2. Cách dùng thuốc trong nghiên cứu.

Điều quan trọng hơn hết là Ông/Bà dùng thuốc theo đúng chỉ dẫn của bác sĩ. Không được bỏ lỡ mũi tiêm.

5. Rủi ro (nguy cơ) và phiền phức.

Enoxaparin có thể gây xuất huyết, giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, đây là tác dụng phụ hiếm gặp mà những bệnh nhân khác không tham gia nghiên cứu cũng có nguy cơ tương tự như vậy. Quan trọng là Ông/Bà cần hiểu rõ các rủi ro này cùng các tác dụng phụ có thể xảy ra và báo cho bác sĩ biết bất kỳ các triệu chứng bất thường hoặc những tác dụng phụ đã gặp phải. Vui lòng báo cho họ biết nếu Ông/Bà đang có những vấn đề khác về sức khỏe hoặc mức độ

ảnh hưởng trong khi nghiên cứu. Bác sĩ nghiên cứu có thể cho thuốc để cải thiện tác dụng phụ Ông/Bà đang chịu đựng.

6. Chi phí và bồi thường cho việc tham gia vào thử nghiệm này.

Ông/Bà không phải trả chi phí cho việc tham gia vào thử nghiệm này. Ông/Bà cũng sẽ không nhận được bất kỳ khoản chi phí nào từ việc tham gia thử nghiệm này.

7. Bảo mật các thông tin sức khỏe cá nhân.

Trừ khi luật pháp yêu cầu, tên của Ông/Bà sẽ không được tiết lộ khỏi bệnh viện nghiên cứu. Tên của Ông/Bà sẽ chỉ được cung cấp cho những người hoặc cơ quan sau đây: bác sĩ và nhân viên nghiên cứu; những người đại diện mà bác sĩ nghiên cứu ủy quyền; các hội đồng xét duyệt đạo đức trong nghiên cứu; thanh tra viên của cơ quan y tế chức năng như là Bộ Y Tế Việt Nam. Những người vừa đề cập ở trên sẽ dùng các thông tin của Ông/Bà được thu thập trong thử nghiệm này, bao gồm hồ sơ điều trị "Thông tin nghiên cứu" để kiểm tra thử nghiệm có được tiến hành đúng cách hay không và để bảo đảm tính chính xác của thông tin nghiên cứu. Những người này buộc phải giữ bí mật do bản chất công việc hoặc bị ràng buộc bởi văn bản thỏa thuận về tính bảo mật. Nếu cần thiết, bác sĩ nghiên cứu có thể liên lạc với bác sĩ riêng của Ông/Bà để thu thập các thông tin khác về sức khỏe và về các bệnh lý trước đây.

8. Liên hệ.

Nếu có câu hỏi về thử nghiệm này, xin liên hệ với:

- Bác sĩ nghiên cứu: Diệp Thành Tường
- Số điện thoại: 0903846641

Mẫu Phiếu ký tên đồng ý tham gia

Mã số và phiên bản đề cương nghiên cứu.

Tên đề cương: Khảo sát hiệu quả dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nội khoa cao tuổi nằm viện có nguy cơ.

Tôi đã đọc tài liệu này và đã được giải thích về các nội dung bên trong. Tôi hiểu rõ mục đích thử nghiệm và điều gì sẽ xảy ra cho Tôi trong thử nghiệm này. Tôi hoàn toàn tự nguyện khi đồng ý tham gia vào thử nghiệm này, như đã mô tả trong tài liệu này. Bằng cách ký tên vào phiếu đồng ý tham gia, Tôi cho phép sử dụng, tiếp cận và chia sẻ thông tin sức khỏe cá nhân như đã mô tả trong phần "Bảo mật và cho phép thu thập, sử dụng và tiết lộ các thông tin sức khỏe cá nhân". Sự đồng ý này có giá trị trừ khi và cho đến khi Tôi hủy bỏ nó.

Ngày….tháng…. năm…….

Bác sĩ nghiên cứu

Người tham gia nghiên cứu

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

STT:..... Enoxaparin: Có □ Không □

HÀNH CHÁNH:

- Bệnh viện ……...Khoa……..Số hồ sơ……

- Họ tên:……...……..Ngày sinh……..; Giới: Nam……..

- Ngày vào viện……Ra viện ngày …….……

- Địa chỉ……..…….

- Điện thoại liên lạc:……..

- Lý do nhập viện:……

- Nặng……kg; Cao……cm; BMI……..Kg/m2.

- M:…….L/P; HA:…..../.....mmHg; NT:…….L/P.

- Mang vớ áp lực Có □ Không □

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NỘI KHOA:

- Ngày khởi phát cấp tính ……Thời điểm khởi phát……

- Chẩn đoán bệnh nội khoa cấp tính:……

Suy tim cấp Có □ Không □

Phân độ NYHA……..EF……%

Suy hô hấp cấp Có □ Không □

Nhồi máu não cấp Có □ Không □

Thời gian bất động từ ngày…….đến ngày …….……

- Xuất huyết: Có □ Không □

Ngày thứ	
Vị trí	
Xuất huyết nặng	
Xuất huyết khác	

- Giảm tiểu cầu: Có □ Không □

Ngày thứ	1	5	10	14
Số lượng				

- Tử vong: Có □ Không □

Đột tử Có □ Không □

CẬN LÂM SÀNG:

- D-dimer:

Ngày XN…….kết quả…….đơn vị…….

Phương pháp……

- Hồng cầu:…...$10^{12/l}$; Bạch cầu:…….$10^{12/}$l; Hb:……g/dl;

Hct:…....%; Tiểu cầu:……..$10^{9/l}$

- Glycemie:……mmol/L, HbA1C:……%

- Ion đồ:Na^+:……mmol/L; K^+:……...mmol/L;

Ca^+:……mmol/L; CL^-:…….mmol/L

- Urea:……..µmol/L; Creatinin:……µmol/L

- ProBNP:……pg/ml

- KMĐM: ……

- TPTNT:……..

- X Quang phổi:……

- CT Scan sọ:……

- ECG:……..

- Siêu âm tim:……

- Siêu âm tĩnh mạch chi dưới:

Ngày siêu âm mạch máu lần 1, …….. KQ ……..

Ngày siêu âm mạch máu lần 2 ……KQ……...

Vị trí……..

Mức độ phản âm……...

Di động tự do? Có □ Không □

Xác định HKTMS? Có □ Không □

Tắc nghẽn? Có □ Không □

Giãn to tĩnh mạch? Có □ Không □

Đè ép tĩnh mạch không xẹp? Có □ Không □

Tuần hoàn bàng hệ? Có □ Không □

Điều trị dự phòng HKTMS:

Thuốc	Chỉ định	Liều/ngày	Bắt đầu	Kết thúc
Enoxaparin 40 mg				

DANH SÁCH BỆNH NHÂN CÓ HKTMS

STT	Họ tên bệnh nhân	Bệnh Viện	Năm sinh	Giới tính	Số hồ sơ
1	Huynh Van K	Thống Nhất	1929	Nam	16940202
2	Nguyen Van S	Thống nhât	1933	Nam	13712734
3	Phan Thanh N	Thống Nhất	1936	Nam	15069485
4	Nguyen Thanh P	Thống Nhất	1940	Nam	13060675
5	Nguyễn Thi H	Thống Nhất	1949	Nu	16938756
6	Nguyen Thi Đ	Thống Nhất	1930	Nu	13051645
7	Nguyen Van C	ĐK Sài Gòn	1919	Nam	12002069
8	Nguyen Thi N	ĐK Sài Gòn	1936	Nu	12002155
9	Nguyen Quang N	ĐK Sài Gòn	1944	Nam	12002201
10	Nguyên Thi L	ĐK Sài Gòn	1944	Nu	12002236
11	Võ Thi S	ĐK Sài Gòn	1944	Nu	12002396
12	Luong To H	ĐK Sài Gòn	1942	Nam	12003407
13	Nguyen Thi L	ĐK Sài Gòn	1937	Nu	12003446
14	Tran Thi G	ĐK Sài Gòn	1930	Nu	12003585
15	Nguyen Van T	ĐK Sài Gòn	1945	Nam	12019234
16	Nguyen Thi N	ĐK Sài Gòn	1948	Nu	12001720
17	Truong Thi N	ĐK Sài Gòn	1941	Nu	12016904
18	Ho Xuan C	Thống Nhất	1923	Nam	16934180
19	Tran Thi N	Thống Nhất	1931	Nu	16935690
20	Nguyen Tri T	Thống Nhất	1942	Nam	14050630
21	Nguyen Thi T	Thống Nhất	1938	Nu	15917171
22	Bui Kim N	ĐK Sài Gòn	1940	Nu	12016951
23	Tran Thi H	ĐK Sài Gòn	1931	Nu	12016413
24	Đo Thi T	ĐK Sài Gòn	1930	Nu	15002919
25	Nguyen Thi M	ĐK Sài Gòn	1932	Nu	15001301

DANH SÁCH BỆNH NHÂN TỬ VONG

STT	Họ tên bệnh nhân	Bệnh viện	Năm sinh	Giới tính	Số hồ sơ
1	Truong Van M	Thống Nhất	1930	Nam	13045418
2	Huynh Đ	Thống Nhất	1933	Nam	16931761
3	Nguyen Van T	Thống Nhất	1940	Nam	16940646
4	Tran Thi N	Thống Nhất	1931	Nu	16935690
5	Le Thi T	Thống Nhất	1929	Nu	16050865
6	Ly M	ĐK Sài Gòn	1947	Nu	16005542
7	Nguyen L	Thống Nhất	1936	Nam	16943889
8	Cai Thi L	ĐK Sài Gòn	1930	Nu	15003263
9	Le Van Đ	ĐK Sài Gòn	1945	Nam	16005337
10	Le Thi N	ĐK Sài Gòn	1933	Nu	16000170
11	Nguyen Thi M	ĐK Sài Gòn	1923	Nu	16005037
12	Nguyen Thi Đ	ĐK Sài Gòn	1928	Nu	16004957
13	Ngo Thi B	Thống Nhất	1937	Nu	16931588
14	Ho Xuan C	Thống Nhất	1923	Nam	16934180
15	Tran A N	ĐK Sài Gòn	1938	Nu	12013570
16	Lương To H	ĐK Sài Gòn	1942	Nam	12003407
17	Phan Minh T	Thống Nhất	1944	Nam	14021462
18	Huynh Van K	Thống Nhất	1929	Nam	16940202
19	Pham Thi T	ĐK Sài Gòn	1934	Nu	12001541
20	Nguyen Van C	ĐK Sài Gòn	1919	Nam	12002069
21	Hoang Van A	Thống Nhất	1928	Nam	13155021