

A
LIPPINCOTT
MANUAL®

Cẩm nang ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

The Washington Manual of Medical Therapeutics

34TH EDITION

Hemant Godara

Angela Hirbe

Michael Nassif

Hannah Otepka

Aron Rosenstock

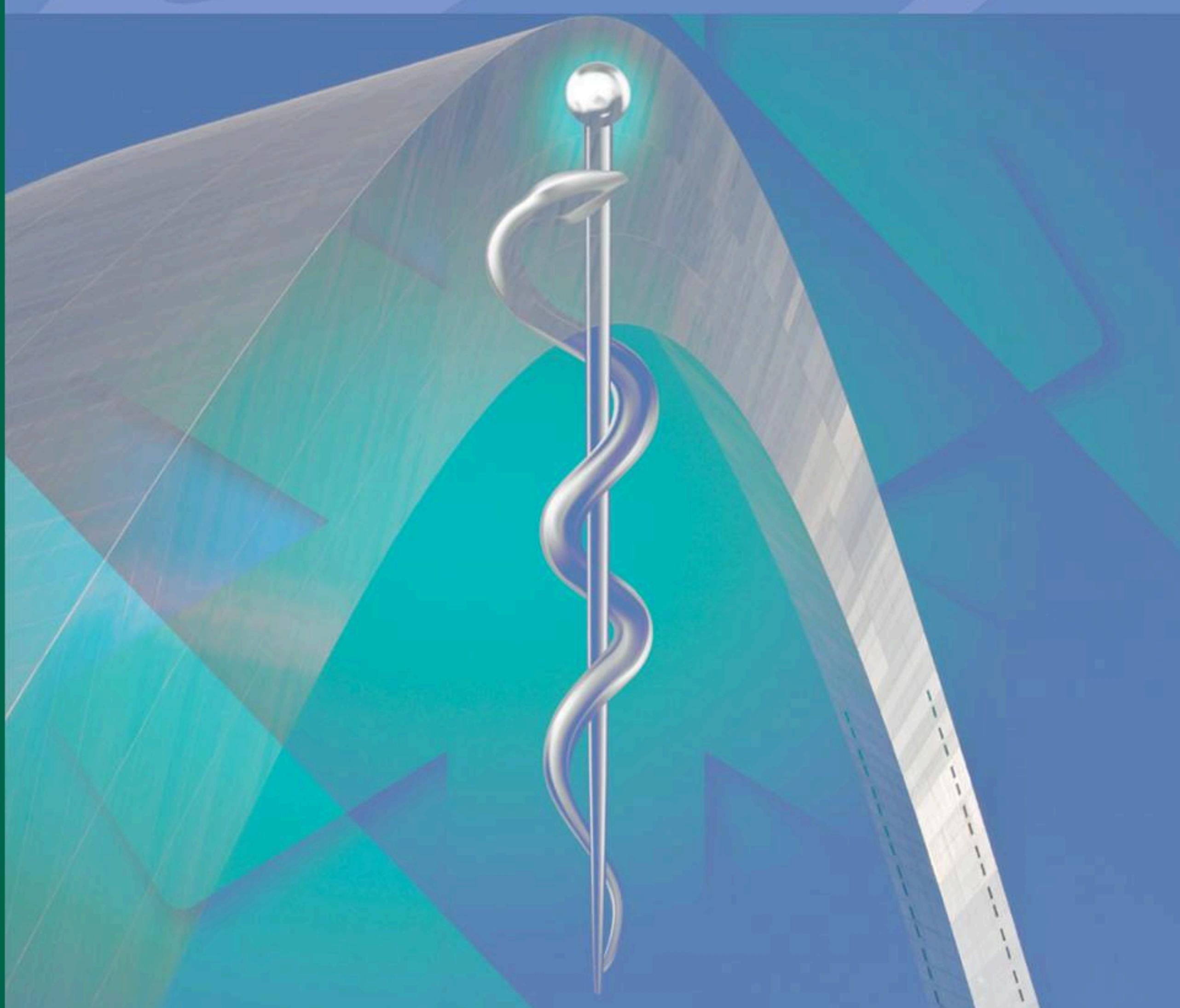
Department of Medicine

Washington University

School of Medicine

St. Louis, Missouri

GS.TS. Ngô Quý Châu - Chủ biên bản tiếng Việt



Cẩm nang

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

The Washington Manual® of Medical Therapeutics^{34th Edition}

Bộ môn Y học
Trường Đại học Y khoa Washington
St. Louis, Missouri

Biên tập viên
Hemant Godara, MD
Angela Hirbe, MD
Michael Nassif, MD
Hannah Otepka, MD
Aron Rosenstock, MD

Chủ biên bản tiếng Việt
GS.TS. Ngô Quý Châu



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC HUẾ
Huế



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

BIÊN MỤC TRÊN XUẤT BẢN PHẨM CỦA THƯ VIỆN QUỐC GIA VIỆT NAM
Cẩm nang điều trị nội khoa / Hemant Godara, Angela Hirbe, Michael Nassif... ; Biên dịch:
Ngô Quý Châu (ch.b.)... - Huế: Đại học Huế, 2015. - 1480tr. ; 24cm.

1. Bệnh nội khoa 2. Điều trị 3. Cẩm nang

616 - dc23

DUM0009p-CIP

Mã số sách: NC/114-2016

CẨM NANG ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA, được xuất bản theo thỏa thuận chuyển giao bản quyền của Lippincott Williams & Wilkins, USA với Công ty cổ phần Cao Trần.

Công ty cổ phần Cao Trần giữ bản quyền xuất bản và phát hành ấn bản tiếng Việt trên toàn thế giới theo thỏa thuận chuyển giao bản quyền với Lippincott Williams & Wilkins, USA.

Đây là bản dịch của THE WASHINGTON MANUAL OF MEDICAL THERAPEUTICS 34th Edition.

© 2014 by Department of Medicine, Washington University School of Medicine

Ấn bản gốc tiếng Anh được xuất bản bởi Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health.

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health không tham gia vào việc dịch tên cuốn sách này.

Vietnamese Edition © 2016 by CAOTRAN.,JSC

All rights reserved.

Tất cả các quyền được bảo hộ. Cuốn sách này được bảo vệ bởi luật bản quyền. Không một phần nào của cuốn sách này được phép nhân bản, sao chép dưới mọi hình thức bởi bất kỳ mục đích và phương tiện gì, kể cả là photocopy hoặc sử dụng bởi bất kỳ hệ thống lưu trữ và truy cập thông tin mà không có sự cho phép bằng văn bản của chủ sở hữu quyền tác giả.

ISBN 978-604-912-532-4

Cuốn sách này cung cấp chỉ định chính xác, phản ứng bất lợi, liều lượng và liệu trình sử dụng thuốc, nhưng khả năng là có thể có thay đổi. Độc giả buộc phải xem xét dữ liệu thông tin đính kèm hộp thuốc của nhà sản xuất cho những thuốc dùng đến. Tác giả, người biên tập, nhà xuất bản, hay nhà phát hành sách không chịu trách nhiệm về những lỗi hay sai sót hoặc bất cứ hậu quả nào từ việc áp dụng kiến thức trong cuốn sách này, và cũng không bảo đảm gì đối với nội dung, cụ thể hay bao hàm, của cuốn sách. Tác giả, người biên tập, nhà xuất bản, và nhà phát hành không chịu bất kỳ trách nhiệm nào cho bất cứ tổn thương và/hoặc tổn hại đến người hoặc tài sản phát sinh từ cuốn sách này.



Cuốn sách này được thực hiện bởi Công ty cổ phần Cao Trần, Nhà liên kết xuất bản sách Y học.

Liên hệ để xuất bản và mọi yêu cầu thông tin xin gửi về: Công ty cổ phần
Cao Trần, 27/10 phố Vĩnh Tuy, quận Hai Bà Trưng, thành phố Hà Nội,
Việt Nam. Điện thoại: 0 43 987 0580, 0 90 452 8001,
Email: caotran_inc@yahoo.com. Website: <http://caotranbooks.com>

**Chúng tôi dành tặng cẩm nang này đến đội ngũ bác sĩ nội trú nội khoa xuất sắc
của Đại học Washington và Bệnh viện Barnes-Jewish–Trí tuệ, tận tụy cống hiến,
và lòng nhân ái ở họ luôn là nguồn cổ vũ chúng tôi hằng ngày.**



Mục lục

LỜI ĐỀ TẶNG	iii
CÁC TÁC GIẢ	xxix
BAN BIÊN DỊCH VÀ HIỆU ĐÍNH	xxxiii
LỜI CHỦ BIÊN	xxxv
LỜI TỰA	xxxvii
LỜI CHỦ BIÊN BẢN TIẾNG VIỆT	xxxix
LỜI CÁM ƠN	xli
1 Chăm sóc bệnh nhân nội khoa	1
Mark Thoelke, John Cras, Nathan Martin, Amy Sheldahl PGS.TS. Phan Thu Phương, ThS. Vũ Thị Thu Trang	
Tổng quan chăm sóc bệnh nhân nội trú	1
Biện pháp dự phòng	2
Dự phòng huyết khối tĩnh mạch	2
Loét do tư thế (Loét do tỳ đè)	3
Dự phòng khác	5
Chăm sóc bệnh nhân nội trú có triệu chứng cấp tính	6
Đau ngực	6
Khó thở	7
Cơn tăng huyết áp cấp tính	8
Sốt	9
Đau	10
Rối loạn ý thức	16
Mất ngủ và lo âu	18

Nội khoa quanh phẫu thuật (Perioperative) 17

- Đánh giá tim mạch trước phẫu thuật 22
Xử trí chống đông và chống huyết khối quanh phẫu thuật 31

Xử trí một số bệnh cụ thể quanh phẫu thuật 35

- Tăng huyết áp 35
Máy tạo nhịp tim và máy khử rung cấy trong cơ thể 37
Bệnh phổi và đánh giá phổi trước phẫu thuật 38
Thiếu máu và truyền máu trong phẫu thuật 43
Bệnh gan 45
Đái tháo đường 48
Suy thượng thận và xử trí corticosteroid 51
Suy thận mạn tính và bệnh thận giai đoạn cuối 54
Suy thận cấp 56

2 Dinh dưỡng hỗ trợ 57

Dominic Reeds, Ben P. Bradenham, Jr.
PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân, ThS. Vũ Thị Thu Trang

- Nhu cầu dinh dưỡng 57
Đánh giá tình trạng dinh dưỡng 75
Dinh dưỡng qua đường tiêu hóa 77
Dinh dưỡng tĩnh mạch (Parenteral Nutrition) 84
Hội chứng tái nuôi dưỡng ở bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng 90

3 Dự phòng bệnh lý tim mạch 95

Angela L. Brown, Timothy J. Fendler, Anne C. Goldberg
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

- Tăng huyết áp 95
Rối loạn chuyển hóa lipid 120

4 Bệnh tim thiếu máu cục bộ 139

Mohammad Kizilbash, Jeffrey R. Parker, Muhammad A. Sarwar, Jason D. Meyers
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

- Bệnh mạch vành và đau thắt ngực ổn định 139
Hội chứng vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không ST chênh 158
Nhồi máu cơ tim ST chênh lên 178

5 Suy tim và bệnh lý cơ tim 215

Shane J. LaRue, Susan M. Joseph, Gregory A. Ewald
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

Suy tim 215

Suy tim cấp và phù phổi do tim 230

Bệnh cơ tim 233

Bệnh cơ tim giãn 233

Suy tim với phân suất tổng máu được bảo tồn 235

Bệnh cơ tim phì đại 236

Bệnh cơ tim hạn chế 240

Bệnh cơ tim chu sản 241

6 Bệnh lý màng ngoài tim và bệnh van tim 245

Jay Shah, Brian R. Lindman
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

Bệnh lý màng ngoài tim 245

Viêm màng ngoài tim co thắt 245

Tràn dịch màng ngoài tim có ép tim 248

Bệnh van tim 251

Hẹp van hai lá 251

Hẹp van động mạch chủ 257

Hở van hai lá 263

Hở van động mạch chủ 270

Thay van tim nhân tạo 275

7 Loạn nhịp tim 279

Shivak Sharma, Daniel H. Cooper, Mitchell N. Faddis
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

Loạn nhịp nhanh 279

Xử lý loạn nhịp nhanh 279

VIII | MỤC LỤC

Nhip nhanh trên thất 283

Rung nhĩ 290

Nhip nhanh thất 309

Loạn nhịp chậm 320

Ngất 333

Điều trị tái đồng bộ cơ tim 338

8 Chăm sóc cấp cứu 339

Anthony Boyer, Scott T. Micek, Marin H. Kollef
GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Nguyễn Thanh Thủy

Suy hô hấp 339

Liệu pháp oxy không xâm nhập 342

Kiểm soát đường thở và đặt nội khí quản 343

Thở máy 347

Sốc 358

Theo dõi huyết động 366

9 Bệnh lý phổi tắc nghẽn 369

Jeffrey J. Atkinson, Robert M. Senior, Ajay Sheshadri, Mario Castro
GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Nguyễn Thanh Thủy

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 369

Hen phế quản 384

10 Bệnh lý phổi 405

Murali Chakinala, Colleen McEvoy, Tonya D. Russell, Rachel Bardowell, Alexander Chen, Daniel B. Rosenbluth
GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Nguyễn Thanh Thủy

Tăng áp động mạch phổi 405

Hội chứng ngưng thở - giảm thở do tắc nghẽn khi ngủ 419

Bệnh phổi kẽ 427

Nốt đơn độc ở phổi 437

Tràn dịch màng phổi 445

Ho máu 454**Xơ nang phổi** 462**11 Dị ứng và miễn dịch học 473**

Sarena Sawlani, Jennifer M. Welch, Andrew L. Kau

GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Nguyễn Thanh Thủy

Phản ứng có hại của thuốc 473**Sốc phản vệ** 478**Tăng bạch cầu ái toan** 484**Mề đay (mày đay) và phù mạch** 492**Suy giảm miễn dịch** 497**12 Cân bằng nước và điện giải 503**Judy L. Jang, Steven Cheng
TS. Đỗ Ngọc Sơn, ThS. Lê Hoàn**Cân bằng dịch và rối loạn thể tích 503****Bệnh nhân đẳng thể tích** 504**Bệnh nhân giảm thể tích** 506**Bệnh nhân tăng thể tích** 507**Rối loạn nồng độ natri** 509**Hạ natri máu** 509**Tăng natri máu** 516**Rối loạn kali máu 520****Hạ kali máu** 521**Tăng kali máu** 524**Rối loạn canxi máu 528****Tăng canxi máu** 528**Hạ canxi máu** 532**Rối loạn phospho máu 535****Tăng phosphate máu** 536**Hạ phosphate máu** 537

Rối loạn magie máu 539

Tăng magie máu 539

Hạ magie máu 540

Rối loạn thăng bằng kiềm toan 542

Toan chuyển hóa 545

Kiềm chuyển hóa 549

Toan hô hấp 551

Kiềm hô hấp 552

13 Bệnh lý thận 555

Seth Goldberg, Daniel Coyne

PGS.TS. Đỗ Gia Tuyển, PGS.TS. Phan Thu Phương

Đánh giá bệnh nhân mắc bệnh thận 555

Tổn thương thận cấp 558

Bệnh cầu thận 567

Bệnh cầu thận nguyên phát 569

Bệnh cầu thận tổn thương tối thiểu 569

Bệnh xơ hóa cầu thận khu trú dạng ổ, đoạn 569

Bệnh cầu thận màng 570

Viêm cầu thận màng tăng sinh 571

Bệnh thận IgA/Ban xuất huyết Henoch–Schönlein 572

Hội chứng phổi-thận 573

Bệnh cầu thận thứ phát 574

Bệnh thận do đáy tháo đường 574

Bệnh thận do lupus 575

Bệnh cầu thận sau nhiễm khuẩn 576

Rối loạn lắng đọng/Rối loạn protein máu 576

Bệnh thận do HIV 578

Bệnh thận đa nang 578

Giảm chức năng thận mạn tính 580

Bệnh thận mạn tính 580

Liệu pháp thay thế thận 584

Phương cách lọc máu 584

Thận nhân tạo 586

Lọc màng bụng 588

Ghép thận 590

Sỏi thận 591

Xử lý sỏi thận 591

14 Điều trị bệnh truyền nhiễm 595

Stephen Y. Liang, Sara L. Cross, Nigar Kirmani

PGS.TS. Phan Thu Phương, TS. Vũ Văn Giáp, TS. Đỗ Duy Cường, ThS. Lê Hoàn

Nguyên tắc điều trị 595

Nhiễm trùng gây ra bởi độc tố 597

Nhiễm trùng Clostridium difficile 597

Uốn ván 598

Hội chứng sốc độc tố 599

Hội chứng sốc độc tố tụ cầu 599

Hội chứng sốc độc tố liên cầu khuẩn 600

Nhiễm trùng da, mô mềm và xương 601

Áp-xe, mụn nhọt và nhọt độc 601

Viêm mô tế bào 601

Chứng viêm quầng 602

Nhiễm trùng phức tạp ở da và mô mềm 602

Loét tư thế nằm và loét bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường 603

Viêm mô hoại tử 603

Hoại tử sinh hơi (Gas Gangrene) 604

Viêm tủy xương 605

Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương 606

Viêm màng não 606

XII | MỤC LỤC

Nhiễm trùng não thất và não thất shunt ổ bụng 609

Viêm não 609

Áp-xe não 610

Ấu trùng sán dây lợn ở não (neurocysticercosis) 611

Nhiễm trùng tim mạch 611

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn 611

Viêm cơ tim 620

Viêm màng ngoài tim 620

Nhiễm trùng đường hô hấp trên 622

Viêm họng 622

Viêm thanh quản 623

Viêm xoang 624

Nhiễm virus gây cúm 625

Nhiễm trùng đường hô hấp dưới 626

Viêm phế quản cấp 626

Viêm phổi nhiễm phải từ cộng đồng 627

Áp-xe phổi 629

Lao phổi 630

Nhiễm trùng đường tiêu hóa và dạ dày 634

Viêm phúc mạc 634

Nhiễm trùng gan mật 635

Nhiễm trùng khác 637

Viêm túi thừa 637

Viêm ruột thừa 639

Nhiễm trùng đường sinh dục 639

Nhiễm trùng đường tiết niệu dưới 639

Viêm thận–bể thận 644

Nhiễm trùng qua đường tình dục, loét sinh dục 645**Bệnh herpes sinh dục 645****Bệnh giang mai 646****Bệnh hạ cam 650****Bệnh hột xoài 650****Nhiễm trùng qua đường tình dục, viêm âm đạo và nhiễm khuẩn âm đạo 651****Viêm âm đạo do Trichomoniasis 651****Viêm âm đạo do vi khuẩn 651****Nhiễm trùng men nấm âm đạo 652****Viêm cổ tử cung và niệu đạo 652****Bệnh viêm vùng chậu hông 653****Nhiễm nấm toàn thể và vi khuẩn không điển hình 654****Nhiễm nấm candida 654****Nhiễm nấm cryptococcus 655****Nhiễm nấm histoplasma 661****Nhiễm nấm blastomyces 661****Nhiễm nấm coccidioides 662****Nhiễm nấm aspergillus 662****Nhiễm nấm sporotrum 663****Nhiễm nấm mucor 664****Nhiễm nấm nocardia 665****Nhiễm nấm actinomyces 665****Nhiễm Mycobacteria không điển hình (Nontuberculous) 666****Bệnh do tiết túc truyền 666****Bệnh Lyme 666****Bệnh sốt đốm vùng núi đá 667****Nhiễm ehrlichiosis và anaplasmosis 668****Bệnh tularemia 669****Nhiễm baberia 670**

Nhiễm trùng do muỗi truyền 670

Viêm não, màng não do arbovirus 670

Sốt rét 671

Bệnh lây từ thú sang người 672

Bệnh mèo càò (Bartonellosis) 673

Nhiễm xoắn khuẩn leptospira 673

Nhiễm brucella 674

Bệnh lây qua vết cắn 675

Vết cắn do thú vật 675

Vết cắn từ người 676

Nhiễm trùng liên quan tới chăm sóc y tế 676

Nhiễm trùng có nguồn gốc từ catheter 677

Viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do thông khí xâm nhập 679

Nhiễm tụ cầu kháng methicillin 680

Nhiễm cầu khuẩn đường ruột kháng vancomycin 680

Nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng 680

Bệnh nhiễm trùng mới nổi và khủng bố sinh học 544

Bệnh than (nhiễm trực khuẩn than) 681

Bệnh đậu mùa 682

Bệnh dịch hạch 683

Ngộ độc botulinum 684

Nhiễm virus sốt xuất huyết 685

Hội chứng suy hô hấp cấp nặng 686

Đại dịch cúm gia cầm và cúm lợn 686

15 Thuốc kháng vi sinh vật 687

Bernard C. Camins, David J. Ritchie
GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

Thuốc kháng vi khuẩn 687

Penicillin 687

- Cephalosporin** 690
- Monobactam** 692
- Carbapenem** 693
- Aminoglycoside** 694
- Vancomycin** 696
- Fluoroquinolone** 697
- Macrolide và Lincosamide** 699
- Sulfonamide và Trimethoprim** 701
- Tetracycline** 702

Thuốc kháng vi sinh vật, hỗn hợp 703

- Chloramphenicol** 703
- Colistin và Polymyxin B** 704
- Daptomycin** 705
- Fosfomycin** 705
- Linezolid** 706
- Methenamine** 707
- Metronidazole** 707
- Nitrofurantoin** 708
- Quinupristin/Dalfopristin** 708
- Telavancin** 709
- Tigecycline** 710

Thuốc chống vi khuẩn nội bào 710

- Isoniazid** 711
- Rifamycin** 711
- Pyrazinamide** 712
- Ethambutol** 712
- Streptomycin** 713

Thuốc kháng virus 713

- Thuốc chống cúm** 713
- Thuốc trị herpes** 714
- Thuốc kháng cytomegalovirus** 715

Thuốc chống nấm 717

Amphotericin B 717

Azole 718

Echinocandin 719

Hỗn hợp 721

16 Suy giảm miễn dịch ở người, HIV-AIDS 723

Sara L. Cross, E. Turner Overton

TS. Đỗ Duy Cường, ThS. Vũ Thị Thu Trang

HIV type 1 723

Nhiễm trùng cơ hội 739

Nhiễm cytomegalovirus 740

Bệnh lao 741

Nhiễm phucus hợp *mycobacterium avium* 742

Viêm phổi do *pneumocystis jiroveci* 743

Nhiễm nấm candida 744

Nhiễm nấm *cryptococcus neoformans* 744

Nhiễm *histoplasma capsulatum* 745

Nhiễm đơn bào 746

***Toxoplasma gondii* 746**

***Cryptosporidium* 747**

***Cyclospora* 747**

***Isospora belli* 747**

Microsporidia 747

Bệnh khối u liên quan 748

Kaposi Sarcoma 748

U lympho 748

Ung thư cổ tử cung và quanh hậu môn 749

Bệnh lây truyền qua đường tình dục 749

Herpes sinh dục 749

Mụn cóc sinh dục hay sùi mào gà 750

Giang mai 750

17 Ghép tạng 757

Christina L. Klein, Brent W. Miller
PGS.TS. Hà Phan Hải An, TS. Vũ Văn Giáp

Căn bản về ghép tạng 757

Thái ghép 763

Thái ghép thận cấp tính 763

Thái ghép phổi cấp tính 764

Thái ghép tim cấp tính 765

Thái ghép gan cấp tính 765

Thái ghép tụy cấp tính 766

Rối loạn chức năng tạng ghép mạn tính 767

Biến chứng 768

18 Bệnh lý đường tiêu hóa 773

C. Prakash Gyawali, Amit Patel
GS.TS. Đào Văn Long, PGS.TS. Phan Thu Phương

Xuất huyết đường tiêu hóa 773

Khó nuốt và nuốt đau 782

Buồn nôn và nôn 784

Tiêu chảy 785

Táo bón 788

Rối loạn ống tiêu hóa 791

Trào ngược dạ dày thực quản 791

Rối loạn vận động thực quản 797

Bệnh loét dạ dày tá tràng 799

Bệnh viêm ruột 804

Rối loạn tiêu hóa chức năng 812

Giả tắc ruột cấp tính (liệt ruột) 814

Rối loạn mật tụy 816

Viêm tụy cấp 816

Viêm tụy mạn 819

Bệnh sỏi mật 821

Rối loạn tiêu hóa khác 823

Rối loạn hậu môn trực tràng 823

Bệnh Celiac 823

Túi thừa và viêm túi thừa 825

Chậm làm trống dạ dày 826

Tổn thương ruột do thiếu máu 828

19 Bệnh lý gan 831

M. Katherine Rude, Thomas Kerr, Mauricio Lisker-Melman

GS.TS. Đào Văn Long, PGS.TS. Phan Thu Phương

Đánh giá bệnh lý gan 831

Viêm gan virus 835

Viêm gan virus A 837

Viêm gan virus B 840

Viêm gan C 848

Viêm gan D 853

Viêm gan E 854

Viêm gan do thuốc 855

Bệnh gan do rượu 857

Bệnh gan do trung gian miễn dịch 861

Viêm gan tự miễn 861

Xơ gan mật tiên phát 863

Viêm xơ đường mật nguyên phát 865

Biến chứng của ứ mật 867

Thiếu hụt dinh dưỡng 867

Loãng xương 868

Ngứa 869

Bệnh gan chuyển hóa 870

Bệnh Wilson 870

Nhiễm sắc tố sắt di truyền 873

Thiếu hụt α_1 -Antitrypsin 876

Bệnh gan khác 877

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu 877

Viêm gan do thiếu máu 880

Huyết khối tĩnh mạch gan 881

Hội chứng tắc nghẽn xoang gan 882

Huyết khối tĩnh mạch cửa 883

Áp-xe gan do vi khuẩn 884

Áp-xe gan do amip 885

Viêm gan dạng u hạt 886

Suy gan cấp 887

Bệnh gan mạn tính 889

Xơ gan 889

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa 890

Cổ trường 891

Viêm phúc mạc do vi khuẩn nguyên phát 893

Hội chứng gan thận 894

Bệnh não gan 896

Ung thư biểu mô tế bào gan 898

Ghép gan 900

20 Rối loạn đông máu và huyết khối 901

Roger Yusen, Charles Eby, Kristen Sanfilippo, Brian F. Gage

GS.TS. Pham Quang Vinh, BSCKII. Võ Thị Thanh Bình

Rối loạn đông máu 901

Bệnh lý tiểu cầu 905

Giảm tiểu cầu 905

Giảm tiểu cầu miễn dịch 906

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng ure máu tan huyết 908

Giảm tiểu cầu do heparin 911

XX | MỤC LỤC

Ban xuất huyết sau truyền máu 914

Giảm tiểu cầu khi có thai 915

Tăng tiểu cầu 916

Rối loạn chất lượng tiểu cầu 917

Rối loạn chảy máu di truyền 919

Hemophilia A 919

Hemophilia B 921

Bệnh von Willebrand (vWD) 922

Rối loạn đông máu mắc phải 925

Thiếu vitamin K 925

Bệnh gan 927

Đông máu nội mạch rải rác 928

Chất ức chế mắc phải của các yếu tố đông máu 928

Rối loạn huyết khối tĩnh mạch 930

Xử lý huyết khối tĩnh mạch 930

21 Rối loạn huyết học và điều trị truyền máu 951

Ronald Jackups, Kristen Sanfilippo, Tzu-Fei Wang, Morey Blinder
GS.TS. Phạm Quang Vinh, BSCKII. Võ Thị Thanh Bình

Thiếu máu 951

Thiếu máu liên quan đến giảm sản xuất hồng cầu 954

Thiếu máu hồng cầu nhỏ 954

Thalassemia 958

Thiếu máu nguyên hồng cầu sắt 960

Thiếu máu hồng cầu to/Nguyên hồng cầu khổng lồ 961

Thiếu máu trong suy thận mạn 964

Thiếu máu trong các bệnh mạn tính 966

Thiếu máu ở bệnh nhân ung thư 967

Thiếu máu ở bệnh nhân nhiễm HIV 967

Thiếu máu bất sản 968

Thiếu máu do tăng hủy tế bào máu 969**Thiếu máu kèm theo tăng tạo hồng cầu 969****Bệnh hồng cầu hình liềm 971****Bệnh thiếu G6PD 975****Thiếu máu tan máu tự miễn 978****Thiếu máu tan máu do thuốc 980****Thiếu máu tan máu vi mạch 981****Rối loạn dòng bạch cầu 981****Tăng và giảm bạch cầu 981****Rối loạn tiểu cầu 983****Rối loạn của tủy xương 984****Hội chứng rối loạn sinh tủy 984****Rối loạn tăng sinh tủy 984****Bệnh lý gamma đơn dòng 987****Bệnh lý gamma đơn dòng không có ý nghĩa bệnh lý 987****Đa u tủy xương 988****Tăng marcroglobulin máu–bệnh Waldenström 988****Amyloidosis 989****Truyền máu chửa trị 989****22 Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính 997**

Saiama N. Waqar, Janakiraman Subramanian, George Ansstas, Ramaswamy Govindan
GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Lê Hoàn

Xử trí nội khoa bệnh ác tính 997**Xử lý với bệnh nhân ung thư 997****Ung thư phổi 1006****Ung thư vú 1009****Ung thư vùng đầu và cổ 1012****Sarcoma 1013**

Ung thư đường tiêu hóa 1014

- Ung thư thực quản 1014**
- Ung thư dạ dày 1015**
- Ung thư đại trực tràng 1016**
- Ung thư tụy 1018**
- Ung thư biểu mô tế bào gan 1019**

Ung thư sinh dục tiết niệu 1020

- Ung thư thận 1020**
- Ung thư bàng quang 1022**
- Ung thư tiền liệt tuyến 1023**
- Ung thư tinh hoàn và khối u tế bào mầm 1025**

Ung thư phụ khoa 1026

- Ung thư cổ tử cung 1026**
- Ung thư nội mạc tử cung 1028**
- Ung thư buồng trứng 1029**
- Ung thư không rõ nguyên phát 1030**

Ung thư máu 1031

- Hội chứng rối loạn sinh tửy 1031**
- Bệnh bạch cầu cấp dòng tửy 1034**
- Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho 1036**
- Bệnh bạch cầu mạn dòng tửy 1038**
- Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho 1039**
- Bệnh bạch cầu tế bào tóc 1041**
- U lympho Hodgkin 1042**
- U lympho không Hodgkin 1043**
- Đa u tửy xương 1046**
- Nguyên tắc của cấy ghép tế bào gốc 1047**

Cấp cứu ung thư 1049

- Sốt giảm bạch cầu 1049**
- Hội chứng tiêu u 1050**
- Tăng canxi máu ác tính 1051**

Chèn ép tủy ác tính 1052
 Di căn não với tăng áp lực nội sọ 1053
 Hội chứng tĩnh mạch chủ trên 1054

Xử trí độc tính của điều trị 1054

Buồn nôn 1054
 Tiêu chảy 1055
 Giảm tế bào máu 1055
 Viêm niêm mạc 1056
 Viêm phổi 1056

Chăm sóc hỗ trợ: Biến chứng của ung thư 1057

Đau do ung thư 1057
 Di căn xương 1058
 Trần dịch màng phổi 1059
 Huyết khối tắc tĩnh mạch 1060
 Mệt mỏi 1060
 Chán ăn và suy kiệt 1061

23 Bệnh đái tháo đường và rối loạn liên quan 1063

Janet B. McGill
 PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân, ThS. Vũ Thị Thu Trang

Bệnh đái tháo đường 1063
 Đái tháo đường ở bệnh nhân nội trú 1068

Đái tháo đường type 1 và toan ceton do đái tháo đường 1072

Đái tháo đường type 1 1072
 Toan ceton do đái tháo đường 1076

Đái tháo đường type 2 và hội chứng tăng áp lực thẩm thấu không ceton 1081

Đái tháo đường type 2 1081
 Hội chứng tăng áp lực thẩm thấu không ceton 1091

Biến chứng mạn tính của đái tháo đường 1094

Bệnh võng mạc đái tháo đường 1094

Bệnh thận đái tháo đường 1095

Bệnh lý thần kinh do đái tháo đường 1097

Biến chứng mạch lớn của đái tháo đường 1099

Bệnh tim mạch vành 1099

Bệnh mạch máu ngoại biên 1101

Biến chứng khác 1102

Rối loạn cương dương 1102

Loét bàn chân đái tháo đường 1103

Hạ đường huyết 1104

24 Bệnh lý nội tiết 1109

William E. Clutter

PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân, ThS. Vũ Thị Thu Trang

Bệnh lý tuyến giáp 1109

Đánh giá chức năng tuyến giáp 1109

Suy chức năng tuyến giáp 1112

Cường chức năng tuyến giáp 1115

Bướu giáp bình giáp và nhân tuyến giáp 1121

Rối loạn chức năng tuyến thượng thận 1123

Suy tuyến thượng thận 1123

Hội chứng Cushing 1126

U tuyến thượng thận phát hiện tình cờ 1127

Rối loạn chức năng thùy trước tuyến yên 1128

Suy tuyến yên 1130

Tăng prolactin máu 1132

To đầu chi 1134

Bệnh xương chuyển hóa 1135**Bệnh nhuyễn xương 1135****Bệnh Paget 1136****25 Viêm khớp và bệnh lý khớp 1139**Hector Molina, Zarmeena Ali
PGS.TS. Nguyễn Vinh Ngọc, TS. Vũ Văn Giáp**Xử lý cơ bản bệnh xương khớp 1139****Viêm khớp và màng hoạt dịch khớp nhiễm khuẩn 1146****Viêm bao hoạt dịch nhiễm khuẩn 1149****Bệnh Lyme 1149****Viêm màng hoạt dịch do tinh thể 1150****Viêm khớp dạng thấp 1155****Thoái hóa khớp 1164****Bệnh lý cột sống 1166****Viêm cột sống dính khớp 1166****Viêm khớp ở bệnh viêm ruột 1167****Viêm khớp phản ứng 1168****Viêm khớp vảy nến 1169****Lupus ban đỏ hệ thống 1170****Xơ cứng bì toàn thể 1174****Hội chứng Raynaud 1176****Viêm mạch hoại tử 1177****Đau đa cơ do thấp 1181****Hội chứng cryoglobulin 1181****Viêm đa cơ và viêm da cơ 1182****26 Bệnh lý thần kinh 1185**Robert C. Bucelli, Beau Ances
TS. Trần Viết Lực, ThS. Trịnh Tiến Lực, ThS. Vũ Thị Thu Trang**Rối loạn ý thức 1185****Bệnh Alzheimer 1192****Động kinh 1195****Bệnh mạch não 1201****Đau đầu 1211****Chấn thương đầu 1214**

XXVI | MỤC LỤC

Rối loạn chức năng tủy sống cấp tính 1217

Bệnh Parkinson 1221

Bệnh thần kinh cơ 1223

Hội chứng Guillain–Barré 1223

Bệnh nhược cơ 1227

Rối loạn thần kinh cơ khác 1232

Rối loạn thần kinh cơ có tăng trương lực cơ 1233

27 Cấp cứu nội khoa 1237

Jason Wagner, Christopher Sampson, Rebecca Bavolek
TS. Đỗ Ngọc Sơn, ThS. Lê Hoàn

Cấp cứu ngừng thở 1237

Tắc nghẽn đường thở trên cấp tính 1237

Hỗ trợ đường thở cấp cứu 1239

Tràn khí màng phổi 1240

Đuối nước 1244

Tổn thương do nhiệt 1246

Kiệt sức do nóng 1246

Ngất do nóng 1246

Đột quỵ do nóng 1247

Bệnh lý do lạnh gây ra 1249

Cước 1249

Tổn thương ngâm nước (nứt chân) 1250

Tê cổng bề mặt 1250

Tê cổng sâu 1250

Hạ thân nhiệt 1251

28 Ngộ độc học 1257

S. Eliza Halcomb, Evan Schwarz, Michael E. Mullins
TS. Đỗ Ngọc Sơn, ThS. Lê Hoàn

Quá liều 1257

- Quá liều, Tổng quan 1257**
- Acetaminophen 1263**
- Colchicin 1268**
- Thuốc chống viêm không steroid 1271**
- Opioid 1272**
- Salicylat 1274**
- Phenytoin và fosphenytoin 1277**
- Carbamazepine/Oxcarbazepine 1280**
- Lamotrigine 1282**
- Levetiracetam 1283**
- Acid valproic 1283**
- Chất ức chế monoamine oxidase 1285**
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng 1288**
- Chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc 1291**
- Hội chứng serotonin 1292**
- Lithium 1294**
- Bupropion 1296**
- Thuốc chống loạn thần, Tổng quan 1297**
- Phenothiazine 1297**
- Clozapine 1299**
- Olanzapine 1300**
- Risperidone, ziprasidone và quetiapine 1300**
- Chất đối kháng β -Adrenergic 1301**
- Thuốc chẹn kênh canxi 1304**
- Clonidine 1306**
- Thuốc hạ huyết áp khác 1308**
- Tác nhân đối giao cảm 1308**
- Thuốc kháng cholinergic 1308**
- Chất ức chế cholinesterase 1311**
- Phospho hữu cơ 1311**
- Carbamat 1315**
- Barbiturat 1316**

XXVIII | MỤC LỤC

- Benzodiazepin 1318**
Thuốc có tác dụng giao cảm, Tổng quan 1319
Amphetamine 1320
Cocaine 1322
Theophyllin 1325
Rượu độc, Tổng quan 1327
Methanol 1328
Ethylen glycol 1332
Ethanol 1334
Cyanua 1336
Carbon monoxid 1338

Phụ lục A Liệu pháp miễn dịch và dự phòng sau phơi nhiễm 1341

Carlos A. Q. Santos, Victoria J. Fraser
GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

Phụ lục B Kiểm soát việc lây nhiễm và khuyến nghị cách ly 1361

Carlos A. Q. Santos, Victoria J. Fraser
GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

Phụ lục C Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao 1369

Carlos A. Q. Santos, Victoria J. Fraser
GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

CHỈ MỤC 1373

Các Tác giả

Zarmeena Ali, MD

*Instructor of Medicine Division of
Rheumatology*

Beau Ances, MD, PhD, MS

*Assistant Professor Division of
Neurology*

George Ansstas, MD

*Instructor of Medicine Hospitalist-
BMT*

Jeffrey J. Atkinson, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary Medicine*

Rachel Bardowell, MD

*Instructor in Medicine Hospitalist
Service*

Rebecca Bavolek, MD

*Instructor in Emergency Medicine
Division of Emergency Medicine*

Morey Blinder, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Hematology*

Anthony Boyer, MD

*Clinical Fellow Division of
Pulmonary Medicine*

Ben P. Bradenham, Jr., MD

Resident Department of Medicine

Angela L. Brown, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Cardiology*

Robert C. Bucelli, MD, PhD

*Assistant Professor Department of
Neurology*

Bernard C. Camins, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases*

Steven Cheng, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Renal Diseases*

William E. Clutter, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Medical Education*

Daniel H. Cooper, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Cardiovascular Medicine*

Daniel Coyne, MD

*Professor of Medicine Division of
Renal Diseases*

John Cras, MD

*Assistant Professor of Medicine
Hospitalist Service*

Sara L. Cross, MD

*Clinical Fellow Division of Infectious
Diseases*

Charles Eby, MD

*Professor Department of Pathology &
Immunology*

Gregory A. Ewald, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Cardiovascular Medicine*

Mitchell N. Faddis, MD, PhD

*Associate Professor of Medicine
Division of Cardiovascular Medicine*

Timothy J. Fendler, MD

Resident Department of Medicine

Victoria J. Fraser, MD

*Adolphus Busch Professor of Medicine
and Chairman Department of
Medicine*

Mario Castro, MD

Professor of Medicine Division of Pulmonary and Critical Care

Murali Chakinala, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care*

Alexander Chen, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care*

Seth Goldberg, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Nephrology*

Ramaswamy Govindan, MD

Professor of Medicine Division of Medical Oncology

C. Prakash Gyawali, MD

Professor of Medicine Division of Gastroenterology

S. Eliza Halcomb, MD

Assistant Professor Department of Emergency Medicine

Ronald Jackups, MD

Assistant Professor of Pathology and Immunology Laboratory and Genomic Medicine

Judy L. Jang, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Renal Diseases*

Susan M. Joseph, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Cardiovascular Medicine*

Andrew L. Kau, MD

Clinical Fellow Division of Allergy and Immunology

Brian F. Gage, MD

Professor of Medicine Division of General Medical Sciences

Anne C. Goldberg, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology and Metabolism*

Stephen Y. Liang, MD

Instructor in Medicine Division of Infectious Diseases

Brian R. Lindman, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Cardiovascular Medicine*

Mauricio Lisker-Melman, MD

Professor of Medicine Division of Gastroenterology

Nathan Martin, MD

Instructor in Medicine Hospitalist Service

Colleen McEvoy, MD

Clinical Fellow Division of Pulmonary and Critical Care

Janet B. McGill, MD

Professor of Medicine Division of Endocrinology

Jason D. Meyers, MD

Clinical Fellow Division of Cardiovascular Medicine

Scott T. Micek, PharmD, BCPS

Department of Pharmacy Barnes-Jewish Hospital

Brent W. Miller, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Nephrology*

Hector Molina, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Rheumatology*

Thomas Kerr, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Gastroenterology*

Nigar Kirmani, MD

*Professor of Medicine Division of
Infectious Diseases*

Mohammad Kizilbash, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Cardiovascular
Medicine*

Christina L. Klein, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Renal Diseases*

Marin H. Kollef, MD

*Professor of Medicine Division of
Pulmonary & Critical Care*

Shane J. LaRue, MD

*Clinical Fellow Division of
Cardiovascular Medicine*

David J. Ritchie, PharmD

*Clinical Pharmacist Division of
Infectious Diseases*

Daniel B. Rosenbluth, MD

*Professor of Medicine and Pediatrics
Division of Pulmonary and Critical
Care*

M. Katherine Rude, MD

*Clinical Fellow Division of
Gastroenterology*

Tonya D. Russell, MD

*Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical
Care*

Christopher Sampson, MD

*Assistant Professor of Emergency
Medicine Division of Emergency
Medicine*

Michael E. Mullins, MD

*Associate Professor of Emergency
Medicine Department of Medicine*

E. Turner Overton, MD

*Adjunct Assistant Professor of
Medicine Division of Infectious
Diseases*

Jeffrey R. Parker, MD

*Instructor in Medicine Division of
Hospitalist Medicine*

Amit Patel, MD

Resident Department of Medicine

Dominic Reeds, MD

*Assistant Professor in Medicine
Director, Clinical Nutrition Support
Service*

Jay Shah, MD

*Instructor in Medicine Division of
Cardiovascular Medicine*

Shivak Sharma, MD

*Clinical Fellow Division of
Cardiovascular Medicine*

Amy Sheldahl, MD

*Instructor in Medicine Hospitalist
Service*

Ajay Sheshadri, MD

*Clinical Fellow Division of Pulmonary
and Critical Care*

Janakiraman Subramanian, MD

*Instructor in Medicine Division of
Medical Oncology*

Mark Thoelke, MD

*Associate Professor Division of
Hospital Medicine*

Kristen Sanfilippo, MD

Clinical Fellow Division of Medical Oncology

Carlos A. Q. Santos, MD

*Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases*

Muhammad A. Sarwar, MD

*Research Fellow Division of
Cardiovascular Medicine*

Sarena Sawlani, MD

*Clinical Fellow Division of Allergy
and Immunology*

Evan Schwarz, MD

*Assistant Professor of Emergency
Medicine Division of Emergency
Medicine*

Robert M. Senior, MDD

*D & H Moog Professor of
Pulmonary Diseases Division of
Pulmonary and Critical Care*

Jason Wagner, MD

*Assistant Professor of Emergency
Medicine Division of Emergency
Medicine*

Tzu-Fei Wang, MD

*Clinical Fellow Division of Medical
Oncology*

Saiama N. Waqar, MD

*Instructor in Medicine Division of
Medical Oncology*

Jennifer M. Welch, MD

*Clinical Fellow Division of
Immunology*

Roger Yusen, MD, MPH

*Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical
Care*

Ban Biên Dịch Và Hiệu Đính

GS.TS. Ngô Quý Châu

Trưởng bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Giám đốc Trung tâm Hô hấp - Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Chủ tịch Hội Hô hấp Việt Nam - Phó chủ tịch Hội Nội khoa Việt Nam

GS.TS. Phạm Quang Vinh

Trưởng bộ môn Huyết học - Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Huyết học truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai

GS.TS. Đào Văn Long

Phó trưởng bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Tiêu hóa - Bệnh viện Bạch Mai

PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân

Phó trưởng bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Nội tiết - Đái tháo đường - Bệnh viện Bạch Mai

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng

Phó trưởng bộ môn Tim mạch - Đại học Y Hà Nội, Trưởng đơn vị Tim mạch can thiệp - Phó Viện trưởng Viện Tim mạch quốc gia - Bệnh viện Bạch Mai, Tổng Thư ký Hội Tim mạch Việt Nam

PGS.TS. Đỗ Gia Tuyên

Phó trưởng bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Thận tiết niệu - Bệnh viện Bạch Mai

PGS.TS. Nguyễn Vĩnh Ngọc

Phó trưởng bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Phó Chủ tịch Hội Tháp khớp học Hà Nội

PGS.TS. Hà Phan Hải An

Trưởng phòng Hợp tác quốc tế Đại học Y Hà Nội - Bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Thận & Lọc máu - Bệnh viện Việt Đức

PGS.TS. Phan Thu Phương

Phó trưởng bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Phó Giám đốc trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

TS.BS. Vũ Văn Giáp

Giáo vụ sau Đại học Bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội, Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, Tổng Thư ký Hội Hô hấp Việt Nam

TS.BS. Trần Viết Lực

Bộ môn Thần kinh - Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Khám bệnh - Bệnh viện Lão khoa trung ương

TS.BS. Đỗ Ngọc Sơn

Phó trưởng khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai

TS.BS. Đỗ Duy Cường

Phó trưởng khoa phụ trách khoa Truyền nhiễm, Trưởng phòng truyền nhiễm khuân tổng hợp - Bệnh viện Bạch Mai

BSCKII. Võ Thị Thanh Bình

Trưởng khoa Ghép Tế bào gốc - Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

ThS.BS. Trịnh Tiến Lực

Khoa Thần kinh - Bệnh viện Bạch Mai

XXXIV | BAN BIÊN DỊCH VÀ HIỆU ĐÍNH

ThS.BS. Lê Hoàn

Bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà
Nội, Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện
Bạch Mai

ThS.BS. Nguyễn Thanh Thủy

Bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà
Nội, Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện
Bạch Mai

ThS.BS. Vũ Thị Thu Trang

Bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà
Nội, Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện
Bạch Mai

Thư ký ban biên dịch bản tiếng Việt

PGS.TS. Phan Thu Phương

TS.BS. Vũ Văn Giáp

Lời Chủ Biên

Kiến thức y khoa ngày càng gia tăng đã đặt một gánh nặng không lồ lên vai các bác sĩ để theo kịp với những tiến bộ gần đây, đặc biệt về những cách trị liệu mới để chữa trị tốt hơn cho bệnh nhân. Cuốn *Cẩm nang Washington® Điều trị Nội khoa* cung cấp một nguồn kiến thức cập nhật mới để tra tìm, gồm chứa các phương pháp thực hành lâm sàng để chẩn đoán, thăm dò, điều trị các ca bệnh phổ biến mà các bác sĩ nội thường xuyên gặp phải. Kích cỡ gọn gàng của cuốn *Cẩm nang Điều trị Nội khoa* đảm bảo sẽ tiếp tục là sách công cụ hỗ trợ lớn cho thực tập sinh, bác sĩ nội trú, sinh viên y khoa, và những người làm nghề Y đang tìm kiếm một nguồn kiến thức thực hành lâm sàng áp dụng được ngay. Trong thời đại quá tải thông tin, nó đã đáp ứng một nhu cầu quan trọng mà trước đây chưa được đáp ứng.

Tôi xin ghi nhận công sức của các tác giả, những người bao gồm các thực tập sinh và bác sĩ nội trú, nghiên cứu sinh, và những bác sĩ điều trị, tại Đại học Washington/Bệnh viện Barnes-Jewish. Những nỗ lực và kỹ năng nổi bật của họ được minh chứng ở chất lượng của cuốn sách được ấn hành. Đặc biệt, tôi rất tự hào về những biên tập viên của chúng tôi-Hemant Godara, Angela Hirbe, Michael Nassif, Hannah Otepka, và Aron Rosenstock và các biên tập viên khác Tom De Fer và Katherine. Họ là những người đã làm việc không mệt mỏi để cho ra một ấn bản kế tiếp xuất sắc nữa của cuốn *Cẩm nang Điều trị Nội khoa*. Tôi cũng xin cảm ơn Melvin Blanchard, MD, Trưởng Ban Giáo dục y học của Khoa Y tại Đại học Washington, vì những hướng dẫn và lời khuyên của ông. Tôi tin tưởng rằng cuốn *Cẩm nang điều trị nội khoa* sẽ đạt được mục tiêu mong muốn của nó là cung cấp những kiến thức thực hành có thể được áp dụng trực tiếp để chăm sóc bệnh nhân tốt hơn.

Victoria J. Fraser, MD
Giáo sư Adolphus Busch
Chủ tịch, Bộ môn Y học
Đại học Y khoa Washington
St. Louis, Missouri

Lời Tựa

Chúng tôi hân hạnh giới thiệu ấn bản thứ 34 của cuốn *Cẩm nang Washington Điều trị Nội khoa*. Cuốn “Cẩm nang”, khi đã được gắn nhãn Đại học Washington, tự hào với truyền thống được biên tập chỉnh sửa bởi các bác sĩ nội trú trưởng Nội khoa. Ban đầu cuốn cẩm nang được dự định chỉ dành cho sinh viên y khoa và bác sĩ nội trú nhưng đến nay, cuốn cẩm nang đã trở thành bản sách Y bán chạy nhất trên thế giới. Ngoài việc tăng số lượng, cuốn *Cẩm nang* điều trị nội khoa đã tăng thêm nhiều về kích thước và độ phức tạp, phản ánh việc thực hành y khoa. Wayland MacFarlane là người biên tập đầu tiên vào năm 1943, trải qua rất nhiều sửa đổi trong suốt 70 năm tồn tại, từ một cuốn sách giáo khoa ngắn biến chuyển thành một nguồn tra cứu để mang theo. Hôm nay, chúng tôi hy vọng sẽ tiếp tục công cuộc phát triển bằng việc cung cấp các trang sách nhiều minh họa và bảng biểu cả dưới dạng sách in và sách điện tử đọc được trên các thiết bị điện tử cầm tay (chỉ có ở ấn bản tiếng Anh).

Chúng tôi tiếp tục phát huy những phẩm chất làm nên một cuốn sách thành công: dẫn giải ngắn gọn về sinh lý bệnh, trình bày phương pháp điều trị dựa trên chứng cứ cập nhật mới và bô cục trình bày dễ nắm bắt. Ngoài ra, chúng tôi luôn cập nhật các nội dung để phản ánh đúng những thay đổi tiến bộ trong y học.

Cuốn *Cẩm nang Washington Điều trị Nội khoa* đã xây dựng được một truyền thống thành công xuất sắc mà chúng tôi luôn mong muốn gìn giữ. Trong suốt năm nay, bác sĩ nội trú, nghiên cứu sinh, sinh viên y khoa, và các bác sĩ điều trị đã cỗ vũ cho chúng tôi. Tài năng, tận tụy và lòng thương người của họ thật lớn lao. Chúng tôi có vinh dự được họ mang đến cho cuốn *Cẩm nang* những chỉ dẫn. Chúng tôi biết ơn sâu sắc đối với những trợ giúp chính yếu và hướng đi mà Tom De Fer, biên tập dòng sách cẩm nang, đã đóng góp trong việc tạo ra ấn bản kế tiếp này của cuốn *Cẩm nang*. Chúng tôi cũng cảm ơn Katie Sharp và các biên tập viên nhà xuất bản Lippincott Williams & Wilkins vì sự trợ giúp và kiên nhẫn của họ với lịch trình bận rộn của chúng tôi.

Chúng tôi vinh dự và hạnh phúc được làm việc với những bác sĩ nội trú trưởng Shatz-Strauss, Karl-Flance, Kipnis-Daughaday, các doanh nghiệp trong trường, và Khoa chăm sóc y tế ban đầu thuộc Trung tâm y tế ngoại trú Barnes-Jewish. Người đứng đầu doanh nghiệp của chúng tôi, Megan Wren, William Clutter, Geoffrey Cislo, và E-P Barrette, đã tham gia vào quá trình làm sách trong suốt năm, hoạt động như là cố vấn và nêu gương. Giám đốc chương trình của chúng tôi, Melvin Blanchard, cũng đã trợ giúp rất lớn trong việc ấn hành cuốn *Cẩm nang*. Chủ tịch Y học của chúng tôi, Vicky Fraser, đã hướng dẫn và hỗ trợ trong việc biên soạn

XXXVIII | LỜI TỰA

cuốn sách này. Chúng tôi cảm ơn gia đình của mình đã hỗ trợ và là nguồn cỗ vũ cho chúng tôi. Xin gửi tới Ram Kumar, Malka, và Robbie; Patrick và Carla, TJ và Gabriel; Edward, Cecelia, và Karla; Steve, Karen, và Arun; Julio, Katty, và Jessi... lòng biết ơn vô hạn.

Hemant Godara, MD

Angela Hirbe, MD, PhD

Michael Nassif, MD

Hannah Otepka, MD

Aron Rosenstock, MD

Lời Chủ Biên Bản Tiếng Việt

Trong xu thế hội nhập và phát triển, trước những thách thức lớn và tiến bộ vượt bậc trong lĩnh vực y khoa hiện nay, đòi hỏi các bác sĩ phải luôn cập nhật, tiếp cận những kiến thức mới trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhằm đem lại hiệu quả tốt nhất đến với bệnh nhân. Kiến thức Nội khoa là một trong những lĩnh vực nền tảng của y học cơ bản, không chỉ quan trọng với các bác sĩ Nội khoa nói riêng mà còn vô cùng ý nghĩa với các bác sĩ Đa khoa nói chung.

Cuốn sách “The Washington Manual of Medical Therapeutics” ấn bản lần thứ 34, một cuốn sách rất có giá trị, mang tính hiện đại với độ tin cậy cao, cập nhật thực tiễn các chuyên ngành Nội khoa bao gồm hầu hết các lĩnh vực: hô hấp, tim mạch, nội tiết, huyết học, miễn dịch - dị ứng, ung bướu...

Với tâm huyết của tập thể Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ, Thạc sĩ, Bác sĩ chuyên khoa Bộ môn Nội tổng hợp trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai cùng các bạn đồng nghiệp ở một số đơn vị khác, cuốn sách đã được biên dịch, chuyển ngữ sang tiếng Việt để các bác sĩ Việt Nam có cơ hội nhanh chóng tiếp cận các kiến thức mới nhất về bệnh học, chẩn đoán, xử trí và lựa chọn thuốc theo những khuyến cáo mới nhất. Cách trình bày logic, ngắn gọn, dễ hiểu hy vọng sẽ hấp dẫn và bổ ích cho quý các bạn đồng nghiệp. Xin trân trọng cảm ơn sự cố gắng nỗ lực của các quý thầy cô, các bạn đồng nghiệp mặc dù công việc rất bận rộn, quá tải nhưng vẫn dành thời gian tâm huyết cho công tác biên dịch cuốn sách này.

Kính mời độc giả đón đọc. Trong quá trình biên dịch chắc còn những thiếu sót, rất mong độc giả góp ý cho để những lần tái bản, biên dịch sau được tốt hơn. Xin trân trọng cảm ơn Công ty Cao Trần cùng Nhà xuất bản Đại học Huế đã phối hợp, đồng hành cùng Ban Biên dịch và Hiệu đính.

Thay mặt Ban Biên dịch và Hiệu đính

GS.TS. Ngô Quý Châu

Trưởng Bộ môn Nội tổng hợp - Đại học Y Hà Nội

Giám đốc Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai

**Chân thành và trân trọng cảm ơn quý các Thầy cô, các Giáo sư, Phó giáo sư, các Tiến sĩ, Thạc sĩ và Bác sĩ chuyên khoa đã chuyển ngữ tiếng Việt cuốn sách này.
Những tâm huyết và nhiệt thành, thời gian và công sức, trí tuệ và am hiểu
là những cống hiến đầy ý nghĩa.**

Chăm sóc bệnh nhân nội khoa

Mark Thoelke, John Cars, Nathan Martin,
Amy Sheldahl

PGS.TS. Phan Thu Phương, ThS. Vũ Thị Thu Trang

Tổng quan chăm sóc bệnh nhân nội trú

ĐẠI CƯƠNG

- Mặc dù với các bệnh thường gặp cách xử lý chung có thể được tóm tắt thành một số bước chính, nhưng **kế hoạch điều trị cụ thể phải được cá thể hóa cho mỗi bệnh nhân**. Cần giải thích cặn kẽ cho bệnh nhân về các thủ thuật chẩn đoán và điều trị, bao gồm những nguy cơ có thể xảy ra, các lợi ích và các biện pháp thay thế. Điều đó giúp bệnh nhân đỡ lo lắng và giúp cả bệnh nhân và bác sĩ có sự dự tính hợp lý.
- Trong thời gian nằm viện, tác động qua lại giữa nhiều đối tượng nhân viên y tế có thể dẫn tới các nguy cơ tiềm ẩn cho bệnh nhân do các **sai sót chuyên môn và các biến chứng khi điều trị**. Cần cố gắng để giảm thiểu những nguy cơ này. Các biện pháp cơ bản bao gồm:
 - Sử dụng các chữ viết tắt chuẩn hóa và chỉ định liều rõ ràng
 - Có sự phối hợp chặt chẽ giữa các bác sĩ và các nhân viên y tế khác
 - Thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp
 - Phòng tránh nhiễm trùng bệnh viện, bao gồm chú ý đến công tác vệ sinh và rút sớm các loại ống thông không cần thiết
 - Thống nhất về chuyên môn trong đội ngũ cán bộ y tế
- Y lệnh của bệnh viện**
 - Y lệnh nhập viện** phải viết ngay sau khi khám bệnh nhân. Mỗi phiếu y lệnh phải ghi rõ **ngày, giờ** viết và chữ ký của bác sĩ. Nên cân nhắc khi sử dụng **chữ ký in sẵn** và một vài số **điện thoại liên lạc**. Tất cả các y lệnh phải ghi rõ ràng, ngắn gọn, có trình tự và đúng quy định. Quy trình này có thể thực hiện dễ dàng hơn nếu sử dụng máy tính.
 - Để tránh bỏ sót, nội dung và trình tự y lệnh tiếp nhận bệnh nhân vào viện theo quy định sau (**giúp trí nhớ ADC VANDISMAL**):
 - Dịch vụ nhập viện** (Admitting), địa điểm và người bác sĩ chịu trách nhiệm đối với bệnh nhân
 - Chẩn đoán** (Diagnoses)
 - Tình trạng** (Condition) của bệnh nhân
 - Các chỉ số sinh tồn** (Vital)

- Các hạn chế **vận động** (Activity)
- Y lệnh cho **điều dưỡng** (Nursing) (v.d., đặt ống thông Foley dẫn lưu, chăm sóc vết thương, cân bệnh nhân hàng ngày)
- **Chế độ ăn uống** (Diet). Y lệnh ghi “nhịn ăn” (NPO–Nothing By Mouth) có thể là vẫn dùng được thuốc đường uống trừ khi được ghi chú
- **Tiêm truyền tĩnh mạch** (Intravenous–IV), bao gồm cả thành phần và tốc độ
- **Thuốc an thần** (Sedatives), thuốc giảm đau và các thuốc khác bổ sung khi cần thiết (PRN–Pro Re Nata–[As Needed])
- **Thuốc** (Medications) bao gồm liều lượng, số lần dùng, đường dùng và chỉ định, ghi rõ “dùng ngay liều đầu tiên” khi thích hợp
- **Dị ứng** (Allergies), mẫn cảm, và phản ứng thuốc trước đây
- **Xét nghiệm** (Laboratory) và chẩn đoán hình ảnh
- Y lệnh phải được đánh giá lại thường xuyên và thay đổi tùy theo tình trạng bệnh nhân.
- Đánh giá hàng ngày gồm: nhu cầu truyền dịch liên tục, thuốc, monitor theo dõi và thở oxy.
- **Xuất viện**
 - **Phải lập kế hoạch xuất viện** từ khi bắt đầu nhập viện. Cần đánh giá tình trạng xã hội và nhu cầu xuất viện của bệnh nhân ngay vào thời điểm này.
 - **Phối hợp sớm** với điều dưỡng, nhân viên xã hội và điều phối viên/nhà quản lý tạo điều kiện cho bệnh nhân xuất viện thuận lợi và có kế hoạch cụ thể sau khi xuất viện.
 - **Phải hướng dẫn bệnh nhân** thực hiện khi thay đổi thuốc điều trị và áp dụng các phương pháp điều trị mới. Sự hiểu biết của bệnh nhân về phương pháp điều trị sẽ tác động đến việc tuân thủ điều trị.
 - Cần phải **kê đơn** cho bệnh nhân khi dùng các loại thuốc mới, và bệnh nhân cần phải được cung cấp đầy đủ đơn thuốc có hướng dẫn sử dụng và chỉ định.
 - Cần phải **liên hệ với bác sĩ** sẽ điều trị cho bệnh nhân sau khi xuất viện để đảm bảo việc theo dõi điều trị đạt hiệu quả.

BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Huyết khối tĩnh mạch (Venous thromboembolism–VTE) là một trong những nguyên nhân gây tử vong thường gặp có thể dự phòng được ở những bệnh nhân nằm

viện. Khoảng 70% đến 80% trường hợp tử vong do tắc mạch phổi xảy ra ở những bệnh nhân không phẫu thuật (*Chest* 2007;132:936). Khoảng 40% bệnh nhân điều trị nội trú có nguy cơ cao bị VTE do có các yếu tố nguy cơ (trên 4 điểm) được mô tả dưới đây, do đó những bệnh nhân này sẽ được hưởng nhiều lợi ích hơn khi điều trị dự phòng VTE (*J Thromb Haemost* 2010;8:2450).

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ quan trọng của VTE ở bệnh nhân điều trị nội trú bao gồm:

- 3 điểm: ung thư tiến triển, tiền sử VTE (không bao gồm huyết khối ở tĩnh mạch nông), tình trạng dễ bị huyết khối trước đây, nằm tại giường ít nhất 3 ngày
- 2 điểm: chấn thương hoặc phẫu thuật trong vòng một tháng trước
- 1 điểm: tuổi trên 70, béo phì (chỉ số khối cơ thể [body mass index–BMI] >30), suy tim và/hoặc suy hô hấp, nhồi máu cơ tim (myocardial infarction–MI) cấp, nhồi máu não, nhiễm trùng cấp tính và/hoặc bệnh khớp, đang điều trị hormone dài ngày

Dự phòng

- **Điều trị dự phòng bằng thuốc giúp giảm 50% nguy cơ bị VTE.**
- Tất cả các bệnh nhân phải được khuyến khích lăn trở vài lần một ngày.
- Bệnh nhân bị bệnh cấp tính có nguy cơ cao mắc VTE do có các yếu tố nguy cơ được mô tả ở trên, hiện tại không có dấu hiệu chảy máu hoặc không có nguy cơ chảy máu nên bắt đầu **dùng thuốc** heparin không phân đoạn (unfractionated heparin–UFH) liều thấp, **liều dự phòng**, 5.000 đơn vị tiêm dưới da mỗi 8 giờ hoặc mỗi 12 giờ, hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp (low-molecular-weight heparin–LMWH), 40 mg enoxaparin tiêm dưới da hàng ngày hoặc 5.000 đơn vị Dalteparin tiêm dưới da hàng ngày, hoặc 2,5 mg fondaparinux tiêm dưới da hàng ngày. Dùng thuốc Aspirin đơn độc không đủ để dự phòng VTE (*Chest* 2012;141:e195S).
- Những bệnh nhân có nguy cơ nhưng có chống chỉ định với thuốc chống đông dự phòng huyết khối có thể được dự phòng bằng biện pháp cơ học với tất áp lực hoặc tát bó, mặc dù chưa có bằng chứng rõ ràng về lợi ích của các phương pháp này trên bệnh nhân (*Chest* 2012; 141:e195S; *Ann Intern Med* 2011;155:625).

Loét do tư thế (Loét do tỳ đè)

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Các vết **loét do tỳ đè** thường xảy ra trong 2 tuần đầu nhập viện và có thể tiến triển trong 2–6 giờ đầu. Khi đã xuất hiện, loét do tư thế rất khó lành và gây tăng tỷ lệ tử

vong (*J Gerontol At Biol Sci Med Sci* 1997;52 M106). Các yếu tố nguy cơ của loét do tư thế gồm tuổi cao, liệt và bệnh nặng (*Clin Dermatol* 2010;28(5):527).

Dự phòng

Dự phòng là biện pháp chính phòng tránh loét do tư thế. Mặc dù đa số trường hợp loét do tư thế có thể phòng tránh được, các bằng chứng về biện pháp thực hành lâm sàng tối ưu vẫn còn thiếu, và không phải tất cả loét do tư thế đều có thể tránh được.

Các biện pháp gồm:

- **Đánh giá các yếu tố nguy cơ** như bất động, hạn chế vận động, không tinh táo, dinh dưỡng kém, tuần hoàn kém, và rối loạn ý thức.
- **Chăm sóc và thăm khám da** hàng ngày, đặc biệt là các vị trí có lồi xương, giảm tình trạng ẩm ướt do bài tiết như ra mồ hôi, hoặc dịch chảy ra từ vết thương, dùng kem làm ẩm để tránh khô da vùng xương củng.
- **Bổ sung dinh dưỡng** cho các bệnh nhân có nguy cơ.
- Các can thiệp nhằm làm **giảm hoặc phân phổi lại áp lực**, bao gồm lăn trở thường xuyên (tối thiểu mỗi 2 giờ, hoặc hàng giờ ở những bệnh nhân ngồi xe lăn), kê gối hoặc đệm mút các vị trí có lồi xương, nâng đầu giường ở vị trí thấp nhất, và sử dụng các thiết bị nâng hạ khi di chuyển bệnh nhân. **Có thể sử dụng các thiết bị giảm áp lực** (đệm mút, đệm khí, giường di chuyển, đệm hơi hoặc giường và đệm không khí-nước) (*JAMA* 2006;296:974).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Phân loại của Hội đồng cố vấn quốc gia Hoa Kỳ về loét do áp lực:

- **Nghi ngờ tổn thương mô sâu:** Vùng da khu trú còn nguyên vẹn bị đổi màu tím hoặc màu nâu hoặc vùng da phồng rộp sưng huyêt do tổ chức mô mềm bên dưới bị tổn thương do đè ép và/hoặc biến dạng. Vùng loét có thể tiêu lượng trước do tổ chức tổn thương có thể đau, mật độ chắc hoặc mềm, ấm, nóng, hoặc lạnh hơn so với tổ chức lân cận.
- **Giai đoạn I:** Vùng da khu trú còn nguyên vẹn với màu hồng nhạt, không mất màu khi ấn ép, thường gấp vùng da sát xương. Vùng da sẫm màu không thể chuyển thành màu trắng khi ấn; và da vùng tổn thương có màu sắc khác với vùng xung quanh.
- **Giai đoạn II:** Mất một phần độ dày của lớp hạ bì, biểu hiện vết loét hở và nồng với đáy màu hồng và không có giả mạc. Cũng có thể là nốt phồng rộp chứa huyết thanh còn nguyên vẹn hoặc đã vỡ.
- **Giai đoạn III:** Mất toàn bộ lớp hạ bì. Lộ lớp mỡ dưới da nhưng xương, gân, cơ chưa bị hở. Có thể có giả mạc nhưng không che phủ độ sâu của tổn thương. Có thể có đường hầm.

- **Giai đoạn IV:** Mất toàn bộ lớp hạ bì, lộ xương, gân, cơ. Có thể xuất hiện giả mạc hoặc vảy ở đáy tổn thương. Thường có hoại tử và đường hầm.
- **Không phân giai đoạn:** Mất toàn bộ lớp hạ bì, trong đó đáy ố loét được che lấp bởi giả mạc (màu vàng, nâu, xám, xanh, hoặc màu nâu) và/hoặc vảy (ram, nâu, hoặc đen) ở đáy tổn thương.

ĐIỀU TRỊ

- **Can thiệp ban đầu** bao gồm việc sử dụng các thiết bị giảm áp lực, giảm đau, rửa vết thương bằng nước muối sinh lý, tránh các thuốc gây chậm liền vết thương (thuốc khử trùng [Dung dịch Dakin, oxy già, chlorhexidine] và gạc thấm hút mạnh), và cắt bỏ các tổ chức hoại tử. Vết thương ẩm có khả năng liền nhanh, và nên **băng kín** (như băng hydrocolloid) để duy trì một môi trường ẩm, kiểm soát tình trạng tiết dịch rỉ viêm. Nên dùng **thuốc bôi tại chỗ** (bạc sulfadiazine [Silvadene], bacitracin, Neosporin, Polysporin) để giúp vết thương liền nhanh chóng hoặc giảm giả mạc (Santyl, Xenaderm).
- **Dinh dưỡng đầy đủ** được khuyến cáo, mặc dù còn thiếu dữ liệu nghiên cứu để khuyến cáo chế độ bổ sung dinh dưỡng cụ thể (*Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003216*).
- Cần phải điều trị kháng sinh toàn thân với các vết loét tư thế có viêm mô tế bào hoặc viêm bạch mạch, nhưng kháng sinh không có vai trò trong điều trị các vết loét không bị nhiễm trùng.
- **Biện pháp điều trị các vết loét không liền khác** bao gồm xung điện, bức xạ nhiệt, điều trị áp lực âm, và phẫu thuật (*JAMA 2008 ;300:2647*).

Dự phòng khác

ĐẠI CƯƠNG

- **Biện pháp dự phòng ngã** nên được áp dụng ở những bệnh nhân có tiền sử ngã hoặc có nguy cơ ngã cao (người bị sa sút trí tuệ, ngất, tụt huyết áp tư thế). Ngã thường gặp nhất ở những bệnh nhân nằm viện, thường dẫn đến chấn thương. Không nên để bệnh nhân có nguy cơ ngã nằm nhiều trên giường, vì nằm lâu có thể dẫn đến tình trạng suy nhược và nguy cơ ngã cao hơn trong tương lai.
- **Dự phòng cơn động kinh** cần được cân nhắc ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc có nguy cơ bị co giật. Biện pháp dự phòng bao gồm giường đệm có thanh chắn và dụng cụ chèn miệng để cạnh giường.
- **Y lệnh cách ly bệnh nhân** chỉ định trên những bệnh nhân có nguy cơ tự gây chấn thương hoặc có hành vi gây rối ảnh hưởng đến điều trị, gây nguy hiểm. Việc cách ly bệnh nhân cần được xem xét lại sau điều trị mỗi 24 giờ. Cầm giữ

bệnh nhân bằng phương pháp vật lý có thể làm trầm trọng thêm tình trạng kích động. Chỉ định lắp hệ thống báo động và chăm sóc tại giường là lựa chọn thay thế thích hợp.

CHĂM SÓC BỆNH NHÂN NỘI TRÚ CÓ TRIỆU CHỨNG CẤP TÍNH

- Bệnh nhân đang nằm viện thường có thể xuất hiện những triệu chứng mới hoặc tái phát và cần được đánh giá và điều trị.
- Khai thác tiền sử, bệnh sử, mô tả đầy đủ các triệu chứng (bao gồm các yếu tố làm bệnh nhẹ đi hoặc nặng thêm, đặc điểm của các triệu chứng, các triệu chứng liên quan, và diễn biến của các triệu chứng, bao gồm khởi phát, mức độ nghiêm trọng, thời gian và tiền triệu), thăm khám lâm sàng, xem lại các vấn đề sức khỏe của bệnh nhân, xem các loại thuốc đã và đang điều trị, chú ý đến những thay đổi về thuốc sử dụng gần nhất và các thủ thuật điều trị đã thực hiện.
- Thăm dò sâu hơn nên được định hướng dựa vào những đánh giá ban đầu, độ chính xác và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng cơ năng của người bệnh và chẩn đoán sơ bộ.
- Phương pháp tiếp cận một số triệu chứng cơ năng thường gặp của bệnh nhân được trình bày trong phần này.

Đau ngực

ĐẠI CƯƠNG

Đau ngực thường gặp ở các bệnh nhân nội trú và mức độ của triệu chứng không phải lúc nào cũng tương xứng với nguyên nhân gây bệnh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Khai thác tiền sử bệnh sử của bệnh nhân trong bệnh cảnh có thể có các bệnh khác kèm theo, đặc biệt là tiền sử bệnh tim mạch, các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch và tắc mạch phổi.

Khám thực thể

Thăm khám lâm sàng nên được thực hiện trong cơn đau, bao gồm đánh giá dấu hiệu

sinh tồn (đo huyết áp [blood pressure–BP] hai tay nếu nghi ngờ phình tách động mạch chủ), khám cẩn thận các cơ quan tim, phổi và bụng, khám và sờ nắn kẽ lồng ngực để xác định chấn thương nếu có, các vết ban và tình trạng đau.

Chẩn đoán phân biệt

Nguyên nhân gây đau ngực ở bệnh nhân điều trị nội trú rất phức tạp, từ các nguyên nhân có thể đe dọa tính mạng như nhồi máu cơ tim, phình tách động mạch chủ, tắc mạch phổi tới các nguyên nhân như trào ngược thực quản, loét dạ dày, viêm phổi, viêm sụn sườn, bệnh zona, chấn thương thành ngực và rối loạn lo âu.

Test chẩn đoán

Đánh giá tình trạng oxy máu, chụp X-quang phổi, và điện tâm đồ (electrocardiogram–ECG) là các xét nghiệm cần thiết ở hầu hết các trường hợp. Xét nghiệm men tim nhiều lần nên được thực hiện nếu nghi ngờ thiếu máu cục bộ cơ tim. Chụp cắt lớp vi tính (computed tomography–CT) xoắn ốc ngực và đánh giá thông khí/tưới máu (ventilation/perfusion–VQ) được chỉ định để chẩn đoán tắc mạch phổi.

ĐIỀU TRỊ

- Nếu nghi ngờ **thiếu máu cục bộ cơ tim**, điều trị ban đầu gồm thở oxy, uống aspirin, và nitroglycerin 0,4 mg ngậm dưới lưỡi, hoặc morphine sulfate, 1–2 mg IV, hoặc phối hợp cả hai loại. (Xem Chương 4, Bệnh tim thiếu máu cục bộ).
- Nếu đau ngực nghi ngờ do **bệnh lý đường tiêu hóa (gastrointestinal–GI)**, dùng phối hợp Maalox và diphenhydramine (30 mL mỗi loại với tỷ lệ 1:1).
- Đau cơ xương khớp** điển hình thường đáp ứng với điều trị thuốc nhóm acetaminophen hoặc thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drug–NSAID).
- Chỉ định thuốc chống đông ngay trong khi chờ kết quả xét nghiệm, nếu chẩn đoán nghĩ nhiều đến nhồi máu cơ tim hoặc tắc mạch phổi (trừ những trường hợp chống chỉ định).

Khó thở

ĐẠI CƯƠNG

Khó thở thường do bệnh lý của tim và phổi, ví dụ như suy tim sung huyết (congestive heart failure–CHF), thiếu máu cơ tim, co thắt phế quản, tắc mạch phổi, nhiễm trùng, tăng tiết nhầy và hít phải dị vật. Khó thở nên được đánh giá ngay và cẩn thận.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Đánh giá ban đầu là hỏi tiền sử bệnh phổi hoặc bệnh tim mạch và các triệu chứng hiện có.

Khám thực thể

Cần thăm khám toàn diện tim phổi, bao gồm các dấu hiệu sinh tồn, so sánh kết quả khám hiện tại với những lần khám trước đó. Nghe tim và phổi là việc sống còn khi thăm khám bệnh nhân khó thở.

Test chẩn đoán

- Cần đánh giá ngay tình trạng oxy máu. Kết quả khí máu động mạch cung cấp nhiều thông tin hơn độ bão hòa oxy máu ngoại vi. Chỉ định chụp X-quang phổi cần thiết ở hầu hết các bệnh nhân.
- Các biện pháp chẩn đoán và điều trị khác cần được định hướng bởi những phát hiện ban đầu và mức độ nghiêm trọng của bệnh nghi ngờ.

ĐIỀU TRỊ

Các biện pháp điều trị cần được định hướng bởi những phát hiện ban đầu và mức độ nghiêm trọng của chẩn đoán nghi ngờ. Nếu bệnh nhân thiếu oxy, phải thở oxy ngay.

Cơn tăng huyết áp cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

- Cơn tăng huyết áp cấp tính xảy ra khi nầm viện thường do tăng huyết áp không được điều trị đúng.
- Quá tải dịch và sự đau đớn có thể làm tăng huyết áp nặng lên và cần được phát hiện và xử trí kịp thời.
- Tăng huyết áp liên quan đến hội chứng cai (v.d., rượu, ma túy) và tăng huyết áp phản ứng do bỏ đột ngột thuốc hạ huyết áp (như thuốc clonidin, thuốc chặn α giao cảm) phải xem xét. Những vấn đề này nên được điều trị như hướng dẫn trong Chương 3, Dự phòng bệnh lý tim mạch.

ĐIỀU TRỊ

Quyết định điều trị dựa vào huyết áp cơ bản của bệnh nhân, triệu chứng hiện có (đau

ngực, khó thở) và cần điều trị ngay bằng các thuốc huyết áp cơ bản. **Cần tránh điều trị quá mức bằng các thuốc đường tĩnh mạch.**

Sốt

ĐẠI CƯƠNG

Sốt có thể do rất nhiều nguyên nhân và là dấu hiệu có giá trị trong đánh giá tiến triển của bệnh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Hỏi tiền sử, bệnh sử về chu kỳ của sốt và các triệu chứng liên quan, thuốc dùng, các yếu tố phơi nhiễm, tiền sử đi du lịch và quan hệ xã hội.

Khám thực thể

- Thăm khám thực thể bao gồm **đo nhiệt độ ở miệng hoặc trực tràng**. Ở những bệnh nhân nhập viện, đặc biệt chú ý đến xuất hiện các ban, tiếng thở mới, thay đổi thể tích tuần hoàn, đường truyền tĩnh mạch, các loại ống thông như ống thông dạ dày, ống thông foley.
- Ở những **bệnh nhân có giảm bạch cầu đa nhân trung tính**, thăm khám cẩn thận da, khoang miệng và vùng tần sinh môn để đánh giá tình trạng toàn vẹn của niêm mạc. Điều trị sốt trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, xem Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính.

Chẩn đoán phân biệt

- Cần nghĩ tới nhiễm trùng đầu tiên. Phản ứng với thuốc, bệnh ác tính, huyết khối tĩnh mạch, viêm mạch, sốt do rối loạn thần kinh trung ương và nhồi máu mô là những nguyên nhân khác cần chẩn đoán loại trừ.
- Các bước và độ phức tạp của thăm dò chẩn đoán phụ thuộc vào những chẩn đoán nghi ngờ khi tình trạng lâm sàng ổn định và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm bao gồm: cây nước tiểu, cây máu, công thức máu (complete blood count—CBC) để chẩn đoán phân biệt, xét nghiệm chức năng gan, tổng phân tích nước tiểu.
- Chụp X-quang phổi thường được chỉ định để chẩn đoán.
- Cấy các loại dịch bất thường, cây đờm, dịch não tủy và phân khi lâm sàng có chỉ

định. Nuôi cây nên được thực hiện trước khi điều trị kháng sinh, tuy nhiên dùng kháng sinh không nên trì hoãn trong trường hợp nhiễm trùng nặng.

ĐIỀU TRỊ

- Không phải tất cả các tình trạng sốt đều cần điều trị. **Thuốc hạ sốt** có thể được chỉ định để giảm các triệu chứng khó chịu. Aspirin 325 mg, và acetaminophen 325–650 mg uống hoặc đặt trực tràng mỗi 4 giờ là các thuốc được lựa chọn. **Thuốc Aspirin nên tránh ở các trường hợp bệnh nhân trẻ** bị nhiễm virus vì có thể gây hội chứng Reye.
- Tắm hoặc lau người bằng nước âm** có hiệu quả trong điều trị sốt. Dùng chăn làm mát và chườm nước đá gây bất tiện và không được khuyến cáo.
- Điều trị thuốc kháng sinh theo kinh nghiệm** cần được chỉ định ở những bệnh nhân huyết động không ổn định mà khả năng nhiễm trùng cao cũng như ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính và tiền sử cắt lách.
- Sốt nhiệt và tăng thân nhiệt ác tính** là các trường hợp cấp cứu cần phát hiện sớm và điều trị kịp thời (xem Chương 27, Cấp cứu nội khoa).

Đau

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Đau là triệu chứng chủ quan và phải điều trị cá thể hóa. Đau mạn tính có thể không liên quan đến bất kỳ triệu chứng thực thể nào. Nên **định lượng mức độ đau** bằng thang điểm đau.

Phân loại

- Đau cấp tính thường chỉ cần điều trị tạm thời.
- Đau mạn tính, có thể cần kết hợp điều trị thuốc giảm đau cơ bản với các liều tấn công khi cần thiết.
- Cần chỉ định thuốc chống co giật, chống trầm cảm như gabapentin và thuốc chống trầm cảm ba vòng (tricyclic antidepressants–TCAs) trong đau do nguyên nhân thần kinh. Nếu đau không đáp ứng với điều trị thông thường thì có thể áp dụng các phương pháp điều trị không dùng thuốc như phong bế thần kinh, cắt thần kinh giao cảm, và liệu pháp nhận thức hành vi.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Acetaminophen**

- **Tác dụng:** Có tác dụng hạ sốt và giảm đau nhưng không có tác dụng chống viêm hoặc chống ngưng tập tiểu cầu.
- **Chế phẩm và liều lượng:** Thuốc Acetaminophen 325 đến 1.000 mg/mỗi 4–6 giờ (liều tối đa 4 g/ngày), có dạng viên, viên tan trong ruột, dung dịch uống, dạng tiêm tĩnh mạch, và đặt trực tràng. Thuốc nên dùng liều thấp ở những bệnh nhân bị bệnh gan (dưới 2 g/ngày).
- **Tác dụng phụ**
 - Ưu điểm chính của thuốc acetaminophen là không ảnh hưởng đến dạ dày.
 - **Nhiễm độc gan do thuốc** có thể trầm trọng và quá liều cấp tính với liều 10–15 g có thể gây tử vong do hoại tử gan cấp (xem Chương 19, Bệnh lý gan, và Chương 27, Cấp cứu nội khoa).
- **Aspirin**
 - **Tác dụng:** Giảm đau, hạ sốt, chống viêm, chống ngưng tập tiểu cầu.
 - **Chế phẩm và liều lượng**
 - 325–650 mg/4 giờ, uống, dùng khi cần (liều tối đa 4g/ngày).
 - Nang đặt trực tràng, 300–600 mg/3–4 giờ có thể gây kích ứng niêm mạc và được hấp thụ khác nhau.
 - Viên tan trong ruột ít ảnh hưởng đến niêm mạc dạ dày hơn so với dạng thuốc aspirin thông thường.
 - **Tác dụng phụ**
 - Tác dụng phụ liên quan đến liều lượng thuốc: bao gồm ù tai, chóng mặt và mất thính lực.
 - Rối loạn tiêu hóa và xuất huyết tiêu hóa có thể gặp và nặng.
 - Phản ứng quá mẫn, bao gồm co thắt phế quản, phù thanh quản, nổi mề đay thường không phổ biến, nhưng thường gặp hơn ở bệnh nhân hen và polyp mũi.
 - **Bệnh nhân có phản ứng dị ứng hoặc co thắt phế quản với aspirin không nên dùng NSAIDs.**
 - Sử dụng liều cao kéo dài có thể dẫn đến viêm thận kẽ và hoại tử nhú thận.
 - Aspirin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị bệnh gan hoặc bệnh thận, rối loạn chảy máu, có thai, và những bệnh nhân đang được điều trị thuốc chống đông.
 - **Tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu** có thể kéo dài 1 tuần, sau dùng một liều duy nhất.
- **Kháng viêm không steroid (NSAIDs)**
 - **Tác dụng:** Giảm đau, hạ sốt, và đặc tính kháng viêm thông qua ức chế enzym cyclooxygenase (COX). Tất cả các thuốc thuộc nhóm NSAIDs có hiệu quả và độc tính giống nhau, với các tác dụng phụ tương tự như aspirin.
 - **Tác dụng phụ**
 - NSAID có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của aspirin.

- **NSAID nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có giảm chức năng thận hoặc gan** (xem Chương 25, Viêm khớp và bệnh lý khớp).
- Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration–FDA) đã ban hành cảnh báo, các thuốc thuộc nhóm NSAID (bao gồm cả thuốc ức chế cyclooxygenase-2 [COX-2]) gây tăng nguy cơ ở các bệnh tim mạch có liên quan đến huyết khối, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quy. Chống chỉ định điều trị các thuốc nhóm NSAID ngay sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành.
- **Ketorolac** là thuốc giảm đau nhóm NSAID có thể được tiêm bắp (intramuscularly–IM) hoặc tĩnh mạch, 15–30 mg/8 giờ, và thường được chỉ định sau phẫu thuật; Tuy nhiên, tiêm không quá 5 ngày. Ảnh hưởng chức năng thận nhiều hơn rõ rệt khi dùng đường tiêm bắp so với đường uống.
- **Thuốc ức chế men Cyclooxygenase-2 (COX-2)**
 - **Tác dụng:** Thuốc ức chế COX-2 ức chế chủ yếu trên cyclooxygenase-2, một dạng phản ứng của cyclooxygenase và một trung gian hóa học quan trọng của đau và viêm. Thuốc ức chế COX-2 ít ảnh hưởng niêm mạc dạ dày. Thuốc ức chế COX-2 không có tác dụng giảm đau nhiều hơn các NSAID khác.
 - **Chế phẩm và liều lượng:** Hiện đang có loại ức chế chọn lọc COX-2 là **celecoxib**. **Meloxicam** cũng có sẵn nhưng ít tác dụng chọn lọc hơn so với COX-2.
 - **Tác dụng phụ**
 - Dùng kéo dài và liều cao thuốc ức chế COX-2 làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch đã được ghi nhận ở một nghiên cứu, nhưng một phân tích đa biến trên các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng sau này cho thấy không có nguy cơ gia tăng các biến cố tim mạch, nhưng hầu hết bệnh nhân trong các nghiên cứu chỉ nhận một đợt điều trị ngắn celecoxib (*N Engl J Med* 2006;355:873; *Am J Cardiol* 2007;99:91). Trong khi dữ liệu được lý cho thấy celecoxib không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế tiểu cầu của aspirin hay Plavix, có ý kiến lo ngại về việc tăng nguy cơ huyết khối khi thuốc celecoxib được dùng sau đặt stent mạch vành (*J Clin Pharmacology* 2002;42:1027; *Korean Circ J* 2010;40(7):321; *Eur Heart J* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]).
 - Thuốc ức chế COX-2 không nên chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc co thắt phế quản khi dùng aspirin hoặc các thuốc thuộc nhóm NSAID khác.
 - Celecoxib chống chỉ định ở bệnh nhân **dị ứng với thuốc sulfonamid**.
- **Giảm đau nhóm opioid**
 - **Tác dụng:** Thuốc giảm đau nhóm opioid là nhóm thuốc có tính chất dược lý tương tự như thuốc phiện hoặc morphin và là thuốc được lựa chọn khi muốn giảm đau mà không cần hạ sốt.
 - **Chế phẩm và liều lượng:** Bảng 1–1 liệt kê liều giảm đau tương đương.

Bảng 1-1

Liều tương đương của giảm đau nhóm opioid

Thuốc	Khởi phát tác dụng (phút)	Thời gian duy trì (giờ)	IM/IV/SC (mg)	PO (uống) (mg)
Fentanyl	7–8	1–2	0,1	NA
Levorphanol	30–90	4–6	2	4
Hydromorphone	15–30	2–4	1,5–2,0	7,5
Methadone	30–60	4–12	10	20
Morphine	15–30	2–4	10	30 ^a
Oxycodone	15–30	3–4	NA	20
Codeine	15–30	4–6	120	200

Chú ý: Dựa vào nghiên cứu trên liều đơn.

^a Một tỷ lệ IM:PO trong khoảng 1:2 đến 1:3 cũng dùng cho liều lặp lại.

NA (not applicable), không áp dụng; IM, tiêm bắp; IV, tiêm tĩnh mạch; SC (subcutaneous), tiêm dưới da.

◦ Đau kéo dài

- Đau kéo dài cần điều trị thuốc giảm đau liên tục (liều nền) cùng với các liều bổ sung khi cần trong cơn đau cấp với liều khoảng 5% đến 15% liều nền hàng ngày. Liều lượng thuốc cần được duy trì ở mức thấp nhất kiểm soát được triệu chứng đau. Nếu cần thêm quá nhiều liều bổ sung trong cơn đau cấp, liều duy trì nên được tăng lên, hoặc khoảng cách dùng thuốc nên ngắn lại.
- **Nếu thuốc giảm đau** không thể đạt được tác dụng với liều tối đa hoặc nếu các tác dụng phụ không thể dung nạp được, bệnh nhân nên dùng một loại thuốc khác với liều khởi đầu bằng một nửa liều tương đương.
- Nếu có thể thì nên dùng **thuốc đường uống**.
- **Đường tiêm và thẩm thấu qua da** rất hữu ích ở những bệnh nhân khó nuốt, nôn, hoặc giảm hấp thu tại đường tiêu hóa.
- **Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục** giúp duy trì nồng độ thuốc trong máu ổn định và cho phép điều chỉnh liều lượng nhanh chóng.
- Nên sử dụng các thuốc có thời gian bán hủy ngắn, như morphine. Bệnh nhân không nghiện ma túy nên được bắt đầu bằng liều thấp nhất có thể, trong khi những bệnh nhân đã dung nạp thuốc nên dùng liều cao hơn.
- Phương pháp **giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát** liều thường dùng để kiểm soát đau sau phẫu thuật hoặc bị bệnh nhân bệnh giai đoạn cuối.
- Phương pháp giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát có ưu điểm giúp bệnh nhân kiểm soát đau và giảm lo âu. Bệnh nhân lần đầu sử dụng opioid không nên chỉ định liều nền do có nguy cơ quá liều.

◦ Chọn thuốc

- **Codeine** thường được kết hợp với aspirin hoặc acetaminophen. Thuốc cũng có tác dụng giảm ho hiệu quả với liều từ 10 đến 15 mg uống/4–6 giờ.
- **Oxycodone và hydrocodone** thường được kê dưới dạng uống và kết hợp với acetaminophen. Thuốc viên hiện có bao gồm dạng kết hợp oxycodone và acetaminophen với hàm lượng 5 mg/325 mg, hoặc 7,5 mg/325 mg uống mỗi 6 giờ, và dạng kết hợp hydrocodone với acetaminophen, 5 mg/325 mg, 5 mg/500 mg, 7,5 mg/325 mg, hoặc 7,5 mg/500 mg uống mỗi 6 giờ. Cần thận trọng tránh quá liều acetaminophen. Dạng thuốc Oxycodone có dạng không phối hợp với acetaminophen được chỉ định cho bệnh nhân đòi hỏi liều cao opioid để tránh tình trạng ngộ độc acetaminophen.
- **Các chế phẩm của morphine sulfate** gồm dạng giải phóng trung bình và giải phóng chậm (giải phóng trung bình, 5–30 mg uống mỗi 2 đến 8 giờ, giải phóng chậm, 15–120 mg uống mỗi 12 giờ hoặc thuốc đặt trực tràng) có thể được sử dụng. Thuốc dạng lỏng có thể sử dụng cho bệnh nhân nuốt khó. Cần tăng liều Morphin để kiểm soát cơn đau khi bắt đầu có sự dung nạp thuốc. Morphine nên được sử dụng thận trọng ở người suy thận.
- **Meperidine** hiện nay không còn được khuyến cáo sử dụng điều trị giảm đau do hiệu quả hạn chế, tác dụng giảm đau ngắn và tạo ra hưng phấn đáng kể.
- **Methadone** rất hiệu quả khi dùng đường uống và giảm các triệu chứng cai thuốc nhóm opioids vì thời gian bán hủy kéo dài. Mặc dù thời gian bán hủy dài nhưng tác dụng giảm đau của thuốc lại ngắn.
- **Hydromorphone**, 2–4 mg uống/4–6 giờ; 1–2 mg tiêm bắp/tĩnh mạch, hoặc dưới da/4–6 giờ, là dẫn xuất morphine mạnh. Thuốc có dạng nang đặt trực tràng loại 3 mg.
- **Fentanyl** dưới dạng miếng dán có tác dụng kéo dài trên 72 giờ. Tác dụng khởi phát ban đầu chậm. Suy hô hấp có thể gấp nhiều hơn khi dùng fentanyl.
- **Các hoạt chất dạng chủ vận và đối kháng hồn hợp** (butorphanol, nalbuphine, oxymorphone, pentazocine) có một vài ưu điểm nhưng cũng có nhiều tác dụng phụ hơn các thuốc khác.

◦ Lưu ý

- **Thuốc nhóm Opioid chống chỉ định tương đối** trong bệnh cấp tính trong đó đặc điểm và mức độ đau là triệu chứng quan trọng để chẩn đoán (v.d., chấn thương đầu, đau bụng). Thuốc cũng có thể gây tăng áp lực nội soi.
- **Thuốc nhóm Opioid nên sử dụng thận trọng** ở bệnh nhân suy giáp, bệnh Addison, suy tuyến yên, thiếu máu, bệnh đường hô hấp (v.d., như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [chronic obstructive pulmonary disease—COPD], hen phế quản, gù vẹo cột sống, béo phì), suy dinh dưỡng nặng, suy kiệt hoặc tâm phế mạn.

- Liều thuốc opioid phải điều chỉnh ở bệnh nhân suy chức năng gan.
- Các thuốc làm tăng tác dụng phụ của thuốc nhóm Opioid bao gồm phenothiazin, thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin và rượu.
- **Tình trạng quen (nhờn) thuốc** xảy ra khi dùng kéo dài và thường đi kèm với tình trạng phụ thuộc thực thể.
- **Lệ thuộc thực thể** được đặc trưng bởi hội chứng cai (lo lắng, khó chịu, toát mồ hôi, nhịp tim nhanh, rối loạn tiêu hóa và nhiệt độ không ổn định) khi ngưng thuốc đột ngột. Tình trạng này có thể xảy ra chỉ sau 2 tuần điều trị.
- Dùng thuốc nhóm đối kháng với opioid có thể giảm hội chứng cai sau 3 ngày điều trị. Giảm tình trạng măc hội chứng cai bằng cách giảm dần liều trong vài ngày.
- **Tác dụng phụ và độc tính**
 - Mỗi bệnh nhân có thể dung nạp một số dạng thuốc tốt hơn các dạng khác, nhưng với liều điều trị tương đương, các tác dụng phụ không khác nhau nhiều.
 - **Tác dụng phụ trên hệ thống thần kinh trung ương** (Central nervous system–CNS) bao gồm an thần, hưng phấn và co thắt đồng tử.
 - **Suy hô hấp** thường phụ thuộc liều và thường gặp sau tiêm tĩnh mạch.
 - **Tác dụng phụ tại tim mạch** bao gồm giãn mạch ngoại vi và hạ huyết áp, đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch.
 - **Tác dụng phụ đường tiêu hóa** bao gồm táo bón, buồn nôn và nôn. Những bệnh nhân đang điều trị các thuốc nhóm opioid phải được chỉ định các thuốc nhuận tràng để làm mềm phân. Benzodiazepin, thuốc đối kháng dopamine (v.d., prochlorperazine, metoclopramide), và ondansetron có thể dùng để điều trị chống nôn. Thuốc nhóm Opioid có thể gây phình đại tràng nhiễm độc ở bệnh nhân viêm ruột.
 - **Bí tiểu** do tăng trương lực cơ vòng bàng quang, niệu quản, niệu đạo.
 - **Ngứa** xảy ra phổ biến nhất khi dùng đường gây tê tủy sống.
- **Quá liều opioid**
 - **Naloxone**, chất đối kháng opioid, cần có sẵn để dùng trong trường hợp quá liều do vô ý hay cố ý. Để biết chi tiết về cách dùng, xem Chương 27, Cấp cứu nội khoa.
 - Tác dụng phụ bao gồm tăng huyết áp hoặc tụt huyết áp, khó chịu, lo lắng, bồn chồn, run, buồn nôn và nôn.
 - Naloxone cũng có thể gây co giật và rối loạn nhịp tim.
- **Thuốc lựa chọn thay thế**
 - **Tramadol** là thuốc chủ vận opioid và thuốc giảm đau không opioid tác động lên đường dẫn truyền đau.
 - **Chế phẩm và liều lượng:** 50 và 100 mg uống/4–6 giờ có thể được chỉ định điều trị cơn đau cấp tính. Cần giảm liều ở bệnh nhân lớn tuổi và những người có rối loạn chức năng thận hoặc gan.

- Tác dụng phụ:** Vì thuốc tác động lên thần kinh trung ương gây an thần nên tránh dùng đồng thời với rượu, thuốc an thần, ma túy. Buồn nôn, chóng mặt, táo bón, đau đầu cũng có thể xảy ra. Suy hô hấp chưa được ghi nhận ở liều điều trị nhưng có thể xảy ra với trường hợp dùng quá liều. **Thuốc Tramadol không nên dùng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamine oxidase**, vì thuốc có thể góp phần gây hội chứng serotonin.
- Thuốc chống co giật** (v.d., gabapentin, pregabalin, carbamazepin và oxcarbazepine), **thuốc chống trầm cảm ba vòng** (v.d., amitriptylin), và **duloxetine** là thuốc dạng uống có thể chỉ định điều trị đau do thần kinh.
- Gây mê tại chỗ** (v.d., lidocain) có thể chỉ định điều trị giảm đau ở những trường hợp đau khu trú (v.d., đau thần kinh sau zona).

Rối loạn ý thức

ĐẠI CƯƠNG

Rối loạn ý thức cần chẩn đoán phân biệt với nhiều nguyên nhân do các bệnh lý thần kinh (v.d., đột quy, động kinh, mê sảng), bệnh chuyển hóa (v.d., thiếu oxy máu, hạ đường huyết), ngộ độc (v.d., tác dụng phụ của thuốc, cai rượu), và các nguyên nhân khác. Nhiễm trùng (v.d., nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi) là nguyên nhân phổ biến ở người già và bệnh nhân đang mắc bệnh lý thần kinh. **Hội chứng hoàng hôn** mô tả bệnh nhân không tỉnh táo nhiều hơn vào buổi tối và liên quan tới triệu chứng sa sút trí tuệ, mê sảng, và môi trường không quen thuộc.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Tập trung tìm hiểu về thuốc sử dụng, tình trạng sa sút trí tuệ nền, suy giảm nhận thức hoặc rối loạn tâm thần kinh, tiền sử uống rượu và sử dụng ma túy.
- Tiền sử nên được hỏi trực tiếp bệnh nhân, gia đình và các nhân viên chăm sóc giúp cung cấp thêm một số thông tin chi tiết.

Khám thực thể

Thăm khám thông thường bao gồm các chỉ số sinh tồn, tìm các ổ nhiễm trùng, khám toàn diện tim phổi, và khám chi tiết thần kinh bao gồm cả đánh giá rối loạn ý thức.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm bao gồm đường máu, điện giải, creatinin, công thức máu, tổng phân tích nước tiểu, đánh giá tình trạng oxy máu và X-quang phổi.

- Các thăm dò khác, bao gồm cả nuôi cấy, chọc dịch não tủy, xét nghiệm độc chất, chức năng tuyến giáp, và nồng độ B₁₂, các chỉ định dựa vào các dấu hiệu phát hiện được khi thăm khám ban đầu và chẩn đoán nghi ngờ.
- Nếu có chỉ định dựa vào kết quả phát hiện ban đầu và có chẩn đoán nghi ngờ, cần thực hiện những xét nghiệm sau:
 - Chụp cắt lớp vi tính não (lần đầu có thể không tiêm thuốc)
 - Điện não đồ (Electroencephalogram–EEG)
 - Điện tâm đồ (ECG)

ĐIỀU TRỊ

Điều trị các rối loạn đặc hiệu được trình bày ở Chương 26, Bệnh lý thần kinh.

Thuốc

Kích động và loạn thần có thể là triệu chứng của rối loạn ý thức. Các thuốc chống loạn thần, haloperidol, và benzodiazepine, lorazepam, thường được sử dụng để kiểm soát triệu chứng. Thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai (**risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine, ziprasidone, aripiprazole, paliperidone**) là những thuốc có thể được chỉ định thay thế giúp giảm tỷ lệ các triệu chứng ngoại tháp. Tất cả các thuốc này có nguy cơ cao đối với người cao tuổi, bệnh nhân rối loạn tâm thần nếu dùng kéo dài.

• **Haloperidol** là thuốc lựa chọn đầu tay để kiểm soát các biểu hiện kích động và rối loạn tâm thần cấp tính. Liều khởi đầu 0,5 đến 5 mg (0,25 mg ở những **bệnh nhân cao tuổi**) đường uống và 2–10 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch có thể được lặp lại mỗi 30 đến 60 phút cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Tác dụng an thần thường đạt được với liều 10–20 mg uống hoặc tiêm bắp. **Truyền tĩnh mạch** (1–40 mg/giờ) cũng có thể được sử dụng thay thế cho tiêm bolus. Haloperidol ít gây tăng chuyển hóa, hoạt tính kháng acetylcholin ít hơn, thuốc có tác dụng an thần, và gây hạ huyết áp ít hơn so với thuốc chống loạn thần khác, nhưng có thể có tác dụng phụ ngoại tháp nhiều hơn. Khi dùng liều lượng thấp, haloperidol hiếm khi gây hạ huyết áp, bệnh lý tim mạch, hoặc an thần quá mức.

- Khi điều trị liều cao đường tĩnh mạch có thể gây **khoảng QT kéo dài**, xoắn đinh. Ở bệnh nhân đang dùng thuốc đường tĩnh mạch, cần theo dõi khoảng QT và các chất điện giải (chủ yếu là kali và magiê). Ngừng điều trị nếu khoảng QT kéo dài 0,45 mili giây hoặc kéo dài trên 25% so với ban đầu.
- Có thể gặp **hạ huyết áp tư thế** cấp tính mức độ nặng sau khi tiêm tĩnh mạch. Nếu hạ huyết áp nặng cần truyền dịch và để bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg. Nếu chỉ định thuốc co mạch thì nên tránh nhóm dopamine, vì thuốc có thể làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn tâm thần.

- **Hội chứng an thần ác tính** gặp không thường xuyên, là một biến chứng nguy hiểm có thể gây tử vong khi điều trị bằng thuốc chống loạn thần. Biểu hiện lâm sàng bao gồm co cơ, mất vận động, rối loạn cảm giác, sốt, nhịp tim nhanh, và thay đổi huyết áp. Co cơ nặng có thể gây tiêu cơ vân và suy thận cấp. **Xét nghiệm bất thường** gồm nồng độ creatine kinase tăng cao, xét nghiệm chức năng gan, và công thức bạch cầu (xem Chương 26, Rối loạn thần kinh).
- **Lorazepam** là một benzodiazepine điều trị hiệu quả triệu chứng kích động và rối loạn tâm thần ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, bệnh nhân có hội chứng cai thuốc giảm đau hoặc cai rượu, và ở những bệnh nhân đáp ứng với thuốc chống loạn thần đơn trị liệu. **Liều ban đầu** là 0,5–2,0 mg, IV. **Đặc điểm chính** của lorazepam là thời gian tác dụng ngắn và ít sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính. Chỉ định lorazepam, như với tất cả các benzodiazepin, được thận trọng khi dùng phối hợp dùng liều cao thuốc an thần và suy hô hấp. Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc benzodiazepin ở người già vì có thể có tác dụng ngược làm nặng thêm tình trạng kích động.

Liệu pháp không dùng thuốc

Bệnh nhân sảng với bất kỳ nguyên nhân nào thường đáp ứng với việc giúp đỡ tái định hướng thường xuyên, đảm bảo nhịp ngày đêm, và duy trì môi trường quen thuộc.

Mất ngủ và lo âu

ĐẠI CƯƠNG

- Mất ngủ và lo âu có thể gặp trong nhiều tình trạng rối loạn trong bệnh lý nội khoa hoặc tâm thần, và các triệu chứng có thể trầm trọng hơn khi nằm viện.
- Nguyên nhân của **chứng mất ngủ** bao gồm thay đổi môi trường, thay đổi về tâm trạng và rối loạn lo âu, rối loạn do lạm dụng thuốc thông thường (như thuốc chẹn β , thuốc steroid, thuốc giãn phế quản), ngừng thở khi ngủ, cường giáp, và rung giật cơ ban đêm.
- **Lo âu** có thể gặp trong rối loạn lo âu, trầm cảm, do lạm dụng thuốc, cường giáp, và động kinh cục bộ phức tạp.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán mất ngủ và lo âu chỉ dựa vào lâm sàng. Không có xét nghiệm hoặc kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh nào giúp chẩn đoán xác định, mà chỉ có ý nghĩa loại trừ các nguyên nhân khác. Cần khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử.

ĐIỀU TRỊ

Các thuốc điều trị mất ngủ hoặc lo âu hoặc cả hai:

- **Benzodiazepines** thường được chỉ định trong điều trị lo âu và mất ngủ. Bảng 1–2 cung cấp một danh sách các benzodiazepin có thể lựa chọn, cách dùng và liều lượng thường dùng của nhóm thuốc này.
- **Dược học:** Hầu hết các thuốc thuộc nhóm benzodiazepin bị oxy hóa để tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính tại gan. **Lorazepam, oxazepam, và Temazepam** bị glucuronide hóa để tạo thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính; do đó, các thuốc này có thể sử dụng tốt ở người già và bệnh nhân mắc bệnh gan. **Độc tính của benzodiazepine** tăng ở đối tượng suy dinh dưỡng, tuổi cao, mắc bệnh gan và dùng đồng thời với rượu, các chất giảm đau thần kinh trung ương khác và các thuốc gây ức chế CYP3A4. Benzodiazepines với thời gian bán hủy dài có thể tích lũy đáng kể ở người cao tuổi, trong đó thời gian bán hủy có thể tăng lên gấp nhiều lần ở những đối tượng này.
- **Liều dùng**
 - Thuốc có hiệu quả **giảm lo âu và mất ngủ** khi dùng với liều lượng nêu trong Bảng 1–2. Bắt đầu ở liều thấp nhất được khuyến cáo, với phác đồ điều trị liều ngắn quãng.
 - **Tác dụng phụ** bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, suy giảm tinh thần vận động, và suy giảm trí nhớ.
 - Người cao tuổi nhạy cảm hơn với các thuốc này và có thể gây ngã, tác dụng ngược làm tăng kích động và sảng.
 - **Tiêm tĩnh mạch diazepam và midazolam** có thể gây hạ huyết áp, chậm nhịp tim, ngừng hô hấp hoặc ngừng tuần hoàn.
 - **Suy hô hấp** có thể xảy ra ngay cả khi dùng thuốc đường uống ở bệnh nhân có tổn thương đường hô hấp.
 - Có thể xuất hiện **tình trạng nhờn thuốc** với nhóm benzodiazepin.
 - **Tình trạng lệ thuộc** thuốc có thể xuất hiện sau 2–4 tuần điều trị.
 - **Co giật và mê sảng** cũng có thể xảy ra khi ngừng đột ngột benzodiazepines.
 - **Hội chứng cai** bao gồm kích động, dễ bị kích thích, mất ngủ, run, đánh trống ngực, nhức đầu, biểu hiện rối loạn tiêu hóa cấp tính, và xáo trộn cảm xúc, xuất hiện từ 1 đến 10 ngày sau khi giảm liều nhanh hoặc ngừng điều trị đột ngột và có thể kéo dài trong vài tuần. Mặc dù mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ mắc hội chứng cai có liên quan đến liều lượng và thời gian điều trị nhưng hội chứng cai có thể xuất hiện ngay cả khi điều trị thời gian ngắn với liều quy định. Các thuốc tác dụng ngắn và trung bình nên được giảm liều 10% đến 20% mỗi 5 ngày, và giảm chậm hơn trong vài tuần cuối. Các thuốc tác dụng kéo dài có thể giảm nhanh hơn.

Bảng 1-2

Dược tính của các Benzodiazepine có thể lựa chọn

Thuốc	Đường dùng	Chỉ định	Liều thông thường	Thời gian bán hủy ^a
Alprazolam	Uống	Rối loạn lo âu	0,75–4,0 mg/24 giờ (chia 3 lần)	12–15
Chlordiazepoxide	Uống	Rối loạn lo âu, cai rượu	15–100 mg/24 giờ (chia 2 lần)	05–30
Clonazepam	Uống	Rối loạn lo âu, co giật	0,5–4,0 mg/24 giờ (chia 2 lần)	18–28
Diazepam	Uống	Rối loạn lo âu, co giật, tiền mê	6–40 mg/24 giờ (chia 1-4 lần)	20–50
	IV		2,5–20,0 mg (IV chậm)	20–50
Flurazepam	Uống	Mất ngủ	15–30 mg khi đi ngủ	50–100
Lorazepam ^b	Uống	Rối loạn lo âu	1–10 mg/24 giờ (chia 2 hoặc 3 lần)	10–20
	IV hoặc IM	Thuốc tiền mê	0,05 mg/kg (tối đa 4 mg)	10–20
Midazolam	IV	Thuốc tiền mê và gây mê trong mổ	0,01–0,05 mg/kg	1–12
	IM		0,08 mg/kg	1–12
Oxazepam ^b	Uống	Rối loạn lo âu	10–30 mg/24 giờ (chia 3-4 lần)	5–10
Temazepam ^b	Uống	Mất ngủ	15–30 mg khi đi ngủ	8–12
Triazolam	Uống	Mất ngủ	0,125–0,250 mg khi đi ngủ	2–5

^a Thời gian bán hủy của các chất chuyển hóa hoạt động có thể khác nhau.^b Chất chuyển hóa không hoạt động.

IM, tiêm bắp; IV, tiêm tĩnh mạch.

◦ Quá liều

- **Flumazenil**, thuốc đối kháng với benzodiazepine phải sẵn có để điều trị quá liều vô tình hay cố ý. Để biết chi tiết, xem Chương 27, Cấp cứu nội khoa. Tác dụng phụ thường gặp bao gồm chóng mặt, buồn nôn và nôn.
- **Flumazenil nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử co giật hoặc nếu nghi ngờ dùng quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng.**

• Trazodone

- Trazodone là thuốc chống trầm cảm đối kháng thụ thể serotonin chỉ định điều trị lo âu mức độ nặng hoặc mất ngủ. Liều thông thường là 50 đến 100 mg trước khi đi ngủ.

◦ Tác dụng phụ

- Tác dụng an thần cao, gây hạ huyết áp tư thế, hiếm gặp chứng cường dương.
- Tác dụng phụ có thể tăng lên đáng kể khi sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4.

• Thuốc ngủ nhóm Nonbenzodiazepine

tác động trên các thụ thể benzodiazepine. Các thuốc này đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả để điều trị mất ngủ. Thuốc nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân có giảm chức năng hô hấp. Zolpidem dùng liều cao và kéo dài có thể gặp hội chứng cai nhưng rất hiếm, mất ngủ tái phát và tình trạng quen thuốc (*Drug Saf* 2009;32(9):735). Zaleplon và eszopiclone không được chứng minh gây tình trạng mất ngủ tái phát hoặc quen thuốc. Tất cả ba thuốc này đều gây nghiện và trong danh mục của Phụ lục IV về thuốc của Cơ quan phòng chống ma túy Mỹ (Drug Enforcement Administration–DEA).

- **Zolpidem** là hoạt chất an thần nhóm imidazopyridine và có chỉ định điều trị mất ngủ. Thuốc không gây hội chứng cai, mất ngủ tái phát hoặc quen thuốc. Tác dụng phụ bao gồm đau đầu, buồn ngủ ban ngày, và rối loạn tiêu hóa. Liều khởi đầu là 5 mg uống tối trước khi đi ngủ ở người cao tuổi và 10 mg ở các bệnh nhân khác, tăng liều lên đến 20 mg khi cần. Nên giảm liều ở bệnh nhân xơ gan.
- **Zaleplon** có thời gian bán hủy khoảng 1 giờ và không có chất chuyển hóa có hoạt tính. Tác dụng phụ bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, và phối hợp động tác kém. Zaleplon nên được sử dụng thận trọng ở những người có rối loạn chức năng hô hấp. Liều khởi đầu là 5 mg uống trước khi đi ngủ ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân rối loạn chức năng gan và 10–20 mg uống trước khi đi ngủ ở các bệnh nhân khác.
- **Eszopiclone** có thời gian bán hủy dài hơn so với các nhóm thuốc trên. Tác dụng phụ bao gồm đau đầu, buồn ngủ, và chóng mặt. Liều khởi đầu là 2 mg, giảm liều ở người già, suy nhược và bệnh nhân bệnh gan.
- **Ramelteon** là một thuốc tương tự melatonin với hiệu quả tương tự như thuốc

ngủ nhóm không benzodiazepine. Liều thông thường là 8 mg uống trước khi đi ngủ. Không có bằng chứng về hội chứng cai, quen thuốc, mất ngủ tái phát, hoặc có thể gây nghiện vì vậy đây không phải là thuốc gây nghiện.

- **Thuốc kháng histamin:** Các thuốc kháng histamin không cần kê đơn có thể chỉ định ở bệnh nhân với chứng mất ngủ và lo âu, đặc biệt là ở những bệnh nhân có tiền sử phụ thuộc thuốc. Tác dụng phụ kháng cholinergic có thể làm giảm khả năng dùng thuốc, đặc biệt là ở người già.

NỘI KHOA QUANH PHẪU THUẬT (PERIOPERATIVE)

Đánh giá tim mạch trước phẫu thuật

ĐẠI CƯƠNG

- Cần hội chẩn với bác sĩ nội khoa là để đánh giá nguy cơ tim mạch trước khi phẫu thuật. “Đánh giá rõ ràng” không dễ và **luôn có mức độ rủi ro nhất định**.
- Dựa vào đánh giá các nguy cơ, hội đồng hội chẩn sẽ xác định các thăm dò cần làm thêm và đưa ra biện pháp can thiệp nhằm giảm thiểu rủi ro.
- Mặc dù hội chẩn trước phẫu thuật thường tập trung vào các nguy cơ tim mạch, cần nhớ rằng kết quả điều trị kém còn do tình trạng nặng ở các cơ quan khác. **Cần đánh giá toàn diện bệnh nhân để cung cấp các chăm sóc liên quan đến phẫu thuật tối ưu.**

Định nghĩa

Biến chứng tim mạch quanh phẫu thuật được định nghĩa là tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim (có hoặc không có ST chênh lên), suy tim cấp, và các rối loạn nhịp tim nặng trên lâm sàng.

Dịch tễ học

- Tỷ lệ mắc các biến chứng tim mạch quanh phẫu thuật thay đổi đáng kể tùy thuộc vào định nghĩa được sử dụng và quần thể nghiên cứu. Nhìn chung có khoảng 50.000 trường hợp nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật và 1 triệu biến chứng tim mạch khác xảy ra hàng năm (*N Engl J Med* 2001;345:1677).
- Những bệnh nhân có nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật, nguy cơ tử vong trong bệnh viện khoảng 10% đến 15% (*Chest* 2006;130:584).
- Nhồi máu cơ tim quanh phẫu thuật (Perioperative MI–PMI) xảy ra qua hai cơ chế khác nhau:
 - **PMI loại I** xảy ra do tình trạng bào mòn hoặc vỡ mảng xơ vữa không ổn định, dẫn đến tắc mạnh vành, thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim.

- **PMI loại II** là kết quả của mất cân bằng giữa cung cấp và tiêu thụ oxy của cơ tim, dẫn đến thiếu máu cục bộ kéo dài và đoạn ST chênh xuông.
- Kết quả số liệu chụp mạch cho thấy các đoạn mạch hẹp săn đóng vai trò quan trọng trong các biến cố quanh phẫu thuật; tuy nhiên, một lượng đáng kể bệnh nhân bị PMI là do có liên quan đến “stress” (PMI loại II) và không phải do mảng xơ vữa vỡ (*Am J Cardiol* 1996;77:1126; *J Cardiothorac VASC Anesth* 2003; 17:90).
- Số liệu khám nghiệm tử thi cho thấy tình trạng PMI gây tử vong xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân có tồn thương nhiều mạch và nhánh lớn bên trái, cơ chế tương tự như MI không liên quan đến phẫu thuật (*Int J Cardiol* 1996;57:37).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Khai thác bệnh sử cần chú ý xác định các yếu tố nguy cơ và bệnh đồng mắc là các yếu tố nguy cơ của phẫu thuật.
- Những khuyến cáo hiện nay thường tập trung vào việc xác định các bệnh tim mạch tiền triển và các yếu tố nguy cơ đã biết đối với biến cố tim mạch liên quan đến phẫu thuật.
 - Bệnh nhân có các bệnh lý tim mạch **tiền triển** cần phải được đánh giá và điều trị:
 - Hội chứng vành không ổn định.
 - Đau thắt ngực không ổn định hoặc nghiêm trọng.
 - Nhồi máu cơ tim gần đây (trên 7 ngày và dưới 30 ngày).
 - Suy tim sung huyết mất bù (NYHA [New York Heart Association, hiệp hội tim NY] độ IV, suy tim [heart failure–HF] tiền triển nặng hoặc mới mắc).
 - Rối loạn nhịp tim nghiêm trọng.
 - Bệnh van tim nặng.
- **Yếu tố nguy cơ** trên lâm sàng
 - Bệnh động mạch vành (coronary artery disease–CAD) ổn định có từ trước.
 - Suy tim sung huyết còn bù hoặc có từ trước.
 - Đái tháo đường.
 - Tai biến mạch máu não (cerebrovascular accident–CVA) cũ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (transient ischemic attack–TIA).
 - Suy thận.
- Trưởng hợp khác
 - Tuổi trên 70 là yếu tố nguy cơ quan trọng, đã được chứng minh trong một vài nghiên cứu (*JAMA* 2001;285:1865; *Eur tim J* 2008;29:394). Tuổi không được chấp nhận là một yếu tố nguy cơ độc lập.

- Điện tâm đồ bất thường (v.d., phì đại thất trái, block nhánh trái, bất thường ST-T).
- Không phải nhịp xoang (kiểm soát được nhịp và ổn định).
- Tăng huyết áp kiểm soát kém.

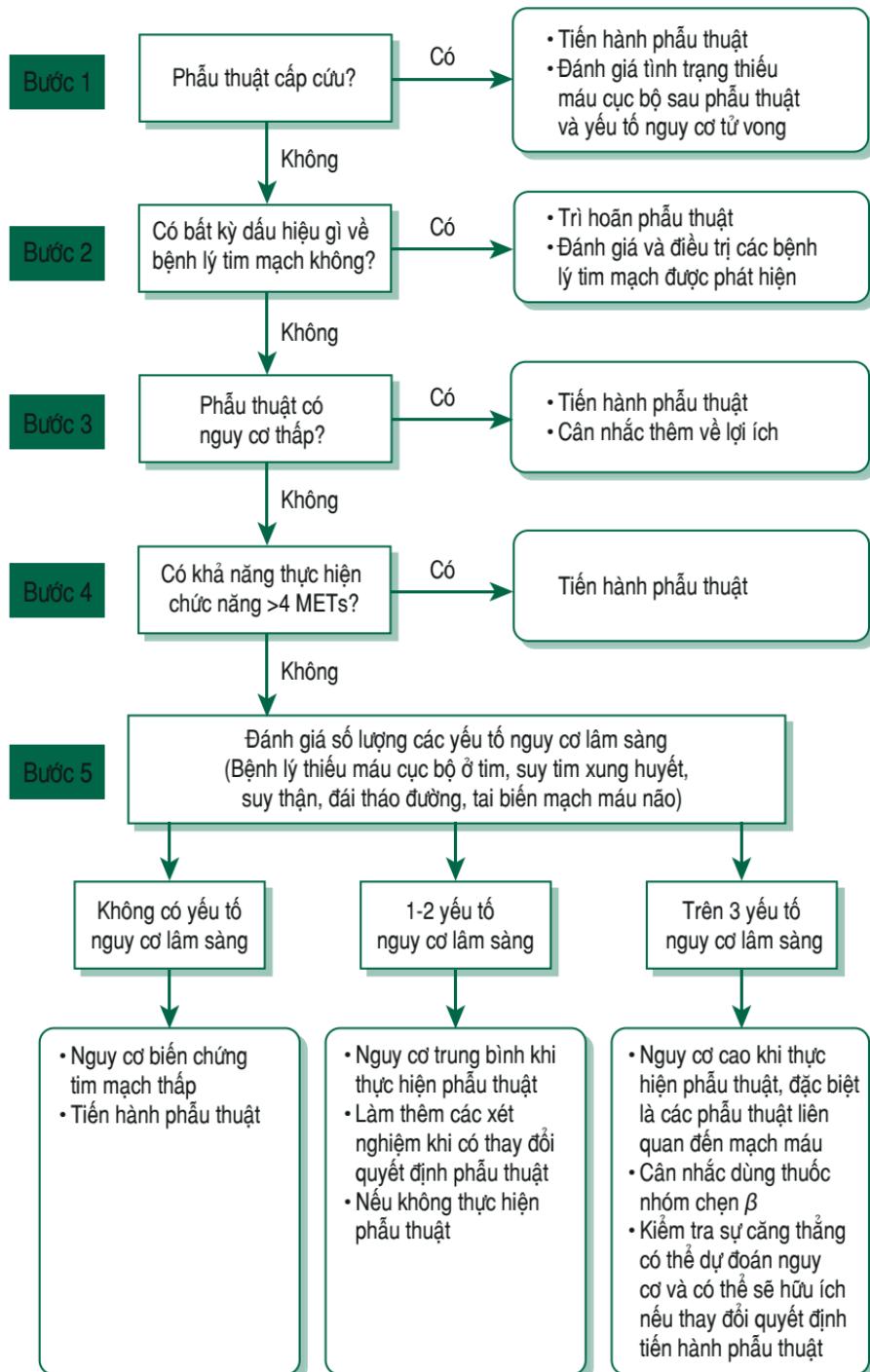
Khám thực thể

- Cân thăm khám lâm sàng toàn diện.
- Cân chú ý đánh giá các chỉ số sau:
 - **Các chỉ sinh tồn**, đặc biệt là bằng chứng của **tăng huyết áp**.
 - Huyết áp tâm thu (Systolic blood pressure–SBP) <180 và huyết áp tâm trương (diastolic blood pressure–DBP) <110 thường được coi là chấp nhận được.
 - Xử trí tăng huyết áp giai đoạn III (huyết áp tâm thu >180 hoặc huyết áp tâm trương <110) đang còn tranh cãi. Có thể phẫu thuật có trì hoãn trong lúc kiểm soát huyết áp tạm ổn định, nhưng vấn đề này chưa được nghiên cứu nhiều và cũng không có khuyến cáo rõ ràng có thể phẫu thuật được sau điều trị bao nhiêu lâu.
 - **Bằng chứng của suy tim** (áp lực tĩnh mạch cảnh cao, ran, S3, v.v...)
 - **Tiếng thổi** gợi ý **các tổn thương van tim nghiêm trọng**.
 - Hẹp van tim có triệu chứng như **hở van hai lá** và **hở van động mạch chủ** (aortic stenosis–AS) có nguy cơ lớn nhất.
 - **Hẹp van động mạch chủ** nặng (diện tích van $<0,7 \text{ cm}^2$ hoặc có chênh áp qua van $\geq 50 \text{ mmHg}$) có liên quan đến khoảng 30% bệnh nhân mắc bệnh tim mạch với tỷ lệ tử vong khoảng 10% (*Am J Med* 2004;116:8; *Am J Cardiol* 1998;81:448).
 - Hẹp van động mạch chủ không có triệu chứng, và hẹp mức độ trung bình có nguy cơ ít hơn, và phẫu thuật có thể được xem xét trong nhóm bệnh nhân này sau khi được đánh giá cẩn thận (*Chest* 2005;128:2944).
 - **Hẹp van hai lá** chưa được nghiên cứu nhiều trong các phẫu thuật. Phẫu thuật van qua da cần được xem xét trong trường hợp hở van hai lá nghiêm trọng.
 - **Các tổn thương hở van** có triệu chứng thường dung nạp được khi phẫu thuật và có thể điều trị nội khoa nếu bệnh nhân còn khả năng bù trừ trước phẫu thuật.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- **Phân tầng nguy cơ**

Năm 2007, **Hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Mỹ** (American College of Cardiology/American Heart Association–ACC/AHA) về đánh giá tim mạch trước các phẫu thuật không phải phẫu thuật tim mạch đưa ra phương pháp từng bước để đánh giá tim mạch trước phẫu thuật (Hình 1–1).



Hình 1-1. Phác đồ đánh giá tim mạch cho phẫu thuật không phải tim mạch. (Theo 2007 ACC/AHA guidelines on perioperative evaluation for noncardiac surgery. Circulation 2007;116:e418.) www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf. 2007.)

• **Bước 1: Xác định tính cấp thiết của phẫu thuật.**

Cần lưu ý là có nhiều phẫu thuật là phẫu thuật cấp cứu (mặc dù không thực sự là tối cấp) và không cho phép trì hoãn lâu để thăm dò đánh giá.

• **Bước 2: Đánh giá bệnh lý tim mạch tiền triển** (xem phần Bệnh sử phía trên).

• **Bước 3: Xác định nguy cơ phẫu thuật cụ thể.**

◦ Mặc dù cần đánh giá chuyên khoa, nguy cơ phẫu thuật nói chung có thể được chia như sau:

- **Các phẫu thuật nguy cơ thấp** (dự đoán <1% nguy cơ biến cố tim mạch) bao gồm các thủ thuật ngoài da, phẫu thuật đục thủy tinh thể, phẫu thuật vú, nội soi, và hầu hết các can thiệp có thể được thực hiện trong phòng mổ lưu động.
- **Các phẫu thuật nguy cơ trung bình** (dự đoán 1% đến 5% nguy cơ biến cố tim mạch) bao gồm cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh, phẫu thuật trong ổ bụng, phẫu thuật lồng ngực, phẫu thuật chỉnh hình, phẫu thuật đầu và cổ, và phẫu thuật tuyến tiền liệt.
- **Phẫu thuật mạch máu** liên quan đến tái thông mạch máu chi và phẫu thuật động mạch chủ thường có nguy cơ cao nhất (>5% nguy cơ biến cố tim mạch).

• **Bước 4: Đánh giá khả năng gắng sức của bệnh nhân.**

◦ Khả năng gắng sức kém (đương lượng chuyển hóa [metabolic equivalents–METs] <4) có liên quan với tăng nguy cơ biến cố tim mạch liên quan phẫu thuật (*Arch Intern Med* 1999;159:2185; *chest* 1999;116:355).

◦ Mặc dù nghiệm pháp gắng sức là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhưng khả năng gắng sức cũng có thể được ước tính khá chính xác qua bản tự khai của bệnh nhân (*Am J Cardiol* 1989;64:651).

◦ Ví dụ về các hoạt động chứng tỏ khả năng gắng sức ít nhất ở mức trung bình (>4 METs):

- Leo một hoặc hai đoạn cầu thang.
- Đi bộ lên dốc.
- Đi bộ liên tục với tốc độ nhanh.

◦ **Bệnh nhân có khả năng gắng sức >4 METs và không có triệu chứng có thể tiến hành phẫu thuật với nguy cơ tương đối thấp.**

• **Bước 5: Đánh giá các yếu tố nguy cơ lâm sàng của bệnh nhân**

◦ Số lượng các yếu tố nguy cơ kết hợp với nguy cơ phẫu thuật đặc biệt (mức trung bình so với phẫu thuật mạch) quyết định bước điều trị tiếp theo.

◦ Các yếu tố nguy cơ lâm sàng được đưa ra từ **chỉ số nguy cơ tim sửa đổi** (Revised Cardiac Risk Index–RCRI) (*Circulation* 1999;100:1043):

- Bệnh tim thiếu máu cục bộ
- Tiền sử tai biến mạch não cũ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua
- Tiền sử suy tim sung huyết
- Suy thận ($\text{Cr} \geq 2,0$)

- Đái tháo đường (phải điều trị insulin)
- Bệnh nhân **không có yếu tố nguy cơ lâm sàng** thường có **nguy cơ thấp** (<1% nguy cơ biến cố tim mạch) và không cần can thiệp gì thêm. Bệnh nhân có thể tiến hành phẫu thuật.
- Bệnh nhân có **một hoặc hai yếu tố nguy cơ lâm sàng**, thuộc nhóm **nguy cơ trung bình** và có thể tiến hành phẫu thuật.
 - Đánh giá tình trạng stress để tiên lượng tốt hơn các nguy cơ tim mạch, nếu nguy cơ tăng lên thì có thể xem xét thay đổi phương pháp điều trị (*J Am Coll Cardiol 2006;48:964*).
 - Điều quan trọng cần lưu ý là tái thông mạch máu khó có thể cải thiện nguy cơ này và không được khuyến cáo để giảm thiểu nguy cơ khi phẫu thuật (xem phần Tái thông mạch máu) (*N Engl J Med 2004;351:2795*).
- Bệnh nhân có **từ 3 yếu tố nguy cơ lâm sàng trở lên**, thuộc nhóm **nguy cơ cao** có biến chứng tim mạch, đặc biệt với các trường hợp phẫu thuật mạch máu.
 - Đánh giá tình trạng stress sẽ giúp tiên lượng các nguy cơ tốt hơn, giúp quyết định thay đổi kế hoạch phẫu thuật nếu cần.
 - Mặc dù có nguy cơ cao, có bằng chứng rằng tái thông mạch máu trước phẫu thuật không cải thiện được tiên lượng về tim mạch trong nhóm bệnh nhân này (xem phần Tái thông mạch máu) (*N Engl J Med 2004;351:2795; J Am Coll Cardiol 2007;49:1763*).

Test chẩn đoán

• Điện tâm đồ 12 chuyên đạo

- Giá trị điện tâm đồ thường quy còn đang tranh cãi, và làm điện tâm đồ thường không cần thiết.
- Khuyến cáo hiện nay của ACC/AHA làm điện tâm đồ khi:
 - Bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ chuẩn bị phẫu thuật mạch máu và bệnh nhân bị bệnh mạch máu ngoại biên (peripheral vascular disease– PVD), bệnh mạch vành, hoặc bệnh mạch máu não (cerebrovascular disease– CVD) chuẩn bị các phẫu thuật với nguy cơ trung bình (Khuyến cáo loại I).
 - Bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ chuẩn bị phẫu thuật mạch máu và bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ lâm sàng khác chuẩn bị phẫu thuật với nguy cơ trung bình (Khuyến cáo loại II) (*Circulation 2007;116:e418*).

• Siêu âm tim lúc nghỉ

- Nhìn chung, chỉ định siêu âm tim để đánh giá trước phẫu thuật không khác so với chỉ định ở những bệnh nhân không phẫu thuật. **Siêu âm tim không phải chỉ định thường quy.**
- Cần siêu âm tim để đánh giá khi nghe tim thấy tiếng thổi gợi ý bệnh van tim nặng.
- Cần đánh giá chức năng thất trái khi nghi ngờ suy tim sung huyết trên lâm sàng

nhưng chưa được chẩn đoán hoặc tình trạng bệnh nhân xấu đi kể từ lần khám trước.

• Đánh giá tình trạng stress

- Đánh giá nguy cơ trước phẫu thuật như mô tả chi tiết ở trên giúp quyết định có cần đánh giá tình trạng stress hay không.
- **Không nhất thiết phải đánh giá tình trạng stress một cách thường quy ở tất cả các bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật.**
- Ngay cả khi không tái thông mạch máu (xem phần Tái thông mạch máu), cần đánh giá thêm tình trạng stress khi đánh giá bệnh nhân tiềm ẩn nguy cơ cao. **Kết quả dương tính cho thấy nguy cơ gia tăng đáng kể của biến chứng tim trong phẫu thuật, trong khi kết quả âm tính gợi ý mức nguy cơ thấp hơn so với việc dự đoán chỉ dựa trên các yếu tố lâm sàng (JAMA 2001;285:1865).**
- Để biết thêm chi tiết về đánh giá stress xem Chương 4, Bệnh tim thiếu máu cục bộ.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

• Thuốc chẹn β

◦ Bằng chứng

- Nhiều nghiên cứu đã khuyến cáo phải dùng thuốc chẹn β trước phẫu thuật ở những bệnh nhân bị hoặc có nguy cơ bị bệnh mạch vành chuẩn bị phẫu thuật (không phải phẫu thuật tim mạch) (*N Engl J Med* 1996;335:1713). Lợi ích rõ ràng nhất là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao chuẩn bị phẫu thuật mạch máu do thuốc chẹn β có tác dụng kiểm soát nhịp tim. (*J Am Coll Cardiol* 2006;48:964; *Circulation* 2006;114(suppl):I344).
- Theo kết quả nghiên cứu, thuốc metoprolol giải phóng chậm dùng liều cao chỉ định vào ngày phẫu thuật dẫn đến giảm các biến cố tim mạch nhưng gây tăng tỷ lệ tử vong và đột quy chung (*Lancet* 2008;371:1839).

◦ Khuyến cáo

- Theo hướng dẫn của ACC/AHA, không khuyến cáo dùng **liều cao** thuốc chẹn β thường quy và chưa điều chỉnh liều cho các bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật với nguy cơ trung bình và chưa dùng thuốc chẹn β trước đây (*Circulation* 2009;54:13).
- Đối với bệnh nhân có tiền sử bị CAD hoặc có bằng chứng thiếu máu cơ tim khi thăm dò trước phẫu thuật, nên dùng thuốc chẹn β **có điều chỉnh liều nhằm kiểm soát nhịp tim** (mục tiêu 60 lần/phút) và huyết áp (*Anesth Analg* 2008;106:1039).
- Đối với bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật mạch máu hoặc có nguy cơ mức độ

trung bình với hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ lâm sàng, dùng thuốc chẹn β là hợp lý.

- Bệnh nhân đã dùng thuốc chẹn β nên tiếp tục dùng.

• Statins

◦ Bằng chứng

- Thuốc nhóm Statin, ngoài tác dụng hạ lipid máu còn có tác dụng cải thiện tình trạng tim mạch bằng cách tăng cường chức năng nội mô, giảm viêm mạch, ổn định mảng xơ vữa.
- Kết quả hai nghiên cứu đã cho thấy giảm tỷ lệ biến cố tim mạch khi phẫu thuật ở những bệnh nhân phẫu thuật mạch máu có sử dụng statin (*J VASC Surg* 2004; 39:967; *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2032).
- Một nghiên cứu phân tích gộp gần đây cho thấy sử dụng statin ở các bệnh nhân chưa dùng thuốc nhóm statin trước đó giúp giảm nguy cơ rung nhĩ và MI sau phẫu thuật, cũng như giảm thời gian nằm viện trung bình có ý nghĩa thống kê. Đáng chú ý, chỉ có 4 trong số 15 nghiên cứu tiến hành cả ở những bệnh nhân phẫu thuật không phải tim mạch.

◦ Khuyến cáo

- Bệnh nhân đang dùng thuốc nhóm statin nên được duy trì điều trị.
- Bệnh nhân phẫu thuật mạch máu, và những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ chuẩn bị có các phẫu thuật trung bình, có thể có lợi nếu bắt đầu điều trị thuốc statin khi phẫu thuật.
- Liều, thời gian điều trị, và mục tiêu giảm lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoprotein–LDL) nhằm giảm nguy cơ khi phẫu thuật vẫn chưa được chỉ rõ.

• Thuốc chủ vận α_2

◦ Bằng chứng

Nhiều nghiên cứu đánh giá lợi ích đối với biến cố tim mạch liên quan đến phẫu thuật của việc dùng thuốc chủ vận α_2 (như clonidine). Các lợi ích của dùng thuốc này rất đa dạng và các chất chủ vận α_2 có khả năng giảm tỷ lệ thiếu máu cục bộ liên quan đến phẫu thuật tim mạch hoặc không phải phẫu thuật tim (*Anesthesiology* 2002;96:323; *Anesthesiology* 2004;101:284).

◦ Khuyến cáo

- Clonidine có lợi ích bảo vệ tim mạch, nhưng bằng chứng vẫn chưa được kết luận.
- Có thể sử dụng các thuốc chủ vận α_2 để giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở những bệnh nhân nguy cơ cao trong trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc chẹn β .
- Nếu được sử dụng thì hiện nay chưa có phác đồ chuẩn. Phác đồ được sử dụng trong nghiên cứu nói trên là clonidine 0,2 mg uống vào buổi tối cùng với một

miếng dán clonidine 0,2 mg/ngày (chỉ một lần). Dùng thêm một liều 0,2 mg clonidin vào sáng ngày phẫu thuật do tác dụng chậm của miếng dán thẩm thấu qua da. Cần theo dõi sát huyết động.

• Aspirin

Xin xem thêm phần Tái thông mạch máu và Xử trí chống đông và chống huyết khối quanh phẫu thuật.

Tái thông mạch máu

Số liệu tốt nhất hiện có là của nghiên cứu CARP về tái thông mạch máu trước phẫu thuật, một nghiên cứu tiền cứu trên bệnh nhân có kế hoạch phẫu thuật mạch máu (*N Engl J Med* 2004;351:2795):

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh mạch vành khi chụp mạch được chọn ngẫu nhiên để tái thông mạch máu hoặc không tái thông mạch máu. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ xuất hiện MI hoặc tử vong trong vòng 30 ngày hoặc tỷ lệ tử vong khi theo dõi dọc thời gian dài. Bệnh nhân có từ 3 yếu tố nguy cơ trên lâm sàng trở lên và thiếu máu cục bộ tăng lên khi làm test gắng sức được đánh giá trong một nghiên cứu nhỏ riêng biệt (*J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763). Kết quả cho thấy tỷ lệ biến cố cao trong cả hai nhóm tái thông mạch máu và không tái thông mạch máu, và không thấy lợi khi tái thông mạch máu.
- Tóm lại, những nghiên cứu trên cho thấy nguy cơ biến cố tim mạch không thay đổi nếu tái thông mạch máu trước phẫu thuật, thậm chí trong nhóm có nguy cơ cao.
- Tuy nhiên, chú ý là các bệnh nhân bệnh động mạch vành trái có thể có lợi nếu tái thông mạch trước phẫu thuật, theo kết quả phân tích số liệu của nghiên cứu CARP (*Am J Cardiol* 2008;102:809).
- Dựa trên những kết quả thu được, **không khuyến cáo tái thông mạch mạch vành thường quy để giảm nguy cơ biến cố tim mạch khi phẫu thuật**.
- Tuy nhiên, cần sàng lọc kỹ bệnh nhân để **xác định những người nguy cơ cao** mà tái thông mạch máu có thể giúp tăng cơ hội sống cho họ, **bên cạnh nhu cầu phẫu thuật không phải tim mạch của họ**.
- **Bệnh nhân có stent mạch vành:** xem phần Điều trị chống đông và chống huyết khối liên quan đến phẫu thuật.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Đánh giá nguy cơ trong chấn thương chỉnh hình

- Nhiều nghiên cứu đã báo cáo về mối tương quan giữa việc trì hoãn điều trị gây cổ xương đùi với sự gia tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong (*Br J Med (Clin Res Ed* 08/11/1986;293(6556):1203; *Clin Orthop* 1984;(186): 45).

- Đối với các can thiệp phẫu thuật cấp cứu (như những can thiệp cần thực hiện trong vòng 48 giờ từ khi chẩn đoán), việc làm thêm các xét nghiệm có nguy cơ làm kêt quả điều trị kém đi do phẫu thuật bị trì hoãn.
- Những thăm dò chức năng tim không cần thiết trước phẫu thuật có thể là yếu tố nguy cơ độc lập với biến chứng sau phẫu thuật ở những bệnh nhân bị gãy cổ xương đùi (*Am J Orthop 2008 Jan; 37(1):32*).
- Trong trường hợp này, cần chuẩn bị tốt nhất có thể tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, các yếu tố nguy cơ thay đổi được và chuyển bệnh nhân vào phòng mổ ngay.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật và theo dõi

- Hầu hết các trường hợp nhồi máu sau mổ diễn ra trong vòng 48 đến 72 giờ sau phẫu thuật, phần lớn xảy ra trong 24 giờ đầu tiên (*Anesthesiology 1998;88:572; Arch Surg 2003;138:596; CMAJ 2005;173:779*).
- Hầu hết các trường hợp không có triệu chứng đau ngực và có thể **không có triệu chứng lâm sàng** (*Anesthesiology 1990;72:153*).
- Khuyến cáo hiện tại của ACC/AHA:
 - Làm ECG ngay sau phẫu thuật và ngày thứ nhất, thứ hai sau phẫu thuật ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ CAD sau phẫu thuật với nguy cơ trung bình hoặc cao.
 - Định lượng troponin** chỉ được chỉ định trong trường hợp thay đổi điện tâm đồ hoặc có các triệu chứng lâm sàng.
 - Không cần thiết theo dõi xét nghiệm này ở những trường hợp phẫu thuật nguy cơ thấp. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy tăng nguy cơ biến chứng tim mạch và tử vong ở những bệnh nhân có chỉ số troponins bất thường sau phẫu thuật (*Eur Heart J 2005;26:2448; Anaesthesia 2004;59:318; Ann Intern Med 2011;154:523*).
 - Cần điều trị tích cực những trường hợp phát hiện tăng troponin ở bệnh nhân không triệu chứng.
- Nhồi máu cơ tim có triệu chứng cần được điều trị theo phác đồ chuẩn đối với hội chứng mạch vành cấp (xem Chương 4, Bệnh tim thiếu máu cục bộ). Cần hết sức chú ý nguy cơ chảy máu do thuốc chống đông.

Xử trí chống đông và chống huyết khối quanh phẫu thuật

ĐẠI CƯƠNG

- Các bệnh nhân dùng thuốc chống đông kéo dài trong điều trị các bệnh như rung

nhĩ, huyết khối tĩnh mạch, hoặc van tim cơ học thường phải làm các thủ thuật, phẫu thuật có nguy cơ chảy máu. Điều trị thuốc chống đông đạt hiệu quả tối ưu rất khó khăn.

- Nguy cơ xảy ra huyết khối tắc mạch cần phải được cân nhắc với nguy cơ chảy máu trong phẫu thuật. Cần xem xét quan điểm của bản thân bệnh nhân đối với các biến chứng có thể gặp (v.d., tăng nguy cơ đột quy so với tăng nguy cơ phải phẫu thuật lại để kiểm soát chảy máu).
- **Nguy cơ tắc mạch do huyết khối quanh phẫu thuật thường lớn hơn dự đoán,** dựa vào tỷ lệ ngoại suy hàng năm ở những bệnh nhân ổn định, có thể do tình trạng tăng đông phản ứng do việc dừng thuốc chống đông và tình trạng tăng đông do chấn thương trong phẫu thuật.
- Các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới với thời gian bán hủy ngắn có thể đơn giản hóa quá trình này trong tương lai tuy nhiên hiện nay chỉ định còn hạn chế.
- Trong khi chờ kết quả nghiên cứu tin cậy hơn, việc sử dụng thuốc chống đông khi phẫu thuật do các bác sĩ quyết định có tham khảo các hướng dẫn điều trị với bằng chứng yếu (*Chest 2012;141:326S*).

CHẨN ĐOÁN

- Cân xác định rõ chỉ định của các loại thuốc chống đông máu.
- Cần phải khai thác tiền sử trước đây về tình trạng tăng đông máu và/hoặc tiền sử huyết khối tắc mạch, và thời điểm mắc.
- Phẫu thuật viên cần xem xét kỹ chi tiết kế hoạch phẫu thuật và đội phẫu thuật.
 - Cần xác định rõ tiền lượng của phẫu thuật viên về nguy cơ chảy máu và các hậu quả của việc tăng chảy máu trong phẫu thuật.
 - Việc sử dụng kỹ thuật gây tê vùng (v.d., ngoài màng cứng) có thể bị ảnh hưởng rất nhiều vì việc dùng thuốc chống đông máu, do vậy các bác sĩ gây mê cần tham gia sớm trong quá trình chăm sóc và điều trị bệnh nhân cần dùng thuốc chống đông trong và sau phẫu thuật.

ĐIỀU TRỊ

- Khuyến cáo điều trị rất khác nhau phụ thuộc vào chỉ định dùng thuốc chống đông, loại thuốc sử dụng, và nguy cơ chảy máu trong phẫu thuật.
- **Đối với bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông đường uống/thuốc kháng vitamin K (vitamin K antagonists–VKA):**
 - Thủ thuật có **nguy cơ chảy máu thấp** vẫn cho phép tiếp tục dùng thuốc chống đông đường uống khi phẫu thuật (v.d., thủ thuật tiểu phẫu nha khoa và da liễu, thay thủy tinh thể, nội soi mà không cần sinh thiết, chọc dịch khớp).

- **Thủ thuật có nguy cơ chảy máu khá cao** cần phải dừng thuốc chống đông.
 - Mặc dù chỉ số INR (international normalized ratio) an toàn để có thể phẫu thuật phụ thuộc chủ quan phẫu thuật viên, nhưng **mục tiêu hợp lý thường là INR <1,5**.
 - Các thuốc kháng vitamin K (v.d., warfarin) cần phải được dừng 5 ngày trước phẫu thuật.
 - Chỉ số INR cần được kiểm tra vào ngày trước phẫu thuật. Nếu không đạt được mức <1,5, một liều 1mg vitamin K đường uống là phương pháp an toàn và hiệu quả để đạt được mức INR <1,5 vào ngày dự kiến phẫu thuật.
 - Các thuốc VKA nói chung có thể được dùng lại 12 đến 24 giờ sau phẫu thuật nếu chảy máu sau phẫu thuật đã được kiểm soát (*Chest, 2012;141:326S*).
- **Thủ thuật có nguy cơ chảy máu cao** (v.d., phẫu thuật nội sọ hoặc tủy sống) có hậu quả nặng nề do chảy máu sẽ không dừng bất kể loại thuốc chống đông nào trong giai đoạn phẫu thuật. Các phẫu thuật khác có nguy cơ xuất huyết cao (v.d., cắt polyp không cuống, phẫu thuật cắt ruột, thận, gan, lách hoặc sinh thiết, phẫu thuật chỉnh hình hoặc tạo hình lớn) nên trì hoãn dùng lại các thuốc chống đông ít nhất 48 giờ.
- **Liệu pháp bắc cầu** đề cập đến phác đồ điều trị thuốc chống đông thay thế trong thời gian INR thấp dưới mức điều trị. Lợi ích của liệu pháp bắc cầu đối với giảm hình thành huyết khối phải được cân nhắc với việc tăng nguy cơ chảy máu.
- **Bệnh nhân có nguy cơ huyết khối cao** thường được điều trị bằng liệu pháp bắc cầu. Ví dụ như:
 - Van hai lá cơ học
 - Van cơ học động mạch chủ hoặc van hai lá thế hệ cũ (v.d., Starr-Edwards bóng trong lòng van)
 - Các bệnh nhân có van cơ học và có tiền sử cục máu đông trong tim trong 6 tháng trước
 - Bệnh nhân rung nhĩ không bị bệnh van tim với tiền sử huyết khối một đến hai lần trong 3 tháng trước đồng thời điểm CHADS₂ ≥5 (*JAMA 2001;285:2921*) (xem Chương 7, Loạn nhịp tim)
 - Bệnh van tim có rung nhĩ
 - Huyết khối tĩnh mạch gần đây (dưới 3 tháng)
 - Tình trạng tăng đông đã được chẩn đoán (v.d., thiếu protein C)
- Đối với **bệnh nhân có nguy cơ huyết khối mức độ trung bình**, có thể xem xét điều trị liệu pháp bắc cầu, mặc dù bằng chứng ít thuyết phục. Điều trị LMWH với liều dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu (deep vein thrombosis–DVT) được coi là phương pháp thay thế chấp nhận được. Chỉ định trên những bệnh nhân:
 - Van động mạch chủ cơ học (bileaflet, van 2 cánh) với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tắc mạch do huyết khối: rung nhĩ (atrial fibrillation–AF), suy tim sung

huyết, tăng huyết áp, tuổi trên 75, đái tháo đường, và tiền sử có tai biến mạch não hoặc tai biến mạch não thoáng qua

- Rung nhĩ với số điểm CHADS₂ 3 hay 4 hoặc tiền sử tắc mạch với điểm số thấp hơn
- Tiền sử huyết khối tĩnh mạch trong 3–12 tháng trước
- Hội chứng tăng đông không nguy cơ cao (v.d., đột biến dị hợp tử yếu tố V Leiden)
- Tiền sử huyết khối tĩnh mạch tái phát
- Khối u ác tính tiến triển
- **Bệnh nhân có nguy cơ huyết khối thấp không cần thiết** phải điều trị liệu pháp bắc cầu. Điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin không phân đoạn với liều dự phòng huyết khối tĩnh mạch là lựa chọn thay thế. Nhóm này bao gồm các bệnh nhân có:
 - Van động mạch chủ cơ học (van 2 cánh) và không có yếu tố nguy cơ liên quan (như đã nêu ở trên).
 - Rung nhĩ không do bệnh lý van tim với điểm CHADS₂ ≤2 và không có tiền sử tắc mạch.
 - Tiền sử huyết khối tĩnh mạch >12 tháng trước (không có tiền sử của huyết khối tĩnh mạch tái phát hoặc tình trạng tăng đông trước đây).
- **Liệu pháp bắc cầu** thường dùng heparin trọng lượng phân tử thấp và heparin không phân đoạn. Hiện nay, ít kinh nghiệm trong việc sử dụng các loại thuốc khác (v.d., fondaparinux), và các thuốc đó không nên sử dụng một cách thường quy.
 - **Heparin trọng lượng phân tử thấp** có ưu điểm là được động học có thể dự đoán tương đối và được tiêm dưới da. Thường không cần theo dõi tác dụng chống đông. Có liều dùng cho bệnh nhân bệnh thận không lọc máu.
 - Có thể tiêm dưới da ở một số bệnh nhân ngoại trú có điều kiện phù hợp. Điều này giúp làm giảm thời gian nằm viện và cũng có lợi ích kinh tế. Do đó, heparin trọng lượng phân tử thấp là lựa chọn đầu tay trong điều trị chống đông với liệu pháp bắc cầu, bao gồm cả các bệnh nhân có van tim cơ học (*Chest 2012; 141:326S; Circulation 2011;123:269*). Liều cuối cùng nên được dùng 24 giờ trước khi phẫu thuật. Ngoài ra, nếu thuốc đang được dùng một liều duy nhất mỗi ngày, liều dùng nên giảm còn 50% liều thông thường.
 - **Heparin không phân đoạn** là nhóm thuốc lựa chọn cho bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Thuốc thường được dùng đường tĩnh mạch và thường cần theo dõi thường xuyên xét nghiệm aPTT. Heparin không phân đoạn nên ngưng ít nhất 4 giờ trước khi phẫu thuật để tác dụng chống đông yếu dần. Liều heparin không phân đoạn duy trì tiêm dưới da đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị huyết khối tĩnh mạch và cũng có thể là một lựa chọn (*JAMA 2006; 295:1152*).
- **Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng tiểu cầu.**
 - Tiếp tục dùng thuốc kháng tiểu cầu khi phẫu thuật cũng gây nguy cơ chảy máu,

trong khi ngừng thuốc có thể làm tăng nguy cơ biến chứng tim mạch. Các nhóm thuốc ức chế tiểu cầu không hồi phục phải ngừng từ 5 đến 7 ngày trước khi tác dụng giảm hoàn toàn. Các bác sĩ có ít bằng chứng và các hướng dẫn điều trị đôi khi mâu thuẫn nhau.

- **Thủ thuật có nguy cơ chảy máu thấp** (v.d., thủ thuật tiền hành ngoài da hoặc các thủ thuật nha khoa nhỏ) cho phép tiếp tục dùng aspirin (ASA) để dự phòng cấp hai với bệnh tim mạch.
- **Bệnh nhân phẫu thuật không phải phẫu thuật tim** thường phải dừng thuốc clopidogrel (hoặc các thienopyridines khác) 5 ngày trước phẫu thuật. Dùng lại với liều nạp 300 mg/ngày sau phẫu thuật. Việc phân tầng nguy cơ giúp quyết định việc điều trị Aspirin:
 - Bệnh nhân có **nguy cơ tim mạch mức độ trung bình đến cao**, aspirin nên tiếp tục sử dụng khi phẫu thuật
 - **Nguy cơ tim mạch thấp** nên dừng 7 ngày trước phẫu thuật
- Các bệnh nhân có chỉ định **phẫu thuật bắc cầu nối chủ-vành** nên tiếp tục dùng ASA khi phẫu thuật, và clopidogrel dừng 5 ngày trước phẫu thuật.
- Bệnh nhân có **stent mạch vành** có nguy cơ huyết khối trong stent và nhồi máu cơ tim xuyên thành nếu dừng sớm thuốc kháng tiểu cầu kép. Nếu được nên trì hoãn phẫu thuật cho tới khi liệu pháp kháng tiểu cầu kép đạt đủ thời gian tối thiểu:
 - Stent phủ thuốc, 6 tháng.
 - Stent kim loại trần, 6 tuần.
 - Nong mạch vành bằng bóng và không đặt stent, 14 ngày.
 - Trường hợp **phẫu thuật cấp cứu** cần tiến hành trong khung thời gian như nêu trên, nên tiếp tục điều trị kháng tiểu cầu kép, nếu có thể. Nếu không dùng được thuốc kháng tiểu cầu kép do nguy cơ chảy máu cao, nên tiếp tục dùng aspirin. Điều trị Heparin bắc cầu đã không được chứng minh mang lại lợi ích. Liệu pháp bắc cầu với truyền tĩnh mạch thuốc kháng glycoprotein IIb/IIIa, hoặc thuốc kháng tiểu cầu có hồi phục đường uống (v.d., ticagrelor) đang còn tranh cãi (*Chest 2012;141:326S*).

XỬ TRÍ MỘT SỐ BỆNH CỤ THỂ QUANH PHẪU THUẬT

Tăng huyết áp

ĐẠI CƯƠNG

- **Tăng huyết áp nặng** (BP >180/110) khi phẫu thuật thường gây huyết áp biến

động nhiều trong quá trình phẫu thuật và có liên quan đến tăng tỷ lệ biến cố tim mạch liên quan đến phẫu thuật (xem phần Đánh giá tim mạch trước phẫu thuật ở phần trước).

- Thuốc hạ áp mà bệnh nhân đang dùng trước phẫu thuật có thể có ảnh hưởng trong giai đoạn phẫu thuật.
 - Khi bệnh nhân dùng nhóm chẹn β hoặc clonidine kéo dài, dừng điều trị các loại thuốc này có thể dẫn đến nhịp tim nhanh và tăng huyết áp phản ứng.
 - Có bằng chứng cho thấy việc dừng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II vào ngày phẫu thuật có thể làm giảm xuất hiện tụt huyết áp khi phẫu thuật. Nguyên nhân là do tác dụng của nhóm thuốc này làm giảm khả năng kích hoạt bù trừ của hệ thống renin-angiotensin trong phẫu thuật.

CHẨN ĐOÁN

Cân theo dõi huyết áp thường xuyên trên bệnh nhân. Có thể sử dụng huyết áp kế cố định hoặc di động. Trong điều trị các trường hợp tăng huyết áp nặng, huyết áp cần được đo cả hai tay và dùng hai máy đo huyết áp để đảm bảo chính xác.

ĐIỀU TRỊ

- Tăng huyết áp trong giai đoạn hậu phẫu là vấn đề thường gặp và do nhiều nguyên nhân.
 - Tất cả **các nguyên nhân gây tăng huyết áp có thể điều trị được**, như đau, kích động, tăng CO₂, giảm oxy máu, tăng thể tích tuần hoàn, và bàng quang căng, nên được loại trừ hoặc điều trị.
 - Huyết áp kiểm soát kém thứ phát do ngừng sử dụng thuốc bệnh nhân đang dùng trước đó trong giai đoạn hậu phẫu không phải là nguyên nhân hiếm. Vì vậy nên xem xét các thuốc bệnh nhân đang dùng trước đó.
 - Một nguyên nhân hiếm gặp của tăng huyết áp khi phẫu thuật là **u tuy thượng thận**, đặc biệt nếu bệnh chưa được phát hiện. Bệnh nhân có thể xuất hiện cơn tăng huyết áp cấp tính khi phẫu thuật. Điều trị bằng **phentolamine** hoặc **nitroprusside** được khuyến cáo trong trường hợp này. Nếu nghi ngờ có bệnh này cần điều trị trước phẫu thuật để giảm nguy cơ. Đánh giá bằng kiểm tra nồng độ **phenoxybenzamine** trước phẫu thuật.
- Nhiều loại thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch có thể được dùng trên những bệnh nhân không dùng được đường uống. Thuốc Clonidine dùng qua da cũng là một lựa chọn, tuy nhiên tác dụng ban đầu thường chậm.

Máy tạo nhịp tim và máy khử rung cấy trong cơ thể

ĐẠI CƯƠNG

- Việc sử dụng dụng cụ đốt điện trong phẫu thuật có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng của các máy hỗ trợ tim mạch cấy trong cơ thể.
- Hàng loạt lỗi có thể xảy ra từ cài đặt lại máy cho đến vô tình tắt máy khử rung (Implantable Cardioverter Defibrillator-ICD).
- Các biến chứng thường hiếm gặp nhưng có khả năng gặp nhiều hơn ở những trường hợp phẫu thuật bụng và ngực.

CHẨN ĐOÁN

- Cần xác định rõ loại thiết bị (như máy tạo nhịp tim hoặc ICD) và hãng sản xuất.
- Cần xác định chỉ định ban đầu đặt máy và nhịp tim cơ bản của bệnh nhân. Lý tưởng nhất, điều này có thể được xác định bằng khai thác tiền sử và kết quả điện tâm đồ.
- Cần xác định thời điểm cuối cùng thiết bị được kiểm tra kỹ thuật.
- Thiết bị phải được kiểm tra trong 3 đến 6 tháng sau các phẫu thuật quan trọng.

ĐIỀU TRỊ

Nếu bệnh nhân phụ thuộc máy tạo nhịp tim, thiết bị phải được lập trình lại để có chế độ không đồng bộ (v.d., VOO, DOO) khi phẫu thuật.

- Việc sử dụng từ tính sẽ gây tình trạng các máy tạo nhịp chuyển sang chế độ không đồng bộ nhịp, nếu được lập kế hoạch trước thì cần thực hiện trước phẫu thuật, đặc biệt ở bệnh nhân phụ thuộc vào máy tạo nhịp tim.
- Cần lưu ý rằng hiệu ứng của nam châm trên máy khử rung thường khác với các hiệu ứng trên máy tạo nhịp trong đó nó ảnh hưởng đến chức năng giảm nhịp nhưng không làm thay đổi chức năng tạo nhịp trong hầu hết các loại máy. Nếu chức năng tạo nhịp của máy khử rung cần được thay đổi khi phẫu thuật, thiết bị sẽ cần phải được lập trình lại.
 - Ảnh hưởng của nam châm lên chức năng này có thể thay đổi, vì vậy lập chương trình là cách quản lý thích hợp.
 - Cần theo dõi sát rối loạn nhịp tim trong khoảng thời gian chức năng này bị tắt.
- Theo dõi liên tục ECG và mạch được khuyến cáo trong khi phẫu thuật. Theo dõi mạch không nên gián đoạn trong khi can thiệp đốt điện.

- Cần kiểm tra lại máy sau phẫu thuật, đặc biệt nếu chế độ cài đặt được thay đổi trước phẫu thuật hoặc nếu bệnh nhân phụ thuộc máy tạo nhịp tim.
- Cần **hội chẩn với chuyên gia điện sinh lý** nếu có bất kỳ nghi ngờ về máy móc trong quá trình phẫu thuật.

Bệnh phổi và đánh giá phổi trước phẫu thuật

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

- Trên lâm sàng các biến chứng nặng về phổi sau phẫu thuật thường gấp hơn các biến chứng tim mạch, và xuất hiện biến chứng ở phổi có thể làm tăng nguy cơ dẫn đến các biến chứng khác (*Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:514; *Am J Med* 2003;115:515).
- Mặc dù khái niệm khác nhau, các biến chứng tại phổi có ý nghĩa trên lâm sàng thường gấp là viêm phổi, suy hô hấp, co thắt phế quản, xẹp phổi, và đợt cấp của bệnh phổi mãn tính.
- Suy hô hấp sau phẫu thuật có thể là biến chứng đe dọa tính mạng với tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày cao tới 26,5% (*J Am Coll Surg* 2007; 204:1188).

Nguyên nhân

Nguy cơ biến chứng phổi là sự kết hợp của cả yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân và của ca phẫu thuật. Những yếu tố này được đánh giá chi tiết trong hướng dẫn của Hiệp hội các thầy thuốc Mỹ 2006 (*Ann Intern Med* 2006;144:575).

Yếu tố nguy cơ

- **Yếu tố nguy cơ liên quan đến phẫu thuật**
 - **Vị trí phẫu thuật** là yếu tố nguy cơ chính, các **phẫu thuật bụng trên và ngực** có nguy cơ cao nhất (*N Engl J Med* 1999;340:937). Phẫu thuật không liên quan đến thân mình cũng có thể có nguy cơ biến chứng phổi cao. Ví dụ như phẫu thuật thần kinh, phẫu thuật liên quan đến miệng và vòm họng (*Ann Surg* 2000; 232:242; *J Am Coll Surg* 2007;204:1188).
 - **Thời gian phẫu thuật** cũng là yếu tố nguy cơ, các phẫu thuật kéo dài sẽ tăng nguy cơ biến chứng phổi (*Arch Intern Med* 1992; 152:967).
 - **Hình thức gây mê** cũng ảnh hưởng đến nguy cơ biến chứng phổi. Mặc dù còn gây tranh cãi, gây tê tủy sống ít nguy cơ gây viêm phổi và suy hô hấp (*BMJ* 2000;321:1; *Lancet* 2002;359:1276).
- **Yếu tố nguy cơ từ bệnh nhân**
 - **Bệnh phổi mãn tính**, đặc biệt là COPD, là yếu tố nguy cơ gây biến chứng phổi

sau phẫu thuật. Bệnh nhân bị bệnh nặng đang tiến triển có nguy cơ bị các biến chứng nghiêm trọng hơn (*Chest* 1993;104:1445). Tuy nhiên, ngay cả những bệnh nhân có bệnh phổi tiến triển cũng có thể tiến hành phẫu thuật an toàn trong trường hợp cần thiết (*Br J Med* 1975;3:670). Do vậy, **mức độ nặng của COPD không phải là chống chỉ định phẫu thuật.**

- Số liệu về các bệnh phổi mạn tính không phải COPD vẫn chưa được nghiên cứu nhiều.
 - **Hen phế quản** đã được kiểm soát không phải là một yếu tố nguy cơ quan trọng.
 - **Bệnh phổi kẽ** có vẻ là yếu tố nguy cơ cao cho bệnh nhân, tuy nhiên vấn đề này chưa được nghiên cứu nhiều ở những bệnh nhân phẫu thuật (*Chest* 2007; 132:1637). Bệnh phổi hạn chế do béo phì không phải là yếu tố nguy cơ quan trọng (*Ann Intern Med* 2006;144:575).
 - **Tăng áp động mạch phổi** có liên quan đến tỷ lệ bệnh tật ở những bệnh nhân phẫu thuật (*J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1691; *Br J Anaesth* 2007; 99:184).
- **Thể trạng chung kém** có liên quan đến tăng biến chứng phổi khi phẫu thuật. Nhiều biện pháp đánh giá tình trạng sức khỏe chung có liên quan với tình trạng phổi kém.
- **Tuổi cao** cũng là một yếu tố dự báo các biến chứng phổi sau phẫu thuật. Chưa rõ các bệnh đồng mắc là yếu tố nhiều đối với vai trò của tuổi cao đến mức độ nào, nhưng nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tuổi và các biến chứng phổi sau phẫu thuật và tuổi được coi là một yếu tố trong mô hình dự báo nguy cơ, đặc biệt là tuổi trên 60 (*Ann Surg* 2000;232:242; *Ann Intern Med* 2001;135:847).
- **Hút thuốc lá** là yếu tố nguy cơ biến chứng phổi. Mức độ hút thuốc tương quan với mức độ nguy cơ (*Am J Respir Chăm sóc Crit Med* 2003;167:741).
- Ngày nay, **ngừng thở khi ngủ** ngày càng được công nhận rộng rãi là yếu tố nguy cơ biến chứng phẫu thuật, cả biến chứng phổi và tim mạch (*Chest* 2008; 133:1128). Biến chứng phổi thường gặp nhất là thiếu oxy máu (*Anesthesiology* 2008;108:822). Ngừng thở khi ngủ không được chẩn đoán làm cho nguy cơ tăng cao hơn (*Mayo Clin Proc* năm 2001;76:897).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Đánh giá hô hấp trước phẫu thuật nên tập trung vào việc đánh giá các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân và mức độ nặng của các yếu tố nguy cơ ấy.
- Khai thác kỹ tiền sử của các bệnh phổi mạn tính. Cần xác định tình trạng bệnh

nền của bệnh nhân và đánh giá các triệu chứng gần đây, như ho hoặc khạc đờm tăng lên.

- Cần phát hiện các triệu chứng của nhiễm trùng đường hô hấp. Mặc dù không phải là chông chỉ định tuyệt đối để phẫu thuật, nên trì hoãn phẫu thuật cho đến khi tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát.
- Khai thác kỹ tiền sử hút thuốc.
- Như đã đề cập, các bệnh đồng mắc có thể gây biến chứng phổi. Do đó, cần khai thác kỹ tiền sử bệnh.

Khám thực thể

- Cần khám bệnh toàn diện trước phẫu thuật.
- Cần chú ý đến dấu hiệu của bệnh phổi mạn tính như tăng kích thước trước sau của lồng ngực và các tiếng bất thường ở phổi, đặc biệt là ral co thắt (wheezing).
- Cần xác định **độ cao thanh quản lớn nhất**. Nếu kích thước <4 cm có liên quan đến các biến chứng phổi. Ho dai dẳng sau khi ho chủ động là dấu hiệu cho thấy nguy cơ cao (*Am J Respir Care Crit Med* 2003;167:741).

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Không giống như phân tầng nguy cơ tim mạch trước phẫu thuật, không có nhiều công cụ để đánh giá mức độ nguy cơ của phổi khi phẫu thuật.
- Nhìn chung, bệnh nhân đường như có nguy cơ cao bị biến chứng nếu họ phải thực hiện các phẫu thuật có nguy cơ cao như đã nêu ở trên và có một hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ được xác định. Đánh giá mức độ nguy cơ của bệnh nhân hoàn toàn là chủ quan. Người ta thấy rằng bệnh nhân càng có nhiều yếu tố nguy cơ thì nguy cơ càng cao.
- Người ta đã đưa ra các chỉ số nguy cơ để dự đoán suy hô hấp và viêm phổi sau mổ (*Ann Surg* 2000;232:242; *Ann Intern Med* 2001;135:847). Mặc dù phức tạp, đây là các công cụ dự đoán nguy cơ khách quan tốt nhất. Công cụ này đã được hiệu chỉnh trong nghiên cứu gần đây nhưng nó vẫn chưa được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng (*J Am Coll Surg* 2007;204:1188).

Test chẩn đoán

- **Thăm dò chức năng hô hấp (Pulmonary function tests–PFTs)**
 - Giá trị của đo PFT trước phẫu thuật không rõ ràng và gây tranh cãi, ngoại trừ trường hợp phẫu thuật cắt phổi khi đó vai trò của kết quả đo PFT rõ ràng hơn.
 - Mặc dù cần đo PFT để chẩn đoán bệnh phổi, nhưng đối với phẫu thuật ngoài phổi đo PFT có vẻ không cung cấp thêm thông tin so với các dấu hiệu lâm sàng khác (*Chest* 1997;111:1536).
 - Không có những khuyến cáo ủng hộ hay phản đối đo PFT. Tuy nhiên, cần chỉ

định đo PFT ở những bệnh nhân có triệu chứng phổi chưa rõ chẩn đoán và tiền sử bệnh phổi không rõ ràng.

• Khí máu động mạch (Arterial blood gas-ABG)

- Chưa có bằng chứng về kết quả ABG giúp dự đoán biến chứng phổi trước phẫu thuật tốt hơn so với các dấu hiệu lâm sàng.
- Nhìn chung, ABG không phải là xét nghiệm bắt buộc đánh giá chức năng phổi trước phẫu thuật.
- Cần làm ABG khi có chỉ định trên lâm sàng, ví dụ như xác định xem bệnh phổi của bệnh nhân có còn bù không.

• Chụp X-quang ngực

- Giá trị của chụp X-quang phổi thường quy thay đổi khác nhau.
- Một số dấu hiệu bất thường đã là tình trạng mạn tính và không ảnh hưởng đến việc điều trị bệnh (*Can J Anesth* năm 2005;52:568).
- Nhìn chung, khuyến cáo chụp X-quang ngực khi có chỉ định khác trên lâm sàng.

• Nồng độ albumin huyết thanh

- Tình trạng giảm albumin huyết thanh được đánh giá là yếu tố dự báo tốt về nguy cơ biến chứng phổi, mặc dù một nghiên cứu lớn gần đây cho thấy nguy cơ này thấp hơn so với khuyến cáo trước đó (*Ann Intern Med* 2006;144:581; *J Am Coll Surg* 2007;204:1188).
- Mặc dù các nghiên cứu khác nhau sử dụng các khái niệm khác nhau nhưng nồng độ <3,5 mg/dL cho thấy tăng nguy cơ biến chứng phổi.
- Mặc dù có bằng chứng cho thấy nồng độ albumin giảm là một yếu tố dự báo tin cậy về nguy cơ biến chứng phổi khi phẫu thuật nhưng hiện tại không có bằng chứng kết luận rằng **bổ sung dinh dưỡng** qua đường tiêu hóa hoặc truyền tĩnh mạch làm giảm nguy cơ này (*Ann Intern Med* 2006;144:596).

ĐIỀU TRỊ

• Điều chỉnh các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nhân

- Hiệu quả của việc cai thuốc lá trước phẫu thuật với cải thiện các biến chứng phổi đã được mô tả nhiều trong phẫu thuật tim phổi, trong đó cai thuốc lá **ít nhất 2 tháng** trước khi phẫu thuật đã được chứng minh có lợi ích (*Mayo Clin Proc* 1989;64:609). Tác động đến phẫu thuật nói chung chưa rõ ràng, vì đa số các lợi ích của việc bỏ thuốc lá liên quan đến cải thiện tiên lượng bệnh ngoài phổi như giảm biến chứng ở vết thương (*Ann Surg* 2008;248:739). Tuy nhiên, do những lợi ích lâu dài của việc bỏ thuốc lá, tất cả các bệnh nhân cần được tư vấn bỏ thuốc ngay cả <8 tuần sau phẫu thuật. Mọi lo ngại trước đây về nguy cơ tăng ngược các biến chứng chưa được khẳng định (*Chest* 2005;127:1977).
- Cần tối ưu hóa **điều trị COPD**. Các triệu chứng cần được điều trị tích cực trước khi phẫu thuật. Mặc dù không phải tất cả bệnh nhân COPD đều đáp ứng với

điều trị bằng corticosteroid, một đợt điều trị steroid trước phẫu thuật là chỉ định hợp lý ở các bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc giãn phế quản tối đa mà chưa đạt được hiệu quả so với mức độ cơ bản của họ. Bệnh nhân có thay đổi tính chất của đờm sẽ có lợi nếu điều trị kháng sinh trước phẫu thuật.

- **Yếu tố nguy cơ liên quan đến phẫu thuật có thể thay đổi**

- Nên xem xét có thể thực hiện các phẫu thuật thay thế khác có nguy cơ phổi thấp hơn cho những bệnh nhân có nguy cơ cao.
- **Phẫu thuật nội soi** ít gây biến chứng phổi (*Br J Anaesth* 1996;77:448). Tuy nhiên, những lợi ích này của các phẫu thuật nội soi được thể hiện trên các thông số xét nghiệm như thăm dò chức năng hô hấp, và nó không đảm bảo sẽ gây ít biến chứng trên lâm sàng.
- Nếu có thể, sử dụng **phương pháp gây tê tủy sống/ gây tê vùng** sẽ thích hợp hơn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

- **Can thiệp sau phẫu thuật**

- **Các liệu pháp làm nở phổi**, ví dụ như thổi phế dung gắng sức hoặc các bài tập thở sâu nên được chỉ định. Luyện tập tăng cường trước phẫu thuật đã được chứng minh giúp giảm các biến chứng phổi ở bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành (*JAMA* 2006;296:1851). Chưa rõ hiệu quả đối những trường hợp phẫu thuật chung hoặc hiệu quả của việc luyện tập ít hơn. Tuy nhiên, can thiệp này không có hại và có thể có ích.
- **Thở áp lực dương không xâm nhập (Noninvasive positive pressure ventilation–NPPV)** là lựa chọn cho cả dự phòng và điều trị suy hô hấp sau mổ. Một nghiên cứu tổng quan gần đây đã cho thấy thở áp lực dương liên tục (Continuous positive airway pressure–CPAP) làm giảm biến chứng phổi sau phẫu thuật ở những bệnh nhân phẫu thuật bụng và những bệnh nhân phẫu thuật động mạch chủ ngực bụng (*Ann Surg* 2008;247:617; *chest* 2005;128:821). Đối với những bệnh nhân xuất hiện suy hô hấp sau phẫu thuật, có bằng chứng cho thấy NPPV sẽ cải thiện kết quả điều trị bệnh phổi (*JAMA* 2005;293:589). CPAP là phương thức thở được nghiên cứu rõ nhất trong các phương thức NPPV, nhưng những phương thức khác cũng được sử dụng (*Chest* 2005;128:2688). Chưa có dữ liệu để đưa ra phương thức thở máy tối ưu nhất. Do các biến chứng tiềm tàng khi điều trị bằng NPPV nên bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.
- Cần cho **thuốc giảm đau thích hợp** để phòng giảm thở do đau, nhưng cần phải tránh việc dùng quá liều thuốc giảm đau. Có một số bằng chứng cho thấy thuốc giảm đau ngoài màng cứng có thể làm giảm các biến chứng phổi sau phẫu thuật tương đương với các phác đồ khác (*Arch Surg* 2008;143:990).
- **Đặt sonde dạ dày có chọn lọc** cũng làm giảm nguy cơ biến chứng phổi hơn là đặt sonde dạ dày thường quy (*Cochrane Database Syst Rev* 2007(3)). Cần thảo luận với bác sĩ phẫu thuật để quyết định có cần đặt sonde dạ dày hay không.
- Hết sức cần thiết điều trị **dự phòng tắc tĩnh mạch sâu** một cách thích hợp.

Thiếu máu và truyền máu trong phẫu thuật

ĐẠI CƯƠNG

- Các chế phẩm máu chỉ có hạn và đắt đỏ.
- Truyền các chế phẩm máu có liên quan đến các nguy cơ như: các bệnh nhiễm trùng lây truyền qua đường máu, tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu (transfusion-related acute lung injury–TRALI), các phản ứng truyền máu, và các hiệu ứng ức chế miễn dịch.
- Trước phẫu thuật, thiếu máu gấp ở 5% đến 76% số bệnh nhân, tỷ lệ thiếu máu dao động rất rộng do liên quan đến định nghĩa thiếu máu và loại phẫu thuật được chọn vào nghiên cứu (*Am J Med 2004;116(S):58S*). Dù thế nào thì thiếu máu là dấu hiệu lâm sàng thường gặp.

CHẨN ĐOÁN

- Hỏi kỹ tiền sử thiếu máu hoặc bệnh huyết học, chảy máu nội tạng.
- Phát hiện các dấu hiệu lâm sàng của hội chứng thiếu máu (v.d., da xanh xao) hoặc rối loạn đông máu (v.d., nốt xuất huyết).
- Xem lại hồ sơ bệnh án và xét nghiệm trước đây.
- Nếu đánh giá ban đầu ở bệnh nhân không phát hiện được bất thường về huyết học thì mức độ cần thiết thực hiện các xét nghiệm còn tranh cãi.
 - Đối với các **thủ thuật có nguy cơ thấp**, việc cần thiết làm các xét nghiệm trước phẫu thuật cho các bệnh nhân không có triệu chứng còn chưa rõ ràng, và không có bằng chứng cho thấy làm xét nghiệm thường quy trước khi làm thủ thuật có nguy cơ thấp sẽ tăng tính an toàn (*N Engl J Med 2000;342:168*).
 - Đối với các **thủ thuật có nguy cơ cao hơn**, đặc biệt ở những người có nguy cơ cao chảy máu, xét nghiệm công thức máu và xét nghiệm đông máu phải được tiến hành. Nếu đã có kết quả xét nghiệm gần đây, có thể không cần xét nghiệm lại.
 - Cần làm thêm các xét nghiệm cho các bệnh nhân có thiếu máu rõ rệt hay rối loạn đông máu nếu có chỉ định trên lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ

- Chú ý bù khói lượng tuần hoàn và kiểm soát chảy máu cấp là điều trị ban đầu của thiếu máu, đặc biệt trong giai đoạn phẫu thuật thường gặp mất máu cấp tính.
- Thiếu máu với nồng độ hemoglobin 5 gm/dL thường còn dung nạp được nếu đủ khói lượng tuần hoàn, hoặc ở người khỏe mạnh có tình trạng ổn định (*Anesthesiology 2000;93:1004*).
 - Số liệu nghiên cứu trên các bệnh nhân từ chối truyền máu phù hợp với kết quả này,

gần như tất cả trường hợp tử vong do thiếu máu xảy ra khi nồng độ hemoglobin <5 gm/dL (*Transfusion* 1994;34:396).

- Việc ứng dụng kết quả trên cho các bệnh nhân phẫu thuật chưa rõ ràng.
 - Nồng độ hemoglobin trước phẫu thuật <10 gm/dL nguy cơ tàn phế/tử vong tăng. Nguy cơ này tăng tỷ lệ với nồng độ hemoglobin giảm, tăng nguy cơ ngoại khoa rõ rệt với nồng độ < 6 gm/dL (*Lancet* 1996;348:1055).
 - Sau phẫu thuật, nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân từ chối truyền máu, không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận với hemoglobin trên 7 gm/dL. Nguy cơ gia tăng đáng kể nếu nồng độ hemoglobin giảm dưới 5 gm/dL (*Transfusion* 2002; 42:812).
 - Vì đây là những nghiên cứu quan sát, không xác định được với mức độ thiếu máu như thế nào thì thiếu máu là yếu tố gây bệnh chứ không phải là một biểu hiện của bệnh.
 - Mất máu trong phẫu thuật, bằng chứng là giảm nồng độ hemoglobin sau phẫu thuật so với giá trị trước phẫu thuật, có liên quan với gia tăng tỷ lệ tàn phế và tử vong.
 - Truyền máu khi thiếu máu còn dung nạp được có lợi ích không rõ ràng.
 - Một nghiên cứu trên các bệnh nhân điều trị tích cực cho rằng ngưỡng truyền máu cổ điển với hemoglobin 10 gm/dL là quá tùy tiện, vì khi bệnh nhân điều trị với một chỉ định “chặt chẽ hơn” (với chỉ định hemoglobin 7 gm/dL) có kết quả tương đương và trong một số trường hợp là tốt hơn (*N Engl J Med* 1999; 336:933). Áp dụng kết quả nghiên cứu này vào việc chuẩn bị phẫu thuật là không chắc chắn, nhất là vì nghiên cứu loại trừ những bệnh nhân sau phẫu thuật tim.
 - Một số nghiên cứu quan sát khác cho rằng truyền máu thực tế có thể làm tăng nguy cơ biến chứng (*Crit Care Med* 2006;34:1608; *J Surg Res* 2002;102:237).
- Không cần truyền máu khi hemoglobin trên 10 gm/dL. Khi hemoglobin ở mức <6 gm/dL thì cần phải truyền máu (*Anesthesiology* 2006;105:198).
- Chiến lược điều trị tốt nhất cho bệnh nhân ở mức hemoglobin từ 6 đến 10 gm/dL còn không rõ ràng.
 - Cần xem xét các triệu chứng mệt bù do thiếu máu (v.d., nhịp tim nhanh).
 - Cần truyền máu sớm khi có bằng chứng của rối loạn chức năng cơ quan đích (v.d., thiếu máu cục bộ cơ tim).
 - Khi phẫu thuật tiên lượng khả năng mất máu lớn cần thay đổi ngưỡng truyền máu sớm hơn.
 - **Bệnh tim mạch** có thể ảnh hưởng đến quyết định truyền máu:
 - Bệnh tim mạch đồng mắc sẽ làm gia tăng nguy cơ tử vong sau phẫu thuật đối với mọi mức độ thiếu máu (*Lancet* 1996;348:1055).
 - Hai nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ thiếu máu cơ tim tăng với hematocrit dưới 28%, mặc dù phân tích trên các bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng

cho thấy không tăng đáng kể tác dụng phụ khi truyền máu với nồng độ hemoglobin <7 gm/dL (*Transfusion* 1998;38:924; *Crit Care Med* 1993;21:860; *Crit Care Med* 2001;29:227). Rất khó để xác định ảnh hưởng của thể tích tuần hoàn trên những kết quả này, đặc biệt là ở các bệnh nhân thiếu máu sau phẫu thuật.

- Vì vậy, không có khuyến cáo chắc chắn. **Cân nhắc truyền máu khi hemoglobin <9 gm/ dL trong nhóm bệnh nhân này** có thể hợp lý, mặc dù các nhóm bệnh nhân khác có thể dung nạp với nồng độ hemoglobin thấp hơn, điều này gợi ý nồng độ truyền máu là 8 gm/dL (*Br J Haematol* năm 2001;113:24).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Thực hiện các biện pháp làm **giảm nhu cầu truyền máu có nguy cơ dị ứng** nếu có thể.

- **Lấy máu tự thân dự trữ** trước phẫu thuật cần được cân nhắc khi tiên lượng nhu cầu truyền máu cao.
- Có thể **dùng Erythropoietin trước phẫu thuật** cho những bệnh nhân có nồng độ hemoglobin giảm (*N Engl J Med* 1997;336:933). Bệnh nhân phải có dự trữ sắt đầy đủ khi sử dụng erythropoietin; Có thể cần điều trị bổ sung thêm sắt. Cũng có những lo ngại về nguy cơ tắc tĩnh mạch sâu ở những bệnh nhân được điều trị bằng erythropoietin trước phẫu thuật, điều này đã được mô tả trong “hộp đen” của FDA về hạn chế việc sử dụng erythropoietin trong các trường hợp này (*Med Lett Thuốc Ther* 2007;49:37).
- **Các phương pháp tiến hành trong khi mổ** bao gồm **pha loãng máu để bồi phụ thể tích tuần hoàn** cho những ca phẫu thuật với tiên lượng mất máu cao. Cách tiếp cận này có lợi thế là đòi hỏi chuẩn bị trước mổ tối thiểu (*Arch Pathol Lab Med* 2007;133:1:695). **Thu thập máu trong khi mổ và truyền lại cho bệnh nhân** cũng là một lựa chọn.
- Tránh hạ thân nhiệt khi phẫu thuật cũng có thể hạn chế mất máu, và do đó làm giảm nhu cầu truyền máu (*Anesthesiology* 2008;108:71).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Bệnh nhân **thiếu máu hồng cầu hình liềm** thường được truyền máu để đạt hemoglobin mức 10 gm/dL trước phẫu thuật để giảm tỷ lệ các biến chứng.

Bệnh gan

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan có nguy cơ cao khi tiến hành phẫu thuật.

- Bệnh nhân có bệnh lý gan nền có nguy cơ tiềm ẩn dẫn đến viêm gan cấp mất bù sau phẫu thuật.
- Rất nhiều ảnh hưởng toàn thân của rối loạn chức năng gan gây tăng tỷ lệ các biến chứng khác như chảy máu và nhiễm trùng.

Phân loại

- Biện pháp tốt nhất đánh giá nguy cơ khi phẫu thuật ở bệnh nhân xơ gan là **thang điểm Child-Pughn**, phản ánh nguy cơ càng cao khi rối loạn chức năng gan càng nặng (xem Chương 19, Bệnh lý gan).
 - Một nghiên cứu lớn trên bệnh nhân với nhiều loại phẫu thuật khác nhau đã xác định rõ ràng sự khác biệt giữa Child A (theo Child-Pughn, điểm <7) và những bệnh nhân Child B và C (*Anesthesiology* 1999;90:42).
 - Tỷ lệ tử vong trong vòng ba mươi ngày là 9,4 % ở bệnh nhân Child A và cả hai loại Child B và C là 16,7%. Các biến chứng khác cũng thường gấp.
 - Đặc biệt là loại xơ gan cũng có vai trò, **những bệnh nhân xơ gan mật nguyên phát và viêm xơ đường mật nguyên phát có khả năng chịu đựng phẫu thuật tốt hơn**.
 - Các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng bệnh nhân Child C có nguy cơ rất cao khi phẫu thuật, với tỷ lệ tử vong trong nhóm này sau phẫu thuật là trên 80 % ở các trường hợp phẫu thuật bụng (*Surgery* 1997;122:730).
- **Thang điểm MELD** cũng là một chỉ số tiên lượng tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật trên bệnh nhân xơ gan (xem Chương 19, Bệnh lý gan). Một nghiên cứu trên bệnh nhân cắt túi mật cho thấy chỉ số MELD ≥ 8 là một dấu hiệu của nguy cơ cao tương đương như thang điểm Child-Pugh (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1123). Tuy nhiên, các nghiên cứu khác cho thấy thang điểm Child-Pugh ưu việt hơn (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:719).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Tìm kỹ các dấu hiệu của bệnh lý gan khi khai thác tiền sử và thăm khám trước phẫu thuật.
- Khai thác kỹ các yếu tố nguy cơ của bệnh gan, như uống rượu hoặc nghiện ma túy và truyền máu trước đây.
- Tìm các yếu tố nguy cơ khác của bệnh gan khi đánh giá trước phẫu thuật (v.d., như tiền sử gia đình có bệnh nhiễm sán).

Khám thực thể

Thăm khám lâm sàng phát hiện các biểu hiện của rối loạn chức năng gan. Một số

triệu chứng rõ ràng như vàng da, cổ trướng, nhưng các triệu chứng bất thường khác như sao mạch, bàn tay son và teo tinh hoàn có thể khó phát hiện.

Test chẩn đoán

- Vì tỷ lệ mắc bệnh thấp và bệnh nghiêm trọng luôn được phát hiện trên lâm sàng, không có khuyến cáo xét nghiệm thường quy sàng lọc rối loạn chức năng gan ở những bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật mà không có dấu hiệu lâm sàng và chưa được chẩn đoán xác định bệnh lý gan (*Med Clin N Am 2003;87:211*).
- Bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị bệnh gan cần phải được đánh giá chức năng gan toàn diện bao gồm **men gan, albumin, bilirubin và xét nghiệm đông máu**.
- Cần xét nghiệm **chức năng thận**, gồm điện giải đồ, ure nitrogen trong máu (blood urea nitrogen–BUN), creatinine.

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh nhân có **viêm gan cấp do vi rút hoặc do rượu** có khả năng chịu đựng phẫu thuật kém, và khuyến cáo nên trì hoãn phẫu thuật nếu có thể cho đến khi bệnh hồi phục.
- Bệnh nhân **viêm gan mạn tính** không có bằng chứng của suy gan có thể chịu đựng phẫu thuật tốt.
- Do tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật cao ở những bệnh nhân **xơ gan tiến triển**, cần cân nhắc các biện pháp điều trị thay thế không phẫu thuật.
- Đối với những bệnh nhân bắt buộc phải phẫu thuật, phải chuẩn bị cẩn thận để **tối ưu hóa tình trạng trước phẫu thuật**.
 - Điều chỉnh **rối loạn đông máu**.
 - Sử dụng vitamin K nếu tăng INR. Vì rối loạn đông máu thường dai dẳng trong bệnh gan, có thể truyền huyết tương tươi đông lạnh và cryo.
 - **Giảm tiểu cầu** là một triệu chứng thường gặp và cần được điều trị nếu nghiêm trọng. Khuyến cáo chung cho hầu hết các loại phẫu thuật là số lượng tiểu cầu tối thiểu 50.000. Tuy nhiên, trong bệnh cảnh bệnh gan, cần đánh giá rối loạn chức năng tiểu cầu kèm theo, đặc biệt là nếu có biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng với số lượng tiểu cầu bình thường.
 - Rối loạn chức năng thận và rối loạn điện giải cần được điều trị.
 - Cân đảm bảo **thể tích tuần hoàn**.
 - Nên tránh sử dụng các thuốc gây độc cho thận như nhóm thuốc NSAIDs và aminoglycoside.
 - Bệnh nhân xơ gan thường có **hạ kali máu** và **tình trạng nhiễm kiềm**. Những tình trạng này cần phải điều chỉnh trước phẫu thuật để giảm thiểu những nguy cơ của rối loạn nhịp tim và bệnh não.

- Nếu xảy ra **hở natri máu**, cần hạn chế dịch.
- Cần điều trị **cô trướng**.
 - Cô trướng là yếu tố nguy cơ độc lập gây biến chứng phổi sau phẫu thuật (*J Am Coll Surg* 2007;204:1188).
 - Nếu thời gian cho phép, nên **điều trị thuốc lợi tiểu**.
 - **Chọc tháo dịch ổ bụng** cần được cân nhắc trước mổ nếu thuốc lợi tiểu không hiệu quả hoặc thời gian không cho phép sử dụng.
- Cần điều trị **bệnh não gan**.
 - Nên bắt đầu dùng **Lactulose** liều tăng dần để đạt được 2–3 lần đại tiện phân mềm mỗi ngày ở những bệnh nhân bệnh não gan.
 - Nên hạn chế protein ở những bệnh nhân đáp ứng kém với lactulose nhưng cần thận trọng, vì hạn chế quá mức có thể dẫn đến suy dinh dưỡng.
 - **Các thuốc an thần và các thuốc gây nghiện khác** có thể làm trầm trọng thêm bệnh não. Chỉ định thận trọng và nên cân nhắc giảm liều dùng.
 - Nên tránh **hở kali máu**.
- Cung cấp đầy đủ dinh dưỡng.

Đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh nhân mắc bệnh nội khoa và ngoại khoa có tăng đường huyết có nguy cơ điều trị kém hiệu quả (*J Clin Endocrinol metab* 2002;87:978).
- Kiểm soát đường huyết trước phẫu thuật không tốt, biểu hiện bằng nồng độ Hb A1c cao, có nguy cơ nhiễm trùng khi mổ (*Arch Surg* 2006;141:375). Tăng đường huyết sau phẫu thuật cũng có thể có liên quan với tăng nguy cơ nhiễm trùng sau mổ (*JPEN J Parenter enteral Nutr* 1998;22:77).
- Một số nghiên cứu cho thấy, ở những bệnh nhân phẫu thuật tim mổ ngực, điều trị tích cực tình trạng tăng đường huyết làm giảm nguy cơ nhiễm trùng và giảm nguy cơ tử vong (*Ann Thorac Surg* 1997;63:356; *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1007).
- Trên thực tế cho thấy rõ ràng là tăng đường huyết dẫn đến hiệu quả điều trị kém. Tuy nhiên, việc điều trị tích cực thực sự sẽ cải thiện kết quả hay không vẫn chưa chắc chắn. Các nghiên cứu cho các kết quả khác nhau.
 - Trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật cần chăm sóc đặc biệt, giảm tỷ lệ tử vong đã được chứng minh trong một nghiên cứu đơn trung tâm (*N Engl J Med* 2001; 345:1359). Kết quả của nghiên cứu này gợi ý việc áp dụng rộng rãi các phác đồ điều trị insulin tích cực trong các đơn vị chăm sóc phẫu thuật tích cực.
 - Tuy nhiên, một nghiên cứu đa trung tâm lớn gần đây trên cả hai nhóm bệnh

nhân nội khoa và ngoại khoa điều trị tích cực đã không thể chứng minh việc cải thiện kết quả điều trị và thực tế đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ khi điều trị tích cực tăng đường huyết (*N Engl J Med* 2009;360:1283).

- Đái tháo đường làm **tăng nguy cơ bệnh tim mạch**. Phân tầng nguy cơ biến chứng tim mạch trong phẫu thuật hợp lý có ý nghĩa sống còn khi đánh giá phẫu thuật ở những bệnh nhân này.

Phân loại

- Xác định nguyên nhân của tăng đường huyết có ý nghĩa quan trọng trong điều trị.
 - **Tăng đường huyết do căng thẳng** có thể xảy ra ở giai đoạn sau phẫu thuật do phản ứng của cơ thể với phẫu thuật thể hiện bằng bài tiết các hormone đối kháng và các cytokine làm cản trở chuyển hóa glucose. Những bệnh nhân này cần kiểm soát đường huyết phù hợp trong giai đoạn phẫu thuật nhưng không nhất thiết phải tiếp tục điều trị sau đó.
 - Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thường bị bỏ sót chẩn đoán, tuy nhiên, các biểu hiện của tăng đường huyết sau phẫu thuật có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh.
- Cần phải phân biệt giữa đái tháo đường typ 1 và đái tháo đường typ 2.
 - **Đái tháo đường typ 1** cần điều trị insulin liên tục không liên quan đến nồng độ đường máu và chế độ ăn uống.
 - Nhu cầu insulin (nếu có) ở bệnh nhân **đái tháo đường typ 2** có thể dao động trong giai đoạn phẫu thuật.

CHẨN ĐOÁN

- Hầu hết bệnh nhân cần phải được **xét nghiệm HbA1c**.
 - Xét nghiệm này giúp phân biệt tăng đường huyết sau phẫu thuật do căng thẳng với đái tháo đường không được chẩn đoán.
 - Hỏi kỹ về chế độ thuốc kiểm soát đường huyết cụ thể trên bệnh nhân trong thời gian gần đây rất hữu ích trong việc xác định phác đồ điều trị.
- Đánh giá **chức năng thận** cũng được khuyến cáo do có biến chứng bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường.
- Để phân tầng nguy cơ tim mạch cần thêm một số thăm dò khác (xem phần Đánh giá tim mạch trước phẫu thuật trong phần trước).

ĐIỀU TRỊ

- Phẫu thuật có chuẩn bị trên bệnh nhân đái tháo đường chưa được kiểm soát chỉ nên được thực hiện sau khi đường huyết được kiểm soát ở mức chấp nhận được.
- Nếu có thể, phẫu thuật nên được thực hiện vào buổi sáng sớm để giảm thời gian nhịn ăn.
- Cần theo dõi thường xuyên nồng độ đường trong máu trong mọi trường hợp.

• Đái tháo đường typ 1

- Luôn luôn cần một số dạng insulin nền.
- Buổi tối trước khi phẫu thuật, insulin liều hàng ngày vẫn tiếp tục dùng theo phác đồ. Nếu liều insulin nền được tiêm thường quy vào buổi sáng, liều insulin nền vẫn được tiêm mà không cần điều chỉnh liều lượng (*Diabetes Care* 2004;27:553). Tuy nhiên, những bệnh nhân kiểm soát đường máu chặt chẽ có thể có nguy cơ hạ đường huyết và cần phải được theo dõi sát. Có thể xem xét giảm liều insulin nền cuối cùng trước phẫu thuật trong trường hợp này.
- Truyền glucose (v.d., dung dịch Dextrose 5%) có thể được chỉ định để tránh hạ đường huyết trong thời gian bệnh nhân nhịn ăn và duy trì đến khi bệnh nhân được ăn đường miệng sau phẫu thuật.
- Đối với các phẫu thuật phức tạp hoặc phẫu thuật cần nhịn ăn kéo dài, cần sử dụng insulin tĩnh mạch liên tục.
- **Nên thận trọng sử dụng insulin dưới da** trong khi mổ và ở đơn vị điều trị tích cực bởi thay đổi trong tưới máu mô có thể dẫn đến thay đổi khả năng hấp thu Insulin.

• Đái tháo đường typ 2

- Điều trị các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thay đổi phụ thuộc các yêu cầu trước phẫu thuật và sự phức tạp của loại phẫu thuật (*Med Clin N Am* 2003; 87:175).
- Cần xem xét hiệu quả của liệu pháp điều trị hiện tại của bệnh nhân. Nếu về cơ bản bệnh nhân không được kiểm soát tốt, việc điều trị cần phải tích cực hơn.
 - **Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có thể kiểm soát được bệnh qua chế độ ăn** thì không cần điều trị bằng insulin. Đường máu cần được kiểm tra thường xuyên và khi ở mức >180 mg/dL có thể được điều trị với insulin tác dụng ngắn liều ngắn quãng.

▪ **Đái tháo đường typ 2 điều trị bằng thuốc uống**

- **Sulfonylurea tác dụng ngắn và các thuốc uống khác** nên được dừng vào ngày phẫu thuật.
- **Metformin và sulfonylurea tác dụng kéo dài** (v.d., chlorpropamide) nên được dừng 1 ngày trước phẫu thuật. Metformin thường được ngừng sử dụng trong vòng 48 giờ sau phẫu thuật. Chức năng thận cần đảm bảo trở về bình thường trước khi điều trị lại. Các thuốc uống khác có thể được dùng lại khi bệnh nhân trở về với chế độ ăn uống trước phẫu thuật.
- Hầu hết bệnh nhân có thể được điều trị mà không cần tiêm insulin.
- Đường máu cần được kiểm tra thường xuyên và nếu ở mức cao (>180 mg/dL) có thể được điều trị với insulin tác dụng ngắn liều ngắn quãng.

▪ **Đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin**

- Nếu dự đoán được bệnh nhân sẽ có thể ăn sau phẫu thuật, liều insulin cơ bản vẫn được dùng vào buổi sáng ngày phẫu thuật.

- Nếu bệnh nhân dùng insulin tác dụng kéo dài (v.d., insulin glargine) và bệnh nhân thường dùng liều vào buổi sáng, có thể dùng 50% đến 100% của liều thông thường.
- Nếu bệnh nhân sử dụng insulin tác dụng trung bình (v.d., NPH–Neutral Protamine Hagedorn), một nửa đến hai phần ba liều buổi sáng được dùng để tránh tăng đường huyết khi phẫu thuật.
- Dung dịch chứa đường có thể được truyền để tránh hạ đường huyết.
- Bệnh nhân phải thực hiện các phẫu thuật lớn thường cần truyền nhỏ giọt insulin trong khi phẫu thuật.
- Insulin liều thông thường có thể được dùng lại sau khi bệnh nhân đã ăn uống trở lại sau phẫu thuật.

• Mục tiêu đường huyết

- Hiện nay chưa có sự thống nhất về nồng độ đường máu cần đạt cho tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật.
 - Các khuyến cáo trước đây về kiểm soát đường huyết tích cực trong các đơn vị điều trị tích cực (*Diabetes Care 2008;31S:S12*) đã được công bố trước khi có thử nghiệm NICE–SUGAR nói trên.
 - Trong các bệnh nhân nội khoa và ngoại khoa nói chung, nồng độ đường >200 mg/dL có thể dẫn tới hiệu quả điều trị kém (*J Clin Endocrinol metab 2002;87:978*).
- Trong khi chờ nghiên cứu thêm, mục tiêu duy trì nồng độ đường huyết <180 mg/dL sau phẫu thuật là hợp lý. Lưu ý có thể vẫn cần điều trị tích cực như truyền insulin.
- Ở những bệnh nhân cần chỉnh liều insulin, phải theo dõi sát tình trạng đáp ứng điều trị. Bệnh nhân tăng đường huyết liên tục khó có thể kiểm soát đường huyết đơn thuần bằng liều ngắn quãng, và phác đồ điều trị insulin nền/bolus ngay trước bữa ăn nên được áp dụng nếu đường huyết liên tục tăng (*Diabetes Care 2007*).

Suy thượng thận và xử trí corticosteroid

ĐẠI CƯƠNG

- Phẫu thuật là yếu tố kích thích mạnh lên trực hạ đồi–tuyến yên, các bệnh nhân suy thượng thận có thể không có khả năng đáp ứng một cách thích hợp với những căng thẳng do phẫu thuật.
- Bệnh nhân dùng corticosteroid để điều trị các bệnh không phải suy thượng thận sẽ có nguy cơ xuất hiện suy thượng thận. Từ những năm 1950, đã có những báo cáo về các trường hợp lâm sàng được chẩn đoán suy thượng thận từ đó dẫn đến sự sử dụng rộng rãi steroid liều cao xung quanh thời gian phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân này (*JAMA 1952;149:1542; Ann Intern Med 1953;39:116*).

Phân loại

- Phân loại dưới nhóm của suy thượng thận có ý nghĩa trong việc điều trị bệnh.
 - **Suy thượng thận do dùng corticosteroid** (Tertiary adrenal insufficiency) ngoại sinh là tình trạng bệnh lý thượng thận thường gặp nhất. Những bệnh nhân này chức năng Corticoid khoáng còn nguyên vẹn, nếu được điều trị chỉ cần bổ sung glucocorticoid (*N Engl J Med* 2003;348:727).
 - Tương tự như vậy, **suy thượng thận thứ phát** không dẫn đến thiếu corticoid khoáng. Cần chú ý nguy cơ thiếu hụt các hormone khác do bệnh tuyến yên.
 - **Suy thượng thận nguyên phát** đòi hỏi phải thay thế cả hai loại mineralocorticoid và glucocorticoid.
- Liều lượng và thời gian dùng corticosteroid ngoại sinh đủ để gây suy thượng thận thứ phát trên lâm sàng rất khác nhau, nhưng cũng có những điểm chung (*Med Clin N Am* 2003;87:175).
 - Điều trị hàng ngày với **5 mg prednisone hoặc ít hơn** (liều tương đương), **điều trị corticosteroid cách ngày**, và **bất kỳ liều dùng dưới 3 tuần** đều không gây ức chế tuyến thượng thận có ý nghĩa trên lâm sàng.
 - Bệnh nhân dùng prednisone **>20 mg/ngày (hoặc tương đương)** **trong thời gian trên 3 tuần** và bệnh nhân có triệu chứng **hình ảnh giả cushing** trên lâm sàng “cushingoid” có thể dẫn tới ức chế đáp ứng của tuyến thượng thận.
- Chức năng của trục hạ đồi-tuyến yên không dễ dự đoán trong trường hợp **bệnh nhân dùng liều prednisone 5–20 mg trên 3 tuần**.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Hỏi kỹ về liều lượng và thời gian điều trị corticosteroid trước đây.
- Cần tìm các bệnh gây suy thượng thận tiên phát (v.d., như bệnh tuyến giáp tự miễn, các khối u ác tính di căn đến tuyến thượng thận như ung thư phổi).

Khám thực thể

Cần chú ý tìm các dấu hiệu gợi ý đến suy thượng thận trên lâm sàng như tăng sắc tố da. Như đã đề cập, cần phải tìm các dấu hiệu của hội chứng giả Cushing (xem Chương 24, Bệnh lý nội tiết).

Test chẩn đoán

- Đối với những bệnh nhân khó chẩn đoán trên lâm sàng về chức năng tuyến thượng thận, có thể làm **nghiệm pháp kích thích cosyntropin** để xác định khả năng đáp ứng của tuyến thượng thận.

- Cần thăm dò **rối loạn điện giải** ở những bệnh nhân suy thượng thận tiên phát. Bệnh nhân bị các loại suy thượng thận khác không phải tiên phát thường không có tăng kali máu và hạ natri máu do chức năng corticoid khoáng còn nguyên vẹn.

ĐIỀU TRỊ

- **Những bệnh nhân tiên lượng chức năng thượng thận còn bảo tồn** (như đã nêu ở trên) có thể tiếp tục dùng liều corticoid theo đơn đang điều trị, không cần điều trị gì thêm.
- Việc bệnh nhân có cần điều trị hay không phụ thuộc vào loại suy thượng thận và nguy cơ stress do phẫu thuật.
 - Đối với **bệnh nhân bị bệnh tiên phát của trục hạ đồi–tuyến yên–thượng thận** (hypothalamic–pituitary–adrenal–HPA), thường khuyến cáo điều trị hormon thay thế. Những khuyến cáo này được dựa trên những nghiên cứu nhỏ trong y văn, ý kiến chuyên gia, và kinh nghiệm lâm sàng (*JAMA* 2002;287:236).
 - **Căng thẳng do những phẫu thuật nhỏ** (v.d., nội soi, phẫu thuật đục thủy tinh thể): Chỉ dùng 25 mg hydrocortisone hoặc 5 mg methylprednisolone tiêm tĩnh mạch vào ngày làm thủ thuật.
 - **Căng thẳng do phẫu thuật trung bình** (v.d., cắt túi mật, cắt nửa đại tràng): Dùng 50-75 mg hydrocortisone hoặc 10-15 mg methylprednisolone tiêm tĩnh mạch vào ngày làm thủ thuật và giảm liều nhanh sau 1 đến 2 ngày để về liều thường.
 - **Căng thẳng do phẫu thuật lớn** (v.d., phẫu thuật tim mổ ngực lớn, phẫu thuật Whipple cắt khối tá tụy): Dùng 100-150 mg hydrocortisone hoặc 20-30 mg methylprednisolone tiêm tĩnh mạch vào ngày làm thủ thuật và giảm dần sau 1 đến 2 ngày để về liều thông thường.
 - **Bệnh nhân bị bệnh nặng phải phẫu thuật cấp cứu** (v.d., nhiễm trùng huyết, hạ huyết áp): Dùng 50 đến 100 mg hydrocortisone tiêm tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ hoặc 0,18 mg/kg/giờ truyền liên tục phối hợp với 50 mg/ngày fludrocortisone cho đến khi tình trạng sốc được giải quyết. Sau đó giảm liều dần dần và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn và nồng độ natri huyết thanh.
 - **Mineralocorticoid bổ sung** cho bệnh nhân suy thượng thận nguyên phát có thể cần hoặc không, tùy thuộc vào liều lượng và tác dụng corticoid khoáng của corticosteroid được dùng.
 - Đối với bệnh nhân suy thượng thận **do dùng steroid ngoại sinh**, vẫn còn tranh cãi về việc có cần điều trị gì thêm không.
 - Hai thử nghiệm về bổ sung glucocorticoid ở những bệnh nhân dùng steroid ngoại sinh phải phẫu thuật không tìm thấy bằng chứng của cơn suy thượng thận cấp khi liều steroid cơ sở của bệnh nhân vẫn đang duy trì (*Surgery* 1997;121:123; *J Clin Periodontol* năm 1999;26:577).

- Một số nghiên cứu quan sát khác khảo sát việc dừng steroid sau phẫu thuật trên các bệnh nhân này và nhận thấy rất hiếm gặp suy thượng thận có biểu hiện lâm sàng (*Arch Surg 2008;143:1222*). Tất cả những bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng của suy thượng thận đều đáp ứng với điều trị bằng steroid bổ sung.
- Dựa trên bằng chứng này, chiến lược điều trị hợp lý là **tiếp tục liều steroid thông thường mà không cần thêm liều bổ sung**. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu/ triệu chứng của suy thượng thận. Thực tế là bệnh nhân thường dừng thuốc đường uống vào sáng ngày phẫu thuật, có thể chuyển dùng steroid đường tĩnh mạch trong giai đoạn phẫu thuật.
- Một vài tác giả vẫn khuyến cáo sử dụng steroid bổ sung trong các đối tượng bệnh nhân này. Nếu dùng phác đồ đó, điều trị như đã nêu ở phần trên với bệnh nhân bị bệnh nguyên phát tại trực hạ đồi–tuyến yên–thượng thận.

Suy thận mạn tính và bệnh thận giai đoạn cuối

ĐẠI CƯƠNG

- Suy thận mạn tính** (Chronic renal insufficiency–CRI) là yếu tố nguy cơ độc lập với **các biến chứng tim quanh phẫu thuật**, vì vậy tất cả các bệnh nhân suy thận cần phải được phân tầng nguy cơ với biến chứng tim cho phù hợp (*JAMA 2001;285:1865*).
- Bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối** (Patients with end-stage renal disease–ESRD) có nguy cơ tử vong cao khi phẫu thuật (*Arch Intern Med 1994;154:1674*).
- Hầu hết các thuốc gây mê toàn thân không gây độc cho thận hoặc ảnh hưởng đến chức năng thận mà nó tác động đến thận thông qua những thay đổi về huyết động (*Anesthesiol Clin 2006;24:523*).

ĐIỀU TRỊ

- Tình trạng thể tích tuần hoàn**
 - Cần phải duy trì **thể tích tuần hoàn ổn định** trước phẫu thuật nhằm giảm tỷ lệ biến chứng liên quan đến thể tích tuần hoàn trong và sau phẫu thuật (*Med Clin N Am 2003;87:193*).
 - Tuy nhiên thể tích tuần hoàn thường mất khi phẫu thuật nên một số bệnh nhân có thể có giảm thể tích tuần hoàn và cần bồi phụ.
 - Bệnh nhân suy thận mạn chưa chạy thận nhân tạo có thể cần chỉ định điều trị bằng thuốc lợi tiểu quai.
 - Bệnh nhân đã điều trị bằng **chạy thận nhân tạo** phải chạy thận trước phẫu thuật.
 - Nên chạy thận vào ngày hôm trước khi phẫu thuật.

- Có thể chạy thận nhân tạo vào ngày phẫu thuật, nhưng cần phải đánh giá các rối loạn điện giải thoảng qua và thay đổi huyết động sau lọc máu.

• Rối loạn điện giải

- Cần điều trị **tăng kali máu** trước phẫu thuật, đặc biệt khi tổn thương mô trong khi phẫu thuật có thể làm nồng độ kali tăng cao hơn nữa sau phẫu thuật.
- Đối với bệnh nhân chạy thận nhân tạo, nên được lọc máu trước phẫu thuật.
- Đối với bệnh nhân suy thận mạn chưa chạy thận nhân tạo, cần chỉ định các phương pháp thay thế giúp thải kali.
 - Có thể sử dụng **thuốc lợi tiểu quai**, đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân có tăng gánh tuân hoàn.
 - **Nhựa Sodium polystyrene sulfonate (SPS)** cũng có thể được chỉ định. Có một số gợi ý là biến chứng gây **hoại tử ruột** do nhựa SPS có thể gấp nhiều hơn trong khi phẫu thuật (*Am J Kidney Dis* 1992;20:159).
- Mặc dù **nhiễm toan chuyển hóa** mạn tính chưa thấy có liên quan đến tăng nguy cơ khi phẫu thuật, một số thuốc gây tê tại chỗ sẽ giảm hiệu quả ở những bệnh nhân nhiễm toan. Nhiễm toan chuyển hóa trước phẫu thuật nên được điều trị với truyền sodium bicarbonate hoặc lọc máu.

• Xuất huyết nội tạng

- **Rối loạn chức năng tiểu cầu** có liên quan đến hội chứng ure máu cao.
 - Vai trò của thời gian máu chảy trước phẫu thuật tiên lượng khả năng chảy máu sau phẫu thuật vẫn cần đặt câu hỏi (*Blood* 1991;77:2547). Do vậy việc xác định thời gian máu chảy trước phẫu thuật không được khuyến cáo.
 - Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có biểu hiện chảy máu sau phẫu thuật cần được điều trị.
 - **Lọc máu** cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối sẽ cải thiện chức năng tiểu cầu.
 - **Desmopressin** (0,3 µg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc xịt mũi) có thể được chỉ định.
 - **Cryoprecipitate**, truyền tĩnh mạch 10 U trong 30 phút, cũng có thể được chọn.
 - Ở những bệnh nhân bệnh thận có thiếu máu, **truyền khối hồng cầu** có thể cải thiện tình trạng chảy máu do tăng ure máu.
 - Đối với bệnh nhân có **tiền sử chảy máu do urê máu cao trước đây**, nên cân nhắc chỉ định desmopressin trước phẫu thuật hoặc estrogen liều hợp (0,5 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 5 ngày).
- **Heparin** sử dụng trong chạy thận có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Việc không dùng Heparin khi lọc máu nên được hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa thận khi có chỉ định phẫu thuật.

Suy thận cấp

ĐẠI CƯƠNG

Phẫu thuật có liên quan đến tăng nguy cơ gây **suy thận cấp** (acute renal failure–ARF) (*Med Clin N Am 2003;87:193*).

- Bệnh nhân **giảm chức năng thận mạn tính** có nguy cơ cao bị suy thận cấp.
- Suy thận cấp hiếm xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường trước phẫu thuật nhưng khi suy thận cấp xảy ra sẽ làm tăng tỷ lệ tử vong (*Anesthesiology 2007;107:892*).

CHẨN ĐOÁN

- Cách tiếp cận suy thận cấp liên quan với phẫu thuật không khác so với điều trị suy thận cấp không liên quan đến phẫu thuật (xem Chương 13, Bệnh lý thận).
- Tuy nhiên cần phải xem xét thêm một số yếu tố khi tìm nguyên nhân gây suy thận cấp trong giai đoạn phẫu thuật:
 - **Thay đổi tình trạng huyết động trong khi phẫu thuật**, đặc biệt là tụt huyết áp.
 - Các yếu tố trong khi phẫu thuật có liên quan đến suy thận cấp sau phẫu thuật gồm sử dụng thuốc vận mạch và lợi tiểu (*Anesthesiology 2007;107:892*).
 - Cần thiết xem xét kỹ biên bản phẫu thuật.
 - Một số thủ thuật có thể ảnh hưởng xấu đến chức năng thận (v.d., thủ thuật kẹp động mạch chủ). Vì vậy cần xem xét cụ thể, chi tiết quá trình phẫu thuật.
 - Cần đặc biệt chú ý đến khả năng chảy máu là nguyên nhân gây suy thận cấp trước thận.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị suy thận cấp được trình bày chi tiết ở Chương 13, Bệnh lý thận.

Dinh dưỡng hỗ trợ

Dominic Reeds, Ben P. Bradenham, Jr.

PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân, ThS. Vũ Thị Thu Trang

Nhu cầu dinh dưỡng

ĐẠI CƯƠNG

• Năng lượng

- **Tổng năng lượng tiêu hao hàng ngày** (Total daily energy expenditure–TEE) = tổng của năng lượng tiêu hao lúc nghỉ (thường khoảng 70% TEE) + hiệu ứng nhiệt từ thức ăn (khoảng 10% TEE) + năng lượng tiêu hao cho hoạt động thể lực (khoảng 20% TEE).
- Không thể xác định chính xác **nhu cầu năng lượng hàng ngày** dựa vào các công thức ước tính vì có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến mức độ chuyển hóa của cơ thể. Vận dụng phù hợp vào các công thức ước tính ta có thể tính được nhu cầu năng lượng ở mức độ tương đối và hiệu chỉnh, nếu cần, dựa vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- **Suy dinh dưỡng và chế độ ăn thiếu năng lượng** có thể làm giảm mức tiêu hao năng lượng khi nghỉ từ 15 đến 20% so với mức ước lượng cho cơ thể với cùng thể trạng, trong khi đó các nhân tố gây stress chuyển hóa như các bệnh viêm nhiễm hoặc chấn thương, lại thường làm tăng nhu cầu năng lượng (thường tăng khoảng 50% so với trước khi bị bệnh).
- **Công thức Harris-Benedict** giúp ước lượng tương đối mức năng lượng tiêu hao lúc nghỉ ($\text{Kcal}/\text{ngày}$) ở người lớn khỏe mạnh. Công thức này có tính đến vai trò của kích thước cơ thể và khối nạc (chịu ảnh hưởng của tuổi và giới) đối với nhu cầu năng lượng và có thể được sử dụng để tính toán tổng nhu cầu năng lượng hàng ngày cho các bệnh nhân nội trú:

$$\text{Nam giới} = 66 + (13,7 \times W) + (5 \times H) - (6,8 \times A)$$

$$\text{Nữ giới} = 665 + (9,6 \times W) + (1,8 \times H) - (4,7 \times A)$$

W : cân nặng (kg), H : chiều cao (cm), A : tuổi (năm) (Publication No. 279.

Carnegie Institute of Washington. Philadelphia: JB Lippincott, 1919:223).

- Nhu cầu năng lượng với mỗi kg cân nặng tỷ lệ nghịch với chỉ số khối cơ thể (BMI–Body mass index) (Bảng 2–1). Ở mỗi phân nhóm BMI, nên cân nhắc lấy nhu cầu năng lượng ở giới hạn thấp nếu là bệnh nhân có kháng insulin, hoặc bị bệnh nguy kịch, trừ trường hợp bệnh nhân có khối lượng mỡ thấp.

Bảng 2-1

Nhu cầu năng lượng ước tính cho các bệnh nhân nội trú dựa vào chỉ số khối cơ thể

Chỉ số khối cơ thể (BMI) (kg/m ²)	Nhu cầu năng lượng (Kcal/kg/ngày)
15	35–40
15–19	30–35
20–24	20–25
25–29	15–20
≥30	<15

Chú ý: Những giá trị trên được khuyến cáo cho các bệnh nhân nặng và các bệnh nhân béo phì; với các bệnh nhân khác thì cần tính thêm 20% tổng năng lượng.

BMI, body mass index, chỉ số khối cơ thể

BMI, body mass index, chỉ số khối cơ thể. BMI = W/H², W: Khối lượng cơ thể (kg); H: Chiều cao cơ thể (m).

- Có thể ước tính **cân nặng lý tưởng** dựa vào chiều cao (m):

- Nam: $48,1 + 2,7 \times (\text{cân nặng} - 1,5)/0,0254$ (kg)
- Nữ: $45,4 + 2,3 \times (\text{cân nặng} - 1,5)/0,0254$ (kg)

• Protein

- Khoảng 97% dân số người trưởng thành có nhu cầu protein 0,8 g/kg/ngày.
- Nhu cầu protein chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố như: Năng lượng phi protein, tổng năng lượng, chất lượng protein, tình trạng dinh dưỡng nền của bệnh nhân và các yếu tố stress chuyển hóa (Bảng 2-2).
- Cung cấp không đầy đủ các acid amin thiết yếu sẽ dẫn đến sử dụng không hiệu quả.
- Bệnh tật làm tăng dị hóa acid amin từ cơ vân, tuy nhiên dù tăng cường lượng protein lên tới >1,2 g/kg/ngày ở các bệnh nhân nặng trước khi nhập viện cũng chưa chắc đã ngăn ngừa được sự mất khối lượng nạc của cơ thể do bệnh tật (*Crit Care Med 1998;26(9):1529*).

• Acid béo thiết yếu

- Gan có thể tổng hợp phần lớn acid béo, nhưng cơ thể người thiếu enzym thủy phân cần thiết để tạo ra các acid béo n-3 và n-6. Vì vậy, acid linoleic cần chiếm ít nhất 2% và acid linolenic cần chiếm ít nhất 0,5% số calo ăn vào hàng ngày để phòng thiếu hụt acid béo thiết yếu.
- Có thể sử dụng tỷ lệ triene/tetraene trong huyết thanh tăng >0,4 để phát hiện sự thiếu hụt acid béo thiết yếu.
- Những bệnh nhân không thể truyền tĩnh mạch hoặc uống được dung dịch lipid thì có thể bôi ngoài da mỗi ngày 1 thia đầy dầu rum (safflower) để cung cấp acid béo thiết yếu.

Bảng 2-2**Khuyến cáo nhu cầu protein hàng ngày**

Tình trạng lâm sàng	Nhu cầu protein (g/kg cân nặng lý tưởng/ngày) ^a
Bình thường	0,8
Chuyển hóa "stress" (bệnh tật/bị thương)	1,0–1,5
Suy thận cấp (không lọc máu)	0,8–1,0
Thận nhân tạo	1,2–1,4
Lọc màng bụng	

^aCó thể cần bổ sung thêm lượng protein để bù cho lượng protein mất đi ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt như bong, vết thương hở, mất protein qua đường tiêu hóa hoặc đường thận tiết niệu. Có thể cần giảm lượng protein ở các bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu và các bệnh nhân bệnh não gan.

Cân nặng lý tưởng, ideal body weight, IBW.

• Carbohydrates

Một số mô như tủy xương, hồng cầu, bạch cầu, tủy thận, mắt và thần kinh ngoại vi không thể chuyển hóa được các acid béo, nên cần glucose (khoảng 40 g/ngày) để cung cấp năng lượng. Một số mô khác như não cần nhiều glucose hơn (khoảng 120 g/ngày).

• Chất khoáng chính

Các chất khoáng chính rất quan trọng cho cân bằng nước điện giải và chức năng bình thường của tế bào.

• Chất dinh dưỡng vi lượng

Các yếu tố vi lượng và vitamin là thành phần quan trọng trong các phức hợp enzyme. Lượng yếu tố vi lượng, vitamin tan trong dầu, vitamin tan trong nước được khuyến cáo là +2SD (two standard deviations) trên giá trị trung bình ước tính sẽ đáp ứng nhu cầu của 97% dân số khỏe mạnh. Bảng 2-3 cho biết những yếu tố giúp đánh giá tình trạng dinh dưỡng vi lượng cũng như các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu và ngộ độc chất dinh dưỡng vi lượng.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Cả vị trí và chiều dài ruột bị cắt bỏ đều ảnh hưởng đến nhu cầu dinh dưỡng. Những bệnh nhân bị cắt đoạn hống tràng và hồi tràng cần được bổ sung vitamin và khoáng chất nếu họ không được nuôi dưỡng ngoài đường miệng. Bảng 2-4 cung cấp hướng dẫn về bổ sung dinh dưỡng cho các bệnh nhân này.

Bảng 2-3	Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá				
Chất	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống ¹ /đường tiêm ²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt ⁴	Đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu hụt ^{1,4}	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc ⁴	Các chỉ số cần đánh giá ^{4,5}
Crôm (Cr ³⁺)	30–35 mcg/ 10–15 mcg	Rối loạn dung nạp glucose, bệnh thần kinh ngoại biên ^A	Không có ^{A,4}	Đường uống: Viêm dạ dày Đường tiêm: Kích ứng da Cr ⁶⁺ : (thép, mối hàn) là chất gây ung thư nếu hít phải	Crôm _s
Đồng (Cu ²⁺)	900 mcg/ 300–500 mcg	Thiếu máu nhược sắc hồng cầu to hoặc bình thường (hiếm gặp hồng cầu nhỏ), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, ỉa chảy, loãng xương/gây xương bệnh lý ^A Bệnh: Menkes ¹⁸	Tiêu chảy kéo dài, chế độ ăn nhiều kẽm/ít protein ^{7,8}	Đường uống: Viêm dạ dày, nôn, buồn nôn, hôn mê, bất thường vận động/thần kinh, hoại tử gan Bệnh Wilson	Đồng _{s, u} Ceruloplasmin _p

Iod (I)	150 mcg/ 70–140 mcg <i>(không thường quy)</i>	Phì đại tuyến giáp (bướu giáp) + suy giáp Thiếu trong thai kỳ: chậm phát triển trí tuệ, thiếu sản hệ thần kinh trung ương, suy giáp	Người không sử dụng muối iod, ngũ cốc, sữa hoặc dầu ăn ¹¹	Suy giáp làm giảm tổng hợp thyroxine Cường giáp Bổ sung quá nhiều ở những người thiếu hụt iod nặng	TSH_s , iod _u (24 giờ hoặc tỷ lệ iod: Cr có giá trị hơn một mẫu đơn lẻ) Thyroglobulin _s ¹³
Sắt ($\text{Fe}^{2+}, 3+$)	8 mg/ 1,0–1,5 mg <i>(không thường quy)</i>	Mệt mỏi, thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ, viêm lưỡi, bệnh koilon-ychia (móng tay hình thia)	Phụ nữ tuổi sinh đẻ, phụ nữ có thai, thiếu máu mạn tính, bệnh hemoglobin, sau mổ cắt dạ dày ruột, nghiện rượu	Đường uống hoặc tiêm: nhiễm sắt, lắng đọng ở gan, tụy, tim và các tuyến Bệnh di truyền: Nhiễm sắt di truyền (hemochromatosis)	Ferritin _s , TIBC _s , % bão hòa transferin _c , sắt _s
Manganese (Mn^{2+})	2,3 mg/ 60–100 mcg	Tăng cholesterol máu, viêm da, rối loạn tâm thần, sút cân ⁸	Bệnh gan mạn tính, bệnh nhân thiếu sắt	Đường uống: Không ⁸ Hít phải: hoang tưởng, triệu chứng dạng Parkinson ⁹	Không có trị số đáng tin cậy. Manganese không phản ánh lượng dự trữ của cơ thể, đặc biệt là ở hệ thần kinh trung ương

(còn tiếp)

Bảng 2-3

Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá (Tiếp theo)

Chất	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống¹/đường tiêm²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt⁴	Đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu hụt^{1,4}	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc⁴	Các chỉ số cần đánh giá^{4,5}
Selenium (SeO ₄ ²⁻)	55 mcg/ 20–60 mcg	Dau nhức cơ, bệnh cơ tim ^A Bệnh di truyền: Bệnh Keshan (trẻ em Trung Quốc), bệnh Kashin-Beck, bệnh phù viêm đầu đòn có tính địa phương	Một số vùng có nồng độ selen trong đất thấp như một số vùng ở Trung Quốc và New Zealand ¹³	Đường uống: buồn nôn, ỉa chảy, dễ bị kích ứng, mệt mỏi, bệnh thần kinh ngoại vi, rụng tóc, vết trắng ở móng tay, hôi miệng (hơi thở mùi tỏi)	Selen _s , hoạt tính enzym glutathion peroxidase _b

Kẽm (Zn^{2+})

11 mg/
2,5–5,0 mg

Chậm liền vết thương, ỉa chảy, rối loạn vị giác, quái thai, suy sinh dục, vô sinh, viêm lưỡi, rụng tóc, thay đổi hành vi

Bẩm sinh: Bệnh tổn thương da vùng đầu mặt, các chi và tổn thương đường ruột (acrodermatitis enteropathica)

Tiêu chảy kéo dài, chế độ ăn nhiều ngũ cốc, nghiện rượu, bệnh gan mạn, bệnh hồng cầu hình liềm, HIV, giảm hấp thu do bệnh tụy hoặc đường ruột, lỗ lò/hậu môn nhân tạo, hội chứng thận hư, đái tháo đường, sau mổ nối dạ dày ruột, cắt đoạn ruột, ăn kém, có thai¹²

Đường uống: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, HDL thấp, tổn thương dạ dày
Cạnh tranh hấp thu ở dạ dày ruột có thể gây thiếu hụt đồng Hít phải: thở sâu, mệt, vã mồ hôi

Kẽm_{s, p}, phosphatase kiềm_s (chuẩn trong nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn, nhưng nói chung có sai lệch nồng độ kẽm_{s, p}, tóc, hồng cầu, bạch cầu)
Thăm dò bằng đồng vị phóng xạ của kẽm¹² (là các thăm dò chính xác nhất hiện nay; nhược điểm là giá thành cao và không sẵn có)

(còn tiếp)

Bảng 2-3	Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá (Tiếp theo)				
Chất	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống ¹ /đường tiêm ²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt ⁴	Đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu hụt ^{1,4}	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc ⁴	Các chỉ số cần đánh giá ^{4,5}
Mô-lip-đen (Molybdenum)	45 mcg/ 45 mcg	Ngô độc hệ thần kinh trung ương, tăng purin máu, giảm acid uric máu, giảm thải sulfat qua đường nước tiểu (cũng được báo cáo cùng với truyền sulfite đường tiêu hóa) Bẩm sinh: thiếu yếu tố gắn mô-lip-đen, thiếu enzym sulfite oxidase đơn độc	Không ^A	Đường uống hoặc bất cứ đường tiếp xúc nào: tăng acid uric máu và bệnh gút Hít phải: viêm phổi (pneumoconiosis)	Mô-lip-đen _b

Vitamin A <i>Retinol</i>	900 mcg/ 3.300 UI	Viêm kết mạc, sưng hóa giác mạc do thiếu vitamin A, dày sừng nang lông, quáng gà, Vết Bitot, rối loạn chức năng giác mạc và võng mạc	Các đối tượng có tình trạng kém hấp thu gồm bệnh đường ruột, bệnh gan mạn, người ăn chay	Cấp: quái thai, bong da, tăng áp lực nội sọ, hoại tử tế bào gan Mạn: rụng tóc, thất điệu, viêm môi, viêm da, viêm kết mạc, chứng giả u não (pseudotumor cerebri), rối loạn lipid máu, quá sản xương (hyperostosis)	Retinol _s , retinol ester _p , điện di retinol, sinh thiết gan (chẩn đoán ngộ độc), protein gắn retinol(hữu ích trên các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, đánh giá chính xác nồng độ trong máu) (còn tiếp)
-----------------------------	-----------------------------	--	--	---	--

Bảng 2-3	Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá (Tiếp theo)				
Chất	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống ¹ /đường tiêm ²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt ⁴	Đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu hụt ^{1,4}	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc ⁴	Các chỉ số cần đánh giá ^{4,5}
Vitamin D <i>Ergocalciferol</i>	5–15 mcg/ 200 UI	Còi xương/thưa xương	Các đối tượng có tình trạng kém hấp thu gồm bệnh đường ruột, bệnh gan mạn Chú ý: những người có melanin trong da cao (da sẫm màu) có nồng độ 25-OH Vitamin D thấp. Tuy nhiên chưa có kết luận rõ ràng đó có phải nhóm nguy cơ cao hay không ¹⁵	Tăng calci máu, tăng phosphat máu có thể dẫn đến kết tủa CaPO ₄ , calci hóa tổ chức	25-OH vitamin D _s Chú ý: Hiện Viện Y học và Hội Nội tiết vẫn còn tranh cãi về khái niệm thiếu hụt, mục tiêu nồng độ 25-OH trong máu và quần thể có nguy cơ ^{15, 16}

Vitamin E <i>(α, γ)-Tocopherol</i>	15 mg/10 UI	Thiếu máu tan máu, xơ cứng cột bên, liệt cơ vận nhãn, bệnh thần kinh ngoại biên. Gặp trong trường hợp giảm hấp thu năng, bệnh abetalipoproteinemia	Những trường hợp kém hấp thu do ruột non, bệnh gan mạn	Tăng nguy cơ xuất huyết não, ức chế yếu tố tiền đông máu do vitamin K	Tocopherol Cần phân tích thêm tỷ lệ cholesterol/triglycerid: tỷ lệ này cao làm tăng giả tạo lượng vitamin E, tỷ lệ này thấp làm giảm lượng vitamin E so với thực tế ^{2C}
Vitamin K <i>Phylloquinone</i>	120 mcg/150 UI	Các tình trạng chảy máu ở trẻ sơ sinh, rối loạn đông máu	Những trường hợp kém hấp thu do ruột non, bệnh gan mạn	Thai nhi: thiếu máu tan máu, tăng bilirubin máu, vàng da nhân Tiêm: đỏ mặt, khó thở, tụt huyết áp	Thời gian Prothrombin _p
Vitamin B1 <i>Thiamine</i>	1,2 mg/6 mg	Bồn chồn, mệt mỏi, đau đầu Bệnh não Wernicke, hội chứng Korsakoff, bệnh Beri-beri ướt, bệnh Beri-beri khô	Người nghiện rượu, suy dinh dưỡng nặng	Tiêm: hôn mê, thắt điều	Hoạt độ enzym transketolase hồng cầu _b , thiamine _{b&u}

(còn tiếp)

Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá (Tiếp theo)					
	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống¹/đường tiêm²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt⁴	Đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu hụt^{1,4}	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc⁴	Các chỉ số cần đánh giá^{4,5}
Vitamin B2 <i>Riboflavin</i>	1,3 mg/ 3,6 mg	Lở miệng, loét lưỡi, viêm da seborheic, thiếu máu bình sắc	Người nghiện rượu, suy dinh dưỡng nặng	Không có ^B	Hoạt độ enzym glutathion reductase hồng cầu _p
Vitamin B3 <i>Niacin</i>	16 mg/ 40 mg	Bệnh loạn cảm Pellagra, lở miệng, loét lưỡi, viêm âm đạo, chóng mặt Bẩm sinh: bệnh Hartnup	Người nghiện rượu, hội chứng carcinoid, suy dinh dưỡng nặng	Cơn bùng mặt, tăng đường huyết, tăng acid uric máu, tổn thương tế bào gan ^B	N-methyl-nicotinamide _u
Vitamin B5 <i>Pantothenic acid</i>	5 mg/ 15 mg	Mệt, đau bụng, nôn, mất ngủ, dị cảm ^B	Người nghiện rượu ⁶	Đường uống: tiêu chảy	Pantothenic acid _u

Vitamin B6 <i>Pyridoxine</i>	1,3–1,7 mg/ 6 mg	Lở miệng, loét lưỡi, bồn chồn, trầm cảm, lú lẫn, thiếu máu bình sắc	Người nghiện rượu, đái tháo đường, bệnh celiac, sử dụng isoniazid hoặc penicillamine kéo dài, bệnh sprue	Bệnh thần kinh ngoại vi, tăng nhạy cảm ánh sáng	Pyridoxal phosphate _p
Vitamin B7 <i>Biotin</i>	30 mcg/ 60 mcg	Thay đổi trạng thái tâm thần, đau nhức cơ, tăng kích thích, chán ăn ^{C, 5} (ăn quá nhiều lòng trắng trứng dẫn tới bất hoạt biotin qua trung gian avidin)	Người nghiện rượu ⁶	Không có ^{B, 5}	Biotin, methylcitrate _u , 3 methylcrotonylglycine _u , 3 hydroxyisovalerate _u
Vitamin B9 <i>Acid folic</i>	400 mcg/ 600 mcg	Úc chế tủy xương, thiếu máu hồng cầu to, viêm lưỡi, tiêu chảy Có thể bị kết tủy bởi Sulfasalazine + Phenytoin	Người nghiện rượu, bệnh celiac hoặc tiêu chảy nhiệt đới, sử dụng Sulfasalazine kéo dài ⁶	Đường uống: giảm nguy cơ co giật ở bệnh nhân sử dụng thuốc chống co giật	Acid folic _s , acid folic trong hồng cầu _p

(còn tiếp)

Bảng 2-3		Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá (Tiếp theo)			
Chất	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống ¹ /đường tiêm ²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt ⁴	Đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu hụt ^{1,4}	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc ⁴	Các chỉ số cần đánh giá ^{4,5}
Vitamin B12 <i>Cobalamin</i>	2,4 mcg/ 5 mcg	Úc chế tủy xương, thiếu máu hồng cầu to, viêm lưỡi, tiêu chảy, thoái hóa myelin cột bên, thay đổi trạng thái tâm thần, trầm cảm, bệnh tâm thần	Người ăn kiêng, viêm teo niêm mạc dạ dày, thiếu máu ác tính, bệnh celiac, bệnh Crohn, sau cắt dạ dày hoặc cắt đoạn hồi tràng	Không có ^B	Cobalamin (B12) _s , methylmalonic acid _{s&p}

Vitamin C <i>Acid ascorbic</i>	90 mg/ 200 mg	Bệnh scorbut (Scurvy), cốt hóa bất thường Thuốc lá làm giảm nồng độ Vitamin C trong huyết thanh và bạch cầu ² Ngừng đột ngột vitamin C liều cao có thể gây bệnh scorbut	Chế độ ăn ít trái cây, người hút thuốc lá ¹ , bệnh thận giai đoạn cuối ³	Buồn nôn, tiêu chảy, tăng tổng hợp oxalate (nguy cơ hình thành sỏi thận)	Acid ascorbic _p , acid ascorbic trong bạch cầu
-----------------------------------	----------------------	--	---	--	---

Ký hiệu dưới chân: b, blood, huyết; c, calculated, tính toán; p, plasma, huyết tương; s, serum, huyết thanh; u, urine, niệu.

^AChỉ có báo cáo ở những bệnh nhân dinh dưỡng tĩnh mạch kéo dài.

^BChưa được chứng minh ở người.

^CChỉ có thể kết luận trong điều kiện thí nghiệm và/hoặc chỉ được chứng minh ở động vật.

¹Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, et al. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, magnesium, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(3):294-301.

²Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:S39-S74.

³Deicher R, Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26:100-106.

⁴Office of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Dietary supplement fact sheet: chromium. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. <http://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Chromium-HealthProfessional.pdf>. August 5, 2005. Accessed March 10-25, 2012.

Ibid. (June 24, 2011). Dietary supplement fact sheet: iodine. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. <http://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Iodine-HealthProfessional.pdf>. June 24, 2011. Accessed March 10-25, 2012.

(còn tiếp)

Bảng 2-3

Chất khoáng vi lượng, vitamin tan trong dầu và vitamin tan trong nước: Khuyến cáo nhu cầu hàng ngày, thiếu hụt, nhóm nguy cơ cao, ngộ độc và các chỉ số cần đánh giá (Tiếp theo)

Ibid. (October 11, 2011). Dietary supplement fact sheet: selenium. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>

Ibid. (April 23, 2006). Dietary supplement fact sheet: vitamin A. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin A-HealthProfessional/>

Ibid. (June 24, 2011). Dietary supplement fact sheet: vitamin B12. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin B12-HealthProfessional/>. June 24, 2011. Accessed March 10-25, 2012.

Ibid. (June 24, 2011). Dietary supplement fact sheet: vitamin C. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin C-HealthProfessional/>. June 24, 2011. Accessed March 10-25, 2012.

Ibid. (June 24, 2011). Dietary supplement fact sheet: vitamin D. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin D-HealthProfessional/>. June 24, 2011. Accessed March 10-25, 2012.

Ibid. (September 15, 2011). Dietary supplement fact sheet: vitamin B6. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin B6-HealthProfessional/>. September 15, 2011. Accessed March 10-25, 2012.

Ibid. (October 11, 2011). Dietary supplement fact sheet: vitamin E. Office of of Dietary Supplements: National Institutes of Health. Retrieved March 10-25, 2012 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin E-HealthProfessional/>. October 11, 2011. Accessed March 10-25, 2012.

⁵Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.

⁶Said HM, Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J*. 2011;437:357-372.

⁷Stern BR. Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: overview, update and regulatory considerations. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73:114-127.

⁸Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, et al Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2551-2559.

⁹Santamaria AB, Sulsky, SI. Risk assessment of an essential element: manganese. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73:128-155.

¹⁰Linus Pauling Institute. <http://lpi.oregonstate.edu/>

Higdon J, Drake VL, Turnlund JR. Micronutrient information center: molybdenum. Linus Pauling Institute. Micronutrient Research and Optimum Health. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/minerals/molybdenum/>. Accessed March 10-25, 2012.

Higdon J, Drake VL, Turnlund JR. Micronutrient information center: biotin. Linus Pauling Institute. Micronutrient Research and Optimum Health. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/biotin/>. Accessed March 10-25, 2012

¹¹Zimmermann MB, Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):376-408

¹²Semrad C, Zinc and intestinal function. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1:398-403

¹³Fairweather-tait JS, Collings R, Hurst R, Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(suppl):1484S-1491S.

¹⁴Mahmood K, Samo AH, Lairamani KL, et al. Serum retinol binding protein as an indicator of vitamin A status in cirrhotic patients with night blindness. *Saudi J Gastroenterol.* 2008;14(1):7-11.

¹⁵Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al, IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline, *J clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1146-1152.

¹⁶Holick MF, Blinkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;96:1911-1930.

¹⁷Ford L, Farr J, Morris P, et al. The value of measuring serum cholesterol-adjusted vitamin E in routine practice. *Ann Clin Biochem.* 2006;43:130-134.

¹⁸Uauy R, Olivares O, Gonzales M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(suppl):952A-959S.

Bảng 2-4

Hướng dẫn bổ sung vitamin và khoáng chất ở bệnh nhân giảm hấp thu nặng

Chất bổ sung	Liều	Đường dùng
Các vitamin và khoáng chất trước sinh ^a	1 viên	Uống
Vitamin D ^a	50.000 UI 2 đến 3 lần/tuần	Uống
Calci ^a	500 mg calci 2–3 lần/ngày	Uống
Vitamin B12 ^b	1 mg/ngày 100–500 µg mỗi 1–2 tháng	Uống Tiêm dưới da
Vitamin A ^b	10.000–50.000 UI/ngày	Uống
Vitamin K ^b	5 mg/ngày 5–10 mg/tuần	Uống Tiêm dưới da
Vitamin E ^b	30 UI/ngày	Uống
Magnesium gluconate ^b	108–169 mg Magne nguyên tố 3 lần/ngày	Uống
Magnesium sulfate ^b	290 mg magne nguyên tố 1 đến 3 lần/tuần	Tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch
Kẽm gluconate hoặc kẽm sulfate ^b	25 mg kẽm/ngày + 100 mg kẽm/1 lít dịch tiêu hóa thải ra	Uống
Sắt sulfate ^b	60 mg sắt 2 lần/ngày	Uống
Sắt dextran ^b	Liều hàng ngày phụ thuộc công thức	Truyền tĩnh mạch

^aLiều khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân.^bKhuyến cáo cho bệnh nhân suy dinh dưỡng hoặc giảm hấp thu.

- Viêm hoặc cắt đoạn cuối hì tràng, viêm ruột (inflammatory bowel disease–IBD) hay mô nối ruột (v.d., nối hồng-hì tràng) có thể gây ra thiếu hụt B₁₂ và muối mặn. Tình trạng ỉa chảy ở những bệnh nhân này có thể được cải thiện nếu cho uống cholestyramin vào bữa ăn đầu tiên trong ngày.
- Phẫu thuật cắt một phần dạ dày (có thể kèm cắt tá tràng), Billroth I, Billroth II, chuyển miệng nối tá tràng/mật tụy, nối Roux-en Y, cắt khối tá tụy (phẫu thuật Whipple) hay cắt dạ dày kiểu tay áo có thể gây giảm hấp thu các cation 2⁺ như sắt, calci, đồng. Thiếu hụt đồng cực kỳ phổ biến ở các bệnh nhân sau phẫu thuật

nối (bypass) dạ dày mà không được bồi sung đồng thường quy (*Int J Obes (Lond)* 2012;36(3):328).

- Những bệnh nhân bị cắt ruột nhiều cần được bù thêm dịch và điện giải. Cần đánh giá thể tích dịch mất do ỉa chảy, mất qua hậu môn nhân tạo, và qua lỗ dò để xác định đúng lượng dịch cần bù. Biết được lượng dịch bị mất cũng rất hữu ích trong tính toán lượng điện giải bị mất bằng cách nhân thể tích dịch mất với nồng độ các chất điện giải trong dịch ruột (xem Bảng 2–5).

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh nhân cần được đánh giá về cả tình trạng suy dinh dưỡng protein-năng lượng lẫn tình trạng thiếu hụt các chất dinh dưỡng chuyên biệt.
- Khai thác kỹ bệnh sử và khám lâm sàng kết hợp với các xét nghiệm hợp lý là phương pháp tốt nhất để đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người bệnh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Đánh giá thay đổi khẩu phần ăn (số lượng bữa ăn, số lượng thức ăn từng bữa, và thành phần dinh dưỡng trong bữa ăn). Nếu có thì cần khai thác nguyên nhân của sự thay đổi đó.
- Sút cân không chủ định trên 10% khối lượng cơ thể trong vòng 6 tháng thường kết hợp với kết quả điều trị kém. (*Am J Med* 1980;69:491).
- Tìm những dấu hiệu của **rối loạn hấp thu** (tiêu chảy, sút cân).
- Các triệu chứng của từng loại **suy dinh dưỡng**, xem Bảng 2–3.
- Phát hiện các yếu tố có thể làm tăng gánh nặng chuyển hóa (v.d., nhiễm trùng, các bệnh viêm hay ác tính).
- Đánh giá tình trạng thể chất của người bệnh (nằm liệt giường, vận động bình thường hay giảm).

Khám thực thể

- Theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO–World Health Organization), người bệnh được đánh giá BMI theo các mức: thiếu cân ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), bình thường ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), thừa cân ($25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$), béo phì độ I ($30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$), béo phì độ II ($35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$) và béo phì độ III ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$) (*Obes Res* 1998;6(suppl 2):S53).

Bảng 2-5

Nồng độ các chất điện giải trong dịch tiêu hóa

Vị trí	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	HCO ₃ (mEq/L)
Dạ dày	65	10	100	-
Mật	150	4	100	35
Tụy	150	7	80	75
Tá tràng	90	15	90	15
Hỗng–hồi tràng	140	6	100	20
Đoạn cuối hồi tràng	140	8	60	70
Trục tràng		90	15	30

- Các bệnh nhân **rất gầy** ($BMI < 14 \text{ kg/m}^2$) hoặc **sút cân nhanh, nghiêm trọng** (cả với người có BMI trên mức bình thường) có nguy cơ tử vong cao và cần nhập viện để được hỗ trợ dinh dưỡng.
- Tìm kiếm các dấu hiệu **tiêu mõ** (tiêu mõ hoặc teo cơ).
- Đánh giá **cơ lực** các nhóm cơ để phát hiện các rối loạn nếu có.
- **Đánh giá tình trạng dịch: mất dịch** (v.d., hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, khô niêm mạc) hoặc thừa dịch (phù, cổ chướng).
- Tìm hiểu các nguyên nhân gây ra tình trạng mất protein-dinh dưỡng: vết thương lớn, bồng, hội chứng thận hư, dẫn lưu sau mổ,... Đo thể tích dịch dẫn lưu và nồng độ các chất mõ, protein trong dịch.

Test chẩn đoán

- Chỉ thực hiện các xét nghiệm đánh giá tình trạng thiếu hụt dinh dưỡng chuyên biệt khi có dấu hiệu lâm sàng chỉ điểm, do nồng độ của nhiều chất dinh dưỡng trong huyết tương có thể không phản ánh chính xác dự trữ thực trong cơ thể. (xem Bảng 2-3).
- Không sử dụng nồng độ albumin và prealbumin huyết tương để đánh giá tình trạng suy dinh dưỡng protein-năng lượng ở bệnh nhân hay theo dõi hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng. Vì nồng độ các protein này có tương quan với kết quả điều trị, mà viêm và chấn thương có thể làm thay đổi quá trình tổng hợp và giáng hóa của chúng, do đó làm hạn chế giá trị của nó trong đánh giá về dinh dưỡng (*Crit Care Med 1982;10:305; Gastroenterology 1990;99:1845*).
- Phần lớn các bệnh nhân nằm viện bị thiếu vitamin D, và nhân viên y tế cần lưu ý hơn về việc kiểm tra nồng độ 25-OH vitamin D huyết thanh (*N Engl J Med 1998;338:777*).

Dinh dưỡng qua đường tiêu hóa

ĐẠI CƯƠNG

Dinh dưỡng theo đường miệng/dường ruột (Hình 2–1) cần được chỉ định ưu tiên hơn so với dinh dưỡng đường tĩnh mạch vì nó hạn chế sự teo niêm mạc ống tiêu hóa, duy trì quá trình tiết IgA và ngăn ngừa sỏi mật. Ngoài ra, dinh dưỡng qua đường miệng/dường ruột cũng rẻ tiền hơn so với dinh dưỡng đường tĩnh mạch.

• Các phương pháp cho ăn

- **Chế độ ăn bệnh viện** gồm các chế độ ăn bình thường và các chế độ ăn đã được thay đổi một số thành phần dinh dưỡng (lượng chất xơ, chất béo, protein hoặc muối) hay tính chất của thức ăn (lỏng, nhuyễn hoặc mềm). Có nhiều cách để tăng lượng lượng thức ăn đưa vào:
 - Đóng viên người bệnh ăn.
 - Nhân viên y tế trợ giúp cho bệnh nhân ăn.
 - Người nhà trợ giúp cho bệnh nhân ăn.
 - Hạn chế việc nhịn ăn để làm các xét nghiệm hoặc thủ thuật.
 - Tránh việc sử dụng các thực đơn khó ăn. Những chế độ ăn có thành phần chủ yếu là sữa (v.d., Carnation Instant Breakfast) cung cấp protein và chất béo và thường dễ ăn hơn so với các chế độ khác.
 - Bổ sung các thực phẩm giàu năng lượng (v.d., Ensure, Boost).

• Định nghĩa về các nhóm đồ ăn lỏng

- **Thực đơn hỗn hợp nhiều chất** (polymeric) (v.d., Osmolite, Jevity) phù hợp cho đa số bệnh nhân. Nó có nitrogen dưới dạng protein toàn phần và bao gồm thức ăn hòa tan (blenderized), thức ăn có thành phần từ sữa (milk-based) và các thức ăn không có lactose. Trong nhóm này còn có một số loại thức ăn khác như các thức ăn giàu nitrogen, giàu calo, giàu chất xơ và ít K/P/Mg.
- **Thực đơn đa phân tử chuỗi ngắn** (v.d., Propeptide, Peptamen) chứa các protein đã bị thủy phân thành các peptides nhỏ và acid amin tự do. Những thực đơn này có thể có ích cho các bệnh nhân bị suy giảm chức năng tuy ngoại tiết hoặc ruột ngắn, nhưng sử dụng enzyme tuy thay thế là phương pháp rẻ tiền hơn mà cũng mang lại hiệu quả tương tự ở hầu hết các bệnh nhân.
- **Thực đơn đơn phân tử** (v.d., Vivonex, Glutasorb) chứa nitrogen dưới dạng acid amin tự do và một lượng nhỏ chất béo (<5% tổng lượng calo), và có áp lực thẩm thấu cao (550–650 mOsm/kg). Thực đơn này thường khó ăn nên cần được bơm qua sonde hoặc trộn lẫn với các loại thức ăn khác hoặc thêm gia vị để dễ ăn hơn. Do các acid amin tự do được hấp thu kém nên sự hấp thu của loại thức ăn này không cao hơn so với... ở các bệnh nhân có chức năng tuy bình thường. Thức ăn loại này cũng có thể làm nặng thêm tiêu chảy do tăng áp lực thẩm thấu ở các bệnh nhân ruột ngắn.

1) Tính các chỉ số cơ bản:

- Tính **BMI** (kg/m^2): Cần tính BMI để tính tổng nhu cầu năng lượng trong ngày (TEE).
- Tính **IBW**: Cần để tính nhu cầu protein hàng ngày.

2) Tính tổng nhu cầu năng lượng và nhu cầu protein hàng ngày:

- Có nhiều công thức để ước tính nhu cầu năng lượng gồm:
 - o Ngoại suy TEE theo công thức Harris–Benedict, để ước tính REE (bằng 70% TEE), nhân kết quả REE thu được với 1,3 để ra TEE
 - o Hướng dẫn của WHO về lượng calo cho mỗi kg theo từng mức BMI.
 - o Công thức của đại học Washington tương đương với hướng dẫn của WHO (Bảng 2-1).
- Tính nhu cầu protein hàng ngày: *dựa vào cân nặng lý tưởng*
 - o Cần xem xét bệnh nhân có các stress chuyển hóa hay không (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, bong, chấn thương, lọc máu) (xem Bảng 2-2).

3) Tính nhu cầu protein (Bảng 2-2) và năng lượng cung cấp từ protein:

- Lượng protein (g) \times 4 (cal/g) = lượng calo cung cấp từ protein
- Lượng calo cung cấp từ protein/tổng nhu cầu năng lượng hàng ngày ($\times 100$) = % tổng nhu cầu năng lượng hàng ngày cung cấp từ protein

4) Lựa chọn những sản phẩm phù hợp nhất dựa trên những tiêu chí đặc biệt và cả nhu cầu protein.

- Suy thận? Giảm protein, K^+ và PO_4^{3-}
- Cần hạn chế nước? Chất cao năng lượng
- Suy tụy? Bổ sung enzym và các loại sữa thường, sữa nghèo đạm
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc nhiễm khuẩn huyết nặng? Cần nhắc sữa ít carbohydrate

Xem (Bảng 2-6) để tham khảo một vài sản phẩm dinh dưỡng hiện có.

5) Tính toán tần suất cho ăn

- Sau khi đã lựa chọn được sản phẩm dinh dưỡng, phải tính số lượng cần dùng để cung cấp đủ nhu cầu năng lượng hàng ngày.
- QUAN TRỌNG: **ƯU TIÊN LỚN NHẤT** là phải đáp ứng nhu cầu protein. Tiếp đó là phải đáp ứng được tổng nhu cầu năng lượng hàng ngày cho hầu hết các bệnh nhân nội trú.
- Tổng nhu cầu năng lượng hàng ngày/(lượng calo/mL dung dịch sản phẩm X) = số mL dung dịch sản phẩm X.
- Xem phần bơm ăn bolus, cho ăn ngắt quãng, và cho ăn nhỏ giọt liên tục.

6) Tính toán nhu cầu nước tự do:

- Khởi đầu bằng 30–50 mL nước mỗi 4 giờ. Lúc bắt đầu có thể phải truyền tĩnh mạch để đáp ứng được nhu cầu.

Ca lâm sàng: Bệnh nhân nữ 30 tuổi bị viêm tụy mạn, được nuôi dưỡng đường tiêu hóa qua ống sonde mở thông hỗng tràng. Ở nhà bệnh nhân bị sốt và suy hô hấp do viêm phổi. Dưới đây là một cách để tính nhu cầu năng lượng mới của bệnh nhân.

1) Bệnh nhân cao 160 cm, nặng 45 kg.

$$a. \text{BMI} = 45 \text{ kg}/1,6 \text{ m}^2 = 17,6 \text{ kg/m}^2$$

$$b. \text{IBW} = 45,5 \text{ kg} + 4,6 \text{ kg}^* = 50,1 \text{ kg}$$

* Quy đổi 160 cm = 5 feet 2 inches

2) Ước lượng tổng nhu cầu năng lượng và protein:

a. Năng lượng: Theo (Bảng 2-1) bệnh nhân cần khoảng 35 kcal/kg/ngày cho mức BMI 17,6 kg/m².

$$i. 35 \text{ kcal/kg/ngày} \times 45 \text{ kg} = 1.575 \text{ kcal/ngày}$$

b. Do bệnh nhân có viêm tụy mạn và mới bị viêm phổi nên cần điều chỉnh lượng protein thích hợp là 1,5g/kg cân nặng lý tưởng/ngày (bình thường là 0,8g/kg/ngày)

$$i. 1,5 \text{ g/kg} \text{ cân nặng lý tưởng} \times 50,1 \text{ kg} = \sim 75 \text{ g protein/ngày}$$

3) Thành phần protein trong tổng lượng năng lượng:

$$a. 75 \text{ g protein/ngày} \times 4 \text{ kcal/g protein} = 300 \text{ kcal/ngày}$$

$$b. 300 \text{ kcal}/1,575 \text{ kcal} = 19\% \text{ tổng năng lượng cần cung cấp bằng protein}$$

4) Do bệnh nhân có viêm tụy mạn gây kém hấp thu, nên cần nhắc sử dụng các chế phẩm cho ăn Peptamen AF hoặc Vivonex. Trong đó Vivonex chứa 20% protein là phù hợp nhất với nhu cầu năng lượng của bệnh nhân này.

5) Tính toán tần suất cho ăn với chế phẩm Vivonex:

a. Cần bao nhiêu mL Vivonex để đáp ứng đủ tổng nhu cầu protein?

$$i. 300 \text{ kcal protein/ngày}/0,2 \text{ kcal protein/mL} = 1.500 \text{ mL/ngày}$$

b. Cần bao nhiêu mL Vivonex để đáp ứng đủ tổng nhu cầu năng lượng?

$$i. 1.575 \text{ kcal/ngày}/1 \text{ kcal/mL} = 1.575 \text{ mL/ngày}$$

c. Chú ý: Hiếm có dạng thức ăn nào có thành phần protein gần sát với nhu cầu protein của bệnh nhân. Thông thường để nuôi dưỡng những bệnh nhân nằm viện, khi cần lựa chọn giữa 2 loại thức ăn thì nên chọn loại có thành phần protein cao hơn.

d. Cho ăn đường hỗn tráng: Cho ăn nhỏ giọt liên tục với tốc độ khoảng 66,7mL/giờ, là lựa chọn hợp lý lúc khởi đầu. Nên bắt đầu với tốc độ 10-25 mL/giờ và tăng dần lên nếu bệnh nhân dung nạp được cho tới khi đạt được mục tiêu.

Hình 2-1. (Tiếp theo) Các bước xử lý dinh dưỡng qua đường tiêu hóa. BMI, chỉ số khối cơ thể; IBW, cân nặng lý tưởng; REE, resting energy expenditure, năng lượng tiêu hao lúc nghỉ; ; TEE, tổng năng lượng tiêu hao ; WHO, Tổ chức y tế thế giới. (Theo Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010.)

- **Dung dịch bù điện giải đường uống** có thành phần chủ yếu là muối và nước được hấp thu dựa trên cơ chế đồng vận chuyển Na-glucose ở các rìa bản chải của biểu mô niêm mạc ruột. Liệu pháp bù điện giải đường uống (sử dụng các dung dịch 90–120 mEq/L để tránh tình trạng mất Na và cân bằng âm tính Na-nước) đặc biệt hữu dụng ở các bệnh nhân có hội chứng ruột ngắn (*Clin Ther* 1990; 12(suppl A):129). Đặc điểm của một số dung dịch thuộc nhóm này được trình bày ở Bảng 2-6.
- **Dinh dưỡng qua sonde**
 - Dinh dưỡng qua sonde được chỉ định cho những bệnh nhân có **chức năng đường tiêu hoá** bình thường nhưng không thể ăn hoặc ăn không đủ.
 - Việc lựa chọn phương thức dinh dưỡng qua sonde (sonde dạ dày, sonde tá tràng, sonde hồi tràng, mở thông dạ dày, mở thông hống tràng, mở thông thực quản, sonde thực quản) phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ, tiên lượng lâm sàng, tình trạng ruột, nguy cơ hít phải dịch vị, lựa chọn của bệnh nhân và thời gian nuôi dưỡng dự kiến.
 - Nếu chỉ nuôi dưỡng qua sonde trong thời gian ngắn (dưới 6 tuần), có thể sử dụng các sonde mềm, khẩu kính nhỏ như sonde dạ dày hoặc sonde ruột. Mặc dù sonde dạ dày qua đường mũi là phù hợp nhất nhưng cũng có thể phải đặt sonde qua đường miệng ở những bệnh nhân đặt nội khí quản hoặc có thương tổn hay dị dạng vùng mũi họng. Sonde tá tràng và sonde hống tràng có thể được đặt tại giường bởi những nhân viên có kinh nghiệm với khả năng thành công lên tới 90% (*Nutr Clin Pract* 2001; 16:258).
 - Khi phải nuôi dưỡng qua sonde kéo dài (>6 tuần) thường cần mở thông dạ dày hoặc hống tràng qua da bằng nội soi hoặc dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Phương pháp khác là phẫu thuật đặt sonde, tùy thuộc vào điều kiện cũng như kinh nghiệm của cơ sở y tế.
- **Bơm cho ăn:** Bệnh nhân được nuôi dưỡng qua sonde dạ dày thường dung nạp tốt với kiểu bơm ăn cách quãng hoặc cho truyền nhỏ giọt, gồm từ 4 đến 6 bữa với khẩu phần tương đương nhau.
 - **Cho ăn bằng bơm (Bolus Feeding)** tức là bơm thức ăn bằng syringe với tốc độ nhanh nhất mà bệnh nhân chịu được.
 - **Truyền nhỏ giọt (Gravity feeding)** tức là để dung dịch dinh dưỡng chảy qua sonde trong vòng 30–60 phút..
 - Nửa người trên của bệnh nhân cần được nâng lên khoảng 30–45° trong khi cho ăn và ít nhất 2 giờ sau đó. Cần tráng sạch ống sonde sau mỗi lần cho ăn. Bơm ăn cách quãng phù hợp cho các bệnh nhân không nằm được đầu cao trong thời gian dài hoặc bệnh nhân cần sự thoải mái nhiều hơn trong thời gian cho ăn. Những bệnh nhân bị nôn hoặc chóng no khi truyền nhanh thức ăn theo bữa có thể chuyển sang truyền thức ăn liên tục với tốc độ chậm hơn.

Bảng 2-6

Các chế phẩm cho ăn đường tiêu hóa: so sánh thành phần

Công thức	Kcal/mL	% Protein	% Lipid	% Carbo-hydrat	K ⁺ mEq/L	PO4 ³⁻ mg/L	Mục đích/Thích hợp với
Osmolite	1,0	16,7	29	54,3	40,2	760	Polyme tiêu chuẩn
Jevity	1,5	17	29	53,6	40,2	1.200	Polyme tiêu chuẩn
TwoCal HN	2	16,7	40,1	43,2	62,6	1.050	Hạn chế thể tích
Nepro with Carb Steady	1,8	18	48	34	27,2	700	Bệnh thận mạn giai đoạn cuối
Glucerna	1,2	20	45	35	51,8	800	Rối loạn dung nạp glucose/đái tháo đường
Promote	1,0	25	23	52	50,8	1.200	Giàu đạm
Peptamen AF	1,2	25	39	36	41	800	Cắt đoạn ruột, suy giảm chức năng tụy ngoại tiết
Vivonex RTF	1,0	25	39	36	41	800	Rối loạn hấp thu mỡ
Oxepa	1,5	16,7	55,2	28,1	50,1	1.060	Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), nhiễm khuẩn huyết

ARDS: Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, ESRD: Bệnh thận giai đoạn cuối, SIRS: Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.

Bảng này dựa theo "Công thức dinh dưỡng đường tiêu hóa của bệnh viện Barnes-Jewish" 8/2009.

- **Cho ăn liên tục** có thể bắt đầu với tốc độ 20–30 mL/giờ và tăng thêm 10 mL/giờ mỗi 6 giờ cho tới khi hết thức ăn. Các bệnh nhân bị liệt dạ dày thường dung nạp được với kiều cho ăn qua sonde với tốc độ bơm ban đầu thấp (v.d., 10 mL/giờ) sau đó tăng tốc chậm hơn (v.d., 10 mL/giờ mỗi 8–12 tiếng). Ở các bệnh nhân có liệt nặng dạ dày có thể phải đưa đầu sonde nuôi qua vị trí dây chằng Treitz. **Các trường hợp cho ăn trực tiếp vào tá tràng hoặc hông tràng cần được nhổ giọt liên tục để tránh gây chướng, đau bụng và hội chứng dumping.**
- Có thể **nuôi ăn qua hông tràng** cho những bệnh nhân viêm tụy cấp nhẹ hoặc vừa nhưng phải được theo dõi chặt (J Am Coll Nutr 1995; 14(6):662).
- **Chóng chỉ định:** Cho ăn qua đường tiêu hóa không hiệu quả ở một số bệnh nhân do:
 - Buồn nôn hoặc nôn nhiều
 - Đau bụng hoặc tiêu chảy sau ăn do không dung nạp được
 - Tắc nghẽn cơ học hoặc giảm nhu động ruột nặng
 - Kém hấp thu营养
 - Có đường rò to

BIẾN CHỨNG

• Biến chứng cơ học

- **Đặt sonde nhầm vị trí**, hay gặp ở các bệnh nhân hôn mê. Đặt sonde vào khí phế quản được báo cáo gặp trong 15% số trường hợp. thậm chí ống sonde có thể đi vào trong sọ ở các bệnh nhân có vỡ nền sọ.
- **Rách, xước tổ chức phần mềm** có thể dẫn tới viêm xước mũi họng, viêm thực quản, viêm xoang, viêm tai giữa, tràn khí màng phổi hay thủng ống tiêu hóa.
- **Tắc sonde** thường do thức ăn quá đặc hoặc thuốc được nghiền bơm qua ống sonde khẩu kính bé (<#10 French). Để tránh bị tắc cần tráng sonde thường xuyên bằng 30–60 mL nước và không bơm các loại thuốc quá đặc hoặc chưa được nghiền kỹ. Kỹ thuật làm thông ống sonde là sử dụng syringe nhỏ (10 mL) phun nước ấm hoặc men tuy (Viokase hoàn tan trong nước) vào sonde.

• Tăng đường huyết

- Hiện còn nhiều tranh cãi về mức đường huyết cụ thể cần duy trì ở các bệnh nhân nằm viện.
- Có thể cho tiêm Insulin dưới da để duy trì kiểm soát tốt đường máu. Những bệnh nhân nặng có phù toàn thân hoặc huyết động không ổn định có thể cần truyền nhỏ giọt tĩnh mạch insulin để đảm bảo có đủ lượng insulin để kiểm soát đường máu.
- Insulin tác dụng trung gian (v.d., NPH) có thể sử dụng an toàn khi lượng dinh dưỡng qua sonde đạt 1.000 kcal/ngày. Phải thận trọng khi dùng Insulin tác dụng kéo dài (v.d., detemir, glargine) ở các bệnh nhân nguy kịch do những thay đổi

tình trạng lâm sàng có thể ảnh hưởng tới dược động học của thuốc và làm tăng nguy cơ hạ đường máu kéo dài.

- Những bệnh nhân được bơm cho ăn theo bữa (bolus) nên được tiêm insulin tác dụng nhanh ở thời điểm cho ăn
- Những bệnh nhân được nuôi dưỡng liên tục (24 giờ/ngày) nên được tiêm insulin tác dụng trung gian hoặc tác dụng kéo dài mỗi 12 giờ đến 24 giờ khi tình trạng lâm sàng ổn định.

• Bệnh phổi do hít sặc

- Thường khó xác định nguyên nhân của **bệnh phổi do hít sặc** ở bệnh nhân được nuôi dưỡng qua sonde, có thể do dịch trào ngược qua ống sonde lên phổi hoặc do dịch tăng tiết ở hầu họng chảy xuống mà không liên quan đến nuôi dưỡng.
- **Không nên** thêm các chất chỉ thị màu vào thức ăn qua sonde để chẩn đoán bệnh phổi hít sặc. Phương pháp này không nhạy để chẩn đoán và đã có một số báo cáo về các chất này có thể được hấp thu bởi ống tiêu hóa ở các bệnh nhân nguy kịch dẫn tới các biến chứng nặng và tử vong. (*N Eng J Med* 2000;343:1047).
- Thức ăn út đọng trong dạ dày ít có ý nghĩa tiên lượng nguy cơ bị bệnh phổi hít sặc.
- Các phương pháp đề phòng trào ngược: cho thuốc giảm tiết acid dịch vị (chẹn H₂, PPI), nằm đầu cao khi ăn, tránh nuôi dưỡng qua dạ dày ở các bệnh nhân nguy cơ cao (liệt dạ dày, nôn nhiều, tắc nghẽn đường ra dạ dày).

• Biến chứng tiêu hóa

- Buồn nôn, nôn và đau bụng khá phổ biến.
- **Tiêu chảy** khá phổ biến ở các bệnh nhân nuôi dưỡng qua sonde và xảy ra ở 50% các bệnh nhân bị bệnh nguy kịch. Nguyên nhân thường do điều trị kháng sinh (*JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:27) và các thuốc dạng lỏng chứa các carbohydrates không hấp thu như sorbitol (*Am J Med* 1990;88:91). Nếu tiêu chảy vẫn tồn tại sau khi đã đánh giá đầy đủ các nguyên nhân có thể, thì cho điều trị thử bằng thuốc chống tiêu chảy hoặc cho thêm chất xơ.
- Tiêu chảy ở các bệnh nhân ruột ngắn, không do các nguyên nhân khác như nhiễm *Clostridium difficile*, có thể được giảm thiểu bằng cách cho ăn nhiều bữa nhỏ, không có chất ngọt đậm đặc (v.d., Soda). Cần tối đa hóa thời gian lưu thông qua ruột để thức ăn có thể được hấp thu, bằng cách dùng thêm các thuốc như opium, loperamide hay diphenoxylate. Có thể cho Clonidine liều thấp (0,025–0,05 mg uống ngày 2 lần) để làm giảm tiêu chảy ở các bệnh nhân có huyết động ổn định và có hội chứng ruột ngắn (*JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(4):265).
- **Thiếu máu/hoại tử ruột** đã được báo cáo ở một số bệnh nhân nuôi dưỡng qua sonde. Biến chứng này xảy ra chủ yếu ở các bệnh nhân nguy kịch có sử dụng các thuốc vận mạch để nâng huyết áp đồng thời được nuôi dưỡng qua sonde. Không có dấu hiệu lâm sàng tin cậy để chẩn đoán biến chứng này trong khi tỷ

lệ tử vong là khá cao. **Bởi vậy cần thận trọng khi nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa ở các bệnh nhân nguy kịch có sử dụng thuốc vận mạch.**

Dinh dưỡng tĩnh mạch (Parenteral nutrition)

ĐẠI CƯƠNG

- Nên cân nhắc nuôi dưỡng tĩnh mạch khi năng lượng cung cấp thực tế hoặc dự kiến không đủ (<50% nhu cầu hàng ngày) trong hơn 7 đến 10 ngày và nuôi dưỡng đường tiêu hóa không khả thi. Hướng dẫn này xuất phát từ kết quả phân tích gộp ở hai đơn vị điều trị tích cực (intensive care unit–ICU) được trích dẫn trong hướng dẫn của A.S.P.E.N 2009 (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) thấy có sự gia tăng biến chứng nhiễm trùng và biến chứng nói chung (*Am J Clin Nutr* 2001;74:534) và tử vong chung (*JAMA* 1998;280:2013) ở bệnh nhân nằm tại các đơn vị điều trị tích cực được nuôi dưỡng tĩnh mạch sớm (trong vòng 7 ngày sau nhập viện) (*JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):285). Nghiên cứu của Casaer và cộng sự đã chứng minh rằng có sự hồi phục nhanh hơn và ít biến chứng nhiễm trùng cũng như biến chứng ứ mật ở những bệnh nhân nguy kịch được nuôi dưỡng tĩnh mạch sau ngày thứ 8 so với những bệnh nhân nuôi dưỡng tĩnh mạch từ ngày đầu tiên vào viện (*N Engl J Med* 2011;365:506).
- Nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn thường quy ngay sau mổ không làm tăng hiệu quả điều trị (*Ann Surg* 1993;217(2):185).
- **Khuyến cáo**
 - **Nuôi dưỡng qua hệ tĩnh mạch trung tâm (CPN–Central parenteral nutrition).**
 - Truyền các dung dịch dinh dưỡng có áp lực thẩm thấu cao (thường >1.500 mOsm/L) cần sử dụng các mạch máu có khẩu kính và tốc độ dòng chảy lớn để giảm thiểu tình trạng kích thích và tổn thương thành mạch.
 - **Catheter** tĩnh mạch dưới đòn và catheter tĩnh mạch trung tâm qua đường ngoại vi là hai lựa chọn được áp dụng phổ biến cho phương pháp này. Tĩnh mạch cảnh trong, tĩnh mạch hiển và tĩnh mạch đùi ít được sử dụng hơn do khó vô khuẩn và gây khó chịu cho người bệnh. Sử dụng catheter tạo đường hầm phù hợp cho các bệnh nhân được nuôi dưỡng tĩnh mạch toàn phần trong thời gian >8 tuần làm giảm nguy cơ thất bại do nguyên nhân cơ học.
 - Nuôi dưỡng bằng catheter tĩnh mạch trung tâm qua đường ngoại vi (giảm nguy cơ bị tràn khí màng phổi) ngày càng được sử dụng nhiều ở những bệnh nhân mà tĩnh mạch cánh tay còn tốt. Tuy nhiên đường này không phù hợp với các bệnh nhân dự kiến phải nuôi dưỡng qua tĩnh mạch trung tâm kéo dài (>6 tháng).
 - **Các dung dịch dinh dưỡng**
 - Dung dịch tĩnh thể acid amin với thành phần gồm 40–50% acid amin thiết

yếu và 50–60% là acid amin không thiết yếu (chứa rất ít hoặc không có glutamine, glutamate, aspartate, asparagine, tyrosine và cysteine) được sử dụng để cung cấp lượng protein cần thiết cho người bệnh (Bảng 2–2). Các acid amin sau khi được truyền vào sẽ bị oxi hóa và cần được tính vào năng lượng cung cấp cho bệnh nhân của chế độ nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

- Một số loại dung dịch acid amin đã được biến đổi để phù hợp với một số bệnh lý đặc biệt như dung dịch giàu các acid amin dạng chuỗi nhánh cho bệnh nhân bị bệnh não gan và dung dịch chứa chủ yếu là các acid amin thiết yếu cho bệnh nhân suy thận.
- **Glucose** (dextrose) trong dịch truyền tĩnh mạch đều đã được hydrat hóa; mỗi gam dextrose monohydrate cung cấp 3,4 kcal. Tuy đa số bệnh nhân không có nhu cầu chính xác về glucose, song cung cấp >150 g glucose mỗi ngày sẽ giúp tối đa hóa cân bằng protein.
- **Lipid nhũ tương** có dưới dạng dung dịch 10% (1,1 kcal/mL) hoặc 20% (2,0 kcal/mL), cung cấp cả năng lượng và các acid béo thiết yếu. Các hạt nhũ tương có kích thước và cấu trúc giống như chylomicrons và được chuyển hoác tương tự chylomicrons mới hình thành sau khi nhận được apoprotein từ việc tiếp xúc với các hạt HDL–cholesterol nội sinh trong hệ tuần hoàn. Lipid nhũ tương có hiệu quả tương tự glucose trong việc bảo tồn hiệu quả nit-tơ cho cơ thể khi nhu cầu tuyệt đối về glucose của mô đã được đáp ứng. Hiện chưa rõ tỷ lệ tối ưu năng lượng có nguồn gốc từ chất béo, tuy nhiên tỷ lệ 20–30% tổng năng lượng là hợp lý cho đa số bệnh nhân. Tốc độ truyền nhũ tương không nên quá 1 kcal/kg/giờ (0,11 g/kg/giờ) bởi đa số các biến chứng liên quan tới truyền chất béo được báo cáo xảy ra khi truyền vượt quá tốc độ nêu trên (*Curr Opin Gastroenterol 1991;7:306*). Tốc độ 0,03–0,05 g/kg/giờ phù hợp với đa số các bệnh nhân được nuôi dưỡng liên tục qua đường tĩnh mạch trung tâm. Không chỉ định Lipid nhũ tương cho các bệnh nhân có nồng độ triglyceride >400 mg/dL. Ngoài ra, bệnh nhân có nguy cơ tăng triglyceride máu cần được kiểm tra nồng độ triglyceride huyết thanh ít nhất 1 lần trong thời kỳ truyền lipid nhũ tương để bảo đảm nó được thanh thải bình thường. Nuôi dưỡng những bệnh nhân béo phì bằng lượng lipid thấp hơn bình thường (v.d., 20–30% tổng năng lượng) có tác dụng huy động lượng mỡ dự trữ trong cơ thể để sinh năng lượng và có thể cải thiện độ nhạy với insulin. Cần tiếp tục truyền Lipid tĩnh mạch 2 lần/tuần cho những bệnh nhân này để cung cấp các acid béo cần thiết.

BIỂN CHỨNG

• Biến chứng cơ học

- Các biến chứng do đặt đường truyền như tràn khí màng phổi, tắc mạch khí, chọc vào động mạch, tràn máu màng phổi và tổn thương đam rối cánh tay.

- Huyết khối và tắc mạch phổi: Các bằng chứng trên phim X-quang cho thấy huyết khối tĩnh mạch dưới đòn khá phổ biến, tuy nhiên lại hiếm có biểu hiện lâm sàng (phù chi trên, hội chứng tĩnh mạch chủ trên). Huyết khối vi mạch phổi gây tử vong có thể do các chất kết tủa không nhìn thấy được có trong dung dịch dinh dưỡng. Nên sử dụng lưới lọc với tất cả các dung dịch để giảm thiểu nguy cơ này.
- **Biến chứng chuyển hóa:** Thường gặp do cung cấp đường chất quá nhiều hoặc không đầy đủ:
 - Truyền quá nhiều dịch
 - Tăng triglyceride
 - Tăng calci máu
 - Thiếu hụt một số chất đặc biệt. Cân nhắc cung cấp thêm thiamine (100 mg trong 3–5 ngày) cho bệnh nhân có nguy cơ thiếu hụt thiamine (v.d., nghiện rượu) trong thời gian đầu nuôi dưỡng tĩnh mạch.
 - Hạ đường huyết
 - **Tăng đường huyết.** Trong thập kỷ vừa qua, kiểm soát chặt chẽ đường máu (từ 90–120 mg/dL) đã trở thành một trong các tiêu chuẩn bắt buộc ở bệnh nhân tại các đơn vị điều trị tích cực (*N Engl J Med* 2001;345:1359); tuy nhiên, mục tiêu này bị đặt dấu hỏi khi có kết quả của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện năm 2009 thấy tỷ lệ tử vong và tỷ lệ bị hạ đường máu nặng cao hơn ở nhóm bệnh nhân được kiểm soát đường máu chặt (*N Engl J Med* 2009; 360(13):1283). Có thể kiểm soát đường máu ở các bệnh nhân tăng đường máu hoặc đái đường type 2 như sau (*Mayo Clin Proc* 1996;71:587):
 - Nếu đường máu >200 mg/dL, cần xem xét điều trị để kiểm soát đường huyết tốt hơn trước khi bắt đầu nuôi dưỡng tĩnh mạch.
 - Nếu đã bắt đầu nuôi dưỡng tĩnh mạch, (a) giới hạn lượng dextrose <200 g/ngày, (b) thêm 0,1 U insulin thường cho mỗi gram dextrose trong dung dịch CPN (v.d., 15 U cho 150 g), (c) ngừng các đường truyền khác có dextrose, (d) điều trị thường quy insulin thường, và theo dõi đường máu mao mạch đầu ngón tay mỗi 4–6 giờ hoặc truyền tĩnh mạch insulin thường và theo dõi đường máu mao mạch đầu ngón tay mỗi 1–2 giờ.
 - Với các bệnh nhân ngoại trú có điều trị insulin, có thể ước tính mức độ hạ đường máu của mỗi đơn vị insulin bằng cách lấy 1.500 chia cho tổng liều insulin 1 ngày (v.d., bệnh nhân ngoại trú điều trị 50 U insulin, 1 U insulin có thể làm giảm nồng độ glucose là $1.500/50 = 30$ mg/dL).
 - Nếu đường máu vẫn >200 mg/dL và bệnh nhân đã tiêm insulin dưới da, bổ sung thêm insulin tác dụng nhanh bằng 50% liều trong 24 giờ trước đó vào dung dịch nuôi dưỡng tĩnh mạch ngày hôm sau và tăng gấp đôi liều insulin tiêm dưới da khi đo thấy đường máu vẫn >200 mg/dL.

- Tỷ lệ insulin-dextrose trong dịch nuôi dưỡng tĩnh mạch cần được duy trì khi các thành phần dextrose cần được thay đổi.

• Biến chứng nhiễm khuẩn

- Nhiễm khuẩn liên quan đến catheter là một trong các biến chứng đe dọa tính mạng phổ biến nhất ở các bệnh nhân được nuôi dưỡng tĩnh mạch (CPN), chủ yếu là các chủng vi khuẩn ngoài da như *Staphylococcus epidermidis* và *Staphylococcus aureus*.
- Ở các **bệnh nhân suy giảm miễn dịch** và các bệnh nhân nuôi dưỡng tĩnh mạch dài ngày (>2 tuần) cần nghĩ đến *Enterococcus*, *Candida*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus* và *Xanthomonas*.
- Phương thức **đánh giá và điều trị** nhiễm khuẩn liên quan tới catheter được đề cập cụ thể ở chương Bệnh nhiễm trùng.
- Mặc dù kháng sinh thường được truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm, **kỹ thuật khóa kháng sinh** (tại vị trí đặt catheter) rất hiệu quả trong điều trị và phòng chống các nhiễm khuẩn liên quan tới catheter trung tâm (*Nutrition* 1998;14:466; *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2200).
- **Biến chứng gan mật.** Mặc dù những bất thường này thường thoáng qua và lành tính, một số trường hợp có thể bị các biến chứng nặng, thường ở những người có ruột ngắn hoặc được nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm trên 16 tuần (*Disease of the Liver. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:1505*).
 - Xét nghiệm sinh hóa: Thường gặp tăng aminotransferases và phosphatase kiềm.
 - Biến đổi trên mô học: Có thể thấy hình ảnh nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ (steatohepatitis), loạn dưỡng mỡ, loạn dưỡng phospholipid (phospholipidosis), ứ mật, xơ hóa, xơ gan.
 - Biến chứng đường mật thường gặp ở các bệnh nhân được nuôi dưỡng tĩnh mạch trên 3 tuần.
 - Viêm túi mật do sỏi
 - Bùn túi mật
 - Sỏi cholesterol túi mật
 - Các biện pháp phòng ngừa thường quy biến chứng gan mật ở tất cả các bệnh nhân được nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm dài ngày gồm cung cấp năng lượng dưới dạng chất béo (khoảng 20–40% tổng khẩu phần), truyền các chất dinh dưỡng theo chu kỳ để có thời gian ngừng truyền glucose ít nhất 8–10 giờ mỗi ngày, động viên bệnh nhân ăn theo đường miệng để kích thích co bóp túi mật và bảo tồn niêm mạc đường ruột, không cung cấp thừa năng lượng, và tránh để tăng đường máu.
 - Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan hoặc có các bằng chứng về tổn thương tế bào gan, cần kiểm tra xem có nguyên nhân khác gây bệnh gan hay không.

- Nếu có các biến chứng nhẹ về gan mật, không nhất thiết phải ngừng nuôi dưỡng tĩnh mạch nhưng có thể phải bổ sung các biện pháp nêu trên để phòng biến chứng gan.
- Nếu bệnh nhân có ứ mật, cần loại đồng và mangan khỏi dung dịch dinh dưỡng để tránh tích lũy các chất này ở gan và hạch nền sọ. Điều trị thử metronidazole hoặc acid ursodeoxycholic trong 4 tuần có thể có tác dụng với một số bệnh nhân.

• Bệnh xương do chuyển hóa

- Bệnh xương do chuyển hóa được quan sát thấy ở các bệnh nhân được nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm kéo dài (>3 tháng).
- Bệnh nhân có thể không có triệu chứng. Các dấu hiệu lâm sàng gồm gãy xương và đau (*Annu Rev Nutr* 1991;11:93). Có thể thấy mất khoáng chất trên phim X-quang. Người bệnh có thể bị loãng xương, nhuyễn xương hoặc cả hai.
- Nguyên nhân chính xác của bệnh xương do chuyển hóa ở bệnh nhân nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm hiện còn chưa rõ, một số cơ chế được đề xuất gồm nhiễm độc nhôm, nhiễm độc vitamin D và mất cân bằng Ca.
- Cần nhắc điều trị cho những bệnh nhân có bằng chứng bệnh lý bất thường ở xương.
- Cần loại vitamin D khỏi thành phần dung dịch dinh dưỡng nếu nồng độ hormone cận giáp và 1,25-hydroxy vitamin D thấp.
- Giảm lượng protein xuống <1,5 g/kg/ngày bởi acid amin gây ra tăng calci niệu.
- Duy trì nồng độ magie bình thường do magie cần thiết cho hoạt động bình thường của hormone cận giáp và bảo tồn calci của thận.
- Bổ sung calci đường uống 1–2 g/ngày.
- Xem xét điều trị bisphosphonate để giảm quá trình tiêu xương.

• Dinh dưỡng tĩnh mạch qua đường ngoại vi

- Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch ngoại vi được coi là phương pháp có hiệu quả thấp do nguy cơ viêm huyết khối tĩnh mạch.
- Điều chỉnh hợp lý có thể làm tăng thời gian lưu giữ đường truyền tại một tĩnh mạch ngoại vi lên đến >10 ngày. Các hướng dẫn sau được khuyến cáo:
 - Cung cấp tối thiểu 50% tổng năng lượng dưới dạng nhũ tương lipid kèm theo dung dịch dextrose-amino acid.
 - Thêm 500–1.000 U heparin và 5 mg hydrocortisone mỗi lít dung dịch (để giảm huyết khối).
 - Dùng catheter polyurethane phủ polyvinylpyrrolidone có kim cỡ 22–23 G đặt vào tĩnh mạch lớn nhất ở cổ tay.
 - Thoa 1 lớp mỡ 5 mg glycerol trinitrate (hoặc mỡ nitroglycerine 2%) ở vị trí đặt đường truyền.
 - Sử dụng bơm áp lực.

- Giữ tổng lượng dịch truyền <3.500 mL/ngày
- Lọc dịch truyền bằng lưới lọc 1,2- μm (*Nutrition* 1994;10:49).

• Dinh dưỡng tĩnh mạch dài ngày tại nhà

- Nuôi dưỡng tĩnh mạch dài ngày tại nhà thường được thực hiện qua **catheter đặt ở đường hầm** hoặc một cống dưới da nối với tĩnh mạch dưới đòn.
- **Các dưỡng chất** có thể được truyền qua đêm để không ảnh hưởng đến các hoạt động ban ngày ở những bệnh nhân có thể dung nạp được lượng dịch truyền. Có thể không cần truyền Lipid tĩnh mạch cho những bệnh nhân còn khả năng ăn và hấp thu đủ lượng chất béo.

• Theo dõi dinh dưỡng hỗ trợ

- Cần thay đổi khẩu phần dinh dưỡng cho phù hợp với liệu pháp điều trị cũng như tình trạng lâm sàng.
- Khi bắt đầu hỗ trợ dinh dưỡng, nên ngừng các nguồn cung cấp **glucose** khác (v.d., truyền dextrose tĩnh mạch ngoại vi) và điều chỉnh thể tích dịch truyền tĩnh mạch khác để phù hợp với nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm (Central parenteral nutrition–CPN).
- Các dấu hiệu sinh tồn cần được kiểm tra mỗi 8 giờ.
- Ở một số bệnh nhân, cần theo dõi hàng ngày về cân nặng, lượng dịch vào-ra cơ thể.
- Cần xét nghiệm nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh (bao gồm cả phosphor) định kỳ 1–2 ngày ngay sau khi bắt đầu nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm cho tới khi các chỉ số ổn định. Sau đó cần kiểm tra định kỳ hàng tuần.
- Nên đo đường máu mao mạch ngón tay 4–6 giờ/lần cho tới khi ổn định. Sau đó cần đo kiểm tra định kỳ hàng tuần.
- Nếu bệnh nhân được truyền nhũ dịch lipid, nên kiểm tra nồng độ **tryglyceride huyết thanh** ở các bệnh nhân có nguy cơ tăng tryglycerides máu để đánh giá độ thanh thải (nồng độ triglyceride nên <400 mg/dL).
- Cần chú ý tới catheter cũng như vị trí đặt catheter để tránh các **biến chứng nhiễm trùng**.
 - Thay gạc phủ catheter mỗi 48–72 giờ hoặc khi bị bẩn hay ướt. Tuy nhiên bằng trong suốt có thể thay hàng tuần.
 - Thay ống nối giữa dịch truyền và catheter mỗi 24 giờ.
 - Khi truyền **nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm** không có lipid, cần đặt lưới lọc 0,22 μm ở giữa ống truyền và catheter, và thay lưới lọc cùng ống truyền.
 - Sử dụng lưới lọc 1,2 μm khi truyền hỗn hợp dinh dưỡng có chứa **nhũ dịch lipid**.
 - Nếu sử dụng catheter **một nòng** để truyền nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm, không nên sử dụng catheter này để truyền các dung dịch khác hoặc thuốc (ngoại trừ các kháng sinh thích hợp) và cũng không dùng để đo áp lực tĩnh mạch trung tâm.

- Nếu sử dụng catheter **3 nòng**, nên dành riêng nòng xa nhất chỉ để truyền nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm.

Hội chứng tái nuôi dưỡng ở bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng

BIẾN CHỨNG

Khởi đầu hỗ trợ dinh dưỡng cho những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng nặng và được ăn rất ít năng lượng trước đó có thể gây những tác dụng phụ trên lâm sàng và thúc đẩy sự xuất hiện hội chứng tái nuôi dưỡng.

- Hạ phosphor, hạ Kali và hạ Magie:** Các chất điện giải này bị giảm nhanh và mạnh trong thời gian bắt đầu cho ăn trở lại do insulin kích thích tế bào tăng bắt giữ chất khoáng từ dịch ngoại bào. Ví dụ, nồng độ phospho huyết tương có thể giảm xuống dưới 1 mg/dL và có thể gây tử vong trong những giờ đầu của quá trình tái nuôi dưỡng nếu không được cung cấp đủ phosphate (*Am J Clin Nutr* 1981;34:393).
- Quá tải dịch và suy tim sung huyết** có liên quan với suy giảm chức năng tim và tăng tái hấp thu nước và natri do insulin kết hợp với liệu pháp dinh dưỡng chứa nước, glucose và natri. Chức năng thận có thể bị suy giảm, hạn chế khả năng đào thải natri và nước.
- Loạn nhịp tim:** Các bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng thường có nhịp tim chậm. Đột tử do cơn nhịp nhanh trên thất có thể xuất hiện trong tuần đầu tiên của quá trình tái nuôi dưỡng và có thể phối hợp với khoảng QT kéo dài (*Ann Intern Med* 1985;102:49) hoặc rối loạn điện giải. Những bệnh nhân có biến đổi trên điện tim cần được theo dõi chặt qua máy đo từ xa, có thể đặt tại một đơn vị điều trị tích cực.
- Không dung nạp glucose:** nhịn đói kéo dài dẫn tới tình trạng kháng insulin, do đó bữa ăn giàu carbohydrate hoặc dịch truyền nhiều glucose có thể làm tăng đường máu, có đường niệu, mất nước và hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu. Ngoài ra, tái nuôi dưỡng bằng carbohydrate ở các bệnh nhân thiếu hụt thiamine có thể gây bệnh não Wernicke.
- Khuyến cáo**
 - Đánh giá** cẩn thận chức năng tim mạch và tình trạng điện giải (khai thác tiền sử, khám lâm sàng, làm điện tim và các xét nghiệm máu) cũng như điều chỉnh tình trạng rối loạn điện giải là **rất quan trọng trước khi bắt đầu nuôi dưỡng**.
 - Thực hiện tái nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa bằng cách cho người bệnh ăn những bữa ăn nhỏ chia thành nhiều lần hoặc thức ăn lỏng đẳng trương.
 - Có thể thực hiện dinh dưỡng hỗ trợ hoặc hoàn toàn đường tĩnh mạch nếu hệ tiêu hóa không dung nạp được thức ăn.
 - Khi bắt đầu tiến hành nuôi dưỡng, nên hạn chế lượng dịch đưa vào khoảng 800

mL/ngày cộng với lượng dịch bị mất không tính được (qua hơi thở, mồ hôi). Cần điều chỉnh lượng dịch và muối ở những bệnh nhân có bằng chứng quá tải dịch hoặc mất nước.

- Thay đổi trọng lượng cơ thể là một dấu hiệu hữu ích để đánh giá hiệu quả của truyền dịch. Tăng cân trên 0,25 kg/ngày hoặc 1,5 kg/tuần là biểu hiện của tình trạng tích lũy dịch trong mô. Khởi đầu, nên cung cấp năng lượng khoảng 15 kcal/kg/ngày, trong đó có 100 gr carbohydrate và 1,5 g protein cho mỗi kg cân nặng thực của bệnh nhân.
- Tốc độ tăng lượng calo cung cấp hàng ngày phụ thuộc vào tình trạng suy dinh dưỡng và dung nạp thức ăn của người bệnh. Nhìn chung, mức tăng phù hợp là khoảng 2–4 kcal/kg mỗi 24–48 giờ.
- Nên hạn chế Natri vào khoảng 60 mEq hoặc 1,5 g/ngày, nhưng không cần hạn phosphor, kali và magie ở những bệnh nhân chức năng thận bình thường.
- Tất cả các chất dinh dưỡng khác cần được cung cấp với lượng đáp ứng được nhu cầu của bệnh nhân (Bảng 2–7).
- Trọng lượng cơ thể, lượng dịch đưa vào, lượng nước tiểu, đường máu và điện giải cần được **theo dõi hàng ngày** trong giai đoạn đầu tái nuôi dưỡng (3–7 ngày) để có thể điều chỉnh liệu pháp dinh dưỡng thích hợp khi cần.

Bảng 2-7	Nhu cầu hàng ngày của một số khoáng chất chính, sự thiếu hụt, ngộ độc và đánh giá các chỉ số			
Chất khoáng	Khuyến cáo lượng cung cấp hàng ngày đường uống ¹ /đường tiêm ²	Dấu hiệu và triệu chứng của thiếu hụt	Dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc	Các chỉ số cần đánh giá
Natri	1,2–1,5 g ^{3,5} / 1–2 mEq/kg	Bệnh não, co giật, yếu cơ, mất nước, phù não		Natri huyết tương (hiệu chỉnh khi tăng đường huyết) Natri niệu (chỉ có ý nghĩa phân tích khi quá cao hoặc quá thấp)
Kali	4.700 mg ^{4,5} / 1–2 mEq/kg	Đau bụng co thắt, tiêu chảy, dị cảm, QT kéo dài, yếu cơ		Kali máu toàn phần
Calci	1.000–1.200 mg/ 10–15 mEq	QRS giãn rộng, dị cảm (dấu hiệu Troussseau), cơn tetani (dấu hiệu Chvostek), nhuyễn xương		Calci máu toàn phần, Calci niệu 24 giờ (hiệu chỉnh với albumin huyết thanh)

Magie	420 mg/ 8–20 mEq	Nhip tim nhanh, yếu cơ, chuột rút, tăng kích thích hệ thần kinh trung ương và ngoại biên (co giật, cơn tetani)	Giảm phản xạ, buồn nôn, nôn, yếu cơ, bệnh não, giảm thông khí, hạ calci máu, tăng kali máu, ngừng tim	Magie huyết thanh, magie niệu
Phospho	700 mg/ 20–40 mmol	Yếu cơ, mệt, dễ vỡ màng tế bào (thiếu máu tan máu, rối loạn chức năng bạch cầu, tiểu cầu), bệnh não	Vôi hóa lan tỏa, tăng nguy cơ sỏi thận, cường cận giáp thứ phát	Phospho huyết tương

¹Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, et al, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(3):294-301.

²Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:S39-S74

³Higdon J, Drake V, Oberzanek K. Micronutrient Information Center: Sodium (chloride). Linus Pauling Institute: Micronutrient Research for Optimum Health. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/minerals/sodium/>. Accessed March 10-27, 2012.

⁴Higdon J, Drake V, Pao-Hwa L. Micronutrient Information Center: potassium. Linus Pauling Institute: Micronutrient Research for Optimum Health. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/minerals/potassium/>. Accessed March 10-27, 2012.

⁵Chú ý: Lượng đưa vào hàng ngày phù hợp.

Angela L. Brown, Timothy J. Fendler,
Anne C. Goldberg

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

Tăng huyết áp

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng huyết áp được định nghĩa khi huyết áp (blood pressure–BP) tăng cao có thể gây nguy cơ tổn thương cơ quan đích đặc biệt đối với hệ thống mạch máu bao gồm mạch máu vòng mạc, mạch não, tim, thận và các động mạch lớn khác (Bảng 3–1).

Phân loại

- **Huyết áp bình thường:** khi huyết áp tâm thu (systolic blood pressure–SBP) <120 mm Hg và huyết áp tâm trương (diastolic blood pressure–DBP) <80 mm Hg; không có chỉ định dùng thuốc.
- **Tiền tăng huyết áp:** khi SBP từ 120–139 mm Hg hoặc DBP 80–89 mm Hg. Những bệnh nhân này nên thay đổi lối sống toàn diện để trì hoãn hoặc ngăn chặn sự tiến triển thành tăng huyết áp. Điều trị bằng thuốc nên được bắt đầu ở những bệnh nhân tiền tăng huyết áp có bằng chứng của tổn thương cơ quan đích hoặc đái tháo đường.
- **Tăng huyết áp độ 1 (SBP 140–159 mm Hg hoặc DBP 90–99 mm Hg) và tăng huyết áp độ 2 (SBP >160 mm Hg hoặc DBP >100 mm Hg),** nên bắt đầu điều trị bằng thuốc cùng với thay đổi lối sống để giảm huyết áp dưới 140/90 mm Hg ở những bệnh nhân không có bệnh đái tháo đường hay bệnh thận mạn tính. Đối với những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc bệnh thận mạn tính, BP nên được hạ xuống dưới 130/80 mm Hg. Bệnh nhân có mức huyết áp cao hơn 200/100 mm Hg so với huyết áp mục tiêu thường cần nhiều thuốc để kiểm soát tốt huyết áp, điều trị ban đầu nên bắt đầu với hai thuốc phối hợp. Bệnh nhân có huyết áp ≥200/120 mm Hg cần được điều trị ngay lập tức và nhập viện điều trị nếu có triệu chứng của tổn thương cơ quan đích.
- **Cơn tăng huyết áp bao gồm tăng huyết áp cấp cứu và tăng huyết áp khẩn cấp:** Thường xuất hiện ở bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp nhưng cũng có thể xảy ra ở những người tiền sử huyết áp bình thường. Mức độ nghiêm trọng của cơn

Bảng 3-1

Biểu hiện tổn thương cơ quan đích

Hệ thống cơ quan	Biểu hiện
Mạch máu lớn	Phình giãn mạch Xơ vữa động mạch tiến triển Bóc tách động mạch chủ
Tim	
Cấp tính	Phù phổi cấp, nhồi máu cơ tim
Mạn tính	Bằng chứng của bệnh động mạch vành trên lâm sàng hoặc điện tâm đồ; phì đại thất trái trên điện tâm đồ hoặc siêu âm tim
Mạch máu não	
Cấp tính	Chảy máu não, hôn mê, co giật, rối loạn tâm thần, cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quy
Mạn tính	Cơn thiếu máu não thoáng qua, đột quy
Thận	
Cấp tính	Đái máu, tăng ure máu
Mạn tính	Creatinin huyết thanh $>1,5$ mg/dL, protein niệu $>1+$ trên que thử nước tiểu
Bệnh vũng mạc	
Cấp	Phù gai thị, xuất huyết vũng mạc
Mạn	Xuất huyết, xuất tiết, động mạch vũng mạc co缩小

CAD (coronary artery disease), bệnh động mạch vành; ECG, điện tâm đồ; LVH, phì đại tâm thất trái; TIA (transient ischemic attack), cơn thiếu máu não thoáng qua.

tăng huyết áp không chỉ liên quan với mức độ huyết áp tăng mà còn liên quan với tốc độ tăng của huyết áp vì cơ chế tự điều hoà huyết áp của cơ thể không có đủ thời gian để thích nghi.

- **Tăng huyết áp khẩn cấp** được định nghĩa là sự gia tăng huyết áp đáng kể, thường là DBP >120 mm Hg và xảy ra khoảng 1% bệnh nhân tăng huyết áp. Tăng huyết áp khẩn cấp (tức là trên tăng huyết áp độ 2, tăng huyết áp có phù gai thị, biến chứng cơ quan đích tiến triển hơn là tổn thương và tăng huyết áp nặng khi phẫu thuật) cho phép giảm BP trong vòng vài giờ (*JAMA* 2003;289:2560).
- **Tăng huyết áp cấp cứu** bao gồm **tăng huyết áp nhanh**, được định nghĩa là khi SBP >210 mm Hg và DBP >130 mm Hg có biểu hiện đau đầu, mờ mắt, hoặc có triệu chứng thần kinh khu trú và tăng huyết áp ác tính (có phù gai thị). Tăng huyết áp cấp cứu cần phải giảm BP ngay lập tức từ 20% đến 25% trị số huyết áp để ngăn chặn hoặc giảm thiểu tổn thương cơ quan đích (v.d., bệnh não tăng huyết áp, xuất huyết não, đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim [myocardial infarction-MI], cấp, suy thất trái cấp tính với phù phổi, phình giãn mạch chủ, suy thận tiến triển hoặc co giật).

- **Tăng huyết áp tâm thu đơn độc** được định nghĩa là khi SBP >140 mm Hg và DBP bình thường, thường xảy ra ở người cao tuổi (sau tuổi 50 và tăng dần theo tuổi). Điều trị nên được bắt đầu với loại thuốc bổ sung khi cần thiết để làm giảm SBP tới 140 mm Hg. Đánh giá thường xuyên khả năng dung nạp của bệnh nhân với các thuốc điều trị tăng huyết áp.

Dịch tễ học

- Gánh nặng bệnh tật của tăng huyết áp rất nghiêm trọng, ảnh hưởng đến khoảng 68 triệu người Mỹ trưởng thành (*MMWR tháng 2 năm 2011, 60*). Thực tế đối với những người trong độ tuổi từ 55 đến 65 chưa bị tăng huyết áp có nguy cơ mắc tăng huyết áp là 90% (*JAMA 2002;287:1003*).
- Dữ liệu từ nghiên cứu Framingham cho thấy bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ mắc biến cố mạch máu não tăng cao hơn gấp bốn lần, suy tim sung huyết (congestive heart failure—CHF) tăng cao hơn gấp sáu lần khi so sánh với nhóm chứng có huyết áp bình thường.
- Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến bệnh, bao gồm bệnh xơ vữa động mạch, đột quy, suy tim (heart failure—HF) và suy thận, tăng lên cùng với mức độ của SBP và DBP.
- Trong ba thập kỷ qua, việc điều trị tích cực tăng huyết áp đã làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do đột quy và bệnh mạch vành (coronary heart disease—CHD). Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh thận giai đoạn cuối (endstage renal disease—ESRD) và tỷ lệ nhập viện vì suy tim tiếp tục tăng. Tỷ lệ kiểm soát BP đã được cải thiện nhưng vẫn còn thấp, chỉ 50,1% bệnh nhân điều trị đạt được BP dưới mức mục tiêu (*JAMA 2010; 303:2043*).

Nguyên nhân

Trên 90% tăng huyết áp nguyên phát hoặc tăng huyết áp vô căn; phần còn lại là tăng huyết áp thứ phát do các bệnh nhu mô thận, bệnh lý mạch máu, u tế bào ưa chrom, hội chứng Cushing, cường aldosteron nguyên phát, hẹp động mạch chủ, hội chứng ngừng thở khi ngủ và tỷ lệ rất ít rối loạn di truyền lặn hoặc di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, chi phổi trực tuyếん thượng thận-thận gây giữ muối.

Yếu tố nguy cơ

Nguy cơ mắc tăng huyết áp tăng theo tuổi. Các yếu tố khác góp phần gây tăng huyết áp bao gồm: thừa cân/béo phì, tăng lượng natri trong khẩu phần ăn, giảm hoạt động thể lực, tăng lượng tiêu thụ rượu và chế độ ăn uống ít trái cây, rau quả và kali.

Phòng bệnh

Phòng bệnh tăng huyết áp nên tập trung vào thay đổi các yếu tố nguy cơ. Chiến lược

phòng bệnh cần phải giải quyết các rào cản về văn hóa, xã hội liên quan đến cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe và thay đổi lối sống hành vi.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Tăng huyết áp thường được phát hiện tình cờ khi đi khám kiểm tra sức khỏe định kỳ, những trường hợp này không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.
- Phát hiện và đánh giá tăng huyết áp tốt nhất đòi hỏi phải chính xác bằng đo huyết áp không xâm lấn khi bệnh nhân ngồi với tay ở trạng thái nghỉ đặt ngang mức với tim. Sử dụng băng cuộn đo huyết áp thích hợp (bơm hơi bao quanh ít nhất 80% của cánh tay) vì nếu băng cuộn quá nhỏ có thể gây sai lệch kết quả (cao hơn giá trị thật).
- Hai lần đo có thể thực hiện cách nhau 2 phút. SBP là khi có sự xuất hiện của tiếng Korotkoff (pha I) và DBP với sự biến mất của âm thanh (pha V).
- Một số bệnh nhân, tiếng Korotkoff không biến mất đến 0 mm Hg. Trong trường hợp này, tiếng khởi đầu tiêu âm (muffling) của tiếng Korotkoff (pha IV) được tính là DBP. Cần phải cẩn thận để tránh đọc nhầm BP thấp hơn so với số thực do “lỗ thủng BP”, do tiếng Korotkoff mất đi rồi xuất hiện trở lại ở bệnh nhân tăng huyết áp và có thể chênh lệch đến 25 mm Hg giữa BP thật và SBP đo được. Tăng huyết áp cần được đo ở cả hai cánh tay, và ghi nhận BP bên cao hơn.

Bệnh sử

- Hỏi bệnh kĩ để tìm nguyên nhân của tăng huyết áp và chú ý tiền sử dùng các thuốc có thể ảnh hưởng đến huyết áp (v.d., thuốc nhỏ mũi chống viêm, thuốc tránh thai, thuốc ức chế sự thèm ăn, cyclosporine, thuốc chống viêm không steroid, hormon tuyến giáp ngoại sinh, uống rượu trong thời gian gần đây, cà phê, steroid đồng hóa, ma hoàng [ephedra], và các chất kích thích bất hợp pháp như cocaine).
- Chẩn đoán tăng huyết áp thứ phát cần được xem xét trong các trường hợp sau đây:
 - Tuổi khởi phát dưới 30 hoặc trên 60
 - Tăng huyết áp rất khó kiểm soát sau khi điều trị ban đầu
 - Tăng huyết áp ổn định trở nên khó kiểm soát
 - Xảy ra cơn tăng huyết áp trên lâm sàng
 - Xuất hiện dấu hiệu hoặc triệu chứng của nguyên nhân thứ phát như hạ kali máu hoặc nhiễm kiềm chuyển hóa không phải do thuốc lợi tiểu
- Ở những bệnh nhân trẻ tuổi có tăng huyết áp, khai thác tiền sử gia đình cần thận có thể cung cấp các đầu mối tăng huyết áp theo di truyền Mendel đơn giản.

Khám thực thể

Khám lâm sàng bao gồm phát hiện tổn thương cơ quan đích hoặc nguyên nhân thứ

phát của tăng huyết áp bằng cách phát hiện tiếng thổi động mạch cảnh, tiếng S₃ hay S₄, tiếng thổi ở tim, thiếu hụt thần kinh, áp lực tĩnh mạch cảnh cao, rales, bệnh võng mạc, nhịp không đều, thận to hay nhỏ, dấu hiệu của hội chứng Cushing, và tiếng thổi ở bụng. Thừa cân/béo phì cần được đánh giá bằng cách đo chiều cao và trọng lượng và/hoặc chu vi vòng eo.

Chẩn đoán phân biệt

- Tăng huyết áp có thể là triệu chứng của một số hội chứng nghiêm trọng do hậu quả của các loại thuốc, bao gồm cả rượu, cocaine và thuốc giảm đau opioid. Tăng huyết áp hồi ứng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân đột ngột ngừng điều trị hạ huyết áp, đặc biệt là thuốc kháng β -adrenergic và thuốc chủ vận α_2 trung ương (xem biến chứng).
- Cocaine và thuốc cưỡng giao cảm khác (v.d., các chất kích thích, phencyclidine hydrochloride) có thể gây tăng huyết áp do ngộ độc cấp tính và khi ngừng thuốc đột ngột sau khi sử dụng kéo dài. Tăng huyết áp thường phức tạp hơn bởi tổn thương các cơ quan đích khác, chẳng hạn như bệnh tim thiếu máu cục bộ, đột quy và động kinh. Các thuốc giãn mạch (phentolamine) có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp cấp tính, và sodium nitroprusside hoặc nitroglycerin có thể được sử dụng thay thế (Bảng 3–2). Nên tránh dùng thuốc chẹn β giao cảm vì nguy cơ không đối kháng hoạt động của α -adrenergic, có thể làm nặng thêm tăng huyết áp.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Các xét nghiệm cần thiết để giúp xác định tổn thương cơ quan đích, nguy cơ tim mạch và là cơ sở để theo dõi tác dụng phụ của các biện pháp điều trị:

- Xét nghiệm nước tiểu
- Hematocrit
- Đường máu
- Kali máu
- Creatinine máu
- Canxi máu
- Acid uric máu
- Nồng độ lipid lúc đói
- Điện tâm đồ (Electrocardiogram–ECG)
- Chụp X-quang lồng ngực
- Siêu âm tim có thể có giá trị đối với một số bệnh nhân để đánh giá chức năng tim hoặc phát hiện phì đại tâm thất trái (left ventricular hypertrophy–LVH).

Bảng 3-2

Phân loại thuốc hạ huyết áp hay dùng theo cơ chế tác dụng

Nhóm thuốc	Thuộc tính	Liều khởi đầu	Liều thông thường (mg)
Chẹn β giao cảm			
Atenolol ^{a,b}	Chọn lọc	50 mg uống hàng ngày	25–100
Betaxolol	Chọn lọc	10 mg uống hàng ngày	5–40
Bisoprolol ^a	Chọn lọc	5 mg uống hàng ngày	2,5–20
Metoprolol	Chọn lọc	50 mg, uống 2 lần/ngày	50–450
Metoprolol XL	Chọn lọc	50–100 mg uống hàng ngày	50–400
Nebivolol	Chọn lọc với các thuốc tính giãn tĩnh mạch	5 mg uống hàng ngày	5–40
Nadolol ^a	Không chọn lọc	40 mg uống hàng ngày	20–240
Propanolol ^b	Không chọn lọc	40 mg uống hàng ngày	40–240
Propanolol LA	Không chọn lọc	80 mg uống hàng ngày	60–240
Timolol ^b	Không chọn lọc	10 mg, uống 2 lần/ngày	20–40
Carteolol ^a	ISA	2,5 mg uống hàng ngày	2,5–10
Penbutolol	ISA	20 mg uống hàng ngày	20–80
Pindolol	ISA	5 mg uống hàng ngày	10–60
Labetalol	Kháng α và β	100 mg, 2 lần/ngày	200–1,200
Carvedilol	Kháng α và β	6,25 mg, 2 lần/ngày	12,5–50
Acebutolol ^a	ISA, chọn lọc	200 mg, 2 lần/ngày, 400 mg uống hàng ngày	200–1,200
Chẹn kênh canxi			
Amlodipine	DHP	5 mg uống hàng ngày	2,5–10
Diltiazem		30 mg, 4 lần/ngày	90–360
Diltiazem SR		60–120 mg, 2 lần/ngày	120–360
Diltiazem CD		180 mg uống, 2 lần/ngày	180–360

(còn tiếp)

Bảng 3-2

Phân loại thuốc hạ áp thường dùng theo cơ chế tác dụng (*Tiếp theo*)

Nhóm thuốc	Thuộc tính	Liều khởi đầu	Liều thông thường (mg)
Diltiazem XR		80 mg uống hàng ngày	180–480
Isradipine	DHP	2,5 mg uống, 2 lần/ngày	2,5–10
Nicardipine ^b	DHP	20 mg uống, 3 lần/ngày	60–120
Nicardipin SR	DHP	30 mg uống, 2 lần/ngày	60–120
Niedipine	DHP	10 mg uống, 3 lần/ngày	30–120
Nifedipine XL (hoặc CC)	DHP	30 mg uống hàng ngày	30–90
Nisoldipine	DHP	20 mg uống hàng ngày	20–40
Verapamil ^b		80 mg uống, 3 lần/ngày	80–480
Verapamil COER		80 mg uống hàng ngày	180–480
Verapamil SR		120–140 mg uống hàng ngày	120–480
Thuốc ức chế men chuyển Angiotensin			
Benazepril ^a		10 mg uống, 2 lần/ngày	10–40
Captopril ^a		25 mg uống 2–3 lần/ngày	50–450
Enalapril ^a		5 mg uống hàng ngày	2,5–40
Fosinopril		10 mg uống hàng ngày	10–40
Lisinopril ^a		10 mg uống hàng ngày	5–40
Moexipril		7,5 mg uống hàng ngày	7,5–30
Quinapril ^a		10 mg uống hàng ngày	5–80
Ramipril ^a		2,5 mg uống hàng ngày	1,25–0
Trandolapril		1–2 mg uống hàng ngày	1–4
Thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II			
Azilsartan		40 mg uống hàng ngày	40–80
Candesartan		8 mg uống hàng ngày	8–32
Eprosartan		600 mg uống hàng ngày	600–800

(còn tiếp)

Bảng 3-2

Phân loại thuốc hạ áp thường dùng theo cơ chế tác dụng (*Tiếp theo*)

Nhóm thuốc	Thuộc tính	Liều khởi đầu	Liều thông thường (mg)
Irbesartan		150 mg uống hàng ngày	150–300
Olmesartan		20 mg uống hàng ngày	20–40
Losartan		50 mg uống hàng ngày	25–100
Telmisartan		40 mg uống hàng ngày	20–80
Valsartan		80 mg uống hàng ngày	80–320
Thuốc lợi tiểu			
Bendroflumethiazide	Lợi tiểu Thiazide	5 mg uống hàng ngày	2,5–15
Benzthiazide	Lợi tiểu Thiazide	25 mg uống hàng ngày	50–100
Chlorothiazide	Lợi tiểu Thiazide	500 mg uống hàng ngày (hoặc tiêm tĩnh mạch)	125–1000
Chlorthalidone	Lợi tiểu Thiazide	25 mg uống hàng ngày	12,5–50
Hydrochlorothiazide	Lợi tiểu Thiazide	12,5 mg uống hàng ngày	12,5–50
Hydroflumethiazide	Lợi tiểu Thiazide	50 mg uống hàng ngày	50–100
Indapamide	Lợi tiểu Thiazide	1,25 mg uống hàng ngày	2,5–5,0
Methyclothiazide	Lợi tiểu Thiazide	2,5 mg uống hàng ngày	2,5–5,0
Metolazone	Lợi tiểu Thiazide	2,5 mg uống hàng ngày	1,25–5
Polythiazide	Lợi tiểu Thiazide	2,0 mg uống hàng ngày	1–4
Quinethazone	Lợi tiểu Thiazide	50 mg uống hàng ngày	25–100
Trichlormethiazide	Lợi tiểu Thiazide	2,0 mg uống hàng ngày	1–4
Bumetanide	Lợi tiểu quai	0,5 mg uống hàng ngày (hoặc tiêm tĩnh mạch)	0,5–5
Ethacrynic acid	Lợi tiểu quai	50 mg uống hàng ngày (hoặc tiêm tĩnh mạch)	25–100

(còn tiếp)

Bảng 3-2

Phân loại thuốc hạ áp thường dùng theo cơ chế tác dụng (*Tiếp theo*)

Nhóm thuốc	Thuộc tính	Liều khởi đầu	Liều thông thường (mg)
Furosemide	Lợi tiểu quai	20 mg uống hàng ngày (hoặc tiêm tĩnh mạch)	20–320
Torcemicide	Lợi tiểu quai	5 mg uống hàng ngày (hoặc tiêm tĩnh mạch)	5–10
Amiloride	Lợi tiểu giữ kali	5 mg uống hàng ngày	5–10
Triamterene	Lợi tiểu giữ kali	50 mg uống 2 lần/ngày	50–200
Eplerenone	Kháng aldosterone	25 mg uống hàng ngày	25–100
Spironolactone	Kháng aldosterone	25 mg uống hàng ngày	25–100
Doxazosin		1 mg uống hàng ngày	1–16
Prazosin		1 mg uống 2–3 lần/ngày	1–20
Terazosin		1 mg uống tối	1–20
Thuốc kích thích thụ thể giao cảm trung ương			
Clonidine ^b		0,1 mg uống, 2 lần/ngày	0,1–1,2
Clonidine patch		TTs 1/tuần (tương đương với 0,1 mg/ngày)	0,1–0,3
Guanfacine		1 mg uống hàng ngày	1–3
Guanabenz		4 mg uống, 2 lần/ngày	4–64
Methyldopa ^b		250 mg uống 2–3 lần/ngày	250–2000
Thuốc giãn mạch trực tiếp			
Hydralazine		10 mg uống 4 lần/ngày	50–300
Minoxidil		0,5 mg uống hàng ngày	2,5–100
Thuốc khác			
Reserpine ^b		0,5 mg uống hàng ngày	0,01–0,25

^a Điều chỉnh ở bệnh nhân suy thận.

^b Có ở dạng genegic.

DHP, dihydropyridin; ISA, hoạt tính thần kinh giao cảm nội tại; IV (intravenous), tiêm tĩnh mạch; TTS (transdermal therapeutic system), hệ thống điều trị thẩm thấu qua da.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **Điều trị khởi đầu.** Dữ liệu từ các thử nghiệm ALLHAT đã cho thấy việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch và mạch máu não (*JAMA* 2002;288:2981); do đó, nhóm thuốc thuốc lợi tiểu thiazide được ưu tiên lựa chọn điều trị đầu tay, trừ khi có chống chỉ định hoặc tùy từng bệnh nhân (bệnh kèm theo, tuổi, chủng tộc). Thuốc chẹn kênh canxi và ức chế men chuyển angiotensin (angiotensin-converting enzyme [ACE]) ít gây tác dụng không mong muốn, được chứng minh làm giảm huyết áp tương tự như thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn β giao cảm. Nghiên cứu ALLHAT cũng chứng minh thuốc chẹn kênh canxi và ức chế men chuyển angiotensin làm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong tương tự như thuốc lợi tiểu, trở thành thuốc được lựa chọn hàng đầu điều trị trong điều trị tăng huyết áp. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp độ 2, điều trị có thể bắt đầu với kết hợp hai loại thuốc: thuốc lợi tiểu thiazid kết hợp với một nhóm thuốc (chẹn kênh canxi, ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin hay chẹn β giao cảm). Lựa chọn thuốc ban đầu dựa vào các yếu tố như tuổi, chủng tộc, cơn đau thắt ngực, suy tim, suy thận, dày thất trái, béo phì, tăng lipid máu, bệnh gút và tiền sử co thắt phế quản. Cũng cần cân nhắc thêm về chi phí điều trị và tương tác thuốc. Đáp ứng kiểm soát BP thường theo nhóm thuốc, do đó nếu một loại thuốc trong nhóm không kiểm soát được BP thì các thuốc khác cùng nhóm cũng ít có tác dụng. Tuy nhiên, đôi khi thay đổi thuốc trong cùng một nhóm cũng giúp giảm tác dụng không mong muốn của thuốc. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả để kiểm soát huyết áp, điều chỉnh mỗi 1–2 tháng khi cần thiết.
- **Điều trị bổ sung.** Khi cần phối hợp thêm thuốc huyết áp cần chọn loại thuốc trong nhóm thuốc hàng đầu. Thuốc lợi tiểu nên được bổ sung đầu tiên vì có thể giúp nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc thứ nhất.
- **Điều chỉnh phác đồ điều trị.** Xem xét điều chỉnh thay đổi phác đồ điều trị nếu điều trị hiện tại không có hiệu quả, bác sĩ cần tìm hiểu thêm nguyên nhân khiến phác đồ điều trị không hiệu quả. Bệnh nhân tuân thủ kém, sử dụng các thuốc đối kháng (v.d., thuốc cường giao cảm, thuốc chống trầm cảm, steroids, thuốc chống viêm không steroid [nonsteroidal anti-inflammatory drugs–NSAID], cyclosporin, cà phê, kích thích tố tuyến giáp, cocaine, erythropoietin), ăn mặn, uống rượu cần được xem xét trước khi quyết định điều chỉnh phác đồ điều trị. Khi phác đồ điều trị trước đây kém hiệu quả sau khi loại trừ các yếu tố gây nhiễu, bác sĩ cần phải làm thêm thăm dò để chẩn đoán nguyên nhân của tăng huyết áp (tăng huyết áp có nguyên nhân).
- **Thuốc lợi tiểu** (xem Bảng 3–2) có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp, và các dữ liệu tích lũy đã được chứng minh sự an toàn và lợi ích của chúng trong việc giảm tỷ lệ đột quỵ và tai biến tim mạch.

- **Thuốc lợi tiểu hiện có được phân loại** theo cơ chế tác dụng trên thận. Thuốc lợi tiểu thiazide và nhóm thiazide (v.d., hydrochlorothiazide, chlorthalidone) ức chế tái hấp thu natri chủ yếu ở ống lượn xa bằng cách ức chế đồng vận chuyển Na/Cl nhạy cảm thiazide. Thuốc lợi tiểu quai (v.d., furosemide, bumetanide, acid ethacrynic, và torsemide) ức chế tái hấp thu Na ở nhánh lên quai Henle thông qua sự ức chế đồng vận chuyển Na/K/2Cl và là thuốc hiệu quả nhất ở những bệnh nhân suy thận (ước tính mức lọc cầu thận [estimated glomerular filtration rate–eGFR], 35 mL/phút/1,73 m²). Spironolactone và eplerenone, lợi tiểu giữ kali, tác động thông qua ức chế cạnh tranh hoạt động của aldosterone trên thận. Triamterene và amiloride là thuốc lợi tiểu giữ kali thông qua ức chế kênh Na⁺ ở biểu mô ống lượn xa để ức chế tái hấp thu Na⁺ và bài tiết ion kali. Tác dụng hạ áp của nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali yếu khi dùng đơn trị liệu; do đó thường được kết hợp với nhóm thiazide để tăng hiệu quả kiểm soát huyết áp. Thuốc lợi tiểu kháng aldosterone có thể có lợi ích giúp cải thiện chức năng tim ở bệnh nhân suy tim; tác dụng này có thể độc lập với cơ chế tác động trên thận.
- **Tác dụng phụ** của thuốc lợi tiểu khác nhau tùy theo từng nhóm thuốc. Thuốc lợi tiểu thiazide có thể gây mệt mỏi, chuột rút, liệt dương. Tác dụng phụ trên chuyển hóa bao gồm hạ kali máu, hạ magie máu, tăng lipid máu (tăng lipoprotein tỷ trọng thấp [low-density lipoproteins–LDLs] và triglycerid), tăng calci máu, tăng đường máu, tăng urê máu, hạ natri máu, và hiếm khi gặp chứng nito huyết. Thiazid gây ra viêm tụy cũng đã được ghi nhận. Tác dụng phụ trên chuyển hóa có thể được hạn chế khi thiazide được sử dụng với liều lượng thấp (v.d., hydrochlorothiazide, 12,5–25,0 mg/ngày). Thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra rối loạn điện giải như hạ magie máu, giảm calci máu, và hạ kali máu và có thể gây độc cho tai không hồi phục (thường liên quan đến liều và hay gặp hơn khi tiêm). Spironolactone và eplerenone có thể làm tăng kali máu; Tuy nhiên, vú to ở nam giới và đau vú ở phụ nữ không gặp với eplerenone. Triamterene (thường kết hợp với hydrochlorothiazide) có thể gây tổn thương ống thận và sỏi thận. Không như thiazide, lợi tiểu giữ kali và lợi tiểu quai không gây ra tác dụng phụ trên lipid.
- **Thuốc chẹn β giao cảm** (xem Bảng 3–2) là thuốc hạ huyết áp hiệu quả và đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ đột quy, nhồi máu cơ tim và suy tim.
- **Cơ chế tác dụng** của thuốc chẹn β giao cảm là ức chế cạnh tranh các tác động của catecholamine tại thụ thể β-adrenergic, làm giảm nhịp tim và cung lượng tim. Các thuốc này cũng giảm renin huyết tương và gây ra sự thay đổi của bộ phận nhận cảm áp lực với ngưỡng BP thấp hơn. Thuốc chẹn β giao cảm làm giải phóng prostaglandin gây giãn mạch, giảm thể tích tuần hoàn và cũng có thể tác động lên hệ thần kinh trung ương (central nervous system–CNS) giải phóng chất trung gian tác dụng hạ huyết áp.

- **Thuốc chẹn β giao cảm có thể được chia thành nhóm** tác dụng chọn lọc trên tim (chủ yếu chẹn β_1) và nhóm tác dụng không chọn lọc (chẹn cả β_1 và β_2). Ở liều thấp, các thuốc chẹn β chọn lọc trên tim cần thận trọng với bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đái tháo đường hoặc bệnh mạch máu ngoại biên. Với liều cao, các thuốc này mất sự chọn lọc β_1 và có thể gây ra tác dụng không mong muốn ở nhóm những bệnh nhân nêu trên. Thuốc chẹn β giao cảm có thể được phân loại dựa vào có hoặc không có sự chủ vận một phần hoặc hoạt động giao cảm nội tại (intrinsic sympathomimetic activity–ISA). Thuốc chẹn β giao cảm có tác dụng kích thích giao cảm nội tại ít gây nhịp tim chậm hơn so với những thuốc không có đặc tính này. Ngoài ra, nhóm thuốc chẹn cả α và β giao cảm (labetalol và carvedilol). Nebivolol là thuốc chẹn β giao cảm chọn lọc cao gây giãn mạch, cơ chế hiện chưa rõ.
- **Tác dụng phụ** bao gồm block nhĩ thất (atrioventricular–AV) cấp độ cao, suy tim, hội chứng Raynaud và liệt dương. Thuốc chẹn β giao cảm tan trong mỡ như propranolol, gây các tác dụng phụ trên thần kinh trung ương bao gồm mất ngủ và trầm cảm với tỷ lệ cao hơn. Propranolol cũng có thể gây xung huyết mũi. Chẹn β giao cảm có thể gây rối loạn lipid máu; tăng triglyceride và giảm lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein–HDL) xảy ra chủ yếu với thuốc chẹn β không chọn lọc nhưng thường không xảy ra khi dùng thuốc chẹn β có tác dụng kích thích giao cảm nội tại. Pindolol là thuốc chẹn β chọn lọc có hoạt tính giao cảm nội tại, có thể làm tăng HDL và triglycerides. Tác dụng phụ của labetalol bao gồm tổn thương tế bào gan, hạ huyết áp tư thế, xét nghiệm kháng thể kháng nhân dương tính (antinuclear antibody–ANA), hội chứng giống lupus, run, hạ huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp khi dùng thuốc gây mê. Carvedilol có tác dụng phụ tương tự như các chẹn β khác. Cả labetalol và carvedilol có tác động không đáng kể đến chất béo. Hiếm khi gặp nhịp tim nhanh phản xạ do tác dụng giãn mạch ban đầu của labetalol và carvedilol. Bởi vì mật độ các receptor beta tăng lên cùng với sự đổi kháng mạn tính, đột ngột dừng các thuốc này có thể gây cơn đau thắt ngực, tăng huyết áp, và các tác dụng khác có liên quan đến sự tăng trương lực giao cảm.
- **Thuốc chẹn chọn lọc α giao cảm** như prazosin, terazosin và doxazosin đã thay thế thuốc chẹn alpha giao cảm không chọn lọc như phenoxybenzamine (xem Bảng 3-2) trong điều trị vô căn tăng huyết áp. Dựa trên những thử nghiệm ALLHAT, các loại thuốc này dường như ít hiệu quả hơn so với thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh canxi, ức chế men chuyển trong việc giảm biến cố tim mạch khi sử dụng đơn độc (JAMA 2002;283:1967; JAMA 2002;288:2981).
- **Tác dụng phụ** của thuốc nhóm này gây “hiệu ứng liều đầu tiên”, là hiện tượng BP giảm nhiều sau khi uống liều đầu tiên so với liều tiếp theo. Chẹn chọn lọc α_1 giao cảm có thể gây ngất, hạ huyết áp thể đứng, chóng mặt, đau đầu và buồn

ngủ. Trong hầu hết các trường hợp, tác dụng phụ là tự mất dần và không xuất hiện trở lại khi tiếp tục điều trị. Chẹn chọn lọc α_1 giao cảm có thể cải thiện lipid máu do làm giảm nồng độ cholesterol và triglyceride và làm tăng mức HDL. Ngoài ra, các thuốc này có thể cải thiện tác dụng tiêu cực lên lipid máu gây ra bởi các thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc chẹn β giao cảm. Doxazosin ít hiệu quả làm giảm SBP hơn so với thuốc lợi tiểu thiazide, thêm vào đó nó có thể có liên quan với nguy cơ cao của bệnh tim mạch, đặc biệt là suy tim và đột quy ở bệnh nhân tăng huyết áp và ít nhất một yếu tố nguy cơ bệnh động mạch vành (*JAMA* 2002;283:1967).

- **Thuốc kích thích thụ thể giao cảm trung ương** (xem Bảng 3–2) là thuốc hạ huyết áp mạnh. Ngoài các hình thức và liều lượng thuốc uống của nó, clonidine có dạng miếng dán đưa thuốc qua da dùng hàng tuần.
 - **Tác dụng phụ** bao gồm nhịp tim chậm, buồn ngủ, khô miệng, hạ huyết áp thê đứng, tiết nhiều sữa, và giảm khả năng tình dục. Clonidin đưa qua da gây phát ban gấp đến 20% bệnh nhân. Những thuốc này có thể thúc đẩy suy tim ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thất trái và dừng thuốc đột ngột có thể thúc đẩy hội chứng ngừng thuốc cấp tính (acute withdrawal syndrome—AWS), nhịp tim nhanh và vã mồ hôi (xem phần biến chứng). Methyldopa có thể gây phản ứng Coombs trực tiếp dương tính ở 25% bệnh nhân, nhưng ít gặp thiếu máu tan máu. Nếu thiếu máu tan máu thứ phát sau methyldopa, bắt buộc dừng thuốc. Thiếu máu tan máu nặng có thể phải điều trị bằng glucocorticoid. Methyldopa cũng gây phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính ở khoảng 10% bệnh nhân và có thể gây phản ứng viêm gan là không phân biệt được với viêm gan virút; đã có trường hợp tử vong do viêm gan. Guanabenz và guanfacine làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, và guanfacine cũng có thể làm giảm nồng độ triglyceride trong huyết thanh.
- **Reserpine, guanethidine, và guanadrel** (xem Bảng 3–2) trước đây được dùng làm thuốc hạ huyết áp. Hiện nay, các loại thuốc này không còn được xếp vào nhóm thuốc hạ huyết áp lựa chọn hàng đầu hoặc hàng thứ hai vì có nhiều tác dụng không mong muốn.
 - **Tác dụng phụ** của reserpine là trầm cảm nặng gấp ở khoảng 2% bệnh nhân. An thần và sung huyết mũi cũng thường xảy ra. Guanethidine có thể gây tụt huyết áp tư thế nghiêm trọng do làm giảm cung lượng tim, giảm sức cản ngoại vi, và ứ máu tĩnh mạch ở chi. Bệnh nhân đang điều trị guanethidine có hạ huyết áp tư thế cần chú ý ngồi dậy từ từ và đi tắt dài hỗ trợ. Guanethidine cũng có thể gây xuất tinh ngược dòng và tiêu chảy.
- **Thuốc chẹn kênh canxi** (xem Bảng 3–2) là nhóm thuốc có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp. Nói chung, chúng không có tác dụng phụ trên thần kinh trung ương và có thể được sử dụng để điều trị các bệnh như đau thắt ngực, có thể cùng tồn tại

với tăng huyết áp. **Do lo ngại rằng việc sử dụng các thuốc chẹn kênh calci tác dụng ngắn (dihydropyridin) có thể làm tăng các biến cố thiếu máu cục bộ cơ tim, thuốc nhóm này không được chỉ định kiểm soát tăng huyết áp (JAMA 1995;274:620);** các thuốc tác dụng kéo dài được xem là an toàn trong việc kiểm soát tăng huyết áp (*Am J Cardiol* 1996;77: 81).

- **Phân loại thuốc chẹn kênh canxi** gồm diphenylalkylamines (v.d., verapamil), benzothiazepines (v.d., diltiazem), và dihydropyridin (v.d., nifedipine). Các dihydropyridin bao gồm nhiều loại thuốc mới thế hệ thứ hai (v.d., amlodipin, felodipin, isradipine, và nicardipin), đó là các thuốc giãn mạch chọn lọc hơn và có thời gian bán rã dài hơn nifedipine. Verapamil và diltiazem làm giảm co bóp tim và chậm nhịp tim. Nifedipine cũng có tác dụng giảm co bóp, nhưng trong lâm sàng, tác dụng này ít rõ rệt hơn so với verapamil hoặc diltiazem do giãn mạch ngoại vi và nhịp tim nhanh phản xạ. Dihydropyridin thế hệ thứ hai được ghi nhận ít gây giảm co bóp cơ tim. Tất cả các thuốc chẹn kênh canxi được chuyển hóa ở gan; do đó ở những bệnh nhân bị xơ gan, thời gian dùng thuốc phải được điều chỉnh cho phù hợp. Một số loại thuốc ức chế sự chuyển hóa của thuốc thải trừ qua gan khác (v.d., cyclosporin). Verapamil và diltiazem nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có bất thường dẫn truyền tim vì chúng có thể làm trầm trọng thêm suy tim ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thất trái.
- **Tác dụng phụ** của verapamil bao gồm táo bón, buồn nôn, nhức đầu, hạ huyết áp thể đứng. Diltiazem có thể gây buồn nôn, đau đầu và phát ban. Dihydropyridin có thể gây phù chi dưới, đỏ bừng, nhức đầu, và phát ban. Thuốc chẹn kênh canxi không có tác dụng đáng kể trên sự dung nạp glucose, chất điện giải, hoặc lipid. Nhìn chung, các thuốc chẹn kênh canxi không nên được bắt đầu ở những bệnh nhân ngay sau nhồi máu cơ tim vì tỷ lệ tử vong tăng lên ở tất cả các trường hợp kể cả các bệnh nhân ổn định nhất mà không có bằng chứng của suy tim.
- **Chất ức chế hệ thống renin-angiotensin** (xem Bảng 3-2) là thuốc hạ huyết áp hiệu quả đối với hàng loạt bệnh nhân.
 - **Thuốc ức chế men chuyển** có nhiều lợi ích với bệnh nhân tăng huyết áp có kèm suy tim hoặc bệnh thận. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng thuốc ức chế men chuyển (ramipril) có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim, và đột quỵ ở những bệnh nhân không suy tim hoặc phân suất tổng máu thấp (*N Engl J Med* 2000;342:145). Ngoài ra, thuốc nhóm ACE có thể làm cải thiện tình trạng hạ kali máu, tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, tăng acid uric máu gây ra bởi thuốc lợi tiểu và đặc biệt hiệu quả trong trường hợp tăng huyết áp liên quan với tình trạng renin cao (v.d., đợt cấp xơ cứng bì).
 - **Tác dụng phụ** của thuốc ACE ít gặp. Thuốc có thể gây ho khan (gặp khoảng 20% bệnh nhân), phù angioneurotic, và hạ huyết áp, nhưng không làm tăng nồng

độ của lipid, đường, hoặc acid uric. Các thuốc ACE có chứa nhóm sulfhydryl (v.d., captopril) có thể gây rối loạn vị giác, giảm bạch cầu, protein niệu. Do các thuốc ACE gây giãn ưu tiên tiểu động mạch đi cầu thận, thuốc có thể gây xấu đi chức năng thận ở những bệnh nhân giảm tưới máu thận hoặc đã suy thận nặng từ trước.

ACE có thể gây tăng kali máu và cần thận trọng ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm, đang dùng thuốc bổ sung kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali.

- **Thuốc chẹn thụ thể angiotensin I (angiotensin receptor blocker–ARBs)** là thuốc hạ huyết áp có hiệu quả trong quản thể bệnh nhân khác nhau (*N Engl J Med* 1996;334:1649). Một số thuốc ARB hiện được chấp thuận để điều trị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình (xem bảng 3–2). Ngoài ra, ARB có thể lựa chọn thay thế với bệnh nhân suy tim không dung nạp được ACE (*N Engl J Med* 2001; 345:1667). **Tác dụng phụ** của thuốc ARBs hiếm khi xảy ra nhưng bao gồm phù mạch, dị ứng và phát ban.
- **Thuốc ức chế trực tiếp renin** (Direct renin inhibitor–DRI) chỉ có một loại thuốc (aliskiren) được dùng điều trị tăng huyết áp. Nó có thể được sử dụng kết hợp với thuốc hạ áp khác; tuy nhiên, chúng chỉ định kết hợp thuốc này với ACE hoặc ARB ở bệnh nhân đái tháo đường. (*FDA Drug Safety Communication, April 2012*).
- **Thuốc giãn mạch trực tiếp** là các thuốc hạ huyết áp mạnh (xem Bảng 3–2) dùng trong tăng huyết áp kháng trị hoặc các trường hợp cụ thể như dùng hydralazine trong tăng huyết áp thai kỳ. Hydralazine kết hợp với nitrat là hữu ích trong việc điều trị tăng huyết áp và suy tim (xem Chương 5, Suy tim và bệnh lý cơ tim). **Tác dụng phụ** khi dùng hydralazine gồm đau đầu, buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp tư thế. Có thể xuất hiện kháng thể kháng nhân dù bệnh nhân không có triệu chứng gì, và hội chứng dạng lupus hệ thống do hydralazine có thể xuất hiện ở khoảng 10% bệnh nhân. Những người có nhiều nguy cơ mắc hội chứng này gồm: bệnh nhân điều trị liều cao (v.d., >400 mg/ngày), suy tim, suy thận và bệnh nhân thuộc phenotype acetyl hóa ở gan chậm. Phải ngừng thuốc ngay khi thấy hội chứng lupus trên lâm sàng và phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính. Hội chứng này thường hết khi ngừng thuốc, không để lại hậu quả lâu dài. **Tác dụng phụ** của minoxidil bao gồm tăng cân, chứng rậm râu, lông, bất thường điện tâm đồ, và tràn dịch màng ngoài tim cũng có thể xuất hiện.
- **Thuốc hạ áp đường tĩnh mạch** được chỉ định để hạ ngay huyết áp trong các trường hợp tăng huyết áp cấp cứu. Chỉ định liều lượng hợp lý nhóm thuốc này (Bảng 3–3) cũng có thể thích hợp ở những bệnh nhân tăng huyết áp có biến chứng suy tim hoặc nhồi máu cơ tim cấp. Thuốc cũng được chỉ định cho các trường hợp tăng huyết áp chuẩn bị phẫu thuật hoặc phải mổ cấp cứu. Cần thiết phải xác định đường biểu diễn dien biến của huyết áp trước khi bắt đầu điều trị. Trong

tăng huyết áp cấp cứu, bệnh nhân cần được theo dõi liên tục tại đơn vị chăm sóc tích cực (intensive care unit—ICU), nếu có điều kiện nên theo dõi liên tục huyết áp bằng đo áp lực trong động mạch. Mặc dù thuốc hạ huyết áp đường tiêm là lựa chọn hàng đầu trong tăng huyết áp cấp cứu, thuốc uống cũng có hiệu quả; lựa chọn loại thuốc và đường dùng phải tùy từng trường hợp cụ thể. Nếu dùng thuốc tiêm thì ngay sau khi cấp cứu cần phải cho thuốc uống để thuận lợi cho việc dừng thuốc đường tiêm.

- **Sodium nitroprusside**, là thuốc giãn trực tiếp động mạch và tĩnh mạch, là thuốc được lựa chọn cho hầu hết các trường hợp tăng huyết áp cấp cứu (xem Bảng 3–3). Thuốc làm giảm huyết áp nhanh chóng và dễ định lượng, tác dụng hết nhanh sau khi ngừng thuốc. Bệnh nhân cần được theo dõi rất chặt chẽ để tránh phản ứng hạ huyết áp quá mức. Điều trị kéo dài hơn 48 đến 72 giờ với liều cao hoặc suy thận có thể làm tích lũy thiocyanate là chất chuyển hóa độc hại. Thiocyanate có thể gây ra dị cảm, ù tai, mờ mắt, mê sảng, hoặc động kinh. Nồng độ thiocyanate nên được giữ ở mức dưới 10 mg/dL. Bệnh nhân dùng liều cao (0,2–3 mg/kg/phút) hoặc suy thận, nồng độ thiocyanate trong huyết thanh phải giảm sau 48–72 giờ điều trị. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc dùng liều thấp hơn, nồng độ này có thể giảm sau 5 đến 7 ngày. Rối loạn chức năng gan có thể gây ra do sự tích tụ của cyanide, chất gây ra toan chuyển hóa, khó thở, nôn, chóng mặt, thất điệu, và ngất. Nên xem xét lọc máu khi có ngộ độc thiocyanate. Nitrit và thiosulfat có thể được tiêm tĩnh mạch để điều trị ngộ độc cyanide.
- **Nitroglycerin** truyền tĩnh mạch liên tục (xem Bảng 3–3) có thể thích hợp trong các trường hợp sodium nitroprusside có chống chỉ định tương đối, như ở bệnh nhân bệnh động mạch vành nặng hoặc suy thận, suy gan tiến triển. Đây là thuốc được ưa thích ở bệnh nhân tăng huyết áp có thiểu năng mạch vành cấp hoặc sau phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành vì ảnh hưởng tốt của nó tới trao đổi khí ở phổi và dòng máu của tuần hoàn bàng hạch của động mạch vành. Ở bệnh nhân tăng huyết áp nặng, sodium nitroprusside vẫn là sự lựa chọn hàng đầu. Nitroglycerin làm giảm tiền gánh hơn hậu gánh và cần được sử dụng thận trọng hoặc tránh ở những bệnh nhân có nhồi máu cơ tim sau thành dưới có tổn thương thất phải và phụ thuộc vào tiền gánh để duy trì cung lượng tim.
- **Labetalol** có thể tiêm tĩnh mạch (xem Bảng 3–3) trong cơn tăng huyết áp, ngay cả ở giai đoạn sớm của nhồi máu cơ tim cấp, và cơn tăng huyết áp cấp cứu xảy ra trong thai kỳ. Khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng chẹn β giao cảm mạnh hơn chẹn α giao cảm. Tuy nhiên, tiêm tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp tư thế; do đó, bệnh nhân nên để nằm ngửa. Labetalol có thể đặc biệt có lợi trong trường hợp cường giao cảm (v.d., clonidine giảm, u tể bào ưa Crom, sau tạo hình động mạch vành). Do thời gian bán thải của labetalol là 5–8 giờ, tiêm bolus ngắn quãng có

Bảng 3-3

Thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch

Thuốc	Đường dùng	Khởi phát tác dụng	Thời gian duy trì	Liều lượng	Tác dụng không mong muốn
Fenoldopam	Truyền IV	< 5 phút	30 phút	0,1–0,3 mcg/kg/phút	Nhip tim nhanh, buồn nôn, nôn
Sodium nitroprusside	Truyền IV	Ngay lập tức	2–3 phút	0,5–10 mcg/kg/phút (liều đầu 0,25 mcg/kg/phút trong co giật và suy thận)	Hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, lo âu. Nguy cơ ngộ độc thiocyanate và xyanua tăng lên khi suy gan, suy thận; nên được theo dõi, tránh ánh sáng?
Diazoxide	Tiêm IV	15 phút	6–12 giờ	50–100 mg mỗi 5–10 phút, có thể tới 600 mg	Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn, giữ nước, tăng đường máu, có thể làm trầm trọng thêm thiếu máu cục bộ cơ tim, suy tim hoặc bóc tách động mạch chủ
Labetalol	Tiêm IV	5–10 phút	3–6 giờ	20–80 mg mỗi 5–10 phút, có thể tới 300 mg 0,5–2 mg/phút	Hạ huyết áp, block tim, suy tim, co thắt phế quản, buồn nôn, nôn, đau đầu, phản ứng tăng huyết áp nghịch thường, có thể không hiệu quả ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn α hoặc chẹn β
	Truyền IV				
Nitroglycerin	Truyền IV	1–2 phút	3–5 phút	0,5–2 mg/phút	Đau đầu, buồn nôn, nôn. Dung nạp tăng khi dùng kéo dài

Tăng huyết áp |

(còn tiếp)

Bảng 3-3		Các thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch			
Thuốc	Đường dùng	Khởi đầu tác dụng	Thời gian duy trì	Liều lượng	Tác dụng không mong muốn
Esmolol	Tiêm IV	1–5 phút	10 phút	500 mcg/kg/phút trong phút đầu tiên 50–300 mcg/kg/phút	Hạ huyết áp, block tim, suy tim, co thắt phế quản
	Truyền IV				
Phentolamine	Tiêm IV	1– 2 phút	3–10 phút	5–10 mg mỗi 5–15 phút	Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, đau đầu, đau thắt ngực, phản ứng tăng huyết áp nghịch thường
Hydralazine (điều trị sản giật)	Tiêm IV	10–20 phút	3–6 giờ	10–20 mg mỗi 20 phút (nếu sau tiêm 20 mg không có hiệu quả, có thể tiêm nhắc lại)	Hạ huyết áp, độc cho thai, nhịp tim nhanh, đau đầu, buồn nôn, nôn, viêm tắc tĩnh mạch. Thay đổi vị trí tiêm sau mỗi 12 giờ
Methyldopa (điều trị sản giật)	Tiêm IV	30–60 phút	10–16 giờ	250–500 mg	Hạ huyết áp
Nicardipin	Truyền IV	1–5 phút	3–6 giờ	5 mg/giờ, tăng 1–2,5 mg/giờ mỗi 15 phút, có thể tới 15 mg/giờ	Hạ huyết áp, đau đầu, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn
Enalaprilat	Tiêm IV	5–15 phút	1–6 giờ	0,6255 mg mỗi 6 giờ	Hạ huyết áp

IV, tiêm truyền tĩnh mạch.

thể thích hợp hơn truyền tĩnh mạch. Nên ngừng truyền tĩnh mạch trước khi bắt đầu cho uống labetalol. Khi DBP bắt đầu tăng, nên cho uống liều bắt đầu là 200 mg, và 6–12 giờ sau 200–400 mg, tùy theo đáp ứng của huyết áp.

- **Esmolol** là loại chẹn β có chọn lọc với tim, tác dụng ngắn, dùng theo đường tiêm (xem Bảng 3–3) dùng trong điều trị cơn tăng huyết áp cấp cứu ở những bệnh nhân không dung nạp chẹn β giao cảm. Esmolol cũng có tác dụng trong điều trị phình tách động mạch chủ. Chẹn β giao cảm có thể không có hiệu quả khi dùng đơn độc nên thường được phối hợp với các thuốc khác (v.d., kết hợp với sodium nitroprusside trong điều trị phình tách động mạch chủ).
- **Nicardipin** là thuốc chẹn kênh canxi IV (xem Bảng 3–3) có thể được sử dụng hạ huyết áp sau phẫu thuật. Tác dụng phụ bao gồm đau đầu, đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh phản xạ, và kích ứng tĩnh mạch. Nicardipin nên được đưa vào cơ thể qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm. Nếu là đường truyền ngoại vi, vị trí truyền nên được thay đổi mỗi 12 giờ. Sau 30 phút đầu tiên có thể đạt 50% tác dụng tối đa, nhưng hiệu quả cao nhất chỉ đạt được cho đến sau 48 giờ.
- **Enalaprilat** là dạng este hóa khử của enalapril (xem Bảng 3–3) do gan chuyển hoá sau khi uống. Enalaprilat (giống các thuốc ACE khác) có hiệu quả trong các trường hợp tăng huyết áp nặng và ác tính. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị khác nhau ở bệnh nhân và khó dự đoán. ACE có thể gây hạ huyết áp nhanh ở bệnh nhân tăng huyết áp có nồng độ renin cao như tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, dùng cùng với các thuốc giãn mạch, và đợt cấp xơ cứng bì; do đó, Enalaprilat nên được sử dụng thận trọng để tránh tụt huyết áp. Có thể chuyển sang đường uống khi đường tĩnh mạch không còn cần thiết.
- **Diazoxide, hydralazine** ngày nay ít được sử dụng để điều trị các cơn tăng huyết áp do ít hoặc không có lợi ích hơn các thuốc khác. Tuy nhiên, hydralazine lại là thuốc có hiệu quả với các cơn tăng huyết áp cấp cứu ở các bệnh nhân có thai vì tính an toàn của nó.
- **Fenoldopam** là thuốc chủ vận chọn lọc với thụ thể dopamine-1 ở ngoại vi, gây giãn mạch, tăng tưới máu thận, và tăng natri niệu. Fenoldopam có thời gian tác dụng ngắn; thời gian bán thải là 10 phút. Thuốc có ứng dụng quan trọng trong điều trị cho các bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ cao cần phẫu thuật và bệnh nhân sau phẫu thuật ghép tạng.
- **Thuốc hạ BP loại uống** có hiệu quả trong cơn tăng huyết áp khẩn cấp nhưng không có chỉ định phải giảm ngay BP.
 - **Clonidine** uống với liều khởi đầu 0,2 mg uống, sau đó 0,1 mg/giờ cho tới tổng liều 0,7 mg hoặc tới khi DBP giảm xuống ít nhất 20 mm Hg. Trong giờ đầu, đo BP 15 phút một lần, giờ thứ hai 30 phút một lần, sau đó 1 giờ một lần. Sau 6 giờ, cho thêm thuốc lợi tiểu và sau đó định lượng clonidine 8 giờ một lần. Tác dụng không mong muốn của thuốc gây buồn ngủ.

- **Nifedipine** ngâm dưới lưỡi bắt đầu tác dụng trong vòng 30 phút nhưng có thể thay đổi và gây hạ BP quá mức. Do khả năng có thể gây biến cố tim mạch bất lợi (đột quy/nhỏi máu cơ tim cấp), tránh dùng nifedipine ngâm dưới lưỡi để xử trí tăng huyết áp. Tác dụng phụ bao gồm đỏ bừng mặt và hạ huyết áp tư thế.

Thay đổi lối sống/nguy cơ

Thay đổi lối sống cần được khuyến khích với tất cả các bệnh nhân tăng huyết áp bất kể họ cần dùng thuốc hay không. Những thay đổi này có thể có lợi đối với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Thay đổi lối sống bao gồm ngừng hút thuốc, giảm cân nếu bệnh nhân thừa cân, uống rượu với lượng vừa phải, chế độ dinh dưỡng đầy đủ khoáng chất và vitamin, giảm lượng natri, và tăng hoạt động thể chất.

Mục tiêu điều trị. Mục tiêu điều trị tăng huyết áp là phòng ngừa các biến chứng lâu dài (như tổn thương cơ quan đích). Ngoại trừ những bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc ngay lập tức, hầu hết bệnh nhân nên được theo dõi trong khoảng từ 3 đến 6 tháng xem huyết áp có tự giảm hay không bằng các biện pháp điều trị không dùng thuốc và chỉ định thuốc nếu cần thiết. Mục tiêu đầu tiên là giảm huyết áp xuống dưới 140/90 mm Hg đồng thời kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch. Vì SBP đơn độc thường làm tăng nguy cơ các biến cố mạch máu não và tim mạch, mục tiêu điều trị ở bệnh nhân này là SBP dưới 140 mm Hg. Cần điều trị tích cực hơn ở bệnh nhân có bệnh thận mạn tính hoặc đái tháo đường, mục tiêu huyết áp dưới 130/80 mm Hg. Cần thận trọng khi lựa chọn thuốc hạ huyết áp có thể gây ảnh hưởng tới các yếu tố nguy cơ tim mạch (v.d., kiểm soát đường huyết, chuyển hóa lipid, nồng độ acid uric). Nếu không phải là cơn tăng huyết áp cấp, nên giảm huyết áp từ từ để tránh xảy ra thiếu máu các cơ quan đích (v.d., thiếu máu não).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

• Phác đồ định chuẩn (Protocol)

- **Cơn tăng huyết áp.** Trong cơn tăng huyết áp cấp cứu, kiểm soát tổn thương các cơ quan đích cấp tính hoặc đang tiến triển là quan trọng hơn so với trị số huyết áp. Thuốc hạ áp đường tĩnh mạch nên được chỉ định càng sớm càng tốt (trong vòng 1 giờ) để làm giảm nguy cơ rối loạn chức năng các cơ quan kéo dài và nguy cơ tử vong. Mục tiêu điều trị là giảm 20% đến 25% huyết áp trung bình hoặc giảm DBP xuống 100–110 mm Hg trong khoảng thời gian đến vài giờ. Tình trạng tụt huyết áp nhanh chóng có thể xảy ra ở những bệnh nhân là người cao tuổi, giảm thể tích máu, hoặc đang dùng thuốc hạ huyết áp khác, cần thận trọng để tránh thiếu máu não. Hạ huyết áp trong cơn tăng huyết áp khẩn cấp có thể được chậm hơn. Mục tiêu điều trị ban đầu là đưa DBP xuống 100–110 mmHg. Nên tránh hạ BP quá mức hoặc quá nhanh để giảm thiểu

nguy cơ thiếu máu não hoặc suy mạch vành. BP bình thường có thể đạt được từ từ qua nhiều ngày sao cho người bệnh chịu đựng được.

• Phình tách động mạch chủ

◦ Phình tách cấp phần gần động mạch chủ (type A) là cấp cứu ngoại khoa, còn phình tách không có biến chứng ở phần xa (loại B) có thể điều trị có kết quả tốt với điều trị nội khoa đơn thuần. Tất cả bệnh nhân kể cả các trường hợp đã được điều trị bằng phẫu thuật, đều cần được điều trị hạ BP cấp và kéo dài nhằm tạo ổn định ban đầu và ngăn ngừa các biến chứng (v.d., vỡ động mạch chủ, tái phát phình tách). Với phình tách động mạch chủ mạn tính ổn định, điều trị nội khoa cần duy trì SBP bằng hoặc thấp hơn 130–140 mm Hg nếu dung nạp. Thuốc hạ BP làm giảm co bóp cơ tim, như thuốc chẹn kênh canxi, chẹn β giao cảm, methyldopa, clonidine, và reserpine, được lựa chọn dùng sau giai đoạn cấp.

▪ **Sodium nitroprusside** được coi là thuốc ưu tiên lựa chọn vì kết quả chắc chắn và không có tình trạng quen thuốc. Điều chỉnh liều dùng để đưa SBP xuống 100–120 mm Hg hoặc xuống con số thấp nhất mà cho phép tưới máu nội tạng được tốt. Riêng nitroprusside làm tăng co bóp của thất trái kết quả là tăng sức căng ở vách của động mạch chủ, góp phần tiếp tục bóc tách nội mạc. Vì vậy, khi dùng sodium nitroprusside, cần **cho thuốc chẹn β giao cảm** hợp lý cho dù là tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Thông thường, propranolol được khuyến cáo sử dụng. **Esmolol** là thuốc chẹn β có chọn lọc với tim, thời gian tác dụng ngắn có thể thích hợp hơn, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chống chỉ định tương đối với chẹn β . Nếu dung nạp với esmolol, nên dùng thuốc chẹn beta giao cảm tác dụng kéo dài.

▪ **Labetalol tiêm tĩnh mạch** có kết quả khi điều trị đơn độc trong phình tách động mạch chủ cấp. Labetalol làm giảm BP tùy theo liều lượng thuốc đồng thời làm giảm co bóp. Thuốc có ưu điểm là uống được sau khi giai đoạn cấp của phình tách đã được giải quyết tốt.

▪ **Trimethaphan Camsylate** là thuốc chẹn hạch giao cảm, có thể được truyền tĩnh mạch đơn độc nếu sodium nitroprusside hoặc chẹn β giao cảm không dung nạp được. Không như sodium nitroprusside, trimethaphan làm giảm co bóp của thất trái. Do trimethaphan dễ quen thuốc và gây liệt giao cảm (v.d., hạ BP tư thế đứng, nhìn mờ, và bí tiểu) nên các thuốc khác được ưa dùng hơn.

• **Cân nhắc điều trị cho từng cá thể.** Cần cân nhắc sự khác biệt về văn hóa và những điều kiện khác để lập kế hoạch phác đồ điều trị cho từng bệnh nhân. Mặc dù phân độ tăng huyết áp ở người lớn là hay thay đổi, tuy nhiên nó vẫn có ích trong việc đưa ra các quyết định trên lâm sàng (Bảng 3–4).

◦ **Bệnh nhân tăng huyết áp cao tuổi** (lớn hơn 60 tuổi) thường đặc trưng bởi sự

Bảng 3-4

Các giai đoạn tăng huyết áp ở người trưởng thành trên 18 tuổi và người cao tuổi^a

Giai đoạn	BP tâm thu (mm Hg)	BP tâm trương (mm Hg)
BP bình thường ^b	<120 và	<80
Tiền tăng huyết áp	120–139 hoặc	80–89
Tăng huyết áp ^c		
Độ 1	140–159 hoặc	90–99
Độ 2	>160 hoặc	>100

Tăng huyết áp tâm thu đơn độc là khi SBP ≥ 140 mm Hg và DBP < 90 mm Hg và giai đoạn thích hợp (v.d., 170/85 mm Hg là tăng huyết áp tâm thu đơn độc độ 2). Ngoài việc phân loại các giai đoạn của tăng huyết áp trên cơ sở BP trung bình, ta cần phải xác định có hay không có tổn thương cơ quan đích và các yếu tố nguy cơ khác. Đây là đặc trưng quan trọng để phân tầng và quản lý yếu tố nguy cơ.

^a Không dùng thuốc hạ BP và không bị bệnh cấp. Khi SBP và tâm trương ở các giai đoạn khác nhau, mức độ tăng huyết áp cao hơn được chọn để phân độ tăng huyết áp của bệnh nhân.

^b Mức BP tốt nhất làm giảm nguy cơ tim mạch là SBP < 120 mm Hg và DBP < 80 mm Hg. Tuy nhiên, kết quả thấp bất thường phải được đánh giá lâm sàng.

^c Dựa trên BP trung bình đo được từ hai hay nhiều lần thực hiện mỗi hai hoặc nhiều lần khám lại sau khi sàng lọc ban đầu.

Theo National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2004.

gia tăng sức cản mạch máu, hoạt tính renin trong huyết tương giảm, và thất trái dày hơn người trẻ. Thông thường, bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp thường kèm theo những bệnh khác cần phải được cân nhắc khi bắt đầu điều trị hạ BP. Tăng liều thuốc từ từ để tránh tác dụng phụ và hạ huyết áp. Thuốc lợi tiểu được lựa chọn đầu tiên đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ đột quy, nhồi máu cơ tim gây tử vong, và tử vong chung trong nhóm tuổi này (*JAMA* 1991;265:3255). Thuốc chẹn kênh calci giảm sức cản tuần hoàn, không ảnh hưởng đến lipid máu, nên cũng có thể là sự lựa chọn tốt cho bệnh nhân cao tuổi. ACE và ARBs cũng có thể có hiệu quả.

- **Bệnh nhân da đen tăng huyết áp** (người Mỹ gốc Phi) thường có nồng độ renin thấp, thể tích huyết tương lớn, và sức cản tuần hoàn cao hơn người da trắng. Vì vậy, bệnh nhân da đen đáp ứng tốt với các thuốc lợi tiểu dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chẹn kênh canxi. ACE, ARBs và thuốc chẹn β giao cảm cũng có hiệu quả, đặc biệt là khi kết hợp với thuốc lợi tiểu.
- **Bệnh nhân béo phì tăng huyết áp** có đặc điểm là sức cản tuần hoàn tăng không nhiều, cung lượng tim cao, thể tích tuần hoàn trong mạch lớn, và hoạt

tính renin trong huyết tương thấp tại bất kỳ mức BP nào. Giảm cân nặng là mục tiêu đầu tiên của điều trị, nó có hiệu quả trong việc giảm BP và giảm dày thất trái.

- **Bệnh nhân đái tháo đường** có biến chứng thận có thể có protein niệu và suy thận, gây khó khăn cho điều trị (xem Chương 13, Bệnh lý thận). Kiểm soát tốt huyết áp là biện pháp quan trọng nhất làm chậm lại sự giảm sút chức năng thận. ACE là thuốc được lựa chọn hàng đầu, nó đã được chứng minh làm giảm protein niệu và làm chậm sự mất dần chức năng thận, tác dụng này độc lập với tác dụng hạ huyết áp. ACE cũng có lợi ích trong việc giảm tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quy ở bệnh nhân đái tháo đường, người có yếu tố nguy cơ tim mạch nhưng giảm chức năng thất trái. Tăng kali máu là thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng ACE, đặc biệt là ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm trung bình hoặc giảm nặng. Thuốc chẹn thụ thể angiotensin I cũng là thuốc hạ áp hiệu quả và đã được chứng minh làm chậm tốc độ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối, do đó có tác dụng hỗ trợ bảo vệ thận (*N Engl J Med* 2001;345(12):861).
- **Bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận mạn** thường huyết áp phụ thuộc một phần vào thể tích tuần hoàn. Giữ muối và nước làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp, và thuốc lợi tiểu rất có hiệu quả trong trường hợp này. Với creatinine huyết thanh $> 2,5$ mg/dL, lợi tiểu quai là thuốc hiệu quả nhất.
- **Bệnh nhân tăng huyết áp có dày thất trái** có nguy cơ cao đột tử, nhồi máu cơ tim, và tất cả các nguyên nhân tử vong. Tuy không có bằng chứng trực tiếp, nhưng người ta hy vọng có thể làm giảm dày thất trái để làm bớt nguy cơ này. ACE có hiệu quả nhất làm giảm khối lượng cơ thất.
- **Bệnh nhân tăng huyết áp có thiếu máu cục bộ cơ tim** tăng nguy cơ đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim cấp. Chẹn β giao cảm có thể được lựa chọn đầu tiên vì có thể làm giảm tỷ lệ tử vong tim mạch và sau đó tái tưới máu trong nhồi máu cơ tim cấp và có thể làm giảm sự tiến triển đến MI ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. Chẹn β giao cảm giữ vai trò trong việc phòng ngừa thứ phát của biến cố tim mạch và biến chứng lâu dài sau MI. Chăm sóc cần được thực hiện ở những người có bệnh hệ thống dẫn truyền tim. Thuốc chẹn kênh canxi nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân MI tiến triển, vì các nghiên cứu đã cho thấy kết quả mâu thuẫn khi sử dụng chúng. ACE cũng rất hữu ích ở những bệnh nhân với CAD và làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân MI cấp, đặc biệt là có rối loạn chức năng thất trái, và gần đây đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong ở cả những bệnh nhân không có rối loạn chức năng thất trái.
- **Bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim** có nguy cơ tiến triển đến đán thất trái và đột tử. Trong các trường hợp này, ACE làm giảm tỷ lệ tử vong (*N Engl J Med*

1992;327:685), và trong MI cấp, thuốc có tác dụng làm giảm nguy cơ tái phát nhồi máu, nhập viện vì suy tim, và tử vong (*N Engl J Med* 1992;327:669). ARB cũng mang lại lợi ích tương tự, có thể thay thế hiệu quả khi bệnh nhân không dung nạp ACE (*N Engl J Med* 2001;345:1667). Nitrat và hydralazine cũng làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim bất kể BP, nhưng hydralazine có thể gây nhịp tim nhanh phản xạ và làm nặng lên tình trạng thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định và cần sử dụng thận trọng. Tránh dùng thuốc chẹn kênh canxi ở bệnh nhân mà tình trạng giảm co bóp cơ tim có thể ảnh hưởng xấu đến bệnh nhân.

• Tăng huyết áp khi có thai

- **Tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai** là trường hợp đặc biệt vì khả năng mắc bệnh, tỷ lệ tử vong của bà mẹ cũng như thai nhi liên quan đến tăng huyết áp, hội chứng tiền sản giật và sản giật. Cần cân nhắc cẩn thận các tác dụng phụ của thuốc hạ áp có thể gây quái thai hoặc ảnh hưởng đến sự phát triển thai nhi.
- **Phân loại tăng huyết áp trong thai kỳ** đã được đề xuất bởi trường Sản phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetrics and Gynecology) (*N Engl J Med* 1996;335:257).
 - **Tiền sản giật hoặc sản giật.** Tiền sản giật xảy ra trong thai kỳ, bệnh nhân có tăng huyết áp, protein niệu, phù toàn thân, đôi khi có rối loạn đông máu và rối loạn chức năng gan thường gặp sau tuần 20 của thai kỳ. Sản giật cũng gồm các dấu hiệu trên và co giật toàn thể.
 - **Tăng huyết áp mạn tính.** Khi BP >140/90 mm Hg xuất hiện trước tuần thứ 20 của thai kỳ.
 - **Tăng huyết áp thoáng qua.** Tăng huyết áp không có protein niệu hoặc biểu hiện triệu chứng thần kinh trung ương. BP trở lại bình thường trong vòng 10 ngày.
- **Điều trị.** Điều trị tăng huyết áp thai kỳ nên bắt đầu nếu DBP >100 mm Hg.
 - Điều trị không dùng thuốc như giảm cân và tăng cường tập thể dục không được khuyến khích trong khi mang thai.
 - Không được uống rượu và hút thuốc lá.
 - Methyldopa được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên vì tính an toàn của nó đã được chứng minh. Hydralazine và labetalol cũng an toàn và có thể được sử dụng thay thế; cả hai thuốc có thể được sử dụng đường tĩnh mạch.
 - Thuốc hạ BP khác chống chỉ định tương đối ngoại trừ ACE vì làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cho thai nhi.
 - Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị tiền sản giật hoặc sản giật, nên chuyển ngay bệnh nhân đến chuyên khoa sản chuyên sâu với các bệnh nhân có thai nguy cơ cao.
 - Chất ức chế men MAO (Monoamine oxidase inhibitors–MAOIs). MAOIs sử

dụng kết hợp với một số loại thuốc hoặc thực phẩm có thể làm tăng bài tiết quá mức catecholamine gây tăng huyết áp. Tương tác với thuốc chống trầm cảm ba vòng, meperidine, methyldopa, levodopa, thuốc cường giao cảm, và thuốc kháng histamine. Thực phẩm có chứa tyramine như một số loại pho mát, rượu vang đỏ, bia, sô cô la, gan gà, thịt chế biến, cá trích, đậu tằm, sung đóng hộp, và men bia có thể dẫn đến hiện tượng tương tự. Nitroprusside, labetalol, và phentolamine được sử dụng có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp có liên quan đến sử dụng chất ức chế men MAO (xem Bảng 3-3).

BIỂN CHỨNG

Hội chứng ngừng thuốc liên quan với ngừng điều trị thuốc hạ huyết áp. Khi ta thay thế điều trị ở bệnh nhân tăng huyết áp vừa đến nặng, thì nên tăng dần liều lượng thuốc mới trong khi giảm dần loại thuốc trước để tránh những biến động lớn của BP. Trong trường hợp có hội chứng ngừng thuốc cấp, tăng huyết áp xảy ra trong vòng 24 đến 72 giờ đầu tiên. Một số bệnh nhân, BP có thể tăng lên tới mức cao hơn nhiều so với trước. Các biến chứng nghiêm trọng nhất của hội chứng ngừng thuốc cấp bao gồm bệnh não, đột quy, nhồi máu cơ tim và đột tử. Hội chứng ngừng thuốc cấp thường gặp nhất do các thuốc tác động trên thần kinh trung ương (đặc biệt là clonidine) và thuốc chẹn β giao cảm nhưng cũng gặp khi dùng các thuốc khác ví dụ như thuốc lợi tiểu. Các thuốc này không nên dừng đột ngột; khi ngừng điều trị, các thuốc này nên được giảm dần trong vòng nhiều ngày đến nhiều tuần trừ khi các thuốc khác đã được dùng thay thế dần trong thời gian đó. Cần thận trọng khi ngừng thuốc hạ BP ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hoặc tai biến mạch não. Điều trị hội chứng ngừng thuốc cấp bằng cách cho lại thuốc đã dùng trước đây thường có hiệu quả. Sodium nitroprusside (xem Bảng 3-2) là thuốc ưu tiên khi cần phải tiêm thuốc hạ BP hoặc khi ta chưa biết thuốc trước đây đã bị ngừng thuộc loại nào. Trong hội chứng ngừng thuốc cấp do clonidin, thuốc chẹn β giao cảm không được chỉ định vì các thụ thể α khi bị kích thích không bị cản tác dụng sẽ được tăng cường và có thể làm trầm trọng thêm bệnh tăng huyết áp. Tuy nhiên, labetalol (xem Bảng 3-2) có thể có hiệu quả trong trường hợp này.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

Hướng dẫn bệnh nhân là thành phần quan trọng thiết yếu của kế hoạch điều trị và thúc đẩy sự tuân thủ của bệnh nhân. Bác sĩ cần nhấn mạnh như sau:

- Điều trị suốt đời.
- Các triệu chứng là thước đo đáng tin cậy về mức độ nghiêm trọng của tăng huyết áp.
- Xử trí thích hợp sẽ cải thiện được tiên lượng.
- Thay đổi lối sống là rất cần thiết.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Đo huyết áp nên được thực hiện nhiều lần khi bệnh nhân ở trạng thái nghỉ (v.d., nghỉ ngơi, ngồi, bàng quang trống rỗng, nhiệt độ dễ chịu) để đánh giá chính xác BP.
- Tăng huyết áp không nên được chẩn đoán chỉ dựa trên một lần đo, trừ khi BP >210/120 mm Hg hoặc kèm theo các tổn thương cơ quan đích. Đo BP bất thường hai hoặc nhiều hơn hai lần nên làm trong khoảng thời gian vài tuần, trước khi xem xét điều trị.
- Cần thận để loại trừ các trường hợp tăng huyết áp giả tạo, thường gặp ở người già với thành mạch cứng, mất đàm hồi. Còn cảm nhận được mạch đập sau khi đã bơm cuff (dấu hiệu Osler) nên báo cho bác sĩ để loại trừ.
- Có thể sử dụng máy đo BP tại nhà và di động được để đánh giá đúng BP trung bình của bệnh nhân, tương quan tốt hơn với tổn thương cơ quan đích. Các trường hợp mà mornitor BP có thể có giá trị bao gồm:
 - Nghi ngờ “tăng huyết áp áo choàng trắng” (tăng huyết áp liên quan với sự căng thẳng khi đi khám bệnh) nên được đánh giá cẩn thận.
 - Đánh giá nghi ngờ “kháng thuốc”.

Rối loạn chuyển hóa lipid

ĐẠI CƯƠNG

- Lipid là các phân tử nhỏ hòa tan bao gồm cholesterol, axit béo, và các dẫn xuất của chúng.
- Lipid trong huyết tương được vận chuyển bằng các hạt lipoprotein bao gồm **các protein được gọi là apolipoproteins, phospholipid, cholesterol tự do, cholesterol este, và triglycerides.**
- Lipoprotein trong huyết tương của người được chia thành **năm loại chính** dựa trên tỷ trọng:
 - Chylomicrons (lớn nhất)
 - Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (Very low-density lipoproteins–VLDLs)
 - Lipoprotein tỷ trọng trung gian (Intermediate-density lipoproteins–IDLs)
 - Lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoproteins–LDLs)
 - Lipoprotein tỷ lệ trọng cao (high-density lipoproteinsHDLs)
- Một loại thứ sáu, lipoprotein (a) [lipoprotein–Lp (a)], thành phần lipid tương tự như LDL và có tỷ trọng trung gian giữa LDL và HDL
- Tính chất vật lý của lipoprotein trong huyết tương được tóm tắt trong Bảng 3–5.
- **Xơ vữa động mạch và lipoprotein.** Tăng nồng độ LDL cholesterol, lipoprotein tồn lưu, và Lp (a) cũng như giảm nồng độ HDL cholesterol đều làm tăng nguy cơ

Bảng 3–5

Thành phần Lipoprotein huyết tương

Lipoprotein	Thành phần	Nguồn gốc	Apolipoproteins
Chylomicrons	TG, 85%; chol, 3%	Ruột	B–48; A–I, A–IV, C–I, C–II, C–III; E
VLDL	TG, 55%; chol, 20%	Gan	B–100; C–I, C–II, C–III; E
IDL	TG, 25%; chol, 35%	Sản phẩm chuyển hóa của VLDL	B–00; C–I, C–II, C–III; E
LDL	TG, 5%; chol, 60%	Sản phẩm chuyển hóa của IDL	B–100
HDL	TG, 5%; chol, 20%	Gan, ruột	A–I, A–II; C–I, C–II, C–III; E
Lp(a)	TG, 5%; chol, 60%	Gan	B–100; Apo(a)

Chol: cholesterol; HDL: lipoprotein tỷ trọng cao; IDL: lipoprotein tỷ trọng trung gian; LDL: lipoprotein tỷ trọng thấp; Lp(a): lipoprotein(a); TG: triglyceride; VLDL: lipoprotein tỷ trọng rất thấp.

bệnh mạch máu sớm (*J Am Coll Cardiol* 1992;19:792; *JAMA* 1999;282:2043, *lưu hành năm 2011*;123:2292; *J Clin Endocrinol Metab* năm 2012;97:2969).

• Rối loạn chuyển hóa lipid trên lâm sàng

- Đa số các rối loạn lipid do nhiều nguyên nhân gây ra, là hậu quả những tác động của di truyền kết hợp với chế độ ăn uống, tập luyện, hút thuốc lá, uống rượu, và các tình trạng khác như béo phì và đái tháo đường.
- Chẩn đoán các bất thường lipid máu thường gặp được tóm tắt trong Bảng 3–6.
- Các rối loạn lipoprotein di truyền chủ yếu được trình bày trong Bảng 3–7 (*Circulation* 1974;49:476; *J Clin Lipidol* 2011;5:S9; *Circulation* 2011;123:2292; *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969).
- Tăng cholesterol máu và tăng lipid máu hỗn hợp tính chất gia đình là rối loạn góp phần đáng kể vào bệnh tim mạch xuất hiện sớm.
 - Tăng cholesterol máu gia đình là di truyền đồng trội nhiễm sắc thể thường với tỷ lệ ít nhất là 1/500 người và gây tăng LDL cholesterol từ khi sinh ra. Nó làm tăng đáng kể nguy cơ của bệnh tim mạch xuất hiện sớm nếu không được điều trị (*J Clin Lipidol* 2011;5:133).
 - Tăng lipid máu kết hợp tính chất gia đình gấp ở 1% đến 2% và thường xuất hiện ở tuổi trưởng thành, tuy nhiên béo phì và chế độ ăn uống nhiều chất béo và đường làm tăng tỷ lệ xuất hiện ở trẻ em và vị thành niên (*J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969).

Bảng 3-6

Các rối loạn lipid máu thường gặp

Bất thường lipid máu	Rối loạn tiên phát	Rối loạn thứ phát
Tăng cholesterol	Đa gen, tăng cholesterol máu tính chất gia đình, khiếm khuyết apo B-100 gia đình	Suy giáp, hội chứng thận hư, chán ăn tâm thần
Tăng triglycerid	Thiếu lipoprotein lipase, thiếu apo C-II, tăng triglycerid tính chất gia đình, rối loạn lipoprotein loại B	Đái tháo đường, béo phì, hội chứng chuyển hóa, uống rượu, uống estrogen, suy thận, suy giáp, loạn dưỡng mỡ, retinoic acid
Tăng lipid máu hỗn hợp	Tăng lipid máu kết hợp có tính chất gia đình, rối loạn lipoprotein loại B	Đái tháo đường, béo phì, hội chứng chuyển hóa, suy giáp, hội chứng thận hư, loạn dưỡng mỡ
HDL thấp	Rối loạn lipoprotein alpha tính chất gia đình, bệnh Tangier (thiếu ABCA1), đột biến apo A1, lecithin: thiếu cholesterol acyltransferase	Đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa, tăng triglycerid, hút thuốc lá, steroid đồng hóa

HDL, lipoprotein tỷ trọng cao.

• Tiêu chuẩn điều trị tăng lipid máu

- Giảm LDL cholesterol, đặc biệt là với chất úc chế hydroxymethylglutaryl-coenzym A (hydroxymethylglutarylcoenzyme A–HMG-CoA) reductase, làm giảm nguy cơ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh mạch vành và tái thông mạch máu ở những bệnh nhân có tăng cholesterol máu (phòng ngừa thứ phát) (*Lancet* 1994;344:1383; *N Engl J Med* 1996;335:1001; *N Engl J Med* 1998;339:1349; *Lancet* 2002;360:7; *N Engl J Med* 2004;350:1495; *N Engl J Med* 2005;352:1425) or without (primary prevention) known CHD (*Lancet* 2002;360:7; *N Engl J Med* 1995;333:1301; *JAMA* 1998;279:1615; *Lancet* 2003;361:1149; *Lancet* 2004;364:685; *N Engl J Med* 2008;359:2195).
- Chẩn đoán và điều trị tăng LDL-Cholesterol mà mục tiêu chính được nêu ra trong báo cáo lần III của Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia (National Cholesterol Education Program's–NCEPs) về điều trị tăng cholesterol ở người lớn hoặc chương trình điều trị ở người lớn III (Adult Treatment Program III–ATP III) (*JAMA* 2001;285:2486; *Circulation* 2002;106:3143).

Bảng 3-7

Các loại rối loạn lipid máu có tính chất di truyền thường gặp

Loại RLCH lipid di truyền	Đặc điểm lipid máu	Tính chất di truyền	Biểu hiện	Khác
Tăng cholesterol máu gia đình (Familial hypercholesterolemia–FH)	<ul style="list-style-type: none"> Tăng chol toàn phần (>300 mg/dL) và LDL-C (>250 mg/dL) Dạng đồng hợp tử (hiếm): Chol toàn phần có thể >600 mg/dL và LDL >550 mg/dL 	Di truyền trội nhiễm sắc thể thường	<ul style="list-style-type: none"> Bệnh động mạch vành sớm U mỡ ở gân Quầng cung đục rìa giác mạc xuất hiện sớm (quầng cung hoàn toàn trước 40 tuổi) 	Do đột biến thụ thể LDL dẫn đến giảm thoái hóa LDL
Tăng lipid máu hỗn hợp tính chất gia đình (familial combined hyperlipidemia–FCH)	<ul style="list-style-type: none"> Nồng độ VLDL, LDL cao hoặc cả hai. LDL apo B-100 >130 mg/dL 	Di truyền trội nhiễm sắc thể thường	<ul style="list-style-type: none"> Bệnh động mạch vành sớm Không có u vàng gân 	Không có rối loạn di truyền và chuyển hóa
Khiếm khuyết apo B-100 tính chất gia đình	<ul style="list-style-type: none"> Tương tự như tăng cholesterol máu gia đình 		<ul style="list-style-type: none"> Tương tự như tăng cholesterol máu gia đình 	Hầu hết các trường hợp do đột biến acid amin 3500 của apo B-100 của glutamin hoặc arginin

(còn tiếp)

Bảng 3-7

Các loại rối loạn lipid máu có tính chất di truyền thường gặp

Loại RLCH lipid di truyền	Đặc điểm lipid máu	Tính chất di truyền	Biểu hiện	Khác
Rối loạn lipoprotein β	<ul style="list-style-type: none"> Tăng đồng thời chol và triglycerid (300–500 mg/dL) Tỷ số VLDL/triglycerid tăng ($>0,3$) 	Di truyền lặn	<ul style="list-style-type: none"> CAD sớm U mỡ có củ hoặc có phát ban củ? U mỡ phẳng ở các nếp gấp lòng bàn tay chủ yếu là bệnh lý 	Đột biến gen apo-E – Nhiều trường hợp đồng hợp tử có lipid máu bình thường, và tăng lipid máu thường kèm theo một rối loạn chuyển hóa thứ phát như đái tháo đường, suy giáp hoặc béo phì
Hội chứng tăng Chylomicron máu	<ul style="list-style-type: none"> Hầu hết bệnh nhân có triglycerid >150 mg/dL Biểu hiện trên lâm sàng khi TG >1.500 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> Xuất hiện trước tuổi dậy thì thì thấy thiếu hụt lipoprotein lipase hoặc apo C-II, cả hai đều di truyền lặn Tăng triglyceride máu gia đình là di truyền trội, NST thường do sản xuất quá mức triglyceride, VLDL và gấp ở người lớn. 	<ul style="list-style-type: none"> U mỡ phát ban Bệnh vòng mạc do tăng lipid Viêm tụy Gan lách to 	Tăng triglyceride FCH tính chất gia đình có thể phát triển thành hội chứng chylomicron máu nếu có các yếu tố phụ như béo phì, nghiện rượu, hay đái tháo đường.

CAD, bệnh động mạch vành; LDL, lipoprotein tỷ trọng thấp; VLDL, lipoprotein tỷ trọng rất thấp.

- Có thể tham khảo các tóm tắt và báo cáo đầy đủ của ATP III trực tuyến tại website: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/.

CHẨN ĐOÁN

Sàng lọc

- Khám sàng lọc tăng cholesterol máu nên được thực hiện ở **tất cả người từ 20 tuổi trở lên**.
- Sàng lọc tốt nhất là định lượng nồng độ lipid máu khi đói (cholesterol toàn phần, LDL cholesterol, HDL cholesterol, và triglycerides).
- Nếu không đo được bilan lipid máu khi đói, cholesterol toàn phần và HDL cholesterol nên được đo.
- Định lượng lipid máu khi đói được chỉ định nếu cholesterol toàn phần >200 mg/dL hoặc HDL cholesterol <40 mg/dL.
- Nếu lipid máu không tăng và bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ với bệnh mạch vành (Bảng 3–8), có thể thực hiện sàng lọc lại sau 5 năm (*JAMA* 2001;285:2486).
- Bệnh nhân nhập viện vì hội chứng mạch vành cấp (acute coronary syndrome–ACS) hoặc tái thông mạch vành nên được định lượng bilan lipid trong vòng 24 giờ từ khi nhập viện nếu nồng độ lipid chưa được biết.
- Bệnh nhân có tăng lipid máu phải được đánh giá **nguyên nhân thứ phát**, bao gồm suy giáp, đái tháo đường, bệnh gan tắc nghẽn, bệnh thận mạn tính, hoặc hội chứng thận hư, hoặc đang dùng các thuốc như estrogen, progestin, steroid đồng hóa, corticoid, retinoids, cyclosporin, và các loại thuốc kháng vi-rút.

Bảng 3–8

Yếu tố nguy cơ chính làm thay đổi mục tiêu LDL cholesterol

Hút thuốc lá

Tăng huyết áp (BP ≥140/90 mm Hg hoặc đang dùng thuốc hạ huyết áp)

Nồng độ HDL cholesterol thấp (<40 mg/dL)

Tiền sử gia đình có người mắc bệnh động mạch vành sớm (nam giới mắc CAD trước 55 tuổi, nữ trước 65 tuổi)

Tuổi (nam ≥45; nữ ≥55)

^aHDL-C ≥60 mg/dL được xem như một yếu tố tích cực, làm mất một yếu tố nguy cơ trong tổng số. Những thay đổi từ hội đồng chuyên gia về phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng Cholesterol máu ở người lớn. Tóm tắt báo cáo thứ ba của chương trình giáo dục về cholesterol quốc gia (Mỹ – National Cholesterol Education Program–NCEP) Hội đồng chuyên gia về phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng cholesterol máu ở người lớn (Adult Treatment Program III–ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

ĐIỀU TRỊ

• Thay đổi lối sống

- Ngưỡng bắt đầu điều trị hạ cholesterol (Adult Treatment Program III–ATP III) bằng sự **thay đổi lối sống** (therapeutic lifestyle change–TLC, chế độ ăn uống và tập luyện) và các loại **thuốc hạ lipid máu** được tóm tắt trong Bảng 3–9 (*Circulation 2004;110:227*).
 - Tất cả bệnh nhân cần điều trị cholesterol nên thực hiện một chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và phù hợp với các khuyến nghị ATP III (Bảng 3–10) (*JAMA 2001;285:2486*).
 - Khuyến khích tập luyện vừa phải và giảm cân.
 - Một chuyên gia dinh dưỡng chính quy có thể giúp lên kế hoạch và bắt đầu một chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và kiểm soát trọng lượng cơ thể.

• Mục tiêu điều trị

◦ Nguy cơ cao và nguy cơ rất cao

- Mục tiêu điều trị LDL-C theo ATP III cho tất cả các bệnh nhân có nguy cơ cao là <100 mg/dL (*JAMA 2001;285:2486*).

Bảng 3–9

Mục tiêu LDL-cholesterol và ngưỡng điều trị thay đổi lối sống và dùng thuốc theo ATP III

Phân loại nguy cơ	Mục tiêu LDL-C	Bắt đầu điều trị thay đổi lối sống	Bắt đầu dùng thuốc
Nguy cơ rất cao	<70 mg/dL	Bất kỳ nồng độ LDL-C	LDL-C ≥70 mg/dL
Nguy cơ cao	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL (cân nhắc nếu mức LDL-C nền <100 mg/dL)
Nguy cơ trung bình cao	<130 mg/dL (<100 mg/dL nếu có thể)	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL (có thể nếu mức LDL-C nền 100–129 mg/dL)
Nguy cơ trung bình	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
Nguy cơ thấp	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (có thể nếu mức LDL-C nền 160–189 mg/dL)

ATP III, Ngưỡng bắt đầu điều trị hạ cholesterol; LDL-C, lipoprotein tỷ trọng thấp

Theo Grundy SM, Cleeman C, Merz NB... Kết quả của việc thử nghiệm lâm sàng gần đây của National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation 2004;110:227–239*.

Bảng 3-10

Thành phần dinh dưỡng trong điều trị thay đổi lối sống

Thành phần	Lượng đưa vào cơ thể được khuyến cáo
Chất béo bão hòa ^a	<7% tổng năng lượng
Chất béo đa không bão hòa	10% tổng năng lượng
Chất béo đơn không bão hòa	20% tổng năng lượng
Tổng lượng chất béo	25%-35% tổng năng lượng
Carbonhydrat ^b	50%-60% tổng năng lượng
Chất xơ	20-30 g/ngày
Protein	Khoảng 15% tổng năng lượng
Cholesterol	<200 mg/ngày
Tổng năng lượng (calories) ^c	Cân bằng giữa lượng đưa vào và lượng tiêu thụ để duy trì cân nặng lý tưởng/ngừa tăng cân

^aAcid béo dạng Trans là một loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), nên ăn ít mỡ chăn nuôi.

^bCarbohydrate có nguồn gốc chủ yếu từ các loại thực phẩm giàu carbohydrate, bao gồm các loại ngũ cốc (đặc biệt là ngũ cốc nguyên hạt), hoa quả và rau.

^cTiêu hao năng lượng hàng ngày nên bao gồm các hoạt động thể chất ít nhất là ở mức độ vừa phải (đóng góp khoảng 200 kcal/ngày).

Theo Hội đồng chuyên gia về phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng cholesterol máu ở người lớn. Tóm tắt báo cáo thứ ba của chương trình giáo dục về cholesterol quốc gia (My – National Cholesterol Education Program–NCEP) Hội đồng chuyên gia về phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng cholesterol máu ở người lớn (Adult Treatment Panel III–ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

- Đối với bệnh nhân có **nguy cơ rất cao** của bệnh mạch vành, mục tiêu điều trị là LDL-C <70 mg/dL (*Circulation* 2004; 110:227).
- LDL-C ≥100 mg/dL được xác định là ngưỡng để điều trị đồng thời với điều trị bằng thay đổi lối sống và thuốc hạ lipid (*Circulation* 2004; 110:227).
- Dựa trên kết quả trong nghiên cứu HPS (Heart Protection Study), điều trị bằng thuốc hạ lipid máu cũng là một lựa chọn cho những bệnh nhân có bệnh mạch vành và LDL-C cơ sở <100 mg/dL (*Lancet* 2002; 360:7).
- Dựa trên các phân tích gộp điều trị cholesterol, LDL-C giảm hơn với statin có thể làm giảm nguy cơ tim mạch (*Lancet* 2012; 380:581; *Lancet* 2010; 376:1670).
- **Nguy cơ trung bình cao**
 - Bệnh nhân có hai hay nhiều yếu tố nguy cơ non-LDL-C và điểm Framingham

dự đoán trong vòng 10 năm nguy cơ bệnh mạch vành từ 10% đến 20% được coi là có **nguy cơ trung bình cao** của bệnh mạch vành.

- Điều trị bằng thuốc nên được bắt đầu nếu LDL-C ≥ 130 mg/dL.
- ATP III xác định mục tiêu LDL-C < 100 mg/dL cho nhóm này, điều trị bằng thuốc được xem xét cho những bệnh nhân có LDL-C ban đầu từ 100–129 mg/dL.
- Bệnh nhân có hai hay nhiều yếu tố nguy cơ và nguy cơ trong 10 năm $< 10\%$ có thể xem xét điều trị bằng thuốc khi LDL cholesterol ≥ 160 mg/dL dù vẫn thay đổi lối sống (*Circulation* 2004;110:227)

◦ Nguy cơ thấp

- Đối với **bệnh nhân có nguy cơ thấp** (không hoặc có một yếu tố nguy cơ), điều trị hạ cholesterol nên được xem xét nếu LDL-C ≥ 190 mg/dL, đặc biệt là những bệnh nhân điều trị thử bằng thay đổi lối sống trong 3 tháng.
- Những bệnh nhân có nồng độ LDL rất cao (≥ 190 mg/dL) thường có rối loạn lipid máu di truyền và cần điều trị phối hợp nhiều thuốc hạ lipid máu. Những bệnh nhân này nên được giới thiệu đến một chuyên gia về lipid, và các thành viên trong gia đình nên được kiểm tra bilan lipid lúc đó.
- Khi LDL-C là 160–189 mg/dL, điều trị bằng thuốc cần được xem xét nếu bệnh nhân có yếu tố nguy cơ quan trọng đối với bệnh tim mạch, như nghiên cứu lá nặng, tăng huyết áp khó kiểm soát, gia đình có người thân bị bệnh mạch vành sớm, hoặc HDL-C thấp (*Circulation* 2004;110:227).

• Đánh giá đáp ứng điều trị

- **Đáp ứng điều trị cần được đánh giá sau 6 tuần** và tăng liều thuốc nếu chưa đạt được mục tiêu điều trị LDL-C.
- Liều khởi đầu của một thuốc hạ cholesterol nên đủ để đạt mục tiêu giảm 30% đến 40% LDL-C.
- Bệnh nhân bị tăng cholesterol máu tính chất gia đình nên giảm LDL-C ít nhất 50% so với ban đầu (*J Clin Lipidol* 2011;5:S18-S29).
- Nếu mục tiêu LDL-C không đạt được sau 12 tuần, điều trị cần được tăng cường bởi liều chuẩn độ, phối hợp thêm một thuốc hạ lipid máu, hoặc giới thiệu đến một chuyên gia lipid.
- Bệnh nhân đã đạt được mục tiêu lipid cần được theo dõi 4–6 tháng một lần.

• Hội chứng chuyển hóa

- **Hội chứng chuyển hóa** gồm các biểu hiện: béo bụng, tăng huyết áp, không dung nạp glucose, và rối loạn lipid máu (tăng triglyceride máu, HDL cholesterol thấp, LDL cholesterol nhỏ và dày). Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo ATP III được tóm tắt trong Bảng 3–11 (*JAMA* 2001;285:2486; *Circulation* 2009;120:1640).
- Có ít nhất 22% người Mỹ đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo

ATP III. Tỷ lệ này tăng lên ở những người cao tuổi, phụ nữ, người Mỹ gốc Tây Ban Nha, và người Mỹ gốc Phi (*JAMA* 2002;287:356).

- Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa biến cố tim mạch và tử vong, và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân có hội chứng chuyển hóa (*Am J Med* 2006;119:812).
 - ATP III chỉ ra hội chứng chuyển hóa là một **mục tiêu điều trị** sau khi LDL cholesterol được kiểm soát (*JAMA* 2001;285:2486).
 - Báo cáo khuyến nghị điều trị các nguyên nhân cơ bản của hội chứng chuyển hóa (thừa cân/béo phì, ít vận động) bằng cách giảm cân và tập thể dục aerobic và điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch như tăng huyết áp, có thể vẫn tồn tại mặc dù thay đổi lối sống (*JAMA* 2001;285:2486).
- **Tăng triglyceride máu**
- Tăng triglyceride máu có thể là một **yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập** (*Circulation* 2007;115:450; *Ann Intern Med* 2007;147:377; *Circulation* 2011; 123:2292).
 - Tăng triglyceride máu thường có trong hội chứng chuyển hóa, và có nhiều nguyên nhân gây tăng triglyceride máu bao gồm béo phì, đái tháo đường, suy thận, rối loạn lipid máu di truyền, và điều trị bằng estrogen uống, glucocorticoid, acid retinoic, hoặc chẹn β giao cảm (*Circulation* 2011;123:2292).

Bảng 3-11

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo ATP III

Yếu tố nguy cơ	Định nghĩa theo ATP III ^a
Rối loạn chuyển hóa Carbohydrat	Đường máu đói >110 mg/dL (thay đổi >100 mg/dL) ^c
Béo bụng ^b	Vòng bụng ở nam >40 inches (100 cm), Nữ >35 inches (90 cm)
Rối loạn chuyển hóa lipid	Triglycerid ≥150 mg/dL HDL cholesterol ở nam <40 mg/dL, Ở nữ <50mg/dL
Tăng huyết áp	Huyết áp ≥130/85 mmHg

^aChẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo ATP III khi có ít nhất 3 trong 5 tiêu chuẩn (tăng đường máu, béo bụng, tăng triglycerid, HDL-C thấp, tăng huyết áp).

^bChu vi vòng eo ở người châu Á và Nam Á có thể có ngưỡng cao khác.

Theo Hội đồng chuyên gia về phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng Cholesterol máu ở người lớn. Tóm tắt báo cáo thứ ba của chương trình giáo dục về cholesterol quốc gia (Mỹ – National Cholesterol Education Program–NCEP) Hội đồng chuyên gia về phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng cholesterol máu ở người lớn (Adult Treatment Panel III–ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.

^c*Circulation* 2009;120:1640–1645.

ATP III, Ngưỡng bắt đầu điều trị hạ cholesterol; HDL, lipoprotein tỷ trọng cao.

- Phân loại mức độ triglycerid huyết thanh theo ATP III như sau (*JAMA* 2001; 285: 2486):
 - Bình thường: <150 mg/dL
 - Ranh giới cao: 150–199 mg/dL
 - Cao: 200–499 mg/dL
 - Rất cao: ≥500 mg/dL
- Tăng triglycerid nặng (triglycerides 1.000–1.999 mg/dL) và rất nặng (triglycerides ≥2.000 mg/dL) làm tăng nguy cơ viêm tụy (*J Clin Endo Metab* 2012; 96: 2969).
- Điều trị tăng triglyceride máu phụ thuộc vào mức độ trầm trọng.
 - Đối với bệnh nhân triglycerides rất cao, giảm triglycerid bằng một chế độ ăn uống rất ít chất béo (≤15% lượng calo), tập thể dục, giảm cân, và thuốc (fibrate, niacin, axit béo omega-3) là mục tiêu chính của điều trị để ngăn ngừa viêm tụy cấp.
 - Khi bệnh nhân tăng triglyceride máu mức độ thấp hơn, điều trị ban đầu nhằm làm giảm LDL cholesterol. Thay đổi lối sống được nhấn mạnh là can thiệp ban đầu để giảm triglycerides (*JAMA* 2001;285:2486).
- Non-HDL cholesterol
 - Non-HDL cholesterol là mục tiêu điều trị thứ cấp.
 - Non-HDL cholesterol được tính bằng cholesterol toàn phần trừ đi HDL cholesterol.
 - Mục tiêu Non-HDL cholesterol là 30 mg/dL cao hơn mục tiêu LDL cholesterol.
 - Mục tiêu LDL và Non-HDL cholesterol với các mức độ khác nhau của nguy cơ tim mạch được tóm tắt trong Bảng 3–12 (*JAMA* 2001;285:2486; *Circulation* 2004;110:227).
- HDL cholesterol thấp
 - Nồng độ HDL-C thấp là một yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành độc lập, cũng là một nguy cơ của non-LDL-C và là một thành phần của thang điểm Framingham (*JAMA* 1986;256:2835).
 - Nguyên nhân gây HDL cholesterol thấp bao gồm ít vận động, béo phì, tình trạng kháng insulin, đái tháo đường, tăng triglyceride máu, hút thuốc lá, và một số thuốc (chẹn β , steroid, progestin).
 - Do các biện pháp điều trị HDL cholesterol thấp ít có hiệu quả, ATP III xác định **LDL cholesterol là mục tiêu chính của điều trị cho bệnh nhân HDL cholesterol thấp**.
 - HDL cholesterol thấp thường gấp cùng với tăng triglyceride máu và hội chứng chuyển hóa. Điều trị tốt các tình trạng này có thể cải thiện HDL cholesterol.
 - Tập luyện Aerobic, giảm cân, cai thuốc lá, thay thế estrogen sau mãn kinh và điều trị bằng niacin hoặc fibrate có thể cải thiện tình trạng HDL cholesterol thấp (*JAMA* 2001;285:2486).

Bảng 3–12

So sánh mục tiêu điều trị LDL-C và Non-LDL cholesterol tương ứng mức độ nguy cơ bệnh mạch vành

Mức độ nguy cơ	Mục tiêu LDL-C (mg/dL)	Mục tiêu Non-LDL-C (mg/dL)
Nguy cơ rất cao	<70	<100
Nguy cơ cao	<100	<130
Nguy cơ trung bình cao	<130	<160
Nguy cơ trung bình	<130	<160
Nguy cơ thấp	<160	<190

HDL-C: lipoprotein tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein tỷ trọng thấp.

Theo Grundy SM, Cleeman C, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.

- Không có thử nghiệm lâm sàng nào cho thấy một lợi ích của thuốc làm tăng HDL cholesterol.

• Điều trị hạ lipid máu và độ tuổi

- Nguy cơ biến cố tim mạch gây tử vong hoặc không tử vong tăng lên cùng với tuổi, và biến cố tim mạch xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.
- Thử nghiệm phòng ngừa thứ phát với các chất ức chế HMG-CoA reductase đã chứng minh được lợi ích lâm sàng quan trọng đối với bệnh nhân tuổi từ 65 đến 75.
- Nghiên cứu HPS không chỉ ra được một ngưỡng tuổi để phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát bằng statin. Bệnh nhân nghiên cứu trong độ tuổi từ 75 đến 80 năm giảm gần 30% các biến cố mạch máu lớn (*Lancet* 2002;360:7).
- Nghiên cứu tương lai của Pravastatin ở người cao tuổi (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly—PROSPER) thử nghiệm cho thấy giảm đáng kể trong biến cố mạch vành ở những bệnh nhân lớn tuổi từ 70–82 năm với bệnh mạch máu hoặc nguy cơ bệnh mạch vành khi được điều trị bằng pravastatin (*Lancet* 2002;360:1623).
- ATP III không đặt giới hạn tuổi** vào điều trị tăng cholesterol máu ở người già.
- ATP III khuyến cáo điều trị thay đổi lối sống cho thanh niên (nam giới 20–35 tuổi, nữ từ 20–45 tuổi) với mức độ LDL ≥130 mg/dL. Điều trị bằng thuốc nên được xem xét trong các nhóm có nguy cơ cao sau đây:
 - Nam giới hút thuốc lá và tăng LDL (160–189 mg/dL)
 - Tất cả người trẻ tuổi với LDL ≥190 mg/dL
 - Những người có rối loạn lipid máu di truyền (*JAMA* 2001;285:2486).

• Điều trị LDL cholesterol máu cao

◦ Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin)

- Statins (Bảng 3–13) là lựa chọn điều trị LDL cholesterol máu cao (*JAMA 2001;285:2486; Circulation 2002;106:1024; Lancet 2012;380:581; Lancet 2010;376:1670; J Clin Lipidol 2011;5:S18; J Clin Lipidol 2011,5:S38; Atheroscler Suppl 2011;12:221*).
- Tác dụng hạ lipid máu của statin đạt được trong tuần đầu tiên sử dụng và ổn định sau khoảng 4 tuần sử dụng.
- Tác dụng phụ thường gặp (5% đến 10% bệnh nhân) bao gồm rối loạn tiêu hóa (v.d., đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi, táo bón) và đau cơ hay yếu cơ, có thể xảy ra mà creatinine kinase không tăng. Tác dụng phụ khác có thể gặp như khó chịu, mệt mỏi, nhức đầu, và phát ban (*N Engl J Med 1999;341:498; Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38:79*).
- Các vấn đề về cơ là nguyên nhân phổ biến nhất phải ngừng điều trị statin. Vấn đề về cơ thường phụ thuộc liều dùng cũng như bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như tuổi, chức năng thận, kích thước cơ thể, và sử dụng nhiều loại thuốc. Thay đổi hoặc giảm liều statins, hoặc không sử dụng statin hàng ngày có thể cho phép việc sử dụng statin ở những bệnh nhân không dung nạp với điều trị này (*Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38:121*).
- Nồng độ transaminase của gan tăng cao gấp 2–3 lần giới hạn trên của mức bình thường phụ thuộc liều và có thể trở về bình thường khi ngừng thuốc. Năm 2012, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (Food and Drug Administration–FDA) cho biết các xét nghiệm men gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và sau đó. FDA kết luận rằng statin hiếm khi gây tổn thương gan nặng và khác nhau tùy từng bệnh nhân, và theo dõi định kỳ thường xuyên men gan có hiệu quả trong việc phát hiện hoặc ngăn ngừa tổn thương gan nghiêm trọng (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>).
- Do một số statin được chuyển hóa bởi hệ thống enzym cytochrome P450, nên khi dùng kết hợp với các thuốc khác cũng được chuyển hóa bởi hệ thống enzyme này làm tăng nguy cơ **tiêu cơ vân** (*N Engl J Med 1999;341:498; Circulation 2002;106:1024*).
 - Trong số các loại thuốc này là các fibrate (nguy cơ cao với gemfibrozil), itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, cyclosporin, nefazodone, và thuốc ức chế protease (*Circulation 2002;106:1024*).
 - Các statin cũng có thể tương tác với một lượng lớn nước nho làm tăng nguy cơ bệnh cơ.
 - Simvastatin có thể làm tăng nồng độ của warfarin và digoxin. Ngoài ra thuốc có tương tác với amiodarone và một số thuốc khác đòi hỏi phải giảm

Bảng 13–13

Hiệu quả hạ Lipoprotein tỷ trọng thấp (Low-Density Lipoprotein– LDL) của một số statin

Tên	Atorvas-tatin	Fluvas-tatin	Lovas-tatin	Pravas-tatin	Rosvas-tatin	Simvas-tatin	Pitavas-tatin
Liều dùng (mg uống/d)	10–80	20–80	10–80	10–80	5–40	10–80*	1–4
Hiệu quả hạ LDL (%)	↓38–54	↓17–36	↓21–40	↓19–34	↓41–65	↓28–46	↓32–43

LDL, lipoprotein tỷ trọng thấp; ↑, increased; ↓, decreased.

* Simvastatin 80 mg không nên dùng.

liều simvastatin. Liều tối đa là 40 mg simvastatin, không nên sử dụng liều 80 mg trừ khi bệnh nhân đã dùng liều này trong hơn 1 năm. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>).

- Rosuvastatin cũng có thể làm tăng nồng độ warfarin.
- Không nên sử dụng statin trong khi mang thai hoặc cho con bú.

◦ Nhựa hấp thu acid mật

- Hiện nay nhựa hấp thu acid mật có sẵn bao gồm:
 - **Cholestyramine:** 4–24 g/ngày chia ra uống trước khi ăn
 - **Colestipol:** viên nén, 2–16 g/ngày, uống; thuốc bột, 5–30 g/ngày chia ra uống trước khi ăn
 - **Colesevelam:** viên nén 625 mg; 3 viên uống hoặc 6 viên uống hàng ngày với thức ăn (tối đa là bảy viên uống mỗi ngày); dịch truyền, một gói/ngày.
- Thuốc hấp thu acid mật làm giảm LDL từ 15% đến 30% và do đó làm giảm tỷ lệ mắc bệnh mạch vành (*N Engl J Med* 1999;341:498; *JAMA* 1984;251:351). Những thuốc này không nên dùng đơn độc trị liệu ở bệnh nhân có triglyceride >250 mg/L vì chúng có thể làm tăng nồng độ triglycerid. Có thể dùng kết hợp chúng với acid nicotinic hoặc statin (*Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:79).
- Tác dụng phụ thường gặp của nhựa bao gồm táo bón, đau bụng, buồn nôn và đầy hơi.
- Các thuốc hấp thu acid mật có thể làm giảm sự hấp thu nhiều loại thuốc khác khi uống cùng như warfarin, digoxin, hormon tuyến giáp, thuốc lợi tiểu thiazide, amiodarone, glipizide, và statin.
 - Colesevelam tương tác với ít thuốc khác hơn so với các loại nhựa cũ.
 - Các thuốc khác nên được dùng trước 1 giờ hoặc 4 giờ sau khi dùng nhựa.

- **Nicotinic acid (Niacin)**

- Niacin có thể làm giảm mức LDL cholesterol ≥15%, giảm triglycerid từ 20% –50%, và làm tăng HDL lên đến 35% (*Arch Intern Med* 1994;154:1586).
- Niacin tinh thể uống 1–3 g mỗi ngày chia làm 2–3 lần, uống trong bữa ăn. Niacin tác dụng kéo dài cho vào ban đêm. Liều khởi đầu là 500 mg uống, và liều lượng có thể được điều chỉnh hàng tháng từ 500 mg đến tối đa là 2.000 mg uống (uống cùng với sữa hoặc bánh quy).
- Tác dụng phụ thường gặp của niacin là ban đỏ, ngứa, nhức đầu, buồn nôn và đầy hơi. Tác dụng phụ khác có thể gặp như tăng men gan, tăng urê máu, và tăng đường huyết.
 - Uống aspirin 30 phút trước liều đầu tiên có thể làm giảm ban đỏ.
 - Nhiễm độc gan do niacin phụ thuộc vào liều lượng và có vẻ như gặp nhiều hơn ở dạng bào chế giải phóng chậm.
- Tránh sử dụng niacin ở những bệnh nhân bị bệnh gút, bệnh gan, bệnh loét dạ dày tiến triển, và đái tháo đường khó kiểm soát.
 - Niacin có thể dùng thận trọng ở bệnh nhân đái tháo đường được kiểm soát tốt ($HgA1c \leq 7\%$).
 - Theo dõi nồng độ transaminase, glucose và acid uric máu mỗi 6–8 tuần trong quá trình điều chỉnh liều, sau đó mỗi 4 tháng.

- **Ezetimibe**

- Hiện nay chỉ có duy nhất Ezetimibe là chất ức chế hấp thu cholesterol.
- Nó hoạt động tại diềm bàn chải của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol.
- Liều khuyến cáo là 10 mg uống mỗi ngày một lần. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, suy gan nhẹ, hoặc ở những bệnh nhân lớn tuổi.
- Ezetimibe có thể làm giảm 25% LDL cholesterol khi kết hợp với statin và giảm khoảng 18% LDL cholesterol khi được sử dụng đơn độc (*Am J Cardiol* 2002;90:1092; *Mayo Clin Proc* 2004;79:620; *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:79).
- Không khuyến cáo dùng Ezetimibe cho bệnh nhân suy gan mức độ trung bình đến nặng.
- Tác dụng không mong muốn hiếm khi xảy ra và bao gồm triệu chứng tiêu hóa và đau cơ.
 - Trong các thử nghiệm lâm sàng, khi so sánh ezetimibe với statin hoặc giả dược không thấy có tình trạng tiêu cơ vân hoặc bệnh cơ nặng hơn.
 - Tỷ lệ tiêu chảy và đau bụng thấp hơn so với giả dược. Không cần theo dõi chức năng gan khi dùng thuốc Ezetimibe vì thuốc không gây ảnh hưởng đáng kể tới chức năng gan khi dùng thuốc đơn độc.
 - Khi dùng Ezetimibe kết hợp với statin cần theo dõi men gan do có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân tăng men gan khi điều trị phối hợp.

- Thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả lâu dài của ezetimibe đang được nghiên cứu. Thử nghiệm lâm sàng dùng kết hợp simvastatin và ezetimibe làm giảm biến cố tim mạch so với giả dược ở bệnh nhân suy thận mạn tính (*Lancet 2011;377:2181*). Ảnh hưởng trên biến cố tim mạch của ezetimibe khi thêm statin so với statin đơn độc trị liệu không được chứng minh.

• Điều trị tăng triglyceride máu

◦ Điều trị không dùng thuốc

- Là phương pháp rất quan trọng trong việc điều trị tăng triglycerid.
- Điều trị không dùng thuốc bao gồm:
 - Thay đổi việc thay thế estrogen đường uống bằng cách thẩm thấu qua da estrogen
 - Giảm uống rượu
 - Khuyến khích giảm cân và tập thể dục
 - Kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường
 - Tránh các loại đường đơn và chế độ ăn nhiều carbohydrate
- Bệnh nhân có tăng triglyceride máu nặng (triglycerides >1.000 mg/dL) cần ăn giảm chất béo và carbohydrate đơn ngoài việc dùng thuốc để làm giảm nguy cơ viêm tụy.

◦ Điều trị bằng thuốc

- Thuốc điều trị tăng triglyceride máu mức độ trung bình đến nặng bao gồm dẫn xuất của acid fibric, niacin, axit béo omega-3. Những bệnh nhân có tăng triglyceride gây ra viêm tụy nên được điều trị bằng dẫn xuất acid fibric (*J Clin Endo Metab 2012;96:2969*).
- Statins có thể có hiệu quả đối với bệnh nhân tăng triglycerid nhẹ đến trung bình kèm theo tăng LDL cholesterol (*N Engl J Med 2007;357:1009*).

▪ Dẫn xuất của acid fibric

- Hiện nay các dẫn xuất của acid fibric như **gemfibrozil**: 600 mg uống trước khi ăn; **fenofibrate**: thường 48–145 mg uống mỗi ngày.
- Fibrate làm giảm đến 30%–50% triglycerid và làm tăng nồng độ HDL từ 10%–35%. Thuốc có thể làm giảm nồng độ LDL cholesterol từ 5%–25% ở những bệnh nhân có nồng độ triglycerid bình thường nhưng có thể làm tăng nồng độ LDL cholesterol ở những bệnh nhân có triglycerid cao.
- Tác dụng phụ thường gặp bao gồm rối loạn tiêu hóa, đau bụng, sỏi mật, phát ban và ngứa. Fibrate có thể làm tăng tác dụng của warfarin (*N Engl J Med 1999;341:498*).
- Gemfibrozil khi dùng kết hợp với statin có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân (*Am J Cardiol 2005;95:120*).

▪ Axit béo omega-3

- Axit béo omega-3 từ dầu cá có thể làm giảm triglycerides khi dùng liều cao (*J Clin Endo Metab 2012;96:2969*).

- Các thành phần hoạt động là axit eicosapentaenoic (eicosapentaenoic acid-EPA) và axit docosahexaenoic (docosahexaenoic acid-DHA).
- Để giảm nồng độ triglycerid, 1–6 g EPA cộng với DHA cần thiết hàng ngày.
- Tác dụng phụ hay gặp là ợ nóng, đầy hơi, tiêu chảy.
- Dạng thuốc kê toa của axit béo omega-3 axit có sẵn và được chỉ định cho triglycerides trên 500 mg/dL; bồn viên chứa khoảng 3,6 g omega-3 axit este etyl và có thể làm giảm triglyceride tới 30%.
- Trong thực tế, axit béo omega-3 được sử dụng để hỗ trợ statin hoặc thuốc khác ở bệnh nhân có triglyceride cao vừa phải.
- Dùng kết hợp axit béo omega-3 với statin có lợi thế là tránh nguy cơ bệnh cơ xuất hiện khi kết hợp statin-fibrate (*Am J Cardiol 2008;102:429; Am J Cardiol 2008;102:1040*).

• Điều trị HDL cholesterol thấp

- HDL cholesterol thấp thường xảy ra đối với bệnh nhân có tăng triglyceride máu và hội chứng chuyển hóa. Điều trị tốt tăng LDL cholesterol, tăng triglyceride máu và hội chứng chuyển hóa có thể giúp cải thiện HDL cholesterol.
- Biện pháp không dùng thuốc như:
 - Ngừng hút thuốc
 - Tập thể dục
 - Giảm cân
- Ngoài ra, tránh dùng thuốc làm giảm HDL-Cholesterol như chẹn β giao cảm (trừ carvedilol), progestin và hợp chất androgen.
- Không có thử nghiệm lâm sàng tim mạch cho thấy lợi ích rõ ràng của việc nâng cao HDL cholesterol.

Thay đổi lối sống/nguy cơ

Đánh giá nguy cơ

- ATP III chia ra **5 mức nguy cơ của bệnh mạch vành**: rất cao, cao, trung bình cao, trung bình và thấp. Nguy cơ bệnh mạch vành được xác định trong Bảng 3–12.
- Đái tháo đường, xơ vữa động mạch không phải mạch vành (triệu chứng bệnh mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên, phình động mạch chủ bụng), hoặc nhiều yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành trong 10 năm cao hơn 20% được coi là **tương đương nguy cơ bệnh mạch vành ở ATP III** (*Circulation 2004;110:227*).
- Đánh giá bệnh nhân không có nguy cơ bệnh mạch vành hoặc có nguy cơ bệnh mạch vành tương đương nên bắt đầu bằng việc xem xét năm yếu tố nguy cơ (xem Bảng 3–8) (*JAMA 2001;285:2486*).
- Xác định mức nguy cơ theo Framingham cho bất kỳ cá nhân có hai hoặc nhiều hơn yếu tố nguy cơ không do LDL cholesterol (*JAMA 2001;285:2486; Circulation*

2004;110:227). Xác định mức yếu tố nguy cơ online có tại địa chỉ www.nhlbi.nih.gov.

- Bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành nên được chia thành những nhóm nguy cơ bệnh mạch vành 10 năm **>20%, 10%–20%, hoặc <10%**.
- Hiện nay các yếu tố nguy cơ mới nổi (v.d., béo phì, lối sống ít vận động, yếu tố prothrombin và gây viêm, đường huyết lúc đói) không ảnh hưởng đến đánh giá nguy cơ, mặc dù có thể ảnh hưởng đến đánh giá lâm sàng khi quyết định lựa chọn thuốc điều trị.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ

Mohammad kizilbash, JeffreyR. Parker,
Muhammad A. Sarwar, Jason D. Meyers

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

Bệnh mạch vành và đau thắt ngực ổn định

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Bệnh lý động mạch vành (coronary artery disease–CAD) dùng để chỉ tình trạng lòng động mạch vành bị hẹp lại, thường là do xơ vữa. CAD là yếu tố đóng góp hàng đầu trong bệnh mạch vành (coronary heart disease–CHD). CHD bao gồm đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim (myocardial infarction–MI) và thiếu máu cơ tim thầm lặng.
- Bệnh tim mạch (cardiovascular disease–CVD) thường được định nghĩa là bao gồm bệnh mạch vành (CHD), suy tim, loạn nhịp tim, tăng huyết áp, tai biến mạch não (cerebrovascular accident–CVA), bệnh lý động mạch chủ, bệnh lý mạch máu ngoại biên (peripheral vascular disease–PWD), bệnh van tim và bệnh tim bẩm sinh.

Dịch tễ học

- Ở Mỹ, CHD là nguyên nhân của 1 trong mỗi 6 ca tử vong.
- Nguy cơ mắc CHD cả đời sau 40 tuổi là 49% ở nam và 32% ở nữ.
- Trung bình số năm cuộc sống bị mất đi do MI là 16,6 năm.
- Trong số những bệnh nhân bị đột tử do CHD, khoảng 64% phụ nữ và 50% nam giới không có triệu chứng trước đó (*Circulation* 2012;125:e2).

Nguyên nhân

- CAD chủ yếu là hậu quả của tình trạng lắng đọng các mảng xơ vữa trong lòng mạch.
- Các nguyên nhân khác của CAD tắc nghẽn bao gồm các bất thường động mạch vành bẩm sinh, cầu cơ, viêm động mạch và xạ trị trước đó.
- Ngoài CAD tắc nghẽn, các nguyên nhân khác của đau thắt ngực bao gồm sử dụng cocaine, hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại, dày thất trái, tăng huyết áp ác tính, bệnh cơ tim giãn, bóc tách mạch vành nguyên phát (thường xảy ra ở phụ nữ có thai), đau thắt ngực biến đổi và hội chứng X.

Sinh lý bệnh

- Các biểu hiện thường gặp của CAD bao gồm đau thắt ngực ổn định, hội chứng vành cấp (acute coronary syndromes–ACS), đột tử do tim và suy tim.
- Đáng chú ý là các tổn thương không đáng kể trên chụp mạch (hở <50% lòng mạch) lại chiếm đa số trong các trường hợp MI cấp, dẫn đến khái niệm về mảng xơ vữa dẽ vỡ (*JACC 1988;12:56; Circulation 2003;108:1664*)
 - Sự vỡ hoặc bong tróc mảng xơ vữa dẽ vỡ gây ra sự tắc nghẽn cấp tính của dòng máu động mạch vành.
 - ACS đại diện cho sự liên tiếp về mặt lâm sàng từ đau thắt ngực không ổn định (unstable angina–UA), nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (non-ST-segment MI [NSTEMI]) khi mức độ thiếu máu cơ tim đủ nặng để gây ra sự giải phóng các marker sinh học của tim, và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (ST-segment elevation MI [STEMI]).
- Đau thắt ngực ổn định là do sự tắc nghẽn lòng mạch của các động mạch vành thượng tâm mạc nhìn thấy được trên chụp mạch – nguyên nhân gây ra sự không tương xứng giữa nhu cầu và sự cung cấp oxy, dẫn đến sự tưới máu của hệ thống vi mạch ngoại biên không đầy đủ. Ngược lại, hội chứng X là bệnh lý của tuần hoàn vi mạch, không quan sát thấy khi chụp mạch.
 - Tổn thương mạch vành trong đau thắt ngực ổn định khác so với mảng xơ vữa dẽ vỡ trong MI cấp. Tổn thương trong đau thắt ngực ổn định là cố định, ít bị bong vỡ, do đó gây ra các triệu chứng dễ dự đoán hơn (*Circulation 2012;125:1147*).
 - Các tổn thương động mạch vành thượng tâm mạc gây tắc nghẽn ít hơn 50% lòng mạch không gây ảnh hưởng đáng kể đến dòng chảy động mạch vành (ngoại trừ bệnh lý thân chung động mạch vành trái) và nhìn chung thường không gây ra cơn đau thắt ngực trong những hoàn cảnh bình thường nhưng có thể gây đau ngực khi cơ tim bị giảm tưới máu quá mức (v.d., shock nhiễm khuẩn).
 - Đau thắt ngực khi gắng sức thường xảy ra khi hẹp >70% và hẹp trên 90% thường đi kèm với đau thắt ngực xảy ra ngay cả khi nghỉ ngơi.

Yếu tố nguy cơ

- Trong các biến cố của CHD, >90% là có vai trò của sự tăng ít nhất một yếu tố nguy cơ chính (*JAMA 2003;290:891*).
- Đánh giá các yếu tố nguy cơ truyền thống của CVD:
 - Tuổi.
 - Huyết áp (BP– blood pressure).
 - Đường máu (CHÚ Ý: Đái tháo đường được coi là yếu tố nguy cơ tương đương của CHD).
 - Lipid máu (lipoprotein tỷ trọng thấp [low-density lipoprotein–LDL], lipoprotein

tỷ trọng cao [high-density lipoprotein–HDL], triglycerides). Điều chỉnh LDL cho những mẫu lấy khi không đói hoặc có nồng độ triglycerides rất cao.

- Hút thuốc lá (CHÚ Ý: Ngừng hút thuốc phục hồi lại nguy cơ CHD xuông bằng với một người không hút thuốc trong vòng khoảng 15 năm) (*Arch Intern Med* 1994; 154(2):169).
- Tiền sử gia đình có người mắc CAD sớm: được xác định là họ hàng bậc 1 là nam giới mắc CHD trước 55 tuổi hoặc là nữ giới trước tuổi 65.
- Đánh giá tình trạng béo phì, đặc biệt là béo phì thể trung tâm. Mục tiêu chỉ số khối cơ thể (Body mass index–BMI) từ 18,5 đến 24,9 kg/m². Mục tiêu vòng eo là <101,6 cm đối với nam và <88,9 cm đối với nữ.
- Đánh giá tình trạng ít hoạt động thể lực và chế độ ăn nghèo dinh dưỡng.
- Đánh giá nguy cơ CHD tương đương (bệnh lý mạch máu ngoại biên, tai biến mạch máu não, phình động mạch chủ và đái tháo đường)
- Đánh giá về bệnh thận mạn tính hoặc tiền sử mắc các bệnh tự miễn hệ thống collagen mạch máu.
- Ở nữ giới, đánh giá tiền sử tiền sản giật hoặc đái tháo đường thai kỳ.
- Nên tính toán điểm nguy cơ toàn bộ (Global Risk Score–GRS) để xác định nguy cơ tuyệt đối mắc CHD **hoặc** CVD trong 10 năm tới dựa vào yếu tố nguy cơ cá nhân ở tất cả những bệnh nhân không có CVD đã biết hoặc các yếu tố nguy cơ CHD tương đương.
 - Thang điểm được công nhận nhiều nhất là thang điểm nguy cơ Framingham (xem trong phần tăng lipid máu) giúp đánh giá các biến cố CHD chính (MI hay tử vong do bệnh mạch vành). (<http://hp2010.nhlbihin.net/ATPiii/calculator.asp?userType=prof>).
 - **Lưu ý luôn có sẵn thang số cập nhật nguy cơ bệnh tim mạch Framingham cho các biến cố CVD chính.** Do nữ giới có gánh nặng đột quỵ cao hơn, ước tính nguy cơ CVD cao hơn nguy cơ của riêng CHD (JACC 2011; 57: 1404). (<http://www.framinghamheartstudy.org/risk/gencardio.html#>)
 - Phương pháp đánh giá điểm GRS khác bao gồm đánh giá nguy cơ bệnh mạch vành hệ thống (Systemic Coronary Risk Evaluation–SCORE) cho tử vong do bệnh tim mạch và điểm nguy cơ Reynolds cho các biến cố tim mạch chính.
 - Dựa trên các GRS, bệnh nhân có thể được phân loại thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình hoặc cao bị CHD hay CVD trong 10 năm tới.
 - Bệnh nhân nguy cơ thấp (nguy cơ CHD <10%) không phù hợp cho các điều trị hoặc xét nghiệm xa hơn. Các can thiệp về lối sống được nhấn mạnh.
 - Bệnh nhân có nguy cơ trung bình (10–20%) nên được xét nghiệm nhiều hơn để phân định nguy cơ tốt hơn. Xét nghiệm có thể hỗ trợ trong việc xác định bệnh nhân có được lợi ích từ điều trị aspirin hay statin hay không, hoặc được sử dụng như chất xúc tác cho bệnh nhân thấy cần thay đổi lối sống. Các xét nghiệm sâu hơn có thể gồm:

- Đo mức độ canxi hóa mạch vành bằng cắt lớp vi tính (computed tomography–CT), điểm >400 có thể được phân loại lại vào nhóm nguy cơ cao.
- Tỷ lệ chỉ số huyết áp cổ chân-cánh tay (tỷ lệ huyết áp giữa chân và cánh tay) $<0,9$ hay $>1,3$ gợi ý sự có mặt của bệnh mạch ngoại biên và có thể tái phân loại vào nhóm nguy cơ cao.
- Bè dày lớp áo trong-áo giữa động mạch cảnh (đánh giá bằng siêu âm) >75 phần trăm cũng có thể tái phân loại thành nhóm nguy cơ cao.
- Protein phản ứng C độ nhạy cao có thể được xem xét ở bệnh nhân nam trên 50 tuổi và nữ trên 60 tuổi với lượng LDL-Cholesterol (LDL-cholesterol–LDL-C) <130 mg/dL có CRP-hs >2 mg/dL được sử dụng như tiêu chuẩn để bắt đầu trị liệu với statin.
- Nhóm bệnh nhân nguy cơ cao ($>20\%$ nguy cơ CHD **hoặc** $>10 = \%$ nguy cơ biến cố tim mạch) không thích hợp để đánh giá nguy cơ thêm và cần có các biện pháp điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tích cực.
- Nguy cơ suốt đời: Một điều rất quan trọng là phải chú ý rằng những người có nguy cơ 10 năm thấp/trung bình có thể vẫn ở nguy cơ mức cao trong thời gian dài hơn (v.d., 1 trong 25 người có nguy cơ trong 10 năm, nhưng 1 trong 2 người có nguy cơ trong thời gian dài hơn) do hiệu ứng tích lũy theo thời gian của thậm chí chỉ 1 yếu tố nguy cơ tăng lên đơn độc hay nhiều yếu tố nguy cơ không tối ưu (JACC 2011;57:1404).
 - GRS 10 năm đánh giá thấp nguy cơ ở những người trưởng thành trẻ tuổi.
 - Việc sớm duy trì các yếu tố lý tưởng nguy cơ tim mạch ở người trưởng thành, trước khi cần bắt cứ sự điều trị thuốc hoặc can thiệp nào khác là chìa khóa của dự phòng tiên phát bệnh tim mạch (Bảng 4-1).

Dự phòng

- Aspirin (acetylsalicylic acid–ASA) (75–162 mg/ngày) nên được cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân nam có nguy cơ biến cố tim mạch trong 10 năm $>10\%$.
- Aspirin (75–162 mg/ngày) nên được cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân nữ có nguy cơ cao (nguy cơ biến cố tim mạch $>20\%$). Nguy cơ chảy máu liên quan đến aspirin không được vượt quá lợi ích tiềm năng của nó.
- Kiểm soát tốt cholesterol và huyết áp (xem Chương 3, Dự phòng bệnh lý tim mạch).
- Khuyến khích người bệnh hoạt động thể lực >150 phút/tuần với cường độ trung bình hoặc với cường độ mạnh >75 phút/tuần.
- Chế độ ăn khỏe mạnh như DASH có thể đem lại lợi ích. Xem tại www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/new_dash.pdf.
- Nên tránh các sản phẩm thuốc lá
 - Đánh giá sự sẵn sàng cai thuốc lá của bệnh nhân
 - Phát triển kế hoạch cai thuốc lá.

Bảng 4–1	Tình trạng tim mạch lý tưởng bao gồm tất cả những điều sau
Yếu tố nguy cơ	Tiêu chuẩn
Cholesterol toàn phần	<200 mg/dL không điều trị
Huyết áp	<120/80 mm Hg không điều trị
Glucose máu lúc đói	<100 mg/dL
Chỉ số khối cơ thể (Body mass index–BMI)	<25 kg/m ²
Hút thuốc lá	Chưa bao giờ hút
Hoạt động thể lực	>150 phút/tuần với cường độ trung bình hoặc >75 phút với cường độ mạnh
Chế độ ăn	Duy trì chế độ ăn khỏe mạnh (v.d., chế độ DASH)

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), Chế độ ăn ngăn chặn tăng huyết áp
Phỏng theo Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, và cộng sự. Hướng dẫn dựa trên tính hiệu quả cho việc phòng ngừa bệnh tim mạch ở Phụ nữ — Cập nhật 2011: Hướng dẫn của Hội Tim mạch Hoa Kỳ. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404.

- Xem xét các liệu pháp dùng thuốc hiện có:
 - Miếng dán nicotin, nicotin dạng nhai, nicotin dạng xịt, nicotin dạng hít.
 - Bupropion đơn độc hoặc kết hợp với liệu pháp thay thế nicotin.
 - Liều dùng bupropion: uống 150 mg hàng ngày trong vòng 3 ngày, sau đó uống 150 mg 2 lần mỗi ngày trong 8 đến 12 tuần. Bệnh nhân được hướng dẫn để tránh hoàn toàn thuốc lá trong các ngày thứ 5 đến thứ 7. Thuốc chống chỉ định cho bệnh nhân có nguy cơ động kinh.
 - Vareniclin được sử dụng trong 12 đến 24 tuần. Bệnh nhân cần được theo dõi về triệu chứng trầm cảm và ý tưởng tự tử. Việc sử dụng vareniclin làm tăng nhẹ nguy cơ biến cố tim mạch.
- Liệu pháp hormon thay thế, các thuốc chống oxy hóa và axit folic không được chỉ định cho việc phòng CVD tiên phát hay thứ phát (*JAC* 2011;57:1404)

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

- Đau thắt ngực: **Cơn đau thắt ngực điển hình có 3 đặc điểm:** (1) Đau ngực sau xương ức với tính chất và sự kéo dài đặc trưng là (2) xảy ra do stress hoặc gắng sức và (3) đau ngực giảm đi khi nghỉ ngơi hoặc dùng (nitroglycerin–NTG).

- **Đau thắt ngực không điển hình** có 2 trong 3 đặc điểm nêu trên.
- **Đau ngực không phải do nguyên nhân tim** mạch chỉ có 1 hoặc không có đặc điểm nào trong số các đặc điểm kể trên.
- Đau thắt ngực ổn định mạn tính xảy ra lặp lại theo cách có thể dự đoán được khi gắng sức hoặc stress về cảm xúc và giảm đi sau 5–10 phút dùng nitroglycerin dưới lưỡi hoặc nghỉ ngơi.
- Mức độ nặng của cơn đau thắt ngực có thể định lượng bằng hệ thống phân loại của Hội tim mạch Canada (Canadian Cardiovascular Society—CCS) (Bảng 4–2).
- Các triệu chứng kèm theo có thể bao gồm khó thở, vã mồ hôi, nôn, buồn nôn và hoa mắt chóng mặt.
- Bệnh nhân nữ và những người bị đái tháo đường hoặc bệnh thận mạn tính có thể có ít triệu chứng hoặc triệu chứng không điển hình tương đương với đau thắt ngực. Những triệu chứng này bao gồm khó thở (thường gấp nhất), đau thượng vị và buồn nôn.
- Đánh giá khả năng mắc CAD trước test là rất quan trọng đối với bệnh nhân có đau thắt ngực. Khả năng mắc bệnh trước test sẽ hướng dẫn việc lựa chọn phương pháp thăm dò chẩn đoán cũng như việc phân tích kết quả các xét nghiệm ở những bệnh nhân có đau ngực nghi ngờ (Bảng 4–3). Ví dụ, bệnh nhân trẻ tuổi có triệu chứng của cơn đau thắt ngực điển hình ít khi có CAD đáng kể khi xét nghiệm, trong khi đó cơn đau thắt ngực không điển hình ở người lớn tuổi nên tiến hành thăm dò cận lâm sàng không xâm nhập. Tuy nhiên, bệnh nhân nam hoặc nữ lớn tuổi có cơn đau ngực điển hình, đặc biệt là những người có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch

Bảng 4–2

Hệ thống phân loại của Hội tim mạch Canada (Canadian Cardiovascular Society—CCS)

Phân loại	Định nghĩa
CCS 1	Đau thắt ngực khi gắng sức nặng hoặc hoạt động kéo dài
CCS 2	Đau thắt ngực khi hoạt động ở mức trung bình (đi bộ dài hơn 2 dãy nhà hoặc leo nhiều hơn 1 tầng cầu thang)
CCS 3	Đau thắt ngực khi hoạt động nhẹ (đi bộ ngắn hơn 2 dãy nhà hoặc leo ít hơn 1 tầng cầu thang)
CCS 4	Đau thắt ngực khi làm bất kỳ hoạt động nào hoặc xảy ra ngay cả khi nghỉ ngơi

Các triệu chứng của đau thắt ngực có thể bao gồm khó chịu ở ngực điển hình hoặc đau thắt ngực tương đương. CCS, Hội tim mạch Canada

Từ Sangareddi V, Anand C, Gnanavelu G, và cộng sự. Phân loại đau ngực khi gắng sức của Hội Tim mạch Canada: liên quan về chụp mạch. *Coronary Artery Dis* 2004;15:111-114.

Bảng 4-3 Khả năng bị CAD trước test theo tuổi, giới và triệu chứng

Nhóm tuổi	Không triệu chứng		Đau ngực không phải cơn đau thắt ngực		Cơn đau thắt ngực không điển hình		Cơn đau thắt ngực điển hình/rõ ràng	
	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nữ
30-39	<5	<5	2	4	12	34	26	76
40-49	<5	<10	3	13	22	51	55	87
50-59	<5	<10	7	20	31	65	73	93
60-69	<5	<5	14	27	51	72	86	94
	Rất thấp <5%		Thấp <10%		Trung bình 10-80%		Cao >80%	

Số liệu từ Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT và cộng sự. Hướng dẫn cập nhật 2002 của ACC/AHA về test gắng sức: Bài báo tóm tắt. Báo cáo của Nhóm chức năng về các hướng dẫn thực hành của ACC/AHA (Hội đồng cập nhật hướng dẫn về test gắng sức 1997). *Circulation* 2002;106:1883.

kèm theo, tốt hơn nên được chụp mạch vành để chẩn đoán vì test gắng sức không xâm nhập có nguy cơ cao cho kết quả âm tính giả.

Khám thực thể

- Khám lâm sàng nên bao gồm đo huyết áp, nhịp tim và bắt mạch.
- Tiếng thổi do hở van 2 lá (mitral regurgitation-MR) mới xuất hiện hoặc nồng lên là dấu hiệu lâm sàng nguy cơ cao. Các tiếng thổi bất thường khác gợi ý tổn thương của hẹp động mạch chủ hay bệnh cơ tim phì đại trong đó tiếng thổi trong bệnh cơ tim phì đại là tiếng thổi duy nhất tăng lên khi làm nghiệm pháp Valsava.
- Chú ý các dấu hiệu của tăng lipid máu như vòng cung giác mạc và cục mỡ vàng trên da.
- Dấu hiệu suy tim như tiếng ngựa phi S₃, ran ầm phổi thì hít vào, tĩnh mạch cổ nổi hay phù ngoại biên cũng là các yếu tố lâm sàng nguy cơ cao.

Chẩn đoán phân biệt

- Có rất nhiều bệnh có biểu hiện đau ngực, bao gồm cả nguyên nhân tim mạch và không do nguyên nhân tim mạch (Bảng 4-4).
- Khai thác tiền sử, bệnh sử cẩn thận, chú ý tập trung vào các yếu tố nguy cơ tim mạch, khám thực thể và làm một số xét nghiệm cơ bản ban đầu giúp thu hẹp lại các chẩn đoán phân biệt.

Bảng 4-4 Chẩn đoán phân biệt của đau ngực

Chẩn đoán	Đặc điểm
Căn nguyên tim mạch	
Hẹp động mạch chủ	Đau thắt ngực có thể xuất hiện khi hẹp động mạch chủ nặng
Bệnh cơ tim phì đại (HCM)	Thiếu máu cơ tim dưới nội tâm mạc có thể xuất hiện khi luyện tập và/hoặc gắng sức
Cơn đau thắt ngực kiểu Prinzmetal	Co thắt mạch vành có thể xảy ra khi gắng sức hoặc sang chấn tinh thần
Hội chứng X	Đau ngực do thiếu máu cơ tim, chụp mạch vành bình thường, được cho có liên quan đến bệnh lý vi mạch
Viêm màng ngoài tim	Đau ngực kiểu màng phổi kèm theo viêm màng ngoài tim do nhiễm trùng hoặc bệnh tự miễn
Bóc tách động mạch chủ	Đau ngực có thể giống như cơn đau thắt ngực và/hoặc có liên quan đến động mạch vành
Sử dụng cocaine	Gây co thắt mạch vành và/hoặc tạo thành huyết khối
Đau ngực do nguyên nhân khác	
Thiếu máu	Thiếu máu rõ rệt có thể gây ra mất cân bằng cung-cầu oxy cơ tim.
Nhiễm độc giáp	Tăng nhu cầu oxy của cơ tim gây ra mất cân bằng cung-cầu oxy cho cơ tim.
Bệnh lý thực quản	GERD và co thắt thực quản có thể gây ra triệu chứng giống đau ngực (đáp ứng với NTG)
Sỏi đường mật	Sỏi túi mật thường có thể quan sát được qua siêu âm ổ bụng
Bệnh hô hấp	Viêm phổi kèm theo đau ngực kiểu màng phổi, tắc động mạch phổi, tăng áp động mạch phổi.
Bệnh cơ xương khớp	Viêm sụn sườn, bệnh lý rễ thần kinh cột sống cổ.

GERD (gastroesophageal reflux disease), Trào ngược dạ dày thực quản; HCM (hypertrophic cardiomyopathy), Bệnh cơ tim phì đại; NTG, nitroglycerin

Test chẩn đoán

- **Test gắng sức và chỉ định**

- Bệnh nhân không có CAD đã biết trước:
 - Không được chỉ định ở những bệnh nhân không có triệu chứng như một test sàng lọc.
 - Bệnh nhân có triệu chứng đau thắt ngực.

- Bệnh nhân không có triệu chứng, nguy cơ trung bình nhưng chuẩn bị bắt đầu chương trình luyện tập gắng sức hay những người làm nghề nguy cơ cao (v.d., phi công).
- Bệnh nhân không có triệu chứng, nguy cơ cao với các yếu tố nguy cơ như đái tháo đường hay bệnh mạch máu ngoại vi.
- Bệnh nhân có CAD đã biết:
 - Phân tầng nguy cơ sau MI (xem phần về STEMI).
 - Đánh giá nguy cơ trước phẫu thuật.
 - Triệu chứng đau thắt ngực tái phát mặc dù đã điều trị thuốc và tái thông động mạch.
 - Việc sàng lọc thường quy cho những bệnh nhân không triệu chứng sau tái thông động mạch còn nhiều tranh cãi.
- **Test gắng sức bằng luyện tập**
 - Là test được lựa chọn để đánh giá hầu hết những bệnh nhân nguy cơ CAD mức độ trung bình (Bảng 4–3).
 - Bruce protocol: Gồm các giai đoạn kéo dài 3 phút tăng tốc độ và độ dốc của thảm chạy. Các thông số huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ (electrocardiogram–ECG) được ghi trong suốt quá trình khảo sát và giai đoạn hồi phục của bệnh nhân.
 - Độ đặc hiệu và độ nhạy tương ứng đạt 70% đến 80% nếu bệnh nhân có điện tâm đồ lúc nghỉ bình thường và đạt được nhịp tim mục tiêu (nhịp tim mục tiêu đạt 85% của nhịp tim dự đoán lớn nhất theo tuổi).
 - Kết quả được coi là dương tính khi:
 - Xuất hiện đoạn ST chênh xuống mới >1 mm trên nhiều chuyển đao.
 - Đáp ứng tụt huyết áp do vận động
 - Rối loạn nhịp thất bền bỉ khởi phát do gắng sức
 - Chỉ số Duke cung cấp thông tin về tiên lượng cho bệnh nhân có cơn đau thắt ngực mạn tính (Bảng 4–5).
- **Test gắng sức với chẩn đoán hình ảnh**
 - Được khuyến cáo cho bệnh nhân có những bất thường trên điện tim đồ ban đầu dưới đây:
 - Hội chứng tiền kích thích (Wolf–Parkinson–White)
 - Phì đại thất trái
 - Block nhánh trái (left bundle branch block–LBBB) hay nhịp của máy tạo nhịp
 - Dẫn truyền chậm trong thất (intraventricular conduction delay–IVCD)
 - Tác dụng của Digoxin
 - Thay đổi sóng T hay đoạn ST trên điện tâm đồ khi nghỉ ngơi
 - **Tạo hình tưới máu cơ tim.** Thường sử dụng chất đánh dấu là Thalium–201 hoặc Technitium–99 m kết hợp với test gắng sức bằng thể lực hoặc bằng thuốc.

Bảng 4–5 Test gắng sức thể lực: Chỉ số Duke

Chỉ số Duke = Số phút luyện tập – (5 x độ lệch đoạn ST lớn nhất) – (4 x điểm đau thắt ngực). Điểm đau ngực: 0 = không có, 1 = không bị hạn chế bởi test, 2 = bị hạn chế bởi test

Chỉ số Duke

5	Tỷ lệ tử vong hàng năm 0,25%	Nguy cơ thấp
– 10 đến 4	Tỷ lệ tử vong hàng năm 1,25%	Nguy cơ trung bình
<–10	Tỷ lệ tử vong hàng năm 5%	Nguy cơ cao

Nói chung, thuốc chẹn β , thuốc ức chế dẫn truyền và nitrat nên được ngừng trước khi làm test gắng sức.
Số liệu từ N Engl J Med 1991;325:849.

Hình ảnh tưới máu cơ tim cho phép chẩn đoán xác định, định khu vực thiếu máu và cho phép xác định phân suất tống máu (ejection fraction–EF). Khả năng sống sót của cơ tim cũng có thể được đánh giá dựa vào kỹ thuật này. Tạo hình tưới máu cơ tim gắng sức hạt nhân có độ nhạy 85–90% và độ đặc hiệu 70%.

- **Siêu âm tim gắng sức.** Test gắng sức bằng vận động hoặc dobutamine có thể được tiến hành cùng với siêu âm tim để hỗ trợ việc chẩn đoán CAD. Cũng như tạo hình hạt nhân, siêu âm tim góp phần làm tăng thêm độ nhạy và độ đặc hiệu của test gắng sức vì giúp bộc lộ rõ các rối loạn vận động vùng của thành tim. Chất lượng kỹ thuật của phương pháp này có thể bị hạn chế bởi chất lượng hình ảnh (v.d., người quá béo). Siêu âm tim gắng sức có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 85–90%.
- **Chụp cộng hưởng từ** đánh giá tưới máu cơ tim sử dụng adenosin và thuốc đổi quang từ cũng là một trong những phương pháp giúp đánh giá thiếu máu cơ tim và khả năng sống còn của cơ tim.
- **Test gắng sức bằng thuốc**
 - Ở bệnh nhân không thể vận động được, test gắng sức bằng thuốc có thể được ưa chuộng hơn.
 - Dipryridamole, adenosin, regadenoson là các thuốc giãn mạch thường được sử dụng kết hợp với phương pháp xạ hình tưới máu cơ tim. Các thuốc này là những thuốc được lựa chọn cho những bệnh nhân có block nhánh trái nhịp của máy tạo nhịp trên điện tâm đồ vì tỷ lệ dương tính giả tăng lên khi test gắng sức bằng vận động hoặc truyền dobutamin.
 - Dobutamin là loại thuốc gây tăng co bóp cơ tim thường được sử dụng trong siêu âm tim gắng sức.
- **Chống chỉ định làm test gắng sức**

- MI cấp trong vòng 2 ngày
- Đau thắt ngực không ổn định mà trước đó chưa ổn định được bằng thuốc
- Loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc có ảnh hưởng đến huyết động
- Hẹp mạch chủ nặng có triệu chứng
- Suy tim có triệu chứng
- Tắc mạch phổi cấp, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim hoặc tách động mạch chủ

Kỹ năng chẩn đoán

• Chụp mạch vành (Angiography)

- Chụp động mạch vành được xem là tiêu chuẩn vàng giúp đánh giá cấu trúc giải phẫu động mạch vành thượng tâm mạc do nó xác định được sự hiện diện và mức độ hẹp của các tổn thương xơ vữa.
- Chụp mạch vành là thủ thuật xâm lấn và có đi kèm với nguy cơ nhỏ bị: tử vong, MI, tai biến mạch não, chảy máu, loạn nhịp các biến chứng mạch máu. Do đó, chụp mạch vành được chỉ định cho những bệnh nhân mà tỷ số lợi ích nguy cơ nghiêng về phía các thủ thuật xâm lấn như:
 - Những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim có ST chênh lên
 - Phần lớn bệnh nhân UA/NSTEMI
 - Bệnh nhân có triệu chứng và test gắng sức có nguy cơ cao được hi vọng là sẽ có lợi ích từ việc tái thông mạch máu
 - Đau thắt ngực nhóm III, IV mặc dù đã được điều trị nội khoa
 - Bệnh nhân sau cấp cứu ngừng tim đột ngột hoặc bệnh nhân bị rối loạn nhịp thất nguy hiểm
 - Dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy tim hoặc giảm phân suất tổng máu thất trái
 - Đau thắt ngực, mà từ quan điểm của bệnh nhân, không được kiểm soát một cách đầy đủ với điều trị nội khoa đơn độc với lối sống riêng của họ.
 - Bệnh nhân có tiền sử mổ bắc cầu nối động mạch vành (coronary artery bypass grafting–CABG) hoặc can thiệp động mạch vành qua da (percutaneous coronary intervention–PCI)
 - Nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán xác định hẹp >50% thân chung động mạch vành trái hoặc bệnh 3 thân động mạch vành nặng
 - Giúp xác định chẩn đoán CAD ở những bệnh nhân đau thắt ngực không thực hiện test gắng sức vì thuộc nhóm có khả năng rất cao mắc CAD (xem Bảng 4–3)
- Có thể vừa chụp mạch vành để chẩn đoán vừa để điều trị nếu cần làm PCI.
- Có thể được sử dụng để đánh giá những bệnh nhân nghi ngờ thiếu máu cơ tim không do nguyên nhân xơ vữa mạch (v.d., như dị dạng động mạch vành, lót tách động mạch vành hay bệnh mạch vành do xạ trị).
- Có thể tiến hành siêu âm nội mạch (Intravascular ultrasound–IVUS) để đánh

giá sâu hơn các mảng xơ vữa, cung cấp sự đánh giá chính xác về hệ thống mạch vành tại thời điểm chụp mạch.

- Mức độ ý nghĩa về mặt chức năng của tổn thương hẹp động mạch vành có thể được đánh giá sâu hơn dựa vào phân số dự trữ lưu lượng mạch vành (fractional flow reserve–FFR) tại thời điểm chụp mạch. Điều này có thể hữu ích trong việc đánh giá các tổn thương mạch vành khi mức độ nặng trên lâm sàng chưa xác định hay các tổn thương được phát hiện một cách tình cờ với chỉ số FFR <0,8 được xem như hạn chế lưu lượng.
- Đặt catheter vào buồng thất trái cũng cho phép đo áp lực đồ đầy thất trái (chức năng tâm trương), chênh áp giữa van 2 lá và van động mạch chủ, đánh giá vận động vùng thành tim, chức năng thất trái và một số bệnh lý động mạch chủ kèm theo.
- **Bệnh thận do thuốc cản quang (contrast-induced nephropathy–CIN)** xảy ra ở khoảng 5% bệnh nhân và thường gặp hơn ở những bệnh nhân đã có suy thận và đái tháo đường. Ở phần lớn bệnh nhân, nồng độ creatinin sẽ trở về mức nền trong vòng 7 ngày sau khi chụp. Những điểm cần xem xét để phòng ngừa CIN:
 - Sử dụng lượng thuốc cản quang ít nhất có thể và xem xét can thiệp thành từng giai đoạn ở những người có độ thanh thải creatinin <60 mL/phút.
 - Cung cấp đủ nước trước khi chụp mạch.
 - Thuốc cản quang không ion áp lực thẩm thấu thấp nên được sử dụng. N-acetyl-L-cystein và bicarbonate tiêm tĩnh mạch (intravenous–IV) không có lợi cho việc ngăn ngừa bệnh thận do thuốc cản quang, bất kể có nguy cơ sẵn có hay không.
- **Chụp cắt lớp vi tính mạch vành**
 - Đây là một kỹ thuật không xâm lấn được sử dụng để khẳng định chẩn đoán CAD. Tương tự như thông tim, bệnh nhân bị phơi nhiễm với cả phóng xạ và thuốc cản quang. Hiện nay vai trò của chụp CT mạch vành đang được tiếp tục nghiên cứu.
 - Chụp CT mạch vành có giá trị dự đoán âm tính cao và do đó phù hợp hơn cho các bệnh nhân có triệu chứng với khả năng mắc CAD được xác định trước khi làm test là trung bình và thấp để loại trừ bệnh. Ví dụ như các bệnh nhân nhập vào khoa cấp cứu nhiều lần vì đau ngực hay bệnh nhân có kết quả test gắng sức không rõ ràng.
 - Có thể hỗ trợ việc xác định các bất thường bẩm sinh của động mạch vành.
 - Kỹ thuật này không hữu ích đối với những bệnh nhân có canxi hóa mạch vành lan tỏa, có stent mạch vành hay những động mạch khâu kính nhỏ do chất lượng của kỹ thuật bị giảm xuống.

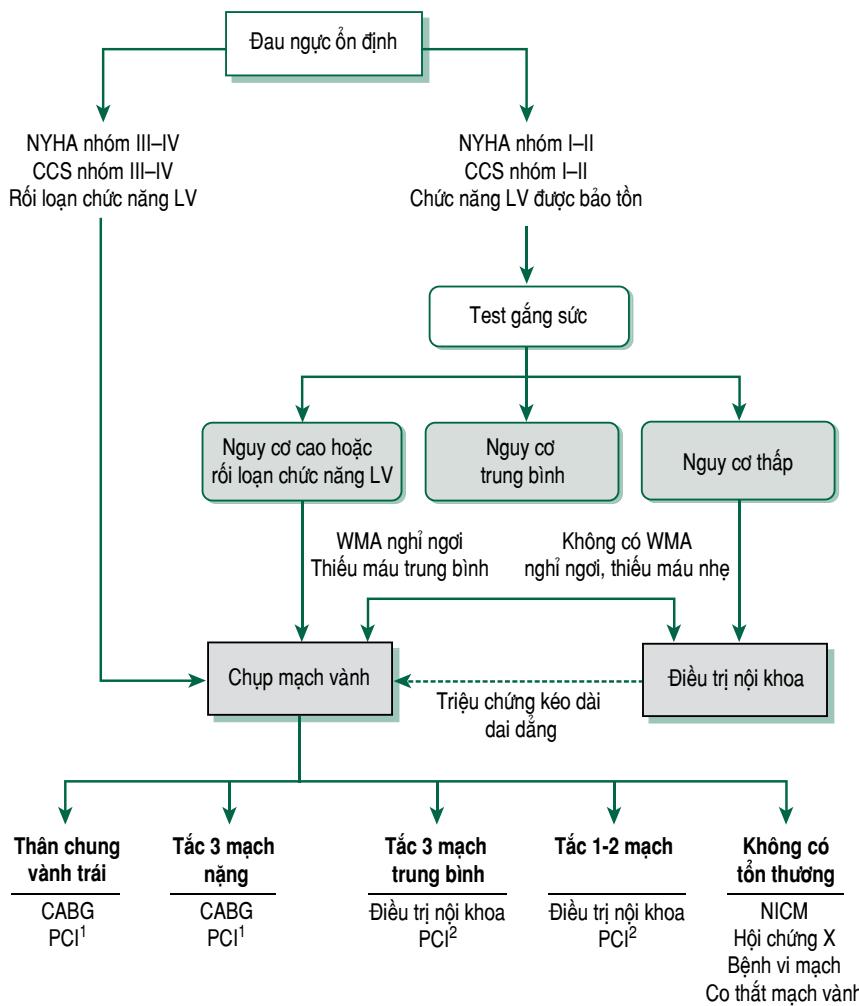
ĐIỀU TRỊ

- Mục tiêu chính của điều trị là ngăn ngừa nhồi máu cơ tim, tử vong do cản nguyên tim mạch và giảm các triệu chứng.

- Điều trị CAD có thể phối hợp việc điều chỉnh lối sống, điều trị nội khoa và tái thông động mạch vành. Chiến lược được khuyến cáo cho việc đánh giá và xử trí bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được trình bày trong Hình 4–1.
- Điều trị thuốc** nhằm vào việc cải thiện sự cung cấp oxy cho cơ tim, giảm nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, kiểm soát các yếu tố gây đợt cấp (thiếu máu, bệnh van tim) và hạn chế sự phát triển thêm nữa của bệnh xơ vữa. Thường điều trị thuốc là đủ để kiểm soát triệu chứng đau thắt ngực trong đau ngực ổn định mạn tính, và khi so sánh với tái thông mạch vành, cũng mang lại kết quả lâu dài tương tự.

Thuốc

- ASA (75 đến 162 mg/ngày) giảm các biến cố tim mạch bao gồm lặp lại tái thông mạch vành, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch khoảng 33% (*BMJ* 1994;308:81; *Lancet* 1992;114:1421).
 - ASA 81 mg có vẻ là đủ cho hầu hết bệnh nhân (phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát cho cả CHD và tai biến mạch não).
 - Có thể tiến hành giải mãn cảm ASA cho những bệnh nhân dị ứng với ASA.
 - Có thể dùng clopidogrel (75 mg/ngày) cho những bệnh nhân dị ứng/không chịu được ASA.
 - Thuốc chẹn β giao cảm (Bảng 4–6) kiểm soát triệu chứng đau thắt ngực bằng cách giảm nhịp tim, giảm vận động cơ tim do vậy giảm nhu cầu oxy cơ tim.
 - Tránh dùng các thuốc chẹn β có hoạt tính giống giao cảm nội tại.
 - Điều chỉnh liều thuốc để giữ nhịp tim bệnh nhân khi nghỉ ngơi từ 50–60 lần/phút.
 - Sử dụng thuốc chẹn β được sử dụng thận trọng hoặc tránh dùng ở bệnh nhân block nhĩ thất (atrioventricular–AV), đang có co thắt phế quản, nhịp chậm khi nghỉ ngơi, hay suy tim (heart failure–HF) mất bù.
 - Chẹn β giao cảm có thể làm nặng thêm tình trạng co thắt mạch vành và nên tránh dùng đối với những bệnh nhân bị đau ngực do co thắt mạch vành hoặc cơn đau ngực kiểu Prinzmetal.
 - Thuốc chẹn kênh canxi cũng có thể được sử dụng kết hợp với hoặc thay thế thuốc chẹn beta giao cảm ở những bệnh nhân có chống chỉ định hay có các tác dụng phụ như lựa chọn thứ 2 (Bảng 4–7).
 - Thuốc chẹn kênh canxi thường được sử dụng kết hợp với chẹn β giao cảm nếu thuốc chẹn β giao cảm không đem lại hiệu quả đầy đủ trong việc giảm các triệu chứng đau ngực. Cả hai nhóm thuốc dihydropyridines và nondihydropyridine tác dụng kéo dài đều có thể sử dụng.
 - Thuốc chẹn kênh canxi là thuốc có hiệu quả trong điều trị co thắt mạch vành.
 - Tránh dùng nhóm thuốc nondihydropyridine (verapamil/diltiazem) ở bệnh nhân



Hình 4–1. Phương cách đánh giá và xử trí bệnh nhân đau thắt ngực ổn định. Những bệnh nhân với suy tim trên lâm sàng, đau thắt ngực gây hạn chế nặng và những người có rối loạn chức năng thất trái nên được chụp động mạch vành để xác định nguyên nhân bệnh lý của động mạch vành. Những bệnh nhân không có những đặc điểm trên có thể được phân tầng nguy cơ sâu hơn nữa với test gắng sức. Sau test gắng sức, bệnh nhân có thể được chụp động mạch vành hoặc được điều trị nội khoa theo kinh nghiệm dựa trên hồ sơ về nguy cơ của họ. Những bệnh nhân ban đầu được điều trị nội khoa có các triệu chứng kéo dài dai dẳng nên được chụp động mạch vành. ¹CABG thường được ưa dùng hơn do nó có lợi ích đã biết rõ về mặt sống còn so với việc điều trị nội khoa đơn độc; tuy nhiên, nếu các tổn thương mạch vành không phức tạp, PCI có thể đem lại kết quả tương tự như CABG nhưng với nhu cầu cao hơn về tái thông động mạch trong tương lai. ²PCI nên dành cho những bệnh nhân có tổn thương mức độ cao, thiếu máu nặng và kháng với điều trị nội khoa. CABG, bắc cầu động mạch vành; CCS, phân loại (đau ngực) của Hội tim mạch Canada; LV (left ventricle), tâm thất trái; NICM (nonischemic cardiomyopathy), bệnh cơ tim không thiếu máu; NYHA, Hội tim mạch New York; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; WMA (wall motion abnormality), bất thường vận động thành tim.

Bảng 4–6 Thuốc chẹn β thường dùng trong bệnh thiếu máu cơ tim

Thuốc	Sự chọn lọc trên receptor β	Liều
Propranolol	β_1 và β_2	20–80 mg 2 lần/ngày
Metoprolol	β_1	50–200 mg 2 lần/ngày
Atenolol	β_1	50–200 mg hàng ngày
Nebivolol	β_1	5–40 mg hàng ngày
Nadolol	β_1 và β_2	40–80 mg hàng ngày
Timolol	β_1 và β_2	10–30 mg 3 lần/ngày
Acebutolol*	β_1	200–600 mg 2 lần/ngày
Bisoprolol	β_1	10–20 mg hàng ngày
Esmolol	β_1	50–300 mcg/kg/phút
Labetalol	Cả α và β_1 , β_2	200–600 mg 2 lần/ngày
Pindolol*	β_1 và β_2	2,5–7,5 mg 3 lần/ngày
Carvedilol	Cả α và β_1 , β_2	3,125–25 mg 2 lần/ngày

*Loại thuốc chẹn β có hoạt tính giống giao cảm nội tại

có rối loạn chức năng tâm thu do các thuốc này có đặc tính làm giảm co bóp cơ tim.

- Tránh sử dụng dihydropyridines tác dụng ngắn (nifedipine) do khả năng tăng nguy cơ bị các biến cố tim mạch chính.
- Nitrate, có dạng tác dụng kéo dài cho bệnh nhân sử dụng lâu dài hay dạng tại chỗ/dưới lưỡi để xử trí cơn đau ngực cấp. Thường được sử dụng làm thuốc chống đau ngực bổ sung (Bảng 4–8)
 - Dạng dưới lưỡi nên được sử dụng làm chỉ định đầu tiên cho đau thắt ngực hay dùng để dự phòng trước khi tiến hành các hoạt động đã được biết là khởi phát đau thắt ngực. Bệnh nhân cần tìm kiếm sự trợ giúp của y tế ngay nếu cơn đau thắt ngực xuất hiện khi nghỉ ngơi hoặc đã dùng 3 liều nitrates dưới lưỡi mà không có hiệu quả.
 - Hiện tượng dung nạp nitrate dẫn đến giảm đáp ứng điều trị có thể xảy ra với tất cả các dạng bào chế của nitrate. Việc sử dụng một khoảng thời gian không có nitrate kéo dài 10 đến 12 giờ (thường vào buổi tối) có thể giúp tăng hiệu quả điều trị.
 - Nitrate không giúp giảm tử vong ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành.
 - Nitrate chống chỉ định (thậm chí cả với bệnh nhân bị ACS) cho bệnh nhân

Bảng 4–7 Thuốc chẹn kênh canxi thường dùng trong bệnh thiếu máu cơ tim

Thuốc	Thời gian hoạt động	Liều thường dùng
Dihydropyridine		
<i>Nifedipine</i>		
Phóng thích chậm	Dài	30–180 mg/ngày
<i>Amlodipine</i>	Dài	5–10 mg/ngày
<i>Felodipine</i>	Dài	5–10 mg/ngày
<i>Isradipine</i>	Trung bình	2,5–10 mg/ngày
<i>Nicardipine</i>	Ngắn	20–40 mg
Nondihydropyridin		
<i>Diltiazem</i>		
Phóng thích trung bình	Ngắn	30–80 mg
Phóng thích chậm	Dài	120–360 mg/ngày
<i>Verapamil</i>		
Phóng thích trung bình	Ngắn	80–160 mg
Phóng thích chậm	Dài	120–480 mg/ngày

đang sử dụng thuốc úc chế 5-phosphodiesterase vì có nguy cơ gây hạ huyết áp nặng. Trước khi dùng nitrate, bệnh nhân phải dừng thuốc nhóm úc chế 5-phosphodiesterase ít nhất 24 giờ đối với sildenafil, vardenafil hoặc 48 giờ đối với tadalafil.

- Thuốc úc chế men chuyển có thể mang lại thêm lợi ích trong điều trị đau thắt ngực ổn định.
 - Điều trị với thuốc úc chế men chuyển (ACE inhibitors—ACEIs) hay chẹn thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blockers—ARBs) ở bệnh nhân không dung nạp thuốc úc chế men chuyển, nên được sử dụng với tất cả các bệnh nhân có EF thất trái <40% và những bệnh nhân tăng huyết áp, đái tháo đường hay bệnh thận mạn tính.
 - Sử dụng thuốc úc chế men chuyển ở tất cả các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định là hợp lý.
 - Sử dụng thuốc úc chế men chuyển có thể gây phù mạch nặng đe dọa đến tính mạng, ho và có thể gây giảm chức năng thận (đặc biệt ở những người mất nước, hạn chế muối nghiêm ngặt, có dùng đồng thời thuốc chống viêm không steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drug—NSAIDs) và khoảng 5 đến 10% bệnh nhân có hẹp động mạch thận 2 bên).

Bảng 4–8 Dạng nitrates thường được sử dụng trong bệnh thiếu máu cơ tim

Dạng	Liều	Thời gian bắt đầu tác dụng (phút)	Thời gian tác dụng
Nitroglycerin dưới lưỡi	0,3–0,6 mg	2–5	10–30 phút
Nitroglycerin phun giọt nhỏ	0,4 mg	2–5	10–30 phút
Dinitrat isosorbide uống	5–40	30–60	4–6 giờ
Mononitrat isosorbide uống	10–20 mg	30–60	6–8 giờ
Mononitrat isosorbide phóng thích chậm đường uống	30–120	30–60	12–18 giờ
Dầu nitroglycerin 2%	0,5–2	20–60	3–8 giờ
Miếng dán nitroglycerin qua da	5–15 mg	>60	12 giờ
Nitroglycerin tĩnh mạch	10–200 mcg/phút	<2	Trong suốt quá trình truyền

- Ho và phù mạch do thuốc ức chế men chuyển hiếm gặp hơn khi dùng thuốc chẹn thụ thể Angiotensin.
- Ranolazine là một thuốc chống đau thắt ngực không phụ thuộc vào giảm nhịp tim và huyết áp. Nhìn chung thuốc không được sử dụng làm thuốc đầu tay hoặc thuốc hàng thứ 2 trong điều trị đau thắt ngực.
- Thuốc giảm cholesterol máu gồm statins, fibrat, lợi mật và niacin (xem thêm Chương 3. Dự phòng bệnh lý tim mạch). Lưu ý, trong phòng bệnh thứ phát CHD thì ngoài statin, không có thuốc hạ cholesterol nào khác được chứng minh là đem lại lợi ích về tử vong.

Xử trí phẫu thuật

• Tái thông mạch vành

- Nhìn chung, nên cố gắng điều trị nội khoa tối ưu với ít nhất 2 hay tốt hơn là 3 nhóm thuốc chống đau ngực trước khi điều trị nội khoa được coi là thất bại và xem xét việc tái thông động mạch vành.
- Ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và không có nguy cơ cao (v.d., test gắng sức kết quả nguy cơ cao hay chức năng trái thấp), điều trị nội khoa cho kết quả về tim mạch tương tự với PCI, ngoại trừ việc PCI giảm các triệu chứng đau thắt ngực ngắn hạn và dài hạn tốt hơn. Bệnh nhân cần được nhận thức được – một phần của bản đồng ý – rằng nguy cơ nhồi máu cơ tim hay tử vong của họ

là không thay đổi (*N Engl J Med* 2007;256:1503; *Lancet* 1997;350:461). Tuy nhiên, những bệnh nhân có một số tổn thương mạch vành nhất định thì việc tái thông mạch vành có ưu thế về mặt sống còn khi so sánh với điều trị nội khoa đơn thuần (xem phần tiếp theo).

- Lựa chọn giữa PCI và CABG phụ thuộc vào giải phẫu động mạch vành, các thuốc dùng đồng thời, và lựa chọn của bệnh nhân.
 - Nói chung, bệnh nhân với bệnh hỗn hợp và phức tạp thì CABG tốt hơn, trong khi PCI ở bệnh nhân được lựa chọn có giải phẫu mạch vành thích hợp có thể cho kết quả có thể so sánh được với CABG. Do CABG có phạm vi rộng hơn, các bệnh nhân có bệnh kèm theo thường cần PCI để tái thông mạch vành.
 - Quyết định giữa việc điều trị nội khoa, PCI hay CABG nên được xem xét dựa trên việc cần giảm cả tỷ lệ tử vong và triệu chứng hay chỉ giảm triệu chứng là đủ. PCI và CABG đều hiệu quả trong việc làm giảm triệu chứng đau ngực.
 - Chúng tôi khuyến cáo rằng việc quyết định lựa chọn giữa PCI và CABG, khi cả 2 đều có thể, cần xem xét đến nguy cơ do phẫu thuật sử dụng điểm nguy cơ của Hội phẫu thuật lồng ngực (Society of Thoracic Surgeons—STS) cũng như điểm Syntax để xác định giải phẫu của mạch vành phù hợp như thế nào cho PCI. (<http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/>, <http://www.syntaxscore.com/>).
- Tái thông mạch vành được chứng minh **cải thiện sống còn** so với điều trị nội khoa trong các trường hợp sau:
 - CABG cho bệnh nhân chung động mạch vành trái >50%. PCI là lựa chọn thay thế hợp lý cho bệnh nhân bị CAD trái nếu bệnh nhân không đảm bảo điều kiện phẫu thuật và hình thái học phù hợp với PCI hơn. PCI, trong tình huống lâm sàng đúng thì có tỷ lệ nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não hay tử vong tương tự như CABG (*N Engl J Med* 2009;360:961).
 - CABG đối với bệnh 3 thân động mạch vành hoặc bệnh ở đoạn gần của động mạch liên thất trước (left anterior descending—LAD) và một động mạch khác ở bệnh nhân có EF >35% và trên test gắng sức không xâm lấn ghi nhận hoặc là có thiếu máu cơ tim có hồi phục hoặc là vùng cơ tim có khả năng sống sót.
 - Lợi ích về sống còn của CABG ở bệnh nhân có EF thất trái <35% (có hay không có khả năng sống sót) có thể tốt hơn so với điều trị nội khoa (*N Engl J Med* 2011;364:1607). PCI chưa được đánh giá so với CABG ở những bệnh nhân có giảm chức năng thất trái và việc lựa chọn giữa CABG và PCI nên dựa vào giải phẫu động mạch, có hay không mắc đái tháo đường hay bệnh thận mạn tính, các yếu tố đồng mắc có ảnh hưởng đến phẫu thuật.
 - CABG cho bệnh 2 thân động mạch trong bệnh cảnh có thiếu máu nặng quan sát thấy qua thăm dò chẩn đoán hình ảnh gắng sức (v.d., >20% thiếu máu cơ tim hay vùng cơ tim còn có khả năng sống sót đáng kể trên chẩn đoán hình ảnh tim).

- Bệnh nhân có bệnh đoạn gần LAD đơn độc có thể có lợi ích về sống còn với PCI hoặc CABG (*JACC 2008;1:483; Am Thorac Surg 2006;82:1420*).
- CABG, cũng như với PCI hay điều trị nội khoa, ở bệnh nhân tồn thương nhiều động mạch và đái tháo đường, nếu có thể đặt được đoạn nối từ động mạch vú trong trái (left internal mammary artery–LIMA) đến LAD (*N Engl J Med 1996;335:217*). PCI có thể mang đến hiệu quả sống sót ở bệnh nhân đái tháo đường bị bệnh nhiều mạch và điểm Syntax thấp (<22) nhưng với nhu cầu cao hơn phải lặp lại việc tái thông động mạch vành (*JACC 2010;55:1067*).
- PCI hay CABG ở bệnh nhân sống sót sau ngừng tim đột ngột do nhịp nhanh thất do thiếu máu.
- PCI hay CABG ở bệnh nhân bị ACS.
- Do việc lặp lại CABG có tỷ lệ mắc bệnh cao nên PCI thường được sử dụng để cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân đau ngực tái phát sau CABG.
- CABG có tỷ lệ tử vong là 1% đến 3%, tỷ lệ mới mắc MI xung quanh phẫu thuật là 5% đến 10%, và một nguy cơ nhỏ bị đột quy quanh phẫu thuật. Sử dụng cầu nối bằng động mạch vú trong đi kèm với tỷ lệ cầu nối còn thông là 90% sau 10 năm, so với 40 đến 50% khi sử dụng cầu nối tĩnh mạch hiển. Tỷ lệ cầu nối còn thông dài hạn khi sử dụng cầu nối động mạch quay là 80% sau 5 năm. Sau 10 năm theo dõi, 50% bệnh nhân xuất hiện đau thắt ngực tái phát hoặc các biến cố tim mạch khác liên quan đến suy ống thông tĩnh mạch muộn hay tiến triển tự nhiên của CAD (*N Engl J Med 1996;334:216*).
- Nguy cơ của PCI chọn lọc bao gồm <1% tử vong, 2–5% MI không tử vong, <1% cần tiến hành CABG cấp cứu vì thủ thuật không thành công. Bệnh nhân được tiến hành PCI có thời gian nằm viện ngắn hơn. PCI có tỷ lệ tái hẹp tồn thương đích cao hơn đòi hỏi phải lặp lại thủ thuật và khi so sánh với CABG thì nó có tỷ lệ biến cố tim mạch thấp hơn. Sử dụng stent phủ thuốc đã cho thấy sự giảm nguy cơ tái hẹp, nhưng nhu cầu phải lặp lại thủ thuật vẫn cao hơn tỷ lệ quan sát được trên bệnh nhân sau CABG (*N Engl J Med 2009;260:961; N Engl J Med 2005;352:2174*). **CHÚ Ý:** Ở một số bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và bệnh nhiều mạch có điểm Syntax thấp (thang điểm dựa vào sự phức tạp, độ dài và vị trí tồn thương) nhỏ hơn 22, PCI có thể tương đương CABG về mặt sống còn và có nguy cơ đột quy liên quan đến thủ thuật ít hơn.
- Sau PCI, bệnh nhân cần phải dùng ASA và thuốc ức chế P2Y12 trong 12 tháng; tuy nhiên, bệnh nhân dùng stent kim loại thường có thể ngừng dùng thuốc ức chế P2Y12 sau ít nhất 1 tháng. Điều này có thể cần thiết và là lựa chọn được lên kế hoạch với bệnh nhân có thể cần phải phẫu thuật trong vòng 1 năm hoặc có nguy cơ cao bị chảy máu. **CHÚ Ý:** Những bệnh nhân được dự đoán không tuân thủ có hoặc không thể dung nạp liệu pháp kháng tiểu cầu kép với ASA và thuốc ức chế P2Y12 trong thời gian tối thiểu cho loại stent mà họ nhận thì không nên làm PCI với đặt stent mạch vành.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

- Cần nhấn mạnh việc tuân thủ điều trị thuốc, chế độ ăn và luyện tập được với bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân nên được khuyến khích tham gia vào việc phục hồi chức năng tim cũng như khám tư vấn dinh dưỡng.
- Bệnh nhân bị CAD đã được xác định nên được đánh giá lại nếu có bất kỳ thay đổi nào trong dạng, tần suất, cường độ của đau ngực.
- Bệnh nhân nên được đánh giá lại nếu họ báo cáo bất kỳ triệu chứng nào của suy tim.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Theo dõi bệnh nhân chật chẽ là một yếu tố quan trọng trong điều trị CAD vì việc điều chỉnh lối sống và giảm các yếu tố nguy cơ thứ phát đòi hỏi việc đánh giá lại và các can thiệp hàng loạt.
- Những thay đổi tương đối nhỏ về các triệu chứng đau ngực có thể được điều trị một cách an toàn bằng cách chỉnh liều và/hoặc thêm thuốc chống đau ngực.
- Những thay đổi đáng kể về đau ngực (tần suất, độ nặng, hay thời gian khởi phát đau ngực sau khi hoạt động) nên được đánh giá hoặc bằng test gắng sức (thường kết hợp với 1 phương pháp chẩn đoán hình ảnh) hoặc bằng chụp động mạch vành dựa theo khuyến cáo.
- Phục hồi chức năng tim hay chương trình luyện tập nên được lập kế hoạch hoặc tiến hành.
- Tất cả những nỗ lực phòng bệnh tiên phát (được thảo luận trước đó) đều có giá trị phòng bệnh thứ phát

Hội chứng vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không ST chênh

ĐẠI CƯƠNG

- NSTEMI và UA có liên quan mật thiết với nhau, có sinh bệnh học và biểu hiện lâm sàng tương tự nhau nhưng khác nhau ở mức độ nặng.
- Nếu lưu thông mạch vành không đủ năng hay sự tắc không tồn tại đủ lâu để gây hoại tử cơ tim (được chỉ điểm bởi dấu ấn sinh học của tim dương tính), hội chứng được gọi là đau ngực không ổn định.
- NSTEMI được định nghĩa bởi sự tăng men tim (creatine kinase MB [CK-MB] hay Troponin) và không có ST chênh lên. Trong các bệnh nhân NSTEMI, có 25% bệnh nhân tiến triển thành sóng MI có sóng Q.
- Điều trị ACS nên tập trung vào phân tầng nguy cơ dựa trên bệnh sử, đặc điểm của cơn đau ngực, khám lâm sàng, điện tâm đồ và men tim.

Dịch tễ học

- Tỷ lệ mới mắc MI hàng năm là 785.000 ca mới, và 470.000 ca tái phát (*Circulation* 2011;123:e18).
- Trong số các bệnh nhân bị ACS, khoảng 60% bị đau thắt ngực không ổn định và khoảng 40% bị nhồi máu cơ tim (1/3 trong số MI biểu hiện là STEMI cấp).
- Trong 1 năm, bệnh nhân UA/NSTEMI có nguy cơ tử vong khoảng đáng kể (~6%), MI tái phát (11%) và nhu cầu tái thông động mạch vành (~50 đến 60%). Một điều quan trọng phải chú ý là mặc dù tỷ lệ tử vong ngắn hạn của STEMI lớn hơn NSTEMI, nhưng tỷ lệ tử vong dài hạn của 2 bệnh là tương tự nhau (*JACC* 2007;50:e1; *JAMA* 1996;275:1104).
- Tỷ lệ mới mắc CHD ở nữ giới chậm hơn nam giới khoảng 10 năm và khoảng 20 năm cho các biến cố lâm sàng nguy hiểm như nhồi máu cơ tim hay đột tử.

Sinh lý bệnh

- Thiếu máu cơ tim xảy ra do giảm cung cấp oxy cho cơ tim và/hoặc tăng nhu cầu. Trong phần lớn các trường hợp, NSTEMI là do giảm đột ngột cung cấp máu do tắc nghẽn một phần của mạch máu bị ảnh hưởng. Trong vài trường hợp, nhu cầu oxy cơ tim tăng đáng kể có thể dẫn đến NSTEMI (thiếu máu do tăng nhu cầu), như trong thiếu máu nặng hoặc cơn tăng huyết áp.
- UA/NSTEMI thường là biểu hiện của hẹp động mạch vành nặng hay bong/vỡ mảng xơ vữa cấp và sự tạo thành huyết khối chòng lén. Thêm vào đó, nó cũng có thể do tắc nghẽn cơ học tiến triển do bệnh xơ vữa mạch tiến triển, tái hẹp trong stent (in-stent restenosis–ISR), hay bệnh cầu nối.
- Bong mảng xơ vữa có thể bị gây ra bởi viêm tại chỗ và/hoặc hệ thống cũng như áp lực cắt. Sự bong mảng xơ vữa dẫn đến việc bô lộ phức hợp dưới nội mô giàu lipid cho các tiểu cầu trong dòng máu và các tế bào viêm, tạo nên phần nền cho sự hình thành huyết khối.
- Các nguyên nhân ít gặp hơn bao gồm tắc nghẽn động học động mạch vành do co thắt mạch (đau ngực do prinzmetal, cocaine), lóc tách động mạch vành (xem xét ở phụ nữ thời kỳ chu sản), viêm mạch vành, và huyết khối.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

- Các triệu chứng của ACS gồm tất cả các đặc điểm của đau thắt ngực điển hình ngoại trừ các cơn đau nặng hơn, thời gian dài hơn và có thể xuất hiện ngay cả lúc nghỉ ngơi.
- Có 3 biểu hiện chính của đau thắt ngực không ổn định là **đau ngực khi nghỉ ngơi** (đau ngực xuất hiện khi nghỉ ngơi và kéo dài, thường >20 phút), **đau thắt ngực mới xuất hiện**, và **đau thắt ngực tiến triển** (đau ngực đã được chẩn đoán trước

đó trở nên thường xuyên hơn, kéo dài hơn, hay xuất hiện khi gắng sức ít hơn). Đau ngực tiến triển và mới xuất hiện nên xảy với hoạt động ít nhất là nhẹ đến trung bình, mức độ CCS nhóm III.

- Giới nữ, đái tháo đường, suy tim và bệnh thận giai đoạn cuối và tuổi già là các yếu tố liên quan đến khả năng cao có triệu chứng của ACS không điển hình.
- Khó thở là triệu chứng thường gặp nhất của MI thầm lặng.
- Đau hòn, cổ, cánh tay, lưng và thượng vị cũng có thể là triệu chứng của đau thắt ngực.

Khám thực thể

Khám lâm sàng nên hướng tới việc xác định tình trạng huyết động không ổn định, sung huyết phổi và các nguyên nhân khác gây ra đau ngực cấp tính.

- Bằng chứng khách quan của suy tim, bao gồm giảm tưới máu ngoại vi, tiếng thổi ở tim (đặc biệt là tiếng thổi của HoHL), tĩnh mạch cảnh tăng đập, phù phổi, hạ huyết áp, phù ngoại biên làm tiền lượng tồi đi và ảnh hưởng đến điều trị.
- Khám lâm sàng cũng có thể thấy dấu hiệu của nguyên nhân gây thiếu máu khác như ngô độc giáp hay lóc tách động mạch chủ (xem Bảng 4-4).

Test chẩn đoán

Điện tâm đồ

- Nên làm điện tâm đồ cơ bản cho tất cả các bệnh nhân nghi ngờ bị ACS, trước khi hoặc ngay khi đến khoa cấp cứu. Kết quả bình thường cũng không loại trừ được bệnh.
- Sự xuất hiện của sóng Q, thay đổi đoạn ST hay sự đảo ngược sóng T là các dấu hiệu gợi ý của CAD.
- Sóng Q đơn độc ở chuyền đạo DIII là bình thường.
- Nên tiến hành làm điện tâm đồ hàng loạt để đánh giá các thay đổi động học về thiếu máu.
- So sánh điện tâm đồ với điện tâm đồ đầu tiên là hết sức quan trọng khi đánh giá các thay đổi động học.
- Khoảng 50% bệnh nhân UA/NSTEMI có những bất thường điện tâm đồ đáng kể, gồm ST chênh lên thoáng qua, ST chênh xuống, sóng T đảo ngược (JACC 2007;50:e1).
 - Đoạn ST chênh xuống ở 2 chuyền đạo liên tiếp là một chỉ điểm nhạy cho thiếu máu cơ tim, đặc biệt nếu biến đổi và có các triệu chứng kèm theo.
 - Giá trị ngưỡng của điểm J chênh xuống bất thường nên là -0,05 mm ở chuyền đạo V₂ và V₃ và -1 mm ở các chuyền đạo khác.
 - Đoạn ST chênh xuống ở nhiều chuyền đạo và ST chênh lên ở aVR và/hoặc V₁ gợi ý thiếu máu do tắc thân chung động mạch vành trái hay nhiều mạch.
 - T âm sâu (>5 mm) với QT kéo dài ở chuyền đạo V₂-V₄ (sóng Wellens) gợi

ý mạnh mẽ đến tổn thương đặc biệt đáng lo ngại ở động mạch LAD hay xuất huyết não gần đây.

- Thay đổi ST không đặc hiệu hay sóng T đảo ngược (không đáp ứng đủ các tiêu chuẩn về biên độ) không có giá trị chẩn đoán và không có lợi ích gì trong việc điều trị thiếu máu cấp nhưng có đi kèm với nguy cơ bị các biến cố tim mạch trong tương lai cao hơn.

Xét nghiệm

- Tế bào máu toàn phần, chuyển hóa cơ bản, glucose máu lúc đói, lipid máu nên được chỉ định ở những bệnh nhân nghi ngờ bị CAD. Các tình trạng khác có thể góp phần thêm vào thiếu máu cơ tim (v.d., thiếu máu), giống thiếu máu cơ tim (v.d., các thay đổi trên điện tâm đồ liên quan tới tăng kali máu), hay có thể thay đổi điều trị (v.d., thiếu tiểu cầu nặng).
- Các dấu ấn sinh học của tim là rất cần thiết trong chẩn đoán đau ngực không ổn định/NSTEMI và nên được chỉ định ở tất cả các bệnh nhân có đau ngực có tính chất gợi ý ACS. Ở những bệnh nhân có men tim âm tính trong vòng 6 giờ kể từ khi khởi phát đau ngực, mẫu thứ 2 nên làm vào lúc 8 đến 12 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng. Các dấu ấn thường làm nhất là Troponin, CK-MB và Myoglobin (Bảng 4-9).
- Troponin đặc hiệu tim là dấu ấn hay dùng nhất và nên được đo ở tất cả các bệnh nhân.
 - Troponin T hay I là dấu ấn đặc biệt nhạy và đặc hiệu cho hoại tử cơ tim. Nồng độ troponin huyết thanh thường không phát hiện được ở người bình thường và bất kỳ sự tăng nào cũng được cho là bất thường.
 - Kích thước của vùng cơ tim bị nhồi máu và tiên lượng tỷ lệ một cách trực tiếp với sự tăng troponin (*N Engl J Med* 1996;335:1333; *Circulation* 1998;98:1853).
- CK-MB cũng là dấu ấn được chấp nhận do hoại tử cơ tim, nhưng thiếu tính đặc hiệu, bởi nó cũng có trong cả tế bào cơ tim và cơ xương.
 - Độ đặc hiệu có thể được cải thiện bằng cách sử dụng tỷ số CK-MB/CK toàn phần. Tỷ số CK-MB lớn hơn 2,5% gợi ý tổn thương cơ tim.
 - CK-MB là một xét nghiệm hữu ích để phát hiện thiếu máu sau nhồi máu, bởi vì sự giảm rồi sau đó lại tăng lên của nồng độ enzym gợi ý tái nhồi máu, đặc biệt nếu đi cùng triệu chứng thiếu máu cơ tim tái phát hoặc các thay đổi trên điện tâm đồ.
 - Tương tự, nồng độ CK-MB thường được theo dõi sau tái thông động mạch vành qua da. CK-MB tăng nhẹ thường là biểu hiện của vi huyết khối đoạn xa, trong khi sự tăng lên nhiều gợi ý các biến chứng nặng hơn, chẳng hạn như huyết khối trong stent cấp tính.
 - Với bệnh nhân có nồng độ troponin ban đầu bình thường, sau đó tăng lên gấp 3 lần sau PCI gợi ý nhồi máu cơ tim sau PCI; nếu nồng độ lúc đầu tăng nhưng

Bảng 4–9 Dấu ấn sinh học của tim

	Phát hiện được	Đạt đỉnh	Trở lại giá trị ban đầu
Troponin I, T	3–6 giờ	24–36 giờ	5–14 ngày
CK-MB	2–6 giờ	12–18 giờ	24–48 giờ
Myoglobin	1–2 giờ	6–8 giờ	12–24 giờ

The graph illustrates the timing of biomarker release after a myocardial infarction. Myoglobin is released earliest, peaking around 6 hours. CK-MB follows, peaking around 18 hours. Troponin is released latest, peaking around 24 hours. All biomarkers return to baseline by 72 hours.

CK-MB, tăng men tim.

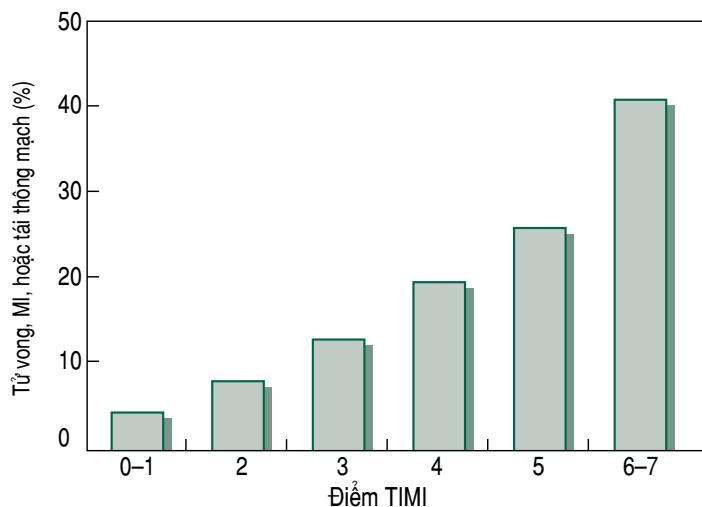
ổn định/đang giảm, mức tăng 20% được sử dụng làm ngưỡng. Tuy nhiên, CK-MB hay được dùng hơn Troponin trong chẩn đoán MI sau PCI (JACC 2011;57:653).

- Myoglobin được giải phóng nhanh hơn sau tổn thương cơ tim hơn là CK-MB, Troponin T, hoặc Troponin I, nhưng lại thiếu tính đặc hiệu. Do Myoglobin có thể hữu ích ở những bệnh nhân đến viện trong vài giờ đầu kể từ khi khởi phát triệu chứng.

ĐIỀU TRỊ

- Các phương cách thăm dò cận lâm sàng, điều trị bằng thuốc, và tính khoảng thời gian cho các điều trị xâm lấn bị chỉ đạo bởi khả năng tiến triển thành MI cấp, nguy cơ tái nhồi máu và nguy cơ tử vong sau này.
- Nguy cơ tử vong hay tiến triển thành MI tăng lên với **các đặc tính của ACS nguy cơ cao như sau:**
 - Đau ngực tăng lên/tái phát dù đã điều trị thuốc đầy đủ
 - Dấu hiệu hay triệu chứng của suy tim mới, phì phổi hay shock

- HoHL mới xuất hiện hoặc nặng lên
- Block nhánh trái mới xuất hiện
- Nhịp nhanh thất được ghi lại trên máy theo dõi
- Các đặc điểm trên (tại thời điểm bệnh nhân đến viện hay **bất kỳ thời gian nào trong thời gian ở viện**) là chỉ điểm cho việc tiến hành thông tim khẩn cấp với mục đích để tái thông mạch vành.
- Một vài công cụ lâm sàng có thể ước tính nguy cơ MI hay tử vong do tim, như điểm nguy cơ Huyết khối trong nhồi máu cơ tim (Thrombolysis in Myocardial Infarction–TIMI) hay Sổ đăng ký toàn cầu về các biến cố mạch vành cấp tính (Global Registry of Acute Coronary Events–GRACE). Điểm nguy cơ TIMI có thể được sử dụng để xác định nguy cơ chết hay MI không tử vong trong 14 ngày của bệnh nhân (*JAMA* 2000;284:835). Bệnh nhân có thể được phân loại thành nguy cơ cao, trung bình và thấp dựa vào các biểu hiện lâm sàng của họ. (Hình 4–2).
 - Bệnh nhân nguy cơ thấp (TIMI 0 hoặc 1) có thể được quan sát bằng monitor ở đơn vị đau ngực hay ở đơn vị quan sát.
 - Bệnh nhân có nguy cơ cao hay trung bình nên được nhập viện để theo dõi và điều trị.
- Ở những bệnh nhân ổn định, có 2 chiến lược được chấp nhận là: **xử lý bảo tồn từ đầu** hay **xử lý xâm lấn từ đầu**. Chiến lược xử lý được lựa chọn luôn luôn nên được cá thể hóa theo từng bệnh nhân cụ thể (Hình 4–3).
 - Trong **chiến lược bảo tồn từ đầu**, sử dụng điều trị nội khoa tối đa và nếu hiệu quả, bệnh nhân sẽ được tiến hành một test gắng sức không xâm lấn trước khi ra viện.
 - Có thể được xem xét ở bệnh nhân nguy cơ TIMI/GRACE thấp và những bệnh nhân nguy cơ trung bình chọn lọc với kết quả kỳ vọng tương tự như chiến lược điều trị xâm lấn trực tiếp.
 - Nếu bệnh nhân không tiến triển thành có các yếu tố của ACS nguy cơ cao, nồng độ men tim sau đó trở về bình thường, không có thay đổi động học trên điện tâm đồ, nên tiến hành một test gắng sức không xâm lấn để phân tầng nguy cơ sâu hơn nữa.
 - Bệnh nhân không có đau thắt ngực trong vòng ít nhất 12 giờ trước khi tiến hành test gắng sức.
 - Nếu bệnh nhân có men tim dương tính được chọn để làm test không xâm lấn, có thể tiến hành test gắng sức dưới mức tối đa hoặc gắng sức bằng thuốc 72 giờ sau khi men tim đạt giá trị đỉnh.
 - Chụp mạch vành được dành cho những bệnh nhân tiến triển thành có các đặc điểm của ACS nguy cơ cao, có một test gắng sức nguy cơ cao, có đau thắt ngực mặc dù ở mức gắng sức ít, hay có EF thắt trái <40%.

**Điểm nguy cơ TIMI (mỗi yếu tố 1 điểm)**

1. Tuổi >65
2. CAD đã biết (hẹp >50%)
3. 2+ đợt đau ngực trong 24 giờ
4. Các thay đổi đoạn ST hoặc sóng T
5. Tăng marker sinh học của tim
6. ASA trong 7 ngày trước
7. 3+ Yếu tố nguy cơ của CAD

Chiến lược bảo tồn**Chiến lược xâm lấn sớm**

β -Blocker, nitrates, oxygen →

UFH, LMWH →

ASA →

Liệu pháp kháng tiểu cầu kép →

Liệu pháp kháng tiểu cầu 3 →

Điểm TIMI

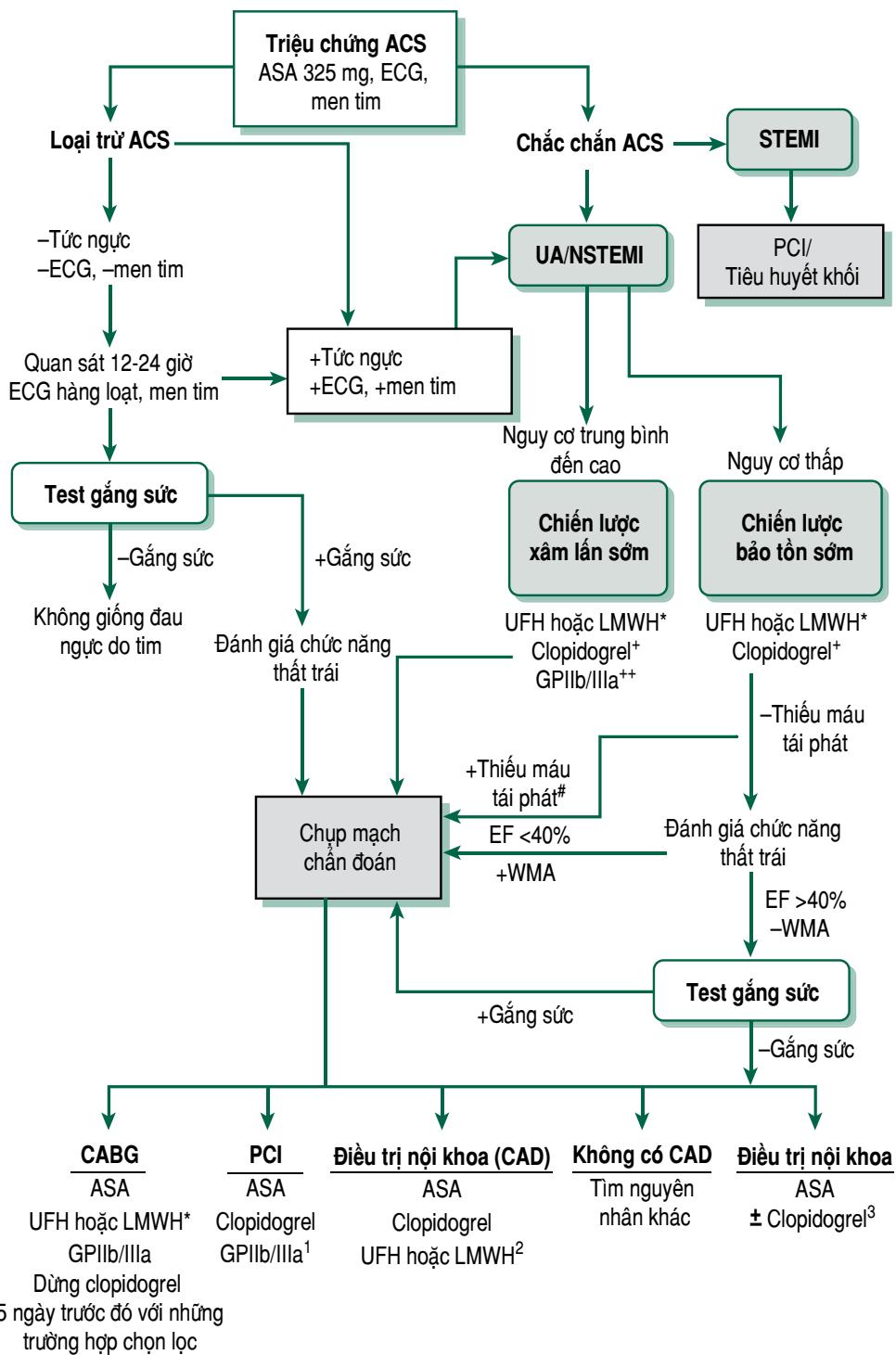
Hình 4-2. Tỷ lệ tử vong, MI, hay phải tái thông mạch vành khẩn cấp trong vòng 14 ngày từ thử nghiệm TIMI 11B và ESSENCE dựa trên sự tăng điểm TIMI. Các yếu tố nguy cơ CAD gồm tiền sử gia đình bị CAD, đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipid máu và hút thuốc. ASA, aspirin; MI, nhồi máu cơ tim; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction, Huyết khối trong nhồi máu cơ tim; UFH, heparin không phân đoạn (Phỏng theo JAMA 2000;284:835-842).

- Trong **chiến lược xâm lấn từ đầu**, bệnh nhân được lên kế hoạch chụp mạch vành với mục đích tái thông mạch vành (trong vòng 12 đến 48 giờ) mà không cần làm test gắng sức trước hoặc đảm bảo rằng việc điều trị nội khoa thất bại trong việc kiểm soát triệu chứng (*Lancet* 1999;354:708; *N Engl J Med* 2001;344:1879; *JAMA* 2003;290:1593; *Lancet* 2002;360:743; *N Engl J Med* 2009; 360:2165; *JAMA* 2005;293:2908)
 - Các đặc điểm, ngoài các đặc điểm của ACS nguy cơ cao đã được đề cập tới trước đó, khiến cho chiến lược điều trị xâm lấn được ưa chuộng hơn bao gồm:
 - Tăng men tim.
 - ST chênh xuống mới xuất hiện.
 - Tiền sử CABG hay mới tiến hành PCI (6 tháng).
 - EF thất trái <40%.
 - Có đái tháo đường.
 - Có giảm chức năng thận nhẹ đến trung bình.
 - Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 hoặc những người đang chạy thận có thể không đạt được lợi ích từ chiến lược điều trị xâm lấn (*Circulation* 2009;120:851).
 - Điểm GRACE hay TIMI cao.
 - Nên xem xét chiến lược can thiệp sớm (chụp mạch trong vòng 12 đến 24 giờ) ở bệnh nhân ổn định với điểm GRACE >140.
 - Chiến lược can thiệp sớm cũng được khuyến cáo ở bệnh nhân nguy cơ thấp hay trung bình mà có ACS tái phát mặc dù đã được dùng thuốc đầy đủ.

Thuốc

Bệnh nhân UA/NSTEMI nên được điều trị thuốc làm giảm thiểu máu cơ tim thông qua việc làm giảm nhu cầu oxy cơ tim, cải thiện tưới máu mạch vành và ngăn ngừa sự hình thành huyết khối.

- Các thuốc gồm chống tiểu cầu, chống đông, và chống đau ngực.
- Cung cấp oxy khi bệnh nhân có hạ oxy máu (<90%) hay có khó thở. Sử dụng oxy thường quy là không cần thiết và có thể gây hại (*HEART* 2009;95:198).
- **Liệu pháp kháng tiểu cầu**
 - **Aspirin** ngăn chặn sự kết tập tiểu cầu trong vòng vài phút (Bảng 4–10).
 - ASA nhai được liều 162–325 mg nên được dùng ngay khi có triệu chứng hay ngay khi tiếp cận với hệ thống y tế đầu tiên, trừ khi có chống chỉ định. Sau đó dùng ASA 81 mg mỗi ngày một cách vô hạn định.
 - Nếu có dị ứng với ASA (v.d., co thắt phế quản ở bệnh nhân hen có polyp mũi), có thể dùng clopidogrel (với liều bolus) thay thế. Nên tiến hành hội chẩn về dị ứng về khả năng giải mẫn cảm, tốt nhất là trước khi cần phải đặt stent.



- Các hướng dẫn gợi ý nên dùng liều ASA duy trì từ 162–325 mg trong 1 tháng cho bệnh nhân ACS được đặt stent kim loại và đến 6 tháng cho bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc, sau đó dùng 75–162 mg hàng ngày một cách vô hạn định.
- Tuy nhiên dùng 81 mg ASA hàng ngày cho tất cả các bệnh nhân sau PCI cũng hợp lý. Liều ASA cao hơn 100 mg ở bệnh nhân có dùng thuốc kháng tiểu cầu thứ 2 làm tăng nguy cơ chảy máu mà không mang lại thêm lợi ích (*N Engl J Med* 2010;363:930).
- Thuốc kháng tiểu cầu đường uống, **clopidogrel, ticlopidine, prasugrel** là các thuốc kháng thụ thể P2Y12 thienopyridine và **ticagrelor** là thuốc kháng thụ thể P2Y12 có hồi phục **không phải thienopyridine** duy nhất còn sử dụng. Chúng ức chế sự hoạt hóa và ngừng tập tiểu cầu bằng cách khóa thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu.
 - **Clopidogrel** là tiền chất mà chất chuyển hóa của nó chặn thụ thể P2Y12; do đó, sẽ không thấy hoạt động tiểu cầu tối đa trong vài giờ.
 - Khi so sánh với các thuốc khác trong cùng nhóm, nó có ít nguy cơ chảy máu hơn. Những bệnh nhân cũng cần dùng warfarin và ASA, clopidogrel có thể an toàn hơn ticagrelor và prasugrel. Mục tiêu INR nên từ 2,0 đến 2,5.
 - Nó là một phần của chiến lược thận trọng sớm và điều trị can thiệp sớm (chỉ định ngay khi bệnh nhân đến viện hay trong suốt quá trình tiến hành PCI).



Hình 4-3. Phương cách chẩn đoán và điều trị bệnh nhân ACS tập trung vào điều trị chống huyết khối và chống tiểu cầu. *Bivalirudin là một thay thế thích hợp cho UFH và LMWH, hay tại thời điểm tiến hành PCI bệnh nhân đang dùng UFH có thể chuyển sang dùng bivalirudin. ⁺Chọn hoặc clopidogrel, ticagrelor hoặc prasugrel như thuốc chống tiểu cầu thứ 2. Có thể sử dụng thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa như là thuốc thay thế nếu cần trong trường hợp có khả năng cao phải tiến hành CABG. ⁺⁺Thuốc ức chế GPIIb/IIIa cũng có thể được tại thời điểm tiến hành PCI bổ sung cho ASA và thuốc ức chế P2Y12 ở những bệnh nhân nguy cơ cao hoặc được sử dụng như liệu pháp bổ sung cho những bệnh nhân có triệu chứng tái phát hoặc nặng lên. #Các chỉ điểm của tái thiếu máu bao gồm đau ngực nặng lên, tăng men tim, dấu hiệu/ triệu chứng của suy tim, loạn nhịp (Nhanh thất/rung thất) và thay đổi động học trên điện tâm đồ. ¹Thuốc ức chế GPIIb/IIIa nên được sử dụng một cách chọn lọc, hay bivalirudin có thể được sử dụng cho dù bệnh nhân có được dùng UFH trước đó hay không. ²UFH sử dụng trong vòng 48 giờ hay LMWH hay fondaparinux cho đến 8 ngày và clopidogrel hoặc ticagrelor đến 1 năm. Thuốc ức chế P2Y12 gồm các thuốc kháng tiểu cầu clopidogrel, ticagrelor hoặc prasugrel. ASA, aspirin; CABG, bắc cầu nối động mạch vành; CAD, CAD; ECG, điện tâm đồ; EF, phân suất tổng máu; GPIIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa; LMWH, heparin trọng lượng phân tử thấp; NSTEMI, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; Rx (treatment), điều trị; STEMI, nhồi máu cơ tim ST chênh lên; UA, đau ngực không ổn định; VT/VF, nhanh thất, rung thất; WMA (wall motion abnormality), vận động thành tim bất thường. (Phỏng theo Hướng dẫn 2007 của ACC/AHA về Xử trí bệnh nhân bị Đau ngực không ổn định/Nhồi máu cơ tim không ST chênh lên).

Bảng 4-10

Thuốc kháng tiểu cầu dùng trong đau thắt ngực không ổn định/NSTEMI

Thuốc	Liều	Nhận xét
Aspirin (ASA)	162–325 khởi đầu, sau đó 75–100 mg	Ở bệnh nhân dùng ticagrelor, liều duy trì ASA không nên vượt quá 100 mg.
Clopidogrel	300–600 mg liều nạp, sau đó 75 mg/ngày	Dùng kết hợp với ASA, clopidogrel (liều nạp 300 mg–600 mg sau đó 75 mg/ngày) làm giảm tiêu chí chính kết hợp 18–30% về tử vong do tim mạch, MI hay đột quy ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định/NSTEMI (<i>N Engl J Med</i> 2001;345:494; <i>Lancet</i> 2001;358:527; <i>JAMA</i> 2002;288:2411).
Ticagrelor	180 mg liều nạp, sau đó 90 mg 2 lần/ngày	Ticagrelor làm giảm tỷ lệ mới mắc của tử vong do mạch máu, MI hoặc đột quy não (9,8% so với 11%) nhưng nguy cơ chảy máu lớn cao hơn không liên quan đến CABG (4,5% so với 3,8%) khi so với clopidogrel (<i>N Engl J Med</i> 2009;361:1045).
Prasugrel	60 mg liều nạp, sau đó 10 mg hàng ngày	Prasugrel có khả năng kháng tiểu cầu cao hơn so với clopidogrel. Prasugrel làm giảm tỷ lệ mới mắc của tử vong do tim mạch, MI và đột quy não (9,9% so với 12,1%) nhưng nguy cơ chảy máu lớn (2,4% so với 1,1%) và chảy máu gây tử vong (0,4% so với 0,1%) cao hơn so với clopidogrel (<i>N Engl J Med</i> 2007;357:2001).
Eptifibatide	180 mcg/kg bolus đường tĩnh mạch, 2 mcg/kg/phút ^a	Eptifibatid làm giảm nguy cơ tử vong hay MI ở bệnh nhân ACS dù được điều trị xâm lấn hay không xâm lấn khi kết hợp với ASA và Heparin (<i>N Engl J Med</i> 1998;339:436; <i>Circulation</i> 2000;101:751). So sánh với abciximab và tirofiban, eptifibatid có hiệu quả ổn định nhất trong ức chế tiểu cầu với thời hạn và thời gian bán thải ngắn nhất (<i>Circulation</i> 2002;106:1470-1476).

(còn tiếp)

Bảng 4-10**Thuốc kháng tiểu cầu dùng trong đau thắt ngực không ổn định/NSTEMI (Tiếp theo)**

Thuốc	Liều	Nhận xét
Tirofiban	0,4 mcg/kg bolus đường tĩnh mạch, 0,1 mcg/kg/phút ^a	Tirofiban giảm nguy cơ tử vong và MI ở bệnh nhân ACS dù điều trị xâm lấn hay không xâm lấn kết hợp với ASA hay heparin (<i>Circulation</i> 1997;96:1445; <i>N Engl J Med</i> 1998;338:1498; <i>N Engl J Med</i> 1998;339:1488).
Abciximab	0,25 mg/kg bolus đường tĩnh mạch, 10 mcg/phút ^b	Abciximab giảm nguy cơ tử vong hay MI ở bệnh nhân ACS có can thiệp mạch vành (<i>N Engl J Med</i> 1994;330:956; <i>Lancet</i> 1997;349:1429; <i>N Engl J Med</i> 1997;336:1689). Không nên sử dụng ở bệnh nhân không có kế hoạch can thiệp động mạch vành qua da (<i>Lancet</i> 2001;357:1915). Sự ức chế tiểu cầu có thể đảo ngược bằng cách truyền tiểu cầu.

^a Liều truyền nên được giảm 50% ở những bệnh nhân có GFR dưới 30 mL/phút và nên tránh dùng ở những bệnh nhân đang được lọc máu.

^b Abciximab có thể dùng được ở những bệnh nhân ESRD vì nó không được lọc bởi thận.

ACS, hội chứng vành cấp; CABG, bắc cầu nối động mạch vành; ESRD (end-stage renal disease), bệnh thận giai đoạn cuối; GFR (glomerular filtration rate), mức lọc cầu thận; MI, nhồi máu cơ tim; NSTEMI, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên; UA, đau thắt ngực không ổn định.

- Hiệu quả của thuốc cũng được chứng minh trong điều trị bệnh nhân STEMI (*Lancet* 2005;366:1607; *N Engl J Med* 2005;352:1179; *JAMA* 2005;294:1224).
- TTP là một tác dụng phụ hiếm gặp, và nên theo dõi số lượng tiểu cầu.
- Nó đã thay thế ticlopidine một cách rộng rãi (nguy cơ TTP giảm bạch cầu ít hơn). CHÚ Ý: Mặc dù kháng tiểu cầu kép là cần thiết cho ACS và là bắt buộc cho những bệnh nhân được tiến hành PCI, việc kết hợp của ASA và clopidogrel bị chống chỉ định ở những bệnh nhân có TIA/CVA trước đó trong các hướng dẫn về đột quỵ (*Lancet* 2004;364:331).
- **Prasugrel** cũng là một tiền chất, sự chuyển hóa của nó thành dạng hoạt động xảy ra nhanh hơn và ở mức độ rộng hơn clopidogrel.
 - Dẫn đến tác dụng ức chế tiểu cầu nhanh hơn, lớn hơn và đồng nhất hơn khi so sánh với clopidogrel nhưng lại có nguy cơ chảy máu cao hơn.
 - Nó làm giảm nguy cơ tử vong do CVD, MI, tai biến mạch não và huyêt khối

trong stent cấp so sánh với clopidogrel ở những bệnh nhân bị ACS, bao gồm cả những bệnh nhân STEMI.

- Nó nên được sử dụng một cách cẩn thận hay nên tránh sử dụng ở bệnh nhân già hơn 75 tuổi và những người nhẹ hơn 60 kg. Thuốc bị **chống chỉ định** ở bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.
- Chỉ sử dụng trong chiến lược điều trị xâm lấn ACS, và tốt hơn chỉ dùng sau khi biết rõ giải phẫu mạch vành và bệnh nhân được lên kế hoạch tiến hành làm PCI.
- **Ticagrelor** không phải là tiền chất, và vì vậy không cần quá trình chuyển hóa.
 - Giảm nguy cơ tử vong, MI, tai biến mạch não và huyết khối trong stent khi so sánh với clopidogrel ở bệnh nhân ACS, gồm cả bệnh nhân STEMI (*N Engl J Med* 2009;361:1045).
 - Ticagrelor so sánh với clopidogrel có nguy cơ chảy máu lớn cao hơn (không liên quan tới CABG).
 - Sau liều nạp ASA, liều duy trì ASA **phải dưới 100 mg** (*Circulation* 2011;124:544).
 - Có thể được dùng trong cả 2 phác đồ điều trị cả thận trọng sớm và xâm lấn sớm (ngay khi đến viện hoặc trong suốt quá trình PCI) (*BMJ* 2011;342:d3527).
- Sử dụng **thuốc ức chế bom proton (proton pump inhibitors–PPIs)** với thuốc kháng thụ thể P2Y12.
 - PPI nên được sử dụng ở bệnh nhân cần dùng cả ASA và kháng thụ thể P2Y12 có tiền sử xuất huyết tiêu hóa và có thể được xem xét ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu (v.d., như người già, loét dạ dày hay nhiễm *Helicobacter pylori*), và bệnh nhân đang sử dụng warfarin, steroid hay NSAIDs (*Circulation* 2010;122:2619).
 - Các nghiên cứu về lý đã làm dậy lên mối lo ngại về khả năng PPI làm giảm hiệu quả của clopidogrel. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, tiền cứu, không có các tương tác tim mạch đáng chú ý giữa PPIs và clopidogrel (*N Engl J Med* 2010;363:1909).
- **Thuốc ức chế Glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)** (abciximab, eptifibatide, hoặc tirofiban) ngăn chặn sự tương tác giữa tiểu cầu và fibrinogen, do đó tác động đến của con đường thường gặp cuối cùng của quá trình ngưng tập tiểu cầu (*JAMA* 2006;295:1531; *Circulation* 2001;104:2767; *N Engl J Med* 2009;360:2176).
 - Nhiều số liệu về việc sử dụng thuốc GPIIb/IIIa có từ thời kỳ trước khi có thuốc ức chế thụ thể P2Y12 và bivalirudin. Các dữ liệu hiện tại nói chung ủng hộ nhất cho việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân có troponin dương tính.
 - Thuốc GPIIb/IIIa (dựa trên các thử nghiệm gần đây) có lợi ích nhất khi sử dụng chọn lọc ở những bệnh nhân nhất định:
 - Những bệnh nhân cần điều trị bổ sung do thiếu máu tim **nặng lên** ở bất kỳ

- thời điểm nào trước khi chụp mạch hay như một phần của điều trị bảo tồn thậm chí khi bệnh nhân đã được điều trị với clopidogrel và/hoặc bivalirudin.
- Ở những bệnh nhân Troponin dương tính, dùng thuốc trong suốt quá trình PCI (kể cả khi bệnh nhân đã được dùng clopidogrel trước đó). Sử dụng thường qui thuốc ức chế GPIIb/IIIa ở bệnh nhân điều trị xâm lấn ngay từ đầu đã được điều trị với clopidogrel (ít nhất 6 giờ trước PCI) và bivalirudin là không cần thiết kể cả khi troponin dương tính.
 - Sử dụng một cách thận trọng trong suốt quá trình PCI khi có tổn thương mạch vành phức tạp hay huyết khối mạch vành.
 - *Nên tránh* sử dụng thường quy thuốc ức chế GPIIb/IIIa ngay từ đầu, trước khi chụp mạch, ở những bệnh nhân được tiếp cận theo hướng điều trị xâm lấn do làm tăng nguy cơ chảy máu lớn với
 - Sử dụng thường quy ở những bệnh nhân đã được điều trị bởi thuốc kháng tiểu cầu kép *trừ khi* có ST chênh xuống đáng kể, troponin dương tính, điểm TIMI >3 hoặc đái tháo đường.
 - Sử dụng thường quy với bivalirudin và clopidogrel.
 - Bệnh nhân đang có tăng nguy cơ chảy máu.
 - Abciximab chỉ được dùng trong suốt quá trình PCI, bắt đầu không sớm hơn 4 giờ trước thủ thuật theo dự định.
 - Giảm tiểu cầu, có thể nguy hiểm, là một biến chứng không thường gặp của các thuốc này và nên dừng thuốc ngay.
 - **Kháng tiểu cầu và tính thời gian tiền hành CABG**
 - Do có sự tăng nguy cơ chảy máu, hiện nay khuyến cáo dừng sử dụng clopidogrel ít nhất 5 ngày trước CABG và ít nhất 7 ngày đối với prasugrel. Nên dừng ticagrelor 3 đến 5 ngày trước khi tiến hành CABG; tuy nhiên, do chảy máu liên quan đến CABG có thể không tăng lên, việc tính thời gian/sự cần thiết phải ngừng thuốc là không rõ ràng.
 - Thuốc ức chế GPIIb/IIIa có thời gian bán thải trong huyết tương ngắn, và do đó CABG chỉ bị trì hoãn 4 giờ. Những thuốc này có thể dùng thay thế cho clopidogrel, ticagrelor, và prasugrel trong điều trị trước can thiệp (trước chụp mạch) ở những bệnh nhân thích hợp bị UA/NSTEMI mà cuối cùng sẽ cần phải tái tưới máu bằng phẫu thuật.
 - **Biến đổi cá thể trong đáp ứng với clopidogrel**
 - Sự đa hình thái của gen CYP2C19 đi kèm với sự giảm ức chế tiểu cầu và tăng nguy cơ các biến cố tim mạch chính ở những bệnh nhân dùng clopidogrel (*N Engl J Med* 2009;360:354; *N Engl J Med* 2009;360:363).
 - Hoạt động của CYP2C19 giảm dẫn đến suy giảm quá trình chuyển hóa của clopidogrel thành dạng hoạt động của nó. Mặt khác, bệnh nhân có alen CYP2C17 mạnh, làm tăng quá mức dạng hoạt động.

- Có thể sàng lọc sự kháng clopidogrel bằng cách sử dụng thử nghiệm điểm ức chế tiểu cầu hay phân tích kiểu gen.
- Chiến lược được đề xuất trong trường hợp kháng clopidogrel gồm dùng liều clopidogrel cao hơn, hoặc sử dụng thuốc ức chế thụ thể GPIIb/IIIa, hay sử dụng prasugrel/ticagrelor. Prasugrel và ticagrelor hoạt động tiểu cầu có thể không bị ảnh hưởng giống nhau bởi các alen này.
- **Điều trị chống đông**
 - Thuốc điều trị hiện có gồm ức chế thrombin gián tiếp (**heparin không phân đoạn [unfractionated heparin–UFH]** và **heparin trọng lượng phân tử thấp [low-molecular-weight heparin–LMWH]** enoxaparin), ức chế thrombin trực tiếp (bivalirudin), và ức chế yếu tố Xa chọn lọc (**fondaparinux**) (Bảng 4–11).
 - Chống đông cùng với liệu pháp tiểu cầu kép là bắt buộc với tất cả những bệnh nhân UA/NSTEMI, dù điều trị bảo tồn hay xâm nhập.
 - UFH được truyền tĩnh mạch liên tục và thời gian Thromboplastin từng phần (partial thromboplastin times–PTTs) phải được kiểm soát để xác định được mức độ chống đông. So với các thuốc khác, UFH có nguy cơ cao nhất gây ra giảm tiểu cầu liên quan đến heparin qua trung gian miễn dịch (heparin-induced thrombocytopenia–HIT). Do nguy cơ bị HIT, nên tránh sử dụng kéo dài UFH (>48 giờ).
 - LMWH rất dễ sử dụng (dựa vào cân nặng, tiêm dưới da 2 lần/ngày), và vì mức PTT nói chung không bị ảnh hưởng nên không cần phải theo dõi. Nguy cơ HIT là thấp hơn nhưng không phải không có.
 - Khi so sánh với UFH nó có hiệu quả chống đông dễ dự đoán hơn.
 - Nó có hiệu quả tương tự như UFH nhưng nó có nguy cơ chảy máu cao hơn ở bệnh nhân cũng được điều trị với thuốc kháng tiểu cầu kép (*JAMA* 2004;292:45).
 - VỚI bệnh nhân điều trị bảo tồn, enoxaparin được ưa dùng hơn UFH.
 - Fondaparinux được dùng theo đường tiêm dưới da 1 lần/ngày và nói chung không ảnh hưởng đến mức PTT, nên việc theo dõi PTT là không cần thiết.
 - Nó không gây ra HIT.
 - Khi so sánh với enoxaparin, nghiên cứu đã chỉ ra rằng thuốc đi kèm với tử vong, MI hay thiếu máu cơ tim dai dẳng ít hơn với ít nguy cơ chảy máu lớn (*N Engl J Med* 2006;354:1464)
 - Nó có thể được sử dụng như một phần của chiến lược bảo tồn hay xâm lấn. Với những bệnh nhân được điều trị bảo tồn, fondaparinux được ưa dùng hơn UFH.
 - Thuốc đi kèm với huyết khối liên quan đến catheter, vậy nên bệnh nhân được tiến hành PCI phải dùng UFH đồng thời.
 - **Bivalirudin** cũng được dùng đường truyền tĩnh mạch liên tục và có kéo dài PTT.

Bảng 4–11 Thuốc chống đông

Thuốc	Liều	Chú giải
Heparin (UFH)	60 U/kg bolus đường tĩnh mạch, (liều tối đa 4000 U), 12–14 U/kg/giờ	Điều trị Heparin, khi sử dụng kết hợp với ASA, được chứng minh giảm tỷ lệ tử vong hoặc MI sớm đến 60% (JAMA 1996;276:811). aPTT nên được điều chỉnh để duy trì giá trị gấp 1,5–2,0 thời gian chứng.
Enoxaparin (LMWH)	1 mg/kg tiêm dưới da 2 lần/ngày ^a	LMWH ít nhất cũng có hiệu quả ngang bằng UFH và có thể giảm hơn nữa tỷ lệ tử vong, MI hay đau ngực tái phát (<i>N Engl J Med</i> 1997;337:447). LMWH có thể tăng tỷ lệ chảy máu (JAMA 2004;292:45) và không thể đảo ngược được trong bệnh cảnh chảy máu dai dẳng. LMWH không đòi hỏi phải theo dõi hiệu quả lâm sàng. Nếu việc thông tim đã được lên kế hoạch, nên dùng liều sử dụng vào buổi sáng tiến hành thủ thuật.
Fondaparinux	2,5 mg tiêm dưới da hàng ngày	Hiệu quả của Fondaparinux tương tự như LMWH với khả năng tỷ lệ chảy máu thấp hơn (<i>N Engl J Med</i> 2006;354:1464).
Bivalirudin ^b	0,75 mg/kg bolus đường tĩnh mạch, 1,75 mg/kg/giờ	Khi sử dụng phối hợp với ASA và clopidogrel, bivalirudin ít nhất cũng có hiệu quả như khi kết hợp ASA, UFH, clopidogrel và thuốc ức chế thụ thể GPIIb/IIIa với tỷ lệ chảy máu giảm xuống (<i>N Engl J Med</i> 2006;355:2203). Cần kiểm soát aPTT mục tiêu gấp 1,5–2 lần thời gian chứng

^aLMWH nên được giảm liều (50%) ở bệnh nhân có creatinin huyết thanh >2 mg/dL hoặc GFR <30 mL/phút.^bBivalirudin đòi hỏi phải chỉnh liều ở bệnh nhân GFR <30 mL/phút hoặc ở những bệnh nhân lọc máu nhân tạo.

aPTT, thời gian hoạt hóa thromboplastin tàng phản; ASA, aspirin; GFR, mức lọc cầu thận; GP, glycoprotein; LMWH, heparin trọng lượng phân tử thấp; MI, nhồi máu cơ tim; UFH, heparin không phân đoạn.

- Nó không gây ra HIT và được sử dụng trong điều trị những bệnh nhân tiền triển HIT hoặc những bệnh nhân bị ACS có tiền sử bị HIT.
- Bivalirudin có thể được dùng kết hợp với ASA và clopidogrel ở bệnh nhân có UA/NSTEMI, những người sẽ sớm được thực hiện can thiệp. Nó chưa được nghiên cứu cho việc sử dụng trong điều trị bảo tồn.
- Bivalirudin với kháng tiêu cầu kép có hiệu quả tương tự như kết hợp UFH/LMWH với thuốc ức chế GPIIb/IIIa nhưng có ít nguy cơ chảy máu hơn (*Engl J Med 2006;355:2203*).
- **Điều trị tan huyết khối** không được chỉ định trong đau thắt ngực không ổn định/NSTEMI.
- **Điều trị chống thiếu máu cục bộ** (xin tham khảo thêm mục Điều trị phần đau thắt ngực ổn định)
 - **Nitroglycerin**
 - Điều trị có thể khởi đầu ngay khi bệnh nhân đến viện với nitroglycerin dưới lưỡi. Chú ý rằng, 40% bệnh nhân đau ngực không phải do CAD cũng sẽ giảm triệu chứng khi dùng nitroglycerin (Bảng 4-12) (*Ann J Intern Med 2013;139:979*).
 - Triệu chứng thiếu máu tiếp diễn ở bệnh nhân hay những người đòi hỏi phải dùng thêm thuốc để kiểm soát tăng huyết áp đáng kể có thể được điều trị với nitroglycerin tĩnh mạch cho đến khi giảm đau, kiểm soát được huyết áp hay đạt được cả 2.
 - Phải loại trừ MI thắt phải trước khi cho nitrat vì nó có thể gây ra hạ áp huyết nặng.
 - **Thuốc chẹn β giao cảm (β-Adrenergic blockers–BBL)** (xin tham khảo thêm mục Điều trị phần đau thắt ngực ổn định)
 - Nên được sử dụng sớm nếu không có chống chỉ định.
 - Điều trị đường tĩnh mạch nên dành cho điều trị loạn nhịp, đau ngực tiếp diễn và tăng huyết áp nặng hơn là sử dụng thường quy.
 - Mục tiêu điều trị là giảm nhịp tim đến 60 và duy trì huyết áp tâm thu (systolic blood pressure–SBP) hơn 90–100 mm Hg.
 - Chống chỉ định dùng chẹn β gồm block nhĩ thất nặng, co thắt phế quản hoạt động, suy tim mất bù, shock tim, hạ áp và nhịp chậm.
 - **Thuốc chẹn kênh Canxi** (xin tham khảo thêm mục Điều trị phần đau thắt ngực ổn định) có thể được sử dụng như lựa chọn thứ 3 ở bệnh nhân vẫn tiếp tục đau ngực sau khi đã sử dụng đủ thuốc chẹn β và nitrate.
 - Nifedipin, amlodipin, diltiazem, và verapamil có vẻ có lợi ích giãn mạch vành tương tự nhau. Không có thuốc nào trong số các thuốc này có hiệu quả về tử vong hay MI tái phát.
 - Diltiazem và verapamil có thể làm cung lượng tim trở nên tồi hơn.

Bảng 4–12 Thuốc chống đau thắt ngực

Thuốc	Liều	Nhận xét
Nitroglycerin (NTG)	Dưới lưỡi: 0,4 mg mỗi 5 phút Tai chỗ: 0,5–2 Tĩnh mạch: 10–200 mcg/phút	Hiệu quả chống đau ngực đáng kể không thấy ở liều trên 200 mcg/phút, nhưng liều đến 400 mcg/phút có thể được sử dụng để kiểm soát huyết áp. NTG bị chống chỉ định ở bệnh nhân có sử dụng ức chế PDE5 (v.d., dùng sildenafil trong vòng 24 giờ hoặc tadalafil trong vòng 48 giờ) vì có nguy cơ gây tăng huyết áp nặng. Thời hạn thích hợp để dùng vardenafil với nitrat chưa được biết rõ và nên tránh. Nitrat bị chống chỉ định tương đối ở bệnh nhân bị phụ thuộc tiền gánh, gồm những người bị hẹp chủ nặng hay bệnh nhân bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn.
Morphin	2–4 mg tĩnh mạch	Narcotics đường tĩnh mạch là thuốc hiệu quả trong giảm triệu chứng đau ngực và nên được sử dụng nếu NTG không làm giảm hoàn toàn triệu chứng hoặc không thể được chỉnh liều thêm nữa do hạ áp hoặc đau đầu.
Chẹn β giao cảm	25 mg đường uống Bisoprolol: 10–20 mg uống hàng ngày Carvedilol: 3,125–25 mg uống 2 lần/ngày Atenolol: 50–200 mg uống 2 lần/ngày Propranolol: 20–80mg 2 lần/ngày Esmolol: 50–300 mcg/kg/phút Nebivolol: 5–40mg uống hàng ngày	Chẹn β giao cảm làm giảm nguy cơ thiếu máu tái phát, MI và tử vong ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định/MI không ST chênh (<i>J Interv Cardiol</i> 2003;16:299). Hiệu quả của chẹn beta bị hạn chế bởi sự tiến triển của sốc tim. Những bệnh nhân có nguy cơ bao gồm những người >70 tuổi, SBP<120 mm Hg và nhịp tim >110 hay <60. Trong những trường hợp này, có thể sử dụng một cách thận trọng các thuốc đường uống với liều giảm đi (<i>Lancet</i> 2005;366:1622).

(còn tiếp)

Bảng 4–12 Thuốc chống đau ngực (*Tiếp theo*)

Thuốc	Liều	Nhận xét
Chẹn kênh canxi	Nifedipin: 30–180 mg hàng ngày Amlodipin: 5–10 mg hàng ngày Diltiazem: 30–80 mg 4 lần/ngày Verapamil: 80–160 3 lần/ngày	Nên tránh dùng nifedipin tác dụng ngắn ở bệnh nhân không được điều trị đồng thời với chẹn β giao cảm do tăng nguy cơ MI và tử vong. Nên tránh sử dụng Verapamil và Diltiazem ở những bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng thất trái nặng, sung huyết phổi hay block nhĩ thất

MI, nhồi máu cơ tim; NSTEMI, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên; SBP, huyết áp tâm thu.

• Các thuốc khác

- **Úc chế men chuyển** (xin tham khảo mục Điều trị phần đau thắt ngực ổn định) là thuốc hạ huyết áp hiệu quả và cho thấy giảm tử vong ở bệnh nhân bị CAD và rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Thuốc úc chế men chuyển nên được sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái ($EF <40\%$), tăng huyết áp hoặc đái tháo đường có ACS. **Thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARBs–angiotensin receptor blockers)** phù hợp với những bệnh nhân không dung nạp được ACEI (*N Engl J Med* 2003;349:1893).
- **Kháng aldosteron** nên được thêm vào nếu không có chống chỉ định (kali >5 mEq/L hay độ thanh thải Creatinin <30 mL/phút) sau khi bắt đầu bằng ACEI cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc EF thất trái $<40\%$.
- **Thuốc úc chế enzym HMG–CoA reductase (statin)** là thuốc giảm lipid máu làm giảm tỷ lệ mới mắc thiếu máu cơ tim, MI và tử vong ở những bệnh nhân bị CAD. Statin liều cao nên được dùng một cách thường quy trong vòng 24 giờ từ khi đến viện cho những bệnh nhân bị ACS. Nên xét nghiệm lipid máu ở tất cả các bệnh nhân.
 - Điều trị statin làm giảm tác dụng phụ thông qua việc giảm lipid máu và có thể là thông qua tác động nhiều hướng (tác dụng chống viêm/ổn định mảng xơ vữa)
 - Điều trị statin tích cực giảm nguy cơ thiếu máu cơ tim tái phát, MI và tử vong ở những bệnh nhân bị ACS (*JAMA* 2001;285:1711).
 - Quan sát thấy sự giảm hậu quả của AVD do bắt đầu liều cao statin sớm với việc đạt được nồng độ LDL ít hơn 70 mg/dL trong 30 ngày kể từ khi có triệu chứng ACS (*N Engl J Med* 2004;350:1495). Hạ LDL tích cực cũng làm giảm tỷ lệ mới mắc MI quanh thủ thuật PCI (*JACC* 2007;49:1272).
- **NSAIDs** cũng đi kèm với tăng nguy cơ tử vong, MI, thủng thành tim, tăng

huyết áp, và suy tim ở các nghiên cứu phân tích tổng hợp lớn (*Circulation* 2006;113:1906). Quan sát thấy có tác dụng phụ ở cả nhóm dùng thuốc chọn lọc COX 2 lẫn thuốc không chọn lọc.

- Nên ngừng NSAIDs ở những bệnh nhân UA/NSTEMI.
- Acetaminophen là thuốc thay thế chấp nhận được trong điều trị bệnh loãng xương hay các đau cơ xương khớp khác.

• Các điều trị không dùng thuốc khác

- **Truyền máu** cải thiện khả năng mang oxy và sự cung cấp oxy cho cơ tim. Lợi ích tiềm tàng của việc truyền máu thường quy cho bệnh nhân NSTEMI dựa trên các số liệu lâm sàng hạn chế (*N Engl J Med* 2001;345:1230).
 - Mục tiêu hemoglobin và hematocrit được khuyến cáo tương ứng là 10 mg/dL và 30%.
 - Bệnh nhân có UA/NSTEMI đang chảy máu và/hoặc thiếu máu nặng nên được truyền máu một cách thường quy.

Liệu pháp khác ngoài nội khoa

• Tái thông mạch

- Chỉ định làm PCI và CABG ở những bệnh nhân UA/NSTEMI giống với những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính (xin xem phần tái thông mạch vành trong đau thắt ngực ổn định mạn tính).
 - Những bệnh nhân được điều trị với CABG một cách tối ưu bao gồm những bệnh nhân có
 - CAD thân chung động mạch vành trái nặng
 - Bệnh 3 động mạch vành có rối loạn chức năng thất trái
 - Bệnh 2 động mạch vành với hẹp đáng kể đoạn gần động mạch LAD nặng và bệnh phức tạp
 - Đái tháo đường hay bệnh ở nhiều mạch
 - Bệnh nhân bị bệnh nhiều nhánh mạch vành cần tái thông mạch có thể được điều trị bằng CABG hoặc PCI. Bệnh nhân được điều trị bằng CABG có xu hướng ít cần tái thông sau này nhưng lại tăng nguy cơ đột quỵ. Lợi ích về mặt sống còn của CABG so sánh với PCI cũng phụ thuộc vào điểm Syntax. Trong khi điều trị được ưa dùng hơn trong bệnh thân chung động mạch vành trái không được bảo vệ vẫn là CABG, vẫn có vai trò của PCI (*Circulation* 2008;118:1146; *N Engl J Med* 2009;360:961).
 - Quyết định giữa dùng PCI hay CABG nên dựa trên mức độ rộng và độ phức tạp của bệnh mạch vành, các bệnh đi kèm và lựa chọn của bệnh nhân.
- Nếu như không chắc chắn về ảnh hưởng huyết động của tổn thương mạch vành, có thể tiến hành đo FFR để định lượng mức độ nặng về mặt chức năng của sự hạn chế lưu thông máu. Phương pháp này được cho thấy là làm giảm tử vong,

MI tái phát hay tái thông mạch so với PCI thông thường ở thời điểm sau 1 năm ở những bệnh nhân tổn thương nhiều nhánh mạch vành (*N Engl J Med* 2009;360:213).

- Stent bọc thuốc (Drug eluting stents—DES) làm giảm đáng kể tỷ lệ ISR và vài hậu quả lên tim so với stent kim loại thường (bare metal stents—BMS) (*N Engl J Med* 2003;349:1315; *Circulation* 2003;108:788). Tuy nhiên DES có tăng nguy cơ huyết khối trong stent muộn, chủ yếu là do ngừng sớm clopidogrel trong 1 năm sau khi đặt stent (*JAMA* 2007;297:159).

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Tỷ lệ cao nhất của tiến triển thành MI hay tái phát MI là trong 2 tháng đầu sau biểu hiện của đợt bệnh. Sau thời gian này, phần lớn bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng giống như những bệnh nhân bị đau ngực ổn định mạn tính.

- Bệnh nhân nên được xuất viện trong khi dùng các thuốc kháng tiểu cầu, chẹn β giao cảm và statin được khuyến cáo ở trên.
- Phần lớn bệnh nhân nên được dùng ACEI khi ra viện.
- Đánh giá nhu cầu sử dụng thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.
- Tầm soát các yếu tố stress và nguy cơ trầm cảm của bệnh nhân. Gửi chuyên khoa điều trị trầm cảm nếu cần.
- Cần nhấn mạnh tầm quan trọng của bỏ thuốc lá và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ.
- Gửi khám chuyên khoa phục hồi chức năng tim mạch.

Nhồi máu cơ tim ST chênh lên

ĐẠI CƯƠNG

- Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên là một cấp cứu nội khoa do tắc nghẽn hoàn toàn động mạch vành thường tâm mạc cấp tính, hầu hết là do nứt vỡ/loét mảng xơ vữa và sau đó tạo thành huyết khối.
- So sánh với UA/NSTEMI, STEMI có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trong thời gian nằm viện và trong 30 ngày cao hơn. Nếu không điều trị, tỷ lệ tử vong của STEMI có thể vượt quá 30% và sự có mặt của các biến chứng cơ học (đứt cơ nhú, thông liên thất [ventricular septal defect—VSD], vỡ thành tự do cơ tim) làm tăng tỷ lệ tử vong lên tới 90%. Trong vài thập kỷ vừa qua, sự tiến bộ vượt bậc trong việc cải thiện tỷ lệ tử vong ngắn hạn xuống tỷ lệ hiện tại là 6–10%.
- Rung thắt là nguyên nhân gây tử vong ở khoảng 50% trường hợp và thường xuất hiện trong vòng vài giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng.
- Điểm mấu chốt trong việc điều trị STEMI gồm nhận biết và chẩn đoán nhanh chóng, sự hợp tác vận chuyển giữa các nguồn lực chăm sóc sức khỏe và tiến hành tái tưới máu kịp thời.

- Tử vong liên quan một cách trực tiếp đến tổng thời gian thiếu máu.

Dự phòng

Phòng ngừa thứ phát. Các chiến lược được vạch ra cho việc phòng ngừa tiên phát và điều trị đau thắt ngực ổn định đã cho thấy làm giảm tỷ lệ tái nhồi máu, tiến triển đến suy tim và tỷ lệ mới mắc tử vong do tim mạch ở bệnh nhân có CAD đã được chẩn đoán (xem các phần phía trước).

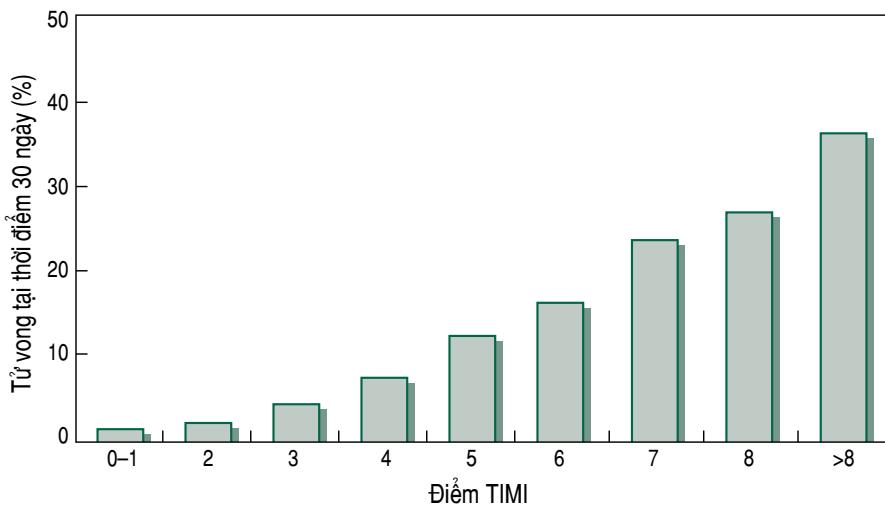
CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Nhiều công cụ đánh giá nguy cơ đã được phát triển để phân tầng bệnh nhân vào viện vì STEMI cấp thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao dựa trên bệnh sử, khám lâm sàng và theo dõi huyết động (Hình 4-4).
- Hệ thống phân loại độ Killip sử dụng bệnh sử và khám lâm sàng (có tiếng ngựa phi S₃, sung huyết phổi và shock tim) để dự đoán tỷ lệ tử vong trong 30 ngày khi không điều trị tái tưới máu (*Am J Cardiol* 1967;20:457). Ngược lại, điểm nguy cơ TIMI cho STEMI phối hợp giữa bệnh sử và khám lâm sàng để dự đoán tỷ lệ tử vong trong 30 ngày của nhóm bệnh nhân có điều trị tiêu huyết khối (*Circulation* 2000;102:2031). Hệ thống phân loại Forrester sử dụng thông số huyết động xâm nhập gồm chỉ số tim, áp lực mao mạch phổi bít (*N Engl J Med* 1976;295:1356).

Bệnh sử

- Đau ngực trong STEMI giống như đau thắt ngực, nhưng kéo dài hơn, nặng hơn và không giảm khi nghỉ ngơi hay dùng nitroglycerin đường dưới lưỡi. Ngoài cảm giác khó chịu ở ngực, bệnh nhân còn có thể có khó thở, và mồ hôi, trống ngực, nôn, buồn nôn, mệt mỏi và/hoặc ngất đi kèm.
- Bắt buộc phải xác định thời điểm khởi phát triệu chứng, vì điều này rất quan trọng trong việc quyết định phương pháp tái tưới máu (Bảng 4-13).
- STEMI có thể có biểu hiện không điển hình, đặc biệt ở phụ nữ, người già và những bệnh nhân sau phẫu thuật, cũng như những người bị đái tháo đường hay bệnh thận mạn hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Những bệnh nhân này có thể có triệu chứng không điển hình hay không đau ngực và thay vào đó, có thể có biểu hiện lờ mơ, khó thở, hạ huyết áp không giải thích được, hay suy tim.
- Nếu bệnh nhân có tiền sử thông tim hoặc tái thông mạch máu trước đó, việc thu thập các giấy tờ về các thủ thuật này là hết sức quan trọng, vì chúng có thể cung cấp những thông tin có giá trị trong việc lên kế hoạch tiến hành PCI, đặc biệt là trong trường hợp bệnh nhân đã làm CABG trước đó. Tuy nhiên việc này không nên làm trì hoãn biện pháp điều trị triệt để.



Điểm nguy cơ TIMI	Điểm
1. Tuổi 65-74	2
2. Tuổi >75	3
3. Đái tháo đường, HTN và đau thắt ngực	1
4. BP tâm thu <100	3
5. Nhịp tim >100	2
6. Độ Killip II-IV	2
7. STEMI trước vách hay LBBB	1
8. Thời gian tái tưới máu >4 giờ	1
9. Cân nặng <67 kg	1

Phân độ Killip	Định nghĩa	Tỷ lệ chết (%)
I	Không có dấu hiệu của suy tim tiến triển	6
II	Có S ₃ hay ran phổi	17
III	Phù phổi	30-40
IV	Shock tim	60-80

Hình 4-4. Các chỉ số nguy cơ cho nhồi máu cơ tim ST chênh lên. Phân loại Killip trong MI cấp. **Phía trên.** Thang điểm nguy cơ TIMI cho STEMI (*Circulation* 2000;102:2031). **Phía dưới.** Hệ thống phân loại Killip (*Am J Cardiol* 1967;20:457). Thang điểm nguy cơ TIMI kết hợp tiên lượng sau tái tưới máu mạch vành với biện pháp điều trị huyêt khối. Hệ thống phân loại Killip được phát minh trước khi liệu pháp tái tưới máu được sử dụng một cách thường quy. BP, huyết áp; HTN (hypertension), tăng huyết áp; LBBB, block nhánh trái.

Bảng 4–13 Thông tin mẫu chốt của những bệnh nhân bị STEMI

Bệnh sử và thăm khám	Các giá trị cận lâm sàng	Bản ghi
Hỏi thời gian khởi phát đau thắt ngực chính xác	Tổng phân tích tế bào máu	Điện tâm đồ trước đó
Xem xét các nguyên nhân khác gây đau ngực có ST chênh lên (v.d., lóc tách động mạch chủ, sử dụng cocaine)	Hóa sinh cơ bản	Đặt catheter tim lần cuối cùng
Xác định các chống chỉ định tuyệt đối và tương đối của PCI và tiêu huyết khối	PTT, PT và INR	Báo cáo chuẩn bị mổ CABG
Đánh giá dấu hiệu suy tim, biến chứng cơ học của MI, lóc tách động mạch chủ, và bệnh thần kinh.	Men tim	Siêu âm trước đo

CABG: bắc cầu nối động mạch vành; INR (international normalized ratio), tỷ số chuẩn hóa quốc tế; MI, nhồi máu cơ tim; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; PT (prothrombin time), thời gian prothrombin; PTT (partial prothrombin time), thời gian prothrombin tăng phân; STEMI, nhồi máu cơ tim ST chênh lên.

- Đánh giá các chống chỉ định tuyệt đối và tương đối của điều trị tiêu huyết khối (xem phần tiếp theo) và các vấn đề tiềm tàng có thể gây ra biến chứng khi tiến hành PCI thì đầu (dị ứng thuốc cảm quang đường tĩnh mạch, tái thông mạch ngoại biên/bệnh động mạch ngoại biên, rối loạn chức năng thận, bệnh thần kinh trung ương [central nervous system–CNS], có thai, chảy máu tạng hoặc các bệnh nặng kèm theo).
- Hỏi về tiền sử sử dụng cocaine gần đây. Trong trường hợp này, nên xem xét điều trị nội khoa tích cực bằng nitroglycerin, thuốc giãn mạch vành, và benzodiazepin trước khi tiến hành các biện pháp tái tưới máu.

Khám thực thể

Khám lâm sàng nên hướng tới việc xác định sự bất ổn về huyết động, sung huyết phổi, các biến chứng cơ học của MI và các nguyên nhân khác có thể gây đau ngực.

- Tiếng thở sâu mới xuất hiện có thể gợi ý MR thiếu máu hoặc VSD.
- Thăm khám thần kinh một cách giới hạn để đánh giá nhận thức cơ bản của bệnh nhân và những thiếu hụt về vận động và khám mạch (mạch chi dưới và tiếng thở) sẽ hỗ trợ sự việc xác định những đối tượng thích hợp và việc lên kế hoạch điều trị tái tưới máu.
- Có thể nghi ngờ bị shock tim do MI thất phải (right ventricular myocardial infarction–RVMI) trên lâm sàng khi có hạ huyết áp, tăng áp lực tím mạch cổ mà

không có sung huyết phổi. Có thể thấy MI thất phải đơn độc, shock tim thường là biến chứng của MI thành sau/thành dưới hơn.

- Nên đo BP 2 tay để đánh giá xem có lóc tách động mạch chủ hay không.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán STEMI và sự bắt đầu điều trị được tiến hành ở những bệnh nhân có khó chịu ở ngực kéo dài hoặc đau thắt ngực tương đương với biến đổi điện tâm đồ đủ tiêu chuẩn. Cố gắng chờ kết quả các marker sinh học của tim là sự trì hoãn không cần thiết. Biến đổi điện tâm đồ bao gồm ST chênh lên ở 2 chuyền đạo kề nhau, LBBB mới xuất hiện, hay bằng chứng của MI thành sau (xem phần Điện tâm đồ).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Xét nghiệm máu nên làm các men tim (Troponin, CK-MB), tổng phân tích tế bào máu, xét nghiệm đông máu (PTT, thời gian prothrombin, INR), creatinin, điện giải đồ gồm cả magie, định loại và sàng lọc. Mỡ máu khi đói nên được làm ở tất cả các bệnh nhân STEMI để phòng bệnh thứ phát (tuy nhiên cần chú ý rằng nồng độ lipid có thể sẽ hạ thấp một cách giả tạo trong pha cấp của MI).

- Xét nghiệm men tim lúc đầu (gồm cả Troponin) có thể bình thường, phụ thuộc vào thời gian từ khi bắt đầu có triệu chứng. Myoglobin sẽ là enzyme tăng đầu tiên.
- CK-MB có thể được sử dụng để khẳng định tổn thương cơ tim xuất hiện trong vòng 48 giờ, vì nồng độ Troponin có thể vẫn tăng trong vòng vài ngày sau MI.
- Nguy cơ tử vong do tim sau đó tỷ lệ trực tiếp với mức tăng troponin đặc hiệu tim, thậm chí khi nồng độ CK-MB không tăng. Đo men tim đến khi đạt được mức đỉnh để ước lượng kích thước vùng nhồi máu.
- Việc sử dụng thường quy các phương pháp chẩn đoán hình ảnh tim không xâm nhập không được khuyến cáo cho việc chẩn đoán ban đầu STEMI. Khi chẩn đoán còn nghi ngờ, có thể thực hiện siêu âm tim qua thành ngực (transthoracic echocardiogram-TTE) để phát hiện bất thường vận động vùng ở thành tim. Nếu TTE không đánh giá được một cách đầy đủ, có thể tiến hành siêu âm tim qua thực quản (transesophageal echocardiogram-TEE) để đánh giá các biến chứng cấp tính của MI và sự có mặt của lóc tách động mạch chủ.
- Phim chụp ngực tại giường là hữu ích trong việc đánh giá phổi cấp hay đánh giá các nguyên nhân gây đau ngực khác bao gồm lóc tách động mạch chủ. Một điều quan trọng là độ rộng trung thất bình thường cũng không loại trừ được lóc tách động mạch chủ, đặc biệt khi lâm sàng nghi ngờ.

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ đóng vai trò quan trọng nhất trong chẩn đoán STEMI và nên được làm trong vòng 10 phút kể từ khi bệnh nhân đến viện. Nếu chẩn đoán STEMI còn nghi

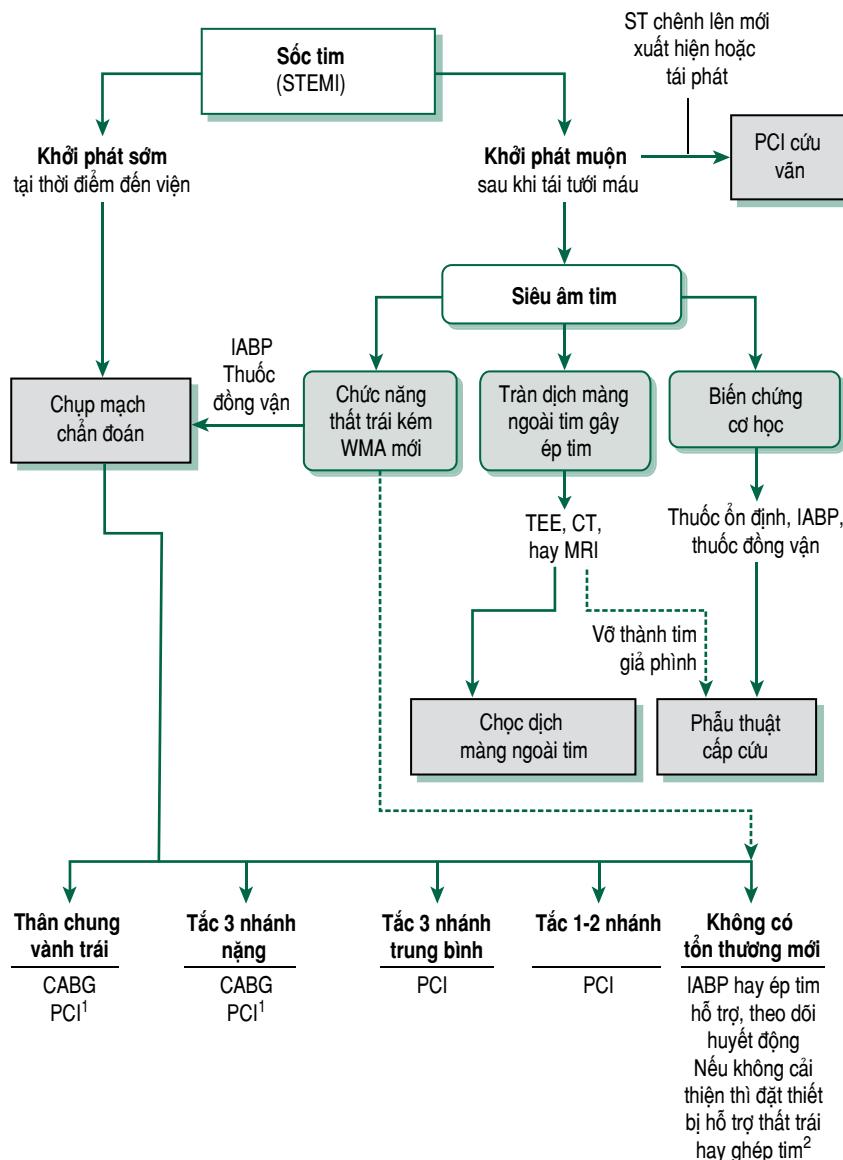
ngờ, điện tâm đồ hàng loạt có thể giúp làm sáng tỏ chẩn đoán. Các biểu hiện kinh điển gồm (Bảng 4–14):

- Đỉnh sóng T cao nhọn là dấu hiệu đầu tiên điện tâm đồ của tổn thương tim.
- Đoạn ST chênh lên tương xứng với vùng cơ tim tổn thương (Hình 4–5).
- **Tiêu chuẩn chẩn đoán STEMI trên điện tâm đồ (JACC 2009;53:1003)**
 - Khi ST chênh lên chạm ngưỡng giá trị ở 2 hay nhiều chuyển đạo liên tiếp về giải phẫu thì có thể đưa ra chẩn đoán STEMI.
 - Ở bệnh nhân nam >40 tuổi, giá trị ngưỡng của ST chênh lên bất thường tại điểm J là ≥2 mm ở chuyển đạo V2 và V3 mm, và >1 mm ở tất cả các chuyển đạo khác. Ở bệnh nhân nam <40 tuổi, giá trị ngưỡng của ST chênh lên ở chuyển đạo V2 và V3 là >2,5 mm.
 - Ở bệnh nhân nữ, giá trị ngưỡng bất thường của sự chênh lên của ST tại điểm J là 1,5 mm ở V2 hay V3 và >1 mm ở tất cả các chuyển đạo khác.
 - Ở các chuyển đạo tim phải (V3R và V4R), ngưỡng bất thường của sự chênh lên của ST tại điểm J là 0,5 mm, ngoại trừ nam giới <30 tuổi là 1 mm. Nên làm các chuyển đạo tim phải ở tất cả những bệnh nhân có bằng chứng thiếu máu cơ tim thành dưới để loại trừ thiếu máu cơ tim thất phải. Nhồi máu cơ tim thất phải có thể xảy ra với tổn thương đoạn gần động mạch vành phải (right coronary artery–RCA).
 - Ở các chuyển đạo phía sau (V7, V8 và V9), ngưỡng bất thường của sự chênh lên của ST tại điểm J là 0,5 mm.

Bảng 4–14 Phân bố giải phẫu dựa trên điện tâm đồ

ST chênh	Vùng cơ tim	Động mạch vành
V-V hay LBBB	Thành trước hay vách	Đoạn gần LAD hay thân chung động mạch vành trái
V-V	Vách liên thất	Đoạn gần LAD hay nhánh vách liên thất
V-V	Thành trước	LAD
V-V	Thành bên	LCX
II, III, aVF	Thành dưới	RCA hoặc LCX
I, aVL	Thành bên cao	Đoạn gần hay đoạn chéch của LCX

LAD, động mạch liên thất trước; LBBB, block nhánh trái; LCX (left circumflex artery), động mạch mũ trái; RCA, động mạch vành phải.



Hình 4-5. Chiến lược chẩn đoán và phác đồ điều trị bệnh nhân STEMI và shock tim được khuyến cáo. ¹PCI có thể thích hợp hơn nếu CABG không có sẵn hoặc nếu phẫu thuật phải đối mặt với nguy cơ không thể chấp nhận được. ²Có thể cần phải có các phương pháp điều trị tim nồng cao gồm thiết bị hỗ trợ thất trái qua da (TandemHeart, Impella), thiết bị hỗ trợ thất từ bên ngoài, và tim phổi nhân tạo (ECMO—extracorporeal membrane oxygenation) trước khi đặt thiết bị hỗ trợ thất trái vĩnh viễn hay ghép tim. CABG, bắc cầu nối động mạch vành; CT, chụp cắt lớp vi tính; IABP (Intra-aortic balloon pump), bơm bóng trong lòng động mạch chủ; LVAD (left ventricular assist device), thiết bị hỗ trợ thất trái; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; STEMI, nhồi máu cơ tim có ST chênh lên; TEE, siêu âm tim qua thành ngực; WMA, bất thường vận động thành tim.

- Tất cả bệnh nhân có ST chênh xuống ở V1 đến V3, ST chênh lên ở thành dưới hay sóng R cao ở V1 đến V3 nên làm các chuyển đạo phía sau để chẩn đoán MI thành sau. STEMI thành sau thường do tắc nghẽn động mạch mũ và thường bị chẩn đoán nhầm thành UA/NSTEMI. Sóng R ở V1 hay V2 đại diện cho sóng Q ở thành sau.
- Thiếu máu động mạch mũ có thể không có thay đổi gì trên điện tâm đồ.
- Sự có mặt của ST chênh xuống tương ứng ở vùng đối diện với vùng nhồi máu làm tăng độ đặc hiệu của MI cấp.
- Block nhánh trái mới. Gợi ý nhồi máu cơ tim thành trước rộng với tiên lượng tồi.
- Tiêu chuẩn điện tim đồ của STEMI ở bệnh nhân có LBBB từ trước hay đã điều trị máy tạo nhịp được trình bày trong Bảng 4–15. Các tiêu chuẩn phía trên không được áp dụng trong trường hợp này.
- **Sóng Q.** Sự tiến triển của sóng Q bệnh lý mới được xem như tiêu chuẩn chẩn đoán MI xuyên thành hoặc tuần hoàn bang hệ nghèo nàn. Chỉ sự có mặt của sóng Q không phải là chỉ định của tái tưới máu cấp, tuy nhiên, việc có một điện tâm đồ cũ để so sánh là rất hữu ích trong việc xác định tính mạn tính. Tiêu chuẩn chẩn đoán gồm:
 - Ở chuyển đạo V2 và V3, sóng Q bệnh lý là sóng $\geq 0,02$ giây hoặc phức bộ QS ở V2 hay V3. Sóng Q đơn độc ở chuyển đạo V1 hay V3 là bình thường.
 - Ở các chuyển đạo khác ngoài V1 đến V3, có sóng Q $\geq 0,03$ giây và sâu $\geq 0,1$ mV hay có phức bộ QS ở bất kỳ 2 chuyển đạo liên tiếp nào gợi ý MI có từ trước.
 - Sóng R $\geq 0,04$ giây ở V1 và V2 và tỷ lệ R/S ≥ 1 với sóng T dương gợi ý MI thành sau có từ trước (khi không có RVH hay block nhánh phải [right bundle branch block–RBBB]).

Bảng 4–15

Tiêu chuẩn ST chênh lên ở bệnh nhân có LBBB trước đó hay bệnh nhân đã đặt máy tạo nhịp

Thay đổi điện tâm đồ

ST chênh lên hơn 1 mm ở bệnh nhân có phức bộ QRS dương (đồng hướng với QRS)

ST chênh lên hơn 5 mm ở bệnh nhân có phức bộ QRS âm (không đồng hướng với QRS)

ST chênh xuống hơn 1 mm ở V₁–V₃

LBBB, block nhánh trái.

Tiêu chuẩn Sgarbossa (GUSTO): Am J Cardiol 1996;77:423; N Engl J Med 1996;334:481; PACE 2001;24:1289.

Bảng 4–16 Chẩn đoán phân biệt của ST chênh lên

Các nguyên nhân tim mạch	Các nguyên nhân khác
MI từ trước với sự hình thành phình mạch	Huyết tắc động mạch phổi
Lóc tách động mạch chủ lan đến động mạch vành	Tăng kali máu
Viêm màng ngoài tim	
Viêm cơ tim	
Phì đại thất thất trái hay hẹp động mạch chủ (co thắt) ^a	
Bệnh cơ tim phì đại	
Co thắt mạch vành (đau thắt ngực do cocaine, prinzmetal)	
Tái cung sờm (biến đổi bình thường)	
Hội chứng Brugada	

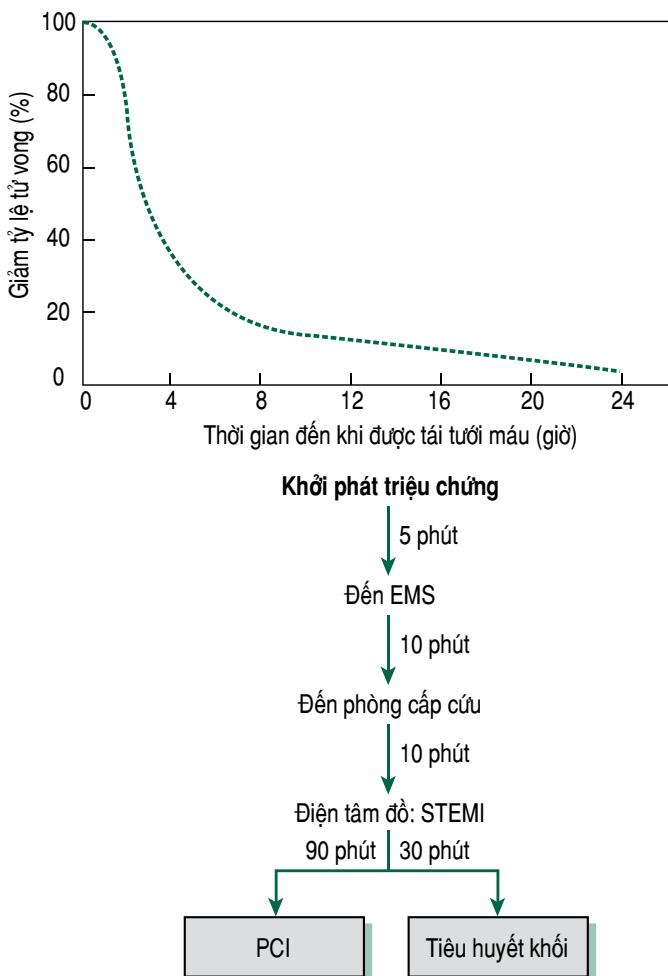
^aCo thắt có thể xuất hiện trong nhiều trường hợp gồm tăng huyết áp hệ thống, hạ huyết áp, nhịp nhanh, luyện tập và nhiễm trùng huyết.

MI, nhồi máu cơ tim.

- **Thay đổi điện tim giống nhồi máu cơ tim.** ST chênh lên và sóng Q có thể do nhiều nguyên nhân khác ngoài nhồi máu cơ tim cấp, bao gồm nhồi máu cơ tim từ trước đó với sự hình thành phình mạch, lóc tách động mạch chủ, phì đại thất trái, viêm màng ngoài tim, viêm cơ tim, huyết tắc động mạch phổi, hoặc có thể là một dấu hiệu bình thường (xem Bảng 4–16). Việc có được điện tâm đồ trước đó là rất quan trọng để làm rõ chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- **Trước khi đến bệnh viện.** Cả cộng đồng nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của nhồi máu cơ tim để hướng dẫn họ tìm đến sự chăm sóc về y tế khẩn cấp. Sự sẵn có của số điện thoại cấp cứu và các dịch vụ y tế cấp cứu đã tạo thuận lợi cho việc vận chuyển bệnh nhân đến các cơ sở cấp cứu dễ dàng.
- **Xử trí cấp.** Nên bắt đầu điều trị nhanh chóng ngay khi nghi ngờ ngò chẩn đoán STEMI, vì tử vong và nguy cơ suy tim sau đó liên quan trực tiếp đến thời gian thiếu máu (Hình 4–6).
- Tất cả trung tâm y tế nên có và sử dụng phác đồ điều trị STEMI dựa trên các khuyến cáo của Hội tim mạch Hoa Kỳ/Trường Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association/American College of Cardiology—AHA/ACC). Những trung tâm không có PCI thì đều nên có các phác đồ phù hợp trong khoảng thời gian được chấp nhận cho việc sử dụng các liệu pháp điều trị trong hướng dẫn, hoặc là nhanh chóng chuyển bệnh nhân đến nơi có thể làm PCI hay làm tiêu huyết khối rồi sau đó chuyển đến trung tâm PCI.
- **Ở khoa cấp cứu,** nên kích hoạt phác đồ điều trị MI cấp bao gồm việc hoàn thành



Hình 4-6. Lợi ích của tái tưới máu động mạch vành liên quan ngược với thời gian thiếu máu. **Phía trên.** Biểu đồ biểu hiện lợi ích về tử vong của tái tưới máu mạch vành theo thời gian thiếu máu. **Phía dưới.** Khung thời gian được khuyến cáo về các hành động sau khởi phát đau ngực theo hướng dẫn của AHA/ACC (*Circulation* 2008; 117:296). ACC/AHA, Trưởng Tim mạch Hoa Kỳ/Hội tim mạch Hoa Kỳ; EMS (emergency medical service), dịch vụ cấp cứu y tế; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; STEMI, nhồi máu cơ tim ST chênh lên.

thăm khám lâm sàng có mục tiêu và điện tâm đồ 12 chuyển vị trong vòng 10 phút kể từ khi bệnh nhân đến viện.

- **Điều trị ngay lập tức.** Mục đích của điều trị ngay lập tức ở những bệnh nhân STEMI là xác định những người phù hợp cho điều trị tái tưới máu và để ngay lập tức bắt đầu quá trình này. Các ưu tiên khác gồm giảm đau do thiếu máu, cũng như nhận biết và điều trị hạ huyết áp, phù phổi và rối loạn nhịp.

• Những biện pháp chung

- Nên bổ sung oxy nếu như độ bão hòa <90%. Nếu cần thiết, sử dụng thông khí nhân tạo để giảm công hô hấp và giảm nhu cầu oxy cơ tim.
- Nên đặt 2 đường truyền tĩnh mạch ngoại biên trên đường chuyền tới.
- Nên làm điện tâm đồ hàng loạt ở những bệnh nhân không có ST chênh lên trong các điện tâm đồ đầu tiên nhưng có đau ngực liên tục bởi họ có thể có MI. Kiểm soát từ xa các rối loạn nhịp.

Thuốc

Điều trị thuốc ban đầu nên gồm ASA và thuốc chống đông, cũng như các thuốc làm giảm thiểu máu cơ tim (Bảng 4-17).

- Nên dùng ASA nhai 162–325 mg ngay lập tức ở tất cả các bệnh nhân nghi ngờ MI cấp, 325 mg được dùng ở các bệnh nhân mới dùng ASA. Sau PCI, liều tiếp theo của ASA là 81 mg/ngày là chấp nhận được và nên được dùng một cách vô hạn định (*Eur Heart J 2009;30:900*).
- Nên dùng liều nạp của **thuốc ức chế P2Y12** cho ở tất cả các bệnh nhân STEMI, như một phần của điều trị kháng tiểu cầu kép, ngay khi có thể sau khi bệnh nhân đến viện. Có thể xem xét đến giá thành và nguy cơ chảy máu khi lựa chọn thuốc. Xin tham khảo phần kháng tiểu cầu ở bệnh nhân UA/NSTEMI về thông tin cơ bản về các thuốc này được liệt kê dưới đây.
 - Nếu bệnh nhân phải điều trị tiêu sợi huyết, cùng với ASA và thuốc chống đông, bệnh nhân nên dùng thêm
 - Clopidogrel liều nạp 300 mg nếu được dùng trong 24 giờ đầu điều trị, còn nếu được dùng sau 24 giờ sau khi tiêu sợi huyết, liều nạp 600 mg được ưa dùng hơn. Liều duy trì là 75 mg/ngày.
 - Không nên dùng liều nạp cho bệnh nhân trên 75 tuổi.
 - Nếu bệnh nhân chuẩn bị được làm PCI, **một** trong các thuốc sau nên được thêm vào cùng ASA và chống đông:
 - **Clopidogrel** liều nạp 600 mg, sau đó 75 mg mỗi ngày trong 12 tháng. Có thể cho trước khi chụp mạch chẩn đoán
 - **Prasugrel** liều nạp 60 mg, sau đó 10 mg mỗi ngày trong ít nhất 12 tháng (chống chỉ định ở bệnh nhân có tai biến mạch não trước đó và tránh dùng ở những người >75 tuổi và cân nặng <60 kg). Nhìn chung nên dùng prasugrel sau chụp mạch chẩn đoán (hoặc trong vòng 1 giờ của PCI) khi chắc chắn rằng bệnh nhân không cần làm phẫu thuật CABG vì thuốc có tỷ lệ mới mắc chảy máu liên quan đến phẫu thuật cao hơn clopidogrel (*Lancet 2009;373:723*).
 - **Ticagrelor** liều nạp 180 mg, sau đó 90 mg 2 lần/ngày (CHÚ Ý: liều duy trì ASA chỉ là 81 hay 100 mg mỗi ngày) trong tối thiểu 12 tháng. Có thể dùng khi nhập viện. Nó không đi kèm nguy cơ cao hơn chảy máu liên quan đến CABG;

Bảng 4-17

Thuốc ban đầu cho nhồi máu cơ tim ST chênh lên

Thuốc	Liều	Chú giải
ASA	162–325 mg	Dạng bao viên (nhai hay dạng tán) không tan trong ruột dùng đường uống hay đặt trực tràng tạo thuận lợi cho sự hấp thu thuốc và ức chế tiểu cầu.
Clopidogrel	600 mg liều nạp, 75–150 mg hàng ngày	600 mg liều nạp, sau đó dùng liều 150 mg trong 7 ngày có thể làm giảm tỷ lệ mới mắc huyết khối trong stent và MI khi so sánh với điều trị tiêu chuẩn với liều nạp tiêu chuẩn 300 mg và liều duy trì 75 mg. Thận trọng khi sử dụng ở người già vì các thử nghiệm lâm sàng đánh giá việc sử dụng clopidogrel cho bệnh nhân STEMI hoặc không bao gồm người cao tuổi hoặc không sử dụng liều nạp.
Prasugrel	60 mg liều nạp, 10 mg hàng ngày	So với clopidogrel, prasugrel tác động nhanh hơn và khả năng kháng tiểu cầu lớn hơn với hiệu quả được cải thiện nhưng lại làm tăng đáng kể tỷ lệ chảy máu trong CABG. Không nên dùng prasugrel cho bệnh nhân trên 75 tuổi, ít hơn 60 kg, hay với tiền sử đột quỵ/TIA.
Ticagrelor	180 mg liều nạp, sau đó 90 mg 2 lần/ngày	Liều ASA không nên quá 100 mg. Ticagrelor cho thấy lợi ích cải thiện tỷ lệ tử vong hơn clopidogrel nhưng lại có tỷ lệ chảy máu cao hơn.
Heparin không phân đoạn (unfractionated heparin–UFH)	60 U/kg đường tĩnh mạch bolus, sau đó 12 U/kg/giờ.	UFH nên được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân được làm PCI và những bệnh nhân được tiêu huyết khối ngoại trừ streptokinase. Bolus đường tĩnh mạch tối đa là 4.000 đơn vị.
Enoxaparin (low-molecular-weight heparin–LMWH)	30 mg bolus đường tĩnh mạch, 1 mg/kg TDD 2 lần/ngày	Bệnh nhân trên 75 tuổi không nên dùng liều nạp và nhận 0,75 mg TDD 2 lần/ngày. Nên dùng liều nạp bổ sung 0,3 mg/kg nếu liều LMWH cuối cùng là hơn 8 giờ trước khi tiến hành PCI. Sử dụng LMWH mới chỉ được đánh giá với điều trị tiêu huyết khối hay PCI cứu vãn.

(còn tiếp)

Bảng 4-17 Thuốc ban đầu cho nhồi máu cơ tim ST chênh lên (*Tiếp theo*)

Thuốc	Liều	Chú giải
Bivalirudin	0,75 mg/kg bolus đường tĩnh mạch, 1,75mg/kg/giờ	Bivalirudin đã được đánh giá ở bệnh nhân được làm PCI và chưa được nghiên cứu khi kết hợp với tiêu huyết khối. Những bệnh nhân đã dùng heparin bolus trước khi dùng bivalirudin có tỷ lệ mới mắc huyết khối trong stent thấp hơn so với nhóm chỉ dùng bivalirudin.
Fondaparinux	2,5 mg bolus tĩnh mạch, 2,5 mg TDD hàng ngày	Được chỉ ra rằng tốt hơn UFH khi được dùng trong suốt quá trình tiêu huyết khối với tỷ lệ chảy máu giảm. Fondaparinux làm tăng nguy cơ huyết khối trong catheter khi được dùng trong PCI (<i>JAMA</i> 2006;295:1519).
Nitroglycerin	0,4 mg đường dưới lưỡi hay dạng phun Truyền 10–200 mcg/phút	Có thể dùng nitroglycerin giải dạng phun hay đường dưới lưỡi mỗi 5 phút trong tổng số 3 liều nếu không có hạ huyết áp. Có thể dùng nitroglycerin đường tĩnh mạch cho bệnh nhân đau ngực khó kiểm soát.
Metoprolol	25 mg đường uống 4 lần/ngày, tăng liều nếu cần	Nên tránh sử dụng thuốc chẹn β ở bệnh nhân có bằng chứng của suy tim, huyết động không ổn định, block nhĩ thất cấp 1 rõ ràng, block tim độ cao và co thắt phế quản

CABG, bắc cầu nối động mạch vành; LMWH, heparin trọng lượng phân tử thấp; MI, nhồi máu cơ tim; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; STEMI, NSTEMI; TIA (transient ischemic attack), tai biến mạch não thoáng qua.

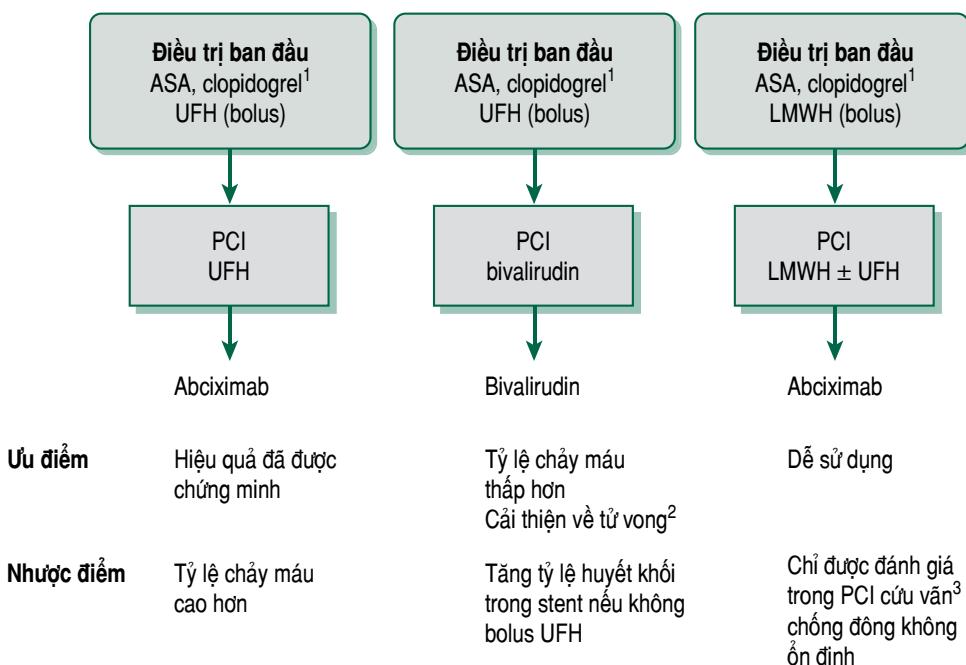
mặc dù biến chứng chảy máu nặng không do thủ thuật vân cao hơn so với clopidogrel.

- **Thuốc ức chế GPIIb/IIIa.** Phần lớn các thử nghiệm của các thuốc này đều được thực hiện trước khi thuốc ức chế P2Y12 được sử dụng một cách thường quy. Chúng không có vai trò trong biểu hiện ban đầu của những bệnh nhân STEMI hoặc là một phần của liệu pháp bổ sung cho tiêu huyết khối.
 - Thuốc ức chế GPIIb/IIIa hữu ích nhất khi được cho vào thời gian tiến hành PCI ở bệnh nhân được điều trị UFH và ở bệnh nhân được cho là không có nguy cơ chảy máu cao hơn.
 - Thuốc ức chế GPIIb/IIIa nên được sử dụng một cách *chọn lọc* trong thời gian tiến hành PCI, bệnh nhân đã được điều trị đầy đủ với clopidogrel và UFH hoặc

clopidogrel và bivalirudin (v.d., có huyết khối lớn, MI trước rộng, lưu thông mạch vành kém sau PCI).

- Việc sử dụng thuốc ức chế GPIIb/IIIa có thể hợp lý để thay thế cho thuốc ức chế P2Y12 ở những bệnh nhân có biến chứng cấp của MI đòi hỏi phải phẫu thuật (MR thiếu máu, đứt cơ nhú, hoặc VSD).
- Bolus kép eptifibatid và bolus liều cao tirofiban có thể cho hiệu quả tương tự với abciximab (*Am J Cardiol* 2004;94:35; *JAMA* 2008;299:1788; *JACC* 2008;51:529).
- **Thuốc chống đông** nên cho ngay từ đầu khi bệnh nhân đến viện, ở tất cả các bệnh nhân STEMI dù chọn PCI hay tiêu huyết khối. *Xin tham khảo phần kháng tiêu cầu ở bệnh nhân UA/NSTEMI để có thông tin cơ bản về các thuốc được trình bày cụ thể dưới đây.*
 - **Bệnh nhân sẽ điều trị tiêu sợi huyết nên được bắt đầu bằng một trong các thuốc:**
 - UFH trong 48 giờ. Thuốc được ưa dùng hơn để tiếp tục chống đông trong quá trình nằm viện (nhưng không quá 8 ngày), việc sử dụng UFH kém hấp dẫn hơn do nó có nguy cơ gây HIT. Các nghiên cứu gợi ý enoxaparin hay fondaparinux ưu thế hơn so với UFH (*Lancet* 2001;358:605; *Circulation* 2002;105:1642; *N Engl J Med* 2006;354:1477; *JAMA* 2006;295:1519).
 - Nếu dự đoán trước việc chụp mạch với mục đích thực hiện PCI sẽ được tiến hành sớm sau tiêu sợi huyết, thì UFH có thể được ưa dùng hơn.
 - Liều UFH: liều bolus 60 U/kg (tối đa 4.000 U), sau đó 12 U/kg/giờ (không quá 1.000 U/giờ) để giữ PTT ở mức 50 đến 70 giây.
 - Enoxaparin, nếu creatinin huyết tương nhỏ hơn 2,5 mg/dL ở nam hoặc nhỏ hơn 2,0 mg/dL ở nữ, dùng liều bolus tĩnh mạch khởi đầu 30 mg, 15 phút sau dùng liều 1 mg/kg tiêm dưới da 2 lần/ngày. Dùng thuốc trong toàn bộ thời gian nằm viện nhưng không quá 8 ngày.
 - Bệnh nhân 75 tuổi hoặc già hơn, không dùng liều bolus và liều tiêm dưới da là 0,75 mg/kg 2 lần/ngày.
 - Nếu độ thanh thải creatinin <30 mL/phút, liều tiêm dưới da là 1 mg/kg hàng ngày.
 - Fondaparinux, nếu creatinin huyết tương nhỏ hơn 3 mg/dL, liều tĩnh mạch đầu tiên là 2,5 mg, sau đó là 2,5 mg tiêm dưới da hàng ngày. Dùng thuốc trong toàn bộ thời gian nằm viện nhưng không quá 8 ngày.
 - **Lựa chọn chống đông cho bệnh nhân sẽ được làm PCI thì đầu:**
 - Nhiều phẫu thuật viên thường ưa dùng UFH trong PCI do tính sẵn có của việc theo dõi điều trị thời gian thực với thời gian đông máu hoạt hóa (activating clotting times–ACTs) ở phòng đặt catheter (Hình 4–7). Liều UFH bolus bổ sung được dùng tại thời điểm làm PCI, với liều và ACT phụ thuộc vào việc có sử dụng thuốc ức chế GPIIb/IIIa hay không.

- Việc sử dụng Enoxaparin cho bệnh nhân STEMI để chống đông cho PCI là không rõ ràng.
 - Có thể cần liều tĩnh mạch bổ sung trong PCI phụ thuộc vào thời gian dùng liều cuối cùng và tổng liều đã dùng.
 - Không nên dùng UFH cho bệnh nhân đang điều trị Enoxaparin.
- Có thể dùng **bivalirudin** cho bệnh nhân vừa mới được điều trị với ASA và clopidogrel khi vừa đến viện (xem Hình 4–7).
 - Bivalirudin là thuốc thay thế chấp nhận được cho sử dụng kết hợp Heparin và thuốc ức chế GPIIb/IIIa trong suốt quá trình PCI với tỷ lệ chảy máu thấp hơn nhưng tỷ lệ huyết khối stent cao hơn (*N Engl J Med* 2008;358:2218; *JAMA* 2003;290:853).
 - Thuốc là lựa chọn điều trị cho bệnh nhân có HIT đã được chẩn đoán.
 - Thuốc có thể được dùng khi có hoặc không có điều trị với UFH trước đó. Nếu bệnh nhân đang được điều trị UFH, dừng UFH trong 30 phút trước khi bắt đầu dùng bivalirudin.
 - Nó là thuốc được ưa dùng hơn ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao hơn.
 - Nguy cơ huyết khối stent có thể thấp hơn nếu bệnh nhân đã được điều trị trước bằng clopidogrel liều nạp 600 mg hay UFH.
 - Liều bolus 0,75 mg/kg, sau đó 1,75 mg/kg/giờ truyền tĩnh mạch.
- **Fondaparinux** không được chỉ định ở bệnh nhân STEMI như một chống đông đơn độc và phải dùng cùng với UFH do nguy cơ huyết khối liên quan đến catheter.
- **Điều trị chống thiếu máu cục bộ.** (Xem thêm phần Thuốc trong điều trị UA/NSTEMI về thông tin cơ bản của các thuốc được liệt kê ở đây).
 - **Nitroglycerin** nên được chỉ định ở bệnh nhân đau ngực do thiếu máu cơ tim, hỗ trợ thêm cho kiểm soát tăng huyết áp, hay như một phần của điều trị suy tim. Nitroglycerin nên hoặc tránh hoặc sử dụng rất thận trọng ở bệnh nhân có
 - Hạ huyết áp (SBP <90 mm Hg)
 - MI thất phải
 - Nhịp tim >100 nhịp/phút hay <50 nhịp/phút
 - Sử dụng thuốc ức chế phosphodiesterase trong 48 giờ trước đó
 - **Morphin** (2 đến 4 mg tĩnh mạch) có thể được dùng cho bệnh nhân đau ngực kéo dài không đáp ứng với nitroglycerin. Giảm đau đầy đủ làm giảm mức cathecolamin tuần hoàn và làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim.
 - **BBLs** cải thiện thiếu máu cơ tim, hạn chế kích thước ổ nhồi máu, và giảm các biến cố tim mạch chính gồm tử vong, thiếu máu cơ tim tái phát, và loạn nhịp ác tính.
 - BBLs nên được bắt đầu ở tất cả những bệnh nhân STEMI ngay trong vòng 24 giờ đầu nếu không có dấu hiệu của suy tim mới xuất hiện, bằng chứng của shock



Hình 4-7. Chiến lược được khuyến cáo trong điều trị ban đầu trước PCI. ¹Prasugrel hay Ticagrelor có thể được sử dụng thay cho Clopidogrel cho bệnh nhân được làm PCI. Thuốc ức chế GPIIb/IIIa có thể được sử dụng thay cho clopidogrel, prasugrel hoặc ticagrelor ở bệnh nhân có biến chứng cơ học của MI hay đòi hỏi phải được phẫu thuật tim khẩn cấp. ²Trong so sánh giữa UFH + thuốc ức chế GPIIb/IIIa, bivalirudin cải thiện tử vong và giảm chảy máu ở bệnh nhân bị STEMI. Nên dùng Bolus Heparin và/hoặc liều nạp 600 mg clopidogrel trước khi dùng bivalirudin để giảm tỷ lệ huyết khối stent (*N Engl J Med* 2008;358:2218). ³LMWH mới chỉ được nghiên cứu trong PCI cứu vãn và chưa được đánh giá trong PCI thì đầu (*N Engl J Med* 2006;354:1477). ASA, aspirin; GP, glycoprotein; LMWH, heparin trọng lượng phân tử thấp; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; STEMI, nhồi máu cơ tim ST chênh lênh; UFH, heparin không phân đoạn.

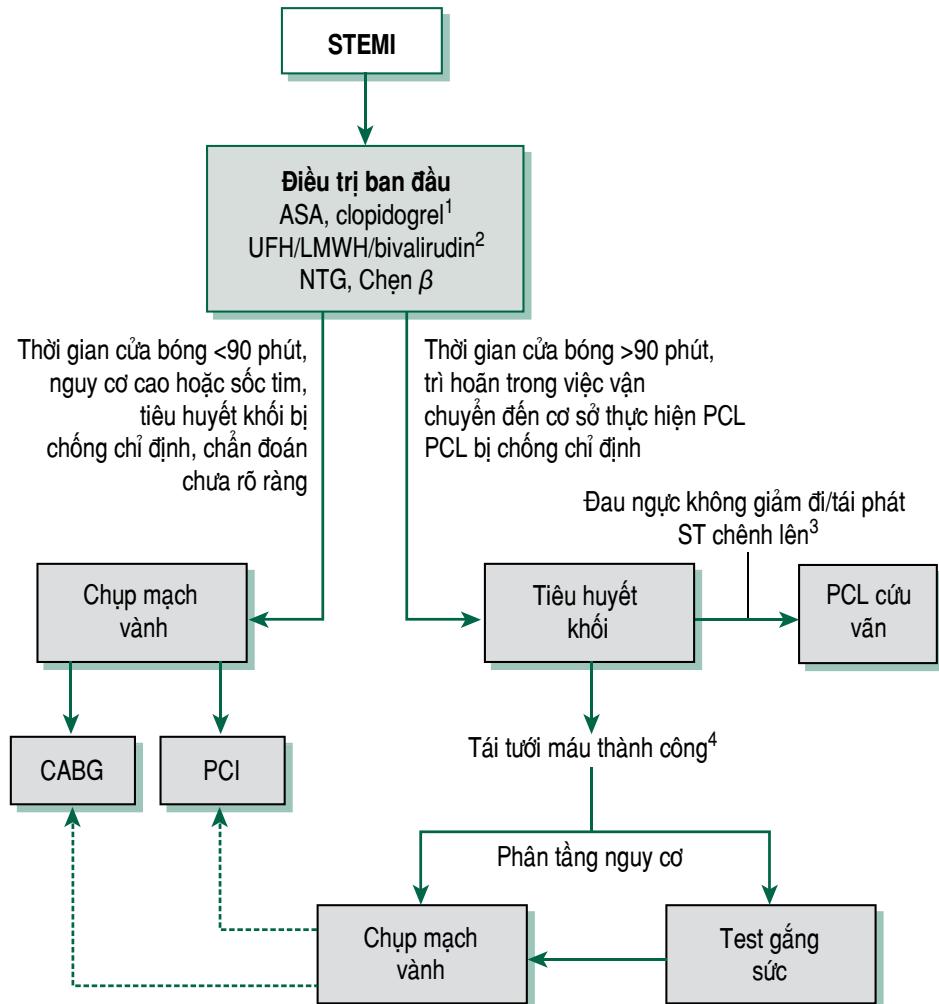
tim (Killip II hay lớn hơn), tuổi trên 70, SBP <120 mm Hg, nhịp tim >110 nhịp/phút hay <60 nhịp/phút hay có block tim độ cao (*Lancet* 2005;366:1622).

- BBLS tĩnh mạch có thể gây tăng tử vong ở bệnh nhân STEMI và nên được để dành cho việc điều trị loạn nhịp tim hay điều trị cấp các tăng huyết áp tiến triển nhanh ở bệnh nhân không có các đặc điểm được nhắc đến ở trên. Nhịp nhanh xoang trong bệnh cảnh STEMI có thể là một đáp ứng bù trừ để duy trì cung lượng tim.

- **Không nên dùng NSAIDs (chọn lọc và không chọn lọc)** trong thời gian nằm viện do thuốc có đi kèm với sự tăng nguy cơ MI, suy tim, tăng huyết áp, vỡ tim và tử vong.

Tái tưới máu mạch vành cấp

- Phần lớn bệnh nhân bị STEMI cấp có tắc nghẽn động mạch vành do huyết khối. Hồi phục tưới máu mạch vành sớm hạn chế kích thước ổ nhồi máu, bảo tồn được chức năng thất trái và giảm tử vong.
- Tất cả các biện pháp điều trị khác là thứ phát và không nên trì hoãn mục tiêu kịp thời tái tưới máu mạch vành.
- Trừ khi có sự phục hồi tự nhiên của sự thiếu máu (được xác định bởi hết đau ngực và sự trở lại bình thường của ST chênh lên), sự lựa chọn các chiến lược tái tưới máu bao gồm tiêu huyết khối, PCI thì đầu hoặc CABG cấp cứu (Hình 4–8).
 - Sự trở lại bình thường của điện tâm đồ và các triệu chứng không loại trừ khả năng bệnh nhân được chỉ định chụp mạch chẩn đoán cấp cứu. Morphin có thể che dấu triệu chứng của thiếu máu đang tiến triển.
 - **CHÚ Ý:** Triệu chứng tiếp diễn không phải là tiêu chuẩn để điều trị STEMI trong 12 giờ đầu kể từ khi khởi phát triệu chứng. Bệnh nhân đến viện trong vòng 12 giờ từ khi bắt đầu triệu chứng, dù triệu chứng đã hết, nhưng vẫn có thay đổi điện tâm đồ của STEMI thì vẫn là ứng cử viên cho tái tưới máu ngay lập tức (hoặc PCI thì đầu hoặc tiêu sợi huyết). Mặc dù vậy, chúng tôi khuyến cáo chụp mạch vành với mục đích tiến hành PCI/CABG trong những trường hợp này.
- Việc lựa chọn phương pháp tái tưới máu nên được coi là yếu tố quan trọng thứ hai sau mục tiêu chung là đạt được sự tái tưới máu một cách kịp thời.
 - **PCI thì đầu**
 - PCI thì đầu là chiến lược tái tưới máu được ưa dùng hơn khi có thể tiến hành trong vòng 90 phút kể từ khi bệnh nhân tiếp xúc với cơ sở y tế. So với điều trị tiêu sợi huyết, PCI đem lại sự mở thông mạch và tưới máu ưu việt hơn hẳn (dòng chảy TIMI 3) với tái nhồi máu ít hơn, ít nguy cơ xuất huyết nội sọ hơn, và cải thiện sống còn bất kể vị trí tổn thương hay tuổi bệnh nhân (*N Engl J Med* 1997;336:1621; *Lancet* 2003;361:13).
 - Bệnh nhân STEMI với khởi phát triệu chứng ít hơn 12 giờ có tiên lượng và kết quả sau PCI tốt hơn. Tuy nhiên, PCI vẫn nên được chỉ định cho những bệnh nhân STEMI có triệu chứng đang tiếp diễn, những người bắt đầu triệu chứng từ 12 đến 24 giờ trước bởi vì những bệnh nhân này vẫn có nhiều khả năng sẽ được lợi ích từ việc tái thông mạch máu. PCI cũng có thể được xem xét, mặc dù bằng chứng về lợi ích còn hạn chế, ở bệnh nhân hiện tại không có triệu chứng nhưng có triệu chứng ở giai đoạn 12 đến 24 giờ trước đó. Bệnh nhân không triệu chứng, có ổn định về mặt huyết động và điện học, không có bằng chứng thiếu máu, những người mà triệu chứng bắt đầu từ trước đó hơn 24 giờ, không nên được làm PCI cho động mạch gây nhồi máu bị tắc nghẽn một cách hoàn toàn (*Circulation* 2011;22:2320).



Hình 4-8. Các chiến lược tái tưới máu động mạch vành và đánh giá nguy cơ. ¹Nếu chỉ định tiêm sợi huyết, chỉ sử dụng duy nhất Clopidogrel. Nếu lên kế hoạch làm PCI thì đầu, cho hoặc ticagrelor, prasugrel, hoặc clopidogrel. ²UFH có thể được sử dụng cho bệnh nhân hoặc được làm PCI hoặc được tiêm sợi huyết khói, trong khi bivalirudin mới chỉ được nghiên cứu với PCI và LMWH mới chỉ được đánh giá trong điều trị tiêm sợi huyết và PCI cứu vãn. Với bệnh nhân được tiêm sợi huyết, LMWH hay Fondaparinux được ưa dùng hơn UFH. ³Bệnh nhân đau ngực không giảm, hay đau ngực tái phát, loạn nhịp không ổn định, tiến triển suy tim hay ST không trở lại bình thường sau 60 đến 90 phút sau khi tiêm sợi huyết nên được làm PCI cứu vãn. ⁴Dấu hiệu của tái tưới máu thành công là giảm đau ngực, giảm 50% chênh lên của ST, và nhịp tự thất. Các thuốc ức chế P2Y12 bao gồm các thuốc kháng tiểu cầu: clopidogrel, prasugrel, và ticagrelor, ASA, aspirin; CABG, bắc cầu nối động mạch vành; LMWH, heparin trọng lượng phân tử thấp; NTG, nitroglycerin; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; STEMI, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên; UFH, heparin không phân đoạn.

- PCI được ưa dùng hơn tiêu sợi huyết trong các tình huống sau:
 - Bệnh nhân vào viện trong tình trạng suy tim nặng hay shock tim nên được làm PCI thì đầu (kể cả khi việc chuyển bệnh nhân đến trung tâm PCI có thể gây trì hoãn mục tiêu về thời gian tái tưới máu).
 - Độ Killip III/IV hay điểm TIMI ≥5, là biểu hiện của nhóm nguy cơ cao, nhóm mà PCI được ưa dùng hơn mặc dù có khả năng bị trì hoãn về thời gian (*Eur Heart J 2010;31:676; Circulation 2005;112:2017*).
 - Bệnh nhân shock tim, những người không ổn định một cách nhanh chóng, nên được sử dụng các thiết bị hỗ trợ huyết động.
 - Có chống chỉ định với tiêu sợi huyết.
 - Mới được làm PCI gần đây hay CABG trước đó.
 - PCI nói chung được ưa dùng hơn tiêu sợi huyết ở bệnh nhân khởi phát triệu chứng quá 12 giờ trước (*N Engl J Med 1997;336:1621; Lancet 2003;361:13*).
- Tối ưu, phẫu thuật viên nên thực hiện hơn 75 ca PCI mỗi năm ở những trung tâm có kinh nghiệm với lượng PCI hơn 200 ca mỗi năm (36 ca PCI trên bệnh nhân STEMI).
- Nếu bệnh nhân có bệnh ở nhiều nhánh mạch vành, chỉ động mạch gây ra nhồi máu (infarct-related artery–IRA) nên được tái thông, trừ khi việc tái thông động mạch không gây ra nhồi máu được kỳ vọng đem lại lợi ích ở bệnh nhân bị shock. Trong các trường hợp khác, việc trì hoãn tái thông mạch hoàn toàn là thích hợp hơn, nhìn chung là sau khi động mạch gây ra nhồi máu được tái thông và bệnh nhân ổn định trong 24 giờ. Tái thông hoàn toàn thường được thực hiện theo giai đoạn để hạn chế độc tính trên thận của thuốc cản quang.
- Đặt stent mạch vành ưu việt hơn nong mạch vành bằng bóng đơn thuận và làm giảm tỷ lệ tái thông mạch đítch (*N Engl J Med 1999;341:1949; N Engl J Med 2002;346:957*). DES làm giảm hơn nữa nhu cầu tái thông mạch đítch mà không làm tăng tỷ lệ mới mắc huyết khối trong stent (*Circulation 2009;120:964; JACC 2008;51:618; JAMA 2008;299:1788*).
- PCI được tạo thuận, một chiến lược sử dụng liều thuốc ức chế GPIIb/IIIa và thuốc tiêu sợi huyết giảm đi ngay trước PCI, không nên được làm thường quy vì nó không cải thiện hiệu quả mà còn làm tăng tỷ lệ chảy máu một cách đáng kể (*Lancet 2006;367:569; N Engl J Med 2008;358:2205; Lancet 2006;367:579*).
- **Điều trị tiêu sợi huyết**
 - Điều trị tiêu sợi huyết có ưu thế chính là sự có mặt rộng rãi và dễ sử dụng. Nhược điểm chính của tiêu sợi huyết là nguy cơ xuất huyết nội sọ, sự không chắc chắn có tái lập được lưu thông mạch vành hay không, nguy cơ tái tắc nghẽn của IRA. Nó được sử dụng khi PCI không có sẵn trong thời gian lý tưởng.

- Chỉ định dùng tiêm sợi huyết nếu thuốc được dùng trong vòng 12 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng với những thay đổi điện tâm đồ đủ tiêu chuẩn của ST chênh lên, LBBB mới, hay MI thành sau thực sự. Khi được chỉ định, nó nên được thực hiện trong vòng 30 phút kể từ lần tiếp xúc bệnh nhân đầu tiên.
 - Điều trị tiêu sợi huyết thành công nhất khi được dùng trong vòng 3 giờ kể từ khi có triệu chứng, sau đó lợi ích giảm dần.
 - Bệnh nhân đến một bệnh viện không có PCI nên được chuyển đi để làm PCI thì đầu, hơn là điều trị tiêu sợi huyết nếu thời gian từ khi tiếp xúc y tế lần đầu đến khi làm PCI sẽ không quá 120 phút (tuy nhiên, mục tiêu hệ thống nên tiếp tục để đạt được mục tiêu <90 phút). Điều này có vẻ đặc biệt liên quan đến những bệnh nhân đến viện trong vòng 3 đến 12 giờ kể từ khi có triệu chứng (*J Am Coll Cardiol* 2011;57:272; *Circulation* 2007;116:721; *Circulation* 2008;117:1145). Trong các bệnh nhân được chuyển đến để làm PCI, PCI thì đầu làm giảm đáng kể tỷ lệ mới mắc tử vong, nhồi máu cơ tim hay đột quy khi so với nhóm được điều trị tiêu sợi huyết tại chỗ (*N Engl J Med* 2003;249:733; *JACC* 2002;39:1713; *Eur Heart J* 2000;21:823).
- Các thuốc tiêm sợi huyết hiện có bao gồm các thuốc chọn lọc fibrin như **alteplase** (yếu tố hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp, recombinant tissue plasminogen activator–rt-PA), **reteplase** (reteplase–r-PA), **tenecteplase** (TNK-tPA). **Streptokinase** là thuốc không chọn lọc duy nhất được sử dụng. Chi tiết hơn và thông tin về liều có thể xem ở *Bảng 4–18*.
 - TNK-tPA là thuốc hiện tại được lựa chọn do hiệu quả tương tự, nguy cơ chảy máu thấp hơn và chỉ có một liều bolus, thuận tiện cho sử dụng hơn so với rt-PA. Streptokinase là thuốc rẻ nhất và vẫn được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới.
 - Thuốc chọn lọc fibrin nên được sử dụng kết hợp với liệu pháp điều trị chống đông, ASA, và clopidogrel (xem phần trước). Thuốc ức chế GPIIb/IIIa không nên được sử dụng kết hợp. Prasugrel và ticagrelor chưa được nghiên cứu sử dụng cùng với thuốc tiêm sợi huyết.
- Điều trị tiêu sợi huyết bị chống chỉ định ở những bệnh nhân:
 - ST chênh xuống (trừ khi nghi ngờ MI thành sau).
 - Bệnh nhân hiện tại không triệu chứng, với triệu chứng ban đầu từ hơn 24 giờ trước (*điều này ngược với bệnh nhân không có triệu chứng nhưng khởi phát triệu chứng trong vòng ít hơn 12 giờ trước, xem phần trước*).
 - Các chống chỉ định khác của dùng thuốc tiêm sợi huyết được liệt kê ở *Bảng 4–19*.
 - Có 5 hoặc hơn các yếu tố nguy cơ của chảy máu nội sọ.

Bảng 4–18 Thuốc tiêu sợi huyết

Thuốc	Liều	Chú giải
Streptokinase (SK)	1,5 triệu đơn vị tĩnh mạch trong 60 phút	Tạo ra tình trạng tiêu sợi huyết nói chung (không đặc hiệu điểm) SK làm giảm tỷ lệ tử vong sau STEMI, giảm 18% nguy cơ tương đối và giảm 2% nguy cơ tuyệt đối (<i>Lancet</i> 1987;2:871). Phản ứng dị ứng bao gồm nổi ban da, sốt và phản vệ có thể thấy ở 1–2% bệnh nhân. HẠ HUYẾT ÁP ĐƠN ĐỘC XÂY RA Ở 10% bệnh nhân và thường đáp ứng với giãn thể tích. Vì sự tạo thành kháng thể, bệnh nhân đã điều trị SK trước đó nên được điều trị bằng một thuốc tiêu sợi huyết khác.
Yếu tố hoạt hóa plasminogen tái tổ hợp (rt-PA)	Bolus 15 mg tĩnh mạch 0,75 mg/kg trong 30 phút (tối đa 50mg) 0,50 mg/kg trong 60 phút (tối đa 35 mg)	Thuốc chọn lọc fibrin với sự cải thiện đặc hiệu điểm so với SK. Không gây phản ứng dị ứng hay hạ áp. Giảm tử vong so với SK nhưng tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ (<i>N Engl J Med</i> 1993;329:673).
Reteplase (r-PA)	2 liều bolus tĩnh mạch 10 đơn vị trong 30 phút riêng rẽ	Thuốc chọn lọc fibrin với thời gian bán thải dài hơn nhưng lại giảm tính đặc hiệu điểm so với rt-PA. Lợi ích về tử vong tương đương với rt-PA (<i>N Engl J Med</i> 1997;337:1118).
Tenecplase (TNK-tPA)	Bolus tĩnh mạch 0,5 mg/kg (tổng liều 30–50 mg)	Biến thể về sắp đặt gen của rt-PA với độ thanh thải trong huyết tương chậm hơn, độ đặc hiệu fibrin được cải thiện và kháng PAI-1 cao hơn. Lợi ích về tử vong tương đương với rt-PA với tỷ lệ chảy máu giảm xuống (<i>Lancet</i> 1999;354:716).
		Cần phải theo dõi để đạt được aPTT mục tiêu là 1,5 đến 2,5 lần chừng.

aPTT (activated partial thromboplastin time), thời gian hoạt hóa thromboplastin tàng phẩn; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), thuốc ức chế hoạt hóa plasminogen-1; STEMI, nhồi máu cơ tim ST chênh lèn.

Bảng 4–19 Chống chỉ định dùng thuốc tiêm sợi huyết

Chống chỉ định tuyệt đối	Chống chỉ định tương đối
Tiền sử xuất huyết nội sọ hay đột quy do xuất huyết	Đột quy do thiếu máu trước đó hơn 3 tháng
Đột quy do thiếu máu trong vòng 3 tháng	Dị ứng hoặc từng sử dụng SK trước đó (hơn 5 ngày trước) ^a
Tổn thương cấu trúc mạch não đã được biết (AVMs, phình mạch não, khối u)	Chảy máu tạng gần đây (2–4 tuần)
Chấn thương đầu kín trong vòng 3 tháng	CPR gây tổn thương/kéo dài hơn 10 phút
Lóc tách động mạch chủ	Phẫu thuật lớn trong vòng 3 tuần
Tăng huyết áp nặng không kiểm soát được (SBP >180, DBP >130 mm Hg)	Loét dạ dày đang hoạt động
Chảy máu đang hoạt động hay chảy máu tạng	Thủng mạch không ép được
Viêm màng ngoài tim cấp	Tiền sử chảy máu trong nhän cầu
	Có thai
	Tăng huyết áp không kiểm soát được
	Sử dụng thuốc chống đông đường uống

^a Có thể sử dụng các thuốc tiêm sợi huyết khác ngoài streptokinase.

AVM (arteriovenous malformation), bất thường động tĩnh mạch; CPR (cardiopulmonary resuscitation), hồi sức tim phổi; SBP, huyết áp tâm thu; DBP (diastolic blood pressure), huyết áp tâm trương.

- Biến chứng thường gặp nhất của điều trị tiêm sợi huyết là chảy máu. Xuất huyết nội sọ xảy ra ở >4% bệnh nhân có 5 hoặc hơn các yếu tố nguy cơ của xuất huyết nội sọ sau đây (*Stroke* 2000;31:1802).
 - Tuổi ≥75
 - Cân nặng ≤65 kg ở nữ và ≤80 kg ở nam.
 - Giới nữ
 - Da đen
 - Tiền sử đột quy
 - SBP ≥160 mm Hg
 - INR >4 hay PT >24
 - Sử dụng Alteplase
- Bất kỳ bệnh nhân nào có thay đổi đột ngột tình trạng thần kinh nên được chụp CT sọ khẩn cấp và dừng tất cả các thuốc tiêm sợi huyết và chống đông. Nên dùng huyết tương tươi đông lạnh nên cho bệnh nhân có xuất huyết nội sọ. Tủa lạnh có thể cũng được sử dụng để cung cấp thêm fibrin và nồng độ yếu tố VIII. Truyền tiểu cầu và Protamin có thể hữu ích với bệnh nhân có thời gian máu chảy kéo dài rõ. Nên hội chẩn ngoại thần kinh và thần kinh ngay lập tức. Biến chứng chảy máu lớn đòi hỏi phải truyền máu xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân.

▪ **Chăm sóc sau điều trị tiêu sợi huyết**

- Sau tiêu sợi huyết, bệnh nhân nên được chuyển đến nơi có thể làm PCI với dự định sẽ thực hiện PCI trong 3 đến 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị tiêu sợi huyết kể cả khi tiêu sợi huyết thành công và huyết động của bệnh nhân ổn định.
- Chụp mạch vành thường quy trong vòng 24 giờ tiêu sợi huyết khôi làm giảm các biến cố tim mạch so với PCI cứu vãn (*Lancet* 2004;264:1045). Ngay lập tức chuyển bệnh nhân đi chụp mạch (3 đến 24 giờ sau tiêu sợi huyết) ở nơi có thể làm PCI đã được chứng minh là có lợi ích (*Lancet* 2008;371:559). Chiến lược này, được biết như là chiến lược xâm nhập và dùng thuốc, nên được phân biệt với PCI được tạo thuận khi thuốc tiêu sợi huyết khôi được chỉ định ngay trước khi làm PCI thì đầu.
- Tuy nhiên PCI được tạo thuận đi kèm với đến tỷ lệ tử vong, đột quỵ và thủng thành tự do của tim cao hơn.

▪ **PCI cứu vãn sau khi tiêu sợi huyết thất bại**

- Điều trị tiêu sợi huyết khôi không đạt được sự tái thông mạch vành ở khoảng 30% bệnh nhân. Ngược lại, PCI thì đầu hồi phục được lưu thông mạch vành (TIMI 3) ở trên 95% trường hợp.
- Bệnh nhân thất bại với điều trị tiêu sợi huyết nên được chỉ định làm PCI cứu vãn.
- PCI cứu vãn làm giảm gần 50% tỷ lệ mới mắc tử vong, tái nhồi máu và suy tim (*Circulation* 1994;90:2280; *N Engl J Med* 2005;353:2758).
- Bằng chứng của tiêu sợi huyết thất bại bao gồm:
 - Triệu chứng thiếu máu cơ tim tái phát hoặc kéo dài dai dẳng
 - ST phục hồi <50%, 90 phút sau điều trị tiêu sợi huyết khôi
 - Điện học hay huyết động không ổn định
 - Tiến triển các triệu chứng của suy tim

- **CABG cấp cứu** là một thủ thuật nguy cơ cao chỉ nên được xem xét khi bệnh nhân bị tắc nhánh thân chung động mạch vành trái nặng hoặc thiếu máu cơ tim dai dẳng với PCI thất bại hoặc giải phẫu không thích hợp cho PCI. Phẫu thuật cấp cứu cũng nên được xem xét ở bệnh nhân có biến chứng cơ học cấp của MI gồm đứt cơ nhú, MR thiếu máu nặng, VSD, sự tạo thành phình thất trong bệnh cảnh loạn nhịp thất khó chữa, hoặc thủng thành tự do của thất.

Xử trí quanh nhồi máu

- **Đơn vị chăm sóc mạch vành (coronary care unit–CCU)** là tiền bối lớn đầu tiên trong kỷ nguyên hiện đại của điều trị MI cấp. Phần lớn bệnh nhân được hưởng lợi từ sự đào tạo chuyên biệt của các y tá và đội ngũ hỗ trợ ở CCU. Hầu hết bệnh nhân MI cấp nên được theo dõi trong 24 đến 48 giờ ở CCU.

- Nghỉ ngơi tại giường là điều trị ngay lập tức thích hợp trong 24 giờ đầu sau biểu hiện MI cấp. Sau 24 giờ, bệnh nhân ổn định về lâm sàng có thể tăng dần hoạt động của bản thân ở mức có thể chịu đựng được.
- Bệnh nhân nên tiếp tục được dõi từ xa để phát hiện thiếu máu tái phát và loạn nhịp. Đánh giá hàng ngày nên bao gồm đánh giá triệu chứng đau ngực tái phát, triệu chứng của suy tim mới xuất hiện, và các điện tâm đồ thường quy. Khám lâm sàng nên tập trung vào phát hiện tiếng thổi mới ở tim hoặc bất kì bằng chứng nào của suy tim.
- Nên làm siêu âm tim lúc đầu để đánh giá EF, bất thường vận động thành tim, tổn thương van tim và sự có mặt của huyết khối trong buồng thất.
- Theo dõi huyết động** có thể hữu ích trong việc tối ưu hóa điều trị nội khoa ở những bệnh nhân không ổn định (xem phần tiếp theo).
- Có thể cần **đặt máy tạo nhịp tim** ở bệnh nhân MI cấp. Rối loạn nhịp có thể chỉ thoáng qua, trong trường hợp này đặt máy tạo nhịp tạm thời là đủ cho đến khi nhịp ổn định trở lại (xem phần tiếp theo). Khi so sánh MI thành dưới, khi block nhĩ thất thoáng qua và ổn định, block nhĩ thất trong MI thành trước có thể không ổn định với QRS rộng nhịp thoát với tỷ lệ tử vong 80% và thường đòi hỏi máy tạo nhịp tạm thời và sau đó là vĩnh viễn.

Điều trị sau MI

- Xem phần thuốc điều trị UA/NSTEMI.
- Nên tiếp tục dùng ASA vô thời hạn. Liều 81 mg/ngày cho thấy có hiệu quả sau PCI, tuy nhiên mức từ 75 đến 162 mg/ngày cũng được đồng thuận.
- Clopidogrel** (75 mg/ngày), **prasugrel** (10 mg/ngày), hay **ticagrelor** (90 mg 2 lần/ngày) nên cho tối thiểu 12 tháng dù dùng BMS hay DES. (điều này trái ngược với *bệnh nhân không có ACS dùng BMS và thời gian điều trị tối thiểu là 1 tháng*).
- BBLs** cho lợi ích giảm tử vong sau MI cấp. Điều trị nên bắt đầu càng sớm càng tốt (tốt hơn hết là trong vòng 24 giờ đầu) và tiếp tục dùng vô thời hạn trừ khi có chống chỉ định.
- Thuốc ức chế men chuyển** làm giảm tử vong ngắn hạn, tỷ lệ mới mắc suy tim và MI tái lại khi được dùng ngay trong 24 giờ đầu của MI cấp (*Lancet 1994;343:1115; Lancet 1995;345:669*).
 - Bệnh nhân có EF<40%, MI trước rộng, tiền sử MI trước đó là những bệnh nhân được lợi lớn nhất từ việc điều trị với thuốc ức chế men chuyển.
 - Chống chỉ định gồm hạ huyết áp, tiền sử phù mạch khi sử dụng, có thai, suy thận cấp, và tăng kali máu. Cần chú ý để tránh hạ huyết áp và khi sử dụng ở bệnh nhân hẹp động mạch thận 2 bên.
 - Có thể dùng thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II ở bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế men chuyển.

- **Úc chế HMG-CoA reductase** nên được bắt đầu ở tất cả các bệnh nhân khi không có chống chỉ định. Một số thử nghiệm cho thấy lợi ích của việc sử dụng statin liều cao sớm và tích cực sau MI cấp. Mục tiêu là giảm ít nhất 50% LDL hoặc LDL<70 mg/dL.
- **Thuốc kháng thụ thể Aldosteron (aldacton và eplerenone)** cho thấy lợi ích ở nhóm bệnh nhân sau MI có EF <40% và có đái tháo đường (*N Engl J Med* 2003;348:1309). Thận trọng khi sử dụng trên bệnh nhân có tăng kali máu và thiếu hụt chức năng thận.
- Tất cả bệnh nhân nên được chỉ định phục hồi chức năng tim.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Đánh giá nguy cơ

- Bệnh nhân không triệu chứng đến viện quá 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng, những bệnh nhân chỉ điều trị bằng thuốc, những bệnh nhân được tái thông mạch không hoàn toàn nên được đánh giá nguy cơ sâu hơn nữa. Bệnh nhân có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các test gắng sức không xâm lấn hay các chiến lược xâm lấn (chụp mạch vành).
- **Test gắng sức** có thể được sử dụng để xác định tiên lượng, thiếu máu tồn dư và trữ lượng chức năng. Những bệnh nhân tái thông thành công không nên làm thêm test gắng sức trước khi xuất viện trừ khi cần phải chỉ định hồi phục chức năng tim.
 - Test gắng sức vận động gần tối đa có thể được thực hiện sớm vào thời điểm 2 đến 3 ngày sau MI cấp ở bệnh nhân ổn định - những người không có thêm dấu hiệu/triệu chứng thiếu máu hay dấu hiệu của suy tim.
 - Mặt khác, test gắng sức có thể được thực hiện sau khi ra viện (2 đến 6 tuần) cho những bệnh nhân nguy cơ thấp và cho bệnh nhân đang bắt đầu phục hồi chức năng tim.
 - Nên chụp động mạch vành cho những bệnh nhân đau ngực hạn chế, thiếu máu cơ tim đáng kể, và những người có dung tích chức năng kém.
- Những bệnh nhân được điều trị nội khoa hay điều trị tiêm sợi huyết và có biến chứng của MI, bao gồm đau thắt ngực/thiếu máu tái lại, suy tim, loạn nhịp thắt đập kẽ, hoặc các biến chứng cơ học của MI nên được **chụp mạch vành** để xác định giải phẫu mạch vành và đưa ra chiến lược tái thông phù hợp.
- **Các tình huống lâm sàng đặc biệt**
 - **MI thất phải** gặp ở gần 50% bệnh nhân MI thành dưới cấp. Gần một nửa bệnh nhân có rối loạn huyết động do tổn thương thất phải.
 - Dấu hiệu lâm sàng có thể gồm hạ huyết áp, shock tim, tĩnh mạch cổ tăng động, dấu hiệu Kussmaul (sự tăng áp lực tĩnh mạch cảnh khi hít vào), và tiếng T3 và T4 phải. Trưởng phổi thường rõ (trừ khi có HF hay MR tiến triển).

- Áp lực đỏ đầy thất trái thường bình thường hoặc giảm, áp lực nhĩ phải tăng (>10 mm Hg), và chỉ số tim giảm. Ở một vài bệnh nhân, áp lực nhĩ phải tăng có thể không rõ ràng cho đến khi được dùng dịch đường tĩnh mạch.
- Liệu pháp điều trị khởi đầu là bù dịch đường tĩnh mạch. Nếu hạ huyết áp kéo dài, hỗ trợ co bóp cơ tim bằng dobutamin và/hoặc bơm bóng trong động mạch chủ (intra-aortic balloon pump—IABP) có thể cần thiết. Theo dõi huyết động xâm lấn là quan trọng ở bệnh nhân hạ huyết áp vì nó hướng dẫn tình trạng thể tích và sự cần thiết hỗ trợ cơ học và co bóp tim.
- Ở bệnh nhân có block tim và không đồng bộ nhĩ thất, tạo nhịp nhĩ thất theo chuỗi có lợi ích đáng kể.
- **ISR và huyết khối stent** là bệnh chỉ gặp ở những bệnh nhân trước đó đã được sửa mạch vành bằng cách đặt stent. Các yếu tố nguy cơ cho ISR và huyết khối stent được trình bày ở Bảng 4–20.
- ISR là hậu quả của tăng sản nội mạc và xảy ra trong vòng 6 đến 9 tháng sau khi nong mạch bằng bóng và đặt stent. Đau ngực khi gắng sức tiến triển là triệu chứng điển hình. Trước khi có BMS, tỷ lệ mới mắc của tái hẹp tổn thương đích 1 năm sau khi nong mạch bằng bóng là 35% đến 40%. Việc đặt BMS làm giảm tỷ lệ tái hẹp mạch trên chụp mạch xuống còn 20% đến 30%, và DES làm giảm hơn nữa tỷ lệ tái hẹp trong 1 năm xuống còn 3% đến 5%.
- Đặt DES là điều trị được lựa chọn cho bệnh nhân ISR (*N Engl J Med* 2002;346:1773; *N Engl J Med* 2003;349:1315; *JAMA* 2005;294:1215).
- Các điều trị khác được xem xét cho ISR bao gồm khoan cắt mảng xơ vữa và điều trị nhịp chậm cho kết quả kém hơn so với việc đặt DES, và trong các

Bảng 4–20 Yếu tố nguy cơ gây tái hẹp stent hay huyết khối stent

ISR	Huyết khối trong stent
Đái tháo đường	Ngừng dùng clopidogrel
Bệnh thận mạn tính	Kháng clopidogrel
Tái hẹp từ trước	Đái tháo đường
Đặt stent từ trước trong bệnh cảnh ACS	Bệnh thận mạn tính
Đường kính lòng mạch nhỏ ($<2,5$ mm)	Bệnh ác tính
Chiều dài tổn thương dài	Điều trị nhịp chậm từ trước
Tổn thương đoạn gần LAD	Đường kính lòng mạch nhỏ (<3 mm)
Tổn thương cầu nối tĩnh mạch hiển	Chiều dài đoạn tổn thương dài
Hẹp tồn dư từ lần can thiệp trước	Tổn thương đoạn chia đôi
	Lóc tách ở viền
	Ép thành không hoàn toàn
	Các stent gối lên nhau

ACS, hội chứng vành cấp; ISR, tái hẹp trong stent; LAD, động mạch liên thất trước.

trường hợp điều trị nhịp chậm, tăng nguy cơ huyết khối trong stent (*JAMA* 2006;295:1264; *JAMA* 2006;295:1253).

- Huyết khối trong stent xảy ra với BMS hoặc DES và là do sửa chữa nội mạch kém hay bệnh nhân không được dùng thuốc ức chế P2Y12. Huyết khối trong stent thường biểu hiện hoặc như một ACS hoặc đột tử do nguyên nhân tim mạch và có tỷ lệ tử vong cao. Nguyên nhân của huyết khối trong stent được xác định dựa vào thời gian từ lần can thiệp mạch trước đó (*JAMA* 2005;293:2126; *JACC* 2009;53:1399).
 - Huyết khối trong stent cấp tính xảy ra trong vòng 24 giờ và có thể do biến chứng cơ học của thủ thuật cũng như do điều trị chống đông và kháng tiểu cầu không đầy đủ.
 - Huyết khối stent bán cấp (24 giờ đến 30 ngày) là hậu quả của ức chế tiểu cầu không đầy đủ và biến chứng cơ học của stent. Ngừng thuốc ức chế P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) trong thời gian này gây ra nguy cơ huyết khối trong stent cao gấp 30 đến 100 lần.
 - Huyết khối trong stent muộn (30 ngày đến 1 năm) chủ yếu xảy ra với DES và liên quan đến việc ngừng thuốc ức chế P2Y12 (nguy cơ tăng lên gấp 4 đến 6 lần nếu ngừng sớm) và/hoặc kháng thuốc.
 - Nói chung, PCI cùng với hút huyết khối và lặp lại việc đặt stent được khuyến cáo. Sàng lọc kháng clopidogrel và có thể xem xét việc bắt đầu sử dụng các thuốc có khả năng kháng tiểu cầu tốt hơn như prasugrel, ticagrelor, hoặc dùng kết hợp clopidogrel 150 mg với cilostazol (*JACC* 2005;46:1833; *Circulation* 2009;119:3207).
- **MR thiếu máu** gợi ý tiên lượng nặng sau MI và có thể biểu hiện với suy tim hay phù phổi cấp mà không có rối loạn chức năng thất trái. Nó đi kèm với MI thành sau và do đứt/sự liên quan của cơ nhú sau. Cơ nhú trước có sự cấp máu kép, nên ít bị tổn thương hơn. Sự có mặt của MR sau MI làm tăng đáng kể tỷ lệ tử vong (*Ann J Intern Med* 1992;117:10; *Am J Med* 2006;119:103).
 - Cơ chế của MR cấp bao gồm rối loạn chức năng cơ nhú hay kẹt lá van do giảm vận động thành sau.
 - MR tiến triển sau MI có thể là hậu quả của giãn buồng thất trái, tái tổ chức đỉnh hay giảm vận động thành sau. Các thay đổi này dẫn đến kẹt lá van hay giãn vòng van 2 lá.
 - Siêu âm tim là phương tiện chẩn đoán được lựa chọn. MR thiếu máu cấp, khi so sánh với MR tiến triển chậm, không phải lúc nào cũng xác định được bằng khám lâm sàng, và có thể chỉ có tiếng thổi nhỏ hoặc không có trong trường hợp MR cấp. Tương tự như vậy, TTEs có thể bỏ sót MR cấp nặng và nếu trên lâm sàng rất nghi ngờ thì nên tiến hành TTEs kịp thời để đánh giá độ nặng và cơ chế của MR. Bệnh nhân bị MR cấp nặng sẽ biểu hiện phù phổi cấp mà

không có nguyên nhân rõ ràng. Nên nghĩ đến MR ở những bệnh nhân như vậy và chỉ định làm TTEs nếu như không có nguyên nhân tắc nghẽn phổi rõ ràng hoặc nếu chức năng thất trái có vẻ tăng động.

- Điều trị ban đầu của MR liên quan đến giảm hậu gánh tích cực và tái thông mạch vành. Bệnh nhân *ổn định* nên được thử điều trị bằng thuốc và chỉ phẫu thuật khi bệnh nhân không cải thiện. Can thiệp phẫu thuật sớm được khuyến cáo ở bệnh nhân có MR thiếu máu nặng do đứt cơ nhú.
- STEMI có **sử dụng cocaine** gần đây là một tình trạng điều trị độc nhất và đầy thách thức (*Circulation 2008;117:1897–1907*). ST chênh có thể là do thiếu máu cơ tim do co thắt mạch vành, sự hình thành huyết khối tại chỗ, và/hoặc tăng nhu cầu oxy cơ tim. Sinh lý bệnh thông thường là sự kích thích quá mức các thụ thể α - và β -adrenergic. Đau ngực do sử dụng cocaine thường xảy ra trong vòng 3 giờ nhưng cũng có thể xảy ra vài ngày sau khi sử dụng.
 - Nên sử dụng Oxy, ASA, và Heparin (UFH hoặc LMWH) cho tất cả các bệnh nhân STEMI liên quan đến sử dụng cocaine.
 - Nên ưu tiên sử dụng nitrate để điều trị tình trạng co thắt mạch.Thêm vào đó, benzodiazepin có thể có thêm tác dụng giảm đau do giảm trương lực giao cảm.
 - **BBLs** bị chống chỉ định, nên tránh sử dụng cả thuốc BBL chọn lọc và không chọn lọc.
 - Phentolamin (kháng alpha adrenergic) và thuốc chẹn kênh canxi có thể đảo ngược tình trạng co thắt mạch vành và được khuyến cáo sử dụng như thuốc thứ hai.
 - Việc sử dụng các biện pháp tái tưới máu vẫn còn nhiều tranh cãi và nên được dành cho các bệnh nhân mà triệu chứng vẫn còn tồn tại dù đã điều trị nội khoa ban đầu.
 - PCI thì đầu là phương pháp xử lý được ưa dùng cho những bệnh nhân mà triệu chứng và biến đổi điện tâm đồ vẫn tồn tại dai dẳng mặc dù đã điều trị nội khoa tích cực. Một điều hết sức quan trọng là phải chú ý rằng chụp mạch và can thiệp mạch có nguy cơ đáng kể làm tồi tệ thêm tình trạng co thắt mạch.
 - Điều trị tiêu sợi huyết nên dành cho những bệnh nhân rõ ràng bị STEMI mà không thể thực hiện PCI.

BIẾN CHỨNG

Tổn thương cơ tim dẫn đến một vài hậu quả và biến chứng tiềm tàng cần phải nghĩ đến nếu bệnh nhân có các dấu hiệu/triệu chứng lâm sàng mới. Các triệu chứng này gồm có đau ngực tái phát, loạn nhịp tim, shock tim và các biến chứng cơ học của MI.

- **Đau ngực tái phát** có thể do thiếu máu ở vùng nhồi máu cơ tim nguyên thủy, viêm màng ngoài tim, vỡ tim, hoặc huyết tắc mạch phổi.
 - Đau thắt ngực tái lại gấp ở 20 đến 30% bệnh nhân sau MI được điều trị thuốc tiêu sợi huyết và đến 10% bệnh nhân trong giai đoạn sớm sau tái thông mạch qua da. Các triệu chứng này có thể là biểu hiện của thiếu máu tái phát hay sự mở rộng của vùng nhồi máu.
 - Việc đánh giá bệnh nhân có thể bao gồm phát hiện tiếng thổi hoặc tiếng cọ mới xuất hiện, điện tâm đồ để đánh giá các biến đổi thiếu máu mới, men tim (troponin và CK-MB), siêu âm tim và lặp lại chụp mạch nếu có chỉ định.
 - Bệnh nhân đau ngực tái lại nên tiếp tục dùng ASA, thuốc ức chế P2Y12, heparin, nitroglycerin, và BBL.
 - Nếu đau thắt ngực tái phát kháng với điều trị nội khoa, nên xem xét lặp lại chụp mạch vành và can thiệp lại cùng với khả năng đặt IABP.
 - **Viêm màng ngoài tim cấp** xảy ra ở 24 đến 96 giờ sau MI ở khoảng 10% đến 15% bệnh nhân. Đau ngực đi kèm viêm màng ngoài tim thường có tính chất mảng phổi và có thể giảm ở tư thế đứng thẳng. Khám lâm sàng có thể thấy tiếng cọ, và điện tâm đồ có thể cho thấy ST chênh lên khuếch tán và PR chênh xuống. Chuyển vị aVR có thể có PR chênh lên. Điều trị hướng tới việc xử trí đau.
 - ASA liều cao (đến tối đa 650 mg 4 lần/ngày) nhìn chung được xem là thuốc điều trị đầu tay. Có thể dùng NSAIDs như ibuprofen nếu ASA không hiệu quả nhưng nên tránh ở bệnh nhân sau MI cấp giai đoạn sớm.
 - Colchicin cùng với ASA cũng có thể có lợi ích với các triệu chứng tái phát và cũng có thể ưu việt hơn từng thuốc đơn độc.
 - Glucocorticoid (prednisone 1 mg/kg hàng ngày) có thể hữu ích nếu triệu chứng nặng và kháng với điều trị ban đầu. Steroid nên được sử dụng một cách hạn chế vì chúng có thể làm tăng nguy cơ viêm màng ngoài tim tái phát. Việc sử dụng cũng nên được trì hoãn cho đến ít nhất cho đến 4 tuần sau MI cấp do thuốc có tác dụng có hại đối với sự liền của vùng nhồi máu và có nguy cơ gây phình thành thất (*Am Heart J* 1981; 101:750).
 - Nên tránh sử dụng heparin trong viêm màng ngoài tim có hay không có tràn dịch vì có thể gây chảy máu màng ngoài tim.
 - **Hội chứng Dressler** được coi là một quá trình tự miễn đặc trưng bởi sự khó chịu, sốt, đau kiểu màng tim, tăng bạch cầu, tốc độ máu lắng tăng, và thường có tràn dịch màng ngoài tim. Trái ngược với tràn dịch màng ngoài tim cấp, hội chứng Dressler thường xuất hiện sau MI 1 đến 8 tuần. Điều trị giống với điều trị viêm màng ngoài tim cấp.
 - **Loạn nhịp.** Các bất thường về nhịp tim là thường gặp sau MI và có thể gồm block dãy truyền, loạn nhịp nhĩ và loạn nhịp thất. Loạn nhịp gây rối loạn huyết động đòi hỏi phải được can thiệp tích cực, kịp thời. Nếu loạn nhịp dãy đến đau thắt ngực dai

dǎng hay suy tim, điều trị cấp cứu được khuyến cáo. Trong tất cả những trường hợp rối loạn nhịp, cần xác định được yếu tố làm nặng thêm, gồm có mất cân bằng điện giải, giảm oxy, toan máu, và các tác dụng phụ của thuốc (Chi tiết về từng loạn nhịp cụ thể được trình bày ở Bảng 4-21)

- **Đặt máy tạo nhịp qua da hoặc qua đường tĩnh mạch.** Bệnh lý của hệ thống dẫn truyền tiến triển thành block tim hoàn toàn hoặc gây ra nhịp chậm có triệu chứng có thể được điều trị hiệu quả với tạo nhịp tim. Thiết bị tạo nhịp qua da có thể được sử dụng trong trường hợp cấp cứu, tuy nhiên nên sử dụng hệ thống tạo nhịp tạm thời đường tĩnh mạch cho giai đoạn điều trị dài hơn.
 - Các chỉ định tuyệt đối cho việc tạo nhịp qua tĩnh mạch tạm thời gồm vô tâm thu, nhịp chậm có triệu chứng, ngừng xoang tái phát, block tim hoàn toàn, và nhịp nhanh thất liên tục.
 - Tạo nhịp tạm thời đường tĩnh mạch có thể được chỉ định khi có block 3 nhánh mới xuất hiện, block Mobitz II mới xuất hiện và cho những bệnh nhân LBBB cần phải đặt catheter động mạch phổi do có nguy cơ phát triển block tim hoàn toàn.
- Không nên đặt **máy khử rung cấy dưới da (Implantable cardioverter-defibrillators-ICDs)** một cách thường quy ở những bệnh nhân có chức năng thất trái giảm sau nhồi máu cơ tim hay rung thất/n nhịp nhanh thất (ventricular tachycardia/fibrillation–VF/VT) trong bệnh cảnh thiếu máu hoặc ngay sau khi tái tưới máu.
 - Đặt ICDs thường quy cho bệnh nhân có giảm chức năng thất trái ngay sau MI không cải thiện kết quả (*N Engl J Med* 2004;351:2481).
 - Ngược lại, bệnh nhân những người tiếp tục có chức năng thất trái giảm (EF<35% và NYHA 2 hay 3 hoặc EF<30% bất kể nhóm NYHA) hơn 40 ngày sau MI sẽ có lợi khi điều trị ICD (*N Engl J Med* 2005;352:255; *N Engl J Med* 2002;346:877).
 - Điều trị ICD cũng được chỉ định cho bệnh nhân có những đợt nhịp nhanh thất hay rung thất bền bỉ tái phát dù đã tái tưới máu động mạch vành.
- **Shock tim** là một biến chứng không thường gặp nhưng nguy hiểm của MI và được xác định bởi hạ áp ở bệnh nhân chức năng thất không đầy đủ để đáp ứng nhu cầu chuyển hóa của mô ngoại vi. Các yếu tố nguy cơ gồm MI trước đó, tuổi cao, đái tháo đường, và nhồi máu cơ tim thành trước. Giảm tưới máu tạng có thể biểu hiện như suy thận tiến triển, khó thở, toát mồ hôi, hoặc thay đổi ý thức. Theo dõi huyết động cho thấy áp lực động đàm tăng (áp lực giường mao mạch >20 mm Hg), chỉ số tim giảm (<2,5 L/kg/phút), và hạ huyết áp (xem Hình 4-5).
 - Bệnh nhân bị shock tim do MI có tỷ lệ tử vong đến hơn 50%. Những bệnh nhân như vậy có thể đòi hỏi kiểm soát huyết động xâm nhập và phương thức điều trị nâng cao gồm hỗ trợ cơ học và ép tim.

Bảng 4-21 Loạn nhịp biến chứng của nhồi máu cơ tim

Loạn nhịp	Điều trị	Chú giải
Chậm dẫn truyền trong thất	Không	Phân nhánh trái trước thường bị tác động nhất vì nó chỉ được cung cấp máu từ một mạch vành đơn độc.
Nhip chậm xoang	Không Atropin 0,5 mg Tạo nhịp tạm thời ^a	Block 2 hay 3 nhánh có thể tiến triển thành block tim hoàn toàn và các rối loạn nhịp khác. Nhip chậm xoang thường thấy ở bệnh nhân MI nhánh RCA. Nếu không có hạ áp hay ngoại tâm thu thất trầm trọng thì chỉ theo dõi.
Block nhĩ thất	Tạo nhịp tạm thời ^a	Block nhĩ thất cấp 1 thường không cần điều trị gì đặc biệt. Block nhĩ thất cấp 2 Mobitz 1 thường xảy ra với MI thành dưới. Block thường xảy ra trong bó His và không cần điều trị trừ phi nhịp chậm có triệu chứng. Block nhĩ thất cấp 2 Mobitz 2 bắt nguồn từ dưới bó His và thường liên quan đến MI thành trước. Do nguy cơ cao sẽ tiến triển thành block tim hoàn toàn, bệnh nhân nên được theo dõi tại CCU và đặt máy tạo nhịp tạm thời nếu có triệu chứng. Block nhĩ thất cấp 3 do MI thất phải và trước rộng. Ở bệnh nhân có MI thành trước, block cấp 3 thường xảy ra trong 12 đến 24 giờ kể từ khi có triệu chứng và có thể xuất hiện đột ngột. Đặt máy tạo nhịp tạo nhịp tạm thời được khuyến cáo vì nguy cơ tiến triển thành vô tâm thu thất.
Nhip nhanh xoang	Không ^b	Nhip nhanh xoang là thường gặp ở bệnh nhân MI cấp và thường do cường giao cảm do đau, lo lắng, giảm thể tích, suy tim hoặc sốt.
Cuồng nhĩ và rung nhĩ	Chẹn β Chống đông Chuyển nhịp	Cuồng nhĩ và rung nhĩ gặp ở 20% bệnh nhân MI cấp. Bởi rung nhĩ và cuồng nhĩ thường thoảng qua trong giai đoạn cấp của MI, chống đông lâu dài là không cần thiết sau khi thành lập được nhịp xoang ổn định.

(còn tiếp)

Bảng 4-21 Loạn nhịp biến chứng của nhồi máu cơ tim (*Tiếp theo*)

Loạn nhịp	Điều trị	Chú giải
Nhip bộ nối gia tốc	Không	Nhip bộ nối gia tốc xảy ra kết hợp với MI thành dưới. Nhip thường lành tính và chỉ điều trị khi có hạ huyết áp. Nên xem xét ngộ độc digitalis ở bệnh nhân có nhịp bộ nối gia tốc.
Khử cực thất sớm (VPD)	Chẹn β nếu có triệu chứng ^c	VPDs thường gặp trong giai đoạn MI cấp. Điều trị phòng ngừa với lidocain hay các thuốc chống loạn nhịp khác gây tăng tỷ lệ tử vong và vì vậy không được khuyến cáo (<i>N Engl J Med</i> 1989;321:406).
Nhip tự thất gia tốc	Không	Thường thấy trong vòng 48 giờ tái tưới máu thành công và không liên quan đến tăng tỷ lệ mới mắc các hậu quả có hại. Nếu huyết động không ổn định, có thể phục hồi nhịp xoang bằng atropin hoặc tạo nhịp tạm thời.
Nhip nhanh thất	Chuyển nhịp với nhịp nhanh thất bền bỉ Lidocain hay amiodaron trong 24 đến 48 giờ ^d	Nhip nhanh thất không bền bỉ (<30 giây) thường gặp trong vòng 24 giờ đầu sau MI và chỉ đi kèm với tăng tỷ lệ tử vong khi xuất hiện muộn sau giai đoạn nhồi máu. Nhip nhanh thất bền bỉ (>30 giây) trong 48 giờ đầu sau MI cơ tim cấp có đến tăng tử vong tại viện tăng lên.
Rung thất (VF)	Chuyển nhịp không đồng bộ Lidocain hay amiodaron trong 24 đến 48 giờ	Rung thất xảy ra tới 5% ở bệnh nhân trong giai đoạn sớm sau MI và đe dọa tính mạng.

^aChỉ nên sử dụng Atropin và đặt máy tạo nhịp tạm thời cho những bệnh nhân có triệu chứng hoặc huyết động không ổn định.

^bSử dụng chẹn β cho bệnh nhân nhịp nhanh xoang và chức năng thất trái kém có thể gây ra suy tim mắt bù.

^cChẹn β giao cảm nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân nhịp chậm và VPD thường xuyên vì nó có thể làm tăng nguy cơ nhịp nhanh thất đa hình thái.

^dLidocain nên được sử dụng liều bolus 1 mg/kg, sau đó là 1–2 mg/kg/giờ truyền tĩnh mạch.

Amiodaron nên được dùng với liều 150–300 mg bolus, sau đó truyền 1 mg/kg/giờ trong 6 giờ và sau đó 0,5 mg/kg/giờ trong 18 giờ.

AV, nhĩ thất; CCU (coronary care unit), đơn vị chăm sóc tim mạch; MI, nhồi máu cơ tim; RCA, động mạch vành phải.

- **Dobutamin** là thuốc tăng co bóp cơ tim được lựa chọn cho bệnh nhân có SBP vẫn được bảo tồn tương đối (>90 mm Hg) vì nó vừa tăng co bóp cơ tim và giảm hậu gánh thất.
- **Dopamin** là thuốc ưa dùng ở bệnh nhân có SBP <80 mm Hg. Có thể cần dùng thêm norepinephrin hay phenylephrin ở những bệnh nhân hạ huyết áp nặng (SBP <70 mm Hg).
- **Milrinone** nên được cho ở bệnh nhân hoặc không đáp ứng với dobutamin hoặc những người nhịp nhanh quá mức trong đáp ứng với dobutamin. Thuốc không nên được sử dụng thường quy ở bệnh nhân có thiếu hụt chức năng thận.
- Ở những bệnh nhân nếu không có chống chỉ định nên được xem xét để đặt bơm bóng trong động mạch chủ vì các thuốc đồng vận làm tăng tiêu thụ oxy của cơ tim và có thể làm thiếu máu nặng thêm và thất bại trong làm tăng cung lượng tim (Bảng 4–22).
 - Ở một số bệnh nhân, các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn khác có thể được xem xét. Phần lớn phải phẫu thuật để đặt (xem Chương 5, Suy tim và bệnh lý cơ tim), trừ LVAD (LV assist device) qua van qua da có thể được đặt ở phòng thông tim, và hỗ trợ cung lượng tim đến 3,5 L/phút.
- Tất cả bệnh nhân có shock tim nên được siêu âm tim để đánh giá các biến chứng cơ học của MI (xem ở các đoạn sau).
- Một số bệnh nhân chọn lọc có suy tim dai dẳng thất bại trong đáp ứng với thuốc tăng co bóp và đòi hỏi hỗ trợ cơ học kéo dài có thể được xem xét hoặc ghép tim hoặc phẫu thuật đặt thiết bị hỗ trợ thất trái hay trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (extracorporeal membrane oxygenation–ECMO).

Bảng 4–22 Bơm bóng đối xung động mạch chủ

Chỉ định	Chống chỉ định	Theo dõi
Shock tim, suy bơm	Thiếu hụt động mạch chủ	Chụp X-quang, xét nghiệm số
Đứt cơ nhú	Bệnh mạch ngoại biên	lượng tiểu cầu và creatinine
Hở hai lá thiếu máu nặng	nặng	hàng ngày
VSD	Nhiễm trùng hệ thống, nhiễm trùng huyết	Đánh giá thường xuyên mạch chi dưới
Tạo thuận cho việc sửa mạch LAD hoặc động mạch vành trái không bảo vệ hay CABG		Heparin truyền tĩnh mạch (PTT)
PCI phức tạp với CAD nặng		

CABG, bắc cầu nối động mạch vành; LAD, động mạch liên thất trước; PCI, can thiệp động mạch vành qua da; PTT, thời gian thromboplastin tàng phản; VSD, thông liên thất.

- Bệnh nhân có huyêt khối thất trái, phình thất trái, hay rung nhĩ mạn tính nên tiếp tục sử dụng thuốc chống đông. Có thể dùng heparin (UFH hoặc LMWH) cho đến khi đạt được INR có ý nghĩa điều trị. Bệnh nhân đang điều trị ASA và thuốc ức chế P2Y12 nên giữ INR ở mức 2,0 đến 2,5.
 - Bệnh nhân có huyêt khối thất trái được ghi nhận trên siêu âm tim nên được dùng warfarin trong 3 đến 6 tháng trừ khi các chỉ định khác đảm bảo sử dụng tiếp tục.
 - Bệnh nhân nhịp xoang và EF<35% và không có bằng chứng huyêt khối khi sử dụng warfarin sẽ làm giảm nguy cơ đột quy do thiếu máu; tuy nhiên, lợi ích này bị bù lại bởi tăng nguy cơ chảy máu. Quyết định thêm warfarin cùng ASA phụ thuộc vào từng bệnh nhân (*N Engl J Med* 2012;366).
- **Biến chứng cơ học**
 - **Phình thành tim.** Sau MI, vùng cơ tim bị ảnh hưởng có thể tiếp tục bị tổn thương rộng hơn làm cho thành tim bị mỏng đi, hình thành khối phình ở thành tim. Vận động thành tim bị rối loạn dẫn đến dễ hình thành huyêt khối bám thành ở nội tâm mạc.
 - Phình thất trái được gợi ý bởi ST chênh lên cõ định trên điện tâm đồ và có thể được chẩn đoán dựa vào các phương pháp chẩn đoán hình ảnh bao gồm chụp buồng thất, siêu âm tim và chụp MRI.
 - Khuyến khích dùng thuốc chống đông để làm giảm các biến cố huyêt tắc, đặc biệt là khi có huyêt khối bám thành.
 - Can thiệp phẫu thuật có thể thích hợp nếu phình thành tim gây suy tim hoặc loạn nhịp thất mà không xử trí được một cách thích hợp bằng điều trị nội khoa.
 - **Giả phình thất.** Tổn thương không hoàn toàn thành tự do của cơ tim có thể gây hình thành giả phình thất. Trong trường hợp này, máu thoát ra từ thành tim và được giữ lại bởi lá tạng màng ngoài tim. Ở những bệnh nhân sau CABG, xuất huyết thẳng từ chỗ vỡ tâm thất có thể được giữ lại trong bao xơ màng ngoài tim sinh ra giả phình.
 - Siêu âm tim (TTE với chất tăng cường cản âm hoặc TEE) là phương tiện chẩn đoán được ưa dùng để đánh giá giả phình và cho phép phân biệt với phình thực sự.
 - Cân can thiệp phẫu thuật kịp thời vì biến chứng này có tỷ lệ mới mắc của vỡ thành tim cao.
 - **Vỡ thành tự do** là biến chứng nặng nề của MI cấp, chiếm khoảng 10% số ca tử vong sớm. Vỡ tim thường xảy ra trong tuần đầu tiên sau MI với triệu chứng rối loạn huyêt động tiến triển đột ngột. Biến chứng này có thể xảy ra trong MI thành trước hoặc thành dưới và thường gấp hơn ở những bệnh nhân là nữ giới có tăng huyết áp với MI xuyên thành lớn lần đầu tiên, ở những bệnh nhân điều trị thuốc tiêu sợi huyết muộn hoặc ở những bệnh nhân dùng NSAIDs hay glucocorticoids.

- Siêu âm tim có thể giúp xác định những bệnh nhân có thành thắt đặc biệt mỏng có nguy cơ bị vỡ.
- Cần phải phẫu thuật cấp cứu.
- Dù được can thiệp tối ưu, tỷ lệ tử vong của vỡ thành tự do của tim vẫn còn cao, trên 90%.
- **Đứt cơ nhú** (*xin tham khảo thêm phần MR phía trước*) là biến chứng hiếm gặp sau MI với tình trạng lâm sàng xấu đi rất đột ngột. Thường gặp đứt cơ nhú giữa sau vì nó chỉ có một nguồn cấp máu đơn độc, nhưng cũng có những bệnh nhân bị đứt cơ nhú trước bên. Cần lưu ý, đứt cơ nhú có xảy ra ngay cả khi MI cấp diện tương đối nhỏ hoặc thậm chí NSTEMI.
 - Phương tiện chẩn đoán được lựa chọn là siêu âm tim với hình ảnh Doppler và/hoặc siêu âm tim qua thực quản vì khám lâm sàng chỉ phát hiện tiếng thổi ở khoảng 50% trường hợp.
 - Điều trị nội khoa ban đầu nên bao gồm các thuốc giảm hậu gánh tích cực. Bệnh nhân biểu hiện suy tim dai dẳng và huyết động không ổn định có thể cần hỗ trợ tăng co bóp tim bằng dobutamin và/hoặc bơm bóng đối xung trong động mạch chủ. Phần lớn bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật để sửa chữa tổn thương.
- **Thủng vách liên thắt** thường gặp nhất trong MI thành trước, xuất hiện 3–5 ngày sau MI. Lỗ thủng có thể thông thương trực tiếp giữa 2 thắt hoặc lách theo đường hầm trong thành vách liên thắt trước khi thông sang thắt kia.
 - Có thể chẩn đoán dựa vào siêu âm tim với hình ảnh Doppler và thường cần TEE.
 - Cần nghĩ đến biến chứng thủng vách liên thắt ở những bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim tiến triển các triệu chứng của suy tim và xuất hiện tiếng thổi tâm thu toàn tâm thu mới.
 - Ổn định bệnh nhân bằng giảm hậu gánh, hỗ trợ co bóp cơ tim, và/hoặc IABP có thể cần thiết cho những bệnh nhân huyết động không ổn định cho đến khi có thể tiến hành biện pháp điều trị triệt để bằng phẫu thuật.
 - Ở những bệnh nhân huyết động ổn định, tốt nhất nên trì hoãn phẫu thuật ít nhất là 1 tuần để cải thiện kết quả của bệnh nhân. Nếu không điều trị, tỷ lệ tử vong là khoảng 90%.
 - Có thể tiến hành đóng lỗ thông qua da bằng dụng cụ ở trong phòng thông tim cho những bệnh nhân lọc lọc nếu nguy cơ phẫu thuật là không chấp nhận được.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Bệnh nhân MI cấp được khuyến khích khám lại thường quy 1 tháng sau ra viện và sau đó mỗi 3 đến 12 tháng.

- Bệnh nhân nên được hướng dẫn để tìm đến sự đánh giá theo dõi thường xuyên hơn hoặc khẩn cấp nếu tình trạng lâm sàng của họ có sự thay đổi đáng kể.
- Các kế hoạch đặc biệt cho việc theo dõi chăm sóc dài hạn nên được cá thể hóa dựa trên tình trạng lâm sàng, giải phẫu, các can thiệp trước đó và những thay đổi về triệu chứng.

5

Suy tim và bệnh lý cơ tim

Shane J. LaRue, Susan M. Joseph, Gregory A. Ewald
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

SUY TIM

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Suy tim (Heart failure–HF) là một **hội chứng lâm sàng** trong đó các bất thường hoặc về cấu trúc, hoặc về chức năng của tim làm ảnh hưởng tới khả năng đáp ứng nhu cầu chuyển hóa của cơ thể của quả tim. Suy tim là một bệnh tiến triển và nó đi kèm với tỷ lệ tử vong và tàn tật đặc biệt cao.

Phân loại

- Suy tim có thể do các bất thường về sự co bóp cơ tim (rối loạn chức năng tâm thu), sự giãn cơ tim và đồ đầy thất (rối loạn chức năng tâm trương) hoặc cả hai.
- Gần một nửa số bệnh nhân nhập viện với suy tim có phân suất tống máu (ejection fraction–EF) được bảo tồn.
- Có thể phân chia suy tim hoặc theo giai đoạn (Bảng 5–1) bởi Trường tim mạch Hoa Kỳ (American College of Cardiology–ACC)/Hội tim mạch học Hoa Kỳ (American Heart Association–AHA), hoặc theo nhóm chức năng (Bảng 5–1 và 5–2) bởi Hội tim mạch New York (New York Heart Association–NYHA).

Dịch tễ học

- Tại Mỹ có gần 6 triệu người mắc suy tim.
- Trên 550.000 ca suy tim mới mắc được chẩn đoán mỗi năm.
- Trên 1 triệu lượt nhập viện do suy tim mỗi năm.
- Tỷ lệ tử vong ước tính sau 1 năm và 5 năm tương ứng là 30% và 50% (*Circulation* 2010;123(4):410–528).

Nguyên nhân

Tại Mỹ, bệnh lý mạch vành (Coronary artery disease–CAD) là nguyên nhân thường gặp nhất gây suy tim, chiếm trên 50% số trường hợp (*Arch Intern Med* 2001;161:996). Đái tháo đường và tăng huyết áp là những nguyên nhân chính gây suy tim tiếp theo.

Bảng 5-1

Hướng dẫn đánh giá và điều trị suy tim mạn tính ở người lớn của ACC/AHA

Giai đoạn	Mô tả	Điều trị
A	Không có bệnh về tim cấu trúc và không có triệu chứng nhưng có các yếu tố nguy cơ: bệnh lý mạch vành, tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tim nhiễm độc, bệnh cơ tim có tính chất gia đình	Thay đổi lối sống–chế độ ăn uống, tập thể dục, bỏ thuốc lá; điều trị tăng lipid máu và sử dụng thuốc ức chế men chuyển điều trị tăng huyết áp
B	Chức năng tâm thu thất trái bất thường, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim nhưng không có triệu chứng suy tim	Thay đổi lối sống, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn β -adrenergic, thuốc lợi tiểu, digoxin
C	Bệnh tim cấu trúc và có triệu chứng suy tim	Thay đổi lối sống, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn β -adrenergic, thuốc lợi tiểu, digoxin
D	Suy tim kháng trị mặc dù điều trị nội khoa tối ưu	Điều trị tối ưu với các thuốc, phương pháp của giai đoạn A, B, C và thiết bị hỗ trợ cơ học, ghép tim, truyền tĩnh mạch liên tục thuốc đồng vận, chăm sóc giảm nhẹ ở một số bệnh nhân nhất định.

ACEI, thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Từ Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, và cộng sự. Hướng dẫn của ACC/AHA cho việc đánh giá và xử trí suy tim mạn tính ở người lớn: tóm tắt. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1116-1143.

- Những nguyên nhân khác gây suy tim bao gồm bệnh van tim, bệnh tim nhiễm độc (rượu, cocaine, hóa trị liệu), viêm cơ tim (nhiễm trùng hoặc tự phát), bệnh cơ tim có tính chất gia đình, bệnh cơ tim do thâm nhiễm (thoái hóa tinh bột, sarcoidosis, nhiễm sắt), bệnh cơ tim chu sản (peripartum cardiomyopathy–PPCM), bệnh cơ tim phì đại (hypertrophic cardiomyopathy–HCM), viêm màng ngoài tim co thắt, tình trạng cung lượng tim cao (như dị tật hoặc thông động tĩnh mạch), bệnh lý loạn dưỡng cơ toàn thân (loạn dưỡng cơ Duchene hoặc Becker), bệnh cơ tim do nhịp nhanh và bệnh cơ tim tự phát.
- Đợt mất bù của suy tim thường khởi phát do bệnh nhân không tuân thủ dùng thuốc hoặc chế độ ăn uống không kiêng khem theo chỉ định. Tuy nhiên, thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp (hypertension–HTN), rối loạn nhịp tim (đặc biệt là rung

Bảng 5–2**Phân chia giai đoạn (độ) suy tim dựa vào chức năng của Hội tim mạch New York (New York Heart Association–NYHA)****Dộ NYHA****Triệu chứng**

I (nhẹ)	Không có triệu chứng hay hạn chế khi tiến hành các hoạt động thể lực thông thường (đi bộ, leo cầu thang, v.v....).
II (nhẹ)	Triệu chứng nhẹ (khó thở nhẹ, đánh trống ngực, mệt mỏi, và/hoặc đau ngực) và hạn chế nhẹ khi tiến hành các hoạt động thể lực thông thường.
III (trung bình)	Hạn chế đáng kể trong các hoạt động do các triệu chứng, kể cả các hoạt động ít hơn cả hoạt động thông thường (đi bộ khoảng cách ngắn [20–100 m]). Chỉ dễ chịu khi nghỉ ngơi.
IV (nặng)	Hạn chế nghiêm trọng với các triệu chứng cả khi nghỉ ngơi. Hầu hết là những bệnh nhân nằm liệt giường.

nhĩ), nhiễm trùng, quá tải dịch, lạm dụng rượu/ngô độc, cường giáp, do dùng thuốc (NSAIDs [nonsteroidal anti-inflammatory drugs], chẹn kênh canxi, doxorubicin) và huyết tắc động mạch phổi cũng có thể là yếu tố khởi phát gây suy tim mệt bù.

Sinh lý bệnh

- Suy tim khởi phát với thương tổn ban đầu dẫn tới tổn thương cơ tim.
- Tổn thương cơ tim do bất kỳ nguyên nhân gì đều dẫn tới tình trạng tái cấu trúc cơ tim một cách bệnh lý, biểu hiện bởi tăng kích thước (giãn) thất trái (left ventricular–LV) và/hoặc khối lượng (phì đại).
- Ban đầu, đáp ứng bù trừ giúp duy trì cung lượng tim, đặc biệt là sự hoạt hóa của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA system– RAAS) và vasopressin (hormon chống bài niệu) dẫn tới tăng giữ muối nước và co thắt mạch máu ngoại biên. Đồng thời hệ thần kinh giao cảm cũng được hoạt hóa làm tăng nồng độ catecholamin trong máu dẫn tới tăng co bóp cơ tim. Cuối cùng những con đường hormon-thần kinh này dẫn đến độc tố bào trực tiếp, tổn thương xơ hóa, rối loạn nhịp tim và suy giảm chức năng bơm máu của tim.
- Giảm cung lượng tim dẫn tới giảm tưới máu cơ quan, ứ trệ máu tĩnh mạch hệ thống và máu tĩnh mạch phổi.

CHẨN ĐOÁN**Biểu hiện lâm sàng****Bệnh sử**

- Hầu hết bệnh nhân biểu hiện với các triệu chứng của suy tim bao gồm:

- Khó thở (khi gắng sức và/hoặc khi nghỉ ngơi)
- Mệt mỏi
- Giảm khả năng gắng sức
- Khó thở khi nằm, cơn khó thở kịch phát về đêm
- Ú trệ tuần hoàn tĩnh mạch hệ thống và tuần hoàn phổi (phù chân hoặc ho/thở rít)
- Bệnh nhân cũng có thể có biểu hiện tiền ngất xỉu, hồi hộp đánh trống ngực, và đau ngực
- Những triệu chứng khác bao gồm: tình cờ phát hiện tim to không triệu chứng hoặc các triệu chứng của rối loạn nhịp tim phổi hợp, rối loạn dẫn truyền, biến chứng tắc mạch hoặc đột tử.
- Triệu chứng lâm sàng của suy tim thay đổi nhiều phụ thuộc vào tốc độ mất bù, nguyên nhân, tuổi và bệnh lý đi kèm của bệnh nhân.
- Mất bù nặng có thể biểu hiện bằng shock tim, đặc trưng bởi giảm tươi máu các cơ quan thiết yếu, dẫn tới suy thận (giảm lượng nước tiểu), rối loạn ý thức (lơ mơ, lú lẫn) hoặc “shock gan” (các xét nghiệm chức năng gan rối loạn [elevated liver function tests—LFTs]).

Khám thực thể

- Ú trệ tĩnh mạch tuần hoàn hệ thống và tuần hoàn phổi dẫn đến phù chân, ran tại phổi, tĩnh mạch cổ nổi, tràn dịch màng tim, tràn dịch màng phổi, gan to, cổ trướng.
- Trong trường hợp rối loạn chức năng tâm thu, có thể có tiếng S3, S4 hoặc tiếng thổi toàn tâm thu của hở van hai lá hoặc van ba lá, tiếng đập động mạch cảnh có thể giảm.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Các xét nghiệm ban đầu nên bao gồm: Công thức máu toàn phần, các chỉ số về chuyển hóa đầy đủ bao gồm điện giải đồ, ure, creatinin, canxi, magie, glucose máu lúc đói, và xét nghiệm chức năng gan, lipid máu lúc đói, tổng phân tích nước tiểu, xét nghiệm chức năng tuyến giáp.
- Peptide lợi niệu loại B (B-type natriuretic peptide—BNP) do cơ tim tiết ra khi cơ tim bị giãn, tăng gánh thể tích và tăng áp lực đổ đầy. BNP tăng gấp ở những bệnh nhân suy tim có triệu chứng cũng như ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng.
 - Nồng độ BNP đã được cho thấy là có liên quan tới mức độ suy tim và để tiên lượng sống còn (*N Engl J Med* 2002;347:161). BNP huyết thanh >400 là phù hợp với suy tim; tuy nhiên độ đặc hiệu bị giảm đi ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Nồng độ BNP < 100 có giá trị loại trừ suy tim ở bệnh nhân có khó thở (*Curr Opin Cardiol* 2006;21:208).

- Đối với bệnh nhân suy tim mới xuất hiện, không có bệnh lý mạch vành cần làm thêm một số xét nghiệm giúp cho chẩn đoán bao gồm xét nghiệm HIV, viêm gan, xét nghiệm đánh giá tình trạng nhiễm sắt. Nếu lâm sàng nghi ngờ, nên xem xét làm thêm các xét nghiệm thăm dò các bệnh về xương khớp (kháng thể kháng nhân [antinuclear antibody–ANA], kháng thể kháng tương bào bạch cầu đa nhân trung tính [antineutrophil cytoplasmic antibody–ANCA], vv...) thoái hóa tinh bột (điện di protein huyết thanh, điện di protein niệu), hoặc u tuỷ thượng thận (định lượng cathecholamin) (*Circulation* 2009;119:1977).

Điện tâm đồ

Cần làm điện tâm đồ (electrocardiogram–ECG) để tìm bằng chứng thiếu máu cơ tim (các bất thường của sóng ST-T), nhồi máu cơ tim cũ (sóng Q), chậm dẫn truyền, rối loạn nhịp tim (thất hoặc trên thất).

Chẩn đoán hình ảnh

- Cần chụp X-quang ngực để đánh giá dấu hiệu phổi hoặc tim to và loại trừ các nguyên nhân khó thở khác (v.d., viêm phổi, tràn khí màng phổi). Lưu ý rằng phần lớn các bệnh nhân nhập viện vì đợt suy tim mệt bù thường không có tình trạng phổi phổi rõ ràng.
- Nên tiến hành siêu âm tim để đánh giá cấu trúc, chức năng buồng thất và các van đồng thời loại trừ tình trạng ép tim.
- Có thể đánh giá chức năng thất trái bằng phương pháp chụp buồng thất bằng đồng vị phóng xạ (v.d., multigated acquisition scan-chụp hình dò sóng đa cổng) hoặc chụp buồng thất bằng kỹ thuật thông tim.
- Chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging–MRI) tim cũng có thể hữu ích trong việc đánh giá chức năng thất, bệnh lý van tim, bệnh cơ tim do thâm nhiễm (amyloid và sarcoid), viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim cũ.

Kỹ năng chẩn đoán

- Nên tiến hành chụp động mạch vành đối với những bệnh nhân đau thắt ngực hoặc có bằng chứng thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ hoặc nghiệm pháp gắng sức, trừ khi bệnh nhân không phải là đối tượng phù hợp cho việc tái tạo máu (*Circulation* 2009;119:1977).
- Thông tim phải và đặt catheter động mạch phổi có thể giúp hướng dẫn điều trị cho những bệnh nhân suy tim huyết áp thấp và có triệu chứng sôc.
- Nghiệm pháp gắng sức hô hấp tim mạch đo tiêu thụ oxy đỉnh (VO_2) là hữu ích trong việc đánh giá dung tích chức năng (functional capacity) và trong chọn lựa bệnh nhân xem xét ghép tim (*J Heart Lung Transplant* 2003;22:70; *Circulation* 2009;83:778).
- Sinh thiết cơ tim có thể hữu ích trong việc chẩn đoán bệnh cơ tim thâm nhiễm

nếu nghi ngờ; tuy nhiên trong hầu hết các trường hợp bệnh cơ tim không do thiếu máu (nonischemic cardiomyopathy–NICM) thì kết quả mô bệnh học thường chỉ có biểu hiện tăng sinh, phì đại hoặc xơ hóa không đặc hiệu và kết quả sinh thiết hiếm khi thay đổi phương pháp điều trị (*Eur Heart J 2007;28:3076; Circulation 2009;119:1977*).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Nhìn chung điều trị dùng thuốc trong suy tim mạn tính nhằm ức chế con đường hormon thần kinh đóng vai trò trong việc tái cấu trúc cơ tim và sự tiến triển của suy tim, đồng thời giảm triệu chứng, giảm tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ tử vong.
- Nền tảng của việc điều trị nội khoa suy tim bao gồm thuốc giãn mạch, thuốc chẹn β giao cảm và thuốc lợi tiểu nếu có quá tải dịch.
- **Nhóm thuốc chẹn thụ thể β -adrenergic (chẹn- β)** (Bảng 5–3): Chẹn β là nhóm thuốc quan trọng trong điều trị suy tim bằng cách ức chế tác dụng có hại của kích thích hệ giao cảm mạn tính lên tim.
 - Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn đã chỉ ra lợi ích của chẹn β giúp cải thiện chức năng tim, làm chậm quá trình tiến triển của bệnh và cải thiện tỷ lệ sống còn của bệnh nhân suy tim với triệu chứng ở độ II–IV NYHA.
 - Cải thiện phân suất tổng máu EF cũng như khả năng gắng sức và triệu chứng suy tim là phổ biến sau khi điều trị bằng thuốc chẹn β giao cảm
 - Thông thường cần 2–3 tháng điều trị bằng thuốc chẹn β giao cảm mới quan sát được tác dụng có ý nghĩa về chức năng tâm thu thất trái, trong khi đó tác dụng giảm rối loạn nhịp tim và tỷ lệ mới mắc đột tử do tim mạch (sudden cardiac death–SCD) có thể xảy ra sớm hơn rất nhiều (*JAMA 2003;289:712*).
 - Chẹn β nên khởi đầu với liều thấp và chỉnh liều với sự chú ý cẩn thận tới nhịp tim và huyết áp. Một số bệnh nhân có thể có tăng ứ trệ dịch và triệu chứng suy tim nặng lên nhưng thường đáp ứng với tăng liều thuốc lợi tiểu thoáng qua.
 - Mỗi loại thuốc chẹn β giao cảm có đặc tính riêng và lợi ích của các thuốc chẹn β có thể không phải là lợi ích theo nhóm. Do vậy nên dùng một trong ba loại thuốc chẹn β giao cảm đã được chứng minh có hiệu quả giảm tỷ lệ tử vong qua các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn (*Circulation 2005;112:e154; Circulation 2009;119:1977*):
 - **Carvedilol** (*N Engl J Med 2001;344:1651; Lancet 2003;362:7*)
 - **Metoprolol succinate** (*JAMA 2000;283:1295*)
 - **Bisoprolol** (*Lancet 1999;353:9*)
 - **Thuốc giãn mạch** cũng là một trong những thuốc chính điều trị suy tim. Hệ thống RAA, hệ thần kinh giao cảm cũng như sự tăng tiết arginine vasopressin làm tăng co thắt động mạch (hậu gánh) và tăng co thắt tĩnh mạch (tiền gánh) ở bệnh nhân

suy tim. Các thuốc giãn mạch tác động chủ yếu làm giãn tĩnh mạch làm giảm tiền gánh và áp lực đồ đày thất. Trong trường hợp không có tắc nghẽn đường ra thất trái, thuốc giãn động mạch làm giảm hậu gánh bằng cách làm giảm sức cản mạch máu hệ thống (systemic vascular resistance—SVR) dẫn tới tăng cung lượng tim, giảm áp lực đồ đày thất và giảm sức ép lên thành cơ tim. Hiệu quả cũng như độc tính của thuốc giãn mạch phụ thuộc vào tình trạng thể tích trong lòng mạch và tiền gánh. Thuốc giãn mạch cần sử dụng thận trọng với bệnh nhân có cung lượng tim cố định (v.d., hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại) hoặc rối loạn chức năng tâm trương là chủ yếu.

- **Thuốc giãn mạch đường uống** nên là liệu pháp khởi đầu đối với bệnh nhân suy tim mạn tính có triệu chứng và những bệnh nhân sau khi dừng thuốc giãn mạch ngoài đường uống. Khi sử dụng thuốc giãn mạch ở bệnh nhân hạ huyết áp thấp cần chọn loại thuốc có thời gian bán hủy ngắn.
- **Thuốc ức chế men chuyển angiotensin** (Angiotensin-converting enzyme—ACE) (Bảng 5-3) làm giảm tình trạng co mạch, giảm tưới máu cơ quan quan trọng, hạ natri, kali máu và tăng giữ nước, đóng vai trò hoạt hóa bù trừ hệ thống rennin-angiotensin. Đây là nhóm thuốc lựa chọn đầu tiên điều trị đối kháng với hệ thống.
- Nhiều nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn đã chứng minh thuốc ức chế men chuyển giúp cải thiện triệu chứng và tỷ lệ sống còn của bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu thất trái (*Circulation* 2005;112:e154; *Circulation* 2009;119:1977).
- Thuốc ức chế men chuyển cũng có thể giúp ngăn ngừa phát triển suy tim ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng và ở những bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển bệnh tim cấu trúc hoặc xuất hiện triệu chứng suy tim (đó là bệnh nhân có bệnh động mạch vành, đái tháo đường, tăng huyết áp). Hiện tại chưa có sự đồng thuận nào về việc lựa chọn liều ức chế men chuyển tối ưu trong điều trị suy tim mặc dù dùng liều cao ức chế men chuyển đã cho thấy làm giảm tỷ lệ bệnh tật nhưng không cải thiện tỷ lệ sống còn chung của bệnh nhân suy tim (*Circulation* 1999;100:2312).
- Điều trị bằng ức chế men chuyển không đáp ứng giai đoạn đầu không loại trừ hiệu quả lâu dài của ức chế men chuyển.
- Hầu hết các thuốc ức chế men chuyển được thải trừ qua thận do đó cần điều chỉnh liều cẩn thận ở bệnh nhân suy thận. Khi dùng ức chế men chuyển có thể xuất hiện suy thận cấp nếu bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm ho, nổi ban, phù mạch, rối loạn vị giác, tăng creatinin máu, protein niệu, tăng Kali máu, giảm bạch cầu.
- Cần thận trọng khi dùng ức chế men chuyển phối hợp với kali đường uống, muối kali, thuốc lợi tiểu kali.
- Sốt giảm bạch cầu và phù mạch hay gặp với captopril hơn các loại ức chế men chuyển khác, đặc biệt ở bệnh nhân bị bệnh collagen mạch máu hoặc creatinin máu $>1,5$ mg/dL.

Bảng 5-3

Thuốc thường dùng trong điều trị suy tim

Thuốc	Liều khởi đầu	Liều đích
Úc chế men chuyển		
Captopril	6,25–12,5 mg mỗi 6–8 giờ	50 mg × 3 lần/ngày
Enalapril	2,5 mg × 2 lần/ngày	10 mg × 2 lần/ngày
Fosinopril	5–10 mg × 1–2 lần/ngày	20 mg × 1 lần/bgày
Lisinopril	2,5–5,0 mg × 1–2 lần/ngày	10–20 mg × 2 lần/ngày
Quinapril	2,5–5,0 mg × 2 lần/ngày	10 mg × 2 lần/ngày
Ramipril	1,25–2,5 mg × 2 lần/ngày	5 mg × 2 lần/ngày
Trandolapril	0,5–1,0 mg × 1 lần/ngày	4 mg × 1 lần/ngày
Chẹn thụ thể angiotensin		
Valsartan ^a	40 mg × 2 lần/ngày	160 mg × 2 lần/ngày
Losartan	25 mg × 1–2 lần/ngày	25–100 mg × 1 lần/ngày
Irbesartan	75–150 mg × 1 lần/ngày	75–300 mg × 1 lần/ngày
Candesartan ^a	2–16 mg × 1 lần/ngày	2–32 mg × 1 lần/ngày
Olmesartan	20 mg × 1 lần/ngày	20–40 mg × 1 lần/ngày
Thuốc lợi tiểu nhóm thiazide		
Hydrochlorothiazide	25–50 mg × 1 lần/ngày	25–50 mg × 1 lần/ngày
Metolazone	2,5–5,0 mg × 1–2 lần/ngày	10–20 mg/ngày
Thuốc lợi tiểu quai		
Bumetanide	0,5–1,0 mg × 1–2 lần/ngày	10 mg/ngày (tối đa)
Furosemide	20–40 mg × 1–2 lần/ngày	400 mg/ngày (tối đa)
Torsemide	10–20 mg × 1–2 lần/ngày	200 mg/ngày (tối đa)
Kháng aldosterone		
Eplerenone	25 mg × 1 lần/ngày	50 mg × 1 lần/ngày
Spirolactone	12,5–25,0 mg × 1 lần/ngày	25 mg × 1 lần/ngày
Chẹn β giao cảm		
Bisoprolol	1,25 mg × 1 lần/ngày	10 mg × 1 lần/ngày
Carvedilol	3,125 mg mỗi 12 giờ	25–50 mg mỗi 12 giờ
Metoprolol succinate	12,5–25,0 mg × 1 lần/ngày	200 mg × 1 lần/ngày
Digoxin	0,125–0,25 mg × 1 lần/ngày	0,125–0,25 mg × 1 lần/ngày

^aNhóm chẹn thụ thể angiotensin chỉ có Valsartan và Candesartan được FDA cấp chứng nhận trong điều trị suy tim.

- Chống chỉ định sử dụng ức chế men chuyển ở phụ nữ có thai.
- **Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (Angiotensin II receptor blockers – ARBs)** (Bảng 5–3) ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron thông qua ức chế đặc hiệu thụ thể angiotensin II.
 - Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân suy tim không dùng được thuốc ức chế men chuyển (*Lancet 2000;355:1582; N Engl J Med 2001;345:1667; Lancet 2003;362:777*) do đó nhóm thuốc này được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp với ức chế men chuyển (*Circulation 2009;119:1977*).
 - Đối lập với nhóm thuốc ức chế men chuyển, nhóm thuốc ức chế thụ thể angiotensin II không làm tăng nồng độ bradykinin do đó không gây ho.
 - Lưu ý khi sử dụng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận và hẹp động mạch thận 2 bên do có thể tăng kali máu và suy thận cấp.
 - Cần xét nghiệm theo dõi định kỳ chức năng thận và nồng độ kali máu.
- **Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II chống chỉ định ở phụ nữ có thai.**
- **Hydralazine** tác động trực tiếp lên cơ trơn động mạch gây giãn mạch và giảm hậu gánh. Kết hợp với nitrates, hydralazine cải thiện tỷ lệ sống còn của bệnh nhân suy tim (*N Engl J Med 1986;314:1547*).
 - **Thuốc kết hợp hydralazine và isosorbide dinitrate** (liều khởi đầu 37,5/20,0 mg x 3 lần một ngày) khi kết hợp với điều trị tiêu chuẩn gồm: Thuốc chẹn β và ức chế men chuyển làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân Mỹ gốc Phi (*N Engl J Med 2004;351:2049*).
 - Có thể có tăng nhịp tim phản ứng và tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, do vậy cần thận trọng đối với bệnh nhân thiếu máu cơ tim.
- **Nitrate** là thuốc chủ yếu gây giãn tĩnh mạch và giúp cải thiện triệu chứng útrệ tĩnh mạch và sung huyết phổi. Thuốc làm giảm thiểu máu cơ tim do làm giảm áp lực đổ đầy thất và gây giãn động mạch vành một cách trực tiếp. Nitrate có thể gây hạ huyết áp ở bệnh nhân giảm tiền gánh.
- **Thuốc giãn mạch ngoài đường uống** chỉ dùng đối với bệnh nhân suy tim nặng hoặc bệnh nhân không dùng được thuốc uống. Dùng đường tiêm tĩnh mạch (Intravenous–IV) có thể được hướng dẫn bằng theo dõi huyết động trung tâm (đặt catheter động mạch phổi) để đánh giá hiệu quả và tránh huyết động không ổn định. Thuốc nên được bắt đầu với liều thấp, chỉnh liều để đạt tác dụng huyết động mong muốn và ngưng thuốc từ từ để tránh phản xạ co mạch.
- **Nitroglycerin** là một thuốc giãn mạch mạnh có tác dụng giãn tĩnh mạch và giãn giòng động mạch ở mức độ ít hơn. Thuốc làm giảm útrệ tĩnh mạch phổi và tĩnh mạch hệ thống và là một thuốc giãn mạch vành hiệu quả. Nitroglycerin là thuốc giãn mạch được ưa dùng trong điều trị suy tim trong bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp hoặc đau thắt ngực không ổn định.

- **Sodium nitroprusside** là thuốc giãn mạch động mạch trực tiếp, tác dụng giãn tĩnh mạch ít hơn. Tác dụng chủ yếu của nó là giúp làm giảm hậu gánh và đặc biệt hiệu quả ở bệnh nhân suy tim có tăng huyết áp hoặc hở chủ hoặc hở hai lá nặng. Nitroprusside cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim do làm giảm lưu lượng máu nuôi dưỡng cơ tim cục bộ (**hiện tượng cướp máu động mạch vành**).
 - Liều khởi đầu là **0,25 mcg/kg/phút** có thể điều chỉnh để đạt được hiệu quả huyết động mong muốn hoặc cho đến khi có tụt huyết áp (**liều tối đa 10 mcg/kg/phút**)
 - Thời gian bán hủy của nitroprusside 1-3 phút, sản phẩm chuyển hóa là cyanide được tiếp tục chuyển hóa qua gan tạo thành thiocyanate và sau đó được bài tiết qua thận.
 - Ngộ độc thiocyanate (nồng độ $>10 \text{ mg/dL}$) có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Triệu chứng ngộ độc thiocyanate bao gồm buồn nôn, dị cảm, thay đổi ý thức, đau bụng và co giật.
 - **Methemoglobin** là một biến chứng hiếm gặp khi điều trị với nitroprusside.
- **BNP tái tổ hợp (nesiritide)** là thuốc có tác dụng giãn động mạch và tĩnh mạch.
 - Truyền tĩnh mạch nesiritide làm giảm áp lực nhĩ phải và áp lực cuối tâm trương thất trái, giảm sức cản mạch máu hệ thống, kết quả giúp làm tăng cung lượng tim.
 - Liều dùng: Bolus tĩnh mạch 2 mcg/kg, tiếp theo truyền liên tục với liều khởi đầu từ 0,01 mcg/kg/phút. Nesiritide được sử dụng trong đợt suy tim mệt bù cấp và triệu chứng suy tim cải thiện nhanh ngay sau khi dùng thuốc (*JAMA* 2002;287: 1531). Thuốc không có tác dụng cải thiện tỷ lệ sống còn cũng như tỷ lệ nhập viện của bệnh nhân suy tim (*N Engl J Med* 2011;365:32).
 - Không nên sử dụng thuốc chỉ với mục đích cải thiện chức năng thận hoặc lợi tiểu.
 - **Hạ huyết áp** là tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của nesiritide, tránh sử dụng ở bệnh nhân huyết áp thấp (huyết áp tâm thu $<90 \text{ mm Hg}$) hoặc có triệu chứng shock tim. Xử trí các cơn hạ huyết áp do thuốc nesiritide bằng cách ngừng thuốc, bù thêm dịch hoặc dùng thuốc vận mạch nếu cần thiết.
- **Enalaprilat** là dạng hoạt động của sản phẩm chuyển hóa enalapril (thuốc ức chế men chuyển), có dạng dùng đường tĩnh mạch. Thời gian bắt đầu tác dụng và thời gian bán hủy ngắn hơn enalapril. Liều dùng đường tĩnh mạch khởi đầu 1,25 mg mỗi 6 giờ, có thể tăng lên liều tối đa 5 mg mỗi 6 giờ. Những bệnh nhân dùng lợi tiểu hoặc giảm chức năng thận (creatinin máu $>0,3 \text{ mg/dL}$, độ thanh thải creatinin $<30 \text{ mL/phút}$) liều khởi đầu 0,625 mg mỗi 6 giờ. Bởi vì tác dụng của enalaprilat có thể biến đổi và không dự đoán trước được do vậy enalaprilat không thường được sử dụng với bệnh nhân suy tim.
- **Thuốc chẹn thụ thể α -adrenergic** không cải thiện tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân suy tim và nếu bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp đầu tay bằng doxazosin sẽ làm tăng nguy cơ tiến triển thành suy tim (*JAMA* 2000;283:1967).

• Thuốc kháng aldosterone

- **Spironolactone** là một chất đối kháng thụ thể aldosterone đã được chứng minh cải thiện tỷ lệ sống còn và giảm tỷ lệ nhập viện ở bệnh nhân suy tim độ III–IV NYHA với EF thấp (*N Engl J Med* 1999;341:709) và do đó được chỉ định điều trị cho những bệnh nhân suy tim độ III–IV NYHA với EF thấp nếu creatinin <2,5 mg/dL và kali < 5,0 mEq/L (Bảng 5-3) (*Circulation* 2009; 119:1977).
- **Eplerenone** là thuốc đối kháng thụ thể aldosterone chọn lọc do vậy không có tác dụng không mong muốn trên nội tiết tố như spironolactone. Thuốc đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị suy tim sau nhồi máu cơ tim (*N Engl J Med* 2003; 348: 1309) và ở những bệnh nhân suy tim ít triệu chứng, EF giảm (*N Engl J Med* 2011;364: 11).
- Dùng thuốc đối kháng thụ thể aldosterone có thể gây tăng kali máu gây nguy hiểm tính mạng bệnh nhân. Tác dụng không mong muốn gây vú to ở nam giới có thể xuất hiện ở 10% đến 20% nam giới điều trị với spironolactone. Cần theo dõi sát nồng độ kali máu; nguy cơ tăng kali máu tăng lên nếu sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển, NSAIDs hoặc bệnh nhân suy thận.
- **Digitalis glycosides** làm tăng co bóp cơ tim và có thể làm giảm sự hoạt hóa của con đường hormon thần kinh ở bệnh nhân suy tim. Digoxin làm giảm số lần nhập viện mà không cải thiện tỷ lệ tử vong chung của bệnh nhân suy tim (*N Engl J Med* 1997;336:525).
 - Ngừng digoxin ở những bệnh nhân đang điều trị suy tim ổn định với digoxin, lợi tiểu, ức chế men chuyển có thể làm nặng thêm các triệu chứng lâm sàng (*N Engl J Med* 1993;329:1).
 - Liều thường dùng là 0,125–0,25 mg hàng ngày, giảm liều đối với bệnh nhân suy thận. Lợi ích lâm sàng có thể không liên quan đến nồng độ digoxin huyết thanh. Mặc dù nồng độ digoxin huyết thanh từ 0,8–2,0 ng/mL được coi là “nồng độ điều trị”, nhưng độc tính của digoxin cũng có thể xuất hiện trong phạm vi này.
 - **Digoxin có khoảng liều điều trị hẹp**, nồng độ huyết thanh cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng thận không ổn định.
 - Các quan sát cho thấy phụ nữ và bệnh nhân có nồng độ digoxin cao hơn (1,2–2,0 ng/mL) có nguy cơ tử vong tăng lên (*N Engl J Med* 2002;347:1403; *JAMA* 2003;289:871).
 - Tương tác thuốc với digoxin khá phổ biến. Thuốc kháng sinh đường uống như tetracycline và erythromycin có thể làm tăng nồng độ digoxin 10% đến 40%. Quinidin, verapamil, flecainide, amiodarone và cũng làm tăng đáng kể nồng độ digoxin trong máu.
 - Ngộ độc digoxin có thể xảy ra hoặc trở nên trầm trọng hơn do tương tác thuốc, rối loạn điện giải (đặc biệt là hạ kali máu), thiếu oxy máu, suy giáp, suy thận, giảm thể tích tuần hoàn.

- **Dùng thuốc lợi tiểu** (Bảng 5-3) kết hợp với chế độ ăn hạn chế muối nước thường giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân suy tim. Cần thường xuyên đánh giá cân nặng của bệnh nhân cũng như lượng dịch ra vào cơ thể trong giai đoạn khởi đầu và điều trị duy trì. Biến chứng thường gặp bao gồm hạ kali máu, hạ natri máu, hạ magie máu, nhiễm kiềm, giảm thể tích tuần hoàn và hạ huyết áp. Khi dùng thuốc lợi tiểu cần theo dõi kiểm tra xét nghiệm điện giải đồ, nồng độ ure và creatinin máu. Hạ kali máu có thể gây đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân dùng digoxin hoặc suy giảm chức năng thận trái nghiêm trọng. Cần xem xét bổ sung kali hoặc dùng thêm nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali bên cạnh việc theo dõi cẩn thận nồng độ kali máu.
- **Thuốc lợi tiểu thiazide (hydrochlorothiazide, chlorthalidone)** có thể lựa chọn là thuốc lợi tiểu đầu tiên cho những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và chỉ cần tác dụng lợi tiểu nhẹ. **Metolazone**, không giống như thiazide khác, tác động lên cả ống lượn gần và ống lượn xa và có thể hữu ích khi phối hợp với thuốc lợi tiểu quai ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận thấp.
- **Thuốc lợi tiểu quai (furosemide, torsemide, bumetanide, acid ethacrynic)** nên được sử dụng ở những bệnh nhân cần tác dụng lợi tiểu mạnh và những bệnh nhân có giảm chức năng thận đáng kể.
 - Furosemide làm giảm tiền gánh nhanh chóng do gây giãn tĩnh mạch trực tiếp khi tiêm tĩnh mạch nên rất hữu ích trong điều trị phù phổi cấp hoặc suy tim nặng.
 - Sử dụng thuốc lợi tiểu quai có tác dụng không mong muốn gây tăng acid uric máu, giảm calci máu, độc tính trên tai, nổi ban và viêm mạch. Furosemide và bumetanide là dẫn xuất sulfa nên có thể gây ra dị ứng thuốc ở bệnh nhân mẫn cảm với sulfa mặc dù rất ít. Acid ethacrynic nói chung an toàn cho những bệnh nhân này.
- **Thuốc lợi tiểu giữ kali** không gây tác dụng lợi tiểu mạnh khi được sử dụng đơn độc.
- **Thuốc đồng vận**
 - **Thuốc cường giao cảm** là thuốc có hiệu quả được sử dụng để điều trị suy tim nặng. Tác dụng điều trị cũng như tác dụng không mong muốn của thuốc do sự kích thích của các thụ thể β -adrenergic cơ tim gây ra. Tác dụng không mong muốn quan trọng nhất liên quan tới bản chất gây loạn nhịp tim của các thuốc này và khả năng làm nặng thêm tình trạng thiếu máu cơ tim. Việc điều trị cần phải được hướng dẫn bằng việc theo dõi huyết động và điện tâm đồ cẩn thận. Đối với bệnh nhân suy tim mạn tính kháng với điều trị thông thường, truyền thuốc đồng vận liên tục có thể giúp điều trị giảm nhẹ triệu chứng hoặc trong khi chờ đặt dụng cụ hỗ trợ buồng thất hoặc ghép tim. Tuy nhiên, chiến lược này có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe dọa tính mạng hoặc nhiễm trùng liên quan đến catheter (*Circulation* 2005; 112:e154; *circulation* 2009; 119:1977).

- **Dopamine** (Bảng 5–4) nên được sử dụng chủ yếu để ổn định huyết áp cho bệnh nhân tụt huyết áp.
- **Dobutamine** (Bảng 5–4) là chất tổng hợp tương tự như dopamine. Hiện tượng dung nạp dobutamine đã được mô tả trong y văn và một số nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ tử vong tăng lên ở những bệnh nhân được điều trị bằng truyền tĩnh mạch liên tục dobutamine. Dobutamine không có hiệu quả trong điều trị suy tim tâm trương và suy tim tăng cung lượng.
- **Chất ức chế phosphodiesterase** làm tăng co bóp cơ tim và gây giãn mạch bằng cách tăng sản xuất AMP (adenosine monophosphate) vòng trong tế bào. **Milrinone** hiện có sẵn trên lâm sàng và được chỉ định cho điều trị suy tim kháng trị. Hạ huyết áp có thể xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc giãn mạch hoặc có tình trạng, hoặc cả hai. Milrinone có thể cải thiện huyết động ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với dobutamine hoặc dopamine. Dữ liệu nghiên cứu cho thấy liệu pháp sử dụng Milrinone ngắn hạn kết hợp với điều trị chuẩn không giảm thời gian nằm viện, tỷ lệ tử vong trong vòng 60 ngày hoặc tỷ lệ tái nhập viện khi so sánh với giả dược (*JAMA* 2002;287:1541).

Bảng 5–4

Thuốc đồng vận

Thuốc	Liều dùng	Cơ chế	Hiệu quả/ tác dụng không mong muốn
Dopamine	1–3 mcg/kg/phút	Tác động lên thụ thể dopaminergic	Giãn mạch lách
	2–8 mcg/kg/phút	Đồng vận β_1	Tăng co bóp
	7–10 mcg/kg/phút	Đồng vận α	Tăng sức cản mạch máu
Dobutamine	2,5–15,0 mcg/kg/phút	Đồng vận receptor $\beta_1 > \beta_2 > \alpha$	Tăng co bóp, giảm sức cản mạch máu, nhịp tim nhanh
Milrinone ^a	50 mcg/kg bolus trong 10 phút, 0,375–0,75 mcg/kg/phút	Tăng AMP vòng	Giảm sức cản mạch máu, tăng co bóp; rối loạn nhịp thất và nhịp nhĩ

^aMilrinonea cần chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin; AMP, adenosine monophosphate.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Tái tưới máu mạch vành** làm giảm thiếu máu và có thể cải thiện chức năng tâm thu đối với một số bệnh nhân bị bệnh mạch vành.
- **Điều trị tái đồng bộ tim hoặc tạo nhịp hai buồng thất** (xem Chương 7, Loạn nhịp tim) có hiệu quả với một số bệnh nhân có EF $\leq 35\%$, độ III–IV NYHA và rối loạn dẫn truyền (block nhánh trái hoặc block nhĩ thất). Liệu pháp này đã được chứng minh là cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân được lựa chọn cẩn thận. (*N Engl J Med* 2005;352:1539).
- **Cấy máy khử rung tim dưới da (Implantable cardiac defibrillator–ICD)** được khuyến cáo chỉ định cho bệnh nhân suy tim EF $\leq 35\%$ nhằm phòng ngừa đột tử. Tỷ lệ đột tử ở bệnh nhân suy tim cao hơn gấp 6–9 lần so với dân số nói chung và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân suy tim.
 - Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên quy mô lớn đã chứng minh cấy máy khử rung tim giúp tăng 1,0–1,5% tỷ lệ sống còn mỗi năm của bệnh nhân suy tim do nguyên nhân thiếu máu cũng như bệnh cơ tim không do thiếu máu (NICM) (*N Engl J Med* 2005;352:1539; *Circulation* 2009;119:1977).
 - Bệnh nhân cần được điều trị nội khoa tối ưu ít nhất là 3 tháng trước khi đánh giá lại EF và cấy ICD.
 - Sau nhồi máu cơ tim cấp hoặc tái tưới máu mạch vành, nên điều trị tối ưu 40 ngày sau đó đánh giá EF trước khi cấy ICD.
 - ICD nên được trì hoãn đối với bệnh nhân cao tuổi, bệnh đồng mắc nguy hiểm gây đe doạ tính mạng, suy tim giai đoạn cuối không có chỉ định ghép tim.
- **Bóng bơm đối xung nội động mạch chủ (intra-aortic balloon pump–IABP)** có thể được xem xét chỉ định cho những bệnh nhân thất bại với các phương pháp điều trị khác, rối loạn chức năng cơ tim thoáng qua hoặc bệnh nhân đang chờ các biện pháp điều trị triệt để như đặt thiết bị hỗ trợ thất trái (left ventricular assist device–LVAD) hoặc ghép tim. Chống chỉ định IABP: vừa xơ động mạch nặng, tổn thương van động mạch chủ từ trung bình đến nặng.
- **Đặt thiết bị hỗ trợ thất trái qua da** có thể dùng để hỗ trợ tạm thời cho các bệnh nhân bị sốc tim và đã được chứng minh là có tác dụng cải thiện huyết động vượt trội hơn so với IABP. Tuy nhiên, đặt dụng cụ hỗ trợ thất trái qua da không cải thiện tỷ lệ sống còn sau 30 ngày ở những bệnh nhân suy tim nặng (*Eur Heart J* 2009;30:2012).

Xử trí phẫu thuật

- **Thiết bị hỗ trợ tâm thất (Ventricular assist devices–VAD)** được đặt vào thông qua phẫu thuật, giúp đưa máu từ tâm thất trái vào động mạch chủ nhằm tăng cung lượng tim. Các thiết bị này có thể được chỉ định cho những bệnh nhân suy tim nặng sau phẫu thuật tim, shock tim sau nhồi máu cơ tim cấp hoặc điều trị tạm thời

cho những bệnh nhân chờ ghép tim và là phương pháp điều trị vĩnh viễn đối với một số bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối kháng trị với thời gian sống thêm 1 năm trên 50% với điều trị nội khoa (*Circulation* 2009;119:1977).

- Hiện nay có nhiều loại thiết bị hỗ trợ thất trái với nhiều đặc tính khác nhau: Mức độ tan máu, mức độ tích cực của việc chống đông máu và độ khó của kỹ thuật cấy ghép. Quyết định cấy VAD hỗ trợ tuần hoàn cần được hội chẩn thống nhất giữa bác sĩ tim mạch chuyên về suy tim và bác sĩ phẫu thuật tim mạch có kinh nghiệm về kỹ thuật này.

- **Ghép tim** là một lựa chọn cho một số bệnh nhân chọn lọc có suy tim nặng giai đoạn cuối đã kháng với điều trị nội khoa tích cực và bệnh nhân không thể áp dụng các phương pháp điều trị khác.

- Khoảng 2.200 ca ghép tim được thực hiện mỗi năm tại Hoa Kỳ.
- Những bệnh nhân được xem xét để ghép tim nên trẻ hơn 65 tuổi (mặc dù một số bệnh nhân lớn tuổi chọn lọc cũng có thể được hưởng lợi), suy tim nặng (độ III-IV NYHA), có hệ thống hỗ trợ tâm lý mạnh mẽ, đã được điều trị tất cả các lựa chọn điều trị khác, không có rối loạn các cơ quan ngoài tim không đảo ngược được có thể làm hạn chế sự phục hồi chức năng hoặc tiến triển thành các biến chứng sau ghép (*J Am Coll Cardiol* 1993;22:1).
- Tỷ lệ sống còn sau ghép tim là khoảng 90%, 70% và 50% tương ứng sau 1 năm, 5 năm và 10 năm kể từ khi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch ức chế calcineurin. Số liệu thống kê hàng năm có trên trang web của trang Web chia sẻ cơ quan của United Network (www.unos.org).
- Nhìn chung chức năng tim và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được cải thiện đáng kể sau khi ghép.
- **Biến chứng sau ghép** bao gồm thải ghép cấp tính và mạn tính, nhiễm trùng điển hình và không điển hình, và tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh lý mạch máu tim ghép (CAD/thải ghép mạn tính) và các bệnh ác tính là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong năm thứ nhất sau ghép.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

- Nên cung cấp những tư vấn về chế độ ăn uống hạn chế muối nước.
- Nên khuyến khích mạnh mẽ việc ngừng hút thuốc.
- Kiêng rượu được khuyến cáo ở những bệnh nhân có triệu chứng suy tim với EF thấp.
- Tập thể dục được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy tim ổn định như một điều trị hỗ trợ cho việc điều trị nội khoa. Tập thể dục ở bệnh nhân suy tim đã được chứng minh để cải thiện khả năng gắng sức (đỉnh VO₂ tối đa cũng như thời gian 6 phút đi bộ), cải thiện chất lượng cuộc sống, và làm giảm kích hoạt hormon thần kinh (*JAMA* 2009;301:1439; *JAMA* 2009;301:1451). Chương trình điều trị nên được cá thể hóa và bao gồm một khoảng thời gian khởi động, từ 20 đến 30 phút tập thể

dục ở cường độ mong muốn, và một khoảng thời gian giảm cường độ xuống, 3–5 ngày một tuần (*Circulation* 2003; 107:1210).

- Giảm cân nên được khuyến khích khi thích hợp.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Hạn chế nước và dịch** (<1,5 lít/ngày) là đặc biệt quan trọng trong trường hợp có hạ natri (natri <130 mEq/L) và quá tải thể tích.
- **Giảm thiểu các thuốc** có hại cho suy tim.
 - **Thuốc giảm co bóp** (v.d., verapamil, diltiazem) nên tránh ở bệnh nhân có tổn thương chức năng co tâm thất, và cả những chất kích thích β không cần phải kê đơn (v.d., các hợp chất có chứa ma hoàng (ephedra), giả ephedrine hydrochloride).
 - **NSAIDs**, thuốc đối kháng tác dụng của thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu - nên tránh sử dụng nếu có thể.
- **Sử dụng oxy bổ sung** có thể làm giảm khó thở, cải thiện sự vận chuyển oxy, làm giảm công hô hấp và hạn chế co thắt mạch phổi ở bệnh nhân thiếu oxy máu nhưng không được khuyến cáo một cách thường quy đối với bệnh nhân không có giảm oxy máu.
- **Ngừng thở khi ngủ** có tỷ lệ hiện mắc khá cao, khoảng 37% bệnh nhân suy tim. Điều trị bằng thở máy áp lực dương ban đêm giúp cải thiện triệu chứng và EF (*Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147; *N Engl J Med* 2003; 348:1233).
- **Lọc máu hoặc siêu lọc** có thể hữu ích đối với những bệnh nhân suy tim và suy thận nặng không đáp ứng một cách đầy đủ với thuốc lợi tiểu và các biện pháp hạn chế muối nước (*J Am Coll Cardiol* 2007; 49:675). Phương pháp cơ học khác giúp tháo bớt dịch ứ đọng như chọc dịch màng phổi điều trị, chọc dịch màng bụng có thể làm giảm khó thở một cách tạm thời. Cần cẩn thận tránh tháo dịch nhanh và hạ huyết áp.
- **Xem xét việc chăm sóc cuối đời** có thể cần thiết đối với những bệnh nhân suy tim nặng không đáp ứng với điều trị. Thảo luận về tiến triển của bệnh, lựa chọn phương pháp điều trị, thời gian sống thêm, tình trạng chức năng cần được giải quyết sớm trong điều trị các bệnh nhân bị suy tim. Đối với những người bệnh giai đoạn cuối (giai đoạn D, độ IV NYHA) với nhiều đợt nhập viện và suy giảm nghiêm trọng tình trạng chức năng và chất lượng cuộc sống của họ, nên xem xét việc chăm sóc giảm nhẹ.

Suy tim cấp và phù phổi do tim

ĐẠI CƯƠNG

Phù phổi do tim (Cardiogenic pulmonary edema—CPE) xảy ra khi áp lực mao mạch

phổi vượt quá áp lực duy trì dịch trong lòng mạch (áp lực keo huyết thanh và áp suất thủy tĩnh khoảng kẽ).

- Tăng áp lực mao mạch phổi có thể bị gây ra bởi tình trạng suy thất trái do bất kỳ nguyên nhân nào, cản trở dòng chảy quan van hai lá (v.d., hẹp van hai lá [mitral stenosis–MS], u nhầy nhĩ), hoặc hiếm gặp hơn, bệnh tắc tĩnh mạch phổi.
- Ứ dịch trong khoảng kẽ của phổi dẫn đến các phế nang chứa đầy dịch và sự giảm trao đổi khí.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng của CPE có thể xảy ra một cách nhanh chóng bao gồm khó thở, lo lắng, ho và bồn chồn.
- Bệnh nhân có thể khạc bọt màu hồng.
- Khám thực thể thường thấy dấu hiệu của giảm tươi máu ngoại vi, phổi ứ huyết, thiếu oxy máu, co kéo cơ hô hấp phụ và thở khò khè.

Test chẩn đoán

- Các bất thường trên X-quang tim phổi bao gồm bóng tim to, tổn thương tổ chức kẽ, phổi ứ huyết mạch máu rốn phổi đậm, xuất hiện đường Kerley B và tràn dịch màng phổi.
- Bất thường trên phim X-quang xuất hiện một vài giờ sau khi có triệu chứng lâm sàng và sự phục hồi của các bất thường này có thể không đồng thời với sự cải thiện về lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ

- **Bổ sung oxy** nên được dùng đầu tiên để nâng phân áp oxy trong máu động mạch $>60 \text{ mmHg}$.
 - **Thông khí nhân tạo** được chỉ định nếu bão hòa oxy không đủ với các biện pháp không xâm lấn hoặc nếu có tăng carbonic máu kèm theo.
 - Đặt bệnh nhân ở tư thế ngồi cải thiện chức năng phổi.
 - Nghỉ ngơi tại giường, kiểm soát đau và giảm lo âu có thể giúp làm giảm công năng tim.
- **Các yếu tố gây ra phù phổi** nên được xác định và điều chỉnh do phù phổi có thể giải quyết bằng cách điều chỉnh các quá trình ẩn sau nó. Những yếu tố gây phù phổi thường gặp nhất bao gồm:
 - Tăng huyết áp nặng
 - Nhồi máu cơ tim hoặc thiếu máu cục bộ cơ tim (đặc biệt nếu kết hợp với hở hai lá)

- Hở van cấp
- Rối loạn nhịp nhanh hoặc nhịp chậm mới xuất hiện
- Quá tải dịch trong bệnh cảnh có rối loạn chức năng thất trái nặng

Thuốc

- **Morphine sulfate** giảm sự lo lắng, giãn nở tĩnh mạch phổi và tĩnh mạch hệ thống. Tiêm tĩnh mạch 2–5 mg trong vài phút và có thể được lặp đi lặp lại mỗi 10 đến 25 phút cho đến khi có tác dụng.
- **Furosemide** gây giãn tĩnh mạch làm giảm xung huyết phổi trong vòng vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch trước khi có tác dụng lợi tiểu. Liều khởi đầu 20–80 mg tiêm tĩnh mạch, có thể tăng lên dựa vào đáp ứng của bệnh nhân tới liều tối đa là 200 mg ở những liều tiếp theo.
- **Nitroglycerin** là một chất giãn tĩnh mạch, có thể làm tăng tác động của furosemide. Tiêm tĩnh mạch tác dụng tốt hơn uống và thẩm thấu qua da vì có thể chỉnh liều một cách nhanh chóng.
- **Nitroprusside** là một thuốc hỗ trợ hiệu quả trong điều trị CPE cấp và rất hữu ích khi CPE xảy ra do hở van hoặc tăng huyết áp cấp tính (xem Chương 6, Bệnh lý màng ngoài tim và van tim). Cần xem xét đặt catheter ở phổi và động mạch hệ thống để hướng dẫn việc chỉnh liều nitroprusside.
- **Thuốc đồng vận**, chẳng hạn như Dobutamine hoặc Milrinone, có thể hữu ích sau khi điều trị phù phổi do tim ban đầu ở bệnh nhân đồng thời có hạ huyết áp hoặc sốc.
- **BNP tái tổ hợp (nesiritide)** được sử dụng bolus tĩnh mạch, sau đó là truyền tĩnh mạch.
 - Nesiritide làm giảm áp lực đồ đầy trong tim bằng cách gây giãn mạch và giãn tiếp làm tăng cung lượng tim.
 - Cùng với furosemide, nesiritide tăng thải muối và lợi tiểu.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Thông tim phải** (v.d., đặt catheter Swan-Ganz) có thể hữu ích trong trường hợp không có đáp ứng thích hợp với các biện pháp điều trị khi chấp nhận sự khác biệt giữa các nguyên nhân gây phù phổi do tim và không do tim thông qua việc đo lường huyết động trung tâm và cung lượng tim. Nó có thể được dùng để hướng dẫn các liệu pháp điều trị tiếp theo.
- **Thận nhân tạo cấp cứu và siêu lọc** có thể có hiệu quả, đặc biệt là ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận đáng kể và kháng thuốc lợi tiểu (*J Am Coll Cardiol 2007;49:675; Congest Heart Fail 2008;14:19*).

BỆNH CƠ TIM

Bệnh cơ tim giãn

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh cơ tim giãn (Dilated cardiomyopathy–DCM) là bệnh của cơ tim đặc trưng bởi sự giãn các buồng tim và giảm chức năng co bóp của thất.

Dịch tễ học

DCM là dạng phổ biến nhất của bệnh cơ tim và là nguyên nhân của khoảng 10.000 ca tử vong và 46.000 ca nhập viện mỗi năm. Tỷ lệ mới mắc DCM cả đời là khoảng 30 trường hợp trên 100.000 người.

Sinh lý bệnh

- DCM có thể thứ phát sau sự tiến triển của bất kỳ quá trình nào ảnh hưởng đến cơ tim và sự giãn nở có liên quan một cách trực tiếp đến hoạt động thần kinh nội tiết. Phần lớn các trường hợp là vô căn (*Am J Cardiol* 1992;69:1458).
- Sự giãn nở của các buồng tim và phì đại các mức độ khác nhau là những đặc điểm giải phẫu chính. Hở 2 lá và 3 lá là phổ biến do ảnh hưởng của giãn nở buồng tim trên vòng van.
- **Loạn nhịp nhĩ và nhịp thất** gặp ở khoảng một nửa số bệnh nhân bị DCM và nhiều khả năng là nguyên nhân gây ra tỷ lệ mới phát sinh cao của đột tử ở quần thể này.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Suy tim có triệu chứng (khó thở, tăng gánh thê tích) thường gặp.
- Một số bệnh nhân có thể không có triệu chứng lâm sàng.
- ECG thường là bất thường, nhưng những thay đổi thường không đặc hiệu.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

- Chẩn đoán của DCM có thể được khẳng định bằng siêu âm tim hoặc chụp buồng thất với chất đồng vị phóng xạ.
- Siêu âm tim 2 chiều và Doppler là hữu ích trong việc phân biệt tình trạng này với bệnh cơ tim phì đại hoặc bệnh cơ tim hạn chế (restrictive cardiomyopathy–RCM), bệnh màng ngoài tim, và bệnh van tim.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết nội tâm mạc cung cấp rất ít thông tin có ảnh hưởng đến điều trị bệnh nhân bệnh cơ tim giãn và thường không được khuyến cáo một cách thường quy (*Eur Heart J 2007;28:3076; Circulation, 2009;119:1977*).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Điều trị nội khoa cho bệnh nhân có triệu chứng giống như điều trị suy tim do các nguyên nhân khác.
- Chiến lược điều trị bao gồm kiểm soát lượng natri và lượng dịch đưa vào cơ thể bên cạnh việc giảm tiền gánh và hậu gánh phù hợp bằng sử dụng thuốc giãn mạch.
- Nên sử dụng nhóm thuốc chẹn β -giao cảm và thuốc ức chế men chuyển trừ khi có chống chỉ định.
- Khuyến cáo tiêm chủng ngừa cúm và phế cầu.
- Thuốc chống đông đường uống dùng kéo dài chưa được chứng minh làm giảm nguy cơ nhồi máu não, xuất huyết nội sọ, hoặc tử vong ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái (*N Engl J Med 2012;366:1859*). Thuốc chống đông nên được cá thể hóa và xem xét ở những bệnh nhân có tiền sử bị các biến cố huyết khối, huyết tắc, rung nhĩ, hoặc có bằng chứng của huyết khối thất trái. Mức độ chống đông được khuyến cáo biến đổi nhưng nhìn chung hướng tới INR trong khoảng 2,0–3,0.
- Một số tác giả sử dụng thuốc ức chế miễn dịch như prednisone, azathioprine, cyclosporine khi có bằng chứng viêm cơ tim trên tiêu bản sinh thiết nhưng hiệu quả chưa được chứng minh ngoại trừ có hiệu quả trên một số rất ít bệnh nhân viêm cơ tim tế bào không lò (*N Engl J Med 1995;333:269; Circulation, 2009;119:1977*).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Bệnh cơ tim giãn mới mắc (không do thiếu máu) đi kèm với tăng tỷ lệ **đột tử** và **loạn nhịp thất** mới phát sinh. So với các bệnh nhân suy tim độ IV NYHA có nhiều khả năng tử vong do suy bơm tiến triển, đột tử tương đối phổ biến hơn ở những bệnh nhân triệu chứng nhẹ đến trung bình.
- Sử dụng thuốc chống loạn nhịp để khống chế ngoại tâm thu thất không triệu chứng hoặc nhịp nhanh thất không bền bỉ (nonsustained ventricular tachycardia–NSVT) ở bệnh nhân suy tim không cải thiện tỷ lệ sống và có thể làm tăng tỷ lệ tử vong do những tác động ngoại ý của thuốc (*N Engl J Med 1989;321:406; N Engl J Med 1995;333:77; N Engl J Med 2005;352:225*).

- Phòng đột tử do tim nguyên phát được khuyến cáo bằng cách cấy ICD ở những bệnh nhân DCM có EF ≤35% và độ II–IV NYHA mặc dù đã điều trị nội khoa tối ưu trong 3 tháng.
- Điều trị tái đồng bộ tim có lợi ích ở những bệnh nhân chọn lọc (độ II–IV NYHA; EF ≤30% đến 35%; chậm dẫn truyền trong thất QRS ≥ 120 ms) với suy tim có triệu chứng (*N Engl J Med* 2004;350:2140; *N Engl J Med* 2005;352:1539).

Xử trí phẫu thuật

- Cần xem xét ghép tim cho các bệnh nhân chọn lọc có suy tim do bệnh cơ tim giãn và kháng với điều trị nội khoa.
- Bóng bơm đổi xung động mạch chủ hoặc dụng cụ hỗ trợ thất trái có thể cần thiết để ổn định ở những bệnh nhân mà ghép tim là một lựa chọn.
- Sửa vòng van 2 lá hoặc thay van có thể được dùng để giảm triệu chứng ở những bệnh nhân có hở hai lá nặng.

Suy tim với phân suất tổng máu được bảo tồn

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Suy tim với phân suất tổng máu được bảo tồn (heart failure with preserved ejection fraction–HFpEF), còn gọi là suy tim tâm trương, dùng để chỉ một hội chứng lâm sàng của suy tim trong đó chức năng tâm thu được bảo tồn (EF thất trái >40%).
- Rối loạn chức năng tâm trương dùng để chỉ sự bất thường về chức năng cơ học của tim trong thời kỳ tâm trương hoặc giai đoạn giãn của chu kỳ tim. Thông thường, điều này liên quan đến sự tăng áp lực đồ đầy và rối loạn áp lực đồ đầy thất.

Dịch tễ học

- Gần một nửa số bệnh nhân nhập viện với suy tim có EF bình thường hoặc gần như bình thường.
- Suy tim EF bảo tồn hay gặp ở những phụ nữ lớn tuổi, hầu hết là những người có tăng huyết áp và/hoặc đái tháo đường. Nhiều người trong số những phụ nữ này cũng có bệnh mạch vành và/hoặc rung nhĩ.

Nguyên nhân

- Phần lớn bệnh nhân suy tim có EF bảo tồn có tăng huyết áp và phì đại thất trái.
- Các bệnh cơ tim đi kèm với suy tim EF bảo tồn bao gồm RCM, HCM tắc nghẽn hoặc không tắc nghẽn, bệnh cơ tim thâm nhiễm, và viêm màng ngoài tim co thắt.

Sinh lý bệnh

- Sự giảm độ đàn hồi của thất đóng vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh của suy tim EF bảo tồn.
- Việc điều chỉnh muối bát thường của thận và sự cứng của các động mạch cũng đóng góp vào cơ chế bệnh sinh của bệnh.

CHẨN ĐOÁN

- Phân biệt giữa suy tim tâm trương và suy tim tâm thu không thể được khẳng định một cách đáng tin cậy mà không có siêu âm tim 2 chiều.
- Chẩn đoán dựa vào các tiêu chuẩn trên siêu âm và Doppler về chức năng tâm thu thất trái bình thường với sự giãn vào thời kỳ tâm trương bất thường và tăng áp lực đồ đầy.

ĐIỀU TRỊ

Trái ngược với suy tim tâm thu, điều trị chủ yếu vẫn dựa vào kinh nghiệm và hướng tới việc cải thiện triệu chứng bằng thuốc lợi tiểu và điều chỉnh các tác nhân gây ra bệnh (v.d., như tăng huyết áp, thiếu máu, nhịp nhanh).

Bệnh cơ tim phì đại

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh cơ tim phì đại (HCM) là một bệnh cơ tim được đặc trưng bởi sự phì đại buồng thất, kích thước các chiều của thất trái giảm, chức năng co bình thường hoặc được tăng cường, và rối loạn sự giãn nở thất mà không xác định được nguyên nhân.

Dịch tễ học

- HCM là khuyết tật di truyền về tim phổi biến nhất, xảy ra ở 1 trong 500 cá thể.
- Khoảng 500.000 người có HCM ở Mỹ, tuy nhiên phần lớn đều không nhận thức được điều này. Ước tính khoảng 36% vận động viên trẻ đột tử có khả năng hoặc chắc chắn bị HCM, dẫn đến HCM là nguyên nhân gây đột tử do tim đột ngột hàng đầu ở những người trẻ ở Mỹ, bao gồm cả những vận động viên đã được huấn luyện (*Circulation 2009;119:1977*).
- Dạng tự phát của HCM khởi phát sớm (sớm đến mức trong thập kỷ đầu tiên của cuộc đời) mà không có tăng huyết áp kèm theo.
- Một dạng mắc phải cũng xảy ra ở những bệnh nhân lớn tuổi với tăng huyết áp mạn tính.

Sinh lý bệnh

- Những thay đổi sinh lý bệnh trong HCM là phì đại cơ tim thường ưu thế ở vùng vách liên thất (phì đại vách liên thất không đối xứng) nhưng có thể liên quan đến tất cả các đoạn của thất.
- Nhiều trường hợp HCM có vai trò của di truyền với các đột biến ở gen quy định chuỗi nặng myosin theo sau một đột biến trội trao đổi nhiễm sắc thể với biểu hiện kiểu hình và tính thâm khác nhau.
- HCM có thể được phân loại dựa vào sự có mặt hoặc không của tắc nghẽn đường ra thất trái.
- Sự tắc nghẽn đường ra thất trái có thể xảy ra khi nghỉ ngơi nhưng thường tăng lên bởi các yếu tố làm tăng sự co bóp của thất trái hoặc giảm thể tích của thất.
- Sự giãn nở của thất thì tâm trương bị trì hoãn và giảm độ đàn hồi là phổ biến và có thể dẫn tới sung huyết phổi.
- Thiếu máu cơ tim thường là thứ phát do sự mất cân bằng về cung-cầu của oxy cơ tim.
- Chuyển động về phía trước trong thì tâm thu (Systolic anterior motion–SAM) của lá trước van 2 lá thường đi kèm với hở van 2 lá và có thể góp phần vào sự tắc nghẽn đường ra thất trái.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Sự biểu hiện biến đổi nhưng có thể bao gồm khó thở, đau ngực, loạn nhịp tim, ngất, suy tim, hoặc đột tử.
- Đột tử phổ biến nhất ở trẻ em và những người trẻ tuổi từ 10 đến 35 tuổi và thường xảy ra trong giai đoạn gắng sức nặng.

Bệnh sử

Tiền sử gia đình bị HCM hoặc đột tử có tính chất gợi ý cho nhóm phụ có tính chất gia đình.

Khám thực thể

- Khám thực thể bao gồm tiếng dội đôi (đỉnh kép trong một chu kỳ tim) của động mạch cảnh (khi có tắc nghẽn).
- Có thể thấy tiếng đập kép hoặc ba ở mỏm tim và **tiếng thổi tống máu** tâm thu thô ráp dọc theo bờ trái xương ức gây ra bởi các nghiệm pháp làm **giảm tiền gánh** (v.d., đứng lên, nghiệm pháp Valsalva).

Test chẩn đoán

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ của HCM thường bất thường và không biến đổi ở những bệnh nhân có triệu chứng với tắc nghẽn đường ra thất trái. Những bất thường hay gặp nhất là bất thường về đoạn ST và sóng T cùng với các bằng chứng về phì đại thất trái (*Am J Cardiol 2002;90:1020*)

Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm tim 2 chiều và dòng chảy Doppler có thể khẳng định sự có mặt của chênh áp đáng kể dòng chảy thất trái khi nghỉ ngơi hoặc khi gắng sức.
- Nên tiến hành phân tầng nguy cơ sâu hơn nữa với Holter 24 đến 48 giờ và test gắng sức.

ĐIỀU TRỊ

- Việc điều trị hướng tới việc giảm triệu chứng và phòng ngừa viêm nội tâm mạc, rối loạn nhịp và đột tử.
- Điều trị ở những bệnh nhân không có triệu chứng vẫn còn nhiều tranh cãi và không có bằng chứng thống nhất nào cho thấy điều trị nội khoa là có lợi.
- Tất cả những cá thể bị HCM nên tránh các hoạt động thể chất căng thẳng, bao gồm hầu hết các môn thể thao cạnh tranh.

Thuốc

- Thuốc chẹn β có thể làm giảm triệu chứng của HCM bằng cách giảm sự co bóp cơ tim và nhịp tim. Tuy nhiên các triệu chứng có thể tái phát trong quá trình điều trị dài hạn.
- Thuốc chẹn kênh canxi, đặc biệt là verapamil và diltiazem, có thể cải thiện các triệu chứng của HCM, chủ yếu bằng cách tăng độ đầy tâm trương của thất. Việc điều trị nên bắt đầu với liều thấp, chỉnh liều một cách thận trọng ở những bệnh nhân có tắc nghẽn đường ra. Liều dùng nên được tăng lên một cách từ từ trong vài ngày đến vài tuần nếu triệu chứng vẫn kéo dài dai dẳng. Nên tránh sử dụng dihydropyridines ở những bệnh nhân có tắc nghẽn đường ra thất trái do chúng có đặc tính làm giãn mạch.
- Thuốc lợi tiểu có thể cải thiện các triệu chứng sung huyết phổi ở những bệnh nhân có tăng áp lực tĩnh mạch phổi. Các thuốc này nên được sử dụng một cách cẩn thận ở những bệnh nhân có tắc nghẽn đường ra thất trái nặng vì giảm tiền gánh quá mức sẽ làm nặng thêm sự tắc nghẽn.
- Nên tránh sử dụng nitrates và các thuốc giãn mạch vì nguy cơ tăng chênh áp đường ra thất trái.

- **Điều trị rối loạn nhịp.** Rối loạn nhịp nhĩ và thất xảy ra một cách phổ biến ở những bệnh nhân bị HCM. Nhịp nhanh trên thất thường rất kém dung nạp và nên được điều trị một cách tích cực. Cần chỉ định tiến hành chuyển nhịp nếu rối loạn huyết động tiến triển.
 - **Digoxin bị chống chỉ định** một cách tương đối do nó có đặc tính làm tăng co bóp cơ tim và có khả năng gây ra tắc nghẽn đường ra của thất.
 - Rung nhĩ nên được chuyển thành nhịp xoang nếu có thể, và thuốc chống đông được khuyến cáo sử dụng nếu rung nhĩ mạn tính hoặc kịch phát tiến triển.
 - **Diltiazem, verapamil**, hoặc **thuốc chẹn β** có thể được dùng để kiểm soát đáp ứng thất trước khi chuyển nhịp. Procainamide, disopyramide hoặc amiodaron (xem Chương 7. Loạn nhịp tim) có thể hiệu quả trong việc ức chế lâu dài rung nhĩ.
 - Những bệnh nhân có NSVT được phát hiện trên máy theo dõi di động có tăng nguy cơ đột tử. Tuy nhiên, lợi ích của việc ức chế các rối loạn nhịp này bằng điều trị nội khoa chưa được chứng minh, và có nguy cơ gây loạn nhịp của các thuốc chống loạn nhịp này.
 - Nên xem xét đặt ICD ở những bệnh nhân có nguy cơ cao:
 - Những bệnh nhân có đột biến gen đi kèm với SCD (*JAMA* 2007;298:405);
 - SCD trước đó hoặc nhịp nhanh thất bền bỉ;
 - Tiền sử ngất hoặc gần ngất, tái phát hoặc khi gắng sức, ở những bệnh nhân trẻ tuổi;
 - Có nhiều NSVT trên bản ghi Holter;
 - Đáp ứng hạ huyết áp với luyện tập;
 - Phì đại thất trái với thành thất dày >30 mm ở những bệnh nhân trẻ; và
 - Tiền sử đột tử, chết trẻ ở họ hàng gần.
 - Việc kiểm tra điện sinh lý xâm lấn để phân tầng nguy cơ có rất ít lợi ích đối với bệnh nhân bị HCM.
- Rối loạn nhịp thất có triệu chứng nên được điều trị như đã phác thảo ở Chương 7. Loạn nhịp tim.
- Máy tạo nhịp 2 buồng (xem Chương 7. Loạn nhịp tim) cải thiện triệu chứng ở một số bệnh nhân bị HCM. Việc thay thế thứ tự hoạt hóa thất qua máy tạo nhịp ở thất phải có thể giảm thiểu sự tắc nghẽn đường ra thất trái thứ phát do phì đại vách liên thất không đối xứng.
- Chỉ 10% bệnh nhân HCM đáp ứng các tiêu chuẩn của cấy máy tạo nhịp và hiệu quả trong việc giảm chênh áp đường ra thất trái chỉ là 25%. Một nhóm phụ những bệnh nhân HCM có thể đạt được lợi ích về mặt triệu chứng với máy tạo nhịp 2 buồng mà không có cải thiện về sống còn (*Heart* 2010;96(5):352).

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật có ích trong việc điều trị triệu chứng nhưng chưa được chứng minh là có thể thay thế được tiến triển tự nhiên của HCM.

- Thủ thuật phẫu thuật thường được sử dụng nhất liên quan đến việc mở-cắt vách liên thất có hoặc không kèm theo việc thay van 2 lá.
- Đốt cồn vách liên thất, một phương pháp dựa trên ống thông thay thế cho phẫu thuật mở-cắt vách liên thất, có vẻ như có hiệu quả tương tự trong việc giảm sự tắc nghẽn và sự giảm triệu chứng khi so sánh với thủ thuật phẫu thuật tiêu chuẩn vàng (*J Am Coll Cardiol* 2007;50:831).
- Ghép tim nên dành cho những bệnh nhân HCM giai đoạn cuối có suy tim có triệu chứng.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

Tư vấn về di truyền và sàng lọc gia đình được khuyến cáo với họ hàng bậc một của bệnh nhân có nguy cơ cao bị đột tử do tim vì bệnh được di truyền theo đột biến trội nhiễm sắc thể.

Bệnh cơ tim hạn chế

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- RCM được đặc trưng bởi một quả tim cứng với khả năng đổ đầy thất kém.
- Có 2 dạng thâm nhiễm (thoái hóa tinh bột hoặc bệnh sarcoid) và không thâm nhiễm (đái tháo đường hoặc tự phát) cùng tồn tại.
- Bệnh màng ngoài tim (viêm màng ngoài tim co thắt) có thể biểu hiện giống RCM nhưng có tiên lượng và các lựa chọn điều trị khác nhau và vì vậy cần phải được loại trừ.

Sinh lý bệnh

- Trong bệnh thoái hóa tinh bột, tinh bột lắng đọng ở khoảng kẽ thay thế các đơn vị co thắt cơ tim bình thường và gây ra sự hạn chế.
- Khoảng 5% trường hợp bệnh saicot có liên quan đến tim, trong đó sự hình thành sẹo dẫn đến sự hạn chế.
- Các nguyên nhân khác bao gồm nhiễm sắt, bệnh cơ tim Gaucher và Hurler (hiếm gặp, bệnh dự trữ glycogen di truyền), hội chứng tăng bạch cầu và bệnh tim carcinoid.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Điện tâm đồ

Những bất thường cổ điển trên ECG trong bệnh thoái hóa tinh bột là điện thế thấp

(mặc dù rõ ràng có dày thành thất trên siêu âm tim) với sự tiến triển sóng R kém. Trong bệnh sarcoidosis, thường có bệnh về dẫn truyền.

Chẩn đoán hình ảnh

- Trong RCM, siêu âm tim với phân tích Doppler có thể mô tả tình trạng cơ tim bị dày lên với chức năng tâm thu bình thường hoặc bất thường, dạng đồ dày tâm trương bất thường và tăng áp lực trong tim.
- MRI tim, chụp cắt lớp phát xạ (position emission tomography–PET) và chụp cắt lớp (computed tomography–CT) đang nổi lên là những công cụ chẩn đoán hữu ích cho những bệnh nhân có sarcoid tim như u hạt, viêm và phù có thể được nhìn thấy và có vẻ cải thiện khi được điều trị (*Am Heart J* 2009;157:746).

Kỹ năng chẩn đoán

- Trong thông tim, việc tăng áp lực đồ dày thất phải và thất trái được nhìn thấy với dạng dốc cao nguyên cổ điển khi theo dõi áp lực thất phải và thất trái.
- Sinh thiết cơ tim thất phải có thể có giá trị chẩn đoán và có thể được xem xét ở những bệnh nhân chưa đưa ra được chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- Các biện pháp điều trị đặc hiệu hướng tới việc làm giảm các nguyên nhân phía sau nên được bắt đầu.
- Nhiễm sắt cơ tim có thể đáp ứng với sự giảm tổng lượng sắt trong cơ thể thông qua việc trích máu hoặc tạo phức với deferoxamine.
- Sarcoidosis tim có thể đáp ứng với liệu pháp glucocorticoid, nhưng việc kéo dài sự sống còn với cách tiếp cận này chưa được chứng minh.
- Ở những bệnh nhân có ngất và/hoặc rối loạn nhịp thất, việc đặt ICD được chỉ định. Những bệnh nhân có bệnh dẫn truyền độ cao nên được cấy máy tạo nhịp.
- Không có liệu pháp nào được biết là có hiệu quả trong việc đảo ngược sự tiến triển của bệnh thoái hóa tinh bột tim.
- Nên tránh sử dụng digoxin cho những bệnh nhân có thoái hóa tinh bột tim vì digoxin gắn ở ngoài tế bào bởi sợi tinh bột và có thể gây ra tăng nhạy cảm và độc tính (*Circulation* 1981;63:1285).

Bệnh cơ tim chu sản

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Bệnh cơ tim chu sản (peripartum cardiomyopathy–PPCM), được định nghĩa bởi

sự rối loạn chức năng tâm thu thất trái được chẩn đoán trong tháng cuối của thời kỳ mang thai cho đến 5 tháng sau đẻ.

- Tỷ lệ mới mắc của bệnh cơ tim chu sản là 1 trong 3.000 đến 4.000 ca mang thai ở Mỹ.

Nguyên nhân

- Bệnh nguyên của PPCM vẫn chưa rõ ràng. Có bằng chứng ủng hộ rằng bệnh do virus gây ra, bao gồm coxackievirus, parvovirus B19, adenovirus, và herpesvirus – những virus có thể nhân lên một cách không kiểm soát trong tình trạng giảm miễn dịch do mang thai.
- Vi ghép gen bào thai**, trong đó tế bào thai nhi thoát vào tuần hoàn mẹ và gây ra viêm cơ tim tự miễn, cũng được gợi ý là một nguyên nhân (*Lancet* 2006;368:687).
- Gần đây, một sản phẩm chia tách của **prolactin** cũng được cho là có liên quan đến sự phát triển của PPCM (*Cell* 2007;128:589).

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ khiến một phụ nữ bị PPCM bao gồm tuổi sản phụ cao, đa thai, mang thai nhiều lần, tiền sản giật và tăng huyết áp thai kỳ. Những phụ nữ người Mỹ gốc Phi có nguy cơ cao hơn, nhưng điều này có thể do tỷ lệ mắc cao huyết áp ở quần thể này là cao hơn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Về lâm sàng, phụ nữ bị PPCM biểu hiện với các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim.
- Vì khó thở khi gắng sức và phù chi dưới là phổ biến trong giai đoạn cuối của thời kỳ mang thai, PPCM có thể khó nhận ra. Ho, khó thở khi nằm và khó thở kịch phát về đêm là những dấu hiệu cảnh báo có thể có PPCM, cũng như là các dấu hiệu đẩy lệch vị trí mỏm tim và tiếng thổi mới xuất hiện khi thăm khám.
- Hầu hết các bệnh nhân có suy tim độ III và IV NYHA mặc dù các trường hợp nhẹ và ngừng tim đột ngột cũng xảy ra.

Test chẩn đoán

Điện tâm đồ

Trên điện tâm đồ thường có phì đại thất trái cũng như các bất thường về ST-T.

Chẩn đoán hình ảnh

Việc chẩn đoán đòi hỏi phải có siêu âm tim với EF giảm và/hoặc giãn thất trái.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Cơ sở chính của việc điều trị là giảm hậu gánh và tiền gánh.
- **Thuốc ức chế men chuyên** được sử dụng ở những bệnh nhân sau đẻ trong khi hydralazine được sử dụng ở những bệnh nhân vẫn đang mang thai.
- **Thuốc chẹn β** được sử dụng để giảm nhịp tim nhanh, loạn nhịp và nguy cơ SCD và tương đối an toàn, mặc dù thuốc chẹn β_1 chọn lọc (metoprolol và atenolol) được ưu dùng hơn vì chúng tránh được giãn mạch ngoại vi và giảm nước tiểu.
- **Digoxin** cũng an toàn trong thời kì mang thai và nên được sử dụng để tăng co bóp và kiểm soát nhịp mặc dù nồng độ phải được kiểm soát chặt chẽ.
- **Thuốc lợi tiểu** được sử dụng để giảm tiền gánh và giảm triệu chứng và cũng an toàn.
- Ở những bệnh nhân có huyết khối, huyết tắc, cần phải sử dụng **heparin**, theo đó và **Coumadin** sau khi đẻ.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Tiêu lượng của PPCM tốt hơn tiêu lượng của các dạng NICM khác.
- Mức độ hồi phục của thất 6 tháng sau đẻ có thể dự báo sự hồi phục chung, mặc dù sự cải thiện tiếp tục vẫn được quan sát thấy trong 2 đến 3 năm sau khi được chẩn đoán.
- Những lần mang thai tiếp theo ở những bệnh nhân PPCM có thể đi kèm với sự giảm chức năng thất trái đáng kể và có thể dẫn đến tử vong. Việc tư vấn về kế hoạch hóa gia đình là cần thiết sau khi được chẩn đoán là PPCM, và những phụ nữ có chức năng thất trái không hồi phục nên được khuyến khích xem xét việc tránh mang thai trong tương lai.

6

Bệnh lý màng ngoài tim và bệnh van tim

Jay Shah, Brian R. Lindman

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

BỆNH LÝ MÀNG NGOÀI TIM

Viêm màng ngoài tim co thắt

ĐẠI CƯƠNG

- Viêm màng ngoài tim co thắt, một nguyên nhân của suy tim phải, thường không được chẩn đoán.
- Viêm màng ngoài tim co thắt thường khó chẩn đoán phân biệt với bệnh cơ tim hạn chế.
- Thường cần nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh và thăm dò huyết động xâm lấn để chẩn đoán xác định.

Nguyên nhân

- **Thường gặp**
 - Tự phát
 - Viêm màng ngoài tim do virut (mạn tính hoặc tái phát)
 - Sau phẫu thuật tim
 - Xạ trị vùng ngực
- **Ít gặp**
 - Bệnh tự miễn mô liên kết
 - Bệnh thận giai đoạn cuối, tăng urê huyết
 - Ác tính (v.d., ung thư vú, ung thư phổi, ung thư hạch)
 - Lao (nguyên nhân phổ biến nhất ở các nước đang phát triển)

Sinh lý bệnh

Màng ngoài tim là một túi sợi bao xung quanh quả tim bao gồm hai lá: lá tạng mỏng gắn sát với thương tâm mạc cơ tim và lá thành thường dày hơn so với lá tạng. Bình thường khoang màng ngoài tim có khoảng 15–50 mL dịch giúp lá thành và lá tạng trượt lên nhau trơn tru dễ dàng và giúp tim co bóp dễ dàng. Khi màng ngoài tim bị viêm mạn tính, lá thành và lá tạng dày lên, sẹo hóa, canci hóa làm cho khoang

màng ngoài tim bị tắc nghẽn, mất khả năng co giãn, làm giảm chức năng đốt đầy thất, dẫn đến sự cân bằng áp lực ở tất cả các buồng tim và gây ra các triệu chứng của như suy tim.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Biểu hiện lâm sàng của viêm màng ngoài tim co thắt là sự tiến triển từ từ, tăng dần với các triệu chứng mệt mỏi, giảm khả năng gắng sức và ứ máu tĩnh mạch. Nếu không được chẩn đoán trong một thời gian dài, không ít bệnh nhân đi khám được chẩn đoán mắc bệnh đường tiêu hóa, được chỉ định làm các thăm dò xâm nhập, đánh giá chức năng gan, thậm chí được sinh thiết gan (tổn thương “gan sung huyết” [còn gọi là xơ gan do suy tim sung huyết hoặc bệnh gan tim]) trước khi được chẩn đoán viêm màng ngoài tim co thắt.

Khám thực thể

- Dấu hiệu của suy tim phải
 - Phù hai chi dưới
 - Gan to
 - Cổ trướng
 - Áp lực tĩnh mạch cổ (jugular venous pressure–JVP) tăng
- Các dấu hiệu đặc hiệu hơn về co thắt
 - Tăng JVP cổ hình chữ Y nổi rõ
 - Dấu hiệu của Kussmaul: JVP không giảm xuống hoặc tăng rõ khi hít vào
 - Tiếng gõ màng ngoài tim: tiếng S₃ xuất hiện sớm, âm sắc rõ, cường độ cao

Chẩn đoán phân biệt

- **Co thắt màng ngoài tim**
 - **Có sự phụ thuộc** lẫn nhau giữa hai thất
 - Màng ngoài tim bất thường (dày, dính, và/hoặc vôi hóa)
 - Vận tốc Doppler mô trên siêu âm được bảo tồn (hoặc tăng)
 - Tăng áp động mạch phổi mức độ nhẹ hoặc không có
 - Dấu nẩy/giật vách liên thất, quan sát được bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn
 - Áp lực trong tất cả các buồng tim đều cân bằng nhau, chênh áp cuối tâm trương giữa hai tâm thất <5 mm Hg (áp lực cuối thời kỳ tâm trương thất trái [LVEDP–left ventricular end-diastolic] – áp lực cuối thời kỳ tâm trương thất phải [RVEDP–right ventricular end-diastolic] <5 mm Hg)
 - Tỷ lệ RVEDP/áp lực tâm thu thất phải (RVSP–right ventricular systolic pressure) >1/3

- Peptide lợi niệu loại B (BNP–B-type natriuretic peptide) thấp hoặc tăng nhẹ (thường <200, trừ khi sau mổ tim hoặc xạ trị có rối loạn chức năng thất trái [LV–left ventricle] đồng thời)

• Bệnh cơ tim hạn chế

- Không có sự phụ thuộc lẫn nhau giữa hai thất
- Đặc điểm cơ tim bất thường (thâm nhiễm, dày, xơ hóa, bệnh lý hệ thống dẫn truyền)
- Giảm vận tốc mô Doppler mô trên siêu âm
- Có tăng áp lực động mạch phổi
- Vận động vách liên thất bình thường
- LVEDP–RVEDP >5 mm Hg
- RVEDP/RVSP <1/3
- BNP tăng (>200)

Test chẩn đoán

• Siêu âm tim

- Phương pháp chẩn đoán hàng đầu
- Giúp phân biệt viêm màng ngoài tim co thắt với bệnh cơ tim hạn chế (xem phần trên)
- Chức năng tâm thu thất thường là bình thường và có thể dẫn đến việc đánh giá sai rằng chức năng của tim là “bình thường” và không phải là nguyên nhân gây ra các triệu chứng của bệnh nhân
- Có thể phải bolus dịch truyền để bộc lộ các thông số về huyết động học của viêm màng ngoài tim co thắt
- Các đặc điểm của viêm màng ngoài tim co thắt bao gồm:
 - Màng ngoài tim dày, tăng âm
 - Khoảng trống giữa màng ngoài tim và cơ tim
 - Giãn tĩnh mạch chủ dưới (inferior vena cava–IVC) không ấn xẹp được
 - Dấu nẩy/giật vách liên thất
 - Thay đổi dòng chảy qua van hai lá trong thì hít vào
 - Thay đổi dòng chảy trong tĩnh mạch gan trong thì thở ra
 - Vận tốc dòng chảy Doppler mô ở vòng van hai lá được bảo tồn hoặc tăng.

• Thông tim

- Thường cần thiết để giúp chẩn đoán bệnh viêm màng ngoài tim co thắt
- Phương pháp thăm dò được lựa chọn để đánh giá chính xác về huyết động học
 - Đo đồng thời RVEDP và LVEDP
 - Áp lực nhĩ phải sẽ rất cao
 - Áp lực động mạch phổi sẽ gần như bình thường
 - Cung lượng tim (cardiac output–CO)/chỉ số tim (cardiac index–CI) có thể hữu ích cho lâm sàng

- **Chụp cắt lớp vi tính (computed tomography–CT) và chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging–MRI) tim**
 - Cung cấp sự đánh giá tốt về giải phẫu màng ngoài tim (độ dày và vôi hóa)
 - MRI và CT có thể cung cấp bằng chứng về sự phụ thuộc lẫn nhau của 2 thất (dấu nẩy/giật vách liên thất); có thể đặc biệt quan trọng nếu hình ảnh siêu âm là không đáng kể
 - Có thể cung cấp các thông tin khác về giải phẫu có thể hữu ích trong việc chẩn đoán sự co thắt (v.d., ứ máu trong tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch gan) và nguyên nhân của nó (v.d., các hạch bạch huyết, u)

ĐIỀU TRỊ

- Vai trò của điều trị nội khoa hạn chế: thuốc lợi tiểu và chế độ ăn uống ít muối để giảm phù nề.
- Bệnh nhân co thắt màng ngoài tim thường có nhịp nhanh xoang khi nghỉ ngơi
 - Cung lượng tim ($CO = \text{nhịp tim} \times \text{thể tích tâm thu}$) sẽ phụ thuộc vào nhịp tim, bởi vì thể tích đỗ đầy tâm trương và thể tích nhát bóp giảm đáng kể
 - Tránh dùng thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh canxi để làm chậm nhịp tim.

Xử trí phẫu thuật

- **Phẫu thuật cắt bỏ màng ngoài tim là phương pháp điều trị triệt để duy nhất** và nên được chỉ định khi có chẩn đoán xác định
- Tỷ lệ tử vong của phẫu thuật là 5%–15%; triệu chứng của suy tim sung huyết càng nặng thì nguy cơ khi phẫu thuật càng cao
- Phần lớn bệnh nhân cải thiện tốt về triệu chứng sau phẫu thuật

Tràn dịch màng ngoài tim có ép tim

ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch màng ngoài tim có ép tim là một **chẩn đoán lâm sàng** và được coi là một cấp cứu nội khoa.

Nguyên nhân

- Những nguyên nhân thường gặp gây ép tim:
 - Biến chứng trong quá trình can thiệp động mạch vành qua da, đặt máy tạo nhịp/máy khử rung tim và thăm dò điện sinh lý (electrophysiology–EP) để triệt đốt.
 - Viêm màng ngoài tim tự phát
 - Nhiễm trùng (vi khuẩn, bao gồm cả mycobacteria; nấm; virus, bao gồm cả virus HIV)

- Ung thư (đôi khi được chẩn đoán lần đầu trong quá trình xét nghiệm tìm nguyên nhân gây tràn dịch màng ngoài tim)
- Sau phẫu thuật tim mạch
- Bệnh tự miễn mô liệt kết
- Tăng ure huyết
- Chấn thương
- Xạ trị
- Nhồi máu cơ tim (Myocardial infarction–MI) (bán cấp)
- Do thuốc (hydralazine, procainamide, isoniazid, phenytoin, minoxidil)
- Suy giáp

Sinh lý bệnh

Sự tích tụ dịch ở khoang màng ngoài tim làm tăng áp lực màng ngoài tim. Áp lực màng ngoài tim phụ thuộc vào số lượng dịch, tốc độ tràn dịch và sự giãn nở của màng ngoài tim. Tốc độ tràn dịch nhanh mặc dù số lượng dịch ít (50–60 mL) (v.d., chấn thương hoặc thủng tim trong quá trình can thiệp mạch vành qua da [PCI–percutaneous coronary intervention]) có thể gây tăng áp màng ngoài tim một cách đáng kể. Nếu tốc độ tràn dịch chậm hơn, màng ngoài tim có thể căng giãn để chứa một lượng lớn dịch đồng thời giữ cho áp lực màng ngoài tim ở mức thấp hơn. Ép tim xảy ra khi áp suất trong khoang màng ngoài tim tăng cao đủ để gây ảnh hưởng đến sự đổ đầy thất, dẫn đến giảm cung lượng tim.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Nên nghi ngờ chẩn đoán ép tim ở những bệnh nhân có JVP tăng, huyết áp tụt và tiếng tim mờ xa xăm (**Tam chứng Beck**).
- Triệu chứng có thể bao gồm khó thở, mệt mỏi, lo âu, tiền ngất, tức ngực, đầy bụng, hôn mê, và cảm giác “không thoái mái” mơ hồ, không rõ ràng; bệnh nhân thường cảm thấy thoái mái hơn khi ngồi ngả về phía trước.

Khám thực thể

- Mạch đập >10 mm Hg
- Tĩnh mạch cổ nổi
- Tiếng tim mờ
- Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và các dấu hiệu của shock

Test chẩn đoán

- Điện tâm đồ (Electrocardiogram–ECG)

- Điện thế thấp (thường gặp trong tràn dịch số lượng nhiều)
 - Nhịp tim nhanh
 - Điện thế thay đổi xen kẽ (do tim bơi trong khoang màng ngoài tim chứa nhiều dịch; dấu hiệu này đặc hiệu nhưng không nhạy)
- **Siêu âm tim qua thành ngực (Transthoracic echocardiogram–TTE)**
- Thăm dò hàng đầu để chẩn đoán xác định tràn dịch và đánh giá sự thay đổi huyết động
 - Số lượng dịch tràn có thể gây hiểu lầm bởi vì huyết động phụ thuộc vào tốc độ tràn dịch chứ không phải số lượng dịch
 - Thăm dò quan trọng để đánh giá vị trí tràn dịch, xác định tràn khu trú hay tự do, giúp lựa chọn phương pháp tiếp cận để dẫn lưu dịch hợp lý
 - Các đặc điểm gợi ý tràn dịch rối loạn huyết động:
 - Tĩnh mạch chủ dưới giãn, không nén được
 - Thay đổi đáng kể tốc độ dòng chảy qua van hai lá và van ba lá theo nhịp thở
 - Thất phải (RV–right ventricle) xẹp sớm trong thời kỳ đầu tâm trương và ép nhĩ phải trong thời kỳ tâm thu
 - Thông thường dịch tràn bao xung quanh quả tim
- **Siêu âm tim qua thực quản (Transesophageal echocardiogram–TEE)**
- Hữu ích khi hình ảnh siêu âm tim qua thành ngực không rõ hoặc còn nghi ngờ có tràn dịch khu trú (đặc biệt là trường hợp dịch tập trung ở thành sau, tiếp giáp với các tâm nhĩ, sau phẫu thuật tim mạch).
- **CT and MRI**
- Có thể hữu ích trong việc đánh giá vị trí giải phẫu của tràn dịch (đặc biệt đối với tràn dịch khu trú)
 - Có thể hữu ích trong việc định hướng nguyên nhân gây tràn dịch màng tim và các thành phần của dịch màng ngoài tim
 - Nên tránh thực hiện nếu tình trạng bệnh nhân không ổn định
- **Thông tim phải (Right heart catheterization–RHC)**
- Thường không cần thiết để chẩn đoán tràn dịch màng tim có ép tim
 - Đánh giá huyết động cho thấy cân bằng áp lực tâm trương của tâm nhĩ và tâm thất

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị nội khoa hiệu quả rất hạn chế
- Duy trì áp lực đồ đầy thất phù hợp bằng tiêm truyền tĩnh mạch (intravenous–IV)
- Tránh dùng các thuốc lợi tiểu, nitrat và tất cả các thuốc gây giảm tiền gánh
- Tránh làm chậm nhịp tim vì nhịp tim nhanh là cơ chế bù trừ hiện tượng giảm thể tích tâm thu nhằm duy trì cung lượng tim đủ
- Nếu phải đặt nội khí quản do suy hô hấp trước khi dẫn lưu dịch màng ngoài tim,

đảm bảo chuẩn bị đủ lượng dịch truyền và dụng cụ chọc dịch màng ngoài tim phải sẵn sàng ngay lập tức, trước khi dùng an thần (vì bệnh nhân bị “ép tim nặng” có thể ngừng tuần hoàn do giảm tiền gánh khi dùng thuốc an thần).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Chọc dịch màng ngoài tim qua da dưới hướng dẫn của siêu âm là một phương pháp tương đối an toàn và hiệu quả để dẫn lưu dịch màng ngoài tim nếu số lượng dịch đủ để có thể chọc được. Vị trí chọc dịch nên chọn vị trí tập trung nhiều dịch nhất, dễ nhất đối với tràn dịch màng ngoài tim tập trung chủ yếu ở thành trước.

Xử trí phẫu thuật

- Mở màng ngoài tim dẫn lưu dịch là một phẫu thuật xâm lấn tối thiểu, được ưu tiên lựa chọn đối với bệnh nhân tràn dịch màng ngoài tim tái phát, vách hóa nhiều hoặc những bệnh nhân không thể tiến hành chọc dịch màng ngoài tim qua da một cách an toàn
- Cho phép tiến hành sinh thiết màng ngoài tim giúp cho chẩn đoán nguyên nhân

BỆNH VAN TIM

Hẹp van hai lá

ĐẠI CƯƠNG

- Hẹp van hai lá (Mitral stenosis–MS) được đặc trưng bởi việc van hai lá mở không hoàn toàn trong thời kỳ tâm trương, làm hạn chế dòng chảy qua van hai lá, gây nên sự chênh áp giữa tâm nhĩ trái (left atrium–LA) và tâm thất trái (LV) trong thời kỳ tâm trương.
- Nhờ vào việc sử dụng rộng rãi các loại thuốc kháng sinh, tỷ lệ mới mắc bệnh thấp tim (và MS) đã giảm tại các nước phát triển.

Nguyên nhân

- Thấp tim**
 - Nguyên nhân chính gây MS
 - 2/3 là nữ giới
 - Có thể có hở hai lá (MR–mitral regurgitation) kèm theo
 - Lỗ van hai lá hình phễu giống như “miệng cá”
 - Thấp tim có thể gây xơ hóa, dày van và vôi hóa dẫn đến sự kết hợp của các mép, các lá van, dày chằng và/hoặc các cơ nhú
- Nguyên nhân khác**
 - Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus–SLE)

- Viêm khớp dạng thấp
- Bẩm sinh
- Vôi hóa đáng kể vòng van hai lá
- Rối loạn chức năng van hai lá nhân tạo hoặc mất tương ứng “bệnh nhân-van nhân tạo”
- Khâu quá mức hoặc vòng van hai lá nhân tạo nhỏ
- “Hẹp hai lá chức năng” có thể xảy ra do tắc nghẽn đường ra nhĩ trái do:
 - Khối u, đặc biệt là u nhầy nhĩ
 - Huyết khối trong tâm nhĩ trái
 - Viêm nội tâm mạc có tổn thương mảng sùi lớn
 - Màng bẩm sinh tâm nhĩ trái (v.d., tim 3 buồng nhĩ).

Sinh lý bệnh

Bất cứ trạng thái sinh lý nào, hoặc làm tăng tốc độ dòng chảy qua van hai lá (tăng cung lượng tim), hoặc giảm thời gian đỗ đầy tâm trương (nhịp tim nhanh) có thể gây ra các triệu chứng bất kể diện tích van. Khi mang thai, tập thể dục, cường giáp, rung nhĩ (atrial fibrillation–AF) có tần số đáp ứng nhanh và sốt là những ví dụ trong đó một hoặc cả hai hiện tượng trên xảy ra. Triệu chứng đầu tiên thường được ghi nhận tại những thời điểm này (Hình 6-1).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

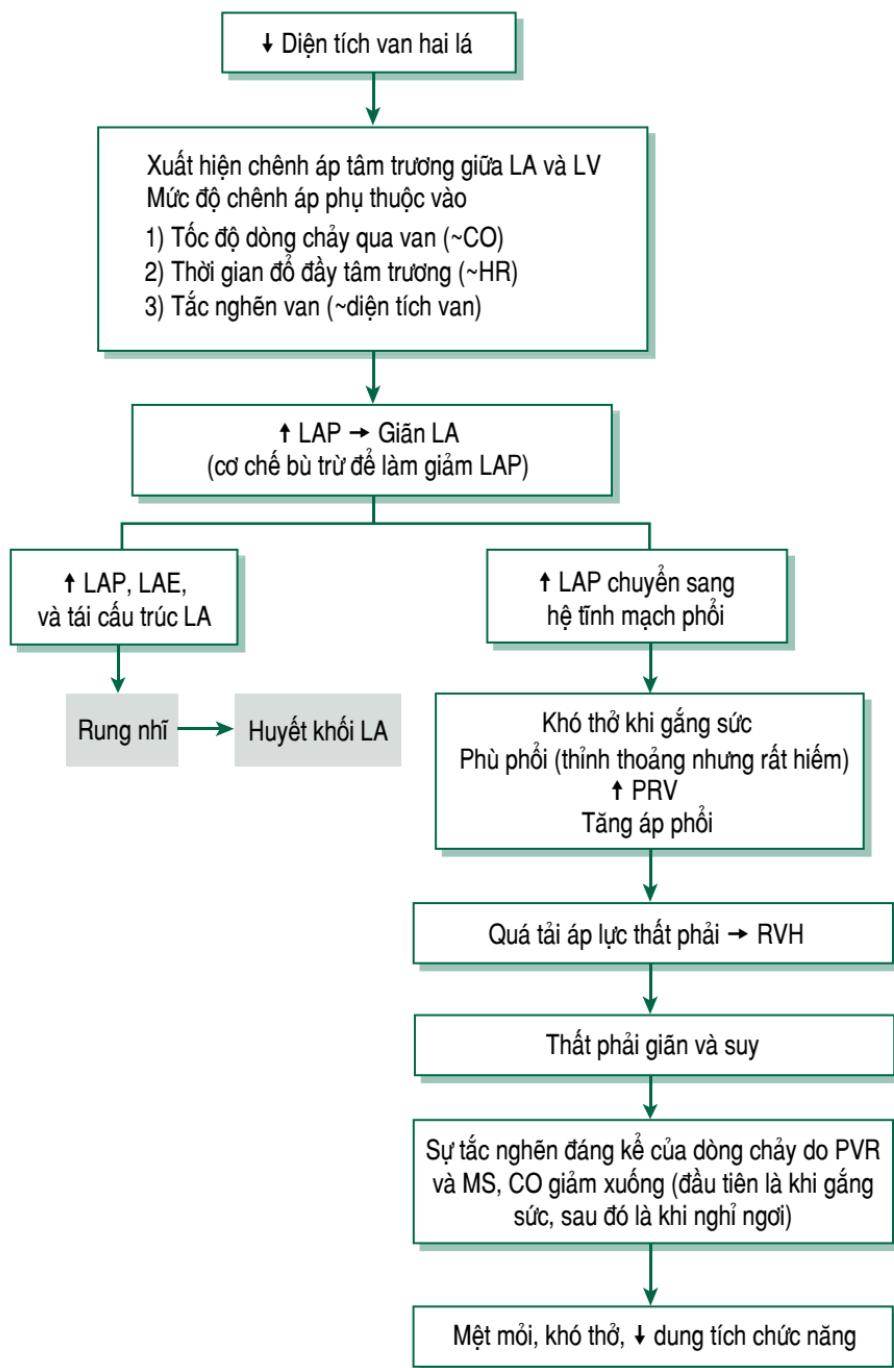
Bệnh sử

Sau một thời gian dài bị bệnh không có triệu chứng, tùy thuộc vào thời điểm xuất hiện, bệnh nhân có thể có biểu hiện: khó thở, giảm dung tích chức năng, khó thở khi nằm và/hoặc khó thở kịch phát về đêm, mệt mỏi, đánh trống ngực (thường do rung nhĩ), tắc mạch tuần hoàn hệ thống, ho ra máu, đau ngực, và/hoặc các dấu hiệu, triệu chứng của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Khám thực thể

Các dấu hiệu khi khám thực thể phụ thuộc vào mức độ tắc nghẽn van hai lá và sự thích nghi của bệnh nhân theo thời gian để đáp ứng với sự tắc nghẽn qua van hai lá; có thể bao gồm

- Tiếng T1 đánh có thể nghe thấy khi các lá van còn vận động linh hoạt.
- Tiếng click mở van hai lá (Opening snap–OS) gây ra bởi sự tăng áp lực đột ngột lên các lá van; khoảng cách từ S₂ đến tiếng này biến đổi ngược chiều với mức độ hẹp van hai lá (khoảng cách càng ngắn, mức độ hẹp van hai lá càng nặng).
- Tiếng rung tâm trương âm sắc trầm thấp, nghe rõ nhất ở mỏm tim bằng phần chuông của tai nghe; mức độ nặng của bệnh hẹp van hai lá liên quan đến thời gian của tiếng



Hình 6–1. Sinh lý bệnh của hẹp van 2 lá. CO, cung lượng tim; HR (heart rate): nhịp tim; HTN, tăng huyết áp; LA, tâm nhĩ trái; LAE: giãn nhĩ trái; LAP (left atrial pressure), áp lực nhĩ trái; LV, tâm thất trái; PVR (pulmonary vascular resistance), sức cản mạch phổi; RV, tâm thất phải; RVH, phì đại thất phải.

rung tâm trương, không liên quan đến cường độ của tiếng rung tâm trương (hẹp van hai lá càng nặng thì thời gian của tiếng rung tâm trương càng kéo dài).

- P₂ mạnh, tiếng thổi do hở van ba lá, đóng van động mạch phổi và/hoặc thất phải dày là dấu hiệu của tăng áp lực động mạch phổi.
- Tĩnh mạch cổ nổi, gan to, phù ngoại biên tùy theo mức độ suy tim phải.

Test chẩn đoán

• ECG

- Hình ảnh sóng P hai lá (thời gian sóng P tại chuyển đạo D II ≥ 0,12 giây cho thấy nhĩ trái giãn rộng [LAE–left atrial enlargement])

- AF

- Dày thất phải (RVH)

• Chụp X-quang lồng ngực

- LAE

- Giãn nhĩ phải/thất phải và/hoặc giãn động mạch phổi

- Vô hóa van hai lá và/hoặc vòng van

• Siêu âm tim qua thành ngực (TTE)

- Đánh giá nguyên nhân của hẹp van hai lá

- Đánh giá tình trạng van hai lá, tổ chức lân cận xung quanh van hai lá giúp lựa chọn bệnh nhân phù hợp với phương pháp nong van hai lá bằng bóng qua da (percutaneous mitral balloon valvotomy–PMBV)

- Xác định diện tích lỗ van hai lá và sự chênh áp qua van hai lá trung bình

- Đánh giá áp lực động mạch phổi thì tâm thu, kích thước và chức năng thất phải

• Test gắng sức với siêu âm tim hoặc thông tim phải

- Hữu ích trong việc bộ lộ rõ thông số chức năng tim khi gắng sức ở những người có tiền sử không rõ ràng

- Đánh giá chênh áp qua van hai lá và áp lực động mạch phổi khi gắng sức khi có sự khác nhau giữa kết quả siêu âm Doppler, khám lâm sàng, các dấu hiệu và triệu chứng

• Siêu âm tim qua thực quản (TEE)

- Đánh giá xem có tồn tại cục máu đông cũng như mức độ nghiêm trọng của hở van hai lá kèm theo ở những bệnh nhân đang được xem xét tiến hành PMBV

- Đánh giá hình thái van hai lá, huyết động của bệnh nhân hẹp van hai lá cho những bệnh nhân siêu âm tim qua thành ngực không quan sát nhận định được rõ ràng

• Thông tim

- Được chỉ định nhằm xác định mức độ nặng của hẹp van hai lá khi đánh giá lâm sàng và siêu âm cho kết quả không đồng nhất

- Hợp lý đối với những bệnh nhân MS để đánh giá nguyên nhân gây tăng áp động mạch phổi nặng không phù hợp với mức độ hẹp van hai trên các thăm dò không

xâm lấn khác; cũng có thể đánh giá sự hồi phục của tình trạng tăng áp lực động mạch phổi

• **Hẹp hai lá khít**

- Chênh áp trung bình (mm Hg) >10
- Áp lực tâm thu động mạch phổi (pulmonary artery systolic pressure–PASP) (mm Hg) >50
- Diện tích lỗ van (cm^2) <1,0

ĐIỀU TRỊ

Xử trí nội khoa

- Giảm các triệu chứng suy tim bằng cách dùng thuốc lợi tiểu ngắt quãng và chế độ ăn ít muối
- Giảm nguy cơ viêm nội tâm mạc bằng kháng sinh dự phòng cho bệnh nhân hẹp van hai lá do thấp tim không còn được khuyến nghị bởi Trưởng Tim mạch Hoa Kỳ/Hội tim mạch Hoa Kỳ (American College of Cardiology/American Heart Association–ACC/AHA)
- Điều trị rung nhĩ và nguy cơ huyết khối
- Đối với những bệnh nhân chỉ có các triệu chứng khi gắng sức, các thuốc giảm nhịp tim như nhóm chẹn β hoặc thuốc chẹn canxi nondihydropyridine có thể mang lại lợi ích
- Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời bệnh thấp tim
- **Rung nhĩ**
 - Điều trị chủ yếu nhằm vào kiểm soát nhịp tim và phòng ngừa huyết khối.
 - Khoảng 30–40% bệnh nhân hẹp van hai lá tiến triển rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ.
 - Rung nhĩ có thể làm nặng thêm các triệu chứng (đặc biệt khi tần số đáp ứng thất nhanh) do thời gian đổ đầy tâm trương rút ngắn lại và mất sự đóng góp của nhĩ trong thời gian đổ đầy tâm trương.
 - Kiểm soát tần số đáp ứng thất bằng thuốc chẹn β hoặc thuốc chẹn kênh canxi non-dihydropyridine có hiệu quả tốt hơn là dùng digoxin đối với nhịp nhanh khi gắng sức.
- **Hướng dẫn của ACC/AHA-Nhóm I:** các chỉ định dùng thuốc chống đông dự phòng tắc hệ thống mạch ở bệnh nhân bị hẹp van hai lá:
 - Hẹp van hai lá và rung nhĩ (kịch phát, dai dẳng, hoặc vĩnh viễn)
 - Hẹp van hai lá có tiền sử tắc mạch trước đây, ngay cả khi nhịp xoang
 - Hẹp van hai lá có cục huyết khối tâm nhĩ trái
- INR (international normalized ratio) mục tiêu chưa được khuyến cáo rõ ràng; theo kinh điển INR được khuyến cáo là từ 2,5–3,5, mặc dù gần đây đã có nhiều

bằng chứng cho thấy chỉ số INR 2,0–3,0 cũng cho kết quả tương tự về phòng ngừa huyết khối.

- Việc cố gắng duy trì nhịp xoang (bằng sóc điện, đốt hoặc bằng thuốc) tập trung vào những bệnh nhân có triệu chứng của rung nhĩ nhưng có thể đặc biệt khó khăn ở những bệnh nhân có hẹp van hai lá.

Liệu pháp không phẫu thuật khác

Nong van hai lá bằng bóng qua da

• Chỉ định nhóm I theo hướng dẫn của ACC/AHA cho PMBV

- Bệnh nhân có triệu chứng Hội tim mạch New York (New York Heart Association) II, III, IV, MS mức độ vừa hoặc nặng và hình thái van thuận lợi cho phương pháp nong van bằng bóng qua da, không có huyết khối nhĩ trái, không có MR vừa đến nặng kèm theo
- Bệnh nhân không triệu chứng, hẹp van hai lá mức độ trung bình hoặc nặng, hình thái van thuận lợi cho nong van bằng bóng qua da, bệnh nhân có tăng áp lực động mạch phổi (áp lực tâm thu động mạch phổi >50 mm Hg khi nghỉ ngơi hoặc >60 mm Hg khi vận động), không có huyết khối nhĩ trái, không có MR vừa hoặc nặng kèm theo
- Bóng phồng lên giúp tách mép van và phá hủy cấu trúc vôi hóa của hai lá van giúp tăng diện tích lỗ van hai lá.
- Kết quả huyết động: Chênh áp qua van hai lá $\downarrow 50\text{--}60\%$, cung lượng tim $\uparrow 10\text{--}20\%$ và diện tích lỗ van hai lá tăng $1,0\text{--}2,0 \text{ cm}^2$.
- Chống chỉ định: cục huyết khối nhĩ trái, MR mức độ vừa đến nặng và thang điểm đánh giá trên siêu âm >8 điểm (thang điểm phản ánh tình trạng van hai lá dày lên, di động và vôi hóa của các lá van cũng như tổ chức lân cận xung quanh van hai lá; một chống chỉ định tương đối)
- Biến chứng:** tử vong (xấp xỉ 1%), đột quy, thủng tim, hở van hai lá nặng cần phải phẫu thuật và còn thông liên nhĩ tồn lưu cần phải đóng lại.
- Hiệu quả nong van hai lá bằng bóng qua da đối với những bệnh nhân có hình thái van hai lá thuận lợi cho kết quả thời gian sống hoàn toàn không có biến cố (không bị tử vong, không phải nong van nhắc lại hoặc phẫu thuật thay van) đạt 80–90% tại thời điểm 3 năm và 7 năm (*Circulation năm 1992;85:448*).
- Nong van hai lá bằng bóng qua da cho hiệu quả tương đương với phẫu thuật sửa van (kín hoặc mở) và là phương pháp sửa van được lựa chọn ở những trung tâm giàu kinh nghiệm ở những bệnh nhân không có chống chỉ định.

Xử trí phẫu thuật

• Chỉ định nhóm I theo hướng dẫn của ACC/AHA về phẫu thuật cho bệnh hẹp van hai lá

- Phẫu thuật van hai lá (để sửa van, nếu có thể) được chỉ định ở những bệnh nhân

hẹp van hai lá mức độ vừa hoặc nặng, có triệu chứng (NYHA nhóm III hoặc IV) và nguy cơ phẫu thuật chấp nhận được, khi:

- Phương pháp nong van bằng bóng qua da không sẵn có,
- Bệnh nhân có chông chỉ định nong van bằng bóng qua da do có cục máu đông nhĩ trái mặc dù có thuốc chông đông máu hoặc có MR trung bình đến nặng kèm theo, hoặc
- Hình thái van hai lá không thuận lợi cho PMBV.
- Bệnh nhân có triệu chứng với hẹp van hai lá vừa, nặng kèm theo hở van hai lá mức độ vừa, nặng nên phẫu thuật thay van hai lá trừ khi tại thời điểm phẫu thuật tình trạng van hai lá còn có thể sửa chữa được .
- Điều trị phẫu thuật thường chỉ áp dụng cho những bệnh nhân không thể tiến hành nong van bằng bóng qua da được do có chông chỉ định hoặc phương pháp nong van hai lá qua da chưa sẵn có.
- Phẫu thuật van hai lá có thể áp dụng phương pháp tách van kín (không cần tuần hoàn ngoài cơ thể) hoặc phẫu thuật mở (thực hiện quan sát trực tiếp, cần phải có tuần hoàn ngoài cơ thể).

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Hẹp van hai lá thường tiến triển từ từ với thời gian diễn biến lâu dài (vài chục năm) từ khi bị thấp tim, tổn thương hẹp van hai lá tiến triển nặng dần cho đến khi gây ra các triệu chứng. Thời gian sống thêm 10 năm của bệnh nhân hẹp van hai lá không được điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của các triệu chứng tại thời điểm phát hiện bệnh: tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng, triệu chứng nhẹ ở mức tối thiểu có thời gian sống thêm sau 10 năm đạt 80%, trong khi đó những bệnh nhân có triệu chứng đáng kể có thời gian sống thêm sau 10 năm chỉ đạt 0%–15%. Khi tình trạng tăng áp lực động mạch phổi tiến triển đến mức độ nặng, thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân còn lại khoảng 3 năm. Những bệnh nhân MS không điều trị tử vong chủ yếu là do sự tiến triển nặng lên của ứ huyết phổi và tuần hoàn hệ thống, tắc mạch tuần hoàn hệ thống, tắc mạch phổi và nhiễm trùng (xếp theo thứ tự tần suất hay gấp).

Hẹp van động mạch chủ

ĐẠI CƯƠNG

- **Hẹp van động mạch chủ (Aortic stenosis–AS)** là nguyên nhân phổ biến nhất gây cản trở dòng máu từ thất trái vào động mạch chủ; tỷ lệ gấp khoảng 2% ở người >65 tuổi và 4% ở người >85 tuổi.
- Các nguyên nhân khác gây cản trở dòng máu xảy ra ở phía trên van động mạch

chủ và dưới van động mạch chủ, cả cố định (v.d., màng dưới động mạch chủ) và thay đổi (v.d., bệnh cơ tim phì đại có tắc nghẽn).

- **Xơ hóa van động mạch chủ** là do sự dày lên của các lá van động mạch chủ gây rối loạn dòng chảy qua van và tiếng thổi tâm thu nhưng không có chênh áp đáng kể; theo thời gian có thể tiến triển thành AS.

Dịch tễ học

• Vôi hóa/Thoái hóa

- Nguyên nhân phổ biến nhất tại Hoa Kỳ
- AS do vôi hóa 3 lá van thường xuất hiện ở nhóm tuổi từ 70 – 90 tuổi (tuổi trung bình, 75 tuổi)
- Yếu tố nguy cơ tương tự như bệnh động mạch vành (coronary artery disease–CAD)
- Quá trình sinh học hoạt động với sự hình thành xơ và xương ở van
- Sự vôi hóa dẫn đến hẹp ảnh hưởng đến cả van tổ chim và van bán nguyệt.

• Van động mạch chủ có hai lá bẩm sinh

- Xảy ra ở 1% đến 2% dân số (tổn thương bẩm sinh)
- Thường biểu hiện triệu chứng ở những người từ 60–80 tuổi (tuổi trung bình, gần 70 tuổi)
- Khoảng 50% bệnh nhân AS cần thay van động mạch chủ (aortic valve replacement–AVR) có van động mạch chủ có 2 lá van
- Bệnh nhân dễ bị viêm nội tâm mạc hơn so với van động mạch chủ có 3 lá van
- Một tỷ lệ đáng kể những bệnh nhân AS có bệnh lý động mạch chủ kèm theo (v.d., tách, phình mạch)

• Thấp tim

- Nguyên nhân phổ biến hơn trên toàn thế giới, ít phổ biến ở Hoa Kỳ
- Thông thường xuất hiện ở 30–50 tuổi
- Gần như luôn có bệnh van 2 lá đi kèm

Sinh lý bệnh

Sinh lý bệnh của AS do vôi hóa liên quan đến cả van và sự thích nghi của tim thất với tình trạng hẹp van. Tại van, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy có quá trình sinh học hoạt động bắt đầu giống như sự hình thành mảng xơ vữa và cuối cùng dẫn đến sự hình thành xương bị vôi hóa (Hình 6–2)

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Tam chứng cổ điển bao gồm **đau ngực, choáng ngất và suy tim**.



Hình 6–2. Sinh lý bệnh của hẹp van động mạch chủ. CO: cung lượng tim; EF: phân suất tổng máu; LVEDP: áp lực cuối tâm trương thất trái; LVH: phì đại thất trái.

- Thông thường, bệnh nhân sẽ tự hạn chế bản thân mình một cách dần dần, do đó có thể che lấp đi sự hiện diện của các triệu chứng, nhưng điều này cũng thể hiện sự giảm chức năng thể lực sớm hơn bình thường và tiến triển. Trong bệnh cảnh AS nặng, những bệnh nhân này nên được xem là có triệu chứng.

Khám thực thể

- Tiếng thổi tâm thu thô có âm sắc mạnh dần–giảm dần, nghe rõ nhất tại bờ trên bên phải xương ức và lan đến hai động mạch cảnh; mức độ hẹp chủ càng nặng thì thời gian tiếng thổi càng kéo dài hơn
- Tiếng S₂ giảm hoặc không có (S₂ mềm) gợi ý AS nặng
- Tiếng click tổng máu gợi ý AS chỉ có hai lá van
- S₄ phản ánh tâm nhĩ co trong khi độ giãn tâm thất kém
- Mạch nồng chậm và mất chậm: chậm đạt đỉnh và giảm độ nảy của mạch cảnh trong AS nặng

- Hiện tượng gallavardin trong tiếng thổi AS nghe tốt nhất tại đỉnh (có thể nhầm với MR). Tiếng thổi do AS không lan ra nách trái và tăng lên khi làm chậm nhịp tim trong khi tiếng thổi tâm thu do MR không thay đổi
- Thường khó đánh giá được mức độ AS dựa trên thăm khám lâm sàng

Test chẩn đoán

- **ECG:** Giãn nhĩ trái và phì đại tâm thất trái (left ventricular hypertrophy–LVH)
- **Chụp X-quang lồng ngực:** Giãn cung thất trái, tim to và vôi hóa động mạch chủ, van động mạch chủ, và/hoặc các nhánh động mạch vành
- **Siêu âm tim qua thành ngực**
 - Đánh giá số lượng lá van, hình thái và ^ztổn thương vôi hóa
 - Tính diện tích van sử dụng phương trình liên tục và đo chênh áp trung bình và chênh áp đỉnh qua van
 - **AS nặng**
 - Vận tốc âm tối đa (m/s) >4,0
 - Chênh áp trung bình (mm Hg) >40
 - Diện tích van (cm^2) <1.0
- **Đánh giá thêm ở những bệnh nhân nhất định**
 - **Siêu âm tim qua thực quản**
 - Xác định van động mạch chủ có phải có hai lá van hay không nếu siêu âm tim qua thành ngực không rõ ràng
 - Đôi khi cần thiết để đánh giá các nguyên nhân khác hoặc nguyên nhân bỗ sung gây tắc nghẽn đường ra thất trái (left ventricular outflow tract–LVOT)
 - **Test gắng sức:** Tiến hành ở những bệnh nhân được cho là không có triệu chứng hoặc triệu chứng không rõ ràng; đánh giá khả năng gắng sức, đáp ứng tăng huyết áp bất thường (tăng <20 mm Hg khi tập thể dục), hoặc các triệu chứng xuất hiện khi gắng sức
 - **Siêu âm tim gắng sức với Dobutamine:**
 - Hữu ích để đánh giá bệnh nhân có thể tích nhát bóp giảm (có thể xảy ra với phân suất tổng máu [ejection fraction–EF] giảm hoặc còn bảo tồn) với diện tích van nhỏ (gọi ý hẹp van động mạch chủ nặng) nhưng chênh áp trung bình qua van thấp (<30 đến 40 mm Hg) (gọi ý AS ít nghiêm trọng hơn)
 - Có thể giúp phân biệt AS nặng thực sự với giả AS nặng
 - Đánh giá khả năng co cơ bóp dự trữ
 - **Thông tim**
 - Ở những bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật thay van động mạch chủ có nguy cơ mắc bệnh động mạch vành
 - Đánh giá bệnh động mạch vành ở những bệnh nhân hẹp van động mạch chủ mức độ trung bình có triệu chứng đau thắt ngực
 - Đánh giá mức độ nặng của AS về huyết động ở những bệnh nhân mà các test

không xâm lấn không kết luận được hoặc khi có sự khác biệt giữa các test không xâm lấn và thăm khám lâm sàng về mức độ AS (sử dụng công thức Gorlin)

- **Chụp mạch cắt lớp vi tính (Computerized Tomographic Angiography-CTA):** Có thể là một phương pháp thay thế cho phương pháp thông tim để đánh giá giải phẫu động mạch vành trước khi phẫu thuật van, đặc biệt là ở những người có nguy cơ mắc động mạch vành thấp hơn
- **BNP hoặc N-terminus ProBNP (NT-proBNP)**
 - Dự báo thời gian sống thêm không triệu chứng ở những bệnh nhân không có triệu chứng và nồng độ trước phẫu thuật dự báo tỷ lệ sống còn sau phẫu thuật, nhóm chức năng, và chức năng thất trái (*Circulation* 2004;109:2302).
 - Nồng độ BNP cao hơn ở những bệnh nhân AS nặng thực sự so với giả AS nặng và dự báo tỷ lệ sống còn ở những bệnh nhân AS có dòng chảy thấp, chênh áp thấp (*Circulation* 2007;115:2848).

ĐIỀU TRỊ

- AS nặng có triệu chứng là bệnh phải phẫu thuật; **hiện tại chưa có phương pháp điều trị nội khoa nào được chứng minh là giảm tỷ lệ tử vong hoặc trì hoãn phẫu thuật.**
- **Tăng huyết áp (Hypertension-HTN):** Kiểm soát huyết áp không được chủ quan những bệnh nhân hẹp van động mạch chủ vì điều trị huyết áp không đầy đủ sẽ làm tăng thêm gánh nặng cho thất trái. Sử dụng các thuốc hạ áp hợp lý.
- **Thuốc ức chế men chuyển (Angiotensin-converting enzyme-ACE):** Một số số liệu gợi ý rằng thuốc ACE có thể tác động một cách tích cực lên quá trình sinh học dẫn đến vôi hóa van.
- **Statins:** Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, tiền cứu đã không chứng minh được rằng statin làm chậm lại quá trình hẹp van; các thuốc này không được khuyến cáo sử dụng với mục đích chính là làm chậm quá trình tiến triển của AS.
- **Thuốc lợi tiểu:** có thể giúp làm giảm sung huyết phổi và có thể làm giảm triệu chứng ở những bệnh nhân hẹp van động mạch chủ. Tuy nhiên, AS có triệu chứng là có chỉ định phẫu thuật. Tránh sử dụng thuốc lợi tiểu quá mức gây giảm tiền gánh dẫn đến hạ áp.
- **AS nặng với suy tim mất bù**
 - Bệnh nhân AS nặng và rối loạn chức năng thất trái có thể có những đợt suy tim mất bù; tùy thuộc vào hoàn cảnh lâm sàng, có một vài lựa chọn có thể giúp bệnh nhân có thể được điều trị triệt để bằng phẫu thuật (v.d., AVR):
 - Bơm bóng trong lòng động mạch chủ (Intra-aortic balloon pump-IABP) (chống chỉ định ở những bệnh nhân có hở van động mạch chủ từ trung bình đến nặng)
 - Truyền Natri nitroprusside

- Nong van động mạch chủ bằng bóng
- Mỗi biện pháp trong các biện pháp trên đây giúp giảm phần nào hậu gánh, hoặc là tác động tại van (sửa van) hoặc là tác động lên sức cản mạch hệ thống (systemic vascular resistance—SVR) (IABP, Nipride), qua đó tạo thuận cho dòng chảy ra khỏi thất; khi suy tim được bù trừ tốt hơn và các tổn thương cơ quan đích thoảng qua được phục hồi (v.d., suy thận, suy hô hấp), tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật nhiều khả năng sẽ giảm xuống.

Liệu pháp không phẫu thuật khác

Qua da

- Nong van động mạch chủ bằng bóng qua da có vai trò hạn chế trong điều trị bệnh AS nặng; sự cải thiện diện tích lỗ van động mạch chủ rất khiêm tốn và sự cải thiện về lâm sàng mà nó mang lại chỉ kéo dài vài tuần đến vài tháng.
- **Thay van động mạch chủ qua da (Transcatheter aortic valve replacement—TAVR)**
 - Mới được giới thiệu gần đây, là một lựa chọn thay thế cho những bệnh nhân có nguy cơ cao khi tiến hành AVR hoặc những bệnh nhân không thể phẫu thuật được
 - Đòi hỏi phải có một đội ngũ bao gồm bác sĩ chuyên khoa tim mạch và phẫu thuật viên tim mạch, sử dụng hướng dẫn của huỳnh quang và siêu âm để đặt một van nhân tạo sinh học đã được mở sẵn vào trong van bị hẹp. Kỹ thuật này có thể tiến hành hoặc là qua động mạch đùi hoặc qua đỉnh tim (sử dụng đường mở ngực bên trái)
 - Các kỹ thuật thay van ít xâm lấn hơn dựa trên catheter này đang phát triển một cách nhanh chóng và đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng và các đăng ký lâm sàng

Xử trí phẫu thuật

- AS nặng có triệu chứng là một bệnh nguy hiểm; AVR là phương pháp điều trị hiệu quả duy nhất hiện nay
- Những bệnh nhân có một vài đặc điểm nguy cơ cao kèm theo hoặc cần phải tiến hành các can thiệp phẫu thuật tim khác được khuyến cáo tiến hành AVR kể cả khi họ không có triệu chứng hoặc có AS không quá nặng
- Tỷ lệ tử vong trong phẫu thuật thay đổi đáng kể tùy thuộc vào tuổi tác, các bệnh đi kèm, kinh nghiệm phẫu thuật, và các phẫu thuật khác được thực hiện đồng thời với AVR
- **Hướng dẫn ACC/AHA—Class I chỉ dẫn cho AVR**
 - Bệnh nhân có triệu chứng với AS nặng
 - Bệnh nhân AS nặng được làm bắc cầu nối động mạch vành (coronary artery bypass graft—CABG)

- Bệnh nhân AS nặng được phẫu thuật động mạch chủ hoặc các van tim khác
- Bệnh nhân AS nặng và rối loạn chức năng tâm thu LV nặng ($EF < 50\%$).

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

AS là một bệnh tiến triển được đặc trưng bởi một giai đoạn không có triệu chứng cho đến khi diện tích lỗ van đạt đến ngưỡng tối thiểu, thường là $< 1 \text{ cm}^2$. Những bệnh nhân AS không có triệu chứng có tiên lượng tốt với nguy cơ đột tử ước tính là $< 1\%$ mỗi năm. Các yếu tố dự báo sự giảm thời gian sống không biến cố (không phải làm AVR hoặc tử vong) bao gồm vận tốc đỉnh qua van động mạch chủ cao, phạm vi vôi hóa van và bệnh mạch vành kèm theo. Một khi bệnh nhân có triệu chứng, thời gian sống trung bình của họ là 2 đến 3 năm với nguy cơ cao bị đột tử.

Hở van hai lá

ĐẠI CƯƠNG

- Việc phòng ngừa MR phụ thuộc vào sự tích hợp và chức năng thích hợp của van hai lá (vòng van và các lá van), tổ chức dưới van (dây chằng và cơ nhú), LA và tâm thất; sự bất thường về chức năng hoặc kích cỡ của bất cứ yếu tố nào trong các yếu tố kể trên đều có thể dẫn tới MR.
- **MR thực thể** dùng để chỉ MR gây ra chủ yếu bởi các tổn thương của các lá van và/hoặc dây chằng (v.d., thoái hóa dạng nhầy, viêm nội tâm mạc, thấp tim).
- **MR chức năng** dùng để chỉ MR gây ra chủ yếu bởi sự rối loạn chức năng thất, thường là có kèm theo giãn vòng van (v.d., bệnh cơ tim giãn [DCM-dilated cardiomyopathy] và MR thiếu máu).
- Việc xác định cơ chế MR và phân chia theo thời gian (cấp so với mạn) là hết sức quan trọng vì việc này ảnh hưởng đáng kể tới việc xử trí lâm sàng.

Nguyên nhân

- **Thoái hóa** (đối với hội chứng sa van hai lá)
 - Thường là bệnh tiến phát (Bệnh Barlow hoặc thiếu hụt mô xơ đàn hồi) nhưng cũng có thể đi kèm với các bệnh di truyền ảnh hưởng đến mô liên kết bao gồm hội chứng Marfan, hội chứng Ehlers–Danlos, bệnh tạo xương bất toàn, v.v...
 - Có thể có tính chất gia đình hoặc không
 - Xảy ra ở 1,0% đến 2,5% dân số (dựa trên các tiêu chí khắt khe)
 - Tỷ lệ nữ : nam là 2:1
 - Một trong hai hoặc cả hai lá van có thể sa
 - Lý do phổ biến nhất cho phẫu thuật van hai lá
 - Tăng sinh dạng nhầy và sự hình thành sụn có thể xảy ra ở các lá van, dây chằng, và/hoặc vòng van

• DCM

- Cơ chế của MR là do cả hai yếu tố:
 - Giãn hình van do phì đại thất và
 - Dịch chuyển vị trí cơ nhú do phì đại thất và sự tái tổ chức ngăn cản sự áp sát đầy đủ của các lá van.
- Có thể xảy ra trong bệnh cảnh DCM giãn không thiếu máu hoặc DCM giãn thiếu máu (thường có sự chồng chéo với cơ chế của MR trong bệnh cảnh có nhồi máu cơ tim trước đó)

• Thiếu máu

- **MR thiếu máu thường là một cách gọi sai**, do đây thường là MR sau nhồi máu, không phải MR do thiếu máu đang hoạt động (mặc dù MR có thể là do thiếu máu đơn thuần hoặc MR sau nhồi máu tăng lên do thiếu máu)
- Cơ chế của MR thường liên quan đến một hoặc cả hai yếu tố sau:
 - Giãn vòng van do phì đại thất
 - Sự tái tổ chức tại chỗ với sự dịch chuyển vị trí của các cơ nhú (cả sự giãn của thất và sự không vận động/rối loạn vận động của thành tim nơi cơ nhú bám vào đều có thể ngăn cản sự áp sát vào nhau một cách đầy đủ của các lá van)
- Hiếm khi, MR xảy ra cấp tính do đứt cơ nhú (thường là cơ nhú sau giữa)

• Thấp tim

- Có thể MR đơn thuần hoặc MR/MS kết hợp
- Gây ra bởi sự dày lên và/hoặc vôi hóa của các lá van và dây chằng

• Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Thường gây ra bởi sự phá hủy mô của các lá van (v.d., thủng)

• Các nguyên nhân khác

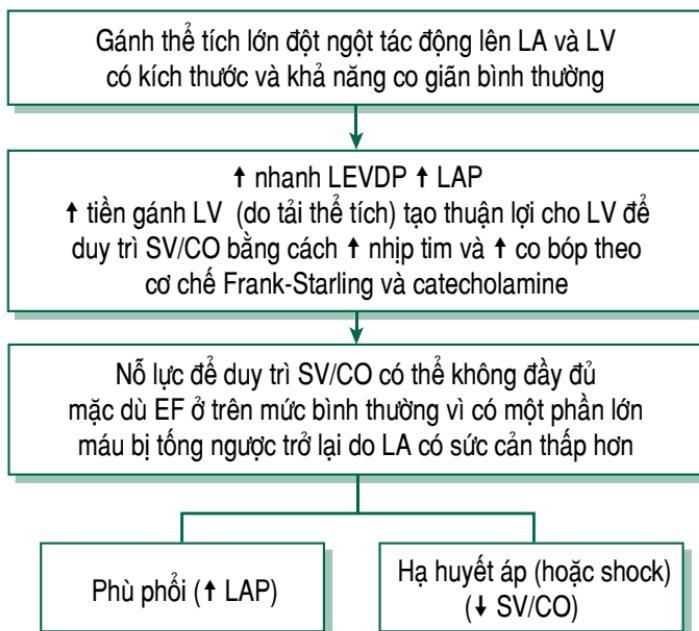
- Bẩm sinh (van hai lá bị nút, kiểu dù hoặc có lỗ thủng)
- Bệnh thâm nhiễm (v.d., thâm nhiễm tinh bột)
- SLE (tổn thương Libman-Sacks)
- HCM tắc nghẽn
- Vôi hóa vòng van hai lá
- Rò rỉ bộ phận giả quanh van
- Ngộ độc thuốc (v.d., Fen-phen)

• Nguyên nhân cấp tính

- Đứt cơ nhú
- Đứt dây chằng
- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Sinh lý bệnh

- MR cấp tính (Hình 6–3)
- MR mạn tính (Hình 6–4)



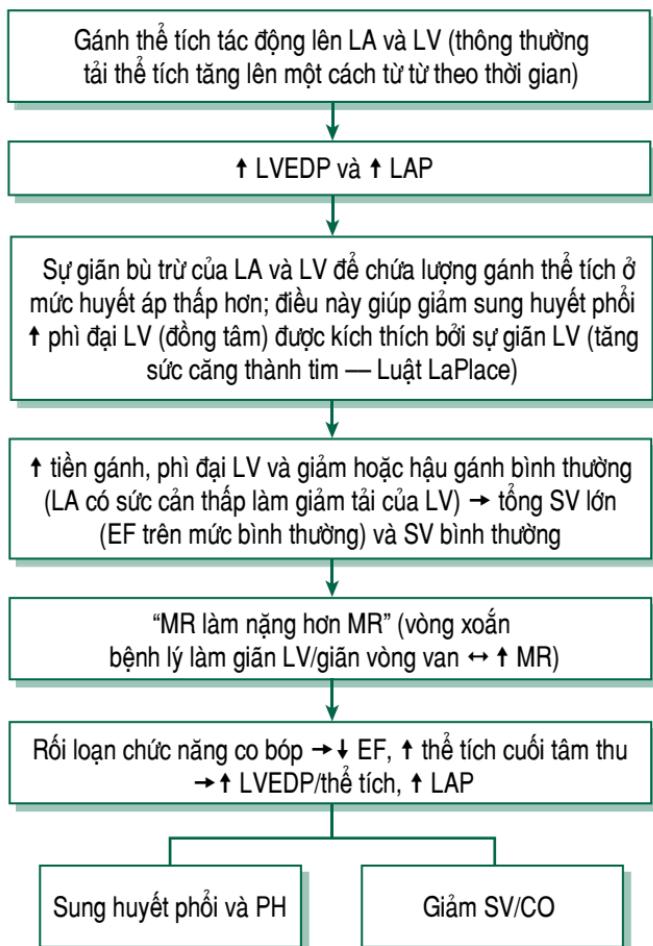
Hình 6–3. Sinh lý bệnh của hở van hai lá cấp tính, CO, cung lượng tim; EF, phân suất tổng máu; HR, nhịp tim; LA, trái nhĩ; LAP, áp suất tâm nhĩ trái; LV, tâm thất trái; LVEDP, áp lực tâm thất trái cuối thời kỳ trương tâm; SV (strocke volume), thể tích tổng máu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

- MR cấp tính
 - Triệu chứng nổi bật nhất là khó thở đáng kể khởi phát tương đối nhanh có thể dẫn đến suy hô hấp một cách nhanh chóng
 - Triệu chứng giảm dòng chảy ra khỏi thất có thể xuất hiện tùy thuộc vào khả năng bù trừ của bệnh nhân với thể tích phụng ngược
- MR mạn tính
 - Bệnh căn của MR và thời điểm bệnh nhân đến viện sẽ ảnh hưởng đến các triệu chứng được ghi nhận
 - Những bệnh nhân có MR thoái hóa tiến triển từ từ có thể không có triệu chứng kể cả khi có MR nặng. Khi cơ chế bù trừ thất bại, bệnh nhân có thể cảm thấy
 - Khó thở khi gắng sức (có thể do tăng áp động mạch phổi và/hoặc phù phổi)
 - Đánh trống ngực (rối loạn nhịp nhĩ)
 - Mệt mỏi
 - Quá tải thể tích



Hình 6-4. Sinh lý bệnh của hở van hai lá mạn tính, CO, cung lượng tim; EF, phân suất tổng máu; LA, tâm nhĩ trái; LAP, áp suất tâm nhĩ trái; LV, tâm thất trái; LVEDP, áp lực tâm thất trái cuối thời kỳ trương tâm; MR, hở van hai lá; PH (pulmonary hypertension), tăng huyết áp động mạch phổi; SV, thê tích tổng máu.

- Bệnh nhân có MR thiêu máu và MR do DCM giãn có thể có triệu chứng giống nhau; nhìn chung những bệnh nhân này thường có triệu chứng vì gần như toàn bộ bệnh nhân đều có rối loạn chức năng LV kèm theo

Khám thực thể

- MR cấp tính
 - Thở nhanh với tình trạng suy hô hấp
 - Nhịp tim nhanh
 - Tiếng thổi tâm thu, thường là tại mỏm tim (tiếng thổi có thể không toàn tâm thu và có thể không có tiếng thổi)

- Hạ huyết áp tương đối (thận chí shock)
- MR mạn tính
 - Tiếng thổi toàn tâm thu ở mỏm lan đến nách
 - Tiếng thổi có thể lan đến thành ngực trước nếu lá sau bị sa hoặc lan ra đằng sau nếu lá trước bị sa
 - Trong sa van hai lá, có một tiếng click giữa tâm thu trước khi nghe thấy tiếng thổi
 - S₂ có thể tách đôi rộng do A₂ đến sớm
 - Các dấu hiệu khác của suy tim sung huyết (phù chi dưới; tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm; ran âm ở phổi, v.v...)

Test chẩn đoán

- ECG
 - LAE, L VH/giãn thất trái (Left ventricular enlargement–LVE)
 - AF rung nhĩ
 - Sóng Q bệnh lý MI cũ trong MR thiếu máu cục bộ
- Chụp X-quang lồng ngực
 - Giãn nhĩ trái
 - Phù phổi
 - Giãn động mạch phổi
 - Tim to
- Siêu âm tim qua thành ngực
 - Đánh giá nguyên nhân của MR
 - Độ lớn LA và kích thước LV (nên được giãn ra trong MR nặng mạn tính của bất kỳ nguyên nhân nào)
 - EF (LV rối loạn chức năng hiện tại nếu EF ≤ 60%)
 - Các phương pháp đo lường định tính và định lượng mức độ MR
- Siêu âm tim qua thực quản
 - Giúp quan sát van tốt hơn để xác định giải phẫu, sự hiện diện của viêm nội tâm mạc và khả năng sửa chữa van
 - Có thể giúp xác định mức độ nặng của MR khi siêu âm tim qua thành ngực không chẩn đoán được, đặc biệt là trong trường hợp dòng chảy lệch tâm
- Siêu âm tim 3D

Có thể cung cấp những thông tin thêm và chính xác hơn về giải phẫu để hướng dẫn việc sửa van, đặc biệt là MR quanh van nhân tạo
- Test gắng sức bằng vận động với siêu âm
 - Có ích cho việc làm rõ chức năng của những người có bệnh sử không rõ ràng
 - Đánh giá mức độ nặng của MR khi vận động ở những bệnh nhân có triệu chứng khi gắng sức không đồng nhất với các đánh giá mức độ nặng của MR khi nghỉ ngơi

- Đánh giá áp lực động mạch phổi khi vận động

• Thông tim

- Thông tim phải (Right heart catheterization–RHC):
 - Tăng áp động mạch phổi ở những bệnh nhân MR nặng mạn tính
 - Áp lực đồ đầy LA ở những bệnh nhân có triệu chứng không rõ ràng
 - Sóng “V” khổng lồ trên biểu đồ theo dõi áp lực giường mao mạch mỏi (pulmonary capillary wedge pressure–PCWP) gợi ý MR nặng
- Thông tim trái (Left heart catheterization–LHC):
 - Có thể ảnh hưởng tới chiến lược điều trị trong MR thiếu máu
 - Đánh giá CAD ở những bệnh nhân có nguy cơ được tiến hành phẫu thuật van hai lá
- Chụp buồng thất trái có thể đánh giá chức năng tâm thất trái và mức độ nặng của MR

• MRI

- Đánh giá EF ở những bệnh nhân MR nặng được đánh giá không đầy đủ trên siêu âm
- Định lượng mức độ MR khi siêu âm không chẩn đoán được
- Đánh giá khả năng sống cơ tim còn có thể đóng vai trò trong việc xem xét chiến lược điều trị trong MR thiếu máu

• Hạt nhân

- Đánh giá EF ở những bệnh nhân với MR nặng nhưng không được đánh giá đầy đủ bằng siêu âm
- Đánh giá khả năng sống cơ tim còn có thể đóng vai trò trong việc xem xét chiến lược điều trị trong MR thiếu máu

• CTA

- CTA có thể là phương pháp thay thế cho LHC để đánh giá giải phẫu mạch vành trước khi phẫu thuật van

ĐIỀU TRỊ

MR cấp tính

- Trong khi chờ phẫu thuật, giảm hậu gánh tích cực bằng cách truyền nitroprusside đường tĩnh mạch hoặc sử dụng IABP có thể làm giảm lượng phüt ngược do MR và ổn định bệnh nhân bằng cách thúc đẩy dòng máu ra khỏi thất trái và giảm phù phổi.
- Những bệnh nhân này thường có mạch nhanh nhưng nên tránh giảm nhịp tim vì cung lượng tim đủ phụ thuộc vào nhịp tim.

MR mạn tính

Vai trò của điều trị nội khoa có thể khác nhau tùy thuộc vào nguyên nhân gây MR.

• MR thoái hóa:

- Ở những bệnh nhân không có triệu chứng với chức năng LV bình thường và MR nặng mạn tính do sa lá van, nhìn chung không có biện pháp điều trị nội khoa nào được chấp nhận.
- Khi không có triệu chứng của tăng huyết áp hệ thống, không có chỉ định dùng thuốc giãn mạch.
- Liệu các thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn β có làm trì hoãn quá trình tái cấu trúc thất và nhu cầu phải phẫu thuật hay không đang được nghiên cứu trong các nghiên cứu tiền cứu.

• MR chức năng:

- Điều trị như những bệnh nhân có rối loạn chức năng LV
- Thuốc ức chế men chuyển và chẹn β được chỉ định và đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong và mức độ MR
- Một vài bệnh nhân có thể được đánh giá để điều trị tái đồng bộ cơ tim – một biện pháp đã được chứng minh là làm giảm mức độ MR

Liệu pháp không phẫu thuật khác

Qua da

- Có nhiều phương pháp tiếp cận hướng tới từng yếu tố trong các yếu tố có thể đóng góp vào MR: giãn vòng van; thiếu sự áp sát của các lá van; và sự tái cấu trúc của thất gây ra di chuyển vị trí của các cơ nhú
- Hiện nay, thiết bị được phát triển nhất có lẽ là việc đặt kẹp van 2 lá để kẹp các lá van lại với nhau để tăng sự áp sát của các lá van (phương pháp điều trị qua da giống với phẫu thuật khâu Alfieri), tạo ra lỗ van hình số 8
 - Kỹ thuật này được tiến hành thông qua đường vào tĩnh mạch đùi, sau đó là chọc qua vách liên nhĩ để đặt hệ thống chuyển dụng cụ ở nhĩ trái.
 - Dưới hướng dẫn của huỳnh quang và siêu âm tim qua thực quản, kẹp được đưa vào và cố gắng túm lấy các đầu lá van của lá van trước và sau rồi kẹp chúng lại với nhau.
 - Đây là một lĩnh vực đang phát triển nhanh chóng với các thiết bị mới và một số thử nghiệm đang được tiến hành.

Xử trí phẫu thuật

• Hướng dẫn ACC/AHA–Chỉ định nhóm I cho phẫu thuật trong MR

- MR nặng cấp tính có triệu chứng
- MR mạn tính nặng và có triệu chứng NYHA nhóm II, III hoặc IV, không có rối loạn chức năng LV nặng ($EF < 30\%$) và/hoặc kích thước cuối tâm thu (end-systolic dimension–ESD) > 55 mm
- Không triệu chứng với MR nặng mạn tính và rối loạn chức năng LV nhẹ–trung bình (EF 30% đến 60%) và/hoặc ESD ≥ 40 mm

- Sửa van hai lá được khuyến khích hơn là thay van hai lá ở phần lớn bệnh nhân MR nặng mạn tính cần phải phẫu thuật, và bệnh nhân cần được gửi đến các trung tâm phẫu thuật giàu kinh nghiệm về sửa van hai lá
- Phẫu thuật MR chủ yếu được tiến hành ở những bệnh nhân có bệnh van hai lá thoái hóa
- Những tiến bộ về kỹ thuật phẫu thuật và tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật thấp đã khiến một vài trung tâm mổ sớm hơn cho những bệnh nhân MR nặng, kể cả khi họ không có triệu chứng
- Các yếu tố trước phẫu thuật làm tăng tỷ lệ tử vong phẫu thuật và/hoặc sau phẫu thuật bao gồm: chức năng NYHA tồi, rối loạn chức năng LV ($EF < 60\%$), tuổi cao, CAD kết hợp, và AF
- Phẫu thuật cho những bệnh nhân MR thiếu máu và MR do DCM giãn còn nhiều tranh cãi và phức tạp hơn; MR phần lớn là do vấn đề của thất nên việc chỉ sửa vòng van đơn thuần nhiều khả năng không giải quyết được vấn đề; đây là lĩnh vực đang có nhiều nghiên cứu và tranh luận
- Bệnh nhân có AF nên được xem xét tiến hành phẫu thuật MAZE đồng thời

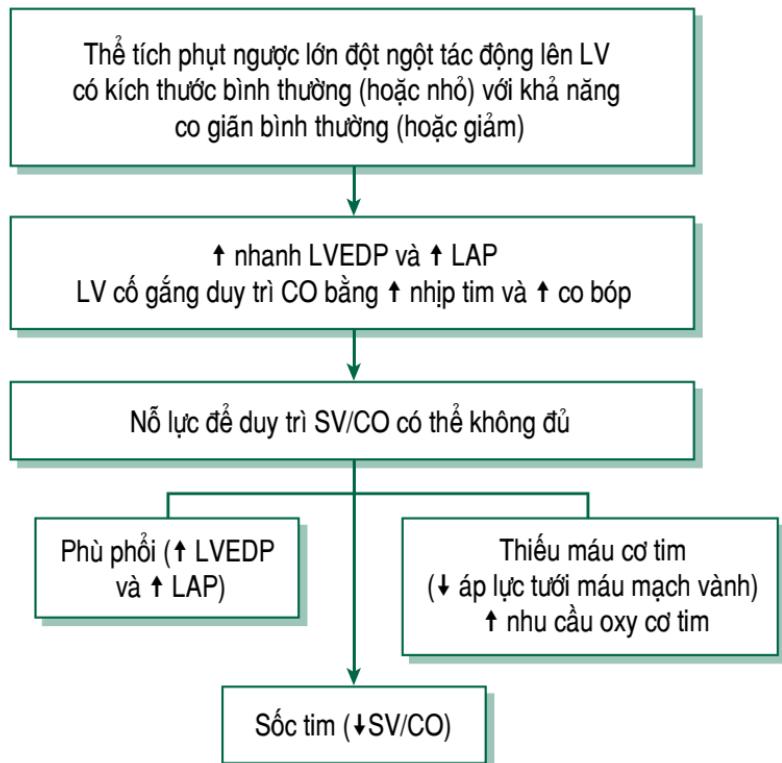
Hở van động mạch chủ

ĐẠI CƯƠNG

- Hở van động mạch chủ (Aortic regurgitation–AR) có thể do bệnh lý của van động mạch chủ, gốc động mạch chủ, hoặc cả hai; việc đánh giá cả van động mạch chủ và gốc động mạch chủ là rất quan trọng để xác định phương pháp xử trí và điều trị thích hợp.
- AR thường tiến triển âm thầm với một giai đoạn không triệu chứng lâu dài; khi nó xảy ra cấp tính, bệnh nhân thường rất nặng và phải được xử trí một cách tích cực.

Nguyên nhân

- Các nguyên nhân phổ biến hơn
 - Van động mạch chủ hai lá
 - Bệnh thấp khớp
 - Thoái hóa vôi
 - Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
 - Giãn động mạch chủ tiên phát
 - Thoái hóa dạng nhầy
 - Tăng huyết áp hệ thống
 - Tách thành động mạch chủ lên
 - Hội chứng Marfan



Hình 6–5. Sinh lý bệnh hở van động mạch chủ cấp tính; CO, cung lượng tim; HR, nhịp tim; LAP, áp suất tâm nhĩ trái; LV, tâm thất trái; LVEDP, áp lực tâm thất trái cuối thời kỳ trương tâm; SV, thể tích tổng máu.

• Những nguyên nhân ít gặp hơn

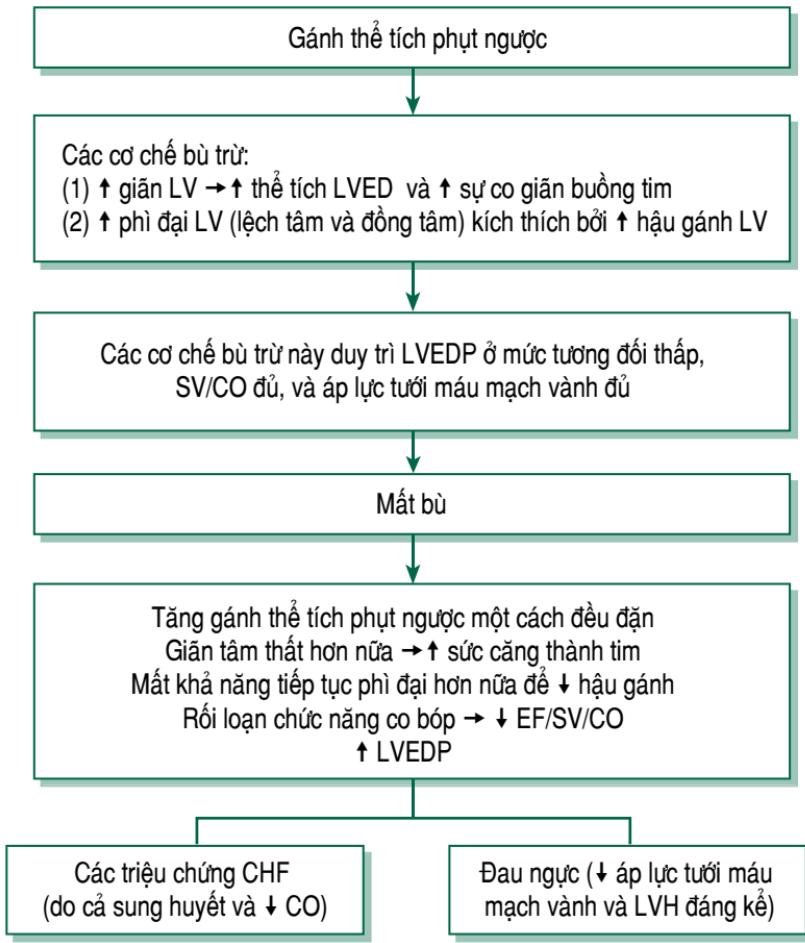
- Tổn thương do chấn thương vào van động mạch chủ
- Bệnh lý collagen mạch máu (viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp phản ứng, viêm động mạch chủ tế bào khổng lồ, bệnh Whipple)
- Viêm động mạch chủ do giang mai
- Discrete subaortic stenosis (Hẹp dưới động mạch chủ riêng lẻ)
- Thông liên thất (Ventricular septal defect–VSD) với sa lá van động mạch chủ.

• Cấp tính

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
- Tách thành động mạch chủ lên
- Chấn thương

Sinh lý bệnh

- Hở van động mạch chủ cấp tính (Hình 6–5)
- Hở van động mạch chủ mạn tính (Hình 6–6)



Hình 6-6. Sinh lý bệnh hở van động mạch chủ mạn tính. CO, cung lượng tim; CHF, suy tim sung huyết; EF, phân suất tổng máu; LV, thất trái; LVED, cuối tâm trương thất trái; LVEDP, áp lực cuối tâm trương thất trái; LVEP, phì đại thất trái; SV, thê tích nhát bóp.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- **Cấp tính:** Bệnh nhân hở van động mạch chủ cấp tính có thể biểu hiện **các triệu chứng của shock tim và khó thở nặng**. Các triệu chứng khác có thể liên quan đến nguyên nhân gây AR cấp.
- **Mạn tính:** Các triệu chứng phụ thuộc vào sự có mặt của rối loạn chức năng LV và việc bệnh nhân đang ở trong **giai đoạn còn bù hay mất bù**. Những bệnh nhân ở giai đoạn còn bù thường không có triệu chứng trong khi những bệnh nhân ở

giai đoạn mất bù có thể thấy giảm khả năng gắng sức, khó thở, mệt mỏi và/hoặc đau ngực.

Khám thực thể

• Cấp tính

◦ Nhịp tim nhanh

- Có thể có chênh lệch nhiều giữa huyết áp tâm thu và tâm trương, nhưng thường ít gấp vì thể tích nhát bóp giảm (vì vậy huyết áp tâm thu giảm)
- Tiếng thổi tâm trương ngắn nhẹ nghe rõ nhất ở khoang liên sườn III (thường khó nghe được trên lâm sàng)
- Tiếng thổi tâm thu do tống máu (do quá tải thể tích và thất trái tăng động)
- Tìm các triệu chứng của lỏc tách động mạch chủ, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và các triệu chứng của hội chứng Marfan

• Mạn tính

- Phì đại thất trái và điểm tim đập mạnh nhất bị lệch sang phía bên
- Tiếng thổi tâm trương kiểu phạt ngược, nghe rõ nhất ở bờ trái xương ức khi bệnh nhân ngồi cúi người về phía trước và thở ra hết sức (mức độ AR liên quan đến thời gian kéo dài chứ không liên quan đến cường độ của tiếng thổi)
- Tiếng thổi tâm thu tống máu (chủ yếu là do quá tải thể tích; có thể có AS đi kèm)
- Tiếng rung tâm trương Austin Flint
- Chênh lệch huyết áp tâm thu và tâm trương lớn (thường >100 mm Hg) với huyết áp tâm trương thấp; gây rất nhiều dấu hiệu đặc trưng liên quan đến sự chênh lệch nhiều giữa huyết áp tâm thu và tâm trương

Test chẩn đoán

Các đánh giá để chẩn đoán phụ thuộc phần nào vào mức độ cấp tính khi bệnh nhân đến viện nhưng thường bao gồm:

• ECG

- Nhịp tim nhanh
- Phì đại thất trái và giãn nhĩ trái (thường gặp ở AR mạn tính)
- Block dẫn truyền mới xuất hiện có thể gợi ý áp xe gốc động mạch chủ

• Chụp X-quang ngực

Tìm dấu hiệu phù phổi, trung thất giãn rộng và bóng tim to

• Siêu âm tim qua thành ngực

- Chức năng tâm thu thất trái
- Kích thước thất trái ở cuối thì tâm thu và tâm trương
- Số lượng lá van và hình thái
- Đánh giá mức độ nghiêm trọng của AR
- Tìm bằng chứng của viêm nội tâm mạc hoặc bóc tách động mạch chủ
- Kích thước gốc động mạch chủ

- **Siêu âm tim qua thực quản**

- Làm rõ xem liệu có phải van động mạch chủ chỉ có hai lá van hay không nếu siêu âm tim qua thành ngực không rõ
- Độ nhạy và độ đặc hiệu tốt hơn đối với lốc tách động mạch chủ tốt hơn so với siêu âm tim qua thành ngực
- Làm rõ liệu có viêm nội tâm mạc và/hoặc áp-xe gốc động mạch chủ hay không nếu trên siêu âm qua thành ngực không rõ ràng
- Quan sát rõ hơn van động mạch chủ ở bệnh nhân có van động mạch chủ nhân tạo

- **Thông tim**

- Ở những bệnh nhân tiến hành AVR người có nguy cơ bị CAD
- Đánh giá áp lực của thất trái, chức năng thất trái và mức độ nặng của AR (qua chụp mạch gốc động mạch chủ) được chỉ định ở những bệnh nhân có triệu chứng mà mức độ AR không rõ ràng trên các test không xâm lấn hoặc không đồng nhất với các thăm khám lâm sàng

- **MRI/CT**

- Tùy thuộc vào từng cơ sở mà một trong hai phương pháp này có thể là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để đánh giá kích thước động mạch chủ và/hoặc đánh giá sự lốc tách động mạch chủ.
- Nếu việc đánh giá mức độ AR trên siêu âm không đầy đủ, MRI là phương pháp hữu ích để đánh giá mức độ AR.
- CTA có thể là phương pháp thay thế cho thông tim để đánh giá giải phẫu mạch vành trước khi phẫu thuật van.

ĐIỀU TRỊ

- **Vai trò của điều trị nội khoa ở những bệnh nhân với AR còn hạn chế**, hiện tại chưa có dữ liệu ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược cho thấy rằng liệu pháp dùng thuốc giãn mạch làm chậm sự phát triển của các triệu chứng hoặc rối loạn chức năng LV cần phải phẫu thuật.

- **Điều trị bằng thuốc giãn mạch (nifedipine, thuốc ACE, hydralazine)** được chỉ định để làm giảm huyết áp tâm thu ở bệnh nhân tăng huyết áp có AR.
- Bên cạnh việc điều trị tăng huyết áp, điều trị bằng thuốc giãn mạch có vai trò tiềm năng trong các trường hợp sau:

- Trong điều trị mạn tính những bệnh nhân AS nặng có triệu chứng hoặc rối loạn chức năng LV nhưng không phải là đối tượng phù hợp cho phẫu thuật
- Là một liệu pháp ngắn hạn để cải thiện huyết động học ở bệnh nhân suy tim nặng và rối loạn chức năng thất trái nặng trước khi phẫu thuật
- Có thể được xem xét để điều trị lâu dài ở những bệnh nhân AS nặng không có triệu chứng có LV hơi giãn nhưng chức năng LV bình thường

- Các số liệu hồi cứu cho thấy rằng việc sử dụng thuốc chẹn β có thể đem lại lợi ích về mặt sống còn ở những bệnh nhân AR nặng nhưng cần phải có các nghiên cứu tiền cứu.
- Khi nghi ngờ hoặc đã xác định là viêm nội tâm mạc thì việc sử dụng liều kháng sinh thích hợp là rất quan trọng.

Xử trí phẫu thuật

- **Hướng dẫn của ACC/AHA- Chỉ định Nhóm I cho AVR và AR**
 - AR nặng có triệu chứng bất kể có rối loạn chức năng thất trái hay không.
 - AR nặng mạn tính không có triệu chứng và rối loạn chức năng thất trái ($EF \leq 50\%$).
 - AR nặng mạn tính khi tiến hành làm CABG, phẫu thuật động mạch chủ, hoặc phẫu thuật van khác.
- AR nặng, cấp tính hầu như có triệu chứng và được điều trị bằng phẫu thuật.
- Nếu gốc động mạch chủ giãn, nó có thể được sửa chữa hoặc thay thế tại thời điểm làm AVR. Đối với những bệnh nhân van động mạch chủ hai lá van bẩm sinh, hội chứng Marfan (hoặc có bệnh lý động mạch chủ do các rối loạn về di truyền), phẫu thuật động mạch chủ nên thực hiện tại thời điểm tiến hành AVR nếu gốc động mạch chủ hoặc động mạch chủ lên là $>4,5$ cm.
- Mặc dù phân độ chức năng NYHA tồi, rối loạn chức năng LV, và mức độ mạn tính của các bất thường này là các yếu tố dự báo nguy cơ tử vong trong phẫu thuật và sau phẫu thuật cao hơn, AVR vẫn là phương pháp điều trị ưu thế hơn là điều trị nội khoa trong việc cải thiện tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Bệnh nhân AR không triệu chứng với chức năng tâm thu thất trái bình thường (*J Am Coll Cardiol 2006;48 (3):e1-e148*)
 - Tiến triển thành có triệu chứng và/hoặc rối loạn chức năng thất trái $<6\%$ mỗi năm
 - Tiến triển đến rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng $<3,5\%$ mỗi năm
 - Đột tử $<0,2\%$ mỗi năm
- Bệnh nhân AR không có triệu chứng có rối loạn chức năng thất trái
 - Tiến triển thành có triệu chứng tim mạch $>25\%$ mỗi năm
- Bệnh nhân AR có triệu chứng
 - Tỷ lệ tử vong $>10\%$ mỗi năm

Thay van tim nhân tạo

ĐẠI CƯƠNG

Việc lựa chọn van nhân tạo phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm bệnh nhân, phẫu

thuật viễn, bác sĩ chuyên khoa tim mạch và hoàn cảnh lâm sàng. Với những cải thiện về van sinh học nhân tạo, khuyến cáo sử dụng van nhân tạo cơ học ở bệnh nhân <65 tuổi không còn chắc chắn nữa và việc sử dụng van sinh học ngày càng tăng lên ở những bệnh nhân trẻ tuổi.

• Van cơ học

- Van bóng trong khung (Ball-and-cage) (như Starr–Edwards): hiếm khi sử dụng
- Van hai đĩa nghiêng (Bileaflet) (như St. Jude, Carbomedics): được sử dụng phổ biến nhất
- Van một đĩa nghiêng (như Single-tilting disk, Björk–Shiley, Medtronic Hall, Omnicarbon)
- **Ưu điểm:** ổn định về cấu trúc, tuổi thọ dài, tương đối hiệu quả về mặt huyết động (đặc biệt là loại 2 đĩa nghiêng)
- **Nhược điểm:** cần sử dụng thuốc chống đông máu, nguy cơ chảy máu, nguy cơ có huyết khối/huyết tắc mặc dù sử dụng thuốc chống đông máu, rối loạn huyết động học nghiêm trọng nếu cục huyết khối gây kẹt van hoặc lá van không hoạt động (van một đĩa nghiêng), nguy cơ viêm nội tâm mạc

• Van sinh học

- Mô van động mạch chủ có nguồn gốc từ lợn (như Hancock, Carpentier–Edwards)
- Mô màng ngoài tim bò (như Carpentier–Edwards Perimount)
- Có khung đỡ hoặc không
- **Ưu điểm:** không cần cho thuốc chống đông máu, nguy cơ có huyết khối thấp, nguy cơ suy chức năng van nặng thấp
- **Nhược điểm:** biến đổi cấu trúc van, hiệu quả huyết động không hoàn toàn, nguy cơ viêm nội tâm mạc, vẫn có nguy cơ bệnh huyết khối tắc mạch mặc dù thấp (0,7% mỗi năm) nếu không sử dụng thuốc chống đông

• Ghép van tim đồng loại

- Hiếm khi sử dụng cho phẫu thuật van động mạch chủ; hiện chỉ sử dụng duy nhất đối ghép đồng loại van và gốc động mạch chủ, có thể áp dụng đối với tổn thương van động mạch chủ do viêm nội tâm mạc, đặc biệt viêm nội tâm mạc tổn thương gốc động mạch chủ phức tạp.
- Chủ yếu được sử dụng để thay thế van động mạch phổi

ĐIỀU TRỊ

Các yếu tố nguy cơ bao gồm AF, huyết khối, huyết tắc trước đó, rối loạn chức năng thất trái và tình trạng tăng đông. Nguy cơ thấp có nghĩa là không có các yếu tố nguy cơ. INR nên được duy trì từ 2,5 đến 3,5 cho van động mạch chủ dạng ỏ đĩa và van Starr-Edwards bất kể các yếu tố nguy cơ (Bảng 6-1) (*J AM Coll Cardiol 2006;48 (3): e1*).

Bảng 6–1**Điều trị chống huyết khối cho những bệnh nhân có van tim nhân tạo**

Van và thời gian	Aspirin (75–100 mg)	Warfarin (INR 2–3)	Warfarin (INR 2,5–3,5)	Không có warfarin
Cơ học				
AVR—nguy cơ thấp				
<3 tháng	Nhóm I	Nhóm I	Nhóm IIa	
>3 tháng	Nhóm I	Nhóm I		
AVR—nguy cơ cao	Nhóm I		Nhóm I	
MVR	Nhóm I		Nhóm I	
Sinh học				
AVR—nguy cơ thấp				
<3 tháng	Nhóm I	Nhóm IIa		Nhóm IIb
>3 tháng	Nhóm I			Nhóm IIa
AVR—nguy cơ cao	Nhóm I	Nhóm I		
MVR—nguy cơ thấp				
<3 tháng	Nhóm I	Nhóm IIa		
>3 tháng	Nhóm I			Nhóm IIa
MVR—nguy cơ cao	Nhóm I	Nhóm I		

AVR, thay van động mạch chủ; INR (international normalized ratio), chỉ số chuẩn hóa quốc tế; MVR (mitral valve replacement), thay van hai lá.

7

Loạn nhịp tim

Shivak Sharma, Daniel H. Cooper, Mitchell N. Faddis
PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, TS. Vũ Văn Giáp

LOẠN NHỊP NHANH

Xử lý loạn nhịp nhanh

ĐẠI CƯƠNG

- Loạn nhịp nhanh thường gặp ở những bệnh nhân đang điều trị nội trú.
- Việc tiếp cận một cách nhanh chóng và theo từng bước một sẽ tạo thuận lợi cho việc nhận biết sớm các rối loạn nhịp cơ bản và bắt đầu các biện pháp điều trị thích hợp một cách kịp thời.
- Việc đưa ra các quyết định lâm sàng dựa vào các triệu chứng của bệnh nhân và các dấu hiệu của rối loạn huyết động.

Định nghĩa

Nhịp tim với tần số thất vượt quá **100 nhịp/phút (beats per minute–bpm)**.

Phân loại

Loạn nhịp nhanh được phân loại dựa vào độ rộng của phức bộ QRS trên điện tâm đồ (electrocardiogram–ECG):

- Loạn nhịp nhanh QRS thanh mảnh (QRS <120 ms): nhịp nhanh trên thất: bắt nguồn ngay tại nút nhĩ thất (atrioventricular–AV) hoặc trên nút nhĩ thất, và kích hoạt nhanh chóng tâm thất thông qua hệ thống His-Purkinje bình thường.
- Loạn nhịp nhanh QRS rộng (QRS ≥120 ms): loạn nhịp bắt nguồn từ ngoài hệ thống dẫn truyền bình thường (nhịp nhanh thất [ventricular tachycardia–VT]) hoặc dẫn truyền qua hệ thống His-Purkinje bất thường (nhịp nhanh trên thất dẫn truyền lệch hướng) kích hoạt thất theo một cách chậm bất thường.

Nguyên nhân

Cơ chế gây loạn nhịp nhanh chia thành 2 loại: **Rối loạn dẫn truyền xung và rối loạn hình thành xung:**

- **Rối loạn dẫn truyền xung:** Vòng vào lại là cơ chế chính của các loạn nhịp nhanh. Vòng vào lại dùng để chỉ sự dẫn truyền của các sóng kích hoạt điện học

ngược chiều vào vùng cơ tim lúc đầu trơ với sự dẫn truyền xuôi dòng của sóng khởi phát. Giai đoạn trơ khác nhau của mô cơ tim là yếu tố cần thiết để vòng vào lại xảy ra. Kết quả vòng vào lại là sự lan truyền của sóng hoạt động ở vùng cơ tim làm duy trì loạn nhịp (v.d., nhịp nhanh thất).

- **Rối loạn hình thành xung:** **Gia tăng tính tự động** (v.d., nhịp bộ nối và nhịp tự thất gia tốc), **và cơ chế hoạt động khởi phát** (v.d., hội chứng QT kéo dài và ngô độc digoxin) là những cơ chế gây loạn nhịp nhanh ít phổ biến hơn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Loạn nhịp nhanh có thể là nguyên nhân của lần thăm khám đầu tiên tại phòng khám ngoại trú hoặc tại phòng khám cấp cứu.
- Loạn nhịp nhanh cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân mắc các bệnh hệ thống đang được đánh giá ở đơn vị cấp cứu hoặc đang được điều trị nội trú.

Bệnh sử

- Các triệu chứng đóng vai trò quan trọng giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định phù hợp.
- **Khó thở, đau thắt ngực, choáng hoặc ngất, giảm ý thức** là những triệu chứng cảnh báo hướng các bác sĩ đến những lựa chọn điều trị khẩn cấp hơn.
- Các triệu chứng liên quan đến **giảm chức năng thất trái (left ventricular–LV)** như khó thở khi gắng sức, khó thở khi nằm, khó thở kịch phát về đêm và phù chi dưới cần được làm rõ.
- **Đánh trống ngực:** Thường đi kèm với loạn nhịp nhanh nhưng điều quan trọng là cần tìm hiểu về bản chất của sự khởi phát và kết thúc của nó.
 - Khởi phát và kết thúc đột ngột rất có tính gợi ý đến loạn nhịp nhanh.
 - Triệu chứng giảm đi khi nín thở hoặc dùng nghiệm pháp Valsalva thường nghĩ đến nhịp nhanh trên thất. Nút nhĩ thất (atrioventricular–AV) giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì rối loạn nhịp kiểu này.
- Cần hỏi về tiền sử **mắc các bệnh tim thực tồn** (đó là, bệnh cơ tim do thiếu máu, không do thiếu máu, do van tim) hoặc **các bệnh lý nội tiết** (đó là, bệnh tuyến giáp, u thượng thận).
- Tiền sử **mắc các nguyên nhân gây loạn nhịp bẩm sinh hoặc có tính gia đình** như bệnh cơ tim phì đại (hypertrophic cardiomyopathy–HCM), hội chứng QT kéo dài bẩm sinh; hoặc các bệnh tim bẩm sinh khác cũng nên được làm rõ.
 - **Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn** (Hypertrophic obstructive cardiomyopathy–HOCM) liên quan đến rối loạn nhịp nhĩ (20–25% rung nhĩ [atrial fibrillation]), cũng như các rối loạn nhịp thất nguy hiểm.
 - **Sa van hai lá** (Mitral valve prolapse–MVP) có các rối loạn nhịp thất và trên thất đi kèm.

- **Liên quan đến dùng thuốc:** Liệt kê đầy đủ danh sách các thuốc hiện đang dùng, bao gồm các thuốc không cần kê đơn và các loại thảo dược.

Khám thực thể

- Các dấu hiệu cho thấy bệnh nhân ổn định hay không ổn định về lâm sàng dựa vào các dấu hiệu sinh tồn, tri giác, tưới máu ngoại vi, v.v... là rất quan trọng trong việc hướng dẫn việc đưa ra quyết định đầu tiên.
- Nếu lâm sàng bệnh nhân ổn định, việc thăm khám nên tập trung vào việc xác định các bất thường tim mạch khiến cho các loại rối loạn nhịp nhất định có nhiều hoặc ít khả năng xảy ra hơn.
- Dấu hiệu của **suy tim sung huyết (congestive heart failure–CHF)** bao gồm áp lực tĩnh mạch cổ (jugular venous pressure–JVP) tăng, rales ở phổi, phù ngoại vi và tiếng ngựa phi S₃ khiến cho chẩn đoán loạn nhịp thất nguy hiểm trở nên có nhiều khả năng hơn.
- Nếu rối loạn nhịp kéo dài, dưới đây là một số cân nhắc đặc biệt khi thăm khám lâm sàng:
 - **Bắt mạch**, đánh giá về tần số và độ đều.
 - Nếu tần số là khoảng 150 nhịp/phút, nghi ngờ cuồng nhĩ (atrial flutter–AFL) bị block 2:1.
 - Nếu tần số >150 nhịp/phút, nghi ngờ nhịp nhanh vào lại tại nút nhĩ thất (atrioventricular nodal reentrant tachycardia–AVNRT) hoặc nhịp nhanh vào lại nhĩ thất (atrioventricular reentrant tachycardia–AVRT).
 - Trong rối loạn nhịp thất tần số thường biến đổi hơn.
 - Nếu mạch không đều và không theo một kiểu nào, nghi ngờ rung nhĩ (AF)
 - Mạch không đều nhưng theo một kiểu có thể nhận biết được (v.d., nhịp đập theo nhóm) gợi ý có block dẫn truyền cấp 2.
 - **Các sóng “đại bác” A:** được phát hiện khi thăm khám JVP và phản ánh sự co bóp của nhĩ trong khi van ba lá đang đóng.
 - Nếu các sóng không đều, gợi ý sự phân ly nhĩ thất và là một dấu hiệu của nhịp nhanh thất.
 - Nếu các sóng đều theo tỷ lệ 1:1 với mạch ngoại vi, gợi ý AVNRT, AVRT, hoặc nhịp bộ nối nhanh, tất cả các rối loạn nhịp này đều dẫn đến sự hoạt hóa nhĩ ngược chiều xảy ra đồng thời với sự co của thất.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Nên cân nhắc xét nghiệm các chất điện giải, tổng phân tích tế bào máu, xét nghiệm chức năng tuyến giáp, nồng độ digoxin trong huyết thanh (khi có thể) và sàng lọc độc chất trong nước tiểu ở tất cả bệnh nhân.

Điện tâm đồ

- **Điện tâm đồ 12 chuyển đao** là quan trọng trong đánh giá ban đầu, và có thể phải lặp đi lặp lại nhiều lần tùy thuộc vào những thay đổi trên lâm sàng của bệnh nhân.
- Nếu lâm sàng bệnh nhân ổn định, cần có 1 điện tâm đồ 12 chuyển đao và **ghi 1 đoạn dài liên tục** trên các chuyển đao thể hiện hoạt động nhĩ tốt nhất (v.d., V1, VII, VIII, aVF).
- Đọc điện tâm đồ để tìm bằng chứng của các rối loạn dẫn truyền như ngoại tâm thu hoặc block nhánh, hoặc các dấu hiệu của bệnh cầu trúc tim như nhồi máu cơ tim (myocardial infarction-MI) trước đó.
- So sánh điện tâm đồ ghi được lúc có loạn nhịp với điện tâm đồ lúc đầu có thể chỉ ra những thay đổi rất nhỏ về độ lệch của phức bộ QRS là dấu hiệu chỉ điểm của sự khứ cực chồng lấp của tâm nhĩ và tâm thất.
- Việc ghi một chuyển đao kéo dài rất hữu ích trong việc ghi lại đáp ứng với các can thiệp (v.d., nghiệm pháp cường phế vị, các thuốc chống loạn nhịp, sốc điện chuyển nhịp).

Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X-quang tim phổi và siêu âm tim qua thành ngực có thể giúp cung cấp các bằng chứng của bệnh tim cầu trúc mà có thể khiến chẩn đoán nhiều khả năng là loạn nhịp thất.

Kỹ năng chẩn đoán

• Theo dõi ghi điện tâm đồ liên tục ngoại trú

- Trong một hoặc nhiều ngày; hữu ích trong việc ghi lại các loạn nhịp thoáng qua gây triệu chứng xảy ra với tần suất đáng kể.
- Đây là phương pháp ghi điện tim hữu ích cho việc đánh giá đáp ứng về nhịp tim của bệnh nhân với các hoạt động hàng ngày hoặc các thuốc chống loạn nhịp.
- Mối liên quan giữa các triệu chứng được bệnh nhân ghi lại theo thời gian với bản ghi nhịp tim là chìa khóa để xác định liệu có phải các triệu chứng này là do rối loạn nhịp gây ra không.

• Theo dõi qua màn hình monitoring trong bệnh viện

Là phương pháp theo dõi chủ yếu trong thời gian nằm viện cho những bệnh nhân có rối loạn nhịp tim bệnh rất nặng hoặc có những rối loạn nhịp đe dọa tính mạng.

• Máy ghi sự kiện

- Trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng, hữu ích để ghi lại các rối loạn nhịp thoáng qua có triệu chứng xảy ra không thường xuyên.
- Bệnh nhân được đeo một “thiết bị ghi” và thiết bị này sẽ liên tục ghi lại điện tâm đồ. Khi được kích hoạt bởi bệnh nhân hoặc bằng các đặc tính tự động phát hiện, bản ghi điện tâm đồ sẽ được lưu lại cùng với các dữ liệu về nhịp tim trong vòng vài phút trước đó.

- “Máy theo dõi sự kiện” được kết nối chỉ khi bệnh nhân có triệu chứng.
- **Máy ghi điện tâm đồ cấy dưới da hoặc máy ghi điện tâm đồ dính vào cơ thể (insertable loop recorder–ILR)** là một thiết bị theo dõi dưới da, có thể tự kích hoạt hoặc do bệnh nhân tự kích hoạt để ghi lại các rối loạn nhịp đáng kể xuất hiện rất không thường xuyên trong vòng vài tháng hoặc cho những bệnh nhân không thể kích hoạt các máy ghi ở bên ngoài.

• Điện tâm đồ gắng sức

Hữu ích trong việc nghiên cứu các rối loạn nhịp do gắng sức hoặc để đánh giá đáp ứng của nút xoang với gắng sức.

• Thăm dò điện sinh lý (Electrophysiology study–EPS)

- Là thủ thuật xâm lấn, dựa trên catheter được sử dụng để nghiên cứu tính mẫn cảm của bệnh nhân với loạn nhịp hoặc nghiên cứu cơ chế của loạn nhịp đã biết từ trước.
- EPS cũng được kết hợp với đốt bằng catheter trong việc điều trị nhiều cơ chế rối loạn nhịp.
- Hiệu quả của EPS trong việc tạo ra và nghiên cứu rối loạn nhịp là cao nhất đối với các rối loạn nhịp có cơ chế vòng vào lại.

ĐIỀU TRỊ

Xin tham khảo phần điều trị cho từng rối loạn nhịp cụ thể ở những bệnh nhân có huyết động ổn định và phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao ở người lớn (advanced cardiac life support–ACLS) cho những loạn nhịp nhanh ở Phụ lục C.

Nhịp nhanh trên thất

ĐẠI CƯƠNG

- **Nhịp nhanh trên thất (Supraventricular tachyarrhythmias–SVTs)** thường tái phát, thỉnh thoảng kéo dài và là nguyên nhân thường gặp khiến bệnh nhân đến khoa cấp cứu hoặc văn phòng của các bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu.
- Việc đánh giá những bệnh nhân có SVT nên luôn luôn bắt đầu bằng việc đánh giá kịp thời sự ổn định về huyết động và “nền tảng” về lâm sàng. Những người trưởng thành trẻ tuổi và khỏe mạnh chịu đựng nhịp nhanh tốt hơn những bệnh nhân có bệnh tim phổi đáng kể kèm theo.
- Việc thảo luận về chẩn đoán và điều trị sau khi đánh giá bệnh nhân là dành cho những bệnh nhân huyết động ổn định. Những bệnh nhân có vẻ bất ổn về lâm sàng dựa trên các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng hoặc các thông số huyết động nên được tiến hành sốc điện chuyển nhịp dựa theo hướng dẫn ACLS.

Định nghĩa

- Rối loạn nhịp nhanh đòi hỏi có nhĩ hoặc nút nhĩ thất, hoặc cả hai cho sự bắt đầu và duy trì của loạn nhịp được gọi là SVT.
- Phức bộ QRS trong hầu hết các trường hợp SVTs hẹp (QRS <120 ms). Tuy nhiên nó có thể biểu hiện là rối loạn nhịp nhanh với phức bộ QRS giãn rộng (wide-complex tachycardia–WCT) (QRS ≥120 ms) trong SVT với dẫn truyền lệch hướng hoặc ngoại tâm thu nhanh.

Phân loại

- SVT có thể được phân loại theo vài cách–biểu hiện trên ECG, cơ chế, sự phụ thuộc vào nút nhĩ thất, vv..
- Tiếp cận chẩn đoán nhịp nhanh trên thất được tổng kết ở Bảng 7-1 là phân loại lâm sàng hữu ích để tiếp cận những bệnh nhân này.

Dịch tễ học

Tỷ lệ mới mắc được công bố có thể có sự khác biệt lớn giữa các nghiên cứu và khó có thể có con số chính xác vì có một tỷ lệ lớn bệnh nhân có cơn nhịp nhanh không có triệu chứng.

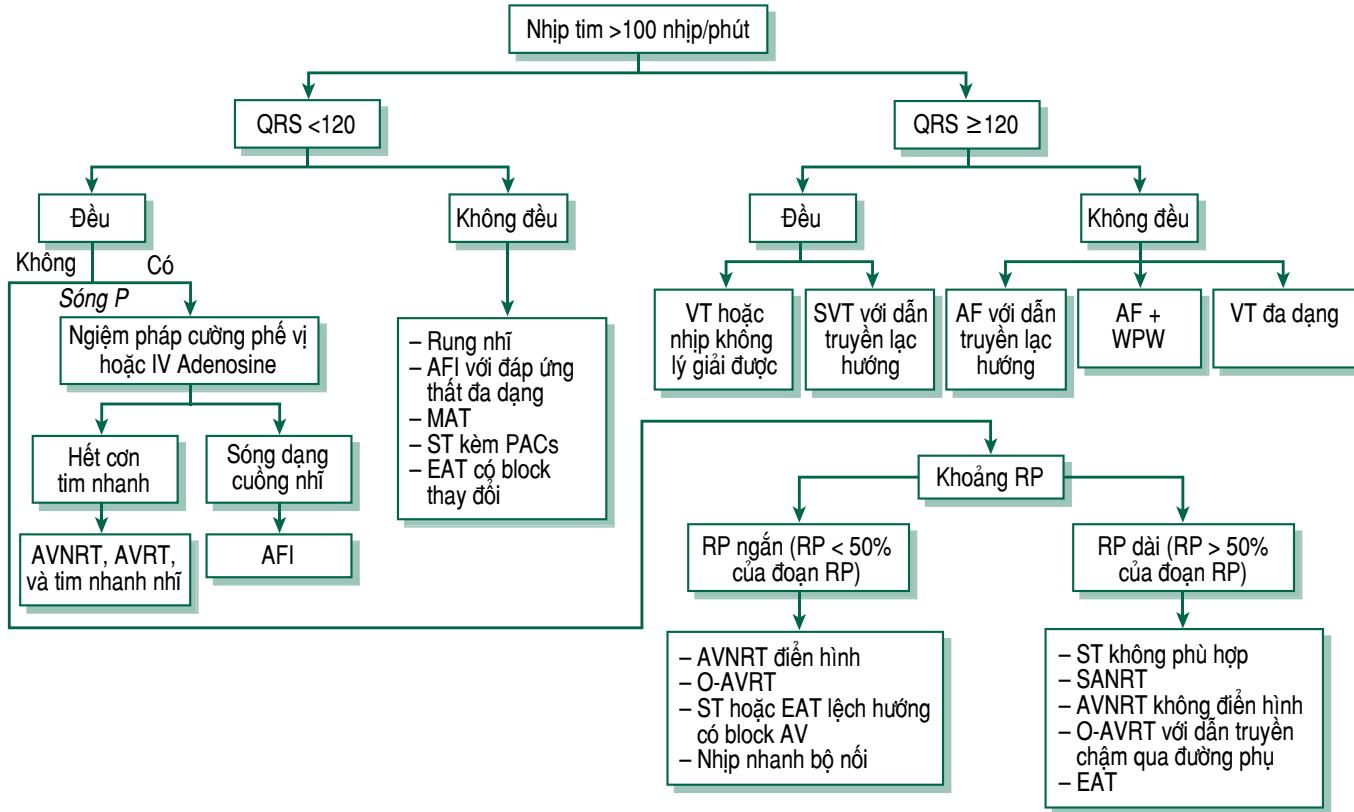
CHẨN ĐOÁN

Các khó khăn là gì?—Khi bắt tay vào bắt cứ một chẩn đoán khó khăn nào, một điều hết sức hữu ích là việc suy nghĩ xem chẩn đoán đó phổ biến hoặc hiếm gặp như thế nào trong quần thể bệnh nhân của bạn.

- Rung nhĩ (AF)** là nhịp nhanh QRS hẹp thường gấp nhất ở những bệnh nhân điều trị nội trú. **Cuồng nhĩ (AFL)** có thể thường phối hợp với rung nhĩ, và được chẩn đoán bằng 1/10 so với rung nhĩ, nhưng lại hay gấp hơn 2 lần so với SVTs kịch phát. Những rối loạn nhịp nhanh của nhĩ khác ít gấp hơn rất nhiều.
- Trong một nghiên cứu báo cáo trường hợp, nhịp nhanh vào lại nút nhĩ thất (AVNRT) được báo cáo là chẩn đoán thường gấp nhất của SVTs kịch phát (60%), tiếp theo là nhịp nhanh vào lại nhĩ thất (AVRT) (30%). (*Crit Care Med 2000; 28(10 suppl):N129*).
- Tuy nhiên, nếu bệnh nhân trẻ, dưới 40 tuổi, nhịp nhanh vào lại nhĩ thất, thường là trong bệnh cảnh hội chứng Wolff-Parkinson-White, hay gấp hơn.
- Tham khảo Hình 7-1 về phương cách chẩn đoán nhịp nhanh.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của SVT tương tự các nhịp nhanh nói chung và đã được mô tả trước đó trong chương này.



Hình 7-1. Phương cách chẩn đoán loạn nhịp nhanh: AF (atrial fibrillation): rung nhĩ; AFL: cuồng nhĩ; AV: nhĩ thất; AVNRT: nhịp nhanh vào lại nút nhĩ thất; AVRT: nhịp nhanh vào lại nhĩ thất; EAT: nhịp nhanh nhĩ lệch hướng; MAT: nhịp nhanh nhĩ đa ổ; O-AVRT: nhịp nhanh nhĩ thất xuôi chiều; PAC: ngoại tâm thu nhĩ; SANRT: nhịp nhanh có vòng vào lại tại nút xoang nhĩ; ST: nhịp nhanh xoang; SVT: nhịp nhanh trên thất; VT: nhịp nhanh thất; WPW (Wolff-Parkinson-White): hội chứng Wolff-Parkinson-White.

Chẩn đoán phân biệt

• AF

Là rối loạn nhịp nhanh kéo dài phổ biến nhất và được thảo luận như là một chủ đề riêng trong chương này.

• AFI

- Là rối loạn nhịp nhanh phổ biến thứ hai, ước tính khoảng 200.000 trường hợp mới mắc hàng năm tại Mỹ, liên quan đến tuổi cao, bệnh tim tiềm ẩn, và giới nam (*J Am Coll Cardiol 2000;36:2242*).
- Cuồng nhĩ thường biểu hiện với **nhip đều** nhưng có thể **loạn nhịp hoàn toàn** khi nó kết hợp với block nhĩ thất biến đổi (2:1 đến 4:1 đến 3:1;..).
- **Cơ chế:** Vòng vào lại xung quanh hàng rào dẫn truyền chức năng hoặc cấu trúc ở trong nhĩ. Nhịp nhĩ là 250–350 nhịp/phút, với sự dẫn truyền xuống thất thường không phải là 1:1, mà thường là 2:1. (**SVT với nhịp thất đều khoảng 150 nhịp/phút thì nghĩ nhiều đến cuồng nhĩ.**)
- Giống như rung nhĩ, cuồng nhĩ đi kèm với giai đoạn sau phẫu thuật tim, các bệnh phổi, nhiễm độc giáp, và giãn buồng nhĩ.
- **ECG:** Trong cuồng nhĩ điển hình, thấy các sóng “hình răng” nhìn rõ nhất ở các chuyển đạo DII, DIII, và aVF, và âm ở V₁.

• Nhịp nhanh nhĩ đa ô (Multifocal atrial tachycardia–MAT)

- **SVT không đều một cách không đều** thường gặp ở những bệnh nhân lớn tuổi đang nằm viện có nhiều bệnh kèm theo.
- MAT thường đi kèm với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease–COPD), và suy tim nhưng còn đi kèm với giảm dung nạp glucose, hạ kali máu, hạ magie máu, thuốc (v.d., theophylline), và suy thận mạn.
- **ECG:** SVT với ít nhất 3 sóng P có hình thái khác nhau, thường nhìn rõ nhất ở các chuyển đạo DII, DIII và V₁.

• Nhịp nhanh xoang (Sinus tachycardia–ST)

- Nhịp nhanh xoang với ngoại tâm thu nhĩ (premature atrial complexes–PACs) thường xuyên có thể dẫn đến **nhip không đều một cách không đều**.
- Đó cũng là cơ chế phổ biến nhất gây **nhip nhanh có RP kéo dài**.
- Thông thường, nhịp nhanh xoang là đáp ứng sinh lý bình thường với tình trạng cường giao cảm (như sốt, đau, giảm thể tích, thiếu máu, thiếu oxy...) nhưng cũng có thể do các thuốc gây nghiện (cocaine, amphetamine, methamphetamine) và các thuốc được kê đơn (theophylline, atropine, thuốc cường β giao cảm).
- **Nhip nhanh xoang không thích hợp** dùng để chỉ nhịp xoang tăng lên một cách dai dẳng mà không xác định được các yếu tố sinh lý, bệnh lý hoặc do được lý nào gây ảnh hưởng.

• Nhịp nhanh nhĩ do ô ngoại vi (Ectopic atrial tachycardia–EAT)

- EAT với block tim biến đổi có thể biểu hiện nhịp tim **không đều một cách**

không đều, và có thể phân biệt được với cuồng nhĩ bởi nhịp nhĩ trong EAT khoảng **150–200 nhịp/phút**.

- EAT với block tim biến đổi thường do **ngộ độc digoxin**.
- EAT được đặc trưng bởi kiểu hoạt hóa nhĩ đều với hình thái sóng P xuất phát từ bên ngoài phức hợp nút xoang dẫn đến nhịp nhanh xoang có **RP kéo dài**.
- **Cơ chế:** tính tự động gia tăng, cơ chế hoạt động khởi phát và có thể có vòng vào lại nhỏ.
- **Nhip nhanh vào lại nút nhĩ thất (atrioventricular nodal reentrant tachycardia–AVNRT)**
 - Rối loạn nhịp có vòng vào lại này xảy ra ở những bệnh nhân có sự phân ly chức năng ở nút nhĩ thất thành đường “chậm” và đường “nhanh”. AVNRT có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi với tỷ lệ cao hơn ở **giới nữ và lứa tuổi trung niên**. Bệnh nhân không bắt buộc phải có bệnh cấu trúc tim.
 - **AVNRT “diễn hình”**
 - Hay gấp hơn, dẫn truyền xuống xuôi chiều theo con đường chậm và dẫn truyền ngược lên theo con đường nhanh, dẫn đến nhịp nhanh có **RP ngắn**.
 - **ECG:** Sóng P ẩn trong phức hợp QRS hoặc hòa nhập vào đoạn cuối của phức bộ QRS tạo ra sóng r giả (V_1) hoặc sóng s giả (DII). So sánh QRS và đoạn ST khi nhịp nhanh với lúc nhịp xoang để tìm sóng P ngược.
 - **AVNRT “không diễn hình”**
 - Ít gấp hơn, xung dẫn truyền xuống theo con đường nhanh trên nút AV, và dẫn truyền ngược lên theo con đường chậm trên nút AV, dẫn đến nhịp nhanh có **RP kéo dài**.
 - **ECG:** Sóng P ngược xuất hiện sau QRS ở nửa cuối của đoạn RR.
- **Nhip nhanh vào lại nhĩ thất (atrioventricular reentrant tachycardia–AVRT)**
 - **Nhip nhanh vào lại nhĩ thất xuôi chiều (Orthodromic AVRT–O-AVRT)** là loại AVRT hay gấp nhất, chiếm khoảng 95% trong tất cả các loại nhịp nhanh vào lại nhĩ thất.
 - Vòng vào lại nhĩ thất thông qua đường dẫn truyền phụ: dẫn truyền các xung xuống tâm thất qua nút nhĩ thất và sự dẫn truyền ngược thông qua đường phụ hoặc “đường tắt”, dẫn đến nhịp nhanh có **PR ngắn**.
 - **ECG:** Sóng P ngược thường xuất hiện sau phức bộ QRS và thường tách biệt với phức hợp QRS (cách >70 ms).
 - O-AVRT xuôi chiều là cơ chế chủ yếu hình thành SVTs ở bệnh nhân có hội chứng tiền kích thích như hội chứng WPW (được định nghĩa bởi đoạn PR ngắn, sóng delta ở đoạn lên của phức bộ QRS).
 - O-AVRT xuôi chiều có thể xảy ra mà không có tiền kích thích dẫn truyền qua đường tắt theo chiều ngược chỉ xảy ra khi có loạn nhịp nhanh (“đường phụ ẩn”).
 - Ít phổ biến hơn, việc dẫn truyền ngược qua con đường phụ đến tâm nhĩ diễn

ra đủ chậm để hoạt động co bóp của tâm nhĩ xảy ra ở nửa sau của đoạn RR, dẫn đến nhịp nhanh có **PR kéo dài**. Nhịp nhanh không ngừng kèm theo có thể gây ra bệnh cơ tim do nhịp nhanh.

- **Nhịp nhanh vào lại nhĩ thất ngược chiều (Antidromic AVRT-A-AVRT):**
Vòng vào lại tạo ra SVT xảy ra khi dẫn truyền xuống tâm thất theo con đường phụ và dẫn truyền ngược lại qua nút AV hoặc qua con đường phụ thứ 2.
 - **ECG:** Phức bộ QRS giống nhịp nhanh thất, tuy nhiên có sự hiện diện của tiền kích thích trên phức bộ QRS ban đầu nên được chẩn đoán là hội chứng WPW.
 - A-AVRT gấp ở <5% bệnh nhân có hội chứng WPW.
- **Nhịp nhanh bộ nối (Junctional tachycardia)**
 - Do tăng cường tính tự động ở chồi nối nhĩ thất, xung điện dẫn truyền xuống thất và lên nhĩ một cách đồng thời, giống với AVNRT điển hình, sóng P ngược cũng bị lấn vào phức bộ QRS.
 - Thường hay gấp ở trẻ nhỏ, đặc biệt là sau phẫu thuật tim.
- **Nhịp nhanh vào lại nút xoang nhĩ (Sinoatrial nodal reentrant tachycardia–SANRT)**
 - Vòng vào lại khu trú ít nhất một phần trong nút xoang (sinoatrial–SA).
 - Khởi đầu và kết thúc đột ngột, gây ra bởi một PAC.
 - **ECG:** Hình thái sóng P và trực điện tim hoàn toàn giống với sóng P xoang khi bệnh nhân có nhịp xoang bình thường.

ĐIỀU TRỊ

- Xin tham khảo Bảng 7–1 tổng hợp phương cách điều trị các loại loạn nhịp nhanh trên thất phổ biến.
- Điều trị cấp cứu SVTs có triệu chứng nên dựa trên phác đồ ACLS được mô tả ở Phụ lục C.
- Điều trị lâu dài nên hướng tới việc dự phòng tái phát hoặc phòng các biến chứng đi kèm với các SVT đặc biệt.
- Nhiều SVTs có thể chấm dứt bằng **các thuốc hoặc kỹ thuật block nút nhĩ thất** (Bảng 7–2), trong khi AF, cuồng nhĩ và một vài rối loạn nhịp nhĩ nhanh sẽ kéo dài với tần số thấp chậm dần xuống do block nút nhĩ thất một phần.
- **Việc điều chỉnh các rối loạn điện giải** như hạ kali máu hoặc hạ magie máu có thể có giá trị điều trị và phòng ngừa trong việc điều trị một vài SVTs.
- **Triệt đốt bằng sóng cao tần (Radiofrequency ablation–RFA):** Phương pháp điều trị triệt để với tỷ lệ thành công cao từ 85% đến 95% với nhiều loại SVTs, bao gồm AVNRT, nhịp nhanh thông qua đường phụ, nhịp nhanh nhĩ một ống và cuồng nhĩ.
- Tỷ lệ biến chứng phụ thuộc từng thủ thuật cụ thể và thường <1%, gồm chảy máu, tụ máu ở vùng sinh dục, thủng tim hoặc chèn ép tim, đột quy, tắc mạch phổi và block tim hoàn toàn đòi hỏi phải cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn.

Bảng 7-1

Điều trị các rối loạn nhịp nhanh trên thất thường gặp

Các chiến lược điều trị

Nhịp nhanh nhĩ đơn (AFI)	<p>Chống đông tương tự với AF; nguy cơ bị huyết khối tắc mạch là như nhau.</p> <p>Nếu bệnh nhân có nhiều triệu chứng hoặc khó kiểm soát được tần số, việc chuyển nhịp bằng sốc điện hoặc thuốc là thích hợp.</p> <p>Nếu có máy tạo nhịp, việc overdrive nhịp nhĩ có thể chuyển được nhịp.</p> <p>Điều trị AFI bên phải điển hình bằng đốt điện với catheter có tỷ lệ thành công dài hạn là 90% và rất ít xảy ra biến chứng.</p>
Nhịp nhanh nhĩ đa (MAT)	<p>Điều trị quá trình sinh lý bệnh cơ bản.</p> <p>Duy trì sự cân bằng điện giải kali và magie.</p> <p>Dùng thuốc chống loạn nhịp nếu bệnh nhân có tần số đáp ứng thất nhanh có triệu chứng.</p> <p>Cá thể hóa việc điều trị bằng thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh canxi.</p> <p>Sốc điện chuyển nhịp không hiệu quả.</p>
Nhịp nhanh xoang (ST)	Điều trị quá trình sinh lý bệnh cơ bản.
Ngoại tâm thu nhĩ nhanh (EAT)	<p>Điều trị cấp: Xác định và điều trị các yếu tố kích thích ngoại tâm thu như ngộ độc digoxin; nếu huyết động ổn định thì dùng thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh canxi. Trong một số ít trường hợp, sử dụng amiodarone, flecainide hoặc sotalol.</p> <p>Điều trị lâu dài: Kiểm soát tần số bằng thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh canxi. Nếu không thành công, các lựa chọn điều trị khác bao gồm đốt điện qua catheter (tỷ lệ thành công 86%), flecainide, propafenone, stadol hoặc amiodarone.</p>
Nhịp nhanh vòng vào lại nút nhĩ thất (AVNRT)	<p>Triệt đốt qua catheter có tỷ lệ thành công cao (96%) nhưng phải được cá thể hóa với từng bệnh nhân.</p> <p>Nếu muốn điều trị nội khoa hơn thì có thể sử dụng thuốc chẹn β, thuốc chẹn kênh canxi, và digoxin; sau đó xem xét propafenone, flecainide, v.v...</p>
Nhịp nhanh vòng vào lại nhĩ thất xuôi chiều (O-AVRT)	<p>Điều trị cấp: Nghiệm pháp cường phế vị, adenosine, thuốc chẹn kênh canxi. Nếu không hiệu quả thì dùng procainamide hoặc thuốc chẹn β.</p> <p>Điều trị ức chế lâu dài: Triệt đốt qua catheter có tỷ lệ thành công cao (95%) nhưng cũng phải cá thể hóa ở từng bệnh nhân. Nếu muốn điều trị nội khoa để dự phòng hơn thì dùng flecainide và procainamide được chỉ định.</p>

(còn tiếp)

Bảng 7-1**Điều trị các rối loạn nhịp nhanh trên thất thường gấp (Tiếp theo)****Các chiến lược điều trị**

Nhip nhanh vòng vào lại nhĩ thất ngược chiều (A-AVRT)

Điều trị cấp: Tránh sử dụng adenosine hoặc các thuốc block đặc hiệu nút nhĩ thất khác. Xem xét ibutilide, procainamide hoặc flecainide.

Điều trị ức chế lâu dài: Triệt đốt đường phụ qua catheter là phương pháp ưa dùng và thành công (95%). Nếu muốn điều trị nội khoa, xem xét flecainide và propafenone.

AF, rung nhĩ;

Từ Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, và cộng sự. Hướng dẫn của ACC/AHA/ESC về xử trí bệnh nhân bị rối loạn nhịp trên thất – bản tóm tắt: báo cáo của nhóm chức năng về hướng dẫn thực hành của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ/ Hội tim mạch Hoa Kỳ và hội đồng về hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:1493.

- Ngày càng có nhiều bằng chứng nhưng còn thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên lớn với thời gian theo dõi dài cho thấy triệt đốt bằng catheter so với điều trị chống loạn nhịp giúp cải thiện chất lượng sống và có tính chi phí–hiệu quả tốt hơn trong thời gian dài (*Am J Cardiol* 1998;82:589).

Rung nhĩ**ĐẠI CƯƠNG**

Việc kiểm soát rung nhĩ cần phải xem xét cẩn thận trên 3 vấn đề: **kiểm soát tần số, dự phòng huyết khối và kiểm soát nhịp**.

Định nghĩa

Rung nhĩ là rối loạn nhịp nhĩ đặc trưng bởi tình trạng mất đồng bộ các nhóm cơ nhĩ gây hậu quả suy giảm chức năng cơ học của nhĩ. Rung nhĩ thể hiện trên điện tâm đồ 12 chuyên đạo là mất hình ảnh sóng P, thay bằng những sóng nhỏ lăn tăn hoặc rung không đều về biên độ, thời gian, hình dạng so với đường cơ sở của ECG. Đáp ứng của thất với rung nhĩ thường không đều và thường nhanh nếu dẫn truyền nhĩ thất còn nguyên vẹn. Rung nhĩ là rối loạn nhịp phổ biến nhất.

Phân loại

Rung nhĩ được phân làm 4 dạng dựa trên biểu hiện lâm sàng: rung nhĩ xuất hiện lần đầu (first occurrence), rung nhĩ kịch phát (paroxysmal AF), rung nhĩ dai dẳng (persistent AF), rung nhĩ mạn tính (permanent AF).

Bảng 7-2

Điều trị cường phế vị và Adenosine

	Chuẩn bị bệnh nhân^a	Cơ chế	Liều lượng/ thời gian/ chi tiết	Độc tính	Chống chỉ định	Chất kích thích/ ức chế	Tác dụng phụ thường gặp
Valsava	Mô tả thủ thuật.	Kích thích dây thần kinh phế vị trong giai đoạn thư giãn.	Thở ra gắng sức khi đường thở đóng kín trong vài giây sau đó thư giãn.	Bệnh nhân chịu đựng được.	Bệnh nhân không làm theo hướng dẫn được.	—	—
Xoa xoang cánh	Kiểm tra xem có tiếng thổi động mạch cảnh hoặc tiền sử đột quy hay không, sau đó đặt bệnh nhân ở tư thế nằm nghiêng với cổ ở tư thế duỗi.	Kích thích thần kinh phế vị.	Đầu tiên, ấn với áp lực vừa đủ để cảm nhận được mạch cảnh bằng ngón trỏ và ngón giữa. Nếu không hiệu quả, làm động tác quay trong 3–5 giây.	Bệnh nhân chịu đựng được. Nguy cơ Không bao giờ xoa cả 2 xương cánh	TIA hoặc đột quỵ gần đây, hoặc hẹp đáng kể động mạch cảnh cùng bên hoặc có tiếng thổi động mạch cảnh. Co thắt phế quản đáng kể.	—	—

(còn tiếp)

Bảng 7-2

Điều trị cường phế vị và Adenosine (*Tiếp theo*)

	Chuẩn bị bệnh nhân^a	Cơ chế	Liều lượng/ thời gian/ chi tiết	Độc tính	Chống chỉ định	Chất kích thích/ ức chế	Tác dụng phụ thường gặp
Adenosine	Giải thích tác dụng phụ có khả năng xảy ra với bệnh nhân.	Thuốc úc block nút nhĩ thất. Tác dụng ngắn (thời gian bán thải trong huyết thanh là 4–8 phút).	Liều khởi đầu: 6 mg IV bolus nhanh vào tĩnh mạch khuỷu tay, sau đó 10–30 ml nước muối sinh lý để đuổi thuốc. Nếu muốn, khi vẫn chưa đạt được tác dụng, có thể lặp lại với liều 12 mg với khoảng cách 1–2 phút. Đường tĩnh mạch trung tâm: liều khởi đầu 3 mg IV.	Gây ra ngừng xoang kéo dài ở những bệnh nhân có hội chứng suy nút xoang hoặc block nhĩ thất cấp 2 hoặc cấp 3.	Co thắt phế quản đáng kể.	Chất kích thích: Dipyridamole, carbamazepine Hiệu quả rõ ràng ở những bệnh nhân ghép tim. Chất úc chế: Caffeine và theophylline.	Đỏ mặt, hồi hộp đánh trống ngực, đau ngực, hạ huyết áp, làm nặng thêm co thắt phế quản.

Nhip nhanh vòng vào lại nút nhĩ thất, nhịp nhanh vòng vào lại nhĩ thất, và nhiều nhịp nhanh nhĩ khác sẽ kết thúc khi dùng các nghiệm pháp cường phế vị hoặc adenosine và trong rung nhĩ, sự có mặt của các sóng dạng rung sẽ giúp đưa ra chẩn đoán.

Ngâm nước, ấn nhân cầu, ho, gagging, hít thở sau, v. v... là các nghiệm pháp cường phế vị thay thế khác.

^aBệnh nhân nên được theo dõi điện tâm đồ liên tục trong bất cứ thủ thuật nào nhắc đến ở trên. Để tăng giá trị chẩn đoán của việc ghi chuyển đao kéo dài, sử dụng chuyền đoan V₁, DII (thể hiện hoạt động nhịp nhĩ).

TIA (transient ischemic attack), thiếu máu não thoáng qua. IV (intravenous), tiêm tĩnh mạch.

- **Rung nhĩ xuất hiện lần đầu** có thể có triệu chứng hoặc không biểu hiện triệu chứng. Tỷ lệ chuyển nhịp tự phát thường cao, tới >60% trong số những bệnh nhân phải nhập viện.
- **Rung nhĩ kịch phát** rung nhĩ tái phát trong đó mỗi cơn riêng lẻ <7 ngày và thường kéo dài <48 giờ.
- **Rung nhĩ dai dẳng** rung nhĩ tái phát trong đó mỗi cơn riêng lẻ kéo dài >7 ngày hoặc đòi hỏi phải sốc điện chuyển nhịp để cắt cơn.
- **Rung nhĩ mạn tính** là dạng rung nhĩ tồn tại kéo dài mà chuyển nhịp bằng sốc điện hoặc thuốc thất bại hoặc chấp nhận để rung nhĩ tồn tại do có chống chỉ định với sốc điện hoặc không có triệu chứng.

Dịch tễ học

- Rung nhĩ là loạn nhịp nhanh kéo dài phổ biến nhất khiến bệnh nhân phải điều trị và là nguyên nhân hay gặp nhất gây rối loạn nhịp không đều một cách không đều phát hiện được trên ECG của các bệnh nhân đang điều trị nội trú. AF là bệnh điển hình ở người già, gặp ở >10% những người >75 tuổi.
- Các yếu tố nguy cơ độc lập của rung nhĩ ngoài tuổi cao gồm giới nam, đái tháo đường, bệnh tim mạch như suy tim, bệnh van tim, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim trước đó (*JAMA* 1994;271:840). Dưới 65 tuổi, béo phì và ngừng thở khi ngủ là những yếu tố nguy cơ quan trọng của AF mới khởi phát (*J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):565). Mặc dù cường giáp trên lâm sàng có AF mới khởi phát đi kèm, nhưng lại chiếm tỷ lệ nhỏ trong những bệnh nhân bị rung nhĩ (*J Epidemiol* 2008;18(5):209).
- Sau phẫu thuật tim-lồng ngực, rung nhĩ xảy ra ở 20–50% bệnh nhân (*J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):8540).

Sinh lý bệnh

Cơ chế chính xác dẫn đến rung nhĩ vẫn chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Sự khởi phát của AF thường là do sự kích hoạt nhanh và lặp lại của một ổ ngoại vi ở trong tĩnh mạch phổi với sự dẫn truyền dạng dung trong toàn bộ tâm nhĩ. Sự duy trì của AF dai dẳng thường đòi hỏi có nhiều vòng vào lại khác nhau về vị trí và thời gian để giải thích đặc điểm tự kéo dài của AF. Sự tái tổ chức lại cấu trúc và điện học của nhĩ đi kèm với các bệnh lý tim mạch thúc đẩy các hoạt động ngoại vi và sự dẫn truyền đồng nhất cung cấp nền tảng cho AF. AF, một khi xuất hiện, cũng sẽ thúc đẩy sự tái tổ chức về cấu trúc và điện học ở nhĩ và do đó làm bền vững nhịp. Viêm và xơ hóa có thể đóng vai trò quan trọng trong sự khởi phát và duy trì AF. Các chất chỉ điểm viêm, ví dụ như interleukin-6 và protein phản ứng C đều tăng lên trong AF và có liên quan với thời gian kéo dài của AF, sự thành công của sốc điện chuyển nhịp và tiêu huyệt khói.

Dự phòng

- Hiện nay vẫn còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng tiền cứu đánh giá vai trò của dự phòng tiên phát rung nhĩ không liên quan đến hậu phẫu thông qua việc điều trị bệnh phối hợp và điều chỉnh yếu tố nguy cơ. Một số nghiên cứu cho thấy statin có thể rung nhĩ tái phát tới 61%, độc lập với tác dụng hạ lipid máu của thuốc (*J Am Coll Cardiol 2008;51:828*). Thuốc ức chế men chuyển (**Angiotensin-converting enzyme inhibitor-ACE-I**) và chẹn thụ thể angiotensine (**angiotensin receptor blockers-ARBs**) được chứng minh dự phòng tái cấu trúc tâm nhĩ trên động vật thông qua việc ức chế hệ thống renin-angiotensine. Một phân tích tổng hợp của những bệnh nhân suy tim sung huyết và tăng huyết áp được điều trị hoặc bằng thuốc ACE hoặc thuốc chẹn thụ thể cho thấy sự giảm tỷ lệ AF mới khởi phát 20% đến 30% (*J Am Coll Cardiol 2005;45:1832*).
- Một số chiến lược dùng thuốc và không dùng thuốc đã được nghiên cứu để dự phòng rung nhĩ sau phẫu thuật. Việc tiếp tục duy trì **thuốc chẹn β giao cảm** sau phẫu thuật đã cho thấy giảm tỷ lệ AF sau phẫu thuật. Sử dụng **Amiodarone, sotalol, magnesium, hoặc acid béo chứa omega-3** trong giai đoạn trước mổ giúp giảm tỷ lệ rung nhĩ sau phẫu thuật (*Ann Pharmacother 2007;41:587*).

CHẨN ĐOÁN

Rung nhĩ được chẩn đoán bằng ghi điện tâm đồ 12 chuyển đạo mà điển hình là đường cơ bản dao động một cách không đều với đáp ứng thất không đều và thường là nhanh (>100 nhịp/phút). Rung nhĩ nên được phân biệt với những nhịp nhanh khác mà có đáp ứng thất không đều như MAT và cuồng nhĩ với dãy truyền biến đổi.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng đi kèm với AF có thể thay đổi từ rất nặng (phù phổi cấp, hồi hộp đánh trống ngực, đau thắt ngực, ngất) tới không đặc hiệu (mệt mỏi) hoặc hoàn toàn không có triệu chứng. Các triệu chứng thường là thứ phát do đáp ứng thất nhanh với AF hơn là do mất chức năng tâm thu của nhĩ. Tuy nhiên, những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu hoặc tâm trương của thất đáng kể có thể có các triệu chứng gây ra trực tiếp bởi mất chức năng tâm thu của nhĩ. Cơn nhịp nhanh kéo dài do rung nhĩ có thể dẫn đến **bệnh cơ tim do nhịp tim nhanh**.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị rung nhĩ hướng tới 3 mục tiêu: **kiểm soát tần số thất, dự phòng huyết khối và kiểm soát nhịp thông qua việc duy trì nhịp xoang**. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng chiến lược điều trị hướng tới việc duy trì nhịp xoang không đem lại lợi ích về tỷ lệ tử vong (*N Engl J Med 2002;347:1825*). Vì vậy tiếp cận điều trị rung nhĩ ở những bệnh nhân ít triệu chứng chủ yếu là dự phòng huyết khối và kiểm

soát tần số đáp ứng thất bằng thuốc. Duy trì nhịp xoang bằng thuốc là biện pháp dành cho những bệnh nhân còn triệu chứng dù đã tối ưu hóa việc kiểm soát tần số đáp ứng thất với rung nhĩ.

Thuốc

Điều trị AF nên bắt đầu với việc cân nhắc dùng thuốc chống đông thích hợp. Warfarin đã được chứng minh là ưu việt hơn so với aspirin hoặc aspirin phối hợp với clopidogrel trong dự phòng huyết khối. Cả dabigatran và rivaroxaban đã được so sánh một cách trực tiếp với warfarin trong các thử nghiệm ngẫu nhiên tiến cứu và được ghi nhận là có tỷ lệ huyết tắc mạch hệ thống hoặc mạch não thấp hơn với tỷ lệ biến chứng chảy máu tương tự như warfarin. Có thể đạt được sự kiểm soát tần số của đáp ứng thất với AF bằng các thuốc hạn chế dẫn truyền qua nút nhĩ thất như **verapamil, diltiazem, chẹn β giao cảm và digoxin**. Có thể kiểm soát tần số bằng cách duy trì nhịp xoang bằng một số thuốc nhất định. Thuốc chống loạn nhịp có hiệu quả nhất trong việc phòng ngừa sự tái phát của AF, nhưng ít hiệu quả hơn khi chuyển nhịp (Bảng 7-3).

Lựa chọn hàng đầu

- **Dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch** là một nguyên lý trung tâm trong điều trị rung nhĩ, và nên bắt đầu bằng việc đánh giá nguy cơ cho từng bệnh nhân. Chống đông kéo dài với warfarin, dabigatran, hoặc rivaroxaban là phương pháp điều trị hiệu quả nhất trong việc giảm nguy cơ đột quy đi kèm với AF; tuy nhiên việc sử dụng bất cứ thuốc nào trong các thuốc trên đòi hỏi phải có phân tích lợi ích-nguy cơ cẩn thận để xác định những bệnh nhân có nguy cơ đáng kể bị tai biến mạch não (CVA- cerebrovascular accident) vượt trên sự tăng nguy cơ bị các biến chứng xuất huyết.
 - **Bảng điểm CHADS₂** là một công cụ phân tầng nguy cơ đã được kiểm định có thể phân chia những bệnh nhân có AF không do bệnh van tim thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình hoặc cao bị đột quy dựa trên sự có mặt của các yếu tố nguy cơ: CHF, tăng huyết áp (hypertension-HTN), tuổi (Age)>75 tuổi, đái tháo đường (Diabetes), hoặc tai biến mạch não thoáng qua/đột quy (Stroke) trước đó (Bảng 7-4).
 - Trong 1 nghiên cứu, những bệnh nhân rung nhĩ nguy cơ cao bị đột quy từ 6-7% mỗi năm, có thể giảm còn 3,6% mỗi năm nếu dùng Aspirin 325 mg/ngày, và giảm nhiều hơn còn 2,3% mỗi năm dùng warfarin liều điều trị (*Circulation* 1991;84:527). Có một sự đồng thuận chung rằng những bệnh nhân dưới 65 tuổi mà không có bệnh tim thực tồn hoặc tăng huyết áp (hay “AF đơn độc”) có nguy cơ thấp (khoảng 1% mỗi năm) và có thể điều trị chỉ bằng aspirin uống hàng ngày. Các khuyến cáo về dùng thuốc chống đông lâu dài trong AF của AHA (American Heart Association)/American College of Cardiology (ACC)/ European Society of Cardiology được tóm tắt ở Bảng 7-5.

Bảng 7–3	Thuốc dùng để kiểm soát tần số tim trong rung nhĩ				
Thuốc	Liều nạp	Khởi phát tác dụng	Liều duy trì	Tác dụng phụ chính	Khuyến cáo
Không có bằng chứng của đường dẫn truyền phụ					
Esmolol ^a	Tiêm tĩnh mạch: 0,5 mg/kg trong 1 phút	5 phút ^b	0,06–0,2 mg/kg/phút	↓ huyết áp, ↓ nhịp tim, block tim, suy tim, co thắt phế quản	
Metoprolol ^a	Tiêm tĩnh mạch: 2,5–5,0 mg bolus trong 2 phút (đến 3 liều) Uống: Giống liều duy trì	5 phút	Không có	↓ huyết áp, ↓ nhịp tim, block tim, suy tim, co thắt phế quản	
Propranolol ^a	Tiêm tĩnh mạch: 0,15 mg/kg Uống: Giống liều duy trì	4–6 giờ	25–100 mg 2 lần/ngày	↓ huyết áp, ↓ nhịp tim, block tim, suy tim, co thắt phế quản	
Diltiazem	Tiêm tĩnh mạch: 0,25 mg/kg trong 2 phút Uống: Giống liều duy trì	2–7 phút	5–15 mg/giờ	↓ huyết áp, block tim, suy tim	
		2–4 giờ	120–360 mg/ngày chia làm nhiều lần, có dạng phóng thích chậm		

Verapamil	Tiêm tĩnh mạch: 0,075–0,15 mg/kg trong 2 phút Uống: Giống liều duy trì	3–5 phút 1–2 giờ	Không dùng 120–360 mg/ngày, chia nhiều lần, có dạng phóng thích chậm	↓ huyết áp, block tim, suy tim	I
-----------	---	-------------------------	---	--------------------------------	---

Có bằng chứng của đường dẫn truyền phụ^c

Amiodarone	Tiêm tĩnh mạch: 150 mg trong 10 phút	Nhiều ngày	1 mg/phút trong 6 giờ, sau đó 0,5 mg/phút	Xem ở dưới	IIa
------------	--------------------------------------	------------	---	------------	-----

Ở những bệnh nhân suy tim và không có đường dẫn truyền phụ

Digoxin	Tiêm tĩnh mạch: 0,25 mg mỗi 2 giờ, tăng liều đến 1,5 mg Uống: 0,5 mg/ngày	60 phút hoặc lâu hơn 2 ngày	0,125–0,375 mg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống	Ngộ độc digoxin, block tim, ↓ nhịp tim	I
---------	--	---------------------------------------	--	--	---

(còn tiếp)

Bảng 7-3	Thuốc dùng để kiểm soát tần số tim trong rung nhĩ (<i>Tiếp theo</i>)				
Thuốc	Liều nạp	Khởi phát tác dụng	Liều duy trì	Tác dụng phụ chính	Khuyến cáo
Amiodarone ^d	Tiêm tĩnh mạch: 150 mg trong 10 phút Uống: 800 mg/ ngày trong 1 tuần 600 mg/ngày cho 1 tuần, 400 mg/ngày cho 1 tuần,	Nhiều ngày 1–3 tuần	1 mg/phút trong 6 giờ, sau đó 0,5 mg/phút 100–400 mg uống 1 lần/ngày	↓ huyết áp, block tim, ↓ nhịp tim, tương tác với warfarin; xem phần văn bản mô tả các tác dụng phụ trên da, tuyến giáp, phổi, giác mạc và gan.	Điều trị cấp: IIa (tiêm tĩnh mạch) Điều trị không cấp/lâu dài: IIb (uống)

^a Chỉ có các đại diện của các nhóm thuốc chẹn β được thể hiện ở trong bảng nhưng các thuốc tương tự có thể được sử dụng cho chỉ định này với liều thích hợp.

^bSự khởi phát tác dụng biến đổi và một vài tác dụng xảy ra sớm hơn.

^cChuyển nhịp xoang và triệt đốt đường dẫn truyền phụ qua catheter thường được khuyến cáo; điều trị bằng thuốc để kiểm soát tần số tim có thể là biện pháp điều trị thích hợp ở một bài bệnh nhân nhất định. Xem phần văn bản ở dưới thảo luận về rung nhĩ trong bệnh cảnh hội chứng tiền kích thích/W.P.W.

^dAmiodarone có thể hữu ích trong việc kiểm soát tần số đáp ứng thất bị rung nhĩ khi các phương pháp khác không thành công hoặc bị chống chỉ định.

Phỏng theo Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, và cộng sự. Hướng dẫn của ACC/AHA/ESC 2006 cho việc xử trí bệnh nhân vào viện vì rung nhĩ: báo cáo của nhóm chức năng về hướng dẫn thực hành của Trường Tim mạch Hoa Kỳ/Hội tim mạch Hoa Kỳ và hội đồng về hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (Hội đồng viết bài để xem lại hướng dẫn năm 2011 về xử trí bệnh nhân bị rung nhĩ). *Circulation* 2006;114:e354.

Bảng 7-4

Nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh van tim không được điều trị bằng thuốc chống đông theo chỉ số CHADS₂

Tiêu chuẩn nguy cơ CHADS ₂	Điểm			
Bệnh nhân (N = 1.733)	Tỷ lệ đột quỵ hiệu chỉnh ^a (%/năm) (Khoảng tin cậy 95%)	Điểm CHADS ₂	Phân nhóm nguy cơ	Liệu pháp chống huyết khối được khuyến cáo
Đột quỵ hoặc TIA trước đó	2			→ Aspirin 81–325 mg uống hàng ngày
Tuổi >75	1			→ Aspirin hoặc Warfarin
Tăng huyết áp	1			→ Tiềm sử CVA/TIA/huyết tắc – Có = Warfarin – Không = Aspirin hay Warfarin
Đái tháo đường	1			
Suy tim	1			→ Warfarin (INR 2,0–3,0)
120	1,9 (1,2–3,0)	0	Thấp	
463	2,8 (2,0–3,8)	1	Trung bình	
523	4,0 (3,1–5,1)	2	Trung bình	
337	5,9 (4,6–7,3)	3	Cao	
220	8,5 (6,3–11,1)	4	Cao	
65	12,5 (8,2–17,5)	5	Cao	
5	18,2 (10,5–27,4)	6	Cao	

Aspirin, 81–325 mg uống hàng ngày. Warfarin, chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR), 2,0–3,0.

^aTỷ lệ đột quỵ hiệu chỉnh xuất phát từ phân tích đa biến với giả thiết không dùng aspirin. AF, rung nhĩ; CHADS₂ (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, and stroke [doubled]), suy tim, tăng huyết áp, tuổi, đái tháo đường, đột quỵ (nhân đôi); CVA, tai biến mạch não; TIA, tai biến mạch não thoáng qua.

Phỏng theo Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, và cộng sự. Hướng dẫn 2006 của ACC/AHA/ESC về xử trí bệnh nhân rung nhĩ: báo cáo của Nhóm chức năng về hướng dẫn thực hành của Trường Tim mạch Hoa Kỳ/Hội tim mạch Hoa Kỳ và Hội đồng về hướng dẫn thực hành của Hiệp hội tim mạch châu Âu cho việc xử trí bệnh nhân rung nhĩ. *Circulation*. 2006;114:e257-e354. Số liệu từ Gage BF, Waterman AD, Shannon W, và cộng sự. Đánh giá các chiến lược phân loại lâm sàng để dự đoán đột quỵ: kết quả từ sổ đăng ký quốc gia về rung nhĩ. *JAMA*. 2001;385:2864-2870.

Bảng 7–5

Liệu pháp chống đông thích hợp trong các quẩn thể rung nhĩ khác nhau

Đặc điểm bệnh nhân	Liệu pháp chống đông	Mức độ khuyến cáo
Tuổi <60, không có bệnh tim (AF đơn độc)	Aspirin (81–325 mg/ngày) hoặc không điều trị	I
Tuổi <60, có bệnh tim nhưng không có yếu tố nguy cơ ^a	Aspirin (81–325 mg/ngày)	I
Tuổi 60–74, không có yếu tố nguy cơ ^a	Aspirin (81–325 mg/ngày)	I
Tuổi 65–74 tuổi bị đái tháo đường hoặc CAD	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0)	I
Tuổi 75 hoặc hơn, phụ nữ	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0)	I
Tuổi 75 hoặc hơn, nam, không có yếu tố nguy cơ khác	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0) hoặc aspirin (81–325 mg/ngày)	I
Tuổi 65 hoặc hơn, suy tim	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0)	I
Phân suất tổng máu thất trái <35% hoặc phân suất co ngắn <25%, và tăng huyết áp	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0)	I
Bệnh tim do thấp (hẹp hai lá)	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0)	I
Van tim nhân tạo; huyết khối tắc mạch trước đó	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0 hoặc cao hơn)	I
Huyết khối nhĩ trái kéo dài trên TEE	Chống đông đường uống (INR 2,0–3,0 hoặc cao hơn)	IIa

^aYếu tố nguy cơ của huyết khối gây tắc mạch bao gồm suy tim, phân suất tổng máu thất trái <35%, và tiền sử tăng huyết áp.

AF, rung nhĩ; CAD (coronary artery disease), bệnh động mạch vành; INR, chỉ số chuẩn hóa quốc tế; TEE (transesophageal echcardiography), siêu âm tim qua thực quản.

Phỏng theo Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, và cộng sự. Hướng dẫn 2006 của ACC/AHA/ESC về xử trí bệnh nhân rung nhĩ: báo cáo của Nhóm chức năng về hướng dẫn thực hành của Trường Tim mạch Hoa Kỳ/Hội tim mạch Hoa Kỳ và Hội đồng về hướng dẫn thực hành của Hiệp hội tim mạch châu Âu cho việc xử trí bệnh nhân rung nhĩ (Hội đồng viết bài xem lại Hướng dẫn năm 2001 về xử trí bệnh nhân rung nhĩ). *Circulation. 2006;114:e257-e354.*

- Vai trò của điều trị chống đông dẫn đến và sau khi chuyển nhịp xoang được đề cập ở phần sau trong bối cảnh có chuyển nhịp.
- **Kiểm soát tần số** của AF có thể đạt được bằng việc sử dụng các thuốc kéo dài thời gian dẫn truyền qua nút nhĩ thất. Các thuốc này bao gồm thuốc chẹn kênh canxi loại nondihydropyridine (diltiazem, verapamil), chẹn β giao cảm và digoxin. Tham khảo Bảng 7–3 về khuyến cáo sử dụng liều nạp và liều duy trì các thuốc này.
 - **Digoxin** hữu ích trong việc kiểm soát tần số thất khi nghỉ trong rung nhĩ ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận trái và suy tim sung huyết, và có thể hữu ích nếu dùng kết hợp với thuốc chẹn kênh canxi hoặc chẹn β giao cảm để kiểm soát tần số tối ưu ở những trường hợp rung nhĩ mạn tính. Digoxin ít hiệu quả hơn đối với kiểm soát tần số thất khi gắng sức.
 - **Ngộ độc digoxin** thường được chẩn đoán trên lâm sàng với các triệu chứng gồm **buồn nôn, đau bụng, thay đổi thị giác, lơ mơ và mê sảng**. Thường gặp ở những bệnh nhân có suy chức năng thận hoặc những bệnh nhân đang dùng các thuốc làm tăng nồng độ digoxin (verapamil, diltiazem, erythromycin, cyclosporine..). **Nhip nhanh nhĩ kịch phát kèm block nhĩ thất các mức độ khác nhau và nhịp nhanh thất hai chiều** là những rối loạn nhịp phổ biến nhất đi kèm ngộ độc digoxin. Các biện pháp điều trị mang tính hỗ trợ, bằng cách dừng thuốc, đặt máy tạo nhịp tạm thời với block nhĩ thất và **tiêm tĩnh mạch phenytoin cho nhịp nhanh thất hai chiều**.
- **Kiểm soát tần số thất** không dùng thuốc trong rung nhĩ có thể dùng phương pháp triệt đốt nút nhĩ thất cùng với cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn. Chiến lược này chỉ nên áp dụng cho những bệnh nhân thất bại với việc kiểm soát tần số bằng thuốc và ở những bệnh nhân mà việc kiểm soát nhịp không hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Lựa chọn hàng thứ hai

Kiểm soát nhịp thất trong rung nhĩ bằng việc dùng các thuốc chống loạn nhịp để thay đổi việc hình thành và truyền xung điện để tạo ra rung nhĩ. Các thuốc chống loạn nhịp là ít hiệu quả hơn để phục hồi nhịp xoang trong **chuyển nhịp bằng thuốc**. **Nguy cơ huyết khối đi kèm với chuyển nhịp bằng thuốc nên được xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu dùng thuốc chống loạn nhịp**. Các hướng dẫn về sử dụng thuốc chống đông thảo luận dưới đây:

- **Chuyển nhịp bằng thuốc** nên thực hiện ở bệnh viện với moitor theo dõi điện tâm đồ liên tục vì có một số nguy cơ loạn nhịp nhanh hoặc loạn nhịp chậm có thể đe dọa tính mạng. **Ibutilide** là thuốc duy nhất dùng để chuyển nhịp được chứng nhận bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy Ibutilide được dùng trong 45% trường hợp chuyển nhịp của rung nhĩ và 60% chuyển nhịp ở bệnh nhân cuồng nhĩ. Ibutilide có nguy cơ gây xoắn đinh 4–8%,

đặc biệt trong 2–4 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Vì nguy cơ này mà bệnh nhân phải được theo dõi bằng monitor và máy sốc điện khử rung có sẵn trong khi truyền ibutilide và ít nhất trong 4 giờ sau truyền. Nguy cơ xoắn đỉnh cao ở những bệnh nhân có bệnh cơ tim và suy tim. Ibutilide đưa vào qua đường tĩnh mạch, liều 1 mg (0,01 mg/kg nếu bệnh nhân <60 kg), **truyền chậm trong 10 phút**. Truyền nhanh có thể gây xoắn đỉnh. Chuyển nhịp bằng thuốc kém hiệu quả hơn đối với rung nhĩ kéo dài >7 ngày. Đối với rung nhĩ có thời gian ngắn, dofetilide, sotalol, flecainide và prop AF enone có thể có hiệu quả trong khi amiodarone rất ít hiệu quả để chuyển nhịp.

- **Duy trì nhịp xoang** với các thuốc chống loạn nhịp có 1 số nguy cơ gây ra loạn nhịp đe dọa tính mạng. Vì vậy, điều trị thuốc chống loạn nhịp nên dùng cho những bệnh nhân rung nhĩ có triệu chứng ở mức cao dù đã kiểm soát nhịp thất. Thuốc chống loạn nhịp được chia nhóm chủ yếu theo cơ chế tác dụng theo phân loại Vaughan Williams. **Nhóm I**: ức chế kênh natri nhanh; **Nhóm II**: chẹn β giao cảm; **Nhóm III**: chẹn kênh kali là chủ yếu; **Nhóm IV**: chẹn kênh canxi. Các thuốc chống loạn nhịp thường được sử dụng, đường thải trừ và liều dùng được liệt kê ở bảng 7–6. Các thuốc hiệu quả để duy trì nhịp xoang là flecainide, propafenone, sotalol, dofetilide và amiodarone.
 - **Flecainide** và **propafenone** là hai thuốc chống loạn nhịp thuộc **Nhóm Ic** hữu ích để duy trì nhịp xoang ở những bệnh nhân có **cấu trúc tim bình thường**. Ở những bệnh nhân có bệnh tim cấu trúc, các thuốc nhóm Ic đi kèm với tăng tỷ lệ tử vong (*N Engl J Med* 1989;321:406) và cả 2 thuốc đều là những thuốc giảm co bóp cơ tim và có thể khởi phát hoặc làm nặng thêm tình trạng suy tim. Biểu hiện sớm của ngộ độc cả 2 thuốc này là thời gian QRS kéo dài. Nồng độ thuốc gây ngộ độc có tương quan với nhịp tim do sự ức chế ưu tiên trên các kênh Natri hoạt động. Hiện tượng này được gọi là “**use dependence**” (“vận dụng sự lệ thuộc”). Có thể sử dụng ECG gắng sức để cung cấp thêm thông tin về liều an toàn với nhịp tim cao hơn. Flecainide nên được sử dụng một cách thận trọng khi không dùng thêm các thuốc ức chế nút nhĩ thất vì có thể xảy ra sự tăng đáp ứng nhịp thất kịch phát do thuốc gây chuyển từ AF thành cuồng nhĩ. Propafenone ít gây hiện tượng này hơn do thuốc có tác dụng ức chế thụ thể β -adrenergic nội tại.
 - **Sotalol** là thuốc chống loạn nhịp **Nhóm III** hữu ích trong duy trì nhịp xoang. Sotalol là hỗn hợp của nhiều dạng đồng phân quang học: D-sotalol chẹn kênh kali trong khi L-sotalol đối kháng thụ thể β . Những tác dụng phụ của thuốc là do cả 2 cơ chế. Ngoài việc kéo dài khoảng QT dẫn đến xoắn đỉnh, DL-sotalol có thể gây nhịp nhanh xoang hoặc bất thường dẫn truyền nhĩ thất. Sotalol không nên sử dụng ở bệnh nhân suy tim sung huyết (do nó có tác dụng giảm co bóp cơ tim) hoặc bệnh nhân có khoảng QT kéo dài.
 - **Dofetilide** là thuốc chống loạn nhịp **Nhóm III** hữu ích trong duy trì nhịp xoang.

Bảng 7–6 Thuốc chống loạn nhịp thường dùng					
Nhóm	Thuốc	Đường dùng (Thải trừ) ^a	Liều khởi đầu/nạp	Liều duy trì	Tác dụng phụ chính ^{a/b} Đánh giá
Ia	Procainamide	Tĩnh mạch (thận, gan) Uống (thận, gan)	15–18 mg/kg tới 20 mg/phút 50 mg/kg/24 giờ, tối đa 5 g/24 giờ	1–4 mg/phút IR: 250–500 mg, 3–6 giờ/lần; SR: 500 mg mỗi 6 giờ; Procanbid: 1.000–2.500 mg mỗi 12 giờ	Gl, CNS, +ANA/hội chứng giống SLE, sốt, huyết học, kháng cholinergic. Theo dõi QT _c , nồng độ procainamide huyết thanh (4–8 mg/L) và NAPA (<20 mgmL).
	Quinidine	Uống (gan)	Sulfate: 200–400 mg mỗi 6 giờ; Gluconate: 324– 972 mg mỗi 8–12 giờ	Không dùng	↓QT, TdP, ↓BP, giảm tiểu cầu, bệnh ngộ độc canh-kina (cinchonism), rối loạn tiêu hóa.
	Disopyramide	Uống (gan, thận)	300–400 mg	IR: 100–200 mg mỗi 6 giờ SR: 200–400 mg mỗi 12 giờ	Kháng cholinergic, Suy tim.
Ib	Lidocaine	Tĩnh mạch (gan)	1 mg/kg trong 2 phút (có thể nhắc lại 2 lần, tổng liều lên tới 3 mg/kg)	1–4 mg/phút	↓HR, CNS, Gl. Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. AMI, HF hoặc shock. (còn tiếp)

Bảng 7–6 Thuốc chống loạn nhịp thường dùng					
Nhóm	Thuốc	Đường dùng (Thải trừ)^a	Liều khởi đầu/nạp	Liều duy trì	Tác dụng phụ chính^{a/b} Đánh giá
Ic	Mexiletine	Uống (gan)	400 mg liều dùng 1 lần	200–300 mg mỗi 8 giờ	GI, CNS.
	Flecainide	Uống (gan, thận)	50 mg mỗi 12 giờ	Tăng 50–100 mg/ngày mỗi 4 ngày, tối đa 400 mg/ngày	HF, GI, CNS, nhìn mờ.
	Propafenone	Uống (gan)	IR: 150 mg mỗi 8 giờ ER: 225 mg mỗi 12 giờ	IR: 150 mg mỗi 8 giờ ER: có thể tăng trong 5 ngày, lên tới 425 mg mỗi 12 giờ	GI, chóng mặt.
III	Sotalol	Uống (thận)	80 mg mỗi 12 giờ	Có thể tăng mỗi 3 ngày, lên tới 240–320 mg/ ngày, chia 2–3 lần/ngày	↓nhịp tim, ↓BP, CHF, CNS. Hạn chế sự kéo dài QT _c <550 ms.
	Dofetilide	Uống (thận, gan)	CrCl (mL/phút) liều (mcg, 2 lần/ngày): >60: 500 40–60: 250 20–39: 125 <20: chống chỉ định	Liều được hiệu chỉnh dựa vào QT _c 2–3 giờ sau liều dùng 1 đến 5 cho bệnh nhân nội trú. Việc điều trị lâu dài đòi hỏi phải tính toán QT _c và CrCl mỗi 3 tháng và chỉnh liều nếu cần	↑QT, VT/TdP, đau đầu, chóng mặt. Xem phần văn bản để biết thêm chi tiết về việc khởi đầu và theo dõi điều trị.

Ibutilide	Tĩnh mạch (gan)	1 mg (0,01 mg/kg nếu bệnh nhân <60 kg) trong 10 phút; có thể nhắc lại nếu không đáp ứng sau truyền lần đầu 10 phút	NA	↑QT, VT/TdP, block AV, GI, đau đầu.
Amiodarone	Tĩnh mạch (gan)	IV: 150 mg trong 10 phút	1 mg/phút x 6 giờ, sau đó 0,5 mg/phút	↓huyết áp, HB, ↓HR, tương tác với warfarin; xem trong bài về các tác dụng trên da, tuyến giáp, phổi, giác mạc, và gan.
	Uống (gan)	Uống: 800 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó 600 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó 400 mg/ngày trong 1 tuần	100–400 mg uống hàng ngày	

^aCác tác dụng phụ phổ biến hoặc đe dọa đến tính mạng của các thuốc này đều được liệt kê. Đây không phải là danh sách đầy đủ tất cả các tác dụng phụ có khả năng xảy ra.

MI, nhồi máu cơ tim; ANA (antinuclear antibodies), kháng thể kháng nhân; ↓BP (hypotension), hạ huyết áp; CNS (central nervous system), hệ thần kinh trung ương; CHF, suy tim sung huyết; CrCl (creatinine clearance), độ thanh thải creatinine; ER (extended release), giải phóng mở rộng; GI (gastrointestinal), hệ tiêu hóa; H (hepatic), gan; HB (heart block), block tim; ↓HR (bradycardia), giảm nhịp tim; IR (immediate release), giải phóng ngay lập tức; IV, tiêm tĩnh mạch; NA (not applicable), không áp dụng được; NAPA, N-Acetylprocainamide; R (renal), qua thận; SLE (systemic lupus erythematosus), lupus ban đỏ hệ thống; SR (sustained release), giải phóng kéo dài; TdP (Torsades de pointes), xoắn đỉnh; VT, nhịp nhanh thất.

Dofetilide úc chế thành phần nhanh của điện thế kali chậm, I_{Kr} . Vì vậy, Dofetilide làm kéo dài khoảng QT ở liều có hiệu quả trên lâm sàng. Kéo dài QT thêm do tác dụng của chậm nhịp tim, được gọi là phục hồi hiện tượng giảm tuần tiến vận tốc dẫn truyền khi nhịp tim gia tăng (“**reverse use dependence**” [“đảo ngược vận dụng sự lệ thuộc”]). Nguy cơ chính của Dofetilide là xoắn đinh. Dofetilide chống chỉ định ở bệnh nhân có QT hiệu chỉnh (QT_c) >440 ms hoặc 500 ms ở bệnh nhân có block nhánh. Liều bắt đầu sử dụng phụ thuộc độ thanh thải creatinine. Ghi điện tâm đồ 12 chuyên đạo trước khi sử dụng và 1–2 giờ sau mỗi liều. Nếu khoảng QT_c kéo dài 15% hoặc >500 ms sau liều đầu tiên, thì giảm 50% liều. Nếu QT_c kéo dài >500 ms sau liều thứ 2, dừng sử dụng dofetilide. Một số thuốc ngăn chặn sự bài tiết của Dofetilide (verapamil, cimetidine, prochlorperazine, trimethoprim, megestrol, ketoconazole) và bị chống chỉ định dùng với dofetilide. Ưu điểm của Dofetilide là không làm tăng suy tim sung huyết hoặc tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái (*N Engl J Med* 1999;341:857) và Dofetilide không gây ra bất thường trong dẫn truyền hoặc rối loạn chức năng nút xoang.

- **Dronedarone** là thuốc chống loạn nhịp mới nhất được chấp thuận để điều trị rung nhĩ. Thuốc bắt nguồn từ amiodarone nên giống amiodarone, thuốc cũng có các đặc điểm của các thuốc chống loạn nhịp nhóm I và IV theo phân loại của Vaughan Williams. Dronedarone đã được chứng minh là hiệu quả hơn giả dược trong việc duy trì nhịp xoang sau chuyển nhịp nhưng ít hiệu quả hơn amiodarone trong việc duy trì nhịp xoang. Tỷ lệ mới mắc của các loạn nhịp do thuốc là thấp với dronedarone cũng như tỷ lệ mới mắc của độc tính ở các cơ quan. Có xu hướng tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có triệu chứng của suy tim nặng, và thuốc bị chống chỉ định ở nhóm bệnh nhân này. Dronedarone được chuyển hóa ở gan và không nên dùng ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan đáng kể. Có thể dùng dronedarone ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận đáng kể vì nó được đào thải chủ yếu qua phân.
- **Amiodarone** có các đặc tính của thuốc chống loạn nhịp từ nhóm I đến IV và được coi là thuốc hiệu quả nhất để duy trì nhịp xoang. Vì **amiodarone có nhiều độc tính nên thuốc không nên là lựa chọn đầu tiên để kiểm soát nhịp trong rung nhĩ ở những bệnh nhân mà các thuốc chống loạn nhịp khác có thể sử dụng một cách an toàn hơn**. Amiodarone dùng đường tĩnh mạch ít hiệu quả trong việc chuyển nhịp cấp trong AF mặc dù đã quan sát thấy sự chuyển nhịp sau vài ngày sử dụng amiodarone đường tĩnh mạch. Do thuốc được sử dụng một cách phổ biến và có tỷ lệ bị các tác dụng phụ cao nên đòi hỏi phải có thảo luận chi tiết hơn về các tác dụng này.
 - Tác dụng phụ của amiodarone đường uống phụ thuộc một phần vào liều lượng và có thể xảy ra ở 75% bệnh nhân được điều trị liều cao trong 5 năm. Với liều

thấp hơn (200–300 mg/ngày), những tác dụng phụ buộc phải dừng thuốc gấp ở khoảng 5–10% bệnh nhân mỗi năm.

- **Độc tính trên hô hấp** xảy ra ở 1–15% bệnh nhân dùng thuốc nhưng thường như ít xảy ra hơn ở bệnh nhân dùng liều <300 mg/ngày (*Circulation* 1990;82:580). Bệnh nhân thường có biểu hiện ho khan đi kèm với thâm nhiễm phổi và xuất hiện rale ở phổi. Quá trình này có vẻ đảo ngược được nếu được phát hiện sớm nhưng những trường hợp không được phát hiện có thể dẫn đến tử vong đến 10% số bệnh nhân bị ảnh hưởng. Chụp X-quang ngực và thăm dò chức năng hô hấp nên được tiến hành tại thời điểm ban đầu và mỗi 12 tháng hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng khó thở. Thâm nhiễm mô kẽ trên X-quang ngực và giảm độ khuếch tán cần phải nghỉ đến độc tính của amiodarone trên hệ hô hấp.
- **Nhạy cảm ánh sáng** là phản ứng phụ thường gặp, và ở một vài bệnh nhân, có sự đổi màu da thành sắc hơi tím ở vùng da tiếp xúc ánh nắng. Màu da xám có thể không phục hồi hoàn toàn khi ngưng dùng thuốc.
- **Rối loạn chức năng tuyến giáp** là tác dụng phụ hay gặp. Suy giáp hoặc cường giáp đều có thể xảy ra, chiếm 2–5% mỗi năm. Hormon kích thích tuyến giáp nên được định lượng tại thời điểm bắt đầu điều trị và theo dõi mỗi 6 tháng. Nếu có suy giáp, điều trị đồng thời với levothyroxine cho phép việc tiếp tục sử dụng amiodarone.
- **Tổn thương vi giác mạc** được phát hiện bằng đèn khe, gấp ở gần như tất cả các bệnh nhân dùng thuốc. Tổn thương này rất ít khi ảnh hưởng đến thị lực và không phải là dấu hiệu để ngừng sử dụng thuốc. Viêm thần kinh thị giác, dẫn đến mù, hiếm xảy ra nhưng cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng amiodarone.
- **Biến đổi điện tâm đồ** thường gấp nhất là kéo dài khoảng PR và nhịp tim nhanh, tuy nhiên, block nhĩ thất độ cao có thể xảy ra ở bệnh nhân có bất thường dẫn truyền từ trước. Amiodarone có thể gây kéo dài khoảng QT, mặc dù thường không quá dài, và **xoắn đỉnh là hiếm gặp**. Tuy nhiên, nên tránh dùng các thuốc khác cũng kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân đang sử dụng amiodarone.
- **Rối loạn chức năng gan** thường biểu hiện bằng tăng men gan thoáng qua và không có triệu chứng. Nếu men gan tăng gấp ba lần giá trị bình thường hoặc hai lần ở những bệnh nhân có men gan lúc đầu tăng, nên ngừng sử dụng hoặc giảm liều amiodarone. Aspartate transaminase (AST) và alanine transaminase (ALT) nên được theo dõi mỗi 6 tháng ở những bệnh nhân đang dùng amiodarone.
- **Tương tác thuốc.** Amiodarone làm tăng nồng độ trong máu của warfarin và digoxin, vì vậy những thuốc này nên giảm một nửa liều một cách thường quy khi bắt đầu sử dụng amiodarone và phải theo dõi chặt chẽ nồng độ.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Phương pháp không dùng thuốc để kiểm soát nhịp gồm triệt đối qua đường catheter hoặc bằng phẫu thuật để ngăn chặn việc hình thành và duy trì AF.

- **Sốc điện chuyên nhịp (DC Cardioversion-DCCV)** là phương pháp an toàn và hiệu quả nhất để hồi phục nhịp xoang cấp tính. Trước khi sốc điện, xem xét nguy cơ huyết khối và việc dùng thuốc chống đông, nếu có thể, là rất quan trọng, để giảm thiểu những biến chứng tắc mạch do huyết khối có thể xảy ra trong quá trình sốc điện. AF có tần số đáp ứng thất nhanh trong bệnh cảnh thiếu máu cơ tim đang tiến triển, nhồi máu cơ tim, hạ áp, hoặc suy hô hấp nên được sốc điện nhanh chóng bất kể tình trạng dùng chống đông như thế nào.

- Nếu thời gian rung nhĩ **<48 giờ**, sốc điện được tiến hành ngay mà không cần dùng chống đông. Nếu rung nhĩ kéo dài **>48 giờ** (hoặc không rõ thời gian), nên dùng chống đông warfarin, với tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (international normalized ratio-INR) là 2,0–3,0; trong ít nhất 3 tuần trước khi sốc điện, và chống đông nên được tiếp tục sử dụng với liều tương tự sau khi sốc điện thành công.
- Để thay thế cho việc dùng chống đông 3 tuần trước khi sốc điện, tiến hành **siêu âm qua thực quản** để loại trừ huyết khối ở tiêu nhĩ trái. Phương pháp này an toàn và có lợi ích là sốc điện sớm hơn dùng warfarin, và do đó được chỉ định ở bệnh nhân không thể chờ đợi nhiều tuần để sốc điện. Điều trị chống đông với warfarin được chỉ định sau khi sốc điện trong ít nhất 4 tuần (*Am J Cardiol* 1998;82:1545), dù thử nghiệm AFFIRM (*N Engl J Med* 2002;347:1825) gợi ý rằng ở những bệnh nhân có nguy cơ đột quy cao nên sử dụng warfarin một cách vô hạn định.
- Trong thực hành, nên an thần cho bệnh nhân với midazolam (1–2 mg tĩnh mạch mỗi 2 phút, tối đa đến 5mg), methohexal (25–75 mg tĩnh mạch), etomidate (0,2–0,6 mg/kg tĩnh mạch) hoặc propofol (liều đầu, 5 mg/kg/giờ đường tĩnh mạch).
- Shock điện đồng bộ hợp lý với QRS là quan trọng để tránh gây nhịp nhanh thất do sốc điện vào đúng giai đoạn dễ bị tổn thương. Sự đồng bộ với máy phá rung ngoài cơ thể nên được khẳng định bằng sự hiện diện của dấu hiệu chỉ điểm sự đồng bộ chồng lên phức bộ QRS.
- Shock điện cho các rối loạn nhịp nhĩ, bắn điện cực phía trước nên được đặt ngay trên xương ức ở vị trí khoang liên sườn 3 hoặc 4 và điện cực thứ hai đặt ngay dưới phía sau xương bả vai bên trái. **Cần xác định vị trí bắn điện cực cách ít nhất 6 cm so với máy tạo nhịp vĩnh viễn hoặc máy khử rung.** Nếu sử dụng bắn điện cực, cần tạo một áp lực chắc chắn và bôi gel dẫn truyền để giảm trở kháng tiếp xúc. Tránh tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân hoặc giường bệnh. Atropine (1 mg tĩnh mạch) nên được chuẩn bị sẵn để xử trí khi ngừng xoang kéo dài. Các rối loạn nhịp nghiêm trọng như VT, VF hoặc vô tâm thu là hiếm xảy

ra và hầu như là do sốc điện không đồng bộ, ngộ độc digitalis hoặc dùng thuốc chống loạn nhịp đồng thời gây ra.

- Điều trị bằng đốt điện loại bỏ rung nhĩ qua catheter có hiệu quả cao ở bệnh nhân trẻ có cấu trúc tim bình thường, và rung nhĩ kịch phát. Tỷ lệ khỏi ở những bệnh nhân này là khoảng 80-90%. Tỷ lệ khỏi giảm ở bệnh nhân có bệnh tim cấu trúc, tuổi cao và rung nhĩ dai dẳng. Có 1 tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân cần nhiều hơn 1 lần đốt điện mới thành công. Mục tiêu của đốt điện loại bỏ qua catheter ở bệnh nhân rung nhĩ kịch phát là cô lập điện lọc các tĩnh mạch phổi. Ở bệnh nhân rung nhĩ dai dẳng, thường phải kết hợp kỹ thuật triệt đồi cô lập tĩnh mạch phổi với chiến lược thay đổi cơ chất mà do đó các vùng của tâm nhĩ được triệt đốt để ngăn cản vòng vào lại hoặc các xung điện phát ra từ ngoài tĩnh mạch phổi. Vì nhiều biến chứng tiềm ẩn và tỷ lệ thành công còn hạn chế, bệnh nhân rung nhĩ dai dẳng nên được dùng ít nhất 1 loại thuốc chống loạn nhịp để duy trì nhịp xoang. Nếu không thành công hoặc không dung nạp thuốc, có thể chỉ định triệt đồi qua catheter.

Xử trí phẫu thuật

Các kỹ thuật phẫu thuật để điều trị AF đã được đánh giá từ năm 1980. Trong các kỹ thuật này, thủ thuật Cox Maze có hiệu quả cao nhất và có nhiều số liệu đáng kể được xuất bản cho thấy hiệu quả bền vững. Những bệnh nhân rung nhĩ dai dẳng và có bệnh tim thực tồn, tỷ lệ khỏi tới 90%. Vì là thủ thuật xâm lấn cao, điều trị bằng phẫu thuật chỉ được cân nhắc cho bệnh nhân thất bại với điều trị đốt điện qua catheter hoặc ở bệnh nhân đã lên kế hoạch tiến hành phẫu thuật tim đồng thời.

Nhịp nhanh thất

ĐẠI CƯƠNG

- Nhịp nhanh thất cần được tiếp cận ban đầu với giả định rằng nó sẽ có những giai đoạn ác tính cho đến khi được chứng minh là không phải.
- Đánh giá lâm sàng một rối loạn nhịp thất liên quan đến việc xem xét tình trạng huyết động, thời gian, hình thái và sự tồn tại hay không có các bệnh tim cấu trúc.
- Cuối cùng, các đánh giá này sẽ hỗ trợ việc đánh giá nguy cơ **ngừng tim đột ngột** của bệnh nhân, cũng như nhu cầu cần các thiết bị hoặc điều trị triệt đốt.

Định nghĩa

- Nhịp nhanh thất không bền bỉ** được định nghĩa là 3 hoặc nhiều hơn phức bộ thất (>100 nhịp/phút) chấm dứt tự nhiên trong 30 giây mà không gây ảnh hưởng huyết động đáng kể hoặc cần can thiệp.
- Nhịp nhanh thất bền bỉ đơn dạng** được định nghĩa là nhịp nhanh mà phức bộ QRS đơn dạng kéo dài trên 30 giây hoặc cần sốc điện do rối loạn huyết động.

- **Nhip nhanh thất đa dạng** đặc trưng bởi hình thái phức bộ QRS luôn thay đổi. Xoắn đỉnh là 1 dạng của nhịp nhanh thất đa hình thái mà điển hình là bắt đầu với khoảng QT kéo dài trên nền nhịp xoang. Nhịp nhanh thất đa dạng thường gây rối loạn huyết động.
- **Rung thất** thường đi kèm với sự co bóp không đồng bộ, rối loạn huyết động và đột tử. ECG chỉ ra những sóng dao động bất thường (250–400 nhịp/phút) có điện thế rất biến đổi mà không xác định được một phức bộ QRS hoặc sóng T nào.
- Rung thất là nguyên nhân **chủ yếu gây đột tử do tim (sudden cardiac death-SCD)**. **Đột tử do tim** được định nghĩa là tử vong xảy ra trong 1 giờ kể khi khởi phát triệu chứng. Ở Mỹ, có 350.000 trường hợp SCD xảy ra hàng năm. Trong số những bệnh nhân bị SCD, bệnh tim thiếu máu là bệnh tim cấu trúc phổi kèm theo phổi biến nhất. Hầu hết những người sống sót sau ngừng tim không có bằng chứng về nhồi máu cơ tim cấp, tuy nhiên >75% có bằng chứng của nhồi máu cơ tim trước đó. Bệnh cơ tim không do thiếu máu cũng đi kèm với tăng nguy cơ bị SCD.

Nguyên nhân

- **Nhip nhanh thất đi kèm với bệnh tim cấu trúc**
 - Hầu hết các rối loạn nhịp thất đều đi kèm với bệnh tim cấu trúc, điển hình là liên quan đến thiếu máu đang hoạt động hoặc tiền sử nhồi máu.
 - Vùng sẹo và vùng quanh nhồi máu thường tạo ra vòng vào lại gây nhịp nhanh thất dai dẳng đơn dạng.
 - Nhịp nhanh thất đa dạng và VF thường liên quan đến thiếu máu cơ tim và là nguyên nhân của phần lớn trường hợp SCDS ngoài bệnh viện.
 - Bệnh cơ tim không liên quan đến thiếu máu liên quan đến sự giãn và xơ hóa tiến triển của cơ tim tâm thất, tạo ra chất nền của loạn nhịp.
 - Bệnh cơ tim bị thâm nhiễm (sarcoïd, sắt, tinh bột) chiếm một tỷ lệ nhỏ hơn và những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị rối loạn nhịp thất mà việc điều trị vẫn chưa được xác định một cách rõ ràng.
 - Người trưởng thành có tiền sử mổ sửa chữa bệnh tim bẩm sinh thường bị cả nhịp nhanh thất và nhịp nhanh trên thất.
 - Loạn sản thất phải hoặc bệnh cơ tim với sự thay thế của mô xơ mỡ thất phải (right ventricular-RV) (đôi khi cả LV) gây VT đơn dạng block nhánh trái (left bundle branch block-LBBB) và đi kèm với đột tử, đặc biệt ở vận động viên trẻ tuổi.
 - VT vòng vào lại ở phân nhánh là 1 dạng của VT sử dụng hệ thống His-Purkinje trong một vòng vào lại và thường đi kèm với bệnh cơ tim và hệ thống dẫn truyền bất thường.
- **Nhip nhanh thất không có bệnh tim cấu trúc**
 - Bất thường kênh ion di truyền, như hội chứng Brugada và hội chứng QT kéo dài, có thể dẫn đến VT đa dạng và gây đột tử ở những bệnh nhân không có bằng chứng tồn thương cấu trúc cơ tim trên chẩn đoán hình ảnh.

- VT đa dạng liên quan hệ giao cảm (Catecholaminergic polymorphic VT-CPVT) thường liên quan VT gia đình do gắng sức liên quan đến sự chuyển hóa canxi bất thường.
- **Nhịp nhanh thất tự phát** là chẩn đoán loại trừ khi không có bằng chứng tồn thương cấu trúc cơ tim, rối loạn di truyền và nguyên nhân gây bệnh có thể phục hồi (như thiếu máu cơ tim, bất thường về điện giải hoặc chuyển hóa).
 - Hầu hết các VT tự phát bắt nguồn từ đường ra thất phải (right ventricular outflow tract [RVOT-VT]) và có thể triệt bỏ qua ống thông. Ít phổ biến hơn là VT đường ra thất trái (left ventricular outflow tract [LVOT-VT]) hoặc VT phân nhánh (sử dụng phân nhánh trước và sau của nhánh trái) có thể phát hiện được trên EPS.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Việc đánh giá nhịp nhanh có phức bộ QRS giãn rộng nên luôn luôn bắt đầu với việc đánh giá kịp thời các dấu hiệu sinh tồn và triệu chứng lâm sàng. Nếu rối loạn nhịp dung nạp kém, nên trì hoãn việc đánh giá chi tiết và tiến hành xử trí cấp cứu theo hướng dẫn ACLS. Nếu bệnh nhân ổn định, có một vài câu hỏi quan trọng có thể giúp hướng đến chẩn đoán có nhiều khả năng nhất. Một sai lầm thường gặp là sự nhận định rằng tình trạng huyết động ổn định thường ủng hộ chẩn đoán SVT hơn là VT.
- VT là WCT thường gặp nhất ở những bệnh nhân điều trị nội trú với tỷ lệ được hiện mắc được ghi nhận lên tới 80%. Vì vậy cần phải tìm ra các điểm mấu chốt trong tiền sử và nghiên cứu kỹ các đặc điểm trên điện tâm đồ của loạn nhịp để mô tả được cơ chế của rối loạn nhịp. Bắt đầu với những câu hỏi sau:
 - Bệnh nhân có tiền sử có bệnh tim cấu trúc không?
 - Bệnh nhân có bệnh tim cấu trúc bị WCT thì nhiều khả năng là VT hơn là SVT. Trong 1 báo cáo, 98% bệnh nhân bị WCT có nhồi máu cơ tim trước đó được chứng minh là có VT (*Am J Med* 1988;84:53)
 - Bệnh nhân có cấy máy tạo nhịp, cấy máy khử rung (implantable cardiac defibrillator-ICD) hoặc có QRS giãn rộng từ trước không (đó là block nhánh phải [right bundle branch block-RBBB], block nhánh trái (left BBB-LBBB), chậm trễ dẫn truyền trong thất [intraventricular conduction delay-IVCD])
 - Nếu bệnh nhân có máy tạo nhịp hoặc máy khử rung tự động dưới da, nên nghĩ đến WCT do máy tạo nhịp.
 - **WCT do máy** có thể là do tạo nhịp thất với tần số nhanh, hoặc là do máy đi theo nhịp nhanh nhĩ hoặc “nhịp nhanh vòng lặp không có điểm dừng” gây ra bởi sự theo dõi các xung nhĩ ngược dòng được tạo ra bởi nhịp thất trước đó được phát ra từ máy tạo nhịp. Trong bất cứ trường hợp nào thì tần số của nhịp

nhanh là một dấu hiệu gợi ý cơ chế vì tần số này bằng với giới hạn trên của tần số (upper rate limit–URL) đã được lập trình trước của thiết bị. URL thường được cài đặt là 120 nhịp/phút. Nhịp nhanh có tần số vượt trên URL giúp loại trừ một cách hiệu quả WCT do máy tạo nhịp.

- Có thể khẳng định tiền sử có cấy thiết bị dưới da bằng cách thăm khám thành ngực (thường ở ngực trái đối với những bệnh nhân thuận tay phải), chụp X-quang ngực, hoặc nhìn thấy được spike của máy tạo nhịp trên iện tâm đồ. Điện hình là phức bộ QRS rộng do đầu tạo nhịp ở thất phải có dạng LBBB và được bắt đầu bởi một nhát spike tạo nhịp ngắn. Hầu hết các thiết bị hiện đại sử dụng tạo nhịp hai buồng và thường khó nhận biết trên điện tâm đồ 12 chuyên đạo do xung điện nhân tạo có kích thước nhỏ. Vì vậy không nên loại trừ nhịp nhanh do máy tạo nhịp khi không thấy spike tạo nhịp trong cơn nhịp nhanh.
- Bệnh nhân có RBBB, LBBB hoặc IVCD từ đầu mà bị WCT thì hình thái QRS sẽ giống hệt với QRS ban đầu trong trường hợp SVT. Thêm vào đó, vài bệnh nhân có QRS hẹp lúc ban đầu sẽ biểu hiện WCT do SVTs khi xảy ra block nhánh liên quan đến tần số tim nhanh. Hiện tượng này được gọi là SVTs với dẫn truyền lệch hướng và có thể phân biệt với VT dựa trên các tiêu chuẩn được mô tả ở phía dưới.
- Những thuốc bệnh nhân đang sử dụng?
 - Nên kiểm tra danh sách các thuốc để tìm bất cứ thuốc nào có tác dụng phụ gây rối loạn nhịp, đặc biệt là những thuốc có thể kéo dài khoảng QT ban đầu và làm tăng nguy cơ bị VT đa hình thái hoặc xoắn đinh. Những thuốc này gồm nhiều thuốc chống loạn nhịp nhóm I và III, một vài thuốc kháng sinh nhất định, chống loạn thần và nhiều thuốc khác. Trang web được tài trợ bởi đại học Arizona, <http://www.qtdrugs.org>, cung cấp danh sách đầy đủ các thuốc gây QT kéo dài.
 - Các thuốc có thể gây rối loạn điện giải, như lợi tiểu quai hoặc lợi tiểu giữ kali, thuốc ACE, thuốc ức chế thụ thể của angiotensin... nên được xác định chính xác. Ngộ độc digoxin luôn là yếu tố quan trọng cần phải cân nhắc đối với bất kỳ rối loạn nhịp nào.

Chẩn đoán phân biệt

- Chẩn đoán VT cần phải có kiến thức về tiếp cận chung của WCTs.
- WCT có thể do SVT có đường dẫn truyền lệch hướng (có block nhánh) hoặc do VT. Việc phân biệt giữa 2 cơ chế này là điều quan trọng nhất. **Các thuốc sử dụng trong điều trị SVTs (đó là adenosine, chẹn β giao cảm, chẹn kênh canxi)** có thể là nguyên nhân gây rối loạn huyết động nghiêm trọng nếu sử dụng nhầm cho VT. Vì vậy, tất cả các WCT nên được coi có nguồn gốc từ thất cho đến khi được chứng minh là không phải.

- Cơ chế khác ít phổ biến hơn của WCT bao gồm **AVRT ngược chiều, rối loạn nhịp do tăng kali máu hoặc nhịp nhanh do máy tạo nhịp.**
- **Những dấu hiệu nhiều khi ghi điện tim từ xa** do điện cực tiếp xúc kém hoặc cử động lặp đi lặp lại của bệnh nhân (rung giật, run, đánh răng, tập thở...) có thể tạo ra những hình ảnh giống như nhịp nhanh thất hoặc rung thất.

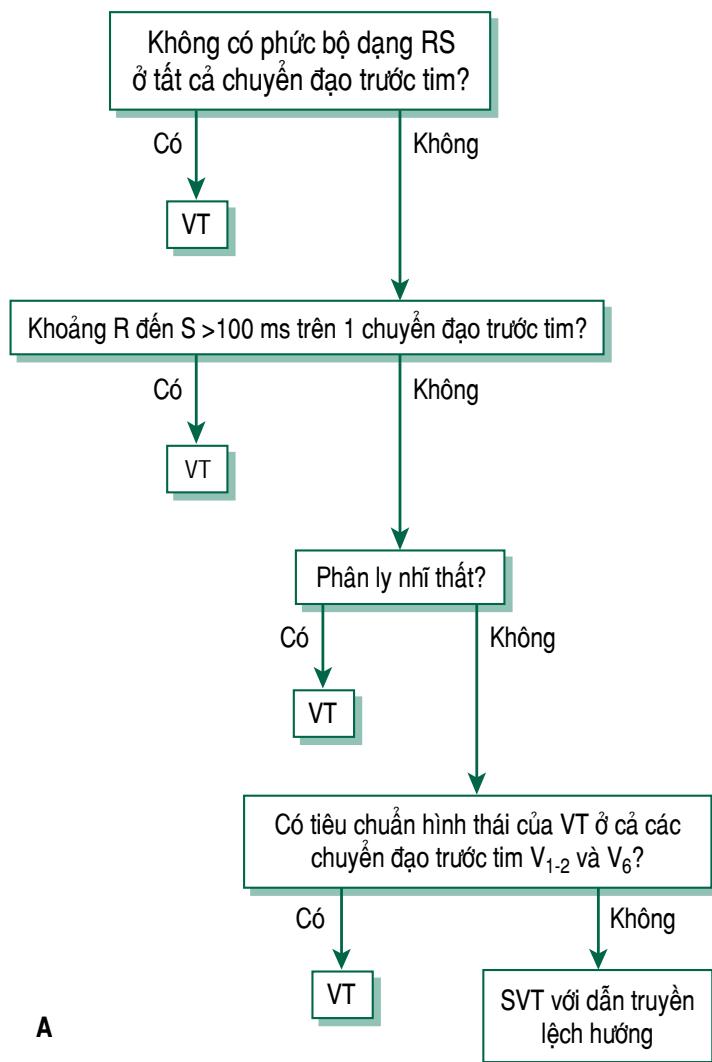
Test chẩn đoán

Xét nghiệm

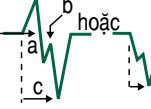
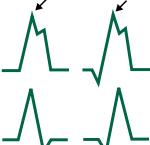
Các xét nghiệm chuyển hóa cơ bản, định lượng magie, tổng phân tích tê bào máu, và troponin.

Điện tâm đồ

- **Phân biệt nhịp nhanh trên thất lệch hướng với nhịp nhanh thất** dựa trên phân tích điện tâm đồ cơ bản là quan trọng để xác định biện pháp điều trị cấp và lâu dài. Chẩn đoán VT dựa vào **tình trạng phân ly nhĩ thất, nhát bắt được thất hoặc nhát bóp hỗn hợp**, không có hình thái RS ở các chuyên đạo trước tim (V_1-V_6), và có **LBBB với trực lệch phải**. Nếu không có các đặc điểm trên, nếu ở trên một chuyên đạo trước tim có hình thái RS với khoảng $RS > 100$ ms thì coi là VT.Thêm vào đó, nên tìm các đặc điểm về hình thái QRS gợi ý cho VT, như được chỉ ra trong Hình 7-2A và B.
- **Những điểm cần nhớ trên điện tâm đồ**
 - **Dạng Brugada kinh điển:**
 - Điện tâm đồ lúc đầu: Giả RBBB với đoạn ST chênh lên và sóng T đảo ngược ở V_1, V_2 .
 - Có thể bộc lộ ra bằng stress, bệnh tật, sốt, sử dụng ma túy...
 - **Loạn sản RV gây loạn nhịp:**
 - Điện tâm đồ lúc đầu: Sóng epsilon (ngay sau QRS), \pm QRS giãn rộng, \pm sóng T đảo ngược (V_1, V_2).
 - VT: Phản ánh nguồn gốc từ RV, thường có dạng LBBB. Có thể biểu hiện VT đa hình thái.
 - **VT có vòng vào lại nhánh:**
 - Điện tâm đồ lúc đầu: IVCD
 - VT: Hình thái LBBB điển hình (xuống nhánh phải, lên nhánh trái)
 - **VT phân nhánh:**
 - VT: Trục sau, co hình thái RBBB
 - **Hội chứng QT kéo dài:**
 - Điện tâm đồ lúc đầu: QT $> 50\%$ đoạn RR nếu nhịp tim từ 60–100. QTc ≥ 440 ms.
 - VT: xoắn đinh chuyển thành VF.



Hình 7–2. A và B. Tiêu chuẩn Brugada để phân biệt nhịp nhanh thất với nhịp nhanh trên thất dẫn truyền lệch hướng trong rối loạn nhịp nhanh QRS rộng. LBBB: block nhánh trái; RBBB: block nhánh phải; SVT: nhịp nhanh trên thất; VT: nhịp nhanh thất. (Từ Cuculich PS. Đọc điện tâm đồ nâng cao [ECG 201]. In: Cuculich PS, Kates AM, eds. *The Washington manual cardiology subspecialty consult*. Xuất bản lần thứ 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009).

	LBBB		RBBB	
	VT	SVT	VT	SVT
Chuyển đạo V_1	Ở V_1, V_2 và bất kỳ ở: (a) $r \geq 0,04$ giây (b) Móc ở sóng S (c) Sóng S xuất hiện chậm $>0,06$ giây	Ở V_1, V_2 vắng mặt: (a) $r \geq 0,04$ giây (b) Móc ở sóng S (c) Sóng S xuất hiện chậm $>0,06$ giây	Sóng bên trái cao hơn Sóng RS hoặc QR hai pha	Sóng rsR' hoặc rR' ba pha
				
Chuyển đạo V_6	QS một pha		rS hai pha	qRs ba pha
				

B**Hình 7–2.** (Tiếp theo).

- **VT đường ra:**

- VT: trục quay xuống dưới, có dạng LBBB. Chuyển đổi R/S ở các chuyển đạo trước tim giúp khu trú vị trí. Nếu chuyển đổi sớm ở V_1, V_2 gợi ý nguồn gốc ở LVOT, chuyển đổi muộn ở V_4 gợi ý nguồn gốc ở RVOT.

Chẩn đoán hình ảnh

- Trước tiên nên đánh giá xem có hay không có bệnh tim cấu trúc bằng siêu âm tim qua thành ngực.
- Đánh giá hình ảnh sâu hơn nữa (MRI tim, test gắng sức không xâm lấn, chụp động mạch vành...) nên được cân nhắc dựa trên nguyên nhân nghi ngờ.

ĐIỀU TRỊ

- **Việc phân biệt SVT lệch hướng với VT** dựa trên việc phân tích điện tâm đồ bề mặt để xác định là rất quan trọng trong việc xác định liệu pháp điều trị cấp và lâu dài phù hợp.

- Điều trị cấp SVT: dùng thuốc đường tĩnh mạch như adenosin, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn β . Tuy nhiên, thuốc chẹn kênh canxi và chẹn β có thể gây rối loạn huyết động ở bệnh nhân VT.
- Về lâu dài, nhiều SVTs đáp ứng với RFA, trong khi hầu hết VTs là ác tính và yêu cầu dùng các thuốc chống loạn nhịp và/hoặc cấy máy ICD.
- Ngay lập tức sốc điện không đồng bộ là biện pháp điều trị ban đầu cho VT và VF không có mạch.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **ICDs** cung cấp sự nhận diện và điều trị tự động các rối loạn nhịp thất. Cấy máy ICD giúp cải thiện tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân sống sót sau rối loạn nhịp thất (dự phòng SCD thứ phát) và những bệnh nhân không có những triệu chứng nhưng có nguy cơ cao bị SCD (dự phòng SCD tiên phát).
 - **Dự phòng SCD thứ phát** với cấy máy ICD được chỉ định cho hầu hết những bệnh nhân còn sống sót sau SCD ngoại trừ giai đoạn xung quanh nhồi máu. Tính năng vượt trội trong điều trị ICD so với sử dụng thuốc chống loạn nhịp kéo dài đã được chứng minh (*thử nghiệm AVID*, *N Engl J Med* 1997;337:1576).
 - **Dự phòng SCD tiên phát** với cấy máy ICD được chỉ định cho những bệnh nhân có nguy cơ cao bị SCD. Hiệu quả của việc cấy ICD để dự phòng SCD tiên phát ở những bệnh nhân có bệnh cơ tim đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng tiến cứu (xem Thử nghiệm cấy máy phá rung tự động đa trung tâm ([Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–MADIT], *N Engl J Med* 1996;335:1933); Thử nghiệm nhịp nhanh không bền bỉ đa trung tâm ([Multicenter Un-Sustained Tachycardia Trial–MUSTT], *N Engl J Med* 1999;341:1882); thử nghiệm MADIT II, *N Engl J Med* 2002;346:877); **SCD-HeFT**, *N Engl J Med* 2005;352(3):225. Hầu hết các bệnh nhân có suy giảm chức năng thất trái (LV ejection fraction–LVEF) <35% trên 3 tháng dù đã điều trị nội khoa tối ưu là chỉ định cho cấy ICD dự phòng.
- **Các chỉ định khác của ICD:**
 - Một số trường hợp **bệnh có tim phì đại (HCM)**, **bệnh cơ tim thất phải gây rối loạn nhịp, hội chứng QT kéo dài bẩm sinh**, **hoặc hội chứng Brugada có nguy cơ cao SCD**. Cấy máy ICD chỉ định ở bệnh nhân có một trong các hội chứng trên đã từng bị ngừng tim và đã được hồi sức hoặc được ghi nhận là có rối loạn nhịp thất. Cấy máy ICD dự phòng cho những bệnh nhân không có triệu chứng thường được coi là phù hợp đặc biệt là ở những bệnh nhân đã từng bị ngất hoặc có tiền sử đột tử trong gia đình.
 - Bệnh nhân chờ ghép tim mà có nguy cơ cao bị SCD, đặc biệt nếu họ dùng thuốc trợ tim đường tĩnh mạch. Cấy ICD dự phòng là hợp lý để phòng ngừa SCD trước khi ghép tim.

- ICDs bị **chống chỉ định** ở những bệnh nhân có VT không ngừng, nhồi máu cơ tim gần đây <40 ngày trong trường hợp phòng SCD tiên phát, bệnh lý tâm thần đáng kể hoặc thời gian sống thêm ít hơn 12 đến 24 tháng.
- **Điều trị VT bằng sóng cao tần qua catheter** được tiến hành thành công nhất ở bệnh nhân VT tự phát huyết động ổn định mà không có bệnh cấu trúc tim đi kèm. Tỷ lệ khỏi bệnh lâu dài ở những bệnh nhân này tương tự như đốt qua catheter với SVT. Nếu có bệnh tim cấu trúc và đặc biệt là VT có huyết động không ổn định, đốt qua catheter thường được dành cho VT không đáp ứng với thuốc do thủ thuật triệt đốt này có hiệu quả thấp hơn và tỷ lệ mắc bệnh cao hơn.
 - **VT tự phát thường đi kèm với cấu trúc tim bình thường nhưng cũng có những trường hợp nhịp nhanh do bệnh cơ tim được mô tả.**
 - **VT đường ra thất phải (Right ventricular outflow tract–RVOT-VT)** thường biểu hiện là VT lặp lại, không bền bỉ và có thể do gắng sức gây ra. RVOT-VT thường đáp ứng với thuốc chẹn β giao cảm, diltiazem hoặc verapamil và adenosine.
 - **LVOT-VT** thường đáp ứng với verapamil.
 - Cả hai dạng VT tự phát đều được cho là lành tính khi không có bệnh cấu trúc tim. Vì vậy cấy máy ICD là không thích hợp. Tất cả các dạng VT tự phát đều thích hợp để điều trị RFA hoặc dùng thuốc.
 - **BBRVT** là 1 dạng của VT mà có vòng vào lại ở hệ thống bó His-Purkinje. BBRVT có thể điều trị thành công bằng cách đốt nhánh phải qua catheter. Vì BBRVT thường xảy ra ở bệnh nhân có bệnh cơ tim và hệ thống dẫn truyền bất thường, ICD thường được kết hợp với việc triệt đốt.
 - **VT đi kèm với bệnh tim thiếu máu** cũng có thể điều trị bằng triệt đốt qua catheter, tuy nhiên tỷ lệ thành công thấp hơn VT tự phát. Lý do của tỷ lệ thành công thấp hơn bao gồm sự bất ổn định về huyết động của VT và VT thường có nhiều vòng vào lại. Triệt đốt bằng catheter để điều trị VT thiếu máu ở những bệnh nhân có VT không đáp ứng với thuốc chống loạn nhịp và đã được cấy máy ICD đã giảm thành công tần số sốc của ICD (*Circulation* 1997;96:1525).
 - **Triệt đốt VT không liên quan đến bệnh tim thiếu máu** cũng hợp lý, đặc biệt là ở những bệnh nhân không đáp ứng với thuốc, nhưng những vòng vào lại của VT có thể ở trong cơ tim hoặc thượng tâm mạc. Vì vậy, tỷ lệ thành công thấp hơn so với VT đi kèm với bệnh tim thiếu máu và nên cân nhắc việc chuyển bệnh nhân đến một trung tâm tiến hành đốt cả nội tâm mạc và ngoại tâm mạc một cách thường quy.

Thuốc

- VF không đáp ứng với máy phá rung ngoài cơ thể đòi hỏi phải sử dụng thêm các thuốc chống loạn nhịp đường tĩnh mạch.

- Thường sử dụng lidocaine đường tĩnh mạch; tuy nhiên, amiodarone tĩnh mạch tỏ ra có hiệu quả hơn trong việc tăng tỷ lệ sống sót của VF khi dùng phối hợp với máy phá rung (*N Engl J Med* 2002;346:884).
- Sau khi chuyển nhịp thành công, nên tiếp tục duy trì truyền tĩnh mạch các thuốc chống loạn nhịp hiệu quả cho đến khi các nguyên nhân có thể đảo ngược được sửa chữa.
- Điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp lâu dài được chỉ định cho điều trị các rối loạn nhịp thất tái phát có triệu chứng. Đối với rối loạn nhịp thất huyết động không ổn định đã được cấy ICD, điều trị phối hợp bằng thuốc chống loạn nhịp giúp giảm số lần shock điện của ICD.

Lựa chọn hàng đầu

- Amiodarone** an toàn, dung nạp tốt trong điều trị rối loạn nhịp thất cấp tính. Được động học của thuốc phức tạp và độc tính của nó tăng lên nếu điều trị kéo dài (*Am Heart J* 1993;125:109).
 - Sau khi dùng liều nạp đường uống, amiodarone ngăn cản sự tái phát của VT bền bỉ và VF lên tới 60% bệnh nhân. Liều uống, thời gian ngâm thuốc trên 5 ngày mới có tác dụng chống loạn nhịp và tác dụng rối loạn nhịp đầy đủ có thể không xảy ra trong 4-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Và không may là sự tái phát của các rối loạn nhịp thất khi theo dõi dài hạn là phổ biến.
 - Amiodarone là thuốc chống loạn nhịp được nghiên cứu nhiều nhất để điều trị SCD và là thuốc chính được so sánh với ICD trong các thử nghiệm dự phòng tiên phát và thứ phát.
 - Sự cân bằng giữa nhiều thử nghiệm lâm sàng tiến cứu không ủng hộ việc sử dụng amiodarone để dự phòng SCD ở những bệnh nhân có bệnh cơ tim.
- Thuốc nhóm II**, chẹn β giao cảm là nhóm duy nhất chỉ ra là cải thiện được tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân sau MI.
 - Chẹn β giao cảm giảm tỷ lệ tử vong sau nhồi máu 25-30% và giảm tỷ lệ SCD từ 32-50% (*Lancet* 1981;2:823; *Lancet* 1999;353:9; *Lancet* 1999;353:2001; *N Engl J Med* 2001;344:1651; *Lancet* 2001;357:1385).
 - Sau khi điều trị VT/VF cấp tính và giai đoạn ổn định, nên bắt đầu sử dụng thuốc chẹn β giao cảm và điều chỉnh liều thuốc theo huyết áp và nhịp tim.
 - VT tự phát thường đáp ứng với thuốc block nút AV.
- Thuốc ức chế men chuyển** đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ đột tử và tỷ lệ tử vong chung ở những bệnh nhân có bệnh động mạch vành hoặc suy tim sung huyết.

Lựa chọn hàng thứ hai

- Sotalol là thuốc nhóm III** được chỉ định cho điều trị lâu dài VT/VT mạn tính. Sotalol ngăn ngừa sự tái phát của VT bền bỉ và VF ở 70% bệnh nhân (*N Engl J Med* 1993;329:452) nhưng phải thận trọng ở bệnh nhân suy tim sung huyết.

- **Thuốc nhóm I** nhìn chung không giảm được tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân VT/VF. Thực tế, thuốc nhóm Ic, **flecainide** và B còn làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân rối loạn nhịp thất (*N Engl J Med* 1991;324:781).
- **Lidocaine là thuốc nhóm Ib**, chỉ có dạng dùng đường tĩnh mạch, có hiệu quả điều trị VT bền bỉ và tái phát/VF. Dùng lidocaine dự phòng để ứng phó PVCs và VT không bền bỉ sau MI không biến chứng không được chỉ định và có thể làm tăng tỷ lệ tử vong do nhịp chậm (*Arch Intern Med* 1989;149:2694). Độc tính của lidocaine bao gồm các tác dụng trên thần kinh trung ương (co giật, lơ mơ, choáng váng, và hiếm gặp hơn, ngừng hô hấp) và đều mất đi khi ngừng sử dụng thuốc. Tác dụng làm giảm sức co bóp cơ tim chỉ thấy khi dùng liều cao.
- **Mexiletine** tương tự như lidocaine nhưng thuốc có dạng uống. **Mexiletine thường được dùng kết hợp với amiodarone hoặc sotalol để điều trị các rối loạn nhịp thất kháng trị.** Mexiletine có thể có tác dụng hạn chế trong những trường hợp có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh. Độc tính trên hệ thần kinh trung ương bao gồm run, chóng mặt và nhìn mờ. Liều cao hơn có thể gây loạn ngôn, nhìn đôi, rung giật nhăn cầu và thay đổi ý thức. Buồn nôn và nôn là phổ biến.
- **Phenytoin** được sử dụng chủ yếu trong **điều trị rối loạn nhịp thất liên quan đến digitalis**. Thuốc có thể có tác dụng hạn chế trong điều trị rối loạn nhịp thất liên quan đến hội chứng QT kéo dài. Liều nạp đường tĩnh mạch 250 mg trong 10 phút (tốc độ tối đa 50 mg/phút). Những liều tiếp theo là 100 mg mỗi 5 phút nếu cần và huyết áp ổn định, tổng liều tối 1.000 mg. Cần phải theo dõi thường xuyên điện tâm đồ, huyết áp và tình trạng thần kinh. Truyền thuốc đường tĩnh mạch liên tục không được khuyến cáo (Xem chương 26, Bệnh lý thần kinh).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Thuốc nhóm IV** không có vai trò trong điều trị lâu dài VT. Không bao giờ sử dụng thuốc chẹn kênh canxi đường tĩnh mạch để điều trị cấp VT vì chúng gây rối loạn huyết động. Thuốc chẹn kênh canxi đường uống không có hiệu quả trong điều trị VT. Nifedipine tác dụng ngắn có xu hướng làm tăng tỷ lệ tử vong khi sử dụng cho những bệnh nhân sau MI (*Arch Intern Med* 1993;153:345).
- VF tiên phát xảy ra trong vòng 72 giờ sau MI cấp không đi kèm với sự tăng nguy cơ tái phát và không đòi hỏi phải dùng thuốc chống loạn nhịp lâu dài
- **Trong xoắn đỉnh liên quan đến hội chứng QT kéo dài**, điều trị cấp cứu là sốc điện ngay lập tức.
 - Bolus IV magie sulfate 1–2 g, tăng dần tối 4–6 g có hiệu quả cao.
 - Trong trường hợp hội chứng QT kéo dài mắc phải, xác định và điều trị những nguyên nhân cơ bản nếu có thể.
 - Có thể loại bỏ các chuỗi kích thích dài-chậm và làm ngắn đoạn QT bằng cách tăng nhịp tim tối ngưỡng 90 đến 120 nhịp/phút hoặc bằng isoproterenol truyền

tĩnh mạch (tốc độ ban đầu 1 đến 2 mcg/phút) hoặc sử dụng máy tạo nhịp tạm thời đường tĩnh mạch.

LOẠN NHỊP CHẬM

ĐẠI CƯƠNG

- Loạn nhịp chậm là loạn nhịp thường gặp ở những bệnh nhân đang điều trị nội trú với tần số thấp <60 nhịp/phút.
- Loạn nhịp chậm có thể do rối loạn chức năng ở vùng nào đó của hệ thống dẫn truyền tự nhiên, vì vậy việc xem lại sự dẫn truyền của các sóng khử cực, mạch cấp máu tương ứng cho từng vùng và sự ảnh hưởng bên trong và bên ngoài lên hệ thống dẫn truyền là rất hữu ích.
- **Giải phẫu hệ thống dẫn truyền**
 - **Nút xoang** là tập hợp các tế bào tạo nhịp chuyên biệt nằm ở vùng cao của tâm nhĩ phải. Trong điều kiện bình thường, nó khởi phát sóng khử cực, sóng này sẽ lan rộng về phía sau và sang trái thông qua cơ tim tâm nhĩ và đường dẫn truyền bên trong nút, dẫn đến thời kỳ tâm thu của nhĩ.
 - Nhịp nút xoang bình thường khi nghỉ ngơi là 50–90 nhịp/phút, và thường tỷ lệ nghịch với tuổi, và được xác định bởi sự cân bằng tương đối giữa hoạt động giao cảm và phó giao cảm.
 - Động mạch nút xoang cung cấp máu cho nút xoang, có bắt nguồn giải phẫu khác nhau động mạch vành phải (right coronary artery–RCA), 65%; động mạch mũi, 25%; hoặc cả hai (RCA và động mạch mũi), 10%.
 - Sóng khử cực sau đó đến một nhóm tế bào chuyên biệt khác, **nút nhĩ thất**, ở bên phải vách ngăn tâm nhĩ. Bình thường nút nhĩ thất là kết nối điện duy nhất của tâm nhĩ và tâm thất.
 - Dẫn truyền qua nút AV bị giảm bớt, tạo ra sự chậm trễ khoảng 55–110 ms và chiếm phần lớn khoảng PR đo được trên điện tâm đồ.
 - Nút nhĩ thất chứa các sợi đáp ứng chậm, giống nút xoang, có đặc tính tạo nhịp với tần số 40–50 nhịp/phút. Vì nút nhĩ thất có tần số khử cực chậm hơn nên nó chỉ trở nên có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong bệnh cảnh có rối loạn chức năng nút xoang hoặc block nhĩ thất hoàn toàn.
 - Đáp ứng của thất với sự khử cực nhĩ được điều chỉnh thông qua các tác động của thần kinh tự động lên nút nhĩ thất.
 - Máu cung cấp cho nút nhĩ thất chủ yếu thông qua động mạch nút nhĩ thất, thường xuất phát từ phần gần động mạch liên thất sau (posterior descending artery–PDA, 80%), nhưng cũng có thể từ động mạch mũi (10%) hoặc cả hai (10%). Thêm nữa, nó cũng nhận sự cung cấp máu từ phía bên của động mạch liên

thất trước (left anterior descending–LAD). Điều này làm cho nút nhĩ thất được bảo vệ một cách tương đối khi có tổn thương mạch máu.

- Từ nút nhĩ thất, sóng khử cực đi xuống **bó His**, nằm ở vách liên thất phần màng, chia làm **2 nhánh trái, phải** trước khi đi vào các **sợi Purkinje** để khử cực nốt các cơ tâm thất.
 - Bó His và nhánh phải nhận máu từ động mạch nút nhĩ thất và từ các nhánh xuyên vách của LAD.
 - Nhánh trái chia thành phân nhánh trái trước và sau: Phân nhánh trái trước nhận máu từ động mạch xuyên vách và phân nhánh trái sau, chạy sau và dưới nhánh trái trước, nhận máu từ nhánh của động mạch PDA và nhánh xuyên vách của LAD.

Nguyên nhân

Nguyên nhân thường gặp của nhịp chậm được liệt kê Bảng 7-7.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Khi nghi ngờ loạn nhịp chậm, nên đánh giá tiền sử, khám lâm sàng và những triệu chứng có sẵn nhằm đến phương cách “5 chữ S” xử lý nhịp tim chậm:

- **STABLE – ỔN ĐỊNH:** Bệnh nhân có rối loạn huyết động hay không?
- **SYMPTOMS – TRIỆU CHỨNG:** Bệnh nhân có những triệu chứng gì, và triệu chứng có liên quan đến nhịp chậm không?
- **SHORT TERM – NGẮN HẠN:** Các tình huống xung quanh loạn nhịp phục hồi được hay thoảng qua?
- **SOURCE – NGUỒN GỐC:** Hệ thống dẫn truyền bị rối loạn ở đâu? Có bắt được rối loạn nhịp chậm khi theo dõi điện tâm đồ hay không?
- **SCHEDULE A PACEMAKER – ĐẶT MÁY TẠO NHỊP:** Bệnh nhân có cần máy tạo nhịp vĩnh viễn không?

Khám thực thể

- Nếu nhịp chậm đang tiếp diễn, việc khai thác tiền sử và khám lâm sàng nên được rút ngắn, tập trung vào đánh giá sự ổn định về huyết động của loạn nhịp
 - Nếu bệnh nhân có các dấu hiệu của tưới máu kém (hạ áp, lơ mơ, rối loạn ý thức, tím tái...) thì ngay lập tức bắt đầu xử trí theo phác đồ ACLS.
 - Nếu ổn định, có thể tiến hành đánh giá chi tiết hơn.
 - Biểu hiện lâm sàng của nhịp chậm rất thay đổi, từ không có triệu chứng đến triệu chứng không đặc hiệu (chóng mặt, mệt mỏi, yếu cơ, không gắng sức được), cho đến triệu chứng rõ ràng (ngất). Biểu hiện của nhịp chậm chủ yếu được quyết định bởi đáp ứng làm tăng cung lượng tim của bệnh nhân khi nhịp tim giảm xuống.

Bảng 7–7 Nguyên nhân gây nhịp chậm**Nội sinh**

Bệnh bẩm sinh (có thể biểu hiện muộn)

Bệnh thoái hóa tự phát (lão hóa)

Nhồi máu hoặc thiếu máu

Bệnh cơ tim

Bệnh thâm nhiễm: sarcoidosis, thâm nhiễm tinh bột, nhiễm sắt

Bệnh collagen mạch máu: lupus ban đỏ hệ thống, thấp khớp, xơ cứng bì

Chấn thương do phẫu thuật: phẫu thuật van, ghép

Bệnh truyền nhiễm: viêm nội tâm mạc, bệnh Lyme, bệnh Chagas

Ngoại sinh

Qua trung gian thần kinh tự trị

Ngất do nguyên nhân thần kinh-tim mạch

Xoang cảnh quá mẫn cảm

Tăng trương lực thần kinh phế vị: ho, nôn, tiểu tiện, đại tiện, đặt ống

Thuốc: chẹn β , chẹn kênh canxi, digoxin, các thuốc chống loạn nhịp

Suy giáp

Hạ thân nhiệt

Các bệnh lý thần kinh: tăng áp lực nội so

Mất cân bằng điện giải: tăng kali máu, tăng magie máu

Tăng CO₂ máu/ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn

Nhiễm trùng huyết

Từ Cooper DH. Loạn nhịp chậm và máy tạo nhịp vĩnh viễn. In: Cuculich PS, Kates AM, eds. *The Washington manual cardiology subspecialty consult*. Xuất bản lần thứ 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

- Cần chú ý xác định xem **triệu chứng lâm sàng có liên quan trực tiếp đến nhịp chậm hay không**. Các điểm khác trong tiền sử cần chú ý bao gồm:
 - Bệnh tim thiếu máu cục bộ, đặc biệt liên quan vòng tuần hoàn bên phải, có thể thúc đẩy một số loạn nhịp chậm. Vì vậy, phải luôn tìm các triệu chứng của hội chứng vành cấp.
 - **Các tình huống trước khi rối loạn nhịp** (lúc tiểu, ho, đại tiện, ngửi khí độc hại) xung quanh cơn nhịp chậm có thể giúp xác định nguyên nhân não-tim.
 - **Rối loạn nhịp nhanh**, đặc biệt ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng nút xoang, có thể sau là đoạn ngừng xoang dài do nút xoang bị ức chế trong nhịp nhanh. Vì vậy triệu chứng đánh trống ngực có thể làm bộc lộ sự hiện diện của hội chứng nhịp nhanh-chậm. Do các thuốc sử dụng để điều trị rối loạn nhịp nhanh được thiết kế để thúc đẩy sự giảm nhịp tim, hội chứng này khiến cho việc điều trị trở nên khó khăn.

- Nên hỏi tiền sử có bệnh tim cấu trúc, suy giáp, ngừng thở khi ngủ, bệnh collagen mạch máu, nhiễm khuẩn (nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc, Lyme, Chagas), bệnh do thâm nhiễm (tinh bột, nhiễm sắt và sarcoid), bệnh thần kinh-cơ, và có tiền sử phẫu thuật tim (thay van, sửa chữa bệnh tim bẩm sinh).
- **Các thuốc** cũng nên được xem lại, đặc biệt các thuốc ảnh hưởng đến nút xoang và nút nhĩ thất (như thuốc chẹn kênh canxi, chẹn β giao cảm, digoxin).
- Sau khi khẳng định tình trạng huyết động ổn định, tiến hành khám toàn diện hơn với sự tập trung đặc biệt vào thăm khám hệ tim mạch và bất cứ dấu hiệu nào phù hợp với các bệnh lý kèm theo được nhắc tới ở trên là thích hợp (Hình 7-3).

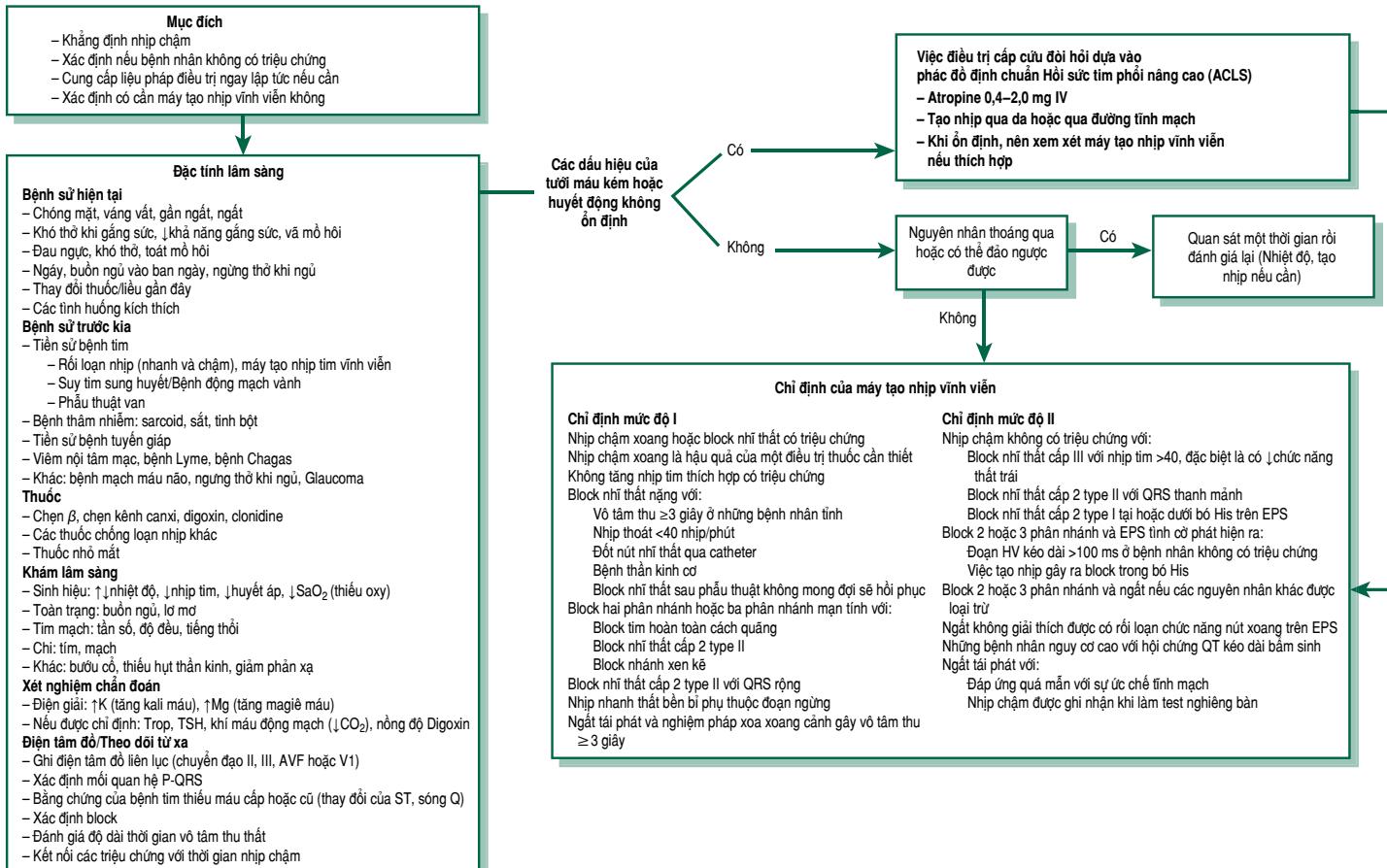
Test chẩn đoán

Xét nghiệm

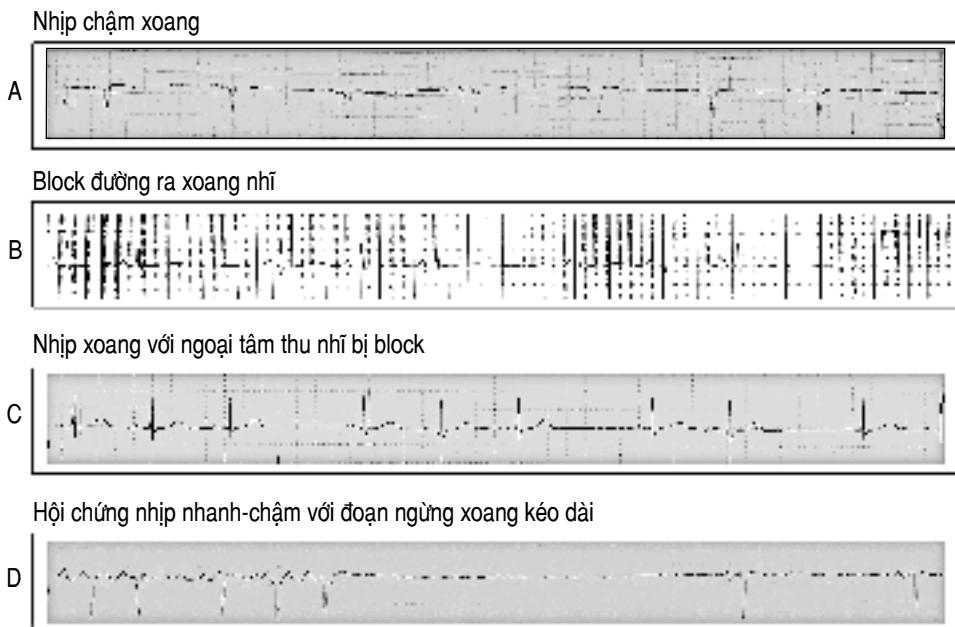
Các xét nghiệm phòng thí nghiệm bao gồm: điện giải đồ máu và xét nghiệm chức năng tuyến giáp ở hầu hết mọi bệnh nhân. Nồng độ digoxin và troponin nên được làm nếu có biểu hiện lâm sàng thích hợp.

Điện tâm đồ

- **Điện tâm đồ 12 chuyên đạo** là nền tảng để chẩn đoán bất kỳ rối loạn nhịp nào:
 - Các chuyên đạo nhìn rõ nhất hoạt động tâm nhĩ cần phải kiểm tra (DII, III, ART, V₁).
 - Nên xác định bằng chứng của **rối loạn chức năng nút xoang** (thời gian sóng P) hoặc **bất thường dẫn truyền AV** (khoảng PR).
 - Bằng chứng của thiếu máu cơ tim cũ và mới nên đường tìm kiếm là tốt nhất.
- Phân tích điện tâm đồ trong nhịp chậm nên tập trung xác định vị trí rối loạn của hệ thống dẫn truyền. Bên cạnh các triệu chứng liên quan đến loạn nhịp, việc định khu vị trí bị block sẽ giúp xác định xem liệu có cần thiết phải cấy máy tạo nhịp hay không.
- **Rối loạn chức năng nút xoang** hoặc hội chứng suy nút xoang là lí do chủ yếu nhất để cấy máy tạo nhịp ở Hoa Kỳ. Biểu hiện lâm sàng của suy nút xoang gồm (Hình 7-4):
 - **Nhịp chậm xoang** được định nghĩa là nhịp đều với sóng P đi trước phức bộ QRS (II, III, AVF) với tần số <60 nhịp/phút. Người trẻ và vận động viên thường có nhịp chậm xoang khi nghỉ và dung nạp tốt. Nhịp tim ban đêm thường thấp hơn bình thường ở tất cả bệnh nhân nhưng người già có thường có nhịp tim lúc nghỉ cao hơn và nhịp chậm xoang là một biến đổi rất ít gặp.
 - **Chậm xoang và ngừng xoang** dùng để chỉ nút xoang không khử cực được, biểu hiện thành những đoạn vô tâm thu nhĩ (không có sóng P). Có thể có vô tâm thu thất đi kèm hoặc nhịp thoát từ bộ nối hoặc từ cơ tim thất. Đoạn ngừng 2–3 giây có thể gấp ở người khỏe mạnh, không có triệu chứng, đặc biệt là trong khi ngủ. Ngừng >3 giây, đặc biệt vào ban ngày, nên nghi ngờ có rối loạn chức năng nút xoang.



Hình 7-3. Xử lý loạn nhịp chậm. EPS, thăm dò điện sinh lý; TSH, hormone kích thích tuyến giáp. (Theo Cooper DH. In: Cuculich PS, Kates AM, eds. *The Washington manual cardiology subspecialty consult*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.)



Hình 7-4. Các ví dụ về rối loạn chức năng nút xoang. **A.** Nhịp chậm xoang. Tần số của nút xoang là khoảng 45 ck/p. **B.** Block đường ra xoang nhĩ. Chú ý rằng khoảng PP khi có đoạn ngừng bằng đúng 2 lần khoảng PP khi không có đoạn ngừng. **C.** Ngoại tâm thu nhĩ bị block. Chú ý rằng sóng P đến sớm và không được dẫn truyền lẩn trong sóng T làm khởi động lại nút xoang và gây ra đoạn ngừng quan sát được trên điện tâm đồ. **D.** Hội chứng nhịp nhanh-chậm. Chú ý rằng kết thúc của một đoạn rối loạn nhịp nhanh không đều là một đoạn dừng kéo dài 4,5 giây trước nhịp xoang đầu tiên (Từ Cooper DH. Rối loạn nhịp chậm và máy tạo nhịp vĩnh viễn. In: Cuculich PS, Kates AM, eds. *The Washington manual cardiology subspecialty consult*, xuất bản lần thứ 2, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.).

- **Block đường ra nút xoang** dùng để chỉ nút xoang vẫn phát nhịp bình thường nhưng sóng khử cực không dẫn truyền qua được mô quanh nút. Khó phân biệt với ngừng xoang trên điện tâm đồ ngoại đoạn RR là bởi số của đoạn RR trước đoạn nhịp chậm.
- **Hội chứng nhịp nhanh-chậm** xảy ra khi loạn nhịp nhanh xen kẽ với loạn nhịp chậm, đặc biệt AF. Nhịp nhĩ nhanh ngăn cản đầu ra nút xoang dẫn đến rối loạn chức năng nút xoang và sau đó chấm dứt loạn nhịp nhanh.
- **Không có khả năng tăng nhịp tim** là mất khả năng làm tăng nhịp tim một cách thích hợp để đáp ứng với nhu cầu chuyển hóa của cơ thể.
- **Rối loạn dẫn truyền nút nhĩ thất**
 - Dẫn truyền qua nút nhĩ thất có thể bị **lệch hướng** (block nhánh hoặc phân nhánh), **chậm trễ** (block nhĩ thất cấp 1), **đôi khi bị gián đoạn** (block nhĩ thất

độ 2), thường xuyên nhưng không phải luôn luôn bị gián đoạn (block AV độ cao), hoặc bị mất hoàn toàn (block nhĩ thất cấp 3). Việc phân loại các rối loạn nhịp chậm thành một trong các loại trên giúp bác sĩ xác định tiên lượng tốt hơn và vì vậy giúp ích cho việc điều trị.

- **Block nhĩ thất cấp 1** là sự dãn truyền chậm trễ, thường khu trú ở nút nhĩ thất, biểu hiện trên điện tâm đồ có đoạn PR >200 ms. “Block” là 1 tên gọi sai về định nghĩa vì không có nhát nào không dãn (luôn sóng P trước mọi phức bộ QRS).
- **Block nhĩ thất cấp 2** tồn tại khi có sự gián đoạn theo chu kỳ (“các nhát không dãn” – “dropped beats”) trong dãn truyền nhĩ thất. Phân biệt giữa Mobitz I và II là rất quan trọng vì quá trình tiến triển tự nhiên dẫn đến block tim hoàn toàn của chúng là khác nhau.
 - **Block nhĩ thất Mobitz I (Wenckebach)** là sự chậm trễ tiến triển trong dãn truyền ở nút nhĩ thất với các xung nhĩ dãn cho đến khi một xung không dãn, tiếp sau đó là lặp lại tương tự quá trình trên. Trên ECG bề mặt, biểu hiện của block nhĩ thất kiểu Wenckebach kinh điển là:
 - Đoạn PR của các nhát dãn kéo dài dần ra cho đến trước nhát không dãn.
 - Đoạn RR ngắn lại trước nhát không dãn. Vì vậy đoạn RR của nhát không dãn sẽ bằng hoặt ít hơn 2 lần đoạn RR ngắn nhất trên đoạn ghi ECG.
 - Phức bộ QRS đi thành nhóm không đều một cách đều đặn (nhóm các nhát dập).
 - Block typ 1 thường ở trong nút nhĩ thất, thường lành tính hơn và ít khả năng tiến triển thành block nhĩ thất hoàn toàn.
 - **Block Mobitz II** có tiên lượng kém hơn, đặc trưng bởi sự block nhĩ thất đột ngột mà không có bằng chứng của gián đoạn dãn truyền từ từ.
 - Trên ECG, đoạn PR không thay đổi trước đoạn sóng P không dãn.
 - Block typ II, đặc biệt là khi có block nhánh, thường sớm gây block tim.
 - **Sự tồn tại block nhĩ thất 2:1** làm cho khó phân biệt giữa cơ chế Mobitz I hoặc II. Các dấu hiệu chẩn đoán vị trí bị block bao gồm:
 - Block nhĩ thất độ 1 đồng thời, các giai đoạn block nhĩ thất kiểu Wenckebach, hoặc dãn truyền được cải thiện (1:1) với khi tăng nhịp xoang hoặc cường giao cảm gợi ý sự gián đoạn dãn truyền ở đoạn gần (cơ chế Mobitz 1).
 - Block nhánh hoặc phân nhánh kèm theo, dãn truyền tồi hơn (3:1, 4:1) khi cường giao cảm gợi ý vị trí block dãn truyền ở ngoại vi hơn (cơ chế Mobitz 2).
 - **Block nhĩ thất cấp 3 (hoàn toàn)** là khi tất cả các xung từ nhĩ đều không dãn truyền được xuống thất. Có sự phân ly nhĩ thất hoàn toàn (nhịp nhĩ > nhịp thất). Cần phân biệt với phân ly do có sự cạnh tranh tại nút nhĩ thất (nhịp thất > nhịp nhĩ).
 - **Block nhĩ thất độ cao** là khi có nhiều hơn 1 sóng nhĩ liên tiếp không xuống

được thất (block 3:1 hoặc nhiều hơn). Trên ECG, có thể nhìn thấy nhiều sóng P liên tiếp mà không có phức bộ QRS theo sau. Tuy nhiên, sẽ có thể mô tả được dẫn truyền P:QRS ở một đoạn ghi nào đó để tránh chẩn đoán thành block nhĩ thất cấp 3 (Hình 7-5).

Chẩn đoán hình ảnh

- Việc có hay không có bệnh tim cấu trúc nên được đánh giá đầu tiên bằng siêu âm qua thành ngực.
- Những xét nghiệm hình ảnh sâu hơn nên căn cứ từng nguyên nhân nghi ngờ.

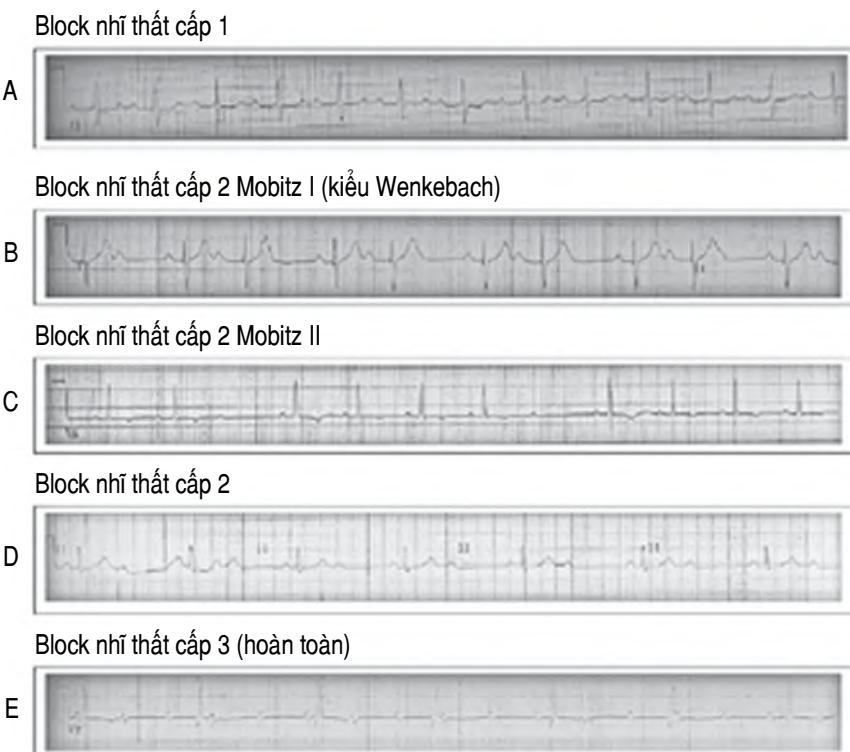
ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Loạn nhịp chậm dẫn đến triệu chứng đáng kể và huyết động không ổn định được coi là cấp cứu tim mạch và nên được xử trí theo hướng dẫn của ACLS (xem Phụ lục C).
- Atropine**, thuốc kháng cholinergic dùng với liều 0,5–2,0 mg đường tĩnh mạch, là thuốc cơ bản để điều trị cấp cứu nhịp chậm.
 - Rối loạn dẫn truyền ở đoạn gần trong hệ thống dẫn truyền (nhịp chậm xoang có triệu chứng, block nhĩ thất cấp 1, block nhĩ thất cấp 2 Mobitz I) thường đáp ứng với atropine.
 - Rối loạn ở đoạn xa thường không đáp ứng và có thể trở nên xấu hơn khi dùng atropine.
- Nên xác định các nguyên nhân gây nhịp chậm có thể phục hồi được như mô tả ở trên và nên dừng các thuốc gây ra hoặc làm tăng lên rối loạn nhịp (digoxin, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn β giao cảm).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Loạn nhịp chậm do các nguyên nhân không thể sửa chữa được hoặc thứ phát do các thuốc cần thiết cho điều trị thì nên xem xét việc sử dụng máy tạo nhịp.
 - Máy tạo nhịp tạm thời được chỉ định block nhĩ thất cấp hai hoặc cấp ba có triệu chứng gây ra bởi ngộ độc thuốc thoáng qua hoặc mất cân bằng điện giải và block nhĩ thất hoàn toàn hoặc block nhĩ thất cấp 2 Mobitz II trong bệnh cảnh MI cấp.
 - Nhip chậm xoang, AF với tần số đáp ứng thất chậm hoặc Block nhĩ thất cấp 2 Mobitz I nên được điều trị bằng cây máy tạm thời chỉ khi có triệu chứng đáng kể hoặc có huyết động không ổn định.
 - Việc tạo nhịp tạm thời thường được tiến hành bằng cách luồn sonde tạo nhịp qua đường tĩnh mạch. Có thể sử dụng máy tạo nhịp ngoài cơ thể qua lồng ngực mặc dù nó có độ tin cậy thấp hơn và gây khó chịu cho bệnh nhân khiến cho nó chỉ là phương tiện được lựa chọn thứ hai.



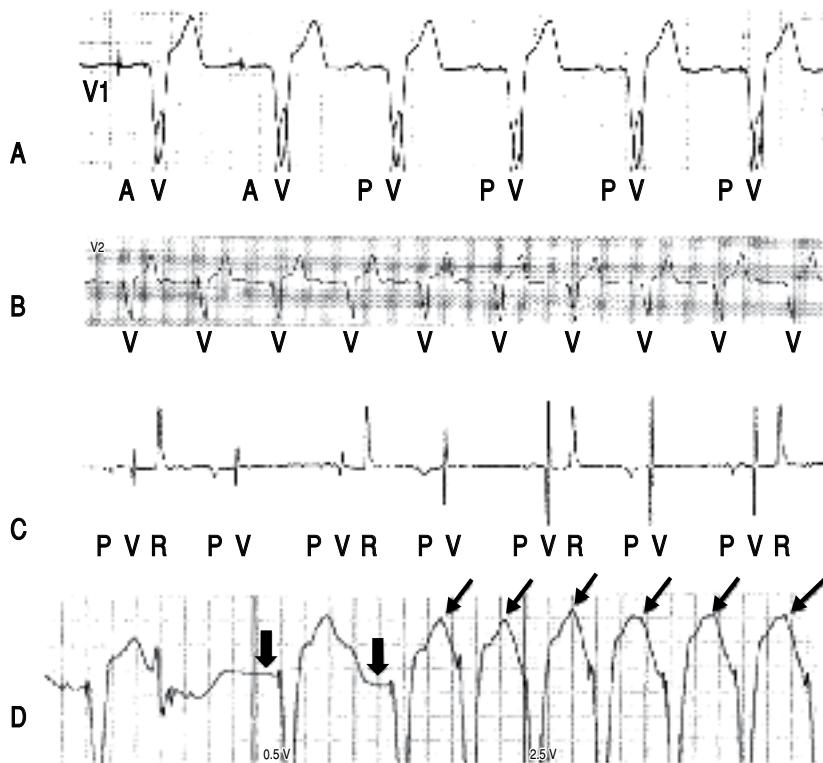
Hình 7–5. Các ví dụ về block nhĩ thất. **A.** Block nhĩ thất cấp 1. Không có nhát không dẫn nào và khoảng PR>20 ms. **B.** Block nhĩ thất cấp 2 Mobitz I 3:2. Sóng P thứ 3 trong chuỗi sóng P lấn vào trong sóng T của nhát trước đó. **C.** Block nhĩ thất cấp 2 Mobitz II. Chú ý rằng có sự block dẫn truyền qua nút nhĩ thất mà không có bằng chứng của sự chậm trễ dẫn truyền tiền triển. **D.** Block nhĩ thất 2:1. Dạng block nhĩ thất này khiến cho việc phân biệt giữa cơ chế Mobitz I và II trở nên khó khăn. Chú ý rằng phức bộ QRS thanh mảnh gợi ý rằng block dẫn truyền xảy ra ở đoạn gần hơn (cơ chế type I). Phức bộ QRS rộng hơn (có block nhánh hoặc phân nhánh kèm theo) gợi ý cơ chế type II. **E.** Block nhĩ thất hoàn toàn. Chú ý rằng có sự đều đặng một cách không phụ thuộc lẫn nhau của cả nhịp nhĩ và nhịp thất (nhịp thoát bộ nỗi) và không có sự liên hệ rõ ràng với nhau trên bản ghi điện tâm đồ. (Từ Cooper DH. Rối loạn nhịp chậm và máy tạo nhịp vĩnh viễn. In: Cuculich PS, Kates AM, eds. *The Washington manual cardiology subspecialty consult*. xuất bản lần thứ 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.)

- Khi tình trạng huyết động đã ổn định, sự chú ý chuyển sang các chỉ định cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn.
 - Ở bệnh nhân có triệu chứng, yếu tố quan trọng để quyết định gồm những nguyên nhân tiềm ẩn có thể sửa chữa được và mối tương quan về thời gian của triệu chứng và loạn nhịp.
 - Bệnh nhân không có triệu chứng, yếu tố quyết định dựa trên **việc liệu rối loạn**

dẫn truyền được phát hiện có sự tiến triển tự nhiên thành block độ cao hơn hay không, là yếu tố tiên lượng xấu.

• Tạo nhịp vĩnh viễn

- Tạo nhịp vĩnh viễn liên quan đến việc đặt một đầu tạo nhịp trong tim với mục đích duy trì nhịp tim đủ để tránh được các triệu chứng nhắc đến ở trên và các hậu quả về huyết động của một vài rối loạn nhịp chậm nhất định. Thêm vào đó, những tiến bộ trong công nghệ chế tạo máy tạo nhịp cho phép máy tạo nhịp đương thời, thông qua việc đồng bộ nút nhĩ thất và lập trình dựa theo nhịp để bắt chước ngày càng giống nhịp tim sinh lý bình thường.
 - Các chỉ định nhóm I (tất cả đều đồng ý/bằng chứng có lợi ích) và nhóm IIa (nhiều ý kiến đồng ý/bằng chứng ủng hộ cho có lợi ích) cho tạo nhịp vĩnh viễn được liệt kê ở Hình 7–3.
 - Máy tạo nhịp được thiết kế để tạo ra một kích thích điện đến tim bất cứ khi nào khi nhịp giảm xuống dưới giới hạn thấp đã được lập trình của máy. Vì vậy biểu hiện trên ECG của máy tạo nhịp vĩnh viễn biến đổi phụ thuộc vào mức độ phụ thuộc vào máy tạo nhịp của tần số tim của bệnh nhân.
 - Spike tạo nhịp tạo ra bởi các máy tạo nhịp đương thời có điện thế thấp, nhọn và đi ngay đầu trước sóng P hoặc phức bộ QRS thể hiện sự dẫn của các buồng tim.
 - Điện cực nhĩ thường được đặt ở tiêu nhĩ phải và do đó tạo ra sóng P có hình thái bình thường (như của nút xoang).
 - Tuy nhiên, phức bộ QRS được tạo ra do điện cực ở buồng thất phải thường rộng và có hình thái giống với block nhánh trái.
 - Hình 7–6 minh họa một vài biểu hiện phổ biến của máy tạo nhịp hoạt động bình thường và bất thường.
- Nguồn điện của máy tạo nhịp thường được đặt dưới da ở vùng ngực ở bên tay không thuận. Điện cực được đặt ở buồng tim thông qua tĩnh mạch trung tâm. Biến chứng của cấy máy gồm tràn khí màng phổi, nhiễm trùng dụng cụ, chảy máu, và hiếm khi, thủng tim gây ra ép tim.
 - Trước khi cấy máy, bệnh nhân phải không có bất kỳ nhiễm trùng nào và các vấn đề về chống đông phải được cân nhắc một cách cẩn thận. Tụ máu trong túi máy tạo nhịp xuất hiện chủ yếu ở bệnh nhân sử dụng heparin tĩnh mạch hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da. Trong những trường hợp nặng, phải phẫu thuật để di chuyển vị trí của máy tạo nhịp.
 - Sau cấy máy, **chụp ngực thẳng và nghiêng** để khẳng định xông tạo nhịp ở vị trí thích hợp. Máy tạo nhịp phải được kiểm tra với khoảng cách thích hợp: thông thường là trước khi ra viện, 2 đến 6 tuần sau khi ra viện và sau đó là mỗi 6 đến 12 tháng.
 - **Chế độ tạo nhịp** được phân loại bằng một chuỗi 3 đến 5 chữ cái. Hầu hết các máy tạo nhịp sử dụng mã có 3 chữ cái.



Hình 7-6. Nhịp của máy tạo nhịp. **A.** Máy tạo nhịp 2 buồng bình thường. 2 phức bộ đầu tiên là chuỗi tạo nhịp từ nút nhĩ thất, theo sau đó là nút xoang với cảm nhận nhĩ và tạo nhịp thất. **B.** Máy tạo nhịp 1 buồng bình thường. Nhịp nền là rung nhĩ (không có sóng P rõ ràng), với tạo nhịp thất với tần số 60 l/p. **C.** Máy tạo nhịp bị lỗi. Nhịp nền là nhịp xoang (P) với tần số 80 l/p với block tim 2:1 và block nhĩ thất cấp 1 (PR dài). Thất các spike tạo nhịp thất sau mỗi sóng P, thể hiện sự cảm nhận và theo dấu sóng P một cách thích hợp; tuy nhiên lại không dẫn được. **D.** Rối loạn nhịp nhanh gây ra do máy tạo nhịp. A, tạo nhịp ở nhĩ; V, tạo nhịp ở thất; P, cảm nhận xung động ở nhĩ; R, cảm nhận xung động ở thất. (A–C. Theo Cooper DH, Faddis MN. Rối loạn nhịp tim. Trong: Cooper DH, et al., eds. *The Washington manual of medical therapeutics*. Xuất bản lần thứ 32. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; D. Theo Cooper DH. Rối loạn nhịp chậm và máy tạo nhịp vĩnh viễn. In: Cuculich PS, Kates AM, eds. *The Washington manual cardiology subspecialty consult*. Xuất bản lần thứ 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.)

- **Chữ cái thứ nhất biểu thị vị trí buồng tim được tạo nhịp:** A cho tâm nhĩ, V cho tâm thất và D cho cả hai buồng (A + V).
- **Chữ cái thứ hai dùng để chỉ buồng tim được cảm nhận:** A cho tâm nhĩ, V cho tâm thất, D cho cả hai buồng (A + V) và O cho không buồng tim nào.
- **Chữ cái thứ ba thể hiện loại đáp ứng của máy tạo nhịp với tín hiệu mà**

nó cảm nhận được: I cho úc chế, T cho kích hoạt, D cho cả hai (I + T), và O cho không làm gì.

- **Chữ cái thứ tư được dùng để chỉ khả năng phát nhịp thích ứng với tần số tim (R)** đáp ứng với việc tăng nhu cầu chuyên hóa. Gần như toàn bộ máy tạo nhịp hiện thời đều có khả năng điều chỉnh theo nhịp tim.
- **Chữ cái thứ năm thể hiện sự có mặt hay vắng mặt của sự tạo nhịp ở nhiều vị trí:** O (không có), A (nhiều vị trí tạo nhịp ở nhĩ), V (nhiều vị trí tạo nhịp ở thất) hoặc D cho cả hai (A+V). Tạo nhịp hai buồng thất để điều trị tái đồng bộ cơ tim trong suy tim là ứng dụng.
- Các hệ thống tạo nhịp phổ biến nhất hiện nay bao gồm VVIR, DDDR, hoặc AAIR.
 - Hệ thống AAI chỉ nên được sử dụng cho các rối loạn chức năng nút xoang mà không có bất kỳ rối loạn dẫn truyền nhĩ thất nào.
 - Máy tạo nhịp hai buồng (disease makes a dual chamber device–DDD) là thích hợp hơn trong trường hợp có bệnh lý ở nút nhĩ thất hoặc hệ thống His-Purkinje.
 - Bệnh nhân có AF mạn tính nên cấy máy một buồng với lập trình VVI.
 - Hướng dẫn ACC/AHA/HRS 2008 liệt pháp điều trị sử dụng thiết bị cung cấp một phác đồ để hướng dẫn việc đưa ra quyết định lựa chọn hệ thống tạo nhịp.
- Máy tạo nhịp hiện đại ngày nay có khả năng **chuyển đổi mode**. Điều này rất hữu ích ở máy tạo nhịp DDD dùng cho bệnh nhân có nhịp nhanh kịch phát. Khi bệnh nhân có nhịp nhĩ nhanh hơn mức cài đặt của máy, máy sẽ tự động chuyển sang mode (VVI) mà không đi theo tín hiệu từ nhĩ nữa. Máy sẽ tự động trở lại mode DDD khi loạn nhịp nhanh được giải quyết.
- **Máy tạo nhịp bị lỗi** là một tình huống có khả năng đe dọa đến tính mạng bệnh nhân, đặc biệt những là những bệnh nhân phụ thuộc máy tạo nhịp. Khi nghi ngờ máy tạo nhịp bị lỗi, cần phải ghi ACG 12 chuyển đạo.
 - Nếu không thấy hoạt động tạo nhịp, đặt 1 thỏi nam châm trên máy tạo nhịp để đánh giá đầu ra và khả năng dẫn của máy. **Thỏi nam châm có tác dụng chuyển mode máy tạo nhịp sang không đồng bộ**. Ví dụ, mode VVI sẽ chuyển sang VOO (tạo nhịp thất không đồng bộ), và mode DDD chuyển sang DOO (tạo nhịp nhĩ thất không đồng bộ).
 - Nếu rõ ràng là máy bị lỗi hoặc ECG không rõ và vẫn còn nghi ngờ, thì nên tiến hành kiểm tra máy tạo nhịp một cách đầy đủ. **Bệnh nhân sẽ được cấp 1 cái thẻ khi cấy ghép máy để xác định việc cấy ghép và chế độ cài đặt máy, tạo điều kiện cho việc kiểm tra khi có sự cố**.
 - Nên **chụp X-quang ngực (ở 2 mặt phẳng)** để đánh giá các bằng chứng của các bất thường rõ ràng (di lệch vị trí, gãy, chuyển đổi chõ...).
- Những lỗi của máy tạo nhịp thường gặp phải bao gồm tạo nhịp thất bại (lỗi đầu

ra), không dẫn được, không cảm nhận được (cảm nhận dưới mức), và rối loạn nhịp do máy tạo nhịp.

- **Không tạo nhịp được** dùng để chỉ tình trạng máy tạo nhịp không tạo ra kích thích mà đáng ra nó phải tạo ra.
 - Nhạy cảm quá mức với nhiễu của môi trường, điện thế của cơ, hoặc các nhiễu điện học do lead bị lỗi có thể dẫn đến các đoạn ngừng kéo dài ở những bệnh nhân phụ thuộc máy tạo nhịp.
 - Hoạt động của nhĩ có thể bị máy giải nghĩa sai hoặc máy có thể quá nhạy cảm với sự khử cực của thất dẫn đến hoạt động của nhĩ bị hạn chế, gọi là “cross-talk” (“tiếng nói xen lấn”).
 - Lead bị vỡ hoặc bị tuột, yếu pin, máy phát điện yếu là những nguyên nhân ít phổ biến hơn gây lỗi đâu ra.
- **Không dẫn được** là những trường hợp máy tạo nhịp phát nhịp nhưng không nhận thấy sự khử cực của cơ tim (sóng P hoặc phức bộ QRS).
 - Ngưỡng điện áp để bắt đầu sóng khử cực phụ thuộc các mô xung quanh bản điện cực, thường hay mắc lỗi ở vị trí này. Hiện tượng này gọi là “block đường ra”.
- **Nhận cảm dưới ngưỡng** xảy ra khi biên độ được lập trình sẵn và hoặc ngưỡng cảm biến quá cao để máy có thể phát hiện ra được hoạt động tự nhiên của tim.
 - Điều này có thể dẫn đến việc nhìn thấy spike tạo nhịp ở trên đỉnh của sóng P, QRS hoặc sóng T tự nhiên.
- **Nhip nhanh do máy tạo nhịp** thường là WCT do tạo nhịp thất với tần số nhanh hoặc là do thiết bị đuổi theo nhịp nhanh nhĩ hoặc là do nhịp nhanh có vòng vào lại không có điểm dừng gây ra bởi sự theo dấu của sóng nhĩ ngược chiều gây ra bởi nhịp thất được tạo ra trước đó.
 - Tần số của loạn nhịp cung cấp một dấu hiệu cho chẩn đoán vì thường tần số này bằng hoặc thấp hơn URL được cài đặt. Tần số vượt quá URL giúp loại trừ chẩn đoán.
 - Tương tự như vậy, máy tạo nhịp có chương trình điều chỉnh nhịp có thể bị phân giải sai do sốt, rung động bên ngoài, tăng thông khí và những kích thích khác bên ngoài và gây ra **nhip nhanh co máy tạo nhịp thông qua cảm biến**.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Thông thường các cơn nhịp chậm thường thoáng qua và thành từng cơn; vì vậy chỉ một ECG lúc ban đầu là không đủ để bắt được cơn nhịp chậm. Đôi khi cần phải theo dõi liên tục.
 - Ở những bệnh nhân điều trị nội trú có thể áp dụng biện pháp **theo dõi liên tục từ xa tại trung tâm**.

- Ở bệnh nhân ngoại trú, nếu các cơn xảy ra thường xuyên có thể sử dụng **đeo Holter 24-72 giờ**. Nếu không thường xuyên, nên cân nhắc sử dụng máy **ghi sự kiện hoặc ILR**.
- Việc liên hệ các triệu chứng với các rối loạn nhịp phát hiện trên monitor liên tục là hết sức quan trọng—một nhiệm vụ dễ dàng tiến hành khi chăm sóc bệnh nhân nội trú nhưng khó khăn hơn với các bệnh nhân ngoại trú. Vì vậy, nên nhấn mạnh tầm quan trọng của việc ghi chú chính xác các triệu chứng khi hoạt động đối với bệnh nhân.
- Để đánh giá đáp ứng của nút xoang với gắng sức (nghiệm pháp tăng nhịp tim), cho bệnh nhân đi bộ ở hành lang hoặc đi lên cầu thang dưới sự giám sát thích hợp là dễ dàng và không tốn kém. Có thể **chỉ định ECG** gắng sức thường quy (formal) nếu cần thiết.
- **EPS** có thể sử dụng để đánh giá chức năng nút xoang và dẫn truyền nhĩ thất, nhưng nó ít khi cần thiết nếu các rối loạn nhịp đã được phát hiện ra bằng các thủ thuật không xâm lấn.
- **Test nghiêng bàn** sẽ được thảo luận ở phần dưới khi đánh giá bệnh nhân ngất.

NGẤT

ĐẠI CƯƠNG

Ngất là một biểu hiện lâm sàng thường gặp và mục tiêu đầu tiên khi đánh giá là phải xác định xem bệnh nhân có tăng nguy cơ tử vong hay không.

Định nghĩa

Ngất là tình trạng mất ý thức và trương lực tư thế một cách đột ngột và tự khỏi do thiếu máu toàn bộ não thoáng qua và hồi phục tự nhiên, hoàn toàn và nhanh chóng.

Phân loại

Ngất được phân làm 4 nhóm dựa vào nguyên nhân:

- **Nguyên nhân não-tim** (nguyên nhân phổ biến nhất): cường phế vị, xoang cảnh tăng nhạy cảm, thay đổi tư thế đột ngột.
- **Hạ huyết áp tư thế**: giảm thể tích, thuốc (gây ra do bác sĩ), rối loạn thần kinh thực vật.
- **Tim mạch**:
 - **Loạn nhịp**: rối loạn chức năng nút xoang, block nút nhĩ thất, máy tạo nhịp bị lỗi, VT, SVT, hội chứng WPW và hội chứng QT kéo dài.
 - **Cơ học**: HCM phì đại, hẹp van, bóc tách động mạch chủ, u nhồi, nhồi máu phổi, tăng áp phổi, nhồi máu cơ tim cấp, mất mạch dưới đòn.

- **Nguyên nhân không rõ ràng khác** (không phải ngất thật sự): động kinh, đột quy/TIA, hạ đường máu, thiếu oxy, tâm lý...
- Xoáy tĩnh mạch não là nguyên nhân hiếm gặp của ngất thực sự trừ khi có sự tắc nghẽn nặng cả 4 mạch nuôi não (hy vọng phát hiện được dấu hiệu thần kinh khu trú trước khi ngất).

Dịch tễ học

- Phổ biến trong dân số nói chung: **6% những trường hợp nhập viện và 3% ở những phòng cấp cứu.**
- Tỷ lệ tương tự nhau giữa nam và nữ, một trong những nghiên cứu lớn nhất về dịch tễ cho thấy tỷ lệ mới mắc là 11% khi theo dõi với thời gian trung bình trong 17 năm, với tỷ lệ tăng đáng kể sau 70 tuổi (*N Engl J Med* 2002;347:878).

Sinh lý bệnh

- Hai yếu tố **gây ngất liên quan đến não-tim** bao gồm **sự ức chế tim**, trong đó nhịp chậm hay vô tâm thu là kết quả của tăng kích thích thần kinh phế vị đến tim, và **giảm áp lực mạch máu do mạch máu ngoại vi giãn** vì giảm các kích thích giao cảm đến các động mạch ngoại vi. Hầu hết tất cả các bệnh nhân sự phối hợp của cả 2 thành phần như là cơ chế gây ngất.
- Những kích thích đặc biệt có thể kích hoạt cơ chế não-tim, dẫn đến **ngất do tình huống đặc biệt** (v.d., đi tiểu, đại tiện, ho, nuốt).

Yếu tố nguy cơ

Bệnh tim mạch, tiền sử đột quy hoặc TIA, và HTN. Chỉ số khối cơ thể thấp, uống nhiều rượu và tiêu đường cũng đi kèm với ngất (*Am J Cardiol* 2000;85:1189; *N Engl J Med* 2002;347:878).

CHẨN ĐOÁN

- Ngất có thể báo trước một bệnh mà chúng ta không nghĩ đến, có thể là yếu tố gây tử vong liên quan đến tim mạch, vì vậy cần đánh giá một cách cẩn thận những bệnh nhân bị ngất.
- Khám lâm sàng và khai thác kỹ tiền sử là yếu tố then chốt để chẩn đoán chính xác nguyên nhân của ngất. Có tới 40% những cơn ngất mà cơ chế của nó vẫn không giải thích được (*Ann Intern Med* 1997;126:989).

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

Nên tập trung chú ý đến **những sự kiện hoặc triệu chứng đặc biệt** xảy ra **trước và sau** ngất, số lần có **người chứng kiến** cơn ngất, **thời gian** mất và phục hồi ý thức (đột ngột hay từ từ), và **tiền sử bệnh tật** của bệnh nhân.

- Triệu chứng tiền triệu đặc trưng như buồn nôn, vã mồ hôi, thay đổi thị giác, đỏ bừng mặt gợi ý đến ngất do não-tim, mà yếu tố khởi phát thường sau một xúc cảm đặc biệt hoặc thay đổi môi trường và mệt mỏi sau đó.
- Các dấu hiệu tiền triệu khác: Tiêu không tự chủ hoặc tăng dần các mức độ giảm ý thức thì chẩn đoán có khả năng nhất là động kinh.
- Loạn nhịp thất thoảng qua thường gây đột ngột mất ý thức với sự phục hồi ý thức nhanh chóng.
- Ngất theo đợt thường liên quan đến bệnh tim có cấu trúc, tăng áp động mạch phổi, và CAD.

Khám thực thể

Kiểm tra tim mạch và thần kinh nên là tập trung chính cho đánh giá ban đầu.

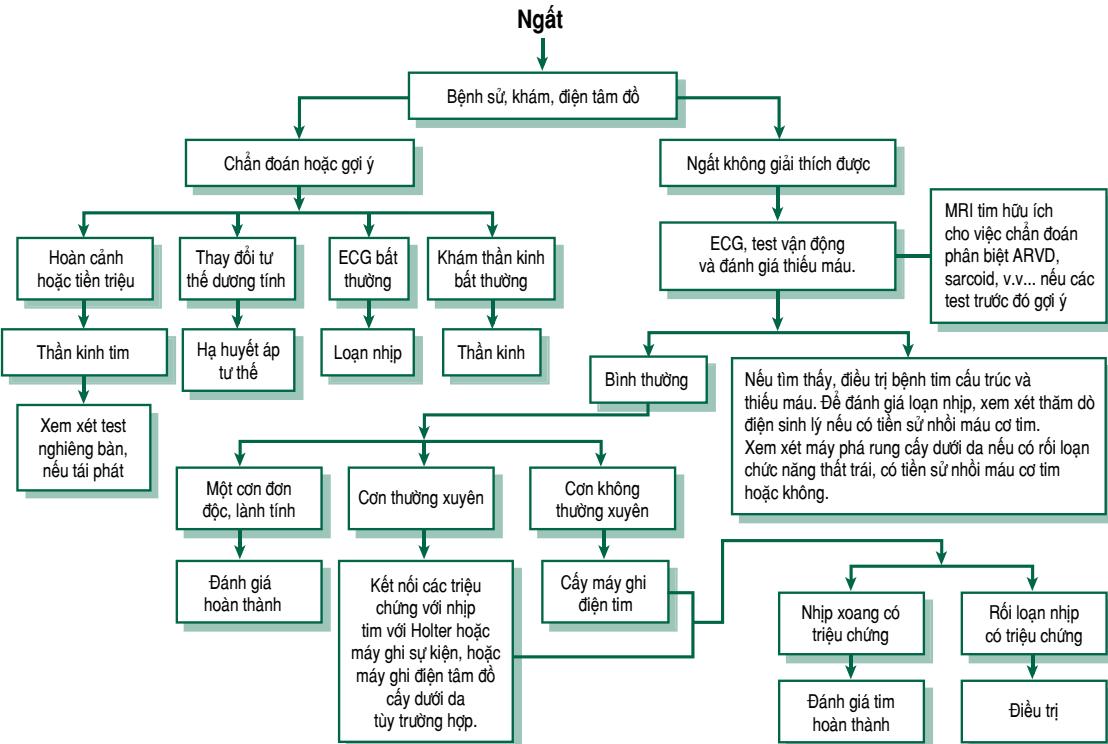
- Kiểm tra dấu hiệu sinh tồn tư thế đứng là quan trọng để đánh giá hạ huyết áp tư thế. Tất cả các bệnh nhân nên được kiểm tra huyết áp cả 2 tay.
- Khám tim để phát hiện bệnh van tim, rối loạn chức năng thất trái, bệnh phổi HTN.
- Khám thần kinh thường bị bỏ qua, nhưng nếu khám có thể tìm ra nguyên nhân thần kinh gây ngất.
- Xoa xoang cảnh trong 5–10 giây mà gây ra các triệu chứng và hậu quả là ngừng thở >3 giây được coi là hội chứng xoang cảnh tăng nhẹ cảm. Điều này rất quan trọng để có biện pháp phòng ngừa thích hợp bằng việc giám sát từ xa, có thể điều trị nhịp chậm và tránh các thủ thuật ở bệnh nhân đã được biết hoặc nghi ngờ có bệnh động mạch cảnh.

Test chẩn đoán

- Có **bệnh tim cấu trúc, ECG bất thường, tuổi >65, có dấu hiệu thần kinh khu trú và hạ huyết áp tư thế nặng** gợi ý nguyên nhân đáng lo ngại hơn. Vì vậy, những bệnh nhân này cần nhập viện ngay tránh sự chậm trễ và kết quả bất lợi.
- Sau khi khám lâm sàng và hỏi tiền sử, ECG là công cụ chẩn đoán quan trọng có giá trị đánh giá bệnh nhân. 50% trường hợp có bất thường trên ECG, nhưng chỉ một mình ECG thì chỉ có giá trị chẩn đoán 5% bệnh nhân.
- Nếu bệnh nhân không có tiền sử bệnh tim hoặc ECG đã có bất thường từ trước, test “tilt-table” (“nghiêng bàn”) có thể dùng bằng việc đánh giá đáp ứng huyết động của bệnh nhân khi chuyển từ tư thế nằm ngửa sang thẳng đứng, để chẩn đoán. Trong quần thể ngẫu nhiên, giá trị tiên đoán của test này là thấp.
- Tham khảo Hình 7–7 để có phương cách chẩn đoán ngất.

ĐIỀU TRỊ

Nhìn chung, điều trị dựa theo nguyên nhân gây ngất với mục tiêu phòng tái phát và giảm nguy cơ chấn thương hoặc tử vong.



Hình 7-7. Phác đồ đánh giá ngất. ARVD (arrhythmogenic right ventricular dysplasia), loạn sản thất phải gây loạn nhịp; ECG, điện tâm đồ; MRI (magnetic resonance imaging), cộng hưởng từ. (Số liệu từ Holley C. Đánh giá ngất. In: Cooper DH, và cộng sự., eds. *The Washington manual of medical therapeutics*. Xuất bản lần thứ 32. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; và Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, và Nhóm nghiên cứu kết quả của nhiều ngành; Hội trưởng tim mạch Hoa Kỳ; Hiệp hội nhịp tim; Hiệp hội thần kinh tự chủ Hoa Kỳ. Thông báo khoa học của AHA/ACC về đánh giá ngất; từ Hội đồng Hội tim mạch Hoa Kỳ về Tim mạch lâm sàng. Điều dưỡng tim mạch, bệnh tim mạch ở người trẻ, và Đột quỵ, và Chất lượng chăm sóc và Nhóm nghiên cứu kết quả nhiều ngành; và Hội trưởng tim mạch Hoa Kỳ, phối hợp với Hiệp hội nhịp tim; được đồng thuận bởi Hiệp hội thần kinh tự chủ Hoa Kỳ. *Circulation*. 2006;113[2]:316–327.)

• **Ngất do não-tim:**

- **Tư vấn** bệnh nhân thực hiện các bước phòng ngừa để tránh tổn thương bằng việc nhận biết các triệu chứng tiền triệu và **duy trì tư thế nằm ngửa** ở thời điểm đó.
- Tránh các yếu tố kích thích đã biết và duy trì **lượng dịch** thích hợp.
- Sử dụng **co cơձang trường** khi có dấu hiệu tiền triệu để loại bỏ cơn.
- Các bằng chứng gợi ý rằng thuốc chẹn β giao cảm có thể không có ích (*Circulation* 2006;113:1164); **thuốc ức chế hấp thu chọn lọc serotonin (Selective serotonin reuptake inhibitor–SSRI)**, **chống trầm cảm** và **fludrocortisone** có tác dụng còn gây tranh cãi; **midodrine** (bắt đầu với liều uống 5 mg 3 lần/ngày và có thể tăng lên 15 mg 3 lần/ngày) có thể hữu ích để điều trị ngất do nguyên nhân não-tim (*Am J Cardiol* 2001;88:80; *Heart Rhythm* 2008;5:1609).
- Nhìn chung, **cấy máy tạo nhịp vĩnh viễn** chưa được chứng minh là có lợi ích (*JAMA* 2003;289:2224); tuy nhiên, máy tạo nhịp 2 buồng vĩnh viễn với chức năng trễ lại nhịp tạo (tạo nhịp với tần số cao khi phát hiện ra nhịp tim giảm thấp một cách đột ngột) đã được chứng minh có hữu ích ở những bệnh nhân được lựa chọn kỹ càng có ngất do não-tim tái phát nhiều lần với thành phần ức chế tim mạch nổi bật (*J Am Coll Cardiol* 1990;16:165).
- **Tạo nhịp tim** là chỉ định thích hợp cho những bệnh nhân ngất do nguyên nhân **xoang cảnh tăng nhẹ cảm**.
- Nhìn chung, ngất do não-tim không thấy đi kèm với tăng tỷ lệ tử vong.

• **Hạ huyết áp tư thế:**

- **Duy trì lượng dịch đủ** và loại bỏ các thuốc gây ảnh hưởng.
- Bổ sung thêm muối, đi tất áp lực và tư vấn đứng lên từ từ.
- Midodrine và fludrocortisone có thể có ích bằng cách tăng huyết áp tâm thu và tăng thể tích huyết tương, nên có hiệu quả khi sử dụng.

• **Ngất do nguyên nhân tim mạch (loạn nhịp hoặc nguyên nhân cơ học):**

- Điều trị **những rối loạn cơ bản** (thay van, thuốc chống loạn nhịp, tái tưới thông mạch vành...).
- **Tạo nhịp tim** cho trường hợp rối loạn chức năng nút xoang hoặc block nhĩ thất độ cao.
- Dừng các thuốc gây QT kéo dài.
- **Triệt đốt** qua catheter sử dụng ở bệnh nhân ngất đi kèm nhịp nhanh trên thất.
- Máy khử rung cấy trong cơ thể cho những trường hợp nhịp nhanh thất không có nguyên nhân không sửa chữa được và trường hợp ngất có EF (ejection fraction–phân suất tổng máu) <35% mà không cần có rối loạn nhịp nào được tìm thấy.

ĐIỀU TRỊ TÁI ĐỒNG BỘ CƠ TIM

DẠI CƯƠNG

- Suy tim sung huyết có biến chứng dẫn truyền chậm trễ đáng kể giữa hai thất ở khoảng 30% bệnh nhân suy tim. Trong nhóm bệnh nhân này, co bóp thất không đồng bộ ở vách và thành bên thất gây rối loạn chức năng tâm thu. Hậu quả của sự mất đồng bộ thất bao gồm mất năng lượng cơ học để tống máu do có một thành tim đã giãn một phần, kéo dài thời gian của giai đoạn đắp tích của thời kỳ tống máu tâm thu và đổ đầy thất tâm trương, và sức căng thành tim đặc biệt căng có thể đóng góp vào sự thay đổi cơ tim bệnh lý. Kết quả là bệnh nhân có tiền lượng xấu hơn những bệnh nhân suy tim không có biến chứng của hệ thống dẫn truyền.
- Tạo nhịp 2 buồng thất lần đầu tiên được đưa ra để khôi phục lại, ở mức độ nào đó, sự đồng bộ vách và thành bên của thất trái trong bệnh cảnh có sự chậm dẫn truyền giữa hai thất để cải thiện chức năng tâm thu thất trái và triệu chứng suy tim trên lâm sàng. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã đều chỉ ra những lợi ích và cung cấp những bằng chứng về sự thay đổi quá trình diễn biến tự nhiên của suy tim nặng ở những bệnh nhân được điều trị với phương pháp được coi là “biểu tượng của nghệ thuật” bằng việc giảm tỷ lệ tử vong và giảm tỷ lệ mới mắc suy tim mệt bù (*N Engl J Med* 2004;350:2140; *N Engl J Med* 2005;352:1539).
- Kết quả là tái đồng bộ cơ tim (cardiac resynchronization therapy—CRT) đã trở thành 1 tiêu chuẩn trong điều trị bệnh nhân có chậm dẫn truyền qua thất trái và đồng thời có suy tim tâm thu không đáp ứng điều trị nội khoa.

Định nghĩa

- CRT được chỉ định điều trị những bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái <35% và thời gian QRS >0,12 giây ở những bệnh nhân có triệu chứng suy tim tiến triển kháng thuốc phân loại theo NYHA là nhóm 3, 4. CRT cũng có thể cân nhắc ở bệnh nhân có EF thất trái <35% và tương đối không có triệu chứng. Ở nhóm bệnh nhân này, các lợi ích có vẻ chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có thời gian QRS >150 ms (*N Engl J Med* 2009;361:1329). Bệnh nhân có chỉ định tạo nhịp thất và chức năng tâm thu thất trái <35% có NYHA nhóm 1, 2 hoặc có triệu chứng của suy tim có thể cân nhắc để cấy CRT.
- CRT có thể được đưa vào qua hệ thống máy tạo nhịp hoặc qua hệ thống máy tạo nhịp/ ICD. Vì hầu hết những bệnh nhân có chỉ định CRT đều có thể cấy ICD để dự phòng tiên phát SCD, vì vậy thường cấy đồng thời máy tạo nhịp CRT và ICD.

8

Chăm sóc cấp cứu

Anthony Boyer, Scott T. Micek, Marin H. Kollef

GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Nguyễn Thanh Thủy

Suy hô hấp

ĐẠI CƯƠNG

- **Suy hô hấp tăng nồng độ CO₂ máu** là tình trạng ứ CO₂ cấp tính (phân áp CO₂ trong máu động mạch [arterial carbon dioxide tension–PaCO₂] >45 mm Hg), kèm theo toan hô hấp (pH <7,35).
- **Suy hô hấp giảm nồng độ oxy máu** là hậu quả của suy giảm trao đổi khí của phổi, kết quả là giảm nồng độ oxy máu (phân áp oxy trong máu động mạch [arterial oxygen tension–PaO₂] <60 mm Hg hoặc độ bão hòa oxy trong máu động mạch [arterial oxygen saturation–SaO₂] <90%). Thông thường, suy hô hấp kiểu này sẽ phối hợp với thở nhanh và giảm CO₂ máu; tuy nhiên, tiến triển của nó sẽ dẫn đến tăng CO₂ máu. Suy hô hấp giảm nồng độ oxy máu là hậu quả của nhiều tổn thương khác nhau. (Bảng 8–1).
 - **Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển nhanh (acute respiratory distress syndrome–ARDS)** là một dạng suy hô hấp giảm nồng độ oxy máu do tổn thương phổi cấp. Nguyên nhân và hậu quả là do tổn thương phế nang, màng mao mạch phế nang, dẫn đến tăng tính thấm mạch máu, tích tụ các tế bào viêm và dịch giàu protein vào khoang phế nang.
 - **Hiệp hội Mỹ - Châu Âu đồng thuận** định nghĩa ARDS như sau: (a) tổn thương thâm nhiễm cấp tính cả hai bên phổi, (b) PaO₂/FIO₂ (nồng độ oxy trong khí thở vào) <200, và (c) không có bằng chứng của suy tim hoặc quá tải thể tích (cũng là nguyên nhân chính của thâm nhiễm phổi) (*N Eng J Med* 2000;342:1334).

Bệnh lý học

- Suy hô hấp tăng nồng độ CO₂ máu xảy ra chung với sự tăng PaCO₂:

$$\text{PaCO}_2 = \frac{\dot{V}\text{CO}_2}{\dot{V}_A} = \frac{\dot{V}\text{CO}_2}{\dot{V}_E - \dot{V}_D}$$

Với $\dot{V}\text{CO}_2$ = sản sinh CO₂, \dot{V}_A = thông khí phế nang, \dot{V}_E = thông khí thở ra tối đa, và \dot{V}_D = thông khí khoang chết. Vì vậy, bất kỳ một trong ba rối loạn sau đây đều dẫn đến tăng nồng độ CO₂ máu.

Bảng 8-1**Nguyên nhân của shunt và suy hô hấp giảm oxy hóa máu****Lâm sàng**

Phù phổi cấp nguyên nhân do tim (tính thấm thấp, áp lực thủy tĩnh cao)

Phù phổi cấp không do tim (tính thấm cao, áp lực thủy tĩnh thấp)

Phù phổi nguyên nhân hỗn hợp (tính thấm cao, áp lực thủy tĩnh cao)

Phù phổi không rõ căn nguyên

Nguyên nhân

Nhồi máu cơ tim cấp
Suy tim trái
Hở van hai lá
Hẹp van hai lá
Rối loạn chức năng tâm thu

Tổn thương phổi do hít sặc
Nhiễm khuẩn
Đa chấn thương
Viêm tụy cấp
Gần chết đuối
Viêm phổi
Tổn thương do tái tưới máu
Chấn thương đường hô hấp
Phản ứng thuốc (aspirin, narcotics, interleukin-2)

Nhồi máu cơ tim hoặc quá tải dịch liên quan đến nhiễm trùng, nguyên nhân do hít sặc...
Tình trạng áp lực cao

Tắc nghẽn đường thở trên
Nguyên nhân thần kinh
Xẹp phổi

- **Tăng sản xuất CO₂** có thể tăng do sốt, nhiễm khuẩn huyết, co giật, và thừa cung cấp cacbonhydrat ở bệnh nhân có bệnh phổi.
- **Tăng thông khí khoảng chết** diễn ra khi phổi thông khí nhưng không tưới máu hoặc giảm diện tích trao đổi khí. Như bệnh tại phổi (v.d., bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [chronic obstructive pulmonary disease–COPD], hen, xơ hóa dạng nang, xơ hóa phổi) và bệnh thành ngực phổi hợp với bất thường nhu mô (v.d., vẹo cột sống). Thông thường, những bệnh này phối hợp với độ chênh áp oxy phế nang–động mạch [$P(A-a)O_2$] lớn.
- **Giảm thông khí phút** (cũng là thông khí thở ra tối đa) có thể là hậu quả từ bệnh lý thần kinh trung ương (central nervous system–CNS) (v.d., tổn thương tủy sống), bệnh lý thần kinh ngoại biên (v.d., hội chứng Guillain-Barré, ngô độc, nhược cơ, teo cơ xơ cột bên), bệnh lý cơ (v.d., viêm đa cơ, loạn dưỡng cơ), bất thường thành ngực (v.d., phẫu thuật tạo hình ngực, vẹo cột sống), quá liều thuốc, bất thường chuyển hóa (v.d., phù niêm, hạ kali máu), và tắc nghẽn đường

thở trên. Những bệnh này thường xuyên phối hợp với chênh áp oxy phế nang–động mạch bình thường trừ khi kèm theo sự có mặt của bệnh phổi.

- **Suy hô hấp giảm nồng độ oxy máu** thường là hậu quả của giảm khả năng trao đổi oxy qua màng mao mạch phế nang của phổi. Mức độ nặng của suy giảm trao đổi khí được tính toán chênh áp oxy phế nang–động mạch bằng cách sử dụng phương trình khí phế nang:

$$\text{PAO}_2 = \text{FIO}_2 (\text{P}_{\text{ATM}} - \text{P}_{\text{H}_2\text{O}}) - \frac{\text{PACO}_2}{\text{R}}$$

Trong đó: FIO_2 = phần trăm nồng độ oxy trong khí thở vào, P_{ATM} = áp lực khí quyển, $\text{P}_{\text{H}_2\text{O}}$ = áp lực hơi nước, và R = thương số hô hấp. Sáu quá trình sau đây có thể dẫn đến giảm nồng độ oxy máu:

- **Shunt:** Thuật ngữ này để chỉ phần máu tĩnh mạch pha trộn đi vào hệ thống tuần hoàn động mạch sau khi đi qua đơn vị chức năng của phổi. Shunt bẩm sinh do phát triển bất thường của tim và mạch máu lớn. Shunt mắc phải thường là hậu quả của các bệnh ảnh hưởng đến đơn vị phổi. Mặc dù vậy shunt do bệnh tim và mạch máu ngoại vi cũng có thể xảy ra (Bảng 8-1). Shunt liên quan đến chênh áp oxy phế nang – động mạch giãn rộng và kết quả là giảm nồng độ oxy máu kháng điều trị bằng oxy đơn thuần khi phân số shunt/cung lượng của tim (cardiac output–CO) >30%.
- **Bất tương xứng thông khí–tưới máu:** Các bệnh liên quan đến tắc nghẽn đường thở (v.d., COPD, hen), viêm kẽ (v.d., viêm phổi, sarcoidosis), hoặc tắc nghẽn mạch máu (v.d., thuyên tắc phổi) thường tạo ra các vùng phổi có mối quan hệ thông khí–tưới máu bất thường. Trong thông khí–tưới máu không phù hợp, không giống như sinh lý shunt, tăng FIO_2 kết quả làm tăng PaO_2 .
- **Nồng độ oxy thở vào thấp:** Áp lực riêng phần oxy thở vào giảm theo độ cao thứ phát dẫn đến giảm áp lực khí quyển. Hít phải khí ga độc giảm FIO_2 .
- **Giảm thông khí:** Giảm thông khí phút gây tăng PaCO_2 đổi chỗ cho oxy. Thông thường, liệu pháp oxy cải thiện tình trạng giảm nồng độ oxy máu nhưng có thể làm nặng thêm tình trạng giảm thông khí, đặc biệt ở những bệnh phổi tắc nghẽn. Trong giảm thông khí đơn thuần, chênh áp oxy phế nang – động mạch là bình thường. Điều trị ban đầu là điều trị nguyên nhân trực tiếp gây giảm thông khí.
- **Giảm tưới máu:** Giảm nồng độ oxy máu dẫn đến giảm tưới máu thường đáp ứng với liệu pháp tăng cường oxy, như thường thấy ở các bệnh nhân có bệnh phổi kẽ.
- **Nồng độ oxy máu tĩnh mạch pha trộn thấp:** Bình thường, phổi trao đổi oxy với máu động mạch phổi, và áp lực trao đổi oxy máu tĩnh mạch (mixed venous oxygen tension– PvO_2) không ảnh hưởng đến PaO_2 hiệu dụng. Tuy nhiên, giảm PvO_2 có thể làm giảm PaO_2 thấp hơn PaO_2 hiệu dụng khi có mặt shunt trong phổi hoặc bất tương xứng thông khí–tưới máu. Các yếu tố có thể dẫn đến giảm

trao đổi oxy máu tĩnh mạch bao gồm thiếu máu, giảm nồng độ oxy máu, cung lượng tim không đủ, tăng tiêu thụ oxy. Cải thiện cung cấp oxy đến các mô bằng cách tăng hemoglobin hoặc tăng cung lượng tim thường làm giảm sự hút kiệt oxy và cải thiện độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch pha trộn (mixed venous oxygen saturation—SvO₂).

- **Suy hô hấp hỗn hợp** thường thấy sau phẫu thuật ở phần bụng trên, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh phổi kèm theo. Bất thường trong nồng độ oxy thường trên cơ sở xẹp phổi, thường là các yếu tố giảm thể tích phổi, ho do thuốc gây mê, bất thường chức năng cơ hoành hậu quả sau phẫu thuật hoặc phổi hợp đau, và phù khoảng kẽ do đường thở nhỏ bị đóng. Giảm thông khí cũng có thể do bất thường chức năng cơ hoành, đặc biệt khi liệt hoàn toàn như khi liệt thần kinh hoành.
- **Phân tích khí máu** (xem cân bằng Acid–Base ở Chương 12, Cân bằng nước và điện giải).

Liệu pháp oxy không xâm nhập

ĐẠI CƯƠNG

- **Thở oxy giọng kính mũi** cho phép bệnh nhân ăn, uống và nói trong khi sử dụng oxy. Bất lợi của phương pháp này là không biết chính xác, cũng như ảnh hưởng bởi lưu lượng đỉnh thở vào của bệnh nhân. Lưu lượng oxy kính mũi 1 lít/phút tương ứng với FIO₂ là 24%, với mỗi 1 lít tăng thêm thì FIO₂ tăng thêm khoảng 4%. Lưu lượng tối đa của phương pháp này là dưới 5 lít/phút.
- **Thở oxy bằng mặt nạ** cho phép cung cấp oxy nhiều hơn. Giá trị FIO₂ thông thường cung cấp là 24%, 28%, 31%, 35%, 40%, và 50%. Đôi lúc, thở oxy bằng mặt nạ có thể dùng cho bệnh nhân COPD và bệnh nhân bị tăng CO₂ máu bởi vì có thể chuẩn độ PaO₂ để giảm thiểu ứ đọng carbon dioxide.
- **Thở oxy mặt nạ túi** cung cấp nồng độ oxy cao khoảng 80–90% hơn hệ thống mặt nạ thường. Van một chiều đảm bảo khí thở ra không đi vào túi, do vậy tăng tối đa FIO₂.
- **Thở máy với áp lực dương liên tục** (continuous positive airway pressure—CPAP) được chỉ định khi PaO₂ <60–65 mm Hg với thở oxy mặt nạ túi, bệnh nhân tỉnh và hợp tác, giúp bảo vệ đường thở dưới và huyết động ổn định (*N Engl J Med* 1998;339:429). CPAP được thiết kế với một mặt nạ phù hợp đủ chặt và kèm theo một van giới hạn áp lực. Những bệnh nhân không dung nạp với thở CPAP khi giảm oxy máu dai dẳng, huyết động không ổn định, hoặc cảm giác sợ bị bịt kín hoặc khí vào dạ dày. Ở những bệnh nhân này, đặt nội khí quản nên được chỉ định. Khởi đầu, áp lực CPAP nên cài đặt ở mức 3–5 cm H₂O, và nếu PaO₂ vẫn dưới 60 mmHg (SaO₂ <90%) thì nên tăng áp lực CPAP mỗi lần từ 3–5 cm H₂O cho đến mức 10–15 cm H₂O.

- **Thở máy áp lực dương hai mức** (Bilevel positive airway pressure–BiPAP) là phương pháp thông khí không xâm nhập mà áp lực thì thở vào và thở ra đều cài đặt được. Áp lực thì thở vào giúp làm giảm công thở của bệnh nhân. Áp lực thì thở ra (với CPAP) giúp trao đổi khí bằng cách tránh làm xẹp phế nang. Thở máy không xâm nhập bằng mặt nạ mũi hoặc mặt nạ mũi–miệng thành công ở các bệnh nhân bệnh thần kinh cơ, COPD, suy tim sung huyết (congestive heart failure–CHF), và suy hô hấp sau phẫu thuật, cũng góp phần làm giảm chỉ định đặt nội khí quản và thông khí xâm nhập (*Crit Care Clin* 2007;23:201). Khi sử dụng BiPAP, áp lực thở vào từ 5–10 cm H₂O và áp lực thở ra 3–5 cm H₂O nên cài đặt lúc ban đầu. Áp lực thở vào có thể được tăng từ 3–5 cm H₂O để đạt được thông khí thích hợp.

Kiểm soát đường thở và đặt nội khí quản

ĐẠI CƯƠNG

- **Kiểm soát đường thở**
 - **Vị trí đầu và cằm:** Vùng hầu họng cần được kiểm tra và tất cả dị vật cần được lấy ra. Đối với những bệnh nhân có đường thở chưa thích hợp cần phải làm động tác nâng hàm hoặc ngửa đầu–nâng cằm (xem Tắc nghẽn cấp đường thở trên cấp tính ở Chương 27, Cấp cứu nội khoa).
 - **Miệng và sonde mũi họng:** Khi vị trí đầu và cằm không phù hợp, để thiết lập một đường thở rõ ràng hoặc để duy trì đường thở cố định như mong muốn thì đường thở qua miệng hoặc mũi họng được sử dụng. Ban đầu, đường hô hấp bằng miệng được định vị với những đường cong lõm của đường hô hấp phải đối mặt vào vòm miệng. Đường thở bằng miệng sau đó được xoay 180 độ sao cho các đường cong lõm của đường hô hấp theo đường cong tự nhiên của lưỡi. Cái đè lưỡi cũng có thể được sử dụng để ép lưỡi ở phía dưới và hai bên cho phép định vị trực tiếp đường thở miệng. Giám sát chặt chẽ tình trạng mở của đường thở là cần thiết, như tư thế sai của đường hô hấp miệng có thể đẩy lưỡi về phía sau và có thể dẫn đến tắc nghẽn vùng hầu họng. Sonde mũi họng được làm bằng nhựa mềm mại và dễ dàng đưa vào đường mũi xuống họng sau khi bôi trơn mũi tại chỗ và gây mê với lidocain.
 - **Mặt nạ mũi miệng:** Hô hấp gắng sức không hiệu quả có thể được tăng lên với thông khí mặt nạ mũi miệng đơn giản. Vị trí mặt nạ phù hợp phải đảm bảo bao kín miệng và mũi. Thêm vào đó, vị trí đầu thích hợp và sự có lợi của đường thở phụ (v.d., đường thở miệng hoặc mũi hầu) thông khí phù hợp với một hệ thống mặt nạ mũi–miệng.
 - **Mặt nạ thanh quản (Laryngeal mask airway–LMA):** LMA là một ống nội khí quản với một mặt nạ nhỏ ở đoạn cuối mà có thể đi qua miệng tới thanh quản

để đảm bảo cung cấp thông khí và tránh trào ngược. Đặt LMA dễ dàng hơn đặt nội khí quản. Tuy nhiên, đây được coi là một đường thở tạm thời cho những bệnh nhân cần hỗ trợ thông khí kéo dài.

• Đặt nội khí quản (*Int Anesthesiol Clin 2000;38:1*)

◦ Chỉ định

- Thông khí xâm nhập
- Bảo vệ đường thở
- Thông khí không xâm nhập không đảm bảo oxy
- Dự phòng viêm phổi do hít
- Lấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới
- Tăng thông khí để điều trị tăng áp lực nội so

◦ Kỹ thuật

- Đặt nội khí quản bằng đèn soi thanh quản trực tiếp
- Đặt nội khí quản bằng đèn soi video thanh quản
- Đặt nội khí quản mù đường mũi khí quản
- Đặt ống nội khí quản đường mũi hoặc miệng dưới hướng dẫn sợi điện quang mềm một cách linh hoạt phụ thuộc vào kỹ thuật của phẫu thuật viên hoặc trưởng hợp cấp cứu.
- Kỹ thuật đặt nội khí quản trực tiếp bằng đèn soi thanh quản cho phép đặt nội khí quản nhanh với ống nội khí quản lớn hơn. Ống nội khí quản đường mũi thường nhỏ hơn so với ống nội khí quản đường miệng. Nội khí quản đường mũi cũng dễ bị xoắn và gây ra viêm tai giữa và viêm mũi cao hơn so với nội khí quản đường miệng. Trước khi đặt ống nội khí quản cần đánh giá hệ thống vị trí đầu cổ bệnh nhân sao cho miệng, hầu họng và khí quản tạo thành đường thẳng. Vị trí “sniffing” (“ngửi”) có được bằng cách thay đổi vị trí đầu và cổ, dùng gối kê vai hoặc kê dưới đầu để hỗ trợ duy trì vị trí. Phương pháp từng bước tiến hành đặt nội khí quản thành công là điều cần thiết (Bảng 8-2). Sau khi đặt ống nội khí quản, áp lực cuff nội khí quản cần được theo dõi đều đặn và cần duy trì áp lực cuff (là dưới 25 mm Hg) để dự phòng tổn thương niêm mạc do thiếu máu.

◦ Xác định chính xác vị trí ống nội khí quản: vị trí thích hợp ống nội khí quản phải được bảo đảm bằng

- Thấy trực tiếp ống nội khí quản vào khí quản thông qua các dây thanh âm
- Kiểm tra bằng ống soi phế quản qua ống nội khí quản
- Sử dụng máy theo dõi carbon dioxide cuối thì thở ra. Đánh giá lâm sàng của bệnh nhân (cụ thể là nghe phổi kiểm tra thông khí tại phổi và sự vắng mặt của thông hơi trong dạ dày) và đánh giá chụp X-quang phổi (v.d., X-quang phổi tại giường) có thể không đáng tin cậy cho việc xác định chính xác vị trí ống nội khí quản.

Bảng 8-2**Các bước đặt nội khí quản trực tiếp**

1. Thở oxy qua mặt nạ.
2. Đảm bảo rằng các thiết bị cơ bản đã có mặt và dễ dàng sử dụng ngay khi cần (nguồn oxy, thiết bị túi-van, máy hút, ống nội khí quản [ET], guide kim loại dẫn đường (blunt stylet), đèn soi lưỡi thanh quản, ống tiêm 20ml).
3. Đặt bệnh nhân trên bề mặt cứng, không dịch chuyển.
4. Nếu bệnh nhân nằm trên giường viện, loại bỏ ván giường và điều chỉnh chiều cao giường.
5. Ép lưỡi bệnh nhân với cái đè lưỡi và gây tê tại chỗ đè họng của bệnh nhân.
6. Đầu bệnh nhân ở vị trí sniffing.
7. An thần bằng đường tĩnh mạch (IV) và dùng thuốc giãn thần kinh cơ nếu cần thiết.^a
8. Áp dụng nghiệm pháp Sellick linh hoạt (nén sụn nhẫn giáp ra phía sau so với thân đốt sống) để ngăn chặn trào ngược dịch dạ dày từ thực quản.
9. Cầm đèn soi lưỡi thanh quản bằng tay trái trong khi tay phải có đeo găng, mở miệng của bệnh nhân.
10. Chèn lưỡi kiếng soi hầu đầu trên bên phải của miệng bệnh nhân và tiến tới nền lưỡi, đẩy lưỡi sang bên trái.
11. Nâng đầu xa của đèn soi lưỡi thanh quản một góc 45 độ so với tư thế ban đầu của bệnh nhân bằng sức mạnh cánh tay và vai. Không sử dụng răng của bệnh nhân như một điểm tựa.
12. Hút dịch hầu họng và hạ họng nếu cần thiết.
13. Cầm ống nội khí quản đã có guide dẫn đường bằng tay phải, chèn nó vào góc bên phải của miệng bệnh nhân, tránh che tầm nhìn nắp thanh quản và dây thanh âm.
14. Đưa ống nội khí quản qua dây thanh âm cho đến khi vòng bít không còn có thể nhìn thấy và rút guide dẫn đường.
15. Bơm cuff với đủ không khí để ngăn chặn rò rỉ khí đáng kể.
16. Xác định chính xác vị trí ống nội khí quản bằng ống nghe ở hai phổi và bụng.
17. Chụp X-quang ngực hoặc sử dụng máy theo dõi CO₂ cuối thì thở ra để xác định đúng vị trí của ống nội khí quản.

^aDùng thuốc giãn cơ có thể dẫn đến sập đường thở và tắc nghẽn đường thở.

Những nhân viên có kỹ năng thành lập một đường phẫu thuật khẩn cấp nên có sẵn nếu thuốc giãn cơ được sử dụng.

◦ **Biến chứng:** Vị trí ống nội khí quản không đúng là biến chứng trước mắt quan trọng nhất cần được phát hiện và khắc phục. Lý tưởng nhất là đỉnh của ống nội

khí quản trên carina 3–5 cm, tùy thuộc vào vị trí đầu và cổ. Ông nội khí quản vào thực quản hoặc vào sâu quá phế quản gốc phải nên được nghi ngờ nếu giảm oxy máu, giảm thông khí, hoặc mất bù tim xảy ra. Trướng bụng, thiếu thông khí trên ngực và trào ngược dạ dày qua ống nội khí quản là dấu hiệu cho biết đã đặt nội khí quản vào thực quản. Các biến chứng khác liên quan đến đặt nội khí quản bao gồm gãy răng, chấn thương đường hô hấp trên và tăng áp lực nội sọ.

• Phẫu thuật đường hô hấp

◦ Mở khí quản

▪ Chỉ định

- Sự cần thiết phải hỗ trợ hô hấp kéo dài
- Có khả năng đe dọa tính mạng do tắc nghẽn đường thở trên (do viêm nắp thanh quản, bong mặt, hoặc phù nề thanh quản nặng lên)
- Hội chứng ngưng thở khi ngủ mà không đáp ứng với liệu pháp ít xâm lấn
- Bất thường bẩm sinh (v.d., hội chứng Pierre Robin)
- Vị trí mở khí quản thường cần ít nhất 72 giờ để hình thành. Rút ống trước khi lỗ mở khí quản hình thành, nếu cố gắng luôn ống mù có thể dẫn đến ống nằm sai vị trí với một kẽm giả trong vùng nằm trước khí quản. Việc này có thể dẫn đến mất hoàn toàn đường hô hấp. Nếu ống mở khí quản không thể lồng vào dễ dàng nên thực hiện đặt nội khí quản trực tiếp (Bảng 8–2), với trường hợp ngoại lệ là sau khi phẫu thuật vùng đầu và cổ đã xóa sạch sự kết nối giữa khoang miệng và khí quản (v.d., cắt bỏ thanh quản toàn bộ). Thời gian tối ưu để chỉ định mở khí quản gây nhiều tranh cãi. Trong khi một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trước đây cho thấy lợi ích của mở khí quản sớm ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong, tỷ lệ viêm phổi liên quan thở máy, và thời gian lưu trú tại đơn vị chăm sóc đặc biệt (intensive care unit–ICU) (*Crit Care Med 2004;32:1689*), những phát hiện này không được xác nhận trong một nghiên cứu gần đây (*Chest 2011; 140:1456*). Do đó, mở khí quản nên được xem xét sau 7 đến 14 ngày thở máy xâm nhập nếu thông khí kéo dài được dự đoán.

- **Mở sụn nhẫn giáp:** Thủ thuật này được chỉ định cho việc thiết lập một đường thở khẩn cấp khi đặt nội khí quản trực tiếp không thể thực hiện do tắc nghẽn đường thở trên. Một chiếc gối hoặc khăn cuộn nên được đặt dưới vai của bệnh nhân để mở rộng cổ. Xác định vị trí sụn tuyến giáp phía trên và sụn nhẫn ở phía dưới, ở giữa là màng nhẫn giáp. Ngón cái và ngón thứ hai tay không thuận của bác sĩ phẫu thuật phải xác định và giữ vững các cạnh bên của màng nhẫn giáp. Rạch da bằng dao ngang trong khoảng cách của màng. Vết rạch sau đó được tách sâu vào màng nhẫn giáp, tránh chấn thương cho các cấu trúc xung quanh. Ông mở khí quản tiêu chuẩn hoặc ống nội khí quản có thể được đưa vào lỗ mở để thông khí cho bệnh nhân. Ngoài ra, bộ dụng cụ đóng gói sẵn sử dụng kỹ thuật Seldinger tăng sự giãn nở của lỗ mở có thể được sử dụng.

◦ **Đặt canuyn sụn nhẫn giáp:** Ở những trường hợp khẩn cấp khi đặt nội khí quản tiêu chuẩn không thể được thực hiện và vị trí không cho phép để phẫu thuật đường thở, đặt canuyn sụn nhẫn giáp có thể được thực hiện như một thủ thuật tạm thời cho đến khi một đường thông khí rõ ràng hơn được thành lập. Phần cuối của màng nhẫn giáp được giữ bằng bàn tay không thuận và một kim 22-gauge được đưa vào đường thở, rút không khí ra để xác nhận vị trí. Lidocain sau đó được tiêm vào khí quản để đẩy lùi phản xạ ho của bệnh nhân trước khi kim được rút ra. Bằng kỹ thuật tương tự, một canuyn 14-gauge (hoặc lớn hơn) có thể đưa qua màng nhẫn giáp ở một góc 45 độ so với da. Khi không khí được hút một cách tự do, ống canuyn bên ngoài được đưa vào phía cuối đường thở và kim được lấy ra. Một nòng ống tiêm 3ml sau đó có thể được gắn vào canuyn có đường kính bên trong 7 mm giúp chuyển đổi phù hợp với ống nội khí quản cho phép thông khí với túi có van. Ngoài ra, canuyn có thể được gắn trực tiếp với oxy-cao dòng (từ 10 đến 15 lít/ phút).

Thở máy

ĐẠI CƯƠNG

- **Bắt đầu thở máy:** Một số vấn đề cần được xem xét khi bắt đầu thở máy.
 - **Loại máy thở:** Thông thường, lựa chọn máy thở được quyết định bởi những gì có sẵn tại bệnh viện đó. Máy thở kiểm soát thể tích được sử dụng trong hầu hết các trường hợp lâm sàng.
 - **Chế độ máy thở:**
 - **Thở máy kiểm soát-hỗ trợ (Assist-control ventilation-ACV)** là chế độ thở máy ban đầu được sử dụng cho hầu hết các bệnh nhân bị suy hô hấp. Nó tạo ra một luồng khí hỗ trợ cho quá trình hít vào gắng sức của bệnh nhân. Thở máy kiểm soát tần số thở tự động khi tần số thở tự phát của bệnh nhân giảm xuống dưới tần số thở đã cài đặt. Nhiệm kiêm hô hấp có thể xảy ra khi sử dụng ACV cho bệnh nhân thở nhanh.
 - **Thông khí nhân tạo ngắn quãng (Intermittent mandatory ventilation-IMV)** cho phép bệnh nhân thở với tần số thở và thể tích lưu thông tự phát mà không cần kích hoạt máy thở, trong khi máy thở sẽ thông khí bổ sung với tần số thở và thể tích lưu thông được cài đặt trước.
 - **Thông khí nhân tạo ngắn quãng đồng thời (Synchronized intermittent mandatory ventilation-SIMV)** cho phép máy thở trở nên nhạy cảm với những gắng sức hô hấp của bệnh nhân trong khoảng thời gian xác định bởi cài đặt tần số. Khả năng này cho phép phối hợp giữa việc cung cấp nhịp thở máy thở theo định hướng với các chu kỳ hô hấp của bệnh nhân để ngăn chặn sự chồng ghép vô ý của một nhịp hít vào tự phát. Lợi ích mang lại bao gồm

nhiễm kièm hô hấp ít hơn, ít tác dụng phụ tim mạch do áp lực thấp hơn trong lòng ngực, ít yêu cầu cho thuốc an thần và giãn cơ, duy trì chức năng cơ hô hấp và tạo thuận lợi cho cai máy. Tuy nhiên, công cơ hô hấp bệnh nhân để khởi động quy trình thở có thể góp phần mệt cơ hô hấp và cai máy thất bại ở một số bệnh nhân. Điều này làm việc thở tự phát không sinh lý có thể được giảm nhẹ bằng cách thêm các mức thấp của thông khí hỗ trợ áp lực (pressure support ventilation-PSV).

- **Thông khí hỗ trợ áp lực** làm tăng mỗi gắng sức hô hấp của bệnh nhân kích hoạt bởi một số cài đặt áp lực quy định mà thường từ 5 đến 50 cm H₂O. PSV được sử dụng chủ yếu để làm tăng thêm những gắng sức hô hấp tự phát trong chế độ IMV hoặc trong quá trình cai máy. PSV cũng có thể được sử dụng như một hình thức thông khí chủ yếu ở những bệnh nhân có thể kích hoạt máy thở một cách tự nhiên. Tăng kháng trở đường thở, giảm phù phổi và giảm kết quả gắng sức của bệnh nhân trong khi thể tích khí lưu thông giảm và, thường xuyên trong giảm thông khí phút. PSV không được khuyến cáo như là một chế độ thông khí chính trong những bệnh nhân mà bất kỳ các thông số nói trên dự kiến sẽ dao động rộng rãi.
- **Thông khí tỷ lệ I:E (inspiratory:expiratory-hít vào:thở ra) đảo ngược (Inverse ratio ventilation-IRV)** sử dụng một tỷ lệ hít vào-thở ra lớn hơn tỷ lệ tiêu chuẩn 1:2 đến 1:3 (tức là ≥1:1) để tận dụng phế nang và cải thiện trao đổi khí chủ yếu cho bệnh nhân ARDS (*Crit Care Clin* 1998;14:707). Các mục tiêu của IRV là để giảm áp lực đường thở đỉnh, duy trì thông khí phế nang đầy đủ và để cải thiện oxy hóa. Việc sử dụng IRV có thể được xem xét ở những bệnh nhân có tỷ lệ PaO₂: FIO₂ thấp (tức là, <300), áp lực đường thở đỉnh >40–45 cm H₂O, hoặc sự cần thiết cho áp lực dương cuối kỳ thở ra (positive end-expiratory pressure-PEEP) >15 cm H₂O. Tuy nhiên, phổi căng giãn có thể tăng hơn trong tổn thương phổi cấp tính khi IRV được sử dụng (*Am J Respir Care Crit Med* 2004;169:239).
- **Bảo vệ phổi, thông khí áp lực** là một phương pháp trong đó kiểm soát giảm thông khí được phép xảy ra với mức cao của PaCO₂ (tức là, tăng CO₂ được chấp nhận) để giảm thiểu các tác động có hại của áp lực đường thở quá mức. Hình thức thông khí này đã được sử dụng cơ bản ở bệnh nhân suy hô hấp do ARDS như cài đặt thể tích khí lưu thông ≤6 ml/kg có liên quan đến cải thiện kết quả (*Crit Care Med* 2005;33:S223). Tuy nhiên, việc sử dụng thể tích khí lưu thông nhỏ cần được xem xét trong tất cả các bệnh nhân thở máy để ngăn chặn tổn thương phổi do điều trị. Phương pháp bổ sung để cải thiện oxy hóa đồng thời giảm thiểu tổn thương phổi do thở máy trong ARDS bao gồm nầm sáp (*N Engl J Med* 2001;345:568) và thêm (nitric oxide-NO) hoặc epoprostenol hít vào, mặc dù các biện pháp can thiệp này không cải thiện

khả năng sống sót. Khi dùng sớm trong quá trình ARDS (nghĩa là <14 ngày), corticosteroid có thể cải thiện oxy hóa và sinh lý học tim phổi (*Chest 2007; 131:954*), nhưng lợi ích giảm tỷ lệ tử vong đã không được chứng minh (*N Engl J Med 2006;354:1671*). Thuốc ức chế thần kinh cơ có thể cải thiện thở máy đồng bộ và có thể làm tăng sự sống còn ở bệnh nhân bệnh lý thần kinh cơ (*N Engl J Med 2010;363:1107*). Trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (EMOC) có thể được xem xét chống lại suy hô hấp giảm oxy máu, nhưng cần bằng chứng hơn nữa để làm sáng tỏ sự an toàn và hiệu quả của sự can thiệp này (*Lancet 2009;374:1351*).

- **Thông khí phổi độc lập** sử dụng hai đường thông khí độc lập với một ống nội khí quản hai nòng. Thông thường, phương thức này được dành riêng cho bệnh nhân có bệnh phổi một bên nghiêm trọng, chẳng hạn như viêm phổi một bên, suy hô hấp liên quan đến ho ra máu, hoặc một lỗ rò màng phổi phế quản.
- **Thông khí tần số cao** sử dụng tần số nhanh hơn đáng kể (60 đến 300 nhịp/phút) so với thông khí thông thường với thể tích khí lưu thông nhỏ (2–4 mL/kg). Việc sử dụng thông khí tần số cao gây nhiều tranh cãi, ngoại trừ trong khi phẫu thuật đường hô hấp trên.
- **Thông khí xả áp lực đường thở (Airway pressure release ventilation—APRV)** sử dụng CPAP với một giai đoạn xả áp lực liên tục. APRV áp dụng CPAP để duy trì thể tích phổi đầy đủ và thúc đẩy phế nang bổ sung. Một giai đoạn chu kỳ thời gian xả để áp lực cài đặt thấp hơn cho phép thông khí xảy ra. APRV cho phép tự thở được kết hợp độc lập với chu kỳ thở, làm cho thở máy thoải mái hơn đối với một số bệnh nhân (*Care Crit Med 2005; 33: S228*).
- **Thông khí nhân tạo với hít NO (nitric oxide)** đã được chứng minh cải thiện trao đổi khí ở người lớn và trẻ em bị suy hô hấp, trong đó có bệnh nhân ARDS, tăng áp động mạch phổi, tâm phế mạn thứ phát do bệnh tim bẩm sinh, và sau khi phẫu thuật tim hoặc ghép phổi. Hít NO hoạt động như một thuốc giãn động mạch phổi (pulmonary artery—PA) chọn lọc, giảm áp lực động mạch phổi (mà không làm giảm huyết áp [blood pressure—BP] hệ thống hoặc CO) và cải thiện oxy hóa bằng cách giảm shunt trong phổi (*JAMA 2004;291:1603*). Nói chung, dùng 5–20 ppm NO và mức độ methemoglobin được theo dõi định kỳ.
- **Heliox**, một hỗn hợp của helium và oxy, có thể dẫn đến cải thiện thông khí phổi so với việc sử dụng oxy một mình, đặc biệt là trong các trường hợp đợt cấp hen và tắc nghẽn đường thở trên (*Am J Respir Care Crit Med 2002; 165:1317*).
- **Kiểm soát thông khí**
- **FIO₂:** Thiếu oxy máu nguy hiểm hơn tiếp xúc ngắn với dòng oxy cao. FIO₂ ban đầu nên cài đặt là 100%. Điều chỉnh FIO₂ sao cho PaO₂ >60 mm Hg hoặc SaO₂ >90%.

- **Thông khí phút** được xác định bởi tần số thở và thể tích thông khí. Thông thường, tần số thở từ 10 đến 15 nhịp/phút là tần số phù hợp để bắt đầu. Giám sát chặt chẽ thông khí phút đặc biệt quan trọng trong thông khí ở bệnh nhân COPD và ứ khí carbon dioxide. Ở những bệnh nhân này, thông khí phút phải được điều chỉnh để đạt được PaCO_2 cơ bản của bệnh nhân và không nhất thiết phải đưa PaCO_2 về bình thường. Tăng thông khí vô ý với nhiễm kiềm chuyển hóa ở những bệnh nhân này có thể kết hợp với rối loạn điện giải nghiêm trọng và rối loạn nhịp tim. Thể tích thông khí ban đầu thường được cài đặt ở 6–8 mL/kg để giảm tối thiểu áp lực đường thở và chấn thương do áp lực.
- **PEEP** được định nghĩa là áp lực dương cuối thi thở ra. Nó có thể được áp dụng cho các bệnh nhân tự thở theo hình thức CPAP hoặc cho bệnh nhân đang thở máy. Ứng dụng PEEP thích hợp thường làm tăng thể tích trao đổi phổi và oxy hóa trong khi làm giảm shunt và công thở. PEEP làm tăng áp lực đường thở đỉnh và trung bình, có thể tăng nguy cơ chấn thương do áp lực và bệnh lý tim mạch. PEEP được sử dụng chủ yếu ở những bệnh nhân bị suy hô hấp giảm nồng độ oxy máu (v.d., ARDS, phù phổi do tim). Các mức thấp của PEEP (3–5 cm H₂O) cũng có thể hữu ích ở bệnh nhân COPD để ngăn chặn xẹp đường thở ở cuối thi thở ra. Mục tiêu chính của PEEP là để đạt được một $\text{PaO}_2 > 55\text{--}60 \text{ mm Hg}$ với $\text{FIO}_2 \leq 60\%$ để tránh di chứng tim mạch đáng kể. Thông thường, PEEP được duy trì 3–5 cm H₂O đồng thời theo dõi nồng độ oxy, truyền dịch tổ chức và các thông số huyết động học. Áp lực cao nguyên nên được giữ <30 cm H₂O để tránh chấn thương do áp lực. Bệnh nhân nhận được mức cao PEEP >10 cm H₂O không nên loại bỏ PEEP đột ngột, vì có thể dẫn đến xẹp các đơn vị phổi ở xa, làm nặng thêm shunt và thiếu oxy máu đe dọa tính mạng. Khi chiến lược thông khí bảo vệ phổi được thực hiện trong ARDS nghiêm trọng, mức độ cao hơn của PEEP >12 cm H₂O có thể cải thiện tỷ lệ sống sót và thời gian thông khí nhân tạo (JAMA 2010;303:865). PEEP khi cai máy từ 3 đến 5 cm H₂O đồng thời nồng độ oxy được theo dõi chặt chẽ.
- **Tốc độ dòng hít vào:** Tần số dòng cài đặt thấp không thích hợp kết hợp với thời gian hít vào kéo dài có thể dẫn đến sự phát triển của auto-PEEP. Kết quả làm phổi căng giãn có thể ảnh hưởng bất lợi đến huyết động của bệnh nhân do làm cản trở sự đổ máu từ tĩnh mạch về tim. Bệnh nhân với mức độ tắc nghẽn nặng có nguy cơ lớn nhất đối với sự phát triển của căng giãn phổi khi tốc độ dòng không thích hợp được sử dụng. Tăng tốc độ dòng hít vào thường cho phép kéo dài thời gian thở ra giúp đảo ngược quá trình này.
- **Kích hoạt sự nhạy cảm (trigger):** Hầu hết thông khí nhân tạo sử dụng áp lực kích hoạt để bắt đầu một nhịp thở hỗ trợ của máy hoặc cho phép tự thở trong IMV hoặc PSV. Bệnh nhân phải tạo ra một giảm áp lực đường thở bằng độ nhạy áp lực lựa chọn. Hầu hết bệnh nhân không chịu được độ nhạy kích hoạt

ít hơn –2 cm vì chu trình tự phát của máy thở. Ngoài ra, độ nhạy kích hoạt quá mức có thể làm tăng công thở của bệnh nhân, góp phần thất bại trong việc cai thở máy. Nói chung, độ nhạy kích hoạt nhỏ nhất nên được lựa chọn, cho phép bệnh nhân để bắt đầu nhịp thở máy hoặc tự phát mà không gây ra máy thở tự phát chu trình.

- **Kích hoạt dòng:** Để giảm công thở của bệnh nhân, dòng có thể được sử dụng như một hỗ trợ cho chế độ thông thường của thông khí nhân tạo. Dòng kích hoạt máy thở bởi những thay đổi trong dòng không khí trái ngược với những thay đổi trong áp lực đường thở. Một dòng cơ bản liên tục của khí được cung cấp thông qua thông khí với tốc độ dòng chọn trước (5–20 lít/phút). Nhạy cảm dòng (là bệnh nhân có tốc độ dòng hít vào kích hoạt máy thở để chuyển từ dòng cơ bản thành hoặc là máy thở hoặc thở tự nhiên) được chọn (thường là 2 lít/phút). Hệ thống kích hoạt dòng phản ứng nhanh hơn so với những hệ thống kích hoạt áp lực và kết quả giảm công thở.

• Kiểm soát các rối loạn và các biến chứng

- **Nội khí quản sai vị trí và tắc** (xem phần Kiểm soát đường thở và đặt nội khí quản).
- **Suy hô hấp nặng hơn hoặc giảm độ bão hòa oxy máu động mạch** có thể tiến triển đột ngột như một kết quả của những thay đổi tình trạng tim phổi của bệnh nhân hoặc thứ phát sau một sự cố thở máy. Ưu tiên hàng đầu là đảm bảo vị trí chính xác và sự mở của đường hô hấp bệnh nhân để đủ oxy và thông khí có thể được dùng trong việc đánh giá tiếp theo.
- **Lưu ý báo động máy thở, áp lực đường thở và thể tích thông khí.** Báo động áp lực thấp với thể tích thông khí thở ra giảm có thể gợi ý một sự rò rỉ trong đường thở.
- **Ngắt kết nối với bệnh nhân từ máy thở và thông khí bằng tay với một túi gây mê sử dụng oxy 100%.** Đối với bệnh nhân mang PEEP, thông khí bằng tay với một van PEEP nên được sử dụng để ngăn chặn xep phổi và thiếu oxy máu.
- **Nếu thông khí bằng tay khó khăn,** kiểm tra đường thở nhanh bằng đưa ống hút qua ống nội khí quản hoặc mở khí quản. Lắng nghe thở ra kéo dài liên tục đến điểm của nhịp thở tiếp theo. Điều này cho thấy sự hiện diện của bãy khí và auto-PEEP.
- **Kiểm tra dấu hiệu sinh tồn và khám thực thể nhanh chóng chú ý đến tình trạng tim phổi của bệnh nhân.** Hãy chú ý tới sự bất đối xứng trong âm thanh hơi thở hay khí quản cho thấy tràn khí màng phổi. Lưu ý các thông số khác bao gồm nhịp tim và huyết động.
- **Điều trị một cách thích hợp trên cơ sở các đánh giá nói trên.** Cần điều trị cụ thể cho các vấn đề được xác định. Nếu có sự hiện diện của bãy khí và nghẽn

ngờ auto-PEEP, việc giảm thông khí phút là thích hợp. Trong một số trường hợp, giảm thông khí (4–6 nhịp/phút) hoặc thậm chí ngừng thở trong 30 đến 60 giây có thể cần thiết để đảo ngược tác động của auto-PEEP.

- **Cho bệnh nhân thở máy lại chỉ sau khi đã kiểm tra chức năng của nó.**

Tăng mức độ hỗ trợ của máy thở sau một giai đoạn suy hô hấp hoặc giảm độ bão hòa oxy máu động mạch. Thông thường, điều chỉnh này có nghĩa là tăng FIO_2 và thông khí phút trừ khi có mặt auto-PEEP.

- **Tăng áp lực đường thở đỉnh cấp** thường là giảm phổi hoặc tăng kháng trở đường hô hấp. Ở mức tối thiểu, cần xác định xem có phải là tràn khí màng phổi, tràn máu màng phổi hoặc tràn dịch tràn khí màng phổi; tắc đường thở của bệnh nhân; co thắt phế quản; sự tích tụ của nước ngưng tụ trong đường dẫn khí; đặt nội khí quản vào sâu phế quản; phổi xấu đi; hoặc sự phát triển của bãy khí với auto-PEEP. Đo lường gradient áp lực đỉnh-áp lực cao nguyên ($P_{\text{PEAK}} - P_{\text{PLATEAU}}$) có thể phân biệt giữa một giảm phổi (gradient ổn định) và tăng kháng trở đường hô hấp (tăng gradient).

- **Mất thể tích khí lưu thông**, bằng chứng là một sự khác biệt giữa thể tích khí lưu thông cài đặt và thể tích khí lưu thông được cung cấp, cho thấy có sự rò rỉ ở máy thở hoặc ống dẫn khí. Một sự khác biệt giữa thể tích khí lưu thông được cung cấp và thể tích khí lưu thông thở ra cho thấy có rò rỉ ở đường hô hấp của bệnh nhân do vấn đề về cuff hoặc bất thường vị trí đường hô hấp (v.d., vị trí của cuff bằng hoặc cao hơn mức thanh môn) hoặc một rò rỉ trong bệnh nhân (v.d., sự hiện diện của một lỗ rò phế quản màng phổi ở bệnh nhân mở dẫn lưu màng phổi).

- **Thở không đồng bộ (“kháng cự” hoặc “đi ngược” máy thở)** xảy ra khi hơi thở của bệnh nhân phối hợp kém với máy thở. Khó khăn này có thể chỉ ra nhu cầu chưa được đáp ứng của đường hô hấp. Cần đánh giá cẩn thận, tập trung vào việc xác định các rò rỉ trong hệ thống máy thở hoặc đường dẫn khí, FIO_2 không đầy đủ hoặc hỗ trợ thông khí không đầy đủ. Vấn đề có thể được giảm nhẹ bằng cách điều chỉnh chế độ thông khí nhân tạo, tần số, thể tích khí lưu thông, tốc độ dòng và mức độ PEEP. Việc xác định các khí bãy với auto-PEEP có thể yêu cầu thay đổi cài đặt để cho phép đủ thời gian thở ra (v.d., giảm tần số và thể tích khí lưu thông, tăng tốc độ dòng hít vào, chuyển từ hỗ trợ kiểm soát sang SIMV trong các trường hợp được lựa chọn). Ngoài ra, các biện pháp nhằm giảm công thở với thở máy có thể giải quyết vấn đề (v.d., các mức thấp của PSV để bệnh nhân tự thở). Nếu những điều chỉnh này không thành công nên cố gắng dùng an thần. Giãn cơ nên dành cho những bệnh nhân mà trao đổi khí hiệu quả và thông khí không thể đạt được với các biện pháp khác.

- **Mất dịch tổ chức hoặc hạ huyết áp** có thể xảy ra. Thông khí áp lực dương có thể dẫn đến giảm cung lượng tim và huyết áp do cản trở máu tĩnh mạch về tim

phải, tăng kháng trở mạch máu phổi và làm giảm độ đầy thời kỳ tâm trương của tim thất trái do tăng áp lực tim bên phải. Tăng tiền gánh tải tim thất trái với truyền dịch nên tăng thể tích tâm thu và CO trong nhiều trường hợp. Đôi khi, truyền Dobutamine (sau khi thay thế thích hợp tiền gánh) hoặc thuốc co mạch là cần thiết. Trong hoàn cảnh này, cần xem xét để giảm áp lực đường thở (áp lực đường thở đỉnh cao <40 cm H₂O) giảm thông khí tiêu hao tương đối (còn gọi là thông khí áp lực).

- **Auto-PEEP** là sự phát triển của áp lực cuối thi thở ra do hạn chế luồng không khí ở bệnh nhân có bệnh đường hô hấp (khí phế thũng, hen), thông khí phút quá mức, hoặc thời gian thở ra chưa đầy đủ. Đồ thị trên máy thở hiện đại có thể cho biết sự hiện diện của bãy khí bằng cách chứng minh thông khí liên tục ở cuối thi thở ra. Mức độ auto-PEEP có thể được ước tính ở bệnh nhân tự thở bằng tắc ống thở ra của máy thở trong thời gian ngắn trước khi hít vào và đo áp lực cuối kỳ thở ra đọc trên áp kế của máy thở. Sự hiện diện của auto-PEEP có thể tăng công thở, gây chấn thương do áp lực, và kết quả là làm mất dịch cơ quan do giảm CO. Điều chỉnh máy thở phù hợp có thể giảm hoặc loại bỏ sự hiện diện của auto-PEEP.
- **Chấn thương do áp lực hoặc thể tích** theo hình thức tràn khí dưới da, tràn khí màng bụng, tràn khí trung thất, tràn khí màng ngoài tim, tắc mạch hơi và tràn khí màng phổi có liên quan đến áp lực đường thở đỉnh cao, PEEP và auto-PEEP. Tràn khí dưới da, tràn khí trung thất, tràn khí màng bụng hiếm khi đe dọa sức khỏe bệnh nhân. Tuy nhiên, sự xuất hiện của những rối loạn này thường cho thấy một nhu cầu để giảm áp lực đường thở cao và tổng mức PEEP. Sự xuất hiện của tràn khí màng phổi là một biến chứng đe dọa tính mạng và cần được xem xét bất cứ khi nào áp lực đường thở tăng lên đột ngột, rì rào phế nang giảm một bên phổi, hoặc hạ huyết áp đột ngột (về điều trị, xem Tràn khí màng phổi trong Chương 27, Cấp cứu nội khoa).
- **Cân bằng dịch dương và hạ natri máu** ở bệnh nhân thở máy thường phát triển từ một số yếu tố bao gồm PEEP, làm ẩm khí hít vào, truyền dịch nhược trương và thuốc lợi tiểu, và tăng nồng độ hormone chống bài niệu trong máu.
- **Rối loạn nhịp tim**, đặc biệt nhịp nhanh nhĩ đa ổ và rung nhĩ thường gặp trong suy hô hấp và cần được điều trị như đã nêu trong Chương 7, Loạn nhịp tim.
- **Sặc, hít phải** thường xảy ra cả khi sử dụng một ống nội khí quản có bóng cuff, đặc biệt là ở những bệnh nhân nhận được dinh dưỡng qua đường ruột. Nâng cao đầu giường và tránh đầy chướng dạ dày giúp giảm thiểu sự xuất hiện của hít phải. Ngoài ra, hút các chất tiết xung quanh cuff ống nội khí quản trước khi tháo cuff hoặc chỉnh cuff.
- **Viêm phổi liên quan đến máy thở (Ventilator-associated pneumonia–VAP)** là một biến chứng thường xuyên kết hợp với tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong

của bệnh nhân. Phòng ngừa VAP nhằm tránh nhiễm vi khuẩn gây bệnh ở bệnh nhân và xâm nhập của chúng vào đường hô hấp dưới (*Semin Respir Care Crit Med* 2006;27:5).

- **Xuất huyết đường tiêu hóa trên (gastrointestinal-GI)** có thể phát triển thứ phát trên viêm dạ dày hoặc loét. Phòng chống xuất huyết do stress đòi hỏi đảm bảo huyết động ổn định và ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (v.d., những người thở máy kéo dài [$>48-72$ giờ] hoặc có rối loạn đông máu) nên dùng các thuốc ức chế bơm proton, thuốc đổi kháng thụ thể H₂, thuốc kháng acid hoặc sucralfate.
- **Biến chứng acid-base** là phổ biến ở bệnh nhân bị bệnh nặng
 - **Toan chuyển hóa không khoáng trống anion** có thể làm cho cai máy khó khăn, thông khí phút phải tăng để bình thường hóa pH.
 - **Nhiễm kiềm chuyển hóa** có thể giải quyết bằng làm giảm thông khí để duy trì độ pH bình thường. Ở bệnh nhân suy hô hấp mạn tính (v.d., như khí phế thũng, xơ hóa nang phổi), nhiễm kiềm chuyển hóa hiệu chỉnh thường không phù hợp và có thể gây ra một yêu cầu thông khí phút không bền vững. Trong trường hợp này, bệnh nhân nên được điều chỉnh thông khí phút dần dần đến một mức độ thích hợp hơn. Sự thay đổi này có thể được tạo điều kiện bằng cách chuyên từ ACV sang SIMV hoặc PSV.
 - **Nhiễm kiềm hô hấp** có thể tiến triển nhanh chóng trong thời gian thở máy. Khi nghiêm trọng, nó có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim, rối loạn thần kinh trung ương (bao gồm co giật) và giảm CO. Thay đổi cài đặt máy thở để làm giảm thông khí phút hoặc thay đổi chế độ thông khí (ACV sang SIMV) thường giúp điều chỉnh các nhiễm kiềm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân (chẳng hạn như những người có ARDS, bệnh phổi kẽ, thuyên tắc phổi, hen) được cài đặt tần số thở cao bởi các kích thích phổi cục bộ. Ở những bệnh nhân như vậy, an thần có hoặc không có giãn cơ có thể được chỉ định trong một thời gian ngắn ở giai đoạn cấp tính của tổn thương đường hô hấp.
- **Ngộ độc oxy** thường xảy ra khi FIO₂ >0,6 được cài đặt, đặc biệt là trong hơn 48 giờ. Tuy nhiên, FIO₂ cao nhất cần thiết nên được sử dụng ban đầu để duy trì SaO₂ >0,9. Việc áp dụng PEEP hoặc phương thức khác làm tăng áp lực đường thở trung bình (v.d., IRV) có thể được sử dụng để giảm nhu cầu FIO₂. Tuy nhiên, một FIO₂ 0,6 đến 0,8 nên được chấp nhận trước một áp lực cao nguyên trên 30 cm H₂O. Lưu ý, cảnh báo này là do các nguy cơ bệnh tật liên quan đến áp lực cao nguyên ở trên mức này (*N Engl J Med* 1998;338:347).
- **Cai thở máy:** Cai máy là rút dần thông khí nhân tạo hỗ trợ (*Thorax* 2005; 60:175). Cai máy thành công phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và tình trạng của hệ thống tim mạch và hô hấp. Ở những bệnh nhân có thời gian ngắn thở máy, cách thức để rút thông khí nhân tạo hỗ trợ thường không quan trọng.

Ở những bệnh nhân có chức năng hô hấp kém, bệnh phổi mạn tính tiềm ẩn hoặc suy hô hấp không giải quyết hoàn toàn, phương pháp tiếp cận cai máy là rất quan trọng để có được một kết quả thuận lợi. Nhìn chung, mức thông khí hỗ trợ (thông khí phút) được giảm dần và bệnh nhân tự đảm bảo thông khí với mỗi kỹ thuật được mô tả. Tuy nhiên, điều quan trọng là không để bệnh nhân gắng sức quá mức, có thể kéo dài thời gian thở máy.

- **Thông khí nhân tạo ngắn quãng** cho phép thay đổi tiến triển từ thông khí nhân tạo sang thở tự phát bằng cách giảm tần số thở dần đều. Tuy nhiên, quá trình cai máy có thể kéo dài nếu việc thay đổi thông khí không được thực hiện thường xuyên. Kéo dài chu kỳ ở tần số thấp (<6 nhịp/phút) có thể thúc đẩy tình trạng mệt cơ hô hấp vì phải thở thông qua một mạch thở kháng cao. Việc bổ sung các PSV có thể làm giảm mệt mỏi này, nhưng có thể kéo dài quá trình cai máy nếu không tăng áp lực thích hợp. Rất thường xuyên, thở nhanh xảy ra trong quá trình cai máy với IMV liên quan đến tăng công hô hấp do sức cản của đường dẫn khí và ống nội khí quản hơn là một chẩn đoán suy hô hấp liên tục. Trong những trường hợp còn nghi ngờ, thử rút nội khí quản có thể là cách thích hợp.
- **Kỹ thuật thở T-tube** xen giữa giai đoạn tự thở không hỗ trợ thông qua một ống T (hoặc dòng dẫn khí liên tục khác) với giai đoạn máy thở hỗ trợ. Một thử nghiệm tự thở một lần mỗi ngày sử dụng kỹ thuật này dẫn đến rút ống nội khí quản nhanh hơn khi so sánh với IMV và PSV (*N Engl J Med* 1995;332:345). Thử nghiệm tự thở liên tục (5 đến 15 phút 2–4 lần mỗi ngày sau đó tăng dần thời lượng) cũng có thể được sử dụng. Cài đặt CPAP (3–5 cm H₂O) trong giai đoạn này có thể ngăn chặn việc xẹp các đường dẫn khí ở xa, xẹp phổi, mặc dù ảnh hưởng trên cai máy thành công không đáng kể (*Chest* 1991;100:1655). Tương tự như IMV cai máy, hỗ trợ áp lực thấp (4–8 cm H₂O) có thể được sử dụng để làm giảm kháng trở đường thở cài đặt bởi các dòng thông khí và ống nội khí quản. Rút ống có thể thích hợp khi bệnh nhân thoái mái chịu đựng hơn 30 đến 90 phút thông khí qua T-tube. Thời gian thở T-tube kéo dài hơn có thể gây mệt mỏi, đặc biệt là khi ống nội khí quản nhỏ (đường kính <8 mm) được sử dụng.
- **PSV** được ưa thích ở một số bệnh nhân có mệt cơ hô hấp xuất hiện để cai máy thành công (*Am J Respir Care Crit Med* 1994;150:896). PSV có thể làm giảm công thở của bệnh nhân qua ống nội khí quản và đường thở. Mức tối ưu của PSV được chọn bằng cách tăng mức PSV từ một đường cơ sở từ 15 đến 20 cm H₂O mỗi lần tăng từ 3 đến 5 cm H₂O. Việc giảm tần số thở với thể tích thông khí đạt được từ 10 đến 12 mL/kg báo hiệu rằng mức độ tối ưu PSV đã đạt tới. Khi bệnh nhân đã sẵn sàng để bắt đầu cai máy, mức độ PSV được giảm dần 3–đến 5-cm H₂O. Một khi mức PSV 5–8 cm H₂O đạt tới, bệnh nhân có thể được rút nội khí quản mà không giảm PSV nữa.
- **Quy trình-hướng dẫn cai thở máy** đã được sử dụng một cách an toàn và thành

công mà không cần tới bác sĩ (*J Trauma* 2004;56:943). Việc sử dụng các quy trình hoặc chỉ dẫn để tiến hành quá trình cai thở máy có thể làm giảm thời gian thở máy.

- **Thất bại trong việc cai thở máy:** Những bệnh nhân không cai được máy sau 48 đến 72 giờ sau khi quá trình bệnh lý của họ đã được giải quyết thì cần phải điều tra thêm. Các yếu tố quan trọng cần được xem xét khi cai máy thất bại xảy ra. Các chữ viết tắt “WEANS NOW” (Bảng 8–3) đã được phát triển để hỗ trợ trong việc giải quyết từng yếu tố. Các thông số thường sử dụng có thể được đánh giá trong việc dự đoán cai thở máy thành công (Bảng 8–4).
- **Rút ống nội khí quản**
 - Thông thường, rút ống nên được thực hiện sớm trong ngày, khi nhân viên đầy đủ phụ trợ có sẵn. Bệnh nhân cần được giáo dục rõ ràng về thủ tục, sự cần thiết phải ho và sự cần thiết có thể đặt lại nội khí quản. Nâng cao đầu và thân người 30 đến 45 độ để cải thiện chức năng cơ hoành. Thiết bị đặt lại nội khí quản nên có sẵn và nguồn khí giàu oxy độ âm cao với một thiết lập FIO₂ cao hơn hiện tại nên có sẵn tại giường bệnh. Đường thở của bệnh nhân và hầu họng trên cuff nên được hút. Tháo cuff ống nội khí quản một phần, và luồng không khí xung quanh bên ngoài của ống nội khí quản-cuff-bị rò rỉ cho thấy sự vắng mặt của tắc nghẽn đường thở–nên được phát hiện. Sau khi cuff được tháo hơi hoàn toàn, bệnh nhân cần được rút nội khí quản, và thở oxy nồng độ cao qua mặt nạ. Ho và thở sâu nên được khuyến khích trong khi theo dõi dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân và thở rít ở đường hô hấp trên. Thở rít sau rút ống nội khí quản có thể do phù nề thanh môn và dưới thanh môn, và thiếu rò rỉ cuff trước khi rút ống làm tăng nguy cơ biến chứng này. Corticosteroid tiêm tĩnh mạch có thể làm giảm tỷ lệ thở rít sau rút nội khí quản ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (*Care Crit Med* 2006;34:1345). Nếu xảy ra thở rít và tình trạng lâm sàng cho phép, điều trị bằng khí dung 2,5% epinephrine (0,5 mL trong 3 mL nước muối sinh lý). Nếu tắc nghẽn đường thở trên vẫn tồn tại hoặc xấu đi nên đặt lại ống nội khí quản.
 - Rút ống không nên thử lại trong 24 đến 72 giờ sau khi đặt lại nội khí quản cho tắc nghẽn đường thở trên. Tư vấn tai mũi họng có thể có ích để loại trừ các nguyên nhân khác của tắc nghẽn đường thở trên và thực hiện mở khí quản nếu tắc nghẽn đường thở trên vẫn tồn tại.
 - Bệnh nhân bị bệnh phổi mạn tính có thể được hưởng lợi từ thở máy không xâm nhập áp lực dương sau khi rút ống nội khí quản đặc biệt là nếu tăng CO₂ tiến triển trong một thử nghiệm tự thở thành công (*Lancet* 2009;374:1082).
- **Thuốc:** Thuốc thường được sử dụng trong ICU để tạo điều kiện đặt nội khí quản và thở máy (Bảng 8–5). Liều an thần hàng ngày để tránh an thần quá mức và mê sảng diễn ra và được điều chỉnh với các thử nghiệm tự thở khi thích hợp (*Lancet* 2008;371:1226). Giãn cơ không khử cực liên quan đến rối loạn chức năng cơ và

Bảng 8-3**Yếu tố cần được xem xét trong quá trình cai thở máy (WEANS NOW)****Thông số cai thở máy (Weaning parameters)**

Xem bảng 8-4.

Ống nội khí quản (Endotracheal tube)

Sử dụng ống lớn nhất có thể.

Xem xét việc sử dụng bơm sung thông khí kiểm soát áp lực.

Hút đờm rải, dịch tiết.

Khí máu động mạch (Arterial blood gases)

Tránh hoặc điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.

Duy trì PaO_2 60–65 mm Hg để tránh hao lực hô hấp.

Đối với bệnh nhân ú khí carbon dioxide, giữ PaCO_2 bằng hoặc cao hơn mức cơ bản.

Dinh dưỡng (Nutrition)

Đảm bảo hỗ trợ dinh dưỡng đầy đủ.

Tránh thiếu hụt điện giải.

Tránh thừa calo quá mức.

Dịch tiết (Secretions)

Làm sạch thường xuyên.

Tránh bị mất nước quá mức.

Yếu tố thần kinh cơ (Neuromuscular factors)

Tránh các loại thuốc thần kinh cơ-an thần.

Tránh dùng corticosteroid không cần thiết.

Tắc nghẽn đường hô hấp (Obstruction of airways)

Sử dụng thuốc giãn phế quản khi thích hợp.

Loại trừ dị vật trong đường thở.

Chứng mất ngủ (Wakefulness)

Tránh quá liều an thần.

Cai máy vào buổi sáng hoặc khi bệnh nhân tỉnh nhất.

PaCO_2 , phân áp carbon dioxide máu động mạch; PaO_2 , phân áp oxy máu động mạch.

kéo dài suy yếu sau khi sử dụng ở những bệnh nhân ICU (*Curr Opin Crit Care* 2004;10:47). Một số báo cáo cho thấy một sự tương tác giữa thuốc giãn cơ và glucocorticoid gây hiệu ứng này. Để giảm thiểu nguy cơ biến chứng này, việc sử dụng giãn cơ nên được giới hạn trong một khoảng thời gian ngắn nhất có thể. Kích thích thần kinh ngoại biên nên được sử dụng để chuẩn độ liều giãn cơ với liều hiệu quả thấp nhất. Glucocorticoid nên tránh ở những bệnh nhân đang được giãn cơ, trừ khi có chỉ định rõ ràng (v.d., cơn hen phế quản, sốc phản vệ).

Bảng 8–4**Hướng dẫn đánh giá bô thông khí nhân tạo**

Tình trạng tinh thần của bệnh nhân: tỉnh, đánh thức được, hợp tác được.

$\text{PaO}_2 > 60 \text{ mm Hg}$ với $\text{FIO}_2 < 50\%$

$\text{PEEP} \leq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

PaCO_2 và pH chấp nhận được

Thể tích lưu thông tự phát $> 5 \text{ mL/kg}$

Dung tích sống $> 10 \text{ mL/kg}$

$\text{MV} < 10 \text{ L/phút}$

Thông khí chủ động tối đa gấp đôi của thông khí phút

Áp lực âm hít vào tối đa $> 25 \text{ cm H}_2\text{O}$

Tần số thở $< 30 \text{ nhịp/phút}$

Độ giãn nở cân bằng $> 30 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$

Chỉ số thở nhanh nồng (tỷ lệ tần số thở/ thể tích lưu thông) $< 100 \text{ nhịp/phút/L}$

Dấu hiệu sinh tồn ổn định sau 1– đến 2– giờ thử nghiệm tự thở

FIO_2 , nồng độ oxy thở vào; MV, thông khí phút; PEEP: áp lực dương cuối kỳ thở. PaCO_2 , phân áp carbon dioxide máu động mạch; PaO_2 , phân áp oxy máu động mạch.

Sốc

ĐẠI CƯƠNG

Sốc tuần hoàn là một quá trình trong đó lưu lượng máu và cung cấp oxy tới các mô bị gián đoạn. Dẫn tới thiếu oxy mô, kết quả làm tổn thương hoạt động chuyển hóa tế bào và chức năng cơ quan. Thiếu niệu, ý thức và mạch ngoại vi giảm là biểu hiện lâm sàng chính của shock tuần hoàn. Tiên lượng sống từ shock liên quan tới hồi sức ban đầu và mức độ rối loạn chức năng hệ thống cơ quan sau đó. Mục tiêu chính của điều trị là nhanh chóng hồi sức tuần hoàn bằng cách tái lập tưới máu mô sử dụng truyền dịch và thuốc vận mạch. Điều trị triệt căn shock đòi hỏi đảo ngược tiến trình bệnh lý nền.

- **Nguyên tắc hồi sức**

- **Hồi sức dịch** thường là điều trị đầu tiên được sử dụng. Tất cả bệnh nhân shock nên được điều trị khởi đầu bằng truyền dịch tĩnh mạch. Xác định đáp ứng với dịch truyền cần dựa trên các thay đổi về thông số lâm sàng, bao gồm huyết áp động mạch, lượng nước tiểu, áp lực đồ đầy tim, và cung lượng tim. Lượng dịch cần thiết để duy trì tưới máu mô có thể thay đổi, và hồi sức truyền dịch quá mức mà không quan tâm đáp ứng lâm sàng có thể dẫn tới phù phổi và tăng áp lực nội sọ. Bằng chứng gần đây ở trẻ em châu Phi cho thấy thách thức trong hướng dẫn

Bảng 8-5

Thuốc dùng tại đơn vị chăm sóc cấp cứu để tạo thuận lợi đặt nội khí quản và thở máy

Thuốc	Liều bolus (IV)	Liều truyền liên tục ^a	Khởi đầu	Thời gian sau khi đơn liều
Succinylcholine ^b	0,3–1 mg/kg	—	45–60 giây	2–10 phút
Pancuronium	0,05–0,1 mg/kg	1–2 mcg/kg/phút	2–4 phút	60–90 phút
Vecuronium	0,08–0,1 mg/kg	0,3–1 mcg/kg/phút	2–4 phút	30–45 phút
Atracurium	0,2–0,6 mg/kg	5–15 mcg/kg/phút	2–4 phút	20–35 phút
Lorazepam ^a	0,03–0,1 mg/kg	0,01–0,1 mg/kg/giờ chuẩn độ để hiệu quả	5–20 phút	2–6 giờ ^c
Midazolam ^a	0,02–0,08 mg/kg	0,04–0,2 mg/kg/giờ chuẩn độ để hiệu quả	1–5 phút	30–60 phút ^c
Morphine	0,01–0,15 mg/kg	0,1–0,5 mg/kg/giờ chuẩn độ để hiệu quả	2–10 phút	2–4 giờ ^c
Fentanyl	0,35–1,5 mg/kg	1–10 mg/kg/giờ chuẩn độ để hiệu quả	30–60 giây	30–60 phút ^c
Thiopental	50–100 mg; lặp lại lên đến 20 mg/kg	—	20 giây	10–20 phút

(còn tiếp)

Bảng 8–5**Thuốc dùng tại đơn vị chăm sóc cấp cứu để tạo thuận lợi đặt nội khí quản và thở máy (*Tiếp theo*)**

Thuốc	Liều bolus (IV)	Liều truyền liên tục ^a	Khởi đầu	Thời gian sau khi đơn liều
Methohexital	1–1,5 mg/kg	—	15–45 giây	5–20 giây
Etomidate ^b	0,3–0,4 mg/kg	—	10–20 giây	4–10 giây
Propofol	0,25–0,5 mg/kg	25–80 mg/kg/phút	15–60 giây	3–10 giây ^c
Dexmedetomidine	1 mg/kg	0,2–0,7 mg/kg/giờ	10 giây	30 giây

^aTruyền liên tục nên được bắt đầu hoặc tăng liều lên chỉ sau khi mức độ mong muốn của thuốc an thần có thể đạt được với liều bolus.

^bChỉ dùng trong quá trình đặt nội khí quản cấp cứu.

^cKéo dài với truyền tĩnh mạch liên tục. Chuẩn độ thường xuyên với liều tối thiểu có hiệu quả là cần thiết để ngăn ngừa tích tụ thuốc.

hồi sức dịch truyền thống (*N Engl J Med* 2011;364:2483). Dung dịch muối tinh thể (0,9% sodium chloride hoặc Ringers lactate) thường được sử dụng do chi phí thấp và hiệu quả tương đương so với dung dịch keo (5% và 25% albumin, 6% hetastarch, dextran 40, và dextran 70). Chế phẩm máu nên được sử dụng cho bệnh nhân thiếu máu đáng kể hoặc đang có chảy máu. Ở bệnh nhi, sau hồi sức đầy đủ mức hematocrits thường trong khoảng 20% đến 25%. Ở bệnh nhân cao tuổi, tùy từng cá thể có xơ vữa mạch hoặc đang có quá trình trao đổi chất khí khí mức hematocrits 30% hoặc cao hơn để tối ưu hóa vận chuyển oxy tới các mô.

- **Thuốc co mạch và inotropes** (thuốc tăng co cơ) đóng vai trò chủ yếu trong xử trí tình trạng shock. Sử dụng các thuốc vận mạch đòi hỏi theo dõi bằng đường động mạch hoặc bằng ống thông động mạch phổi (pulmonary artery catheters–PAC).
- **Dopamine** có khả năng kích thích thụ thể β_1 ở tim, thụ thể β ở ngoại vi và các thụ thể của hệ dopamine ở thận, ở tạng và ở các giường mạch máu khác. Tác dụng của dopamin phụ thuộc vào liều, ở liều <5 mcg/kg/phút, dopamine hoạt động chủ yếu như thuốc giãn mạch, tăng lưu lượng máu tới thận và tới các tạng. Ở liều 5 đến 10 mcg/kg/phút, dopamin tăng sức co bóp của tim và cung lượng tim qua đường kích hoạt thụ thể β_1 của tim. Ở liều cao hơn, liều (>10 mcg/kg/phút), dopamine tăng huyết áp bằng cách kích hoạt thụ thể β ở ngoại vi.
- **Dobutamine** là một chất tác động lên lực co cơ (inotropic) mà thường được coi như là chất lựa chọn đối kháng β_1 . Nó tác động ảnh hưởng mạnh mẽ, làm giảm hậu gánh gián tiếp (phản xạ) giãn mạch ngoại vi và là chất đồng vận tương đối yếu, đáp ứng huyết động học thuận lợi (tăng thể tích tống máu mà ít làm tăng nhịp tim trừ khi sử dụng liều cao hoặc trong giảm thể tích máu).
- **Epinephrine** tác động chọn lọc lên α_1 - và không chọn lọc lên β -adrenergic. Nó là thuốc lựa chọn trong số phản vệ. Như là dopamine, hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào liều.
- **Norepinephrine** cũng tác động lên α_1 - và β -adrenergic nhưng chủ yếu là chất co mạch mạnh. Đây là thuốc ưu thích sử dụng sốc nhiễm trùng.
- **Vasopressin** là chất co mạch qua trung gian của ba thụ thể G-peptide khác nhau được gọi là V_{1a}, V_{1b} và V₂, liều thông thường trong hạ huyết áp là 0,01–0,04 U/phút (*Crit care Med* 2008;36:296).
- **Milrinone** là một chất ức chế không catecholamine của phosphodiesterase III mà hoạt động như một thuốc tăng co cơ (inotrope) và là một thuốc giãn mạch ngoại vi trực tiếp để tăng cung lượng tim.

Phân loại

- **Sốc giảm thể tích** kết quả do giảm đáng kể thể tích nội mạch làm giảm lưu lượng máu tĩnh mạch trở về thất phải (Bảng 8–6). Sốc giảm thể tích (mất >40 % thể tích

Bảng 8-6

Các thông số huyết động tương ứng với các tình trạng sốc đặc hiệu

Loại sốc	Cl	SVR	PVR	SvO ₂	RAP	RVP	PAP	PAOP
Sốc do tim (v.d., nhồi máu cơ tim, ép tim cấp do tràn dịch màng ngoài tim ^a)	↓	↑	N	↓	↑	↑	↑	↑
Sốc giảm thể tích (v.d., mất máu)	↓	↑	N	↓	↓	↓	↓	↓
Sốc do phân bố (v.d., sốc nhiễm khuẩn)	N-↑	↓	N	N-↑	N-↓	N-↓	N-↓	N-↓
Sốc do tắc nghẽn (v.d., tắc mạch phổi)	↓	↑-N	↑	N-↓	↑	↑	↑	N-↓

^aTình trạng đẳng áp của RAP, PAOP, PAP tâm trương, và RVP tâm thu chỉ dẫn chẩn đoán ép tim cấp. Cl, chỉ số tim; N, bình thường; PAOP, áp lực động mạch phổi bít; PAP, áp lực động mạch phổi; PVR, sức cản mạch phổi; RAP, áp lực nhĩ phải; RVP, áp lực thất phải; SvO₂, độ bão hòa oxy tĩnh mạch trộn; SVR, sức cản mạch hệ thống; ↑, tăng; ↓, giảm.

nội mạch) kéo dài quá vài giờ thường gắn liền với kết quả gây tử vong bất chấp nỗ lực hồi sức. Điều trị sốc giảm thể tích thường nhằm mục đích tái lập lại đầy đủ thể tích nội mạch. Đồng thời, các nguyên nhân đang gây mất dịch chẳng hạn như mất máu, có thể yêu cầu can thiệp phẫu thuật. Dung dịch muối tinh thể được bắt đầu sử dụng cho hồi sức ở bệnh nhân sốc giảm thể tích. Hồi sức dịch phải thúc đẩy nhanh chóng và cần được truyền thông qua ống thông (catheter) lớn đặt trong tĩnh mạch ngoại vi lớn. Truyền dịch nhanh có thể được sử dụng để tăng tốc độ hồi sức dịch. Trong trường hợp không có dấu hiệu của suy tim xung huyết (congestive heart failure—CHF), bệnh nhân khởi đầu được truyền bolus 500–1.000 mL dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung dịch Lactat Ringer, truyền thêm dịch để điều chỉnh đạt được huyết áp thích hợp và tình trạng tươi máu mô. Khi sốc là do mất máu, truyền khối hồng cầu (packed red blood cells—PRBC) nên được tiến hành sớm nhất khi có thể. Khi mất máu rất lớn, chế phẩm máu không hòa hợp cùng nhóm đặc hiệu có thể được truyền một cách an toàn. Hiếm khi, nhóm máu O-Rh âm tính được cần tới.

- **Sốc tim** được xem là phỏ biến nhất sau nhồi máu cơ tim cấp (xem Chương 4, Bệnh tim thiếu máu cục bộ) và thường là kết quả của sự suy bơm. Nguyên nhân khác gây sốc tim bao gồm vỡ vách ngăn, hở van hai lá cấp tính, viêm cơ tim, bệnh cơ tim giãn, rối loạn nhịp tim, chèn ép màng ngoài tim và suy thất phải do thuyên tắc mạch phổi. Sốc tim thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp thường có liên quan đến hạ huyết áp (huyết áp trung bình động mạch [mean arterial BP-MAP] <60 mm

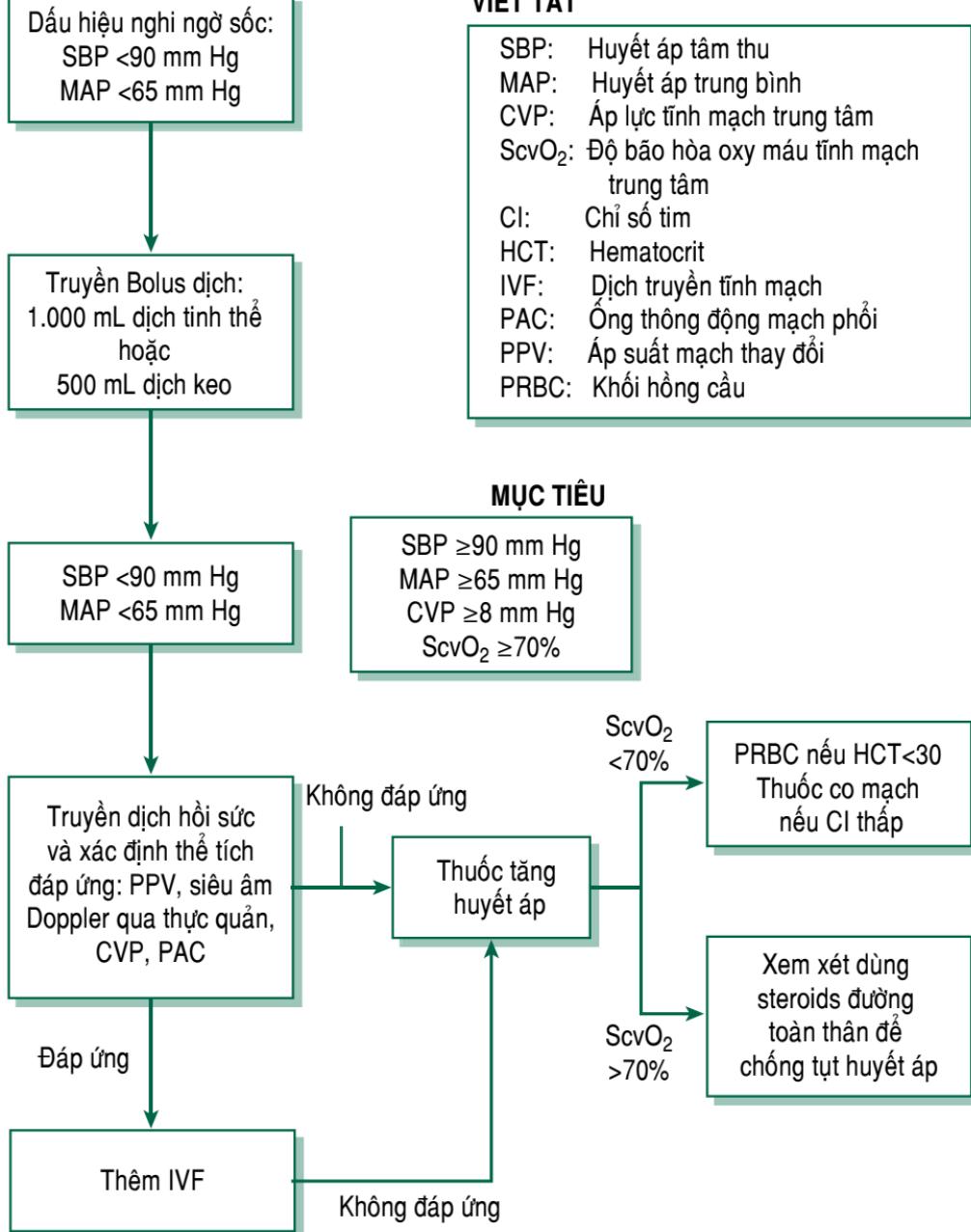
Hg), chỉ số tim giảm ($<2,0 \text{ L/phút/m}^2$), áp lực trong buồng tim tăng (áp lực động mạch phổi bít [pulmonary artery occlusive pressure–PAOP] $>18 \text{ mm Hg}$), tăng sức cản mạch ngoại vi và giảm tưới máu cơ quan (v.d., lượng nước tiêu giảm, thay đổi tinh thần).

- **Các tiêu chuẩn chung cần đạt được.** $\text{PaO}_2 >60 \text{ mm Hg}$ và hematocrit nên được duy trì ở mức $>30\%$. Đặt nội khí quản và thở máy cần được xem xét để giảm công thở và tăng áp lực cạnh tim (juxtacardiac pressure– P_{JC}), điều này có thể làm cải thiện chức năng tim. Thở máy không xâm nhập với BiPAP có thể được sử dụng với mục đích tương tự ở những bệnh nhân có khả năng thở tự nhiên. Chú ý cẩn thận điều chỉnh dịch là cần thiết đảm bảo tiền gánh thích hợp để tối ưu hóa chức năng thất (đặc biệt là khi có nhồi máu thất phải) và tránh truyền quá nhiều dịch dẫn tới hậu quả phù phổi.
- **Điều trị bằng thuốc** thường bao gồm hai loại thuốc co cơ (inotropes) và thuốc giãn mạch. Thuốc giãn mạch thường không được sử dụng ở bệnh nhân có sốc tim do hạ huyết áp mạnh. Việc sử dụng các thuốc giãn mạch có thể được xem xét sau khi huyết động của bệnh nhân đã ổn định như một phương tiện cải thiện chức năng tâm thất trái. **Dopamine** có lịch sử được sử dụng đầu tiên ở bệnh nhân sốc tim bởi vì nó tăng co bóp và có tính chất co mạch. Tuy nhiên, có nhiều tác dụng phụ (v.d., rối loạn nhịp tim) cùng với tăng tỷ lệ tử vong ở trong nhóm bệnh nhân sốc tim đã được ghi nhận khi so sánh dopamine với levophed (*N Engl J Med* 2010;362:779). Đặt catheter động mạch phổi có thể hướng dẫn thêm các can thiệp, bao gồm thuốc vận mạch (dobutamine, milrinone), giảm hậu gánh (nitroprusside) và điều chỉnh dịch hoặc dùng thuốc lợi tiểu thay đổi thể tích trong lòng mạch.
- **Các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn:** được sử dụng ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa hoặc những trường hợp cụ thể xác định được nguyên nhân gây sốc (v.d., suy van hai lá cấp, thông vách ngăn thất). Đặt bóng động mạch chủ thường được thực hiện với thiết bị chèn dưới da. Bóng được bơm căng được kiểm soát điện tử để nó đồng thời với điện tâm đồ (electrocardiogram–ECG) của bệnh nhân. Bóng bơm trong suốt thời kỳ tâm trương, cải thiện tưới máu mạch vành, và làm xẹp trong suốt thời kỳ tâm thu, giảm hậu gánh và cải thiện cung lượng tim. Ngoài ra còn có bóng bơm động mạch chủ là thiết bị hỗ trợ tâm thất có thể được đặt qua da để làm tăng cung lượng tim. Cả hai lựa chọn này chỉ được xem xét như là điều trị tạm thời sau đó cần có các bước điều trị căn nguyên.
- **Điều trị căn nguyên** phải được xem xét cho bất kỳ bệnh nhân sốc tim. Điều trị này có thể thực hiện bằng các thủ thuật ít xâm lấn (v.d., nong mạch và hoặc can thiệp mạch vành qua da) hoặc phẫu thuật xâm lấn hơn (v.d., phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành, thay van, ghép tim).

- **Sốc tắc nghẽn** thường là do tắc động mạch phổi. Thỉnh thoảng, tắc mạch khí, tắc mạch ối, hoặc tắc mạch do ung thư cũng có thể gây sốc tắc nghẽn. Khi sốc là biến chứng tắc mạch phổi, phương pháp điều trị hướng đến bảo tồn tưới máu các cơ quan ngoại vi và loại bỏ các tắc nghẽn trong mạch máu. Truyền dịch và sử dụng các thuốc co mạch (v.d., norepinephrine, dopamine) có thể duy trì huyết áp trong khi điều trị căn nguyên có hiệu quả, chẳng hạn như liệu pháp tiêu sợi huyết hoặc phẫu thuật lấy huyết khối.
- **Sốc phân bố** xảy ra chủ yếu như sốc nhiễm trùng hoặc sốc phản vệ. Đây là hai loại sốc tương ứng với trương lực mạch máu giảm sút đáng kể.
 - **Sốc nhiễm trùng** nguyên nhân do việc phóng thích các chất trung gian vào cơ thể, thường được kích hoạt khi vi khuẩn vào máu hoặc do các độc tố vi khuẩn, mặc dù hội chứng đáp ứng viêm hệ thống có thể không thấy bằng chứng nhiễm trùng (v.d., viêm tụy, chấn thương đè ép và một vài loại thuốc tiêu hóa như là salicylat) (*N Engl J Med* 2001;344:759). Sốc nhiễm trùng được đặc trưng chủ yếu là hạ huyết áp do giảm trương lực mạch máu. Cung lượng tim tăng do tăng nhịp tim và thể tích cuối tâm trương mặc dù toàn bộ cơ tim suy giảm. Mục tiêu chính của điều trị sốc nhiễm trùng bao gồm hồi sức dịch ban đầu, điều trị căn nguyên gây nhiễm trùng và gián đoạn kết hợp chất trung gian trong đáp ứng viêm hệ thống (Hình 8-1).
 - **Truyền dịch và các thuốc vận mạch** mục tiêu ban đầu của điều trị bao gồm đạt được huyết áp trung bình >65 mm Hg, áp lực tĩnh mạch trung ương (central venous pressure—CVP) >8 mm Hg và độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm (central venous blood oxygen saturation—ScvO₂) $>70\%$ để đảm bảo cung cấp oxy và duy trì tưới máu mô (*N Engl J Med* 2001;345:1368). Tích cực hồi sức dịch nên được sử dụng sớm trong nhiễm khuẩn huyết, nhưng truyền dịch cần được theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng quá thừa dịch. Trong thực tế, những bệnh nhân có tổn thương phổi cấp tính (không có bằng chứng của giảm tưới máu cơ quan) có thể có lợi từ chiến lược điều trị dịch an toàn (*Chest* 2005;128:3098; *N Engl J Med* 2006;354:2564). Mặc dù duy trì mục tiêu áp lực tĩnh mạch trung tâm bao gồm điều trị mục tiêu sớm, biến đổi áp lực mạch, ước tính thể tích tâm thu với siêu âm Doppler qua thực quản, và đo lường trực tiếp cung lượng tim qua cathether động mạch phổi có lẽ chính xác hơn dự đoán đáp ứng thể tích (*Chest* 2008;134:172). Thuốc vận mạch và thuốc co cơ (inotropes) có thể được sử dụng để đạt mục tiêu điều trị. Catecholamine vẫn là chất co mạch được lựa chọn đầu tiên cho tụt huyết áp kháng với hồi sức dịch, cũng như không cải thiện tỷ lệ tử vong đã được chứng minh với liều thấp vasopressin (*N Engl J Med* 2008;358:877).
 - **Suy thượng thận tương đối** có thể kèm theo sốc nhiễm trùng. Liều thấp Corticosteroid có thể rút ngắn thời gian để điều trị sốc và thời gian sử dụng

VIẾT TẮT

SBP:	Huyết áp tâm thu
MAP:	Huyết áp trung bình
CVP:	Áp lực tĩnh mạch trung tâm
ScvO ₂ :	Độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm
Cl:	Chỉ số tim
HCT:	Hematocrit
IVF:	Dịch truyền tĩnh mạch
PAC:	Ống thông động mạch phổi
PPV:	Áp suất mạch thay đổi
PRBC:	Khối hồng cầu



Hình 8–1. Phác đồ định chuẩn xử trí sốc nhiễm trùng.

thuốc vận mạch, nhưng ảnh hưởng của chúng đến tỷ lệ sống vẫn còn gây tranh cãi. Trong số các bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng được phân loại không

đáp ứng với thử nghiệm corticotropin, liệu trình 7 ngày với hydrocortisone và fludrocortisone tương ứng với lợi ích sống sót ngày 28 (*JAMA* 2002;288:862). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong có ý nghĩa đã được ghi nhận sớm hơn không giống trong thử nghiệm đa trung tâm sau đó (*N Engl J Med* 2008;358:111). Vì vậy, trong khi một khuyến cáo cuối cùng chưa được công bố, corticosteroid nên được cân nhắc sau hồi sức dịch, bệnh nhân phụ thuộc vận mạch.

- **Sốc phản vệ** được thảo luận thêm trong phần Sốc phản vệ Chương 11, Dị ứng và miễn dịch học.

Theo dõi huyết động

ĐẠI CƯƠNG

- **Đặt ống thông động mạch phổi (đặt PAC)**

- **Chỉ định**

- PAC cho phép đo áp lực trong lòng mạch và trong tim, CO, PvO₂ và SvO₂.
- PAC có thể được đặt để phân biệt giữa phù phổi nguyên nhân do tim và không do tim, xác định nguyên nhân của sốc, đánh giá suy thận cấp hoặc nhiễm toan không giải thích được, đánh giá các bệnh lý tim mạch, hoặc theo dõi bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ cao sau phẫu thuật.

- **Phương pháp**

- PAC được nâng cao thông qua một tĩnh mạch trung tâm sau khi quả bóng ở đầu xa được bơm căng. Phân tích dạng sóng nền được sử dụng để xác định đoạn dẫn thành công của ống thông qua tâm nhĩ phải, tâm thất phải và PA đi vào vị trí PAOP. Màn huỳnh quang nên được sử dụng khi gấp khó khăn trong việc định vị PAC.

- Nếu bất cứ lúc nào sau khi vào PA, hình đường cong áp lực được tìm thấy vượt ra ngoài giới hạn ghi của đồ thị, có nghĩa là ống thông đã đi vào quá sâu. Ống thông đi quá sâu nên được rút lại 2–3 cm sau khi quả bóng tháo hơi, và vị trí ống thông nên được kiểm tra lại khi quả bóng được bơm căng. PAC đi quá sâu làm tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng nghiêm trọng (v.d., PA vỡ, nhồi máu phổi).

- Biến đổi hô hấp thể hiện trên các dạng sóng, đặc điểm áp lực tâm nhĩ (bao gồm sóng a và v), giá trị trung bình của PAOP thu được tại cuối thì thở ra ít hơn giá trị trung bình khi đo áp lực PA và lấy máu oxy hóa cao với ống thông ở vị trí PAOP tất cả chỉ định đọc chính xác.

- **Áp lực xuyên thành:** Khi có PEEP (áp dụng hoặc tự động PEEP), áp lực dương trong phế nang ở cuối thì thở ra được truyền qua phổi vào khoang màng phổi, trong những trường hợp này, PAOP đo phản ánh tổng của áp suất thủy tĩnh trong lòng mạch và P_{JC}. Khi mức độ quan trọng của tổng số PEEP cao (>10 cm H₂O),

nên dùng áp lực xuyên thành để đánh giá độ dày thất trái (áp lực = PAOP - PJC). Đối với bệnh nhân phổi bình thường, một nửa trong tổng số PEEP có thể được sử dụng như một ước tính của PJC. Khi phổi bị suy đáng kể (v.d., trong ARDS), một phần ba tổng số PEEP có thể được sử dụng như một ước tính cho PJC.

- **Cung lượng tim (CO):** PAC được trang bị một nhiệt điện trở để đo CO. Cần đo ít nhất 2 lần với sự khác biệt bởi <10% đến 15%. Tiêm nén được đồng bộ với chu kỳ hô hấp để giảm thiểu biến đổi giữa các kết quả. Thông thường, các phép đo CO bằng pha loãng nhiệt là không chính xác ở một CO rất thấp (v.d., <1,5 L/phút) hoặc CO rất cao (v.d., >7,0 L/phút), khi có sự hiện diện của bệnh van tim đáng kể (v.d., suy van ba lá nặng), hoặc khi có shunt trong tim. Tính toán CO sử dụng công thức Fick có thể chính xác hơn trong những trường hợp này.
- **Nhận định kết quả huyết động:** PAOP có thể được sử dụng như một chỉ số của đồ đầy thất trái (tiền gánh) và là một chỉ số nói lên xu hướng tiến triển phù phổi của bệnh nhân.
 - **Tối ưu hóa chức năng tim:** Cải thiện chức năng tim bằng cách tối ưu hóa tiền gánh có hiệu quả hơn về tiêu thụ oxy của cơ tim hơn những cải tiến tương tự trong chức năng tim bằng cách sử dụng inotropes (thuốc tăng co cơ) khi tiền gánh là không đủ. Theo nguyên tắc chung, tiền gánh nên được tối ưu hóa trước khi dùng thuốc tăng co bóp (có thể làm tăng tiêu thụ oxy của cơ tim) hoặc các thuốc giãn mạch (có thể gây hạ huyết áp khi tiền gánh không đủ) được sử dụng. Boluses chất lỏng nên được quản lý ở những bệnh nhân bị nghi ngờ có áp lực đồ đầy tim trung bình (tức là tiền gánh không đầy đủ) và phải được theo sau bởi các phép đo lặp lại PAOP, CO, nhịp tim và thể tích tống máu. Trong tình trạng CO thấp, nếu tăng PAOP <5 mm Hg mà không làm thay đổi đáng kể về nhịp tim, CO, và thể tích tống máu, boluses dịch bổ sung có thể phải được dùng. Một sự tăng PAOP >5 mm Hg thường báo hiệu rằng làm đầy thất đầy đủ đang đạt được. Sau khi tiền gánh của bệnh nhân đã được tối ưu hóa, hoạt động của tim có thể được đánh giá lại và, nếu cần thiết, điều trị thêm với inotropes hoặc với các thuốc giãn mạch có thể thực hiện để nhằm cải thiện hơn nữa hoạt động của tim và tưới máu mô.
 - **Giảm dịch phổi không cần thiết:** PAOP là một sự phản ánh khuynh hướng tiến triển phù phổi của phổi. Sức co giãn của tâm thất trái giảm dẫn đến “áp lực tối hạn” sẽ đạt được sớm hơn cho những thay đổi thể tích tương tự so với một tâm thất trái co giãn bình thường. Sự khác biệt này là do độ cứng tăng lên của tâm thất không co giãn tốt dẫn tới tăng áp lực để đạt được những thay đổi tương tự về thể tích. Để tối ưu hóa hoạt động của tim và giảm thiểu xu hướng cho sự hình thành phù phổi, PAOP nên được lưu giữ tại mức thấp nhất mà hoạt động của tim là chấp nhận được.
 - **Phân biệt phù phổi thủy tinh và phù phổi không do ứ nước:** Việc điều trị

phù phổi phụ thuộc phần lớn vào việc tích tụ quá nhiều dịch phổi do tăng áp lực thủy tĩnh (v.d., suy thất trái, hẹp van hai lá, khối lượng dịch quá tải), tăng tính thấm của màng mao mạch-phế nang (v.d., ARDS do nhiễm trùng huyết, do hít sặc, hoặc chấn thương), hoặc một sự kết hợp của những yếu tố này. Tiêu chuẩn lâm sàng và X-quang một mình thường không đủ để xác định các cơ chế cơ bản của phù phổi. Nói chung, một PAOP <18 mm Hg cho thấy rằng cơ chế chính của phù phổi là không do ứ nước. Giá trị >18 mm Hg hỗ trợ một nguyên nhân thủy tĩnh cho dịch phổi tăng lên.

- **Mức độ đầy đủ của tưới máu cơ quan:** Cung cấp oxy đến các mô phụ thuộc vào đường hô hấp còn nguyên vẹn, hệ thống cung cấp oxy cho hemoglobin bão hòa, nồng độ hemoglobin, CO, vi tuần hoàn tổ chức và việc dỡ oxy từ hemoglobin cho khuếch tán vào mô tổ chức. Cung cấp oxy có thể đo được là sản phẩm của CO và hàm lượng oxy động mạch (arterial oxygen content—CaO₂). CaO₂ là tổng của oxy hòa tan. Tưới máu cơ quan không đủ làm mức độ lactate trong máu cao và giảm SvO₂ (thường <0,6). Yếu tố đóng góp cho một SvO₂ thấp bao gồm thiếu máu, thiếu oxy máu, CO không đủ, và tăng oxy tiêu thụ. Yếu tố có thể làm tăng SvO₂ mặc dù vẫn có tình trạng thiếu oxy mô bao gồm đánh thông (shunting) động tĩnh mạch ngoại vi, dòng máu phân bố không đồng đều trong nhiễm trùng huyết hoặc xơ gan, và ngộ độc tê bào, chẳng hạn như liên quan đến độc tính xyanua. Nói chung, tối ưu hóa trao đổi khí và CO, cùng với đầy đủ hemoglobin (thường ≥10 g/dL) dẫn đến cung cấp oxy đến các mô được cải thiện.
- **Theo dõi huyết động học không xâm lấn:** PAC vẫn là cứ liệu cho việc theo dõi huyết động, tuy nhiên tiện ích của phương pháp này thường bị giới hạn bởi xâm lấn và rủi ro liên quan tới vị trí ống thông. Một số phương pháp không xâm lấn đã nổi lên như là lựa chọn thay thế trong giám sát CO, một trong số đó là siêu âm Doppler qua thực quản đã trở nên ngày càng thông dụng trong thiết lập ICU (*Crit Care Med 2002;6:216*). Phương pháp này dựa trên đo lường vận tốc dòng chảy động mạch chủ theo thời gian thông qua một đầu dò thực quản linh hoạt có chứa một đầu dò Doppler (đã có trên thị trường như CardioQ, Deltex Medical Ltd, Chichester, Anh). Đo đồng bộ tốc độ-thời gian động mạch chủ và ước tính diện tích mặt cắt ngang động mạch chủ được dùng để tính thể tích tống máu, CO, và sức cản hệ thống mạch máu (systemic vascular resistance—SVR). Độ chính xác và tính lặp lại của phương pháp này phụ thuộc vào vị trí thích hợp của đầu dò định vị trong lúc thu thập dữ liệu. Các phép đo từ siêu âm Doppler qua thực quản đã thể hiện tương quan tốt với giá trị pha loãng nhiệt (thermodilution), mặc dù phương pháp này thường như đánh giá thấp CO khi so sánh với các phép đo dựa trên PAC (*Am J Respir Crit Care Med 1998;158:77*).

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease—COPD) là bệnh thường gặp, có thể dự phòng và điều trị được, đặc trưng bởi tắc nghẽn đường thở không hồi phục hoàn toàn, tiến triển nặng dần. Rối loạn thông khí này liên quan tới phản ứng viêm bất thường của phổi với các phần tử và khí độc hại, chủ yếu là khói thuốc lá (*GOLD chiến lược toàn cầu cho chẩn đoán, quản lý và phòng chống bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [Cập nhật 2011]. (www.goldcopd.com)*). **Sự tắc nghẽn luồng không khí trong COPD là do khí phế thũng và viêm đường hô hấp.**

- Khí phế thũng được định nghĩa là sự ứ khí tại các phế quản tận gây ra do phá hủy thành phế nang và không có xơ hóa kèm theo.
- Viêm đường hô hấp trong COPD xảy ra chủ yếu ở đường hô hấp nhỏ (v.d., với phế quản có đường kính nhỏ hơn 2 mm). Viêm phế quản mạn tính là một tình trạng phổ biến của COPD. Viêm phế quản mạn tính được định nghĩa trên lâm sàng có ho khạc đờm trong hầu hết các ngày ít nhất 3 tháng liên tiếp mỗi năm, và trong ít nhất 2 năm liên tiếp, mà không có bệnh phổi khác có thể giải thích cho các triệu chứng này. Trường hợp viêm phế quản mạn nhưng không cản trở luồng không khí thì không bị COPD.

Dịch tễ học

- Mặc dù tỷ lệ mắc COPD rất khó xác định, ước tính ảnh hưởng đến 10 đến 24.000.000 người dân Mỹ .
- COPD và các bệnh hô hấp dưới mạn tính khác là nguyên nhân đứng hàng thứ ba gây tử vong ở Hoa Kỳ (*Nat Vital Stat Reports 2011;59(4)*).
- Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ tử vong hiệu chỉnh theo tuổi cao hơn ở những người da trắng so với người Mỹ gốc Phi, gốc Tây Ban Nha hoặc đảo Thái Bình Dương, nhưng chênh lệch tỷ lệ giữa nam giới và nữ giới vẫn chưa rõ.

Nguyên nhân

- Hầu hết các trường hợp COPD là do **hút thuốc lá**. Mặc dù chỉ có một số ít người hút thuốc lá phát triển thành COPD có ý nghĩa lâm sàng, một tỷ lệ cao hơn nhiều sẽ có chức năng phổi bất thường (*Lancet* 2011;378:991).
- **Bụi môi trường (v.d., bếp lò đốt gỗ) và nghề nghiệp, khói, khí, và hóa chất** là các tác nhân gây bệnh khác của COPD. Ô nhiễm không khí trong nhà cũng là một nguyên nhân chính gây COPD dẫn đến tử vong ở các nước kém phát triển (*Science* 2011;334:180).
- **Thiểu hụt α₁-antitrypsin** được tìm thấy ở 1% đến 2 % bệnh nhân COPD. Đặc điểm lâm sàng của những bệnh nhân này có thể bị ảnh hưởng ít bởi tiền sử hút thuốc, khởi phát sớm COPD (v.d., trẻ hơn 45 tuổi), bệnh phổi mang tính chất gia đình, hoặc khí phế thũng ở thùy dưới chiếm ưu thế. Mặc dù tỷ lệ bệnh hiếm gặp, nhưng một số tác giả vẫn đề nghị xét nghiệm chẩn đoán tình trạng này ở tất cả các bệnh nhân COPD (*Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818).

Sinh lý bệnh

- Các cơ chế trong phổi và đường hô hấp quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh COPD bao gồm viêm, phản ứng miễn dịch, sự mất cân bằng của proteinases và antiproteinases, sự luân chuyển của chất cơ bản ngoại bào, stress oxy hóa và sự chết tế bào.
- Bệnh học bao gồm hủy hoại mô phế nang và đường phế quản nhỏ, viêm đường hô hấp, phù nề và xơ hóa, chất nhầy gian bào.
- Thay đổi chức năng của phổi bao gồm giảm luồng không khí tối đa thở ra, căng giãn phổi, ứ khí và các bất thường trao đổi khí phế nang.
- Tăng tỷ lệ mắc các bệnh: Loãng xương, rối loạn chức năng cơ xương, bệnh động mạch vành và phản ánh tình trạng viêm hệ thống (*Chest* 2005;128:2640).

Phòng chống

- **Không hút thuốc là biện pháp hiệu quả nhất để ngăn ngừa COPD.**
- Ở bệnh nhân COPD, cai thuốc lá có thể giúp giảm tỷ lệ suy giảm chức năng phổi (*Am J Respir Crit care Med* 2002;166:675) và cải thiện sự sống còn (*Ann Intern Med* 2005;142:233).
- Nghiên cứu lâm sàng đã hồi phục điều trị lặp đi lặp lại cho đến khi bệnh nhân ngừng hút thuốc (*N Engl J Med* 2011;365:1222). Hầu hết những người hút thuốc ban đầu thất bại trong việc cai nghiện thuốc lá và việc tái hút phản ánh bản chất của sự phụ thuộc thuốc mà không phải là thất bại của bệnh nhân hoặc bác sĩ.
- Một cách tiếp cận đa phương thức được khuyến khích để tối ưu hóa việc bỏ hút thuốc.
 - Tư vấn về các nguy cơ sức khỏe liên quan đến hút thuốc có thể phòng ngừa,

cung cấp tư vấn để bỏ thuốc lá, và khuyến khích bệnh nhân nỗ lực hơn nữa để ngừng hút thuốc ngay cả khi lần cai thuốc trước thất bại

- Cung cấp các phương pháp cai nghiện thuốc lá cho bệnh nhân
- Điều trị bằng thuốc (Bảng 9–1)
- Các chương trình cai nghiện thuốc lá chính thức, thường dùng trong một nhóm, có thể có hiệu lực (*Cochrane Syst Rev 2002;(3):CD001007*).
- Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ đã phát triển một hệ thống hỗ trợ điện thoại (1-800-QUITNOW) với trang Internet (1800quitnow.cancer.gov).

Bảng 9–1

Liệu pháp thuốc cho cai thuốc lá

Liệu pháp thay thế Nicotine^a

Sản phẩm	Liều	Tác dụng ngoài ý
Miếng dán	7, 14, hoặc 21 mg/24 giờ Thường dùng = 21 mg/ngày × 6 tuần, 14 mg/ngày × 2 tuần, 7 mg/ngày × 2 tuần ^b	(Áp dụng cho tất cả các sản phẩm Nicotine) Nhức đầu, mất ngủ, ác mộng, buồn nôn, chóng mặt, mắt mờ
Nhai kẹo cao su, thuốc uống	2 đến 4 mg mỗi 1 đến 8 giờ Sử dụng dần dần	
Hít	10 mg/hộp (4 mg liều giải phóng) 6 đến 16 hộp/ngày	
Xịt mũi	0,5 mg/nhát xịt 1 đến 2 nhát xịt vào mỗi lỗ mũi mỗi 1 giờ.	
Điều trị thuốc không Nicotine		
Bupropion ER (Zyban)	150 mg/ngày × 3 ngày, sau đó hai lần/ngày × 7 đến 12 tuần Bắt đầu 1 tuần trước khi bỏ	Chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, buồn nôn, khô miệng, tăng huyết áp, động kinh Tránh các chất ức chế oxidase monoamine
Varenicline (Chantix)	0,5 mg/ngày × 3 ngày, hai lần/ngày × 4 ngày, sau đó 1 mg hai lần/ngày × 12 đến 24 tuần Bắt đầu 1 tuần trước khi bỏ	Buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ, ác mộng Phát triển bệnh tâm thần tiềm ẩn từ trước

^aLiệu pháp phối hợp thường được sử dụng. Sản phẩm tác dụng kéo dài (v.d., như miếng dán) được sử dụng để thay thế nicotine cơ bản, với một sản phẩm tác dụng ngắn (v.d., dạng hít) được sử dụng khi có cảm giác thèm đột xuất.

^bNếu bệnh nhân hút thuốc lá ít hơn một nửa gói mỗi ngày, bắt đầu từ liều 14 mg.

Xem thêm *N Engl J Med* 365; 1222; 2011 cho các chiến lược và cách tiếp cận.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Triệu chứng phổ biến của bệnh COPD là khó thở khi gắng sức, ho, khạc đờm và thở khò khè.
- Thông thường, khó thở khi gắng sức tiến dần qua các năm.
- Triệu chứng đáng kể về đêm gợi ý sàng lọc các bệnh đi kèm như: trào ngược dạ dày, suy tim sung huyết hoặc bệnh lý hô hấp liên quan đến giấc ngủ.
- Bác sĩ sẽ khai thác được tiền sử hút thuốc và định lượng tiếp xúc với các yếu tố rủi ro môi trường và nghề nghiệp.
- Giảm cân thường xảy ra ở những bệnh nhân COPD giai đoạn cuối, nhưng nguyên nhân khác chẳng hạn như khối u ác tính và trầm cảm nên được tìm kiếm.
- Mặc dù khó thở là triệu chứng chủ yếu của COPD nhưng tử vong ở bệnh nhân COPD thường là kết quả của bệnh tim mạch, ung thư tại phổi hoặc ung thư ngoài phổi (*Chest 2005; 128:2640*).

Khám thực thể

- Triệu chứng thực thể của COPD thường không rõ rệt. Cho đến khi có sự giảm đáng kể chức năng hô hấp (v.d., thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên [forced expiratory volume in 1 second–FEV₁] <50% giá trị lý thuyết).
- Bệnh nhân COPD nặng có thể kéo dài (>6 giây) hơi thở khi thở ra gắng sức tối đa, rì rào phế nang giảm, sử dụng các cơ hô hấp phụ và gõ vang. Thở khò khè có thể có hoặc không.
- Dấu hiệu tăng áp lực động mạch phổi và suy tim phải có thể có mặt.
- **Ngón tay dùi trống không phải là một dấu hiệu riêng của COPD**, vì vậy sự hiện diện của nó nhắc nhở cần tìm các bệnh khác, đặc biệt là ung thư phổi.

Chẩn đoán phân biệt

Các khối u đường hô hấp, hen phế quản, giãn phế quản, tắc mạch phổi mạn tính, suy tim sung huyết, xơ nang phổi, viêm tiểu phế quản co thắt, viêm phế quản toàn thể, u hạt bạch cầu ái toan, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh phổi đục lỗ, nhiễm vi trùng lao (lao và lao không điển hình), nhuyễn sụn khí phế quản và hẹp khí quản, tất cả phải coi như là chẩn đoán phân biệt khi khám bệnh nhân COPD.

Test chẩn đoán

- Xem xét chẩn đoán COPD ở các bệnh nhân có ho mạn tính, khó thở, hoặc khạc đờm cũng như bất kỳ bệnh nhân có tiền sử tiếp xúc với yếu tố nguy cơ của COPD, đặc biệt là hút thuốc lá (*GOLD Chiến lược toàn cầu cho chẩn đoán, quản lý và phòng chống tắc nghẽn mạn tính bệnh phổi [Cập nhật 2011]*. Có sẵn tại www.goldcopd.com).

• Đo chức năng thông khí

- Chẩn đoán xác định bệnh COPD đòi hỏi sự hiện diện của giới hạn luồng không khí thở ra trên phế dung kế, tỷ lệ thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên/dung tích sống thở mạnh (forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity [FEV₁/FVC]). Mặc dù 0,7 được lấy làm giới hạn dưới của bình thường đối với tất cả người lớn, tuy nhiên với người cao tuổi, tỷ lệ này có thể giảm dưới 0,7 ở những người không có triệu chứng và chưa bao giờ hút thuốc. Do đó, tỷ lệ này thấp dưới 0,7 không nên tự động được hiểu như chẩn đoán của COPD. FEV₁ thường giảm.
- FEV₁ so với giá trị lý thuyết xác định mức độ nghiêm trọng của tắc nghẽn đường thở (Bảng 9–2) và là một yếu tố dự báo tử vong.
- FEV₁ thường được sử dụng để đánh giá quá trình và đáp ứng điều trị lâm sàng.
- Đo phế dung kế có thể hỗ trợ trong việc đánh giá khi các triệu chứng xấu đi không rõ nguyên nhân.
- Dung tích phổi toàn phần, dung tích khí cặn chức năng và thể tích khí cặn ở bệnh nhân COPD thường vượt quá các giá trị bình thường, cho thấy cảng giãn phổi và bẫy khí.
- Khả năng khuếch tán carbon monoxide (diffusing capacity for carbon monoxide–DLCO) có thể giảm.

Xét nghiệm

- Khí máu động mạch (Arterial blood gas–ABG) được khuyến cáo cho bệnh nhân COPD nặng để đánh giá sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của thiếu oxy máu và tăng CO₂ máu. Theo dõi hàng năm có thể được xem xét.

Bảng 9–2

Phân loại mức độ nặng COPD theo GOLD^a

Giai đoạn I: Mức độ nhẹ	FEV ₁ /FVC <0,7 FEV ₁ ≥80% giá trị lý thuyết
Giai đoạn II: Mức độ trung bình	FEV ₁ /FVC <0,7 50% ≤FEV ₁ <80% giá trị lý thuyết
Giai đoạn III: Mức độ nặng	FEV ₁ /FVC <0,7 30% ≤FEV ₁ <50% giá trị lý thuyết
Giai đoạn IV: Mức độ rất nặng	FEV ₁ /FVC <0,7 FEV ₁ <30% giá trị lý thuyết hoặc FEV ₁ <50% và có suy hô hấp mạn tính ^b

^aDựa vào FEV sau test hồi phục phế quản.^bSuy hô hấp mạn tính định nghĩa là PaO₂ <60 mm Hg và kèm hoặc không kèm PaCO₂ >50 mmHg.FEV₁: thể tích thở ra tối đa trong 1 giây, FVC: dung tích sống thở mạnh.Dữ liệu từ GOLD (Cập nhật 2011). Có sẵn tại www.goldcopd.com.

- Tăng bicarbonate tĩnh mạch có thể là biểu hiện của tăng CO₂ máu mạn tính.
- Đa hồng cầu phản ánh phản ứng sinh lý với thiếu oxy mạn tính và sử dụng oxy không đầy đủ.

Chẩn đoán hình ảnh

- X-quang phổi có độ nhạy thấp để xác định sự hiện diện của COPD, nhưng chúng rất hữu ích để chẩn đoán phân biệt.
- Chụp cắt lớp vi tính ngực không có cản quang có thể phát hiện khí phế thũng và các tổn thương khác liên quan đến hút thuốc lá và COPD, đặc biệt là ung thư phổi (xem phần Biến chứng). Tuy nhiên, chụp cắt lớp vi tính ngực chẩn đoán nên thêm vào việc quản lý và không cần thiết để chẩn đoán phân biệt, trừ khi tiền sử hoặc khám hiện tại nghi ngờ tắc mạch hoặc bệnh phổi kẽ.
- Với COPD ở mức độ nặng, bệnh nhân thường có các dấu hiệu căng giãn phổi trên X-quang ngực bao gồm vòm hoành phẳng, tăng khoảng sáng sau xương ức/sau tim và phổi quá sáng với mạch máu thưa thớt. Bóng khí lớn có thể nhìn thấy được. Trong bệnh nặng, chụp cắt lớp vi tính ngực được sử dụng để xem xét cho phẫu thuật giảm thể tích phổi (xem phần Điều trị, Điều trị phẫu thuật).

ĐIỀU TRỊ

- Quản lý bệnh nhân COPD lâu dài nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm tần số và mức độ nghiêm trọng của đợt cấp, làm chậm sự tiến triển của bệnh và kéo dài sự sống.
- Đối với tất cả các phương pháp điều trị bệnh mạn tính, **chỉ có ngừng hút thuốc và cải thiện thiếu oxy máu với oxy đã được chứng minh là cải thiện sự sống còn** (*Ann Intern Med 2005;142:233; Cơ sở dữ liệu Cochrane Syst Rev 2005;(4): CD001744*). Trong số các biện pháp can thiệp phẫu thuật, phẫu thuật giảm thể tích phổi cải thiện sự sống còn ở bệnh nhân được chọn (*Am J Respir Care Crit Med 2011;184:763*).
- COPD cần được điều trị bằng xử lý từng bước (Bảng 9–3).

Thuốc

Kế hoạch điều trị thuốc (Bảng 9–4) được dựa trên mức độ nghiêm trọng bệnh của bệnh nhân, đáp ứng với thuốc cụ thể, tần suất đợt cấp, nguồn thuốc sẵn có, khả năng chi trả và sự tuân thủ của bệnh nhân.

- **Thuốc giãn phế quản dạng hít**
 - Thuốc giãn phế quản hít là nền tảng điều trị thuốc của COPD. Tác dụng chính của thuốc là làm giãn cơ trơn đường hô hấp. Điều này dẫn đến việc giảm tắc nghẽn luồng không khí thở ra.
 - Sử dụng hợp lý dạng hít có định liều (Metered-dose inhaler–MDI) giúp phân phối

Bảng 9-3

Xử lý từng bước điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

GOLD giai đoạn	Can thiệp
Nhẹ	Ngừng hút thuốc Tiêm phòng vaccine phòng phế cầu, cúm Thuốc cường β tác dụng ngắn khi cần thiết
Trung bình	Tất cả các can thiệp trên thêm: Thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (một loại hoặc hơn) Phục hồi chức năng hô hấp Xem xét Macrolide nếu thường xuyên có đợt cấp
Nặng	Tất cả các can thiệp trên thêm: Phối hợp Corticosteroid dạng hít nếu đợt cấp tái phát Liệu pháp oxy nếu cần Xem xét PDE4 nếu viêm phế quản mạn tính và thường xuyên có đợt cấp không kiểm soát được với các phương pháp tại chỗ khác
Rất nặng	Tất cả các can thiệp trên thêm: Xem xét điều trị phẫu thuật giảm thể tích phổi

PDE4: phosphodiesterase 4.

Dữ liệu từ (GOLD) Chiến lược toàn cầu cho chẩn đoán, quản lý và phòng chống bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Cập nhật 2011). Có tại www.goldcopd.com.

thuốc đều hiệu quả như sử dụng một máy phun sương ở hầu hết các bệnh nhân (*Health Technol Assess 2001;5*). Các nhà cung cấp chăm sóc y tế cần thường xuyên đánh giá kỹ thuật bệnh nhân dùng MDI và hướng dẫn cho bệnh nhân.

- Thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài cải thiện đáng kể chức năng của phổi, chất lượng cuộc sống và đợt cấp COPD, mặc dù tốc độ suy giảm FEV₁ là không thay đổi được (*N Engl J Med 2008;359:1543*).

- Thuốc cường β -adrenergic tác dụng kéo dài (Long-acting β -adrenergic agonists –LABAs) cải thiện tương tự như các thuốc kháng cholinergic tác dụng lâu dài và corticosteroid dạng hít (Inhaled corticosteroids–ICSs) (*Cochrane Database Syst Rev 2011;12*).

• Corticosteroid dạng hít

- Lý do sử dụng ICSs xuất phát từ vai trò trung tâm của viêm trong bệnh sinh của COPD.
- ICSs có thể làm tăng FEV₁, giảm tần suất các đợt cấp COPD và cải thiện chất lượng cuộc sống. Thuốc không làm chậm tốc độ suy giảm chức năng phổi theo thời gian (*N Engl J Med 1999;340:1948; BMJ 2000;320:1297; Eur Respir J 2003; 21:68*).

Bảng 9-4

Thuốc dạng đường hô hấp trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính^a

Tên	Liều	Tác dụng phụ ^b
Thuốc cường β tác dụng ngắn		
Albuterol	MDI: 2 nhát mỗi 4–6 giờ Khí dung: 2,5 mg mỗi 6–8 giờ	Đánh trống ngực, run tay, lo lắng, buồn nôn/nôn, kích thích họng, rối loạn tiêu hóa, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, tăng huyết áp
Levalbuterol (Xopenex)	MDI: 2 nhát mỗi 4–6 giờ Khí dung: 0,63–1,25 mg mỗi 6–8 giờ	Tác dụng lên tim có thể ít phổ biến hơn với levalbuterol
Thuốc cường β tác dụng kéo dài		
Salmeterol (Serevent)	DPI: 1 nhát (50 mcg) hai lần/ngày MDI: 1 viên (75 mg) mỗi ngày	Nhức đầu, nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho, đánh trống ngực, mệt mỏi, tiêu chảy
Formoterol (Foradil)	DPI: 1 nhát (12 mcg) hai lần/ngày	
Arformoterol (Brovana)	Khí dung: 15 mcg hai lần/ngày	
Indacaterol ^c (Arcapta)	MDI: 1 viên (75 mg) mỗi ngày 1 lần	
Thuốc kháng Cholinergic^d		
Ipratropium (Atrovent)	MDI: 2 nhát mỗi 4–6 giờ	Khô miệng, ho, buồn nôn/nôn, tiêu chảy, bí tiểu
Tiotropium (Spiriva)	Khí dung: 0,5 mg mỗi 6–8 giờ DPI: 1 hit (18 mcg) mỗi ngày 1 lần	
Thuốc kết hợp		
Albuterol/ Ipratropium (Combivent, DuoNeb)	MDI: 2 nhát 4 lần/ngày Khí dung: một lọ 3 mL, 4 lần/ngày (mỗi lọ chứa 2,5 mg Albuterol và 0,5 mg Ipratropium)	Như trên (còn tiếp)

Bảng 9-4

Thuốc dạng đường hô hấp trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính^a (Tiếp theo)

Tên	Liều	Tác dụng phụ ^b
Thuốc kết hợp (Tiếp theo)		
Fluticasone/ salmeterol (Advair)	DPI: 1 liều phun 2 lần/ngày Liều hướng dẫn là 250 mcg Fluticasone/50 mcg Salmeterol Giảm đợt cấp với 500 mcg Fluticasone/50 mcg Salmeterol	Như trên, thêm nhiễm trùng đường hô hấp dưới (viêm phổi) và nấm candida miệng
Budesonide/ Formoterol (Symbicort)	DPI: 2 hít 2 lần/ngày 160 mcg Budesonide/4 mcg Formoterol	

^a Thuốc thường sử dụng được liệt kê. Bảng này không đầy đủ tất cả các thuốc.

^b Chỉ các tác dụng phụ phổ biến nhất được liệt kê.

^c Liều chỉ định đã được phê duyệt ở Hoa Kỳ thấp hơn so với các nước khác trong đó có Canada.

^d Thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn (v.d., như ipratropium) thường được ngưng khi bắt đầu điều trị thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài (v.d., tiotropium), vì lợi ích hỗ trợ ít, tác dụng phụ có thể tăng lên và sử dụng hai thuốc kháng cholinergic dạng hít có hiệu quả hạn chế.

DPI: bột hít khô; MDI: dạng hít có định liều.

- **Điều trị phối hợp:** So với liệu pháp đơn độc, sự kết hợp của các loại thuốc có thể mang lại hiệu quả cao trong khi giảm độc tính. Một số v.d., như sau:
 - Sự kết hợp của một ICS và LABA có hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ đợt cấp COPD, nhưng lợi ích này phải được cân đối với tăng nguy cơ viêm phổi (*N Engl J Med* 2007;356:775).
 - Điều trị duy trì kết hợp LABA và thuốc kháng cholinergic tác dụng lâu dài cải thiện chức năng phổi so với dùng đơn lẻ mỗi loại (*Eur Respir J* 2005; 26:214).
 - Kết hợp một thuốc cưỡng β tác dụng ngắn (Short-acting β -agonist [SABA]) với thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn cho kết quả tăng FEV₁ lớn hơn khi sử dụng từng thuốc (*Chest* 1994;105:1411).
 - Câu hỏi vẫn còn liên quan đến giá trị của các lợi ích khi thêm thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài với dạng kết hợp LABA/ICS, đề xuất một cách xử lý từng bước với liệu pháp cá nhân dựa trên các triệu chứng và tần suất đợt cấp (*Cochrane Database Syst Rev* 2011;9).
- **Kháng sinh nhóm macrolid** (v.d., azithromycin 250 mg mỗi ngày)
 - Có thể hoạt động như một chất chống nhiễm trùng hoặc trực tiếp chống viêm trong bệnh COPD

- Ở những bệnh nhân có tiền sử đợt cấp, tần suất các đợt tiếp theo giảm 19%. Cải thiện triệu chứng lâm sàng là khiêm tốn nhưng có ý nghĩa (*N Engl J Med* 2011; 365:689).
 - Lợi ích có thể lớn hơn ở những người lớn tuổi (>65 tuổi) và bệnh nhẹ hơn (giai đoạn II theo GOLD) nhưng lợi ích này có thể không rõ ở người hiện tại vẫn còn hút thuốc.
 - Giảm thính lực trong trường hợp không có ù tai đã được báo cáo, đề xuất giám sát thường xuyên với đo thính lực cần được xem xét khi điều trị lâu dài.
- **Thuốc ức chế Phosphodiesterase 4 (PDE4)** (v.d., roflumilast 500 mcg mỗi ngày)
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) chấp thuận với chỉ định tương đối hẹp ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ nặng (FEV₁ <50%) và viêm phế quản mạn tính với đợt cấp thường xuyên, cho thấy giảm 17% số đợt cấp (*Lancet* 2009;374:685).
 - An toàn khi được sử dụng như một liệu pháp bổ sung để giãn phế quản mạn tính.
 - Không dẫn đến sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng có thể là do một tần số cao hơn các tác dụng phụ, đặc biệt là trên đường tiêu hóa, giới hạn liều dung nạp.
 - Tác dụng phụ lâu dài như khả năng giảm cân và tăng triệu chứng tâm thần, vì vậy cần giám sát chặt chẽ khi chỉ định.
- **Theophylline**
- Theophylline là một dẫn xuất xanthine với tính chất giãn phế quản. Bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với điều trị thuốc giãn phế quản dạng hít có thể được cải thiện khi dùng thêm thuốc theophylline, nhưng tăng nguy cơ độc tính và thiếu các số liệu liên quan đến hiệu quả trên các bệnh nhân COPD đã sử dụng phương pháp điều trị kết hợp dạng hít lâu dài làm hạn chế việc sử dụng Theophyllin.
 - Theophylline phóng thích chậm được định liều một hoặc hai lần một ngày. Nồng độ huyết thanh nên được duy trì trong khoảng 8 đến 12 mcg/mL để tránh ngộ độc.
 - Tác dụng phụ bao gồm lo lắng, run, nhức đầu, mất ngủ, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa, nhịp tim nhanh, loạn nhịp nhanh và động kinh.
 - Trong trường hợp nghi ngờ nhiễm độc, theophylline nên được ngưng và đo nồng độ thuốc trong huyết thanh.
 - Bệnh nhân COPD nặng có thể tăng triệu chứng lâm sàng nếu ngừng thuốc đột ngột.
 - Độ thanh thải theophylline tăng lên ở người hiện tại đang hút thuốc và giảm ở người già và bệnh nhân bị bệnh gan hoặc suy tim sung huyết.
- **Corticosteroid đường toàn thân** không được khuyến cáo cho quản lý lâu dài COPD do tác dụng phụ bất lợi và hiệu quả hạn chế. Tuy nhiên, đôi khi chúng được sử dụng ở những bệnh nhân bị bệnh nặng không đáp ứng với liệu pháp khác.

Nếu được sử dụng, điều trị steroid đường uống mạn tính nên được dùng ở liều tối thiểu có hiệu quả và chấm dứt càng sớm càng tốt. Thường xuyên đánh giá mật độ xương để ngăn ngừa các biến chứng của bệnh loãng xương kết hợp.

- **Tiêm tĩnh mạch (Intravenous-IV) α-1 antitrypsin (A1AT)** có thể có lợi cho bệnh nhân thiếu hụt A1AT nặng và COPD (*Am J Respir Care Crit Med* 2012;185:246). Truyền hàng tuần 60 mg/kg là điều trị chuẩn cho các bệnh nhân này.
- Trong điều trị COPD giai đoạn ổn định, kháng sinh, loãng đờm, chất chống oxy hóa, điều hòa miễn dịch, giảm ho, thuốc giãn mạch, kích thích đường hô hấp, thuốc an thần và các chất ức chế leukotriene được thấy là không có lợi ích.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Liệu pháp Oxy** giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện hoạt động thể chất và tinh thần ở những bệnh nhân COPD có giảm oxy hóa máu.
 - Khí máu động mạch ở điều kiện khì phòng là tiêu chuẩn vàng để xác định sự cần thiết phải bổ sung oxy. Độ bão hòa oxy có thể hữu ích cho phép kiểm tra thường xuyên sau khi độ bão hòa oxyhemoglobin cơ bản được đánh giá và so sánh mức độ chính xác với đo độ bão hòa oxy máu động mạch (SaO_2).
 - Liệu pháp oxy được chỉ định cho bệnh nhân có phân áp oxy riêng phần (PaO_2) ≤ 55 mm Hg hoặc $SaO_2 \leq 88\%$, hoặc nếu bệnh nhân có $PaO_2 < 60$ mm Hg hoặc $SaO_2 < 90\%$ và có bằng chứng về tăng áp động mạch phổi, đa hồng cầu (hematocrit $> 55\%$), hoặc suy tim.
 - Yêu cầu bổ sung oxy thường lớn nhất trong quá trình gắng sức và ít nhất là khi nghỉ lúc tỉnh táo. Những bệnh nhân cần thở oxy khi gắng sức thường cần cả trong khi ngủ. Mặc dù liều lượng cung cấp oxy chính xác cần thiết trong khi ngủ có thể được đo bằng độ bão hòa oxy, đây là cách hợp lý để ước tính ban đầu liều lượng cần thiết bằng cách thiết lập tốc độ dòng oxy lớn hơn 1 lít/phút so với yêu cầu trong thời gian còn lại khi tỉnh táo.
 - Việc kê đơn dùng oxy nên bao gồm các hệ thống phân phổi (khí nén, chất lỏng, hoặc nồng độ) và lưu lượng oxy cần thiết (lít mỗi phút) khi nghỉ ngơi, khi ngủ và khi tập thể dục.
 - Bệnh nhân được điều trị liệu pháp oxy lâu dài tại nhà phải tái khám để đánh giá nhu cầu oxy ít nhất một năm một lần.
- **Phục hồi chức năng phổi** là một can thiệp đa ngành để cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống và làm giảm tần suất đợt cấp ở bệnh nhân COPD (*Am J Respir Care Crit Med* 2006;173:1390). Các thành phần của một chương trình phục hồi chức năng bao gồm đào tạo tập thể dục, tư vấn dinh dưỡng và hỗ trợ tâm lý xã hội. Phục hồi chức năng phổi cần được xem xét cho tất cả các bệnh nhân COPD từ trung bình đến rất nặng (*N Engl J Med* 2009;360:1329).

• Tiêm chủng

- Tiêm phòng cúm hàng năm làm giảm tỷ lệ mắc bệnh hô hấp cấp tính liên quan đến cúm ở bệnh nhân COPD (*Chest 2004;125:2011*).
- Mặc dù tiêm phòng phế cầu khuẩn đã không được chứng minh là làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở bệnh nhân COPD, nhưng vẫn nên tiêm phòng mỗi 5 năm (*Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD001390*).

Điều trị phẫu thuật

- Ghép phổi** đối với COPD mức độ nặng có thể cải thiện chất lượng cuộc sống và dung tích phổi chức năng. Các dữ liệu liên quan đến sự sống còn và lợi ích sống còn mâu thuẫn.
 - Tiêu chí lựa chọn cho việc ghép phổi ở các bệnh nhân COPD bao gồm thang điểm BODE (Bảng 9-8) (xem phần Kết quả/Tiêu lượng) từ 7 đến 10 hoặc ít nhất một trong các đặc điểm sau: tiền sử có đợt cấp COPD phải nhập viện liên quan đến tăng CO₂ máu cấp (PaCO₂ >50); tăng áp động mạch phổi, hoặc suy tim phải hoặc cả hai, mặc dù đã bổ sung liệu pháp oxy; FEV₁ <20%; và hoặc là DLCO <20% hoặc khí phế thũng đồng đều hai bên phổi (*J Heart Lung Transplant 2006;25:745*).
- Phẫu thuật giảm thể tích phổi** có thể cung cấp chất lượng cuộc sống và lợi ích sống còn trong một nhóm bệnh nhân cụ thể với khí phế thũng ở thùy trên chiếm ưu thế và giảm đáng kể khả năng gắng sức (*Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(7):763*).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Đợt cấp của COPD

- Khó thở tăng, thường kèm theo ho tăng lên, khạc đờm tăng, đờm mủ, thở khò khè, tức ngực, hoặc các triệu chứng khác (và dấu hiệu) biểu hiện tình trạng hô hấp xấu đi mà không có một lời giải thích khác giúp xác định một đợt cấp COPD.
- Nhiễm trùng đường hô hấp (virus và vi khuẩn) và ô nhiễm không khí gây ra hầu hết các đợt cấp (*Chest 2006;61:250*).
- Chẩn đoán phân biệt bao gồm tràn khí màng phổi, viêm phổi, tràn dịch màng phổi, suy tim sung huyết, thiếu máu cục bộ tim và tắc mạch phổi.
- Ngoài khai thác tiền sử và khám thực thể, đánh giá của một bệnh nhân nghi ngờ đợt cấp COPD nên bao gồm độ bão hòa oxy máu, khí máu động mạch, điện tâm đồ và X-quang phổi.
- Tiêu chuẩn nhập viện bao gồm gia tăng đáng kể triệu chứng ở mức độ nghiêm trọng, tiềm ẩn COPD nghiêm trọng, nhiều bệnh đi kèm, không đáp ứng với các biện pháp y tế ban đầu, chẩn đoán không chắc chắn và không đủ hỗ trợ tại nhà (*GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention*

of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Update 2011]. Có sẵn tại www.goldcopd.com.

- Tiêu chuẩn để chuyển vào đơn vị điều trị tích cực bao gồm nhu cầu thông khí nhân tạo xâm nhập, huyết động bất ổn định, khó thở nặng mà không đáp ứng đầy đủ với điều trị, rối loạn ý thức và thiếu oxy máu dai dẳng hoặc xấu đi, tăng CO₂ máu, hoặc toan hô hấp mặc dù đã cung cấp oxy và thông khí không xâm nhập (*GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Update 2011]. Có sẵn tại www.goldcopd.com*).
- **Thuốc** (Bảng 9–5)
 - **Thuốc cường β tác dụng ngắn là lựa chọn hàng đầu cho đợt cấp COPD.**
Thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn có thể được bổ sung trong trường hợp đáp ứng không đủ với thuốc cường β tác dụng ngắn.
 - Nhiều bệnh nhân trải qua đợt cấp COPD có khó khăn khi thao tác với MDI. Do đó, nhiều bác sĩ lựa chọn thuốc giãn phế quản đường khí dung để cung cấp cho bệnh nhân.
 - Do nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng, các bác sĩ thường tránh sử dụng methylxanthine (v.d., theophylline) cho các đợt cấp tính. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân sử dụng methylxanthine dài hạn, không nên ngưng trong đợt cấp vì gây nguy cơ mất bù.
 - **Corticosteroids toàn thân** cải thiện trong thời gian nằm viện, chức năng phổi và tỷ lệ tái phát. Thuốc được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân nội trú và đa số bệnh nhân ngoại trú có đợt cấp COPD (*N Engl J Med* 2003;348:2618; *N Engl J Med* 1999;340:1941; *Lancet* 1999;354:456).
 - **Điều trị kháng sinh** thường được dùng nhưng có ích lợi nhất cho những bệnh nhân có đờm mủ cũng như bệnh nhân có nhu cầu thông khí nhân tạo (*Ann Intern Med* 1987;06:196; *Chest* 2000;117:1638; *Lancet* 2001;358:2020).
- **Liệu pháp oxy** nên dùng với độ bão hòa oxy mục tiêu là 88% đến 92%.
- **Thông khí không xâm nhập** (Bảng 9–6) làm giảm tỷ lệ đặt nội khí quản, cải thiện toan hô hấp, giảm tần số thở và giảm thời gian nằm viện (*BMJ* 2003; 326:185).
- **Đặt nội khí quản** và thở máy xâm nhập được yêu cầu trong một số bệnh nhân (Bảng 9–7).
 - Tiêu chuẩn ra viện cho bệnh nhân đợt cấp COPD bao gồm nhu cầu thuốc giãn phế quản dạng hít ít hơn mỗi 4 giờ; lâm sàng và khí máu động mạch ổn định ít nhất là 12 đến 24 giờ; có thể ăn, ngủ và đi lại khá thoải mái; bệnh nhân hiểu biết đầy đủ về bệnh và điều trị tại nhà đã sắp xếp đầy đủ.
 - Trước khi xuất viện, các vấn đề điều trị mạn tính nên được hướng dẫn lại, trong đó có yêu cầu liệu pháp oxy, tiêm chủng, cai thuốc lá, đánh giá kỹ thuật hít và phục hồi chức năng phổi.

Bảng 9-5

Thuốc cho đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Tên thuốc	Liều	
Albuterol	MDI: 2–4 liều hít mỗi 1–4 giờ Khí dung: 2,5 mg mỗi 1–4 giờ	
Ipratropium	MDI: 2 liều mỗi 4 giờ Khí dung: 0,5 mg mỗi 4 giờ	
Prednisone	30–40 mg/ngày 7–10 ngày ^a	
Kháng sinh		
Đặc điểm bệnh nhân	Bệnh nguyễn	Kháng sinh ^b (một trong các cách sau)
Không có yếu tố nguy cơ cho kết cục xấu hoặc bệnh nguyễn kháng thuốc ^c	<i>Haemophilus influenza</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Macrolide, nhóm cephalosporin thế hệ hai hoặc ba. Doxycycline, Trimethoprim/ sulfamethoxazol
Yếu tố nguy cơ hiện tại	Như trên, cộng với vi khuẩn gram âm, bao gồm <i>Pseudomonas</i>	Antipseudomonal fluoroquinolone hoặc β -lactam

^a Chỉ định cho tất cả bệnh nhân nội trú và đa số ngoại trú. Liều khuyến cáo theo GOLD. Chiến lược toàn cầu về chẩn đoán, quản lý, và Phòng chống Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. <http://www.goldcopd.com>. Cập nhật năm 2011.

^b Điều trị từ 3 đến 7 ngày. Nếu tiếp xúc với kháng sinh gần đây, chọn một thuốc nhóm khác. Xem xét tình trạng kháng thuốc tại địa phương.

^c Yếu tố nguy cơ: tuổi >65, mắc bệnh phổi hợp (đặc biệt là bệnh tim), FEV <50%, >3 đợt cấp/năm, điều trị kháng sinh trong vòng 3 tháng qua (*Chest* 2006;61:337).

MDI: dạng hít có định liều.

BIỂN CHỨNG

- Bệnh nhân COPD mức độ nặng và thiếu oxy mạn tính có thể tiến triển tăng áp động mạch phổi và suy tim phải.
- Bệnh nhân COPD có nguy cơ gia tăng ung thư phổi, bệnh tim thiếu máu cục bộ, tràn khí màng phổi, loạn nhịp tim, loãng xương và rối loạn tâm thần như lo âu và trầm cảm.

Bảng 9–6

Chỉ định và chống chỉ định cho thông khí không xâm nhập trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**Chỉ định**

Khó thở từ trung bình đến nặng
với bằng chứng tăng công thở

Toan hô hấp cấp với pH ≤7,35
và/hoặc PaCO₂ >45 mm Hg
(6,0 kPa)

Tần số thở >25

Chống chỉ định

Ngừng thở
Huyết động không ổn định
Rối loạn ý thức, không có khả năng phối hợp

Nguy cơ sặc cao

Tăng tiết dịch

Phẫu thuật hàm mặt hoặc thực quản dạ dày gần dây

Chấn thương sọ mặt

Bất thường mũi họng

Bóng

Béo phì

Dữ liệu từ GOLD (Cập nhật 2011). Có sẵn tại www.goldcopd.com.

- Hàng năm chụp cắt lớp vi tính kiểm tra ở người nghiện thuốc lá (tuổi >55, tiền sử >30 bao/năm) giúp giảm 20% tỷ lệ tử vong do ung thư phổi. Điều này phải được cân bằng với nguy cơ các xét nghiệm dương tính giả đã được phát hiện trong khoảng 40% các đối tượng sàng lọc (*N Engl J Med* 2011;365:395). Trong thử nghiệm sàng lọc lớn nhất, phần lớn các kết quả dương tính giả có thể được giải quyết với việc thực hiện lại xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

Bảng 9–7

Chỉ định thông khí xâm nhập trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Thiếu sự cải thiện hoặc không có chỉ định cho thông khí không xâm nhập (xem Bảng 9–6)

Khó thở mức độ nặng với bằng chứng về việc tăng công thở

Toan hô hấp cấp tính với pH <7,25 và/hoặc PaCO₂ >60 mm Hg (8,0 kPa)

PaO₂ <40 mm Hg (5,3 kPa)

Tần số thở >35

Bệnh lý đồng mắc như bệnh tim mạch, rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng huyết, viêm phổi, tắc mạch phổi, tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi nhiều

Dữ liệu từ GOLD (Cập nhật 2011). Có tại www.goldcopd.com.

- Nhiều bệnh nhân COPD nhẹ và trung bình (giai đoạn GOLD I và II) sẽ chết vì bệnh tim mạch. Vì vậy, thuốc chẹn β chọn lọc trên tim nên được sử dụng khi có chỉ định.
- Loãng xương và thiếu vitamin D rất phổ biến trong COPD và cần được theo dõi và điều trị.
- Rối loạn giấc ngủ được ước tính ảnh hưởng đến 50% bệnh nhân COPD (http://aarc.org/resources/confronting_copd/exesum.pdf). Thuốc không benzodiazepines thế hệ mới hơn như zolpidem được dùng an toàn ở bệnh nhân COPD mức độ ít nghiêm trọng (*Proc Am Thorac Soc* 2008;5:536).

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Chỉ số BODE (Bảng 9–8) là một tổng hợp của chỉ số khối cơ thể, mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí, khó thở và khả năng thể lực đã được xác nhận như là một yếu tố dự báo chính xác hơn về tỷ lệ tử vong COPD hơn một mình FEV₁ (*N Engl J Med* 2004;350:1005).

Hen phế quản

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Hen phế quản là bệnh đường hô hấp đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính, tăng đáp ứng khi tiếp xúc với một loạt các tác nhân kích thích và gây tắc nghẽn đường dẫn khí. Kết quả là bệnh nhân có các đợt kịch phát với ho, khó thở, tức ngực và thở khò khè.

Bảng 9–8	Chỉ số BODE			
	Tính điểm chỉ số BODE ^a			
Giá trị	0	1	2	3
FEV ₁ (% so giá trị lý thuyết)	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
Khoảng cách đi bộ trong 6 phút (mét)	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149
MMRC mức độ khó thở	0–1	2	3	4
Chỉ số khối cơ thể	> 21	≤ 21		

^a Tổng điểm có thể nằm trong khoảng 0 đến 10.

Từ *N Engl J Med* 2004 ngày 04 tháng 3, 350(10):1005-1012.

- **Hen phế quản là một bệnh mạn tính với các đợt cấp tính xen kẽ với thời kỳ không triệu chứng.** Đợt cấp được đặc trưng bởi tăng dần các triệu chứng của hen phế quản, có thể kéo dài vài phút đến vài giờ. Đợt cấp có liên quan đến nhiễm virus, dị ứng, tiếp xúc nghề nghiệp và xảy ra khi phản ứng của đường hô hấp tăng lên và chức năng phổi trở nên không ổn định.

Phân loại

- Mức độ nặng của hen phế quản nên được phân loại dựa trên cả mức độ suy giảm (triệu chứng, chức năng phổi, tình trạng sử dụng thuốc) và nguy cơ (đợt cấp, suy giảm chức năng phổi, tác dụng phụ thuốc).
- Đánh giá ban đầu giúp xác định mức độ nặng ở những bệnh nhân không kiểm soát bằng thuốc (Bảng 9–9). Mức độ nặng dựa trên triệu chứng nghiêm trọng nhất xuất hiện. Ở lần tái khám kế tiếp hoặc bệnh nhân đang được kiểm soát bằng thuốc thì đánh giá này dựa trên các bước điều trị thấp nhất để duy trì kiểm soát lâm sàng (Bảng 9–10). Kiểm soát hen phế quản được dựa trên sự suy yếu chức năng nặng nhất hoặc loại nguy cơ.
- Trong đợt kịch phát mức độ nặng của bệnh nên được phân loại dựa trên các triệu chứng, dấu hiệu và các biện pháp đánh giá chức năng phổi (Bảng 9–11).
- Bệnh nhân đã có hai hoặc nhiều hơn các đợt cấp đòi hỏi corticosteroid đường toàn thân trong năm trước có thể được xem xét vào nhóm những người có bệnh hen phế quản dai dẳng, bất kể mức độ nặng.

Dịch tễ học

Tại Hoa Kỳ,

- Hen phế quản là bệnh mạn tính hàng đầu ở trẻ em (20% đến 30%) (*NCHS Data Brief 2012;1*).
- Tỷ lệ mắc của bệnh hen phế quản và tử vong liên quan đến bệnh hen phế quản đã tăng từ năm 1980 đến giữa những năm 1990, nhưng kể từ những năm 2000, đã có sự ổn định về tỷ lệ mắc và giảm tỷ lệ tử vong. Hiện nay, ước tính có khoảng 300 triệu người bị ảnh hưởng trên toàn thế giới. Ước tính có khoảng 250.000 người trên thế giới tử vong mỗi năm do bệnh hen phế quản (*Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu để quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org.2011>*; Chương trình quốc gia về giáo dục và phòng chống hen phế quản. Báo cáo chuyên gia 3, 2007, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthdln.pdf>).
- Người Mỹ gốc Phi có nguy cơ phải nhập viện cao hơn người da trắng và có một tỷ lệ cao hơn về tỷ lệ tử vong do hen phế quản.

Nguyên nhân

Yếu tố phát triển bệnh hen phế quản có thể được phân chia thành yếu tố cơ địa, di truyền và các yếu tố môi trường.

Bảng 9-9

Phân loại mức độ nặng khi đánh giá ban đầu hen phế quản

	Giai đoạn	Nhẹ dai dẳng	Vừa dai dẳng	Nặng dai dẳng
Triệu chứng ban ngày	≤2 ngày/tuần	≥2 ngày/tuần nhưng không phải hàng ngày	Hàng ngày	Xuyên suốt cả ngày
Triệu chứng ban đêm	≤2 lần/tháng	3–4 lần/tháng	≥1 lần/tuần nhưng không hàng đêm	Hàng đêm
Hạn chế hoạt động	Không	Ít	Một số hoạt động	Nhiều
Sử dụng thuốc cắt cơn	≤2 ngày/tuần	≥2 ngày/tuần nhưng không phải hàng ngày	Hàng ngày	Vài lần/ngày
FEV₁ hoặc PEF	≥80%	≥80%	60–80%	<60%
Đợt cấp	0–1 lần/năm	≥2 lần/năm	≥2 lần/năm	≥2 lần/năm
Quản lý	Bước 1	Bước 2	Bước 3 và xem xét OCS liệu trình ngắn	Bước 4 hoặc 5 và xem xét OCS liệu trình ngắn

FEV₁: thể tích thở ra tối đa trong 1 giây, OCS (oral corticosteroids), corticosteroid đường uống, PEF (peak expiratory flow), lưu lượng đỉnh thở.

Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu để quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org>. 2011; Chương trình quốc gia về giáo dục và phòng chống hen phế quản. Chuyên gia báo cáo 3. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthgdln.pdf>. 2007.

- Đã có nhiều gen và cụm nhiễm sắc thể có liên quan đến sự phát triển của bệnh hen phế quản. Sự khác biệt về chủng tộc và dân tộc cũng đã được báo cáo trong bệnh hen phế quản và có thể đây là kết quả của một sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố di truyền, kinh tế xã hội và môi trường.
- Có rất nhiều yếu tố môi trường đóng góp vào sự phát triển và tồn tại của bệnh hen phế quản. Nhiễm virus nặng trong giai đoạn đầu của cuộc sống, đặc biệt là virus hợp bào hô hấp (Respiratory syncytial virus-RSV) và rhinovirus, được liên kết với sự phát triển của bệnh hen phế quản ở trẻ em và đóng một vai trò trong sinh bệnh học của hen phế quản.

Bảng 9-10

Đánh giá kiểm soát hen phế quản

	Kiểm soát tốt	Kiểm soát chưa tốt	Kiểm soát kém
Triệu chứng ban ngày	≤ 2 ngày/tuần	> 2 ngày/tuần	Suốt ngày
Triệu chứng ban đêm	Không	1–3 lần/tuần	≥ 4 lần/tuần
Hạn chế hoạt động	Không	Một số	Nhiều
Sử dụng thuốc cắt cơn	≤ 2 lần/tuần	> 2 lần/tuần	Thường xuyên
FEV₁ hoặc PEF	$\geq 80\%$	60%–80%	$\leq 60\%$
Giá trị câu hỏi ACT	ACT ≥ 20 ACQ $< 0,75$	ACT 16–19 ACQ $> 1,5$	ACT ≤ 15
Đợt cấp	0–1/năm	≥ 2 lần/năm	≥ 2 lần/năm
Quản lý	Duy trì ở bước thấp nhất có thể	Bước lên một bước	Bước lên một đến hai bước và xem xét OCS ngắn ngày
Theo dõi	1–6 tháng	2–6 tuần	2 tuần

FEV₁, thể tích thở ra tối đa trong 1 giây, PEF: lưu lượng đỉnh thở, ACT (asthma control test), thử nghiệm kiểm soát hen phế quản; ACQ (asthma control questionnaire), câu hỏi kiểm soát hen phế quản, OCS, corticosteroid đường uống.

Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu để quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org>. 2011; Chương trình quốc gia về giáo dục và phòng chống hen phế quản. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdl.pdf>.

- Tiếp xúc thời thơ ấu và nhạy cảm với một loạt các chất gây dị ứng và các chất kích thích (v.d., như khói thuốc lá, nấm mốc, lông vật nuôi) có thể đóng vai trò trong sự phát triển của bệnh hen phế quản, nhưng bản chất chính xác của mối quan hệ này chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh hen phế quản ở trẻ em lớn lên ở vùng nông thôn giảm hơn, mặc dù lý do cho điều này là không được biết đầy đủ.

Sinh lý bệnh

Hen phế quản được đặc trưng bằng tắc nghẽn đường dẫn khí, căng giãn phổi và hạn chế dòng không khí là hậu quả từ nhiều cơ chế:

- Viêm đường hô hấp cấp tính và mạn tính đặc trưng bởi sự xâm nhập vào đường hô hấp, niêm mạc và lòng phế quản bởi bạch cầu ái toan được kích hoạt, tế bào mast, đại thực bào và tế bào lympho T.

Bảng 9-11

Đánh giá kiểm soát hen phế quản

	Vừa	Nặng	Suy hô hấp nghiêm trọng
FEV₁ hoặc PEF so với giá trị lý thuyết hoặc giá trị cá nhân lúc tốt nhất	40%–69%	<40%	<25% hoặc không thể đo lường
Triệu chứng	Khó thở khi gắng sức hoặc khó thở khi nói chuyện	Khó thở khi nghỉ	Khó thở nặng
Khám	Thở rít khi thở ra Sử dụng một số cơ hô hấp phụ	Thở rít cả thở vào và thở ra Co kéo cơ hô hấp phụ Co rút lồng ngực Kích động hoặc nhầm lẫn	Phổi câm Co kéo cơ hô hấp phụ Di động ngực bụng nghịch thường Trầm cảm
Dấu hiệu sinh tồn	Nhip thở <28/phút Nhip tim <110 SaO ₂ >91% Không có mạch đập	Nhip thở >28/phút Nhip tim >110 SaO ₂ <91% Mạch đập	Tương tự như mức độ năng nhưng có thể tiến triển suy hô hấp và/hoặc nhip tim chậm
PaCO₂	Bình thường đến giảm CO ₂ máu	>42 mm Hg	Tăng CO ₂ máu là dấu hiệu cuối

FEV₁: thể tích thở ra tối đa trong 1 giây, PEF: lưu lượng đỉnh thở.

Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu để quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org>. 2011; Chương trình quốc gia về giáo dục và phòng chống hen phế quản. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>. 2007.

- Co thắt cơ trơn phế quản do các hoạt chất trung gian phát tán bởi nhiều loại tế bào bao gồm tế bào viêm, thần kinh tại chỗ và các tế bào biểu mô.
- Tổn thương biểu mô biểu hiện bằng bào mòn và bong các biểu mô tạo nút nhầy cản trở đường thở.
- Đường hô hấp tái tạo đặc trưng bởi các dấu hiệu sau đây:
 - Xơ hóa dưới biểu mô, đặc biệt dày sụn do lắng đọng collagen
 - Phì đại và tăng sản cơ trơn
 - Tế bào có chân và tuyến dưới niêm mạc phì đại và tăng sản dẫn đến tăng tiết chất nhầy

- Tạo tân mạch đường dẫn khí
- Thành đường dẫn khí dày lên do phù nề và thâm nhiễm tế bào.

Yếu tố nguy cơ

Một số yếu tố làm tăng đáp ứng đường thở và có thể gây ra đợt cấp và tăng mức độ nặng của bệnh:

- Chất gây dị ứng như bụi, gián, phấn hoa, nấm mốc, lông vật nuôi ở những bệnh nhân nhạy cảm.
- Nhiễm trùng đường hô hấp trên do virus.
- Nhiều chất gây dị ứng nghề nghiệp và các chất kích thích như nước hoa, chất tẩy rửa, ngay cả ở liều nhỏ.
- Thay đổi thời tiết (v.d., từ ấm sang lạnh), kích thích cảm xúc mạnh mẽ và tập thể dục.
- Chất kích thích, chẳng hạn như khói thuốc lá và khói đốt gỗ, có thể gây co thắt phế quản cấp tính và cần phải tránh ở tất cả các bệnh nhân.
- Các loại thuốc như thuốc chẹn β (kể cả các chế phẩm dùng nhỏ mắt), aspirin và các thuốc kháng viêm không steroid (Nonsteroidal antiinflammatory drugs-NSAIDs) có thể gây khởi phát đột ngột của tắc nghẽn đường thở nghiêm trọng.

Dự phòng

- Tuân thủ nghiêm ngặt và theo dõi hợp lý có thể giúp ngăn ngừa tình trạng xấu đi của việc kiểm soát hen phế quản.
- Xác định và tránh các yếu tố nguy cơ (chất gây dị ứng, chất kích thích) làm trầm trọng thêm các triệu chứng đóng một vai trò quan trọng trong công tác phòng chống bệnh.
- Tất cả các bệnh nhân bị bệnh hen phế quản sẽ được tiêm phòng cúm hàng năm.

Bệnh lý kèm theo

- **Viêm mũi xoang**, có hoặc không có polyp mũi, thường đi kèm với hen phế quản và cần được điều trị bằng corticosteroid dạng xịt hoặc nhỏ mũi, súc miệng nước muối, và/hoặc dùng thuốc kháng histamine.
- **Rối loạn chức năng dây thanh (Vocal cord dysfunction-VCD)** có thể cùng tồn tại hoặc giả hen phế quản nặng không kiểm soát. Điều trị bao gồm phục hồi chức năng nói và nếu cần thiết là liệu pháp hành vi.
- **Hội chứng trào ngược thực quản dạ dày (Gastroesophageal reflux disease-GERD)** có thể gây ra ho và thở khò khè ở một số bệnh nhân và có thể được điều trị bằng thuốc chẹn H2 hoặc ức chế bơm proton. Điều trị GERD theo kinh nghiệm ở những bệnh nhân không triệu chứng bị hen phế quản không kiểm soát không phải là một chiến lược hiệu quả.
- **Béo phì** đang ngày càng được công nhận như một bệnh phối hợp và có thể đóng vai trò làm cho kiểm soát hen phế quản ngày càng tồi tệ. Điều này có thể liên quan

đến thay đổi cơ học phổi, thay đổi mô hình hô hấp, hoặc tăng viêm hệ thống. Bệnh nhân béo phì cần được khuyến khích mạnh mẽ để tập trung vào chế độ ăn uống giảm cân và tập thể dục.

- Hút thuốc lá phổ biến ở những bệnh nhân bị hen phế quản cũng giống như dân số nói chung. Mặc dù không có bằng chứng thuyết phục liên kết sử dụng thuốc lá với phát triển bệnh hen phế quản, tuy nhiên nó có thể làm bệnh nhân kém đáp ứng với ICSs và khó khăn hơn để kiểm soát. Cai thuốc lá cần được khuyến khích ở tất cả các bệnh nhân.
- **Hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (Obstructive sleep apnea–OSA)** có thể làm cho bệnh hen phế quản khó kiểm soát hơn và cần được đo đà ký giấc ngủ qua đêm nếu nghi ngờ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Lặp lại nhiều đợt ho, khó thở, tức ngực và thở khò khè là gợi ý của bệnh hen phế quản. Các triệu chứng thường xảy ra vào ban đêm hoặc sáng sớm, có mặt của yếu tố kích thích, và/hoặc theo mùa.
- Tiền sử dị ứng của cá nhân hay gia đình có thể làm tăng khả năng mắc hen phế quản.
- Ở bệnh nhân trên 50 tuổi hoặc hút thuốc >20 bao/năm thì hen phế quản ít có khả năng là nguyên nhân duy nhất của triệu chứng hô hấp.

Khám thực thể

- Nghe phổi thấy ran rít và kéo dài ở thì thở ra, nhưng khám phổi bình thường không loại trừ hen phế quản.
- Các dấu hiệu của dị ứng như eczema, viêm mũi, hoặc polyp mũi, thường cùng tồn tại với bệnh hen phế quản.
- Khi nghi ngờ đợt cấp hen phế quản, một đánh giá nhanh nên được thực hiện để xác định những bệnh nhân cần can thiệp ngay lập tức (Bảng 9-11).
 - Suy hô hấp và/hoặc lưu lượng đỉnh thở (Peak expiratory flow–PEF) <25% thuộc diện dự báo.
 - Sự hiện diện hoặc cường độ thở khò khè là một chỉ số đáng tin cậy của mức độ nghiêm trọng của đợt cấp.
 - Tràn khí dưới da cảnh báo sự hiện diện của tràn khí màng phổi hoặc tràn khí trung thất.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Nói chung, việc chẩn đoán dựa vào các triệu chứng phù hợp với bệnh hen phế

quản kết hợp với có sự tắc nghẽn đường dẫn khí.

- Đáp ứng đầy đủ với điều trị hen phế quản là một phương pháp để hỗ trợ cho chẩn đoán.

Chẩn đoán phân biệt

Các bệnh khác có thở khò khè phải được xem xét, đặc biệt là ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị (Bảng 9-12).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Các xét nghiệm thường không được chỉ định để chẩn đoán hen phế quản và không nên trì hoãn việc bắt đầu điều trị.
- Trong đợt kịch phát, theo dõi độ bão hòa oxy. Đo khí máu động mạch cần được xem xét ở những bệnh nhân nặng hoặc có $FEV_1 <40\%$ giá trị lý thuyết sau khi điều trị ban đầu.
 - $PaO_2 <60$ mm Hg là một dấu hiệu của co thắt phế quản nặng hoặc tình trạng phức tạp như phù phổi hoặc viêm phổi.

Bảng 9-12

Các bệnh có lâm sàng như hen phế quản

Tắc nghẽn đường hô hấp trên

Khói u

Viêm nắp thanh quản

Rối loạn chức năng dây thanh âm

Ngưng thở khi ngủ

Bệnh đường hô hấp dưới

Nhiễm nấm aspergillus phế quản phổi

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Xơ nang

Giãn phế quản

Viêm phế quản co thắt

Nhuyễn sụn khí quản

Tổn thương nội phế quản

Dị nguyên

Viêm khí phế quản herpetic

Suy tim sung huyết

Trào ngược thực quản dạ dày

Viêm xoang

Viêm phổi tăng đáp ứng

Hội chứng Churg–Strauss

Viêm phổi tăng bạch cầu uraxit

Phản ứng dụng phụ của thuốc

Aspirin

Kháng β -adrenergic

Thuốc ức chế men chuyển

Pentamidine hít

Tăng thông khí với cơn hoảng loạn

Rối loạn chức năng thở

- Ban đầu, PaCO₂ thấp do sự tăng tần số thở. Với một đợt cấp kéo dài, PaCO₂ có thể tăng như là kết quả của sự tắc nghẽn đường hô hấp nghiêm trọng, tăng khí cản và mệt cơ hô hấp. **PaCO₂ bình thường hoặc tăng là dấu hiệu của suy hô hấp sấp xảy ra và đòi hỏi phải nhập viện.**

Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-quang ngực thường không cần thiết và chỉ được chỉ định nếu nghi viêm phổi hoặc tràn khí màng phổi hoặc để loại trừ các nguyên nhân khác của triệu chứng hô hấp ở bệnh nhân đang được đánh giá cho bệnh hen phế quản.
- Chụp cắt lớp vi tính ngực có thể được xem xét ở những bệnh nhân hen phế quản nặng khi điều trị để chẩn đoán phân biệt.

Kỹ năng chẩn đoán

- Thăm dò chức năng phổi (Pulmonary function tests-PFTs)** là cần thiết để chẩn đoán hen phế quản. Ở những bệnh nhân bị hen phế quản, thăm dò chức năng hô hấp chứng minh dấu hiệu của tắc nghẽn là giảm lưu lượng thở ra.
 - Giảm FEV₁ và giảm tỷ lệ nhỏ hơn trong FVC xảy ra. Điều này tạo ra một tỷ lệ FEV₁/FVC giảm (<0,7). Bệnh tắc nghẽn nhẹ chỉ liên quan đến đường hô hấp nhỏ, tỷ lệ FEV₁/FVC có thể bình thường, với những bất thường chỉ là giảm FEF 25 đến 75%.
 - Chẩn đoán lâm sàng của bệnh hen phế quản được hỗ trợ bởi rối loạn thông khí tắc nghẽn có hồi phục sau khi điều trị thuốc giãn phế quản. **Hồi phục được định nghĩa là FEV₁ tăng >12% và 200 mL sau hít hai đòn bẩy thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn.** Hầu hết bệnh nhân sẽ không có sự đảo ngược tại mỗi lần đánh giá.
 - Ở những bệnh nhân hen phế quản nặng dai dẳng, rối loạn thông khí tắc nghẽn có thể không còn hoàn toàn đảo ngược. Ở những bệnh nhân này, cách hiệu quả nhất để thiết lập mức độ tối đa của đường hô hấp đảo ngược là đo lại chức năng hô hấp sau một đợt dùng corticosteroid đường uống (thường là 40 mg/ngày trong 10 đến 14 ngày). Không có tắc nghẽn đường thở không loại trừ chẩn đoán hen phế quản.
 - Trong trường hợp đo phế dung là bình thường, chẩn đoán có thể được thực hiện bằng đánh giá đáp ứng của đường thở với **chất kích thích là methacholine**. Test kích thích với methacholine được coi là tích cực khi nồng độ ít hơn 8 mg/mL gây giảm FEV₁ 20% (PC₂₀).
- Đo lưỡng mức độ tắc nghẽn đường thở là cần thiết để đánh giá các đợt cấp. Mức độ nặng của đợt cấp được phân loại như sau
 - Nhẹ (PEF hoặc FEV₁ >70 % giá trị lý thuyết hoặc giá trị tốt nhất của cá nhân)
 - Vừa (PEF hoặc FEV₁ 40% đến 69%)
 - Nặng (PEF hoặc FEV₁ <40%)

- Nguy hiểm tính mạng/sắp ngừng hô hấp (PEF hoặc FEV₁ <25%)

ĐIỀU TRỊ

- Quản lý bệnh liên quan đến quản lý đợt ổn định và kế hoạch cho các đợt cấp, hay còn gọi là **kế hoạch hành động hen phế quản**. Thông thường, kế hoạch bao gồm việc sử dụng hàng ngày thuốc chống viêm (thuốc kiểm soát dài hạn) và việc sử dụng cần thiết của thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn (thuốc cắt cơn nhanh).
- Mục tiêu của quản lý hàng ngày để **giảm triệu chứng** (không có triệu chứng trong khi duy trì hoạt động bình thường và chức năng phổi) và **giảm nguy cơ** (ngăn đợt cấp, suy giảm chức năng phổi, tác dụng phụ của thuốc). Quản lý thành công đòi hỏi giáo dục bệnh nhân, theo dõi chức năng hô hấp và kế hoạch sử dụng thuốc hàng ngày và đợt cấp.
- Khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân chưa kiểm soát bằng thuốc, nên đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh nhân và chỉ định cho bệnh nhân lên bậc cao nhất của các triệu chứng đã xảy ra trong 2 đến 4 tuần trước đó (Bảng 9-9).
- Đánh giá tái khám giúp thay đổi điều trị cho bệnh nhân sau khi đã dùng thuốc kiểm soát (Bảng 9-10).
- Mục tiêu của phương pháp điều trị theo bậc là giành quyền kiểm soát các triệu chứng càng nhanh càng tốt. Đồng thời, mức độ kiểm soát thay đổi theo thời gian cũng nhu nhu cầu thuốc, vì vậy điều trị cần được xem xét mỗi 3 tháng để kiểm tra giảm bậc là có thể (Hình 9-1).
- **Quản lý các đợt cấp** cần chăm sóc tại bệnh viện, nên làm theo một phác đồ hướng dẫn điều trị cho bệnh nhân, phân loại dựa trên đáp ứng điều trị (Hình 9-2).
 - Đáp ứng điều trị ban đầu (ba lần điều trị với thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn mỗi 20 phút trong 60 đến 90 phút) có thể là một yếu tố dự báo về sự cần thiết phải nhập viện tốt hơn so với mức độ nặng của đợt cấp.
 - Bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao do bệnh hen phế quản (xem phần Kết quả Tiêu lượng) cần được tư vấn để chăm sóc y tế sớm trong quá trình đợt cấp.
 - Chỉ định nhập viện cho bệnh nhân đã phải nhập viện gần đây, thất bại với quản lý tích cực ở bệnh nhân ngoại trú (với corticosteroid đường uống), hoặc có đợt cấp đe dọa tính mạng trước đây.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

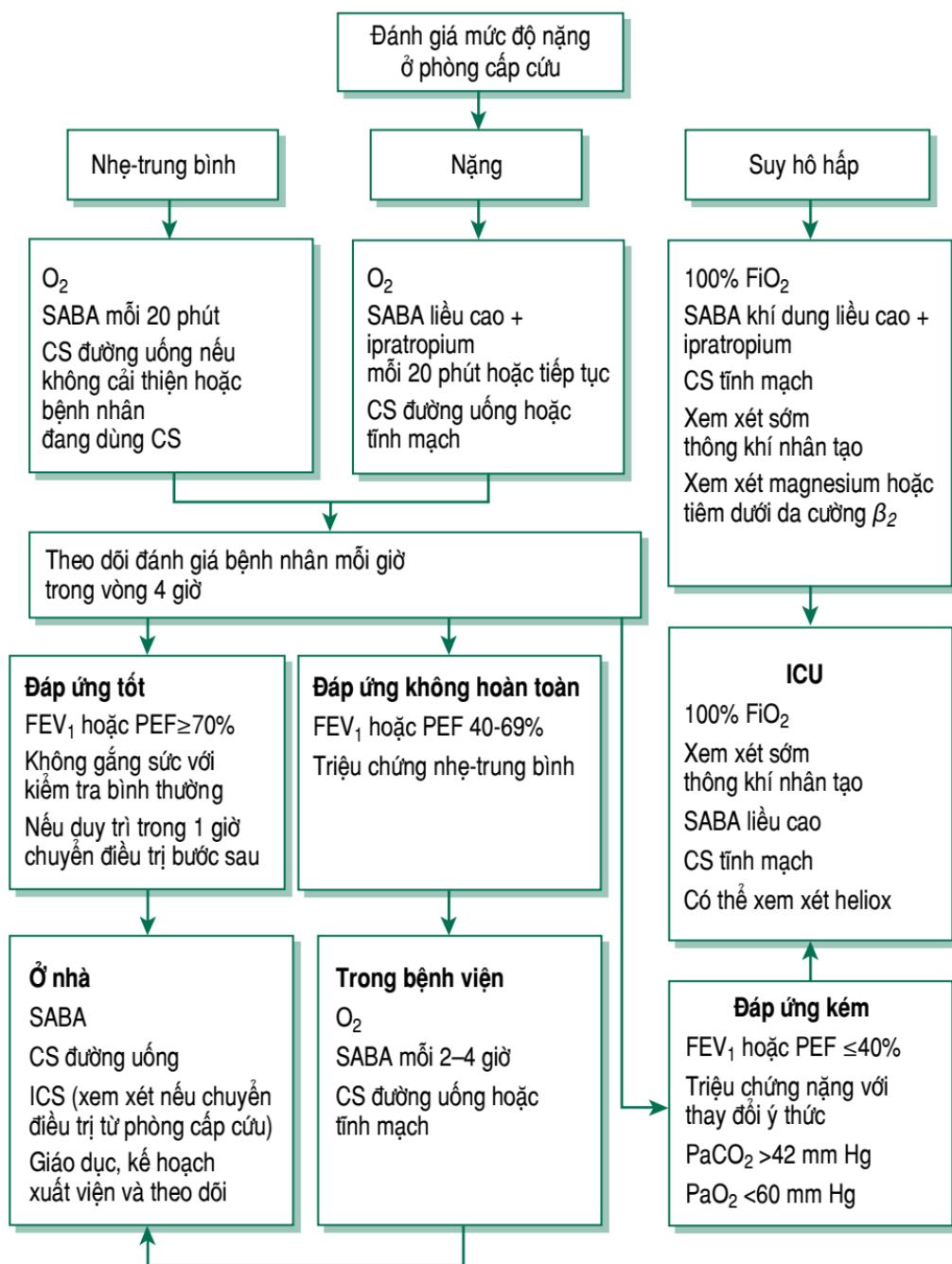
• Thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn

- Thuốc đáp ứng nhanh được sử dụng dựa trên cơ sở cần thiết cho việc quản lý lâu dài tất cả các trường hợp hen phế quản nặng cũng như điều trị nhanh đợt cấp dạng hít hoặc khí dung

	Nếu kiểm soát tốt ≥3 tháng,  Nếu kiểm soát chưa tốt, nâng bậc					
	Bậc 1	Bậc 2	Bậc 3	Bậc 4	Bậc 5	Bậc 6
Thuốc tác dụng nhanh	SABA khi cần thiết					
Thuốc kiểm soát ban đầu	Không	ICS liều thấp	ICS liều thấp+LABA hoặc ICS liều trung bình	ICS liều trung bình + LABA	ICS liều cao+LABA và cân nhắc cho omalizumab	Thêm OCS vào thuốc bậc 5
Thuốc kiểm soát thay thế		LTRA hoặc Cromolyn hoặc theophyllin phóng thích chậm	ICS liều thấp kết hợp LTM hoặc theophyllin phóng thích chậm	Xem xét thêm LMT hoặc theophyllin phóng thích chậm		

Hình 9-1. Quản lý hen theo bậc. ICS: corticosteroid dạng hít, LABA: cường β_2 tác dụng kéo dài, LTM: kháng leukotriene, LTRA: chất đối kháng thụ thể leukotrien, OCS: corticosteroid đường uống, SABA: cường β_2 tác dụng ngắn. (Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org>. 2011; Chương trình quốc gia giáo dục và phòng chống hen phế quản. 3. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdn.pdf>. 2007).

- Trong kiểm soát lâu dài, **SABA** sử dụng khi cần thiết (v.d., như albuterol 2 đến 3 nhát mỗi 6 giờ) là thích hợp.
- Trong đợt cấp, sự đảo ngược của tắc nghẽn đường dẫn khí được thực hiện hiệu quả nhất khi dùng thường xuyên SABA dạng hít.
 - Với **đợt cấp nhẹ đến trung bình**, điều trị ban đầu bắt đầu với 2 đến 6 nhát albuterol qua MDI hoặc 2,5 mg bằng khí dung và được lặp đi lặp lại mỗi 20 phút cho đến khi cải thiện triệu chứng hoặc độc tính được ghi nhận.
 - Với **đợt cấp nặng**, albuterol 2,5 đến 5,0 mg mỗi 20 phút với ipratropium bromide 0,5 mg mỗi 20 phút đường khí dung. Ngoài ra, albuterol 10 đến 15 mg, dùng liên tục trong hơn một giờ, có thể có hiệu quả hơn ở người lớn tắc nghẽn nặng. Nếu được sử dụng, giám sát từ xa là cần thiết.



Hình 9-2. Phác đồ điều trị cơn hen cấp. CS: corticosteroid, FEV₁: thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên, ICS: corticosteroid dạng hít, PEF: lưu lượng đỉnh thở, SABA: thuốc cưỡng β₂ tác dụng ngắn. (Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org>. 2011; Chương trình quốc gia giáo dục và phòng chống hen phế quản. Báo cáo chuyên môn 3. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthgdln.pdf>. 2007).

- Levalbuterol 4 đến 8 nhát hoặc khí dung 1,25 đến 2,5 mg mỗi 20 phút có thể thay thế cho albuterol nhưng không được kết hợp, với tác dụng phụ ít hơn ở người lớn.
- Các liều tiếp theo được điều chỉnh theo triệu chứng và biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân. Thông thường, bệnh nhân đói hỏi phải có SABA mỗi 2 đến 4 giờ trong đợt cấp. Việc sử dụng MDI với buồng đệm dưới sự giám sát của nhân viên y tế đã được đào tạo có hiệu quả như khí dung. Hợp tác khó có thể gặp ở bệnh nhân tắc nghẽn đường dẫn khí nặng.
- Tiêm dưới da thuốc cường β_2 là không cần thiết nếu dạng hít có thể quản lý nhanh chóng với đáp ứng thích hợp. Trong một số trường hợp hiếm, epinephrine (0,3 đến 0,5 mL tỷ lệ 1:1.000 tiêm dưới da mỗi 20 phút) hoặc terbutaline (0,25 mg tiêm dưới da mỗi 20 phút) đến ba liều có thể được sử dụng. Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy ưu thế của những thuốc này khi dùng khí dung. Chống chỉ định nếu bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng qua hoặc có cơn đau thắt ngực hoạt động. Nếu sử dụng nên theo dõi điện tâm đồ là cần thiết.
- Tất cả SABA hiện nay sử dụng hydrofluoroalkane (HFA) để đẩy phun thuốc. Các thuốc cần được mồi bở với bốn nhát khi lần đầu tiên được sử dụng và một nhát nếu không được sử dụng trên 2 tuần.

• ICSs

- ICSs được sử dụng an toàn và hiệu quả để điều trị hen phế quản dai dẳng. Thuốc thường được đóng trong một ống hít bột khô (Dry powder inhaler-DPI), MDI với một thiết bị định liều, hoặc khí dung.
- Liều dùng phụ thuộc vào đánh giá mức độ nặng và kiểm soát hen (Bảng 9-13).
- Liều dùng ICS mỗi ngày một lần có thể được hiệu quả như mỗi ngày hai lần trong việc quản lý hen phế quản nhẹ dai dẳng và có thể cải thiện sự tuân thủ.
- Hấp thu corticosteroid toàn thân có thể xảy ra ở những bệnh nhân sử dụng liều cao ICS. Do đó, điều trị kéo dài với ICS liều cao nên dành cho bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc cho những người có nhu cầu corticosteroid uống.
- Có gắng thực hiện giảm liều ICS mỗi 2 đến 3 tháng với liều thấp nhất có thể để duy trì kiểm soát.

• LABAs

- Chỉ định cho hen phế quản dai dẳng vừa và nặng ở những bệnh nhân không kiểm soát được với ICS
- Salmeterol hoặc formoterol tác dụng nhanh hơn thêm vào ICS đã liên tục được chứng minh cải thiện chức năng hô hấp, cả triệu chứng ngày và đêm; giảm đợt cấp; và giảm thiểu liều lượng cần thiết của ICS.
- LABA chỉ nên được sử dụng kết hợp với ICS ở bệnh nhân hen (salmeterol/ fluticasone, budesonide/formoterol).

Bảng 9–13**So sánh Corticoide hít ở người lớn**

Thuốc	Liều thấp	Liều trung bình	Liều cao
Triamcinolone HFA (75 mcg/nhát)	300–750 mcg	>750–1.500 mcg	>1.500 mcg
Beclomethasone HFA (40 hoặc 80 mg/nhát)	80–240 mcg	>240–480 mcg	>480 mcg
Budesonide DPI (90, 180, hoặc 200 mg/liều)	180–600 mcg	>600–1.200 mcg	>1.200 mcg
Budesonide nang khí dung (250, 500, hoặc 1.000 mg/nang)	250–500 mcg	>500–1.000 mcg	>1.000 mcg
Ciclesonide HFA (80 hoặc 160 mcg/nhát)	160–320 mcg	>320–640 mcg	>640 mcg
Flunisolide HFA (80 mcg/nhát)	320 mcg	>320–640 mcg	>640 mcg
Fluticasone HFA (44, 110, hoặc 220 mg/nhát)	88–264 mcg	>264–440 mcg	>440 mcg
Fluticasone DPI (50, 100, hoặc 250 mg/liều)	100–300 mcg	>300–500 mcg	>500 mcg
Mometasone furoate DPI (110 hoặc 220 mg/nhát)	220 mcg	440 mcg	>440 mcg
Thuốc kết hợp			
Budesonide/formoterol (MDI: 80/4,5 hoặc 160/4,5 mcg/nhát)	2 nhát 2 lần/ngày: 80/4,5 mcg/nhát	2 nhát 2 lần/ngày: 80/4,5 đến 160/4,5 mcg/nhát	2 nhát 2 lần/ngày: 160/4,5 mcg/nhát
Fluticasone/salmeterol (MDI: 45/21, 115/21, hoặc 230/21 mg/nhát) (DPI: 100/50, 250/50, hoặc 500/50 mcg/liều)	1 hít 2 lần/ngày: 100/50 mcg	1 hít 2 lần/ngày: 250/50 mcg	1 hít 2 lần/ngày: 500/50 mcg

(còn tiếp)

Bảng 9–13

So sánh Corticoide hít ở người lớn (Tiếp theo)

Thuốc	Liều thấp	Liều trung bình	Liều cao
Mometasone/formoterol (MDI: 100/5 hoặc 200/5 mcg/nhát)	2 hít 2 lần/ngày: 100/5 mcg/nhát	2 hít 2 lần/ngày: 100/5 mcg/nhát 200/5 mcg/nhát	2 hít 2 lần/ngày: 200/5 mcg/nhát

DPI: bôt hít khô, MDI: thuốc hít có định liều. Dữ liệu từ báo cáo GINA, chiến lược toàn cầu để quản lý và phòng ngừa hen phế quản. <http://www.ginasthma.org>. 2011; Chương trình quốc gia về giáo dục và phòng chống hen phế quản. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthgdln.pdf>. 2007).

- Những lợi ích của việc thêm LABA là đáng kể so với những người đạt được bằng leukotriene biến thể (Leukotriene modifiers-LTMs), theophylline, hoặc tăng liều ICS.

• Corticosteroid đường toàn thân

- Có thể là cần thiết để kiểm soát bệnh một cách nhanh chóng thông qua đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
- Nếu có triệu chứng mạn tính nghiêm trọng và đi kèm với thức giấc vào ban đêm, hoặc PEF <70% giá trị lý thuyết thì corticosteroid đường uống ngắn ngày (prednisone 40 đến 60 mg/ngày trong 5 đến 7 ngày) là cần thiết.
- Điều trị lâu dài đôi khi cần thiết và cần được bắt đầu với prednisone 2 mg/kg/ngày, không vượt quá 60 mg/ngày, và cần giảm liều trong khi bệnh nhân đang dùng ICS liều cao.
- Trong đợt cấp, corticosteroid đường toàn thân giúp tăng tốc độ cắt cơn hen phế quản và nên được sử dụng cho tất cả các bệnh nhân.**

- Liều lý tưởng của corticosteroid cần thiết để cắt cơn và giảm các triệu chứng không được xác định rõ. Corticosteroid đường uống có vẻ hiệu quả như tiêm tĩnh mạch ở liều tương đương (prednisone, 40 đến 80 mg uống hàng ngày).
- Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch 125 mg được dùng là liều khởi đầu để làm giảm tỷ lệ tái nhập viện cấp cứu ở những bệnh nhân đã xuất viện.
- Để đáp ứng điều trị tối đa, việc giảm dần corticoid liều cao không nên diễn ra cho đến khi có bằng chứng khách quan là đã cải thiện lâm sàng (thường là 36 đến 48 giờ hoặc khi PEF >70%). Ban đầu, bệnh nhân được cho liều hàng ngày prednisone đường uống, sau đó giảm dần.
- Giảm dần liều prednisone từ 7 đến 14 ngày thường là thành công khi kết hợp với ICS ngay ngày bắt đầu giảm liều. Ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc có tiền sử suy hô hấp, giảm chậm hơn với liều thích hợp.
- Bệnh nhân xuất viện từ đơn vị cấp cứu sẽ nhận được corticosteroid uống. Liều

prednisone 40 mg/ngày trong 5 đến 7 ngày, có thể giảm dần liều ở những bệnh nhân chọn lọc. Hoặc chế độ dùng đi kèm với ICS hoặc tăng liều ICS trước khi giảm liều.

Lựa chọn hàng thứ hai

• LTM_s

- Montelukast (10 mg uống hàng ngày) và zafirlukast (uống hai lần/ngày 20 mg) là thuốc đối kháng thụ thể leukotrien (Leukotriene-receptor antagonists -LTRAs), và zileuton (phóng thích chậm 1.200 mg hai lần/ngày) là một chất ức chế 5-lipoxygenase. Các LTRAs được khuyến cáo như là một thuốc đầu tay thay thế ở bệnh nhân hen phế quản nhẹ dai dẳng và như là thuốc hỗ trợ cho ICS ở bệnh nhân hen phế quản nặng.
- Khi thêm vào điều trị với ICS, các thuốc đã được chứng minh cải thiện chức năng hô hấp, dẫn đến cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm các đợt cấp. Tuy nhiên, thuốc không hiệu quả bằng ICS + LABA.
- **Một LTM cần được xem xét sử dụng đặc biệt ở bệnh nhân hen phế quản do dùng aspirin hoặc cho những cá nhân không thể làm chủ việc sử dụng ống hít.**

• Natri cromolyn

- Là thuốc chống viêm dạng hít thay thế cho ICS ở trẻ em bị hen phế quản nhẹ dai dẳng hoặc đầu tay cho **hen phế quản do gắng sức**. Liều dùng thông thường là 8 đến 12 nhát mỗi ngày chia 3 đến 4 lần. Cải thiện tối đa có thể được duy trì 4 đến 6 tuần sau khi bắt đầu điều trị.
- Ít có lợi ích bổ sung từ việc sử dụng cromolyn với ICS.

• Liệu pháp kháng IgE

- Omalizumab là một kháng thể đơn dòng chống lại IgE được chấp thuận cho việc quản lý bệnh nhân hen phế quản dị ứng dai dẳng từ trung bình đến nghiêm trọng với độ nhạy có thể chứng minh với một dị nguyên đường hô hấp nhiều năm và kiểm soát đầy đủ với ICS.
- Omalizumab có thể làm giảm viêm đường thở thông qua ảnh hưởng của nó trên IgE. Điều trị bằng omalizumab giảm số lượng bạch cầu ái toan trong đờm và mĩ sinh thiết, làm suy giảm sự phát triển tế bào lympho và sản xuất cytokine.
- Omalizumab được tiêm dưới da mỗi 2 đến 4 tuần và định lượng dựa trên mức độ IgE cơ bản (nếu từ 30 đến 700 IU/mL) và trọng lượng của bệnh nhân.
- Bổ sung omalizumab ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên đã được chứng minh giúp giảm tần suất đợt cấp và nhu cầu corticoid ở bệnh nhân đã kiểm soát bằng thuốc. Giảm sử dụng thuốc cấp cứu và cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến bệnh hen phế quản. Giảm cấp cứu, nhập viện khi sử dụng omalizumab ở bệnh nhân hen phế quản nặng.

- Các triệu chứng viêm mũi dị ứng thường được cải thiện với điều trị omalizumab. Trong một thử nghiệm kiểm soát, sử dụng omalizumab giảm mức độ nghiêm trọng triệu chứng tại mũi và giúp ngăn phụ thuộc sử dụng thuốc kháng histamin (*JAMA 2001;286(23):2956*).
- **Methylxanthines:** Theophylline phóng thích chậm liều thấp (300 mg/ngày) có thể hữu ích trong điều trị bổ trợ với một chất chống viêm trong hen phế quản dai dẳng, đặc biệt là để kiểm soát các triệu chứng ban đêm.
- **Magnesium sulphate IV:** Trong đợt cấp nặng, thuốc cho đáp ứng điều trị trong hơn 1 giờ với liều 2 g IV quá 20 phút khi cấp cứu. Thuốc đã được chứng minh cải thiện sâu sắc chức năng hô hấp đặc biệt là ở những người có đợt cấp đe dọa tính mạng nghiêm trọng (*Ann Emerg Med 2000;36:181*).
- **Heliox hít:** Trong đợt cấp nặng, thuốc cho đáp ứng điều trị trong hơn 1 giờ khi khí dung heliox-albuterol với oxy (70:30). Thuốc đã được chứng minh cải thiện sâu sắc chức năng hô hấp cấp đặc biệt là ở những người có đợt cấp đe dọa tính mạng nghiêm trọng (*Acad Emerg Med 2005;12(9):820*).
- **Kháng sinh:** Điều trị kháng sinh chưa được chứng minh là có bất kỳ lợi ích khi được sử dụng để điều trị đợt cấp. Thuốc kháng sinh chỉ có thể được khuyến cáo như là cần thiết để điều trị các bệnh phối hợp, chẳng hạn như viêm phổi hoặc viêm xoang do vi khuẩn.
- **Chỉnh hình phế quản bằng nhiệt:** Là một liệu pháp mới cho bệnh nhân hen phế quản nặng, trong đó một ống thông tần số vô tuyến được dẫn đường thông qua soi phế quản cung cấp năng lượng nhiệt cho đường hô hấp nhỏ hơn để giảm khối lượng cơ trơn bao quanh đường hô hấp. Mặc dù các triệu chứng hen xấu đi ngay lập tức sau thủ thuật, nhưng chất lượng cuộc sống liên quan đến bệnh hen lâu dài và việc phải nhập viện được cải thiện với chỉnh hình phế quản bằng nhiệt (*Am J Respir Care Crit Med 2010;181(2):116*). Chỉnh hình phế quản bằng nhiệt nên được thực hiện bởi một chuyên gia soi phế quản có kinh nghiệm kết hợp với một chuyên gia bệnh hen phế quản.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Oxy** nên được chỉ định dùng cho bệnh nhân đang chờ đánh giá của phân áp oxy động mạch và cần được tiếp tục duy trì $\text{SpO}_2 > 92\%$ (95% ở những bệnh nhân có kèm theo bệnh tim hoặc mang thai).
- **Thông khí nhân tạo** có thể được chỉ định khi suy hô hấp.
 - Nguyên tắc chung bao gồm việc sử dụng một ống **nội khí quản lớn** ($\geq 7,5$ mm), **thể tích khí lưu thông thấp**, **kéo dài thời gian thở ra với dòng thở vào cao, tần số hô hấp thấp và áp lực dương cuối kỳ thở ra thấp** (Positive end-expiratory pressure-PEEP), và ở một số bệnh nhân, **tăng CO₂ máu dai dẳng**, với mục tiêu tránh căng giãn phổi quá mức. Bệnh nhân hen đang đặt nội khí quản thường có áp lực cao nguyên cao và PEEP nội tại.

- An thần mạnh có thể sử dụng và nên được dùng liều tối đa trước khi sử dụng giãn cơ, giảm tác dụng ngoại ý.
- Thiếu bằng chứng cho thấy phương thức thông khí không xâm nhập có lợi.
- Tiêm dưới da **chất gây dị ứng miễn dịch** có thể được xem xét ở những bệnh nhân dị ứng với bệnh nhẹ đến trung bình với các triệu chứng dai dẳng mặc dù đã tuân thủ tránh dị nguyên và tuân thủ thuốc.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

Chế độ ăn kiêng

Nói chung không có chế độ ăn uống để cải thiện kiểm soát hen phế quản. Tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có triệu chứng sau khi tiếp xúc với sulfite, một chất được sử dụng để ngăn chặn sự đổi màu trong thực phẩm như bia, rượu vang, khoai tây chê biển, và trái cây khô, và do đó nên tránh ở những bệnh nhân hen.

Hoạt động

Bệnh nhân cần được khuyến khích để có một lối sống năng động. Nếu bệnh hen phế quản của họ được kiểm soát tốt, họ có thể hoạt động thể chất như họ mong muốn. Nếu tập thể dục là một kích thích, bệnh nhân cần được tư vấn để tiếp tục hoạt động thể chất sau khi sử dụng prophylactic (LTM) hoặc cường β_2 dạng hít (2 đến 4 nhát, 15 đến 20 phút trước khi hoạt động thể chất).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Trong khi mang thai, bệnh nhân nên được theo dõi thường xuyên hơn mức độ nặng của bệnh và đòi hỏi phải điều chỉnh thuốc. **Hen phế quản khó kiểm soát có nguy cơ ảnh hưởng cho thai nhi hơn so với tác dụng phụ của thuốc, hầu hết các thuốc được coi là an toàn.** Một nghiên cứu gần đây của ICSs ở phụ nữ mang thai bị hen suyễn được khẳng định an toàn (*Am J Resp Care Crit Med* 2012;185 (5):557).
- Hen phế quản nghề nghiệp đòi hỏi phải có tiền sử tiếp xúc nghề nghiệp với một yếu tố kích thích, không có triệu chứng hen trước khi tiếp xúc, và có bằng chứng về mối quan hệ giữa các triệu chứng và nơi làm việc. Ngoài điều trị bệnh hen theo phác đồ, tránh tiếp xúc là rất quan trọng.
- Bệnh nhân nhạy cảm với aspirin và có polyp mũi thường khởi đầu hen phế quản trong thập kỷ thứ ba hay thứ tư của cuộc sống. Triệu chứng ban đầu xảy ra khi uống tăng liều aspirin hoặc NSAID.

BIẾN CHỨNG

Tác dụng phụ của thuốc

- **SABA:** Các triệu chứng thần kinh giao cảm (run, lo âu, nhịp tim nhanh), giảm kali máu và magne, nhiễm acid lactic nhẹ, kéo dài QT_c
- **ICS**
 - Tăng nguy cơ tác dụng toàn thân với liều cao (tương đương >1.000 mcg/ngày beclomethasone) bao gồm bầm tím da, đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp và loãng xương
 - Tác dụng trên họng và thanh quản thông thường như đau họng, nói khàn và candida miệng. **Bệnh nhân cần được hướng dẫn súc miệng sau mỗi khi dùng thuốc để giảm thiểu nguy cơ bệnh nấm miệng.** Thay đổi trong phương thức cung cấp thuốc và/hoặc sử dụng van giữ buồng/đệm có thể làm giảm bớt các tác dụng phụ khác.
- **LABA**
 - Ít tác dụng phụ lên thần kinh giao cảm
 - Tăng nguy cơ hen phế quản nặng và tử vong liên quan đến bệnh hen khi được sử dụng mà không có ICS dựa trên nghiên cứu thử nghiệm đa trung tâm về Salmeterol ở bệnh nhân hen (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial-SMART), cho thấy một sự gia tăng rất thấp nhưng có ý nghĩa trong trường hợp tử vong liên quan đến hen ở bệnh nhân dùng salmeterol (0,01% đến 0,04%) (*Chest 2006; 129(1):15*)
 - Chỉ nên được sử dụng kết hợp với ICS.
- **LTM**
 - Trường hợp mới được chẩn đoán viêm mạch Churg-Strauss sau khi tiếp xúc với thuốc đối kháng thụ thể leukotrien đã được mô tả, nhưng không rõ ràng nếu có liên quan đến việc dùng đồng thời corticosteroid từ trước hoặc một nguyên nhân khác.
 - Zileuton có thể gây ra viêm gan hồi phục, vì vậy khuyến cáo theo dõi chức năng gan vào đầu tháng, mỗi tháng một lần trong 3 tháng đầu, tiếp là ba tháng một lần trong năm đầu tiên và định kỳ sau đó.
- **Omalizumab (anti-IgE):** Sốc phản vệ xảy ra với 1 đến 2/1.000, thường là trong vòng 2 giờ sau liều đầu tiên. Vì lý do này, bệnh nhân cần được theo dõi y tế 2 giờ sau khi dùng liều ban đầu và sau đó 30 phút cho liều tiếp theo. Bệnh nhân nên có sẵn epinephrine và biết sử dụng khi có phản ứng phản vệ.
- **Methylxanthine**
 - Theophylline có liều điều trị gần với liều độc, chẳng hạn như rối loạn nhịp tim và co giật, cũng như có nhiều tương tác thuốc, đặc biệt là với thuốc kháng sinh.
 - Nồng độ huyết thanh của theophylline cần được theo dõi một cách thường xuyên, hướng tới nồng độ 5 đến 10 mcg/mL. Tuy nhiên, liều thấp được sử dụng cho bệnh hen ít có khả năng nhiễm độc.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Giới thiệu đến một chuyên gia nên được xem xét trong các trường hợp sau đây:

- Những bệnh nhân bậc 4 (Hình 9-1) hoặc cao hơn, hoặc nếu họ có một đợt hen đe dọa tính mạng
- Bệnh nhân được xem xét dùng kháng IgE, chỉnh hình phế quản bằng nhiệt, hoặc phương pháp điều trị thay thế khác
- Bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng không điển hình khiến chẩn đoán không chắc chắn
- Bệnh nhân có bệnh đi kèm như viêm xoang mạn tính, bệnh polyp mũi, aspergillosis phế quản phổi dị ứng, VCD, GERD nặng, viêm mũi nặng, hoặc rối loạn tâm thần hoặc tâm lý xã hội cần can thiệp điều trị
- Bệnh nhân cần xét nghiệm chẩn đoán bổ sung, chẳng hạn như soi tai, mũi, họng hoặc soi phế quản, test kích thích phế quản, hoặc test dị nguyên
- Bệnh nhân cần phải được đánh giá về chất gây dị ứng miễn dịch

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

- Hướng dẫn bệnh nhân nên tập trung vào bản chất mạn tính và viêm của bệnh hen, với việc xác định các yếu tố nguy cơ làm tăng viêm.
 - Cần giải thích hậu quả của việc tiếp xúc liên tục với các chất kích thích mạn tính hoặc gây dị ứng và lý do điều trị. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để tránh các yếu tố làm trầm trọng thêm bệnh, cách quản lý thuốc hàng ngày, và làm thế nào để nhận biết và đối phó với các đợt cấp tính (được gọi là một kế hoạch hành động hen).
 - Việc sử dụng **kế hoạch quản lý hàng ngày** được coi như một phần của chiến lược giáo dục được khuyến khích cho tất cả bệnh nhân bị bệnh hen dai dẳng.
- Điều quan trọng là bệnh nhân nhận ra dấu hiệu của bệnh khó kiểm soát.
 - Những dấu hiệu này bao gồm tăng nhu cầu hàng ngày cho thuốc giãn phế quản, hạn chế hoạt động, thức dậy vào ban đêm vì các triệu chứng hen, và biến đổi PEF.
 - Hướng dẫn cụ thể về việc xử lý các triệu chứng, bao gồm cả tiêu chí cần gọi cấp cứu.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Giám sát PEF giúp đánh giá khách quan tắc nghẽn đường dẫn khí và có thể được xem xét ở những bệnh nhân bị hen dai dẳng từ trung bình đến nặng. Tuy nhiên, kế hoạch hoạt động dựa trên triệu chứng hen, tương ứng với PEF, dựa trên kiểm soát tổng thể (*Respirology 2001 Dec;6(4):297*).
- Giá trị PEF tốt nhất của cá nhân (PEF cao nhất thu được khi bệnh được kiểm

soát) được xác định, và PEF được kiểm tra khi triệu chứng tăng lên hoặc trong các test kích thích hen. Điều này cần được đưa vào kế hoạch hành động hen, PEF 80 % đến 100% giá trị tốt nhất là khu vực “xanh”, 50% đến 80 % là khu vực “vàng” và <50% là khu vực “màu đỏ”.

- Bệnh nhân nên học cách dự đoán tình huống khiến các triệu chứng tăng lên. Đối với hầu hết các cá nhân, theo dõi các triệu chứng thay vì PEF là đủ (kế hoạch hành động hen dựa trên triệu chứng).
- Câu hỏi cũng có thể cung cấp kiểm soát hen. Các thử nghiệm kiểm soát hen hoặc câu hỏi kiểm soát hen là những công cụ hữu ích để nhanh chóng đánh giá kiểm soát hen dựa vào bệnh nhân báo cáo.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Hầu hết các bệnh nhân hen có thể được điều trị hiệu quả và đạt được kiểm soát tốt khi theo cách xử lý điều trị theo bậc. Mục tiêu phải bao gồm không bị các triệu chứng phiền hà, sử dụng tối thiểu của thuốc, chức năng phổi gần như bình thường, không có đợt cấp và khả năng hoạt động thể chất bình thường.
- Việc sử dụng corticosteroid đường uống trước đây hoặc có suy hô hấp cũng như việc sử dụng nhiều hơn hai hộp mỗi tháng của thuốc giãn phế quản dạng hít tác dụng ngắn, co giật khi có cơn hen có liên quan đến hen nặng và có khả năng gây tử vong.

10

Bệnh lý phổi

Murali Chakinala, Colleen McEvoy, Tonya D. Russell,
Rachel Bardowell, Alexander Chen, Daniel B. Rosenbluth
GS.TS. Ngô Quý Châu, ThS. Nguyễn Thanh Thủy

Tăng áp động mạch phổi

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng áp động mạch phổi (Pulmonary hypertension–PH) là khi áp lực động mạch phổi trung bình (mean pulmonary artery pressure–mPAP) ≥ 25 mm Hg lúc nghỉ ngơi.

Phân loại

- Tăng áp động mạch phổi được phân loại thành 5 nhóm (Bảng 10–1):
 - Nhóm I—**Tăng huyết áp động mạch phổi** (Pulmonary arterial hypertension–PAH)
 - Nhóm II—**Tăng áp động mạch phổi do bệnh tim trái**
 - Nhóm III—**Tăng áp động mạch phổi do các bệnh phổi và/hoặc thiếu oxy**
 - Nhóm IV—**Tăng áp động mạch phổi do huyết khối mạn tính**
 - Nhóm V—**Tăng áp động mạch phổi với các cơ chế đa yếu tố không rõ ràng**
- PAH là một hội chứng với các bệnh lý tương tự về cơ chế bệnh sinh và biểu hiện lâm sàng, với xu hướng suy tim phải trong trường hợp không tăng áp lực tim trái.

Dịch tễ học

- Tăng áp động mạch phổi thường gặp nhất là do bệnh tim trái (Nhóm II) hoặc bệnh nhu mô phổi (Nhóm III).
- **Tăng áp động mạch phổi tiên phát** (Nhóm I) hiếm gặp với ước tính tỷ lệ mắc 6 đến 9 trường hợp trên một triệu dân so với tỷ lệ mắc tăng áp động mạch phổi nói chung là 15 đến 26 trường hợp trên một triệu dân (*Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023; *Eur Respir J* 2007;30:104). Tuổi trung bình của bệnh nhân tăng áp động mạch phổi khoảng 50 năm (*Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023; *Eur Respir J* 2007;30:1103). Bệnh nhân tăng áp động mạch phổi tiên phát có xu hướng trẻ hơn, với tuổi trung bình khoảng 35 năm (*Ann Intern Med* 1987;107:216).
- Mặc dù đã được biết đến nhiều, tăng áp động mạch phổi được chẩn đoán muộn, thường chậm 27 tháng kể từ ngày khởi phát triệu chứng và phần lớn ở lúc tiến triển theo WHO (World Health Organization) chức năng loại III hoặc IV (*Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023).

Bảng 10–1**Phân loại lâm sàng tăng áp động mạch phổi: Dựa trên hệ thống phân loại năm 2008****I. Tăng áp động mạch phổi**

Tăng áp động mạch phổi tiên phát

Di truyền:

Thu thể protein tạo hình thái xương II

ALK1 hoặc endoglin

Không rõ

Phối hợp với:

Bệnh mô liên kết

Nhiễm HIV

Tăng huyết áp kịch phát

Bệnh tim bẩm sinh

Bệnh sán máng

Thiếu máu tan máu mạn tính

Tăng áp động mạch phổi sơ sinh

Tắc tĩnh mạch phổi và/hoặc u mạch máu mao mạch phổi (Pulmonary veno-occlusive disease–PVOD, Pulmonary capillary hemangiomatosis–PCH)

II. Tăng áp động mạch phổi do bệnh tim trái

Suy tim tâm thu

Suy tim tâm trương

Bệnh mạch máu

III. Tăng áp động mạch phổi do các bệnh phổi và/hoặc thiếu oxy

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bệnh phổi kê

Các bệnh phổi khác có rối loạn tắc nghẽn và hạn chế

Bệnh lý liên quan đến giấc ngủ

Bệnh giảm thông khí phế nang

Bệnh do độ cao

Bất thường phát triển

IV. Tăng áp động mạch phổi do huyết khối mạn tính**V. Tăng áp động mạch phổi với các cơ chế đa yếu tố không rõ ràng**

Bệnh máu:

Bệnh tăng sinh tủy

Sau phẫu thuật cắt lách

(còn tiếp)

Bảng 10-1

Phân loại lâm sàng tăng áp động mạch phổi: Dựa trên hệ thống phân loại năm 2008 (Tiếp theo)

Bệnh hệ thống:

Sarcoidosis

Bệnh phổi mô bào Langerhans

Bệnh phổi đục lỗ

Bệnh u xơ thần kinh

Viêm mạch

Bệnh chuyển hóa:

Bệnh tích lũy Glycogen

Bệnh Gaucher–bệnh tích lipid

Bệnh tuyến giáp

Bệnh hỗn hợp:

Tắc mạch u

Viêm xơ trung thất

Suy thận phải lọc máu

BMPR-II, Bone morphogenetic protein receptor II, Thụ thể protein tạo hình thái xương II.

Theo Simonneau G, Robins M, Beghetti M, và cộng sự. Cập nhật Phân loại lâm sàng tăng áp động mạch phổi. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-S54.

- Tăng áp động mạch phổi tiên phát và tăng áp động mạch phổi liên quan đến xơ cứng hệ thống là phổi biến nhất trong nhóm tăng áp động mạch phổi (*Eur Respir J* 2007;30:1103).
- Tỷ lệ **tăng áp động mạch phổi tắc mạch phổi** (Nhóm IV) chiếm 4% trong số những người sống sót do tắc mạch phổi cấp (*N Engl J Med* 2004;350:2257).

Sinh lý bệnh

- Cơ chế của tăng áp động mạch phổi bao gồm nhiễm trùng/yếu tố môi trường hoặc các điều kiện phối hợp mà “kích hoạt” các điều kiện ở những người nhạy cảm có yếu tố di truyền.
 - **Đột biến di truyền** được biết đến bao gồm thụ thể protein tạo hình thái xương II (Bone morphogenetic protein receptor II-BMPR-II), thụ thể hoạt động giống kinase, endoglin và caveolin.
 - 70% tăng áp động mạch phổi có tính chất gia đình và 10% đến 40% các trường hợp đơn lẻ hoặc những trường hợp liên quan đến chất gây chán ăn để giảm cân được tìm thấy có đột biến BMPR-II (*Circulation* 2010;122:156).
- Tăng áp động mạch phổi liên quan đến phức hợp tương tác của các yếu tố dẫn đến tái tạo mạch máu tiến triển với tế bào nội mô và sự phát triển cơ trơn, co

mạch, cũng như huyết khối tiểu động mạch. Hậu quả thay đổi tính chất thành mạch và hẹp lòng mạch, dòng chảy của máu bị hạn chế tạo ra áp suất cao và kháng lực mạch máu phổi cao (Pulmonary vascular resistance–PVR) (*Circulation* 2009;119:2252).

- Trở kháng động mạch phổi tăng cao làm tăng hậu gánh đến tâm thất phải (Right ventricle–RV), trong thời gian kéo dài làm ảnh hưởng tới co bóp cơ thất phải.
- Ban đầu, làm giảm cung lượng tim khi gắng sức. Khi tăng áp động mạch phổi mức độ nặng hơn, cung lượng tim tối đa được thực hiện cho khối lượng công việc dần ít hơn; cuối cùng, cung lượng tim giảm cả khi nghỉ.
- Không giống như tâm thất trái (Left ventricle–LV), tâm thất phải giới hạn khả năng phì đại và dung nạp hậu gánh kém, gây ra “phân tách mạch thất” và cuối cùng suy thất phải, nguyên nhân phổ biến của tử vong.
- Trong giai đoạn tiến triển, áp lực động mạch phổi giảm cũng như suy thất phải không thể tạo ra lưu lượng máu đủ để duy trì áp suất cao.
- Cơ chế tăng áp động mạch phổi nhóm II–V khác nhau, bao gồm áp lực hậu mao mạch cao, co mạch do thiếu oxy máu và tái tạo, phá hủy nhu mô, thu hẹp do huyết khối hoặc tắc động mạch lớn và co các mạch máu gần.

Dự phòng

Sàng lọc hàng năm bằng siêu âm tim qua thành ngực (Transthoracic echocardiogram–TTE) được chỉ định cho các nhóm có nguy cơ cao bao gồm có đột biến BM-PR-II, bệnh xơ cứng bì, tăng huyết áp kịch phát (Hypertension–HTN), ghép gan và có shunt chủ phổi bẩm sinh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Các triệu chứng** bao gồm **khó thở** (phổi biến nhất), không chịu được gắng sức, mệt mỏi, hồi hộp, chóng mặt khi gắng sức, **ngất**, đau ngực, phù chi, cổ trướng và khàn tiếng (chèn ép dây thanh quản do tăng đường kính động mạch phổi).
- Khai thác các yếu tố nguy cơ (v.d., các loại thuốc gây chán ăn giảm cân, methamphetamine) hoặc có bệnh phổi hợp (v.d., bệnh mô liên kết, suy tim trái [suy tim sung huyết (Congestive heart failure–CHF)], hội chứng ngưng thở khi ngủ [Obstructive sleep apnea syndrome–OSAS] và huyết khối tĩnh mạch [venous thromboembolism–VTE]).
- Dấu hiệu **nghe tim** của **tăng áp động mạch phổi** bao gồm T₂ đanh với tiếng P₂, thất phải tiếng T₃, hổ ba lá và rì rào phế nang giảm.
- **Dấu hiệu của suy tim phải**
 - Áp lực tĩnh mạch cảnh tăng cao
 - Gan to

- Tiếng thổi ở gan
- Phù chi
- Cổ trường
- Khám thực thể nêu tập trung vào việc xác định các đặc điểm cơ bản liên quan đến tăng áp động mạch phổi: thay đổi da của xơ cứng bì, dấu hiệu của bệnh gan, ngón tay dùi trống (bệnh tim bẩm sinh) và tiếng thở bất thường (bệnh nhu mô phổi).

Test chẩn đoán

- **Mục đích của xét nghiệm là để chẩn đoán xác định, xác định nguyên nhân và đánh giá mức độ nặng của tăng áp động mạch phổi, giúp lập kế hoạch điều trị.**
- **Bệnh cấp tính** (v.d., phù phổi, tắc mạch phổi, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp người lớn) có thể gây ra **tăng áp động mạch phổi nhẹ** (huyết áp động mạch phổi tâm thu [Pulmonary artery systolic pressure–PASP] <50) hoặc tăng áp động mạch phổi từ trước.
- **Đánh giá của tăng áp động mạch phổi mạn tính** cần thiết khi áp lực động mạch phổi còn cao sau nguyên nhân cấp tính.
- Nếu nghi ngờ tăng áp động mạch phổi mạn tính, **đầu tiên nên siêu âm tim qua thành ngực.**

Siêu âm Doppler tim qua thành ngực và kích thích bằng truyền muối

- **Ước tính huyết áp động mạch phổi tâm thu** bằng Doppler thông qua dòng phuy ngược ở van ba lá. Sự vắng mặt dòng phuy ngược qua van ba lá không loại trừ áp lực động mạch phổi tăng cao. Độ nhạy tăng áp động mạch phổi 80% đến 100% và hệ số tương quan với đo không xâm lấn là 0,6 đến 0,9 (*Chest 2004;126:14S*). **Đo có xâm lấn được khuyến khích nếu vẫn nghi ngờ tăng áp động mạch phổi mặc dù ước tính trên siêu âm tim bình thường.**
- **Đánh giá các đặc tính tâm thất phải**, tìm kiếm sự tăng gánh và rối loạn chức năng (v.d., phì đại thất phải, giảm vận động thất phải, chuyển chỗ vách liên thất, chuyển động vách nghịch thường, ép thất trái và tràn dịch màng ngoài tim do dẫn lưu dịch màng ngoài tim kém). Nếu không có các bất thường ở thất phải thì tăng áp động mạch phổi trung bình hoặc nặng rất khó xảy ra.
- **Xác định nguyên nhân của tăng áp động mạch phổi** (v.d., rối loạn chức năng tâm thu hoặc **tâm trương** thất trái, bệnh van tim, bất thường cấu trúc tâm nhĩ trái và shunt chủ-phổi bẩm sinh). Giãn nhĩ trái, áp lực thất trái cao và rối loạn chức năng tâm trương độ II–III là dấu hiệu quan trọng cho bệnh tim thất trái thì tâm trương thường dẫn đến tăng áp động mạch phổi, đặc biệt là ở người cao tuổi (*J Am Coll Cardiol 2009;53:1119*).
- Siêu âm tim qua thực quản (Transesophageal echocardiogram–TEE) được chỉ định để loại trừ shunt trong tim khi nghi ngờ trên siêu âm tim qua thành ngực, mặc dù đa số shunt do một lỗ van tạo ra.

- Các nghiên cứu khác, được nêu sau đây và trong Hình 10–1, sẽ giải thích cơ chế tăng áp động mạch phổi mà siêu âm tim qua thành ngực chưa phát hiện được, hoặc vẫn còn nghi ngờ sau khi siêu âm tim (*Chest 2004;126:14S*).

Xét nghiệm

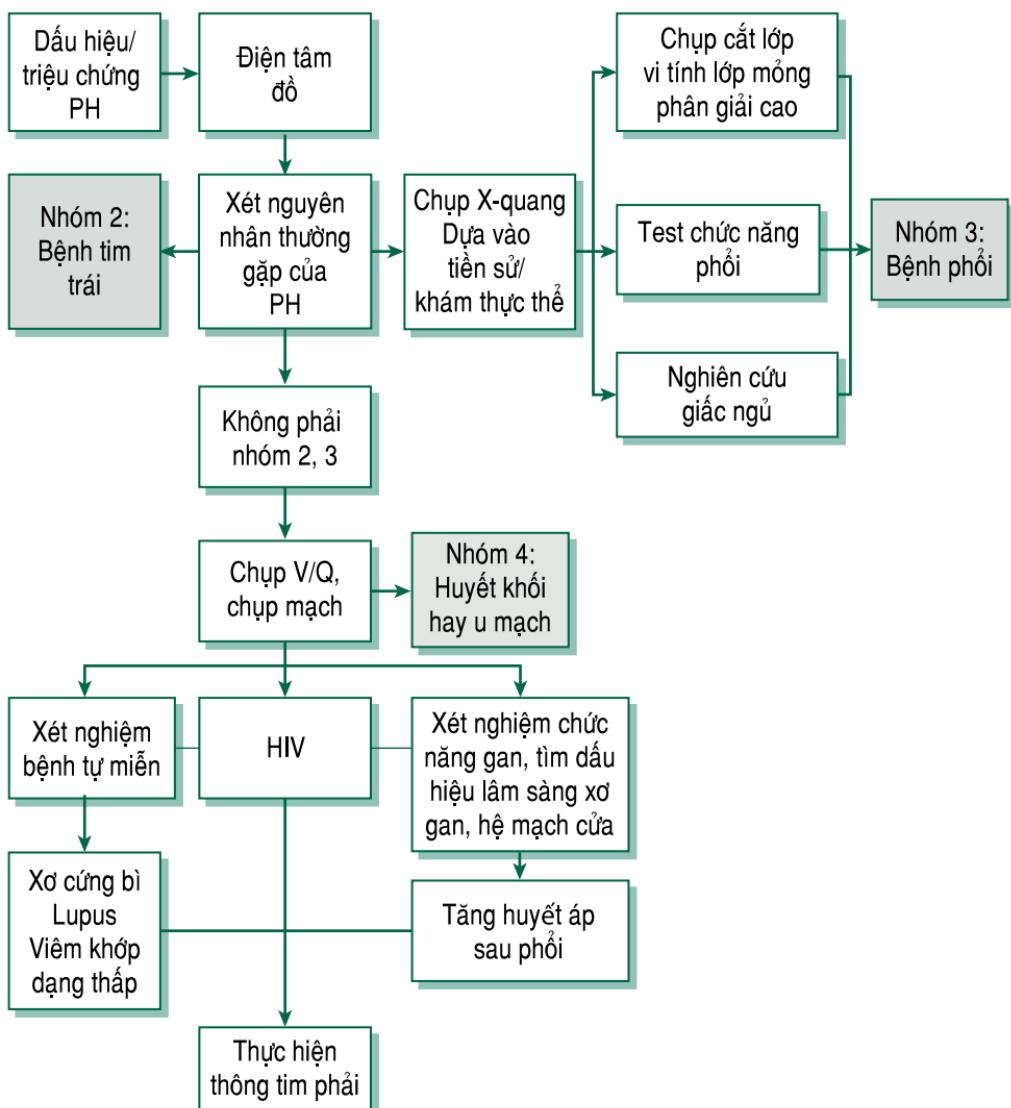
- Đánh giá các yếu tố gây bệnh và mức độ suy tim.
 - Công thức máu toàn phần (Complete blood counts—CBCs)
 - Urea, creatinine huyết thanh
 - Xét nghiệm chức năng gan
 - B-type natriuretic peptide (BNP)
 - HIV
 - Hormone kích thích tuyến giáp (Thyroid-stimulating hormone—TSH)
 - Kháng thể kháng nhân (Antinuclear antibody—ANA)
 - Kháng thể Antitopoisomerase và kháng thể anticentromere
- Các xét nghiệm khác, dựa trên những phát hiện ban đầu, bao gồm phát hiện rối loạn chức năng tuyến giáp, huyết thanh chẩn đoán viêm gan B và C, hemoglobin khử, kháng nguyên nhân (Extractable nuclear antigen—ENA), kháng thể kháng phospholipid, và rối loạn đông máu trong lupus.

Điện tâm đồ

Các dấu hiệu giãn thất phải bao gồm **phì đại tâm thất phải**, giãn tâm nhĩ phải, block nhánh phải và tăng gánh thất phải (Sóng S ở chuyển đạo D1 với sóng Q và sóng T đảo ngược ở DIII), nhưng những phát hiện này có độ nhạy thấp trong tăng áp động mạch phổi nhẹ.

Thăm dò chức năng phổi

- **Thăm dò các dung tích phổi** đánh giá rối loạn thông khí tắc nghẽn (v.d., **bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính**) hoặc rối loạn thông khí hạn chế (v.d., như bệnh phổi kẽ [Interstitial lung disease—ILD]).
- **DLCO (Diffusing capacity for carbon monoxide)** thường được giảm trong bệnh nhu mô phổi, nhưng giảm nhẹ–trung bình đơn độc thường gấp ở tăng áp động mạch phổi.
- **Khí máu động mạch (Arterial blood gas—ABG)**: Tăng PaCO₂ là dấu hiệu quan trọng cho thấy hội chứng giảm thông khí.
- **Test 6 phút đi bộ (6MWT: Six-Minute Walk Test) hoặc test gắng sức đơn giản**
 - Giảm oxy hóa máu khi gắng sức không giải thích được có thể là dấu hiệu tăng áp động mạch phổi.
 - Mối tương quan giữa khoảng cách đi bộ với phân loại chức năng WHO giúp tiên lượng gần (*Am J Respir Crit Care Med 2000;161:487*).
- **Đo độ bão hòa oxy trong đêm**: Nếu giảm gợi ý hội chứng ngừng thở khi ngủ.



Hình 10-1. Phác đồ chẩn đoán toàn diện tăng áp động mạch phổi. PH: Tăng áp động mạch phổi.

Bệnh nhân tăng áp động mạch phổi có các triệu chứng của rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ phải được đo đa ký giấc ngủ. Giảm độ bão hòa oxy trong đêm là phổi biến ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi và cần được điều trị bằng thở oxy trong đêm (*Chest 2007;131:109*).

Chẩn đoán hình ảnh

- Cho thấy giãn động mạch phổi cũng như phì đại tâm thất phải với tăng khoảng sáng sau xương ức ở phim nghiêng.
- Các dấu hiệu của tăng áp động mạch phổi bao gồm:
 - Giảm tưới máu ngoại vi

- Mạch máu phổi tăng đậm trên khắp hai trường phổi (shunt chủ-phổi bẩm sinh)
- Giảm tưới máu khu trú của mạch máu phổi (bệnh huyết khối mạn tính)
- Tổn thương dạng kẽ
- Căng giãn phổi (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính).

• **Chụp xạ hình thông khí–tưới máu (V/Q [Ventilation–Perfusion])**

- Giúp loại trừ bệnh huyết khối mạn tính, nhưng có thể gặp bất thường trong tắc tĩnh mạch phổi và viêm trung thất xơ hóa.
- **Tưới máu không đồng nhất** liên quan đến tăng áp động mạch phổi.
- Sự hiện diện của một hoặc nhiều phân thùy phổi với bất thường tưới máu/thông khí đến bệnh huyết khối mạn tính và cần được chẩn đoán bằng chụp cắt lớp vi tính và chụp động mạch phổi (*N Engl J Med* 2001;345:145).

• **Chụp động mạch phổi** có thể được thực hiện an toàn trong trường hợp tăng áp động mạch phổi nặng và chỉ định để

- Xác định bệnh huyết khối mạn tính
- Xác định khả năng phẫu thuật của bệnh huyết khối
- Đặt lối lọc tĩnh mạch chủ dưới có thể tiến hành cùng một lúc

• **Chụp cắt lớp vi tính ngực (CT–Computed tomography)**

- Đánh giá nhu mô phổi và trung thất
- Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao để đánh giá bệnh phổi kẽ hoặc bệnh ở tiêu phế quản

• **Chụp cộng hưởng từ tim (Magnetic resonance imaging–MRI)**

- Kiểm tra bất thường tại tim dẫn đến tăng áp động mạch phổi, đặc biệt trong trường hợp siêu âm tim qua thực quản bị chống chỉ định
- Cung cấp thông tin giải phẫu và chức năng thất phải, gồm giai đoạn tâm thu

Kỹ năng chẩn đoán

• **Sinh thiết phổi**

- Sinh thiết phổi hiếm khi được thực hiện trừ khi cần xác định mô bệnh (v.d., viêm mạch phổi hoặc bệnh tắc tĩnh mạch).
- Nguy cơ phẫu thuật thường chống chỉ định khi có tăng áp động mạch phổi nặng hoặc rối loạn chức năng thất phải.

• **Thông tim phải: Xét nghiệm cần thiết nếu ngờ tăng áp động mạch phổi và trong điều trị tăng áp động mạch phổi.**

- **Thủ thuật không xâm lấn đánh giá áp lực động mạch phổi thì tâm thu**, như siêu âm tim có thể đánh giá thấp hơn hoặc quá mức áp lực động mạch phổi thì tâm thu (*Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615).
- **Đo cung lượng tim và áp lực nhĩ phải (Right atrial pressure–RAP) để đánh giá mức độ nặng của bệnh và tiên lượng bệnh.** Tăng áp lực nhĩ phải là một chỉ số về rối loạn chức năng thất phải và có OR cao để dự đoán tỷ lệ tử vong (*Ann Intern Med* 1987;107:216).

- **Chẩn đoán nguyên nhân tăng áp động mạch phổi**, trong đó có bệnh tim trái (bằng cách đo áp lực bít động mạch phổi [Pulmonary artery occlusion pressure—PAOP]) hoặc shunt chủ-phổi (bằng cách ghi nhận từng bước độ bão hòa oxy máu).
- Huyết động gắng sức có thể gợi ý trường hợp tăng áp động mạch phổi xảy ra khi gắng sức, hoặc nghi ngờ suy tim tâm trương, nhưng các phương pháp đo gắng sức không được chuẩn hóa.
- **Thử nghiệm giãn mạch cấp** được khuyến khích nếu nghi ngờ tăng áp động mạch phổi.
 - Thực hiện với một **thuốc giãn mạch tác dụng ngắn**, như adenosine tĩnh mạch, epoprostenol tĩnh mạch, hoặc hít nitric oxide. **Thuốc chẹn kênh canxi (calcium channel blockers—CCBs)** tác dụng kéo dài không nên được sử dụng để thử nghiệm **thuốc giãn mạch ban đầu** do nguy cơ hạ huyết áp hệ thống (*Chest 2004;26:35S*).
 - **Không chỉ định cho bệnh nhân suy tim phải nặng** (có nghĩa là áp lực nhĩ phải >20).
 - Định nghĩa **thử nghiệm có đáp ứng** khi áp lực động mạch phổi trung bình giảm ≥ 10 mm Hg và áp lực động mạch phổi trung bình ≤ 40 mm Hg (*Chest 2004;126:35S*).
 - Khi có đáp ứng tiến hành thử nghiệm với thuốc chẹn kênh canxi tác dụng kéo dài qua ống thông động mạch phổi tại chỗ. Nếu đáp ứng co mạch được tái lập, điều trị thuốc chẹn kênh canxi tác dụng kéo dài lâu dài có thể được xem xét (xem phần Điều trị).
- **Thông tim trái** nên được thực hiện trực tiếp đo **áp lực thất trái cuối tâm trương (left ventricular end-diastolic pressure—LVEDP)** nếu đo áp lực tắc động mạch phổi không thể loại trừ bệnh tim trái, đặc biệt là ở những bệnh nhân tuổi hơn 65.

ĐIỀU TRỊ

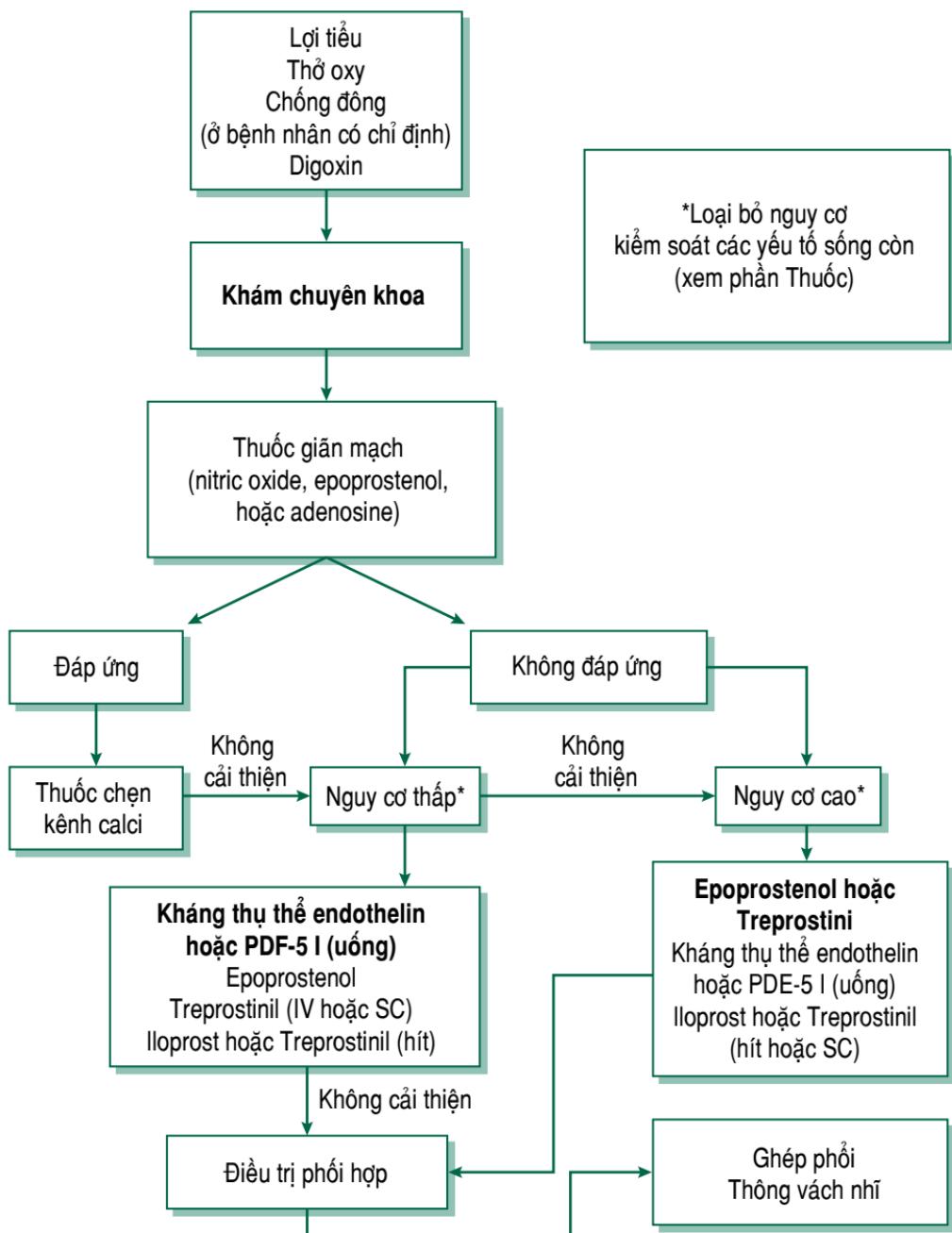
- **Xử trí tăng áp động mạch phổi phụ thuộc vào phân loại tăng áp động mạch phổi.**
 - Bệnh nhân tăng áp động mạch phổi do bệnh tim trái nên được điều trị phù hợp tùy thuộc nguyên nhân gây bệnh với mục tiêu giảm thiểu áp lực sau mao mạch.
 - Bệnh nhân có bệnh phổi phải điều trị tùy thuộc bệnh cụ thể. V.d., như thuốc giãn phế quản (bệnh tắc nghẽn phổi), thuốc tác động miễn dịch (v.d., bệnh phổi kẽ), thở máy không xâm nhập (hội chứng ngừng thở khi ngủ) và thở oxy.
 - Tăng áp động mạch phổi huyết khối mạn tính có thể được điều trị bằng **phẫu thuật cắt bỏ huyết khối** trong động mạch phổi tại các trung tâm chuyên ngành và đòi hỏi sàng lọc cẩn thận để xác định nguy cơ rối loạn huyết động (*N Engl J Med 2001;345:1465*).
- **Bất kể loại tăng áp động mạch phổi**, duy trì oxy máu bình thường là cần thiết để tránh co mạch do thiếu oxy và làm nặng thêm tăng áp lực động mạch phổi. **Bổ**

sung oxy để duy trì độ bão hòa động mạch (>89%) 24 giờ một ngày. Tuy nhiên, oxy máu có thể không cải thiện khi có shunt phải sang trái lớn (v.d., shunt phải sang trái trong tim).

- **Màng lọc trong đường truyền** nên được sử dụng để dự phòng tắc mạch hơi nghịch thường từ ống thông tĩnh mạch ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi có shunt từ phải sang trái lớn.
- **Tiêm vaccine phòng cúm và phế cầu** để tránh nhiễm trùng đường hô hấp.
- Bệnh nhân tăng áp động mạch phổi nặng và rối loạn chức năng thất phải nên **giảm thiểu các hành vi** có thể làm giảm tiền gánh và/hoặc tăng hậu gánh thất phải mà có thể gây suy tuần hoàn:
 - **Nghị định pháp Valsalva** có thể làm tăng áp lực trong lồng ngực và gây ra ngất do giảm máu về tĩnh mạch trung tâm (v.d., bài tập mạnh, ho mạnh, táo bón hay bí tiểu).
 - **Độ cao** (>1.524 m [5.000 ft]) do hít nồng độ oxy thấp.
 - **Hút thuốc lá** vì tác dụng co mạch của nicotine.
 - **Mang thai**, thay đổi huyết động do tim làm việc gắng sức.
 - Thuốc **cường giao cảm hệ thống**, như thuốc giảm sung huyết và cocaine.

Thuốc

- **Bệnh nhân tăng áp động mạch phổi thường được chỉ định các thuốc giãn mạch** (Hình 10–2 và Bảng 10–2).
 - Có ba loại phương pháp điều trị tăng áp động mạch phổi cụ thể với cùng một cơ chế:
 - **Thuốc kháng thụ thể endothelin** ngăn chặn endothelin-1 gắn vào thụ thể của nó trên tế bào cơ trơn động mạch phổi mà gây ra sự co mạch và phì đại/tăng trưởng tế bào.
 - **Chất ức chế phosphodiesterase-5** ngăn chặn các enzyme mà có tác dụng ức chế quá trình giãn mạch qua trung gian nitric oxide và ức chế tiêu cầu.
 - **Prostanoids** gây giãn mạch, ức chế sự tăng trưởng tế bào và ức chế kết tập tiểu cầu.
 - Lựa chọn ban đầu của điều trị tăng áp động mạch phổi nên được cá nhân hóa tùy thuộc mức độ nặng của từng bệnh nhân (xem Hình 10–2).
 - **Tiền lượng xấu** khi: (*Chest* 2011;141:354)
 - Tăng áp động mạch phổi thứ phát: xơ cứng bì, tăng áp tĩnh mạch-phổi, tăng áp động mạch phổi có tính chất gia đình.
 - Nam trên 60 tuổi
 - Suy thận
 - BNP >180
 - Kháng trở mạch phổi >32 Wood units
 - Áp lực tâm nhĩ phải >20



Hình 10-2. Phác đồ xử trí điều trị tăng áp động mạch phổi. IV (intravenous), tiêm tĩnh mạch, PDE-5 I (phosphodiesterase-5 inhibitor), Chất ức chế phosphodiesterase-5, SC, tiêm dưới da.

- DLCO ≤32%
- Tràn dịch màng ngoài tim
- Huyết áp tâm thu <110

Bảng 10–2

Thuốc giãn mạch dành cho tăng áp động mạch phổi

Thuốc	Phân loại	Chỉ định	Đường dùng	Liều	Tác dụng ngoài ý	Thận trọng
Nifedipin, amlodipin, diltiazem	Chẹn kênh Calci	Đáp ứng mạch	Uống	Tùy dung nạp của bệnh nhân	Phù ngoại vi, tụt huyết áp, mệt mỏi	Sử dụng để giãn mạch cấp, tránh ảnh hưởng đến tim hoặc suy tim phải mất bù
Sildenafil/tadalafil	Phosphodies-terase-5-inhibitor	Chức năng loại II–IV	Uống	20 mg 3 lần/ngày 40 mg/ngày	Đau đầu, tụt huyết áp, mỏi cơ, rối loạn tiêu hóa, loạn thị	Tránh dùng với nitrates hoặc protease inhibitors
Bosentan	Endothelin receptor antagonist	Chức năng loại II–IV	Uống	125 mg 2 lần/ngày	Ngộ độc gan, phù ngoại vi, quái thai	Theo dõi chức năng gan hàng tháng, tránh dùng với glyburide và glipizide
Ambrisentan	Endothelin receptor antagonist	Chức năng loại II–III	Uống	5–10 mg/ngày	Ngộ độc gan, phù ngoại vi, quái thai, sung huyết mũi	Theo dõi chức năng gan hàng tháng, tránh dùng với glyburide và glipizide

Sitaxsentan	Endothelin receptor antagonist	Chức năng loại II–III	Uống	100 mg/ngày	Ngô độc gan, phù ngoại vi, quái thai	Tác dụng mạnh với warfarin, theo dõi chức năng gan hàng tháng, không phù hợp ở Mỹ
Iloprost	Prostanoid	Chức năng loại III–IV	Hít	2,5–5 mcg 6–8/ngày	Ho, đau đầu, cứng hàm, tiểu đở	Duy trì liều thích ứng thường xuyên
Treprostinil	Prostanoid	Chức năng loại II–IV	SC, IV	Tùy dung nạp của bệnh nhân	Đau đầu, đau tay, ỉa lỏng, đau ngọn chi	Tác nhân đường tiêu hóa liên tục: biến chứng liên quan catheter, đau nơi tiêm
Epoprostenol	Prostanoid	Chức năng loại III–IV	IV	Tùy dung nạp của bệnh nhân	Đau đầu, đau tay, ỉa lỏng, đau ngọn chi	Tác nhân đường tiêu hóa liên tục, thời gian bán thải ngắn , biến chứng liên quan catheter: quá liều

SC (subcutaneous), tiêm dưới da, IV: tiêm tĩnh mạch

- Nhịp tim khi nghỉ >92
- Chức năng loại IV theo Hiệp hội tim mạch New York (New York Heart Association–NYHA)
- Test đi bộ 6 phút (6MW–6 minute walk) khoảng cách <165 mét
- Do sự phức tạp của một số phương pháp điều trị, bệnh phổi hợp của một cá nhân, khả năng nhận thức và mặt tâm lý xã hội cũng ảnh hưởng đến tiên lượng xấu.
- Điều trị hiện tại cho tăng áp động mạch phổi là chăm sóc giảm nhẹ và không điều trị khỏi nên bệnh nhân cần phải theo dõi sát vì có thể tiến triển nặng hơn, đòi hỏi bổ sung thay thế phương thức điều trị và có thể phẫu thuật can thiệp (xem Hình 10-2). Trong khi không có sự đồng thuận chiến lược theo dõi thì kiểm soát định kỳ chức năng (v.d., test đi bộ 6 phút và phân loại chức năng WHO) và đánh giá tim mạch (v.d., siêu âm tim qua thành ngực, MRI tim, hoặc thông tim phổi) là chiến lược theo dõi đúng đắn nhất.
- Bệnh nhân đáp ứng điều trị tối ưu với một loại thuốc duy nhất cần được xem xét phác đồ điều trị kết hợp với các loại thuốc hơn là một phương thức điều trị.
- **Điều trị lợi tiểu** (lợi tiểu quai ± kháng aldosterone ± thiazide)
 - Làm giảm bớt và cải thiện triệu chứng **suy tim phổi**.
 - Lợi tiểu quá mức hoặc quá nhanh có thể dung nạp kém do **phụ thuộc** tiền gánh của thất phổi và hạn chế cung lượng tim để bù đắp cho hạ huyết áp hệ thống.
- **Thuốc chống đông** (warfarin)
 - Thuốc chống đông mạn tính cải thiện sự sống còn, dựa trên dữ liệu ở những bệnh nhân tăng áp động mạch phổi tiên phát (*N Engl J Med* 1992;327:76; *Circulation* 1984;70:580).
 - Mục tiêu dùng **chống đông duy trì** (International normalized ratio–INR từ **1,5** đến **2,5**) (*Chest* 2004;126:35S).
 - Điều trị chống đông không khẩn cấp và có thể dừng lại khi có thủ thuật xâm lấn hoặc có chảy máu.
- **Thuốc trợ tim** (dobutamine, milrinone, digoxin)
 - Cải thiện ít chức năng tim phổi, cung lượng tim và triệu chứng.
 - Dobutamine và milrinone phù hợp để **sử dụng trong thời gian ngắn** khi có tình trạng mất bù.
 - Tác dụng co tâm thất phải của Digoxin bị giới hạn và sử dụng của nó là khá linh động (*Chest* 1998;114:787).

Xử trí phẫu thuật

- **Ghép phổi hoặc ghép tim-phổi**
 - Chỉ định cho bệnh nhân tăng áp động mạch phổi có **rối loạn chức năng tiên triển độ III–IV** mặc dù đã điều trị nội khoa tối đa.
 - **Điểm số phân bổ phổi ghép** (Lung Allocation Score–LAS) xuất phát từ nhiều đặc điểm lâm sàng, xem xét chẩn đoán xác định tăng áp động mạch phổi và

cung cấp cơ chế ưu tiên cho bệnh nhân tăng áp động mạch phổi ngoài dựa vào điểm LAS của họ. Điều này cho thấy khả năng ghép ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi tiên phát. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong danh sách chờ đợi là cao so với các chẩn đoán khác.

- Do thất phai phục hồi sau khi ghép phổi đơn thuần, nên ghép tim–phổi thường chỉ định cho các trường hợp dị tật tim bẩm sinh phức tạp mà không thể sửa chữa được.
- Thời gian sống thêm trung bình sau khi ghép phổi là khoảng 5 năm và **số bệnh nhân tăng áp động mạch phổi tiên phát sống thêm 5 năm là khoảng 50%** (*J Heart Lung Transplant* 2005;24:956).

• Mở thông vách liên nhĩ

- Thủ thuật tạm thời thực hiện trong các trường hợp suy tim phải (ngất, sung huyết gan, tăng ure máu trước thận) không đáp ứng với điều trị thuốc.
- Tạo qua da một shunt từ phải sang trái, thông qua vách ngăn liên nhĩ ở những bệnh nhân có áp lực tâm nhĩ phải lớn hơn áp lực tâm nhĩ trái.
- Bất chấp giảm độ bão hòa oxy máu động mạch và giảm oxy máu, phương pháp này làm cải thiện độ đầy thất trái và cung lượng tim dẫn đến tăng cung cấp oxy.

• Đóng khuyết tật vách tim

- Trong trường hợp có khuyết tật trong tim mà vẫn có shunt từ trái sang phải lớn, có thể đóng khuyết tật vách tim bằng thủ thuật **qua da hay phẫu thuật**.
- Tiêu chuẩn đóng khuyết tật vách tim bao gồm shunt trái sang phải với tỷ lệ lưu lượng phổi/lưu lượng chủ $\geq 1,5$ tỷ lệ kháng lực mạch máu phổi/kháng lực mạch máu hệ thống $\leq 0,6$ và tỷ lệ áp lực động mạch phổi/áp lực hệ thống $\leq 0,6$ (*Circulation* 2008;118:2395).

Tiên lượng

Tỷ lệ sống thêm của tăng áp động mạch phổi tương ứng với 1, 3, và 5 năm là 85%, 70% và 55%, với thời gian sống trung bình là 3,6 năm (*Chest* 2010;122:156; *Eur Respir J* 2007;30:1103).

Hội chứng ngưng thở - giảm thở do tắc nghẽn khi ngủ

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hội chứng ngưng thở–giảm thở khi ngủ do tắc nghẽn (Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome–OSAHS) là một rối loạn mà bệnh nhân ngưng thở hoặc giảm thở do thu hẹp đường hô hấp trên. Bệnh thường kết hợp với triệu chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày (*Sleep* 1999;22:667).

Phân loại

- **Ngưng thở** là ngưng hoàn toàn luồng không khí:
 - Ngưng thở do tắc nghẽn còn có gắng sức hô hấp
 - Ngưng thở do thần kinh trung ương không còn gắng sức hô hấp.
- **Giảm thở** là giảm bớt luồng không khí kết hợp với giảm độ bão hòa oxy máu ít nhất 4%.
- **Gắng sức hô hấp liên quan khi thức (Respiratory effort related arousals–RERAs)** là những thay đổi trong luồng không khí dẫn đến thức tỉnh nhưng không đáp ứng tiêu chí của ngưng thở hay giảm thở.
- **Chỉ số ngưng thở–giảm thở (Apnea hypopnea index–AHI)** là số cơn ngưng thở và giảm thở trong một giờ của giấc ngủ.
- **Chỉ số rối loạn hô hấp (Respiratory disturbance index–RDI)** là số cơn ngưng thở, giảm thở và RERAs mỗi giờ ngủ.

Dịch tễ học

- OSAHS chưa được chẩn đoán là một vấn đề đáng quan tâm.
- Tỷ lệ OSAHS trong dân số nói chung được ước tính là khoảng 4%, trong đó nam giới gấp hai lần nữ giới (*Eur Respir J* 2009;33:907; *JAMA* 2004;291:2013).

Nguyên nhân

- **Ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ (Obstructive sleep apnea–OSA)**
Thu hẹp đường hô hấp trên do mô mềm quá mức hoặc bất thường cấu trúc
- **Ngưng thở do thần kinh trung ương khi ngủ (Central sleep apnea–CSA)**
Rối loạn thần kinh trung ương kiểm soát hô hấp trong khi ngủ

Sinh lý bệnh

OSA xảy ra do hẹp đường hô hấp trên dẫn đến luồng không khí bị suy giảm hoặc ngưng gây thức giấc làm gián đoạn giấc ngủ.

Yếu tố nguy cơ

Yếu tố nguy cơ bao gồm béo phì, tắc mũi, phì đại các tuyến bạch huyết hoặc amidan, kích thước và vị trí hàm dưới (*Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:727). Các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn bao gồm tiền sử gia đình và hút thuốc (*JAMA* 2004;291:2013).

Dự phòng

- Giảm cân
- Tránh các thuốc an thần như thuốc ngủ hoặc rượu

Bệnh lý kèm theo

- **Bệnh tim mạch** bao gồm tăng huyết áp hệ thống, suy tim, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và đột quy (*Circulation* 2008;118:1080). OSA được coi là yếu tố nguy cơ độc lập gây tăng huyết áp (*Eur Resp J* 2007;29:156).

- **Tăng nguy cơ tử vong**, chủ yếu là do biến cố tim mạch (*Sleep 2008;31:1071; Sleep 2008;31:1079; N Engl J Med 2005;353:2034*).
- Tăng tỷ lệ mắc **bệnh đái tháo đường** đã được ghi nhận ở những bệnh nhân OSAHS, độc lập với yếu tố béo phì (*Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1590; J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1151*).
- Nguy cơ cao về tai nạn xe cơ giới (*Sleep 1997;20:608*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- **Thói quen ngáy to** là triệu chứng phổ biến nhất của OSAHS, mặc dù không phải tất cả những người ngủ ngáy đều có hội chứng này. Bệnh nhân bị OSA có thể ngủ ngáy cùng với cảm giác nghẹt thở hoặc thở gấp khi thức giấc.
- Buồn ngủ ban ngày (**quá mức**) là một triệu chứng cổ điển của OSAHS (Bảng 10-3). Bệnh nhân có thể rơi vào giấc ngủ trong khi lái xe hoặc khó tập trung trong công việc.
- Bệnh nhân cũng có thể phàn nàn về những thay đổi nhân cách, suy giảm trí tuệ, đau đầu buổi sáng, đau thắt ngực về đêm, mất ham muốn tình dục và mệt mỏi mạn tính.
- Bệnh nhân buồn ngủ ban ngày có thể đánh giá bằng nhiều thang điểm, chẳng hạn như **thang điểm Epworth** (Bảng 10-4) (*Sleep 1991;14:540*).

Khám thực thể

- Tất cả các bệnh nhân cần phải khám tai mũi họng kỹ lưỡng để phát hiện nguyên nhân tắc nghẽn đường hô hấp trên có thể sửa chữa được bằng phẫu thuật (v.d., lệch vách ngăn mũi, quá phát amidan), đặc biệt là nếu thở máy áp lực dương liên tục (Continuous positive airway pressure—CPAP) (xem phần Điều trị không phẫu thuật) kém đáp ứng.

Bảng 10-3

Triệu chứng liên quan đến hội chứng ngưng thở–giảm thở do tắc nghẽn khi ngủ

Buồn ngủ ban ngày quá mức	Tiểu dầm
Ngủ ngáy	Thức dậy không thấy sảng khoái
Thức giấc ban đêm	Đau đầu buổi sáng
Ngưng thở trong đêm	Suy giảm trí nhớ hoặc độ tập trung
Thở gấp, nghẹt thở trong đêm	Trầm cảm hoặc dễ kích động
Đi tiểu đêm	Liệt dương

Bảng 10-4**Thang điểm Epworth**

Trái với chỉ cảm thấy mệt mỏi, bạn thì sẽ ra sao? Ngủ gật hay sẽ ngủ thiếp đi trong các tình huống sau? Đây là nói về nhịp sinh hoạt thường ngày hiện giờ của bạn. Dù là bạn đã không ở vào tình huống như thế gần đây, hãy cố hình dung tình huống đó sẽ ảnh hưởng đến bạn ra sao. Sử dụng thang điểm sau chọn điểm số thích hợp nhất với từng tình huống:

0 = Không bao giờ ngủ gật

2 = Ngủ gật mức độ trung bình

1 = Ngủ gật mức độ thấp

3 = Ngủ gật mức độ nhiều

Các tình huống:

Ngồi và đọc

Xem ti-vi

Ngồi yên trong rạp hát, rạp chiếu bóng hay trong một buổi họp.

Ngồi trên xe ở ghế hành khách (hoặc xe bus, xe đò, xe tốc hành) trong vòng hơn 1 giờ không dừng

Nằm nghỉ buổi trưa khi hoàn cảnh cho phép

Ngồi và đang nói chuyện

Ngồi ăn trưa yên tĩnh không dùng kèm rượu

Ngồi trong xe hơi khi xe hơi ngừng trong vài phút trên đường (đèn đỏ, kẹt xe)

Ghi chú: Tổng điểm các tình huống là điểm Epworth, >10 là có dấu hiệu buồn ngủ quá mức ban ngày.

Phỏng theo Johns MW. A New Method For Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.

- Mức độ nặng của OSA có liên quan đến **phân loại Mallampati** (Bảng 10-5) (*Eur Respir J* 2003;21:248).

Bảng 10-5**Phân loại Mallampati****Mức độ Cấu trúc nhìn thấy được khi há miệng và thè lưỡi**

I	Khẩu cá cứng, khẩu cá mềm, lưỡi gà, gốc lưỡi
II	Khẩu cá cứng, khẩu cá mềm, lưỡi gà
III	Khẩu cá cứng, khẩu cá mềm, gốc lưỡi gà
IV	Khẩu cá cứng

From Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(4):429-434. With kind permission from Springer Science Business & Media B.V.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán khi **đo đà ký giấc ngủ** chứng minh tắc nghẽn với RDI >15 hoặc RDI >5 kết hợp với buồn ngủ ban ngày, giấc ngủ không sảng khoái, thở hổn hển khi thức hoặc chứng kiến được ngưng thở.

Chẩn đoán phân biệt

- Ngoài OSAHS gây giảm thông khí liên quan giấc ngủ, khi có buồn ngủ ban ngày cần phân biệt với mất ngủ, bệnh chân không yên, chứng ngủ rũ và tác dụng phụ của thuốc.
- Bệnh nhân cũng nên được đánh giá về các bệnh lý khác có thể gây thức giấc và khó thở vào ban đêm chẳng hạn như bệnh phổi mạn tính, suy tim, và bệnh trào ngược thực quản dạ dày.

Test chẩn đoán

- Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán OSAHS là **đo đà ký giấc ngủ qua đêm** (Polysomnography-PSG, hoặc “nghiên cứu giấc ngủ”) với quan sát trực tiếp bởi một kỹ thuật viên có trình độ (*Am Rev Respir Dis* 1989;139:559). Nghiên cứu giấc ngủ thường được thực hiện trên bệnh nhân ngoại trú.
- Chỉ định của nghiên cứu giấc ngủ bao gồm ngủ ngáy với buồn ngủ ban ngày quá mức, điều chỉnh liệu pháp thở máy áp lực dương đạt tối ưu, và đánh giá hiệu quả của can thiệp điều trị.
- PSG xác định các giai đoạn giấc ngủ bằng cách sử dụng điện não, điện cơ đồ, chuyển động mắt đồ và đánh giá luồng không khí, gắng sức hô hấp, độ bão hòa oxy, điện tâm đồ và vị trí cơ thể.
- Dữ liệu được phân tích là các giai đoạn giấc ngủ, tần số các biến cố hô hấp, chuyển động chân tay và hành vi bất thường. Biến cố hô hấp được phân loại là do tắc nghẽn hoặc trung ương.
- Hầu hết các nghiên cứu về giấc ngủ được thực hiện là “nghiên cứu từng phần”, đầu tiên là chẩn đoán và sau đó là điều chỉnh thở CPAP cho phù hợp với OSA mức độ trung bình đến nặng.
- Một số bệnh nhân chỉ gặp biến cố quan trọng khi nằm ở những vị trí nhất định (thường là nằm ngửa) hoặc trong quá trình chuyển động mắt nhanh (Rapid eye movement-REM). Những bệnh nhân này có thể đòi hỏi một nghiên cứu hoàn chỉnh qua đêm để chẩn đoán và nghiên cứu thứ hai cho điều trị ban đầu.
- Nhận thức được chi phí, nhân lực cần thiết và hạn chế của PSG, Viện Hàn lâm Mỹ nghiên cứu giấc ngủ đề xuất sử dụng các thiết bị không cần giám sát thay thế cho PSG ở bệnh nhân có nguy cơ mắc OSA trung bình đến nặng mà không bệnh phổi hợp đáng kể hoặc rối loạn giấc ngủ do nguyên nhân khác. Các thiết bị này ghi lại

luồng không khí, gắng sức hô hấp, độ bão hòa oxy máu và kết quả sẽ được xem xét bởi một chuyên gia về giấc ngủ (*J Clin Sleep Med* 2007;3:737).

ĐIỀU TRỊ

Các phương pháp điều trị OSAHS phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh, bệnh phối hợp và điều kiện của bệnh nhân và sự tuân thủ điều trị. Điều trị phải được đánh giá với từng cá nhân, đặc biệt chú ý điều chỉnh các yếu tố làm trầm trọng thêm khả năng hồi phục.

Thuốc

- Không có thuốc nào hiệu quả để đảm bảo thay thế thở máy áp lực dương-phương thức điều trị chính cho OSAHS.
- Modafinil** có thể cải thiện buồn ngủ ban ngày ở những bệnh nhân có triệu chứng dai dẳng mặc dù sử dụng CPAP đầy đủ (*Sleep* 2006;29:31).

Liệu pháp không dùng thuốc

- Thở máy áp lực dương**
 - CPAP** cung cấp không khí thông qua một mặt nạ với một áp lực không đổi trong suốt quá trình hô hấp với mục tiêu mở đường hô hấp trên bằng cách đẩy không khí vào, do đó ngăn ngừa sự xẹp và tắc nghẽn luồng không khí.
 - PSG xác định áp lực đường thở dương (tính bằng cm H₂O) cần thiết để tối ưu hóa luồng không khí. Cài đặt áp lực tăng dần cho đến khi tắc nghẽn, ngáy giảm và cải thiện độ bão hòa oxy máu.
 - Những lợi ích của thở máy áp lực dương bao gồm đảm bảo giấc ngủ và giảm buồn ngủ ban ngày. Tăng huyết áp, tiêu đêm, phù ngoại biên, đa hòng cầu và tăng áp động mạch phổi cũng có thể cải thiện. Ngoài ra, CPAP là một can thiệp có hiệu quả chi phí cao (*Can J Physiol Pharmacol* 2007;85:179) để làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch (*Crit Care Am J Respir Med* 2007;176:1274), và cũng có thể cải thiện hội chứng chuyển hóa liên quan đến OSA (*N Engl J Med* 2011;365:2277).
- CPAP mũi (Nasal CPAP-nCPAP) là lựa chọn điều trị hiện tại cho hầu hết các bệnh nhân OSAHS**
 - Tỷ lệ hài lòng với nCPAP là khoảng 50%.
 - Sự tuân thủ điều trị có thể được cải thiện bằng tập huấn, hướng dẫn, theo dõi, điều chỉnh mặt nạ cho phù hợp và thoải mái, làm ẩm không khí và điều trị triệu chứng mũi xoang.
 - Sử dụng mặt nạ mũi miệng (oronasal) chưa được chứng minh là cải thiện sự tuân thủ so với sử dụng nCPAP. Tuy nhiên, mặt nạ mũi miệng thường được sử dụng ở những bệnh nhân “thở miệng” hoặc bệnh nhân cần áp lực CPAP cao hơn, vì họ sẽ thường bị rò rỉ không khí qua miệng khi sử dụng nCPAP.

- Auto CPAP sử dụng bộ phận cảm nhận lưu lượng và áp lực và sau đó tự động điều chỉnh các cài đặt áp lực cho thích hợp. Nghiên cứu cũng chỉ ra auto CPAP có hiệu quả như CPAP truyền thống và được bệnh nhân ưa thích hơn (*Respiration 2007;74:279; Chest 2006;129:638*).
- **Thở máy áp lực dương hai thùy (Bilevel positive airway pressure-BiPAP)** có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân OSAHS. BiPAP đắt hơn CPAP và không cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân. Bệnh nhân không dung nạp áp lực rất cao của CPAP, đáp ứng kém với CPAP, hoặc đồng thời giảm thông khí phế nang có thể đáp ứng tốt với thở máy không xâm nhập với BiPAP hoặc kiểm soát thể tích.
- Tất cả các máy thở áp lực dương không xâm nhập có thể gây ra khô đường hô hấp, tắc mũi, sổ mũi, chảy máu cam, phản ứng da với mặt nạ, trầy xước mũi, và chuỗi hơi. Một số các triệu chứng ở mũi có thể được điều trị bằng nước muối sinh lý nhỏ mũi và thuốc thông mũi, giúp cải thiện sự tuân thủ.
- Một số bệnh nhân, chẳng hạn như những người bị đồng mắc với COPD, cần bổ sung oxy để duy trì đủ độ bão hòa oxy vào ban đêm ($SaO_2 \geq 90\%$).
- **Khí cụ miệng**
 - Được sử dụng cho OSAHS nhẹ, với mục đích để tăng kích thước đường thở để cải thiện luồng không khí. Các khí cụ như khí cụ tái định vị hàm dưới, có thể được cố định hoặc điều chỉnh phù hợp. Nhiều khí cụ chưa được nghiên cứu đầy đủ.
 - Chống chỉ định bao gồm bệnh khớp thái dương hàm, nghiến răng, răng giả toàn bộ và không có khả năng để hàm dưới nhô ra.
- **Khí cụ tạo lực cản khi thở ra qua mũi**
 - Nút mũi tăng lực cản khi thở ra, tạo ra một áp lực ngược lại nâng đỡ mở đường hô hấp trên.
 - Hiệu quả nhất cho OSA nhẹ. Không nên sử dụng ở bệnh nhân có bệnh phổi hợp nặng là bệnh phổi.

Xử trí phẫu thuật

- **Mở khí quản**
 - Mở khí quản rất hiệu quả trong điều trị OSAHS nhưng hiếm khi được sử dụng kể từ ra đời thở máy áp lực dương không xâm nhập.
 - Mở khí quản nên được chỉ định cho các bệnh nhân bị bệnh đe dọa tính mạng (tâm phế mạn, rối loạn nhịp tim, hoặc thiếu oxy máu nặng) hoặc giảm thông khí phế nang đáng kể mà không thể kiểm soát được bằng các biện pháp khác.
- **Tạo hình vòm miệng-lưỡi gà (Uvulopalatopharyngoplasty–UPPP)**
 - UPPP là điều trị phẫu thuật phổ biến nhất đối với OSAHS từ nhẹ đến trung bình không đáp ứng với điều trị nội khoa.

- UPPP tăng đường thở bằng cách loại bỏ amidan, trụ hạch, lưỡi gà, và vòm họng sau. UPPP có thể gây biến chứng như sự thay đổi giọng nói, hẹp mũi họng, cảm giác có dị vật, thiếu năng mẫn hầu có liên quan đến trào ngược lên mũi khi nuốt và thay đổi dung nạp CPAP.
- Tỷ lệ thành công của UPPP khi điều trị OSAHS chỉ khoảng 50%. Thành công được xác định khi AHI giảm 50%. Cải thiện liên quan đến UPPP có thể giảm theo thời gian (*Sleep 1996;19:156*). Vì vậy, UPPP được coi là một điều trị hàng thứ hai đối với bệnh nhân OSAHS mức độ nhẹ đến trung bình khi sử dụng CPAP không thành công và những người có tắc nghẽn sau khâu cái.

• Phẫu thuật khác

Tại các trung tâm có kinh nghiệm, phẫu thuật khác điều trị OSA có thể được thực hiện bao gồm phẫu thuật mở xương hàm dưới với kéo cơ cầm lưỡi về phía trước, mở treo cơ móng và kéo hàm trên hàm dưới ra trước (Maxillomandibular advancement–MMA) (*Sleep Breath 2000;4:137*). Giảm triệu chứng và AHI đã được báo cáo với MMA, nhưng cần nghiên cứu thêm (*Sleep 2010;33:1396*).

Thay đổi lối sống/nguy cơ

- Giảm cân cho những người béo phì (*Chest 1987;92:631*).
- Giảm cân, bằng phẫu thuật và thông qua việc giảm lượng calo, đã được chứng minh làm giảm mức độ nặng của OSA thông qua giảm AHI (*Am J Respir Crit Care Med 2009;179:320; Am J Med 2009;122:535*).
- Bệnh nhân OSAHS nên tránh sử dụng rượu, thuốc lá và thuốc an thần.
- Các bác sĩ khuyên bệnh nhân OSAHS thấy rõ nguy cơ rủi ro khi lái xe và vận hành thiết bị nguy hiểm.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể (Body mass index–BMI) >40 có nguy cơ cao giảm thông khí liên quan đến giấc ngủ do béo phì.

BIẾN CHỨNG

- Khi OSAHS có liên quan đến các rối loạn như bệnh béo phì và bệnh phổi mạn tính, bệnh nhân có thể phát triển thiếu oxy, tăng CO₂ máu, đa hồng cầu, tăng áp động mạch phổi và tám phế mạn (*Mayo Clin Proc 1990;65:1087*).
- Bệnh nhân OSAHS có nguy cơ bị các biến chứng khi phẫu thuật do khó khăn trong việc đặt nội khí quản và/hoặc giảm khả năng thức tỉnh sau khi dùng thuốc gây mê, thuốc ngủ, và thuốc an thần (*Otolaryngol Clin North Am năm 2007;40:877*).

- Nguy cơ tử vong, tăng huyết áp, bệnh lý suy giảm chức năng thận kinh tăng lên cùng với tăng mức độ nặng của OSA.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ và các triệu chứng hoặc di chứng của OSAHS nên được chuyển đến cơ sở có chuyên môn về bệnh lý giấc ngủ để đánh giá thêm.

Bệnh phổi kẽ

ĐẠI CƯƠNG

Phần này tập trung vào bệnh phổi kẽ bán cấp và mạn tính, nhấn mạnh vào **bệnh xơ hóa phổi tự phát** và **bệnh sarcoid** (**sarcoidosis**).

Định nghĩa

Bệnh phổi kẽ (Interstitial Lung Disease–ILDs) là một nhóm bệnh đồng nhất đặc trưng bởi sự xâm nhập vào tổ chức kẽ phổi với các tế bào, chất lỏng, và/hoặc các mô liên kết.

Phân loại

- ILD có nguyên nhân:
 - Thuốc (v.d., bleomycin, amiodarone, nitrofurantoin, methotrexate)
 - Bệnh mô liên kết (v.d., như viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì, viêm đa cơ/viêm da cơ)
 - Bệnh bụi phổi (v.d., công nhân mỏ than, bụi phổi silic, bụi phổi amiang)
 - Tia xạ
 - Hít phải chất độc (v.d., cocaine, talc)
 - Ung thư di căn bạch mạch
- Viêm phổi kẽ vô căn:
 - Bệnh xơ hóa phổi tự phát (Idiopathic pulmonary fibrosis–IPF), viêm phổi kẽ thông thường (Usual interstitial pneumonia–UIP)
 - Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (Nonspecific interstitial pneumonia–NSIP)
 - Viêm phổi kẽ bong biểu mô (Desquamative interstitial pneumonia–DIP)
 - Viêm tiêu phế quản phổi kẽ (Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease –RB-ILD)
 - Viêm phế quản tắc nghẽn tổ chức hóa (Cryptogenic organizing pneumonia–COP)
 - Viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào (Lymphocytic interstitial pneumonia–LIP)
 - Viêm phổi kẽ cấp tính (Acute interstitial pneumonia–AIP)

- ILD tạo u hạt (v.d., sarcoidosis, viêm phổi quá mẫn)
- Bệnh phổi kẽ khác (v.d., lymphangioleiomyomatosis [LAM], bệnh phổi mô bào [Langerhans histiocytosis–LCH], viêm phổi tăng bạch cầu ái toan)

Dịch tễ học

- Bệnh xơ hóa phổi tự phát
 - Tỷ lệ mắc là 4,6–16,3/100.000
 - Tỷ lệ mắc cao hơn ở nam so với nữ, ngoại trừ trường hợp bệnh phổi kẽ có tính chất gia đình thì tỷ lệ tương đương giữa hai giới.
 - Bệnh nhân thường biểu hiện ở 60 đến 70 tuổi (*Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788*).
- Sarcoidosis
 - Tỷ lệ mắc bệnh tại Hoa Kỳ là 35,5/100.000 người Mỹ gốc Phi và 10,9/100.000 người da trắng (*Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736*).
 - Tỷ lệ ở nữ cao hơn nam.

Nguyên nhân

- Nguyên nhân của bệnh xơ hóa phổi tự phát là không rõ.
 - Là bệnh có tính chất gia đình.
 - Do đột biến trong đoạn kết thúc RNA (Telomerase RNA component–TERC), sao chép ngược đoạn kết thúc (Telomerase reverse transcriptase–TERT), protein C bì mặt phổi (Surfactant protein C–SFTPC) và protein bì mặt A2 đã được xác định (*Am J Med Sci 2011;341:439*).
- Nguyên nhân chính xác của bệnh sarcoidosis chưa được xác định, mặc dù có thể có môi trường và yếu tố di truyền. Bất thường của các gen HLA có thể được tham gia vào một số kiểu hình (*Am J Respir Crit Care Med 2011;183:573*).

Sinh lý bệnh

- Hậu quả sinh lý bệnh của ILD là trao đổi khí giảm do thay đổi diện tích trao đổi phế nang–mao mạch.
- Tổ chức kẽ bị xâm nhập dẫn đến rối loạn thông khí hạn chế đặc trưng bởi giảm thể tích phổi.
- Một số ILD (v.d., sarcoidosis, viêm phổi quá mẫn) có thể bao gồm tắc nghẽn các tiểu phế quản khi thở ra và thể tích phổi còn đảm bảo.
- Bất thường mạch máu phổi do ILD có thể dẫn đến sự phát triển của tăng áp động mạch phổi.

Yếu tố nguy cơ

- Hút thuốc có liên quan chặt chẽ với DIP, RB-ILD, LCH. Đây cũng là yếu tố nguy cơ của IPF.

- Tiền sử gia đình có thể làm tăng nguy cơ một bệnh phổi kẽ nhất định, đặc biệt là IPF.
- Tiếp xúc môi trường hoặc khi làm việc (v.d., như chim, mốc, silic, bụi than, amiăng, bụi kim loại, bụi gỗ).
- Bệnh mô liên kết tiềm ẩn có thể tiến triển thành một số bệnh phổi kẽ (v.d., NSIP, viêm phổi tổ chức, UIP, LIP).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Bệnh nhân thường có biểu hiện khó thở tăng dần khi gắng sức. Một số ILDs có biểu hiện cấp tính (v.d., AIP, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp) và đánh giá cấp cứu được tiến hành trong những trường hợp này.
- Ho khan dai dẳng là một phần nàn chung của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là IPF.
- Tiền sử tập trung vào nguyên nhân có thể gây tổn thương phổi, chẳng hạn như thuốc, nghề nghiệp tiếp xúc và tiếp xúc với môi trường. Các bệnh phổi hợp (v.d., bệnh mô liên kết) có thể có liên quan.
- Hút thuốc lá là tiền sử quan trọng của bệnh phổi kẽ.

Khám thực thể

Biểu hiện phụ thuộc vào loại ILD nhưng có thể bao gồm ran nổ khi hít vào, ngón tay dùi trống, và dấu hiệu tăng áp động mạch phổi, suy thất phải.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- IPF
- Hoặc chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao xác định UIP (xem mục Chẩn đoán hình ảnh) hoặc sinh thiết phổi xác định UIP mà không do một nguyên nhân khác (*Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788).
- Sarcoidosis
 - Việc chẩn đoán bệnh sarcoid được thực hiện ở bệnh nhân phù hợp lâm sàng và X-quang (Bảng 10–6), có bằng chứng mô bệnh học của u hạt không có tổ chức bã đậu, đã loại trừ các nguyên nhân khác của bệnh u hạt (v.d., như lao hoặc nhiễm nấm, nhiễm độc berilli, viêm mạch u hạt, ung thư với một phản ứng sarcoidosis khu trú).
 - Sinh thiết không cần thiết phải thực hiện ở tất cả các bệnh nhân, chẳng hạn như với hội chứng Lofgren (xem Bảng 10–6 và phần Lưu ý đặc biệt) (*Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573).

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt thường bao gồm các phân loại khác trong danh mục ILD.

Bảng 10-6

Chẩn đoán hình ảnh ở bệnh phổi kẽ

ILD	Phân bố	X-quang phổi	HRCT
IPF/UIP	Thùy dưới, dưới màng phổi	<ul style="list-style-type: none"> • Thâm nhiễm dạng lưới • Phổi tổ ong • Giảm thể tích phổi <ul style="list-style-type: none"> • Thâm nhiễm dạng lưới 	<ul style="list-style-type: none"> • Thâm nhiễm dạng lưới • Phổi tổ ong • Giãn phế quản co kéo • Tổn thương kính mờ (tăng trong đợt cấp) • Thâm nhiễm dạng lưới
NSIP	Thùy dưới	<ul style="list-style-type: none"> • Mờ không rõ • Đông đặc phổi 	<ul style="list-style-type: none"> • Kính mờ • Đông đặc không đều • Phổi tổ ong
COP	Thường thùy dưới; ngoại vi, quanh phế quản	<ul style="list-style-type: none"> • Đông đặc không đều • Kính mờ dạng nốt 	<ul style="list-style-type: none"> • Đông đặc không đều • Kính mờ • Nốt nhỏ hoặc lớn
Sarcoidosis	Thùy trên, thùy giữa	<ul style="list-style-type: none"> • Giai đoạn 0: Bình thường • Giai đoạn 1: Hạch bạch huyết ở rốn phổi hoặc trung thất • Giai đoạn 2: Hạch bạch huyết ở rốn phổi hoặc trung thất kèm tổn thương kẽ • Giai đoạn 3: Tổn thương phổi kẽ • Giai đoạn 4: Xơ hóa giai đoạn cuối 	<ul style="list-style-type: none"> • Nốt quanh hạch • Kính mờ • Thâm nhiễm dạng lưới • Giãn phế quản co kéo • Xo hóa tiến triển • Hạch bạch huyết ở rốn phổi hoặc trung thất

Theo Webb RW, Higgins CB, *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2005.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Xét nghiệm máu hiếm khi giúp chẩn đoán. Các xét nghiệm nên được chỉ định bởi tiền sử và khám thực thể có thể cung cấp bằng chứng chẩn đoán cho ILDs nhất định.

Một số v.d.,:

- Bạch cầu ái toan ngoại vi có thể có mặt trong viêm phổi tăng bạch cầu ái toan và ILD do thuốc.
- Huyết thanh tự miễn dịch có thể hỗ trợ trong việc chẩn đoán bệnh mô liên kết liên quan đến ILD.

- Xét nghiệm kháng thể huyết thanh kết tủa dương tính hỗ trợ chẩn đoán viêm phổi quá mẫn.

Điện tâm đồ

- Không có kết quả cụ thể được kết hợp với các ILDs. Chủ yếu là các dấu hiệu tâm phế mạn do ILD.
- Sarcoidosis có thể gây tổn thương ở tim, do đó điện tâm đồ được chỉ định ở các bệnh nhân này.
 - Bất thường dẫn truyền hoặc block nhánh.
 - Tăng gánh tim phải nếu có tăng áp động mạch phổi.

Chẩn đoán hình ảnh

- ILDs thường dẫn đến hình ảnh bất thường (X-quang ngực hoặc chụp CT ngực độ phân giải cao [high-resolution CT HRCT]), mặc dù một số bệnh nhân giai đoạn đầu bình thường (xem Bảng 10–6).
- **HRCT** là lựa chọn ở những bệnh nhân nghi ngờ ILD.
- So sánh với các phim chụp trước để đánh giá tiến triển của bệnh.
- Chẩn đoán hình ảnh không phải lúc nào cũng giúp chẩn đoán xác định, nhưng giúp cho chẩn đoán phân biệt. Ngoài ra còn giúp phát hiện các biến chứng của ILD (v.d., nhiễm trùng, bệnh ác tính) và hướng dẫn sinh thiết.
- IPF. Hướng dẫn của Hội lồng ngực Mỹ đã đưa ra các dấu hiệu chẩn đoán xác định UIP, hình ảnh X-quang và mô bệnh học liên quan đến IPF, trên HRCT (*Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788).

Kỹ năng chẩn đoán

- **Rửa phế quản (Bronchoalveolar lavage–BAL)** thường được sử dụng để đánh giá nhiễm trùng và bệnh ác tính, vai trò chẩn đoán rất hạn chế.
- **Sinh thiết phổi**
 - Sinh thiết xuyên vách có giá trị cao nhất trong chẩn đoán ILDs trong đó mảnh sinh thiết nhỏ có thể là đủ để chẩn đoán, chẳng hạn như sarcoidosis và viêm phổi quá mẫn (Bảng 10–7) (*Chest* 2008;63(suppl 5):v1).
 - Phẫu thuật sinh thiết phổi có thể được thực hiện bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực (video-assisted thoracoscopic surgery–VATS) hoặc phẫu thuật mở ngực. HRCT được sử dụng để đánh giá vùng phổi bệnh hoạt động và tránh vùng phổi xơ hóa giai đoạn cuối.
 - Hầu hết bệnh nhân sinh thiết phổi không gặp biến chứng, trừ một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ. Ví dụ bệnh nhân thở máy và suy giảm miễn dịch có tỷ lệ tử vong cao hơn sau phẫu thuật sinh thiết phổi (*Chest* 2005;127:1600).
- Tất cả các bệnh nhân ổn định nghi ILD nên **thăm dò chức năng phổi**.
 - Thăm dò các dung tích phổi và khả năng khuếch tán (diffusing capacity–DL_{CO})

Bảng 10-7**Chỉ định sinh thiết phổi ở bệnh phổi kẽ**

- Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu (tuổi <50, sốt, gày sút cân, ho máu, viêm mạch)
- Tiến triển từng giai đoạn
- X-quang phổi hoặc HRCT bình thường, không đặc hiệu, thay đổi nhanh
- Triệu chứng ngoài phổi không giải thích được
- Bệnh mạch máu phổi không rõ ràng
- Đánh giá tiến triển của bệnh
- Liên quan ung thư hoặc viêm
- Đánh giá quá trình điều trị hơn là căn nguyên bệnh
- Chẩn đoán xác định và tiên lượng trước khi bắt đầu điều trị với dấu hiệu tác dụng ngoài ý muốn

Dữ liệu từ Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:909-914.

- Xét nghiệm khí máu động mạch khi nghỉ
- Đo bão hòa oxy máu động mạch khi gắng sức
- Hầu hết các bệnh nhân ILD có chức năng phổi bất thường.
 - Rối loạn thông khí hạn chế đặc trưng bởi giảm dung tích phổi toàn phần với tỷ lệ (FEV₁)/ forced vital capacity (FVC) bình thường.
 - Như đã đề cập, một số nhóm ILDs có thể biểu hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn xác định bởi tỷ lệ FEV₁/FVC <0,70 (xem phần Sinh lý bệnh).
- Bất thường trao đổi khí phổ biến ở bệnh nhân ILD, và có thể được phát hiện bởi giảm DL_{CO}, tăng gradient oxy phế nang–động mạch khi nghỉ, hoặc giảm PaO₂ hay SaO₂ với gắng sức. Tăng CO₂ có thể xảy ra trong ILD nặng.

ĐIỀU TRỊ

Quyết định điều trị ILD được hợp tác bởi bệnh nhân và bác sĩ điều trị dựa trên triệu chứng, chức năng phổi, biểu hiện ngoài phổi, bệnh phổi hợp, tác dụng phụ điều trị tiềm năng, và hiệu quả của kế hoạch điều trị tiềm năng.

Thuốc

- Điều trị ILD thay đổi tùy theo nguyên nhân cơ bản nhưng thường liên quan đến thuốc ức chế miễn dịch và/hoặc tránh thuốc gây bệnh (Bảng 10-8).
 - Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch phải thường xuyên theo dõi đánh giá các tác dụng phụ của thuốc.

Bảng 10-8**Điều trị nội khoa theo từng loại bệnh phổi kẽ**

ILD	Can thiệp điều trị tiềm năng ^a
ILD liên quan do thuốc	<ul style="list-style-type: none"> Ngưng thuốc gây bệnh Corticosteroids
ILD liên quan đến mô liên kết, UIP, NSIP, COP	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroids Thuốc độc tế bào (cyclophosphamide, azathioprine)
IPF	<ul style="list-style-type: none"> Điều trị hiện tại chưa đồng thuận Cân nhắc điều trị theo các thử nghiệm lâm sàng
DIP, RB-ILD	<ul style="list-style-type: none"> Ngừng thuốc Corticosteroids
Sarcoidosis	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroids Thuốc độc tế bào (cyclophosphamide, azathioprine) Hydroxychloroquine Infliximab
Viêm phổi quá mẫn	<ul style="list-style-type: none"> Ngừng tiếp xúc với các kháng nguyên Corticosteroids Thuốc độc tế bào

^a Ghép phổi được chỉ định cho các bệnh nhân bệnh phổi kẽ giai đoạn cuối.

IPF: Bệnh xơ hóa phổi tự phát (Idiopathic pulmonary fibrosis), NSIP: Viêm phổi kẽ không đặc hiệu (Non-specific interstitial pneumonia), DIP: Viêm phổi kẽ bong biểu mô (Desquamative interstitial pneumonia), RB-ILD: Viêm tiểu phế quản phổi kẽ (Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease), COP: Viêm phế quản tắc nghẽn tổ chức hóa (Cryptogenic organizing pneumonia).

- Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* cần được xem xét ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch (*Mayo Clin Proc* 1996;71:5).

- IPF**

- Chưa có biện pháp điều trị tại thời điểm này.**
- Xem xét để tham gia một thử nghiệm lâm sàng.

- Sarcoidosis**

Đối với giai đoạn 1 và 2, điều trị không cần thiết vì bệnh có thể có tự khỏi.

Liệu pháp không dùng thuốc

- Đo mật độ xương định kỳ (v.d., mỗi 1 đến 2 năm) được khuyến cáo cho bệnh nhân điều trị corticosteroid toàn thân kéo dài.
- Isoniazid cần được xem xét sử dụng ở các bệnh nhân có xét nghiệm Mantoux dương tính trước khi bắt đầu điều trị ức chế miễn dịch.

- Tất cả các bệnh nhân ILD cần được phục hồi chức năng phổi, cũng như tiêm phòng cúm và phế cầu.
- Bệnh nhân ILD phải được đánh giá nhu cầu sử dụng oxy.

Xử trí phẫu thuật

Bệnh nhân ILD giai đoạn cuối có thể có hiệu quả từ việc ghép phổi (Bảng 10-9).

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

Phụ thuộc vào loại ILD, nhưng tránh các tác nhân gây bệnh tiềm nang (viêm phổi quá mẫn) và khói thuốc lá (IPF, DIP, RB-ILD) là quan trọng.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

• IPF

- Đợt cấp của IPF (Bảng 10-10) dự báo tỷ lệ tử vong cao. Corticosteroid đường toàn thân thường được sử dụng để điều trị đợt cấp, mặc dù lợi ích chưa được chứng minh (*Chest 2007;132:1652*).

Bảng 10-9

Chỉ định ghép phổi ở bệnh nhân IPF và Sarcoidosis

IPF

Bằng chứng tiền sử hoặc X-quang phổi có UIP và thêm đặc điểm sau:

- DLCO <39% giá trị lý thuyết
- Giảm 10% FVC khi theo dõi trong 6 tháng
- SpO₂ <88% khi làm test đi bộ 6 phút
- Phổi như tổ ong trên phim HRCT (điểm xơ phổi >2)

Sarcoidosis

NYHA III và IV và thêm đặc điểm sau:

- Giảm oxy máu khi nghỉ
- Tăng áp động mạch phổi
- Áp lực nhĩ phải >15 mm Hg

Phỏng theo Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, và cộng sự. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.

Bảng 10-10**Chẩn đoán đợt cấp IPF**

- Tiền sử hoặc hiện tại chẩn đoán xác định là IPF
- Khó thở tăng lên không giải thích được trong 30 ngày
- HRCT thấy tổn thương kính mờ mới và/hoặc đông đặc phổi mới trên nền phổi xơ hoặc hình tổ ong đặc với UIP
- Không có bằng chứng nhiễm trùng phổi
- Loại trừ các nguyên nhân khác như suy tim trái, tắc mạch phổi, nguyên nhân gây tổn thương phổi cấp

Dữ liệu từ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/ALAT Statement. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.

- Bệnh nhân IPF tăng nguy cơ ung thư phổi (*Curr Opin Pulm Med* 2005;11:431).

- **Sarcoidosis**

Biểu hiện ngoài phổi:

- Triệu chứng toàn thân (v.d., như sốt, mệt mỏi, khó chịu, giảm cân).
- Biểu hiện ngoài phổi điển hình bao gồm các tổn thương da và mắt, hạch ngoại vi to và gan lách to.
- Biểu hiện ở da của sarcoidosis bao gồm **hồng ban nút** (vùng da gồ lên, đỏ, và sưng nhẹ hoặc các nốt sần ở mặt trước chân) và **ban lupus** (mảng cứng có liên quan sự đổi màu của mũi, má, môi và tai).
- **Viêm màng bồ đào** là tổn thương mắt phổ biến nhất trong sarcoidosis (*Crit Care Med Am J Respir* 1999;160:736). Bệnh nhân bị sarcoidosis nên khám bác sĩ nhãn khoa để phát hiện tổn thương mắt.
- **Hội chứng Löfgren** được định nghĩa là biểu hiện cấp tính của bệnh sarcoidosis đặc trưng bởi viêm khớp, hồng ban nút và hạch rốn phổi hai bên to (*Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573).
- Sự tham gia của cơ tim có thể dẫn đến bệnh cơ tim, rối loạn nhịp tim và đột tử (*Am Heart J* 2009;157:9).
- Rối loạn nội tiết như tăng canxi huyết và tăng canxi niệu thứ phát do rối loạn điều hòa sản xuất của calcitriol (*Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736).

BIỂN CHỨNG

- Nhìn chung, một số ILDs có thể tiến triển đến giai đoạn cuối với tăng áp động mạch phổi và suy tim phải.
- Sarcoidosis có thể có biến chứng ở da, mắt, tim mạch, nội tiết và biểu hiện thần kinh (xem phần Lưu ý đặc biệt).

- Viêm màng bồ đào mạn tính có thể dẫn đến bệnh tăng nhãn áp và mù lòa.
- Suy thận có thể phát triển do tăng calci huyết.
- Loạn nhịp tim và bệnh cơ tim có thể xảy ra.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Nếu suy hô hấp nặng, xem xét đánh giá ghép phổi.
- Nếu bệnh liên quan với bệnh mô liên kết, xem xét khám chuyên khoa cơ xương khớp.
- Bệnh nhân sarcoidosis nên được khám mắt thường xuyên.
- Bệnh nhân sarcoidosis có dấu hiệu tổn thương cơ quan khác nên khám chuyên khoa để đánh giá và giám sát.
- Giới thiệu bệnh nhân đến các trung tâm nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về IPF để giúp tìm ra phương pháp điều trị.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Giám sát các bệnh nhân ILD liên quan đến việc đánh giá định kỳ lâm sàng, chụp X-quang, và các thông số sinh lý, cũng như giám sát độc tính của thuốc mà những bệnh nhân này sử dụng.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Khác nhau tùy thuộc vào loại ILD và mức độ nặng của bệnh phổi nền.
- **IPF**
 - Thời gian sống trung bình từ thời điểm chẩn đoán là khoảng 3 đến 5 năm.
 - Có thể thay đổi tùy vào sự tiến triển của mỗi bệnh nhân. Một số bệnh nhân tiến triển rất nhanh, trong khi những người khác có thể duy trì ổn định trong thời gian dài. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân có tiến triển chậm, ổn định của các triệu chứng và suy giảm chức năng phổi, bệnh nặng lên bởi các đợt cấp (xem phần Lưu ý đặc biệt).
- **Sarcoidosis**
 - Thay đổi tùy theo bệnh nhân. Nhiều bệnh nhân có thể tự khỏi hoặc đáp ứng tốt với steroid.
 - Bệnh nhân có tổn thương X-quang giai đoạn 1 hoặc 2 (xem Bảng 10–6) có tỷ lệ tự khỏi 40% đến 90%.
 - Giai đoạn 3 và 4 bệnh không có khả năng tự đỡ.
 - Các triệu chứng hồng ban nút và hội chứng Löfgren có tiên lượng tốt.
 - Biểu hiện ngoài phổi như ban lupus, tổn thương tim, thần kinh, hoặc thận có tiên lượng xấu.
 - Bệnh nhân người Mỹ gốc Phi thường có nhiều biểu hiện ngoài phổi và nhiều giai đoạn tiến triển hơn.

- Bệnh tái phát có thể xảy ra ở 16% đến 74% số bệnh nhân (*Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736).

Nốt đơn độc ở phổi

ĐẠI CƯƠNG

- Mục tiêu đánh giá các nốt đơn độc tại phổi (Solitary pulmonary nodule–SPN) là để xác định tổn thương có nhiều khả năng ác tính hay lành tính.
- Một tổn thương lớn hơn 3 cm có khả năng cao của khối u ác tính, trong khi tổn thương nhỏ hơn 3 cm cần đánh giá cẩn thận hơn.
- Nốt lành tính với đặc điểm nguy cơ thấp nên được theo dõi chặt chẽ để tránh các nguy cơ do các thủ thuật không xâm lấn.
- Xác định ung thư phổi sớm là điều quan trọng nhất vì >60% số bệnh nhân sống sót sau khi loại bỏ nốt ác tính ở phổi (*Chest* 1997;111:1710).

Định nghĩa

- **Nốt đơn độc tại phổi được xác định là một tổn thương tròn không có triệu chứng đường kính nhỏ hơn 3 cm.** Nó hoàn toàn được bao quanh bởi nhu mô phổi, không kèm xẹp phổi, hạch trong lòng ngực, hoặc tràn dịch màng phổi.
- Nốt tại phổi nhỏ hơn 8 đến 10 mm (nốt dưới 1 cm) vẫn nằm trong định nghĩa này; tuy nhiên, có bằng chứng cho phép các nốt này được đánh giá ít nghiêm ngặt do nguy cơ ác tính thấp (*Chest* 2007;132(3 suppl):945).

Dịch tễ học

- Khoảng 150.000 SPN được xác định hàng năm tại Hoa Kỳ.
- Người ta ước tính các nốt được xác định ở 0,09% đến 0,20% trên tất cả các X-quang phổi.

Nguyên nhân

- Mặc dù các nguyên nhân của nốt tại phổi rất đa dạng, nhưng quan trọng nhất là cần xác định xem là nốt lành tính hay ác tính.
- **Nốt ác tính chiếm khoảng 40%.**
- **U hạt** (cả lây nhiễm và không lây nhiễm) chiếm 50% nốt tại phổi không được chẩn đoán.
- 10% còn lại bao gồm các **u lành tính** như **hamartoma** (5%) và một số nguyên nhân khác.

Yếu tố nguy cơ

- **Hút thuốc lá** là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với hầu hết nốt ác tính.
- Đối với nguyên nhân gây bệnh truyền nhiễm, tình trạng suy giảm miễn dịch làm tăng nguy cơ nhiễm bệnh.

Sàng lọc ung thư phổi

Sàng lọc bệnh nhân có nguy cơ cao sử dụng chụp cắt lớp vi tính ngực lớp mỏng làm giảm 20% tỷ lệ tử vong do ung thư phổi so với sàng lọc bằng chụp X-quang (*N Engl J Med* 2011;365:395).

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán nốt tại phổi bằng X-quang hoặc chụp cắt lớp vi tính ngực.
- Nốt đơn độc tại phổi thường phát hiện tình cờ hoặc vì lý do khác (v.d., ho mạn tính, đau ngực).

Biểu hiện lâm sàng

- Như đã nói, đa số các nốt đơn độc tại phổi được chẩn đoán bằng chụp X-quang tình cờ khi kiểm tra sức khỏe, không có triệu chứng.
- Một số trường hợp có thể ho, đau ngực, ho ra máu hoặc ho khạc đờm tùy thuộc vào nguyên nhân và vị trí của nốt tại phổi.

Bệnh sử

- Sàng lọc bệnh ác tính khi có gầy sút cân và đồ mồ hôi ban đêm.
- Ho ra máu** có thể là biểu hiện của khối u ác tính nhưng cũng có thể là bệnh viêm mạch liên quan kháng thể kháng tế bào chất nhân bạch cầu trung tính (Antineutrophil cytoplasmic antibody–ANCA), bệnh lao (Tuberculosis–TB) và giãn mao mạch xuất huyết di truyền (Hereditary hemorrhagic telangiectasia–HHT).
- Tiền sử viêm khớp và đau khớp có thể gợi ý viêm khớp dạng thấp không được chẩn đoán hoặc sarcoidosis.
- Tiền sử tiếp xúc bao gồm đi du lịch gần đây liên quan đến loài nấm địa phương (histoplasmosis, coccidioidomycosis, ...) cũng như tiếp xúc với bệnh lao.
- Tiền sử bệnh ác tính trước đó làm tăng nguy cơ di căn phổi.
- Bệnh nhân ức chế miễn dịch do HIV, ghép tạng, hoặc dùng steroid kéo dài tăng nguy cơ nhiễm trùng.
- Hút thuốc có liên quan đến 85% các ca ung thư phổi. Nguy cơ ung thư phổi giảm đáng kể 5 năm sau khi cai thuốc lá, nhưng không bao giờ thực sự trở lại bình thường.
- Tiền sử nghề nghiệp bao gồm tiếp xúc bụi amiăng (kết hợp với không chỉ có u trung biểu mô, mà còn ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), silic, berili, tia xạ, bức xạ ion hóa.

Khám thực thể

- Mặc dù không có triệu chứng thực thể đặc hiệu liên quan đến nốt tại phổi, nhưng có thể phát hiện các dấu hiệu của nguyên nhân gây bệnh nếu khám kỹ lưỡng.

- Lưu ý các dấu hiệu gầy sút cân hoặc suy kiệt, gợi ý bệnh ác tính.
- Khám hạch kẽ lưỡng. **Hạch cổ có thể là gợi ý chẩn đoán để xác định nguyên nhân của nốt đơn độc tại phổi.**
- Khám vú ở phụ nữ và khám tinh hoàn ở nam giới trẻ tuổi.
- Khám da cẩn thận có thể phát hiện giãn mao mạch, ban đỏ dạng nốt, nốt dạng thấp hoặc phát hiện khác có thể gợi ý nguyên nhân.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Như đã đề cập trước đó, một nốt đơn độc tại phổi được xác định là một tổn thương tròn đường kính nhỏ hơn 3 cm. Nó hoàn toàn được bao quanh bởi nhu mô phổi, không đi kèm xẹp phổi, hạch trung thất hoặc tràn dịch màng phổi.
- Bước đầu tiên trong việc quản lý một nốt đơn độc tại phổi là phân tầng các bệnh nhân về nguy cơ bệnh ác tính: thấp, trung bình hoặc cao (Bảng 10-11).
- Phân tầng nguy cơ có thể được thực hiện thông qua đánh giá lâm sàng hoặc công cụ đánh giá nguy cơ (*Arch Intern Med* 1997; 157:849).
- Sau khi nguy cơ ác tính đã được xác định, quản lý có thể tiếp tục tiến hành như được nêu trong Hình 10-3.

Chẩn đoán phân biệt

Nốt ở phổi được chia thành hai nhóm chính: Ác tính và lành tính, lành tính được chia thành nguyên nhân do nhiễm trùng hoặc không nhiễm trùng (Bảng 10-12).

Test chẩn đoán

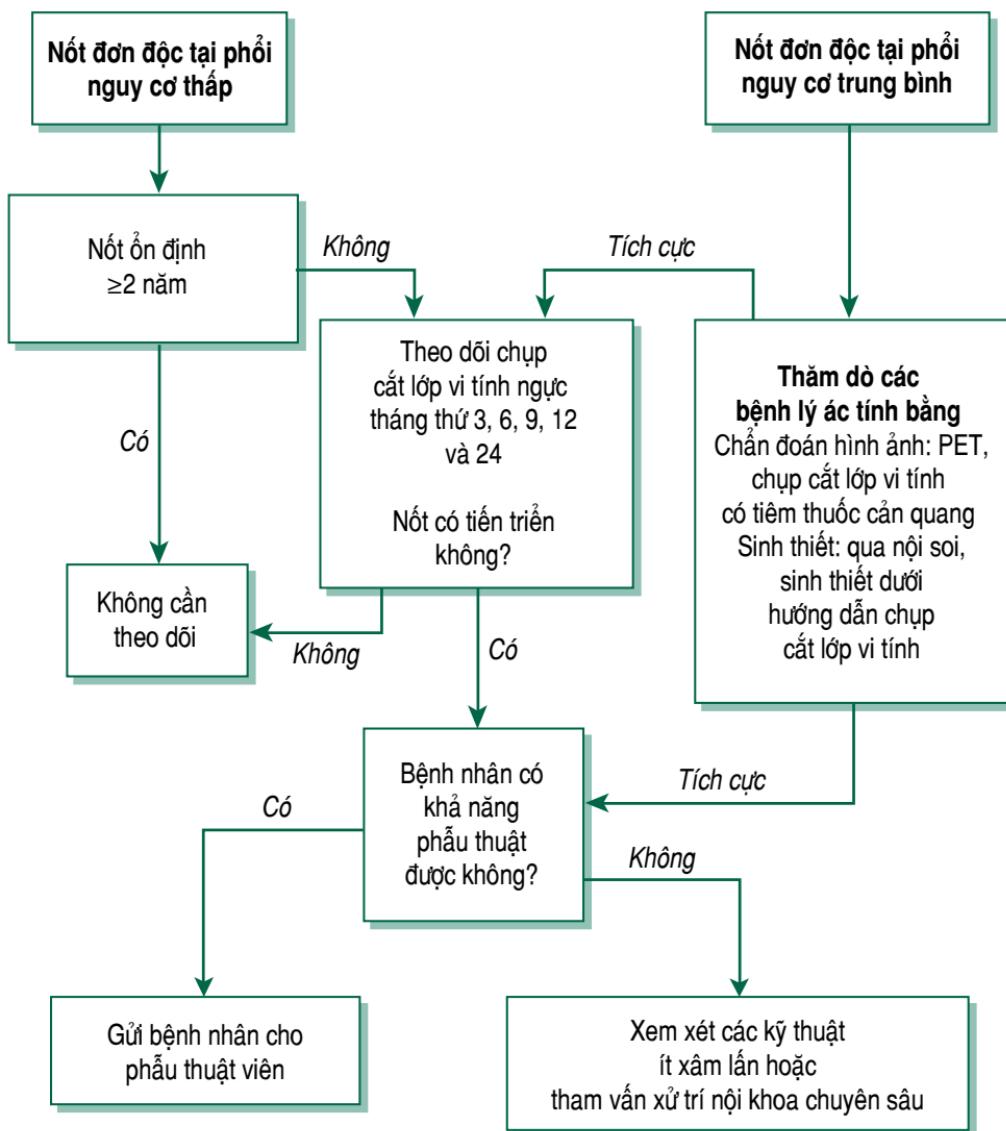
Xét nghiệm

- Xét nghiệm chỉ định không hữu ích nếu tiền sử và khám thực thể không gợi ý được nguyên nhân.

Bảng 10-11

Phân tầng nguy cơ nốt đơn độc tại phổi

Tính chất	Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
Đường kính (cm)	<1,5	1,5-2,2	>2,2
Tuổi (năm)	<45	45-60	>60
Hút thuốc	Không hút hoặc bỏ >7 năm	Đang hút <20 điếu/ngày hoặc bỏ <7 năm	Đang hút >20 điếu/ngày
Đặc điểm nốt	Tròn nhẵn	Sần sùi	Tua gai
Tỷ trọng	<15 HU	>15 HU	>15 HU



Hình 10-3. Lược đồ chẩn đoán và xử trí điều trị nốt tại phổi nguy cơ thấp và trung bình. PET: chụp cắt lớp phát xạ positron.

- Nếu gợi ý bệnh mô liên kết hoặc viêm mạch, sẽ có các xét nghiệm thích hợp.
- Hạ natri máu có thể gợi ý hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone—SIADH) liên quan đến ung thư phổi nguyên phát, cũng như quá trình hô hấp khác.
- Tăng calci máu có thể gặp trong ung thư phổi cũng như sarcoidosis.
- Thiếu máu có thể gặp trong bệnh chảy máu phổi mạn tính (v.d., HHT) hoặc viêm mạn tính.

Bảng 10-12**Chẩn đoán phân biệt các nốt đơn độc ở phổi**

Ác tính chiếm 40%	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma ở phổi tiên phát chiếm 80% • Lympho tại phổi tiên phát • Carcinoid tại phổi tiên phát • Di căn tại phổi • U sắc tố da, sarcom xương. Ung thư tại: tinh hoàn, vú, tiền liệt tuyến, đại tràng, thận
Lành tính chiếm 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Hamatoma (chiếm đa nốt lành tính) • Dị dạng động tĩnh mạch (HHT) • Nguyên nhân khác, bao gồm u thần kinh (schwannome, u xơ thần kinh), u xơ và u máu xơ hóa
U hạt chiếm 50%	<ul style="list-style-type: none"> • Nhiễm trùng • Mycobacterial (hầu hết là Lao) và nấm (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, cryptococcosis, aspergillosis). • Không nhiễm trùng liên quan đến viêm mạch • U hạt Wegner, Hội chứng Churg–Strauss • U hạt không nhiễm trùng không liên quan đến viêm mạch • Sarcoid, viêm phổi quá mẫn và ngộ độc beryllium
Nguyên nhân khác chiếm 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Nhiễm trùng • Nhiễm khuẩn (nocardia, actinomycosis, viêm phổi chu kỳ sởi, áp-xe, nhiễm trùng tắc mạch) • Không nhiễm trùng • Viêm phổi Lipoid, amyloid, nốt hạch cận màng phổi, nốt dạng thấp, nốt sẹo hoặc nhồi máu phổi, dị dạng bẩm sinh (nang phế quản, ú trệ tuần hoàn), nốt ở da, gãy xương sườn, dày màng phổi do u hoặc dịch

- Các nghiên cứu vi sinh học, đặc biệt là nuôi cấy đờm, có thể hỗ trợ trong việc chẩn đoán nốt tại phổi do nhiễm trùng.
- Tế bào học đờm có chỉ định hạn chế đối với tổn thương ngoại vi và nhỏ.

Chẩn đoán hình ảnh

Cơ sở chính chẩn đoán một nốt mờ đơn độc tại phổi là chẩn đoán hình ảnh, chủ yếu là **chụp X-quang, chụp cắt lớp vi tính ngực và chụp cắt lớp phát xạ positron (PET–positron emission tomography)**.

• Chụp X-quang

- Chụp X-quang ngực trước đây là công cụ quan trọng đánh giá ban đầu nốt tại phổi.
- Nếu một nốt tại phổi đã có mặt và không thay đổi trên X-quang ngực trong hơn 2 năm, thì sau đó có thể không cần tiếp tục đánh giá nữa. Tổn thương

dạng kính mờ có thể được theo dõi trong thời gian dài hơn, thời gian tăng gấp đôi khối lượng có thể kéo dài trong một số loại ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

- Nếu một nốt xuất hiện trên X-quang mới trong vòng chưa đầy 30 ngày, không có khả năng ác tính và hầu hết có thể do nhiễm trùng hoặc viêm.
- Dấu hiệu trên phim chụp X-quang gợi ý một tổn thương lành tính là **vôi hóa, xuất hiện lớp mỏng**; hoặc gợi ý **tổn thương ác tính là: tua gai, ranh giới không rõ** (xem Bảng 10-11).
- Chụp X-quang ngực để thực hiện và cung cấp một liều bức xạ thấp; tuy nhiên, nó hạn chế trong việc nhận định các đặc điểm ban đầu và so sánh cẩn thận theo thời gian để đánh giá nốt tại phổi.

• Chụp cắt lớp vi tính ngực

- Chụp cắt lớp vi tính ngực được coi là quan trọng nhất để đánh giá nốt tại phổi. Với vài trường hợp ngoại lệ, nốt đơn độc tại phổi yêu cầu đánh giá của cắt lớp vi tính.
- Đo thể tích kích thước chính xác của tổn thương cho phép so sánh để xác định sự ổn định hoặc tăng trưởng.
- Chân đoán hình ảnh giúp đánh giá cẩn thận các hạch trung thất.
- Lớp cắt mỏng qua các tổn thương có độ nhạy hơn so với chụp X-quang đối với đặc điểm vôi hóa và mỏng cũng như bờ của tổn thương.

• PET CT

- 18-Fluorodeoxyglucose positron chụp cắt lớp phát xạ ([Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography] FDG-PET) có thể giúp phân biệt tổn thương ác tính và lành tính vì ung thư có hoạt động trao đổi chất và hấp thu FDG.
- Độ nhạy 80% đến 100% và độ đặc hiệu 79% đến 100% đối với phát hiện bệnh ác tính.
- **Âm tính giả** có thể xảy ra trong ung thư phế quản, carcinoid và u nhầy trong khi **dương tính giả** rất phổ biến với tổn thương “viêm” không ác tính (nhiễm trùng và tự miễn dịch).
- Tỷ lệ cao hơn với cả kết quả dương tính giả và âm tính giả xảy ra ở nốt <10 mm, do đó khuyến cáo sử dụng PET trong tình huống này (*Lung Cancer* 2004;45:19).
- PET thường được sử dụng trong việc đánh giá các nốt không xác định được nguy cơ thấp đến trung bình để giúp phân tầng nguy cơ (xem Hình 10-3).

• Chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang

- Kỹ thuật sử dụng tăng cường độ tương phản và đo lường bằng đơn vị Hounsfield để phân tầng nguy cơ một nốt tại phổi cho bệnh ác tính.
- Một phân tích đa trung tâm cho thấy độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu tương đối thấp để xác định nốt ác tính (*Radiology* 2000;214:73).
- Phương pháp này có thể là một công cụ quan trọng để đánh giá nguy cơ

một nốt tại phổi không xác định trong các trung tâm có kinh nghiệm với kỹ thuật này.

Kỹ năng chẩn đoán

- Nếu một nốt được coi là có nguy cơ cao và bệnh nhân còn khả năng phẫu thuật, thì cách tốt nhất là bỏ qua sinh thiết và tiến hành phẫu thuật cắt bỏ.
- Bất kỳ sự thay đổi của một nốt tại phổi trên chẩn đoán hình ảnh cho phép phẫu thuật cắt bỏ hoặc sinh thiết xâm lấn.
- Nếu một tổn thương có đặc điểm nguy cơ thấp, không có chỉ định sinh thiết và bệnh nhân không cần thiết đánh giá nguy cơ.
- **Sinh thiết** thường được chỉ định khi có sự bất tương đồng giữa phân tầng nguy cơ lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Ví dụ, khi khám lâm sàng nghi ngờ bệnh ác tính nhưng hình ảnh PET là âm tính, sinh thiết có thể được chỉ định.
- Ngoài ra, đối với bệnh nhân mà có bệnh đi kèm chống chỉ định cho phẫu thuật, nên sinh thiết ít xâm lấn để xác định sự hiện diện của khối u ác tính.
- Có hai lựa chọn chủ yếu để sinh thiết nốt tại phổi: chọc hút bằng kim qua thành ngực (Transthoracic needle aspiration–TTNA) và qua nội soi phế quản ống mềm.
 - **Sinh thiết qua thành ngực**
 - Kỹ thuật này thường được thực hiện theo hướng dẫn của huỳnh quang, siêu âm, hoặc cắt lớp vi tính (phổi biến dạng).
 - Phương pháp này thường được sử dụng cho các nốt ở ngoại biên và không có cản trở giải phẫu đối với kim sinh thiết.
 - Độ đặc hiệu để xác định các khối u ác tính cao với TTNA; tuy nhiên, có một tỷ lệ đáng kể sinh thiết không cho chẩn đoán, và độ nhạy phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm kích thước nốt.
 - Sinh thiết không cho chẩn đoán không loại trừ bệnh ác tính.
 - Các biến chứng chính của TTNA là tràn khí màng phổi với 25% tỷ lệ tràn khí màng phổi ít và 5% cần phải đặt dẫn lưu.
 - **Nội soi phế quản**
 - Nội soi phế quản ống mềm thường được sử dụng để đánh giá tổn thương đường thở chính, các hạch trung thất, khối nhu mô lớn, có vai trò hạn chế trong đánh giá nốt đơn độc tại phổi.
 - Tuy nhiên, với việc sử dụng **nội soi siêu âm (Endobronchial ultrasound–EBUS)**, đánh giá một nốt tại phổi với nội soi phế quản đã phát triển thành một phương thức quan trọng, giúp chẩn đoán 80% bất kể kích thước tổn thương (*Am J Respir Crit Care Med 2007;176:36*).
 - Kỹ thuật can thiệp khác, bao gồm sóng điện từ và nội soi phế quản ảo bằng cắt lớp vi tính, cũng cho thấy triển vọng trong việc cải thiện sử dụng nội soi phế quản để đánh giá nốt đơn độc tại phổi.

ĐIỀU TRỊ

- Quản lý nốt nguy cơ thấp và trung bình được trình bày trong Hình 10–3.
- Nói chung chiến lược điều trị để xác định tổn thương có nguy cơ ác tính là tiến hành phẫu thuật cắt bỏ khi có thể.
- Nếu một nốt có đặc điểm nguy cơ thấp và đã chứng minh là ổn định trong khoảng thời gian 2 năm, thì không tiếp tục điều trị. Tiếp tục theo dõi các tổn thương dạng kính mờ có thể là cần thiết, cũng như đánh giá thời gian tăng gấp đôi khối lượng các tổn thương.
- Nếu một nguyên nhân cụ thể cho nốt tại phổi được chẩn đoán (v.d., bệnh mô liên kết hoặc nhiễm trùng), sau đó điều trị là mục tiêu hướng tới các quá trình cơ bản.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Mặc dù phẫu thuật cắt bỏ là thích hợp hơn ở những bệnh nhân với tổn thương có nguy cơ cao hoặc sinh thiết khẳng định khối u ác tính, nếu phẫu thuật cắt bỏ không phải là một lựa chọn, có phương pháp điều trị ít hiệu quả khác.
- Xạ trị hiện nay** là liệu pháp sử dụng rộng rãi nhất trong tình huống lâm sàng này. Mục đích giảm tổn thương mô lành xung quanh nốt do tia xạ.
- Các phương pháp đòi hỏi thực nghiệm nhiều hơn, bao gồm xạ trị áp sát và cắt bỏ bằng tần số vô tuyến hiện đang được phát triển.

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật cắt bỏ nốt đơn độc tại phổi không xác định được chỉ định trong các trường hợp sau:
 - Lâm sàng gợi ý bệnh ác tính là trung bình đến cao ($>60\%$).
 - Các nốt tăng chuyển hóa trên PET.
 - Các nốt ác tính được xác định bằng sinh thiết.
- Kết hợp các kỹ thuật phẫu thuật, bao gồm VATS, nội soi trung thất và sinh thiết mở ngực, có thể giúp chẩn đoán (thông qua bệnh phẩm khi phẫu thuật), giai đoạn, và khả năng chữa trị trong cảm ứng gây mê đơn.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Đối với nốt nguy cơ thấp hoặc trung bình mà phẫu thuật cắt bỏ không bảo đảm (xem Hình 10–3), mong muốn, hoặc có thể, thường xuyên theo dõi với cắt lớp vi tính ngực là đánh giá cơ bản.
- Theo dõi nốt tại phổi là với cắt lớp vi tính ngực trong khoảng thời gian **3, 6, 12, 18, và 24 tháng** kể từ ngày phát hiện ban đầu, đánh giá đối với bất kỳ bằng chứng của sự tăng trưởng.

Tràn dịch màng phổi

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Sự tích tụ dịch trong khoang màng phổi.

Phân loại

Chẩn đoán và quản lý dựa trên phân loại tràn dịch màng phổi là **dịch thấm** và **dịch tiết**.

Nguyên nhân

- **Nguyên nhân phổ biến nhất** (*Pleural Disease, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001*):

 - Suy tim trái (36%)
 - Viêm phổi (22%)
 - Ác tính (14%): phổi, vú, u lympho
 - Tắc mạch phổi (11%)
 - Bệnh virut (7%)

- **Nguyên nhân ít gặp hơn nhưng quan trọng:** bệnh mạch máu/bệnh về khớp, xơ gan, tràn dịch màng phổi gan, viêm tụy, vỡ thực quản, tắc nghẽn bạch huyết, phổi “trapped”.

Sinh lý bệnh

- **Sinh lý màng phổi bình thường:**
 - Mỗi khoang màng phổi sản xuất và hấp thu khoảng 15 mL dịch mỗi ngày và **chứa khoảng 10 mL dịch** (không thấy được trên phim chụp).
 - **Sinh hóa dịch màng phổi bình thường:** Lactate dehydrogenase (LDH) <0,6 LDH máu, protein <0,5 protein máu, glucose 0,6 đến 0,8 glucose máu, pH 7,60.
- **Tràn dịch dịch thấm:** do sự đổi các yếu tố thủy tinh và/hoặc áp lực keo làm tăng hình thành và/hoặc giảm tái hấp thu dịch màng phổi.
 - Suy tim xung huyết: tăng áp lực tĩnh mạch và phì phổi
 - Xơ gan và hội chứng thận hư: giảm albumin máu
 - Bệnh ác tính: xâm nhập/tắc nghẽn các mao mạch màng phổi và/hoặc bạch huyết (có đến 10% tràn dịch ác tính là dịch thấm)
- **Tràn dịch dịch tiết:** do tiết cytokine hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp ra màng phổi bình thường và/hoặc mạch máu dẫn đến **tăng tính thấm mao mạch**.
 - Nhiễm trùng/viêm phổi
 - Bệnh ác tính

- Bệnh lý viêm (là lupus ban đỏ hệ thống [Systemic lupus erythematosus–SLE] hoặc viêm khớp dạng thấp [Rheumatoid arthritis–RA])
- Chấn thương/phẫu thuật
- Tắc mạch phổi
- **Dấu ấn dịch của nhiễm trùng màng phổi, viêm, và/hoặc tắc nghẽn** thường cùng tồn tại.
- **Glucose thấp và pH thấp**
 - Sản phẩm phụ của vi sinh vật và/hoặc chuyển hóa của tế bào viêm
 - Giảm loại bỏ axit do sự gián đoạn từ quá trình viêm hoặc bệnh ác tính
- **LDH cao**
Sự luân chuyển và ly giải tế bào

CHẨN ĐOÁN

Kết hợp lâm sàng và phân tích dịch màng phổi là rất quan trọng để đưa ra chẩn đoán xác định.

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng và dấu hiệu có thể có liên quan trực tiếp đến tràn dịch màng phổi và hoặc bất kỳ quá trình bệnh lý tiềm ẩn.

Bệnh sử

- **Khó thở** do bất thường cơ học của phổi: triệu chứng phổi biến nhất, thường xuất hiện khi lượng dịch màng phổi lớn hơn 500 đến 1.000 mL nhưng cũng có thể không liên quan
- **Thông thường không có triệu chứng**
- Đau kiểu màng phổi lan ra ngực/lưng/vai do viêm màng phổi
- Có khai thác tiền sử bệnh lý tiềm ẩn

Khám thực thể

- Dấu hiệu toàn thân: Đánh giá sốt, ổn định huyết động, giảm oxy máu.
- Khám phổi: **Gõ đặc, rì rào phế nang giảm và rung thanh giảm**. Những dấu hiệu này thường thấy khi tràn dịch số lượng lớn nhưng không nên đánh giá lượng dịch dựa vào khám phổi (*Clev Clin J Med* 2008;75:297).
- Khám các bộ phận để phát hiện bệnh suy tim, bệnh ác tính, viêm phổi, xơ gan, huyết khối tĩnh mạch và các nguyên nhân khác của tràn dịch màng phổi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- **Phân tích dịch màng phổi bằng chọc hút dịch** là mẫu chốt chẩn đoán nguyên nhân.
- **Dịch thấm: Khi có đầy đủ tiêu chuẩn Light** (*Ann Intern Med* 1972;77:507).

- Tỷ lệ: protein dịch/máu <0,5
- Tỷ lệ: LDH dịch/máu <0,6
- LDH dịch màng phổi <0,67 giới hạn bình thường trên của mức LDH máu
- **Dịch tiết: Khi có bất kỳ tiêu chuẩn Light** (*Ann Intern Med* 1972;77:507).

 - Tỷ lệ: protein dịch/máu >0,5
 - Tỷ lệ: LDH dịch/máu >0,6
 - LDH dịch màng phổi >0,67 giới hạn bình thường trên của mức LDH máu

- **Giả dịch tiết:** Tràn dịch đáp ứng một hoặc nhiều tiêu chuẩn Light nhưng thực chất vẫn là dịch thâm.

 - **Thông thường do thuốc lợi tiểu điều trị suy tim, xơ gan, hoặc hội chứng thận hư.**
 - **Tỷ lệ Albumin máu/dịch >1,2.**

- **Tràn dịch cận viêm đơn giản:** Vô khuẩn, số lượng ít (dưới một nửa của một bên phổi), tràn dịch màng phổi tự do trong viêm phổi, có pH >7,20 và glucose >60 mg/dL.
- **Tràn dịch cận viêm phức tạp: Khi có một trong những tiêu chuẩn sau** (*Chest* 2000;118:1158):
 - Số lượng lớn (lớn hơn một nửa của một bên phổi), dịch tự do
 - Tràn dịch vách hóa các mức độ
 - Dày màng phổi trên cắt lớp vi tính ngực
 - Nhuộm gram hoặc nuôi cấy dương tính
 - pH <7,20 hoặc glucose <60 mg/dL
- **Viêm mủ màng phổi:** Có mủ trong khoang màng phổi hoặc nhuộm gram dương tính. Chẩn đoán KHÔNG dựa vào nuôi cấy dương tính (tỷ lệ âm tính giả cao).

Chẩn đoán phân biệt

Xem Bảng 10–13.

Test chẩn đoán

- Tràn dịch màng phổi được phát hiện bởi chẩn đoán hình ảnh ngực và đặc điểm dịch thông qua chọc hút dịch màng phổi.
- **Tất cả các tràn dịch cận viêm và mới, tràn dịch chưa được chẩn đoán nên lấy mẫu dịch xét nghiệm.**

Xét nghiệm

- **Dịch màng phổi** (xem Bảng 10–13):
 - Lưu ý màu sắc và mật độ
 - Sinh hóa dịch: Protein, albumin, LDH, glucose, pH
 - Chạy dịch như công thức máu

Bảng 10-13**Chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi dựa vào phân tích dịch****Màu sắc dịch**

- Dịch vàng trong/sáng giống huyết thanh:** Dịch thấm do nguyên nhân (Bệnh tim, gan, thận). Bệnh thận phổi (nếu dịch có mùi ammoniac)
- Dịch màu đỏ:** Tràn máu màng phổi (chấn thương/phẫu thuật), tắc mạch phổi, bệnh ác tính
- Dịch mù/bệnh/nâu:** Nhiễm trùng/mủ màng phổi, rò thực quản

Tế bào học

- Tổng >50.000, bạch cầu** Nhiễm trùng/mủ màng phổi
- Tổng >50.000:** Dịch thấm; bệnh ác tính, lao
- Tế bào lympho (>85%):** Lao, u lympho, viêm khớp mạn tính, sarcoidosis, giả dịch tiết
- Bạch cầu ưa axit (>10%):** Tràn máu màng phổi, tràn khí màng phổi, nấm, thuốc, ký sinh trùng, bệnh ác tính, tràn dịch amiăng lành tính
- Tế bào trung biểu mô (>5%):** Bình thường, dịch thấm

Hóa sinh

- Tăng protein: >3 g/dL:** Hầu hết dịch tiết, giả dịch tiết (tỷ lệ albumin máu/dịch >1,2 g/dL)
- >4 g/dL:** Lao
- >7-8 g/dL:** Rối loạn tạo máu
- Tăng LDH: >1.000 IU/L:** Mủ màng phổi, viêm khớp, sán, khối ác tính cao
- Tỷ lệ dịch/máu >1:** U nang phổi hoặc bệnh thận phổi
- Glucose <60 mg/dL:** Nhiễm trùng/mủ màng phổi, viêm khớp dạng thấp, lupus, lao, thủng thực quản, bệnh ác tính
- pH <7,3:** Nhiễm trùng/mủ màng phổi, viêm khớp dạng thấp, lupus, lao, thủng thực quản, bệnh ác tính cao
- Tăng amylase (>máu):** Viêm tụy cấp, thủng thực quản, bệnh ác tính
- Adenosine deaminase >50 U/L:** Lao (không nghĩ đến nếu <40)
- Triglycerides >110 mg/dL:** Tràn dịch dường chắp

- Nghi ngờ tràn máu màng phổi xét nghiệm hematocrit (chẩn đoán xác định khi Hct dịch màng phổi >0,5 Hct máu)
- Nhuộm và nuôi cấy vi sinh vật
- Tế bào học (khoảng 60%)

- Xét nghiệm triglyceride, amylase, adenosine deaminase (Adenosine deaminase –ADA) nếu có chỉ định
- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu, LDH, tổng phân tích nước tiểu, xét nghiệm đông máu, BNP
- Các xét nghiệm nếu nghi ngờ bệnh lý tiêm ẩn

Điện tâm đồ

Đánh giá bệnh tim. Thường không đặc hiệu và ít giá trị.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Chụp X-quang phổi (chest X-ray–CXR) thẳng/nghiêng** chuẩn tư thế đứng:
 - Giúp chẩn đoán trường hợp nghi ngờ tràn dịch màng phổi và ước lượng thể tích dịch (*Radiology: Diagnosis, Imaging, Intervention. Philadelphia: Lippincott, 2000:1*).
 - 75 mL làm mờ góc sườn hoành sau
 - 175 mL làm mờ góc sườn hoành bên
 - 500 mL làm mờ toàn bộ bờ cơ hoành
 - 1.000 mL làm mờ ngang bờ trước xương sườn số 4
 - Giúp gợi ý chẩn đoán nguyên nhân (suy tim xung huyết, viêm phổi).
- **Chụp X-quang nằm nghiêng**
 - Đánh giá tính di động của dịch.
 - Thông thường chọc dịch chẩn đoán nếu lớp dịch dày >1 cm.
- **Siêu âm ngực**
 - Chẩn đoán chính xác và đánh giá vách hóa.
 - Hướng dẫn chọc hút dịch hoặc mở màng phổi dẫn lưu để giảm tỷ lệ biến chứng.
- **Chụp cắt lớp vi tính ngực có tiêm thuốc cản quang**
 - Giúp phân biệt dịch với khối u lớn, xẹp phổi, viêm phổi, hoặc gợi ý tràn máu màng phổi.
 - Xác định và đặc tính của màng phổi: Độ vách hóa, độ dày, u, hoặc bất thường khác.

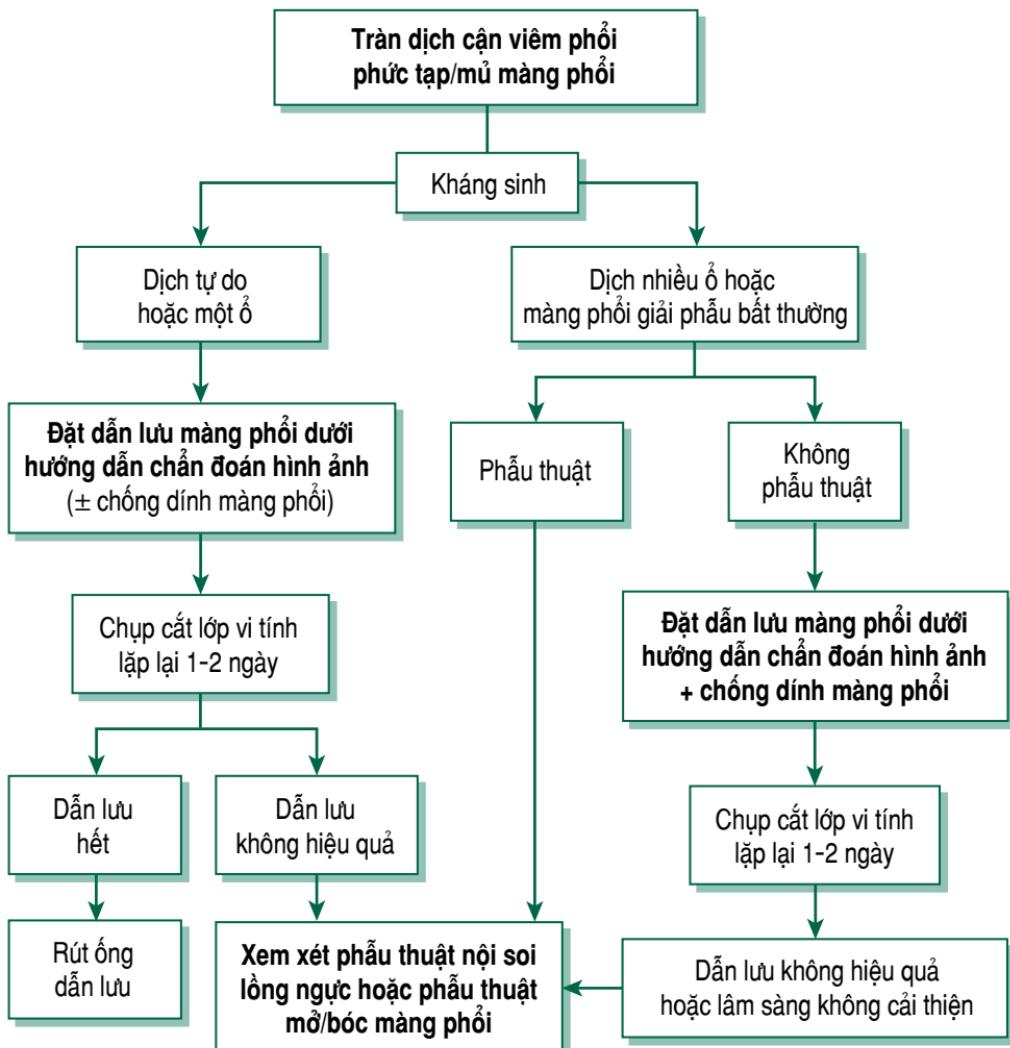
Kỹ năng chẩn đoán

- **Chọc dịch:** Có thể thực hiện một cách an toàn nếu lớp dịch dày >1 cm trên phim chụp X-quang nằm nghiêng.
 - **Tràn dịch phức tạp/tràn dịch khu trú** nên được chọc dịch dưới hướng dẫn siêu âm hoặc cắt lớp vi tính ngực.
 - **Tiêu chẩn đông máu:** PT/PTT <2 × bình thường, tiêu cầu >25.000, creatinin <6 (*Transfusion 1991;31:164*).
 - **Xét nghiệm vi sinh** của tràn dịch cận viêm có thể âm tính giả sau khi dùng kháng sinh.

- Chọc dịch màng phổi tăng giá trị chẩn đoán.
- **Xét nghiệm tế bào học cho chẩn đoán bệnh ác tính lên đến 60%** nhưng có thể không phụ thuộc vào thể tích dịch lấy được (*Chest 2002;122:1913*).
- **Nhuộm và nuôi cấy tìm AFB (Acid fast bacteria) có độ nhạy <30%** (*Chest 2007;131:880*).
- **Sinh thiết màng phổi mù:** Thực hiện bằng phương pháp chọc kim qua thành ngực.
 - **Chỉ định cho những trường hợp chưa có chẩn đoán, nghi ngờ lao hoặc viêm khớp dạng thấp.** Độ nhạy của phương pháp sinh thiết màng phổi mù >80% khi kết hợp với nhuộm và nuôi cấy AFB dịch màng phổi trong trường hợp tràn dịch màng phổi do lao thể lan tỏa (*Chest 1997;112:702*).
 - **Trong trường hợp không rõ chẩn đoán hoặc nghi ngờ tràn dịch màng phổi ác tính.** Cần lấy 4 đến 6 bệnh phẩm từ vùng màng phổi dày được nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp vi tính ngực, có giá trị chẩn đoán trên 50%, và >70% nếu phối hợp với tế bào dịch (*J Bronchol 1998;5:327; Chest 2006;129:1549*).
- **Sinh thiết màng phổi dưới nội soi lồng ngực:** Cho phép quan sát màng phổi trực tiếp.
 - **Được chỉ định cho tràn dịch màng phổi ác tính chưa được chẩn đoán.**
 - **Giá trị chẩn đoán là >70% đến 90%** (*Ann Intern Med 1991;114:271; ANZ J Surg 2006;76:722*).

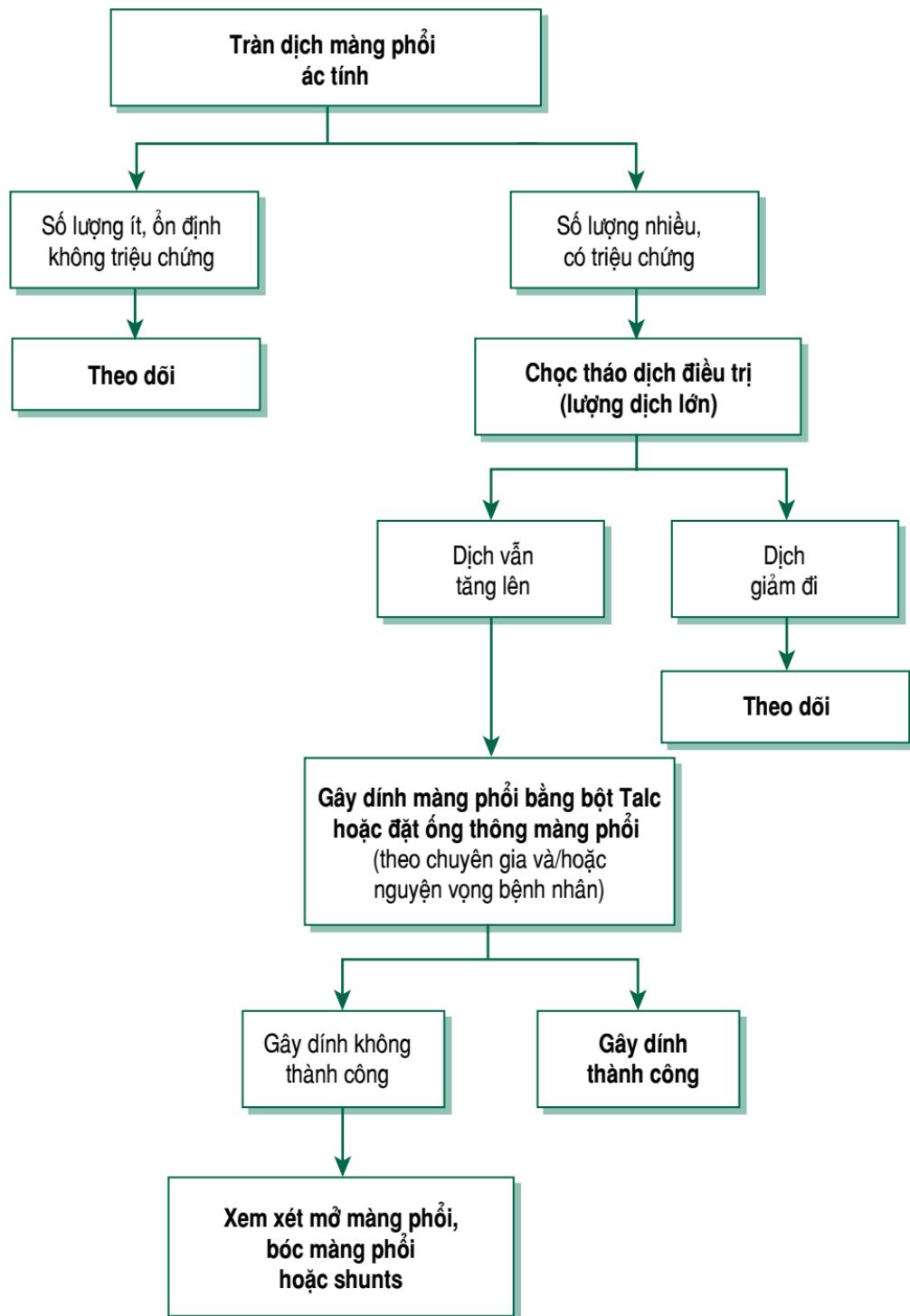
ĐIỀU TRỊ

- **Tràn dịch dịch thấm: Nguyên tắc là điều trị các nguyên nhân cơ bản** (suy tim, suy gan, hội chứng thận hư).
 - Chọc tháo dịch chỉ định khi tràn dịch số lượng nhiều liên tục.
 - Đôi khi, chỉ định các biện pháp tích cực hơn bao gồm gây viêm màng phổi, shunts, hoặc đặt ống thông màng phổi kéo dài cho thoát máu hoặc giảm đau.
- **Tràn dịch cận viêm đơn thuần/không biến chứng:** Kháng sinh và theo dõi chặt chẽ.
- **Tràn dịch cận viêm phổi phức tạp và mủ màng phổi** (Hình 10-4): Kháng sinh và **đặt dẫn lưu màng phổi** để tránh đính và tổ chức hóa (*Chest 2000;118:1158*).
 - **Kháng sinh nên bao phủ cả vi khuẩn yếm khí** vì nó thường là tác nhân gây viêm mủ màng phổi (*Lancet 1974;1:338; Chest 1993;103:1502*).
 - **Chống đính màng phổi trong trường hợp tràn dịch khu trú còn gây tranh cãi,** nhưng biện pháp này có thể cải thiện dẫn lưu và giảm can thiệp phẫu thuật (*Chest 2006;129:783*). Biến chứng **hở màng phổi** ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống đông đường toàn thân (*Radiology 2008;246:956*).
 - Rút sonde dẫn lưu khi dịch được dẫn lưu hết (<50 đến 100 mL dịch ra/ngày VÀ cải thiện trên phim chụp theo dõi).



Hình 10-4. Lược đồ khuyến nghị phương cách chung xử trí tràn dịch cận viêm phổi phức tạp và mủ màng phổi.

- **Phẫu thuật bóc màng phổi (nội soi lòng ngực hoặc phẫu thuật mở)** có thể được chỉ định cho tràn dịch có giải phẫu phức tạp (dày dính màng phổi rộng, tổ chức xơ, và/hoặc nhiều ổ), hoặc trường hợp dẫn lưu không hiệu quả.
- **Tràn dịch màng phổi ác tính** (Hình 10-5): tái phát trong khoảng 95% các trường hợp, thường là trong vòng một tuần.
 - Theo dõi là thích hợp trong trường hợp tràn dịch số lượng ít, không có triệu chứng, tràn dịch ổn định.
 - **Chọc tháo dịch điều trị** (số lượng dịch lớn).
 - Chọc tháo dịch lặp lại nếu dịch tái phát chậm.



Hình 10-5. Lược đồ khuyến nghị phương cách chung xử trí tràn dịch màng phổi ác tính.

- **Phù phổi do nở phổi là rất hiếm**, và thường như không liên quan đến tốc độ hoặc số lượng dịch tháo (*Ann Thorac Surg 2007;84:1656*).
- **Tháo dịch dưới 1,5 L tại một thời điểm là an toàn**. Tuy nhiên, **nên ngừng chọc tháo dịch khi có khó chịu ở ngực**, có thể là một dấu hiệu không an toàn trong tràn dịch màng phổi áp lực (*Chest 2006;129:1556*).
- **Gây dính màng phổi:** Bằng bột Talc hoặc doxycycline (*Ann Intern Med 1994;120:56*).
 - Chỉ định khi **dịch tái phát nhanh**.
 - **Bột Talc**, tinh khiết bơm qua sonde dẫn lưu màng phổi hoặc bơm trong nội soi lồng ngực, rất hiệu quả và thoái mái hơn doxycycline (*Chest 2005;127:909*).
 - Ít hiệu quả nếu phổi không nở được khi dẫn lưu hết dịch màng phổi (“lá phổi bị mắc kẹt”).
 - Thường yêu cầu nhập viện khoảng 3 đến 5 ngày.
- **Đặt sonde dẫn lưu màng phổi kéo dài:** Thực tế, có thể được thực hiện ở các bệnh nhân ngoại trú, và dễ dàng cho bệnh nhân và người chăm sóc.
 - Chỉ định giống gây dính màng phổi, và ưa thích hơn nếu có “phổi bị mắc kẹt”.
 - Có 50% trường hợp gây dính màng phổi sau đặt dẫn lưu nhiều lần, cho phép rút sonde.
 - Nhiều thành công trong việc giảm tràn dịch hơn so với gây dính bằng doxycycline (*Cancer 1999;86:1992*).
- Mở màng phổi, ống thông màng phổi/màng bụng, hóa xạ trị.

Xử trí phẫu thuật

- **Bóc màng phổi:** Trong trường hợp tràn dịch cận viêm phúc tạp có giải phẫu màng phổi phức tạp do tổ chức xơ và/hoặc dẫn lưu dịch màng phổi không hiệu quả.
- **Cắt bỏ màng phổi hoặc làm trầy xước màng phổi:** Đối với kỳ tràn dịch màng phổi ác tính không đáp ứng với gây dính hoặc đặt sonde dẫn lưu dịch kéo dài.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Bác sĩ chuyên khoa phổi (can thiệp nếu có)
- Phẫu thuật ngực khi cần thiết

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Phụ thuộc vào nguyên nhân của tràn dịch và mức độ của tổn thương màng phổi.

- **Tràn dịch dịch thấm:** Phụ thuộc vào quản lý và tiên lượng của các nguyên nhân cơ bản nhưng **nói chung là kết quả tốt**.
- **Tràn dịch cận viêm đơn thuần:** **Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong thấp** nếu điều trị thích hợp với thuốc kháng sinh và theo dõi chặt chẽ.

- **Tràn dịch cận viêm phức tạp và viêm mủ màng phổi:** Nếu điều trị chậm, tăng nguy cơ di chứng phổi-màng phổi, bao gồm cả chỉ định phẫu thuật bóc màng phổi và có thể tử vong.
- **Tràn dịch màng phổi ác tính** tất cả đều chỉ ra ung thư tiền triển. Lựa chọn điều trị cung cấp cho những bệnh nhân này nhằm thành công trong việc cố đạt được giảm nhẹ triệu chứng, và có thể giảm một ít tình trạng bệnh hoặc nguy cơ tử vong.

Ho máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Ho ra máu thật sự là khạc ra máu từ đường hô hấp dưới (dưới thanh môn).

Phân loại

- Ho ra máu có **nhiều cách phân loại trong y văn** dựa trên sự xuất hiện, tần suất, tỷ lệ, khối lượng và hậu quả trên lâm sàng. Những đặc điểm này thường gợi ý nguyên nhân và có thể dự đoán kết quả, do đó giúp hướng dẫn cho chẩn đoán và quản lý.
- **Ho ra máu ô ạt:** Phổ biến nhất được xác định khi khạc ra $>600 \text{ mL}$ máu mỗi 24 giờ (*Flexible Bronchoscopy 2nd ed Hoboken: Wiley-Blackwell, 2004*).

Dịch tễ học

Phụ thuộc vào nguyên nhân.

Nguyên nhân

- Theo thời gian:
 - **Cấp tính/dơn thuần hoặc ít đợt:** viêm phế quản, viêm phổi, chấn thương, tắc mạch phổi, suy tim trái
 - **Bán cấp/tái phát:** bệnh ác tính, bệnh phổi khu trú (lao, u nấm aspergillus, áp xe phổi), dị dạng động tĩnh mạch, lạc nội mạc tử cung tại phổi
- Theo khối lượng:
 - **Ho ra máu không ô ạt:** viêm phế quản, bệnh ác tính, giãn phế quản, viêm phổi
 - **Ho ra máu ô ạt:** giãn phế quản, bệnh phổi khu trú (lao, u nấm aspergillus, áp xe phổi), dị dạng động tĩnh mạch, bệnh ác tính
- Theo vị trí giải phẫu:
 - **Đường hô hấp:** viêm phế quản/giãn phế quản, bệnh ác tính, dị vật, chấn thương
 - **Nhu mô/phế nang:** viêm phổi, bệnh khớp viêm mạch và hội chứng chảy máu phế nang (ANCA+ viêm mạch, hội chứng Goodpasture, SLE).
 - **Mạch máu:** Tăng áp lực tĩnh mạch phổi (suy tim trái, hẹp van hai lá), tắc

mạch phổi, dị dạng động tĩnh mạch phổi, giãn tĩnh mạch/chứng phình động mạch, bệnh khớp viêm mạch và hội chứng chảy máu phế nang

- Rối loạn đông máu: giảm tiểu cầu, đông máu rải rác nội mạch (Disseminated intravascular coagulation–DIC)
- Các loại thuốc: Thuốc chống đông máu, aspirin, cocaine
- Do thày thuốc: sinh thiết phổi, chấn thương động mạch phổi
- Nguyên nhân hiếm: Bệnh vi sỏi phế nang, lạc nội mạc tử cung tại phổi, rò phế quản mạch máu, phổi biệt lập, bệnh Dieulafoy
- **Ho máu tự phát/không được chẩn đoán lên đến 25%:** Tiêu lượng thường thuận lợi (*Ann Intern Med* 1985;102:829).

Sinh lý bệnh

- Sinh lý bệnh cụ thể phụ thuộc vào nguyên nhân và vị trí của bệnh.
- Thông thường do **viêm/kích ứng mô tại chỗ đường hô hấp và liên quan đến quá sản hoặc cung cấp mạch máu bất thường**.
- **Tuần hoàn mạch phế quản** (phân nhánh từ động mạch chủ) cung cấp huyết áp cao cho đường hô hấp và các bệnh lý liên quan.
- **Tuần hoàn phổi** cung cấp máu cho nhu mô phổi và đang chịu áp lực thấp nhưng nhận được tất cả cung lượng tim. Nguyên nhân mạch máu, dị dạng mạch máu, phình mạch Rasmussen (phình động mạch phổi liên quan đến bệnh lao).

CHẨN ĐOÁN

Sàng lọc các bệnh cơ bản là cơ sở để chẩn đoán nguyên nhân gây ra ho ra máu và giúp hướng dẫn quản lý.

Biểu hiện lâm sàng

Ho ra máu có thể là triệu chứng chính hoặc có thể đi kèm với các biểu hiện khác của một bệnh cơ bản (Bảng 10–14).

Bệnh sử

- Quan trọng nhất: Tuổi, tiền sử hút thuốc lá, bệnh phổi trước đó, bệnh ác tính trước đó, nguy cơ rối loạn đông máu.
- Xem xét toàn thân nêu tập trung vào các triệu chứng gợi ý bệnh tim phổi, nhiễm trùng đang hoạt động, bệnh ác tính và các rối loạn viêm hệ thống.

Khám thực thể

- Quan trọng nhất: Bao gồm độ bão hòa oxy, tình trạng toàn thân tốt, khám phổi chú ý tiếng bất thường khu trú hoặc lan tỏa.
- Luôn khám kỹ lưỡng, ghi nhận bất kỳ biểu hiện của bệnh tim phổi, truyền nhiễm, miễn dịch, hoặc bệnh ác tính.

Bảng 10-14

Chẩn đoán nguyên nhân ho ra máu từ tiền sử và khám lâm sàng

Nguyên nhân ho ra máu	Tiền sử	Khám lâm sàng
Carcinoma phế quản	Hút thuốc, tuổi >40, ho máu số lượng ít tái phát, gầy sút cân	Tiếng wheezing khu trú
Viêm phế quản mạn tính/ giãn phế quản	Thường xuyên, ho khạc đờm nhiều, viêm phổi nhiều đợt	Ran nổ lan tỏa hai bên, khò khè, ngón tay dùi trống
Lao, nấm, áp-xe phổi	Triệu chứng bán cấp, tiền sử phơi nhiễm hoặc du lịch	Sốt, ran nổ khu trú, suy kiệt
Viêm phổi cấp	Sốt cấp tính, ho khạc đờm, viêm màng phổi, ho máu giật sặc	Sốt, ran nổ khu trú, tiếng rít phế quản
Hội chứng viêm mạch chảy máu	Bán cấp, đái máu, đau cơ, nổi ban	Ran nổ lan tỏa, loét niêm mạc, nổi ban
Suy tim	Khó thở khi nằm, phù chi dưới, tiền sử bệnh van tim	Tiếng thổi, rung tâm trương, S ₃ , S ₁ đánh hoặc P ₂ , phù chi dưới
Dị dạng động tĩnh mạch/ giãn mao mạch xuất huyết di truyền	Thở nồng, chảy máu cam, tiền sử gia đình có dấu hiệu và triệu chứng tương tự	Giãn mao mạch niêm mạc, orthodeoxia
Tắc mạch phổi	Khó thở cấp, viêm màng phổi	Giảm oxy máu, cọ màng phổi, phù chi dưới không cân xứng

Chẩn đoán phân biệt

Giả ho máu: Do chảy máu từ đường hô hấp trên hoặc xuất huyết tiêu hóa trên kèm theo hoặc không kèm theo hít vào phổi.

Test chẩn đoán

- Đánh giá nồng độ oxy hóa máu, mức độ mất máu, bằng chứng nhiễm trùng và các bệnh lý toàn thân khác.
- Khu trú nguồn gốc của ho ra máu.

Xét nghiệm

- Công thức máu, CMP, xét nghiệm đông máu, xét nghiệm nước tiểu bằng kính hiển vi.
- Định nhóm máu và làm chéo máu nếu ho ra máu ô ạt.
- Khí máu động mạch nếu có chỉ định.

- Xét nghiệm đờm: Nhuộm gram và nuôi cấy đờm thường quy. Nấm, AFB, xét nghiệm tế bào học.
- Xét nghiệm chuyên khoa theo gợi ý của lâm sàng.
 - Suy tim: BNP
 - Bệnh miễn dịch: Sàng lọc ANA/ANCA, kháng thể kháng màng đáy cầu thận, nồng độ bô thể, cryoglobulins,...

Điện tâm đồ

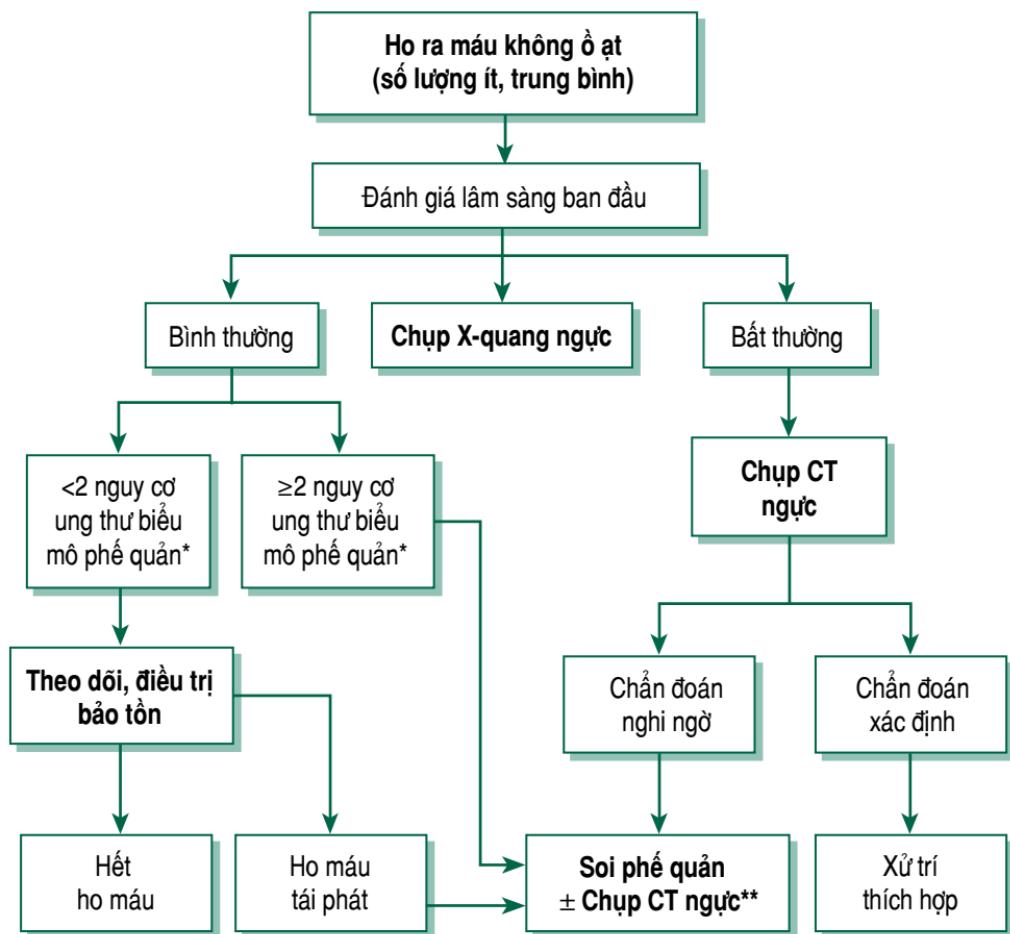
Đánh giá cho bệnh lý về cấu trúc tim; thường không có giá trị đối với bệnh lý khác.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Chụp X-quang thẳng/nghiêng** nên được thực hiện trong tất cả các trường hợp ho ra máu.
 - Kết quả bình thường hoặc không khu trú được tổn thương lên đến 50% các trường hợp (*Chest 1988;92:70; Clin Radiol 1996;51:391*).
 - Kết quả bình thường gấp ở 10% trường hợp do ung thư biểu mô phế quản (*Chest 1988;92:70*).
- **Chụp cắt lớp vi tính ngực:** Chỉ định thường phụ thuộc vào lâm sàng nhưng phải được thực hiện nếu chẩn đoán vẫn còn nghi ngờ sau khi đánh giá lâm sàng ban đầu, hoặc nếu soi phế quản không phát hiện được (Hình 10–6).
 - Ưu điểm:
 - Có thể đánh giá nhu mô phổi, mạch máu phổi và phân chia của cây phế quản.
 - **Đặc biệt hữu ích cho giãn phế quản, bệnh phổi tạo hang, u phổi và dạng mạch máu** (*Chest 1994;105:1155*).
 - Chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao có thể nhìn thấy khối u với hiệu quả tương đương với nội soi phế quản (*Radiology 1993;189:677*).
 - Nhược điểm:
 - Ít hiệu quả trong trường hợp tổn thương kín đáo ở phế quản và tổn thương niêm mạc (*Chest 1994;105:1155*).
 - Không đặc hiệu trong trường hợp chảy máu phổi.
 - Nguy cơ cao ở bệnh nhân không ổn định.
- **Siêu âm tim** nếu nghi ngờ bệnh lý cấu trúc tim hoặc bệnh van tim.

Kỹ năng chẩn đoán

- **Soi phế quản ống mềm:** Đánh giá được **nguồn gốc máu chảy tại chỗ hoặc nơi khác** tại hai phần ba số trường hợp (*Ann Thorac Surg 1989;48:272*).
 - Hữu ích để **kiểm tra bất thường** niêm mạc và mạch máu đường hô hấp; có thể **rửa phế quản** lấy dịch làm xét nghiệm chạy dịch như công thức máu, nhuộm gram, nuôi cấy, tế bào học; đánh giá chảy máu phế nang; và có thể chải phế quản và/hoặc sinh thiết.

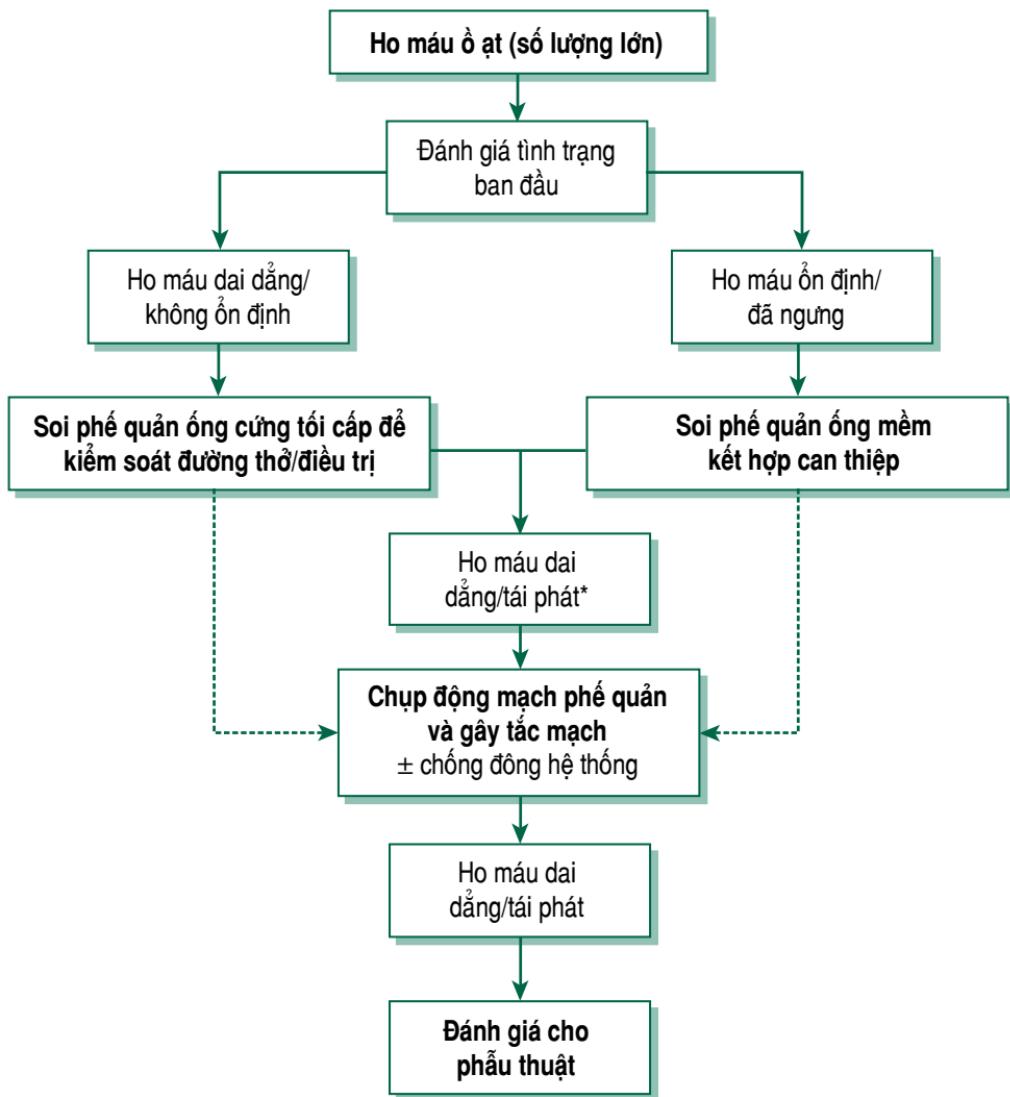


- **Chỉ định** (xem Hình 10–6):
 - Nguồn gốc chảy máu không rõ ràng sau khi đánh giá ban đầu và hình ảnh học, hoặc nếu ho ra máu kéo dài/tái phát.
 - Biểu hiện lâm sàng cho thấy đường hô hấp bất thường.
 - Chụp X-quang ngực/hình ảnh học cho thấy khối u ác tính.
 - Chụp X-quang ngực/hình ảnh học bình thường hoặc không có tổn thương khu trú nhưng **có ít nhất hai yếu tố nguy cơ của ung thư biểu mô phế quản**: nam giới, tuổi >40, hút thuốc >40 bao/năm, ho ra máu >1 tuần, khạc >30 mL máu (Chest 1985;87:142; Chest 1988;92:70; Ann Intern Med 1991;115:171).
 - Nguy cơ huyết khối động mạch phổi.

- Thời gian: Gây tranh cãi, mặc dù nhiều tài liệu khuyến khích thực hiện trong vòng 48 giờ ho máu (*Am Rev Resp Dis 1981;124:221*).
- **Chụp động mạch phế quản và động mạch phổi:** Chỉ định khi ho máu dai dẳng hoặc ho ra máu tái phát số lượng lớn.
 - Ưu điểm: Đối với trường hợp **tắc mạch** do huyết khối từ nơi khác cũng như huyết khối hình thành tại chỗ.
 - Nhược điểm: Đối với **chảy máu đa dạng và không xác định** được vị trí tùy thuộc vào bối cảnh lâm sàng (*Ann Thorac Surg 1989;48:272*).
 - Biến đổi giải phẫu.
 - Chảy máu thường không đủ để chất cản quang thoát mạch.
 - Bệnh phổi lan tỏa thường có liên quan đến những bất thường mạch máu lan tỏa, tổn thương tại chỗ phức tạp (v.d., giãn phế quản).

ĐIỀU TRỊ

- **Cách xử lý chung**
 - **Phân biệt ho ra máu số lượng lớn với ít-trung bình.**
 - Ba mục tiêu chính: (1) ổn định, (2) chẩn đoán và xác định vị trí, (3) quyết định nhu cầu và phương pháp điều trị.
- **Ho ra máu không ồ ạt (số lượng ít-trung bình):** thường được điều trị thận trọng và dựa trên bệnh lý tiềm ẩn (xem Hình 10-6).
 - Đảo ngược tình trạng rối loạn đông máu
 - Thuốc an thần nhẹ và thuốc chống ho
 - Nội soi phế quản nếu tái phát
- **Ho ra máu ồ ạt (số lượng lớn):** Yêu cầu hành động khẩn cấp, theo dõi chặt chẽ và hội chẩn nhiều chuyên khoa bao gồm bác sĩ hô hấp và/hoặc bác sĩ phẫu thuật lồng ngực và can thiệp chẩn đoán hình ảnh (Hình 10-7).
 - **Tình trạng ban đầu ổn định:**
 - Đảm bảo **đường hô hấp thông thoáng**: Ngưỡng rất thấp để đặt nội khí quản, với ống nội khí quản lớn.
 - **Nằm nghiêng** (ảnh hưởng xuống phổi) để giảm thiểu nguy cơ chảy vào phổi không bị ảnh hưởng.
 - Đặt nội khí quản một nòng để thông khí chọn lọc cho phổi không bị ảnh hưởng.
 - Đặt nội khí quản hai nòng để thông khí chọn lọc cho phổi không bị ảnh hưởng. Nên được thực hiện và quản lý dưới sự giám sát phù hợp.
 - **Nội soi phế quản** với điều trị trực tiếp đường hô hấp:
 - **Soi phế quản ống cứng** chỉ định khi: Kiểm soát đường hô hấp tốt hơn và kiểm soát thông khí với thao tác hút và thao tác các dụng cụ dễ dàng hơn.
 - Soi phế quản chèn ép trực tiếp.



Hình 10-7. Lược đồ khuyến nghị phương cách chung xử trí ho ra máu ô ạt. *Xem xét gây bít tắc động mạch phế quản ở tất cả các trường hợp ho ra máu số lượng lớn bất kể có tái phát hay không.

- **Bóng chèn**, đặt tại chõ trong vòng 1 đến 2 ngày. Chặn phế quản, bóng catheter động mạch phổi đã được ghi nhận. Theo dõi các chấn thương niêm mạc do thiếu máu cục bộ hoặc viêm phổi sau chõ tắc (*Thorax* 2003;58:814).
- **Đốt điện dưới nội soi phế quản, đông máu Argon-Plasma** (*Chest* 2001;119:781; *Can Respir J* 2004;11:305).
- **Thuốc cầm máu tại chõ**: Epinephrine, vasopressin, thrombin, nước muối lạnh (*Am Rev Respir Dis* 1987;135:A108; *Chest* 1989;96:473; *Thorax* 1980;35:901).

- **Chụp động mạch phế quản và gây tắc mạch nên được thực hiện sớm** trong trường hợp ho ra máu số lượng lớn hoặc tái phát.
 - **Gây tắc mạch thành công (>85%)** với định vị cẩn thận (*Chest 2002;121:789; Radiology 2004;233:741*).
 - Đặc biệt hữu ích trong bệnh nhân xơ nang phổi (*Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1951; Ngực 2002;121:796*).
 - **Thất bại sớm thường là do nhận định không đầy đủ hoặc không hoàn toàn nguồn gốc ho máu.** Chụp động mạch sau gây tắc mạch có thể xác định thêm hệ thống mạch tổn thương, phổ biến nhất là từ động mạch liên sườn và cơ hoành (*Am J Roent 2003;180:1577*).
 - **Tái xuất huyết thông thường** (lên đến 20%) trong vòng 1 năm (*Chest 1999; 115:912; Respiration 2000;67:412*).
 - **Nguy cơ** bao gồm tắc mạch phế quản hoặc hoại tử một phần phổi và hiếm hơn là bệnh lý thiếu máu cục bộ tủy sống do thuyên tắc vô căn các động mạch cột sống.

Thuốc

Thuốc cầm máu hệ thống: Sử dụng khi ho ra máu ồ ạt, không ổn định như một biện pháp trì hoãn, hoặc khi nội soi phế quản, can thiệp, hoặc chống chỉ định phẫu thuật và/hoặc không có chỉ định. Một số v.d., là yếu tố VII, vasopressin và axit aminocaproic.

Xử trí phẫu thuật

- **Cắt thuỷ phổi/cắt toàn bộ phổi giúp điều trị dứt điểm.**
- **Chỉ định: ho ra máu số lượng lớn kéo dài/dơn độc bất chấp điều trị khác;** đặc biệt hữu ích cho bệnh nhân ổn định với ho ra máu do bệnh phổi hang (v.d., u nấm aspergillus), ung thư biểu mô phế quản khu trú, dị dạng động tĩnh mạch, do chấn thương (*Crit Care Med 2000;28:1642*).
- **Chống chỉ định:** dự trữ phổi nghèo, bệnh ác tính tiến triển, lao, bệnh phổi lan tỏa, chảy máu phế nang lan tỏa.
- Phẫu thuật cấp cứu có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao so với phẫu thuật lựa chọn sau khi ổn định.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Phổi (can thiệp cho ho ra máu số lượng lớn)
- Phẫu thuật ngực
- X-quang can thiệp

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Tỷ lệ tử vong phụ thuộc vào nguyên nhân và số lượng (*Arch Intern Med 1983;143:1343; Am J Med Sci 1987;294:301*).

- Có tới 80% ho ra máu số lượng lớn do bệnh ác tính
- Dưới 10% ho ra máu ít-trung bình
- Ít hơn 1% giãn phế quản và viêm phổi

Xơ nang phổi

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Xơ nang phổi là do **rối loạn nhiễm sắc thể lặn**, gây ra bởi đột biến gen điều hòa dẫn chất xuyên màng xơ hóa nang (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene—*CFTR*), nằm trên nhiễm sắc thể số 7, mà hậu quả gây rối loạn chức năng cơ quan ngoại tiết.

Dịch tễ học

- Tại Hoa Kỳ, có khoảng 30.000 người bị ảnh hưởng bởi bệnh xơ hóa nang với tỷ lệ mắc bệnh chiếm 1 trong 3.500 trẻ đẻ sống (*Clin Chest Med* 2007;28:279).
- Xơ hóa nang là bệnh di truyền gây tử vong phổ biến nhất ở người da trắng, nhưng cần chẩn đoán ở những bệnh nhân thuộc các dân tộc khác nhau.
- Bệnh nhân thường được chẩn đoán trong thời thơ ấu, nhưng ngày càng tăng các thể nhẹ có thể không biểu hiện cho đến cuối cuộc đời.

Nguyên nhân

- Xơ hóa nang do **đột biến ở gen CFTR**, một chu kỳ AMP kênh điều hòa clorua (*Science* 1989;245:1073).
- CFTR bình thường duy trì độ ẩm của dịch tiết cơ quan ngoại tiết.
- CFTR bất thường làm giảm tiết clorua và tăng hấp thụ natri trên bề mặt của tế bào biểu mô, hậu quả tăng tiết dịch dày trong đường hô hấp, xoang, ống tụy, đường mật, ruột, tuyến mồ hôi và đường sinh dục.

Sinh lý bệnh

- CFTR bình thường quy định vận chuyển các chất điện giải qua biểu mô (*Curr Opin Pulm Med* 2003;9:486).
- Các biểu hiện chính của bệnh tại phổi được cho là có liên quan đến vận chuyển bất thường các chất điện giải trong đường hô hấp, hậu quả giảm tiết chất lỏng trên bề mặt đường hô hấp và giảm đào thải chất nhầy của lông chuyển.
- Đường hô hấp bị vòng xoắn bệnh lý của nhiễm trùng, viêm nhiễm, và tắc nghẽn đường thở mạn tính. Điều này dẫn đến giãn phế quản, nhiễm trùng mạn tính và cuối cùng là tử vong sớm (*N Engl J Med* 2005;352:1992).
- Tương tự như vậy, tiết dịch dày trong ống tụy và mật dẫn đến chán ăn, kém hấp thu, và đôi khi là bệnh gan và tiêu đường.

CHẨN ĐOÁN

- Xơ nang phổi thường được chẩn đoán trong thời thơ ấu, nhưng khoảng 10% bệnh nhân được chẩn đoán sau khi 10 tuổi (*CFF Patient Registry, 2011*).
- Sàng lọc sơ sinh tăng tỷ lệ chẩn đoán sớm (*J Pediatr 2002;141:804*). Năm 2010, hơn một nửa số trường hợp nhiễm mới được phát hiện là nhờ sàng lọc sơ sinh (*CFF Patient Registry, 2011*).
- **Chẩn đoán xơ nang phổi** khi có ít nhất một tiêu chí của mỗi nhóm đặc điểm lâm sàng sau (*J Pediatr 2008;153:S1*):
 - Lâm sàng biểu hiện bệnh xơ nang phổi (xem đặc điểm lâm sàng), hoặc
 - Tiền sử gia đình có người bị bệnh, hoặc
 - Xét nghiệm sàng lọc sơ sinh dương tính, và
 - Tăng cao clorua trong mồ hôi $>60 \text{ mmol/L}$ trên hai lần, hoặc
 - Sự hiện diện của hai đột biến gây bệnh ở CFTR, hoặc
 - Xét nghiệm bất thường điện thế qua biểu mô mũi
- Bệnh nhân không điển hình có thể thiếu các triệu chứng và dấu hiệu cổ điển hoặc làm xét nghiệm mồ hôi bình thường (*Curr Opin Pulm Med 2003;9:498*).
- Mặc dù định kiểu gen có thể hỗ trợ trong việc chẩn đoán, tuy nhiên một mình nó không thể khẳng định hoặc loại trừ chẩn đoán xơ hóa nang phổi và lựa chọn xét nghiệm ban đầu vẫn là xét nghiệm mồ hôi.

Biểu hiện lâm sàng

- **Tại phổi**
 - Ho khạc đờm mủ
 - Nhiễm trùng xoang-phế quản với tác nhân gây bệnh điển hình của xơ hóa nang phổi
 - Khó thở tiến triển
 - Đợt cấp bệnh phổi cấp tính
 - Nhiễm trùng và viêm tái phát
 - Giãn phế quản
 - Tắc nghẽn đường dẫn khí
- **Ngoài phổi**
 - Viêm xoang mạn tính
 - Polyp mũi
 - Suy dinh dưỡng
 - Suy tuyến tụy–thiếu vitamin A, D, E, K
 - Phân su ruột
 - Hội chứng tắc đầu xa ruột
 - Xoắn, lồng ruột, và sa trực tràng
 - Đái tháo đường

- Xơ gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa
- Sỏi mật và viêm túi mật
- Sỏi thận
- Vô sinh nam (không có ống dẫn tinh hai bên) và viêm mào tinh hoàn
- Chậm tăng trưởng, bệnh xương khớp và loãng xương

Bệnh sử

Biểu hiện các triệu chứng có thể bao gồm (*J Pediatr* 1993;122:1):

- Ho khạc đờm mủ (40%)
- Chậm phát triển (29%)
- Phân mỡ
- Ruột phân su

Khám thực thể

- Suy dinh dưỡng, nhẹ cân
- Ran nở thì thở vào ở thùy trước phổi và đỉnh phổi
- Ngón tay dùi trống

Chẩn đoán phân biệt

- **Rối loạn vận động thể mi tiên phát:** Giãn phế quản, viêm xoang và vô sinh, nhưng các triệu chứng tiêu hóa hạn chế và nồng độ clorua mồ hôi bình thường, thỉnh thoảng gặp đảo tim sang phải hoặc *đảo ngược phủ tang toàn bộ* (Hội chứng Kartagener).
- **Hội chứng Shwachman-Diamond:** Suy tuyến tụy, giảm bạch cầu trung tính theo chu kỳ và tầm vóc thấp, có thể dẫn đến bệnh phổi, nhưng nồng độ clorua mồ hôi bình thường (*Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:233).
- **Hội chứng Young:** Giãn phế quản, viêm xoang và không còn tinh trùng, nhưng các triệu chứng hô hấp nhẹ, không có triệu chứng tiêu hóa và nồng độ clorua mồ hôi bình thường (*Thorax* 1987;42:815).
- **Thiếu Immunoglobulin:** Viêm xoang và nhiễm trùng phổi tái phát nhưng thường không có triệu chứng tiêu hóa và nồng độ clorua mồ hôi bình thường.
- **Giãn phế quản vô căn**
- **Viêm mũi xoang mạn tính:** Viêm xoang tái phát nhưng các triệu chứng tiêu hóa hạn chế và nồng độ clorua mồ hôi bình thường.
- **Viêm tụy mạn tính vô căn:** Viêm tụy tái phát, nhưng bệnh xoang-phế quản hạn chế và nồng độ clorua mồ hôi bình thường.

Test chẩn đoán

- **Xét nghiệm mồ hôi da** với phương pháp định lượng chuẩn bằng liệu pháp ion pilocarpine vẫn là **tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh xơ hóa nang** (*Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475).

- Nồng độ clorua mồ hôi ≥60 mmol/L trong hai lần riêng biệt phù hợp chẩn đoán bệnh xơ hóa nang.
- Kết quả xét nghiệm mồ hôi ở ranh giới (nồng độ clorua mồ hôi 40 đến 59 mmol/L) hoặc kết quả không rõ chẩn đoán trong trường hợp lâm sàng nghi ngờ cao nên lặp lại xét nghiệm mồ hôi, xét nghiệm sự khác biệt điện thế mũi, xét nghiệm di truyền, hoặc đánh giá lâm sàng bổ sung.
- Xét nghiệm mồ hôi nên được thực hiện tại một trung tâm điều trị bệnh xơ hóa nang để đảm bảo độ tin cậy của kết quả.
- Nồng độ clorua mồ hôi bất thường hiếm khi được phát hiện ở những bệnh nhân không có xơ hóa nang.
- **Xét nghiệm di truyền** đã phát hiện hơn 1.800 đột biến nguyên nhân của xơ hóa nang.
 - Phải có mặt hai đột biến gen lặn trên alen khác nhau để chẩn đoán bệnh xơ hóa nang.
 - Các đột biến thường gặp nhất trong bệnh xơ hóa nang là xóa một trong ba nucleotide mã hóa cho phenylalanine (F) ở acid amin 508 (F508del hoặc **ΔF508**) của protein CFTR, hiện diện trong khoảng 70% alen ở những người bị ảnh hưởng (*Am J Respir Crit Care Med 2006;173:475*).
 - Thăm dò có sẵn xác định hơn 90% các gen bất thường ở quần thể da trắng Bắc Âu, mặc dù họ kiểm tra chỉ có số ít các gen xơ hóa nang được biết đến. Xác định đầy đủ trình tự gen là có giá trị thương mại nhưng giải thích có thể phức tạp. Thông tin về đột biến và báo cáo kiểu hình cụ thể có thể được tìm thấy tại <http://www.cfr2.org/>.
- **Sự khác biệt điện thế qua màng biểu mô mũi.**
 - Là một xét nghiệm, trong đó điện áp trên biểu mô dọc theo mũi được xác định ban đầu, sau khi ức chế kênh natri và sau khi kích thích CFTR (*J Pediatr 1986; 108:517; Chest 2010;138:919*).
 - Xét nghiệm này cần được lặp đi lặp lại trong 2 ngày riêng biệt để khẳng định chẩn đoán và nên được thực hiện tại trung tâm chuyên ngành.

Xét nghiệm

- Nuôi cấy đờm thường xác định nhiều vi sinh vật, bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *nontypable Haemophilus inf luenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* và *Burkholderia cepacia*. Phân lập các thể tiết nhày của *P. aeruginosa* từ đường hô hấp thường xuyên. Sử dụng các môi trường nuôi cấy đặc biệt để các vi sinh vật khó sống mọc được. *Mycobacteria nontuberculosis* thường được phân lập từ đường hô hấp của người bệnh xơ hóa nang và có thể gây bệnh.
- **Xét nghiệm đánh giá kém hấp thu** do suy tuyến tụy ngoại tiết thường không được chính thức thực hiện vì bằng chứng lâm sàng (sự hiện diện của phân có mùi hôi, nhiều phân và phân lỏng; nồng độ vitamin tan trong chất béo thấp [vitamin

A, D, và E]; và thời gian prothrombin kéo dài [phụ thuộc vitamin K] và đáp ứng với điều trị bằng men tụy thường được coi là đủ cho chẩn đoán. Trong trường hợp không điển hình, nồng độ elastase trong phân thấp hoặc hệ số hấp thụ chất béo <85% trên 72 giờ hấp thu chất béo trong phân chính thức có thể xác nhận suy tuyến tụy.

- Các xét nghiệm nhằm xác định viêm xoang mạn tính hoặc vô sinh, đặc biệt là không còn tinh trùng do tắc nghẽn ở nam giới cũng hỗ trợ chẩn đoán bệnh xơ hóa nang.
- Theo dõi điện giải đồ được chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn điện giải đồ hoặc suy thận.

Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-quang ngực cho thấy thể tích phổi tăng lên với bệnh phổi nang, giãn phế quản và lấp đầy chất nhầy, đặc biệt là ở thùy trên.
- Chụp cắt lớp vi tính ngực độ phân giải cao có thể hữu ích trong việc đánh giá bệnh nhân bị bệnh sờm hoặc nhẹ bởi những thay đổi đường thở sờm.
- Thăm dò chức năng phổi cho thấy rối loạn thông khí tắc nghẽn với tăng thể tích khí cặn và dung tích phổi toàn phần.
- Giảm trao đổi khí phế nang có thể xuất hiện cùng với thiếu oxy và tăng carbonic.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bệnh xơ hóa nang nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống và hoạt động, giảm số lượng các đợt cấp và nhập viện, tránh các biến chứng liên quan đến điều trị, giảm tỷ lệ suy giảm chức năng phổi và giảm tử vong.
- Một chương trình toàn diện giải quyết rối loạn của các hệ cơ quan, được cung cấp tại trung tâm xơ hóa nang đang được khuyến khích.
- Hầu hết người lớn xơ hóa nang có bệnh phổi thì phần lớn của điều trị là tập trung vào làm thông thoáng đường thở, loại bỏ dịch tiết hô hấp và kiểm soát nhiễm khuẩn (*N Engl J Med* 1996;335:179).
- **Điều trị phổi** (*Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957).
 - **Thuốc giãn phế quản dạng hít:** Thuốc cường β-adrenergic (albuterol MDI, 2 đến 4 nhát 2 đến 4 lần/ngày; salmeterol hoặc formoterol, một nhát hít bột khô 2 lần/ngày)
 - Được sử dụng để điều trị tắc nghẽn đường dẫn khí và tạo điều kiện loại bỏ chất nhầy.
 - Chống chỉ định rất hiếm ở bệnh nhân có suy giảm nghịch thường đường dẫn khí sau khi sử dụng.
 - **Tái tổ hợp deoxyribonuclease ở người:** DNase, dornase- α , Pulmozyme (2,5 mg hoặc khí dung một óng mỗi ngày)

- Tiêu hóa DNA ngoại bào, giảm độ nhớt của đờm.
 - Nó cải thiện chức năng phổi và làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn đường hô hấp đòi hỏi phải tiêm kháng sinh (*N Engl J Med* 1992;326:812; *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145).
 - Các tác dụng phụ có thể bao gồm viêm họng, viêm thanh quản, phát ban, đau ngực và viêm kết mạc.
- **Dung dịch muối ưu trương:** (hít 4 mL dung dịch muối 7% hai lần mỗi ngày)
- Một nghiên cứu gần đây cho thấy ít đợt cấp hơn và có thể cải thiện chức năng phổi ở bệnh nhân được điều trị bằng dung dịch muối ưu trương (*N Engl J Med* 2006;354:229).
 - Thuốc giãn phế quản dạng hít nên dùng trước khi điều trị để tránh điều trị gây ra co thắt phế quản.
- **Kháng sinh**
- Phối hợp penicillin bán tổng hợp đường truyền, cephalosporin thế hệ ba hoặc tư, hoặc quinolone và aminoglycoside thường được khuyến cáo trong các đợt cấp (*Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802).
 - Nuôi cấy đờm và làm kháng sinh đồ để hướng dẫn điều trị. *P. aeruginosa* là tác nhân thường gặp nhất gây bệnh phổi.
 - Thời gian điều trị kháng sinh được quyết định bởi đáp ứng lâm sàng. Ít nhất 14 ngày kể từ ngày dùng thuốc kháng sinh thường được đưa ra để điều trị đợt cấp.
 - Điều trị kháng sinh tĩnh mạch tại nhà là phổ biến, nhưng nhập viện có thể cho phép tiếp cận tốt hơn cho điều trị toàn diện và xét nghiệm chẩn đoán. Thuốc kháng sinh đường uống được chỉ nên dùng cho đợt cấp nhẹ.
 - Việc sử dụng kháng sinh dự phòng mạn tính hoặc liên tục có thể được xem xét, đặc biệt ở bệnh nhân có đợt cấp tái phát thường xuyên, nhưng tình trạng kháng kháng sinh có thể phát triển.
 - Khí dung kháng sinh tobramycin (300 mg khí dung hai lần/ngày, hoặc khí dung aztreonam lysinate 75 mg ba lần/ngày, 28 ngày dùng xen kẽ với 28 ngày nghỉ bằng khí dung và viên nén) cải thiện chức năng phổi, giảm mật độ của *P. aeruginosa*, và giảm nguy cơ nhập viện. Thay đổi giọng nói (13%) và ử tai (3%) là các tác dụng phụ liên quan với tobramycin dạng hít dài ngày (*N Engl J Med* 1999;340:23), sốt và dị ứng đường hô hấp đã được báo cáo với aztreonam dạng hít (*Chest* 2009;135:1223).
 - Bệnh nhân xơ hóa nang có được động học không điển hình và thường đòi hỏi liều lượng thuốc cao hơn nhiều và thường xuyên. Ở những bệnh nhân người lớn xơ hóa nang, v.d., cefepime thường dùng liều 2 g IV mỗi 8 giờ, và gentamicin hoặc tobramycin liều 3 mg/kg mỗi 8 giờ IV (hướng tới nồng độ đỉnh là 10 mg/mL và nồng độ tối thiểu <2 mg/mL).
 - Liều aminoglycoside một lần mỗi ngày được ưa thích và cần phải được hướng

dẫn bởi xét nghiệm dược động học. Theo dõi nồng độ (đỉnh và đáy) của các loại thuốc như kháng sinh nhóm aminoglycosides giúp đảm bảo nồng độ điều trị và giảm nguy cơ ngộ độc.

◦ Điều trị chống viêm

- **Azithromycin** (500 mg uống 3 lần/tuần) sử dụng dài ngày cho thấy cải thiện chức năng phổi và giảm số ngày nằm viện để điều trị đợt cấp ở những bệnh nhân bị nhiễm mạn tính với *P. aeruginosa* đường hô hấp (*JAMA* 2003;290:1749).
- **Glucocorticoid** được sử dụng trong thời gian ngắn có thể hữu ích cho một số bệnh nhân, nhưng điều trị lâu dài cần phải tránh để giảm thiểu các tác dụng phụ bao gồm rối loạn dung nạp glucose, loãng xương và chậm phát triển.
- **Ibuprofen** dùng với liều lượng cao đã được sử dụng như một chất chống viêm mạn tính ở trẻ em suy chức năng phổi nhẹ (*Chest* 1999;124:689).

◦ Phục hồi chức năng CFTR

- **Ivacaftor** (150 mg uống hai lần mỗi ngày) là một CFTR có thể cải thiện chức năng phổi và làm giảm nguy cơ đợt cấp bệnh phổi ở bệnh nhân có **đột biến vô nghĩa G551D** (*N Engl J Med* 2011;365:1663). Nó không hiệu quả ở những bệnh nhân đồng hợp tử với đột biến F508del. Chỉ có khoảng 4% dân số Hoa Kỳ xơ hóa nang mang đột biến G551D. Nghiên cứu hiệu quả ở bệnh nhân có đột biến không G551D đang được tiến hành.
- Sửa chữa phân tử CFTR và các phân tử ức chế đột biến vô nghĩa CFTR (ngăn chặn codon) đang trong giai đoạn phát triển khác nhau và đang được thử nghiệm lâm sàng.

◦ Thiết bị làm thông thoáng đường thở:

Van động, thiết bị acapella, áo co giãn ngực tần số, máy thở áp lực dương thì thở ra cao và thấp.

- Có thể được sử dụng kết hợp với điều trị nội khoa để thúc đẩy làm thông thoáng đường thở.

- Lựa chọn thay thế khác bao gồm dẫn lưu tư thế với vỗ rung, tập thở và ho.

◦ Phục hồi chức năng hô hấp

- Khi thực hiện phục hồi chức năng bằng các bài tập có thể cải thiện tình trạng chức năng hô hấp và đào thải các chất tiết ra khỏi đường hô hấp.

◦ Liệu pháp oxy

- Có thể được chỉ định dựa trên hướng dẫn chuẩn điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease—COPD).
- Đánh giá oxy khi nghỉ và khi tập thể dục phải được thực hiện theo chỉ định lâm sàng.

◦ Thở máy không xâm nhập

- Được sử dụng cho suy hô hấp mạn tính do xơ hóa nang liên quan giãn phế quản.
- Chưa được chứng minh rõ ràng về lợi ích sống còn, mặc dù nó có thể giúp giảm triệu chứng hoặc có thể được sử dụng như một cầu nối để ghép phổi.

• Điều trị ngoài phổi

◦ Suy tuyến tụy

- Suy tuyến tụy được quản lý bằng **bổ sung enzyme tuyến tụy**.
- Liều enzyme nên được điều chỉnh để đạt được 1 đến 2 phân nửa rắn nửa mềm mỗi ngày và duy trì phát triển và dinh dưỡng đầy đủ.
- Các enzyme sẽ dùng ngay trước bữa ăn chính và bữa ăn nhẹ.
- Lượng men tụy nên được bắt đầu ở mức 500 U lipase/kg/bữa ăn chính và không nên vượt quá 2.500 U lipase/kg/bữa ăn chính.
- **Liều cao** (6.000 U lipase/kg/bữa ăn chính) có liên quan đến **hở đường ruột mạn tính** (*N Engl J Med* 1997;336:1283).
- Úc chế axit dạ dày có thể làm tăng hoạt động của enzyme.

◦ Suy thiếu hụt vitamin

- Bổ sung vitamin được đề nghị trong bệnh phổi, đặc biệt là vitamin hòa tan trong dầu không được hấp thu tốt ở các trường hợp có suy tuyến tụy. Vitamin cần được dùng với bữa ăn/enzym.
- **Vitamin A, D, E, và K** đều có thể được uống một cách thường xuyên.
- Thiếu máu thiếu sắt cần bổ sung sắt.

◦ Xơ hóa nang liên quan đái tháo đường

- Thường được điều trị bằng **insulin**.
- Hạn chế chế độ ăn uống bệnh tiểu đường điển hình được tự do hóa (chế độ ăn có hàm lượng calo cao với chất béo không hạn chế) để đáp ứng nhu cầu năng lượng gia tăng ở bệnh nhân xơ hóa nang và khuyến khích tăng trưởng phù hợp và duy trì cân nặng.

◦ Tắc ruột

- **Thuốc nhuận tràng** như senna, magnesium citrate, hoặc polyethylene glycol có thể được thử sử dụng ban đầu.
- Trường hợp kháng thuốc có thể cần thụt bằng hypaque.
- Có thể bị nhầm lẫn với viêm ruột thừa hoặc bệnh túi mật vì ruột thừa có thể bị giãn to trong xơ hóa nang do có đặc chất nhầy và tăng số lượng bạch cầu và/hoặc phosphatase kiềm.
- Sử dụng thuốc ngủ và/hoặc mất nước đáng kể có thể gây tắc ruột nghiêm trọng, vì vậy dùng thuốc nhuận tràng dự phòng như polyethylene glycol hàng ngày (v.d., Miralax 17 g trong 8 oz nước) thường được chỉ định ở bệnh nhân sau phẫu thuật.

◦ Loãng xương

- **Sàng lọc** nên được thực hiện thường xuyên ở bệnh nhân xơ hóa nang, và điều trị với canxi, vitamin D và điều trị bisphosphonate khi có chỉ định (*Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:77).

- **Viêm xoang mạn tính**

- Nhiều bệnh nhân thấy hiệu quả khi dùng **steroid tại mũi** dài hạn.
- Rửa mũi bằng dung dịch muối cũng có thể hữu ích.
- Bệnh nhân có các triệu chứng không thể kiểm soát bằng thuốc có thể được hưởng lợi từ phẫu thuật nội soi xoang và cắt polyp mũi.

Xử trí phẫu thuật

- **Ho máu số lượng nhiều:** Điều này thường được kiểm soát bằng thuốc kháng sinh và nút động mạch phế quản. Phẫu thuật cắt bỏ phổi hiếm khi cần thiết (*Am J Respir Crit Care Med 2010;182:298*).
- **Tràn khí màng phổi**
 - Nếu lượng không nhỏ, tràn khí màng phổi được điều trị bằng đặt dẫn lưu màng phổi. Phẫu thuật gây đính màng phổi cần được xem xét trong trường hợp tràn khí màng phổi tái phát (*Am J Respir Crit Care Med 2010;182:298*).
- **Ghép phổi**
 - Đa số bệnh nhân xơ hóa nang chết vì bệnh phổi.
 - FEV₁ là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về tỷ lệ tử vong và có ích trong việc quyết định khi nào thì bệnh nhân cần ghép phổi (*N Engl J Med 1992;326:1187*).
 - Tuy nhiên, các yếu tố khác như bất thường trao đổi khí phế nang (thiếu oxy hoặc tăng carbonic khi nghỉ), bằng chứng về pH, hoặc tăng tần số hoặc mức độ nghiêm trọng của đợt cấp phổi cũng nên được xem xét khi quyết định ghép phổi.

Thay đổi lối sống/nguy cơ

- **Tránh những kích thích hít khói thuốc, bụi hoặc hóa chất.**
- **Tiêm chủng ngừa cúm hàng năm** (0,5 mL intramuscularly [IM] tiêm bắp) làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng và suy thoái tiếp theo (*N Engl J Med 1984;311:1653*).
- **Pneumovax** (0,5 mL IM) cũng có thể cung cấp các lợi ích.

Chế độ ăn uống

Cần chế độ ăn có lượng calo cao với việc bổ sung vitamin.

Hoạt động

- Bệnh nhân xơ hóa nang nên duy trì nhiều hoạt động càng tốt.
- Tập thể dục là một hình thức tuyệt vời trong việc làm thông thoáng đường thở.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Mặc dù khả năng sinh sản có thể giảm ở những phụ nữ xơ hóa nang do cô đặc chất nhầy cổ tử cung, tuy nhiên nhiều phụ nữ xơ hóa nang vẫn có thai tốt (*N Engl J Med 1984;311:1653*).
- Ảnh hưởng tốt với bà mẹ và thai nhi khi phụ nữ có FEV₁ >50% giá trị lý thuyết và

tình trạng dinh dưỡng tốt, và mang thai dưỡng như không ảnh hưởng đến sự sống còn của họ (*Chest 2000;118:85*).

- Mang thai nên được lên kế hoạch để tối ưu hóa tình trạng bệnh nhân và phối hợp với chăm sóc sản khoa. Sàng lọc xơ hóa nang di truyền cần được tiến hành trong gia đình bệnh nhân xơ hóa nang.

BIẾN CHỨNG

Biến chứng hô hấp khác của xơ hóa nang có thể bao gồm dị ứng phế quản phổi do nấm aspergillus, ho ra máu số lượng lớn, nhiễm mycobacterium không điển hình và tràn khí màng phổi.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Bệnh nhân xơ hóa nang hoặc bệnh nhân nghi ngờ xơ hóa nang nên được chuyển đến trung tâm chăm sóc xơ hóa nang được quốc gia công nhận.
- Các xét nghiệm như xét nghiệm clorua mồ hôi và sự khác biệt điện thế qua biểu mô mũi được thực hiện tốt nhất ở trung tâm chăm sóc xơ hóa nang.
- Một nhóm các chuyên gia xơ hóa nang, bao gồm các bác sĩ, chuyên gia dinh dưỡng, trị liệu hô hấp và người bảo hộ xã hội, hỗ trợ trong việc chăm sóc thường xuyên của những bệnh nhân này.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Thông tin có thể được tìm thấy tại trang web của CF Foundation (www.cff.org).

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Tất cả bệnh nhân xơ hóa nang nên được theo dõi tại trung tâm chăm sóc xơ hóa nang. Khuyến cáo nên theo dõi bệnh nhân mỗi 3 tháng với các xét nghiệm chức năng phổi và xét nghiệm hàng năm bao gồm nồng độ vitamin và sàng lọc cho CFRD.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Dự báo về tỷ lệ tử vong tăng lên bao gồm tuổi, giới nữ, trọng lượng thấp, FEV₁ thấp, suy tuyến tụy, đái tháo đường, nhiễm trùng *B. cepacia*, và số các đợt cấp (*JAMA 2001;286:2683*).
- Với điều trị cải thiện, thời gian sống thêm trung bình khoảng 38 năm (CF Foundation, www.cff.org).

Phản ứng có hại của thuốc

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reaction–ADR)** là một phản ứng không mong muốn hoặc không cố ý xảy ra khi một loại thuốc được dùng với mục đích chẩn đoán hoặc điều trị.
- Nguyên nhân của phản ứng thuốc có thể do bản chất miễn dịch, độc tính hoặc đặc ứng.
- Phản ứng dị ứng thuốc là một phản ứng miễn dịch qua trung gian immunoglobulin E (IgE) hoặc các tế bào T.

Phân loại

- ADR có thể được chia thành hai nhóm: Loại A và loại B.
- *Loại A* có nhiều phản ứng thường thấy và có thể dự đoán. Chúng thường phụ thuộc liều và liên quan đến dược động học của thuốc.
- *Loại B* không thể đoán trước và không liên quan đến liều lượng hoặc dược động học của thuốc, chiếm 10% đến 15% của tất cả các ADR.
 - Phản ứng miễn dịch qua trung gian có thể do một loạt các cơ chế (xem trong các phần sau đây). Chúng thường xảy ra khi tái tiếp xúc với thuốc có phản ứng.
 - **Phản ứng giả dị ứng**, trước đây gọi là phản ứng dạng phản vệ, xảy ra do tế bào mast giải phóng hạt chứa IgE độc lập của tế bào mast.

Dịch tễ học

- Từ năm 1966 đến năm 1996; 15,1% số bệnh nhân nhập viện ở Mỹ có ADR, trong đó tỷ lệ thường hợp nhập viện do ADR là 3,1% đến 6,2% (*JAMA* 1998;279:1200).
- Tỷ lệ tử vong do ADR là đáng kể và dao động từ 0,14% đến 0,32% (*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309).

Nguyên nhân

- **β -Lactam** là thuốc kháng sinh phổ biến nhất liên quan đến phản ứng thuốc qua trung gian miễn dịch.

- Sốc phản vệ đã được báo cáo xảy ra trong 1:100.000 với các phản ứng dị ứng nghiêm trọng trong 4,6 trên 10.000 ca phát thuốc (*Drug Saf 2007;30(8):705*).
- Phản ứng điển hình bao gồm phát ban, nổi mề đay, sốt và co thắt phế quản.
- Cấu trúc hóa học của penicillin là nguyên nhân gây miễn dịch cao.
 - Cấu trúc trung tâm bao gồm một vòng β -lactam liên kết hóa trị gắn với protein vận chuyển để tạo thành một hapten, yếu tố kích hoạt miễn dịch. Các yếu tố quyết định chính miễn dịch của penicillin là các dạng benzylpenicilloyl thấy trong 93% mô gắn penicillin.
 - Các thành phần kháng nguyên phụ là tất cả các hợp chất còn lại của Penicillin. Nó bao gồm benzylpenicillin, benzylpenicilloate, và benzylpenilloate.
 - Hầu hết các phản ứng ngay lập tức với penicillin có liên quan đến các yếu tố quyết định chính. Trong các penicillin khác như ampicillin, chuỗi bên là yếu tố quyết định kháng nguyên.
- Phản ứng chéo của β -lactam
 - Phản ứng chéo giữa các kháng sinh β -lactam có thể thay đổi và chủ yếu được xác định bởi cấu trúc chuỗi bên gắn liền với vòng β -lactam.
 - Trước những năm 1980, các cephalosporin có phản ứng chéo với penicillin cao hơn, như là các thuốc đã bị nhiễm một lượng nhỏ penicillin (*J Clin Allergy Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S126*). Nguy cơ của một phản ứng chéo với cephalosporin thế hệ đầu tiên là 5,0% đến 16,5%, thế hệ thứ hai là 4%, và thế hệ thứ ba hoặc thứ tư là 1% đến 3% (*J Clin Allergy Immunol 2006;117(2 Suppl mini-primer):S464*).
 - Mặc dù nhiều phản ứng của cephalosporin thế hệ thứ hai và thứ ba được hướng vào các chuỗi bên, test lấy da với penicillin ở những bệnh nhân này có thể hữu ích bởi vì phản ứng phản vệ nghiêm trọng nhất là chống lại trực tiếp lối phản ứng kép.
 - Bệnh nhân có tiền sử phản ứng nặng với penicillin nên được coi là nhạy cảm với cephalosporin trừ khi test lấy da âm tính. Mặc dù bệnh nhân có tiền sử phản ứng với penicillin mà không có kháng thể phản vệ thường có thể nhận được một cephalosporin thế hệ thứ hai hoặc thứ ba một cách an toàn, nhưng nên dùng thử đường uống với liều nhỏ trước.
 - Test lấy da phản ứng chéo đã được ghi nhận trong carbapenems. Bệnh nhân dùng thử với các loại carbapenem mà có test lấy da với penicillin dương tính và test lấy da với carbapenem âm tính thì không có bất kỳ phản ứng quá mẫn (*Allergy J Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S126*).
 - Các monobactam aztreonam hiếm khi phản ứng chéo với penicilin. Ceftazidime chia sẻ một chuỗi bên giống với aztreonam và có phản ứng mạnh (*Ann Pharmacother 2009;43(2):304*).

- Có sự gia tăng dị ứng với sulfonamid ở những bệnh nhân nhiễm HIV so với dân số nói chung. Quá mẫn với Trimethoprim-sulfamethoxazole xảy ra ở 60% bệnh nhân HIV so với 5% số bệnh nhân HIV âm tính (*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(4):324).
- Hầu hết các phản ứng thường thấy là phát ban dát sần mà tiến triển 7 đến 12 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Phản ứng khác bao gồm nổi mề đay, và ít phổ biến hơn là sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome [SJS]) và hoại tử da do độc tố (Toxic epidermal necrolysis–TEN).
- **Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drug – [NSAIDs])** (bao gồm cả aspirin) có thể gây ra phản ứng giả dị ứng qua kenh sản xuất prostaglandin để tổng hợp leukotriene ở những người nhạy cảm. **Bộ ba Samter còn gọi là hội chứng VIDAL** là sự kết hợp của bệnh hen suyễn, nhạy cảm với thuốc chống viêm không steroid và polyp mũi.

Sinh lý bệnh

Các cơ chế miễn dịch cho dị ứng thuốc được thể hiện trong Gell và phân loại Coomb của quá mẫn (Bảng 11–1).

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố làm tăng nguy cơ ADR bao gồm kích thước và cấu trúc của thuốc, đường dùng (tại da hay gây phản ứng nhất), liều lượng, thời gian, tần suất, giới tính (nữ > nam), yếu tố di truyền (HLA, tiền sử dị ứng), phản ứng thuốc đầu tiên, bệnh đồng mắc và điều trị thuốc đồng thời.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Tiền sử là điều cần thiết cho chẩn đoán một phản ứng dị ứng thuốc. Các câu hỏi cần phải được hướng vào các thông tin sau: dấu hiệu và triệu chứng, thời gian phản ứng, mục đích của thuốc, các thuốc khác bệnh nhân được tiếp nhận, tiếp xúc với thuốc trước đây hoặc thuốc có liên quan và tiền sử dị ứng thuốc khác.
- Nổi mề đay, phù mạch, thở khò khè, sốc phản vệ là tất cả các đặc điểm của phản ứng (Loại 1) qua IgE trung gian.
 - Các triệu chứng thường không xuất hiện trong lần tiếp xúc đầu tiên với thuốc trừ khi bệnh nhân đã tiếp xúc với thuốc có cấu trúc liên quan. Tuy nhiên, khi tiếp xúc lại, các triệu chứng có xu hướng biểu hiện cấp tính (thường <1 giờ).
 - Phản ứng qua IgE trung gian có xu hướng xấu đi nếu tiếp xúc lặp đi lặp lại với thuốc gây dị ứng.
 - Phản ứng giả dị ứng (không qua trung gian IgE) có thể không phân biệt được về mặt lâm sàng với các phản ứng qua IgE trung gian bởi vì có cùng phản ứng đích là giải phóng tế bào mast.

Bảng 11-1

Phản ứng thuốc miễn dịch qua trung gian

Loại phản ứng	Phản ứng tiêu biểu	Cơ chế
Phản vệ (Loại 1)	Sốc phản vệ Mày đay Phù mạch	IgE qua trung gian tế bào mast và giải phóng hoạt chất trung gian
Gây độc tế bào (Loại 2)	Thiếu máu tan máu tự miễn Viêm kẽ thận	Kháng thể IgG hoặc IgM chống lại kháng nguyên tế bào và kích hoạt bổ thể
Phức bộ miễn dịch (Loại 3)	Bệnh huyết thanh Viêm mạch	Lắng đọng phức bộ miễn dịch và kích hoạt bổ thể tiếp theo
Qua trung gian tế bào (Loại 4)	Viêm da tiếp xúc Viêm da nhạy ánh sáng	Kích hoạt tế bào T chống lại kháng nguyên bề mặt tế bào

Ig, immunoglobulin, globulin miễn dịch.

- **Ban dát sần** là những biểu hiện da thường gặp nhất của dị ứng thuốc.
 - Những phản ứng này được trung gian bởi các tế bào T và thường bị trì hoãn khởi phát, xuất hiện lần đầu tiên từ 2 đến 14 ngày sau khi tiếp xúc với thuốc. Các tổn thương thường bắt đầu từ thân mình, và lan rộng đến các chi.
 - Đôi khi, những phát ban có thể tiến triển thành DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và gây triệu chứng toàn thân) hay hội chứng Stevens–Johnson (SJS).
- **DRESS** hoặc hội chứng quá mẫn là một ADR nghiêm trọng, thường có biểu hiện phát ban và sốt (*Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):571).
 - Đáp ứng hệ thống có thể biểu hiện như viêm gan, tăng bạch cầu ái toan, viêm phổi, hạch to và viêm thận.
 - Các triệu chứng có xu hướng xuất hiện từ 2 đến 6 tuần sau khi dùng thuốc.
 - Trường hợp xảy ra đầu tiên được mô tả là với thuốc chống động kinh (carbamazepine) nhưng cũng đã được báo cáo xảy ra với allopurinol, NSAIDs, một số thuốc kháng sinh và thuốc chẹn β.
- **Hồng ban đa dạng (Erythema multiforme–EM), SJS và hoại tử da do độc tố (TEN)** là tất cả các phản ứng thuốc nghiêm trọng chủ yếu liên quan đến da.
 - EM được đặc trưng điển hình nhất bởi tổn thương đích.
 - SJS và TEN biểu hiện với mức độ bong da và niêm mạc khác nhau (<10% diện tích của lớp biểu bì ở SJS và >30% trong TEN).
 - Tái dùng thuốc hoặc test lấy da trong tương lai với các loại thuốc gây dị ứng là hoàn toàn chống chỉ định.

ĐIỀU TRỊ

- **Ngưng thuốc** khi nghi ngờ dị ứng là cách tiếp cận ban đầu quan trọng nhất trong việc quản lý một phản ứng dị ứng thuốc.
- Các biện pháp điều trị khác nhằm hạn chế làm nặng thêm ADR và có thể bao gồm ngăn chặn sốc phản vệ (phát hiện sớm) cũng như các biện pháp hỗ trợ khác. Chuyên khoa hồi sức tích cực (Intensive care unit-ICU) đối với các trường hợp dị ứng nặng.
- **Nên tránh** sử dụng thuốc nghi ngờ dị ứng trong tương lai trừ khi không có điều trị thay thế khác thích hợp.
- Nếu xem xét sử dụng các loại thuốc này thì phải khai thác bệnh sử cẩn thận để xác định nguy cơ tiềm ẩn. Bệnh nhân có thể giải mẫn cảm với thuốc theo thời gian nên việc xác định thời điểm dị ứng ban đầu là rất hữu ích. Các triệu chứng xuất hiện ngay khi bắt đầu dùng thuốc có liên quan đến trung gian IgE hơn so với trường hợp các triệu chứng phát triển trong vài ngày sau khi dùng thuốc.
- Đôi khi, bệnh nhân có thể vô tình dùng lại loại thuốc mà trước đó đã gây dị ứng. Nếu khi dùng thuốc lại mà không xuất hiện dị ứng, đó là do thiếu quá mẫn IgE trung gian hoặc có thể đã có giải mẫn cảm.
- Các loại triệu chứng cũng rất quan trọng. Phản ứng ngộ độc (v.d., buồn nôn thứ phát sau dùng kháng sinh macrolid hoặc codeine) không phải là phản ứng miễn dịch và không cần thiết phải đánh giá phản ứng với các thuốc cùng nhóm khác.
- Nếu bệnh nhân bắt buộc dùng thuốc cho một bệnh đe dọa tính mạng (v.d., viêm màng não có dị ứng penicillin) và có phản ứng tại da nhẹ, có thể tiếp tục dùng thuốc và điều trị các triệu chứng phản ứng. **Tuy nhiên, nếu mày đay tiến triển thì phải ngưng thuốc ngay để tránh nguy cơ tiến triển nặng thành SJS.**

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Nếu không có thuốc thay thế thích hợp và bệnh nhân có tiền sử dị ứng trung gian IgE thì nên hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa dị ứng để đánh giá thêm.
- Bác sĩ dị ứng có thể cho dùng thuốc nếu có chỉ định, điều này phụ thuộc vào loại thuốc, loại dị ứng và đã có kết quả các test phản ứng với thuốc.
 - **Test lấy da** có thể thực hiện để đánh giá sự hiện diện của IgE với thuốc.
 - Test lấy da có thể thực hiện với bất kỳ loại thuốc nào, độ nhạy và độ đặc hiệu của test lấy da mới chỉ được xác lập cho penicillin. Không có trường hợp nào sốc phản vệ được báo cáo khi làm test lấy da với penicillin.
 - Kết quả test với các loại thuốc khác ngoài penicilin phải được phân tích trong bối cảnh lâm sàng của từng ca bệnh.
 - **Test kích thích** đánh giá khả năng dung nạp của bệnh nhân với liều thuốc tăng dần (v.d., 1/1.000, 1/10 và liều đầy đủ sau 20 phút).

- **Giải mẫn cảm** được thực hiện khi bệnh nhân có phản ứng qua trung gian IgE nhưng vẫn có chỉ định dùng thuốc.
 - Cơ chế chính xác mà giải mẫn cảm ngăn ngừa sốc phản vệ không rõ ràng.
 - Thuốc phải được thực hiện hàng ngày với liều chỉ định để duy trì “tình trạng giải mẫn cảm”
 - Nếu thuốc bị ngưng dùng trong 48 giờ sau khi giải mẫn cảm, bệnh nhân sẽ phải làm lại quá trình giải mẫn cảm.
- Giải mẫn cảm hay test kích thích không làm giảm sự phát triển dị ứng qua trung gian IgE với thuốc hay ngưng dị ứng (v.d., phát ban).

Sốc phản vệ

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Sốc phản vệ là một phản ứng nhanh, đe dọa tính mạng do đáp ứng hệ thống thông qua hoạt chất trung gian được giải phóng từ các tế bào mast và bạch cầu ưa bazơ lưu hành trong máu. Mức độ nặng nhất thường gấp trong vòng 5 đến 30 phút.

Phân loại

- **Sốc phản vệ miễn dịch:**
 - Sốc phản vệ qua trung gian IgE (quá mẫn loại I)
 - Sốc phản vệ liên quan phức bộ bô thể-hoạt chất trung gian
 - Sốc phản vệ qua gây độc tế bào
- **Sốc phản vệ không miễn dịch**
 - **Sốc phản vệ không dị ứng (thường được gọi là quá mẫn)**
 - Tự phát

Dịch tễ học

Tỷ lệ sôc phản vệ gấp khoảng 50 đến 2.000 trường hợp trên 100.000 người/năm chiếm 0,05% đến 2%. Tỷ lệ tử vong ước tính khoảng 0,7% đến 2% số trường hợp sôc phản vệ.

Nguyên nhân

- **Nguyên nhân miễn dịch**
 - Thực phẩm
 - Côn trùng đốt (ong, ong bắp cày và kiến lửa)
 - Thuốc (đó là thuốc kháng sinh và thuốc giãn cơ)
 - Chất liệu cao su
 - Chế phẩm máu

• Nguyên nhân không miễn dịch

- Chất cản quang
- Thuốc (v.d., Vancomycin, thuốc gây nghiện, thuốc giãn cơ, NSAIDs, hiếm gặp thuốc ức chế men chuyển [angiotensin-converting enzyme inhibitors–ACE-Is] và thuốc sulfating)
- Chạy thận nhân tạo
- Yếu tố vật lý (nhiệt độ lạnh hoặc tập thể dục)
- Tự phát

Sinh lý bệnh

• Miễn dịch

- Sốc phản vệ là do nhạy cảm với kháng nguyên và sự hình thành của IgE đặc hiệu với kháng nguyên đó. Khi tái tiếp xúc, IgE trên tế bào mast và bạch cầu ưa bazơ liên kết với các kháng nguyên và liên kết chéo với các thụ thể IgE, gây kích hoạt các tế bào này giải phóng các hoạt chất trung gian được hình thành và dự trữ từ trước như histamine.
- Các chất trung gian được giải phóng gây ra thoát quản mao mạch, phù tủy bào và co thắt cơ trơn dẫn đến các triệu chứng thực thể.

• Không miễn dịch

Sốc phản vệ không qua trung gian IgE mà trực tiếp gây giải phóng hoạt chất trung gian từ tế bào mast và bạch cầu ưa bazơ, không có mặt của globulin miễn dịch.

Yếu tố nguy cơ

- Sốc phản vệ miễn dịch: Phản ứng qua trung gian IgE.
Tiếp xúc trước đó và hình thành IgE đặc hiệu kháng nguyên với tiền sử sốc phản vệ.
- Sốc phản vệ không miễn dịch:
 - Bệnh nhân có bệnh tế bào mast có nguy cơ sốc phản vệ cao trong tương lai nếu không được chẩn đoán hay không dự phòng.
 - Mẫn cảm dị ứng cản quang
 - Tuổi >50
 - Có bệnh tim mạch hoặc bệnh thận từ trước
 - Tiền sử dị ứng
 - Tiền sử dị ứng với thuốc cản quang
 - **Mẫn cảm với hải sản hoặc i-ốt không dẫn đến dị ứng thuốc cản quang**

Dự phòng

- **Đối với tất cả các loại sốc phản vệ, xác định nguy cơ và phòng tránh là cách tốt nhất.**
- **Hướng dẫn tự tiêm epinephrine và tập huấn cho tất cả các bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ.**

- Trường hợp phản ứng dị ứng với chất cản quang.
 - Sử dụng các chất cản quang có ion thấp.
 - Dùng các thuốc sau trước khi làm thủ thuật.
 - Prednisone 50 mg đường uống vào 13 giờ, 7 giờ và 1 giờ trước khi làm thủ thuật
 - Diphenhydramine 50 mg đường uống vào 1 giờ trước khi làm thủ thuật
 - Chẹn H₂ cũng có thể được dùng 1 giờ trước khi làm thủ thuật.
 - **Dùng các thuốc trên không hiệu quả 100% tuy nhiên nó là biện pháp phòng ngừa thích hợp cần được thực hiện.**
 - Sốc phản vệ có thể là dấu hiệu của bệnh té bào mast.
- Hội chứng đỏ da do vancomycin
Các triệu chứng thường có thể được ngăn ngừa bằng cách làm chậm tốc độ truyền và dùng diphenhydramine (50 mg đường uống) 30 phút trước khi bắt đầu truyền.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán chủ yếu dựa vào tiền sử và khám thực thể, có thể xác định trong một số trường hợp dựa vào xét nghiệm phát hiện trong huyết thanh nồng độ β -tryptase cao. Tuy nhiên, sự vắng mặt nồng độ β -tryptase cao không loại trừ sốc phản vệ.

Biểu hiện lâm sàng

- Các biểu hiện lâm sàng của sốc phản vệ miễn dịch và không miễn dịch đều giống nhau. Hầu hết các phản ứng nặng xảy ra trong vòng vài phút sau khi tiếp xúc với kháng nguyên. Tuy nhiên, phản ứng có thể bị trì hoãn trong nhiều giờ. Một số bệnh nhân trải qua hai giai đoạn đặc trưng bởi sự tái phát các triệu chứng sau 4 đến 8 giờ. Một vài bệnh nhân có triệu chứng kéo dài đòi hỏi điều trị hỗ trợ liên tục.
- Biểu hiện bao gồm ngứa, nổi mề đay, phù mạch, suy hô hấp (do phù nề thanh quản, co thắt thanh quản, hoặc co thắt phế quản), hạ huyết áp, đau bụng và tiêu chảy.

Bệnh sử

Khai thác tiền sử nhằm xác định cơ tiềm ẩn sốc phản vệ như các loại thực phẩm mới, thuốc men hoặc chất gây dị ứng thường được biết đến khác. Ngoài ra thời điểm khởi phát triệu chứng vài phút đến vài giờ hoặc vài ngày sau khi nghỉ ngơi tiếp xúc, có thể giúp để phân loại các loại sốc phản vệ.

Khám thực thể

- Đặc biệt chú ý đến các dấu hiệu sinh tồn: Huyết áp, nhịp thở và độ bão hòa oxy.

- Đường hô hấp và phổi: Đánh giá tình trạng phù nề thanh quản hoặc phù mạch. Có thể nghe phổi thấy tiếng thở khò khè.
- Kiểm tra tim mạch.
- Da: Mề đay hoặc ban đỏ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Xem Bảng 11–2 cho tiêu chuẩn chẩn đoán sốc phản vệ.

Phân loại mức độ nặng của sốc phản vệ:

- **Nhẹ:** Ban đỏ, mề đay, phù mạch, hoặc ngứa.
- **Trung bình:** (triệu chứng hô hấp, tim mạch, hoặc tiêu hóa): Khó thở, thở rít, thở khò khè, buồn nôn, nôn, chóng mặt, vã mồ hôi, đau ngực, đau bụng, kèm theo các triệu chứng ở da.
- **Nặng:** (tình trạng thiếu oxy, hạ huyết áp, tổn thương thần kinh): Có thể có tím tái hoặc $\text{PaO}_2 \leq 92\%$, hạ huyết áp (huyết áp tâm thu $<90 \text{ mm Hg}$), lú lẫn, mất ý thức

Bảng 11–2

Tiêu chuẩn chẩn đoán sốc phản vệ

Sốc phản vệ khi có một trong ba tiêu chí sau:

1. Triệu chứng cấp tính ở da và/hoặc niêm mạc (v.d., nổi mề đay, ngứa, đỏ bừng mặt, sưng môi/lưỡi/lưỡi gà)

VÀ MỘT TRONG CÁC BIỂU HIỆN SAU:

- Triệu chứng hô hấp (v.d., thở khò khè, thở rít, khó thở, tình trạng thiếu oxy)
 - Hạ huyết áp hoặc rối loạn chức năng cơ quan đích liên quan (v.d., giảm trương lực, ngất, tiểu không tự chủ)
2. Bệnh nhân tiếp xúc với chất gây dị ứng và có hai hoặc nhiều hơn các biểu hiện sau:
 - Triệu chứng da–niêm mạc
 - Triệu chứng hô hấp
 - Hạ huyết áp hoặc rối loạn chức năng cơ quan đích
 - Triệu chứng tiêu hóa kéo dài (v.d., nôn, đau bụng)
 3. Hạ huyết áp sau khi tiếp xúc với chất gây dị ứng khi:
 - Người lớn: Huyết áp tâm thu $<90 \text{ mm Hg}$ hay giảm $>30\%$
 - Trẻ sơ sinh và trẻ em: Hạ huyết áp so với tuổi, huyết áp tâm thu giảm $>30\%$.

hoặc tổn thương thần kinh. Trong số phản vệ nặng, có thể ngưng hô hấp và/hoặc ngừng tim dẫn đến tử vong.

Chẩn đoán phân biệt

- Sốc phản vệ do **hình thành IgE từ trước và có tái tiếp xúc**: Thuốc men, nọc côn trùng và thực phẩm là những nguyên nhân phổ biến nhất của sốc phản vệ.
- Nguyên nhân của **sốc phản vệ không miễn dịch**:
 - Dị ứng với chất cản quang** do giải phóng trực tiếp từ tế bào mast ở những bệnh nhân nhạy cảm do thay đổi thẩm thấu. Phản ứng có thể xảy ra ở 5% đến 10% bệnh nhân, tử vong xảy ra ở 1 trong 40.000 trường hợp.
 - Hội chứng đỏ da** (Red man's syndrome) do vancomycin bao gồm ngứa và đỏ bừng mặt và cổ.
 - Bệnh tăng tế bào mast** cần xem xét ở những bệnh nhân sốc phản vệ tái phát hoặc đỏ bừng không rõ nguyên nhân, đặc biệt đối với các phản ứng trước đây gây phân hủy tế bào mast không đặc hiệu như thuốc gây nghiện và chất cản quang.
 - Dị ứng liên quan thức ăn** có thể giống sốc phản vệ. Thường là do sulfite hoặc sự hiện diện của một chất giống như histamin trong cá thối (scombroidosis).
 - Hội chứng đỏ bừng** bao gồm hội chứng đỏ da, carcinoid, ruột tăng tiết peptide (và các khối u tiết peptide đường ruột khác), các triệu chứng mãn kinh và sử dụng rượu.
- Các hình thức khác của sốc như hạ đường huyết, biểu hiện ở tim, nhiễm trùng và xuất huyết
- Hội chứng khác như hội chứng suy giảm C1 esterase (C1 INH), pheochromocytoma, thần kinh (co giật, đột quy), và hội chứng tăng tính thâm mao mạch
- Tự phát

Test chẩn đoán

- Nồng độ đỉnh của β -tryptase trong máu 1 giờ sau khi các triệu chứng khởi phát và có thể kéo dài đến 6 giờ.
- Test lây da, miễn dịch CAP và Rast (test radioallergosorbent) giúp xác định chất gây dị ứng.

ĐIỀU TRỊ

- Nhận biết sớm các dấu hiệu và triệu chứng của sốc phản vệ là một bước quan trọng đầu tiên trong việc điều trị.
- Giữ tư thế nằm nghiêng trong khi đánh giá và bắt đầu điều trị.**
- Kiểm soát đường hô hấp là ưu tiên.** Liệu pháp oxy 100% nên dùng. Đặt nội khí quản khi cần thiết. Nếu phù nề thanh quản không đáp ứng nhanh chóng với epinephrine nên mở khí quản.

- **Truyền dịch với thể tích lớn** là cần thiết. Truyền dịch 500 đến 1.000 mL nước muối sinh lý, sau đó truyền dịch để duy trì huyết áp và lượng nước tiểu.
- **α -Adrenergic hoặc hỗn hợp thuốc co mạch chủ vận adrenergic phải được tránh trong trường hợp này do tác dụng co mạch ít.**

Thuốc

- **Epinephrine** nên được dùng ngay lập tức.
 - Người lớn: 0,3 đến 0,5 mg (0,3 đến 0,5 mL dung dịch 1:1.000) tiêm bắp ở đùi bên, lặp đi lặp lại mỗi 10 đến 15 phút.
 - Trẻ em: Pha loãng 1:1.000 với 0,01 mg/kg hoặc 0,1 đến 0,3 mL tiêm bắp ở đùi bên, lặp đi lặp lại mỗi 10 đến 15 phút.
 - 0,5 mL dung dịch 1:1.000 ngâm dưới lưỡi trong trường hợp tổn thương đường hô hấp hoặc hạ huyết áp.
 - 3 đến 5 mL dung dịch 1:10.000 đường tĩnh mạch trung tâm.
 - 3 đến 5 mL dung dịch 1:10.000 pha loãng với 10 mL nước muối sinh lý bình thường thông qua ống nội khí quản.
 - Các triệu chứng kéo dài đòi hỏi nhiều liều epinephrine, nhỏ giọt epinephrine tĩnh mạch có thể hữu ích; truyền dịch được tăng liều để duy trì huyết áp.
- **Glucagon** bolus 1-mg (1 ống) và sau đó nhỏ giọt 1 mg/giờ để hỗ trợ co bóp cơ tim cho bệnh nhân đang dùng thuốc đối kháng β -adrenergic.
Điều trị thuốc đối kháng β -adrenergic làm tăng nguy cơ sốc phản vệ và làm cho phản ứng khó điều trị hơn (*Ann Intern Med* 1991;115:270).
- **Chất chủ vận β -adrenergic** dạng hít nên được sử dụng để điều trị co thắt phế quản. Albuterol 0,5 mL (2,5 mg) hoặc metaproterenol 0,3 mL (15 mg) trong 2,5 mL dung dịch nước muối sinh lý bình thường.
- **Glucocorticoid** không có hiệu lực ngay lập tức đáng kể. Tuy nhiên, thuốc có thể ngăn ngừa tái phát các phản ứng nghiêm trọng.
 - Người lớn: Hydrocortisone 100 mg đến 1 g IV hoặc IM.
 - Trẻ em: Hydrocortisone 10 đến 100 mg IV.
- **Thuốc kháng histamin** làm giảm triệu chứng da nhưng không có hiệu lực ngay lập tức với dị ứng. Thuốc có thể rút ngắn thời gian dị ứng.
 - Người lớn: Diphenhydramine 25 đến 50 mg IM hay IV.
 - Trẻ em: Diphenhydramine 12,5 đến 25,0 mg IM hay IV.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Hội chẩn bác sĩ dị ứng để đánh giá thêm đối với tất cả các bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ. Quan trọng hơn, bệnh nhân dị ứng côn trùng đốt nên được đánh giá để xác định nọc độc miễn dịch.

Tăng bạch cầu ái toan

ĐẠI CƯƠNG

- Bạch cầu ái toan là bạch cầu trong máu có thể tham gia vào một loạt các nhiễm trùng, dị ứng, ung thư và các bệnh tự phát.
- Bạch cầu ái toan được thúc đẩy bởi GM-CSF, interleukin (IL)-3 và IL-5.
- Bạch cầu ái toan thường thấy trong các mô ngoại vi như mô niêm mạc đường tiêu hóa và hô hấp. Nó được thu hút ở những vùng viêm.

Định nghĩa

- Giới hạn trên của bình thường khác nhau đối với bạch cầu ái toan trong máu.
- >500 bạch cầu ái toan/ μL là bất thường trong hầu hết các trường hợp.
- Mức độ tăng của bạch cầu ái toan có thể được phân loại là nhẹ (500 đến 1.500 tế bào/ μL), trung bình (1.500 đến 5.000 tế bào/ μL), hoặc nặng (>5.000 tế bào/ μL).

Phân loại

- Bạch cầu ái toan ngoại vi có thể được chia thành tiên phát, thứ phát hoặc tự phát.
 - Tăng bạch cầu ái toan tiên phát là bệnh huyết học có sự tăng sinh đơn dòng bạch cầu ái toan (bệnh bạch cầu tăng bạch cầu eosin mạn tính) hoặc tăng sinh đơn dòng tế bào, trong đó có kích thích sản xuất bạch cầu ái toan (tăng sinh tủy mạn tính hoặc rối loạn hệ bạch huyết).
 - Tăng bạch cầu ái toan thứ phát có nhiều nguyên nhân như ký sinh trùng, các bệnh dị ứng, rối loạn tự miễn dịch, chất độc, thuốc và các rối loạn nội tiết như bệnh Addison.
 - Tăng bạch cầu ái toan tự phát được chẩn đoán khi loại trừ các nguyên nhân chính và phụ ở trên.
- Tăng bạch cầu ái toan liên quan đến bệnh dị ứng.**
 - Trong viêm mũi dị ứng, tăng bạch cầu ái toan tại dịch mũi phổ biến hơn tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.
 - Tăng bạch cầu ái toan dịch mũi có hoặc không có tăng bạch cầu ái toan trong máu có thể được gặp trong bệnh hen phế quản, polyp mũi, hoặc viêm mũi không dị ứng với hội chứng tăng bạch cầu ái toan (Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome—NARES).
 - NARES là hội chứng tăng bạch cầu ái toan dịch mũi và có polyp mũi. Những bệnh nhân này không có tiền sử dị ứng, hen phế quản, nhạy cảm aspirin và test lây da âm tính và nồng độ IgE bình thường.
- Tăng bạch cầu ái toan kết hợp với thâm nhiễm phổi.** Phân loại này bao gồm

hội chứng thâm nhiễm phổi với tăng bạch cầu ái toan (Pulmonary infiltrates with eosinophilia–PIE) và viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

- Viêm phế quản phổi dị ứng do nấm aspergillus là dị ứng qua IgE phụ thuộc vào nấm *Aspergillus fumigatus* bao gồm thâm nhiễm phổi, giãn tiêu phế quản và hen phế quản và viêm phổi do thuốc.
- **Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan** bao gồm thâm nhiễm phổi với tăng bạch cầu ái toan tại phổi và chỉ thỉnh thoảng kết hợp với bạch cầu ái toan trong máu.
 - Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp tính là bệnh tự phát biểu hiện sốt, ho và khó thở xảy ra vài ngày đến vài tuần, thường ở nam giới.
 - Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính là bệnh tự phát biểu hiện sốt, ho, khó thở, và gày sút cân đáng kể xảy ra vài tuần đến vài tháng, thường ở phụ nữ. Bệnh thường kết hợp với tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.
 - Hội chứng Loffler là sự kết hợp của tăng bạch cầu ái toan trong máu và thâm nhiễm phổi thoáng qua (mau bay) do áu trùng giun sán, thường gặp là áu trùng giun đũa qua phổi.
 - Tăng bạch cầu ái toan tại phổi do giun chỉ.
- **HIV.** Tăng bạch cầu ái toan không rõ nguyên nhân có thể là dấu hiệu gặp những bệnh nhân nhiễm HIV. Tăng bạch cầu ái toan thường là do phản ứng với thuốc, suy thượng thận do cytomegalovirus hoặc viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan (tổn thương da liễu thường thấy ở bệnh nhân HIV).
- **Tăng bạch cầu ái toan liên quan đến nhiễm ký sinh trùng.** Các ký sinh trùng đa bào khác hoặc giun sán như *giun đũa*, giun móc hoặc *giun lươn* có thể gây tăng bạch cầu ái toan trong máu, trong khi vi sinh vật đơn bào (ký sinh trùng đơn bào) như *Giardia lamblia* không gây tăng bạch cầu ái toan trong máu. Mức độ tăng bạch cầu ái toan phản ánh mức độ xâm nhập mô của ký sinh trùng.
 - Trong trường hợp tăng bạch cầu ái toan trong máu, nhiễm ***Strongyloides stercoralis* phải được loại trừ** vì giun này có thể tạo ra một chu kỳ tự gây viêm dẫn đến nhiễm trùng mạn tính, đôi khi gợi ý về bệnh tăng bạch cầu ái toan.
 - Tăng bạch cầu ái toan tại mô có thể không kèm với tăng bạch cầu ái toan trong máu khi tổ chức được cô lập trong mô (v.d., u nang echinococcal còn nguyên) hoặc được giới hạn trong lòng ruột (v.d., sán dây).
 - Trong số các giun sán, ký sinh trùng chủ yếu mà cần phải được đánh giá là *S. stercoralis*, giun móc và *Toxocara canis*. Việc chẩn đoán có thể phụ thuộc khu vực địa lý.
 - Thận trọng khi đánh giá bệnh nhân có bệnh ký sinh trùng và tăng bạch cầu ái toan là giun lươn. *Bệnh* có thể tồn tại trong nhiều thập kỷ mà không gây ra triệu chứng lâm sàng và gợi ý là tăng bạch cầu ái toan ở các mức độ khác nhau.
 - *T. canis* (áu trùng di chuyển nội tạng) cần được xem xét ở trẻ em ăn thức ăn bị ô nhiễm bởi trứng giun đũa chó.

- **Tăng bạch cầu ái toan liên quan đến bệnh da.**

- **Viêm da dị ứng** là bệnh cổ điển kết hợp với tăng bạch cầu ái toan trong máu và tại da.
- **Viêm mạch tăng bạch cầu ái toan (hội chứng Shulman)** được đặc trưng bởi ban đỏ cấp tính, sưng, chai cứng tại da chi đối xứng đặc biệt ở ngón tay, ngón chân và mặt. Có thể tăng khi tập thể dục.
- **Viêm mô tế bào tăng bạch cầu ái toan (hội chứng Wells)** biểu hiện sưng thường xuyên ở đầu chi mà không cảm giác được nhiệt độ và giảm đi khi điều trị kháng sinh.
- Bệnh nhân HIV có nguy cơ bị **viêm nang lông mụn mủ tăng bạch cầu ái toan**.
- **Phù mạch thất thường với tăng bạch cầu ái toan** là một bệnh hiếm, biểu hiện sốt, phù mạch và tăng bạch cầu ái toan trong máu mà không có tổn thương cơ quan khác.

- **Tăng bạch cầu ái toan có liên quan với tổn thương đa phủ tạng**

- **Tăng bạch cầu ái toan do thuốc.** Nhiều loại thuốc có thể gây ra tăng bạch cầu ái toan trong máu và/hoặc mô. Tăng bạch cầu ái toan do thuốc thường trở về bình thường khi dừng thuốc. Tăng bạch cầu ái toan do thuốc không có triệu chứng không đòi hỏi phải ngưng điều trị.
- **Hội chứng Churg-Strauss** (Churg–Strauss syndrome–CSS) là bệnh viêm các mạch trung bình và nhỏ kèm theo viêm mũi xoang mạn tính, hen phế quản và tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Bệnh hen phế quản và tăng bạch cầu ái toan có thể xuất hiện nhiều năm trước khi có hội chứng Churg-Strauss.
 - Có sự tạo thành u hạt tăng bạch cầu ái toan ở trong và ngoài mạch kèm thâm nhiễm phổi thoảng qua trên X-quang ngực. Biểu hiện khác bao gồm viêm đơn dây hoặc đa dây thần kinh, phát ban, viêm dạ dày ruột, suy thận, rối loạn nhịp tim và suy tim.
 - Một nửa số bệnh nhân có kháng thể p-ANCA. Sinh thiết mô cho thấy viêm mạch hoại tử với u hạt ngoài mạch và xâm nhập bạch cầu ái toan ở mô.
 - Điều trị ban đầu liên quan đến glucocorticoid liều cao với việc bổ sung cyclophosphamide nếu cần thiết. Thuốc kháng leukotrien, giống như các thuốc steroid toàn thân (bao gồm steroid dạng hít), có liên quan đến việc không cải thiện được hội chứng Churg-Strauss do giảm điều trị steroid đường toàn thân; tuy nhiên, không có bằng chứng chứng minh các thuốc này *gây ra* hội chứng Churg-Strauss (*Chest* 2000;117:708).

- **Bệnh tế bào mast.** Bệnh tế bào mast hệ thống đặc trưng bởi sự xâm nhập của các tế bào mast vào thành các cơ quan khác nhau bao gồm da, gan, hạch bạch huyết, tủy xương và lách. Tăng bạch cầu ái toan ngoại vi có thể thấy trong 20% các trường hợp và sinh thiết tủy xương thường có tăng sinh bạch cầu ái toan trong tủy.

- **Hội chứng tăng bạch cầu ái toan tự phát (Hypereosinophilic syndrome–HES)** là

một rối loạn tăng sinh bạch cầu ái toan đặc trưng bởi sự xâm nhập và gây tổn hại của bạch cầu ái toan đến các cơ quan như tim, đường tiêu hóa, thận, não và phổi.

- HES xảy ra chủ yếu ở nam giới trong độ tuổi từ 20 đến 50 và có biểu hiện mệt mỏi, ho, và khó thở và tăng bạch cầu ái toan >1.500 tế bào/ μL trong hai lần xét nghiệm với cơ quan tổn thương.
- Về lâm sàng, bệnh nhân thường trong giai đoạn cuối vỡ huyết khối và xơ của tổn thương tim do bạch cầu ái toan xâm nhập với các dấu hiệu của một bệnh cơ tim hạn chế và van hai lá đảo ngược. Siêu âm tim có thể phát hiện huyết khối trong tim, xơ màng trong cơ tim hoặc dày van hai lá. Biểu hiện thần kinh từ thần kinh ngoại biên đến đột quy hoặc bệnh não. Kiểm tra tủy xương cho thấy tăng tiền bạch cầu ái toan.
- **Bệnh bạch cầu cấp tính tăng bạch cầu ái toan** là một rối loạn tăng sinh tủy xương hiếm hoi mà được phân biệt với HES bởi một số yếu tố: Tăng số lượng bạch cầu ái toan chưa trưởng thành trong máu và/tùy, $>10\%$ dạng tế bào non trong tủy, cũng như các triệu chứng và dấu hiệu phù hợp với bệnh cảnh bệnh bạch cầu cấp. Điều trị cũng tương tự như bệnh bạch cầu khác.
- **Ung thư hạch.** Có đến 5% bệnh nhân u lympho non-hodgkin và lên đến 15% bệnh nhân u lympho hodgkin có tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Bạch cầu ái toan trong u lympho hodgkin tương quan với IL-5 biểu hiện bởi mRNA của tế bào Reed-Sternberg.
- **Bệnh tắc động mạch.** Tắc mạch do xơ vữa có thể dẫn đến tăng bạch cầu ái toan máu, bạch cầu ái toan niệu, rối loạn chức năng thận, mảng xanh tím, tăng máu lỗ lồng, và tím các ngón chân.
- **Suy giảm miễn dịch.** Hội chứng tăng IgE đặc trưng bởi nhiễm khuẩn tái phát và viêm da thường gắn liền với tăng bạch cầu ái toan như hội chứng Omenn (tăng bạch cầu ái toan kết hợp suy giảm miễn dịch).

Dịch tễ học

Ở các quốc gia công nghiệp, tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi thường do bệnh dị ứng, trong khi nhiễm giun sán là nguyên nhân phổ biến nhất của tăng bạch cầu ái toan ở các nước còn lại của thế giới.

Sinh lý bệnh

Nhân bạch cầu ái toan có chứa các protein cơ bản, liên kết với thuốc nhuộm có tính axit. Sau khi kích hoạt, bạch cầu ái toan sản xuất protein cơ bản, protein cation, peroxidase, độc với vi khuẩn, giun sán và các mô bình thường.

CHẨN ĐOÁN

Có hai phương pháp hữu ích để đánh giá bệnh tăng bạch cầu ái toan, hoặc bằng lâm sàng (Bảng 11-3) hoặc theo mức độ tăng bạch cầu ái toan (Bảng 11-4).

Bảng 11–3**Nguyên nhân của tăng bạch cầu ái toan****Tăng bạch cầu ái toan liên kết với bệnh dị ứng**

Viêm mũi dị ứng

Hen phế quản

Viêm da dị ứng

Tăng bạch cầu ái toan liên kết với thâm nhiễm phổi

Hội chứng Loeffler

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan mạn tính

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp

Tăng bạch cầu ái toan phổi nhiệt đới

Viêm phế quản phổi dị ứng do nấm aspergillus (ABPA)

Coccidiomycosis

Tăng bạch cầu ái toan liên kết với nhiễm ký sinh trùng

Giun sán (*giun đũa, Strongyloides stercoralis, giun móc, Toxocara canis hoặc cati, Trichinella*)

Động vật nguyên sinh (*Dientamoeba fragilis* và *Isospora Belli*)

Tăng bạch cầu ái toan liên kết với bệnh ở da

Viêm da dị ứng

Viêm mạch tăng bạch cầu ái toan

Viêm mô tế bào tăng bạch cầu ái toan

Viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan

Phù mạch thất thường với sốc phản vệ

Tăng bạch cầu ái toan liên kết với tổn thương đa phủ tạng

Tăng bạch cầu ái toan do thuốc

Hội chứng Churg–Strauss (CSS)

Hội chứng tăng bạch cầu ái toan tự phát

Bệnh bạch cầu tăng bạch cầu ái toan

Nguyên nhân khác

Viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan

Viêm thận kẽ

Nhiễm HIV

Hội chứng đau cơ tăng bạch cầu ái toan

Thải ghép

Bệnh tắc mạch

Bảng 11-4

Phân loại bạch cầu ái toan dựa trên số lượng bạch cầu ái toan máu ngoại vi

Số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi (tế bào/mL)

500-2.000	2.000-5.000	>5.000
Viêm mũi dị ứng	Hen nội tại	Hội chứng đau cơ tăng bạch cầu ái toan
Hen phế quản dị ứng	Bệnh phế quản phổi do nấm Aspergillus	Hội chứng tăng bạch cầu ái toan tự phát
Dị ứng thức ăn	Giun sán	Phù mạch thất thường với tăng bạch cầu ái toan
Nỗi mề đay	Hội chứng Churg-Strauss	Bệnh bạch cầu
Bệnh Addison	Phản ứng thuốc	
Thâm nhiễm phổi với hội chứng tăng bạch cầu ái toan	U mạch máu	
U đặc	Viêm mạch tăng bạch cầu ái toan	
Bệnh polyp mũi	HIV	

Biểu hiện lâm sàng**Bệnh sử**

- Sự hiện diện của ho, khó thở, sốt, hoặc bất kỳ triệu chứng của ung thư nên được xác định, cũng như tiền sử của viêm mũi, thở khò khè, hoặc phát ban.
- Tiền sử rất quan trọng trong việc thu hẹp chẩn đoán phân biệt bệnh bạch cầu ái toan. Điều quan trọng là xác định xem bệnh nhân có triệu chứng của bệnh dị ứng (viêm mũi, thở khò khè, phát ban) hoặc ung thư (giảm cân, mệt mỏi, sốt, đổ mồ hôi ban đêm) và để đánh giá sự tham gia của cơ quan cụ thể khác như phổi, tim, hoặc dây thần kinh.
- Một danh sách đầy đủ thuốc và tiền sử du lịch tập trung vào các quốc gia mà bệnh giun chỉ có thể là loài đặc hữu (v.d., khu vực Đông Nam Á, Châu Phi, Nam Mỹ, hoặc vùng Caribbean) cần được thực hiện.
- Phải hỏi kỹ tiền sử tiếp xúc với vật nuôi để xác định nguy cơ phơi nhiễm.

Khám thực thể

Khám thực thể nên được tiến hành, với sự tập trung đặc biệt vào đường hô hấp trên và dưới, trên da, cũng như hệ thống tim mạch và thần kinh.

Chẩn đoán phân biệt

- Các nguyên nhân khác nhau có thể dẫn đến **tăng bạch cầu eosin kết hợp với thâm nhiễm phổi** (xem Bảng 11–3). Khi có hen phế quản nên xem xét ABPA, CSS, hoặc bạch cầu ưa eosin phổi nhiệt đới.
- Nguyên nhân của **bạch cầu ái toan có liên quan với các tổn thương da** (xem Bảng 11–3) được định hướng bởi sự xuất hiện của tổn thương và kết quả sinh thiết da. Việc chẩn đoán của CSS không thể được thực hiện mà không có một sinh thiết mô cho thấy bạch cầu ái toan xâm nhập và u hạt.
- Khi bạch cầu ái toan tăng nhiều và tất cả các nguyên nhân khác đã được loại trừ, chẩn đoán **HES tự phát** nên được xem xét. Chẩn đoán đòi hỏi tăng bạch cầu ái toan trong máu $>1.500/\text{mL}$ trong hai lần với tổn thương của cơ quan liên quan. Không có xét nghiệm đặc hiệu để xác định các bệnh nhân này và, nói chung, đây là một chẩn đoán loại trừ.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Chẩn đoán phân biệt có thể được thu hẹp dựa trên các dấu hiệu lâm sàng và tiền sử. Tùy thuộc vào tiền sử du lịch, xét nghiệm phân tìm trứng và ký sinh trùng nên được thực hiện.
- **Bạch cầu ái toan tăng nhẹ kết hợp với các triệu chứng của viêm mũi hoặc hen suyễn** là biểu hiện của bệnh dị ứng cơ bản, có thể được khẳng định bằng test lấy da.
- **Xét nghiệm phân** tìm trứng và ký sinh trùng nên được thực hiện trong ba lần riêng biệt. Bởi vì chỉ có số lượng nhỏ giun sán có thể tồn tại trong phân và tổ chức hoặc giun sán trong máu sẽ không được tìm thấy trong phân, **xét nghiệm huyết thanh** kháng thể kháng ký sinh trùng cũng phải được gửi. Xét nghiệm này có sẵn cho giun lươn, toxocariasis, và trichinellosis.
- Chẩn đoán tại thời điểm xuất hiện hội chứng Loffler có thể được thực hiện bằng cách phát hiện ấu trùng giun đũa trong các chất tiết đường hô hấp hoặc hút dạ dày nhưng không tìm thấy trong phân.
- Tiền sử bệnh hen, bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi tăng đáng kể ($>10\%$ số lượng bạch cầu), và thâm nhiễm phổi hướng tới CSS. Trong trường hợp này, chụp cắt lớp vi tính xoang, các nghiên cứu dẫn truyền thần kinh, và xét nghiệm p-ANCA có thể hỗ trợ trong việc chẩn đoán.
- Xét nghiệm máu ngoại vi có thể hỗ trợ trong việc chẩn đoán bệnh ác tính. Có thể yêu cầu sinh thiết tuy xương và có thể xét nghiệm trên tuy xương và/hoặc máu ngoại vi cho *FIP1L1/PDGFR α* đột biến. Cũng có thể thấy sự gia tăng nồng độ vitamin B12.
- Đánh giá cho HES tự phát cũng nên bao gồm troponin, siêu âm tim và điện tâm đồ (Electrocardiogram–ECG).

- Mức độ globulin miễn dịch là hữu ích nếu nghi ngờ liên quan tới suy giảm miễn dịch.
- Mức tryptase có thể loại trừ bệnh tế bào mast là nguyên nhân của bạch cầu ái toan.

Chẩn đoán hình ảnh

Kết quả X-quang ngực cũng có thể giúp thu hẹp chẩn đoán phân biệt.

- Thâm nhiễm ngoại vi là biểu hiện của viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid mạn tính.
- Thâm nhiễm lan tỏa tổ chức kẽ, phế nang, hoặc hỗn hợp có thể thấy trong viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp tính cũng như tăng bạch cầu ái toan do thuốc có biểu hiện ở phổi.
- Thâm nhiễm thoảng qua có thể thấy trong hội chứng Loffler, CSS, hoặc ABPA.
- Giãn phế quản trung tâm là một tiêu chí quan trọng trong việc chẩn đoán ABPA.
- Tổn thương lan tỏa hoặc dạng nốt, hợp nhất, hoặc tạo ổ lớn có thể được tìm thấy trong các trường hợp bạch cầu ưa acid phổi nhiệt đới.

Kỹ năng chẩn đoán

- Nếu không có nguyên nhân khác của thâm nhiễm phổi được xác định, **soi phế quản** có thể cần thiết để lấy dịch rửa phế quản phế nang (Bronchoalveolar lavage-BAL) và tổ chức phế quản làm xét nghiệm. Sự hiện diện của bạch cầu ái toan trong dịch hoặc đờm và thâm nhiễm bạch cầu ái toan trong nhu mô là điển hình nhất của viêm phổi bạch cầu ái toan cấp tính hoặc mạn tính.
- Sinh thiết da sẽ giúp để hỗ trợ trong việc chẩn đoán bệnh bạch cầu ái toan da CSS.

ĐIỀU TRỊ

- Khi nghi ngờ dị ứng thuốc, ngừng thuốc giúp cho cả chẩn đoán và điều trị. Lựa chọn điều trị khác phụ thuộc vào nguyên nhân chính xác của bệnh bạch cầu ái toan, ngoại trừ hội chứng tăng bạch cầu ái toan tự phát, bạch cầu ái toan tự nó là một biểu hiện của một bệnh tiềm ẩn.
- Hội chứng tăng bạch cầu ái toan:** Bệnh nhân có tăng bạch cầu ái toan đáng kể mà không tồn thương các cơ quan có thể có diễn biến lành tính. Ngược lại, những bệnh nhân có tồn thương cơ quan và liên quan đến bệnh FIP1L1/PDGFA có thể không cần điều trị.
 - Giám sát và khởi đầu sớm với glucocorticoid liều cao cần được tiến hành trong tất cả các bệnh nhân ngoại trừ những người có kèm FIP1L1/PDGFA.
 - Bệnh nhân có sự kết hợp đột biến FIP1L1/PDGFA nên được bắt đầu bằng imatinib mesylate (Gleevec), một chất ức chế tyrosine kinase. Điều trị nên được bắt đầu ngay để ngăn chặn tiến triển của bệnh tim và tồn thương cơ quan khác. Imatinib đã được chứng minh giúp thuỷt giảm bệnh và tiến triển của bệnh (*Blood* 2003;101(12):4714).
 - Hydroxyurea là thuốc thứ 2 thường được sử dụng hiệu quả và/hoặc kèm steroid.

liều thấp cho HES. Interferon- α có hiệu quả trong một số ít trường hợp (*Br J Haematol* 1996;92:17). Cơ chế hoạt động của nó là không hoàn toàn rõ ràng nhưng có thể liên quan đến sự ức chế sự tăng sinh bạch cầu ái toan.

- Mepolizumab, một tác nhân chống lại IL-5, cho thấy kết quả khả quan ở những bệnh nhân không có phản ứng tổng hợp protein FIP1L1/PDGFA (*N Engl J Med* 2008;358(12):1215).
- Alemtuzumab, một kháng thể chống CD52 (CD52 được thể hiện trên bề mặt của bạch cầu ái toan), đã được chứng minh trong một thử nghiệm lâm sàng giúp giảm số lượng bạch cầu ái toan (*Clin Cancer Res* 2009;15:368).
- Bệnh bạch cầu ái toan tiên phát cần được theo dõi bởi một chuyên gia, bất kỳ trường hợp tăng bạch cầu ái toan chưa được giải quyết hoặc không giải thích được cần được đánh giá bởi một nhà dị ứng-miễn dịch học.

Mề đay (mày đay) và phù mạch

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Mề đay** (phát ban): Tổn thương tăng lên, có đỉnh phẳng, được xác định bởi các tổn thương da ngứa với ban đỏ xung quanh. Đáp ứng trung tâm có thể gây ra một tổn thương hình khuyên và thường thấy sau khi sử dụng thuốc kháng histamin. Mỗi vị trí tổn thương thường kéo dài vài phút đến vài giờ.
- **Fù mạch** là một tổn thương sâu hơn gây đau đớn vùng sưng cục bộ. Nó có thể thấy bất cứ nơi nào trên cơ thể nhưng thường gặp ở lưỡi, môi, mí mắt, và/hoặc bộ phận sinh dục. Khi phù mạch xảy ra mà không nổi mề đay, chẩn đoán cụ thể phải được xem xét (xem phần Chẩn đoán phân biệt).

Phân loại

- **Nổi mề đay cấp tính (có hoặc không phù mạch)** được định nghĩa là một tổn thương kéo dài 6 tuần. Thông thường, nó được gây ra bởi một phản ứng dị ứng với một loại thuốc hoặc thực phẩm, nhưng nó có thể liên quan đến nhiễm trùng tiềm ẩn, nọc độc côn trùng gần đây, hoặc tiếp xúc (tiếp xúc hoặc hít phải) với một chất gây dị ứng. Bệnh nhân có thể phát triển một quá mẫn cảm với một thuốc, hoặc sản phẩm, thực phẩm trước đây đã được sử dụng mà không gặp phản ứng.
- **Mề đay mạn tính (có hoặc không phù mạch)** được định nghĩa là tổn thương vẫn tồn tại trên 6 tuần. Có rất nhiều nguyên nhân có thể nổi mề đay mạn tính và phù mạch, bao gồm thuốc men, tự miễn dịch, các sản phẩm tự chăm sóc. Tuy nhiên, nguyên nhân vẫn chưa được xác định trong 80% trường hợp.

Dịch tễ học

- Mề đay là một tình trạng phổ biến ảnh hưởng đến 15% đến 24% dân số Hoa Kỳ

với một số lần trong cuộc đời. Nỗi mề đay tự phát mạn tính xảy ra ở 0,1% dân số Hoa Kỳ và có vẻ không phải là một nguy cơ gia tăng ở những người bị dị ứng.

- Phù mạch thường kéo dài 12 đến 48 giờ và xảy ra ở 40% đến 50% bệnh nhân bị mề đay.

Nguyên nhân

- IgE và phản ứng không qua trung gian IgE: Thuốc (ACE-Is và NSAIDs), thực phẩm, thuốc hít, hoặc liên hệ với chất gây dị ứng
- Phản ứng truyền máu
- Nhiễm trùng (v.d., virus, vi khuẩn, ký sinh trùng)
- Côn trùng
- Các bệnh tự miễn
- Khối u ác tính
- Mề đay vật lý: Dermographism, lạnh, cholinergic, áp lực, rung, năng lượng mặt trời, và nước
- Bệnh tăng tế bào mast
- Bệnh di truyền
- Tự phát

Sinh lý bệnh

Cơ chế khởi phát mề đay và phù mạch khác nhau tùy thuộc vào việc phân loại và chưa được hiểu đầy đủ. Tuy nhiên, con đường chung cuối cùng là tế bào mast hoặc bạch cầu ưa bazơ và giải phóng các chất trung gian viêm. Histamin là trung gian hóa học chính tạo ra sự phù nề và ban đỏ.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán dựa trên khai thác tiền sử đầy đủ và khám thực thể để định hướng nguyên nhân.

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có nỗi mề đay cấp tính ở hiện tại với tiền sử có ngứa, tổn thương da hồng ban dưới 6 tuần, và thường là sau khi tiếp xúc với kháng nguyên. Bệnh nhân mạn tính sẽ có các triệu chứng tái phát xen kẽ với các triệu chứng thời kỳ ổn định.
- Bệnh nhân phù mạch thường không có triệu chứng ngứa, và các tổn thương được mô tả chủ yếu là sưng và đau đớn.
- Mề đay và phù mạch có thể xuất hiện cùng nhau.

Bệnh sử

- Một tiền sử chi tiết giúp định hướng nguyên nhân và loại trừ nguyên nhân hệ

thống. Điều này cũng bao gồm việc sinh thiết da để chẩn đoán xác định một tổn thương kéo dài 24 giờ trong trường hợp chẩn đoán viêm mạch mày đay.

- Bất kỳ thay đổi trong môi trường tiếp xúc, thực phẩm, thuốc men, các sản phẩm chăm sóc cá nhân, v.v., cũng cần được xác định.

Khám thực thể

- Kiểm tra vùng da tổn thương và vùng da lành.
- Mề đay xuất hiện như ban đỏ, tổn thương lớn lên và thay đổi với áp lực.
- Phù mạch thường xuất hiện ở mặt, lưỡi, tứ chi, hoặc cơ quan sinh dục, và có thể không đối xứng.

Chẩn đoán phân biệt

- IgE trung gian phản ứng dị ứng với thuốc, thức ăn, côn trùng, thuốc hít, hoặc liên hệ với chất gây dị ứng
- Phản ứng không qua IgE trung gian (tức là bao gồm cả thuốc NSAIDs, vancomycin, i-ốt phóng xạ, thuốc phiện, thuốc giãn cơ, các loại thực phẩm bao gồm dâu và cà chua)
- Mề đay vật lý
- Hội chứng hoạt hóa tế bào mast (đó là mastocytosis hệ thống, mastocytosis da, bao gồm nổi mề đay sắc tố)
- Viêm mao mạch (đó là viêm mạch mề đay, ban đỏ lupus hệ thống)
- Ngô độc thuốc
- EM
- Viêm da tiếp xúc (đó là cây thường xuân, cây sồi độc)
- **Phù mạch mà không nổi mề đay** cần xem xét cụ thể.
 - Sử dụng ACE-Is hoặc **thuốc chặn thụ thể angiotensin II** (Angiotensin II receptor blockers-ARB) có thể xuất hiện phù mạch ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị.
 - **Phù mạch di truyền (Hereditary angioedema-HAE), hoặc thiếu hụt chất ức chế C1 esterase (C1 INH)**, di truyền trội nhiễm sắc thể thường.
 - **Thiếu C1 INH có biểu hiện** tương tự như HAE nhưng thường kết hợp với rối loạn tăng sinh lympho bào tiêm ẩn hoặc bệnh mô liên kết.

Test chẩn đoán

Kiểm tra da và test lẩy da được chỉ định khi có các triệu chứng đặc hiệu.

Xét nghiệm

- Công thức máu, tốc độ máu lắng, tổng phân tích nước tiểu và chức năng gan cần được thực hiện để tầm soát nguyên nhân hệ thống gây mề đay mãn tính chẳng hạn như bệnh lý máu ác tính, bệnh tự miễn dịch, nhiễm trùng tiền ẩn, bao gồm cả viêm gan.

- Tất cả bệnh nhân có **phù mạch mà không nổi mề đay** nên được kiểm tra nồng độ C4, giảm trong và giữa các đợt cấp của HAE. Nếu nồng độ C4 giảm, xét nghiệm định lượng và đánh giá chức năng C1 INH nên được thực hiện. Đo nồng độ C1 INH đơn lẻ là không đủ để chẩn đoán bởi 15% bệnh nhân có rối loạn mà nồng độ C1 INH vẫn bình thường; do đó, đánh giá cả chức năng C1 INH là điều quan trọng.
- Bệnh nhân thiếu hụt C1 INH gây giảm nồng độ C1q, C1 INH, và C4. Các bệnh nhân khác có tự kháng thể với C1 INH với C4 và mức độ C1 INH thấp nhưng mức độ C1 bình thường.

Kỹ năng chẩn đoán

- Sinh thiết da nên được thực hiện nếu tổn thương kéo dài 24 giờ để loại trừ viêm mạch mày đay.
- Sinh thiết tổn thương mề đay cấp tính cho thấy sự giãn nở của venules nhỏ và mao mạch nằm ở lớp hạ bì trên bề mặt và sự mở rộng của nhú da, làm phẳng các chốt rete, và phì đại của các sợi collagen.
- Mề đay mạn tính có đặc điểm là, không có hoại tử, thâm nhiễm quanh mạch dày đặc bao gồm tế bào lympho T, tế bào mast, bạch cầu ái toan, bạch cầu ưa bazơ, và bạch cầu trung tính.
- Phù mạch cho thấy sự thay đổi bệnh lý tương tự như trong các mô sâu mà không chỉ là tổn thương da và dưới da.

ĐIỀU TRỊ

- Việc điều trị lý tưởng mày đay cấp tính có hoặc không có phù mạch là xác định và tránh những nguyên nhân cụ thể. **Tất cả nguyên nhân tiềm năng cần được loại bỏ.** Hầu hết các trường hợp sẽ khỏi trong vòng 1 tuần. Trong một số trường hợp, có thể sử dụng dị nguyên một cách thận trọng nếu nó được cho là căn nguyên. Thử nghiệm này nên được thực hiện bởi một bác sĩ với có sẵn epinephrine.
- Cần thận trọng khi xóa bỏ, thay thế** hoặc bỏ sung thuốc. Nếu một bệnh nhân phản ứng với một loại thuốc trong đơn, các phản ứng có khả năng sẽ được kích hoạt bởi tất cả các loại thuốc trong đơn đó. Một số thuốc làm trầm trọng thêm (như NSAIDs, bao gồm aspirin, thuốc phiện, vancomycin, và rượu) nên tránh vì chúng có thể gây ra sự ly giải không đặc hiệu tế bào mast và làm trầm trọng thêm bệnh mề đay do các tác nhân khác.
- Loại bỏ tất cả các sản phẩm tự chăm sóc**, ngoại trừ những sản phẩm không chứa methylparaben, hương thơm, hoặc chất bảo quản, nhạy cảm với các sản phẩm này là thông tin hữu ích cho thấy chúng có khả năng là tác nhân gây bệnh.
- Ở những bệnh nhân có biểu hiện phù mạch di truyền và mắc phải, đánh giá nhanh chóng đường thở là rất quan trọng, đặc biệt trong trường hợp có biểu hiện tại thanh quản.

Thuốc

Trong trường hợp mề đay cấp tính là sự hiện diện của sốc phản vệ, kèm theo các triệu chứng toàn thân như hạ huyết áp, phù nề thanh quản, hoặc co thắt phế quản, điều trị với epinephrine (0,3 đến 0,5 mL 1:1000 IM) nên được sử dụng ngay lập tức. Xem phần Sốc phản vệ để biết thêm thông tin.

Lựa chọn hàng đầu

- **Đối với nỗi mề đay cấp tính và/hoặc phù mạch khu trú:**

- Thuốc kháng histamin đường uống thế hệ thứ hai như Cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, desloratadine, hoặc loratadine nên được dùng cho bệnh nhân cho đến khi hết phát ban. Thuốc kháng histamin thế hệ đầu tiên như hydroxyzine có thể được thêm vào một liều buổi tối nếu cần thiết để có được kiểm soát trong các trường hợp ban đỏ. Thuốc kháng histamin H₂, như ranitidine, cũng có thể được thêm vào điều trị ở trên.
- Corticosteroid đường uống nên được dùng cho các bệnh nhân bị phù nề thanh quản hoặc triệu chứng toàn thân của sốc phản vệ sau khi điều trị với epinephrine. Corticosteroid sẽ không có hiệu lực ngay lập tức nhưng có thể ngăn ngừa tái phát. Nó cũng có thể hữu ích cho các bệnh nhân có các triệu chứng nặng không đáp ứng với thuốc kháng histamine.
- Nếu một bệnh nhân có triệu chứng toàn thân, tự sử dụng epinephrine nên được hướng dẫn để sử dụng trong trường hợp tình cờ tiếp xúc dị nguyên kích hoạt tương tự trong tương lai.

- **Đối với mề đay mạn tính**

- Thuốc kháng histamine dùng để kiểm soát triệu chứng. Điều trị nên được tiếp tục trong một thời gian 6 tháng, và sau đó hạ xuống đến mức cần thiết để duy trì kiểm soát triệu chứng.
- Thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ hai, như Cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, loratadine và desloratadine, được dung nạp tốt và nên được sử dụng hàng đầu. Cetirizine, sản phẩm phân hủy của hydroxyzine, thường được sử dụng để điều trị mề đay mạn tính bởi vì nó được cho là tập trung ở da; tuy nhiên, liều tối thiểu có tác dụng an thần. Thuốc kháng histamine H₂, chẳng hạn như ranitidine, cũng có thể được thêm vào điều trị.
- Thuốc kháng histamin H₁ cổ điển, chẳng hạn như hydroxyzine hay diphenhydramine, 25 mg PO mỗi 4–6 giờ hoặc khi cần, có thể được thêm vào để kiểm soát tốt hơn các tổn thương hoặc tổn thương mang tính đột ngột. Liều thường được giới hạn bởi tác dụng an thần.

- **Phù mạch di truyền và mắc phải (rối loạn các chất ức chế C1)**

Các tổn thương thanh quản hoặc các biểu hiện tiêu hóa dữ dội: Chất ức chế thay thế C1 (C1INHRP [C1-inhibitor replacement]) là lựa chọn hàng đầu. Các thuốc

khác bao gồm huyết tương tươi đông lạnh và acid tranexamic. Cũng cần điều trị triệu chứng và bù nước.

Lựa chọn hàng thứ hai

Mề đay mạn tính

- Doxepin, thuốc chống trầm cảm với H₁- và các hiệu ứng H₂-blocking, là một bổ sung hữu ích và thường ít tác dụng an thần so với hydroxyzine.
- Các thuốc ức chế H₂ có thể hữu ích, phối hợp các thuốc kháng histamin H₁ để kiểm soát phát ban cấp.
- Thuốc đối kháng thụ thể leukotriene có thể hữu ích khi kết hợp với các thuốc kháng histamin trong điều trị mày đay mạn tính.
- Corticosteroid đường uống nên được dành cho những bệnh nhân không kiểm soát đầy đủ dù đã kết hợp các thuốc nói trên. Steroid chỉ nên sử dụng trong thời gian ngắn.
- Cyclosporine có thể được sử dụng trong trường hợp bệnh nhân có kháng histamin mày đay ban đỏ và đòi hỏi steroid toàn thân kéo dài để kiểm soát triệu chứng.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Tất cả bệnh nhân mày đay mạn tính hoặc có tiền sử sốc phản vệ nên được chuyển đến một chuyên gia dị ứng để đánh giá nhằm xác định nguyên nhân gây dị ứng và tự miễn tiềm tàng, trong đó có sự hiện diện của kháng thể antithyroid hoặc kháng thể chống lại các phần Fc của các thụ thể IgE.

Suy giảm miễn dịch

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Suy giảm miễn dịch nguyên phát (Primary immunodeficiencies—PID) là rối loạn của hệ thống miễn dịch dẫn đến sự tăng nhạy cảm với nhiễm trùng.
- Suy giảm miễn dịch thứ phát cũng là rối loạn tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng nhưng là do một nguồn bên ngoài.

Phân loại

PID có thể được tổ chức bởi các thành phần miễn dịch bị lỗi.

- Suy giảm miễn dịch đích thể: Các lỗi chủ yếu là ở khả năng tạo ra kháng thể.
 - Suy giảm miễn dịch biến phổ biến
 - Không có gammaglobulin máu liên quan với nhiễm sắc thể X (Bruton)
 - Thiếu phân lớp IgG
 - Thiếu hụt IgA

- Hyper-IgE (Job) hội chứng
- Suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào: Các lỗi chủ yếu ở các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (tế bào T).
- Suy giảm miễn dịch kết hợp: Các khiếm khuyết thiểu sót trong cả đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch đích thể.
- Bẩm sinh khuyết tật hệ thống miễn dịch:
 - Bệnh u hạt mạn tính (Chronic granulomatous disease–CGD)
 - Các thiếu hụt bổ thể
 - Nhạy cảm dạng Mendel với các bệnh mycobacteria (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases–MSMDs)

Dịch tễ học

- Hội chứng suy giảm miễn dịch thứ phát, đặc biệt là HIV/AIDS, là những rối loạn suy giảm miễn dịch phổ biến nhất.
- Hầu hết các PID trình bày ở tuổi trưởng thành là khiếm khuyết miễn dịch đích thể.
- Suy giảm miễn dịch chung không hằng định (Common variable immunodeficiency – CVID) là triệu chứng PID phổ biến nhất, xảy ra với tần số 1/10.000.

Nguyên nhân

- CVID phần lớn là tự phát, mặc dù có những đột biến di truyền (như TACI, ICOS, và CD19) với một số hình thức rối loạn.
- Thiếu hụt miễn dịch đích thể nói chung được cho là gây ra bởi các khuyết tật trong tế bào B trưởng thành.
- Một loạt các đột biến di truyền có liên quan đến hội chứng PID cụ thể.
- Suy giảm miễn dịch thứ phát có thể được gây ra bởi thuốc (hóa trị liệu, thuốc điều hòa miễn dịch, corticosteroid), tác nhân gây bệnh (v.d., như HIV), bệnh ác tính, mất kháng thể (v.d., hội chứng thận hư, protein mất qua đường ruột, hoặc tiêu thụ trong quá trình nhiễm trùng tiềm ẩn nghiêm trọng), bệnh tự miễn dịch (v.d., lupus ban đỏ hệ thống [lupus erythematosis–SLE], viêm khớp dạng thấp [Rheumatoid arthritis–RA]), suy dinh dưỡng (thiếu vitamin D), và các bệnh cơ bản khác (v.d., đái tháo đường [Diabetes mellitus–DM], xơ gan, nhiễm độc niệu).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các dấu hiệu của PID là nhiễm khuẩn tái phát. Lâm sàng nghi ngờ khi có tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp tái phát, nhiễm trùng nặng, hoặc hay gặp nhiễm trùng ở bệnh nhân khỏe mạnh khác.
- PID cụ thể thường kết hợp với các triệu chứng của tác nhân gây bệnh (v.d., nhiễm trùng với vi khuẩn catalase dương tính ở CGD hoặc MSMD).

- Nhiễm trùng đường tiết niệu tái phát cũng hiếm khi liên quan đến PID.
- **Thiếu hụt IgA** là suy giảm miễn dịch phổ biến nhất, với tỷ lệ 1 trong 500 người.
 - Bệnh nhân có thể không có triệu chứng hoặc có biểu hiện viêm xoang tái phát và nhiễm trùng phổi. Điều trị chủ yếu bằng dùng thuốc kháng sinh sớm vì IgA thay thế không có sẵn.
 - Trong 15% các trường hợp, có phối hợp sự thiếu hụt phân lớp IgG.
 - Bệnh nhân thực sự thiếu IgA (chứ không phải là những người có hàm lượng rất thấp) có nguy cơ phát triển một phản ứng truyền máu trầm trọng vì sự hiện diện trong một số cá nhân của các kháng thể IgE chống IgA; do đó, những bệnh nhân này nên được truyền khói hồng cầu rửa hoặc nhận sản phẩm máu chỉ từ người cho thiếu IgA.
- **CVID** bao gồm một nhóm các rối loạn không đồng nhất, trong đó hầu hết bệnh nhân biểu hiện trong độ tuổi từ 10-40 với nhiễm trùng xoang và phổi tái phát và được phát hiện có *kháng thể IgG, IgA, và IgM thấp và rối loạn chức năng*.
 - Bệnh nhân có CVID đặc biệt dễ bị nhiễm vi sinh vật có vỏ bao nang.
 - Số tế bào B thường là bình thường, nhưng có khả năng giảm sản xuất globulin miễn dịch sau khi tiêm chủng. Một số bệnh nhân cũng có thể biểu hiện rối loạn chức năng tế bào T và không có phản ứng
 - Bệnh nhân có thể có liên quan đến bệnh đường tiêu hóa hoặc bất thường tự miễn dịch (thường gặp bệnh thiếu máu tan máu tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, thiếu máu ác tính, và viêm khớp dạng thấp).
 - Có sự gia tăng bệnh lý khối u ác tính, đặc biệt là u bạch huyết và các bệnh ác tính đường tiêu hóa.
 - Điều trị bao gồm liệu pháp thay thế bằng immunoglobulin IV (IVIG) cũng như điều trị kịp thời các bệnh nhiễm trùng bằng kháng sinh.
- **Không có gammaglobulin liên kết với nhiễm sắc thể X (Bruton)** biểu hiện lâm sàng rất giống với CVID nặng và thường được chẩn đoán ở trẻ em nhưng có thể biểu hiện ở tuổi trưởng thành.
 - Bệnh nhân thường có các loại globulin miễn dịch ở mức độ thấp và mức độ rất thấp của các tế bào B.
 - Khiếm khuyết di truyền cụ thể là trong tyrosine kinase Bruton, thành phần tham gia vào sự trưởng thành của tế bào B.
- **Thiếu phân lớp.** Sự thiếu hụt của mỗi lớp con IgG (IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4) đã được mô tả.
 - Những bệnh nhân có biểu hiện tương tự như các bệnh nhân CVID.
 - Tổng mức IgG có thể bình thường. Thường đi kèm với sự thiếu hụt IgA. Có sự bất đồng khi cho rằng đây là một thực thể riêng biệt từ CVID.
 - Trong hầu hết các trường hợp, không cần thiết đánh giá mức độ phân lớp IgG.
- **Hội chứng tăng IgE (hội chứng Job)** được đặc trưng bởi nhiễm trùng sinh mủ tái

phát của da và đường hô hấp dưới. Bệnh này có thể dẫn đến áp xe nghiêm trọng và hình thành viêm mủ màng phổi.

- Các tác nhân phô biến nhất là *Staphylococcus aureus*, nhưng các vi khuẩn và nấm khác đã được báo cáo.
- Bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn tái phát và có liên quan đến viêm da ngứa, nốt mặt thô (giống sú tử), chậm phát triển, và sừng hóa móng. Dữ liệu trong phòng thí nghiệm cho thấy sự hiện diện ở mức bình thường của IgG, IgA, IgM và mức độ cao rõ rệt của IgE. Sự gia tăng đáng kể bạch cầu ái toan trong các mô và trong máu cũng có thể được quan sát.
- Đột biến trong *STAT3* có liên quan đến sự phát triển của căn bệnh này (*N Engl J Med* 2007;357(16):1608).
- Không có điều trị cụ thể nào ngoại trừ điều trị sớm nhiễm trùng bằng kháng sinh.
- **Thiểu hụt bô thể** là một thể loại rộng của PID đặc trưng nhiễm khuẩn tái phát với một loạt các tác nhân gây bệnh.
 - Phô biến thường xuyên nhiễm trùng neisserial có liên quan đến sự thiếu hụt các thành phần đầu cuối hệ thống bô thể (C5–C9).
 - Rối loạn giống lupus hệ thống và nhiễm trùng tái phát với các sinh vật nha bào có liên quan đến thiếu hụt các thành phần khác của bô thể.
- **CGD** được đặc trưng bởi khiếm khuyết của thành phần tiêu diệt tác nhân gây bệnh bên trong tế bào bạch cầu trung tính.
 - Bệnh nhân thường có biểu hiện nhiễm trùng thường xuyên, thường với áp-xe, từ *S. aureus* và các sinh vật catalase dương khác. *Aspergillus* là một tác nhân gây bệnh đặc biệt phiền hà cho bệnh nhân tạo u hạt mạn.
 - Chẩn đoán được thực hiện bởi triệu chứng rầm rộ của đường hô hấp với nitroblue tetrazolium hoặc sử dụng xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy sử dụng dihydrorhodamine.
- **MSMD** là một hội chứng tương đối mới được mô tả bởi PID gây ra bởi khiếm khuyết trong khả năng miễn dịch Th1 và có liên quan đến đột biến gen liên quan đến interferon gamma và IL-12. Nhiễm trùng đặc trưng bao gồm nhiễm trùng mycobacteria (bao gồm cả *Mycobacterium tuberculosis* điển hình và không điển hình) và nhiễm khuẩn salmonella.

Test chẩn đoán

- Đánh giá ban đầu nên tập trung vào việc xác định nguyên nhân thứ phát có thể bị nhiễm trùng tái phát như dị ứng, thuốc men, và những bất thường giải phẫu.
- Bắt đầu với xét nghiệm phân, xét nghiệm HIV, mức độ globulin miễn dịch định lượng, và mức bô thể. Thường thì việc đánh giá sẽ phải gồm đếm tế bào B và T trong máu ngoại vi.
- Nếu lâm sàng nghi ngờ cao với PID dịch thể, chức năng tế bào B có thể được đánh giá bằng cách đo globulin miễn dịch phản ứng với tiêm chủng. Đo nồng độ kháng

thể trước khi tiêm và sau khi tiêm vaccin cho cả kháng nguyên protein (v.d., uốn ván) và kháng nguyên polysaccharide (v.d., Pneumovax, vaccine 23-valent unconjugated) vì protein và kháng nguyên polysaccharide được xử lý khác nhau bởi hệ thống miễn dịch.

- Nồng độ của kháng thể đặc hiệu được đo trước và ít nhất 4 tuần sau khi tiêm chủng, phản ứng tốt được định nghĩa là sự tăng gấp bốn lần hiệu giá kháng thể của ít nhất 70% của chủng thử nghiệm (*Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(5 suppl 1):S1*).
- Một bệnh nhân có kháng thể IgG bình thường hoặc thấp và đáp ứng kém với tiêm chủng được phân loại là có CVID.

ĐIỀU TRỊ

- Thiếu hụt IgA: Không có điều trị đặc hiệu có sẵn. Tuy nhiên, những bệnh nhân này cần được điều trị kịp thời khi có dấu hiệu đầu tiên của nhiễm trùng với kháng sinh bao gồm *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Haemophilus influenzae*.
- CVID nên được điều trị bằng IVIG. Nhiều chế phẩm IVIG có sẵn, tất cả đều trải qua các bước làm bất hoạt virus.
 - Điều trị thay thế nên bắt đầu với 400 mg/kg và truyền chậm theo đề nghị của nhà sản xuất (đối với hầu hết các chế phẩm đó, bắt đầu 30 mL/giờ và tăng 30 mL/giờ mỗi 15 phút theo sức chịu đựng với một tỷ lệ tối đa 210 mL/giờ).
 - Tác dụng phụ có thể bao gồm đau cơ, nôn, ớn lạnh, đau đầu và kéo dài (do viêm màng não vô khuẩn).
 - Bệnh nhân, đặc biệt là những người không có phát hiện IgA, ban đầu cần phải theo dõi các dấu hiệu sống mỗi 15 phút vì sốc phản vệ từ kháng thể IgE chống IgA có thể phát triển ở những bệnh nhân này. Đối với những bệnh nhân này, cách tốt nhất là sử dụng các chế IVIG có IgA rất thấp.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Những bệnh nhân PID cần được đánh giá nghiêm túc bởi một nhà dị ứng/nhà miễn dịch học lâm sàng với chuyên môn trong chẩn đoán và điều trị PID.

12

Cân bằng nước và điện giải

Judy L. Jang, Steven Cheng

TS. Đỗ Ngọc Sơn, ThS. Lê Hoàn

CÂN BẰNG DỊCH VÀ RỐI LOẠN THỂ TÍCH

ĐẠI CƯƠNG

- **Tổng lượng nước trong cơ thể (Total body water–TBW).** Nước chiếm khoảng 60% trọng lượng cơ thể ở nam giới và khoảng 50% trọng lượng cơ thể ở nữ giới. Nước được phân bố ở hai khu vực chính: hai phần ba là **dịch nội bào** (Intracellular fluid–ICF) và một phần ba là **dịch ngoại bào** (Extracellular fluid–ECF). Dịch ngoại bào bao gồm dịch trong lòng mạch và dịch tại khoang kẽ được phân bố theo tỷ lệ 1:4. Sự phân bố này cho phép chúng ta ước tính lượng nước trong mỗi khoang của cơ thể.
 - **V.d.,** Một người nam giới nặng 70 kg,

$$TBW = 0,6 \times 70 = 42 \text{ L}$$

- $ICF = 2/3 \times TBW = 2/3 \times 42 = 28 \text{ L}$
- $ECF = 1/3 \times TBW = 1/3 \times 42 = 14 \text{ L}$
- Dịch trong lòng mạch $= 0,25 \times ECF = 0,25 \times 14 = 3,5 \text{ L}$
- Dịch khoang kẽ $= 0,75 \times ECF = 0,75 \times 14 = 10,5 \text{ L}$

- Sự phân bố dịch trong lòng mạch và khoang kẽ cũng bị ảnh hưởng bởi những thay đổi trong cân bằng Starling. Giảm áp lực keo huyết tương (v.d., giảm albumin máu) và tăng áp lực thủy tĩnh (v.d., tăng giữ lại natri máu) sẽ làm dịch trong lòng mạch đi ra ngoài khoang kẽ. Đó là cơ chế gây ra phù.
- Vì dịch phân bố trong cơ thể phần lớn là trong tế bào nên nếu mất nước đơn thuần (không mất natri) thường không làm thay đổi huyết động. Thay vào đó, rối loạn TBW sẽ làm thay đổi áp lực **thâm thấu** huyết tương và nồng độ các chất điện giải.
- Khi chức năng thận còn bình thường, nó sẽ điều chỉnh những thay đổi của TBW bằng cách tăng bài tiết hoặc tái hấp thu nước ở ống lợn xa thông qua tác động của **hormon chống bài niệu (Antidiuretic hormone–ADH; vasopressin)**. Mặc dù sự bài tiết vasopressin đáp ứng chủ yếu với các tín hiệu thâm thấu nhưng giảm thể tích cũng gây ra các tín hiệu bài tiết vasopressin, dẫn đến giảm bài tiết nước qua thận.

- **Tổng lượng natri của cơ thể.** 85 đến 90% **tổng lượng Na^+ của cơ thể** nằm ở khu vực ngoại bào đóng vai trò chất tan chủ yếu trong dịch ngoại bào. Thay đổi tổng lượng Na^+ của cơ thể thường là kết quả từ sự mất hoặc tăng thêm của Na^+ trong dịch ngoại bào, dẫn đến sự giảm hoặc tăng thể tích của dịch ngoại bào. Trên lâm sàng, giảm thể tích có biểu hiện mạch nhanh, huyết áp hạ, tăng thể tích có biểu hiện phù ngoại vi, phù phổi.

- *Nồng độ Na^+ khác với lượng Na^+ .* Nồng độ Na^+ phản ánh một số lượng natri phân phổi trong một lượng nước cố định. Như vậy, sự gia tăng TBW có thể làm giảm nồng độ Na^+ ngay cả khi tổng lượng Na^+ không thay đổi.
- Chức năng thận bình thường có thể đáp ứng với thay đổi lượng Na^+ trong dịch ngoại bào bằng cách tăng hoặc giảm tái hấp thu Na^+ . Sự điều chỉnh này thông qua hoạt động của hệ tim mạch, thận, gan và cảm ứng thần kinh trung ương với thể tích tuần hoàn hiệu dụng.

Bệnh nhân đẳng thể tích

ĐẠI CƯƠNG

Cân bằng dịch

- Ở những bệnh nhân đẳng thể tích, mục tiêu của cung cấp dịch và điện giải là để duy trì sự hằng định nội môi. Con đường cung cấp tốt nhất là thông qua ăn uống mà không phải là dịch truyền tĩnh mạch (intravenous-IV). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân không thể dung nạp đường miệng truyền dịch là cần thiết để thay thế dịch mất qua thận, qua đường tiêu hóa và mất nước kín đáo (qua mồ hôi, hơi thở,...).
- Quyết định truyền dịch đường tĩnh mạch (IV fluid-IVF) cần được xem xét cẩn thận chứ không thực hiện một cách máy móc. Cần đánh giá lại việc truyền dịch ít nhất là hàng ngày, cân nặng bệnh nhân là một chỉ số đánh giá cân bằng dịch cần được theo dõi cẩn thận.
- Khi chỉ định truyền dịch đường tĩnh mạch cần xem xét **nước** và **điện giải** tách biệt.
 - Yêu cầu **nước** tối thiểu cho cân bằng dịch hàng ngày xấp xỉ bằng tổng lượng nước tiểu, nước trong phân, nước mất qua mồ hôi, hơi thở.
 - Lượng nước tiểu tối thiểu cần thiết để bài tiết các chất tan tiêu thụ hàng ngày, đơn giản nó được tính bằng lượng chất tan tiêu thụ hàng ngày (trung bình khoảng 600 đến 800 mOsm/ngày) chia cho lượng chất tan tối đa được đào thải qua 1 lít nước tiểu (khoảng 1.200 mOsm/L với chức năng thận bình thường), kết quả là lượng nước tiểu bắt buộc hàng ngày *ít nhất* là 0,5 L.
 - Lượng nước mất qua phân thông thường khoảng 200 mL/ngày.
 - **Lượng nước mất kín đáo** qua mồ hôi, hơi thở hàng ngày khoảng 400 đến 500 mL. Lượng nước được sinh ra từ chuyển hóa nội sinh khoảng 250 đến 300

mL/ngày là đáng kể. Lượng nước mất kín đáo qua mồ hôi, hơi thở có thể thay đổi phụ thuộc và nhịp thở, tình trạng chuyển hóa và thân nhiệt (khi thân nhiệt trên 37°C, tăng lên 1 độ làm mất nước thêm 100 đến 150 mL/ngày).

- Lượng dịch dẫn lưu cũng là một phần đáng kể.
- Do đó, lượng dịch tối thiểu cần thiết để duy trì hằng định nội môi là khoảng 1.400 mL/ngày hoặc 60 mL/giờ.
- **Các chất điện giải** được sử dụng trong điều trị cân bằng dịch là Na^+ và K^+ , yêu cầu phụ thuộc vào lượng bắt buộc tối thiểu và lượng đang mất, thông thường là:
 - Khoảng **75 đến 175 mEq Na^+ /ngày**, v.d., NaCl (2 g muối ăn mỗi ngày cung cấp khoảng 86 mEq Na^+).
 - Nói chung, khoảng **20 đến 60 mEq K^+ /ngày** nếu chức năng thận bình thường.
 - Carbohydrate trong các dịch **dextrose**, **cần khoảng 100 đến 150 g/ngày** giúp giảm dị hóa protein và ngăn chặn nhiễm toan keton.
- Bảng 12–1 cung cấp danh sách các dạng dịch truyền tĩnh mạch và thành phần, bằng cách kết hợp các thành phần cần thiết, có thể mang lại các phác đồ phù hợp với từng bệnh nhân.
- **V.d.**, Một bệnh nhân nhập viện, không ăn uống qua miệng. Để hằng định nội môi, bạn phải cung cấp 2 L nước, 154 mEq Na^+ , 40 mEq K^+ , và 100 g dextrose cho nhu cầu 24 giờ tiếp theo (các giá trị về nhu cầu **nước** và **điện giải** trước đó).
 - 2 L nước: Liều 85 mL/giờ
 - 154 mEq Na^+ : Sử dụng NaCl 0,45% (77 mEq Na^+ /L)
 - 40 mEq K^+ : Thêm 20 mEq/L KCl mỗi lít dịch truyền

Bảng 12–1 Dung dịch tiêm truyền thường sử dụng

Truyền tĩnh mạch	Nồng độ thẩm thấu (mOsm/L)	[Glucose] (g/L)	[Na^+] (mEq/L)	[Cl^-] (mEq/L)	HCO_3^- Tương đương (mEq/L)
Glucose 5% (D ₅ W)	278	50	0	0	0
NaCl 0,45% ^a	154	— ^b	77	77	0
NaCl 0,9% ^a	308	— ^b	154	154	0
NaCl 3%	1,026	—	513	513	0
Ringers Lactated ^c	274	— ^b	130	109	28

^aNaCl 0,45% và 0,9% theo thứ tự là dung dịch muối nửa bình thường và bình thường.

^bCũng có thể với dextrose 5%.

^cCũng chứa 4 mEq/L K^+ , 1,5 mEq/L Ca^{2+} , và 28 mEq/L lactate.

D₅W: 5% dextrose trong nước, D₅₀W: 50% dextrose trong nước, IV: đường tĩnh mạch.

- 100 g dextrose: Sử dụng Glucose 5% (50 g dextrose/L)
- Chỉ định: **Glucose 5% và NaCl 0,45% pha thêm 20 mEq/L KCl truyền tĩnh mạch 85 mL/giờ**

Bệnh nhân giảm thể tích

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- Giảm thể tích thường là kết quả của sự thiếu hụt tổng **lượng natri của cơ thể**, do mất Na^+ dịch ngoại bào qua **thận** hoặc **ngoài thận**. Mất nước đơn thuần cũng có thể là nguyên nhân gây giảm thể tích nhưng số lượng thường phải đủ lớn, nguyên nhân do mất nước từ dịch nội bào chứ không phải dịch ngoại bào, nơi có thể đánh giá được sự giảm thể tích.
- **Mất dịch qua thận** có thể thứ phát do tăng cường lợi tiểu, các bệnh thận giảm tái hấp thu muối nước (suy vỏ thượng thận), hoặc các bệnh thận tắc nghẽn.
- **Mất dịch ngoài thận** bao gồm mất dịch qua đường tiêu hóa (nôn, tiêu chảy, hút dịch dạ dày, rò tiêu hóa, ...), qua đường hô hấp, qua da (đặc biệt trong trường hợp bỏng), xuất huyết và mất dịch vào khoang thứ ba.

Chẩn đoán

Biểu hiện lâm sàng

- **Các triệu chứng** bao gồm khát, mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút và chóng mặt khi thay đổi tư thế. Đôi khi, có thể ngất và hôn mê nếu giảm thể tích nghiêm trọng.
- **Các dấu hiệu** của giảm thể tích bao gồm giảm áp lực qua tĩnh mạch cảnh, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh tư thế, không có mồ hôi nách. Da kém đàn hồi, niêm mạc khô là dấu hiệu giảm dịch khoảng kẽ. Giảm thể tích nhẹ có thể không phát hiện được trên lâm sàng, trong khi giảm thể tích nhiều có thể rối loạn ý thức, thiếu niệu và sốc giảm thể tích.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Thăm dò cận lâm sàng là rất hữu ích nhưng cần kết hợp chặt chẽ với lâm sàng.

- **Natri niệu** là dấu ấn phản ánh tình trạng đói Na^+ của thận.
 - Na^+ niệu $<15 \text{ mEq}$ trong giảm thể tích, tương ứng hệ số bài tiết Na^- (FeNa) $<1\%$.
Hệ số này được xác định bằng: $[(\text{Na}^+ \text{ niệu} \times \text{Creatinin huyết thanh}) \div (\text{Na}^+ \text{ huyết thanh} \times \text{Creatinin niệu})] \times 100$.
 - Nghiêm kiềm chuyển hóa kèm theo có thể tăng bài tiết qua Na^+ nước tiểu mặc dù giảm thể tích vì sự bài tiết Na^+ với HCO_3^- là bắt buộc. Trong trường hợp này, mức giảm $\text{Cl}^- <20 \text{ mEq}$ là giúp để xác định tình trạng giảm thể tích.

- Áp lực thẩm thấu niệu và HCO_3^- huyết thanh có thể tăng.
- Hematocrit và albumin huyết thanh có thể tăng do sự cô đặc máu.

ĐIỀU TRỊ

- Rất khó để ước tính chính xác **lượng dịch mất**, và điều trị chủ yếu là theo kinh nghiệm, đòi hỏi cần phải đánh giá thường xuyên tình trạng thể tích khi các biện pháp hồi sức đang tiến hành.
- Giảm thể tích nhẹ có thể được điều chỉnh qua đường uống. Tuy nhiên, nếu xuất hiện tình trạng huyết động không ổn định, hoặc mất dịch có triệu chứng, hoặc không dung nạp với việc bù dịch qua đường uống thì cần chỉ định truyền tĩnh mạch.
- Mục tiêu điều trị chính là ổn định huyết động, bổ sung **thể tích nội mạch (trong lòng mạch)**, ưu tiên dịch ngoại bào. Điều này có thể thực hiện với các dịch Na^+ cơ bản, Na^+ sẽ được giữ lại ở dịch ngoại bào.
 - **Dịch đẳng trương**, $\text{NaCl } 0,9\%$ chứa lượng muối tương tự như huyết tương trong dịch ngoại bào, và như vậy nó khôi phục hoàn toàn như dịch ngoại bào. Nó là lựa chọn ban đầu cho việc bổ sung **thể tích nội mạch**.
 - Nước không có chất tan phân lớn không hiệu quả vì nước sẽ chủ yếu phân bố tại dịch nội bào.
 - Dung dịch $\text{NaCl } 0,45\%$ có 77 mEq Na^+/L , gần bằng một nửa lượng Na^+ trong dịch ngoại bào, do vậy một nửa lượng dịch này sẽ ở lại khu vực dịch ngoại bào, một nửa sẽ theo phân bố của nước.
 - Có thể bù một lượng dịch lớn trong thời gian ngắn (bolus) hoặc với một tốc độ duy trì ổn định. Ở những bệnh nhân giảm thể tích có triệu chứng, truyền nhanh 1 đến 2 L dịch là thích hợp nhất để bồi phụ cho khu vực dịch nội bào. Ngay sau đó cần đánh giá lại tình trạng thể tích của bệnh nhân. Có thể lặp lại truyền dịch nhanh tương tự nếu cần thiết; tuy nhiên, cần chú ý chặt chẽ các dấu hiệu của quá tải dịch. Truyền dịch nhanh với lượng nhỏ hơn có thể sử dụng cho những bệnh nhân suy tim hoặc phù. Khi bệnh nhân ổn định, có thể duy trì dịch truyền để bồi phụ lượng dịch mất. Ở những bệnh nhân có chảy máu hoặc xuất huyết tiêu hóa, **truyền máu** vừa giúp bồi phụ thể tích vừa điều chỉnh thiếu máu.

Bệnh nhân tăng thể tích

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

Biểu hiện lâm sàng của tăng thể tích là kết quả của tăng **tổng lượng natri của cơ thể**. Na^+ được giữ lại có thể do các rối loạn tái hấp thu Na^+ của thận. Ngoài ra, nó có thể là thứ phát do giảm **thể tích tuần hoàn hiệu dụng** như suy tim, xơ gan, hoặc giảm albumine máu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Thừa dịch **khoảng kẽ** dẫn đến các biểu hiện phù, cổ trướng, tràn dịch màng phổi. Thừa dịch trong **nội mạch** có thể có ran phổi, tĩnh mạch cổ nổi, phản hồi gan tĩnh mạch cổ dương tính, nhịp ngựa phi với tiếng S₃ và tăng huyết áp.
- Dấu hiệu tăng thể tích có thể không biểu hiện rõ ràng cho đến khi thừa 3 đến 4 L dịch. Thừa dịch tăng dần thường là dấu hiện sớm nhất của tình trạng giữ muối.
- Triệu chứng lâm sàng** có thể bao gồm khó thở, cổ trướng và phù chi.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Nhin chung, các xét nghiệm chẩn đoán là không cần thiết, chẩn đoán thừa thể tích chủ yếu dựa trên lâm sàng.
- Na⁺ niệu** có thể thấp (<15 mEq/L), với giảm **thể tích tuần hoàn hiệu dụng** phản ánh tình trạng thận tăng tái hấp thu Na⁺.

Chẩn đoán hình ảnh

X-quang ngực có thể thấy hình ảnh phù phổi hoặc tràn dịch màng phổi, nhưng nếu X-quang ngực bình thường cũng không cho phép loại trừ tình trạng thừa dịch.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị cần phải giải quyết tình trạng dư thừa ở dịch ngoại bào đồng thời giải quyết bệnh lý nền. Giảm lượng Na⁺ dư thừa bằng cách sử dụng đúng đắn các thuốc lợi tiểu và hạn chế cung cấp Na⁺.

Thuốc

- Thuốc lợi tiểu tăng cường sự bài tiết Na⁺ qua nước tiểu bằng cách ngăn chặn sự tái hấp thu Na⁺ ở thận.
 - Lợi tiểu Thiazide ngăn chặn tái hấp thu Na⁺ ở ống lượn xa. Người ta sử dụng Thiazide trong những trường hợp tăng Na⁺ mạn tính mức độ nhẹ. Bởi vì lợi tiểu Thiazide làm giảm khả năng pha loãng nước tiểu (khả năng bài tiết nước) và thường kích thích đáp ứng tăng tái hấp thu ở ống lượn gần.
 - Lợi tiểu quai ngăn chặn vận chuyển Na⁺-K⁺-2Cl⁻ đến quai Henle. Chúng thường được sử dụng trong trường hợp cần phải lợi tiểu nhanh và ngay lập tức như trong quá tải dịch cấp tính. Lợi tiểu quai làm giảm nồng độ nước tiểu (thận tăng bài tiết nước) và tăng cường bài tiết cation hóa trị hai (Ca²⁺, Mg²⁺).
 - Lợi tiểu kali hoạt động bằng cách giảm tái hấp thu Na⁺ ở ống góp, hiệu quả lợi tiểu của các thuốc này là tương đối nhỏ, nên chúng được sử dụng như tác nhân bổ trợ. Hơn nữa, như các thuốc kháng aldosteron không bài tiết ở ống

thận, nó đặc biệt hữu ích trong trường hợp giảm tưới máu thận, hoặc chức năng ống thận suy giảm.

- Điều trị bệnh lý nền là rất quan trọng để ngăn chặn tái hấp thu Na^+ tiếp tục tại thận. Hội chứng thận hư được trình bày trong Chương 13, Bệnh lý thận. Điều trị suy tim được trình bày trong Chương 5, Suy tim và bệnh cơ tim. Và xơ gan được trình bày trong Chương 19, Bệnh lý gan.

Rối loạn nồng độ natri

ĐẠI CƯƠNG

Tăng và giảm natri máu chủ yếu liên quan đến rối loạn cân bằng nước hoặc phân bố nước. Cơ thể có thể thích nghi được với tình trạng thiếu hoặc thừa nước thông qua sự điều chỉnh của thận và cơ chế khát. Một bất thường về nồng độ Na^+ kéo dài sẽ gây ra những rối loạn cân bằng nước cũng như các đáp ứng thích nghi.

Hạ natri máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hạ natri máu là khi $[\text{Na}^+]$ máu <135 mEq/L.

Nguyên nhân

- Để duy trì nồng độ $[\text{Na}^+]$ máu ổn định, lượng nước vào và ra khỏi cơ thể phải cân bằng nhau. Bất kỳ nguyên nhân nào làm tăng lượng nước đưa vào hoặc giảm lượng nước đào thải khỏi cơ thể đều có thể dẫn đến hạ natri máu.
- Sự giảm natri máu do pha loãng có thể gặp trong nhiều trường hợp khác nhau:
 - Giả hạ natri máu** chỉ một hiện tượng trong phòng xét nghiệm, khi lượng protein và lipid trong mẫu máu quá cao dẫn đến báo cáo kết quả sai lệch về nồng độ $[\text{Na}^+]$ thấp trong dịch ngoại bào. Điều này có thể khắc phục với việc sử dụng điện cực nhạy Na^+ , và nồng độ bình thường của $[\text{Na}^+]$ trong dịch ngoại bào có thể được xác nhận bằng mức áp lực thẩm thấu bình thường của huyết tương.
 - Hạ natri máu** với tăng áp lực thẩm thấu: chỉ những trường hợp do tăng nồng độ của các chất tan khác trong dịch ngoại bào dẫn đến kéo nước vào dịch ngoại bào gây pha loãng nồng độ Na^+ máu. Nguyên nhân phổ biến là **tăng đường huyết**, tăng mức Glucose máu lên 100 mg/dL sẽ làm giảm nồng độ $[\text{Na}^+]$ máu 1,6 đến 2,4 mEq/L (*Am J Med* 1999;106:399). Những chất tan khác như glycine, mannitol, và sorbitol có thể hấp thu vào dịch ngoại bào gây hạ natri máu thoáng qua như trong **hội chứng sau cắt bỏ tuyến tiền liệt**. Thúc đẩy hoạt động bài tiết của thận và chuyển hóa các dịch hấp thu có thể điều chỉnh nhanh chóng tình

trạng hạ natri máu, mặc dù triệu chứng hạ natri máu đôi khi có thể thấy được trong những trường hợp suy thận.

- Hiếm hơn, tăng dịch ngoại bào có thể xảy ra khi lượng nước đưa vào cơ thể vượt quá khả năng sinh lý bài tiết nước của thận. Điều này có thể thấy trong một số rối loạn tâm thần (chứng uống quá nhiều), ngộ độc nước trong các cuộc thi, trò chơi uống, chế độ ăn “tea and toast” (trà và bánh mì). Thực tế, thận có ngưỡng thanh thải nước. Nước tiểu không thể pha loãng hơn nồng độ thẩm thấu dưới 50 mOsm/L, do đó khi uống quá nhiều nước có thể sẽ vượt quá ngưỡng thanh thải của thận. Đặc biệt ở những người dinh dưỡng kém, nghèo chất tan. Khi đó nước sẽ bị giữ lại, Na^+ bị pha loãng, và kết quả là hạ natri máu.
- Giảm độ thanh thải nước của thận cũng có thể xảy ra trong một số trường hợp. Như đã đề cập, khả năng thanh thải nước của thận phần lớn được kiểm soát bởi ADH (hoặc vasopressin). Hormon này được kích thích khi có sự giảm thể tích. Mặc dù có những trái ngược về quan điểm thẩm thấu (nó làm giảm hơn nữa độ thanh thải nước, tăng giữ lại nước), hormon này đáp ứng thích nghi khi có sự giảm thể tích, thiếu dịch mô và giảm huyết động. Các điều kiện kích thích tăng tiết ADH được gọi là “không thích hợp” khi ADH bị kích thích tăng tiết không do các thay đổi thẩm thấu cũng như thay đổi về thể tích.
- Tiết ADH “**thích hợp**” khi có sự sụt giảm thể tích tuân hoà hiệu dụng. Lúc này cảm giác khát và cơ chế giữ nước được kích thích, ổn định tình trạng thể tích trên cơ sở ổn định lại tình trạng thẩm thấu. Nhóm này được phân chia dựa trên đánh giá tình trạng dịch ngoại bào.
 - **Hạ natri máu với giảm thể tích** có thể do mất Na^+ thực, chẳng hạn như dùng lợi tiểu thiazide và hội chứng mất Na^+ trong chấn thương sọ não hoặc u não.
 - **Hạ natri máu với tăng thể tích** gặp trong suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư nặng. Mặc dù dịch khoảng kẽ tăng lên nhưng thể tích tuân hoà lại giảm. Theo cân bằng Starling, dịch sẽ chuyển từ trong lòng mạch ra khoảng kẽ.
- Tiết ADH “**không thích hợp**” được đặc trưng bằng cơ chế bảo tồn nước được hoạt hóa mặc dù không có các kích thích về thẩm thấu hoặc thể tích. Bởi vì đáp ứng của thận với tăng thể tích vẫn còn nguyên vẹn, nên những bệnh nhân này thường **đang thể tích**. Tuy nhiên, do sự gia tăng của tổng lượng nước trong cơ thể (TBW), nồng độ Na^+ trong máu giảm.
 - Nguyên nhân phổ biến nhất là **hội chứng tiết ADH không thích hợp (Syndrome of inappropriate ADH–SIADH)**, một rối loạn do phóng thích một chất giống vasopressin từ thùy sau tuyến yên hoặc một mô bất thường. Những nguyên nhân của SIADH bao gồm: các bất thường tâm thần kinh (viêm não, viêm màng não, loạn thần cấp, tai biến mạch não, chấn thương sọ não), các bệnh hô hấp (viêm phổi, lao phổi, thông khí áp lực dương, suy hô hấp cấp), các bệnh lý ác tính (ung thư phổi loại tế bào nhở).

- **SIADH** được chẩn đoán dựa vào các dấu hiệu sau:
 - Hạ natri máu với giảm áp lực thẩm thấu
 - Áp lực thẩm thấu niệu >100 mOsm/L
 - Đẳng thể tích
 - Không có các điều kiện kích thích tăng tiết ADH như giảm thể tích, nôn, bệnh lý tuyến thượng thận, tuyến giáp
- **Một số thuốc** cũng có thể gây ra SIADH như thuốc chống trầm cảm (loại ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin [selective serotonin reuptake inhibitors—SSRIs]), thuốc an thần, thuốc chống loạn thần, Chlorpropamide, và một số thuốc chống viêm giảm đau không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drugs—NSAIDs).
- **Cài đặt lại trung tâm điều hòa thẩm thấu** là hiện tượng khi giới hạn bình thường của áp lực thẩm thấu huyết tương bị cài đặt lại ở mức thấp hơn. Khi đó, ADH và phản ứng khát sẽ giúp duy trì áp lực thẩm thấu huyết tương ở mức mới thấp hơn đó. Điều này gặp hầu hết ở những phụ nữ mang thai (có lẽ do đáp ứng với các thay đổi nội tiết tố) và đôi khi ở những người có giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng mạn tính.

CHẨN ĐOÁN

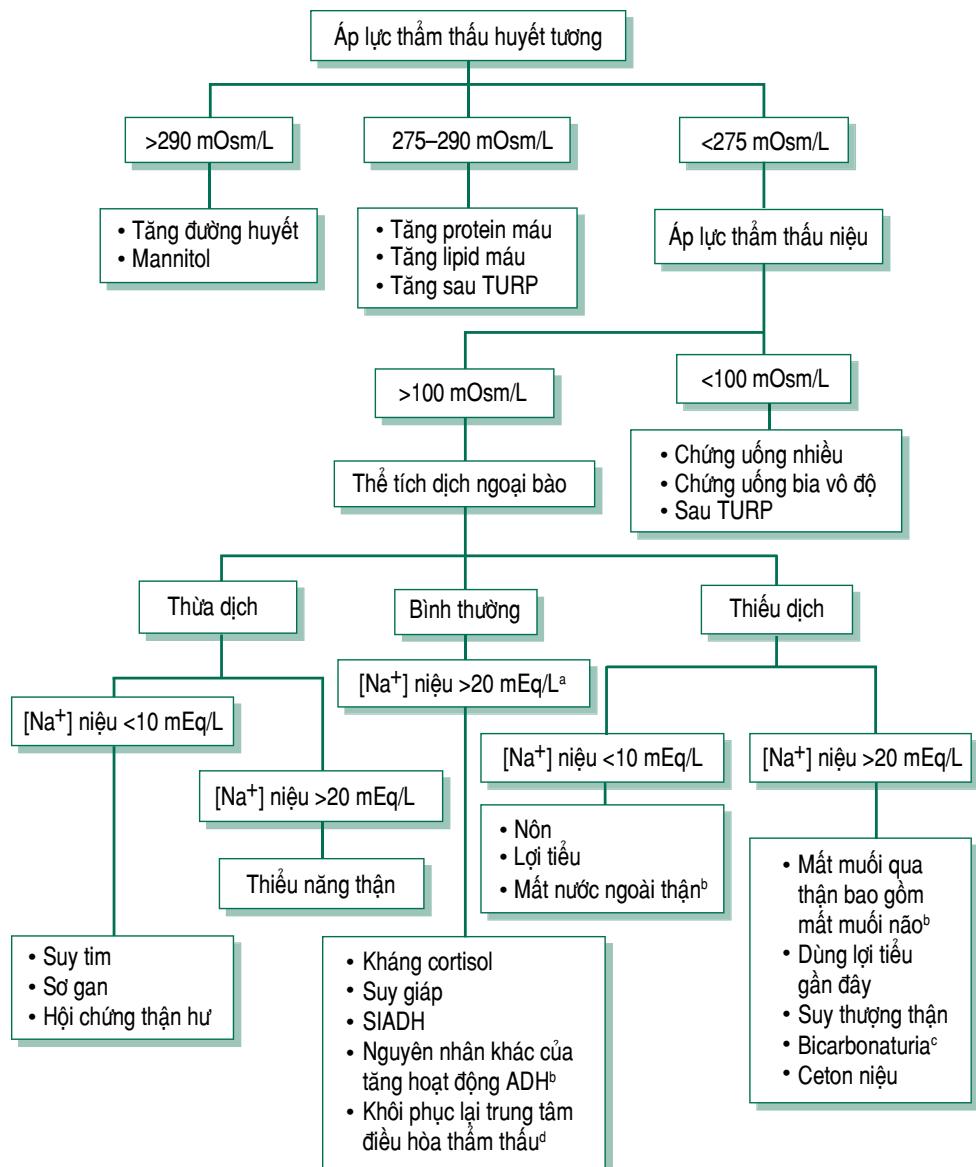
Biểu hiện lâm sàng

- Triệu chứng lâm sàng của hạ natri máu liên quan đến thay đổi áp lực thẩm thấu trong tế bào dẫn đến phù não. Vì vậy, chủ yếu là các triệu chứng thần kinh, mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào mức độ và tốc độ giảm $[Na^+]$ huyết tương. Trong **hạ natri máu cấp** (v.d., tiến triển <2 ngày), bệnh nhân có thể nôn, mệt mỏi với mức $[Na^+] \sim 125$ mEq/L. Nếu $[Na^+]$ huyết tương giảm hơn nữa, bệnh nhân có thể đau đầu, ngủ gà, lú lẫn. Co giật, hôn mê có thể xảy ra nếu mức $[Na^+]$ huyết tương <115 mEq/L. Trong **hạ natri máu mạn tính** (diễn biến >3 ngày). Cơ chế thích nghi sẽ bảo vệ thể tích tế bào và có xu hướng giảm thiểu sự gia tăng thể tích dịch nội bào và các triệu chứng.
- Nguyên nhân của hạ natri máu có thể được xác định thông qua việc hỏi bệnh và khám lâm sàng một cách tỉ mỉ, bao gồm cả việc đánh giá **thể tích dịch ngoại bào** và **thể tích tuần hoàn hiệu dụng**.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bộ ba xét nghiệm bao gồm (a) **áp lực thẩm thấu huyết tương**, (b) **áp lực thẩm thấu niệu**, và (c) **nồng độ Na^+ niệu** có thể giúp chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân hạ natri máu (Hình 12-1).



Hình 12-1. Phác đồ diễn giải phương cách chẩn đoán hạ natri máu. ADH, hormone chống bài niệu; ECF, dịch ngoại bào; SIADH: hội chứng tiết ADH không thỏa đáng; post-TURP (posttransurethral resection of the prostate syndrome), sau cắt tiền liệt tuyến qua niệu đạo. ^a[Na⁺] niệu có thể <20 mEq/L với ăn uống ít Na⁺. ^bXem bài để lấy thêm thông tin. ^cTừ mất kiềm qua nôn hoặc toan hóa ống lợn gần. ^dÁp lực thẩm thấu niệu có thể <100 mOsm/L sau khi quá tải nước.

- **Áp lực thẩm thấu huyết tương.** Hầu hết các bệnh nhân hạ natri máu đều có áp lực thẩm thấu huyết tương thấp ($<275 \text{ mOsm/L}$). Nếu áp lực thẩm thấu huyết tương không thấp, cần nghĩ đến **giả hạ natri máu** hoặc **hạ natri máu** với tăng áp lực thẩm thấu.
- **Áp lực thẩm thấu niệu.** Thận đáp ứng với tình trạng giảm áp lực thẩm thấu máu bằng cách pha loãng nước tiểu tối đa (áp lực thẩm thấu niệu $<100 \text{ mOsm/L}$ và tỷ trọng $<1,003$). Mẫu nước tiểu không được pha loãng cho thấy sự giảm bài tiết nước do tăng tiết ADH thích hợp hoặc không thích hợp.
- **Nồng độ $[\text{Na}^+]$ niệu** cho phép đánh giá thể tích tuần hoàn hiệu dụng và phân biệt mất Na^+ **tại thận** hay **ngoài thận**. Đáp ứng phù hợp với giảm tuần hoàn hiệu dụng là tăng tái hấp thu Na^+ ở ống thận, do vậy nồng độ $[\text{Na}^+]$ niệu $<10 \text{ mEq/L}$. Mức $[\text{Na}^+]$ niệu $>20 \text{ mEq/L}$ cho thấy thể tích tuần hoàn hiệu dụng bình thường hoặc tình trạng mất Na^+ . Đôi khi, mất Na^+ do bài tiết bắt buộc với một anion khác (HCO_3^- , ceton) mặc dù thể tích tuần hoàn giảm.

ĐIỀU TRỊ

- Trong điều trị, cần xác định **tốc độ điều chỉnh, cách thức điều chỉnh và sự có mặt của các rối loạn tiềm tàng khác**.
- **Tốc độ điều chỉnh** hạ natri máu phụ thuộc vào tốc độ tiến triển của nó và sự hiện diện của các rối loạn chức năng thần kinh.
- **Hạ natri máu cấp có triệu chứng.** Hạ natri máu nặng có các rối loạn chức năng thần kinh cần được điều chỉnh ngay bằng muối ưu trương. Tuy nhiên, bất kỳ dung dịch muối nào làm tăng nồng độ Na^+ trong nước tiểu (nếu áp lực thẩm thấu niệu đã biết ở thời điểm bắt đầu truyền dịch) đều có thể tăng nồng độ Na^+ máu khi kèm theo hạn chế nước đường uống.
 - Nguy cơ khi điều chỉnh tình trạng hạ natri máu quá nhanh là quá tải thể tích và có thể tổn thương tế bào thần kinh **trung tâm cầu não** (Central pontine myelinolysis–CPM) do thay đổi áp lực thẩm thấu quá nhanh. CPM được mô tả với các triệu chứng liệt mềm, khó nói, khó nuốt, và có thể được xác định thông qua chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não. Nguy cơ xảy ra CPM nếu tốc độ điều chỉnh $\text{Na}^+ >12 \text{ mEq/L}$ trong vòng 24 giờ (*J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522). Ngoài việc do điều chỉnh Na^+ quá nhanh, những nguy cơ khác có thể phát triển CPM là hạ kali máu từ trước, suy dinh dưỡng và nghiện rượu.
 - Ở những bệnh nhân hạ natri máu nặng, việc tăng nồng độ Na^+ ngay lập tức là cần thiết có thể điều chỉnh Na^+ lên 1 đến 2 mEq/L trong vòng 3 đến 4 giờ. Tuy nhiên, sau đó nên giảm dần tốc độ điều chỉnh, tốt nhất là không quá 10 đến 12 mEq/L trong vòng 24 giờ.
- **Hạ natri máu mạn tính không triệu chứng.** Nguy cơ cao bị các thương tổn do điều trị. Bởi vì các tế bào đã dần dần thích ứng với tình trạng áp lực thẩm thấu

thấp, việc đột ngột bình thường hóa áp lực thẩm thấu sẽ gây ra những thay đổi gây tổn thương tế bào. Do đó, một tốc độ điều chỉnh khiêm tốn hơn được chỉ định, tốt nhất là không quá 5 đến 8 mEq/L trong vòng 24 giờ.

- **Hạ natri máu nặng có triệu chứng.** Ở những bệnh nhân này, việc điều chỉnh bằng muối ưu trương được chuẩn độ ngay lập tức là cần thiết để nâng mức Na^+ huyết tương lên đồng thời tránh các biến chứng do điều chỉnh quá mức.
 - Cách điều chỉnh hạ natri máu chính xác nhất đòi hỏi phải xác định chi tiết các chất tan, lượng nước vào, ra khỏi cơ thể. Trong thực hành lâm sàng, điều đó không khả thi.
 - Để thay thế, người ta sử dụng phương trình sau đây để ước tính sự thay đổi nồng độ Na^+ mEq/L sau khi truyền 1 lít dịch:

$$\Delta[\text{Na}^+] = \{[\text{Na}^+_{\text{i}}] + [\text{K}^+_{\text{i}}] - [\text{Na}^+_{\text{s}}]\} \div \{\text{TBW} + 1\}$$

Trong đó: $[\text{Na}^+_{\text{i}}]$ và $[\text{K}^+_{\text{i}}]$ là nồng độ natri và kali trong dịch truyền, $[\text{Na}^+_{\text{s}}]$ là nồng độ natri huyết tương ban đầu (*Intensive Care Med 1997;23:309*). TBW được ước tính theo khối lượng cơ thể 0,6 với nam giới (và 0,5 với nữ giới). Công thức này không tính đến lượng điện giải và nước đang mất đi.

- Cách chia tốc độ điều chỉnh theo độ biến thiên $\Delta[\text{Na}^+]$ (mEq/L/L dịch) cho phép **quản lý tốc độ hợp lý (số lít dịch cho mỗi giờ)**.
- Phương trình này không tính đến lượng điện giải và nước đang mất nên cần **phải kiểm tra lại các kết quả xét nghiệm, từ đó tiếp tục điều chỉnh tốc độ** để đảm bảo bệnh nhân được cải thiện một cách thích hợp.
- V.d., một phụ nữ 80 kg vào vì co giật. Có mức $[\text{Na}^+]$ huyết tương là 103 mEq/L.
 - **Tốc độ điều chỉnh:** Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng của hạ natri máu, do đó cần điều chỉnh lập tức với tốc độ 1 đến 2 mEq/L trong 3 đến 4 giờ đầu nhưng không quá 12 mEq/L trong vòng 24 giờ.
 - **Cách điều chỉnh:**
 - Bệnh nhân cần được truyền muối ưu trương, trong đó có 513 mEq Na^+ cho mỗi lít dịch.
 - Mỗi lít dịch này cho phép tăng nồng độ $[\text{Na}^+]$ lên 10 mEq/L.

$$\Delta[\text{Na}^+] = \{513 - 108\} \div \{80 \times 0,5 + 1\} = 10 \text{ mEq/L}$$

- Liều muối ưu trương là 200 mL/giờ cho đến khi các triệu chứng cải thiện.

$$\text{Tốc độ} = [2 \text{ mEq/L/giờ}] \div [10 \text{ mEq/L cho 1 L dịch}] = 200 \text{ mL/giờ}$$

- Để sự thay đổi không vượt quá 10 đến 12 mEq/L, không truyền quá 1 lít dịch trong 24 giờ.

- **Hạ natri máu không triệu chứng**

- **Hạ natri máu với giảm thể tích.** Ở những bệnh nhân này, có thể sử dụng muối **đẳng trương** để khôi phục lại thể tích trong lòng mạch. Khôi phục lại trạng thái

đẳng thể tích sẽ làm giảm xu hướng giữ nước của thận, dẫn đến bình thường hóa nồng độ $[Na^+]$. Nếu không xác định được thời gian giảm natri máu, có thể sử dụng 1 L NaCl 0,9%, kiểm soát tốc độ, tránh điều chỉnh quá mức.

- **Hạ natri máu với tăng thể tích.** Hạ natri máu trong suy tim sung huyết (congestive heart failure—CHF) và xơ gan thường nặng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân này thường không xuất hiện triệu chứng. Mặc dù thể tích tuần hoàn hiệu dụng giảm, việc thải dịch có thể làm nghiêm trọng hơn tình trạng quá tải thể tích. Điều trị triệt để đòi hỏi cần phải điều trị bệnh lý nền, mặc dù hạn chế nước vào và tăng bài niệu có thể giúp giảm mức độ hạ natri máu.
 - Lượng nước vào phải ít hơn nước tiêu hàng ngày
 - Tăng đào thải nước bằng cách sử dụng lợi tiểu quai, giảm tái hấp thu nước ở ống lợn xa. Thuốc lợi tiểu kháng vasopressin cũng có thể hữu ích trong trường hợp hạ natri máu đẳng thể tích (SIADH) và hạ natri máu tăng thể tích (đặc biệt là CHF). Khi dùng các thuốc làm tăng bài niệu, cần theo dõi chặt chẽ xét nghiệm nước và điện giải vì lượng nước và điện giải đang mất không thể dự đoán một cách chính xác.
 - **SIADH** cần được phân biệt với các nguyên nhân gây tăng tiết vasopressin. Điều trị ban đầu nên là hạn chế nước và điều trị các yếu tố thúc đẩy (nôn, viêm phổi, thuốc,...). Nếu không đáp ứng hoặc xuất hiện triệu chứng do hạ natri máu thì mới chỉ định các thuốc tăng bài niệu.
 - **Hạn chế nước.** Số lượng dịch cần thiết hạn chế phụ thuộc vào mức độ đào thải nước. Một hướng dẫn hữu ích mức độ hạn chế dịch như sau:
 - Nếu $(Na^+ \text{ niệu} + K^+ \text{ niệu})/Na^+$ huyết tương $<0,5$ hạn chế $<1 \text{ L/ngày}$.
 - Nếu $(Na^+ \text{ niệu} + K^+ \text{ niệu})/Na^+$ huyết tương từ 0,5 đến 1, hạn chế $<500 \text{ mL/ngày}$.
 - Nếu $(Na^+ \text{ niệu} + K^+ \text{ niệu})/Na^+$ huyết tương >1 , bệnh nhân có hệ số thanh thải nước của thận âm và đang tích cực tái hấp thu nước, do đó cần lựa chọn các biện pháp sau để tăng bài tiết nước.
 - **Chế độ ăn giàu chất tan.** Thể tích nước tiểu được điều chỉnh bởi 1 độ thẩm thấu nước tiểu cố định. Do đó, chế độ ăn nhiều muối, nhiều protein, hoặc sử dụng urê đường uống (30 đến 60 g) có thể làm tăng khả năng bài tiết nước và cải thiện tình trạng hạ natri máu.

Thuốc

- Lợi tiểu quai giúp làm giảm cơ chế cô đặc nước tiểu giúp tăng đào thải nước.
- Thuốc kháng Vasopressin thúc đẩy lợi tiểu có thể sử dụng trong điều trị SIADH. Cả hai chế phẩm đường tĩnh mạch (conivaptan) và đường uống (tolvaptan) đều được phê duyệt để điều trị hạ natri máu đẳng thể tích. Tuy nhiên, để hạn chế những nguy cơ điều chỉnh quá mức, các thuốc này chỉ nên dùng cho các bệnh nhân điều trị nội trú, được theo dõi chặt chẽ.

- Lithium và demeclocycline ngăn cản khả năng hấp thu nước ở ống lỵ gần đáp ứng với ADH nhưng ít được sử dụng vì nhiều tác dụng phụ. Chúng chỉ được cân nhắc sử dụng trong những trường hợp hạ natri máu nặng mà không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác.

Tăng natri máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng natri máu là khi $[Na^+]$ máu **>145 mEq/L** và đại diện cho tình trạng **tăng áp lực thẩm thấu** (xem phần Rối loạn nồng độ natri, mục Đại cương).

Nguyên nhân

- Tăng natri máu có thể do **tăng tổng lượng natri trong cơ thể** nhưng phần lớn là do **thiếu nước**. Thông thường, tăng natri máu sẽ kích thích khát và cô đặc nước tiểu với nồng độ tối đa. Trong tăng natri máu kéo dài, một trong hai cơ chế đó sẽ giảm.
- Suy giảm đáp ứng khát** có thể xảy ra trong trường hợp bệnh nhân hạn chế tiếp cận nguồn nước, thường là những hạn chế về mặt thể chất (tàn tật, sau phẫu thuật, đặt nội khí quản) hoặc khiếm khuyết về mặt tinh thần (mê sảng, mất trí nhớ).
- Tăng natri máu do mất nước**. Xảy ra sự mất nước nhiều hơn mất điện giải, dẫn đến nồng độ $[Na^+]$ tăng cao.
 - Mất nước không do thận** có thể mất nước qua da, hơi thở (kín đáo) hoặc mất nước qua đường tiêu hóa. Tiêu chảy là nguyên nhân mất nước qua đường tiêu hóa phổ biến nhất gây tăng natri máu. Tiêu chảy thẩm thấu (gây ra bởi lactulose, sorbitol, kem hấp thu carbohydrate) và viêm dạ dày ruột do virus, đặc biệt là mất nước và điện giải không cân xứng.
 - Mất nước do thận** gặp trong tăng **bài niệu thẩm thấu** hoặc **đái tháo nhạt**.
 - Tăng bài niệu thẩm thấu** thường liên quan đến glucose niệu hoặc thức ăn có độ thẩm thấu cao. Ngoài ra, tăng tổng hợp ure từ dị hóa thức ăn giàu protein và steroid nên có thể gây ra 1 lợi tiểu thẩm thấu.
 - Tăng natri máu thứ phát do mất nước không thẩm thấu gặp trong những trường hợp sau: (a) giảm bài tiết vasopressin (**đái tháo nhạt trung ương**), (b) với các tác động của vasopressin (**đái tháo nhạt do thận**). Phần lớn nguyên nhân do một trong hai cơ chế trên, ít khi cả hai.
 - Nguyên nhân phổ biến nhất của đái tháo nhạt trung ương là sự phá hủy của tuyến yên do chấn thương, sau phẫu thuật thần kinh, bệnh u hạt, tai biến mạch não hoặc nhiễm trùng. Trong nhiều trường hợp, đái tháo nhạt trung ương không xác định được nguyên nhân.

- Đái tháo nhạt do thận có thể là di truyền hoặc mắc phải. Nguyên nhân mắc phải thường là sự phá hủy khả năng cô đặc nước tiểu do thuốc (lithium, demeclocycline, amphotericin), do rối loạn điện giải (tăng canxi máu, hạ kali máu), thuốc lợi tiểu quai hoặc các bệnh thận nội tại.
- Tăng natri máu tiên phát do tăng Na^+** thường do thận tăng giữ lại Na^+ , hiếm hơn là do truyền lặp đi lặp lại **nước muối ưu trương** hoặc **tăng tiết quá mức mineralocorticoid mạn tính**.
- Vận chuyển nước** từ dịch ngoại bào vào trong tế bào có thể xảy ra trong trường hợp tăng áp lực thẩm thấu thoáng qua trong tế bào, như co giật hoặc tiêu cơ vân.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

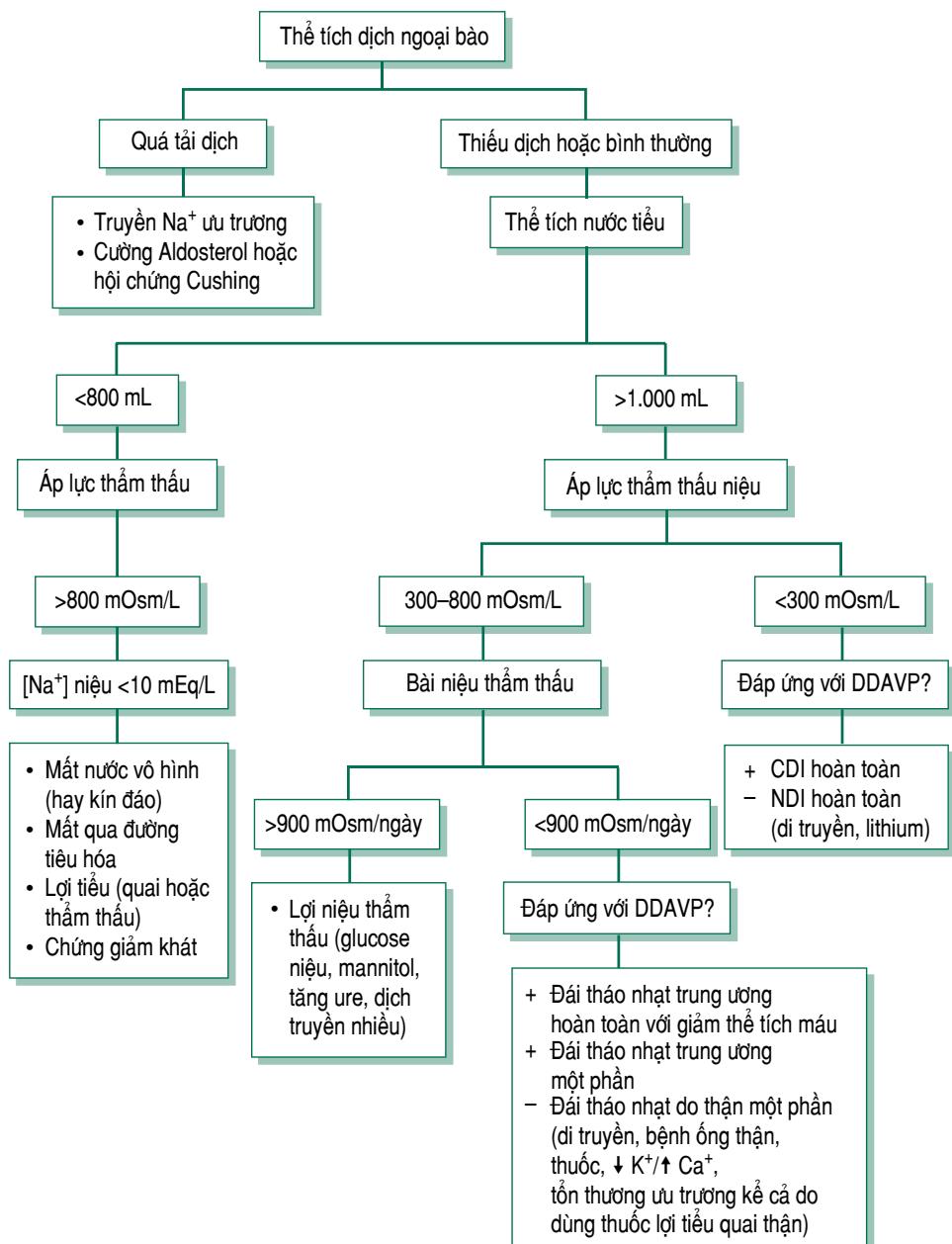
- Tăng natri máu làm các tế bào thần kinh bị teo lại do nước bị chuyển ra khu vực ngoại bào có áp lực thẩm thấu cao. Do đó, những dấu hiệu nghiêm trọng trong tăng natri máu là các triệu chứng thần kinh, bao gồm: thay đổi trạng thái tinh thần, suy nhược, kích thích thần kinh cơ, dấu hiệu thần kinh khu trú, đôi khi co giật hoặc hôn mê. Cũng giống như giảm Na^+ , mức độ nặng phụ thuộc vào **độ cấp tính** và **mức độ tăng Na^+** trong huyết tương. **Tăng Na^+ mạn tính** thường có ít triệu chứng vì cơ chế thích nghi được thực hiện nhằm bảo vệ thể tích tế bào.
- Đái tháo nhạt (trung ương và do thận)** thường có biểu hiện đa niệu và khát. Dấu hiệu của giảm thể tích và rối loạn chức năng thần kinh thường ít gặp, trừ khi bệnh nhân có rối loạn cảm giác khát.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Áp lực thẩm thấu niệu và nghiệm pháp đáp ứng với Desmopressin acetate (DDAVP-deamino-8-D-arginine vasopressin) có thể giúp định hướng chẩn đoán nguyên nhân tăng natri máu (Hình 12-2).

- Thận đáp ứng với tăng natri máu bằng cách tăng khả năng cô đặc nước tiểu, áp lực thẩm thấu niệu $>800 \text{ mOsm/L}$. **Áp lực thẩm thấu niệu tối đa** $<800 \text{ mOsm/L}$ phản ánh sự suy giảm trong chức năng cô đặc nước tiểu của thận.
 - Áp lực thẩm thấu niệu $<300 \text{ mOsm/L}$ hướng tới nguyên nhân đái tháo nhạt trung ương hoặc do thận.
 - Áp lực thẩm thấu niệu trong khoảng 300 đến 800 mOsm/L có thể thấy trong đái tháo nhạt hoặc do lợi tiểu thẩm thấu. Định lượng nồng độ chất tan trong nước tiểu hàng ngày cho phép phân biệt hai nguyên nhân trên (ước tính bằng áp lực thẩm thấu niệu nhân với thể tích nước tiểu 24 giờ). Lượng chất tan bài tiết hàng ngày $>900 \text{ mOsm/L}$ xác định tình trạng bài niệu thẩm thấu.



Hình 12–2. Phác đồ diễn giải phương cách chẩn đoán tăng natri máu. BUN (blood urea nitrogen), ure máu; ↑Ca²⁺, (hypercalcemia), tăng canxi máu; CDI (central diabetes insipidus), đái tháo nhạt trung ương; DDAVP, desmopressin acetate; ECF, dịch ngoại bào; GI (gastrointestinal), đường tiêu hóa; NDI (nephrogenic diabetes insipidus), đái tháo nhạt do thận, ↓K⁺ (hypokalemia), hạ kali máu; (+): tình trạng tăng áp lực thẩm thấu niệu trong đáp ứng với desmopressin acetate, (-): tình trạng tăng nhẹ áp lực thẩm thấu niệu trong đáp ứng với desmopressin acetate.

- Nghiệm pháp đáp ứng với Desmopressin acetate (DDAVP). Cho phép phân biệt đái tháo nhạt trung ương và đái tháo nhạt do thận. Bệnh nhân được xịt mũi 10 mcg Desmopressin acetate sau khi đã được hạn chế nước, áp lực thẩm thấu tăng trên 50% trong đái tháo nhạt trung ương và không thay đổi trong đái tháo nhạt do thận. Chẩn đoán phân biệt đôi khi khó khăn nếu chỉ suy giảm chức năng tuyến yên và thận một phần.

ĐIỀU TRỊ

- Trong điều trị, cần xác định **tốc độ điều chỉnh, cách thức điều chỉnh và sự có mặt của các rối loạn tiềm tàng khác**.
- Tốc độ điều chỉnh** tăng natri máu phụ thuộc vào tốc độ tiến triển của nó và sự hiện diện của các rối loạn chức năng thận kinh.
- Tăng natri máu có triệu chứng.** Tương tự như trong điều trị hạ natri máu, điều chỉnh quá tích cực có thể mang lại những rủi ro. Sự vận chuyển dịch nhanh chóng vào trong tế bào có thể dẫn đến nguy cơ co giật hoặc tổn thương thận kinh vĩnh viễn. Do đó, tình trạng thiếu dịch nên được điều chỉnh giảm dần **10 đến 12 mEq/L/ngày**.
- Tăng natri máu mạn tính có triệu chứng**, tăng nguy cơ biến chứng liên quan đến điều trị do tế bào não đã thích nghi với tình trạng tăng áp lực thẩm thấu mạn tính, do đó nồng độ $[Na^+]$ nên được điều chỉnh với tốc độ giảm vừa phải, khoảng 5 đến 8 mEq/L/ngày.
- Can thiệp**
 - Mục tiêu là kiểm soát nước, tốt nhất là uống hoặc bơm qua sonde dạ dày. Ngoài ra, có thể truyền tĩnh mạch dung dịch Glucose 5% hoặc nước muối sinh lý.
 - Theo kinh điển, điều chỉnh tình trạng tăng natri máu được thực hiện dựa trên công thức tính **lượng nước thiểu**:

$$\text{Lượng nước thiểu} = \{([Na^+] - 140)/140\} \times (\text{TBW})$$

Điều này là hữu ích trong xác định gần đúng lượng nước thiểu hụt nhưng không cho phép hướng dẫn tốc độ và loại dịch truyền. Ngoài ra, chúng tôi đề nghị xử lý điều trị giống như trong hạ natri máu. Sự thay đổi nồng độ Na^+ theo dịch truyền được ước tính như sau:

$$\Delta[Na^+] = \{[Na^+_{i}] + [K^+_{i}] - [Na^+_{s}]\} \div \{\text{TBW} + 1\}$$

Trong đó: $[Na^+_{i}]$ và $[K^+_{i}]$ là nồng độ natri và kali trong dịch truyền, $[Na^+_{s}]$ là nồng độ natri huyết tương ban đầu (*Intensive Care Med 1997;23:309*). Vì tăng natri máu phản ánh tình trạng thiểu nước, TBW được ước tính theo khối lượng cơ thể như sau: 0,5 với nam giới (chứ không phải là 0,6) và 0,4 với nữ giới.

- **V.d.**, Một người đàn ông cân nặng 70 kg bị tiêu chảy (2 L/ngày) do lạm dụng thuốc nhuận tràng, xuất hiện lơ mơ và $[Na^+] = 164 \text{ mEq/L}$, $[K^+] = 3,0 \text{ mEq/L}$. Bệnh nhân được chỉ định truyền Glucose 5% và 20 mEq KCl/L.
 - Chênh lệch nồng độ $\Delta[Na^+]$ cho 1 L dịch truyền này là -4 mEq/L

$$\{0 + 20 - 164\} \div \{(70 \times 0.5) + 1\} = -4 \text{ (mEq/L)}$$

3 L dịch là cần thiết để $\Delta[Na^+] = 12 \text{ mEq/L}/24 \text{ giờ}$

$$(-12 \text{ mEq/L/ngày}) \div (-4 \text{ mEq/L/L}) = 3 \text{ L}$$

- Tốc độ truyền là 125 mL/giờ ($3 \text{ L}/24 \text{ giờ} = 0,125 \text{ L/giờ}$). Tuy nhiên, việc truyền dịch cần được theo dõi chặt chẽ vì nó không tính đến lượng nước đang mất đi qua đường tiêu hóa và mất nước kín đáo (mồ hôi, hơi thở) có thể lên đến $1,4 \text{ L/ngày}$ để giữ cho nồng độ $[Na^+]$ ổn định.

• Điều trị trong một số trường hợp cụ thể

- **Tăng natri máu với giảm thể tích.** Ở những bệnh nhân giảm thể tích nhẹ, dung dịch NaCl 0,45% có thể sử dụng để bổ sung dịch ngoại bào cũng như tình trạng thiếu nước. Nếu bệnh nhân giảm thể tích nghiêm trọng hoặc có triệu chứng, việc điều chỉnh thể tích bằng các **dịch đẳng trương** được ưu tiên hơn việc điều chỉnh tình trạng tăng thẩm thấu. Khi tình trạng huyết động ổn định, các dịch nhược trương sẽ được chỉ định để cải thiện tình trạng thiếu nước.
- **Tăng natri máu nguyên phát do giữ Na^+** thường không cần điều trị, ngừng các biện pháp cung cấp Na^+ là đủ.
- **Đái tháo nhạt không tăng natri máu.** Đái tháo nhạt được điều trị tốt nhất bằng việc loại bỏ các nguyên nhân cơ bản. Mặc dù mất nước qua thận, đái tháo nhạt không gây tăng natri máu nếu cơ chế khát còn nguyên vẹn. Vì vậy, việc điều trị cần hướng đến triệu chứng đa niệu.
 - **Đái tháo nhạt trung ương.** Đa niệu là do giảm tiết vasopressin, điều trị tốt nhất là sử dụng Desmopressin acetate (DDAVP), chất có tác dụng tương tự vasopressin.
 - **Đái tháo nhạt do thận.** Một chế độ ăn giảm Na^+ kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazide sẽ làm giảm tình trạng đa niệu thông qua giảm nhẹ thể tích. Điều này giúp tăng cường tái hấp thu muối và nước ở ống lượn gần, do đó làm giảm sự mất nước qua nước tiểu. Chế độ ăn giảm protein cũng giúp làm giảm lượng nước tiểu do giảm lượng chất tan đào thải ra ngoài.

RỐI LOẠN KALI MÁU

ĐẠI CƯƠNG

- Kali là cation chính trong **tế bào**. Trung bình có khoảng 3.000 đến 4.000 mEq

K^+ trong cơ thể, trong đó 98% nằm trong tế bào. Bình thường, nồng độ K^+ trong dịch ngoại bào khoảng 3,5 đến 5,0 mEq/L, trong khi nồng độ K^+ trong tế bào là 150 mEq/L. Sự chênh lệch nồng độ K^+ trong và ngoài tế bào được duy trì bởi hoạt động của bơm Na^+/K^+ /ATP (Adenosine triphosphatase).

- Nhu cầu K^+ trong chế độ ăn của người phương Tây khoảng 1 mEq/kg/ngày, 90% trong số đó được hấp thu qua đường tiêu hóa. Để duy trì ổn định nồng độ K^+ đòi hỏi cân bằng lượng K^+ đưa vào và được đào thải khỏi cơ thể.
- Kali được đào thải chủ yếu tại ống lợn xạ. **Bài tiết K⁺** được tăng cường với tái hấp thu Na^+ tạo nên một **biến thiên âm**.
- Thận kiểm soát K^+ thông qua đáp ứng với **aldosterone**, kích thích bởi kênh Na^+ ở ống lợn xạ và **nồng độ K⁺ máu**. Tiết aldosterone lần lượt do đáp ứng với angiotensin II và tăng kali máu.

Hạ kali máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hạ kali máu là khi nồng độ $[K^+]$ huyết tương $<3,5$ mEq/L.

Nguyên nhân

- Giả hạ kali máu** có thể thấy trong tình huống có rất nhiều tế bào đang hoạt động chuyển hóa trong máu máu dẫn đến hấp thu kali trong dịch ngoại bào.
- Hạ kali máu thực sự gặp trong những trường hợp sau đây: (a) **giảm cung cấp**, (b) **tăng vận chuyển vào trong tế bào**, (c) **tăng đào thải**.
 - Giảm cung cấp** hiếm khi là nguyên nhân chính dẫn đến hạ kali máu vì thận có khả năng giảm bài tiết K^+ xuống dưới <15 mEq/ngày. Tuy nhiên, chế độ ăn uống thiếu kali có thể làm nặng thêm tình trạng hạ kali máu do mất qua đường tiêu hóa hoặc qua thận.
 - Tăng vận chuyển K^+ vào trong tế bào.** Có thể gây hạ kali máu thoáng qua nhưng không làm thay đổi tổng lượng kali của cơ thể. Các nguyên nhân có thể gặp là nhiễm kiềm, insulin, và catecholamine. **Liệt gốc chi có chu kỳ** là một rối loạn hiếm gặp do sự vận chuyển kali qua màng tế bào. Rối loạn này được mô tả cả trong tăng và hạ kali máu.
 - Mất kali không do thận.** Hạ kali máu có thể xảy ra do mất dịch giàu K^+ qua đường tiêu hóa thấp. Hạ kali máu do mất K^+ từ đường tiêu hóa cao thường liên quan đến thận tăng bài tiết K^+ do cường aldosterone thứ phát. Hiếm gặp hơn, trong bài tiết mồ hôi quá nhiều, mất K^+ có thể gây ra hạ kali máu.
 - Mất kali qua thận.** Chiếm hầu hết các trường hợp hạ kali máu *mạn tính*. Điều

này có thể gây ra bởi các yếu tố làm tăng biến thiên âm, do đó làm tăng bài tiết K⁺ hoặc làm tăng tốc độ dòng nước tiểu xa.

- **Tăng tốc độ dòng qua ống lượn xa** thường xảy ra khi sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc lợi tiểu thẩm thấu (glucose niệu). Hội chứng Bartter–Gitelman có cơ chế tương tự gây mất K⁺ qua thận.
- Một loạt các rối loạn gây mất K⁺ qua thận bằng cách **tăng độ biến thiên âm** gây bài tiết K⁺. Điều này có thể đạt được với sự tái hấp thu một cation (Na⁺) hoặc sự hiện diện của một anion không được hấp thu.
 - Tái hấp thu Na⁺ ở ống lượn xa phần lớn bị ảnh hưởng bởi hoạt động của vỏ thượng thận.
 - **Cường aldosterone nguyên phát** gặp trong u thượng thận hoặc quá sản thượng thận.
 - Cortisol cũng có ái lực với thụ thể mineralocorticoid nhưng thường được chuyển đổi một cách nhanh chóng thành cortisone, ít bị ảnh hưởng bởi hoạt động của mineralocorticoid. Tuy nhiên, nếu tăng cortisol (hội chứng Cushing) hoặc không chuyển đổi thành cortisone (hội chứng thừa mineralocorticoid) sẽ biểu hiện giống như cường aldosterone.
 - **Cường aldosterone thứ phát** có thể thấy trong những trường hợp giảm thể tích tuân hoàn hiệu dụng.
 - Hoạt hóa cấu trúc Na⁺ ở biểu mô ống lượn xa, độc lập với aldosterone, xảy ra trong **hội chứng Liddle**.
- Tăng nồng độ một anion không hấp thu ở ống lượn xa cũng có thể tăng biến thiên âm gây tăng bài tiết K⁺. Ví dụ như HCO₃⁻ (nhiễm kiềm chuyển hóa hoặc toan hóa ống thận [renal tubular acidosis–RTA] type 2), ceton và hippurate (nhiễm độc toluene hoặc hít hơi keo).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng của hạ kali máu rất đa dạng, mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào mức độ hạ K⁺ máu. Thường hiếm xuất hiện triệu chứng khi [K⁺] máu trên 3,0 mEq/L.
- Triệu chứng hay gặp là mệt mỏi, đau cơ, yếu cơ, chuột rút. Chức năng cơ trơn cũng có thể bị ảnh hưởng với biểu hiện táo bón, thậm chí liệt ruột. Hạ kali máu nặng có thể dẫn đến liệt hoàn toàn, giảm thông khí hoặc tiêu cơ vân.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Khi nguyên nhân không rõ ràng, **đánh giá K⁺ bài tiết qua thận và tình trạng acid-base** có thể giúp xác định nguyên nhân (Bảng 12–2).

Bảng 12-2

Nguyên nhân dẫn đến rối loạn kali máu

	Hạ kali máu	Tăng kali máu
Vận chuyển tế bào	Insulin, kiềm chuyển hóa, catecholamines, liệt chu kỳ hạ kali máu	Ly giải tế bào, giảm Insulin, toan chuyển hóa, chẹn β , liệt chu kỳ tăng kali máu
Thay đổi lượng K ⁺ (nguyên nhân ngoài thận)	Dx: [K ⁺] <25 mEq/ngày hoặc TTKG <2 Ví dụ: Cung cấp thiếu hoặc mất qua đường tiêu hóa	Dx: TTKG >10 Ví dụ: Muối thay thế, cà chua, khoai tây, chuối, cam.
Thay đổi lượng K ⁺ (nguyên nhân do thận)	Dx: TTKG >4 Ví dụ: Tăng bài tiết, tăng chênh lệch nồng độ ở ống thận (cường aldosterol, hội chứng Liddle, không tái hấp thu anion)	Dx: TTKG <7 Ví dụ: Bệnh thận cấp hoặc mãn, suy thượng thận, RTA type 4

Dx, diagnosis, chẩn đoán, GI: đường tiêu hóa, RTA: Toan hóa ống thận, TTKG, transtubular potassium gradient, cân bằng vân chuyển kali ống thận.

- **K⁺ niệu.** Đáp ứng với tình trạng hạ kali máu là bài tiết <25 mEq/ngày K⁺ trong nước tiểu. Xác định K⁺ niệu tốt nhất dựa vào nước tiểu 24 giờ hoặc có thể ước lượng thông qua một mẫu nước tiểu. Một mẫu nước tiểu có K⁺ <15 mEq/L cho thấy sự duy trì K⁺ phù hợp của thận, tuy nhiên kết quả có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Ngoài ra, biến thiên nồng độ K⁺ trao đổi qua ống thận (Transtubular potassium gradient–TTKG) có thể được tính như sau:

$$\text{TTKG} = (\text{K}^+ \text{ niệu}/\text{K}^+ \text{ huyết tương}) \div (\text{Áp lực thẩm thấu niệu}/\text{Áp lực thẩm thấu huyết tương})$$

Nếu TTKG <2: Mất K⁺ không do thận, TTKG >4: Mất K⁺ do thận.

- **Tình trạng acid-base.** Vận chuyển qua màng tế bào và bài tiết K⁺ ở thận liên quan chặt chẽ đến tình trạng acid-base. Hạ kali máu thường liên quan đến tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa và có thể đóng một vai trò quan trọng trong nhiễm kiềm chuyển hóa. Phát hiện nhiễm toan chuyển hóa ở bệnh nhân hạ kali máu sẽ giúp thu hẹp chẩn đoán phân biệt, gặp trong những trường hợp sau: mất K⁺ qua đường tiêu hóa thấp, toan hóa ống thận, hoặc sự bài tiết của một anion không được hấp thu có nguồn gốc từ một acid hữu cơ (toan ceton do đái tháo đường, hippurate từ nhiễm độc toluene).

Điện tâm đồ

Hình ảnh điện tâm đồ ở bệnh nhân hạ kali máu có thể thấy sóng T dẹt hoặc âm, xuất hiện sóng U, đoạn ST chênh xuống, và khoảng thời gian QU kéo dài. Hạ kali máu nặng có thể thấy khoảng thời gian PR kéo dài, giảm điện thế và phức bộ QRS giãn rộng.

ĐIỀU TRỊ

Mục tiêu điều trị là điều chỉnh sự thiếu hụt kali một cách an toàn và giảm thiểu tình trạng mất K^+ đang diễn ra thông qua điều trị các nguyên nhân cơ bản. Phát hiện và điều chỉnh tình trạng tăng magie kèm theo sẽ giúp điều chỉnh rối loạn hạ kali máu hiệu quả hơn.

Thuốc

- Điều trị tình trạng hạ kali máu có thể qua đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.
 - **Bù kali qua đường uống.** Nhìn chung bù kali qua đường uống là an toàn trong những trường hợp hạ kali máu nhẹ, bệnh nhân có thể dung nạp được. Liều uống 40 mEq được dung nạp tốt và có thể cung cấp thường xuyên mỗi 4 giờ. Thông thường, giảm 0,1 mEq kali máu sẽ được bù bằng 10 mEq muối kali. Tuy nhiên, trong trường hợp hạ kali máu nặng, việc bù kali bằng đường uống là không đủ để đạt mức kali bình thường. Hơn nữa, việc kali vẫn tiếp tục đi vào dịch nội bào có thể làm ảnh hưởng đến việc điều chỉnh kali máu ở dịch ngoại bào. Mặc dù điều này có thể xuất hiện nhưng nó chỉ đơn giản phản ánh mức độ thực sự của hạ Kali máu. Trong trường hợp này, tăng bổ sung kali cho đến khi nâng được mức Kali máu về bình thường.
 - **Bù Kali đường tĩnh mạch.** Những bệnh nhân hạ kali máu nặng đe dọa tính mạng và những người không thể bù được bằng đường uống cần được bù kali đường tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong điều chỉnh K^+ không quá 40 mEq/L với đường truyền ngoại vi và không quá 100 mEq/L với đường truyền trung tâm. Không nên bù quá 20 mEq/giờ trừ trường hợp liệt hoặc có rối loạn nhịp thất do hạ kali máu. Lý tưởng nhất, KCl được pha trong nước muối sinh lý bởi vì dung dịch huyết thanh ngọt có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ kali máu (kết quả của insulin vận chuyển kali vào trong tế bào). Việc bù kali đường tĩnh mạch nhanh cần phải được sử dụng thận trọng và theo dõi chặt chẽ.

Tăng kali máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng kali máu là khi nồng độ K^+ huyết tương $>5,0 \text{ mEq/L}$.

Nguyên nhân

- **Giả tăng kali máu** là tình trạng tăng kali máu một cách giả tạo do kali di chuyển ra khỏi tế bào ngay trước hoặc sau vị trí lấy máu tĩnh mạch. Những yếu tố góp phần tạo nên hiện tượng này có thể do nắm tay quá chặt, tan máu, tăng bạch cầu hoặc tăng tiểu cầu.
- Tăng kali máu thực sự là kết quả của (a) **sự thay đổi vận chuyển kali qua màng**, (b) **tăng lượng kali vào cơ thể**, và phổ biến nhất (c) **giảm bài tiết kali qua thận**. Sự kết hợp giữa các cơ chế này thường là cơ sở dẫn đến tăng kali máu trong thực hành lâm sàng, và giảm bài tiết kali ở thận luôn là một thành phần trong cơ chế bệnh sinh.
 - **Sự thay đổi vận chuyển qua màng.** Thiếu hụt insulin, tăng áp lực thẩm thấu, thuốc chẹn β giao cảm không chọn lọc, digoxin, nhiễm toan chuyển hóa (trừ các nguyên nhân axit hữu cơ), thuốc giãn cơ khử cực (v.d., succinylcholine), kali được vận chuyển từ không gian nội bào ra ngoại bào. Tăng kali máu do quá trình luyện tập thể dục là do tăng lượng giải K^+ từ cơ. Bệnh liệt cơ chu kỳ có tính chất gia đình đã được đề cập là một nguyên nhân hiếm gặp của tăng kali máu. Phá hủy một lượng lớn tế bào, như trong hội chứng ly giải khối u cũng giải phóng 1 lượng kali vào dịch ngoại bào.
 - **Tăng cung cấp kali vào cơ thể** hiếm khi là nguyên nhân duy nhất gây tăng kali máu, trừ khi có sự suy giảm bài tiết thận. Thực phẩm có hàm lượng kali cao bao gồm muối thay thế, trái cây khô, các loại hạt, cà chua, khoai tây, rau dền, chuối, cam. Nước ép có nguồn gốc từ các thực phẩm này thường mang một hàm lượng kali cao.
 - **Giảm bài tiết kali qua thận.** Trong các trường hợp tăng kali máu, thận có khả năng tăng cường bài tiết kali qua nước tiểu. Quá trình này có thể bị suy yếu bởi một số nguyên nhân, bao gồm bệnh thận nội tại, giảm dịch lọc ở ống lượn xa, suy thượng thận, giảm aldosteronido giảm renin (type 4 toan hóa ống thận [RTA]).
- **Thuốc** cũng có thể liên quan đến căn nguyên tăng kali máu thông qua nhiều cơ chế. Những thuốc phổ biến gây tăng kali máu như thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc lợi tiểu giữ kali, NSAIDs, cyclosporine. Heparin và ketoconazole cũng có thể gây ra tăng kali máu thông qua việc giảm sản xuất của aldosterone, mặc dù các thuốc này dùng một mình thường không đủ gây tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Ảnh hưởng nghiêm trọng nhất của tăng kali máu là rối loạn nhịp tim thứ phát do

vai trò quan trọng của kali với màng tế bào. Bệnh nhân có thể có biểu hiện trống ngực, ngất, thậm chí tử vong do ngừng tim.

- Tăng kali máu nặng gây khứ cực một phần của màng tế bào cơ vân gây yếu cơ, có thể tiến triển đến liệt mềm, giảm thông khí nếu có ảnh hưởng đến các cơ hô hấp.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Nếu nguyên nhân không rõ ràng và bệnh nhân không có triệu chứng, **giả tăng kali máu** cần được loại trừ bằng cách xét nghiệm lại kali.
- Đánh giá khả năng **bài tiết kali** của thận và **trục renin-angiotensin-aldosterone** có thể giúp thu hẹp chẩn đoán phân biệt khi nguyên nhân không phải ngay lập tức rõ ràng.
 - Sự bài tiết kali của thận có thể được đánh giá thông qua chênh lệch nồng độ kali qua ống thận (The trans-tubular potassium gradient-TTKG).
 - $TTKG > 10$ cho thấy khả năng bài tiết kali của ống thận còn nguyên vẹn. Tăng kali máu dai dẳng mặc dù đáp ứng của thận là nguyên vẹn cho thấy có giảm dòng máu được phân bố tới ống lượn xa nơi K^+ được bài tiết, như trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng.
 - $TTKG < 7$ cho thấy sự suy giảm bài tiết kali do giảm aldosterone, kháng aldosterone hoặc giảm aldosterone do giảm renin. Đánh giá trực renin-aldosterone có thể giúp phân biệt các nguyên nhân này.
 - Mức aldosterone thấp cho thấy hoặc là bệnh tuyến thượng thận (mức renin cao, TTKG cải thiện với fludrocortisone), hoặc là giảm aldosterone do giảm renin (mức renin thấp, xảy ra ở type 4 của toan hóa ống thận như shunt Clorua hoặc hội chứng Gordon).
 - Mức aldosterone cao, thường đi kèm với mức renin cao cho thấy tình trạng kháng aldosterone hoặc cũng có thể thấy khi dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali.

Điện tâm đồ

Thay đổi trên **điện tâm đồ** bao gồm tăng biên độ sóng T, T cao nhọn, đồi xứng. Nghiêm trọng hơn có thể dẫn đến kéo dài thời gian PR và phức bộ QRS, chậm dần truyền nhĩ thất, mất sóng P. Sự mở rộng phức bộ QRS cùng với tăng biên độ sóng T tạo nên hình ảnh sóng hình sin. Hậu quả cuối cùng là rung thất, ngừng tim.

ĐIỀU TRỊ

Tăng kali máu nặng với những biến đổi trên điện tâm đồ là một cấp cứu cần phải được điều trị ngay lập tức với mục đích giảm thiểu sự khứ cực tế bào và giảm

nhanh kali ở dịch ngoại bào. **Điều trị cấp** có thể bao gồm một số hoặc tất cả những điều trị sau đây:

Thuốc

- Sử dụng **calcium gluconate** làm giảm kích thích màng nhưng không làm giảm nồng độ kali. Liều thông thường là 10 mL dung dịch 10% truyền trong 2 đến 3 phút. Hiệu quả bắt đầu trong vòng vài phút nhưng không tồn tại lâu (30 đến 60 phút). Có thể lặp lại nếu không thấy sự cải thiện trên điện tâm đồ trong vòng 5 đến 10 phút.
- **Insulin** làm tăng vận chuyển kali vào trong tế bào và tạm thời làm giảm nồng độ kali huyết tương. Một sự kết hợp thường được sử dụng là 10 đến 20 đơn vị insulin và 25 đến 50 g glucose tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân tăng đường huyết nên được sử dụng insulin đơn độc.
- **NaHCO₃** có hiệu quả cho những trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa. Trong các trường hợp cấp tính, nó có thể sử dụng với một dung dịch đẳng trương tĩnh mạch (3 ống NaHCO₃ pha trong 1 L dung dịch dextrose 5%).
- **Kích thích β₂ giao cảm** làm tăng vận chuyển kali vào trong tế bào. Bắt đầu có hiệu quả sau 30 phút, có thể giảm kali máu 0,5 đến 1,5 mEq/L và tác dụng trong vòng 2 đến 4 giờ. Có thể sử dụng Albuterol liều 10 đến 20 mg khí dung liên tục 30 đến 60 phút.
- **Điều chỉnh giảm kali máu dài hạn.**
 - Tăng phân phối natri ở ống lợn xà làm tăng bài tiết kali. Điều này có thể đạt được bằng cách truyền NaCl cho những bệnh nhân giảm thể tích. Nếu không, có thể sử dụng các thuốc lợi tiểu nếu chức năng thận bình thường.
 - **Nhựa trao đổi ion** như sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) thúc đẩy trao đổi Na⁺ và K⁺ trong đường ruột. Có thể uống liều 25 đến 50 g trộn với 100 mL sorbitol 20% để ngăn ngừa táo bón. Điều này có thể làm giảm kali máu 0,5 đến 1,0 mEq/L trong vòng 1 đến 2 giờ và kéo dài 4 đến 6 giờ. Sodium polystyrene sulfonate cũng có thể được thụt hậu môn với liều 50 g pha trong 150 mL nước. Thụt hậu môn nên tránh ở những bệnh nhân sau phẫu thuật vì tăng tỷ lệ hoại tử ruột, đặc biệt là sau ghép thận.
- **Lọc máu** nên dành cho các bệnh nhân suy thận và những trường hợp tăng kali máu nghiêm trọng đe dọa tính mạng và không đáp ứng với những biện pháp khác.
- **Điều trị dài hạn** có thể liên quan đến điều chỉnh chế độ ăn uống tránh các thực phẩm chứa nhiều kali, điều chỉnh toan chuyển hóa bằng kiềm qua đường uống, thúc đẩy bài tiết kali bằng thuốc lợi tiểu và/hoặc sử dụng các mineralocorticoid ngoại sinh trong những giảm aldosterone.

RỐI LOẠN CANXI MÁU

ĐẠI CƯƠNG

- Canxi là cần thiết cho sự hình thành xương và chức năng của thần kinh cơ.
- Khoảng 99% canxi trong cơ thể nằm trong xương; 1% còn lại phần lớn ở trong dịch ngoại bào. Khoảng 50% canxi máu ở dạng ion hóa (tự do), trong khi phần còn lại ở dạng kết hợp với albumin (40%) và các ion như phosphate (10%).
- Cân bằng canxi** được điều chỉnh bằng **hormon tuyến cận giáp** (Parathyroid hormone-PTH) và **calcitriol**.
 - PTH** gây tăng canxi máu do kích thích tăng hủy xương, tăng giữ lại canxi ở thận và thúc đẩy thận chuyển vitamin D thành calcitriol. Canxi máu điều hòa tiết PTH theo cơ chế điều hòa ngược âm tính: giảm canxi máu kích thích bài tiết PTH và ngược lại tăng canxi máu làm giảm bài tiết PTH.
 - Calcitriol** (1,25-dihydroxycholecalciferol, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, hoặc 1,25 (OH)₂D₃) là dạng hoạt động của vitamin D. Nó kích thích sự hấp thu canxi ở ruột là một trong nhiều yếu tố cung cấp thông tin phản hồi đến tuyến cận giáp.

Tăng canxi máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Canxi máu **>10,3 mg/dL** với mức albumin máu bình thường hoặc canxi ion máu **>5,2 mg/dL** được gọi là tăng canxi máu.

Nguyên nhân

- Tăng canxi máu trên lâm sàng đòi hỏi cả tăng canxi ở dịch ngoại bào và giảm độ thanh thải canxi của thận. Rối loạn chuyển hóa canxi thường bị che lấp bởi cơ chế bù trừ cho đến khi bệnh nhân rối loạn đồng thời, như là giảm độ thanh thải thận do suy giảm thể tích. Hơn 90% các trường hợp tăng canxi máu trên lâm sàng là do **cường tuyến cận giáp nguyên phát** hoặc **các bệnh ác tính**.
- Cường tuyến cận giáp nguyên phát** là nguyên nhân ở hầu hết của tăng canxi máu trong *cấp cứu*. Đây là một rối loạn thường gặp, đặc biệt ở phụ nữ cao tuổi, trong đó tỷ lệ mắc hàng năm là khoảng 2 trong 1.000. Khoảng 85% các trường hợp là do **u tuyến (adenoma)** của 1 tuyến nội tiết đơn lẻ, 15% do **quá sản** của cả 4 tuyến, và khoảng 1% do **ung thư biểu mô (carcinoma)** của tuyến cận giáp.
- Bệnh ác tính** được xác nhận ở hầu hết các bệnh nhân tăng canxi máu đòi hỏi phải

nhập viện. Bệnh nhân thường có bệnh cảnh lâm sàng rõ rệt. Ở những bệnh nhân đó, tăng canxi máu có thể do các sản phẩm tiết ra từ tế bào ung thư kích thích hoạt động của tế bào hủy xương gây giải phóng canxi hoặc do khối u tiết peptide giống PTH (PTH related peptides–PTHrPs) và u sản xuất calcitriol.

- Các nguyên nhân ít gặp chiếm khoảng 10% các trường hợp tăng canxi máu:
 - **Tăng hoạt hóa vitamin D** xảy ra khi sử dụng vitamin D ngoại sinh hoặc tăng sinh calcitriol trong các bệnh u hạt mạn tính (v.d., bệnh sarcoit, bệnh lao).
 - **Hội chứng sữa-kiềm** mô tả sự tăng canxi máu cấp hoặc mạn tính, nhiễm kiềm và suy thận, có thể là kết quả của việc tiêu thụ một lượng lớn thuốc kháng axit có chứa canxi.
 - **Nguyên nhân khác.** Cường giáp, suy thượng thận, bất động kéo dài, bệnh Paget, bệnh to viễn cực có thể liên quan đến tăng canxi máu. **Tăng canxi máu kết hợp với giảm canxi niệu có tính chất gia đình** là một rối loạn di truyền gen trội trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp liên quan đến thụ thể nhạy cảm canxi, được đặc trưng bởi tăng canxi máu không triệu chứng từ thời niên thiếu cùng tiền sử gia đình có tăng canxi máu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thường chỉ xuất hiện khi canxi máu >12 mg/dL và có xu hướng nghiêm trọng hơn nếu tăng canxi máu tiến triển nhanh. Hầu hết các bệnh nhân **cường tuyến cận giáp tiên phát** tăng canxi không triệu chứng, được phát hiện một cách ngẫu nhiên.

- Biểu hiện thận bao gồm đa niệu và sỏi thận. Nếu canxi máu tăng trên 13 mg/dL, suy thận có thể xảy ra do vôi hóa thận (nephrocalcinosis) và có thể xuất hiện vôi hóa mô mềm.
- Các triệu chứng tiêu hóa bao gồm chán ăn, nôn, táo bón, và hiếm gặp hơn là viêm tụy.
- Biểu hiện thần kinh bao gồm suy nhược, mệt mỏi, lú lẫn và hôn mê.
- Thưa xương và gãy xương thường xảy ra do xương hấp thu canxi không đồng đều trong cường cận giáp. Hiếm gặp, **viêm xương xơ nang hóa** có thể xảy ra khi cường cận giáp mạnh và kéo dài, dẫn đến “u xương” (“brown tumors”) và thay thế tủy.
- Hỏi bệnh và khám thực thể nên tập trung vào (a) diễn biến các triệu chứng của tăng canxi máu, (b) bằng chứng lâm sàng của bất kỳ nguyên nhân nào của canxi máu, và (c) các triệu chứng, dấu hiệu của bệnh ác tính (hầu như luôn có trong **tăng canxi máu ác tính**). Nếu tăng canxi máu hơn 6 tháng mà nguyên nhân không rõ ràng, cường tuyến cận giáp gần như là nguyên nhân chắc chắn.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Phần lớn chẩn đoán có thể thực hiện thông qua hỏi bệnh, khám lâm sàng và một vài xét nghiệm đơn giản.
- Canxi máu** được được hiệu chỉnh với albumin máu hoặc tính nồng độ canxi ion hóa. **Canxi hiệu chỉnh** = $[Ca^{++}] = [Ca^{++}] + \{0,8 \times (4,0 - [Albumin])\}$. Nhiều bệnh nhân cường tuyến cận giáp nguyên phát sẽ có mức canxi máu ở giới hạn bình thường cao mạn tính.
- Xét nghiệm **PTH máu** là bắt buộc trong đánh giá tăng canxi máu. Xét nghiệm PTH nguyên vẹn nên được sử dụng vì nó độc lập với chức năng thận.
 - Tăng canxi trong dịch ngoại bào thường dẫn đến ức chế PTH. Vì vậy, phát hiện mức PTH máu bình thường hoặc tăng cao trong tăng canxi máu sẽ gợi ý nguyên nhân do cường tuyến cận giáp nguyên phát.
 - Khi PTH bị ức chế một cách thích hợp, **PTHrP** có thể được đo lường để chẩn đoán tăng canxi máu trong bệnh ác tính. Mức **1,25(OH)₂D₃** tăng trong các bệnh lý u hạt, cường tuyến cận giáp nguyên phát, quá liều calcitriol hoặc bệnh to đầu chi. Mức **25(OH)D₃** tăng trong nhiễm độc vitamin D không calcitriol.
- Định lượng **phospho máu** có thể giúp xác định các rối loạn tiềm ẩn của canxi trong hằng định nội môi. Cường tuyến cận giáp thường làm giảm phospho máu do kích thích tăng phospho niệu. Trong khi cả bệnh Paget và nhiễm độc vitamin D đều có xu hướng tăng phospho máu.
- Canxi niệu** có thể tăng trong cường tuyến cận giáp nguyên phát do mức lọc canxi vượt quá khả năng tái hấp thu của thận. Nếu tiền sử gia đình và bệnh cảnh lâm sàng gợi ý, **tăng canxi máu kết hợp với giảm canxi niệu có tính chất gia đình** có thể được phân biệt với cường cận giáp nguyên phát bằng độ thanh thải canxi thấp trong nước tiểu 24 giờ (<200 mg/ngày) hoặc bài tiết phân đoạn của canxi (<1%).

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ có thể cho thấy khoảng QT ngắn lại, với tăng canxi máu nặng có thể thấy block nhĩ thất (Block atrioventricular-BAV) với các cấp độ khác nhau.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị cấp** tăng canxi máu: Cần được đảm bảo nếu xuất hiện các triệu chứng nghiêm trọng hoặc canxi máu >12 mg/dL. Các biện pháp sau đây nên được sử dụng theo thứ tự.
 - Điều chỉnh tình trạng giảm thể tích** bằng dung dịch nước muối sinh lý 0,9% là bắt buộc với những bệnh nhân giảm thể tích, vì giảm thể tích ngăn chặn bài tiết canxi hiệu quả. Có thể duy trì dịch sau khi đã đạt được tình trạng đẳng thể tích để đảm bảo duy trì một lượng thể tích nước tiểu 100 đến 150 mL/giờ. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của quá tải thể tích.

Thuốc

- **Thuốc lợi tiểu quai** có thể được sử dụng nếu có dấu hiệu quá tải thể tích trong khi việc bù dịch bị giới hạn mà tình trạng tăng canxi máu vẫn còn. Lợi tiểu quai làm giảm tái hấp thu canxi quanh tế bào trong quai Henle vì vậy có thể làm tăng bài tiết canxi. Tuy nhiên, không sử dụng lợi tiểu trong những trường hợp đẳng thể tích hoặc giảm thể tích vì chúng có thể tiếp tục làm giảm thể tích dịch ngoại bào và ngăn chặn sự phục hồi thể tích.
- **Bisphosphonate đường tĩnh mạch** có thể được sử dụng để giảm giải phóng canxi từ xương trong tăng canxi máu dai dẳng. Pamidronate 60 mg truyền tĩnh mạch trong 2 đến 4 giờ cho trường hợp tăng canxi máu nặng ($>13,5 \text{ mg/dL}$), 60 mg truyền tĩnh mạch có thể được sử dụng trong khoảng thời gian tương tự. Đáp ứng giảm canxi máu có thể thấy trong vòng 2 ngày, kéo dài 2 tuần hoặc lâu hơn. Điều trị có thể được lặp đi lặp lại sau 7 ngày nếu tăng canxi máu tái phát. Zoledronate là một bisphosphonate mạnh hơn được sử dụng, liều 4 mg được truyền tĩnh mạch trong ít nhất 15 phút. Nên truyền dịch trước khi sử dụng bisphosphonate. Suy thận là chống chỉ định tương đối.
- **Lựa chọn khác**
 - **Calcitonin** ức chế hủy xương và làm tăng bài tiết canxi. Calcitonin cá hồi 4 đến 8 IU/kg tiêm bắp hoặc tiêm dưới da mỗi 6 đến 12 giờ làm giảm canxi máu 1 đến 2 mg/dL trong vòng vài giờ ở 60 đến 70% bệnh nhân. Mặc dù nó yếu hơn so với các thuốc ức chế hủy xương khác nhưng nó ít độc tính, an toàn cho bệnh nhân suy thận và có tác dụng giảm đau ở những bệnh nhân có di căn xương.
 - **Glucocorticoid** có hiệu quả trong tăng canxi máu trong bệnh máu ác tính và các u hạt sản xuất calcitriol. Liều khởi đầu là 20 đến 60 mg/ngày prednisone hoặc tương đương. Khi canxi máu ổn định, nên giảm liều tối thiểu cần thiết để kiểm soát các triệu chứng của tăng canxi máu. Độc tính (xem Chương 25, Viêm khớp và bệnh lý khớp) làm hạn chế tính hữu dụng của corticoid khi sử dụng kéo dài.
 - **Gallium nitrate** ức chế hủy xương một cách hiệu quả như Bisphosphonate truyền tĩnh mạch và khởi phát chậm sau 2 ngày. Liều 100 đến 200 mg/m²/ngày được truyền liên tục cho đến 5 ngày, hoặc có thể dừng sớm hơn khi canxi máu trở về bình thường. Tuy nhiên, nó có nguy cơ gây độc cho thận nên chống chỉ định khi creatinine huyết thanh $>2,5 \text{ mg/dL}$.
 - **Lọc máu.** Thận nhân tạo và thẩm phân phúc mạc có hiệu quả trong những trường hợp tăng canxi máu nặng ($>16 \text{ mg/dL}$) hoặc kèm theo suy thận.
- **Điều trị lâu dài tăng canxi máu**
 - **Cường tuyển cận giáp tiên phát.** Ở nhiều bệnh nhân, rối loạn này tiến triển lành tính với biến động nồng độ canxi máu rất ít và không gây hậu quả rõ ràng trên lâm sàng. Cắt tuyển cận giáp được chỉ định ở những bệnh nhân (a) Canxi

máu hiệu chỉnh >1 mg/dL so với giới hạn trên của mức bình thường, (b) Canxi niệu >400 mg/ngày, (c) suy thận, (d) giảm mật độ xương (T-score $\leq 2,5$), (e) tuổi <50 , và (f) không thể theo dõi lâu dài (*J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 2):N2). Phẫu thuật thường có tỷ lệ thành công cao (95%) và tỷ lệ tử vong thấp.

- **Điều trị nội khoa** là một sự lựa chọn hợp lý ở những bệnh nhân không có triệu chứng và không có chỉ định phẫu thuật. Điều trị bao gồm uống nhiều nước và chế độ ăn nhiều muối, tăng cường hoạt động thể chất để giảm bớt tiêu xương và tránh dùng các thuốc lợi tiểu thiazide. Thuốc bisphosphonate đường uống hoặc liệu pháp thay thế estrogen hoặc raloxifene ở những phụ nữ mãn kinh có thể được xem xét trong những bối cảnh lâm sàng thích hợp. Cinacalcet, một thuốc kích thích thụ cảm canxi cũng được chứng minh là làm giảm tiết PTH và nồng độ canxi huyết thanh.
- **Tăng canxi máu ác tính.** Bisphosphonate và liệu pháp glucocorticoid kết hợp với chế độ ăn hạn chế canxi (<400 mg/ngày) có thể sử dụng mặc dù các thử nghiệm cho thấy không mang lại hiệu quả lâu dài, trừ khi các khối u ác tính đáp ứng với điều trị.

Hạ canxi máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Canxi máu $<8,4$ mg/dL với mức albumin máu bình thường hoặc canxi ion máu $<4,2$ mg/dL được gọi là hạ canxi máu.

Nguyên nhân

- **Giả hạ canxi máu** là trường hợp lượng canxi máu toàn phần bị giảm do giảm albumin máu nhưng **canxi máu hiệu chỉnh** (xem thêm phần tăng canxi máu) và canxin ion hóa bình thường.
- **Ảnh hưởng của suy tuyến cận giáp.** Giảm hoạt động của PTH có thể là kết quả của tự miễn dịch, viêm, hoặc sau điều trị (v.d., sau cắt tuyến giáp) làm phá hủy tuyến cận giáp. Một số nguyên nhân hiếm gặp là do suy tuyến cận giáp bẩm sinh, như trong hội chứng DiGeorge hoặc **hạ canxi máu có tính chất gia đình**. Giảm tiết PTH cũng gặp trong cả 2 trường hợp hạ magie máu (<1 mg/dL) và tăng magie máu nặng (>6 mg/dL).
- **Thiếu vitamin D** làm giảm tổng lượng canxi của cơ thể nhưng thường không ảnh hưởng tới nồng độ canxi máu trừ khi thiếu hụt nghiêm trọng. Do xuất hiện cường tuyến cận giáp thứ phát sau khi $[Ca^+]$ giảm, mức canxi máu thường xuyên được điều chỉnh. Thiếu vitamin D đáng kể có thể xảy ra ở những người lớn tuổi hoặc ít tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, bệnh gan tiến triển (do giảm tổng hợp các tiền

chất), và trong hội chứng thận hư. Giảm hoạt hóa vitamin D thông qua hoạt động của 1- α -hydroxylase có thể gặp trong còi xương do thiếu vitamin D hoặc suy thận mạn.

- Canxi máu có thể giảm nhiều trong trường hợp tăng cao phospho máu liên quan đến sự gắn canxi ở các mô. Canxi cũng có thể bị gắn bởi citrate (trong quá trình sử dụng các chế phẩm máu chứa citrate hoặc các thuốc chống đông máu trong thận nhân tạo) hoặc một số thuốc như foscarnet và fluoroquinolone. Tăng cường gắn với albumin cũng xảy ra trong trường hợp nhiễm kiềm do làm tăng sự tiếp xúc với vị trí liên kết điện tích âm của albumin.
- **Khác.** Nồng độ canxi tự do trong máu thấp gấp khá phổ biến ở những bệnh nhân hồi sức có lẽ do giảm cytokine trung gian trong giải phóng PTH và calcitriol đồng thời giảm hiệu quả của chúng trên cơ quan đích.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng đa dạng tùy theo mức độ *giảm canxi máu* và *tốc độ khởi phát*.
- Trường hợp cấp tính, giảm canxi máu mức độ trung bình có thể làm tăng các kích thích thần kinh cơ, dẫn đến các biểu hiện tê quanh miệng, dị cảm đầu chi hoặc co quắp chân tay (tetany).
- **Dấu hiệu Troussseau:** Co quắp cổ-bàn tay khi bơm băng đo huyết áp lên trên mức huyết áp tâm thu trong vòng 3 phút. **Dấu hiệu Chvostek** co các cơ ở mặt khi gõ nhẹ vào vùng trước tai. Sự biểu hiện của các dấu hiệu này như là **dấu hiệu tetany tiềm ẩn**.
- Trường hợp cấp tính, giảm canxi máu mức độ nặng có thể gây co thắt thanh quản, lẵn lộn, co giật hoặc co mạch với nhịp chậm và suy tim mắt bù.
- Dấu hiệu gợi ý chẩn đoán có thể là (a) tiền sử phẫu thuật vùng cổ (suy tuyến cận giáp sau phẫu thuật), bệnh hệ thống (tự miễn dịch, bệnh u hạt), (c) tiền sử gia đình có người giảm canxi máu, (d) sử dụng các thuốc gây giảm canxi máu, (e) có nguy cơ thiếu hụt vitamin D.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Xét nghiệm phân tích đánh giá trực canxi-PTH và các điện giải khác.
- **Định lượng albumin huyết thanh** cần làm trong mọi trường hợp bất thường canxi máu để loại trừ giả hạ canxi máu. Như đã trình bày ở trên, canxi máu có thể được hiệu chỉnh bằng $\{0,8 \times (4 - [\text{albumin}])\} \times \text{canxi máu toàn phần}$.
- **PTH huyết thanh** thấp hoặc không bình thường trong hạ canxi máu là dấu hiệu gợi ý suy tuyến cận giáp. PTH tăng thường gấp ở những bệnh nhân thiếu vitamin D hoặc tăng phospho máu.

- **Định lượng phospho máu** giúp ích cho việc xác định thiếu hụt vitamin D (giảm canxi và phospho máu), hoặc thải canxi nội mạch (tăng canxi và phospho máu).
- Đánh giá tình trạng **vitamin D** bằng cách đo 25(OH)D₃ vì calcitriol (1,25(OH)₂D₃), có thể bình thường thông qua gia tăng hoạt động bù trừ của 1- α -hydroxylase.
- **Giảm magie máu** luôn cần được loại trừ trong các nguyên nhân gây hạ canxi máu.

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ cho thấy hình ảnh kéo dài khoảng QT và nhịp chậm.

ĐIỀU TRỊ

Hạ canxi máu có triệu chứng đòi hỏi phải được điều trị kịp thời và tích cực.

Thuốc

- Trước tiên cần kiểm tra **phospho máu**. Trong trường hợp tăng phospho máu nặng, việc bổ sung canxi sẽ làm tăng các sản phẩm của canxi-phospho và có thể thúc đẩy hình thành vôi hóa mô ngoài xương. Trong trường hợp cấp tính, hạ canxi máu có triệu chứng kèm theo tăng phospho máu nặng, lọc máu có thể cần thiết để kiểm soát tình trạng rối loạn chất khoáng này. Nếu hạ canxi máu không có triệu chứng, nên hạ phospho máu trước khi bổ sung canxi.
- **Hạ magie máu**, nếu có, phải được xử lý đầu tiên để có hiệu quả khắc phục giảm Canxi máu. 2 g magie sulfate có thể được tiêm tĩnh mạch trong 15 phút, sau đó truyền duy trì (xem thêm phần magie).
- **Bổ sung canxi**. Canxi đường tĩnh mạch nên được chỉ định trong những trường hợp hạ canxi máu nặng hoặc có triệu chứng, có thể sử dụng canxi clorua hoặc canxi gluconat. Canxi gluconate thường được ưu tiên lựa chọn hơn do giảm nguy cơ gây độc cho mô khi thoát mạch. Canxi gluconate thường được pha trong dung dịch 10% (100 mg canxi gluconate trong mỗi mL). Một ống canxi gluconate (10 mL) chứa 1.000 mg canxi gluconate và 90 mg canxi.
 - Khi cần thiết để điều trị tình trạng hạ canxi máu nặng hoặc có triệu chứng, liều khởi đầu 90 đến 180 mg canxi có thể đạt được với 1 đến 2 g **canxi gluconate** (tương đương với 10 đến 20 mL hoặc 1 đến 2 ống canxi gluconate).
 - Hiệu quả điều trị ban đầu chỉ là thoáng qua, để duy trì nồng độ canxi cần phải truyền liên tục 0,5 đến 1,5 mg/kg/giờ canxi. Một dung dịch 1 L huyết thanh ngọt 5% với 100 mL dung dịch canxi gluconate 10% chứa khoảng 900 mg canxi, tương ứng có khoảng 1 mg canxi trong mỗi mL dung dịch được truyền tĩnh mạch với tốc độ 50 mL/giờ (tương đương 50 mg canxi mỗi giờ), có thể tăng liều lên khi cần thiết.
- **Điều trị lâu dài**. Đòi hỏi phải bổ sung canxi và vitamin D hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó để tăng hấp thu canxi ở ruột.

- **Bổ sung canxi đường uống.** Canxi carbonate (chứa 40% canxi) hoặc canxi acetate (chứa 25% canxi) có thể được sử dụng với mục tiêu bổ sung 1 đến 2 g canxi 3 lần mỗi ngày. canxi nên được uống xa bữa ăn để giảm gắn kết với phospho và hấp thu tối đa ở ruột. Cần kiểm tra canxi máu 1 đến 2 lần mỗi tuần để hướng dẫn điều trị.
- **Vitamin D.** Thiếu hụt do chế độ ăn có thể được bù bằng ergocalciferol 400 đến 1.000 đơn vị/ngày. Tuy nhiên, trong trường hợp kết hợp với giảm canxi máu khác, liều cao hơn có thể được sử dụng. Một phác đồ bổ sung vitamin D 50.000 đơn vị trong vòng 6 đến 8 tuần được chỉ định cho những trường hợp khiêm khuynh cơ bản trong chuyển hóa vitamin D (v.d., suy thận), hoặc hàng ngày ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng hoặc kém hấp thu.
- Trong khi đó, calcitriol khởi phát tác dụng nhanh. Liều khởi đầu là 0,25 mcg mỗi ngày, và phần lớn các bệnh nhân được duy trì liều 0,5 đến 2 mcg mỗi ngày. Liều có thể tăng lên trong khoảng thời gian 2 đến 4 tuần. Calcitriol làm tăng hấp thu canxi và phospho ở ruột, và do đó cần theo dõi phospho máu và thuốc gắn phospho có thể sử dụng khi lượng phospho máu vượt quá ngưỡng bình thường.

Biến chứng

Tăng canxi máu. Trong trường hợp biến chứng tăng canxi máu xuất hiện, cần dừng bổ sung canxi và vitamin D. Khi canxi máu trở về mức bình thường, bổ sung canxi và vitamin D cần được khởi động lại với liều thấp hơn. Tăng canxi máu do calcitriol thường tự hồi phục trong vòng 1 tuần.

RỐI LOẠN PHOSPHO MÁU

ĐẠI CƯƠNG

- Phospho rất cần thiết cho sự hình thành xương và chuyển hóa năng lượng trong tế bào.
- Khoảng 85% **tổng lượng phospho trong cơ thể** ở trong xương và hầu hết lượng còn lại nằm trong tế bào. Do đó lượng phospho trong huyết thanh không phản ánh hết được dự trữ phospho của cơ thể.
- **Cân bằng phospho** được quyết định chủ yếu bởi 4 yếu tố:
 - PTH quy định sự hình thành và giải phóng các chất khoáng dự trữ trong xương, giảm tái hấp thu phosphate ở ống lợn giàn, tăng thải phospho.
 - Bản thân **nồng độ phosphate** tự điều hòa sự tái hấp thu của thận một cách phù hợp.
 - **Insulin** làm giảm nồng độ phosphate huyết thanh bằng cách chuyển phosphate vào trong các tế bào.
 - **Calcitriol** ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) làm tăng nồng độ phosphate huyết thanh bằng cách tăng hấp thu phospho ở ruột.

Tăng phosphate máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng phosphate máu khi nồng độ phosphate máu $>4,5 \text{ mg/dL}$.

Nguyên nhân

- **Tăng phosphate máu** có thể do (a) **sự vận chuyển từ trong tế bào ra**, (b) **do tăng hấp thu phosphate**, và phổ biến nhất là (c) **do giảm chức năng bài tiết của thận**. Trong thực hành lâm sàng, suy thận là nguyên nhân thường gặp dẫn đến tăng phosphate máu.
- **Vận chuyển phosphate** từ trong tế bào ra ngoài khoảng kẽ xuất hiện trong tình trạng tiêu cơ, hội chứng tiêu hủy khối u, tan máu lớn. Toan chuyển hóa và hạ insulin máu làm giảm lượng phosphate vào trong tế bào gây nên tình trạng tăng phosphate máu, đôi khi có thể gặp trong toan ceton do đái tháo đường.
- **Tăng hấp thu** dẫn đến tăng phosphate máu thường gặp trong bối cảnh bệnh suy thận hoặc do chế độ ăn không kiêng khem với bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính hoặc do biến chứng của việc điều trị như thụt tháo bằng Phospho-Soda (v.d., Fleet) hay dùng các thuốc có hoạt tính tương tự như vitamin D cho bệnh nhân suy thận.
- **Giảm chức năng bài tiết** thường gặp nhất trong suy thận. Đôi khi suy tuyến cận giáp hoặc giả suy tuyến cận giáp cũng gây giảm độ thanh thải của phospho.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các dấu hiệu, triệu chứng thường gặp là hạ canxi máu và canxi hóa mô mềm. Đôi khi lắng đọng tại da có thể dẫn đến ngứa nhiều. Tình trạng tăng mẫn cảm canxi mô tả sự thiếu máu cục bộ ở mô có thể là kết quả của sự canxi hóa các mạch máu nhỏ và huyết khối.
- Tăng phospho máu mạn tính góp phần vào sự phát triển loạn dưỡng xương do thận (xem Chương 13, Bệnh lý thận).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm phospho máu cao có thể kết hợp với nồng độ canxi máu giảm do tạo phức hợp với **phospho trong lòng mạch**.

ĐIỀU TRỊ

- **Tăng phosphate cấp tính** được điều trị bằng cách tăng bài tiết phospho qua thận, phương pháp này bị giới hạn bởi tình trạng suy thận.

- **Khôi phục chức năng thận** sẽ điều chỉnh tình trạng tăng phosphate máu trong vòng 12 giờ. Huyết thanh mặn và/hoặc acetazolamid (15 mg/kg/4 giờ) có thể được sử dụng để thúc đẩy bài tiết phosphate qua nước tiểu trong trường hợp cần thiết.
- **Lọc máu** có thể được chỉ định, đặc biệt khi suy thận không thể phục hồi hoặc trường hợp giảm canxi máu có triệu chứng.
- **Tăng phosphate mạn tính** thường liên quan với suy thận mạn tính. Điều trị cần giảm lượng phospho đưa vào thông qua điều chỉnh chế độ ăn và sử dụng các thuốc gắn phosphate. Vấn đề này được trình bày đầy đủ hơn trong Chương 13, Bệnh lý thận.

Hạ phosphate máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hạ phosphate máu khi nồng độ phosphate máu $<2,8 \text{ mg/dL}$.

Nguyên nhân

Hạ phosphate máu có thể do (a) **giảm hấp thu ở ruột**, (b) **tăng bài tiết ở thận** hoặc do (c) **tăng vận chuyển vào trong tế bào**. Thông thường có sự phối hợp một số nguyên nhân gây ra tình trạng giảm phosphate máu.

- **Suy giảm hấp thu đường ruột** thường kết hợp với hội chứng kém hấp thu, sử dụng các chất gắn phosphate, thiếu hụt vitamin D vì bất cứ nguyên nhân nào (xem phần canxi). *Nghiên rươi mạn tính* thường liên quan đến giảm hấp thu cả phosphate và vitamin D dẫn đến cạn kiệt toàn bộ lượng phospho của cơ thể.
- **Tăng bài tiết ở thận** thường gặp do tăng PTH như trong bệnh cường tuyến cận giáp. Điều này được thấy rõ ở những người cường tuyến cận giáp thứ phát sau phẫu thuật ghép thận do nồng độ cao của PTH ảnh hưởng nặng đến chức năng đào thải phosphate ra nước tiểu của thận được ghép. Hạ phosphate máu cũng có thể xảy ra do lợi tiểu thẩm thấu và các rối loạn chức năng ống lợn gần như di truyền trong bệnh còi xương giảm phosphate máu có tính chất gia đình liên quan đến nhiễm sắc thể X và hội chứng Fanconi.
- **Tăng vận chuyển phosphate vào trong tế bào** có thể do nhiễm kiềm hô hấp hoặc do tăng insulin. Sau đó là sự đáp ứng nghịch thường gây giảm phospho máu trong điều trị suy dinh dưỡng không đúng cách (hội chứng tái nuôi dưỡng). Sự gia tăng insulin nội sinh trong quá trình điều trị suy dinh dưỡng làm giảm phosphate tiếp tục làn giảm phospho máu ở các cơ thể suy dinh dưỡng. Phospho cũng có thể được hấp thu nhanh vào xương sau phẫu thuật cắt tuyến cận giáp do cường tuyến cận giáp nặng (hội chứng xương đôi).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các dấu hiệu và triệu chứng thường chỉ xuất hiện khi cạn kiệt tổng lượng phosphate toàn cơ thể và nồng độ phospho huyết thanh <1 mg/dL. Hậu quả cuối cùng tại cơ quan đích xảy ra do không có khả năng tạo ATP, cung cấp oxy mô giảm cùng với sự sụt giảm của 2 đến 3 Diphosphoglycerat trong hồng cầu. Chúng bao gồm các dấu hiệu tổn thương cơ (tiêu cơ vân, giảm chức năng cơ hoành, suy tim), các bất thường về thần kinh (dị cảm, rối loạn vận ngôn, lú lẫn, co giật và hôn mê), và hiếm gặp hơn là tan huyết và rối loạn chức năng của tiểu cầu.

Test chẩn đoán

- Nguyên nhân thường rõ ràng từ các bệnh cảnh lâm sàng trong đó có hạ phosphate máu. Nếu không, xét nghiệm **phospho trong nước tiểu** giúp xác định cơ chế gây giảm phospho máu. Nếu phosphate trong nước tiểu 24 giờ >100 mg hoặc bài tiết phân đoạn của phosphate $>5\%$ cho thấy sự mất quá mức Phospho qua thận.
- Nồng độ **25(OH)D₃** trong huyết thanh cho thấy chế độ ăn uống thiếu vitamin D hoặc kém hấp thu. Nồng độ **PTH cao** gấp trong cường tuyến cận giáp nguyên phát hoặc thứ phát.

ĐIỀU TRỊ

- Hạ phosphate máu cấp tính mức độ trung bình** (1 đến $2,5$ mg/dL) gấp phô biến ở các bệnh nhân nhập viện thường do **tăng vận chuyển phosphate** vào trong tế bào, không đòi hỏi điều trị khi không có triệu chứng ngoại trừ sự điều chỉnh các nguyên nhân cơ bản.
- Hạ phosphate máu cấp tính nặng khi nồng độ phosphate máu <1 mg/dL**, đòi hỏi điều trị bằng phosphate đường tĩnh mạch khi có triệu chứng lâm sàng nặng. Phosphate đường tĩnh mạch bao gồm kali phosphate ($1,5$ mEq kali/mmol phosphate) và natri phosphate ($1,3$ mEq/mmol phosphate).
 - Truyền tĩnh mạch phosphate $0,08$ đến $0,16$ mmol/kg pha trong 500 mL dung dịch huyết thanh mặn $0,45\%$ trong 6 giờ (1 mmol phosphate = 31 mg phospho). Khi nồng độ phospho huyết thanh $>1,5$ mg/dL thì dừng truyền phosphate và có thể chuyển sang bổ sung bằng đường uống. Vì sự cần thiết bổ sung phosphate nội bào có thể phải kéo dài từ 24 đến 36 giờ.
 - Cân theo dõi sát tránh gây tăng phosphate máu có thể dẫn đến hạ canxi máu. Nếu có triệu chứng hạ huyết áp cần chú ý kiểm tra xem có giảm canxi máu không, nên truyền chậm lại hoặc ngừng truyền, kiểm tra canxi và phospho cần thực hiện mỗi 8 giờ.
- Hạ phosphate máu mạn tính.** Tình trạng thiếu vitamin D (nếu có) nên được điều

trị đầu tiên (xem phần canxi). Tiếp theo bổ sung bằng đường miệng 0,5 đến 1,0 g nguyên tố phospho 2 đến 3 lần/ngày. Các chế phẩm bao gồm phospho trung tính (250 mg phospho và 7 mEq Na⁺ và K⁺ mỗi viên nang) và phospho trung tính K⁺ (250 mg phospho và 14 mEq K⁺ mỗi viên nang), viên nang nên được hòa tan trong nước. Hỗn dịch phospho-soda (815 mg phospho và 33 mEq natri mỗi 5 mL) có thể thay thế nhằm hạn chế tác dụng phụ như buồn nôn và tiêu chảy khi dùng các sản phẩm đường uống.

RỐI LOẠN MAGIE MÁU

- Magie đóng vai trò quan trọng trong chức năng của hệ thống thần kinh cơ.
- Khoảng 60% lượng magie của cơ thể được dự trữ ở xương và hầu hết lượng còn lại ở trong tế bào. Chỉ có khoảng 1% lượng magie ở dịch ngoại bào. Kết quả magie máu là yếu tố dự báo thấp cho lượng dự trữ trong tế bào và tổng lượng magie dự trữ và có thể đánh giá thấp lượng magie thiếu hụt của cơ thể.
- Magie tự điều chỉnh sự cân bằng nhờ nồng độ của nó trong huyết tương cùng chức năng bài tiết magie của thận. Giảm magie máu kích thích ống thận tái hấp thu magie, ngược lại tăng magie máu ức chế quá trình này.

Tăng magie máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng magie máu khi nồng độ magie máu >2,2 mEq/L.

Nguyên nhân

- Hầu hết các trường hợp tăng magie huyết có biểu hiện lâm sàng là do điều trị, xảy ra do sử dụng 1 liều lớn thuốc kháng acid có chứa magie hoặc thuốc nhuận tràng hoặc điều trị tiền sản giật bằng magie đường tĩnh mạch. Vì bài tiết qua thận là cách thức duy nhất làm giảm nồng độ magie huyết nên khi chức năng thận bị suy giảm, ngộ độc magie có thể xảy ra ngay cả với liều điều trị của thuốc kháng acid và thuốc nhuận tràng.
- Mức độ tăng nhẹ của magie có thể gặp ở các bệnh thận giai đoạn cuối, ngộ độc theophylline, nhiễm toan ceton đái tháo đường, và hội chứng ly giải khói u.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các dấu hiệu và triệu chứng chỉ được nhận thấy khi mức magie huyết >4 mEq/L.

540 | Ch. 12 • Cân bằng nước và điện giải

- Bất thường thần kinh cơ thường bao gồm giảm phản xạ gân xương (thường là dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc magie), thở nhanh, suy giảm trí nhớ có thể dẫn đến ngủ gà và liệt cơ. Khi cơ hoành bị liệt có thể gây ra suy hô hấp.
- Triệu chứng tim mạch gồm có: huyết áp thấp, nhịp chậm và ngừng tim.

Test chẩn đoán

Điện tâm đồ có thể cho thấy nhịp chậm, kéo dài khoảng PR, QRS, ST với mức magie 5 đến 10 mEq/L. Block tim hoàn toàn hoặc ngừng tim có thể xảy ra khi nồng độ magie >15 mEq/L.

ĐIỀU TRỊ

- Dự phòng.** Trong giai đoạn suy thận, tránh dùng các thuốc có chứa magie (Maalox, Magie citrate,...).
- Tăng magie không có triệu chứng.** Khi chức năng thận bình thường, nồng độ magie sẽ nhanh chóng trở lại bình thường khi dừng sử dụng thuốc chứa magie.
- Tăng magie có triệu chứng**
 - Điều trị hỗ trợ kịp thời là rất quan trọng bao gồm thở máy khi suy hô hấp, đặt máy tạo nhịp tạm thời trong rối loạn nhịp chậm.
 - Các ảnh hưởng của tăng magie máu được đối kháng nhanh chóng bằng truyền tĩnh mạch 10 đến 20 mL dung dịch canxi gluconate 10% (1 đến 2 g) trong vòng 10 phút.
 - Bài tiết thận được tăng cường bằng sử dụng dung dịch huyết thanh mặn.
 - Trong trường hợp suy thận, lọc máu được chỉ định.

Hạ magie máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hạ magie máu khi nồng độ magie máu $<1,3 \text{ mEq/L}$.

Nguyên nhân

- Hạ magie máu thường được gây ra bởi sự giảm hấp thu ở đường ruột và tăng bài tiết qua thận.
 - Giảm hấp thu ở ruột** gặp khi cơ thể bị suy dinh dưỡng, cũng phổi biến ở những người nghiện rượu mạn tính hoặc ở hội chứng kém hấp thu. Magie cũng có thể bị mất thông qua tiêu chảy kéo dài và hút dịch dạ dày.
 - Tăng bài tiết magie qua thận** có thể gặp khi có sự gia tăng lưu lượng ống thận

(ảnh hưởng của lợi tiểu thâm thấu) hoặc suy giảm chức năng của ống thận (hoại tử ống thận cấp, thuốc lợi tiểu quai, hội chứng Bartter và Gitelman).

- **Thuốc.** Một số thuốc gây tăng đào thải magie ở ống thận bao gồm aminoglycosid, amphotericin B, cisplatin, pentamidine, và cyclosporine.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện thần kinh bao gồm hôn mê, lú lẫn, run, thắt điệu, rung giật nhăn cầu, cơn tetany, và co giật.
- Rối loạn nhịp thất và nhĩ có thể xảy ra, đặc biệt là ở những bệnh nhân được điều trị với digoxin.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Nồng độ thấp $[Mg^{2+}]$ trong máu cùng với bệnh cảnh lâm sàng phù hợp đủ để chẩn đoán **hạ magie máu**. Tuy nhiên, do sự trao đổi Mg^{2+} giữa xương và dịch trong tế bào diễn ra chậm nên đôi khi mức Mg^{2+} bình thường trong máu không phản ánh được **sự thiếu hụt tổng lượng magie** trong cơ thể.
- Định lượng magie trong nước tiểu là một xét nghiệm hữu ích để xác định nguyên nhân gây **hạ magie máu** khi bệnh cảnh lâm sàng không đưa ra chẩn đoán chắc chắn. Magie niệu 24 giờ >2 mEq (>24 mg) hoặc phân đoạn bài tiết magie $>2\%$ trong hạ magie máu gợi ý nguyên nhân do **tăng bài tiết qua thận**. Phân đoạn bài tiết magie qua thận được tính bằng công thức

$$(Mg^{2+} \text{ nước tiểu}/Creatinin nước tiểu}) \div \{(Mg^{2+} \text{ máu} \times 0,7)/Cratinin máu\} \times 100$$

- Hạ canxi máu và/hoặc hạ kali máu có thể gặp do rối loạn cân bằng các chất vô cơ nội môi do tình trạng hạ magie máu gây ra (xem phần canxi và kali).
- Bất thường **điện tâm đồ** thường gặp là kéo dài khoảng PR và QT, QRS mở rộng. **Xoắn đinh** là rối loạn nhịp tim có điển thường gặp.

ĐIỀU TRỊ

- Ở bệnh nhân chức năng thận bình thường, sự bài tiết magie dễ dàng nên ít gây biến chứng tăng magie khi sử dụng magie ở liều khuyến cáo. Tuy nhiên, *sử dụng magie điều trị cần được cân nhắc cẩn trọng ở những bệnh nhân chức năng thận suy giảm*.
- Đường dùng magie phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng gây ra do sự thiếu hụt magie.
 - **Hạ magie không triệu chứng** có thể được điều trị bằng đường uống. Hiện có nhiều chế phẩm Mag-OX 400 (240 mg magie cho mỗi viên nén 400 mg),

UroMag (84 mg trong mỗi viên 140 mg) và dạng giải phóng chậm Slow-Mag (viên nén 64 mg). Thông thường mỗi ngày khoảng 240 mg magie được khuyến cáo sử dụng cho những thiếu hụt nhẹ, khi có thiếu hụt nặng liều dùng có thể đến 720 mg/ngày. Tác dụng phụ chủ yếu là tiêu chảy. Nồng độ magie trong máu trở lại bình thường có thể do sự huy động nguồn dự trữ ở trong tế bào và trong xương. Hơn nữa sự gia tăng độ ngọt nồng độ trong máu có thể kích thích thận tăng bài tiết. Do đó nồng độ magie trong máu cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị thay thế cần được duy trì cho đến khi nồng độ magie máu bình thường hóa được giữ ổn định.

- **Hạ magie có biểu hiện lâm sàng nặng** cần phải điều trị bằng 1 đến 2 g magie sulfat (1 g magie sulfat = 96 mg magie) truyền tĩnh mạch trong 15 phút. Để bù lại lượng magie bị thiếu hụt trầm trọng trong tế bào cần duy trì điều trị thay thế thường kéo dài 3 đến 7 ngày. Nồng độ magie huyết nên được đo mỗi 24 giờ và tốc độ truyền cần được điều chỉnh để duy trì nồng độ magie huyết $<2,5 \text{ mEq/L}$. Phản xạ gân xương phải được theo dõi thường xuyên, giảm phản xạ là dấu hiệu của tăng magie huyết. Giảm liều và theo dõi chặt chẽ ngay cả với những trường hợp có suy thận mức độ nhẹ.

RỐI LOẠN THĂNG BẰNG KIỀM TOAN

ĐẠI CƯƠNG

- Độ pH dịch ngoại bào bình thường là **$7,40 \pm 0,03$** . Sự rối loạn pH có thể xảy ra khi có sự thay đổi tỷ lệ nồng độ $[\text{HCO}_3^-]$ và pCO_2 như được mô tả trong **phương trình Henderson-Hasselbalch**:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \{ [\text{HCO}_3^-] \div (\text{pCO}_2 \times 0,3) \}$$

- Sự duy trì pH là cần thiết cho hoạt động chức năng bình thường của tế bào. Có ba cơ chế tồn tại để giữ cho pH ở trong giới hạn bình thường:
 - **Hệ đệm hóa học** qua trung gian HCO_3^- trong dịch ngoại bào và hệ đệm protein và phosphate trong dịch nội bào. Nồng độ $[\text{HCO}_3^-]$ bình thường là $24 \pm 2 \text{ mEq/L}$.
 - **Hệ đệm hô hấp** thông khí phế nang giúp làm giảm thiểu sự biến đổi pH bởi sự thay đổi áp suất riêng phần của CO_2 (pCO_2). Nồng độ CO_2 bình thường là $40 \pm 5 \text{ mm Hg}$.
 - **Sự điều chỉnh nồng độ H^+** ở thận cho phép thận thích nghi với sự thay đổi tình trạng kiềm toan thông qua sự tái hấp thu HCO_3^- và bài tiết chuẩn độ axit (v.d., H_2PO_4^-) và NH_4^+ .

Định nghĩa

Toan hóa máu và kiềm hóa máu là tình trạng giảm và tăng pH máu bất kể do cơ chế nào, có thể gây ra bởi rối loạn chuyển hóa hoặc hô hấp:

- **Toan chuyển hóa** được đặc trưng bởi sự giảm $[HCO_3^-]$ trong huyết tương do mất HCO_3^- hoặc do sự tích tụ của axit.
- **Kiềm chuyển hóa** được đặc trưng bởi sự tăng $[HCO_3^-]$ trong huyết tương do mất H^+ hoặc tăng thêm HCO_3^- .
- **Toan hô hấp** được đặc trưng bởi sự tăng pCO_2 do giảm thông khí phế nang.
- **Kiềm hô hấp** được đặc trưng bởi sự giảm pCO_2 do tăng thông khí phế nang.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán phân biệt

Phân tích cần có tính hệ thống để có thể đưa ra kết luận chính xác và điều trị ban đầu đúng. Một khi tình trạng kiềm-toan được xác định chính xác, các thăm dò chẩn đoán tiếp theo sẽ được thực hiện để xác định chính xác nguyên nhân. Việc thăm dò có hệ thống tình trạng kiềm-toan theo 5 bước sau: kiểm tra khí máu động mạch (Arterial blood gas-ABG), xác định sự rối loạn tiên phát, đánh giá sự bù trừ, tính khoảng trống anion (Anion gap-AG), và đánh giá khoảng trống delta.

- **Bước 1.** Kiểm tra khí máu động mạch: toan hóa máu khi $pH < 7,37$ và kiềm hóa máu khi $pH > 7,43$.
- **Bước 2.** Xác định rối loạn tiên phát dựa vào sự thay đổi nồng độ $[HCO_3^-]$ hoặc pCO_2 có thể tính toán sự thay đổi của pH.
 - Trong toan hóa máu, sự giảm nồng độ $[HCO_3^-]$ gọi ý toan chuyển hóa, và sự tăng pCO_2 gọi ý toan hô hấp. Trong kiềm hóa máu, sự tăng nồng độ $[HCO_3^-]$ gọi ý kiềm chuyển hóa trong khi sự giảm pCO_2 gọi ý kiềm hô hấp.
 - **Sự rối loạn hỗn hợp** khi pH bình thường nhưng pCO_2 và nồng độ $[HCO_3^-]$ đều bất thường. Sự thay đổi cả pCO_2 và nồng độ $[HCO_3^-]$ có thể gây ra sự thay đổi của pH.
- **Bước 3.** Xác định đáp ứng bù trừ có phù hợp.
 - **Cơ chế bù trừ** là sự thích nghi của cơ thể đối với rối loạn kiềm-toan tiên phát nhằm mục đích ổn định pH máu. Rối loạn về hô hấp gây mất cân bằng pH sẽ được bù trừ bằng quá trình chuyển hóa để cân bằng lại nồng độ pH máu.
 - Kết quả của sự bù trừ là làm giảm bớt sự thay đổi chứ không điều chỉnh được hoàn toàn sự thay đổi tiên phát của pH máu.
 - **Sự bù trừ dự kiến** cho sự rối loạn kiềm-toan tiên phát được trình bày ở Bảng 12-3.
 - Một đáp ứng bù trừ không phù hợp gợi ý sự hiện diện của một rối loạn hỗn hợp.
 - V.d., Ở một bệnh nhân bị toan chuyển hóa, sự bù trừ hô hấp làm giảm sự rối loạn chuyển hóa lên pH bằng cách giảm pCO_2 . Tuy nhiên, nếu pCO_2 cao hơn

dự kiến, sự bù trừ hô hấp là không đủ, biểu hiện một tình trạng toan hô hấp phối hợp với toan chuyển hóa tiên phát. Nếu pCO_2 thấp hơn dự kiến, sự bù trừ quá mức, biểu hiện một tình trạng kiềm hô hấp đi kèm.

• **Bước 4. Xác định khoảng trống anion.**

- Ở những người bình thường, tổng lượng cation và anion trong huyết tương bằng nhau. Tổng lượng cation bao gồm lượng cation có thể đo lường được (Measured cations—MCs) và lượng cation không thể đo lường được (Unmeasured cations—UCs), còn tổng lượng anion bao gồm lượng anion có thể đo lường được (measured anions—MAs) và lượng anion không thể đo lường được (Unmeasured anions—UAs). Một số loại toan hóa máu được đặc trưng bởi sự tăng lượng anion không thể đo lường được. **Khoảng trống anion** đơn thuần chỉ là một cách để chứng minh sự tăng của các anion này.

$$\text{AG} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]). \text{ Giá trị bình thường của AG là } 10 \pm 2 \text{ mEq/L.}$$

$$\begin{aligned}\text{AG} &= \text{sự thừa của các anion không đo được (so với các cation không đo được)} \\ &= \text{UA} - \text{UC}\end{aligned}$$

Vì tổng lượng cation = tổng lượng anion:

$$\text{MC} + \text{UC} = \text{MA} + \text{UA}$$

Bảng 12–3 Đáp ứng bù trừ dự kiến cho sự rối loạn kiềm toan tiên phát

Rối loạn	Thay đổi tiên phát	Đáp ứng bù trừ
Toan chuyển hóa	Giảm $[\text{HCO}_3^-]$	Giảm pCO_2 1,2 mm Hg cho mỗi 1 mEq/L, giảm $[\text{HCO}_3^-]$ hoặc $pCO_2 = 2$ chữ số cuối của pH
Kiềm chuyển hóa	Tăng $[\text{HCO}_3^-]$	Tăng pCO_2 0,7 mm Hg cho mỗi 1 mEq/L, tăng $[\text{HCO}_3^-]$
Toan hô hấp	Tăng pCO_2	
Cấp		Tăng $[\text{HCO}_3^-]$ 1,0 mEq/L cho mỗi 10 mm Hg tăng pCO_2
Mạn		Tăng $[\text{HCO}_3^-]$ 3,5 mEq/L cho mỗi 10 mm Hg tăng pCO_2
Kiềm hô hấp	Giảm pCO_2	
Cấp		Giảm $[\text{HCO}_3^-]$ 2,0 mEq/L cho mỗi 10 mm Hg giảm pCO_2
Mạn		Giảm $[\text{HCO}_3^-]$ 5,0 mEq/L cho mỗi 10 mm Hg giảm pCO_2

Sắp xếp lại phương trình

$$UA - UC = MC - MA$$

MCs là Na^+ ; MAs là Cl^- và HCO_3^- .

- Vì albumin máu là nguồn gốc UA, khoảng trống anion cần được hiệu chỉnh nếu có sự thay đổi lượng albumin máu:

$$\text{AG}_{\text{hiệu chỉnh}} = \text{AG} + \{(4 - [\text{albumin}]) \times 2,5\}$$

- Sự tăng khoảng trống anion gợi ý sự hiện diện của toan chuyển hóa với sự lưu hành của anion (Bảng 12-4).

Bước 5. Đánh giá khoảng delta.

- Để duy trì tổng lượng anion ổn định, mọi trường hợp tăng UA cần tương ứng với sự giảm $[\text{HCO}_3^-]$. So sánh sự thay đổi khoảng trống anion (ΔAG) với sự thay đổi $[\text{HCO}_3^-]$ ($\Delta[\text{HCO}_3^-]$) là phương pháp đơn giản để khẳng định chắc chắn rằng mỗi sự thay đổi trong khoảng trống anion được giải thích.
- Nếu $\Delta\text{AG} = \Delta[\text{HCO}_3^-]$, đây đơn thuần là khoảng trống anion của toan chuyển hóa.
- Nếu $\Delta\text{AG} > \Delta[\text{HCO}_3^-]$,
 - Nồng độ $[\text{HCO}_3^-]$ không giảm nhiều như dự kiến.
 - Đó là kiềm chuyển hóa và của toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion.
 - V.d.,** Một bệnh nhân bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) bị nôn trước khi vào viện. Anh ta có khoảng trống anion (AG) là 20 và $[\text{HCO}_3^-]$ là 20. $\Delta\text{AG} = 10$ và $\Delta[\text{HCO}_3^-] = 4$, thể hiện một khoảng trống anion của toan chuyển hóa (toan ceton do đái tháo đường) kèm theo một tình trạng kiềm chuyển hóa (do nôn).
 - Nếu $\Delta\text{AG} < \Delta[\text{HCO}_3^-]$,
 - $[\text{HCO}_3^-]$ giảm nhiều hơn dự kiến.
 - Đó là toan chuyển hóa kết hợp của toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion và toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion.
 - V.d.,** Một bệnh nhân nhập viện với triệu chứng sốt và hạ huyết áp sau khi bị tiêu chảy kéo dài. Cô ấy có AG là 15, $[\text{HCO}_3^-]$ là 12. ΔAG là 5 và $\Delta[\text{HCO}_3^-]$ là 12, biểu hiện tình trạng toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion (do tiêu chảy) và toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion (toan lactic).

Toan chuyển hóa

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- Nguyên nhân của toan chuyển hóa có thể được chia thành nhóm những nguyên

nhân gây tăng **khoảng trống anion** và nhóm những nguyên nhân với **khoảng trống anion bình thường**. Nhiều nguyên nhân thường gặp trong thực hành lâm sàng có thể thấy trong Bảng 12–4.

- Nhiễm toan có khoảng trống anion là hậu quả của việc hình thành và tích tụ các

Bảng 12–4 **Bốn rối loạn kiềm toan tiên phát và nguyên nhân thường gặp**

	Nhiễm toan	Nhiễm kiềm		
Chuyển hóa	Có khoảng trống: <ul style="list-style-type: none"> Toan ceton (đói, nghiện rượu, đái tháo đường) Ngô độc (methanol, ethylene glycol, salicylates) Toan lactic (sốc, do thuốc) Tăng ure huyết Không có khoảng trống: <ul style="list-style-type: none"> Mất HCO_3^- ngoài thận (tiêu chảy) Mất HCO_3^- tại thận/RTA2 (toan hóa ống thận type 2) Giảm bài tiết H^+/RTA1 (toan hóa ống thận type 1) Liên quan đến giảm aldosterone/RTA4 (toan hóa ống thận type 4) 	Trục tiếp:	<ul style="list-style-type: none"> Mất H^+ (mất dịch đường tiêu hóa) Kiềm hóa do giảm thể tích Dùng các chất hoặc thuốc gây kiềm 	Gián tiếp (đáp ứng duy trì): <ul style="list-style-type: none"> Giảm thể tích Mất chloride Hạ kali máu
		Gián tiếp (đáp ứng duy trì):		
		RTA1	RTA2	RTA4
	[K^+] máu	↓/BT	↓/BT	↑
	[HCO_3^-] máu	<10	15-20	>15
	pH niệu	>5,3	Thay đổi	<5,3
Hô hấp	Úc chế trung tâm hô hấp			Kích thích hệ thần kinh trung ương
	Bệnh lý thần kinh cơ			Thiếu oxy máu
	Bệnh phổi			Lo âu

RTA (renal tubular acidosis), toan hóa ống thận.

acid, anion không đo lường được ở dịch ngoại bào. Những nguyên nhân thường gặp là toan ceton do đái tháo đường, toan lactic, và ngộ độc rượu.

- Nghiêm toan không có khoảng trống anion là hậu quả của việc mất $[HCO_3^-]$ qua đường tiêu hóa. Những nguyên nhân tại thận dẫn đến tăng bài tiết $[HCO_3^-]$ hoặc những rối loạn đào thải axit tại thận được gọi chung là **toan hóa ống thận (Renal tubular acidoses-RTAs)**.
- Mất $[HCO_3^-]$ tại ruột xảy ra phổ biến trong tiêu chảy nặng.
- Ba type của toan hóa ống thận liên quan với ba cơ chế xử lý axit ở thận: tái hấp thu bicarbonate ở ống lợn gần, bài tiết H^+ ở ống lợn xa và tạo ra NH_3 , chất đệm chính của hệ tiết niệu. Hệ đệm tiết niệu làm giảm sự tập trung của H^+ tự do trên màng lọc, do đó làm giảm sự rò rỉ trở lại của H^+ xảy ra khi pH nước tiểu thấp.
 - **Toan hóa ống thận do ống lợn gần (Proximal [type 2] RTA [RTA2])** gây ra bởi sự giảm tái hấp thu HCO_3^- ở ống lợn gần. Các nguyên nhân bao gồm: các rối loạn di truyền (bệnh Wilson), ngộ độc (kim loại nặng, ifosfamide), đau u tủy xương, bệnh tự miễn (hội chứng Sjögren), và dùng lợi tiểu acetazolamide.
 - **Toan hóa ống thận do ống lợn xa (Distal [type 1] RTA [RTA1])** gây ra bởi sự giảm bài tiết HCO_3^- ở ống lợn xa. Điều này có thể xảy ra do giảm bài tiết H^+ gấp trong nhiều bệnh lý tự miễn (hội chứng Sjögren, lupus, viêm khớp dạng thấp) hoặc các bệnh lý thận. Nó cũng có thể gây ra bởi sự rò rỉ trở lại H^+ do tăng tính thấm màng lọc gấp trong sử dụng Amphotericin B.
 - **Toan hóa ống thận do tăng kali máu ở ống lợn xa (Distal hyperkalemic [type 4] RTA [RTA4])** có thể gây ra bởi thiếu hụt aldosterone hoặc kháng aldosterone. Hậu quả của tăng kali máu là làm giảm hiệu lực đệm của NH_3 với H^+ niệu. Sự giảm aldosterone và giảm renin máu gặp với một tần suất nhất định ở những bệnh nhân bị đái tháo đường. Một số loại thuốc bao gồm NSAIDs, chẹn β giao cảm, và cyclosporine cũng có liên quan đến tình trạng này.
 - Đôi khi, thận không thể bài tiết đủ H^+ do giảm chênh lệch nồng độ ở ống thận. Trong những trường hợp này, lưu lượng dịch lọc thấp hoặc giảm tái hấp thu Na^+ ở ống lợn xa là nguyên nhân dẫn đến giảm chênh lệch điện thế, từ đó làm tăng bài tiết H^+ . Tình trạng này gặp trong giảm thể tích tuần hoàn nặng, tắc nghẽn đường tiết niệu, bệnh thận do hồng cầu hình liềm, dùng lợi tiểu amiloride và triamterene.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

- Bước đầu tiên để thu hẹp chẩn đoán phân biệt đối với toan chuyển hóa là tính **khoảng trống anion**.
 - Nguyên nhân cụ thể của **tăng khoảng trống anion** được xác định dựa vào bệnh sử. Tuy nhiên, một số những xét nghiệm đặc hiệu có thể giúp xác định một

số anion như lactate, acetoacetate, acetone và β -hydroxybutyrate. (Cần lưu ý là việc sử dụng nitroprusside để phát hiện ceton có thể thát bại trong việc xác định toan ceton do β -hydroxybutyrate). Các ngộ độc rượu (methanol, ethanol, ethylene glycol) cũng có thể được chẩn đoán nhờ một số xét nghiệm. Lâm sàng nghi ngờ ngộ độc rượu do uống nhiều rượu kèm tăng **khoảng trống áp lực thẩm thấu**. Khoảng trống này là sự khác nhau giữa áp lực thẩm thấu đo được và áp lực thẩm thấu huyết tương tính theo công thức:

$$[\text{Osm}]_{\text{meas}} - \{([{\text{Na}^+}] \times 2) + ([\text{glucose}] \div 18) + ([\text{BUN}] \div 2,8)\}$$

- Nếu **khoảng trống anion bình thường**, mât HCO_3^- qua đường tiêu hóa có thể phân biệt với RTA dựa vào **khoảng trống anion nước tiểu (Urine anion gap–UAG)**. **Khoảng trống anion niệu** là sự chênh lệch giữa tổng lượng anion và cation chính đo được trong nước tiểu: $[\text{Na}^+]_{\text{niệu}} + [\text{K}^+]_{\text{niệu}} - [\text{Cl}^-]_{\text{niệu}}$. Vì NH_4^+ là cation chính không đo lường được trong nước tiểu, khoảng trống anion niệu âm phản ánh NH_4^+ được bài tiết nhiều, đáp ứng phù hợp với nhiễm toan chuyển hóa. Ngược lại, khoảng trống anion niệu dương có nghĩa là NH_4^+ được bài tiết thấp trong nước tiểu, trong nhiễm toan chuyển hóa, gợi ý khiếm khuyết ở ống thận.
- Nồng độ $[\text{K}^+]$ máu và pH nước tiểu có thể hữu ích để phân biệt giữa các type RTA.
 - Type 1 và 2 thường liên quan với hạ kali máu, trong khi type 4 lại đặc trưng bởi tăng kali máu.
 - pH niệu thấp (thường <5,3) ở RTA4 do giảm tạo ra NH_3 đậm, cơ chế bài tiết H^+ không bị ảnh hưởng. Ngược lại, pH niệu cao bất thường trong RTA1 (pH niệu >5,3). Ở RTA2, pH niệu thay đổi: pH niệu sẽ tăng khi bicarbonate trong dịch lọc vượt quá ngưỡng tái hấp thu của ống thận, và giảm khi tái lọc thấp dưới ngưỡng này.

ĐIỀU TRỊ

- **Toan ceton** do nghiện rượu hoặc đói có thể được điều chỉnh bằng việc bổ sung lượng calo qua đường miệng hoặc truyền dịch và điều chỉnh sự thiếu hụt thể tích tuần hoàn. Điều trị toan ceton do đái tháo đường được trình bày ở Chương 23, Bệnh đái tháo đường và rối loạn liên quan.
- **Toan axit lactic** sẽ được giải quyết khi bệnh lý nền được điều trị và mô được tái tưới máu. Để giải quyết tình trạng này cần các biện pháp hồi sức tích cực để điều trị sốc được trình bày ở Chương 8, Chăm sóc cấp cứu. Việc bổ sung kiềm không có lợi ích rõ ràng trong điều trị toan axit lactic, và có thể dẫn đến tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa một khi nguyên nhân bệnh nền được kiểm soát. Việc sử dụng kiềm trong những trường hợp nhiễm toan nặng còn đang được tranh cãi.

- Điều trị nhiễm toan trong trường hợp ngộ độc đường tiêu hóa được mô tả ở (Chương 28, Ngộ độc học).
- Nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion bình thường.** Điều trị với NaHCO₃ là thích hợp cho những bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion bình thường. Sự giảm HCO₃⁻ có thể được tính theo mEq:

$$\text{HCO}_3^- \text{ giảm} = (0,5 \times \text{trọng lượng} \times [24^- (\text{HCO}_3^-)])$$

Tuy nhiên công thức này giả định một thể tích thực phân phổi bằng 50% tổng trọng lượng cơ thể. Trong thực tế, sự phân phổi HCO₃⁻ tăng theo mức độ nặng của nhiễm toan và có thể vượt quá 100% tổng trọng lượng cơ thể trong trường hợp nhiễm toan rất nặng. Cần chú ý rằng một viên NaHCO₃ chuẩn 650 mg chỉ cung cấp 7 mEq HCO₃⁻, trong khi một ống NaHCO₃ tiêm tĩnh mạch chứa 50 mEq HCO₃⁻. Tuy nhiên việc chỉ định NaHCO₃ đường tĩnh mạch cần luôn thận trọng vì những tác dụng phụ tiềm tàng, bao gồm phù phổi, hạ kali máu, và hạ canxi máu.

- Điều trị toan hóa ống thận.** Điều trị nhiễm toan chuyển hóa máu mạn tính bằng việc bổ sung kiềm để ngăn ngừa ảnh hưởng của nó đối với dị hóa xương và cơ.
 - Trong *toan hóa ống thận do ống lượn xa (RTA1)*, điều chỉnh nhiễm toan chuyển hóa đòi hỏi bổ sung HCO₃⁻ đường uống liều 1 đến 2 mEq/kg/ngày với NaHCO₃ hoặc natri citrate. Việc thay thế kali citrate có thể cần thiết cho bệnh nhân bị hạ kali máu, sỏi thận, hoặc bệnh thận canxi hóa. Các bệnh lý nền cần được tìm ra và giải quyết.
 - Trong *toan hóa ống thận do ống lượn gần (RTA2)*, cần bổ sung lượng kiềm lớn hơn nhiều (10 đến 15 mEq/kg/ngày) để giải quyết tình trạng toan. Việc bổ sung muối kali giúp giảm thiểu mức độ hạ kali máu liên quan đến liệu pháp kiềm hóa.
 - Điều trị RTA4 đòi hỏi điều chỉnh tăng kali máu. Điều trị bao gồm chế độ ăn uống hạn chế kali (40 đến 60 mEq/ngày) và có thể dùng lợi tiểu quai kèm hoặc không kèm NaHCO₃ đường uống (0,5 đến 1 mEq/kg/ngày). Dùng Mineralocorticoid (fludrocortisone, 50 đến 200 mcg uống hàng ngày) nên chỉ định ở bệnh nhân bị suy thượng thận tiên phát và có thể cân nhắc trong các nguyên nhân khác của giảm aldosterone.

Kiềm chuyển hóa

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- Tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa dai dẳng là do hai yếu tố: một là sự tạo ra

(nguyên nhân khởi phát) và hai là sự duy trì (khiếm khuyết kéo dài của hệ thống đáp ứng điều chỉnh ở thận).

- Sự tạo ra có thể do **tăng cung cấp HCO_3^-** , hoặc phổ biến hơn là do **mất quá nhiều H^+** . Mất H^+ có thể do mất các dịch giàu H^+ , bao gồm các dịch tiết đường tiêu hóa trên. **Kiềm hóa máu** do giảm thể tích xảy ra khi thể tích lòng mạch giảm nhưng lượng bicarbonate vẫn nguyên vẹn.
- Sự duy trì tình trạng kiềm chuyển hóa là do giảm bài tiết của thận, vì thận bình thường có một khả năng bài tiết HCO_3^- rất lớn. Nguyên nhân có thể do **giảm mức lọc cầu thận** hoặc tăng khả năng tái hấp thu HCO_3^- của ống thận do **hạ chloride máu, giảm thể tích và hạ kali máu**. Sự giảm chloride qua màng lọc được cảm nhận bởi tế bào Macula densa ở ống lượn xa, tạo ra tín hiệu phản hồi lại về ống-cầu thận, dẫn đến giảm lọc HCO_3^- và kích thích giải phóng aldosterone. Nó cũng hạn chế bài tiết HCO_3^- ở ống lượn xa. Kiềm chuyển hóa thường được chia ra **kiềm chuyển hóa đáp ứng với chloride** và **kiềm chuyển hóa không đáp ứng với chloride**.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Nguyên nhân phát sinh ra kiềm chuyển hóa thường thấy rõ qua hỏi bệnh. Các nguyên nhân thường gặp bao gồm mất dịch tiết đường tiêu hóa cao do nôn hoặc tăng bài tiết H^+ do dùng lợi tiểu.
- Vì những nguyên nhân chủ yếu của nhiễm kiềm chuyển hóa thường liên quan đến giảm thể tích (nôn và dùng lợi tiểu), bệnh nhân có thể có các dấu hiệu của giảm thể tích. Đôi khi, bệnh nhân có thể biểu hiện tăng huyết áp hoặc thè nhẹ dịch ngoại bào là hậu quả của việc sử dụng nhiều mineralocorticoid.

Test chẩn đoán

- Điện giải niệu có thể có ích cho chẩn đoán nguyên nhân của kiềm chuyển hóa khi bệnh sử và khám lâm sàng không chẩn đoán được.
 - [Cl^-] niệu $<20 \text{ mEq/L}$ phù hợp với **kiềm chuyển hóa đáp ứng với chloride** và thường chỉ ra giảm thể tích. [Cl^-] niệu $>20 \text{ mEq/L}$ gợi ý nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hóa không đáp ứng với Chloride (xem Bảng 12-4).
 - [Na^+] niệu không đáng tin cậy trong việc dự đoán khối lượng tuần hoàn hiệu dụng trong những trường hợp này, vì bicarbonate niệu gây tăng thải Na^+ ngay cả trong trường hợp giảm thể tích.
- Nồng độ K^+ máu** thường thấp trong kiềm chuyển hóa. Hạ kali máu góp phần làm kiềm hóa máu do làm tăng bài tiết H^+ ở ống thận và mất Cl^- . Hạ kali máu cũng là hậu quả của nhiễm kiềm do tăng vận chuyển qua màng tế bào.

ĐIỀU TRỊ

- **Kiềm chuyển hóa đáp ứng với chloride** thường được điều trị hiệu quả bằng hồi sức với dung dịch muối đẳng trương đến khi khôi lượng tuần hoàn được phục hồi. Sự tăng chloride dịch lọc dẫn đến tăng khả năng xử lý của thận đối với tải bicarbonate.
- **Kiềm chuyển hóa không đáp ứng với chloride** không hiệu quả với bù dịch muối đẳng trương và thường có thể tích dịch ngoại bào bình thường hoặc tăng.
 - Thừa mineralocorticoid có thể kiểm soát với lợi tiểu giữ kali (amiloride hoặc spironolactone) và bù đủ lượng kali thiếu.
 - Nghiêm kiềm do dùng nhiều các thuốc kiềm có thể nhanh chóng được giải quyết khi ngừng dùng các thuốc này, ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.
- Kali máu thấp sẽ tiếp tục duy trì tình trạng nghiêm kiềm nhất định dù có các biện pháp can thiệp khác. Do vậy, việc bổ sung kali cần chỉ định cho tất cả các trường hợp nghiêm kiềm chuyển hóa.
- Lợi tiểu acetazolamide có thể có lợi trong trường hợp nghiêm kiềm dai đẳng dù đã dùng các biện pháp điều trị trên, hoặc nếu việc truyền muối đẳng trương bị hạn chế vì bệnh nhân bị thừa dịch. Acetazolamide này làm tăng thải bicarbonate qua nước tiểu, tuy vậy nó cũng làm tăng mất K^+ qua nước tiểu. Acetazolamide có thể dùng với liều 250 mg mỗi 6 giờ hoặc với liều duy nhập 500 mg.
- Nghiêm kiềm máu nặng ($pH > 7,70$) với tăng thể tích dịch ngoại bào và/hoặc suy thận có thể được điều trị với dung dịch HCl đẳng trương (150 mEq/L) truyền qua tĩnh mạch trung tâm. Lượng HCl cần thiết được tính theo công thức $\{(0,5 \times \text{khối lượng nạc}) \times ([\text{HCO}_3^-] - 24)\}$. Việc điều chỉnh nên thực hiện trong vòng 8 đến 24 giờ.

Toan hô hấp

ĐẠI CƯƠNG

Các nguyên nhân của toan hô hấp có thể chia thành giảm thông khí do (a) **ức chế trung tâm hô hấp**, (b) **bệnh lý thần kinh cơ**, (c) **giảm độ đàn hồi của phổi**, (d) **tăng sức cản đường thở**, và (e) **tăng khoảng chênh** (xem Bảng 12-3).

CHẨN ĐOÁN

- Các triệu chứng của nghiêm toan hô hấp là do những thay đổi của pH dịch não tủy. Tình trạng tăng CO_2 rất nặng có thể được dung nạp tốt nếu thận đã có thời gian để

- bù trừ và pH máu tương đối bình thường. Ngược lại, tăng pCO₂ dù rất ít nhưng cấp tính cũng có thể gây ra rất nhiều triệu chứng do thận chưa kịp bù trừ.
- Các triệu chứng và dấu hiệu ban đầu có thể bao gồm đau đầu và bồn chồn, sau đó có thể tiến triển đến tăng phản xạ gân xương toàn thân/rung giật và hôn mê.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị gồm điều chỉnh các rối loạn cơ bản và cải thiện thông khí (xem Chương 10, Bệnh lý phổi).
- Việc dùng NaHCO₃ để cải thiện tình trạng toan máu ngược lại có thể làm giảm pH nặng hơn trong các trường hợp có hạn chế thông khí. HCO₃⁻ được bổ sung sẽ kết hợp với H⁺ ở trong các mô và tạo ra CO₂ và nước. Khi chế độ thông khí nhân tạo được cài đặt cố định, lượng CO₂ tạo ra thêm này không thể được thải ra ngoài và hậu quả là sẽ làm nặng thêm tình trạng tăng CO₂ máu. Do đó, nhìn chung nên tránh dùng HCO₃⁻ trong trường hợp chỉ có toan hô hấp đơn thuần.

Kiềm hô hấp

ĐẠI CƯƠNG

Các nguyên nhân thường gặp của tăng thông khí dẫn đến kiềm hô hấp được trình bày trong (Bảng 12-3).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Sự tăng pH dịch não tủy xảy ra với **trường hợp kiềm hô hấp cấp** gây giảm đáng kể dòng máu lên não có thể dẫn đến choáng và giảm ý thức. Tăng kích thích màng có thể dẫn đến co giật và rối loạn nhịp. Các triệu chứng và dấu hiệu của hạ canxi máu cấp (xem phần canxi) có thể là biểu hiện do sự giảm đột ngột canxi ion.
- Kiềm hô hấp mạn tính** thường không có triệu chứng vì pH máu vẫn duy trì ở mức bình thường do thận bù trừ tốt.

Test chẩn đoán

Tăng pH trong **kiềm hô hấp cấp tính** có thể gây ra giảm canxi ion (xem phần canxi), hạ phosphate máu nặng (xem phần phospho), và hạ kali máu (xem phần kali).

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị kiềm hô hấp cần tập trung xác định và điều trị bệnh lý nền.

- Ở những bệnh nhân được điều trị trong đơn vị hồi sức tích cực, kiềm hô hấp có thể được điều trị bằng thay đổi cài đặt máy thở để giảm thông khí (xem Chương 8, Chăm sóc cấp cứu).

13

Bệnh lý thận

Seth Goldberg, Daniel Coyne

PGS.TS. Đỗ Gia Tuyển, PGS.TS. Phan Thu Phương

Đánh giá bệnh nhân mắc bệnh thận

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh thận thường không có triệu chứng hoặc biểu hiện các triệu chứng không điển hình. Để phát hiện bệnh cần dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng, biểu hiện thường được chú ý là thấy chỉ số creatinine huyết thanh (creatinine–Cr) tăng. Xét nghiệm nước tiểu hoặc cặn lắng trong nước tiểu thường thấy có protein niệu, hồng cầu niệu, hoặc bạch cầu niệu đây là những biểu hiện thường thấy ở người bị bệnh thận.
- Khi chức năng thận suy giảm cấp tính hoặc tiến triển, các triệu chứng không điển hình có thể xuất hiện như: Mệt mỏi, tăng huyết áp nặng hơn, nếu có phù toàn thân hoặc cục bộ, hoặc giảm số lượng nước tiểu là những biểu hiện của tình trạng suy thận tiến triển.
- Đánh giá ban đầu cần để ý đến liệu bệnh nhân có cần phải lọc máu cấp cứu hay không. Sau đó, tiến hành các xét nghiệm để xác định nguyên nhân gây bệnh, phân tích các yếu tố để xác định bệnh diến biến cấp tính hoặc mạn tính.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Xét nghiệm sinh hóa**
 - Xét nghiệm cơ bản bao gồm điện giải đồ bao gồm cả Canxi và phốt pho, Cr, ure (blood urea nitrogen–BUN) và albumin huyết thanh. Khi bệnh ổn định, nồng độ Cr huyết thanh là chỉ số quan trọng đánh giá mức lọc cầu thận (glomerular filtration rate–GFR) thông qua sử dụng công thức Cockcroft-Gault để ước tính độ thanh thải của Cr:
$$[(140 - \text{tuổi}) \times (\text{cân nặng lý tưởng tính theo kg}) \times 0,85 \text{ (cho phụ nữ)}] / [72 \times \text{Cr tính theo mg/dL}]$$
 - Do Cr được tiết ra từ ống thận, công thức này có thể đánh giá không chính xác mức lọc cầu thận trong trường hợp chức năng thận bị suy giảm nặng.
 - Công thức MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) có thể đánh giá mức

lọc cầu thận từ nồng độ BUN, albumin huyết thanh, chủng tộc, tuổi và giới. Khi mức lọc cầu thận tính theo công thức MDRD $>60 \text{ mL/phút}/1,73 \text{ m}^2$, không nên chẩn đoán là bệnh thận mạn tính (chronic kidney disease—CKD) trừ khi có các bằng chứng khác về tổn thương thận (v.d., như protein niệu).

- Khi nghi ngờ tổn thương cầu thận, cần làm các xét nghiệm kháng thể kháng nhân (antinuclear antibodies—ANA), kháng thể kháng màng đáy cầu thận (antiglomerular basement membrane [anti-GBM]), kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (antineutrophil cytoplasmic antibodies—ANCA), nồng độ bổ thể (C3, C4), cryoglobulins, antistreptolysin-O (ASO), và virus (HIV, viêm gan B và C). Ở bệnh nhân có protein niệu, cần làm điện di protein huyết thanh (serum protein electrophoresis—SPEP) đánh giá globulin miễn dịch đơn dòng, và phát hiện khoảng trống protein-albumin.

• Xét nghiệm nước tiểu

- Xét nghiệm nước tiểu bao gồm: protein, hồng cầu, đường, bạch cầu, nitrite, pH và tỷ trọng, soi dưới kính hiển vi (tìm tế bào, trụ và tinh thể). Nước tiểu được ly tâm với tốc độ 2.100 vòng/phút trong vòng 5 phút, gần như tất cả cặn lắng định sẽ được loại bỏ. Khi gõ nhẹ lên thành ống có thể biết được sự có mặt của các hạt sạn.
 - **Protein niệu** có thể được ước tính dựa vào tỷ lệ protein/creatinine niệu, tại thời điểm có nồng độ Cr huyết thanh ổn định. Tỷ lệ thường là $<250 \text{ mg protein trong mỗi gram Cr}$. Xét nghiệm protein nước tiểu trong 24 giờ nên được thực hiện nếu nồng độ Cr trong huyết thanh không ổn định.
 - **Có máu trong nước tiểu** (>3 tế bào hồng cầu [red blood cells—RBCs] trên một vi trường - kính hiển vi) có thể là biểu hiện của viêm nhiễm hoặc u ác tính đường tiêu. Hồng cầu có hình dạng bất thường (hồng cầu dạng hình tròn...) có thể do tổn thương cầu thận, có thể gặp trụ hồng cầu trong các ống góp. Tổn thương thận do tan máu hoặc tiêu cơ vân có thể thấy giảm số lượng hồng cầu, xuất hiện hồng cầu niệu (loại bệnh thận huyết sắc tố).
 - **Có bạch cầu** (White blood cells—WBCs) trong nước tiểu thường là biểu hiện của nhiễm trùng đường tiết niệu (urinary tract infection—UTI), nhiễm trùng nhu mô thận như: viêm bể thận hoặc áp xe, hoặc viêm thận kẽ cấp tính (acute interstitial nephritis—AIN). Những bệnh nhân viêm thận kẽ cấp tính, bệnh tắc mạch do xơ vữa, hay viêm tuyến tiền liệt, có thể thấy bạch cầu ái toan trong nước tiểu bằng nhuộm Giemsa mặc dù độ nhạy của xét nghiệm thấp. Trụ bạch cầu xuất hiện trong AIN và viêm thận bể thận, nhưng cũng có thể gặp ở nhóm bệnh viêm cầu thận.
 - Các xét nghiệm nước tiểu khác nhằm bổ sung cho chẩn đoán có thể được tiến hành trong từng trường hợp cụ thể. Chẩn đoán phân biệt giữa suy thận do thiếu niệu trước thận và hoại tử ống thận cấp (acute tubular necrosis—ATN), có thể định lượng natri niệu, urê, và Cr trong huyết thanh để đánh giá phân suất bài

tiết Na và urea (xem các phần sau). Natri, kali và clo niệu có thể có ích khi đánh giá các rối loạn toan – kiềm để tính độ thanh thải anion, đo áp lực thẩm thấu nước tiểu có ích trong đánh giá các rối loạn hấp thu nước (giảm natri huyết và tăng natri máu) (xem Chương 12, Cân bằng nước và điện giải). Điện di protein nước tiểu (urine protein electrophoresis–UPEP) giúp xác định các bất thường protein máu. Xét nghiệm nước tiểu thường quy thường ít nhạy với protein không albumin và không phát hiện được các globulin miễn dịch (immunoglobulin–Ig) chuỗi nặng và nhẹ.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Siêu âm thận** đánh giá hình ảnh, kích thước hai thận và xác định thận út nước hoặc nang thận. Thận nhỏ (<9 cm) thường gặp ở bệnh nhân có bệnh thận mạn tính, thận to có thể gặp trong bệnh đái tháo đường, HIV, rối loạn lắng đọng, và bệnh thận đa nang. Ngược lại, khi kích thước 2 thận chênh nhau >2 cm cho thấy hẹp động mạch thận một bên có thể gây teo thận. Tình trạng út nước thận có thể do tắc nghẽn đường bài xuất. Xơ hóa sau phúc mạc có thể gây chít hẹp niệu quản và làm giảm khả năng giãn nở kể cả trong bệnh lý do tắc nghẽn.
- **Chụp X-quang hệ tiết niệu có cản quang đường tĩnh mạch** (Intravenous urography–UIV) có ích trong việc đánh giá tình trạng đái máu không liên quan đến cầu thận như bệnh sỏi thận, rối loạn tiểu tiện. Xét nghiệm này nên chỉ định ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường vì thuốc cản quang chứa iod có thể ảnh hưởng đến chức năng thận.
- **Xạ hình (Radionuclide scanning, chụp lắp lánh đồ với đồng vị tecneti-99m):** đánh giá chức năng từng bên thận, chức năng tổng thể của thận, cho thông tin quan trọng nếu như bệnh nhân phải phẫu thuật cắt thận vì bệnh ác tính hoặc bắt buộc phải phẫu thuật vì sự sống còn của bệnh nhân. Xạ hình thận cũng có chỉ định khi ghép thận để đánh giá được khả năng tưới máu thận và khả năng bài tiết một số chất.
- **Chụp cộng hưởng từ** (Magnetic resonance imaging–MRI) và cộng hưởng từ mạch máu (magnetic resonance angiography–MRA) có chỉ định trong đánh giá khối u thận, phát hiện hẹp động mạch thận và huyết khối tĩnh mạch thận. Không giống như chụp mạch, MRA không cần sử dụng các chất cản quang có thể gây độc với thận, nhưng có thể sử dụng các chất đối quang từ gốc gadolinium, những chất này có thể làm phát triển **tình trạng xơ hóa thận** (nephrogenic systemic fibrosis–NSF) ở những bệnh nhân bị suy thận tiến triển hoặc đã chạy thận (*Am J Kidney Dis* 2008; 51: 966). Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration–FDA) đã khuyến cáo ba trong số năm chất tương phản gốc gadolinium đang được sử dụng là không thích hợp với các bệnh nhân có tổn thương thận cấp tính (acute kidney injury–AKI) hoặc suy thận nặng, do tăng tần suất gây ra NSF, trong khi hai chất còn lại chỉ nên sử dụng khi cần thiết.

- **Chụp cắt lớp vi tính** (Computed tomography–CT) có dùng thuốc cản quang có ít lợi ích trong việc đánh giá bệnh thận bởi các chất cản quang chứa iod có thể gây độc cho thận và gây suy thận. Tuy nhiên, kỹ thuật chụp CT xoắn ốc không sử dụng thuốc cản quang đang là lựa chọn hàng đầu trong đánh giá sỏi thận.

Kỹ năng chẩn đoán

- **Sinh thiết thận** giúp chẩn đoán xác định, hướng dẫn điều trị, và cung cấp nhiều thông tin để tiên lượng bệnh, đặc biệt trong việc đánh giá bệnh lý cầu thận hoặc bệnh thận do lăng đọng. Sinh thiết thận sau ghép thận có thể cần thiết để xác định nguyên nhân thải ghép do ngộ độc thuốc và các nguyên nhân gây suy giảm chức năng thận ghép.
- Sinh thiết thận có thể được chỉ định ở các bệnh nhân có protein niệu, đái máu, hoặc suy giảm chức năng thận không rõ nguyên nhân ở người lớn. Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus–SLE) có tổn thương thận, kết quả sinh thiết giúp phân loại bệnh và giúp chọn phác đồ điều trị. Những trường hợp bệnh thận xơ teo chưa xác định được nguyên nhân, có nguy cơ chảy máu sau sinh thiết, nên tránh sinh thiết thận trong trường hợp này.
- Để chuẩn bị cho kỹ thuật sinh thiết thận cần tránh sử dụng một số thuốc như: aspirin, thuốc kháng tiểu cầu, thuốc chống đông máu trong vài ngày trước và sau thủ thuật, siêu âm (hình ảnh hai thận, đánh giá kích thước, và vị trí), xét nghiệm nước tiểu hoặc cấy nước tiểu để loại trừ tình trạng nhiễm trùng, kiểm soát huyết áp và điều chỉnh các chỉ số đông máu. Nếu nghi ngờ rối loạn chức năng tiểu cầu có thời gian chảy máu dài (>10 phút) hoặc bất thường trong xét nghiệm chức năng tiểu cầu, có thể tiêm tĩnh mạch Desmopressin Acetate (DDAVP 0,3 mcg/kg) 30 phút trước sinh thiết. Bệnh nhân chạy thận không nên dùng heparin sau khi sinh thiết. Ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, nên thực hiện sinh thiết thận bằng (thông cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh nếu việc sinh thiết thận là bắt buộc).
- Làm xét nghiệm công thức máu mỗi 6 giờ. Thông thường, hemoglobin có thể giảm khoảng 10% sau thủ thuật, bí tiểu sau khi làm thủ thuật có thể do cục máu đông gây cản trở dòng chảy của nước tiểu.

Tổn thương thận cấp

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Không có định nghĩa rõ ràng về tổn thương thận cấp tính. Tình trạng suy thận được biểu hiện bởi nồng độ Cr huyết thanh tăng đột ngột $\geq 0,3$ mg/dL trong vòng 48 giờ, hoặc trong vài tuần hoặc vài tháng đã có những lần tăng như vậy. Có nhiều nguyên

nhân gây ra AKI, để xác định nguyên nhân gây AKI phải tiến hành hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm.

Phân loại

Phân loại suy thận dựa vào số lượng nước tiểu được phân thành suy thận có thiêu niệu và không thiêu niệu. Số lượng nước tiểu 500 mL/ngày hoặc 24 mL/giờ trong vòng 4 giờ thường được sử dụng trên thực hành lâm sàng.

Nguyên nhân

Các nguyên nhân gây AKI được phân loại theo vị trí giải phẫu. Suy thận cấp **trước thận** bao gồm các nguyên nhân gây rối loạn tưới máu thận, suy thận **sau thận** bao gồm các nguyên nhân gây tắc nghẽn hệ thống dẫn niệu. Các bệnh lý **tại thận** bao gồm bệnh cầu thận, mạch máu nhỏ, ống-kẽ thận. Bảng 13–1 liệt kê một số nguyên nhân thường gặp gây AKI.

Bảng 13–1

Nguyên nhân của suy thận cấp

Trước thận

Giảm thể tích tuần hoàn

Tụt huyết áp (bao gồm nhiễm khuẩn huyết)

Mất khả năng tự điều chỉnh (thuốc giảm đau chống viêm NSAIDs, RAAS)

Hội chứng tăng áp lực ổ bụng

Suy tim

Xơ gan

Tại thận

Hoại tử ống thận: hoại tử ống thận do thiếu máu, hoại tử ống thận do độc chất (thuốc cản quang, acid uric, chất nhuộm)

Mạch máu: bệnh lý cầu thận, protein niệu, ban xuất huyết do giảm tiểu cầu tự phát (HUS, TTP), bệnh thận tắc nghẽn do mảng xơ vữa

Kẽ: Viêm thận kẽ cấp tính, viêm dài–bể thận

Sau thận

Tắc nghẽn niệu quản

Tắc niệu đạo (hai bên hoặc một bên nếu chỉ có một thận)

ATN: hoại tử ống thận cấp tính; HUS: hội chứng tan máu có ure máu cao; NSAIDs: Thuốc chống viêm không steroid; RAAS (renin–angiotensin–aldosterone), hệ thống renin–angiotensin–aldosterone; TTP: Ban xuất huyết do giảm tiểu cầu.

CHẨN ĐOÁN

- Để xác định các nguyên nhân gây AKI cần chú ý đến các diễn biến bất thường dẫn đến tăng nồng độ Cr huyết thanh. Ở những bệnh nhân nằm viện cần theo dõi huyết áp, tình trạng mất nước, khai thác tiền sử dùng thuốc và thuốc cản quang tiêm tĩnh mạch. Không được bỏ qua liều dùng và thời gian dùng kháng sinh cũng như thuốc PRN.
 - Giảm thể tích tuần hoàn kéo dài hoặc giảm tưới máu thận là căn nguyên của suy thận trước thận. Các nguyên nhân chủ yếu có thể được xác định bằng siêu âm phát hiện được tình trạng giãn hệ thống đài bể thận và niệu quản. Suy thận trước và sau thận khi được điều trị đúng và kịp thời sẽ giúp giảm nhanh nồng độ Cr huyết thanh và nếu chức năng thận cải thiện thì có thể dựa vào đây để chẩn đoán xác định nguyên nhân suy thận cấp trước thận.
 - Xuất hiện trụ niệu** gợi ý nguyên nhân tại thận gây AKI. Trụ hạt (“nâu bùn”) là gợi ý của bệnh lý ATN, trụ bạch cầu cho biết tình trạng viêm nhiễm khoảng kẽ, trụ hồng cầu là chỉ điểm rõ ràng của bệnh lý cầu thận. Điều này cho thấy vai trò rất quan trọng của xét nghiệm chất cặn trong nước tiểu trong chẩn đoán AKI.
 - Các chỉ số xét nghiệm có thể được sử dụng để giúp phân biệt suy thận trước thận với ATN ở những bệnh nhân thiếu niệu và được tóm tắt trong Bảng 13–2. Cơ sở của những xét nghiệm này là đánh giá tình trạng toàn vẹn của ống thận, trong suy thận trước thận ống thận còn toàn vẹn còn trong ATN thì ống thận không còn nguyên vẹn. Trường hợp giảm lưu lượng máu, thận giảm hấp thu natri, phân suất bài tiết Na thấp (FE_{Na}):
- $FE_{Na} = [(U_{Na} \times P_{Cr}) / (P_{Na} \times U_{Cr})] \times 100$, với U là nước tiểu và P là plasma.
- Giá trị <1% cho thấy giảm tưới máu thận với chức năng ống thận còn**

Bảng 13–2

Kết quả xét nghiệm trong tổn thương thận cấp tính có thiểu niệu

Chẩn đoán	BUN: Cr	FENa (%)	Độ thẩm thấu niệu (mOsm/kg)	Natri niệu	Trọng lượng riêng nước tiểu	Lắng đọng
Chứng tăng nitơ huyết trước thận	>20:1	<1%	>500	<20	>1,020	ít
Thiểu niệu trong ATN	<20:1	>1%	<350	>40	Thay đổi	Trụ hạt

ATN, hoại tử ống thận cấp; BUN, nitơ ure máu; Cr, Creatinin; FENa (fractional excretion of sodium), phân suất bài tiết Na.

nguyên vịen. Thuốc lợi niệu quai và điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa có thể gây bài tiết natri trong nước tiểu, tăng FE_{Na} , và làm che lấp dấu hiệu của giảm tưới máu thận. Phân số bài tiết ure qua phân (FE_{Urea}) có thể được tính toán để thay thế chẩn đoán, giá trị $<35\%$ gợi ý bệnh lý trước thận.

- Bệnh thận do sắc tố và thuốc cản quang có thể dẫn đến lượng FE_{Na} thấp do hiện tượng co mạch (“trước thận” giảm tưới máu cầu thận), bệnh cầu thận có thể xảy ra khi chức năng ống thận còn nguyên vẹn. Giá trị FE_{Na} cũng hạn chế trong trường hợp đợt suy thận cấp của tình trạng suy thận mạn vì đã có rối loạn chức năng ống thận trước đó sẽ gây khó khăn khi đánh giá kết quả các xét nghiệm.
- Trong trường hợp giảm tưới máu thận, nước tiểu thường cô đặc, có độ thẩm thấu $>500 \text{ mOsm/kg}$ và trọng lượng riêng cao ($>1,020$). Trong ATN, khả năng cô đặc nước tiểu bị mất và nước tiểu thường là đẳng trương (isosthenuria). Trong máu, bình thường tỷ lệ $\text{BUN/Cr} <20:1$ và tăng khi có giảm khói lượng tuần hoàn.

Chẩn đoán phân biệt

Xác định tổn thương xảy ra ở trước thận, sau thận hay tại thận rất cần thiết trong chẩn đoán phân biệt.

Trước thận

- **Tăng nitơ huyết trước thận** do rối loạn chức năng tại thận, gặp trong giảm tưới máu thận và giảm mức lọc cầu thận. Hậu quả của giảm thể tích tuần hoàn, giảm thể tích nội mạch, cung lượng tim thấp, hoặc rối loạn giãn mạch (xơ gan) cũng có thể là nguyên nhân.
- Khi nguyên nhân là giảm thể tích tuần hoàn, có thể có giai đoạn thiếu dịch trầm trọng trước đó, giảm lượng dịch vào, hoặc xuất hiện triệu chứng khi thay đổi tư thế. Thăm khám lâm sàng có thể phát hiện khô niêm mạc, độ đàn hồi của da kém, và các biểu hiện xuất hiện ở tư thế đứng (giảm huyết áp ít nhất $20/10 \text{ mm Hg}$ hoặc tăng nhịp tim 10 lần/phút khi đứng dậy từ tư thế ngồi hoặc nằm). Áp lực tĩnh mạch trung tâm thường gấp $<8 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- Cung lượng tim thấp gây ra chứng nitơ huyết trước thận do giảm lưu lượng tuần hoàn có hiệu dụng, mặc dù có tình trạng quá tải thể tích tuần hoàn. Trong suy tim, bài niệu cưỡng bức có thể giúp cải thiện chứng nitơ huyết trước thận bởi giảm gánh các tâm thất và cải thiện chức năng tim (xem Chương 5, Suy tim và bệnh lý cơ tim).
- Suy gan dẫn đến giãn mạch nội tạng và ứ máu tĩnh mạch, làm giảm khói lượng tuần hoàn hiệu dụng mặc dù có tình trạng quá tải cung lượng tuần hoàn. Điều này có thể tiến triển thành **hội chứng gan thận (hepatorenal syndrome–HRS)**, biểu hiện bởi nồng độ Cr huyết thanh tăng khi áp lực máu tâm thu thấp ($90–100 \text{ mm}$

Hg), hạ natri máu mức độ nhẹ đến trung bình (120–130 mEq/L), và bài tiết natri qua nước tiểu thấp (<10 mEq/L). Viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn, bài niệu quá mức, xuất huyết tiêu hóa, hoặc chọc dịch số lượng nhiều có thể gây HRS ở bệnh nhân xơ gan. Điều trị bệnh thận là biện pháp hỗ trợ, và nếu điều trị triệt để tình trạng rối loạn tại gan (phục hồi hoặc ghép gan) chức năng thận có thể hồi phục. Các phương pháp điều trị trì hoãn bao gồm điều trị biến chứng (v.d., viêm phúc mạc, xuất huyết tiêu hóa) và các thuốc ức chế bài niệu. Hỗ trợ bằng thẩm tách có thể được chỉ định để chờ ghép gan đối với một số trường hợp. Lựa chọn điều trị khác sẽ được đề cập trong Chương 19, Bệnh lý gan.

- Bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn, một số thuốc có thể ức chế khả năng tự điều chỉnh của thận về lưu lượng máu và khối lượng lọc của cầu thận. Thuốc ức chế chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs—NSAIDs) làm giảm tác dụng giãn mạch của prostaglandins và có thể gây AKI ở những bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn. Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (Angiotensin-converting enzyme—ACE) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blockers—ARBs) có thể gây giãn tiểu động mạch và giảm GFR.
- Hội chứng khoang bụng do thiếu máu ruột, tắc nghẽn, hoặc cản trở đường tiêu niệu có thể ảnh hưởng đến dòng chảy của các mạch máu thận do tăng áp lực trong ổ bụng (intra-abdominal pressure—IAP). Đo IAP thông qua một đầu dò áp lực gắn với ống thông bàng quang, khi IAP >20 mm Hg là có biểu hiện của hội chứng khoang bụng.

Sau thận

- Suy thận sau thận xảy ra khi dòng chảy của nước tiểu bị cản trở ở bất kỳ vị trí nào trong hệ thống dẫn nước tiểu. Nguyên nhân thường gặp bao gồm **phì đại tuyến tiền liệt, sỏi thận hai bên, hoặc bệnh ác tính**. Sự gia tăng áp lực thủy tĩnh trong ống thận dẫn đến GFR giảm. Tồn thương hai thận (hoặc tắc nghẽn một bên trong trường hợp có một thận) sẽ gây ra sự thay đổi đáng kể nồng độ Cr huyết thanh. Khi nghi ngờ thận ú nước nên tiến hành siêu âm thận sớm. Tuy nhiên, thận ú nước có thể khó phát hiện khi xuất hiện đồng thời tình trạng giảm thể tích hoặc xơ hóa sau phúc mạc gây niệu chí hẹp niệu quản cũng như ngăn sự giãn nở.
- Điều trị trong trường hợp này tùy thuộc vào mức độ tắc nghẽn. Khi niệu đạo bị tắc nghẽn (thường là do phì đại tuyến tiền liệt ở nam giới), đặt ống thông bàng quang có thể vừa giúp chẩn đoán và điều trị; **số lượng nước tiểu tồn dư >300 mL** là biểu hiệu rõ rệt của bệnh. Nếu liên quan đến đường tiểu trên, đặt stent hoặc đặt ống thông bê thận niệu quản, hoặc dẫn lưu thận qua dưới hướng dẫn của X-quang là các phương thức giải quyết.
- Khi triệu chứng tắc nghẽn ở cả hai bên được giải phóng, thường xuất hiện tình trạng **đa niệu sau tắc**. Nồng độ điện giải trong huyết thanh cần phải được theo

dõi chặt chẽ nếu bệnh nhân đi tiểu quá nhiều, bệnh nhân nên được bù dung dịch muối 0,45% khoảng nửa số lượng nước tiểu.

- Các tinh thể có thể gây tắc nghẽn đường niệu nhỏ. Thuốc Acyclovir tĩnh mạch và các thuốc ức chế enzym protease có thể gây AKI bằng cơ chế này. Có thể phát hiện các tinh thể trong nước tiểu, đôi khi không rõ đến khi dòng tiểu được tái lập. Điều trị thường là hỗ trợ sau khi các tác nhân được loại bỏ. Giống như với các hình thức khác của tắc nghẽn đường niệu, đái nhiều có thể xảy ra.

Tại thận

Các nguyên nhân của suy thận tại thận có thể phân loại theo vị trí giải phẫu bao gồm các ống thận, cầu thận/các mạch máu, và khoảng kẽ. Nguyên nhân của bệnh thận chủ yếu do bẩm sinh hoặc các bệnh hệ thống.

• Ông thận

◦ **Thiểu máu cục bộ, hoại tử ống thận cấp** là nguyên nhân gây suy thận cấp thường gặp nhất cần phải chăm sóc tích cực, các nguyên nhân dẫn đến giảm lưu lượng máu đến thận rõ rệt, bao gồm nhiễm trùng huyết, xuất huyết, hoặc bất kỳ nguyên nhân nào gây tổn thương trước thận kéo dài đều gây ra hoại tử ống thận.

▪ Hậu quả chấn thương dẫn đến bong tróc của các tế bào ống thận, mảnh vỡ tế bào có thể đông cứng lại thành protein Tamm-Horsfall để hình thành trụ hạt. Những mảng bong tróc này có màu nâu bùn và là biểu hiện rõ rệt của ATN. Hàm lượng FE_{Na} (>1%) và FE_{Urea} (>50%) thường tăng cao khi ống thận mất khả năng cô đặc nước tiểu.

▪ Điều trị ATN là điều trị hỗ trợ, với việc loại bỏ các tác nhân gây độc thêm cho thận, kiểm soát thể tích dịch nhằm duy trì thể tích máu bình thường. Tình trạng giảm khói lượng tuần hoàn nếu có, cần phải được điều chỉnh ngay. Nếu tăng khói lượng tuần hoàn nhiều và có thiếu niệu rõ rệt, chỉ định thuốc lợi tiểu là cần thiết, chỉ định thuốc furosemid đường tĩnh mạch (40-120 mg truyền tĩnh mạch nhanh hoặc nhỏ giọt liên tục từ 10 đến 20 mg/giờ). Phương pháp này có thể không giúp nhanh quá trình phục hồi nhưng có thể làm cho quá trình điều trị dễ dàng hơn.

▪ Quá trình phục hồi có thể kéo dài nhiều ngày đến vài tuần nhưng khoảng trên 85% số bệnh nhân có nồng độ Cr huyết thanh bình thường trước đó có thể phục hồi. Lọc máu có thể cần thiết để giúp làm phục hồi chức năng thận sớm hơn.

◦ Viêm thận kẽ do độc chất có thể là hậu quả của các chất nội sinh (v.d., hemoglobin, myoglobin) hoặc các thuốc (v.d., thuốc cản quang có Iốt, thuốc kháng sinh nhóm aminoglycosides). Nhóm bệnh lý này thường gặp trong các chẩn đoán liên quan đến thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân ATN.

- **Thuốc cản quang có iod** là thuốc gây co mạch thận mạnh và gây độc cho ống thận. Khi tổn thương thận xảy ra, nồng độ Cr huyết thanh tăng sau khi sử dụng 24 giờ và đạt đỉnh trong 3–5 ngày. Các yếu tố nguy cơ của bệnh thận do thuốc cản quang bao gồm suy thận có trước đó, đái tháo đường, giảm thể tích tuần hoàn, suy tim, dùng thuốc cản quang liều cao, và sử dụng các thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu cao. Biện pháp phòng ngừa bao gồm bù đủ dịch trong khi chụp và ngừng thuốc lợi tiểu. NaHCO₃ với liều 154 mEq/L (ba ống tiêm trong D5 nước [D5 Water–D5W]) có thể sử dụng với liều 3 mL/kg/giờ 1 giờ trước khi chụp, sau đó tiếp tục với 1 mL/kg/giờ trong 6 giờ sau đó (*JAMA* 2004;291:2328). Acetylcystein có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh thận do thuốc cản quang và sử dụng 4 liều uống với tổng lượng 1.200 mg cách nhau 12 giờ, với hai liều dùng trước khi dùng thuốc cản quang.
- **Kháng sinh nhóm aminoglycoside** thường gây ra thiếu niệu, tác động trực tiếp vào ống lợn gân, tăng thải kali và magie. Bù điện giải là cần thiết trong trường hợp này. Tình trạng tăng đào thải kali và magiê cũng thấy được khi dùng cisplatin. Dùng aminoglycoside trên 5 ngày là yếu tố nguy cơ gây suy thận. Nồng độ đỉnh và đáy tương quan kém với khả năng xuất hiện tổn thương thận. Có thể giảm thiểu nguy cơ bằng cách tránh giảm thể tích và tránh sử dụng thuốc này kéo dài (xem Chương 15, Thuốc kháng vi sinh vật).
- **Bệnh thận do sắc tố** gặp ở những bệnh nhân nhiễm độc ống thận do hemoglobin và myoglobin. Co mạch cũng có vai trò trong bệnh sinh của bệnh lý này, có thể dựa vào hồng cầu trong nước tiểu để chẩn đoán, nhưng khi kiểm tra bằng kính hiển vi thì không thấy hồng cầu. Trong trường hợp **tiêu cơ vân**, nồng độ enzym creatine kinase (creatine kinase–CK) tăng ít nhất 10 lần giới hạn bình thường, kèm theo tăng nồng độ Cr, kali và phốt pho trong huyết thanh. Nên bù dịch tích cực ngay, với số lượng lớn để thay thế lượng dịch bị mất vào mô cơ hoại tử. Nếu lưu lượng nước tiểu ổn định, kiềm hóa nước tiểu với NaHCO₃ (154 mEq/L, khoảng ba ống tiêm) có thể làm thúc đẩy quá trình tan của sắc tố. Tuy nhiên, cách điều trị này có thể làm nặng thêm tình trạng hạ canxi máu và không đạt hiệu quả cao như mong đợi.
- Trong điều trị bệnh máu ác tính, bệnh thận do tăng acid uric cấp tính cũng có thể gặp do **hội chứng ly giải khói u**. Ngoài hiện tượng tăng nồng độ Cr huyết thanh, thường có thêm tăng nồng độ acid uric máu, tăng phosphate máu, và giảm canxi máu. Tỷ lệ axit uric/Cr trong nước tiểu >1 là tiêu chuẩn chẩn đoán. Điều trị dự phòng với allopurinol 600 mg có thể làm giảm sản xuất acid uric. Rasburicase (15 mg/kg tiêm tĩnh mạch) có hiệu quả cao làm giảm nhiều acid uric và dùng để điều trị dự phòng. Quá trình kiềm hóa nước tiểu nên tránh nếu có tăng phosphate máu, vì có thể tăng nguy cơ kết tủa calcium phosphate trong nước tiểu.

• Cầu thận/các mạch máu

- Phát hiện **hồng cầu niệu bất thường, trụ hồng cầu, hoặc protein niệu trong hội chứng thận hư (>3,5 g/ngày)** cho thấy gợi ý bệnh lý cầu thận. Nhóm này gặp nhiều trong một số bệnh thận hoặc bệnh hệ thống. Bệnh lý cầu thận được mô tả chi tiết hơn trong chương này.
- Một nhóm nhỏ các bệnh lý cầu thận có thể gây suy thận nhanh, gọi là **viêm cầu thận tiến triển nhanh** (rapidly progressive glomerulonephritis–RPGN). Viêm thận là phổ biến trong nhóm này, với biểu hiện trụ hồng cầu, phù và tăng huyết áp. Sinh thiết thận có thể cho thấy các tổn thương cơ bản của bệnh, tăng sinh tế bào ngoại mạn tạo liềm tế bào thường >50% trong tiểu cầu thận. Điều trị bằng liều cao glucocorticoid (methylprednisolone tiêm tĩnh mạch với liều 7–15 mg/kg/ngày trong 3 ngày), sau đó là dùng prednisone uống (1 mg/kg/ngày trong 1 tháng, sau đó giảm dần trong 6 đến 12 tháng tiếp theo) đối với một số trường hợp có thể giúp hồi phục chức năng thận.
- Huyết khối mao mạch (Thrombotic microangiopathy–TMA) bao gồm cả **hội chứng tan máu tăng ure máu** (hemolytic–uremic syndrome–HUS) và **ban xuất huyết giảm tiểu cầu có nghẽn vi mạch** (thrombotic thrombocytopenic purpura– TTP). Các bệnh này có nhiều đặc điểm giống nhau. Nguyên nhân bao gồm các độc tố của vi khuẩn (gây tiêu chảy), thuốc (mitomycin-C, clopidogrel, cyclosporine, tacrolimus), và có thể liên quan đến việc mang thai hoặc bệnh lý ác tính của đường tiêu hóa. Chẩn đoán và điều trị được thảo luận trong chương 20, Rối loạn đông máu và huyết khối.
- **Bệnh do tắc nghẽn mạch bởi mảng xơ vữa** ở những bệnh nhân xơ vữa động mạch lan tỏa sau khi thực hiện các thủ thuật can thiệp động mạch chủ hoặc các mạch lớn khác, bao gồm thông tim, phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, sửa phình động mạch chủ, và đặt bóng nội động mạch chủ. Thăm khám lâm sàng có thể bao gồm các mảng xơ vữa tiểu động mạch vũng mạc, viêm mạch mang xanh tím, và các khu vực của hoại tử. Bạch cầu ái toan, bạch cầu ái toan niệu, giảm bô thể trong huyết thanh, và trụ bạch cầu có thể được tìm thấy trong nước tiểu. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, các xét nghiệm chỉ là bao gồm xuất hiện tăng dần nồng độ Cr huyết thanh bất thường. Sinh thiết thận cho thấy cholesterol trong các động mạch nhỏ. Thuốc chống đông máu có thể làm bệnh tắc mạch nặng thêm và nên tránh nếu có thể. Không có điều trị đặc hiệu. Nhiều bệnh nhân tiến triển đến suy thận, và thậm chí cả bệnh thận giai đoạn cuối (endstage renal disease–ESRD).

• Bệnh của tổ chức kẽ thận

- **AIN** liên quan đến tình trạng viêm của nhu mô thận, thường gây ra bởi thuốc hay tình trạng nhiễm trùng. Bộ ba triệu chứng kinh điển là **sốt, phát ban, và tăng bạch cầu ái toan** gặp ít nhất ở một phần ba số bệnh nhân và nếu không

có những triệu chứng này cũng không loại trừ chẩn đoán. Đái mủ, trụ bạch cầu, và có bạch cầu ái toan trong nước tiểu cũng gặp trong AIN. Kháng sinh nhóm β -lactam là những tác nhân gây bệnh thường xuyên được phát hiện nhiều nhất, nhưng gần như tất cả các loại kháng sinh đều có thể gây bệnh lý này. Thông thường phải sử dụng kháng sinh ít nhất 5–10 ngày trước khi xảy ra suy thận. Các thuốc khác, chẳng hạn như thuốc ức chế bơm proton và allopurinol gây ra AIN. Thuốc nhóm ức chế chống viêm không steroid, có thể gây tổn thương thận cấp tính với biểu hiện của hội chứng thận hư và protein niệu cao. Nhiễm liên cầu khuẩn, bệnh do leptospiro và sarcoidosis đều có thể gây nên tổn thương thận cấp tính.

- Điều trị chủ yếu là loại bỏ các tác nhân gây bệnh, chức năng thận thường được phục hồi, mặc dù thời gian phục hồi chức năng thận rất khác nhau, và điều trị hỗ trợ bằng thiam tách máu tạm thời (chạy thận ngắn quãng) có thể cần thiết trong trường hợp nặng. Điều trị bằng prednisone trong thời gian ngắn với liều lượng 1 mg/kg/ngày có thể đẩy nhanh quá trình hồi phục.
- Nhiễm trùng nhu mô thận với **biểu hiện viêm thận bể thận và áp-xe thận** là nguyên nhân phổ biến của tổn thương thận cấp tính. Tổn thương kép thường gây tăng nồng độ Cr huyết thanh. Xét nghiệm nước tiểu có thể thấy đái mủ, trụ bạch cầu. Kháng sinh là cách điều trị chủ yếu để diệt vi khuẩn gây bệnh.

ĐIỀU TRỊ

- Các phương pháp điều trị bệnh cụ thể đã được nêu ở phần trên, với bệnh nhân suy thận tiến triển, cần chú ý các biến chứng đi kèm để xử trí.
- Tăng kali máu**, khi nhẹ (<6 mEq/L), có thể được điều trị bằng chế độ ăn uống hạn chế kali và các loại nhựa gấp kali (v.d., sodium polystyrene sulfonate). Khi nồng độ kali máu tiếp tục tăng cao hoặc kèm theo các bất thường trên điện tâm đồ, điều trị cấp cứu bằng calcium gluconate, insulin và glucose, hít thuốc nhóm cường beta, và bicarbonate cần được chỉ định, (xem Chương 12, Cân bằng nước và điện giải). Tăng kali máu trầm trọng và không đáp ứng với điều trị nội khoa cần phải lọc máu cấp cứu.
- Nhiễm **toan chuyển hóa** nhẹ có thể được điều trị bằng uống NaHCO_3 , 650 đến 1.300 mg \times 3 lần/ngày. Nhiễm toan chuyển hóa nặng ($\text{pH} < 7,2$) có thể được điều trị bằng tiêm tĩnh mạch NaHCO_3 , cần phải theo dõi để tránh tình trạng gây nên nhiễm kiềm, và hạ kali máu. Tình trạng nhiễm toan không đáp ứng với điều trị cần lọc máu cấp cứu.
- Quá tải thể tích tuần hoàn** có thể gây tình trạng AKI trầm trọng hơn. Sau khi tình trạng thể tích được điều chỉnh, chú ý cân bằng lượng dịch vào và ra. Trong trường hợp thiếu niệu, điều trị thử bằng thuốc lợi tiểu (thường là thuốc lợi tiểu quai liều cao trong truyền tĩnh mạch nhanh hay nhỏ giọt liên tục) có thể giúp điều

chỉnh dễ dàng hơn. Quá tải thể tích tuần hoàn gây suy hô hấp không đáp ứng với điều trị là dấu hiệu cho thấy cần lọc máu cấp cứu.

- **Thiểu máu** thường gặp trong AKI và thường gây ra do giảm sản xuất hồng cầu và do lượng máu mất tăng. Xuất huyết dạ dày có thể trầm trọng hơn do rối loạn chức năng tiêu cầu do tăng urê huyết và có thể đáp ứng với điều trị DDAVP 0,3 mcg/kg. Truyền máu là biện pháp phù hợp ở những bệnh nhân có các triệu chứng của thiếu máu. Thuốc kích thích quá trình tạo hồng cầu (v.d., epoetin) không có hiệu quả trong điều trị hội chứng thiếu máu cấp.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Tất cả các bệnh nhân AKI cần phải đánh giá hàng ngày để xác định sự cần thiết phải can thiệp điều trị thay thế thận. Đó là thời điểm tốt để bắt đầu hỗ trợ thẩm tách trước khi urê máu tăng cao nghiêm trọng hoặc xuất hiện các biến chứng đe dọa tính mạng. Bệnh nhân bị suy thận với tình trạng thiểu niệu cấp tính sẽ không thể phục hồi ngay sau lọc máu.
- Nhiễm toan chuyển hóa nặng, tăng kali máu, hoặc quá tải thể tích tuần hoàn và không đáp ứng với điều trị là dấu hiệu cho thấy cần lọc máu cấp cứu. Ngộ độc rượu và ma túy (methanol, ethylene glycol, hay các thuốc salicylat) nên được điều trị bằng chạy thận nhân tạo. Viêm màng ngoài tim tăng urê máu (nghe có tiếng cọ màng tim) hoặc bệnh não cũng cần được điều trị kịp thời với điều trị thay thế thận. Các vấn đề cụ thể về các kỹ thuật lọc máu được thảo luận trong chương này.

Bệnh cầu thận

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- **Diễn biến** bệnh cầu thận là một quá trình liên tục, với hội chứng thận hư, đặc trưng bởi protein niệu $>3,5$ g/ngày, giảm albumine, tăng lipid máu, và phù. Hội chứng viêm thận, biểu hiện bằng đái máu, tăng huyết áp, phù và suy thận. Bệnh có thể có một số triệu chứng đặc hiệu tuy nhiên biểu hiện chồng chéo khó phân biệt hoặc xuất hiện trong một số hội chứng khác.
- Kết quả sinh thiết cho tổn thương tương ứng với các hội chứng. Bệnh thận hư thường xuất hiện với các tổn thương ở màng lọc, với tình trạng dày lên của màng đáy cầu thận hoặc thấy đồng thời với hình ảnh mất chân tế bào có chân (podocyte). Các bệnh viêm thận thường biểu hiện với các mức độ khác nhau của tình trạng tăng sinh tế bào gian mạch.

ĐIỀU TRỊ

- Phương pháp điều trị cụ thể bệnh lý cầu thận được đề cập đến sau đây trong tài liệu này. Tuy nhiên, nhiều rối loạn có các biểu hiện tương tự và phác đồ điều trị giống nhau có thể được xếp cùng trong một nhóm.
- Bệnh cầu thận với biểu hiện protein niệu cần được điều trị với **thuốc ức chế ACE** hoặc **ARBs** để giảm áp lực trong tiểu cầu thận. Hiệu quả của thuốc có thể được đánh giá qua kiểm tra định kỳ tỷ lệ protein/Cr trong nước tiểu. Các chất điện giải và nồng độ Cr huyết thanh nên được đánh giá trong 1–2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, tăng hoặc giảm liều thuốc để đạt sự ổn định của chức năng thận và kali máu. Chế độ ăn uống hạn chế protein khoảng 0,8 g/kg/ngày có thể làm chậm tiến triển bệnh, nhưng còn nhiều tranh cãi.
- Phù và quá tải thể tích tuần hoàn có thể được điều trị hiệu quả bằng **thuốc lợi tiểu** kết hợp với **hạn chế muối**. Khống chế tốt tăng huyết áp cũng có thể làm chậm tiến triển của bệnh thận.
- Các rối loạn lipid máu đi kèm với hội chứng thận hư thường đáp ứng với chế độ ăn uống phù hợp và điều trị bằng thuốc nhóm **statin** (**thuốc ức chế men khử HMG-CoA**). Thuốc có hiệu quả cải thiện nồng độ lipoprotein và làm chậm tình trạng suy thận.
- Hội chứng thận hư gây tăng tình trạng đông máu và có thể dẫn đến các biến chứng tắc mạch do huyết khối. Huyết khối tĩnh mạch sâu và huyết khối tĩnh mạch thận có thể xảy ra và cần được điều trị bằng thuốc heparin và sau đó chuyển sang điều trị warfarin lâu dài. Liệu pháp dự phòng bằng thuốc chống đông còn gây tranh cãi và có thể có hiệu quả với những bệnh nhân có hội chứng thận hư nặng, đặc biệt với bệnh thận màng (membranous nephropathy–MN). Cơ chế chính xác của sự hình thành huyết khối còn chưa rõ ràng nhưng có thể do mất các protein chống đông máu qua nước tiểu, tăng tổng hợp các yếu tố đông máu, hoặc kích hoạt hệ thống cầm máu ngay tại cầu thận.
- Dùng **thuốc ức chế miễn dịch**, cần cân nhắc giữa nguy cơ với lợi ích. Khả năng hồi phục chức năng thận nên được cân nhắc khi chỉ định thuốc ức chế miễn dịch. Những bệnh nhân có bệnh tiến triển hầu như không đạt hiệu quả điều trị từ phác đồ này do đó nên cân nhắc để tránh những rủi ro do sử dụng liều cao thuốc ức chế miễn dịch. Sử dụng các thuốc gây độc tế bào (v.d., cyclophosphamide, chlorambucil) cần theo dõi số lượng bạch cầu, cần xét nghiệm hàng tuần kể từ khi bắt đầu điều trị. Cần thiết điều chỉnh liều để duy trì số lượng tế bào bạch cầu trên 3.500 tế bào/mL. Rituximab, một kháng thể đơn dòng kháng CD20, cho thấy triển vọng trong điều trị các trường hợp có rối loạn miễn dịch qua trung gian như viêm thận lupus nặng, MN, và viêm mạch với ANCA, bệnh nhân phải tiêm tĩnh mạch bốn lần/tuần, liều mỗi lần là 375 mg/m² (*N Engl J Med* 2010;363:221).

BỆNH CẦU THẬN NGUYÊN PHÁT

Bệnh cầu thận tổn thương tối thiểu

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Bệnh lý cầu thận có tổn thương tối thiểu (Minimal change disease–MCD) là nguyên nhân thường gặp nhất trong hội chứng thận hư ở trẻ em, là nguyên nhân đứng hàng thứ hai ở người lớn tuổi từ 50–60 tuổi. Trường hợp điển hình, bệnh nhân có biểu hiện của hội chứng thận hư như protein niệu xuất hiện đột ngột, tăng huyết áp và phù, nhưng thường không có suy thận.

Bệnh lý kèm theo

Nguyên nhân thứ phát của MCD có thể là bệnh u ác tính (bệnh Hodgkin và u đặc thường gặp nhất). Tổn thương viêm thận kẽ liên quan đến việc sử dụng thuốc nhóm thuốc NSAID cũng có thể xuất hiện cùng với MCD.

CHẨN ĐOÁN

Sinh thiết thận cho thấy cầu thận bình thường trên kính hiển vi quang học và phản ứng miễn dịch huỳnh quang âm tính. Kính hiển vi điện tử cho thấy bất thường mô học với hình ảnh mảnh chân tế bào biểu mô màng đáy cầu thận.

ĐIỀU TRỊ

- Ở người lớn, điều trị bằng prednisone uống với liều 1 mg/kg/ngày có thể làm giảm protein niệu sau 8–16 tuần. Khi bệnh thuyên giảm, steroids có thể giảm dần trong vòng 3 tháng, sau đó ngừng thuốc. Xét nghiệm protein nước tiểu nên được theo dõi định kỳ trong giai đoạn này.
- Bệnh tái phát có thể xảy ra trên 75% ở người lớn. Điều trị lại prednisone thường có hiệu quả. Nếu bệnh nhân phụ thuộc steroid hoặc kháng steroid, thuốc gây độc tế bào có thể được chỉ định, với thuốc cyclophosphamide 2 mg/kg/ngày hoặc Chlorambucil 0,2 mg/kg/ngày. Cyclosporine 5 mg/kg/ngày có thể được lựa chọn.

Bệnh xơ hoá cầu thận khu trú dạng ổ, đoạn

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh xơ hóa cầu thận khu trú từng dạng từng ổ, đoạn (Focal segmental glomer-

ulosclerosis–FSGS) không phải là một bệnh mà là nhóm bệnh có cùng đặc điểm mô bệnh học. Thường đi kèm với hội chứng thận hư, tăng huyết áp và suy thận.

- Nguyên nhân thứ phát của FSGS có liên quan với béo phì, HIV và lạm dụng thuốc gây nghiện đường tĩnh mạch.

CHẨN ĐOÁN

Sinh thiết thận cho thấy tình trạng xơ hóa dạng ổ và từng đoạn của cầu thận dưới kính hiển vi quang học. Tiêu lượng bệnh tỷ lệ thuận với mức độ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận (không phải là sẹo cầu thận). Trên tiêu bản miễn dịch huỳnh quang thấy hình ảnh lắng đọng dạng ổ, cục bộ của IgM, bô thể C3, C4 ở vùng cầu thận bị xơ hoá, với phức hợp miễn dịch lắng đọng. Dưới kính hiển vi điện tử nhận thấy mất chân tế bào có châm.

ĐIỀU TRỊ

Đối với bệnh nhân thận hư có protein niệu cao, sử dụng phác đồ prednisone với liều 1 mg/kg/ngày và duy trì trong 16 tuần. Những bệnh nhân tái phát sau một thời gian có đáp ứng rõ ràng có thể có kết quả tốt khi điều trị lại bằng steroid. Trường hợp không đáp ứng và tái phát có thể áp dụng phác đồ điều trị bằng thuốc cyclosporine 5 mg/kg/ngày. Cyclophosphamide và mycophenolate mofetil cũng có thể được chỉ định. Những bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn ($<0,3$ g/ngày) hoặc đáp ứng một phần (giảm 50% protein niệu và $<3,5$ g/ngày) thường có tiên lượng tốt về chức năng thận.

Bệnh cầu thận màng

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh cầu thận màng thường biểu hiện với hội chứng thận hư hoặc có protein niệu nhiều, trong khi chức năng thận thường bình thường hoặc gần bình thường. Tiến triển của bệnh thay đổi theo từng bệnh nhân, với một phần ba trường hợp được duy trì ổn định một cách tự nhiên, một phần ba tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối, và một phần ba còn lại tiên lượng ở mức vừa phải.
- Dạng thứ phát của MN gắn liền với bệnh lupus ban đỏ (lớp V), viêm gan virus, bệnh giang mai, hoặc khối u tạng đặc ác tính. Các thuốc như vàng và penicillamine cũng có thể gây ra bệnh này.

CHẨN ĐOÁN

Sinh thiết thận cho thấy màng đáy cầu thận dày lên dưới kính hiển vi quang học, với các “gai” được nhuộm bạc, biểu hiện cho vị trí màng đáy bình thường xen lẫn vùng có lắng đọng dưới biểu mô. Những vùng lắng đọng này tương ứng với IgG và

C3 trên miến dịch huỳnh quang và cũng được thấy trên kính hiển vi điện tử. Kháng thể của kháng nguyên A₂ phospholipase podocyte có liên quan đến 70% trường hợp MN tự phát ở người lớn, mặc dù xét nghiệm huyết thanh hiện nay chỉ được sử dụng trong các nghiên cứu.

ĐIỀU TRỊ

Bệnh thường có tiên lượng khá tốt, điều trị đặc hiệu được chỉ định cho các bệnh nhân có nguy cơ bệnh tiến triển cao (giảm GFR, nam giới, tuổi >50 tuổi, tăng huyết áp), hoặc viêm thận có nhiều protein cao. Lựa chọn phác đồ điều trị với prednisone 0,5 mg/kg/ngày và các thuốc gây độc tế bào (chlorambucil 0,2 mg/kg/ngày hoặc cyclophosphamide 2,5 mg/kg/ngày), điều trị xen kẽ từ 6–12 tháng.

Viêm cầu thận màng tăng sinh

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân nguyên phát của viêm cầu thận màng tăng sinh (membranoproliferative glomerulonephropathy—MPGN) hiếm gặp. Viêm gan C chiếm phần lớn các trường hợp gây MPGN thứ phát, thường gặp xuất hiện có cryoglobulin trong máu. Các nguyên nhân thứ phát khác bao gồm SLE, nhiễm trùng mạn tính và các bệnh ác tính khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

MPGN có thể xuất hiện cùng với hội chứng thận hư, hội chứng viêm thận, hoặc kết hợp cả hai. Trước đây, MPGN được chia làm 3 loại (I, II, và III). Tuy nhiên, khi cơ sở phân tử của bệnh được làm sáng tỏ, một cách phân loại khác đã được đề xuất (*N Engl J Med* 2012;366:1119). Loại I và III được biểu hiện do qua quá trình trung gian phức hợp miến dịch. Loại II MPGN (còn gọi là bệnh lăng đọng đặc) và rối loạn liên quan viêm cầu thận C3 (C3GN) phụ thuộc vào kích hoạt bổ thể qua con đường tắt. Cả hai loại bổ thể C3 và C4 thường thấp trong các loại phức hợp qua trung gian miến dịch của MPGN trong khi chỉ có C3 là thấp trong loại II MPGN. Các kháng thể “yếu tố viêm thận C3” có thể có mặt trong loại II MPGN, ổn định enzym chuyển C3 và thúc đẩy tiêu thụ bổ thể. Sự thiếu hụt kháng thể chống lại sự điều hòa bổ thể (các yếu tố H và I) cũng có thể kích hoạt lăng đọng bổ thể.

Test chẩn đoán

Sinh thiết thận cho thấy hiện tượng tăng sinh gian mạch và tế bào trong tiểu cầu thận dưới ánh sáng kính hiển vi quang học, với chùm cầu thận “chia thành thùy nhỏ”. Tích tụ các mảnh vụn trong ống thận có thể dẫn đến một chu kỳ tổn thương-sửa

chữa mà hậu quả là màng đáy cầu thận dày lên dẫn đến dấu viền đôi hoặc “đường ray xe điện” (“tram-track”) xuất hiện khi nhuộm bạc. Miễn dịch huỳnh quang có thể cho thấy lắng đọng dạng hạt ở gian mạch và thành các mao mạch cầu thận của Ig với phức hợp miễn dịch, với C3 dương tính trong loại II MPGN hoặc C3GN. Kính hiển vi điện tử có thể thấy lắng đọng dưới nội mô (loại I) hoặc trong màng (loại II). Loại III bệnh có lắng đọng cả dưới nội mô và dưới biểu mô.

ĐIỀU TRỊ

Trong MPGN nguyên phát ở người lớn, điều trị thuốc ức chế miễn dịch không thực sự có hiệu quả, mặc dù có thể từng có kết quả khi điều trị các bệnh khác nhau theo phân loại cũ. Mục tiêu điều trị MPGN thứ phát là điều trị bệnh nguyên nhân. Nếu chức năng thận bị suy giảm nhanh chóng và có xuất hiện cryoglobulins, điều trị bằng thay lọc huyết tương có thể giúp bệnh ổn định. Đã có báo cáo về các trường hợp MPGN loại II có hiệu quả trong điều trị bằng eculizumab, một kháng thể đơn dòng kháng C5 (*N Engl J Med* 2012;366:1161).

Bệnh thận IgA/Ban xuất huyết Henoch–Schönlein

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh thận IgA thường là nguyên phát, được đặc trưng bởi hình ảnh viêm thận dưới kính hiển vi, đái máu, và không có biểu hiện hội chứng thận hư với protein niệu ít. Gặp nhiều nhất ở lứa tuổi 20–30, bệnh tiến triển chậm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có tăng sinh tế bào dạng hình liềm thường thấy chức năng thận suy giảm nhanh và tiến đến giai đoạn cuối.
- Ban xuất huyết Henoch–Schönlein (Viêm thành mao mạch dị ứng) là rối loạn có biểu hiệu ở một số bệnh tương tự, có đi kèm với viêm mạch da (ban xuất huyết xuất hiện ở nửa người dưới và chi), triệu chứng hệ tiêu hóa, và khớp.

Test chẩn đoán

Sinh thiết thận cho thấy tăng sinh tế bào gian mạch cầu thận dưới kính hiển vi quang học, với lắng đọng IgA và C3 dưới kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang. Bất thường glycosylated IgA được coi là nguyên nhân của sự hình thành phức hợp miễn dịch và lắng đọng ở gian mạch cầu thận. Mặc dù nồng độ huyết thanh IgA không tương ứng với tiến triển của bệnh, nhưng một số bệnh lý có thể dẫn đến sản xuất thừa (nhiễm trùng đường hô hấp trên đồng thời) hoặc giảm độ thải (xơ gan) có thể gây bệnh.

ĐIỀU TRỊ

Cấp điều trị tích cực phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh. Đối với bệnh nhân

điễn biến lành tính, điều trị với các thuốc ức chế ACE, ARB, hoặc dầu cá (axit béo omega-3) có thể ngăn chặn tình trạng suy thận, mặc dù lợi ích của dầu cá vẫn còn tranh cãi. Bệnh tiến triển có thể được dùng prednisone 1 mg/kg/ngày có hoặc không điều trị phối hợp các thuốc gây độc tế bào.

Hội chứng phổi-thận

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Một vài bệnh lý có thể gây nên hội chứng phổi-thận, bởi tình trạng viêm mạch ở cả phế nang và cầu thận. Hội chứng này thường có biểu hiện suy thận tiến triển nhanh, tổn thương phổi điển hình là xuất huyết phế nang. Những dấu hiệu của viêm thận rất rõ rệt như RBCs bất thường và trụ RBCs trong nước tiểu. Biểu hiện toàn thân khác có thể gặp viêm khớp hoặc sốt.

Chẩn đoán phân biệt

- **Bệnh liên quan đến kháng thể kháng màng đáy mao mạch cầu thận (anti-GBM)**, kháng thể lưu hành kháng alpha-3 của collagen loại IV lắng đọng ở màng đáy của phế nang và tiểu cầu thận, có thể hiển thị rõ khi nhuộm miễn dịch huỳnh quang. Hội chứng Goodpasture với tổn thương phổi, kèm chảy máu phế nang có thể đe dọa tính mạng. Sự có mặt của kháng thể kháng GBM trong huyết thanh gợi ý hỗ trợ chẩn đoán, tuy nhiên có khoảng 10% đến 30% bệnh nhân có thể có biểu hiện của bệnh ANCA đi kèm.
- Trong **bệnh u hạt với viêm nhiều mạch** (granulomatosis with polyangiitis-GPA, trước đây gọi là u hạt Wegener), tổn thương viêm mạch tại các mao mạch thận, cũng có thể gặp ở phổi, da và đường tiêu hóa. Sinh thiết thận có thể thấy tổn thương viêm mạch với biểu hiện u hạt hoại tử không đồng đặc trong thận, phổi, các xoang. GPA nằm trong nhóm bệnh được gọi là viêm cầu thận không lắng đọng miễn dịch (do không có phức hợp lắng đọng miễn dịch), bao gồm hội chứng Churg-Strauss (hen và bạch cầu ái toan) và viêm nhiều vi mạch. Trong GPA, lớp ANCA dương tính trong bào tương chống lại proteinase-3, và trong viêm đa vi mạch và hội chứng Churg-Strauss, lớp ANCA dương tính quanh nhân chống lại enzym myeloperoxidase.

ĐIỀU TRỊ

- Do bệnh liên quan đến kháng thể kháng GBM, mục tiêu của điều trị là loại bỏ các kháng thể gây bệnh và đồng thời ức chế sản xuất kháng thể. Thay hoặc lọc huyết tương hàng ngày trong 14 ngày kết hợp với cyclophosphamide 2 mg/kg/ngày và

glucocorticoid (methylprednisolone tiêm 7–15 mg/kg/ngày trong 3 ngày, sau đó chuyển prednisone uống 1 mg/kg/ngày) là phương pháp thường được áp dụng. Thuốc ức chế miễn dịch được giảm dần trong vòng 8 tuần. Định lượng định kỳ nồng độ kháng thể kháng GBM rất cần thiết, thay hoặc lọc huyết tương cùng với liệu pháp ức chế miễn dịch được tiếp tục cho đến khi không còn kháng thể. Bệnh nhân đáp ứng kém sẽ có biểu hiện thiểu niệu, nồng độ Cr huyết thanh $>5,7$ mg/dL, hoặc tiếp tục phụ thuộc vào lọc máu. Mặc dù khả năng chức năng thận phục hồi kém nhưng nếu biểu hiện tổn thương phổi nặng thì vẫn cần điều trị tích cực.

- Với bệnh GPA cần kết hợp với sử dụng prednisone 1 mg/kg/ngày (giảm dần liều) và cyclophosphamide (tĩnh mạch 1 g/m² hoặc đường uống 2 mg/kg/ngày) trong ít nhất 3 tháng giúp để đạt kết quả điều trị. Sau đó sẽ tiếp tục với steroids đường uống trong 1 năm để ngăn tái phát. Sulfamethoxazole trimethoprim với liều lượng gấp đôi, dùng hai lần mỗi ngày giúp giảm tái phát ngoài thận và ngăn ngừa nhiễm trùng phổi do *Pneumocystis (carinii) jiroveci* ở những bệnh nhân dùng liều cao thuốc ức chế miễn dịch. Điều trị tích cực bằng thay hoặc lọc huyết tương kết hợp với steroid đường tĩnh mạch ở những bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết phổi, hoặc cần lọc máu thường đem lại hiệu quả. Gần đây, tiêm tĩnh mạch rituximab bốn lần/tuần với liều 375 mg/m²/lần, kết hợp với steroids, đã được chấp thuận trong điều trị GPA (*N Engl J Med* 2010;363:221).

BỆNH CẦU THẬN THỨ PHÁT

Bệnh thận do đái tháo đường

CHẨN ĐOÁN

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Đái tháo đường (Diabetic nephropathy–DN) là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh thận giai đoạn cuối tại Hoa Kỳ. Biểu hiện tiềm tàng với nồng độ albumin niệu 30–300 mg/g Cr. Biến chứng thận rõ rệt với biểu hiện albumin niệu >300 mg/g Cr. Bệnh ở giai đoạn sớm có biểu hiện tăng lọc tại cầu thận dần đến tăng mức lọc cầu thận, sau đó mức lọc cầu thận giảm dần và cuối cùng là bệnh thận giai đoạn cuối.

Test chẩn đoán

Sinh thiết thận thường không được chỉ định, trừ khi tốc độ suy thận nhanh hơn dự kiến, đây có thể là gợi ý một bệnh lý thận khác trên bệnh nhân đái tháo đường. Biểu hiện mô học bệnh thận do đái tháo đường thường thấy xơ hóa dạng nốt, giãn rộng khoảng gian mạch cầu thận (Kimmelstiel-Wilson nodules) dưới kính hiển vi quang học.

Miễn dịch huỳnh quang không thấy tình trạng lăng đọng phức hợp miễn dịch. Dày màng đáy có thể được quan sát dưới kính hiển vi điện tử.

ĐIỀU TRỊ

Kiểm soát tích cực đường máu và huyết áp là quan trọng nhất. Điều trị hạ đường huyết cụ thể được thảo luận thêm trong Chương 23, Bệnh Đái tháo đường và rối loạn liên quan. Thuốc ức chế ACE hoặc ARB là thuốc đầu tiên được lựa chọn trong điều trị tăng huyết áp và giảm protein niệu ở bệnh nhân đái tháo đường. Nghiên cứu đánh giá sự kết hợp các thuốc ức chế ACE với ARB hay các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren đã cho thấy tình trạng tim mạch và thận tiến triển xấu đi (*N Engl J Med* 2008;358:1547).

Bệnh thận do lupus

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bệnh thận do lupus (lupus nephritis–LN) có thể biểu hiện bằng protein niệu ở các mức độ khác nhau với RBCs bất thường, trụ RBCs và suy thận. Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán lupus dương tính (v.d., ANA, các kháng thể kháng dsDNA) và hạ albumin máu thường xuất hiện trong các đợt hoạt động của bệnh.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết thận nhằm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và tiên lượng. Tổ chức Y tế Thế giới phân thành năm loại chính dựa trên tổn thương mô học. Lớp I có tiêu cầu bình thường, lớp II đến IV tăng sinh gian mạch cầu thận với mức độ tăng dần, và lớp V có biểu hiện tương tự như MN. Miễn dịch huỳnh quang dương tính với IgG, IgA, IgM, C1q, C3, C4, trong “cả bộ” (“full-house”) mẫu huỳnh quang.

ĐIỀU TRỊ

Cần điều trị tích cực nếu có biểu hiện thận và các biểu hiện ngoài thận. LN lớp I và II hiếm khi cần phải điều trị và can thiệp chủ yếu là biểu hiện ngoài thận. LN lớp III ở mức độ nhẹ và trung bình, thường được điều trị bằng steroid liều cao trong thời gian ngắn (prednisone 1 mg/kg/ngày). Bệnh nhân bị nặng hơn LN lớp III hoặc IV nên dùng methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (7–15 mg/kg/ngày trong 3 ngày) tiếp theo là prednisone uống 0,5–1,0 mg/kg/ngày. Thuốc lựa chọn thứ hai nên được sử dụng là cyclophosphamide truyền tĩnh mạch mỗi lần 0,5–1 g/m² mỗi tháng 1 lần hoặc uống mycophenolate mofetil 1.000 mg ba lần/ngày trong 6 tháng. Dùng

mycophenolate mofetil 1.000 mg hai lần mỗi ngày có thể duy trì ổn định bệnh trong nhiều năm, hiệu quả đã được chứng minh là vượt trội so với azathioprine 2 mg/kg/ngày trong việc ngăn ngừa tái phát. Tiêu lượng của LN với lớp V là tốt hơn so với các lớp III hoặc IV, điều trị chủ yếu cho những bệnh nhân có hội chứng thận hư nặng, với steroids liều cao trong thời gian ngắn (prednisone 1 mg/kg/ngày).

Bệnh cầu thận sau nhiễm khuẩn

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh thận sau nhiễm khuẩn (glomerulonephropathy–GN) thường biểu hiện bằng các hội chứng viêm thận có đái máu, tăng huyết áp, phù và suy thận. Protein niệu có thể có và thường dưới mức hội chứng thận hư. Nhiễm liên cầu khuẩn là bệnh lý thường gặp ở trẻ dưới 10 tuổi, thời gian ủ bệnh từ 2–4 tuần từ khi khởi phát viêm họng hoặc nhiễm trùng da. Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, áp-xe nội tạng, và nhiễm trùng do dẫn lưu não thất cũng có thể gây nên bệnh lý qua trung gian phức hợp miễn dịch này. Nồng độ bổ thể thường thấp. Hiệu giá ASLO có thể tăng trong bệnh cảnh do do liên cầu khuẩn gây nên với biểu hiện của kháng thể kháng DNaseB.

Test chẩn đoán

Sinh thiết thận thấy có màng đáy cầu thận dưới kính hiển vi quang học và hiển vi điện tử, tương ứng thấy lắng đọng IgG và C3 quan sát dưới kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang. Tăng sinh gian mạch mạnh và thâm nhiễm của các tế bào đa nhân cũng là những biểu hiện trên tiêu bản.

ĐIỀU TRỊ

Chủ yếu là điều trị hỗ trợ cho những tổn thương thận trong viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn. Điều trị nhiễm khuẩn giúp thận phục hồi thường trong vòng 2–4 tuần, ngay cả trong trường hợp lọc máu hỗ trợ. Sử dụng lợi tiểu cũng nên được cân nhắc trong giai đoạn hồi phục.

Rối loạn lắng đọng/Rối loạn protein máu

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán phân biệt

Rối loạn protein máu bao gồm **thoái hóa dạng tinh bột, bệnh lắng đọng chuỗi**

nhiệt (light chain deposition disease–LCDD), bệnh lắng đọng chuỗi nặng (heavy chain deposition disease–HCDD), viêm cầu thận dạng sợi, và bệnh cầu thận immunotactoid (microtubular). Nhiều bệnh lý u túy có thể dẫn đến thoái hóa dạng tinh bột hoặc LCDD. Những rối loạn này có thể ảnh hưởng đến thận bằng nhiều cách khác nhau, bao gồm cả lắng đọng ở cầu thận hay ống thận, hình thành cặn lắng trong ống thận từ các protein không hòa tan (tắc nghẽn cầu thận do protein), hoặc do tăng calci huyết và giảm thể tích tuần hoàn. Lắng đọng ở cầu thận thường liên quan đến protein niệu nhiều do hiện tượng vượt ngưỡng và tổn thương màng lọc.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Có thể chẩn đoán bệnh khi phát hiện protein đơn dòng bất thường trong điện di protein huyết thanh hoặc điện di protein nước tiểu. Chuỗi Ig không phát hiện được bởi que thử nước tiểu và có thể bị bỏ qua trừ khi có tổn thương của cầu thận và có protein niệu.

Kỹ năng chẩn đoán

- Sinh thiết thận có thể thấy hình ảnh lắng đọng đặc là chủ yếu. Đối với bệnh thoái hóa dạng tinh bột, sợi beta-plated đường kính 10 nm có thể được phát hiện khi nhuộm đỏ Congo dưới kính hiển vi điện tử. Miền dịch huỳnh quang có thể xác định các chuỗi Ig cụ thể trong LCDD (nhiều khả năng phát hiện chuỗi nhẹ kappa) và HCDD. Lắng đọng dạng sợi và thành phần miền dịch cho thấy âm tính khi nhuộm đỏ Congo. Các sợi nhỏ tại cầu thận (12–20 nm) thường dày hơn so với amyloid trong khi các vi ống bệnh cầu thận do lắng đọng thậm chí còn rộng hơn (20–60 nm) với những khoảng trống có thể nhìn thấy khi cắt ngang, có liên quan chặt chẽ với các loạn sinh túy.
- Bệnh thận gây ra do bất thường protein máu khi sinh thiết thận cho thấy ống thận to chứa đầy protein. Phản ứng miền dịch huỳnh quang có thể xác định được các thành phần trong các trù.

ĐIỀU TRỊ

Melphalan và prednisone có hiệu quả trong việc điều trị thoái hóa dạng tinh bột và LCDD. Điều trị bệnh chính sẽ giúp cải thiện tổn thương thận. Khi sinh thiết thận cho thấy ống thận to chứa đầy protein, liệu pháp thay hoặc lọc huyết tương kết hợp với điều trị bệnh đa u túy xương, chức năng thận sẽ được cải thiện. Không có điều trị đặc hiệu cho viêm cầu thận dạng sợi, và bệnh cầu thận immunotactoid, tuy nhiên khi điều trị khối u ác tính tiềm ẩn, có thể sẽ làm chậm tiến triển tổn thương thận.

Bệnh thận do HIV

CHẨN ĐOÁN

- Bệnh thận do HIV (HIV-associated nephropathy—HIVAN) được đặc trưng bởi protein niệu, có thể protein niệu ở mức hội chứng thận hư, phù hoặc tăng huyết áp có hoặc không kèm theo tăng nhanh nồng độ Creatinin huyết thanh. Kích thước thận to (>12 cm) khi siêu âm là biểu hiện về hình ảnh thường gặp.
- Sinh thiết thận cho thấy HIVAN có những đặc điểm tương tự như FSGS, đi kèm với tăng sinh tế bào podocyte. Mặc dù vậy, nhiều tài liệu có đề cập đến việc HIV có thể gây ra các tổn thương thứ phát tại cầu thận, bao gồm MPGN và MN.
- Ngày nay với điều trị bằng thuốc kháng virus, HIVAN ít gặp. Rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân HIV hiện nay thường là do thuốc kháng virus, HIVAN chỉ hạn hữu ở bệnh nhân không được điều trị hoặc không tuân thủ điều trị. Tenofovir, thuốc úc chế tổng hợp nucleotide là một tác nhân thường gặp gây tổn thương ống lượn gần; thuốc úc chế protease, indinavir có thể gây sỏi thận, bệnh thận do tắc nghẽn, và cũng có thể dẫn đến viêm thận kẽ do lắng tinh thể (*Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(1):72).

ĐIỀU TRỊ

Sử dụng rộng rãi phương pháp điều trị bằng thuốc kháng virus đã cải thiện tình trạng HIVAN, cải thiện chức năng thận và giảm protein niệu. Điều trị bằng thuốc úc chế ACE và ARB cũng có thể giúp giảm protein niệu.

Bệnh thận đa nang

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Bệnh thận đa nang gene trội (autosomal dominant polycystic kidney disease—ADPKD) là một bệnh do di truyền dẫn đến thận to do các nang. Tỷ lệ mắc trong dân số xấp xỉ khoảng 1/1.000. Có hai đột biến chính trong polycystin genes, trong đó PKD1 là phổ biến nhất (85%). PKD2 thường biểu hiện muộn hơn.

Sinh lý bệnh

Các sản phẩm của gen polycystin chủ yếu khu trú tại các lông mao của màng tế bào ống thận nơi chúng tiếp nhận các tín hiệu về dòng chảy. Rối loạn phân bào có thể dẫn đến phát triển quá mức của các phân đoạn ống gây nên tình trạng gần như tách ra khỏi phần còn lại của hệ thống góp nước tiểu. Sự hình thành các nang chỉ ảnh hưởng đến một tỷ lệ tương đối nhỏ của ống thận, cho thấy giả thuyết “đột biến

kép” (“two-hit”) do đột biến alen rời rạc và sinh ra các nang ở một vùng nào đó của ống thận.

Bệnh lý kèm theo

- Khi người bệnh có biểu hiện suy thận, biểu hiện có thể rất khác nhau, một nửa số bệnh nhân bước vào bệnh thận giai đoạn cuối ở tuổi 60.
- Tăng huyết áp là triệu chứng thường gặp có thể phát hiện sớm trong bệnh cảnh ADPKD. Khi nang phình to, các nang chèn ép vào gây nên giảm lượng máu đi tới gần tiêu cầu, gây ra thiếu máu cục bộ. Hậu quả gây nên tình trạng kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone làm tăng huyết áp.
- Phình động mạch não, nang gan, sa van hai lá, và túi thừa đại tràng là các bất thường có thể được ghi nhận ở bệnh nhân thận đa nang dạng ADPKD. Những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị chứng phình động mạch não hoặc có các triệu chứng liên quan đến chứng phình động mạch não cần được kiểm tra bằng MRI/MRA não.
- Khi nang to nhiều, có thể dễ dàng sờ thấy. Đái máu đại thê và đau có thể là dấu hiệu của chảy máu nang thận. Đau vùng mạn sườn cũng có thể gặp do nhiễm trùng nang hoặc các nang thận to và căng.

CHẨN ĐOÁN

- Thận đa nang thường được chẩn đoán dựa trên siêu âm. Ở bệnh nhân có tiền sử gia đình bệnh thận đa nang, có thể chẩn đoán ADPKD dựa trên siêu âm, kèm theo với một số tiêu chí khác nhau tùy theo độ tuổi. Thông thường để chẩn đoán thận đa nang, những bệnh nhân dưới 40 tuổi phải có ít nhất ba nang, tuổi từ 40–59 tuổi, có ít nhất hai nang trong mỗi thận. Đối với bệnh nhân 60 tuổi trở lên, có ít nhất bốn nang trong mỗi thận.
- Khoảng 20% bệnh nhân ADPKD không có tiền sử gia đình. Chẩn đoán phân biệt bệnh thận đa nang này với một số bệnh có nang khác như: bệnh nang mạc phai, bệnh tủy thận dạng bọt biển, bệnh nang tủy thận. Những bệnh này có thể thấy nang thận trên thận teo hoặc thận có nang nhưng kích thước bình thường.

ĐIỀU TRỊ

- Hiện nay không có điều trị đặc hiệu để ngăn ngừa hình thành nang hoặc làm nang chậm tiến triển. Cần kiểm soát tăng huyết áp tích cực, với thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone như ức chế ACE hoặc ARB.
- Đái máu đại thê do chảy máu nang cần nhập viện, sử dụng biện pháp hydrat hóa (tăng bù nước), và giảm đau, thời gian điều trị có thể kéo dài 5–7 ngày.
- Nhiễm trùng nang thường được điều trị bằng nhóm thuốc kháng sinh thẩm tốt vào nang như sulfamethoxazole-trimethoprim hoặc ciprofloxacin. Không có vi khuẩn trong nước tiểu không loại trừ nhiễm trùng nang vì nang thường không thông với bể thận.

- Đau kéo dài mà không rõ nguyên nhân do chảy hoặc nhiễm trùng nang có thể phẫu thuật để giảm áp trong nang, thường áp dụng đối với tổn thương ở nang chính.
- Khi nấm rõ cơ chế gây bệnh, những phương pháp điều trị mới đang được nghiên cứu, thử nghiệm sử dụng antimetabolites sirolimus và everolimus kéo dài trong 2 năm đã không đạt hiệu quả điều trị, trong khi những thử nghiệm với tolvaptan, octreotide, và điều trị bằng nước vẫn đang được tiến hành.

GIẢM CHỨC NĂNG THẬN MẠN TÍNH

Bệnh thận mạn tính

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- Bệnh thận mạn tính (CKD) được chia thành 5 giai đoạn dựa vào GFR ước tính (Bảng 13–3). Để đánh giá bệnh thuộc giai đoạn 1 hay 2, phải có tổn thương về cấu trúc hoặc chức năng của thận (v.d., như protein niệu hoặc đái máu) trong khi đó mức lọc cầu thận bình thường hoặc gần mức bình thường ở cả 2 giai đoạn này. Mục tiêu của điều trị dựa trên giai đoạn CKD.
- Bệnh nhân thường không có triệu chứng cho đến thời điểm suy chức năng thận thực sự (giai đoạn muộn giai đoạn 4 và 5). Mặc dù vậy, các biến chứng bao gồm: tăng huyết áp, thiếu máu và bệnh xương do thận (loạn dưỡng xương do thận [renal osteodystrophy–ROD] và cường tuyến cận giáp thứ phát) biểu hiện này thường thấy khi CKD ở giai đoạn 3. Vì vậy bệnh nhân cần phải được thăm dò kỹ và phát hiện trước khi có biểu hiện triệu chứng.
- Suy giảm chức năng thận thường được đánh giá dựa trên nồng độ Creatinin huyết thanh. GFR được đánh giá xây dựng kế hoạch điều trị cũng như chuẩn bị cho liệu pháp thay thế thận suy. Chỉ định liệu pháp thay thế không chỉ dựa duy nhất vào GFR (*N Engl J Med* 2010;363:609). Ở bệnh nhân CKD, việc điều trị thay thế cụ thể là lọc máu cần dựa trên những tiêu chí khác như rối loạn về dinh dưỡng, hoặc chuyển hóa đi kèm.

Yếu tố nguy cơ

- Tưới máu thận giảm làm giảm GFR, tình trạng này có thể xảy ra khi giảm thể tích thực hoặc cung lượng tuần hoàn có hiệu dụng (v.d., suy tim sung huyết, xơ gan). Việc sử dụng thuốc NSAIDs đặc biệt có hại trong trường hợp này vì thuốc ngăn cản cơ chế tự điều chỉnh của thận để bảo tồn GFR. Các thuốc ức chế ACE hoặc ARB cũng có thể làm giảm khả năng hồi phục GFR.

Bảng 13–3

Giai đoạn bệnh thận mạn tính (CKD)

Giai đoạn CKD	Mức lọc cầu thận
1	>90 mL/phút
2	60–89 mL/phút
3	30–59 mL/phút
4	15–29 mL/phút
5	<15 mL/phút hoặc phải chạy thận

CKD, bệnh thận mạn tính.

- **Tăng huyết áp không kiểm soát được** cũng gây tổn thương thận. Quá trình tăng lọc do tăng huyết áp làm tăng protein niệu và gây tổn thương nhiều hơn cho cầu thận.
- **Các chất gây độc cho thận**, như chất cản quang chứa iod và kháng sinh nhóm aminoglycosides, nên tránh dùng đối với bệnh nhân có suy thận. Cần phải chú ý đến liều lượng thuốc, thường xuyên theo dõi và ước tính GFR hoặc giai đoạn bệnh thận, việc theo dõi nồng độ thuốc và giữ ở mức độ thích hợp là cần thiết.
- Chụp động mạch vành có nguy cơ làm tình trạng CKD trở nên nghiêm trọng. **Bệnh thận do thuốc cản quang và nghẽn mạch do mảng xơ vữa** là các biến chứng tiềm tàng, rủi ro và lợi ích của kỹ thuật phải được cân nhắc trước khi tiến hành chụp động mạch vành.
- **UTI hoặc tắc nghẽn đường bài xuất** nên được xem xét ở tất cả các bệnh nhân có giảm chức năng thận không rõ nguyên nhân. Hẹp động mạch thận tiến triển cũng có thể dẫn đến giảm nhanh GFR, đồng thời làm cho tình trạng tăng huyết áp vốn được kiểm soát đột ngột xấu đi.
- **Huyết khối tĩnh mạch thận** là biến chứng của hội chứng thận hư và có thể làm trầm trọng thêm CKD, có thể gây đái máu hoặc đau hố thắt lưng.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị CKD chủ yếu tập trung vào phòng tránh các yếu tố nguy cơ (đã được liệt kê ở trên), điều chỉnh chế độ ăn, kiểm soát huyết áp, điều trị hiệu quả các tình trạng bệnh đi kèm (liệt kê dưới đây), và cuối cùng là chuẩn bị cho liệu trình thay thế thận.
- **Chế độ ăn**
 - **Hạn chế muối** dưới 3 g/ngày thường áp dụng với hầu hết các bệnh nhân suy thận. Muối dùng dưới 2 g/ngày nếu có suy tim hoặc tăng huyết áp. Nồng độ

natri niệu trong 24 giờ là 100 mEq, tương đương với 2 g/ngày trong chế độ ăn uống.

- Hạn chế dịch không cần thiết ở những bệnh nhân suy thận mạn, và nếu hạn chế quá mức, có thể dẫn đến sự suy giảm thể tích và tăng nồng độ natri máu. Hạn chế nước là thích hợp ở những bệnh nhân giảm natri máu do pha loãng, hoặc bệnh nhân có AKI.
- **Kali** nên duy trì ở mức 60 mEq/ngày ở người có tăng kali máu, nên tránh ăn những thực phẩm như cà chua, chuối, khoai tây, cam quýt và nước uống có nhiều kali ở những bệnh nhân này.
- **Hạn chế phốt pho** mức 800 đến 1.000 mg/ngày, khi có tăng phosphat máu nên tránh các sản phẩm từ sữa, cola, và các loại hạt. Thuốc (calcium carbonate hoặc acetate, lanthanum carbonate, sevelamer cacbonat) có thể được sử dụng nếu chế độ ăn kiêng không thể kiểm soát được nồng độ phốt pho máu.

• Tăng huyết áp

- Tăng huyết áp không kiểm soát gây tăng tốc độ suy thận. Kiểm soát huyết áp tích cực ở bệnh nhân suy thận là duy trì huyết áp ở mức 130/80 mm Hg ở những bệnh nhân có protein niệu (*N Engl J Med* 2010;363:918).
- **Các thuốc ức chế ACE và ARB** nên được ưu tiên sử dụng ở bệnh nhân CKD. Thuốc có tác dụng làm giảm áp lực bên trong cầu thận và bảo vệ thận tốt hơn so với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là trong trường hợp có protein niệu. Do ảnh hưởng của thuốc trên huyết động bên trong thận, làm tăng 30% nồng độ Creatinin huyết thanh nên cần được dự đoán trước; nếu tiếp tục tăng thì nên tìm nguyên nhân hẹp động mạch thận. Nồng độ Creatinin và kali huyết thanh nên được kiểm tra sau 1–2 tuần điều trị hoặc khi chỉnh liều.
- **Số lượng nước tiêu bình thường** cũng có thể đạt được ở bệnh nhân suy thận có tăng huyết áp khi sử dụng thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu thiazid không nên dùng khi GFR giảm xuống dưới 30 mL/phút, sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai có thể đạt được hiệu quả mong muốn.

• Thiếu máu

- Hội chứng thiếu máu thường gặp khi suy thận mạn, cần phát hiện tình trạng thiếu máu, thường có biểu hiện thiếu máu khi GFR giảm xuống dưới 60 mL/phút (giai đoạn 3).
- Nguyên nhân khác gây thiếu máu nên được tầm soát dựa vào đánh giá tình trạng chung, nồng độ sắt dự trữ trong cơ thể. Nếu độ bão hòa transferrin <25% và không có bằng chứng về tình trạng quá tải sắt (ferritin <1.000 ng/mL), có thể bù sắt với 1g chế phẩm dextran sắt trong tĩnh mạch (1.000 mg, 25 mg/lần xét nghiệm), gluconate sắt (125 mg, 8 liều), hoặc sucrose sắt (100 mg, 10 liều).
- Yếu tố kích thích tạo hồng cầu (Erythropoiesis-stimulating agents–ESA) như epoetin và darbepoetin có thể đạt hiệu quả nhưng trong một số trường hợp vẫn

cần truyền khói hồng cầu. Điều trị ESA làm tăng nguy cơ đột quy, huyết khối và tai biến tim mạch, và làm giảm kết quả điều trị ung thư nếu có trên bệnh nhân CKD. ESA chỉ nên được bắt đầu chỉ định khi hemoglobin <10 g/dL, nguyên nhân khác gây thiếu máu như thiếu sắt nên được điều trị, và giảm truyền máu cũng là mục tiêu của dùng thuốc này. Cần duy trì hemoglobin ở mức 11 g/dL để không phải truyền máu. Thường xuyên cải thiện tình trạng thiếu sắt để giảm liều ESA và có thể trì hoãn dùng ESA nếu được. Mục tiêu hemoglobin ở mức cao hơn liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong tim mạch, và nguy cơ này có thể liên quan đến sử dụng liều ESA cao hơn (*N Engl J Med* 2010;363:1146).

• Loãng xương do thận và cường cận giáp thứ phát

- ROD bao gồm một loạt các rối loạn xương gấp phải trong CKD và ESRD. Tỷ lệ mắc ROD tăng lên khi suy thận càng nặng, bắt đầu có biểu hiện khi CKD ở giai đoạn 3.
- **Viêm xương xơ nang** thường đi do cường cận giáp thứ phát và tăng hủy xương, dẫn đến đau xương và gãy xương. Bệnh xương bất hoạt là tình trạng hủy xương ở mức thấp, do ức chế nồng độ hormone tuyến cận giáp trạng (parathyroid hormone–PTH). Loãng xương do lắng đọng của nhôm trong xương hiện nay ít gặp do thuốc điều trị tăng phốt pho gốc nhôm ít được dùng.
- Bắt đầu vào giai đoạn 3 của bệnh thận mạn, thiếu hụt vitamin D, canxi thấp, và phốt pho cao có thể gây **cường cận giáp trạng thứ phát**. Mục tiêu chung của điều trị là đưa nồng độ PTH về mức bình thường trong khi duy trì nồng độ canxi huyết và phốt pho bình thường. Điều này có thể được giải quyết qua 3 bước: bù vitamin D đầy đủ (25-OH vitamin D), kiểm soát chế độ ăn uống với các chất gắn phosphate, và kiểm soát vitamin D hoạt động (1,25-dihydroxyvitamin D hoặc tương đương).
 - Thiếu vitamin D (25-OH vitamin D <30 ng/mL) cần được bổ sung bằng viên ergocalciferol uống 50.000 đơn vị hàng tuần, hay cholecalciferol 2.000 đến 4.000 đơn vị mỗi ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của tình trạng thiếu vitamin D, với mức <5 ng/dL phải điều trị ít nhất 12 tuần. Khi đã đạt mục tiêu, duy trì bằng ergocalciferol 50.000 đơn vị hàng tháng hoặc cholecalciferol từ 1.000 đến 2.000 đơn vị hàng ngày.
 - Kiểm soát phosphate rất khó khi GFR giảm, ngay cả với chế độ ăn kiêng phù hợp. Chất kết dính phốt pho bị ức chế hấp thu tại đường tiêu hóa. Thuốc kết dính gốc canxi có hiệu quả khi dùng vào các bữa ăn, như calcium carbonate (200 mg canxi trong mỗi 500 mg) hoặc calcium acetate (169 mg canxi trong mỗi 667 mg). Tổng lượng canxi dùng hàng ngày nên dưới 1500 mg. Lanthanum carbonate và sevelamer carbonate không có gốc canxi là lựa chọn thay thế.
 - Vitamin D hoạt động (1,25-dihydroxyvitamin D) và các chất tổng hợp của nó làm giảm mạnh PTH, có thể chỉ định nếu PTH huyết thanh tăng. Có nhiều

lựa chọn bao gồm dùng calcitriol hàng ngày (0,25–1 mcg), paricalcitol (1–5 mcg), hoặc doxercalciferol (1–5 mcg). Canxi máu cần được theo dõi thường xuyên và điều chỉnh liều để tránh tăng nồng độ canxi trong máu.

- Cinacalcet, tác động trên các tuyến cận giáp để ngăn chặn giải phóng PTH. Thuốc chỉ nên được sử dụng ở bệnh nhân đang lọc máu, và thường kết hợp với vitamin D hoạt động, vì có thể gây giảm canxi máu nhiều và không hiệu quả nếu dùng đơn độc.

- **Toan chuyển hóa.** Khi chức năng thận bị suy giảm, thận không thể bài tiết đủ axit dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa. Để bù tình trạng này cơ thể sẽ giải phóng kiềm từ xương, nhưng hậu quả có thể làm bệnh xương nặng thêm.
 - **Điều trị bằng NaHCO₃** từ 650 đến 1.300 mg 3 lần/ngày có thể giúp duy trì nồng độ bicarbonate huyết thanh 22 mEq/l, tuy nhiên, có thể làm tăng natri và gây phù nề hoặc tăng huyết áp.
 - Citrate, một nguồn kiềm khác, không nên chỉ định ở bệnh nhân CKD hoặc ESRD vì thuốc có thể làm tăng đáng kể tình trạng hấp thu nhôm và chì của ống tiêu hóa dẫn đến ngộ độc nhôm hoặc loãng xương.
- **Tăng mỡ máu.** Điều trị với thuốc nhóm statin kết hợp với ezetimibe cho thấy cải thiện bệnh lý tim mạch với giảm tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân suy thận mức độ từ vừa đến nặng cũng như ở các đối tượng lọc máu, mặc dù ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo không có nhiều hiệu quả (*Lancet* 2011;377:2181). Điều trị tăng lipid có lợi cho những bệnh nhân có bệnh xơ vữa động mạch ở tất cả các giai đoạn của bệnh thận mạn.
- **Chuẩn bị cho liệu pháp thay thế thận**
 - Bệnh nhân cần được tư vấn ở giai đoạn sớm để quyết định lựa chọn phương pháp điều trị thay thế thận, bao gồm thận nhân tạo, lọc màng bụng (peritoneal dialysis–PD), và xem xét điều kiện của bệnh nhân để ghép thận.
 - Khi CKD giai đoạn 4, cần chuẩn bị một đường vào mạch máu để chạy thận nhân tạo lâu dài, thường làm ở cẳng tay bên không thuận. Lên kế hoạch và phẫu thuật thông động tĩnh mạch (arteriovenous–AV) cho người bệnh cần được tiến hành.

LIỆU PHÁP THAY THẾ THẬN

Phương cách lọc máu

ĐIỀU TRỊ

- **Các phương thức**
 - Liệu pháp thay thế thận được chỉ định khi các biện pháp điều trị bảo tồn không

thể kiểm soát rối loạn chuyển hóa do suy thận gây nên. Phương pháp này chỉ định điều trị các trường hợp cấp và mạn tính. Chỉ định cấp tính các trường hợp **tăng kali máu, nhiễm toan chuyển hóa, và quá tải thể tích tuần hoàn** không kiểm soát được bằng điều trị. Các trường hợp bệnh não do **tăng urê huyết hoặc viêm màng ngoài tim, ngộ độc** (methanol, ethylene glycol, hay các thuốc salicylat), nên chỉ định điều trị lọc máu cấp. Trong trường hợp mạn tính, điều trị thay thế thận thường bắt đầu trước khi tình trạng chuyển hóa hoặc dinh dưỡng của bệnh nhân có rối loạn nặng, có thể dựa hoàn toàn vào mức lọc cầu thận để chỉ định, lọc máu đúng sẽ giảm tỷ lệ tử vong. Tình trạng rối loạn dinh dưỡng cũng là một biểu hiệu để bắt đầu điều trị lọc máu khi bệnh thận mạn tính ở giai đoạn nặng.

- Phương thức lọc máu có cơ chế là khuếch tán chất hòa tan và vận chuyển nước qua một màng có tính thẩm chọn lọc. Trong thận nhân tạo, máu được đưa ra ngoài cơ thể và được lọc máu qua màng lọc nhân tạo. Thời gian lọc thường (3–4 giờ/ngày) hoặc liên tục trong 24 giờ phụ thuộc vào sự ổn định của huyết động hay mục tiêu của điều trị. Trong PD dịch lọc được đưa vào trong khoang phúc mạc và sử dụng màng bụng của bệnh nhân như bộ lọc và quá trình lọc dựa trên tính thẩm của màng bụng có chọn lọc. Ghép thận là cách tốt nhất cho người bệnh, hoàn toàn có thể thay thế hầu hết các chức năng lọc và nội tiết của thận. Tuy nhiên, phương pháp này có nguy cơ gây suy giảm miễn dịch do dùng thuốc chống thải ghép.

• Phương pháp khuyếch tán

Màng thẩm chọn lọc chứa các lỗ cho phép chất điện giải và các phân tử nhỏ khác đi qua bằng cách khuếch tán trong khi giữ lại các phân tử lớn hơn và thành phần tế bào máu. Sự dịch chuyển dựa vào kích thước phân tử và chênh lệch nồng độ, khi nồng độ Cr, urê, kali, và các sản phẩm thải khác từ máu đi vào dung dịch lọc trong khi kiềm (bicarbonate hoặc lactate) đi vào máu từ dịch lọc.

• Siêu lọc/đối lưu

- Loại bỏ nước chính là nguyên tắc của **siêu lọc** (ultrafiltration–UF). Trong chạy thận nhân tạo dựa trên áp lực xuyên màng có thể đạt loại bỏ chất lỏng dư thừa từ các khoang máu. Trong lọc màng bụng, nước theo áp lực thẩm thấu vào dung dịch có độ thẩm thấu cao hơn (thường là dung dịch dextrose).
- Khi nước được lấy ra từ mạch máu sẽ mang theo chất hòa tan. Hiện tượng này được gọi là thanh thải **đối lưu**. Cách thức này thường chỉ chiếm một phần nhỏ trong tổng lượng thanh thải nhưng có thể được tăng lên đáng kể nếu “dịch thay thế” được bù nhầm mục đích pha loãng và tránh giảm thể tích tuần hoàn. Biện pháp này thường được sử dụng bởi các phương thức chạy thận nhân tạo liên tục (xem phần trình bày dưới đây).

Thận nhân tạo

ĐẠI CƯƠNG

• Các phương thức

- Thận nhân tạo đến nay là hình thức phổ biến nhất được sử dụng trong liệu pháp thay thế thận ở Hoa Kỳ. Chạy thận nhân tạo ngắt quãng (Intermittent hemodialysis–IHD) thường chạy 3–4 giờ mỗi lần và được thực hiện ba lần/tuần. Điều trị ngoại trú, trong trung tâm chạy thận nhân tạo cho bệnh nhân giai đoạn cuối thường sử dụng phương pháp này, mặc dù có nhiều hình thức khác cho những bệnh nhân đang điều trị tại nhà.
- Liệu pháp thay thế thận liên tục (Continuous renal replacement therapy–CRRT) được chỉ định trong những trường hợp đặc biệt, nhất là khi tình trạng huyết động của bệnh nhân không phù hợp với những tình trạng thay đổi dịch và huyết động nhanh trong IHD. Mặc dù kém hiệu quả (máu chảy chậm hơn) và khả năng lọc chậm hơn UF, CRRT có thể đạt được độ thanh thải tương đương cả chất hòa tan và chất lỏng so với kết quả IHD do thực hiện 24 giờ liên tục. Máu chảy chậm hơn đòi hỏi phải dùng thuốc chống đông (heparin toàn thân hoặc citrate tại chỗ) để tránh máu đông máu ở màng lọc. Phương pháp thay thế thận liên tục đòi hỏi điều dưỡng chuyên khoa và kế hoạch chăm sóc tích cực.
 - Hình thức thường gặp nhất của CRRT là lọc máu liên tục (continuous veno-venous hemodiafiltration–CVVDFH).
 - Trong CVVHDF, máu được bơm ngược dòng từ từ với dòng dịch lọc và dịch thay thế (một giải pháp sinh lý “sạch” tránh được chất độc urê huyết) được truyền vào mạch để cân bằng hệ thống lọc (cơ chế đối lưu).
- Duy trì hiệu quả lọc máu thấp (Sustained low efficiency dialysis–SLED) về bản chất là hình thức kết hợp của IHD và CRRT được áp dụng trong môi trường chăm sóc đặc biệt. Dòng máu chảy với tốc độ trung bình làm giảm nguy cơ đông máu nếu thuốc chống đông được sử dụng, trong thời gian điều trị trung bình (8–10 giờ) vẫn cho phép thanh thải đầy đủ. Bệnh nhân cũng dành một phần thời gian trong ngày không sử dụng máy để làm các xét nghiệm không tiến hành tại giường được, các thủ thuật và vật lý trị liệu khác.

• Liệu trình lọc và mức lọc thích hợp

- Thường chạy IHD trong 3–4 giờ và có thể loại bỏ tới 3–4 lít vẫn đảm bảo an toàn ở các bệnh nhân có huyết động ổn định. Kỹ thuật có thể được sử dụng trong giai đoạn cuối hoặc trong AKI. Ở bệnh nhân mạn tính, IHD thường được thực hiện ba lần mỗi tuần, mặc dù có khoảng thời gian giữa các lần lọc dài hơn vào cuối tuần có thể có nguy cơ tử vong cao (*N Engl J Med* 2011;365:1099). Ở bệnh nhân diễn biến cấp tính, khoảng thời gian thích hợp chưa được biết rõ,

mặc dù kế hoạch 3 lần một tuần có hiệu quả; nên đánh giá hàng ngày để đưa ra chỉ định kịp thời.

- Mức độ hiệu quả của lọc máu được đánh giá bằng cách tính toán độ thanh thải của BUN, một chỉ dấu điển hình “yếu tố urê huyết”. Tỷ suất thải urê (urea reduction ratio—URR) có thể được tính toán bằng cách như sau:

$$\text{URR} = [(\text{BUN trước lọc máu} - \text{BUN sau lọc máu}) / (\text{BUN trước lọc máu})] \times 100$$

- Tỷ lệ giảm >65% được coi là chấp nhận ở bệnh nhân mạn tính (*N Engl J Med* 2002;347:2010). Một mức lọc thích hợp thường ít được đặt ra trong AKI.
- Chạy thận nhân tạo tích cực hàng ngày không có bằng chứng hiệu quả hơn thực hiện 3 lần/tuần (*N Engl J Med* 2008;359:7).
- Mức độ thanh thải được đo lường bằng cách khác trong CRRT khi điều trị lọc máu diễn ra cả ngày, đóng vai trò như một “GFR” ngoài cơ thể. Liều lượng thuốc cần phải được điều chỉnh cho phù hợp. Ước tính độ thanh thải này có thể được tính qua bằng tổng lượng các dịch lọc, dịch thay thế, và tỷ suất UF được thể hiện bằng mL/mỗi phút. Đối với hầu hết trường hợp, tỷ lệ này thường là 20–50 mL/phút.
 - Với CRRT, tỷ lệ UF có thể được điều chỉnh khi cần thiết, theo tình trạng huyết động của bệnh nhân. Phải kiểm tra điện giải máu (đặc biệt là canxi ion hóa và phospho) để đảm bảo các chất điện giải vẫn nằm trong phạm vi mong muốn. Nồng độ canxi phải theo dõi đặc biệt khi sử dụng chất chống đông citrate.
 - Phosphate, chủ yếu ở trong nội bào, khó loại bỏ được qua IHD; tuy nhiên, trong CRRT, anion này bị đào thải liên tục và giảm phosphat máu nghiêm trọng có thể dẫn đến nhược cơ nếu không được điều chỉnh kịp thời.

BIẾN CHỨNG

- Catheter tạm thời không tạo đường hầm thường được đặt trong tĩnh mạch cổ, tĩnh mạch đùi và có nguy cơ tương tự như catheter tĩnh mạch trung tâm khác (nhiễm trùng, chảy máu, tràn khí màng phổi). Chúng thường được sử dụng cho các bệnh nhân nội trú và sử dụng trong 1–2 tuần. Catheter tạo đường hầm có tỷ lệ nhiễm trùng thấp hơn và có thể được sử dụng cho 6 tháng để chuẩn bị thực hiện các biện pháp tốt hơn (cầu nối động tĩnh mạch hay ghép thận).
 - Sốt và rét run, đặc biệt là trong quá trình lọc máu, cần tìm nguyên nhân nhiễm trùng và nên dùng kháng sinh điều trị *Staphylococci* và vi khuẩn gram âm.
 - Catheter mới nên đặt sau thời gian hết sốt (ít nhất là 48 giờ). Nhiễm khuẩn nên được điều trị bằng thuốc kháng sinh ít nhất 3 tuần.
- Huyết khối của thông động tĩnh mạch hoặc mạch ghép có thể được điều trị bằng liệu pháp tan cục huyết khối hoặc loại bỏ cục huyết khối. Vùng bị hẹp có thể được đánh giá bởi chụp đoạn nối, và điều trị bao gồm nong mạch hoặc stent.

- Hạ huyết áp trong khi lọc máu thường gặp nhất do giảm thể tích nội mạch khi thực hiện UF nhanh. Thuốc hạ huyết áp cũng góp phần gây biến chứng này. Cần tìm các nguyên nhân gây nhiễm trùng. Điều trị hạ huyết áp trong lọc máu bao gồm truyền dung dịch muối đẳng trương (truyền nhanh 200 mL) và giảm ngay siêu lọc.
- Hội chứng mất cân bằng trong lọc máu có thể gặp, thường xảy ra ở những bệnh nhân tăng urê huyết nặng, lọc máu những lần đầu tiên. Nguyên nhân có thể do thải nhanh độc tố gây phù não do giảm áp lực thẩm thấu quá nhanh và có thể xuất hiện các triệu chứng như buồn nôn, nôn, đau đầu, lãnh lòn, hoặc co giật. Có thể ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo với tốc độ máu chảy chậm và thời gian lọc ngắn.

Lọc màng bụng

ĐẠI CƯƠNG

• Các phương thức

- Trước đây, PD được chỉ định trong các trường hợp cấp cứu và cho bệnh nhân trong tình trạng huyết động không ổn định. Tuy nhiên, với sự phát triển, khả năng an toàn và hiệu quả của chạy thận nhân tạo liên tục, tại Hoa Kỳ phương pháp PD trong điều trị AKI ở người lớn không còn được sử dụng. Hiện nay, chủ yếu sử dụng trong điều trị CKD giai đoạn cuối.
- Có hai cách được sử dụng: thay và xả dịch bằng tay và tự động.
 - Phương pháp lọc màng bụng tự thay dịch bằng tay còn được gọi là lọc màng bụng liên tục ngoại trú (continuous ambulatory peritoneal dialysis—CAPD), bệnh nhân tự đưa dịch lọc vào phúc mạc trong một thời gian nhất định sau đó được xả hết ra ngoài và thay lần lọc khác.
 - Phương pháp tự động, còn được gọi là lọc màng bụng luân chuyển theo vòng (called continuous cycling peritoneal dialysis—CCPD), thường sử dụng vào ban đêm, máy chạy theo một lập trình thực hiện trao đổi chất khi bệnh nhân ngủ. Phần dịch của lần đưa vào cuối cùng được lưu lại trong phúc mạc và quá trình trao đổi chất vẫn được diễn ra vào ban ngày.
- Phương pháp PD đòi hỏi phải tuân thủ nghiêm ngặt quy trình vô trùng và lựa chọn bệnh nhân phù hợp. PD không nên được chỉ định cho những bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật bụng gần đây hoặc có dày dính màng bụng.

• Liệu trình lọc và mức lọc thích hợp

- Việc lựa chọn giữa CAPD và CCPD thường phụ thuộc vào nhu cầu của bệnh nhân và đặc điểm về tính thẩm của phúc mạc. CAPD có thể được sử dụng như một phương thức hỗ trợ, đặc biệt là ở các bệnh viện bị hạn chế về nhân lực hoặc trang thiết bị.

- Khi chỉ định PD, các yếu tố sau đây phải được xem xét: thể tích dung môi luân chuyển, thời gian ngâm dịch, số lần thay dịch, và nồng độ các chất trong dịch lọc đặc biệt là dextrose. Lượng dịch cho 1 lần thường khoảng 2 đến 3 lít. Nồng độ dextrose có thể là 1,5%, 2,5%, 4,25%, cung cấp độ thẩm thấu để đảm bảo siêu lọc. Nồng độ cao hơn không chỉ khiến UF lớn hơn mà còn dẫn đến sự hấp thu nhiều glucose hơn và khó kiểm soát đường huyết. Icodextrin là polymer glucose có thể được sử dụng với thời gian ngâm dài hơn vì nó được hấp thu tối thiểu và do đó duy trì chênh lệch thẩm thấu hiệu quả đến 18 giờ. Các biện pháp PD khác có thể sử dụng các bảng mã màu và bệnh nhân có thể biết dịch loại nào tốt hơn so với nồng độ thực tế (vàng 1,5%, màu xanh lá cây 2,5%, màu đỏ 4,25%). Dịch lọc thường dùng rộng rãi trong CAPD sẽ là 2,5 lít, bốn lần trao đổi, ngâm 6 giờ, với dextrose 2,5%.
- PD kém hiệu quả hơn so với chạy thận nhân tạo thông thường. Tuy nhiên do thực hiện liên tục, mức độ thanh thải các chất hòa tan và UF tương đương các phương thức khác. Khối lượng dịch dùng lớn hơn và trao đổi thường xuyên hơn có thể giúp trao đổi chất tăng. Tăng nồng độ dextrose có thể tăng UF nhiều hơn ở những bệnh nhân có tăng thể tích tuần hoàn. Chức năng thận còn lại rất quan trọng với bệnh nhân PD và nên tránh gây tổn thương thêm cho thận (*J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307).

BIẾN CHỨNG

- **Viêm phúc mạc** thường gặp với các biểu hiện đau khắp bụng và dịch ổ bụng đặc. Cần lấy dịch làm các xét nghiệm: đếm số lượng tế bào, chẩn đoán phân biệt, nhuộm Gram, và đánh giá. Số lượng bạch cầu >100 tế bào/mm³, trong đó ít nhất có 50% là bạch cầu trung tính, có thể chẩn đoán xác định có viêm phúc mạc.
- Điều trị theo kinh nghiệm nên xem xét cả điều trị vi khuẩn gram dương và gram âm, cephalosporin thế hệ thứ nhất nên được chỉ định. Với (cefazolin và cephalothin) và ceftazidime 15–20 mg/kg mỗi lần (*Perit Dial Int* 2005;25:107). Nếu nghi ngờ vi khuẩn kháng methicillin, sử dụng vancomycin (30 mg/kg, 5–7 ngày) với vi khuẩn gram dương và cephalosporin thế hệ ba với vi khuẩn gram âm, kể cả *Pseudomonas*.
- Điều trị qua đường phúc mạc cũng có thể được lựa chọn trừ trường hợp bệnh nhân nhiễm khuẩn rõ rệt, trong trường hợp đó, nên dùng kháng sinh tiêm tĩnh mạch. Kháng sinh có thể được thay đổi khi có kết quả cấy và cần được tiếp tục trong 2–3 tuần. Nếu thấy có nhiều loại vi khuẩn, đặc biệt là vi khuẩn gram âm, nên chú ý tìm biến chứng thủng ruột gây nên.
- Nhiễm trùng catheter hoặc chân ống có thể xuất hiện tấy đỏ khu trú, đau, hoặc tiết dịch mủ. Mặc dù có thể có vẫn ở dịch ra cũng chưa chắc chắn nhiễm trùng. Khi bị nhiễm trùng như trên được chẩn đoán, điều trị với cephalosporin uống (vi khuẩn

gram dương) hoặc fluoroquinolones (vi khuẩn gram âm) nên được chỉ định. Tuy nhiên, trường hợp khó điều trị hết nhiễm trùng, khi đó loại bỏ catheter là cần thiết và chuyển sang chạy thận nhân tạo.

- PD không đạt khi dịch ra giảm có nghĩa là dòng ra không đạt. Khả năng có thể là do ống thông bị gấp lại, bị nghẽn, hoặc đầu nối ống thông bị tắc bởi các sợi fibrin. Điều trị bảo tồn bao gồm loại bỏ chỏ nghẽn nếu thấy được, pha heparin vào dịch PD với liều lượng 500 U/L nếu nghi ngờ do fibrin gây tắc catheter.
- Lỗ thoát vị nhỏ có nguy cơ nghẹt cao và cần được điều trị bằng phẫu thuật, khi đó bệnh nhân được tạm thời điều trị bằng chạy thận nhân tạo. Rò dịch lọc vào thành bụng và bộ phận sinh dục gây phù nề thường do khiếm khuyết về giải phẫu. Tràn dịch màng phổi thường xảy ra ở phía bên phải, và có thể được chẩn đoán bằng nồng độ glucose tăng cao rõ rệt trong dịch màng phổi. Chọc hút dịch màng phổi, loại bỏ các khoảng trống và có thể tiếp tục điều trị bằng PD.
- **Viêm phúc mạc xơ hóa** là một biến chứng muộn của PD, thường gặp khi thời gian điều trị kéo dài. Khi đó màng bụng dày dần lên và có thể gây thắt ruột dẫn đến các triệu chứng tắc ruột, dịch xả ra có thể có máu. Cần hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa và phẫu thuật tháo dính. Điều trị prednisone 10–40 mg/ngày không có nhiều tác dụng.
- Tăng đường huyết do hấp thu glucose từ dịch lọc cũng là một biến chứng. Vì sự hấp thu insulin qua màng bụng là không thể đánh giá được, do đó nên điều trị bằng insulin dưới da ở những bệnh nhân đái tháo đường. Tăng mỡ máu là phổ biến trong nhóm bệnh nhân PD, mục tiêu điều trị là duy trì nồng độ LDL <100 mg/dl, nhóm statin (thuốc ức chế men khử HMG-CoA) nên được chọn hàng đầu.
- Không giống như chạy thận nhân tạo, bệnh nhân PD có xu hướng hạ kali máu, do kali được thải qua dịch lọc liên tục cũng như do tăng sản xuất insulin nội sinh trong tế bào. Bù kali bằng đường uống thường là đủ, điều chỉnh chế độ ăn uống hoặc có bổ sung kali liều thấp (potassium chloride 10–20 mEq/ngày).
- PD thường gây mất nhiều protein qua dịch lọc, do vậy cần bổ sung đủ protein, thông thường lượng protein trong khẩu phần nên duy trì ở mức 1,2–1,3 g/kg/ngày. Viêm phúc mạc có thể làm mất protein nhiều hơn.

Ghép thận

ĐẠI CƯƠNG

- Ghép thận giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh, và thường có chất lượng sống tốt hơn so với các phương pháp điều trị thay thế thận khác.
- Việc đánh giá đầy đủ trước ghép bao gồm nhiều tiêu chí, tuy nhiên tình trạng tim phổi, mạch máu, và loại kháng nguyên lymphocyte (HLA) là những chỉ số quan

trọng. Những bất thường về cấu trúc của đường tiết niệu cần phải được giải quyết. Chống chỉ định ghép thận khi người bệnh có: u ác tính, nhiễm trùng hoạt động, hoặc bệnh tim phổi nặng.

- Người nhận thận là người trưởng thành, thận ghép được đặt ở vùng sau phúc mạc, phía trước vùng bụng thấp. Mạch máu thận ghép thường được nối với mạch chậu, trong khi đó niệu quản được gắn vào bàng quang vùi vào một búi cơ để tạo chức năng tương tự như cơ vòng.
- Phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch là khác nhau. Phác đồ điều trị sẽ bao gồm thuốc prednisone kết hợp với một thuốc ức chế calcineurin (cyclosporine hoặc tacrolimus) và thuốc chống chuyển hóa (mycophenolate, azathioprine, hoặc rapamycin).
- Để đánh giá thải ghép chính xác cần phải sinh thiết thận. Các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh thăm dò ở thời điểm hiện tại không phân biệt được thải ghép cấp với nhiễm độc thuốc. Đây là hai nguyên nhân phổ biến nhất gây tăng nồng độ Creatin huyết thanh trong nhóm bệnh nhân sau ghép thận.
- Các biến chứng ở bệnh nhân ghép thận và theo dõi lâu dài đối tượng này sẽ được thảo luận ở Chương 17, Ghép tạng.

SỎI THẬN

Xử lý sỏi thận

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- Nhìn chung, **sỏi do canxi** là loại phổ biến nhất và chủ yếu là calcium oxalate hoặc muối calcium phosphate. Dạng sỏi này thường cản quang. Sỏi canxi phosphate có dạng thon dài, hoặc tinh thể và được hình thành trong môi trường nước tiểu kiềm. Sỏi canxi oxalate có thể được hình thành trong nước tiểu có tính axit và có hình quả tạ hoặc kim tự tháp (hình dạng cuối cùng giống như chiếc bao thư).
- **Sỏi acid uric** có thể nguyên phát hoặc hình thành do tăng uric niệu như bệnh gout và rối loạn tăng sinh tủy. Sỏi thận loại này thường không cản quang và được hình thành trong nước tiểu có tính axit. Tinh thể acid uric có nhiều hình dạng khác nhau, tuy nhiên hình kim tiêm và hình thoi là phổ biến nhất.
- **Sỏi struvite** chứa magiê, amoni, và phosphate. Hình thành trong nước tiểu kiềm liên quan đến vi khuẩn sinh urê (v.d., *Proteus*, *Klebsiella*). Sỏi thường cản quang và có thể to lấp đầy bể thận. Trên kính hiển vi, các tinh thể sỏi struvite có hình dạng nắp quan tài đặc trưng.

- **Sỏi cystine** ít gặp và có thể hình thành do rối loạn nhiễm sắc thể lặn thường. Sỏi loại này cản quang và có tinh thể hình lục giác khi soi nước tiểu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng bao gồm đau vùng thắt lưng hoặc đau mạn sườn hoặc hông lưng, đau có thể lan xuống bộ phận sinh dục ngoài. Đái máu nhưng không có bất thường hình thái hồng cầu. Thiếu niệu và AKI ít gặp, nhưng đôi khi có thể gặp nếu có tắc nghẽn hai bên hoặc ở bên có thận ở bệnh nhân có một thận.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Đánh giá về chuyển hóa bao gồm màu sắc nước tiểu, pH, và soi nước tiểu dưới kính hiển vi. Đánh giá nồng độ calcium huyết thanh, phosphate, hormone tuyến cận giáp trạng, và nồng độ acid uric có thể bổ sung cho chẩn đoán. Nước tiểu nên được phân tích để xác định thành phần sỏi.
- Ở bệnh nhân có sỏi thận thường tái phát thì nên được tìm hiểu sâu hơn và ở nhiều phương diện hơn, thu thập mẫu nước tiểu trong vòng 24 giờ về các chỉ số calcium, phosphate, acid uric, citrate, oxalate, và cystine. Những xét nghiệm này không nên được thực hiện trong đợt cấp tính khi bệnh nhân nằm viện mà nên tiến hành khi bệnh nhân trở lại sinh hoạt và có chế độ ăn uống bình thường trong thời gian ngoại trú.

Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X-quang bụng không chuẩn bị có thể cho thấy sỏi cản quang, sỏi cản quang này có thể sỏi canxi, sỏi struvite, sỏi cystine. Tuy nhiên, chụp cắt lớp vi tính không tiêm thuốc cản quang là phương pháp có thể chẩn đoán các trường hợp nghi ngờ sỏi thận (bao gồm sỏi cản quang và cả sỏi không cản quang).

ĐIỀU TRỊ

- Nguyên tắc chung trong điều trị sỏi thận là cung cấp đủ nước để tăng lượng **nước tiểu**, và dùng thuốc giảm đau khi có cơn đau. Nếu sỏi gây tắc nghẽn đường tiểu hoặc có kèm theo nhiễm trùng, chỉ định loại bỏ sỏi hoặc can thiệp sỏi dưới X-quang.
- Sau khi đã loại bỏ sỏi, việc phòng chống hình thành **sỏi tái phát đóng vai trò quan trọng**. Bất kể loại sỏi nào, nguyên tắc của điều trị là duy trì số lượng nước tiểu cao (2-3 lít/ngày) bằng đường uống và chế độ ăn ít muối (<2 g/ngày).
- Với sỏi calcium oxalate, không nên sử dụng chế độ ăn ít canxi vì nguy cơ gây loãng xương. Một chế độ ăn uống có lượng canxi bình thường hiện đang được

khuyến cáo. Bệnh nhân nên tránh dùng các loại thực phẩm giàu oxalate (v.d., cải bó xôi, đại hoàng). Thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm nồng độ canxi máu, và kali citrate có thể được dùng ở các bệnh nhân có tăng citrate niệu.

- Sỏi acid uric có thể được ngăn ngừa hoặc giảm kích thước bởi allopurinol. Chế độ ăn ít protein có thể có ích, kiềm hóa nước tiểu với citrate, bicarbonate, hoặc acetazolamide cũng có tác dụng trong trường hợp này.
- Đối với sỏi struvite lớn cần phải phẫu thuật để loại bỏ chúng. Tán sỏi ngoài cơ thể có thể được sử dụng để hỗ trợ điều trị. Điều trị kháng sinh nếu có bằng chứng của nhiễm khuẩn tiết niệu qua cây nước tiểu.
- Để loại bỏ sỏi cystine cần kiềm hóa nước tiểu với độ pH 7,0–7,5 để kích thích khả năng hòa tan. D'Penicillamine và mercaptopropionylglycine có thể tăng độ hòa tan và thông qua trao đổi các cầu nối dissulfide.

14

Điều trị bệnh truyền nhiễm

Stephen Y. Liang, Sara L. Cross, Nigar Kirmani

PGS.TS. Phan Thu Phương, TS. Vũ Văn Giáp,
TS. Đỗ Duy Cường, ThS. Lê Hoàn

Nguyên tắc điều trị

ĐẠI CƯƠNG

Quyết định bắt đầu, tiếp tục và ngừng điều trị kháng sinh nên được thực hiện một cách cẩn thận. Sử dụng bừa bãi kháng sinh có thể mang đến các tác dụng phụ, kháng thuốc và tăng các chi phí. Khi chỉ định điều trị kháng sinh, cần cân nhắc một số yếu tố được đề cập trong chương này. Trường hợp không có kháng sinh, cần tham khảo ý kiến của chuyên gia truyền nhiễm để được khuyến nghị chọn thuốc thay thế.

CHẨN ĐOÁN

- **Trong đánh giá ban đầu**, nhuộm Gram của mô hoặc bệnh phẩm nhiễm trùng thường cho phép phỏng đoán nhanh, từ đó thông báo về sự lựa chọn kháng sinh.
- **Các mô hình bệnh tật nhạy cảm mang tính địa phương** phải được xem xét khi lựa chọn điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm bởi vì các mô hình bệnh tật rất khác nhau giữa các cộng đồng và các bệnh viện riêng rẽ.
- **Nuôi cấy** cần thiết để chẩn đoán xác định và cần phải làm kháng sinh đồ. Khi nghi ngờ vi sinh vật cần nuôi cấy ở môi trường đặc biệt, các phòng thí nghiệm vi sinh học nên xem xét hội chẩn lại để đảm bảo quá trình nuôi cấy thích hợp.
- **Kháng sinh đồ** giúp lựa chọn các kháng sinh phù hợp để điều trị đích và cần được thực hiện trên tất cả các mẫu bệnh phẩm nuôi cấy dương tính.
- **Xét nghiệm chẩn đoán nhanh**, chẳng hạn như phản ứng chuỗi polymerase (polymerase chain reaction–PCR) và xét nghiệm phát hiện kháng nguyên cũng có thể giúp khẳng định sớm căn nguyên nhiễm trùng.

ĐIỀU TRỊ

• **Sự lựa chọn của liệu pháp kháng sinh ban đầu**

- Điều trị theo kinh nghiệm nên được hướng trực tiếp vào các tác nhân có khả năng gây bệnh nhất với phổ hẹp nhất.
- Liệu pháp điều trị nên được sửa đổi phù hợp với dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân và kết quả nuôi cấy.

- Đánh giá kỹ lưỡng trước về tiền sử dị ứng thuốc của bệnh nhân và tiền sử điều trị kháng sinh là rất cần thiết

• Thời điểm bắt đầu điều trị bằng kháng sinh

- Đối với bệnh cảnh sàng cấp tính, điều trị theo kinh nghiệm thường được bắt đầu ngay lập tức sau khi có kết quả nuôi cấy thích hợp. Tuy nhiên, nếu tình trạng bệnh nhân ổn định, việc trì hoãn sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm cho phép điều trị tập trung tích cực hơn dựa trên xét nghiệm ban đầu và tránh được sử dụng các loại thuốc không cần thiết.
- Điều trị khẩn cấp được chỉ định ở những bệnh nhân có sốt và giảm bạch cầu hoặc là cắt lách. Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và nhiễm trùng kỵ khí nặng hoại thư cũng cần được điều trị kịp thời bằng kháng sinh.

• Đường dùng

- Bệnh nhân nhiễm trùng nặng nên được dùng kháng sinh tĩnh mạch (intravenously–IV). Trong những trường hợp ít khẩn cấp hơn, tiêm bắp (intramuscular–IM) hoặc uống (oral–PO) là đủ. Điều trị đường uống được chấp nhận nếu nồng độ thuốc đủ có thể đi tới được các mô nhiễm trùng.

• Các loại liệu pháp điều trị

- Liệu pháp diệt vi khuẩn thích hợp cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc nhiễm trùng đe dọa tính mạng. Nó cũng thích hợp với những nhiễm trùng do sự phòng vệ của vật chủ suy giảm như viêm nội tâm mạc, viêm màng não và viêm tủy xương.
- Chức năng thận và gan quyết định liều kháng sinh.
- Tương tác thuốc ảnh hưởng hiệu quả điều trị và phải luôn luôn được đánh giá trước khi bắt đầu dùng kháng sinh.

• Đánh giá kết quả điều trị bằng kháng sinh

Nếu có lo ngại thất bại điều trị, hãy xem lại các câu hỏi sau:

- Vi khuẩn phân lập được có phải là tác nhân gây nhiễm trùng không?
- Phác đồ điều trị kháng sinh được chọn có thích hợp để bao phủ các vi khuẩn không?
- Nồng độ kháng sinh có đủ tới vị trí nhiễm trùng không?
- Có kháng thuốc xuất hiện không?
- Bệnh nhân vẫn còn sống có phải do bệnh lý nền nào đó, hay do hình thành ổ áp xe, một tai biến điều trị, phản ứng thuốc, hay quá trình khác không?

• Thời gian điều trị

- Thời gian điều trị phụ thuộc vào diễn biến tự nhiên và mức độ nặng nhẹ của nhiễm trùng.
- Điều trị các bệnh nhiễm trùng cấp tính không biến chứng cần được tiếp tục cho đến khi bệnh nhân hết sốt và hết các biểu hiện lâm sàng, thường tối thiểu là 72 giờ.

- Nhiễm trùng tại các vị trí đặc biệt (v.d., viêm nội tâm mạc, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm tủy xương) thì cần phải kéo dài điều trị.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

• Tình trạng bệnh nhân

- Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân sẽ giúp cho việc xác định phương pháp điều trị, đường dùng và loại điều trị.
- Bệnh nhân nên được đánh giá kịp thời sự bất ổn huyết động, nhiễm trùng tiến triển nhanh hoặc đe dọa tính mạng và những thiếu hụt ở hệ miễn dịch.

• Bệnh nhân mang thai và sau khi sinh

- Mặc dù không có kháng sinh nào được biết đến là hoàn toàn an toàn trong thai kỳ, penicillin và cephalosporin thường được sử dụng nhất. **Chống chỉ định Tetracycline và fluoroquinolones.** Sulfonamides và aminoglycosides không nên được sử dụng nếu có sẵn các loại thuốc thay thế.
- Nhiều kháng sinh xuất hiện trong sữa mẹ và nên được sử dụng thận trọng ở những bà mẹ đang cho con bú.

NHIỄM TRÙNG GÂY RA BỞI ĐỘC TỐ

Nhiễm trùng Clostridium difficile

ĐẠI CƯƠNG

Thường gặp sau khi điều trị kháng sinh toàn thân.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng có thể bao gồm từ tiêu chảy nhẹ hoặc vừa cho tới viêm đại tràng giả mạc nghiêm trọng, có khả năng tử vong. Đau quặn bụng, sốt nhẹ và tăng bạch cầu thường gặp. Bệnh kịch phát có thể biểu hiện như tắc ruột hoặc phình kết tràng do nhiễm độc dẫn đến thủng ruột.

Chẩn đoán phân biệt

Tiêu chảy liên quan trực tiếp đến dùng kháng sinh mà không phải *C. difficile*, sẽ khởi sau khi ngừng sử dụng thuốc kháng sinh.

Test chẩn đoán

Phát hiện các độc tố *C. difficile* trong phân hoặc bằng cách phát hiện giả mạc qua nội soi đại tràng.

ĐIỀU TRỊ

- Đối với bệnh từ **nhẹ đến trung bình**, điều trị nên bao gồm metronidazole 500 mg đường uống (thích hợp hơn dùng IV) trong vòng 10 đến 14 ngày và ngưng các thuốc kháng sinh là nguyên nhân nếu có thể (*Kiểm soát lây nhiễm Hosp Epidemiol 2010;31:431*). Trong trường hợp **bệnh nặng**, vancomycin 125-500 mg đường uống 4 lần/ngày (tiêm tĩnh mạch không hiệu quả). (*Clin Infect Dis 2007;45:302*). Đối với nhiễm trùng biến chứng tắc ruột, phình kết tràng do độc tố hoặc shock, việc bổ sung metronidazole IV và vancomycin dùng thụt đại tràng được đề xuất (*Clin Infect Dis 2007;45:302*). Trong một số trường hợp, có thể cắt bỏ đại tràng nếu cần thiết.
- Kết quả cuối cùng của liệu pháp điều trị là ngừng tiêu chảy; **không xét nghiệm lại phân để kiểm tra đã hết độc tố chưa**.
- Tránh các thuốc giảm nhu động ruột ở những bệnh nhân nặng.
- Bệnh thường tái phát và được điều trị bằng metronidazole hoặc vancomycin thời gian kéo dài, từng đợt tấn công, hoặc liều giảm dần. Điều trị hỗ trợ với rifaximin đường uống đôi khi được sử dụng (*Clin Infect Dis 2007;45:302*).
- Fidaxomicin có vai trò điều trị và phòng ngừa tái phát *C. difficile* (*N Engl J Med 2011;364:422*).

Uốn ván

ĐẠI CƯƠNG

Gây ra bởi nhiễm độc độc tố *Clostridium tetani* do vết thương bị nhiễm nha bào uốn ván.

Phòng chống

Uốn ván được dự phòng tốt nhất bằng tiêm chủng (*MMWR 2012;61 (4):1*). Đối với vết thương có nguy cơ cao, globulin miễn dịch uốn ván người 250 U tiêm bắp. (*MMWR 2006;55 (Không RR-17):1*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng điển hình là co cứng cơ và co giật, tiếp theo là rối loạn thần kinh thực vật. Các triệu chứng thường bắt đầu ở mặt (cứng hàm, cười nhăn) và các cơ cổ. Thường không có biểu hiện rối loạn ý thức và không sốt cao. Chẩn đoán chỉ dựa vào biểu hiện lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ

Miễn dịch thụ động bằng cách tiêm globulin miễn dịch uốn ván người 3.000 đến 5.000 U (tiêm bắp chia làm nhiều lần) để trung hòa các độc tố còn đang lưu hành. Miễn dịch chủ động bằng giải độc tố uốn ván cần được tiêm tại một vị trí khác. Các thuốc benzodiazepines hoặc chẹn thần kinh cơ có thể sử dụng để kiểm soát cơn giật. Cắt lọc vết thương loại bỏ dị vật là rất quan trọng. Kháng sinh thường dùng là metronidazole 500 mg IV mỗi 6-8 giờ trong 7 đến 10 ngày đang được tranh luận. Điều trị chủ yếu là chăm sóc hỗ trợ.

HỘI CHỨNG SỐC ĐỘC TỐ

Hội chứng shock độc tố (Toxic shock syndrome–TSS) là một bệnh toàn thân đe dọa tính mạng do siêu kháng nguyên độc tố được sản xuất bởi *Staphylococcus aureus* hoặc do các nhiễm trùng do liên cầu khuẩn tan huyết β nhóm A (group A β-hemolytic Streptococcus [GABHS]) (Bảng 14-1).

Hội chứng sốc độc tố tụ cầu

ĐẠI CƯƠNG

Thường liên quan đến nhiễm trùng mủ vết thương phẫu thuật, bỏng, viêm âm đạo hoặc sử dụng tampon ở phụ nữ trẻ. Các trường hợp còn được nhìn thấy sau khi nút mũi do chảy máu cam.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng điển hình là sốt, hạ huyết áp và viêm da tróc vảy từng chấm ở lòng bàn tay và lòng bàn chân. Nôn mửa, tiêu chảy, đau cơ, suy nhược, khó thở; rối loạn ý thức có thể là dấu hiệu sớm của suy đa phủ tạng.

Test chẩn đoán

Cấy máu thường là âm tính. Creatine phosphokinase (Creatine phosphokinase–CPK) thường tăng. Phát hiện kháng thể chống lại hội chứng shock độc tố toxin-1 (toxic shock syndrome toxin-1 [TSST-1]) là hữu ích giúp chỉ định điều trị chống tái phát.

KẾT QUẢ/TIÊN LƯỢNG

Tỷ lệ tử vong tương đối thấp.

Bảng 14-1 Điều trị hội chứng shock độc			
Căn nguyên	Liệu pháp kháng sinh	Liệu pháp phối hợp	Lưu ý
Group A β-hemolytic Streptococcus (GABHS)	Penicillin G 4 triệu U IV + Clindamycin 900 mg IV mỗi 8 giờ trong 10-14 ngày	IVIG 1 g/kg vào ngày đầu tiên; 0,5 g/kg vào ngày 2 và thứ 3 (<i>Clin Infect Dis</i> 2003;37:333)	Phẫu thuật can thiệp hầu hết được chỉ định cho các trường hợp nhiễm trùng hoại tử. Clindamycin được thêm vào để làm giảm sự sản sinh độc tố.
Lิin cेउ khuéín	Oxacillin 2 g IV 4 giờ/lần hoặc vancomycin 1 g IV 12 giờ/lần trong 10-14 ngày.	IVIG mỗi GABHS có thể hữu ích trong các trường hợp nặng, tuy nhiên các liều cao hơn có thể cần thiết (<i>Clin Infect Dis</i> 2004; 38: 836)	Điều trị là hỗ trợ ban đầu. Không sử dụng tampons, đặc biệt nếu hiệu giá kháng thể TSST-1 là âm tính. Các kháng sinh làm giảm nguy cơ tái phát.

IVIG, intravenous immunoglobulin, immunoglobulin đường tĩnh mạch; TSST-1, hôi chứng shock độc toxin-1 (kháng thể).

Hội chứng sốc độc tố liên cầu khuẩn

ĐẠI CƯƠNG

Có liên quan đến nhiễm trùng GABHS xâm lấn, đặc biệt là hoại tử màng cơ hoặc viêm cơ (80% các trường hợp). Tỷ lệ tử vong cao hơn nhiều so với hội chứng shock độc tố tụ cầu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện ban đầu thường là khởi phát đột ngột các cơn đau lan tỏa nghiêm trọng hoặc khu trú. Các biểu hiện toàn thân khác tương tự như với hội chứng shock độc tố tụ cầu, nhưng viêm da tróc vảy thì ít phổ biến hơn.

Test chẩn đoán

CẤY MÁU THƯỜNG DƯƠNG TÍNH VÀ NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ LIÊN CẦU O (antistreptolysin O–ASO) TĂNG.

ĐIỀU TRỊ

Xem Bảng 14–1

NHIỄM TRÙNG DA, MÔ MỀM VÀ XƯƠNG

Việc tăng tỷ lệ tụ cầu kháng methicillin liên quan tới cộng đồng (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [CA-MRSA]) đã làm thay đổi phương cách xử trí các nhiễm trùng ở da và mô mềm (skin and soft tissue infections–SSTIs) (*Clin Infect Dis* 2011;52:1).

Áp-xe, mụn nhọt và nhọt độc

ĐẠI CƯƠNG

Tụ cầu kháng methicillin (MRSA) và nhạy cảm methicillin (methicillin-sensitive *S. aureus* [MSSA]) chiếm 25% đến 50% các trường hợp.

ĐIỀU TRỊ

- Chỉ cần rạch và dẫn lưu ổ áp-xe (incision and drainage—I&D) là đủ, đặc biệt là đối với các ổ áp xe <5 cm.
- Điều trị kháng sinh là cần thiết nếu nhiễm trùng lan rộng; bệnh cảnh toàn thân; tiến triển nhanh liên quan với viêm mô tế bào; bệnh đi kèm (đái tháo đường); suy giảm miễn dịch; vị trí trên khuôn mặt, bàn tay hoặc cơ quan sinh dục hoặc không đáp ứng với rạch và dẫn lưu ổ áp-xe.
- Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm nên bao phủ CA-MRSA (xem phần sau).
- Thời gian điều trị kháng sinh thường là 5–7 ngày.

Viêm mô tế bào

ĐIỀU TRỊ

- **Viêm mô tế bào dạng mủ** (dịch tiết hoặc dẫn lưu mủ mà không có áp-xe) được gây ra chủ yếu bởi CA-MRSA (59%) hoặc MSSA (17%) và đòi hỏi điều trị CA-MRSA (*N Engl J Med* 2006;355:666). Các lựa chọn kháng sinh đường uống là clindamycin 300–450 mg 3 lần/ngày; trimethoprim-sulfamethoxazole

(trimethoprim-sulfamethoxazole [TMP-SMX]) 1–2 viên nén mạnh gấp đôi (double strength–DS) 2 lần/ngày; doxycycline 100 mg hai lần mỗi ngày; minocycline 200 mg một lần, sau đó 100 mg hai lần mỗi ngày và linezolid 600 mg 2 lần/ngày.

- **Viêm mô tế bào không mủ** (không thoát mủ hoặc không có áp-xe đi kèm) có thể được gây ra bởi liên cầu β tan máu nhóm A (73%) và *S. aureus* (*Medicine năm 2010;89:217*). Kháng sinh β -lactam (cephalexin hoặc dicloxacillin 500 mg đường uống 4 lần/ngày) có thể được sử dụng. CA-MRSA nên được thêm vào nếu không có phản ứng. Clindamycin hoặc linezolid cũng được lựa chọn cho trị liệu đơn. TMP-SMX có thể được sử dụng nếu được kết hợp với một kháng sinh β -lactam (v.d., amoxicillin 500 mg đường uống 3 lần/ngày) để bao phủ cả liên cầu khuẩn.
- **Tác nhân gây bệnh qua đường nước:** Viêm mô tế bào nghiêm trọng đôi khi gặp sau khi tiếp xúc với nước ngọt (*Aeromonas hydrophila*) hoặc nước mặn (*Vibrio vulnificus*). Điều trị ban đầu nên bao gồm ceftazidime 2 g 8 giờ/lần IV, cefepime 2 g 8 giờ/lần IV hoặc ciprofloxacin 750 mg để uống 2 lần/ngày. Doxycycline 100 mg IV/PO 12 giờ/lần nên được bổ sung điều trị nhiễm khuẩn do *Vibrio*, trong đó đặc biệt phù hợp đối với những bệnh nhân xơ gan.

Chứng viêm quầng

ĐẠI CƯƠNG

Viêm quầng biểu hiện là tổn thương nóng ở bề mặt, đau, dạng hồng ban, tổn thương mạnh giới hạn thường được tìm thấy ở chân. Ở người bình thường, GABHS gây ra nhiễm trùng này.

ĐIỀU TRỊ

Penicillin V 250 đến 1.000 mg PO 4 lần/ngày hoặc penicillin G 1,0–2,0 triệu U IV 6 giờ/lần, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh. Ở những bệnh nhân đang bị dị ứng với penicillin thì macrolides và clindamycin là các lựa chọn thay thế.

Nhiễm trùng phức tạp ở da và mô mềm

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm trùng sâu ở mô mềm, nhiễm trùng vết thương trong phẫu thuật và sau chấn thương, áp-xe lớn, viêm mô tế bào phức tạp và loét do nhiễm trùng và bỏng thuộc phân loại này.

CHẨN ĐOÁN

Nuôi cấy mẫu bệnh phẩm các ổ áp-xe và các mảng vụn phẫu thuật nên được thực hiện ở những bệnh nhân nằm viện.

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh nhân cần được nhập viện để được tiêm kháng sinh tĩnh mạch và thực hiện phẫu thuật can thiệp khi cần thiết. Vancomycin 15-20 mg/kg IV mỗi ngày hai lần, linezolid 600 mg PO/IV mỗi ngày hai lần, daptomycin 4 mg/kg mỗi ngày, telavancin 10 mg/kg ngày một lần, clindamycin 600 mg ba lần ngày và ceftaroline 600 mg hai lần ngày là các lựa chọn kháng sinh được chấp thuận.
- Rifampin không được khuyến cáo để điều trị đơn độc hoặc kết hợp với các kháng sinh khác.

Loét tư thế nằm và loét bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

Thường là nhiễm tạp khuẩn; *phân lập vi khuẩn bè mặt không đáng tin cậy*. Viêm tuy xương là một biến chứng thường xuyên và cần được loại trừ.

ĐIỀU TRỊ

- Chăm sóc vết thương và cất lọc là liệu pháp quan trọng hàng đầu.
- Nhiễm trùng từ trung bình đến nặng** đòi hỏi phải dùng kháng sinh toàn thân để bao phủ *S. aureus*, vi khuẩn yếm khí và vi khuẩn Gram âm đường ruột. Các lựa chọn bao gồm vancomycin cộng với một β -lactam/ β -lactam kết hợp thuốc ức chế, carbapenem (ertapenem, doripenem hoặc meropenem), hoặc vancomycin với metronidazole kết hợp với một trong hai ciprofloxacin hoặc một cephalosporin thế hệ thứ ba.
- Nhiễm trùng nhẹ** thường do *tụ cầu* (*S. aureus*) và *liên cầu* (*Streptococci*) có thể được điều trị bằng clindamycin cộng với ciprofloxacin hoặc TMP-SMX cộng với amoxicillin-clavulanate. Clindamycin và linezolid đơn độc có thể dùng cho các bệnh nhiễm trùng nhẹ (*Clin Infect Dis* 2004;39:885).

Viêm mô hoại tử

ĐẠI CƯƠNG

Là một bệnh nhiễm trùng cấp có tỷ lệ tử vong cao biểu hiện là nhiễm trùng mô mềm lan rộng và huyết khối của vi khuẩn hoàn với kết quả là hoại tử (*Clin Infect Dis* 2007; 44: 705). Nhiễm trùng lây lan nhanh chóng trên bề mặt và có thể liên quan

với nhiễm trùng huyết hoặc TSS. Hoại tử Fournier là viêm da hoại tử của đáy chậu. Nguyên nhân do vi khuẩn hoặc là hỗn hợp (sinh vật hiếu khí và ký khí) hoặc do một loại vi khuẩn (GABHS hoặc *S. aureus*, bao gồm CA-MRSA).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện ban đầu có thể là viêm mô tế bào đơn thuần tiến triển nhanh chóng đến hoại tử với biểu hiện sẫm da, mất tính đàn hồi của da và hình thành các phồng nước đi kèm cơn đau dữ dội.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán lâm sàng: Khi có nghi ngờ nên thực hiện *phẫu thuật thăm dò ngay*.
- Cần lấy máu và lấy các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật. CPK có thể tăng.
- Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography-CT) và chụp phim thường có thể thấy khí và phù nề da sờm trong quá trình bị bệnh.

ĐIỀU TRỊ

- Phẫu thuật cắt lọc tích cực là rất quan trọng, cùng với sử dụng thuốc kháng sinh đường tĩnh mạch và hỗ trợ thể tích. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu nên dùng loại phổ rộng bao gồm β -lactam/ β -lactamase inhibitor, penicillin liều cao, carbapenem hoặc fluoroquinolone kết hợp với clindamycin. Vancomycin cũng nên được thêm vào cho đến khi MRSA có thể được loại trừ.
- Điều trị trợ bằng oxy cao áp có thể hữu ích.

Hoại thư sinh hơi (Gas gangrene)

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh thông thường do *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *S. aureus*, GABHS, hoặc vi khuẩn ký khí khác gây ra. Phân biệt tình trạng này với viêm cân mạc hoại tử cần phải kiểm tra các cơ liên quan tại thời điểm phẫu thuật.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị đòi hỏi phải phẫu thuật cắt lọc ngay và kết hợp điều trị kháng sinh penicillin đường tĩnh mạch cộng với clindamycin. Nên kết hợp cephalosporin thế hệ III, ciprofloxacin hoặc aminoglycoside cho đến khi vết Gram không có sự hiện diện của vi khuẩn gram âm.

Viêm tủy xương

ĐẠI CƯƠNG

Viêm tủy xương là một quá trình viêm gây ra bởi một loại vi khuẩn có thể dẫn đến sự phá hủy xương. Nó nên được nghĩ đến khi nhiễm trùng da hoặc mô mềm bao phủ phía ngoài của xương và khi co đau xương cục bộ kèm theo sốt hoặc nhiễm trùng huyết (*Lancet* 2004;364:369).

Nguyên nhân

- **Viêm tủy xương đường máu cấp tính** thường được gây bởi *tụ cầu*.
- **Viêm tủy xương cột sống** có thể là do *tụ cầu*, trực khuẩn gram âm hoặc *vi khuẩn lao*.
- **Viêm tủy xương kết hợp với một ổ nhiễm trùng lân cận** có thể là do *S. aureus*, trực khuẩn gram âm, tụ cầu không sinh coagulase (nhiễm trùng vết mổ), hoặc vi khuẩn kỵ khí (loét decubitus xương cụt).
- **Viêm tủy xương có sự hiện diện của thiết bị chỉnh hình** thường được gây ra bởi *S. aureus* và các loài *tụ cầu không sinh coagulase*.
- **Viêm tủy xương liên quan đến bệnh lý khoa học** được gây ra bởi *tụ cầu* hoặc *Salmonella*.
- **Viêm tủy xương mạn tính** thường được liên quan đến hoại tử xương và có thể liên quan đến các mầm bệnh vi khuẩn gram âm cũng như *tụ cầu*.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán bằng cách phát hiện xương nhiễm trùng thông qua vết loét da hoặc bằng chẩn đoán hình ảnh như chụp phim thường, ghi xạ hình xương, hoặc chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging–MRI) (*Clin Infect Dis* 2008;47:519).
- Cần sinh thiết và lấy xương bị viêm (trước khi sử dụng kháng sinh).
- Tốc độ máu lắng và protein có phản ứng thường tăng cao rõ rệt và có thể được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị.

ĐIỀU TRỊ

- Nếu không xác định được căn nguyên, nên điều trị theo kinh nghiệm bao phủ *tụ cầu* và tất cả các căn nguyên gây bệnh có khả năng khác (như đã được liệt kê trước đó).
- Tiêm kháng sinh β -lactam (oxacillin, cefazolin) có hiệu quả chống lại MSSA. Vancomycin, daptomycin và linezolid được sử dụng để điều trị viêm tủy xương

- MRSA. Các thuốc uống có khả năng đạt được nồng độ ở xương hợp lý bao gồm trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin và doxycycline.
- Viêm tủy xương do vi khuẩn gram âm có thể được điều trị bằng fluoroquinolon tiêm hoặc uống – và thuốc phải thẩm thấu vào xương tuyệt đối và sinh khả dụng cao hoặc điều trị bằng cephalosporin thế hệ thứ ba.
 - Điều trị khỏi cần ít nhất 4–6 tuần bằng kháng sinh liều cao. Ban đầu cần phải tiêm, sau 2–3 tuần có thể xem xét chuyển sang uống nếu các tác nhân gây bệnh nhạy cảm và nồng độ diệt khuẩn đủ có thể đạt được. (*Clin Infect Dis* 2012;54:403).
 - **Viêm tủy xương cấp đường máu.** Trong trường hợp không có thiếu tưới máu hoặc có dị vật, bệnh có thể được điều trị bằng liệu pháp kháng sinh đơn thuần.
 - **Viêm tủy xương liên quan đến tưới máu** (v.d., ở những bệnh nhân đái tháo đường) hiếm khi được chữa khỏi bằng thuốc điều trị đơn thuần; tăng cường tưới máu, cắt lọc, thậm chí cắt cụt chi được đặt ra. Nhiễm trùng thường là do tạp khuẩn, bao gồm vi khuẩn ký khí.
 - **Viêm tủy xương tuy có mặt của thiết bị chỉnh hình** rất hiếm khi được loại bỏ bằng kháng sinh đơn thuần và thường đòi hỏi phải loại bỏ các thiết bị. Khi không thể loại bỏ, bổ sung rifampin 300 mg uống ba lần mỗi ngày. Liệu pháp kháng sinh ức chế dài hạn, có thể cần.
 - **Viêm tủy xương mạn tính.** Tiêu diệt vi khuẩn đòi hỏi sự kết hợp giữa điều trị nội khoa kết hợp phẫu thuật để loại bỏ các ổ nhiễm trùng dai dẳng. Liệu pháp kháng sinh ức chế dài hạn có thể được sử dụng. Nếu phẫu thuật không khả thi thì điều trị hỗ trợ oxy cao áp có thể hữu ích.

NHIỄM TRÙNG HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Viêm màng não

ĐẠI CƯƠNG

Viêm màng não là tình trạng viêm của màng bao bọc xung quanh não và/hoặc tủy sống. Tình trạng này có thể gây ra bởi vi khuẩn, hoặc virus, hoặc do các nguyên nhân không nhiễm trùng như thuốc.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Viêm màng não nên được cân nhắc trong bất kỳ bệnh nhân nào có dấu hiệu sốt và cứng cổ hoặc kèm các triệu chứng thần kinh, đặc biệt là nếu đồng thời có nhiễm trùng khác hoặc kèm theo chấn thương sọ.

- **Viêm màng não do vi khuẩn** là một trường hợp cấp cứu. Điều trị không nên trì hoãn để đợi cho các biện pháp xác định chẩn đoán vì tiên lượng phụ thuộc vào việc bắt đầu ngay điều trị bằng kháng sinh.
- **Viêm màng não vô khuẩn** thường nhẹ hơn viêm màng não do vi khuẩn và có thể được bắt đầu bằng các triệu chứng đường hô hấp trên hoặc viêm họng. Virus là nguyên nhân phổ biến, cũng có thể là viêm do thuốc (v.d., thuốc chống viêm không steroid [nonsteroidal anti-inflammatory drugs–NSAIDs], TMP-SMX).
- Sự khác nhau giữa các nguyên nhân gây bệnh vi khuẩn, virus và căn nguyên không nhiễm trùng trên lâm sàng khó có thể phân biệt được.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán đòi hỏi phải chọc dò tủy sống cùng với việc đo áp suất mỏ, kiểm tra protein dịch não tủy (cerebrospinal fluid–CSF), glucose và công thức bạch cầu, nuôi cấy nhuộm Gram. Cấy máu nên luôn luôn được thực hiện. Chụp CT sọ não trước khi chọc dịch não tủy đang được tranh luận, tuy nhiên nhìn chung không bắt buộc thực hiện ở người trẻ tuổi, bệnh nhân suy giảm miễn dịch có biểu hiện thần kinh khu trú, co giật, hoặc ý thức xấu dàn (*Clin Infect Dis* 2004;39:1267).
- Các kết quả dịch não tủy điển hình trong **viêm màng não do vi khuẩn** bao gồm tăng bạch cầu đa nhân trung tính, protein CSF cao rõ rệt và nồng độ glucose giảm.
- Trong **viêm màng não do virus**, tăng bạch cầu lympho dịch não tủy phô biến (mặc dù bạch cầu trung tính có thể chiếm ưu thế rất sớm trong quá trình bệnh). Xát nghiệm PCR dịch não tủy có thể phát hiện enterovirus, virus herpes simplex (herpes simplex virus–HSV) và HIV.
- Tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng, các xét nghiệm dịch não tủy khác có thể được làm bao gồm xát nghiệm rapid plasma reagin (rapid plasma reagin–RPR), nhuộm AFB phát hiện kháng nguyên ngưng kết latex kháng nguyên, kháng nguyên cryptococcus và kháng thể arbovirus.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm các biện pháp hỗ trợ và điều trị kháng sinh (*Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267). Bất cứ khi nào ngờ ngờ viêm màng não cấp do vi khuẩn, nên điều trị bằng tiêm kháng sinh liều cao càng sớm càng tốt. Khi nào các nguyên nhân của bệnh viêm màng não được xác định thì phác đồ điều trị thực nghiệm nên được dựa trên các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân và nhuộm Gram của CSF:

- **Nếu không phát hiện được vi khuẩn nào**, cephalosporin thế hệ thứ ba liều cao (ceftriaxone 2 g IV mỗi 12 giờ) và vancomycin 1 g IV mỗi 8–12 giờ được khuyến khích trong các kết quả cấy đang được chờ xử lý.
- Ampicillin 2 g 4 giờ/lần IV nên được bổ sung cho các **bệnh nhân suy giảm miễn dịch và lớn tuổi (>50 tuổi)** để chống lại *Listeria monocytogenes*.

- Sau **phẫu thuật thần kinh hoặc sau chấn thương ở đầu hoặc cột sống** thì bao phủ liều cao vancomycin và ceftazidime hoặc cefepime 2 g 8 giờ/lần IV phô rộng. Phác đồ điều trị theo kinh nghiệm nên được thay đổi khi biết được kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ.
- Dexamethasone** 10 mg 6 giờ/lần IV dùng ngay trước khi hoặc cùng với kháng sinh ban đầu và kéo dài 4 ngày sẽ làm giảm nguy cơ biểu hiện thần kinh ở những bệnh nhân viêm màng não do **phế cầu (*Streptococcus pneumoniae*–*S.pneumoniae*)**. Steroids không được chứng minh có lợi ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn gây bởi các sinh vật khác và nên ngừng sử dụng nếu có một tác nhân gây bệnh khác được phân lập (*N Engl J Med* 2002;347:1549).

• Điều trị cho các nhiễm trùng cụ thể

- Điều trị **phế cầu**, penicillin G IV 4.000.000 điều trị 4 giờ/lần trong 14 ngày là thích hợp khi mẫu phân lập nhạy cảm hoàn toàn với penicillin. Ceftriaxone hoặc cefotaxime liều cao (như mô tả ở trên) được sử dụng điều trị các chứng nhạy cảm hoặc kháng penicillin trung gian và vancomycin được thêm vào nếu có kháng ceftriaxone hoặc kháng penicillin ở nồng độ cao. Các lựa chọn cho trường hợp bệnh nhân dị ứng nặng với penicillin là vancomycin cộng với rifampin 300 mg PO 3 lần/ngày hoặc chloramphenicol 1 g IV 6 giờ/lần. Vancomycin không nên được sử dụng một mình. Dexamethasone, như mô tả ở trên, có thể hiệu quả nếu được sử dụng sớm.
- Điều trị **não mô cầu (*N.meningitidis*)**, ceftriaxone hoặc cefotaxime liều cao được tiếp tục trong ít nhất 5 ngày sau khi bệnh nhân hết sốt, tổng liệu trình thường là 7 ngày. Chloramphenicol được chọn nếu bệnh nhân dị ứng penicillin. Bệnh nhân cần được đặt trong một phòng cách ly hô hấp trong ít nhất 24 giờ đầu điều trị. Những người có tiếp xúc gần (v.d., những người sống trong cùng hộ gia đình và những cán bộ y tế có tiếp xúc gần với dịch tiết của bệnh nhân như đặt nội khí quản) được điều trị dự phòng bằng ciprofloxacin 500 mg đường miệng một lần; rifampin, 600 mg PO 2 lần/ngày trong 2 ngày; hoặc ceftriaxone 250 mg tiêm bắp. Sự thiếu hụt thành phần bổ sung Terminal (C5 qua C9) nên được loại trừ ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng não mô cầu tái phát.
- Viêm màng não do ***Listeria monocytogenes*** gấp ở người lớn suy giảm miễn dịch và người già. Điều trị bằng ampicillin 2 g 4 giờ/lần IV kết hợp với một kháng sinh nhóm aminoglycoside dùng toàn thân trong ít nhất 3-4 tuần. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Trimethoprim-sulfamethoxazole-TMP-SMX; TMP 5 mg/kg IV 6 giờ/lần) hoặc meropenem (2 g 8 giờ/lần IV) là một lựa chọn thay thế cho các bệnh nhân dị ứng penicillin.
- Viêm màng não mủ do trực khuẩn gram âm** thường là một biến chứng của chấn thương đầu hoặc sau ca phẫu thuật thần kinh. Ceftazidime hoặc cefepime liều cao 2 g 8 giờ/lần IV được sử dụng cho hầu hết các mầm bệnh bao phủ cả

trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*–*P. aeruginosa*). Ceftriaxone hoặc cefotaxime liều cao có thể được sử dụng cho các tác nhân gây bệnh nhạy cảm. Các lựa chọn thay thế gồm meropenem và ciprofloxacin.

- **Viêm màng não do tụ khuẩn** thường là kết quả của nhiễm vi khuẩn ở mật độ cao, trực tiếp khuếch tán từ một ổ viêm nhiễm lân cận màng não hoặc sau thủ thuật phẫu thuật thần kinh gần đây. Oxacillin và nafcillin 2 g IV 4 giờ/lần là các thuốc được lựa chọn. Cephalosporin thế hệ đầu không đáng tin cậy để sử dụng trong thâm nhập vào dịch não tủy. Vancomycin nên được sử dụng cho bệnh nhân dị ứng penicillin và kháng methicillin khi có khả năng hoặc đã được xác nhận. Rifampin cũng có thể sử dụng khi cần thiết.
- **Đối với bệnh viêm màng não do enteroviral**, điều trị thường là chăm sóc hỗ trợ. Acyclovir, 10 mg/kg IV 8 giờ/lần được sử dụng cho bệnh nhân **viêm màng não do HSV** từ trung bình đến nặng.

Nhiễm trùng não thất và não thất shunt ổ bụng

ĐẠI CƯƠNG

Thường thấy ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật thần kinh, gây bởi tụ cầu không sinh ra coagulase, tụ cầu vàng và các loài *Propionibacterium*.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị vancomycin IV có kèm hoặc không rifampin hoặc vancomycin tiêm vào trong não thất. Cần loại bỏ các shunt nhiễm trùng để chữa bệnh.

Viêm não

ĐẠI CƯƠNG

Viêm não là tình trạng viêm của tổ chức nhu mô não, thường liên quan tới nhiễm virus **HSV-1** là nguyên nhân phổ biến nhất và quan trọng nhất của viêm não gây dịch lè tê. Nguyên nhân khác bao gồm **virus Dengue** và viêm não màng não do arbovirus như **virut West Nile** (**West Nile virus-WNV**) (xem phần Nhiễm trùng lây truyền qua muỗi đốt).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bao gồm sốt và các bất thường về thần kinh, đặc biệt là các rối loạn ý thức hoặc co giật mà thường không kèm theo dấu hiệu màng não.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán xác định bằng cách phát hiện HSV-1 trong CSF bằng PCR. Tuy nhiên, kết quả PCR âm tính không loại trừ khả năng viêm não do HSV. Tăng tín hiệu thùy thái dương thường thấy trên chụp MRI não.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bằng acyclovir 10 mg/kg IV 8 giờ/lần truyền kéo dài hơn 1 giờ với bù nước đầy đủ, điều này cần được bắt đầu sớm ngay khi có nghi ngờ và tiếp tục kéo dài trong 14–21 ngày, cho tới khi nào chẩn đoán được loại trừ. Trị hoãn bắt đầu điều trị làm tăng đáng kể nguy cơ dẫn đến kết quả điều trị kém (*Clin Infect Dis* 2008;47:303).

Áp-xe não

ĐẠI CƯƠNG

Áp-xe não ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch đầy đủ thường là do vi khuẩn tại ví trí ban đầu và là kết quả của sự lây lan từ một ổ nhiễm trùng lân cận hoặc từ sự thuyên tắc mạch do nhiễm khuẩn viêm nội tâm mạc. Nhiễm trùng thường là hỗn hợp, với liên cầu khuẩn răng miệng, *tụ cầu* và vi khuẩn khí là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán bằng chụp X-quang: Với các tổn thương tăng tín hiệu dạng vòng nhẫn thấy trên chụp MRI hoặc chụp CT có thuốc cản quang.
- Xác định căn nguyên vi sinh vật bằng cách hút, sinh thiết, hoặc tại thời điểm phẫu thuật để xét nghiệm.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị theo kinh nghiệm nên dùng kháng sinh bao phủ các tác nhân có khả năng gây bệnh nhất dựa trên ổ nhiễm trùng nguyên phát. Khi không nhìn thấy trước căn nguyên nhiễm trùng thì sử dụng phác đồ kết hợp cephalosporin thế hệ thứ ba với metronidazole và vancomycin là một trị liệu hợp lý cho đến khi có kết quả nuôi cấy (*Int J Surg* 2011;9:136). Điều trị thường là phẫu thuật và kết hợp sử dụng bổ sung kháng sinh toàn thân.

Ấu trùng sán dây lợn ở não (neurocysticercosis)

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh được gây ra bởi các nang của *Taenia solium* trong não. Nhiễm bệnh khi ăn thịt lợn chưa nấu chín có chứa trứng của *T. solium*, là bệnh phổ biến ở Mexico và Trung Mỹ. Tỷ lệ mắc bệnh áu trùng sán não ở các nước phát triển gần đây tăng lên do người nhập cư mang mầm bệnh đến từ các vùng có dịch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Có thể biểu hiện khởi phát bởi cơn co giật, não úng thủy hoặc bất thường về thần kinh khu trú.

Test chẩn đoán

Bệnh áu trùng sán dây lợn ở não nên được nghi ngờ ở những bệnh nhân có cơn động kinh mới khởi phát mà không rõ nguyên nhân và đi đến vùng dịch tễ lưu hành. Kết quả chụp não cho thấy đặc trưng nhiều nang có thể có hoặc không thể tăng tín hiệu. Phát hiện bạch cầu ái toan trong dịch não tủy là một gợi ý cho việc chẩn đoán. Xét nghiệm huyết thanh học có sẵn tại Trung tâm kiểm soát dịch bệnh (Centers for Disease Control–CDC).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị có thể cần phải phẫu thuật và/hoặc sử dụng liều cao albendazole hoặc Praziquantel, tùy thuộc vào vị trí của nang và mức độ nghiêm trọng. Thuốc chống co giật, theo dõi áp lực nội sọ và steroid có thể cần để kiểm soát các triệu chứng (*Lancet* 2003;362:547).

NHIỄM TRÙNG TIM MẠCH

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

- Tỷ lệ viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính (acute bacterial endocarditis–ABE)

và viêm nội tâm mạc do chăm sóc y tế (liên quan đến ống thông IV, các thủ thuật xâm lấn) đang gia tăng (*Arch Intern Med* 2009;109:463).

- **Viêm nội tâm mạc do van giả (Prosthetic valve endocarditis–PVE)** xảy ra ở 1%–4% bệnh nhân có van tim giả.

Nguyên nhân

- **Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (Infective endocarditis–IE)** thường là do cầu khuẩn gram dương. Tụ cầu là tác nhân thường gặp nhất đứng sau liên cầu viridans, vi khuẩn ruột và tụ cầu không sinh coagulase.
- Viêm nội tâm mạc vi khuẩn do vi khuẩn gram âm và nấm xảy ra ít hơn và thường liên quan đến việc sử dụng ma túy hoặc van tim giả.
- Thủ thuật nha khoa và nhiễm khuẩn từ các ổ nhiễm trùng xa là những mầm mống của các nhiễm trùng.
- **Viêm nội tâm mạc do van giả (prosthetic valve endocarditis–PVE).** Nhiễm trùng sớm (trong vòng 2 tháng phẫu thuật), gây bởi *S. aureus*, tụ cầu không sinh coagulase, trực khuẩn gram âm và các loài *Candida*. *S. aureus*, tụ cầu không sinh coagulase, cầu khuẩn đường ruột và liên cầu là những nguyên nhân phổ biến nhất của khởi phát PVE muộn.

Yếu tố nguy cơ

Bệnh tim cầu trúc, sử dụng ma tuý, van tim giả và có tiền sử viêm nội tâm mạc là yếu tố gợi ý quan trọng chẩn đoán viêm nội tâm mạc.

CHẨN ĐOÁN

Tiêu chuẩn Duke sửa đổi (Bảng 14–2a và b) để chẩn đoán viêm nội tâm mạc vi khuẩn, kết hợp vi sinh, giải phẫu bệnh, siêu âm tim và dấu hiệu lâm sàng được sử dụng rộng rãi (*Clin Infect Dis* 2000;30:633).

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có **ABE** có thể biểu hiện trong vòng 3–10 ngày sau khi khởi phát nhiễm trùng với bệnh hiểm nghèo.
- **Viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn (Subacute bacterial endocarditis–SBE)** có biểu hiện trong vài tuần đến vài tháng với các triệu chứng toàn thân (sốt, mệt mỏi, chán ăn), bệnh phức hợp miễn dịch (viêm thận, đau khớp, các hạt Osler) và hiện tượng tắc mạch (thận, lách và nhồi máu não, xuất huyết; các tổn thương Janeway).
- **PVE** phải được nghĩ đến ở bất cứ bệnh nhân nào có nhiễm khuẩn huyết dai dẳng sau khi phẫu thuật van tim.

Bảng 14–2a Tiêu chuẩn Duke (sửa đổi) chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn**Tiêu chuẩn chính****I. Cấy máu dương tính**

- Hai mẫu cấy máu riêng biệt với viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus*, nhóm HACEK, hoặc cầu khuẩn ruột mắc phải ở cộng đồng (không phải ổ nhiễm trùng nguyên phát)
- Cấy máu dương tính liên tục từ mẫu máu lấy cách nhau ít nhất 12 giờ hoặc tất cả 3 hoặc 4 mẫu máu riêng biệt được lấy ra cách nhau 1 giờ.
- Cấy máu dương tính 1 lần đối với *Coxiella burnetii*

II. Bằng chứng có sự liên quan của nội tâm mạc

- Siêu âm tim có dấu hiệu IE
- Đao động tim hàng loạt ở một van hoặc các cấu trúc hỗ trợ, trong dòng chảy trào ngược hoặc trên các vật liệu cấy ghép mà không thể giải thích do các phẫu thuật.
- Áp-xe
- Một phần mới xuất hiện của van giả
- Trào ngược van mới xảy ra (thay đổi từ tiếng thổi trước đó là nhưng không đủ)

Tiêu chuẩn phụ

- Tiền sử có bệnh tim hoặc tiêm chích ma túy
- Sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$)
- Hiện tượng ở mạch: Thuyên tắc động mạch, nhồi máu phổi nhiễm khuẩn, phình mạch do nấm, xuất huyết nội sọ, tổn thương Janeway
- Hiện tượng miễn dịch: Viêm cầu thận, các hạt của Osler, điểm Roth, yếu tố dạng thấp
- Bằng chứng vi sinh: Vật cấy máu dương tính nhưng không đáp ứng được tiêu chuẩn chính hoặc bằng chứng huyết thanh của vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phù hợp với IE.

HACEK, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*; IE, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Test chẩn đoán

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đáng tin cậy nhất của IE là sự hiện diện của vi khuẩn trong máu liên tục trong một bối cảnh lâm sàng tương thích. Nên cấy máu 3 lần từ các vị trí riêng biệt ít nhất 1 giờ trước khi điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm. Cấy máu thường dương tính ít nhất 90% số bệnh nhân nhưng có thể âm tính nếu bệnh nhân đã được dùng kháng sinh.

Bảng 14–2b**Phân bậc chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn theo tiêu chuẩn Duke (sửa đổi)****Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn chắc chắn****Tiêu chuẩn giải phẫu bệnh:**

Nốt sùi hoặc áp-xe trong tim được khẳng định bởi mô bệnh học cho thấy viêm màng trong tim hoạt động **VÀ** một vi sinh vật có liên quan được khẳng định bởi nuôi cấy hoặc mô bệnh học

Tiêu chuẩn lâm sàng:

2 tiêu chuẩn chính **HOẶC**

1 tiêu chuẩn chính và 3 tiêu chuẩn phụ **HOẶC**

5 tiêu chuẩn phụ

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có thể

1 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ **HOẶC**

3 tiêu chuẩn phụ

Loại trừ viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Chẩn đoán xác định thay thế **HOẶC**

Phân giải của các biểu hiện bằng liệu pháp ≤4 ngày **HOẶC**

Không có bằng chứng bệnh lý lúc phẫu thuật hoặc phẫu tích bệnh phẩm sau khi điều trị kháng sinh ≤4 ngày.

IE, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Trích từ Li JS, Sexton DJ, Mick N và cộng sự. *Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis*. Clin Infect Dis 2000;30:633–638.

- Siêu âm tim đóng một vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán IE và xác định sự cần thiết của việc cần phải can thiệp phẫu thuật.
 - Bệnh nhân IE và sùi van được nhìn thấy bằng siêu âm tim qua thành ngực (transthoracic echocardiography–TTE) có nguy cơ thuyền tắc cao, suy tim, đứt dây chằng van. Tuy nhiên, TTE âm tính thì không loại trừ IE.
 - Khi có bằng chứng lâm sàng của IE, **siêu âm tim qua thực quản (transesophageal echocardiography–TEE)** cải thiện độ nhạy của các tiêu chuẩn Duke, đặc biệt là ở bệnh nhân van tim giả.

ĐIỀU TRỊ

- *Bắt buộc dùng kháng sinh tiêm tĩnh mạch liều cao, kéo dài (thường 4–6 tuần).*
- Cần thiết làm kháng sinh đồ đối với vi khuẩn gây bệnh để điều trị tối ưu.

- **ABE** thường đòi hỏi phải điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm trước khi có kết quả nuôi cấy. Điều trị ban đầu cho *S. aureus* nên bao gồm vancomycin 15 mg/kg IV 12 giờ/lần. Liệu pháp này cần phải được điều chỉnh trên cơ sở dữ liệu nuôi cấy và kháng sinh đồ. Đối với các chủng nhạy cảm methicillin, dùng oxacillin 2 g IV 4 giờ/lần tốt hơn vancomycin.
- **SBE** gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm cần được điều trị bằng penicillin, do bệnh này thường có tỷ lệ chữa khỏi >90%. Điều trị có thể bị trì hoãn cho đến khi nuôi cấy khẳng định một vi khuẩn cụ thể và kháng sinh đồ.
- **PVE** nên được điều trị tích cực kéo dài vì nguy cơ gia tăng thất bại điều trị và tái phát. Chỉ định thay van được mô tả chi tiết ở bên dưới.
- Đo thính lực trước khi điều trị được khuyến nghị cho bệnh nhân điều trị trên 7 ngày bằng aminoglycoside, đo lại trong quá trình điều trị hoặc có triệu chứng về tai.
- **Điều trị kháng sinh cho các loại vi khuẩn cụ thể** (Bảng 14–3)
 - Điều trị *viridans streptococci*—đây là các chủng nhạy cảm với penicillin: Dùng penicillin G hoặc ceftriaxone trong 4 tuần được khuyến nghị. Một lộ trình điều trị ngắn 2 tuần kết hợp với gentamicin có thể cân nhắc nhưng sẽ kèm theo nguy cơ độc tính thận và tai và không nên sử dụng cho PVE hoặc các bệnh nghiêm trọng. Streptococci với kháng penicillin trung bình hoặc cao nên được điều trị kết hợp kéo dài. Giải mãn cảm penicillin thường lành hơn so với vancomycin khi bệnh nhân dị ứng penicillin.
 - *S. pyogenes* và *S. pneumoniae* nên được điều trị bằng penicillin G 2–4.000.000 điều trị IV 4 giờ/lần trong 4–6 tuần. Phế cầu kháng Penicillin nên điều trị bằng ceftriaxone 2 g IV 24 giờ/lần trong 4–6 tuần. Nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc do *Streptococcus bovis* có liên quan đến bệnh lý đường tiêu hóa thấp (gastrointestinal–GI), bao gồm những khối u. Viêm nội tâm mạc do liên cầu nhóm B và G cũng có thể được kết hợp với bệnh lý đường tiêu hóa thấp.
 - **Các chủng Enterococcus** gây ra 5% đến 20% các trường hợp SBE. Các chủng phân lập từ bệnh nhân viêm nội tâm mạc cầu khuẩn đường ruột nên được sàng lọc với các sản phẩm β -lactam và thử độ nhạy cảm với vancomycin, quinupristin/dalfopristin, linezolid và gentamicin. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do enterococcus kháng vancomycin (Vancomycin-resistantenterococcus–VRE) IE rất khó điều trị; các hội chẩn với các chuyên gia việc bệnh truyền nhiễm được khuyến khích.
 - **Tụ cầu** (MSSA) nên được điều trị bằng oxacillin. Penicillin vượt trội hơn so với vancomycin và giải mãn cảm được khuyến nghị nếu có thể (*Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 333). Cefazolin có thể được thay thế ở những bệnh nhân dị ứng penicillin không có tiền sử shock phản vệ. IE ở người nghiện chích ma túy có thể điều trị 2 tuần bằng oxacillin kết hợp với một aminoglycoside. Vancomycin,

linezolid và daptomycin có thể được sử dụng cho MRSA. Gentamicin liều thấp ban đầu để tăng sức đề kháng trong các van chưa bị tổn thương gây suy thận không được chứng minh là có lợi (*Clin Infect Dis* 2009;48:713).

- Viêm nội tâm mạc do **tụ cầu không sinh coagulase** (v.d., **tụ cầu da**) xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân có van tim giả, mặc dù ở bệnh nhân viêm nội tâm mạc trên bệnh nhân có van tim bình thường ngày càng tăng, đặc biệt là trong các cơ sở y tế. Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn *Staphylococcus lugdunensis* liên quan với sự gia tăng biểu hiện quanh van và ổ di bệnh. Những vi khuẩn này ngày càng trở nên đề kháng với thuốc kháng sinh β-lactam.
- **PVE** đòi hỏi phải phối hợp điều trị tích cực trong ít nhất 6 tuần. Điều trị kinh nghiệm ban đầu trong khi chờ nuôi cấy bao gồm việc thêm rifampin vào vancomycin và gentamicin để tăng tính thẩm màng sinh học. Thay thế oxacillin cho vancomycin nếu có kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ. Thất bại điều trị hoặc tái phát là phổ biến.
- **HACEK** là một từ viết tắt cho một nhóm vi khuẩn gram âm kén chọn vật chủ, phát triển chậm (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* và các loài *Kingella*), gây nhiễm trùng các van tim.
- **Nuôi cấy IE âm tính** thường khi đã điều trị kháng sinh trước đó hoặc trường hợp hiếm là với các mầm bệnh kén vật chủ, chẳng hạn như liên cầu khuẩn thiếu hụt dinh dưỡng, các vi khuẩn HACEK, *Coxiella burnetii* (sốt Q), *Bartonella*, *Brucella*, *Tropheryma whipplei* (bệnh Whipple) và nấm. Có thể điều trị theo kinh nghiệm mặc dù các mẫu nuôi cấy là âm tính (xem Bảng 14-3).

• Đáp ứng với điều trị bằng kháng sinh

- Cải thiện lâm sàng thường được ghi nhận trong vòng 3–10 ngày kể từ ngày bắt đầu điều trị.
- Cấy máu nên được làm hàng ngày cho đến khi không còn bằng chứng của vi khuẩn trong máu.
- Sốt dai dẳng hoặc tái phát thường là do nhiễm trùng ở tim lan rộng nhưng cũng có thể là do thuyên tắc, quá mẫn thuốc hoặc bội nhiễm do nhiễm trùng bệnh viện (*Circulation* 2005;111:e393).

Xử trí phẫu thuật

- Đối với viêm nội tâm mạc van ở bệnh nhân còn nguyên vẹn, chỉ định phẫu thuật khi có suy tim dai dẳng, sa van động mạch chủ hoặc van hai lá có bằng chứng huyết động của áp lực cuối tâm trương thất trái cao; các biến chứng như nghẽn tim, động mạch chủ hình khuyên hay áp-xe, rò, hoặc thủng; nhiễm nấm hoặc vi khuẩn đề kháng cao. Nghẽn mạch tái phát và nhiễm khuẩn huyết kéo dài cũng được chỉ định phẫu thuật.
- Đối với PVE, các chỉ định bao gồm suy tim, nứt van, tăng tốc nghẽn van hoặc sa

Bảng 14–3

Điều trị viêm nội tâm mạc được gây ra bởi các mầm bệnh cụ thể^a

Mầm bệnh	Phác đồ kháng sinh	Thời gian điều trị	Lưu ý
Viridans streptococci			
MIC <0,12 mcg/mL	<ul style="list-style-type: none"> [Penicillin G 12–18 triệu IV 24 giờ/lần hoặc ceftriaxone] + gentamicin (liều thấp) Vancomycin nếu dị ứng với PCN 	<ul style="list-style-type: none"> 4 tuần (2 tuần nếu kết hợp với gentamicin) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 tuần không hiệu quả cho trường hợp van giả, các triệu chứng tắc mạch lớn hoặc lan rộng
MIC 0,12–0,5 mcg/mL	<ul style="list-style-type: none"> [Penicillin G 4 triệu IV 4 giờ/lần hoặc ceftriaxone] + gentamicin Vancomycin nếu dị ứng với PCN 	<ul style="list-style-type: none"> 4 tuần với 2 tuần sử dụng gentamicin 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomycin đơn độc ở bệnh nhân dị ứng.
MIC>0,5 mcg/mL	<ul style="list-style-type: none"> Ampicillin/sulbactam ± gentamicin (nếu sản xuất β-lactamase) Vancomycin ± gentamicin 	<ul style="list-style-type: none"> 4–6 tuần 	
Các loài <i>Enterococcus</i>			
Nhạy cảm với Penicillin	<ul style="list-style-type: none"> <i>Vancomycin</i> ± <i>gentamicin</i> <i>Vancomycin</i> 	<ul style="list-style-type: none"> 4–6 tuần 	<ul style="list-style-type: none"> Kháng gentamicin mức cao, thay thế bằng streptomycin hoặc ceftriaxone

(còn tiếp)

Bảng 14–3	Điều trị viêm nội tâm mạc được gây ra bởi các mầm bệnh cụ thể ^a (Tiếp theo)		
Mầm bệnh	Phác đồ kháng sinh	Thời gian điều trị	Lưu ý
Kháng penicillin	<ul style="list-style-type: none"> β-lactamase: Ampicillin/sulbactam + gentamicin Kháng nội tại: Vancomycin + gentamicin 	• 6 tuần	• Tham khảo ý kiến của chuyên gia truyền nhiễm
Kháng Vancomycin và ampicillin	<ul style="list-style-type: none"> Linezolid hoặc daptomycin Quinupristin/dalfopristin ± doxycycline 	• ≥8 tuần	
Các chủng tụ cầu			
Van nguyên vẹn, MSSA	<ul style="list-style-type: none"> Oxacillin Cefazolin nếu dị ứng penicillin mà không có phản ứng phản vệ 	• 6 tuần	• Bắt đầu 3–5 ngày gentamicin để tăng tác dụng hiệp đồng có thể không có lợi
Van ba lá, MSSA (tiêm chích ma túy)	• Oxacillin + gentamicin	• 2 tuần	
Van nguyên vẹn, MRSA	• Vancomycin hoặc daptomycin hoặc linezolid (cũng điều trị cho MSSA nếu dị ứng quá mẫn)	• 6 tuần	

Các chủng tụ cầu (van giả)

MSSA/MSSE

- Oxacillin + rifampin + gentamicin
- ≥6 tuần (2 tuần dùng gentamicin)

MSSA/MSSE

- Vancomycin + rifampin + gentamicin

Vi khuẩn HACEK và
nuôi cấy IE âm tính

- Ceftriaxone hoặc ampicillin–sulbactam hoặc ciprofloxacin
- 4 tuần

- HACEK là viết tắt của *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella.*

Liều dùng: Ceftriaxone 2 g IV mỗi 24 giờ; gentamicin 2 g mỗi ngày hoặc 1 mg/kg mỗi 8 giờ; vancomycin 15 mg/kg mỗi 12 giờ; ampicillin–sulbactam 3 g IV mỗi 6 giờ; ampicillin 2 g IV mỗi 4 giờ; oxacillin 2 g IV mỗi 4 giờ; rifampin 300 mg PO mỗi 8 giờ; cefazolin 2 g IV mỗi 8 giờ; daptomycin 6 mg/kg/ngày; linezolid 600 mg IV mỗi 12 giờ; ciprofloxacin 400 mg IV mỗi 12 giờ.

Đo thính lực ban đầu và hàng tuần cho bệnh nhân dùng kháng sinh nhóm aminoglycosides nếu ≥7 ngày. Theo dõi nồng độ aminoglycoside và vancomycin. Nồng độ đáy của vancomycin là gần 15–20 µg/mL.

^aXem Circulation 2005; 111: e393.

IE, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn; IV, tiêm tĩnh mạch; MIC (minimum inhibitory concentration), nồng độ úc chế tối thiểu; MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), tụ cầu kháng methicillin; MRSE (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*), tụ cầu da kháng methicillin; MSSA, tụ cầu nhạy cảm methicillin; MSSE (methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*), tụ cầu da nhạy cảm methicillin; PCN, penicillin.

van nghiêm trọng, các biến chứng như hình thành áp-xe, nhiễm khuẩn huyết dai dẳng hoặc tắc mạch tái phát và tái phát nhiễm trùng (*J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Các khuyến cáo của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ để dự phòng cho IE đã được xem xét và được trình bày trong Bảng 14-4.

Viêm cơ tim

ĐẠI CƯƠNG

- Là khi tim bị ảnh hưởng bởi quá trình viêm, do một tác nhân nhiễm trùng gây ra. Viêm cơ tim có thể xảy ra trong và sau khi nhiễm một loại virus, rickettsia, vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng.
- Virus là nguyên nhân thường gặp nhất bao gồm enterovirus (Coxsackie B và echovirus), adenovirus, virus herpes 6, parvovirus B-19, và nhiều chủng khác. Viêm cơ tim cũng có thể là một biến chứng hiếm gặp sau khi tiêm phòng bệnh đậu mùa.

CHẨN ĐOÁN

- Xét nghiệm phết mũi họng và huyết thanh học có thể được thực hiện để phát hiện nhiễm virus.
- Sinh thiết màng trong tim để làm mô bệnh học và làm PCR virus cũng có thể giúp chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

Phác đồ điều trị nên dựa vào căn nguyên nhiễm trùng được xác định. Vai trò của globulin miễn dịch tĩnh mạch và các thuốc kháng virus trong điều trị viêm cơ tim do virus vẫn còn chưa rõ ràng.

Viêm màng ngoài tim

ĐẠI CƯƠNG

Viêm màng ngoài tim cấp tính là một hội chứng viêm của màng ngoài tim, đặc trưng bởi đau ngực, nghe có tiếng cọ màng ngoài tim, và ST chênh lên đồng loạt khi làm điện tâm đồ (electrocardiogram–ECG). Nguyên nhân truyền nhiễm phổ biến

Bảng 14-4 Điều trị dự phòng viêm nội tâm mạc^a

Bệnh cảnh lâm sàng	Thuốc và liều lượng
I. Dự phòng viêm nội tâm mạc được khuyến cáo cho các bệnh lý tim mạch sau đây: van giật; viêm nội tâm mạc trước đó; bệnh tim bẩm sinh không được chữa trị, bao gồm cả đứt ống dẫn, điều trị tim bẩm sinh với chất liệu giả trong 6 tháng đầu tiên sau khi phẫu thuật, hoặc bị dị tật còn sót lại tại hoặc tiếp giáp với các vị trí của các bộ phận giả; và bệnh van tim do ghép tim.	
II. Phác đồ điều trị cho các phẫu thuật nha khoa, đường miệng hoặc đường thở (bao gồm cả việc nhổ răng, nướu và phẫu thuật nội nha, làm sạch răng, sinh thiết qua nội soi phế quản, nội soi phế quản ống cứng, phẫu thuật niêm mạc đường hô hấp, cắt amidan).	
Dự phòng chuẩn	Amoxicillin 2 g uống 1 giờ trước phẫu thuật
Không có khả năng uống	Amoxicillin 2 g tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc cefazolin hoặc ceftriaxone 1 g tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật
Bệnh nhân dị ứng với penicilin	Clindamycin 600 mg uống hoặc cephalexin 2 g uống hoặc clarithromycin hoặc azithromycin 500 mg uống 1 giờ trước khi phẫu thuật
Bệnh nhân dị ứng với penicilin và không có khả năng uống thuốc	Clindamycin 600 mg tiêm tĩnh mạch hoặc cefazolin hoặc ceftriaxone 1 g tiêm tĩnh mạch 30 phút trước khi phẫu thuật
III. Phẫu thuật dạ dày-ruột và đường sinh dục không bắt buộc phải dự phòng. Các bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm trùng hoặc phẫu thuật nơi có vi khuẩn enterococci cư trú nên được nhận amoxicillin hoặc vancomycin để tiêu diệt các mầm bệnh trước thao tác kỹ thuật đường tiết niệu.	
IV. Dự phòng được khuyến cáo với các thủ thuật có nhiễm trùng da, cấu trúc da hoặc mô cơ xương CHỈ ÁP DỤNG cho những bệnh nhân có các bệnh lý tim mạch nêu ở trên. Nên dùng penicillin hoặc cephalosporin kháng tụ cầu.	

^aXem *Circulation* 2007;116:1736

IM, tiêm bắp; IV, tiêm tĩnh mạch; PO, uống.

nhất là virus, còn nguyên nhân do vi khuẩn thường là tụ cầu và *phé cầu*. Bệnh lao (Tuberculosis-TB) hoặc bệnh nấm histoplasmosis là nguyên nhân có thể gặp (xem phần Lao).

ĐIỀU TRỊ

Vai trò của liệu pháp kháng virus trong viêm màng ngoài tim do virus vẫn chưa rõ ràng. Các thuốc giảm đau nhóm NSAID có thể được sử dụng để giảm đau.

NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG HÔ HẤP TRÊN

Viêm họng

ĐẠI CƯƠNG

Viêm họng thường là do virus, nhiễm trùng do GABHS và các vi khuẩn khác gây ra tình trạng này với tỷ lệ ít hơn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Sốt, bệnh lý hạch vùng cổ, xuất tiết dịch từ hạch hạnh nhân, trường hợp không bị ho có thể bị đau họng. Khó khăn khi chẩn đoán viêm họng do virus dựa vào lâm sàng.

Chẩn đoán phân biệt

- Nhiễm HIV cấp tính** cần được nghĩ đến trong trường hợp bị viêm họng với tăng tế bào lympho không điển hình, kèm theo xét nghiệm âm tính với liên cầu và virus Epstein-Barr.
- Viêm thanh quản** nên được nghĩ đến khi bệnh nhân có sốt với đau nặng họng, nuốt đau, dấu hiệu viêm long đường hô hấp cấp tính, và khó nuốt, tuy nhiên tối thiểu cần nội soi tai mũi họng.
- Biến chứng gây viêm mủ như áp-xe amidal mủ hoặc áp-xe vùng hầu họng từ trước nên được nghĩ đến ở các bệnh nhân đau nghiêm trọng ở một bên, khó nói, cứng họng và khó nuốt.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm chẩn đoán thường dành riêng cho các bệnh nhân có triệu chứng khi tiếp xúc với bệnh nhân bị viêm họng do liên cầu, các cá nhân có dấu hiệu nhiễm trùng đáng kể (như sốt, dấu hiệu viêm long và có hạch vùng cổ), bệnh nhân có triệu chứng không rõ ràng mặc dù đã điều trị triệu chứng và bệnh nhân có tiền sử thấp khớp.
- Thử nghiệm phát hiện kháng nguyên nhanh chóng (Rapid antigen detection testing—RADT) là hữu ích cho việc xác định **GABHS**-đòi hỏi phải điều trị để ngăn ngừa biến chứng mủ và sốt thấp khớp. Xét nghiệm âm tính cũng không chắc chắn loại trừ GABHS, tạo ra mẫu nuôi cấy dịch hầu họng là cần thiết khi RADT âm tính.
- Huyết thanh **virus Epstein-Barr** (v.d., heterophile agglutinin hoặc monospot) và kiểm tra tiêu bản máu ngoại vi cho các tế bào lympho không điển hình nên được thực hiện khi nghi ngờ bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng.

ĐIỀU TRỊ

- Hầu hết các trường hợp viêm họng tự thuyên giảm và không đòi hỏi phải sử dụng kháng sinh để điều trị.
- Điều trị GABHS được chỉ định khi mẫu nuôi cấy dương tính hoặc RADT, nếu bệnh nhân có nguy cơ cao bị sốt thấp khớp hoặc nếu chẩn đoán nghi ngờ trong khi chờ đợi kết quả của mẫu nuôi cấy. Các lựa chọn điều trị bao gồm penicillin V 250 mg uống 4 lần/ngày hoặc 500 mg uống 2 lần/ngày trong vòng 10 ngày, clindamycin từ 300 tới 450 mg uống mỗi 6–8 giờ/lần trong vòng 5 ngày, azithromycin 500 mg uống trong ngày thứ nhất, tiếp theo là 250 mg vào ngày thứ hai tới thứ năm hoặc benzathine penicillin G 1,2 triệu U tiêm bắp một liều một lần (*Clin Infect Dis* 2002;35:113; *Circulation* 2009;119:1541).
- Viêm họng do lậu cầu điều trị bằng ceftriaxone 250 mg tiêm bắp với liều duy nhất.

Viêm thanh quản

ĐẠI CƯƠNG

Haemophilus influenzae type B, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* và GABHS là các vi khuẩn phổ biến gây ra viêm thanh quản, mặc dù các tác nhân virus và nấm có thể gây bệnh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Sốt, đau họng, khó nuốt, viêm long đường hô hấp, khó nói và nuốt khó ở bệnh nhân khâm họng bình thường nên nghĩ ngay chẩn đoán lâm sàng viêm thanh quản.

Test chẩn đoán

- Mẫu nuôi cấy dịch họng và máu rất hữu ích trong việc xác định nguyên nhân.
- Chụp X-quang tia mềm vùng cổ có thể hỗ trợ việc thiết lập chẩn đoán.
- Chẩn đoán xác định qua nội soi thanh quản

ĐIỀU TRỊ

Điều trị tức thì bao gồm tư vấn nhập viện và được đề xuất trong tất cả các trường hợp có nghi ngờ. Liệu pháp kháng sinh nên bao gồm một tác nhân có hoạt tính chống *H. influenzae* như ceftriaxone 2 g IV 24 giờ/lần hoặc cefotaxime 2 g IV 6–8 giờ/lần.

Viêm xoang

ĐẠI CƯƠNG

- Viêm xoang được gây ra bởi sự tắc nghẽn phức tạp ở tai mũi họng.
- **Viêm mũi xoang** thường được gây ra bởi virus đường hô hấp trên. Vì khuẩn gây bệnh, như *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, vi khuẩn ký sinh liên quan dưới 2% trường hợp và cần được xem xét nếu các triệu chứng là nặng hoặc kéo dài trên 10 ngày.
- **Viêm mũi xoang mạn tính** có thể được gây ra bởi bất kỳ các nhóm tác nhân nào gây ra viêm xoang cấp tính, cũng như *S. aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* và nhiều vi khuẩn ký sinh (v.d., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp.) Các yếu tố góp phần có thể bao gồm bệnh hen suyễn, polyp mũi, dị ứng hoặc suy giảm miễn dịch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Viêm mũi xoang cấp tính** là một chẩn đoán lâm sàng mà thấy xuất hiện mủ khi chảy nước mũi, tắc mũi, xoang và đau vùng xoang có hoặc không kèm theo sốt, kéo dài ít hơn 4 tuần.
- **Viêm mũi xoang mạn tính** được xác định bởi các triệu chứng kéo dài hơn 12 tuần, gồm chảy mủ, tắc mũi, đau vùng mặt hoặc tăng tính nhạy cảm mũi và giảm khứu giác với những dấu hiệu của triệu chứng viêm.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán đòi hỏi bằng chứng khách quan của bệnh niêm mạc, thường là với nội soi xoang và nội soi mũi hoặc chụp CT xoang. Chụp X-quang không chuẩn bị (không có thuốc cản quang) không được khuyến khích.
- Nuôi cấy dịch xoang có thể thu được từ việc nội soi mũi xoang hoặc chọc hút xoang. Gạc mũi không mang lại hiệu quả.

ĐIỀU TRỊ

Các mục tiêu của điều trị nội khoa cho viêm mũi xoang cấp tính và mạn tính là để kiểm soát nhiễm trùng, giảm phù nề mô, dẫn lưu mủ, duy trì xoang thông thoáng và điều trị nguyên nhân.

• Viêm mũi xoang cấp tính

- **Điều trị triệu chứng** là cơ sở của việc điều trị, kể cả thuốc uống và thuốc giảm đau với hoặc không với một liệu trình điều trị ngắn hạn của thuốc thông mũi tại chỗ hoặc xịt glucocorticoid (*Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:S1).

- **Điều trị kháng sinh** theo kinh nghiệm được chỉ định chỉ cho các triệu chứng nặng dai dẳng (≥ 10 ngày) hay thất bại của điều trị triệu chứng. Phác đồ điều trị hàng đầu nên bao gồm một liệu trình từ 5–7 ngày bằng amoxicillin-clavulanate 875 mg/125 mg uống 2 lần/ngày. Doxycycline hoặc fluoroquinolone hô hấp (v.d., moxifloxacin, levofloxacin) có thể được sử dụng như một tác nhân hàng thứ hai trong trường hợp dị ứng β -lactam hoặc thất bại điều trị. TMP-SMX và macrolides không được khuyến cáo cho điều trị theo kinh nghiệm do tỷ lệ kháng cao (*Clin Infect Dis* 2012;54:e72).
- **Viêm mũi xoang mạn tính.** Điều trị thường bao gồm glucocorticoid tại chỗ và/hoặc hệ thống; vai trò của các kháng sinh là không rõ ràng. Nếu chúng được sử dụng thì amoxicillin-clavulanate được sử dụng trong điều trị ban đầu, với clindamycin cho bệnh nhân dị ứng penicillin. Một số trường hợp viêm mạn tính có thể cần phải phẫu thuật nội soi.

Nhiễm virus gây cúm

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh cúm dễ lây lan và có nguy cơ cao bùng phát với các mức độ khác nhau trong những tháng mùa đông.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh cúm có biểu hiện cấp tính, sốt cao theo đợt nhất định kèm đau đầu, đau cơ, ho và ớn lạnh.

Test chẩn đoán

Trong mùa cúm, nếu có các triệu chứng lâm sàng, cần dùng tăm bông lấy dịch vùng hầu họng làm test nhanh kháng nguyên, PCR, hoặc phương pháp kháng thể huỳnh quang và nuôi cấy.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thường là điều trị các triệu chứng.
- Các thuốc kháng virus có thể rút ngắn thời gian bị bệnh, nhưng phải được bắt đầu trong vòng 24 đến 48 giờ sau khi khởi phát triệu chứng và cho thấy hiệu quả ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (*MMWR* 2011;60 (1):1). Có ý kiến cho rằng liệu pháp kháng virus nên điều trị trong vòng 48 giờ sau khi khởi phát triệu chứng nặng cần nhập viện hoặc có nguy cơ cao bị biến chứng (xem mục Biến chứng).
 - **Các chất ức chế neuraminidase** (oseltamivir 75 mg uống 2 lần/ngày hoặc

zanamivir 10 mg hít hai lần một ngày, trong vòng 5 ngày) được sử dụng trong điều trị và dự phòng cúm A và B.

- **Adamantanes** (amantadine và rimantadine, mỗi 100 mg uống 2 lần/ngày) không có hiệu quả chống lại cúm B.
- Chủng lưu hành thay đổi hàng năm với thay đổi mô hình đề kháng cho cả hai loại thuốc kháng virus. *Quyết định điều trị phải được dựa trên số liệu kháng hàng năm*, có sẵn từ CDC tại <http://www.cdc.gov>.
- **Tiêm chủng** là chiến lược phòng ngừa đáng tin cậy nhất. Tiêm chủng hàng năm được khuyến khích cho tất cả mọi người từ 6 tháng tuổi trở lên (*MMWR 2011;60 (33):1128*).

BIẾN CHỨNG

- Người lớn trên 65 tuổi, những người sống trong viện dưỡng lão và các cơ sở chăm sóc trong thời gian dài khác, phụ nữ mang thai (và những phụ nữ sau sinh 2 tuần), và những bệnh nhân mắc bệnh mạn tính (v.d., bệnh phổi, bệnh tim mạch, bệnh ác tính đang hoạt động, đái tháo đường, suy thận mạn tính, bệnh gan mạn tính, suy giảm miễn dịch bao gồm cả HIV và cấy ghép bộ phận trên cơ thể, béo phì) có nguy cơ bị biến chứng cao.
- Bệnh viêm phổi do cúm và viêm phổi do bội nhiễm vi khuẩn là các biến chứng thường gặp nhất của bệnh cúm.
- Trao đổi kháng nguyên giữa các typ có thể dẫn tới sự xuất hiện của các chủng làm tăng số lượng virus hay khả năng lây lan dịch bệnh cao, đòi hỏi phải thay đổi điều trị hoặc các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn cao.

NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI

Viêm phế quản cấp

ĐẠI CƯƠNG

Viêm phế quản cấp tính là bệnh lý viêm nhiễm tại phế quản. Các nguyên nhân gây bệnh thường là các tác nhân virus, chẳng hạn như coronavirus, rhinovirus, cúm hoặc parainfluenza. Nguyên nhân phổi biến bao gồm *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, và *Bordetella pertussis*.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng bao gồm ho có hoặc không khạc đàm kéo dài trên 5 ngày và có

thể không phân biệt được với một nhiễm trùng đường hô hấp trên ở giai đoạn sớm. Thường không có triệu chứng sốt.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán được dựa trên lâm sàng. Mẫu nuôi cấy đờm không được khuyến khích.
- Ở những bệnh nhân có sốt, bệnh hệ thống, hoặc lớn tuổi, viêm phổi nên được loại trừ dựa trên lâm sàng hoặc X-quang và xét nghiệm chẩn đoán cúm nên được thực hiện tùy thuộc vào mùa và xu hướng bệnh tại địa phương.
- Ho kéo dài >2 tuần ở người lớn nên được xem xét với bệnh ho gà bằng một miếng gạc lấy ở mũi họng để nuôi cấy và PCR.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị triệu chứng và cần được hướng vào việc kiểm soát ho (dextromethorphan 15 mg uống mỗi 6 giờ).
- Sử dụng kháng sinh thường xuyên không được khuyến nghị trừ khi đã được chẩn đoán bệnh ho gà (*Ann Intern Med* 2001;134:521).
- Điều trị bệnh ho gà bao gồm clarithromycin 500 mg uống 2 lần/ngày trong vòng 14 ngày hoặc azithromycin 500 mg uống một liều duy nhất tiếp theo sau đó là 250 mg uống hàng ngày trong vòng 4 ngày tiếp theo.
- Trường hợp bệnh ho gà nên được báo cáo cho cơ quan y tế địa phương để tìm kiếm các hỗ trợ và được quản lý điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với azithromycin khi có chỉ định.

Viêm phổi nhiễm phải từ cộng đồng

ĐẠI CƯƠNG

Căn nguyên chủ yếu là *S. pneumoniae* trong đó kháng đa thuốc đang gia tăng nhanh chóng. Viêm phổi được gây ra bởi các tác nhân không điển hình, chẳng hạn như *Legionella pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* hoặc không thể xác định được một cách chính xác về mặt lâm sàng. Cúm và virus hô hấp khác cũng có thể gây bệnh viêm phổi ở người lớn. MRSA là một nguyên nhân quan trọng của bệnh viêm phổi nặng, hoại tử.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Sốt và các triệu chứng hô hấp, bao gồm ho khạc đàm, khó thở và đau ngực kiểu

màng phổi, là các dấu hiệu phổi biến ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Dấu hiệu bao gồm thở nhanh, tiếng ran, hoặc nghe phổi có hội chứng đong đặc.

Test chẩn đoán

- Tất cả các bệnh nhân nội trú cần được đánh giá bệnh phẩm đờm nhuộm Gram hoặc nuôi cấy và cấy máu trước khi điều trị bằng kháng sinh.
- Nếu một tác nhân không điển hình bị nghi ngờ thì cần tìm kháng nguyên Legionella trong nước tiểu. Bệnh phẩm hô hấp có thể được gửi đi xét nghiệm miễn dịch enzyme (enzyme immunoassay–EIA), miễn dịch huỳnh quang, hoặc PCR để phát hiện mầm bệnh không điển hình hoặc do virus khác (bao gồm cả cúm). Xét nghiệm huyết thanh giai đoạn cấp tính và hồi phục có thể hồi cứu để xác định tác nhân vi khuẩn không điển hình bao gồm *C. pneumoniae*, *C. burnetii* (sốt Q), và *Hantavirus*.
- Chụp X-quang ngực nên được thực hiện và có thể cho thấy sự xơ cứng của thùy phổi, thâm nhiễm kẽ hoặc tổn thương khoang, nhằm xác định chẩn đoán.
- Soi khí phế quản được sử dụng để phát hiện các sinh vật ít phổi biến, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, cũng như để xác định tổn thương giải phẫu có liên quan, thực hiện sinh thiết mô bệnh học và có mẫu nuôi cấy chất lượng.

ĐIỀU TRỊ

- Hầu hết các bệnh nhân có thể được điều trị ngoại trú, mặc dù tất cả phải được đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh, bệnh lý kèm theo và nồng độ oxy máu. Hướng dẫn cho phác đồ điều trị theo kinh nghiệm chi tiết đã được công bố, với trọng tâm nhắm mục tiêu tới các tác nhân gây bệnh có khả năng nhất trong các nhóm nguy cơ cụ thể (*Clin Infect Dis* 2007;44:S27). Điều trị kháng sinh cần được thu hẹp một khi đã được xác định được nguyên nhân vi sinh cụ thể.
- Bệnh nhân ngoại trú** gần đây không có tiếp xúc với kháng sinh và không có bệnh đí kèm nên sử dụng macrolide như azithromycin 500 mg uống một liều duy nhất sau đó là 250 mg uống hàng ngày trong vòng 4 ngày tiếp theo, hoặc doxycycline 100 mg uống trong vòng ít nhất 5 ngày.
- Bệnh nhân ngoại trú có phổi nhiễm kháng sinh** hoặc có các bệnh đí kèm khác nên được điều trị bằng nhóm fluoroquinolone hô hấp (v.d., moxifloxacin) đơn trị liệu hoặc macrolide (azithromycin hoặc clarithromycin) với hoặc không với amoxicillin liều cao 1 g uống 3 lần/ngày trong vòng ít nhất 5 ngày.
- Các bệnh nhân nhập viện** nên được điều trị bằng ceftriaxone 1 g IV hàng ngày hoặc cefotaxime 1 g IV 8 giờ/lần cộng với một macrolide (azithromycin hoặc clarithromycin), hoặc trị liệu đơn bằng nhóm fluoroquinolone hô hấp. Thời gian tối thiểu của việc điều trị nên là 5 ngày, nhưng thường là dài hơn, các bệnh nhân phải hết sốt trong vòng 48 đến 72 giờ có dấu hiệu cải thiện lâm sàng điều trị trước khi ngưng thuốc.

- **Ở những bệnh nhân bị bệnh nặng**, việc bổ sung các azithromycin hoặc nhóm fluoroquinolone hô hấp kết hợp với β -lactam (ceftriaxone, cefotaxime, ampicillin-sulbactam) là cần thiết để cung cấp điều trị chống lại *L. pneumophila*. Điều trị MRSA với vancomycin hoặc linezolid cũng nên được cân nhắc. Penicillin G IV mà đạt nồng độ cao trong mô phổi, vẫn còn là một điều trị hiệu quả cho trường hợp nhạy cảm với *S. pneumoniae* được phân lập (*Clin Infect Dis* 2003; 37: 230). Để chống lại *Pseudomonas aeruginosa*, thì sử dụng β -lactam kháng pseudomonas (cefepime, piperacillin-tazobactam, meropenem, imipenem) kết hợp với một nhóm fluoroquinolone kháng pseudomonas (ciprofloxacin, levofloxacin) được khuyến nghị sử dụng.
- **Chọc dịch màng phổi** phải được thực hiện, cùng với sự phân tích pH, số lượng tế bào, nhuộm Gram và nuôi cấy vi khuẩn, protein và lactate dehydrogenase (xem Chương 10, Bệnh lý phổi). Viêm mủ màng phổi cần được dẫn lưu.

Áp-xe phổi

ĐẠI CƯƠNG

Áp-xe phổi thường kết quả từ việc hít vào hệ vi sinh vật đường uống. Nhiễm đa khuẩn rất phổ biến và có thể liên quan đến vi khuẩn kỵ khí đường miệng (*Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces* spp., và vi khuẩn kỵ khí, cầu trực khuẩn vi hiếu khí), trực khuẩn ruột gram âm (*K. pneumoniae*), và *S. aureus*. Các yếu tố nguy cơ bao gồm bệnh răng miệng và điều kiện mà khiến bệnh nhân hít vào các chất dịch ở hầu họng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh âm ỉ và có thể tương tự lao phổi, với khó thở, sốt, rét run, vã mồ hôi đêm, sụt cân và ho đờm hoặc máu trong vài tuần.

Test chẩn đoán

Chụp X-quang ngực là nhạy và thường cho thấy thâm nhiễm với tổn thương dạng hang và mức nước-hơi trong nhu mô phổi như các thùy dưới hoặc các phân đoạn sau của thùy trên. Chụp CT có thể rõ hơn về các tổn thương.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị kháng sinh bao gồm fluoroquinolone chống phế cầu (moxifloxacin, levofloxacin) kết hợp với clindamycin, hoặc trị liệu đơn bằng β -lactam/chất

ức chế β -lactam (ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, amoxicillin-clavulanate) hoặc một carbapenem (meropenem, imipenem). MRSA có thể gây tổn thương khoang phổi tương tự như áp-xe, trong đó một số trường hợp thì vancomycin hoặc linezolid nên được sử dụng.

- Dẫn lưu qua da hoặc phẫu thuật cắt bỏ nhiễm trùng được dành riêng cho những người có bệnh lý dai dẳng, thường liên quan đến áp-xe lớn (>8 cm) hoặc nhiễm vi khuẩn đề kháng.

Lao phổi

ĐẠI CƯƠNG

Lao phổi là một bệnh hệ thống được gây ra bởi *M. tuberculosis*. Hầu hết các trường hợp là kết quả của sự kích hoạt của nhiễm trùng trước. Tỷ lệ mắc bệnh lao, đặc biệt là đa kháng thuốc (multidrug-resistant forms [MDR-TB]), đã tăng lên trong số những người nhập cư từ Đông Nam Á, cận Sahara, châu Phi, tiểu lục địa Ấn Độ, và Trung Mỹ. Tỷ lệ lớn bệnh lao kháng thuốc (Extensively drug resistant TB [XDR-TB]) đang ngày càng trở nên phổ biến ở cận Sahara châu Phi. Người có nguy cơ cao nhất là những người bị nhiễm HIV, bụi phổi silic, đái tháo đường, suy thận mạn tính, bệnh ác tính, suy dinh dưỡng và các bệnh suy giảm miễn dịch khác, bao gồm cả điều trị chất đối kháng với yếu tố hoại tử khối u (tumor necrosis factor-TNF) như infliximab và etanercept (*Clin Infect Dis* 2004;39:300).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là bệnh lý về phổi. Triệu chứng thường tiến triển chậm và có thể bao gồm ho, ho ra máu, khó thở, sốt, ra mồ hôi đêm, sụt cân và mệt mỏi.
- Bệnh ngoài phổi có thể biểu hiện như hạch vùng cổ, bệnh tiết niệu, viêm tủy xương, lao kê, viêm màng não, viêm phúc mạc, hoặc viêm màng ngoài tim.

Test chẩn đoán

- X-quang ngực có thể cho thấy thâm nhiễm nhiều ỏ, dạng nốt, dạng hang, lao kê, tràn dịch màng phổi hoặc bệnh lý hạch vùng rốn phổi. Trong nhiễm trùng, thâm nhiễm thùy giữa và dưới là phổ biến hơn. Bệnh cảnh tái hoạt động điển hình là tổn thương các thùy trên.
- Chẩn đoán xác định lao phổi khi có xét nghiệm đờm dương tính với fluorochrome hoặc soi đờm có vi khuẩn lao (vi khuẩn kháng a-xít, acid-fast bacteria-AFB). Tuy nhiên, vi khuẩn lao không điển hình (nontuberculous mycobacteria-NTM) và một số loài *Nocardia* cũng có thể cho kết quả dương tính với những kỹ thuật này.

- Vi khuẩn lao có thể mất vài tuần để phát triển ở mẫu nuôi cấy, vì vậy nếu trên lâm sàng nghi ngờ, điều trị lao nên được chỉ định ngay cả khi soi đờm âm tính, cho đến khi kết quả mẫu nuôi cấy trả lời âm tính. Sử dụng hệ thống nuôi cấy phóng xạ và phương pháp đặc hiệu xác định DNA của vi khuẩn có thể cung cấp kết quả nhanh hơn so với các phương pháp truyền thống.
- Thử nghiệm tính nhạy cảm với thuốc nên được thực hiện trên tất cả các mẫu phân lập ban đầu cũng như các mẫu phân lập thu được từ bệnh nhân không đáp ứng với điều trị chuẩn.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị** (*MMWR 2003;52(RR-11):1; Clin Infect Dis 2000;31(3):633*) không nhất thiết phải nhập viện, nhưng bệnh viện là nơi cung cấp điều trị ban đầu cho bệnh nhân. Nếu một bệnh nhân được nhập viện, cách ly trong **phòng áp lực âm** là điều cần thiết.
- Các cơ quan y tế địa phương cần nhận được thông báo của tất cả các trường hợp mắc bệnh lao và quản lý để có thể đảm bảo được việc xác định và tuân thủ điều trị y tế qua liệu pháp điều trị ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp (directly observed therapy–DOT).
- Phác đồ điều trị lao** phải bao gồm ít nhất hai loại thuốc mà các sinh vật có khả năng kháng thuốc không cao, và làm giảm nguy cơ kháng thuốc. Điều trị kéo dài là cần thiết vì vi khuẩn lao có đời sống kéo dài. Do việc tuân thủ phác đồ đa thời gian kéo dài gặp khó khăn, DOT nên được sử dụng cho tất cả các bệnh nhân.
- Điều trị tấn công** (trong 8 tuần đầu) cho lao phổi không biến chứng nên bao gồm bốn loại thuốc: **isoniazid (INH 5 mg/kg; tối đa, 300 mg PO hàng ngày), rifampin (RIF, 10 mg/kg; tối đa, 600 mg PO hàng ngày)**, **pyrazinamide (PZA, 15–30 mg/kg; tối đa, 2 g PO hàng ngày)**, và hoặc **ethambutol (EMB, 15–25 mg/kg PO hàng ngày)** hoặc **streptomycin (SM, 15 mg/kg; tối đa, 1 g IM hàng ngày)**. Pyradoxine (vitamin B₆) 25–50 mg PO hàng ngày nên được sử dụng với INH để ngăn chặn bệnh thần kinh. Nếu phân lập vi khuẩn chứng minh là **nhạy cảm hoàn toàn** với INH và RIF, sau đó EMB (hoặc streptomycin) có thể được giảm xuống và INH, RIF, PZA và tiếp tục hoàn thành giai đoạn đầu tiên này.
- Điều trị duy trì** phổi biến nhất bao gồm thêm 16 tuần INH và RIF, để đạt được một tiêu chuẩn toàn bộ của 6 tháng điều trị bệnh lao phổi. Bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao (lao hang hoặc mẫu nuôi cấy dương tính sau 2 tháng điều trị) nên được điều trị với tổng số 9 tháng.
- Sau ít nhất 2 tuần điều trị hàng ngày, dùng thuốc ngắn quãng (hai hoặc ba lần một tuần ở liều điều chỉnh) có thể được cân nhắc như là một phần của sự giám sát DOT của các sở y tế công cộng.
- Nếu kháng INH** là dữ liệu tại bất kỳ điểm nào, thì nên ngưng sử dụng INH; và

RIF, PZA và EMB tiếp tục sử dụng trong suốt thời gian còn lại của điều trị. Vi khuẩn chỉ kháng INH có thể được điều trị hiệu quả với một phác đồ 6 tháng nếu có sử dụng ngay từ đầu, bốn thuốc tiêu chuẩn gồm INH, RIF, PZA và EMB hoặc streptomycin.

- Điều trị cho bệnh lao **đa kháng thuốc** được nghiên cứu ít hơn, việc tham khảo ý kiến một chuyên gia trong việc điều trị bệnh lao được khuyến khích mạnh mẽ.
- **Bệnh ngoài phổi** ở người lớn có thể được xử lý theo cách tương tự như bệnh phổi, với phác đồ 6 đến 9 tháng. Lao màng não nên được điều trị 9–12 tháng.
- **Phụ nữ có thai** không nên dùng PZA hoặc streptomycin và cần được điều trị với phác đồ 9 tháng. INH, RIF, và EMB, với pyridoxine, nên được dùng trong giai đoạn 8 tuần đầu. Nếu phân lập vi khuẩn chứng minh là INH nhạy cảm, EMB có thể dừng lại với sự tiếp nối của INH và RIF cho phần còn lại của điều trị.
- **Glucocorticoids** vẫn còn gây nhiều tranh cãi trong việc quản lý bệnh lao nhưng nó đã được sử dụng kết hợp với các thuốc chống lao để điều trị các biến chứng đe dọa tính mạng như viêm màng ngoài tim (*Circulation* 2005;112:3608) và viêm màng não (*N Engl J Med* 2004;351:1741). Các phác đồ đã bao gồm prednisone 1 mg/kg (tối đa 60 mg) uống hàng ngày hoặc dexamethasone 12 mg IV hàng ngày giảm dần liều sau vài tuần.
- **Theo dõi đáp ứng điều trị.** Những bệnh nhân có AFB đờm dương tính trước khi điều trị cần phải gửi mẫu đờm AFB và nuôi cấy trong mỗi 1–2 tuần cho đến khi xét nghiệm đờm tìm AFB trở nên âm tính. Đờm nên được lấy sau đó hàng tháng cho đến khi hai mẫu nuôi cấy âm tính liên tiếp. Việc chuyển đảo mẫu nuôi cấy từ dương tính sang âm tính là chỉ số đáng tin cậy nhất của đáp ứng điều trị. Các triệu chứng không giảm hay xét nghiệm dương tính với AFB đờm kéo dài hoặc các mẫu nuôi cấy sau 3 tháng điều trị nên tăng những nghi ngờ về sự kháng thuốc hoặc không tuân thủ điều trị và nên tham khảo một chuyên gia trong việc điều trị bệnh lao.
- **Theo dõi các phản ứng bất lợi.** Hầu hết bệnh nhân nên làm các xét nghiệm cơ bản khi bắt đầu điều trị bao gồm các enzym gan, bilirubin, công thức máu (complete blood count–CBC) và creatinine huyết thanh. Theo dõi về cận lâm sàng thường xuyên là không cần thiết với những bệnh nhân có giá trị ban đầu bình thường, ngoại trừ trong trường hợp nhiễm HIV (đặc biệt nếu được điều trị kháng virus đồng thời), lạm dụng rượu, bệnh gan mạn tính hoặc mang thai. Đánh giá lâm sàng hàng tháng với yêu cầu cụ thể về các triệu chứng của nhiễm độc thuốc là rất cần thiết. Bệnh nhân dùng EMB nên được kiểm tra thị lực và nhận thức màu đỏ-xanh hàng tháng.
- **Nhiễm bệnh lao tiềm ẩn**

Nhiễm lao tiềm ẩn (Latent TB infection–LTBI) xảy ra khi một người nào đó đã được tiếp xúc với khuẩn lao, khi được chỉ ra bằng một xét nghiệm tuberculin da (tuberculin skin test–TST) dương tính hoặc xét nghiệm giải phóng interferon

gamma (interferon gamma release assay—IGRA) nhưng không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh hiện đang hoạt động.

Các tiêu chí cho một **xét nghiệm dương tính** dựa vào **đường kính tối đa của cục sần** (không ban đỏ):

- **Cục sần 5-mm** được xem là dương tính ở bệnh nhân bị nhiễm HIV hoặc là một khiếm khuyết khác của hệ miễn dịch trung gian tế bào, các tiếp xúc gần với trường hợp mắc lao phổi, những bệnh nhân chụp X-quang ngực có biểu hiện của bệnh lao được chữa lành và những người có cấy ghép nội tạng hay ức chế miễn dịch khác.
- **Cục sần 10-mm** được xem là biểu hiện dương tính với những người nhập cư từ các khu vực có tỷ lệ cao (châu Á, châu Phi, Mỹ Latinh, Đông Âu), các tù nhân, những người vô gia cư sử dụng ma tuý, người sống trong viện dưỡng lão, người có thu nhập thấp, các bệnh nhân mắc bệnh mạn tính và những người có sự chênh lệch giữa sức khỏe và tình trạng về kinh tế và những người có tiếp xúc thường xuyên với các nhóm này (v.d., nhân viên chăm sóc sức khỏe, bảo vệ nhà tù).
- **Cục sần 15-mm** được xem là dấu hiệu TST dương tính ở những người khỏe mạnh không nằm trong một nhóm tỷ lệ cao.
- Nếu không điều trị, khoảng 5% số người có bệnh lao tiềm ẩn phát triển thành bệnh lao thực trong vòng 2 năm nhiễm bệnh. Bệnh lao xảy ra thêm ở 5% số người có bệnh lao tiềm ẩn những năm sống còn lại của họ. Điều trị dự phòng đầy đủ có thể làm giảm đáng kể nguy cơ mắc bệnh.

• Thuốc phòng lây nhiễm bệnh lao tiềm ẩn

Điều trị dự phòng cho LTBI nên được dùng chỉ sau khi loại trừ được giai đoạn bệnh đang hoạt động bởi một đánh giá phù hợp (chụp X-quang ngực, lấy đờm, hoặc cả hai). **INH 300 mg uống hàng ngày** trong 9 tháng nên dùng cho người có LTBI có yếu tố nguy cơ tiến triển thành bệnh lao hoạt động, bất kể độ tuổi nào.

- Các yếu tố nguy cơ cho sự tiến triển bao gồm sự chuyển đổi TST trong vòng 2 năm của một TST âm tính; một tiền sử của bệnh lao không được điều trị hoặc bằng chứng chụp X-quang ngực cho thấy tổn thương bệnh cũ; nhiễm HIV, đại tháo đường, bệnh thận giai đoạn cuối, bệnh thiếu máu ác tính hoặc khối u sinh dạng lói lympho ác tính, các tình trạng gây ra sút cân nhanh, suy dinh dưỡng mạn tính, bụi phổi silic, hoặc bệnh nhân đang được điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch và các thành viên trong gia đình và người thân cận khác của bệnh nhân có một phản ứng TST.
- Người nhiễm **HIV** hay các bệnh suy giảm miễn dịch nghiêm trọng khác (v.d., cấy ghép), mà có tiếp xúc với một bệnh nhân bị bệnh lao nên được điều trị cho LTBI bất kể có TST hay không.
- Phác đồ thay thế mới ở một thời gian ngắn hơn nhưng độc tính có cao nên được trao đổi với các chuyên gia về bệnh lao (*N Engl J Med* 2011;365:2155).

- Giới thiệu đến các cơ quan y tế công cộng đối với những người điều trị dự phòng bệnh lao tiềm ẩn được khuyến cáo để đảm bảo sự tuân thủ và giám sát đối với các biến chứng liên quan đến thuốc.

NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ DẠ DÀY

Viêm phúc mạc

ĐẠI CƯƠNG

- Viêm phúc mạc nguyên phát** hoặc **tự phát do vi khuẩn** (*spontaneous bacterial peritonitis–SBP*) là một biến chứng thường gặp của bệnh xơ gan cổ trướng và cần được loại trừ trong bất kỳ bệnh nhân tràn dịch màng bụng và sốt hoặc bệnh lý mất bù khác bao gồm bệnh não, suy thận và chảy máu đường tiêu hóa. *M. tuberculosis* và *Neisseria gonorrhoeae* (hội chứng Fitz-Hugh-Curtis ở phụ nữ) cũng đôi khi gây ra viêm phúc mạc nguyên phát ở những bệnh nhân có nguy cơ.
- Viêm phúc mạc thứ phát** được gây ra bởi một vị trí thủng tạng trong đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục hoặc lan truyền từ một nhiễm trùng nội tạng, thường cần một phẫu thuật ngoại khoa ở bụng cấp cứu. Tổn thương do rất nhiều loài vi khuẩn khác nhau.
- Viêm phúc mạc liên quan tới **lọc màng bụng** được đề cập ở Chương 13, Bệnh lý thận.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các dấu hiệu và triệu chứng có thể không xuất hiện ở những bệnh nhân SBP, do vậy, việc chọc hút để chẩn đoán nên được thực hiện ở tất cả những bệnh nhân nhập viện do xơ gan cổ trướng hoặc chảy máu đường tiêu hóa, bệnh lý não gan hoặc giảm chức năng gan/thận. (*Gut* 2012;61:297).

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán SBP được thực hiện bởi việc gửi dịch cổ trướng để nuôi cấy (lấy bệnh phẩm trực tiếp tại giường), đếm tế bào và vi phân. SBP được chẩn đoán khi dịch cổ trướng có >250 neutrophils.
- Chẩn đoán **viêm phúc mạc thứ phát** được thực hiện trên lâm sàng, bổ sung bằng nuôi cấy máu (dương tính từ 20% tới 30%) và chẩn đoán hình ảnh để đánh giá khí tự do (thủng) hoặc nguyên nhân nhiễm trùng khác.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị ban đầu SBP, nuôi cấy dịch cổ trướng kết quả âm tính (culture-negative neutrophilic ascites–CNNA) không có bằng chứng *nhiễm khuẩn* trong dịch cổ chướng (khi có dưới 250 tế bào đa nhân trung tính trong dịch cổ trướng [polymorphonuclear neutrophils–PMNs]) nên được thu hẹp nếu cẩn nguyễn gây bệnh được phân lập. Thời gian điều trị là 7 ngày, tuy nhiên nên được kéo dài tối 2 tuần nếu vi khuẩn vẫn tồn tại. Tiêm albumin bổ sung tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và thứ ba của điều trị có thể cải thiện khả năng sống sót (*N Engl J Med* 1999;341(6):403). Nếu chọc hút lặp lại cho thấy <250 PMNs và mẫu nuôi cấy tiếp tục âm tính thì điều trị có thể rút ngắn xuống 5 ngày. **Dự phòng viêm phúc mạc tiên phát** nên được bắt đầu sau lần đầu mắc viêm phúc mạc tiên phát hoặc sau khi chảy máu do giãn tĩnh mạch.
- Viêm phúc mạc thứ phát** chủ yếu đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật. Cần điều trị kháng sinh phò rộng và phù hợp với cẩn nguyễn nghĩ đến trong khi chờ đợi các kết quả nuôi cấy. Điều trị chống nấm theo kinh nghiệm thường không được chỉ định. Việc hình thành áp-xe trong ổ bụng là một biến chứng của viêm phúc mạc thứ cấp thường đòi hỏi phải dẫn lưu. Kháng sinh thường được tiếp tục sử dụng cho đến khi không thấy các ổ áp-xe theo chẩn đoán bằng hình ảnh (Bảng 14–5).

Nhiễm trùng gan mật

ĐẠI CƯƠNG

- Viêm túi mật cấp tính** thường được bắt đầu bằng cơn đau quặn mật liên quan đến sỏi mật và các biểu hiện đặc trưng là sốt, góc phần tư phía trên bên phải (right upper quadrant–RUQ) tăng nhạy cảm với dấu hiệu Murphy và ói mửa. Viêm túi mật không do sỏi xảy ra ở 5% đến 10% các trường hợp. Các sinh vật này thường là hệ vi sinh vật đường ruột bình thường. Tăng bạch cầu và tăng nhẹ của bilirubin, transaminase và phosphatase kiềm là có thể.
- Viêm đường mật tháp** có thể tắc mật cấp tính, thường kéo theo viêm tụy hoặc viêm tắc mật.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các biểu hiện điển hình là tam chứng Charcot với sốt, đau hạ sườn phải và vàng da và mắt; các triệu chứng ngoài ra khác của mất nhận thức và hạ huyết áp (ngũ chứng Reynolds) cảnh báo cần can thiệp nhanh chóng. Nhiễm trùng huyết và shock là biểu hiện phổ biến.

Bảng 14–5 Điều trị theo kinh nghiệm viêm phúc mạc

Bệnh	Tác nhân phổ biến	Liệu pháp tiêm tĩnh mạch kinh nghiệm	Lưu ý
Viêm phúc mạc thứ phát (đau bụng cấp)	Hệ vi khuẩn đường ruột (vi khuẩn đường ruột gram âm, gram dương, vi khuẩn yếm khí)	β -lactam/ chất ức chế β -lactam ^a hoặc cephalosporin thế hệ thứ 3 hoặc thứ 4 + metronidazole/ clindamycin ^b hoặc carbapenem ^c	Luôn luôn theo dõi các vị trí và căn nguyên nhiễm trùng; điều trị trong vòng từ 5 tới 7 ngày sau phẫu thuật.
Viêm phúc mạc do nấm hoặc áp-xe	<i>Candida</i> spp.	Anidulafungin hoặc voriconazole hoặc itraconazole ^d	Điều trị trong vòng 2 tuần
Lao màng bụng	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Điều trị tương tự như lao phổi	
Viêm phúc mạc do vi khuẩn nguyên phát hoặc thứ phát	Xem chương 19, Bệnh lý gan		
Viêm phúc mạc liên quan tới lọc màng bụng	Xem chương 13, Bệnh lý thận		
Hội chứng Fitz-Hugh-Curtis	Xem chương các bệnh lây truyền qua đường tình dục trong điều trị <i>Neisseria gonorrhoea</i> lan tỏa		

^aTicarcillin-clavulanate 3,1 g 6 giờ/lần; piperacillin-tazobactam 3,375 g 6 giờ/lần hoặc 4,5 g 8 giờ/lần; ampicillin-sulbactam 3 g 6 giờ/lần.

^bVí dụ, ceftriaxone 1 g 24 giờ/lần cộng với metronidazole 500 mg 8 giờ/lần hoặc clindamycin 600 tới 900 mg 8 giờ/lần.

^cErtapenem 1 g 24 giờ/lần; imipenem 500 mg 6 giờ/lần; meropenem 1 g 8 giờ/lần; doripenem 500 mg 8 giờ/lần.

^dAnidulafungin 200 mg x 1, sau đó là 100 mg IV 24 giờ/lần; voriconazole 6 mg/kg IV 12 giờ/lần 1 ngày, sau đó 4 mg/kg IV 12 giờ/lần; itraconazole 200 mg uống 12 giờ/lần.

TB, bệnh lao.

- Tăng tính nhạy cảm và chống lại khi thăm khám hạ sườn phải là dấu hiệu phổ biến. Dấu hiệu Murphy có thể hữu ích nếu khi khám không thấy tăng tính nhạy cảm vùng bụng.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm chức năng gan (Liver function test–LFT) bất thường là nghiêm trọng.
- Chẩn đoán nhiễm trùng đường mật thường được thực hiện bằng các kỹ thuật hình ảnh, siêu âm là các phương thức chính. Quét axit Technetium-99m-hydroxy iminodiacetic, chụp CT có thể cũng hữu ích (*N Engl J Med* 2008;358(26):2804).
- Nội soi mật tụy ngược dòng (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography –ERCP) cho phép chẩn đoán cũng như can thiệp điều trị trong trường hợp có tắc ở ống mật chủ và cần được xem xét ở những bệnh nhân có ống mật chủ bị giãn, vàng da và vàng mắt hoặc LFT bất thường.

ĐIỀU TRỊ

- Xử trí **viêm túi mật cấp** bao gồm truyền dịch, nhịn ăn uống, giảm đau và phẫu thuật. Hãy cân nhắc việc sử dụng kháng sinh sau khi phẫu thuật ở những bệnh nhân nhẹ khi họ có thể giảm các nguy cơ nhiễm trùng sau phẫu thuật, đặc biệt những trường hợp tuổi cao, bệnh nặng và các biến chứng như thiếu máu hoặc thủng túi mật, viêm phúc mạc, nhiễm khuẩn huyết phải dùng kháng sinh phổ rộng. Phẫu thuật cấp cứu thường cần thiết ở những bệnh nhân nặng, tuy nhiên phẫu thuật cũng có thể trì hoãn lên tới 6 tuần nếu có đáp ứng ban đầu.
- Cơ sở chính của việc điều trị **đối với viêm đường mật** là chăm sóc hỗ trợ tích cực và phẫu thuật hoặc nội soi và dẫn lưu. Sử dụng kháng sinh phổ rộng là bắt buộc. Sự tiến triển của ổ áp-xe là một biến chứng và đòi hỏi cần phải làm phẫu thuật dẫn lưu. (Bảng 14–6).

NHIỄM TRÙNG KHÁC

- Tiêu chảy do nhiễm khuẩn** (xem chương 18, Bệnh lý đường tiêu hóa).
- Viêm gan virus** (xem chương 19, Bệnh lý gan).
- Bệnh có liên quan tới–***Helicobacter pylori*** (xem chương 18, Bệnh đường tiêu hóa bệnh).

Viêm túi thừa

ĐẠI CƯƠNG

Căn nguyên là trực khuẩn đường ruột gram âm và vi khuẩn khí.

Bảng 14–6 Điều trị kinh nghiệm viêm đường mật và viêm túi mật^a

Bệnh	Tác nhân phổ biến	Liệu pháp tiêm tĩnh mạch kinh nghiệm	Lưu ý
Viêm túi mật	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Enterobacter</i>	β -lactam/chất ức chế β -lactam ^b hoặc fluoroquinolone ^c hoặc cephalosporin thế hệ 3 + metronidazole/clindamycin ^d hoặc carbapenem ^e nếu nặng hoặc có nguy cơ đề kháng cao	Điều trị trong vòng 3–4 ngày sau phẫu thuật hoặc 5–7 ngày nếu không có cắt túi mật.
Viêm đường mật	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Enterobacter</i>	β -lactam/ β -lactam hoặc carbapenem hoặc tigecycline (100 mg x 1, sau đó 50 mg mỗi 12 giờ)	Đòi hỏi sự giải ép đường mật Điều trị 4–7 ngày sau khi giảm tắc nghẽn

^aClin Infect Dis 2003;37:997.^bTicarcillin-clavulanate 3,1 g mỗi 6 giờ; piperacillin-tazobactam 3,375 g mỗi 6 giờ hoặc 4,5 g mỗi 8 giờ; ampicillin-sulbactam 3 g mỗi 6 giờ.^cCiprofloxacin 400 mg mỗi 12 giờ; levofloxacin 500 mg mỗi 24 giờ; moxifloxacin 400 mg mỗi 24 giờ.^dVí dụ, ceftriaxone 1 g mỗi 24 giờ cộng với hoặc metronidazole 500mg mỗi 8 giờ hoặc clindamycin 600 tới 900 mg mỗi 8 giờ.^eErtapenem 1 g mỗi 24 giờ; imipenem 500 mg mỗi 6 giờ; meropenem 1 g mỗi 8 giờ; doripenem 500 mg mỗi 8 giờ.

CHẨN ĐOÁN

- Viêm túi thừa biểu hiện ban đầu là đau bụng dưới góc phần tư bên trái và sốt. Táo bón là dấu hiệu phổ biến.
- Chẩn đoán dựa vào lâm sàng, tuy nhiên chụp CT bụng/chậu hông có thể hữu ích để loại trừ các ổ áp-xe cạnh đại tràng và được khuyến cáo là phương pháp chẩn đoán hình ảnh ban đầu.

ĐIỀU TRỊ

Phác đồ điều trị tiêu chuẩn cho viêm túi thừa nhẹ là TMP-SMX (Trimethoprim-sulfamethoxazole) 160 mg/800 mg DS uống 2 lần/ngày hoặc ciprofloxacin 500 uống 2 lần/ngày kết hợp với metronidazole 500 mg uống 2 lần/ngày trong vòng 7 tới 10 ngày. Kháng sinh phổ rộng sử dụng (viêm phúc mạc thứ phát), trong đó có thể bao gồm một β -lactam/chất ức chế β -lactam và phẫu thuật can thiệp được cân nhắc trong trường hợp nặng hơn (*N Engl J Med* 2007;357(20):2057).

Viêm ruột thừa

CHẨN ĐOÁN

- Các dấu hiệu điển hình với đau bụng mơ hồ kèm theo là cơn đau tại chỗ ở góc phần tư phía bên phải (right lower quadrant–RLQ) của bụng và các dấu hiệu và triệu chứng của viêm phúc mạc thứ cấp.
- Cũng như chẩn đoán viêm túi thừa, chẩn đoán thường dựa vào triệu chứng lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị là phẫu thuật, thường điều trị liệu pháp kháng sinh bổ trợ như đối với viêm phúc mạc thứ cấp.

NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG SINH DỤC

Phương pháp chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng niệu sinh dục ở người lớn được xác định bởi sự khác biệt giữa giới tính, sự phơi nhiễm kháng sinh trước và can thiệp của các dụng cụ y tế.

Nhiễm trùng đường tiết niệu dưới

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Nhiễm trùng đường tiết niệu dưới (urinary tract infections–UTIs) được đặc trưng bởi hiện tượng đái mủ và nhiễm khuẩn, thường khó tiểu, tình trạng cần đi tiểu gấp, hoặc tần suất đi tiểu nhiều. Thường không có sốt trừ khi viêm thận-bể thận.
- Tiểu khó nhưng không đi tiểu ra mủ trong bệnh nhân có hoạt động tình dục cảnh báo các nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán giả định nhanh chóng có thể được thực hiện bằng việc phân tích nước tiểu (urinalysis–UA) hoặc soi tươi mẫu, kéo sợi, mẫu nước tiểu vô khuẩn gợi ý có mủ (leukocyte esterase dương tính hoặc >8 leukocytes mỗi vi trường phóng đại lớn [high-power field]) hoặc nhiễm khuẩn (nitrit dương tính hoặc >1 sinh vật mỗi vi trường vật kính ngâm dầu [oil-immersion field]). Một mẫu nước tiểu nhuộm Gram có thể hữu ích trong việc hướng dẫn lựa chọn kháng sinh ban đầu. Mẫu nuôi

cấy định lượng thường $>10^5$ vi khuẩn/mL, tuy nhiên đêm khuẩn lạc có 10^2 tới 10^4 vi khuẩn/mL có thể chỉ ra nhiễm trùng ở phụ nữ bị khó tiêu cấp tính.

- Một phát hiện ngẫu nhiên tìm thấy **nhiễm khuẩn tiết niệu không triệu chứng** có ý nghĩa lâm sàng hạn chế ngoại trừ phụ nữ có thai hoặc bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật niệu (*Clin Infect Dis* 2005;40:643).
- **Viêm bàng quang không biến chứng ở phụ nữ.** Mẫu nuôi cấy nước tiểu trước khi điều trị được khuyến nghị cho những bệnh nhân tiểu đường, các bệnh nhân có triệu chứng trên 7 ngày, các bệnh nhân có tái phát nhiễm trùng đường tiểu, phụ nữ sử dụng màng chắn tránh thai và những người trên 65 tuổi. Điều trị nên kéo dài trên 7 ngày trong nhóm bệnh nhân này. Nhiễm trùng chủ yếu gây ra bởi *E. coli* (80%) và *Staphylococcus saprophyticus* (5% đến 15%).
- **Viêm bàng quang tái phát ở phụ nữ.** Các nhiễm trùng lặp lại thường là tái nhiễm hơn là do tái phát, các yếu tố do tổ chức phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ, điều này khác nhau giữa phụ nữ trẻ, phụ nữ mãn kinh khỏe mạnh và những người lớn tuổi.
- **Nhiễm trùng đường tiểu biến chứng.** UTIs kết hợp với các bất thường giải phẫu; chức năng trao đổi chất, và các bất thường về hệ miễn dịch; mang thai; tiểu trong ống thông hoặc các mầm bệnh khác thường được gọi là “biến chứng”. Cấy nước tiểu trước và sau điều trị là cần thiết và cần điều trị kháng sinh phổ rộng trong 10 đến 14 ngày. Cần rút bỏ những vật liệu nhân tạo.
- **UTIs ở nam giới.** Viêm bàng quang không phổ biến ở nam giới trẻ tuổi. Có thể không cần thiết phải tìm các bất thường giải phẫu và các nhiễm trùng qua đường tình dục nên được cân nhắc khi chẩn đoán thay thế. Các yếu tố nguy cơ bao gồm giao hợp qua đường hậu môn và không cắt bao quy đầu. Viêm tiền liệt tuyến là nguyên nhân thường gặp của nhiễm trùng tiểu tái phát ở nam giới.
- **Nhiễm trùng liên quan tới ống thông (cathete).** Là một nguồn nhiễm khuẩn gram âm phổ biến ở những bệnh nhân điều trị nội trú và thường do đa vi khuẩn. Thời gian đặt ống thông là yếu tố nguy cơ lớn nhất.
- **Hội chứng viêm niệu đạo cấp tính** là một hiện tượng xảy ra ở phụ nữ những người có các nhiễm trùng đường tiểu dưới và đáy ra mủ với $<10^5$ vi khuẩn/mL nước tiểu. Những bệnh nhân này có thể bị viêm bàng quang do vi khuẩn hoặc viêm niêm đạo do *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* hoặc *N. gonorrhoeae* với tần suất ít hơn. Mẫu nuôi cấy dịch trong cổ tử cung cho các bệnh lây truyền qua đường tình dục nên được thực hiện (xem mục các bệnh lây truyền qua đường tình dục). Nếu không có nguyên nhân cụ thể nào được ghi nhận, **điều trị theo kinh nghiệm** với doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày trong 7 ngày hoặc azithromycin 1 g uống một liều duy nhất được khuyến nghị.
- **Viêm tuyến tiền liệt cấp tính** thường là một căn bệnh hệ thống nghiêm trọng được đặc trưng bởi các triệu chứng sốt, ớn lạnh, khó tiêu, mềm và đau tuyến tiền

liệt khi thăm khám. Chẩn đoán thường được dựa trên khám bệnh và nhuộm Gram mẫu nước tiểu và nuôi cấy. Sờ nắn tuyến tiền liệt không cần thiết hoặc không được khuyến nghị để chẩn đoán viêm tiền liệt tuyến cấp tính. Vì khuẩn gram âm đường ruột là những vi sinh vật gây bệnh thông thường.

- **Viêm tiền liệt tuyến mạn tính** có thể biểu hiện như đau lưng dưới, mờ hò, đau tần sinh môn, tinh hoàn, dương vật; khó tiểu, đau khi xuất tinh, nhiễm trùng đường tiểu tái phát với các sinh vật tương tự hoặc tinh dịch có máu. Viêm tiền liệt tuyến thường do vi khuẩn; chẩn đoán đòi hỏi phải xác định được nguyên nhân gây bệnh từ các mẫu nuôi cấy nước tiểu trước và sau khi co bóp tuyến tiền liệt (*Tech Urol 1997;3:38*). Căn nguyên gây bệnh tương tự như viêm cấp. Siêu âm qua trực tràng là chỉ hữu ích nếu bị nghi ngờ có áp-xe.
- **Viêm mào tinh hoàn** biểu hiện như đau bìu một bên với mào tinh hoàn sưng và mềm khi khám. Khuẩn gây bệnh thường là *N. gonorrhoeae* và *C. trachomatis* ở nam giới trẻ tuổi có sinh hoạt tình dục và sinh vật đường ruột gram âm ở những người đàn ông lớn tuổi. Chẩn đoán và điều trị nên được hướng dẫn theo dịch tỦ học này với ceftriaxone và doxycycline ở nam giới trẻ tuổi và TMP-SMX hoặc ciprofloxacin ở nam giới trên 35 tuổi.

ĐIỀU TRỊ

Xem chi tiết tại Bảng 14–7

- **Viêm bàng quang không biến chứng ở phụ nữ.** Một liệu trình điều trị 3 ngày bằng kháng sinh theo kinh nghiệm được khuyến cáo cho những phụ nữ có triệu chứng đái mủ.
- **Viêm bàng quang tái phát ở phụ nữ**
 - Phác đồ điều trị viêm bàng quang đơn giản là sẽ thành công ở trường hợp tái phát. Tái phát bệnh do các sinh vật nhiễm mầm bệnh xảy ra trong vòng 2 tuần ngừng điều trị thì nên được điều trị trong 2 tuần và có thể nghĩ tới bất thường ở đường tiết niệu
 - **Điều trị dự phòng** cho bệnh nhân tái nhiễm thường xuyên nên được bắt đầu chỉ sau khi có khử trùng nước tiểu với một phác đồ điều trị chuẩn. Một biện pháp tránh thai có thể làm giảm tần suất tái nhiễm ở phụ nữ đã sử dụng một màng và/ hoặc chất diệt tinh trùng. Phác đồ điều trị dự phòng có thể được sử dụng liên tục, sau khi có hoạt động tình dục, hoặc tự bắt đầu.
- **Nhiễm trùng đường tiểu ở nam giới.** Điều trị bằng một phác đồ kháng sinh thông thường như điều trị viêm bàng quang ở phụ nữ nên được duy trì đầy đủ trong vòng 7 ngày. Nếu như có đáp ứng với điều trị ngay tức thời, thì việc đánh giá hệ tiết niệu là có thể không hữu ích. Các nghiên cứu về hệ tiết niệu là phù hợp khi không có yếu tố nguy cơ tiềm ẩn được xác định, khi điều trị thất bại, trong trường hợp nhiễm khuẩn tái phát hoặc khi viêm bể thận xảy ra.

Bảng 14-7

Điều trị theo kinh nghiệm với nhiễm trùng đường niệu

Bệnh	Liệu pháp điều trị	Lưu ý
Viêm bàng quang đơn giản (<i>Clin Infect Dis</i> 2011; 52: e103)	<p><i>Hàng đầu:</i> TMP-SMX DS PO 2 lần/ngày hoặc TMP (nếu dị ứng sulfa) 100 mg PO 2 lần/ngày; duy trì sử dụng nitrofurantoin 100 mg PO 2 lần/ngày (x 3–7 ngày) hoặc fosfomycin 3 g PO liều đơn.</p> <p><i>Thay thế:</i> Ciprofloxacin 250 mg PO 2 lần/ngày hoặc norfloxacin 400 mg PO 2 lần/ngày với các <i>triệu chứng nặng</i> hoặc dựa vào các dấu hiệu kháng thuốc.</p>	<p>Lựa chọn kháng sinh dựa vào các dấu hiệu nhạy cảm tại chỗ.</p> <p>Điều trị thường trong 3 ngày.</p> <p>Liệu pháp mở rộng tới 7 ngày cho những bệnh nhân đái tháo đường và lớn tuổi, tránh sử dụng TMP-SMX ở phụ nữ lớn tuổi.</p> <p>Fosfomycin có hiệu quả thấp hơn các nhóm thuốc được khuyến nghị khác; cần tránh nếu nghi ngờ viêm thận-bể thận cấp tính.</p>
Viêm bàng quang ở đàn ông (<i>J Antimicrob Chemother</i> 2000; 46 (suppl 1): 23-27)	Như viêm bàng quang đơn giản ở phụ nữ với ngoại trừ nitrofurantoin, không nên sử dụng (không đạt được nồng độ mô đáng tin cậy).	Thận trọng với viêm đường tiết niệu tái phát hay viêm thận-bể thận.
Viêm bàng quang tái phát (<i>Engl J Med</i> 2003;349:259)	<p><i>Dự phòng sau quan hệ:</i> TMP-SMX SS x 1 hoặc ciprofloxacin 250 mg x 1 hoặc nitrofurantoin 100 mg x 1.</p> <p><i>Dự phòng tiếp tục:</i> TMP-SMX 0,5 SS 1 lần/ngày hoặc cách ngày x 6 tháng hoặc nitrofurantoin 50–100 mg mỗi tối trước khi đi ngủ 6 tháng.</p> <p><i>Tự điều trị gián đoạn:</i> TMP-SMX DS uống 2 lần/ngày x 3 ngày hoặc ciprofloxacin 250 mg uống 2 lần/ngày x 3 ngày.</p>	Uống nước ép quả cranberry (nam việt quất), estrogen đặt tại âm đạo ở phụ nữ mãn kinh, và bài tiết sau khi giao hợp có thể có tác dụng ngăn ngừa UTI tái phát.
Mang thai (<i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2011;19: CD002256)	Nitrofurantoin 100 mg uống 4 lần/ngày x 7 ngày hoặc cephalexin 200–500 ng uống 4 lần/ngày x 7 ngày hoặc cefuroxime axetil 250 mg uống 4 lần/ngày x 7 ngày.	Điều trị tất cả nhiễm khuẩn không triệu chứng ở phụ nữ mang thai. Lấy mẫu nước tiểu với phụ nữ mang thai kỳ cuối hoặc tam cá nguyệt đầu tiên (<i>Clin Infect Dis</i> 2005;40:634-654).

(còn tiếp)

Bảng 14–7 Điều trị theo kinh nghiệm với nhiễm trùng đường niệu (Tiếp theo)

Bệnh	Liệu pháp điều trị	Lưu ý
UTI biến chứng (<i>N Eng J Med</i> 31993; 329; 1328)	<i>Tử nhẹ tới trung bình:</i> FQ ^a thế hệ thứ hai. <i>Bệnh nặng, FQ gần đây hoặc người già:</i> Cefepime 2 g IV 12 giờ/lần hoặc cephalosporin ^b thế hệ 3 hoặc carbapenem ^c hoặc piperacillin–tazobactam thế hệ thứ 3 3,375–4,5 g IV 6 giờ/lần. Cân nhắc sử dụng thêm vancomycin điều trị theo kinh nghiệm với cầu khuẩn Gram dương.	Dựa vào điều trị theo kinh nghiệm bao phủ các vi khuẩn nhạy cảm và liệu pháp phổ hẹp khi mầm bệnh được xác định. Liệu pháp duy trì trong 10 tới 14 ngày nhưng có thể được cân nhắc rút ngắn nếu các yếu tố biến chứng được giải quyết (ví dụ: loại bỏ dụng cụ trên cơ thể hoặc sỏi).
Candida niệu (<i>Clin Infect Dis</i> 2004;38:161)	<i>Candida albicans:</i> Fluconazole 100–200 mg uống hàng ngày trong 7 tới 14 ngày. <i>Bệnh nặng hoặc các chủng không phải albicans:</i> amphotericin B x 5–10 ngày	Loại bỏ ống thông nếu có <i>Chống chỉ định điều trị:</i> Các triệu chứng của đái mủ, phần cứng, mang thai, giảm bạch cầu, cấy ghép thận, trước phẫu thuật đường tiết niệu hoặc nguy cơ bệnh lan tỏa.
Viêm thận–bể thận (<i>Clin Infect Dis</i> 2004;38:161)	<i>Bệnh nhân ngoại trú:</i> FQ ^a thế hệ 2 <i>Bệnh nhân nội trú:</i> FQ ^a thế hệ thứ 2 hoặc aminoglycoside hoặc ampicillin–sulbactam 1–2 g IV 6 giờ/lần hoặc cephalosporin ^b thế hệ 3 <i>Mang thai:</i> Cefazolin 1 g IV 8 giờ/lần hoặc ceftriaxone 1 g IV hoặc tiêm bắp 24 giờ/lần hoặc piperacillin 4g IV 8 giờ/lần	Điều trị đường tĩnh mạch khi hết sốt trong 48 giờ, sau đó đổi thành uống hoàn toàn trong 14 ngày. Cân nhắc liều đơn IV, sau đó là liệu pháp đường miệng ở bệnh nhân ngoại trú ở giai đoạn ổn định. Không sử dụng fluroquinolones ở trường hợp mang thai.

^aQua đường miệng: Ciprofloxacin 500 mg PO 2 lần/ngày; ofloxacin 200 mg PO 2 lần/ngày; levofloxacin 500 mg PO hàng ngày; norfloxacin 400 mg PO 2 lần/ngày. Ngoài đường ruột: Levofloxacin 500 mg IV hàng ngày; ciprofloxacin 400 mg IV mỗi 12 giờ.

^bCefotaxime 1 hoặc 2 g IV mỗi 8 giờ; ceftriaxone 1 g IV hàng ngày; ceftazidime 1 đến 2 g IV mỗi 8–12 giờ.

^cImipenem 500 mg IV mỗi 6 giờ; meropenem 1 g IV mỗi 8 giờ.

^dGentamicin hoặc tobramycin 2 mg/kg liều nạp IV, sau đó 1,5 đến 3,0 mg/kg/ngày hoặc chia liều. DS, viên liều gấp đôi; FQ, fluoroquinolone; GU, genitourinary, tiết niệu; IM, tiêm bắp; IV, tiêm tĩnh mạch; PO, uống; SS, single strength, viên liều bình thường; TMP, trimethoprim; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; UTI, nhiễm trùng đường tiết niệu dưới.

Nhiễm khuẩn do đặt ống thông

- Điều trị thường không được chỉ định điều trị trường hợp nhiễm trùng không triệu chứng ngoại trừ trong trường hợp không có thai, suy giảm miễn dịch, hoặc đã dự kiến phẫu thuật hệ tiết niệu. Nhiễm trùng đường tiêu có triệu chứng do đặt ống thông nên được loại bỏ ngay hoặc thay đổi ống thông, thu thập các mẫu nuôi cấy ở máu và nước tiểu và điều trị trong vòng 7–10 ngày bằng kháng sinh thích hợp cho các biến chứng do nhiễm trùng đường tiêu.
- Nhiễm candida máu không nên điều trị trừ khi bệnh nhân có suy giảm miễn dịch và có nguy cơ cao đối với nhiễm candida máu, hoặc có những triệu chứng như đái mủ và không biết về căn nguyên vi khuẩn. Hoặc mặt khác tối ưu hóa vật chủ (v.d., kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường, loại bỏ hoặc thay đổi ống thông Foley) là đủ.
- Các biện pháp **phòng ngừa** bao gồm sử dụng kỹ thuật vô trùng trong quá trình chèn ống thông tiêu, sử dụng một hệ thống thoát nước khép kín, và loại bỏ kịp thời các ống thông khi không cần thiết.
- Ở những bệnh nhân có ống thông đặt bên trong, sự phát triển của vi khuẩn niệu là không thể tránh khỏi, và việc ức chế kháng sinh kéo dài thì chỉ cần chọn cho vi khuẩn đa kháng thuốc. Những bệnh nhân này chỉ nên được điều trị bằng kháng sinh toàn thân khi bị nhiễm trùng và có triệu chứng đái mủ.
- Điều trị **viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn** cần từ 2–4 tuần hoặc ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày hoặc TMP-SMX 160 mg/800 mg (DS) 2 lần/ngày. Mẫu nuôi cấy dương tính của viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn nên được điều trị kéo dài (ít nhất 6 tuần với fluoroquinolone hoặc 3 tháng với TMP-SMX).

Viêm thận–bể thận

ĐẠI CƯƠNG

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có sốt, đau sườn và các triệu chứng nhiễm trùng đường tiêu dưới vì nguyên nhân thường bắt nguồn từ đây.
- Tiêu khó mà không đái ra mủ trên bệnh nhân hoạt động tình dục nên xem xét tới các nhiễm trùng qua đường tình dục.

Test chẩn đoán

- Mẫu nước tiểu được đặc trưng bởi các dấu hiệu nhiễm khuẩn đáng kể như đái mủ, các tế bào hồng cầu (red blood cells–RBCs) và thỉnh thoảng có bạch cầu phổi.
- Chẩn đoán nên bao gồm nuôi cấy mẫu nước tiểu trong tất cả các bệnh nhân. Cây máu nên được lấy ở những người phải nhập viện vì nhiễm trùng máu có

thể có mặt trong 15% đến 20% các trường hợp. Tác nhân gây bệnh là *E. coli*, *S. saprophyticus* hiếm gặp hơn là *Proteus sp.* Ban đầu sẽ không cần thêm các xét nghiệm khác, tuy nhiên sự hiện diện của các sinh vật khác có thể gợi ý một bất thường giải phẫu hoặc sự suy giảm miễn dịch.

ĐIỀU TRỊ

- Xem chi tiết ở Bảng 14–7
- Điều trị cho bệnh nhân từ **nhiệt tối trung bình**, những người có khả năng uống thuốc có thể điều trị ban đầu ở những bệnh nhân ngoại trú một cách an toàn. Những **bệnh nhân nặng**, những người bị buôn nôn, nôn và những bệnh nhân mang thai nên được điều trị ban đầu với liệu pháp tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Đánh giá các bất thường giải phẫu nên được thực hiện ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị kinh nghiệm ban đầu trong vòng 48 giờ. Sự xuất hiện của một bất thường giải phẫu như áp-xe thận hoặc giải phẫu thận nên được đánh giá bằng siêu âm, chụp CT hoặc chụp niệu đồ tĩnh mạch (intravenous pyelogram–IVP) (Bảng 14–7).

NHIỄM TRÙNG QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC, LOÉT SINH DỤC

Bệnh herpes sinh dục

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh herpes sinh dục được gây ra bởi **HSV**, thường là loại 2, tuy nhiên tỷ lệ HSV-1 ở bộ phận sinh dục đang tăng lên.

CHẨN ĐOÁN

- Nhiễm trùng thường có triệu chứng đau ở bộ phận sinh dục và quanh hậu môn gây ra loét nhanh chóng và hình thành tổn thương nồng tăng nhạy cảm
- Lây nhiễm lần đầu có thể kèm theo nổi hạch bẹn, sốt, đau đầu, đau cơ và viêm màng não vô khuẩn; tái phát thường ít nghiêm trọng hơn. Bệnh nhân không có triệu chứng nên thường dẫn tới sự truyền nhiễm bệnh.
- Khẳng định nhiễm trùng HSV đòi hỏi phải nuôi cấy hoặc PCR; tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng thường là đủ để chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

Xem bảng 14–8 về các lựa chọn của điều trị.

Bệnh giang mai

ĐẠI CƯƠNG

Giang mai được gây ra bởi xoắn khuẩn *Treponema pallidum*. Có một mức độ đồng nhiễm HIV cao ở những bệnh nhân mắc bệnh giang mai, vì vậy nhiễm HIV cần được loại trừ bằng các xét nghiệm thích hợp (*JAMA* 2003; 290 (11):1510).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Giang mai nguyên phát** phát triển trong vòng vài tuần tiếp xúc và biểu hiện như đau một hoặc nhiều vị trí, cứng, loét bề mặt (sẹo).
- **Giang mai thứ phát** tiến triển từ 4–10 tuần sau khi hết vết sẹo và có thể xuất hiện phổi ban, tổn thương da và niêm mạc, hạch và các triệu chứng thể tạng.
- **Giang mai thời kỳ thứ ba** giữa 1 và 20 năm sau khi bị nhiễm trùng và bao gồm bệnh lý tim mạch, loét gom và bệnh thần kinh (suy nhược cơ thể, giang mai biến chứng thần kinh, hay giang mai màng não cấp).

Test chẩn đoán

- Trong **giang mai nguyên phát**, soi bằng kính hiển vi nền đèn các dịch tiết ở vị trí tổn thương, có thể cho thấy xoắn khuẩn. Một xét nghiệm huyết thanh học không treponemal (v.d., trong phòng thí nghiệm RPR hay nghiên cứu bệnh hoa liễu [venereal disease research laboratory–VDRL]) phải được xác nhận bằng một xét nghiệm tìm treponemal đặc hiệu (v.d., như huỳnh quang hấp thụ kháng thể treponemal hoặc ngưng kết hạt *T. pallidum*).
- Chẩn đoán bệnh **giang mai thứ phát** được thực hiện trên cơ sở các nghiên cứu huyết thanh dương tính và sự hiện diện của một bệnh cảnh lâm sàng tương thích.
- Giang mai tiềm ẩn xác định bằng một chẩn đoán huyết thanh trong trường hợp không có triệu chứng bệnh giang mai – giang mai tiềm ẩn gia đoạn đầu có huyết thanh dương tính <1 năm và giang mai giai đoạn cuối là huyết thanh dương tính >1 năm.
- Để loại trừ **giang mai thần kinh**, chọc dò tủy sống (lumbar puncture–LP) nên được thực hiện khi có sự hiện diện của triệu chứng thần kinh hay các dấu hiệu mất hoặc thính giác hay triệu chứng, bằng chứng của bệnh thời kỳ thứ ba, hoặc thất bại điều trị. Một số chuyên gia khuyến nghị LP ở những bệnh nhân nhiễm HIV có RPR huyết thanh hoặc VDRL $\geq 1:32$ hay với CD4 $<350 \text{ mm}^3$ (*Clin Infect Dis* 2009;48:816). Dịch não tủy nên được làm VRDL.

Bảng 14–8	Điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục ^a	
Bệnh	Phác đồ khuyến nghị	Phác đồ thay thế
Bệnh loét sinh dục		
Herpes simplex		
Nhiễm lần đầu	<ul style="list-style-type: none"> Acyclovir 400 mg uống 3 lần/ngày x 7–10 ngày hoặc 200 mg uống 5 lần/ngày x 7–10 ngày Valacyclovir 1 g uống 3 lần/ngày x 7–10 ngày Famciclovir 250 mg uống 3 lần/ngày x 7–10 ngày 	
Nhiễm tái phát	<ul style="list-style-type: none"> Acyclovir 400 mg PO 3 lần/ngày x 5 ngày hoặc 800 mg PO 3 lần/ngày x 2 ngày Valacyclovir 1 g ngày 1 lần trong 5 ngày hoặc 500 mg uống 2 lần/ngày trong 3 ngày Famciclovir 1 g PO 2 lần/ngày x 5 ngày 	
Liệu pháp úc chế	<ul style="list-style-type: none"> Acyclovir 400 mg uống 2 lần/ngày Valacyclovir 500 mg hoặc 1 g uống 1 lần/ngày Famciclovir 250 mg PO 2 lần/ngày 	
Bệnh giang mai		
Giai đoạn đầu, thứ phát hoặc tiềm ẩn <1 năm	<ul style="list-style-type: none"> Benzathine penicillin G 2,4 triệu U tiêm bắp liều đơn 	Dị ứng penicillin: <ul style="list-style-type: none"> Doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày x 14 ngày Tetracycline 500 mg uống 4 lần/ngày x 14 ngày
Tiềm ẩn >1 năm, tiềm ẩn không rõ thời gian	<ul style="list-style-type: none"> Benzathine penicillin G 2,4 triệu U tiêm bắp 1 lần/tuần x 3 liều 	<ul style="list-style-type: none"> Doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày x 28 ngày Tetracycline 500 mg uống 4 lần/ngày x 28 ngày

(còn tiếp)

Bảng 14–8 Điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục^a (*Tiếp theo*)

Bệnh	Phác đồ khuyến nghị	Phác đồ thay thế
Giang mai thần kinh	<ul style="list-style-type: none"> Dung dịch kết tinh penicillin G 18–24 triệu đơn vị tiêm bắp 1 liều hàng ngày + probenecid 500 mg uống 4 lần/ngày × 10–14 ngày 	<ul style="list-style-type: none"> Procaine penicillin 2,4 triệu U tiêm bắp 1 liều hàng ngày + probenecid 500 mg uống 4 lần/ngày × 10–14 ngày
Mang thai	<ul style="list-style-type: none"> Penicillin được khuyến cáo điều trị–giải mãn cảm nếu cần 	
Bệnh hạ cam	<ul style="list-style-type: none"> Azithromycin 1 g uống liều duy nhất Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp liều duy nhất 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày × 3 ngày Erythromycin base 500 mg uống 2 lần/ngày × 7 ngày
Bệnh hột xoài (Lymphogranuloma venereum)	<ul style="list-style-type: none"> Doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày × 21 ngày 	<ul style="list-style-type: none"> Erythromycin 500 mg uống 4 lần/ngày × 21 ngày
Viêm niệu đạo/viêm cổ tử cung		
Bệnh lậu (Gonorrhea–GC)	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxone 125 mg tiêm bắp 1 lần hoặc cefixime 400 mg uống 1 lần) + (azithromycin hoặc doxycycline để điều trị chlamydia) 	<ul style="list-style-type: none"> Nếu dị ứng và không có lậu hầu họng, có thể sử dụng spectinomycin 2 g tiêm bắp một lần (không có sẵn ở Hoa Kỳ) Fluoroquinolones không được khuyến khích
Nhiễm lậu cầu lan tỏa	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxone 1 g IV hằng ngày hoặc cefotaxime 1 g IV mỗi 8 giờ × 7 ngày 	
Chlamydia	<ul style="list-style-type: none"> Azithromycin 1 g uống 1 liều duy nhất Doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày × 7 ngày 	<ul style="list-style-type: none"> Erythromycin base 500 mg uống 4 lần/ngày × 7 ngày
Bệnh viêmちậu hông		
Bệnh nhân ngoại trú	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp 1 lần + doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày × 14 ngày + metronidazole 500 mg uống 2 lần/ngày × 14 ngày 	<ul style="list-style-type: none"> Cefoxitin 2 g tiêm bắp + probenecid 1 g uống 1 lần có thể được thay thế cho ceftriaxone

(còn tiếp)

Bảng 14–8 Điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục^a (*Tiếp theo*)

Bệnh	Phác đồ khuyến nghị	Phác đồ thay thế
Biên nhén nôài truá	<ul style="list-style-type: none"> (Cefoxitin 2 g IV 6 giờ/lần hoặc cefotetan 2 g IV 12 giờ/lần) + doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày x 14 ngày + metronidazole 500 mg uống 2 lần/ngày x 14 ngày 	<ul style="list-style-type: none"> Clindamycin 900 mg IV 8 giờ/lần + gentamicin 2 mg/kg liều tải, sau đó 1,5 mg/kg 8 giờ/lần + doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày x 14 ngày Ampicillin-sulbactam 3 g IV 6 giờ/lần + doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày x 14 ngày
Viêm âm đạo		
Trichomonas	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazole 2 g uống liều đơn Tinidazole 2 g uống liều đơn 	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazole 500 mg uống 2 lần/ngày x 7 ngày
Mang thai	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazole 2 g uống x 1 (không gây dị dạng thai) 	
Viêm âm đạo do vi khuẩn	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazole 500 mg uống 2 lần/ngày x 7 ngày Clindamycin-dạng kem, 2% bôi trong âm đạo trước lúc đi ngủ x 7 ngày Metronidazole gel 0,75% bôi trong âm đạo 1 lần/ngày trong 5 ngày 	<ul style="list-style-type: none"> Clindamycin 300 mg uống 2 lần/ngày x 7 ngày Clindamycin ovules 100 mg đặt trong âm đạo x 3 ngày Tinidazole 2 g uống 1 lần/ngày x 2 ngày hoặc 1 g uống 1 lần/ngày x 5 ngày
Nhiễm nấm candida	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole 150 mg uống 72 giờ/lần x 2–3 liều 	<ul style="list-style-type: none"> Intravaginal azoles trong 7–14 ngày
Nhiễm nấm candida tái phát	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole 100, 150 hoặc 200 mg uống 1 tuần/lần x 6 tháng 	

IM, tiêm bắp; IV, tiêm tĩnh mạch; PO, uống
MMWR 2010;59 (RR-12).

ĐIỀU TRỊ

Chi tiết về các loại điều trị xem Bảng 14–8.

Bệnh hạ cam

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh hạ cam được gây ra bởi *Haemophilus ducreyi*.

CHẨN ĐOÁN

- Bệnh hạ cam tạo ra một vết loét ở bộ phận sinh dục gây đau và sưng hạch bẹn có mủ.
- Việc xác định các sinh vật gấp khó khăn và đòi hỏi phương tiện nuôi cấy đặc biệt.

ĐIỀU TRỊ

Chi tiết điều trị xem Bảng 14–8.

Bệnh hột xoài

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh hột xoài (Lymphogranuloma venereum–LGV) được gây ra bởi *C. trachomatis* (serovars L1, L2, or L3).

CHẨN ĐOÁN

- Biểu hiện giống như một vết loét ở bộ phận sinh dục không gây đau, tiếp theo là triệu chứng chòng lấp, hạch bẹn. Viêm trực tràng–đại tràng với đau và chảy dịch có thể xảy ra khi giao hợp qua đường hậu môn (*Clin Infect Dis* 2007;44: 26).
- Chẩn đoán dựa vào lâm sàng khi có nghi ngờ và xét nghiệm kháng thể *C. trachomatis* nếu có sẵn.

ĐIỀU TRỊ

Chi tiết điều trị xem Bảng 14–8.

NHIỄM TRÙNG QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC, VIÊM ÂM ĐẠO VÀ NHIỄM KHUẨN ÂM ĐẠO

Viêm âm đạo do Trichomoniasis

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Triệu chứng lâm sàng của nhiễm trùng do *Trichomonas vaginalis* bao gồm chảy dịch mủ âm đạo, khó tiêu và viêm sinh dục.
- Khám âm đạo cho thấy chảy dịch nhiều và xuất huyết tử cung.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán đòi hỏi phải quan sát trực quan hoạt lực trichomonads trên một dung dịch muối làm ướt của dịch tiết âm đạo. Khi PH dịch âm đạo tăng ($\geq 4,5$) mới có thể quan sát thấy.

ĐIỀU TRỊ

Chi tiết điều trị xem Bảng 14–8.

Viêm âm đạo do vi khuẩn

ĐẠI CƯƠNG

Việc thay thế các lactobacilli thông thường với nồng độ cao của các vi khuẩn ky khí trong âm đạo dẫn đến viêm âm đạo do vi khuẩn.

CHẨN ĐOÁN

Ba trong số các tiêu chí sau đây là cần thiết để chẩn đoán:

- Mủ đồng nhất, mỏng, trắng
- Sự có mặt của các tế bào đầu mối khi kiểm tra bằng kính hiển vi
- PH dịch âm đạo tăng ($\geq 4,5$)
- Mùi tanh kết hợp với chảy dịch âm đạo trước khi hoặc sau khi bổ sung 10% potassium hydroxide (KOH) (xét nghiệm mùi)

ĐIỀU TRỊ

Chi tiết điều trị xem Bảng 14–8.

Nhiễm trùng men nấm âm đạo

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm trùng men nấm Candida âm đạo (Vulvovaginal candidiasis–VVC) thường không được coi là một bệnh lây truyền qua đường tình dục nhưng thường phát triển trong trường hợp sử dụng biện pháp tránh thai đường uống hoặc điều trị bằng kháng sinh. Nhiễm khuẩn tái phát có thể là một bệnh cảnh của người chưa có xét nghiệm HIV.

CHẨN ĐOÁN

- Dịch âm đạo dày, giống như pho mát kết hợp với viêm âm đạo nặng, ngứa và thường khó tiêu.
- Chẩn đoán xác định đòi hỏi phải quan sát trực quan các yếu tố nấm ở dịch tiết âm đạo đã được thêm potassium hydroxide.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thường được thực hiện trên cơ sở của các biểu hiện lâm sàng (Bảng 14–8).
- Fluconazole thất bại có thể chỉ ra sự hiện diện của các chủng **nấm không phải *C. albicans***.

Viêm cổ tử cung và niệu đạo

ĐẠI CƯƠNG

Viêm cổ tử cung và niệu đạo là các biểu hiện thường xuyên của nhiễm trùng *N. gonorrhoeae* hoặc *C. trachomatis* và đôi khi là *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum* và *T. vaginalis*. Các bệnh nhiễm trùng thường cùng tồn tại và biểu hiện lâm sàng có thể giống nhau.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Phụ nữ có viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung hoặc cả hai, phàn nàn về việc chảy dịch mủ nhày ở âm đạo, đau khi giao hợp và khó tiêu.
- Đàn ông bị viêm niệu đạo có thể có khó tiêu và có mủ nhày chảy ra ở dương vật.
- Nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa (Disseminated gonococcal infection–DGI) có thể biểu hiện sốt, viêm bao quy đầu, tổn thương da có mụn mủ và đau đa khớp. DGI cũng có thể biểu hiện chỉ như viêm khớp nhiễm khuẩn của đầu gối, cổ tay hoặc cổ chân (xem Chương 25, Viêm khớp và bệnh lý khớp bệnh).

Test chẩn đoán

- Thử nghiệm khuếch đại axit nucleic dương tính được thực hiện trên tuyến menses trong cổ tử cung, âm đạo, niệu đạo (nam), hoặc đề nghị lấy mẫu nước tiểu chẩn đoán *C. trachomatis* hoặc nhiễm *N. gonorrhoeae*. Trong trường hợp nhiễm *N. gonorrhoeae*, nhuộm Gram của dịch tuyến cổ tử cung hoặc dịch niệu đạo có hình ảnh song cầu nằm trong tế bào vi khuẩn gram âm có thể nhanh chóng thiết lập chẩn đoán. Nuôi cấy có thể được thực hiện trên niệu đạo hoặc mẫu gạc tuyến cổ.
- Ngoài các nghiên cứu trước đó, các bệnh nhân nghi ngờ DGI nên được lấy mẫu nuôi cấy. Trong việc xác định viêm khớp nhiễm khuẩn, phân tích hoạt dịch và nuôi cấy được chỉ định.

ĐIỀU TRỊ

Do việc gia tăng sức đề kháng, fluoroquinolones *không nên được sử dụng để điều trị* nhiễm trùng *N. gonorrhoeae* (*MMWR* 2010;59(RR-12):1) (xem Bảng 14–8 cho các lựa chọn điều trị).

Bệnh viêm vùng chậu hông

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh viêm vùng chậu hông (Pelvic inflammatory disease—PID) là một bệnh nhiễm trùng đường sinh dục trên ở phụ nữ, thường bắt đầu bằng viêm cổ tử cung. Hậu quả lâu dài do không điều trị PID bao gồm cơn đau mạn tính, tăng nguy cơ mang thai ngoài tử cung và vô sinh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng có thể bao gồm từ cảm giác khó chịu vùng chậu và đau khi giao hợp tới đau bụng dữ dội kèm theo sốt, trong đó có thể có các dấu hiệu phức tạp của hội chứng Fitz-Hugh-Curtis hoặc áp-xe ổ bụng dẫn trứng—buồng trứng.

Test chẩn đoán

- Đau cổ tử cung khi khám hoặc đau phần phụ và có sự hiện diện của ít nhất 10 bạch cầu mỗi vi trường phóng đại thấp (low-power field) trên một mẫu tiêu bản của dịch âm đạo hoặc dịch cổ tử cung đã được thẩm dung dịch muối phù hợp với chẩn đoán viêm vùng chậu.
- Xét nghiệm khuếch đại axit nucleic hoặc nuôi cấy dịch cổ tử cung nên được lấy để xác định *C. trachomatis* hoặc nhiễm trùng *N. gonorrhoeae*.
- Tất cả phụ nữ được chẩn đoán bị PID nên được sàng lọc nhiễm HIV.

ĐIỀU TRỊ

- Xem Bảng 14–8.
- Phụ nữ bị bệnh nặng, mang thai và nhiễm HIV có viêm chậu hông phải nhập viện. Bệnh nhân không thể chịu đựng được các kháng sinh đường uống cũng cần nhập viện.

NHIỄM NẤM TOÀN THỂ VÀ VI KHUẨN KHÔNG ĐIỂM HÌNH

Biểu hiện lâm sàng thường hay biến đổi, không đặc hiệu. Cần nghĩ tới nhiễm nấm toàn thể ở những trường hợp bệnh nhân bệnh phổi mạn tính, viêm màng não mạn tính, tổn thương tiêu xương, tổn thương da mạn tính, sốt không rõ cơn nguyên, suy giảm các dòng tế bào máu mà không giải thích được cơn nguyên. Trên bệnh nhân có suy giảm miễn dịch cũng có thể nghĩ tới cơn nguyên này nếu có sự tiến triển mới của bệnh lý ở phổi, da, đáy mắt, triệu chứng vùng đầu cổ, hoặc sốt kéo dài không rõ cơn nguyên.

Chẩn đoán nấm gây bệnh cần dựa vào đặc điểm dịch tễ (một số bị giới hạn về địa lý), vị trí tổn thương, đáp ứng viêm, đặc điểm nấm qua soi kính hiển vi. Các nhiễm nấm có thể phức tạp và khó điều trị, cần tham khảo ý kiến các nhà truyền nhiễm. Điều trị cụ thể các nhiễm nấm, Nocardia, Actinomyces, xem Bảng 14–9.

Nhiễm nấm candida

ĐẠI CƯƠNG

Nấm candida là nguyên nhân thường gặp nhất trong số các loại nấm phát triển nhanh gây bệnh ở người. Nhiễm trùng do nấm có biểu hiện đa dạng từ viêm niêm mạc không biến chứng hoặc bệnh tiến triển nhanh tới tử vong do nhiễm ở bất cứ cơ quan nào (*Clin Infect Dis* 2009;4:503). Nhiễm nấm thường liên quan tới sử dụng kháng sinh, thuốc tránh thai, điều trị ức chế miễn dịch và độc tố bào, và dị vật trong cơ thể. Các tổn thương do nấm ở ngoài da có thể mất đi nếu loại bỏ các yếu tố thuận lợi (v.d., điều trị kháng sinh) hoặc tồn tại và tiến triển trong trường hợp cơ địa có suy giảm miễn dịch. Các biến chứng nặng, như nhiễm nấm candida huyết dẫn tới tổn thương da, mắt, nội tạng mạc và viêm xương tủy.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Chẩn đoán **nhiễm nấm candida da và niêm mạc** thông thường có thể dựa trên khám lâm sàng, tuy nhiên có thể khẳng định bằng phản ứng dịch tiết với kali

hydroxide. Trường hợp bệnh không đáp ứng điều trị có thể cấy lại mẫu để loại trừ các nguyên nhân nấm không phải loài *C. Albicans*. Nhiễm nấm **candida xâm lấn** được khẳng định bằng cấy máu hoặc mô.

ĐIỀU TRỊ

Nhiễm nấm candida ngoài da niêm mạc thường đáp ứng tốt với điều trị tại chỗ, nhưng đường uống hoặc thậm chí đường tiêm cũng có thể được sử dụng phụ thuộc vào mức độ nặng và cơ địa người bệnh (xem Bảng 14–9). **Nhiễm nấm candida huyết và các nhiễm nấm xâm nhập khác** cần kéo dài thời gian điều trị. **Nhiễm nấm candida huyết liên quan tới catheter tĩnh mạch** (xem phần các nhiễm trùng liên quan tới chăm sóc y tế).

Nhiễm nấm cryptococcus

ĐẠI CƯƠNG

Cryptococcus neoformans là loại nấm men phân bố rộng rãi có trong đất và phân chim bồ câu. Bệnh lý thường gặp là viêm màng não (đau đầu và rối loạn ý thức) và viêm phổi (từ tổn thương dạng nốt không triệu chứng tới suy hô hấp tiến triển tối cấp). Tổn thương da do nấm cryptococcus cũng có thể gặp. Thường là các nhiễm trùng cơ hội.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán khẳng định bằng nhuộm mực tàu thấy bào tử nấm men trong mô hoặc dịch cơ thể. Xét nghiệm ngưng kết Latex với kháng nguyên cryptococcal trong huyết thanh hoặc dịch não tủy cũng có giá trị chẩn đoán, nồng độ kháng nguyên trong huyết thanh cao gợi ý nhiễm nấm toàn thể. Chọc dịch não tủy là cần thiết để loại trừ bệnh lý thần kinh trung ương (central nervous system–CNS) kèm theo ở những người mắc bệnh hệ thống. Luôn phải đo áp lực dịch não tủy, nếu áp lực (>25 cm nước) là một tiên lượng xấu và cần được xử trí, thường bằng chọc dịch não tủy nhiều lần hoặc dẫn lưu não thất.

ĐIỀU TRỊ

Tùy thuộc vào tình trạng miễn dịch và vị trí tồn thương của bệnh nhân (xem Bảng 14–9). **Xử trí tăng áp lực nội sọ rất quan trọng.** Nếu áp lực tăng >25 cm nước cần phải làm giảm 50% bằng cách dẫn lưu 30 mL dịch và làm hàng ngày nếu cần. Nếu ban đầu áp lực dịch não tủy không tăng, việc chọc dẫn lưu chỉ thực hiện nếu các triệu chứng tăng lên (*Clin Infect Dis* 2010;50:291). Điều trị dự phòng là cần thiết ở **bệnh nhân HIV** cho tới khi cải thiện chức năng miễn dịch khi điều trị bởi các thuốc kháng virus.

Bảng 14–9

Điều trị các nhiễm nấm, *Nocardia*, *Actinomyces*

Căn nguyên	Điều trị khởi đầu	Điều trị dự phòng	Lưu ý
Nấm <i>Candida</i> spp.			
Niêm mạc (<i>Clin Infect Dis</i> 2009; 48:503)	Topical Clotrimazole 10 mg hòa tan uống 5 lần/ngày trong 14 ngày. <i>Nấm thực quản</i> : Fluconazole 100–200 mg PO 1 lần/ngày x 14 ngày. <i>Âm đạo</i> : Topical azole x 1–14 ngày hoặc fluconazole 150 mg PO 1 lần.	Không chỉ định cho bệnh nhân HIV, ngoại trừ trường hợp hay tái phát. <i>Giảm bạch cầu hạt</i> : Fluconazole 400 mg PO 1 lần/ngày, posaconazole 200 mg PO hàng ngày. Tiếp tục điều trị tối khi số lượng bạch cầu >500 hoặc 3 tháng sau ghép tạng đặc.	
Xâm lấn (<i>Clin Infect Dis</i> 2009;48:503)	Fluconazole 800 mg liều tấn công, 400 mg IV/PO hàng ngày x 7 ngày. Nhiễm nấm nặng, mới được điều trị bằng nhóm azole, nghỉ ngòi do Candidas (v.d., echinocandin, anidulafungin 200 mg IV 1 lần, sau đó 100 mg mỗi ngày hoặc amphotericin B*).		Điều trị tất cả các bệnh nhân có cấy máu dương tính với nấm như với điều trị nấm xâm lấn, trong thời gian ít nhất 14 ngày. Cần loại bỏ catheter tĩnh mạch. Không điều trị bằng echinocandin nếu cấy máu dương tính với <i>C.parasilosis</i> mà trước đó đã điều trị dưới 14 ngày.
Liên quan tới Catheter	Xem phần nhiễm trùng bệnh viện.		

Cryptococcus neoformans

Không viêm màng não Fluconazole 400 mg PO hoặc IV 1 lần/ngày x (Clin Infect Dis 2010; 50:291) 6–12 tháng.

Suy giảm miễn dịch: Fluconazole 200 mg PO mỗi ngày.

Viêm phổi đơn thuần ở bệnh nhân không có suy giảm miễn dịch cần được theo dõi thận trọng.

C. neoformans

Viêm màng não ở người (Clin Infect Dis 2010;50:291).

Miễn dịch bình thường Amphotericin B* + flucytosine 25 mg/kg mỗi 6 giờ IV x 2 tuần, sau đó Fluconazole 400 mg PO hàng ngày trong 8 tuần.

Không có chỉ định.

Luôn kiểm tra áp lực nội sọ và giảm 50% nếu tăng trên 25 cm nước bằng cách dẫn lưu 30 mL dịch não tủy. Có thể tiến hành nhiều lần nếu áp lực không giảm.

Suy giảm miễn dịch Amphotericin B* + flucytosine 25 mg/kg mỗi 6 giờ IV x 2 tuần, sau đó Fluconazole 400 mg PO hàng ngày trong 8 tuần.

Fluconazole 200 mg PO mỗi ngày.

Dự phòng tiếp tục cho đến khi có khả năng miễn dịch hoặc CD4 đến được duy trì >200 trong 6 tháng.

Histoplasma capsulatum

(Clin Infect Dis 2007;45:807)

Thể mạn tính, mức độ trung bình, miễn dịch bình thường Itraconazole 200–400 mg/ngày PO kéo dài ≥6 tháng.

Không có chỉ định.

Nồng độ itraconazole huyết thanh cần đạt >1 µg/mL.

Cấp tính; bệnh nặng; suy giảm miễn dịch Amphotericin B* trong 2 tuần tới khi cải thiện triệu chứng lâm sàng, sau đó Itraconazole 200 mg PO 2 lần/ngày kéo dài >12 tháng.

Itraconazole 200 mg PO mỗi ngày.

Tiếp tục duy trì điều trị dự phòng tới khi CD4 >200 trong vòng 6 tháng.

(còn tiếp)

Bảng 14–9	Điều trị các nhiễm nấm, <i>Nocardia, Actinomyces</i> (Tiếp theo)		
Căn nguyên	Điều trị khởi đầu	Điều trị dự phòng	Lưu ý
<i>Blastomycoses dematitidis</i> (Clin Infect Dis 2008;46:1801)			
Không viêm màng não, bệnh nhẹ tới trung bình, miễn dịch bình thường	Itraconazole 200–400 mg/ngày PO trong vòng 6 tháng.	Không có chỉ định.	
Cấp tính; bệnh nặng; suy giảm miễn dịch	Amphotericin B* trong 2 tuần tới khi cải thiện triệu chứng lâm sàng, sau đó Itraconazole 200–400 mg PO 1 lần/ngày trong 6 tháng.	Itraconazole 200–400 mg PO mỗi ngày.	
Nhiễm trùng thần kinh trung ương	Amphotericin B* trong 4–6 tuần, tiếp theo Itraconazole 200 mg 2 lần/ngày hoặc voriconazole 200–400 mg 2 lần/ngày kéo dài ít nhất 12 tháng tới khi hết dấu hiệu thần kinh.	Không có chỉ định.	
<i>Coccidioides immitis</i> (Clin Infect Dis 2005;41:1217)			
Không viêm màng não	Itraconazole 200 mg PO 2 lần/ngày hoặc fluconazole 400 mg mỗi ngày trong 12 tháng.	Fluconazole 400 mg PO hàng ngày (có thể điều trị dự phòng cả đời nếu nhiễm nấm toàn thể).	Theo dõi nồng độ gắn bổ thể huyết thanh. Nếu tăng chứng tỏ có tái phát.

Viêm màng não	Fluconazole 400-800 mg IV/PO mỗi 24 giờ. Có thể truyền amphotericin B 0,1-1,5 mg hàng ngày hoặc hàng tuần kết hợp với các azole cho viêm màng não nặng.	Fluconazole 400 mg PO mỗi ngày suốt đời.	Với nốt ở phổi và hang không triệu chứng, không có chỉ định điều trị. Cân nhắc điều trị ngoại khoa nếu tổn thương dạng hang tồn tại >2 năm, tiến triển >1 năm hoặc ở gần mảng phổi.
<i>Aspergillus</i>			
Aspergilloma	Phẫu thuật nếu chảy máu nặng.	Không chỉ định.	Dùng liposomal.
Nhiễm nấm aspergillus thể xâm nhập (<i>Clin Infect Dis</i> 2008;46:327)	Viconazole 6 mg/kg mỗi 12 giờ PO/IV x 2 ngày, sau đó 4 mg/kg mỗi 12 giờ, tiếp tục 200 mg 2 lần/ngày. Liên tục trong vòng 6-12 tuần tới khi hồi phục miễn dịch hoặc tổn thương thoái lui.	Tiếp tục hoặc lặp lại điều trị nếu suy giảm miễn dịch tái phát.	Amphotericin B hiệu quả với cả mucormycosis khi khởi động điều trị viêm xoang trong khi chờ kết quả khẳng định.
Sporothrix (<i>Clin Infect Dis</i> 2007;45:1255)	Itraconazole 200 mg PO hàng ngày trong vòng 3-6 tháng. <i>Thay thế:</i> Dung dịch kali iode bão hòa, 5 giọt PO 3 lần/ngày có thể tăng lên 40 giọt nếu dung nạp tốt.	Không chỉ định.	Bệnh nặng và viêm màng não: Amphotericin B* khởi đầu trong 6 tuần, sau đó itraconazole 200 mg 2 lần/ngày tối đa 12 tháng. Theo dõi nồng độ itraconazole huyết tương.
<i>Mucomycosis</i>	Amphotericin B* liều ngưỡng trên trong vòng 6 tháng.	Không chỉ định.	

(còn tiếp)

Bảng 14–9	Điều trị các nhiễm nấm, <i>Nocardia, Actinomyces</i> (Tiếp theo)		
Căn nguyên	Điều trị khởi đầu	Điều trị dự phòng	Lưu ý
<i>Nocardia</i> (Clin Infect Dis 2007;44:1307)			
Phổi	TMP-SMX 15 mg/kg/ngày IV (TMP) + imipenem 500 mg IV mỗi 6 giờ x 3–4 tuần, sau đó TMP-SMX 1–2 DS PO 2 lần/ngày. Ít trầm trọng: TMP-SMX 1–2 DS 2 lần/ngày cho tới 2 DS 3 lần/ngày hoặc minocycline 100 mg PO 2 lần/ngày.	TMP-SMX 1–2 DS 2 lần/ngày hoặc dapsone 100 mg PO mỗi ngày hoặc minocycline 100 mg PO 2 lần/ngày.	Điều trị 6 tháng nếu miễn dịch bình thường, 12 tháng nếu suy giảm miễn dịch.
Thần kinh trung ương	TMP-SMX 15 mg/kg IV (TMP) + imipenem 500 mg IV mỗi 6 giờ x 3–6 tuần, sau đó TMP-SMX 3 viên 960 mg PO 2 lần/ngày. Nếu có suy giảm miễn dịch, cần điều trị kết hợp 2 thuốc trong vòng 1 năm.		
<i>Actinomyces</i>	(Penicillin G 18–24 triệu đơn vị IV mỗi ngày hoặc clindamycin 600 mg IV mỗi 8 giờ) x 2–6 tuần, sau đó penicillin V 2–4 g PO mỗi ngày chia 4 lần HOẶC doxycycline 100 mg PO 2 lần/ngày HOẶC clindamycine PO trong 6–12 tháng.	Không chỉ định.	

*Liều Amphotericin: Amphotericin 0,7–1,0 mg/kg. Liposomal amphotericin B 3–5 mg/kg.

ANC (absolute neutrophil count), lượng bạch cầu tuyệt đối; CF, phản ứng ngưng kết bô thể; CNS: thần kinh trung ương; CSF, dịch não tủy; Cx (culture), nuôi cấy; DS (double strength), mạnh gấp đôi; dz (disease), dịch bệnh; IV: đường tĩnh mạch; PO: đường uống; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

Nhiễm nấm histoplasma

ĐẠI CƯƠNG

Histoplasma capsulatum gặp nhiều ở Ohio và vùng thung lũng sông Mississippi Hoa Kỳ và châu Mỹ Latinh, sinh sôi trong đất bị nhiễm bởi phân của chim và dơi.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng rất thay đổi, bao gồm cấp tính dạng cúm hoặc mạn tính dạng u hạt ở phổi hoặc suy đa phủ tạng tối cấp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Chẩn đoán dựa trên nuôi cấy hoặc mô bệnh học, xét nghiệm tìm kháng nguyên (nước tiểu, máu, dịch não tủy), hoặc phản ứng ngưng kết bô thể (complement fixation–CF) ($\geq 1:16$ hoặc tăng trên 4 lần). Xét nghiệm tìm kháng nguyên trong nước tiểu có giá trị cao trong chẩn đoán nhiễm nấm toàn thân và theo dõi đáp ứng điều trị.

ĐIỀU TRỊ

Với thẻ có biểu hiện lâm sàng rõ, cần kéo dài thời gian điều trị bằng itraconazole. Với thẻ viêm phổi nhẹ, có thể theo dõi mà không cần phải điều trị đặc hiệu (Bảng 14-9).

Nhiễm nấm blastomyces

ĐẠI CƯƠNG

Nấm da do blastomyces gây thành dịch ở miền Bắc, Đông nam và Trung Nam nước Mỹ. Thường lan rộng toàn thân, ngay cả ở những bệnh nhân có miễn dịch bình thường, và có xu hướng gây bệnh ở phổi, da, xương, và đường sinh dục tiết niệu. Viêm phổi nặng và bệnh lý thần kinh trung ương có thể xảy ra ở cả người suy giảm miễn dịch và có miễn dịch bình thường.

CHẨN ĐOÁN

Cần phải phân lập được nấm bằng nuôi cấy mô hoặc mô bệnh học. Chẩn đoán huyết thanh có phản ứng chéo với *Histoplasma* và *Cryptococcus*, và không dùng để chẩn đoán mà có thể dùng để theo dõi đáp ứng điều trị sớm nếu dương tính.

ĐIỀU TRỊ

Thường điều trị bằng itraconazole trong vòng 6 tháng nhưng cần điều trị ban đầu

bằng amphotericin B với các thể nặng nguy cơ tới tính mạng hoặc thể bệnh lý thần kinh trung ương (xem Bảng 14–9).

Nhiễm nấm coccidioides

ĐẠI CƯƠNG

Coccidioides immitis gây dịch ở vùng Tây Nam nước Mỹ và Trung Mỹ.

Ít gặp hơn là bệnh lý viêm phổi mạn hoặc nhiễm nấm toàn thể tại màng não, xương, khớp và da.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán xác định bằng nuôi cấy, mô bệnh học, hoặc phản ứng ngưng kết bô thể huyết thanh dương tính.
- Hiệu giá phản ứng ngưng kết bô thể lớn hơn 1:16 chứng tỏ có bệnh lý ngoài phổi.
- Chọc dịch màng não** có thể thực hiện để nuôi cấy và làm phản ứng ngưng kết bô thể nhằm loại trừ bệnh lý ở thần kinh trung ương với các ca bệnh nặng, tiến triển nhanh và thể bệnh toàn thân.
- Test da** chỉ dùng trong nghiên cứu dịch tễ để đánh giá phơi nhiễm với nấm.

ĐIỀU TRỊ

Không cần điều trị cho thể **viêm phổi cấp**, do có thể tự khỏi. Với trường hợp **bệnh toàn thể**, bệnh nhân suy giảm miễn dịch, hoặc viêm phổi dai dẳng trên 6 tuần, cần điều trị bằng các nhóm azole trong vòng 1 năm. Theo dõi hiệu giá phản ứng ngưng kết bô thể trong điều trị, nếu tăng lên chứng tỏ có tái phát trở lại (xem Bảng 14–9).

Nhiễm nấm aspergillus

ĐẠI CƯƠNG

- Aspergillus* là loại nấm tồn tại rộng rãi trong môi trường, có thể gây ra rất nhiều thể bệnh, và thường gây bệnh ở cơ quan hô hấp và các xoang.
- U nấm do aspergilloma ở phổi.** Xuất hiện khi ở phổi trước đó đã có tổn thương dạng bóng mờ và có thể dễ dàng nhận biết trên phim chụp X-quang ngực và huyết thanh chẩn đoán *Aspergillus*.
- Bệnh nấm Aspergillus xâm nhập (invasive aspergillosis–IA)** có biểu hiện nặng với xâm lấn mạch máu, tắc mạch, thiếu máu vùng mô bị ký sinh và bệnh lý tiến triển sau khi phát tán qua đường máu. Thường gặp ở những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch nặng và biểu hiện lâm sàng thay đổi tùy theo từng cơ thể bệnh.
- Bệnh nhiễm nấm Aspergillus phế quản phổi (allergic bronchopulmonary**

aspergillosis-ABPA) dạng dị ứng. Đặc trưng bởi diễn biến mạn tính với những đợt tái phát, biểu hiện hội chứng viêm đường hô hấp liên quan tới sự xâm nhập của *Aspergillus*.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán khó khăn do biểu hiện đa dạng của bệnh, có thể nghĩ tới trong tình huống bệnh nhân có suy giảm miễn dịch kéo dài.
- Hình ảnh X-quang có giá trị gợi ý cao, nếu không phải nấm phổi xâm nhập, nhất là hình lưỡi liềm trên film cắt lớp vi tính ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.
- Chẩn đoán khẳng định dựa trên bằng chứng mô học tại nơi tổn thương. Cấy nấm ít có giá trị.
- Xét nghiệm tìm galactomannan có giá trị hỗ trợ chẩn đoán trong nhiễm nấm xâm nhập và dùng theo dõi hồi phục ở các bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm (*Clin Infect Dis* 2004;39:797). Độ nhạy cao hơn nếu xét nghiệm làm với dịch hô hấp so với huyết thanh. (*Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27).

ĐIỀU TRỊ

- U nấm do aspergilome ở phổi.** Điều trị bằng phẫu thuật cắt thùy phổi hoặc nút mạch phổi, chỉ định khi bệnh nhân có ho máu nặng (xem Bảng 14-9).
- Nhiễm nấm Aspergillus xâm nhập.** Điều trị tại chỗ bằng cắt bỏ vùng tổn thương. Điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm cho bệnh lý vùng mặt cổ có thể gồm amphotericin B nhằm bao phủ cả zygomycose, trong khi chờ đợi kết quả định danh căn nguyên (*N Engl J Med* 2009;360:1870).
- Viêm phế quản phổi do dị ứng aspergillus.** Điều trị căn bản là sử dụng corticoid ngắn quãng; một đợt itraconazole có thể làm giảm triệu chứng đợt cấp.

Nhiễm nấm sporotrum

ĐỊA CƯƠNG

Sporothrix schenckii là loại nấm gây dịch lưu hành địa phương, xảy ra sau chấn thương do nhiễm nấm từ đất hoặc các dụng cụ nhiễm nấm, phần lớn ca bệnh có liên quan tới nghề nghiệp. Bệnh cũng có thể phát tán do mèo nhiễm bệnh hoặc các vết cào của động vật khác (*Clin Infect Dis* 2007;45:1255).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh thâm nhiễm bạch cầu lympho dưới da (lymphocutaneous disease) là biểu hiện

thường gặp, với đặc điểm khu trú ngoài da và mô mềm. Hiếm gặp bệnh lý phổi và dạng toàn thể hiếm gặp do hít phải nấm.

Test chẩn đoán

Cần làm nuôi cấy và mô bệnh học cho thấy nấm men ở mô và dịch cơ thể.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bệnh tăng bạch cầu lympho dưới da (lymphocutaneous disease) bằng itraconazole hoặc dung dịch kali iod bão hòa. Thể nặng và viêm màng não cần điều trị bằng amphotericin B (xem Bảng 14-9).

Nhiễm nấm mucor

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân gây bệnh thuộc lớp Zygomycetes, bao gồm cả *Mucor*, tuy nhiên hầu hết căn nguyên gây bệnh là loại nấm khác trong lớp, như *Rhizopus*. Các nấm thuộc nhóm này gây bệnh ở vùng đầu cổ, phổi, đường tiêu hóa, da và bệnh toàn thể với xâm lấn mạch máu, tắc mạch nhiều cơ quan. Yếu tố nguy cơ bao gồm suy giảm miễn dịch, quá tải sắt, điều trị corticoid liều cao, đái tháo đường có toan ceton hoặc không.

CHẨN ĐOÁN

- Biểu hiện đa dạng tùy vào cơ quan bị bệnh. Nhiễm nấm xâm lấn phá hủy và hoại tử mô nhanh chóng do xâm lấn mạch máu và huyết khối (*Lancet Infect Dis* 2011;11:301).
- Chẩn đoán dựa trên cấy mô bệnh và nhuộm bạc nhằm bảo toàn cấu trúc nấm. MRI có tiêm thuốc cản quang có lợi ích trong chẩn đoán thay đổi về cấu trúc vùng đầu cổ do nấm.

ĐIỀU TRỊ

Cần can thiệp ngoại khoa loại bỏ vùng tổn thương, mở thông ổ và làm sạch, sau đó điều trị bằng Liposomal amphotericin B 5 mg/kg mỗi ngày trong vòng 6 tháng. Chất gắn và thải sắt có thể dùng điều trị cứu cánh. (Xem Bảng 14-9) (*Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3768).

TIÊN LƯỢNG

Tỷ lệ tử vong cao ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch và nấm lan tỏa.

Nhiễm nấm nocardia

ĐẠI CƯƠNG

Nocardia là nhánh vi khuẩn dạng sợi Gram dương nhóm ái khí có mặt nhiều nơi gây thế bệnh tại chỗ và lan tỏa ở những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch tế bào (*Clin Infect Dis* 2007;44:1307). Nhiễm trùng đặc trưng là thâm nhiễm phổi, áp-xe, viêm mủ màng phổi, thế lan tỏa thường gặp là nhiễm trùng thần kinh và tạo ổ áp-xe.

CHẨN ĐOÁN

- Biểu hiện lâm sàng có thể là viêm phổi cấp, bán cấp và mạn tính.
- X-quang ngực có thể thấy thâm nhiễm, nốt, tràn dịch màng phổi, hoặc dạng hang (*Infection* 2010;38:89).
- Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm đờm hoặc nhuộm Gram mô tổn thương và nuôi cấy (gồm cả AFB), thường cần nhiều mẫu do khả năng phát hiện thấp.
- Cần kiểm tra tổn thương hệ thần kinh trung ương bằng MRI với các bệnh nhân tổn thương phổi.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị phối hợp liều cao sulfonamide và imipenem. Thời gian điều trị từ 6–12 tháng, tùy theo tình trạng miễn dịch. Điều trị dự phòng kéo dài cho các trường hợp suy giảm miễn dịch (xem Bảng 14–9).

Nhiễm nấm actinomyces

ĐẠI CƯƠNG

Actinomyces là trực khuẩn Gram dương ái khí mức thấp, thường gây bệnh ở họng, phổi và đường tiêu hóa. Nhiễm khuẩn điển hình là tổn thương thâm nhiễm cứng mạn tính mô mềm kèm theo lỗ rò, dưới kính hiển vi thấy “hạt sulfur”. Không giống như *Nocardia*, nhiễm *actinomyces* không chỉ giới hạn ở người suy giảm miễn dịch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vị trí tổn thương. Dạng phổi biến nhất là tổn thương vùng họng miệng cổ và mặt. Hiếm thấy ở hệ thần kinh và xương. Chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và quan sát hạt sulfur ở dịch rỉ (*BMJ* 2011;343:d6099).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bằng amoxicillin, doxycycline hoặc clindamycin kéo dài. Khởi đầu bằng liều cao penicillin IV hoặc clindamycin trong 2-6 tuần. Đôi khi cần tới can thiệp phẫu thuật (xem Bảng 14-9).

Nhiễm *Mycobacteria* không điển hình (Nontuberculous)

ĐẠI CƯƠNG

- Non tuberculosis mycobacteria (NTM) gây bệnh lý ở phổi, da, mô mềm, và hạch lympho có mặt khắp nơi trong môi trường. Cần làm kháng sinh đồ và tham khảo ý kiến chuyên khoa truyền nhiễm để điều trị.
- M.avium (MAI), M.kansasii*** (xem chương 16, Suy giảm miễn dịch ở người, HIV-AIDS).
- M.fortuitum, M.marinum, M.ulcerans, Mhaemophilum, và M.scrofulaceum*** là nguyên nhân gây bệnh mạn tính ở xương và mô mềm. ***M. Leprae*** không được xếp vào nhóm NTM do chúng có khả năng lây từ người sang người.

BỆNH DO TIẾT TÚC TRUYỀN

Các bệnh do tiết túc truyền (tick-borne infections [TBIs]) thường xảy ra vào các tháng mùa hè, ở một số vùng trên nước Mỹ; tỷ lệ nhiễm bệnh tùy thuộc vào số lượng các loài tiết túc và vật chủ mang mầm bệnh. Đồng nhiễm cùng lúc nhiều bệnh do tiết túc có thể nghĩ tới khi có nhiều hội chứng xảy ra đồng thời. Yếu tố nguy cơ dựa vào các hoạt động bên ngoài ở vùng dịch hơn là khai thác việc côn trùng đốt, vì hầu hết các trường hợp không nhận biết được.

Bệnh Lyme

ĐẠI CƯƠNG

Là một bệnh thường gặp nhất trong số các bệnh do vector truyền ở Mỹ và là bệnh lý toàn thân có mức độ biểu hiện bệnh rất thay đổi do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi* gây nên. Là bệnh dịch lưu hành địa phương, bao gồm vùng duyên hải đông bắc, cao nguyên Midwest, và bắc California. Điều trị dự phòng bằng Doxycyclin 200 mg PO (liều duy nhất) làm giảm nguy cơ mắc Lyme trong vùng dịch do bị bọ ve cắn (*N Engl J Med* 2001;345:79).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện qua 3 giai đoạn lâm sàng, sau thời gian ủ bệnh 7–10 ngày:

- Giai đoạn 1 (bệnh khu trú giai đoạn sớm) đặc trưng bởi ban đỏ loang, ban chấm đỏ trải rộng dàn xung quanh đạt kích thước >5 cm, ở giữa thường nhạt màu, kèm theo các dấu hiệu toàn thân nhẹ.
- Giai đoạn 2 (bệnh lan tỏa giai đoạn sớm) xuất hiện sau khoảng vài tuần cho tới hàng tháng với nhiều ban đỏ loang, dấu hiệu thần kinh (v.d., liệt dây 7, viêm não màng não), dấu hiệu tim mạch (block nhĩ thất, viêm cơ tim ngoại vi), và viêm các khớp nhỏ không đối xứng.
- Giai đoạn 3 (giai đoạn muộn) xuất hiện sau hàng tháng cho tới nhiều năm với biểu hiện viêm da mạn tính, bệnh lý thần kinh, và viêm đơn khớp hoặc viêm các khớp nhỏ không đối xứng. Tình trạng mệt mỏi mạn tính không gặp thường xuyên hơn ở bệnh nhân mắc bệnh Lyme so với nhóm chứng.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán dựa vào lâm sàng trong bệnh cảnh phù hợp, hỗ trợ bởi so sánh hiệu giá kháng thể trong 2 giai đoạn (sàng lọc enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA], tiếp theo là Western blot) ở giai đoạn cấp và hồi phục.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị tùy theo giai đoạn lâm sàng của bệnh (*Clin Infect Dis* 2006;43:1089). Kháng sinh đường uống (doxycycline 100 mg PO 2 lần/ngày, amoxicillin 500mg PO 3 lần/ngày, hoặc cefuroxime acetil 500 mg PO 2 lần/ngày trong 10–21 ngày) được chỉ định ở giai đoạn sớm khu trú hoặc giai đoạn lan tỏa nhưng không có dấu hiệu thần kinh, tim mạch. Cùng phác đồ kháng sinh trên dùng điều trị bệnh ở giai đoạn muộn nhưng kéo dài 28 ngày. Doxycycline có thể bao phủ cả đồng nhiễm với ehrlichiosis.
- Điều trị bằng đường tiêm (ceftriaxone 2 g IV hàng ngày, cefotaxime 2 g IV mỗi 8 giờ, penicillin G 3–4 triệu đơn vị mỗi 4 giờ) với các thể có triệu chứng thần kinh nặng hoặc bệnh tim trong bất cứ giai đoạn nào của bệnh trong thời gian từ 14–28 ngày.

Bệnh sốt đốm vùng núi đá

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh sốt đốm vùng núi đá (Rocky Mountain spotted fever–RMSF) có căn nguyên do *Rickettsia rickettsii* truyền qua vết cắn của bọ ve, có thể không nhận biết được. Bệnh dịch lưu hành địa phương.

CHẨN ĐOÁN

Triệu chứng lâm sàng bao gồm sốt, đau đầu, đau cơ xuất hiện 1–5 ngày sau khi có đốm xuất huyết khởi đầu từ các đầu chi, có thể không phát hiện được. Chẩn đoán ban đầu có thể hướng tới điều trị trước mắt dựa trên hội chứng lâm sàng, nhưng sinh thiết da và xét nghiệm huyết thanh ở giai đoạn cấp và hồi phục có thể đưa ra thêm điều trị hỗ trợ.

ĐIỀU TRỊ

Kháng sinh lựa chọn là doxycyclin 100 mg mỗi 12 giờ IV hoặc PO trong 7 ngày hoặc sau hết sốt 2 ngày. Chloramphenicol là lựa chọn thay thế (*Lancet Infect Dis* 2007;7:724).

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Có thể tử vong nếu điều trị muộn.

Nhiễm ehrlichiosis và anaplasmosis

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm *Ehrlichiosis* và *Anaplasmosis* là nhiễm trùng toàn thể do tiết túc truyền, do các tác nhân ký sinh nội bào gần giống với *Ehrlichia* và *Anaplasma* gây nên. Biểu hiện bệnh với hai hội chứng lâm sàng:

- **Giảm bạch cầu đơn nhân** (Human monocytic ehrlichiosis–HME) do *Ehrlichia chaffeensis*, bệnh lưu hành địa phương ở miền nam và trung nam nước Mỹ.
- **Giảm bạch cầu đa nhân** (Human granulocytic anaplasmosis–HGA) do *Anaplasma phagocytophilum*, cũng lưu hành trong cùng khu vực với Lyme borreliosis do có chung vector truyền bệnh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Khởi đầu thường 1 tuần sau khi bị côn trùng cắn bằng sốt, đau đầu, đau cơ. Ít khi thấy ban. Thể bệnh nặng có thể dẫn tới suy hô hấp, suy thận, và suy giảm thần kinh. Đặc trưng của bệnh thể trung bình và nặng là giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và tăng men gan.

Test chẩn đoán

- Thấy bạch cầu dạng phôi dâu trong bạch cầu đơn nhân hoặc đa nhân ngoại vi, ít gặp nhưng có thể chẩn đoán bằng bệnh cảnh lâm sàng phù hợp. Chẩn đoán khẳng định bằng đo hiệu giá kháng thể ở giai đoạn cấp và hồi phục.

- PCR với bệnh phẩm là máu hoặc các dịch cơ thể là lựa chọn ưu tiên (*Clin Infect Dis* 2007;45:S45).

ĐIỀU TRỊ

Khởi động điều trị kháng sinh sớm giúp cải thiện tiên lượng bệnh ở thẻ nặng. Kháng sinh ưu tiên là doxycyclin 100mg PO hoặc IV mỗi 12 giờ hoặc tetracycline 25 mg/kg/ngày PO chia 2 lần trong 7–14 ngày. Rifampin 300 mg mỗi 12 giờ trong 7–10 ngày là phác đồ thay thế dùng cho những bệnh nhân có chống chỉ định với doxycyclin hoặc tetracycline (*Clin Infect Dis* 2007;45:S45).

Bệnh tularemia

ĐẠI CƯƠNG

Căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn gram âm *Francisella tularensis*, bệnh lưu hành địa phương ở miền trung nam nước Mỹ. Lây truyền qua vết đốt của bọ ve, hoặc tiếp xúc với động vật (đặc biệt là thỏ), hoặc tiếp xúc với không khí chứa mầm bệnh. *F.tularensis* là một trong những căn nguyên đã được biết rõ nhất. Chỉ cần nhiễm khoảng 10 vi khuẩn là có thể phát bệnh. Đây có thể được coi là vũ khí sinh học do có khả năng lây nhiễm lớn, dễ phát tán, có thể gây bệnh nặng và tử vong (*JAMA* 2001;285:2763).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Sốt và gai rét xuất hiện 2–5 ngày sau phơi nhiễm. Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vào vị trí và đường vào của vi khuẩn. Thường gặp sưng đau hạch tại chỗ có kèm hoặc không loét da. Cũng có thể thấy viêm tuyến lệ. Bệnh lan tỏa toàn thân (dạng thương hàn) và viêm phổi dễ tiến triển nặng với tỷ lệ tử vong cao nếu không được điều trị kịp thời.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán khẳng định bằng lấy máu, đờm, dịch màng phổi, tuy nhiên có độ nhạy thấp. Cần thiết lập cảnh báo an toàn sinh học ở các phòng thí nghiệm khi bắt đầu nuôi cấy bệnh phẩm nghi ngờ. Đo hiệu giá kháng thể giai đoạn cấp và hồi phục có giá trị chẩn đoán hồi cứu.

ĐIỀU TRỊ

Kháng sinh ưu tiên là streptomycin 1 g IM mỗi 12 giờ trong 10 ngày; tuy nhiên

cũng có thể dùng gentamycin 5 mg/kg IV mỗi 8 giờ có hiệu quả tương đương và dễ dùng hơn. Doxycyclin 100 mg PO/IV mỗi 12 trong 14–21 ngày là phác đồ thay thế tuy nhiên dễ tái phát. Ciprofloxacin 500–750 mg PO 2 lần/ngày x 14–21 ngày cũng có hiệu quả (*JAMA* 2001;285:2763).

Nhiễm babesia

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh lý giống với sốt rét, gây ra do ký sinh trùng ký sinh trong hồng cầu *Babesia microti* truyền qua vết đốt của bọ ve. Dịch lưu hành cùng trong vùng của Lyme borreliosis, bệnh nhân có thể bị đồng nhiễm.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi từ không triệu chứng tới nặng với sốt, rét run, đau cơ, và đau đầu. Có thể kèm huyết tán. Chẩn đoán bằng xét nghiệm tìm ký sinh trùng trong hồng cầu trên lam giọt mỏng. Xét nghiệm huyết thanh sẵn có ở CDC.

ĐIỀU TRỊ

Cần điều trị với thẻ trung bình và nặng, nhất là với bệnh nhân đã cắt lách. Atovaquone 750 mg PO 2 lần/ngày kết hợp với azithromycin 600 mg mỗi ngày trong 7–10 ngày là lựa chọn ưu tiên. Clindamycin 600 mg IV mỗi 8 giờ kết hợp với quinine 650 mg PO 3 lần/ngày trong 7–10 ngày có thể sử dụng với thẻ nặng đe dọa tính mạng. Truyền máu nếu cần. Điều trị kéo dài với những bệnh nhân có triệu chứng tồn tại dai dẳng cho tới khi không phát hiện ký sinh trùng trong máu (*Clin Infect Dis* 2006;43:1089).

NHIỄM TRÙNG DO MUỖI TRUYỀN

Viêm não, màng não do arbovirus

ĐẠI CƯƠNG

Có rất nhiều virus thuộc nhóm arbovirus có thể gây viêm não màng não, tùy theo vùng địa lý (v.d., WNV, viêm não ngựa đông và tây, viêm não La Crosse, viêm não St. Louis). Ngoài đường lây qua muỗi, virus cũng có thể lây qua truyền máu, ghép tạng, cho con bú. Bệnh thường xảy ra vào mùa hè và thường không biểu hiện triệu chứng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm West Nile virus có biểu hiện từ sốt nhẹ cho tới viêm màng não nước trong, viêm não tối cấp, hoặc biểu hiện dạng viêm đa rã thần kinh có liệt mềm. Các thê nặng có thể để lại di chứng thần kinh lâu dài.

Test chẩn đoán

Dựa vào lâm sàng hoặc đo hiệu giá kháng thể ở giai đoạn cấp và hồi phục. Tìm kháng thể IgM đặc hiệu trong dịch não tủy để chẩn đoán giai đoạn cấp.

ĐIỀU TRỊ

Với các virus thuộc nhóm arbovirus, điều trị hỗ trợ là chủ yếu.

Sốt rét

ĐẠI CƯƠNG

Là bệnh nhiễm ký sinh trùng toàn thân, dịch lưu hành chủ yếu ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới. Có nhiều loài ký sinh trùng sốt rét.

Phòng chống

Sử dụng các phương tiện phòng muỗi cắn và các phác đồ sử dụng thuốc khi đi tới vùng dịch có thể thấy ở <http://www.cdc.gov/travel/>.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng xuất hiện từ sau vài tuần hoặc lên tới 6–12 tháng sau khi nhiễm ký sinh trùng, biểu hiện bởi sốt, đau đầu, đau cơ, mệt mỏi. Cơn sốt rét đôi khi xuất hiện thành cơn rét run có tính chất chu kỳ, ba pha gồm cơn rét run (mỗi 48 giờ với *Plasmodium ovale* và *Plasmodium vivax*) sau đó sốt nóng kèm theo đau đầu, ho, và nôn; kết thúc bằng vã mồ hôi nhiều. Sốt rét do *P. falciparum* rất thường gặp, thường gây ra các thê nặng. Các biến chứng hoặc các thê nặng do *P. falciparum* được chẩn đoán khi lượng ký sinh trùng máu chiếm ($>5\%$) số hồng cầu, sốt rét thê não, giảm đường máu, tăng axit lactic, suy thận, có hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, hoặc bệnh lý đông máu.

Test chẩn đoán

- Cần nghi ngờ và loại trừ sốt rét ở tất cả những bệnh nhân có sốt, có tiền sử đi vào vùng dịch lưu hành trong vòng 1 năm trở lại.

- Chẩn đoán bằng soi tìm ký sinh trùng trên tiêu bản máu nhuộm Giemsa giọt dày. Cần làm tiêu bản máu trong khi sốt để tăng khả năng bắt được ký sinh trùng.
- Test chẩn đoán nhanh nhằm phát hiện kháng nguyên của tất cả các *loài ký sinh trùng sốt rét*, nhất là *P.falciparum*, nhưng cần được khẳng định bằng soi tiêu bản máu dưới kính hiển vi.

ĐIỀU TRỊ

- Phác đồ điều trị được lựa chọn theo loại ký sinh trùng, mức độ nặng, và tình trạng kháng chloroquine. Thông tin cập nhật về vùng sốt rét kháng chloroquine và khuyến cáo điều trị có thể thấy ở <http://www.cdc.gov/travel/> và <http://www.cdc.gov/malaria>.
- **Sốt rét do *P. falciparum*** không biến chứng từ vùng còn nhạy với **chloroquine-sensitive areas** và ***P. malariae***: chloroquine base 600 mg (1.000 mg chloroquine phosphate) PO 1 liều, sau đó 300 mg PO 6 giờ, 24 giờ và 48 giờ tiếp.
- ***P. ovale* và phần lớn *P. vivax* từ vùng còn nhạy với chloroquine**: Điều trị như trên kết hợp với primaquine phospahte 15,3 mg PO mỗi ngày trong 14 ngày để phòng tái phát. Cần làm xét nghiệm G6PD trước khi khởi động điều trị bằng primaquine.
- **Sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng từ vùng kháng chloroquine và *P.vivax* từ Australia, Indonesia, hoặc Nam Mỹ**: Quinine sulfate 650 mg PO 3 lần/ngày kết hợp với doxycycline 100 mg PO 2 lần/ngày trong 7 ngày. Có thể điều trị thay thế bằng atovaquone 1g PO mỗi ngày kết hợp với proguanil 400 mg PO hàng ngày trong 3 ngày, hoặc mefloquine.
- **Sốt rét có biến chứng hoặc nặng do *P. falciparum***: Quinidine gluconate 10 mg muối/kg (tối đa 600 mg) IV trong vòng 1–2 giờ sau đó giảm xuống 0,02 mg/kg/phút truyền liên tục 72 giờ hoặc tới khi lượng hồng cầu ký sinh xuống dưới 1% có thể ngừng truyền và chuyển sang đường uống với quinine sulfate như ở trên. Cũng như đã dùng trên toàn thế giới, artesunate truyền tĩnh mạch cũng sẵn có ở Mỹ tại các cơ sở cấp cứu (<http://www.cdc.gov/malaria/>). Chỉ định truyền lọc máu khi số lượng hồng cầu bị *P. falciparum* ký sinh trên 15% số lượng hồng cầu, tuy nhiên lợi ích chưa được chứng minh.

BỆNH LÂY TỪ THÚ SANG NGƯỜI

Cúm gia cầm và cúm lợn (xem phần các bệnh mới nổi và khẩn bố sinh học).

Bệnh than (xem phần các bệnh mới nổi và khẩn bố sinh học).

Bệnh dịch hạch (xem phần các bệnh mới nổi và khẩn bố sinh học).

Bệnh mèo càò (Bartonellosis)

ĐẠI CƯƠNG

Căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn *Bartonella henselae*. Bệnh thường tự khỏi.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng thường là các tổn thương dạng mụn sần xuất hiện 3–10 ngày sau khi bị mèo càò hoặc cắn, sau đó là nốt hạch tại chỗ (thường là hạch vùng cổ hoặc nách) và triệu chứng cơ năng nhẹ. Biểu hiện không điển hình là sưng tuyến lệ, viêm não, viêm khớp và bệnh lý toàn thân nặng. Chẩn đoán bằng loại trừ các nguyên nhân gây viêm hạch khác và phát hiện kháng thể kháng *B. henselae* hoặc làm PCR mô tổn thương, da, hoặc mủ.

ĐIỀU TRỊ

Không cần điều trị thể bệnh khu trú do thường tự khỏi sau 2–4 tháng. Trong trường hợp điều trị, dùng azithromycin 500 mg PO liều đơn sau đó 250 mg trong 4 ngày tiếp theo. Chọc hút mủ có thể làm giảm triệu chứng (*Clin Infect Dis* 2005;41:1373).

Nhiễm xoắn khuẩn leptospira

ĐẠI CƯƠNG

- Nhiễm xoắn khuẩn leptospira là bệnh lý nhiễm trùng có biểu hiện sốt cấp tính kèm theo nhiều biểu hiện triệu chứng khác do xoắn khuẩn *Leptospira interrogans* gây nên, căn nguyên gây bệnh có mặt ở nhiều nơi gây bệnh cho động vật hoang dã và vật nuôi trong nhà, bò sát, động vật lưỡng cư. Triệu chứng xuất hiện từ 5–14 ngày sau tiếp xúc với vật nuôi bị bệnh hoặc nước bị nhiễm khuẩn từ nước tiểu động vật.
- Nhiễm Leptospira thể không vàng da**, xảy ra ở phần lớn các trường hợp, có đặc điểm 2 pha, khởi đầu bằng hội chứng giả cúm, sau đó sung huyết kết mạc và viêm màng não nước trong sau một thời kỳ giảm sốt.
- Một số ít các ca tiến triển trực tiếp thành **bệnh Weil (nhiễm xoắn khuẩn có vàng da)**, với suy đa phủ tạng biểu hiện bởi vàng da nặng, đái máu, viêm phổi xuất huyết.

CHẨN ĐOÁN

Khẳng định bằng cây nước tiểu hoặc máu phân lập vi khuẩn, xét nghiệm PCR, đo hiệu giá kháng thể.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị với thẻ không vàng da, làm giảm thời gian bệnh, bằng doxycyclin 100 mg PO 2 lần/ngày hoặc amoxicillin 500 mg PO mỗi 6 giờ trong 7 ngày. Điều trị thẻ nặng bằng penicillin G 1,5 triệu đơn vị IV mỗi 4–6 giờ hoặc cephalosporin thế hệ thứ 3, trong thời gian điều trị có thẻ xảy ra phản ứng Jarisch-Herxheimer (*Clin Microbiol Rev* 2001;14:296).

Nhiễm brucella

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm Brucella có thể gây nhiễm trùng toàn thân gây ra bởi vi khuẩn Gram âm *Brucella coccobacilli*. Nhiễm khuẩn do tiếp xúc trực tiếp với dịch cơ thể động vật nhiễm vi khuẩn, hoặc do ăn sữa không thực hiện khử trùng theo phương pháp Pasteur, hoặc do hít phải hạt khí dung nhiễm khuẩn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Khởi đầu không đặc hiệu, thường gồm các dấu hiệu cơ năng như sốt, vã mồ hôi. Sốt kèm rét run, cũng có thể tái phát và kéo dài. Vã mồ hôi có mùi khó chịu là dấu hiệu đặc trưng của bệnh. Khám lâm sàng có thể bình thường, tuy nhiên cũng có thể thấy hạch ngoại vi, lách to có thể thường thấy. Các biến chứng có thể gặp ở bất kỳ cơ quan nào (v.d., tiêu chảy, viêm khớp, viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm phổi, viêm gan).

Test chẩn đoán

Phân lập vi khuẩn bằng cây máu hoặc mô.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bằng doxycycline 100 mg PO 2 lần/ngày trong 6 tuần có thể phối hợp thêm gentamycin trong 2–3 tuần hoặc RIF trong 6 tuần, làm giảm thời gian bệnh và các biến chứng. Cần kiểm tra thính lực nếu điều trị bằng gentamycin (*N Engl J Med* 2005;352:2325).

BỆNH LÂY QUA VẾT CẮN

Vết cắn do thú vật

ĐẠI CƯƠNG

Xử trí bao gồm rửa vết thương nhiều lần, lấy bệnh phẩm để nuôi cấy với vết thương nhiễm khuẩn, xác định có gây xương, dị vật, và tổn thương khoang khớp bằng chẩn đoán hình ảnh. Phần lớn các vết thương không thể tự liền trừ khi chúng ở vùng mặt và được rửa sạch hoàn toàn. Cần kiểm tra kỹ vết thương.

ĐIỀU TRỊ

- Kháng sinh được chỉ định để điều trị trong trường hợp vết thương nhiễm khuẩn hoặc dự phòng các vết thương có nguy cơ nhiễm khuẩn tùy thuộc vào mức độ nặng, vị trí (v.d., tay, vùng sinh dục, gần khớp), động vật cắn, tình trạng miễn dịch (v.d., tiêu đường, cắt lách, suy giảm miễn dịch), và loại tổn thương (v.d., vết thương xuyên hay vết cào). Có thể tiêm phòng độc tố uốn ván nếu bệnh nhân đã được tiêm phòng uốn ván trước đó nhưng chưa nhắc lại trong vòng 5 năm.
- Điều trị kháng sinh dự phòng bằng amoxicillin-clavulanate 875/125 mg PO 2 lần/ngày trong 3–5 ngày, trừ khi vết thương không qua lớn. Điều trị kháng sinh hiệu quả nhất với bệnh nhân đến sau hơn 8 giờ sau khi bị thương (*Arch Emerg med* 1989;6:251).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Chó cắn:** Vi khuẩn thường có trong khoang miệng gồm *Pasteurella multocida*, liên cầu, tụ cầu và *Capnocytophaga canimorsus*. Vết thương do chó cắn chiếm 80% số trường hợp do động vật cắn, nhưng chỉ 5% trở nên nhiễm khuẩn. Các kháng sinh amoxicillin-clavulanate, hoặc clindamycin kết hợp với ciprofloxacin có hiệu quả.
- Mèo cắn:** Các vi khuẩn có thể gặp gồm *P. multocida* và *S. aureus*. do hơn 80% số vết thương do mèo cắn có khả năng trở nên nhiễm khuẩn, nên cần điều trị dự phòng một cách thường quy bằng amoxicillin-clavulanate. Không dùng cephalosporins. Nhiễm bartonella có thể gặp sau bị mèo cắn.
- Vết cắn do động vật hoang dã:** Phải đánh giá việc cần thiết hay không tiêm phòng virus dài (xem dưới đây). Với phần lớn các vết thương, amoxicillin-clavulanate có thể đảm bảo hiệu quả dự phòng. Với vết cắn do khỉ, cần điều trị dự phòng nhiễm *Herpesvirus simiae* bằng acyclovir (B virus).

• Bệnh dại

- Virus dại gây nên các tổn thương thần kinh đặc trưng bởi sợ nước, sợ gió, co thắt thanh quản, co giật, và hôn mê.
- Sự cần thiết phải tiêm phòng và dự phòng bằng miễn dịch (xem phụ lục A, điều trị sau phơi nhiễm) cần phải được đánh giá với bất kỳ vết cắn động vật nào. Nguy cơ nhiễm virus dại tùy thuộc vào loại động vật và vùng địa lý. Ở Mỹ, ca bệnh bản xứ mới nhất được phát hiện do bị dơi cắn, trong khi ở các nước đang pháp triển chủ yếu do vết chó cắn.
- Dù bất cứ loài nào, nếu động vật bị dại hoặc nghi dại, cần tiêm phòng dại và sử dụng immunoglobulin kháng dại ngay lập tức. Với vật nuôi trong nhà, thường hiếm khi cần điều trị dự phòng, trừ khi không rõ nguồn gốc con vật. Với các động vật khác, cần tham khảo ý kiến các nhà quản lý dịch tễ.
- Một trường hợp được cứu sống sau khi bị hôn mê đã được báo cáo (*N Engl J Med* 2005;352:2508).

Vết cắn từ người

ĐẠI CƯƠNG

- Vết cắn từ người, đặc biệt vết cắn nghiến chặt, rất dễ dẫn tới nhiễm trùng và các biến chứng khác. Các vi khuẩn ký sinh trong khoang miệng bình thường gồm *Streptococcus viridans*, tụ cầu, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eikenella corrodens*.
- **Điều trị dự phòng** bằng amoxicillin-clavulanate 875/125 mg PO 2 lần/ngày trong 5 ngày được khuyến cáo.
- Với các vết thương có nhiễm khuẩn cần **điều trị bằng kháng sinh đường tiêm**, như ampicillin-sulbactam 1,5 g IV mỗi 6 giờ; cefoxitin 2g IV mỗi 8 giờ hoặc ticarcillin-clavulanate 3,1 g IV mỗi 6 giờ trong 1–2 tuần. Có thể kéo dài điều trị tới 4–6 tuần nếu có viêm tủy xương.

NHIỄM TRÙNG LIÊN QUAN TỚI CHĂM SÓC Y TẾ

Các nhiễm trùng liên quan tới chăm sóc y tế góp phần đáng kể vào tỷ lệ mắc bệnh, tử vong và tăng chi phí điều trị. Những cố gắng trong kiểm soát và dự phòng nhiễm trùng liên quan tới chăm sóc y tế cần sự tham gia của nhiều nguồn lực, quản lý, và cam kết trong thực hành kiểm soát nhiễm trùng (xem phụ lục B, kiểm soát nhiễm trùng và khuyến cáo cách ly).

Nhiễm trùng có nguồn gốc từ catheter

ĐẠI CƯƠNG

- *Tụ cầu vàng (S. aureus), tụ cầu trắng (S. epidermidis)* (tụ cầu không sinh coagulase), vi khuẩn gram âm ái khí và nấm *Candida* là những nguyên nhân chủ yếu liên quan tới các nhiễm trùng do catheter tĩnh mạch máu (catheter-related bloodstream infections [CRBSIs]) (*Clin Infect Dis* 2001;32:1249).
- Catheter tĩnh mạch dưới đòn (central venous catheters–CVCs) ít có nguy cơ nhiễm các tác nhân trên hơn so với tĩnh mạch cảnh, trong khi catheter tĩnh mạch đùi có nguy cơ nhiễm khuẩn lớn nhất và cần được loại bỏ sớm trong vòng 72 giờ sau khi đặt.
- Chiến lược giảm tỷ lệ nhiễm trùng do các cẩn nguyên trên bao gồm vệ sinh tay, khử trùng da bằng các dung dịch sát khuẩn chứa cồn chlorhexidine, tối ưu hóa tiệt khuẩn các dụng cụ, thực hiện nghiêm ngặt các kỹ thuật vô khuẩn, loại bỏ các dụng cụ tĩnh mạch không cần thiết sớm nhất có thể (*Infect Control Epidemiol* 2008;29(suppl 1):S22). Tạo đường hầm dưới da, dùng các dụng cụ tĩnh mạch tẩm chất diệt khuẩn có thể làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn do các cẩn nguyên trên. Quy trình thay đổi cathete dưới đòn qua bìa giudeewire không được khuyến cáo.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ catheter tĩnh mạch có thể nghĩ tới khi có sốt ở trên bệnh nhân có đặt catheter. Các dấu hiệu lâm sàng làm tăng nghi ngờ nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ catheter gồm viêm tại chỗ hoặc viêm tắc tĩnh mạch tại chỗ đặt catheter, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng bồ đào, không tìm thấy đường vào khác của vi khuẩn, và hết sốt sau khi gỡ bỏ catheter.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán xác định khi có ≥2 mẫu máu dương tính từ catheter tĩnh mạch và ven ngoại vi trước khi điều trị kháng sinh.
- Nuôi cấy lại máu sau khi điều trị kháng sinh để đánh giá thanh thải vi khuẩn.
- Siêu âm tim qua thực quản được khuyến cáo để loại trừ viêm nội tâm mạc nếu bệnh nhân có mang máy tạo nhịp hoặc máy khử rung, van nhân tạo, vi khuẩn huyết hoặc nấm huyết dai dẳng, sốt kéo dài trên 3 ngày sau điều trị kháng sinh phù hợp và loại bỏ catheter tĩnh mạch, cẩn nguyên tụ cầu vàng và thời gian điều trị dưới 4 tuần.

ĐIỀU TRỊ

- Các yếu tố vật chủ bao gồm các bệnh lý kèm theo, bệnh nặng, vi khuẩn đa kháng, nhiễm khuẩn trước đó, và kháng sinh đang dùng là những yếu tố quan trọng cần xem xét khi lựa chọn phác đồ kháng sinh. Hướng dẫn điều trị có trong tạp chí của hiệp hội truyền nhiễm Hoa Kỳ (*Clin Infect Dis* 2009;49:1).
- **Điều trị theo kinh nghiệm**
 - Vancomycin 15–20 mg/kg IV mỗi 12 giờ có tác dụng trên phần lớn các tụ cầu gây bệnh. Cần điều chỉnh liều để đạt nồng độ đáy trong huyết tương từ 15–20 µg/mL.
 - Các trực khuẩn Gram âm, bao gồm *Pseudomonas*, phải được bao phủ bởi các kháng sinh phổ rộng cho tới khi có kết quả khẳng định cẩn nguyên và tính nhạy cảm kháng sinh. Có thể kết hợp kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 4 (cefepime), carbapenems, hoặc β -lactam/chất ức chế β -lactam với các aminoglycoside.
 - Thời gian điều trị khuyến cáo tùy thuộc vào nhiễm khuẩn có biến chứng hay không biến chứng, kết quả cấy máu âm tính, thời gian rút catheter tĩnh mạch.
- **Điều trị đặc hiệu:** Khi xác định được cẩn nguyên, điều trị kháng sinh phổ hẹp có hiệu quả tốt hơn.
 - **Tụ cầu vàng:** Các nhiễm trùng có nguồn gốc **catheter tĩnh mạch do tụ cầu vàng nhạy với methicillin** có thể điều trị bằng oxacillin 2g IV mỗi 4 giờ hoặc lựa chọn thay thế bằng cefazoline 1–2g IV mỗi 8 giờ. Lựa chọn hàng đầu cho **tụ cầu kháng methicillin** là vancomycin 15–20mg/kg IV mỗi 12 giờ, nồng độ đáy cần đạt cho vancomycin là 15–20 µg/mL. Lựa chọn thay thế bằng linezolid 600 mg PO hoặc IV mỗi 12 giờ hoặc thay thế bằng daptomycin 6 mg/kg IV/ngày. Kết hợp thường quy gentamycin để có tác dụng hiệp đồng trên tụ cầu vàng không được khuyến cáo (*Clin Infect Dis* 2009;48:722). Đánh giá viêm nội tâm mạc bằng siêu âm tim qua thực quản. Thời gian điều trị khuyến cáo là 4–6 tuần. Có thể điều trị 2 tuần với nhiễm tụ cầu vàng huyết không có biến chứng, không có tổn thương viêm nội tâm mạc trên siêu âm tim qua thực quản, cấy máu âm tính và hết sốt trong vòng 72 giờ, không mang các thiết bị nhân tạo (máy tạo nhịp, van tim), và không có bằng chứng về ổ di bệnh (*Clin Infect Dis* 2011;52:1).
 - **Nhiễm trùng có nguồn gốc catheter do tụ cầu trắng** có thể điều trị giống như với điều trị tụ cầu vàng kháng methicillin, bằng vancomycin là kháng sinh lựa chọn ưu tiên trong phần lớn các trường hợp. Thời gian điều trị là 7 ngày nếu bỏ catheter và 14 ngày nếu còn lưu lại.
 - Nhiễm trùng qua catheter mạch máu do các **tụ cầu khuẩn đường ruột** nhạy cảm có thể điều trị với ampicillin. Sử dụng vancomycin nếu kháng với ampicillin. Nếu kháng với vancomycin có thể dùng daptomycin hoặc linezolid. Thời gian điều trị từ 7–14 ngày.
 - VỚI **vì khuẩn gram âm** cần làm kháng sinh đồ. Thời gian điều trị 7–14 ngày.

- **Nhiễm nấm candida** có thể dùng echinocandin (caspofungin 70 mg IV liều đơn, sau đó 50mg IV hàng ngày) với những trường hợp bệnh trung bình hoặc nặng khi chờ kết quả định danh, sau đó có thể thay đổi theo kết quả kháng sinh đồ. Với các bệnh nhân không điều trị bằng nhóm azole trước đó có thể dùng fluconazole 400 mg IV hoặc PO hàng ngày. Thời gian dùng thuốc kéo dài 14 ngày kể từ lần lấy máu dương tính cuối cùng (*Clin Infect Dis* 2009;48:503). Cần khám thị giác với viêm màng bồ đào do nấm Candida.
- **Rút catheter** luôn được ưu tiên. Ít nhất cần thực hiện trong các trường hợp sau:
 - Với các nhiễm khuẩn do *tụ cầu vàng*, các vi khuẩn Gram âm, nhiễm nấm *candida*.
 - Nhiễm trùng tại chỗ hoặc nhiễm trùng đường đặt (mủ hoặc dấu hiệu viêm tại chỗ).
 - Bệnh nhân suy giảm miễn dịch có sốt, giảm bạch cầu, và tình trạng huyết động không ổn định (v.d., nhiễm trùng huyết).
- Kéo dài thời gian điều trị kháng sinh có thể là một lựa chọn trong một số tình huống đặt catheter tĩnh mạch là một giải pháp không thể thiếu.

Viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do thông khí xâm nhập

ĐẠI CƯƠNG

Căn nguyên thường gặp nhất là vi khuẩn gram âm và *tụ cầu vàng*.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bao gồm tổn thương thâm nhiễm phổi mới hoặc, tăng nhu cầu thở oxy ở bệnh nhân có sốt, kèm theo ho hoặc không ho, xuất hiện 48 giờ sau nhập viện.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn lâm sàng và vi khuẩn học. Bệnh phẩm tối ưu nhất là dịch cơ thể không nhiễm bẩn (dịch màng phổi hoặc máu), dịch hút khí phế quản (cấy định lượng), hoặc dịch lấy từ ống nội khí quản. Soi khí phế quản để chẩn đoán (cấy định tính) và điều trị.

ĐIỀU TRỊ

Khởi động điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cần bao phủ các tác nhân thường gặp trong nhiễm trùng liên quan tới chăm sóc y tế, đặc biệt là *trực khuẩn mủ xanh* và *tụ cầu kháng methicillin*. Điều trị trung đích cần dựa trên kết quả kháng sinh đồ. Cần dẫn lưu màng phổi nếu có tràn mủ màng phổi.

Nhiễm tụ cầu kháng methicillin

ĐẠI CƯƠNG

Tụ cầu kháng methicillin có thể thấy trên khuẩn lạc, nhất là khi phân lập từ các bệnh phẩm không vô trùng như đờm. Thu thập bệnh phẩm cần được chú ý.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị hàng đầu bằng vancomycin (đảm bảo đạt được nồng độ đáy). Điều trị thay thế bằng linezolid 600 mg IV hoặc PO mỗi 12 giờ, daptomycin 6 mg/kg IV mỗi 24 giờ, ceftaroline, và telavancin. Daptomycin không dùng để điều trị viêm phổi do có thể bất hoạt chất hoạt tính bề mặt (surfactant) phổi.
- Loại bỏ mang tụ cầu kháng methicillin ở mũi đôi khi có thể đạt được với 5 ngày dùng dạng xịt mupirocin 2 lần mỗi ngày. Ngoài ra có thể sử dụng xà phòng tắm có chloherxidine, tắm tẩy trắng, và kháng sinh đường uống TMP-SMX kết hợp hoặc không kết hợp với rifampin. Tuy nhiên hiện tượng kháng mupirocin có thể xuất hiện và tụ cầu có thể tái lại. Việc loại bỏ cần hướng tới những bệnh nhân nhiễm tụ cầu kháng methicillin tái phát.

Nhiễm cầu khuẩn đường ruột kháng vancomycin

ĐẠI CƯƠNG

Nên phân biệt với nhiễm trùng do chính cầu khuẩn kháng vancomycin **tại đường ruột**. Phần lớn các nhiễm khuẩn **đường tiết niệu** do cầu khuẩn đường ruột kháng vancomycin có thể điều trị với nitrofurantoin, ampicillin, ciprofloxacin, hoặc các thuốc khác có nồng độ trong đường tiết niệu cao. Chỉ định phòng ngừa khi tiếp xúc. Loại bỏ cầu khuẩn đường ruột kháng vancomycin tại đường ruột khó thành công.

ĐIỀU TRỊ

Phần lớn các bệnh nhân nhiễm cầu khuẩn đường ruột kháng vancomycin **trong máu** được điều trị với linezolid, daptomycin, hoặc quinupristin/dalfopristin.

Nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng

ĐẠI CƯƠNG

Các vi khuẩn gram âm kháng kháng sinh mạnh (v.d., *Acinetobacter*, *Klebsiella*, và

Pseudomonas) là nguyên nhân chủ yếu làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng liên quan tới chăm sóc y tế. Đòi hỏi dự phòng qua đường tiếp xúc.

ĐIỀU TRỊ

Có sự hạn chế trong lựa chọn kháng sinh. Ngoài kết hợp kháng sinh phổ rộng như β -lactam/kết hợp với chất ức chế β -lactam, carbapenems, tigecycline, và colistin đôi khi cũng có hiệu quả. Cần tham khảo ý kiến chuyên khoa truyền nhiễm với các nhiễm trùng đa kháng có biến chứng.

BỆNH NHIỄM TRÙNG MỚI NỔI VÀ KHỦNG BỐ SINH HỌC

Thay đổi hành vi của con người và dân số, các hiện tượng tự nhiên và sự tiến triển trong thế giới vi sinh vật tiếp tục tạo nên các bệnh mới cho loài người, dẫn tới xuất hiện và lan rộng các căn bệnh mới hoặc các bệnh ít gặp trước đó. Bao gồm trong nhóm này một số các vi sinh vật có khả năng gây tử vong cao và dễ sản xuất, chúng có thể được dùng như vũ khí khủng bố sinh học và gây bệnh cho một số lượng lớn dân số qua phơi nhiễm đường không khí. Phần lớn chúng là những bệnh hiếm. Một vụ khủng bố sinh học có thể được xem xét nếu có số lượng bất thường các ca bệnh có cùng triệu chứng hô hấp, triệu chứng tiêu hóa, hoặc hội chứng sốt phát ban; nếu một số người khỏe mạnh mắc bệnh nặng bất thường, hoặc nếu một căn nguyên bất thường xảy đến trong vùng biệt lập.

Bệnh than (nhiễm trực khuẩn than)

ĐẠI CƯƠNG

Nha bào vi khuẩn Gram dương *Bacillus anthracis* sinh sôi tại đường vào, gây nên bệnh ngoài da, nhiễm trùng đường sinh dục, hoặc bệnh than do hít.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Đường lây truyền tự nhiên qua người giết mổ và ăn thịt động vật nhiễm bệnh, thường gây ra thê ngoài da và nhiễm trùng đường tiêu hóa.

- **Bệnh than ngoài da** (“bệnh Woolsorter”) đặc trưng bởi tổn thương da loét hoại tử (eschar) đen không đau với viền phù nề xung quanh.

- **Bệnh than đường tiêu hóa** có biểu hiện nôn, buồn nôn, đau bụng, dịch cổ trướng, và xuất huyết do loét hoại tử niêm mạc.
- **Bệnh than do hít** (tử vong 45%) phải nha bào trong không khí từ động vật bị bệnh (v.d., len hoặc da động vật), hoặc phát tán có chủ ý (*JAMA* 2001;286:2549). Biểu hiện ban đầu như hội chứng nhiễm cúm, triệu chứng tiêu hóa, hoặc cả hai, theo sau đó là suy hô hấp cấp và suy đa phủ tạng.

Test chẩn đoán

Hình ảnh tổn thương thương gợi ý trên X-quang ngực gồm trung thất giãn rộng, không có thâm nhiễm phổi. chẩn đoán khẳng định bằng cây máu và PCR. Thông báo dịch nhanh chóng khi phát hiện ca bệnh.

ĐIỀU TRỊ

Khởi động điều trị kháng sinh ngay khi có nghi ngờ bệnh than giúp làm giảm tỷ lệ tử vong. Kháng sinh theo kinh nghiệm bằng ciprofloxacin 400 mg IV mỗi 12 giờ hoặc doxycyclin 100 mg mỗi 12 giờ và một hoặc 2 kháng sinh khác có tác dụng với *B.antracis* (penicillin, clindamycin, vancomycin) (*JAMA* 2002;287:2236). Điều trị bằng ciprofloxacin 500 mg PO 2 lần/ngày hoặc doxycyclin 100 mg PO 2 lần/ngày và một kháng sinh có tác dụng có thể điều trị sau để tăng cường và tiếp tục duy trì trong thời gian 60 ngày giúp làm giảm nguy cơ phát triển của các nha bào phát triển chậm.

- Bệnh than ngoài da không biến chứng có thể điều trị bằng ciprofloxacin 500 mg 2 lần/ngày hoặc doxycyclin 100 mg 2 lần/ngày, thời gian điều trị như trên. Nhiễm trùng đường tiêu hóa có thể điều trị như với bệnh than do hít phải.
- Dự phòng sau phơi nhiễm bằng ciprofloxacin 500 mg 2 lần/ngày trong vòng 60 ngày sau phơi nhiễm. Doxycyclin và amoxicillin có thể dùng thay thế.

Bệnh đậu mùa

ĐẠI CƯƠNG

Virus đậu mùa có thể lây dễ dàng từ người sang người qua hô hấp, tỷ lệ tử vong có thể lên tới 25–30%. Bệnh đậu mùa đã được thanh toán từ năm 1979. Tuy nhiên vẫn còn nguy cơ khủng bố sinh học từ các nguồn trữ virus đối với những người chưa có miễn dịch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Sốt cao, đau cơ, đau lưng, và đau đầu xuất hiện 7–17 ngày sau phơi nhiễm, tiếp theo

3–5 ngày sau đó xuất hiện ban biệt lập. Tổn thương tiến triển từ giai đoạn vết ban, mụn nước sâu, vỡ mụn nước, đóng vảy, tạo sẹo sâu. Ban xuất hiện từ vùng mặt và các đầu chi, bao gồm lòng bàn tay và chân, tới thân, tất cả các tổn thương trên cùng một vùng có cùng giai đoạn phát triển. Những đặc điểm này giúp phân biệt đậu mùa với thủy đậu.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán dựa vào lâm sàng nhưng có thể khẳng định bằng soi kính hiển vi điện tử và PCR dịch từ mụn nước. Cần thông báo dịch ngay khi phát hiện ca bệnh. Xử lý tất cả mọi bệnh phẩm như có nguy cơ lây nhiễm cao.

ĐIỀU TRỊ

- Chủ yếu điều trị hỗ trợ. Không có thuốc kháng virus đặc hiệu mặc dù đã có rất nhiều thuốc được nghiên cứu.
- Tất cả các bệnh nhân phải được kiểm soát và cách ly đường hàng không, bệnh nhân còn có khả năng lây cho tới khi các tổn thương dạng vảy bong đi.
- Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng vaccin sống trong vòng 3 ngày sau phơi nhiễm giúp bảo vệ hoàn toàn nhưng có thể xuất hiện các phản ứng không mong muốn nặng.

Bệnh dịch hạch

ĐẠI CƯƠNG

Căn nguyên là trực khuẩn gram âm *Yersina pestis*. Nhiễm dịch hạch trong tự nhiên xảy ra ít trong vùng Tây Nam Mỹ sau phơi nhiễm với động vật nhiễm bệnh (v.d., qua vết chày xước, vết cắn của bọ chét, hoặc hít phải các chất tiết đường hô hấp) hoặc bọ chét ký sinh trên động vật cắn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Có 3 thể lâm sàng

- **Thể hạch:** Sưng đau hạch tại chỗ và sốt (14% tử vong).
- **Nhiễm khuẩn huyết:** Gây hoại tử ngoại vi và đông máu rải rác lòng mạch (cái chết đen). Thường tiến triển từ dịch hạch thể hạch
- **Dịch hạch thể phổi:** Viêm phổi nặng có ho máu sau hội chứng giả cúm (tử vong khoảng 57% và 100% nếu điều trị chậm). Dịch hạch thể phổi có thể lây từ người qua người.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán xác định bằng phân lập *Y. pestis* từ bệnh phẩm máu, đờm, dịch não tủy. Xử lý tất cả các bệnh phẩm như bệnh phẩm có nguy cơ lây nhiễm cao. Thông báo dịch ngay khi phát hiện ca bệnh.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị sớm giúp cải thiện tiên lượng bệnh, nên cần khởi động điều trị kháng sinh ngay khi có nghi ngờ. Kháng sinh ưu tiên hàng đầu streptomycin 1g IM mỗi 12 giờ; gentamycin 5 mg/kg IV/IM mỗi 24 giờ hoặc 2 mg/kg liều tấn công sau đó 1,7 mg/kg IV/IM mỗi 8 giờ, cần theo dõi nồng độ gentamycin huyết tương; hoặc doxycyclin 100 mg PO/IV 2 lần/ngày. Ciprofloxacin và chloramphenicol có thể dùng thay thế. Chuyển dùng đường uống nếu triệu chứng lâm sàng cải thiện, thời gian điều trị 10–14 ngày.
- Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm chỉ định khi có tiếp xúc trực tiếp mà không có dụng cụ bảo vệ với người không rõ hoặc nghi ngờ dịch hạch thể phổi, bằng doxycyclin 100 mg PO 2 lần/ngày hoặc ciprofloxacin 500 mg PO 2 lần/ngày trong 7 ngày.

Ngộ độc botulinum

ĐẠI CƯƠNG

Ngoại độc do độc tố botulinum tiết bởi vi khuẩn Gram dương yếm khí *Clostridium botulinum*. Cách thức của mхием độc bao gồm ăn phải độc tố từ thực phẩm đóng hộp không đúng cách hoặc vết thương nhiễm *C. botulinum* từ đất. Hít phải độc tố *C. botulinum* do phát tán có chủ ý độc tố vào không khí. Tỷ lệ tử vong thấp nếu nhận biết sớm nhưng có thể rất lớn nếu phơi nhiễm số lượng lớn và thiếu trang bị thông gió.

CHẨN ĐOÁN

Tam chứng cổ điển gồm không sốt, rối loạn cảm giác, và liệt mềm đối xứng từ trên xuống có liên quan tới thần kinh sọ, khởi đầu ở mi mắt, nhìn đôi, khó nói, và rối loạn chức năng cơ hoành kèm theo suy hô hấp, liệt lan tỏa cơ xương. Khả năng cảm giác vẫn còn. Tình trạng liệt có thể kéo dài vài tuần cho tới hàng tháng. Chẩn đoán khẳng định bằng xét nghiệm tìm độc tố trong huyết thanh. Cần báo cáo dịch khi phát hiện ca bệnh.

ĐIỀU TRỊ

- Đầu tiên là điều trị hỗ trợ, thông khí nhân tạo nếu có suy hô hấp. Loại bỏ tồn thương có độc tố.

- Điều trị liệt bàng khảng độc tố, sẵn có ở các cơ sở y tế. Kháng độc tố chỉ dùng với những trường hợp có nghi ngờ nhiều tới ngộ độc botulism dựa trên lâm sàng và tiền sử phơi nhiễm. Điều trị dự phòng thường quy sau phơi nhiễm với độc tố bàng khảng độc tố không được khuyến cáo do nguy cơ cao xuất hiện phản ứng quá mẫn và hỗ trợ hạn chế.

Nhiễm virus sốt xuất huyết

ĐẠI CƯƠNG

Đây là hội chứng gây ra do nhiều loại virus mang ARN, gồm filoviruses (Ebola và Marburg), flaviviruses (dengue, sốt vàng), bunyavirus (hantaviruses, sốt xuất huyết Congo-Crimean [Congo-Crimean hemorrhagic fever–CCHF], sốt thung lũng Rift [Rift Valley Fever–RVF]), và arenaviruses (sốt xuất huyết vùng nam Mỹ, sốt Lassa). Tất cả gây ra các ca bệnh tản phát trong vùng dịch lưu hành, và phần lớn có thể lây truyền qua không khí hoặc tiếp xúc trực tiếp với dịch cơ thể. Tỷ lệ tử vong rất khác nhau nhưng có thể lên tới 90% như các ca nhiễm Ebola nặng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng sớm bao gồm sốt, đau cơ, khó chịu, mức độ nặng và triệu chứng thay đổi tùy theo từng virus, nhưng tất cả có thể làm thay đổi tính thấm thành mạch và gây nên đông máu rải rác lòng mạch. Thường có giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và viêm gan.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán dựa trên yếu tố dịch tễ, và yếu tố nguy cơ của bệnh nhân, đặc biệt là di chuyển tới vùng dịch. Khẳng định chẩn đoán bằng xét nghiệm huyết thanh. Cần khai báo dịch khi có ca bệnh được chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- Chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Ribavirin (2 g IV liều khởi đầu, sau đó 1 g mỗi 6 giờ 4 lần/ngày, tiếp tục 500 mg mỗi 8 giờ 6 ngày) được chỉ định trong sốt xuất huyết Congo-crimean, sốt Lassa, RVF (*JAMA* 2002;287:2391); *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1215).
- Những người có tiếp xúc cần theo dõi nhiệt độ 2 lần/ngày trong 3 tuần. Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng ribavirin cho người tiếp xúc với người bệnh sốt xuất huyết Congo-Crimean, sốt Lassa, RVF.

Hội chứng suy hô hấp cấp nặng

ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng suy hô hấp cấp nặng (Severe acute respiratory syndrome—SARS) là một bệnh lý hô hấp tối cấp dạng sốt cúm, tiến triển tới viêm phổi và suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome—ARDS) (*JAMA* 2003;290:374), gây ra do SARS kết hợp với coronavirus (SARS-associated coronavirus—SARS-CoV). SARS có thể được lưu ý tới khi có một chùm ca bệnh với sốt chưa được chẩn đoán, đặc biệt có di chuyển qua Trung Quốc đại lục, Hồng Kông, hoặc Đài Loan trong vòng 10 ngày trở lại.

CHẨN ĐOÁN

Khẳng định bằng đo hiệu giá kháng thể giai đoạn cấp và hồi phục kháng thể kháng SARS-CoV, hoặc PCR

ĐIỀU TRỊ

Chủ yếu là hỗ trợ. Có thể dùng interferon và corticoid liều cao.

Đại dịch cúm gia cầm và cúm lợn

ĐẠI CƯƠNG

Hiện tượng tái tổ hợp gen khiến cho các chủng cúm trước đây chỉ có khả năng gây bệnh cho gia cầm và lợn có thể lây nhiễm cho người, gây ra những bệnh nặng và/hoặc phát tán nhanh trong quần thể người. Các biện pháp kiểm soát lây nhiễm và trao đổi giữa các nhà quản lý về dịch tễ có vai trò quan trọng khi dịch đang lưu hành. Mỗi chủng virus mới khác nhau về độc lực, khả năng gây bệnh cho các nhóm tuổi, biểu hiện triệu chứng, và nhạy với các thuốc kháng virus. Cần theo dõi cập nhật thông tin, dữ liệu tại chỗ trong đợt bùng phát dịch.

15

Thuốc kháng vi sinh vật

Bernard C. Camins, David J. Ritchie

GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

Lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm cần dựa vào căn nguyên gây bệnh thường gặp. Tình hình đề kháng kháng sinh đang ngày một gia tăng, do đó đánh giá xu hướng nhạy cảm kháng sinh theo từng cơ sở y tế cũng như theo vùng, miền, quốc gia và toàn cầu có thể giúp cho việc điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm ngày một hoàn thiện hơn.Thêm vào đó, tiền sử dị ứng thuốc, phụ nữ có thai, đang cho con bú cũng là những yếu tố quyết định lựa chọn kháng sinh phù hợp. Khi thay đổi phác đồ điều trị kháng sinh, nên dựa trên kháng sinh đồ và độ nhạy cảm với các thuốc có phổ hẹp nhất có thể. Cần chú ý đến khả năng chuyển thuốc từ đường đường tĩnh mạch sang đường uống do nhiều thuốc đường uống có sinh khả dụng cao. Một số kháng sinh có tương tác thuốc nguy hiểm, một số loại cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan, suy thận, hoặc suy gan suy thận phối hợp. Đối với các thuốc diệt virus và diệt ký sinh trùng, xem Chương 16, Suy giảm miễn dịch ở người, HIV-AIDS và Chương 14, Điều trị bệnh truyền nhiễm.

THUỐC KHÁNG VI KHUẨN (ANTIBACTERIAL)

Penicillin

ĐẠI CƯƠNG

- Penicillin (PCNs) gắn không hồi phục vào receptor PBP (Penicillin binding proteins) trên vách tế bào vi khuẩn, làm thay đổi tính thấm của màng dẫn đến vi khuẩn bị chết. Ngày nay, hiệu quả của nhóm thuốc này đã giảm bởi nhiều loài vi khuẩn đề kháng bằng cách biến đổi receptor PBP hoặc tiết ra enzym hydrolytic.
- Penicillin vẫn còn được sử dụng để tiêu diệt liên cầu nhóm A, Listeria monocytogenes, Pasteurella multocida, Actinomyces, điều trị giang mai, và một số nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **Aqueous penicillin G** (đường tĩnh mạch [IV–intravenous] 2 đến 5 triệu đơn vị

mỗi 4 giờ hoặc truyền liên tục 12 đến 30 triệu đơn vị mỗi ngày) là penicillin dạng tiêm truyền, sử dụng cho hầu hết các nhiễm khuẩn do liên cầu nhạy cảm với PCN và bệnh giang mai thần kinh.

- **Procain penecillin G** là dạng tiêm bắp (IM-intramuscular) của penicillin G, cũng là một lựa chọn để điều trị giang mai thần kinh, tiêm bắp với liều 2,4 triệu đơn vị mỗi ngày kết hợp với probenecid, uống 500 mg mỗi ngày trong vòng 10 đến 14 ngày.
- **Benzathine PCN** là một penicillin G giải phóng chậm, thường được dùng để điều trị giang mai giai đoạn sớm (mắc bệnh dưới 1 năm [1 liều duy nhất, 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp]) và giang mai giai đoạn muộn (không rõ khoảng thời gian mắc bệnh hoặc mắc bệnh trên 1 năm [2,4 triệu đơn vị tiêm bắp hàng tuần chia làm 3 lần]). Thuốc cũng được dùng để điều trị viêm họng do liên cầu nhóm A và phòng bệnh thấp tim.
- **Penecillin V** (250 mg đến 500 mg PO [Per os, by mouth: đường uống] mỗi 6 giờ) là dạng bào chế đường uống của penecillin, chủ yếu được dùng để điều trị viêm họng do liên cầu nhóm A.
- **Ampicillin** (1 đến 3 g IV mỗi 4–6 giờ) được dùng để điều trị các nhiễm khuẩn do các loài *Enterococcus* nhạy cảm hoặc *L. monocytogenes*. Ampicillin đường uống (250 đến 500 mg PO mỗi 6 giờ) có thể được dùng để điều trị viêm xoang đơn thuần, viêm họng, viêm tai giữa và nhiễm khuẩn đường niệu. Tuy nhiên, trong các chỉ định này amoxicillin thường được ưu tiên hơn.
- **Ampicillin/sulbactam** (1,5 đến 3 g IV mỗi 6 giờ) là công thức kết hợp giữa ampicillin với chất ức chế β -lactam-sulbactam, do đó mở rộng phổ của thuốc, tác dụng với cả tụ cầu vàng nhạy với methicillin (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*-MSSA), vi khuẩn kỵ khí và nhiều Enterobacteriaceae. Thành phần sulbactam có tác dụng chống lại một số chủng *Acinetobacter*. Thuốc có hiệu quả đối với nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới, đường niệu-sinh dục, nhiễm khuẩn ổ bụng, vùng chậu và nhiễm khuẩn mô mềm, bao gồm cả nhiễm khuẩn mô mềm do người hay động vật cắn.
- **Amoxicillin** (250 đến 1.000 mg PO mỗi 8 giờ hoặc 775 mg giải phóng kéo dài mỗi 24 giờ) là kháng sinh đường uống tương tự ampicillin, thường được dùng để điều trị viêm xoang đơn thuần, viêm họng, viêm tai giữa, viêm phổi cộng đồng và nhiễm khuẩn đường niệu.
- **Amoxicillin/axit clavulanic** (875 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 500 mg PO mỗi 8 giờ, hoặc 90 mg/kg/ngày mỗi 12 giờ (hỗn dịch Augmentin ES-600), hoặc 2.000 mg PO mỗi 12 giờ (Augmentin XR)) là kháng sinh đường uống tương tự Ampicillin/sulbactam. Amoxicillin/axit clavulanic là công thức kết hợp giữa amoxicillin với một chất ức chế β -lactam-clavulanate. Thuốc có hiệu quả trong điều trị viêm xoang có biến chứng, viêm tai giữa và phòng ngừa nhiễm trùng từ các vết cắn của người hay động vật sau khi vết cắn đã được xử trí thích hợp.

- **Nafcillin và oxacillin** (1 đến 2 g IV mỗi 4–6 giờ) là penicillin tổng hợp kháng penicillinase. Hai thuốc này được dùng để điều trị các nhiễm trùng do MSSA. Đối với bệnh nhân xơ gan mất bù, cần cân nhắc giảm liều.
- **Dicloxacillin và cloxacillin** (250 đến 500 mg PO mỗi 6 giờ) là các kháng sinh đường uống có phổ kháng khuẩn tương tự nafcillin và oxacillin, những thuốc thường được sử dụng điều trị nhiễm khuẩn da khu trú.
- **Piperacillin** (3 g IV mỗi 4 giờ hoặc 4 g IV mỗi 6 giờ) là kháng sinh penicillin phổ rộng, các hoạt tính mạnh trên các vi khuẩn Gram âm cũng như các cầu khuẩn đường ruột. Thuốc này cũng có tác dụng lên *Pseudomonas* nhưng nhìn chung cần phải kết hợp với một aminoglycoside trong điều trị nhiễm khuẩn nặng.
- **Ticarcillin/axit clavulanic** (3,1 g IV mỗi 4–6 giờ) là công thức kết hợp giữa ticarcillin với một chất ức chế β -lactamase–acid clavulanic. Việc kết hợp như vậy giúp mở rộng phổ lên hầu hết các Enterobacteriaceae, *tụ cầu vàng* nhạy với methicillin và vi khuẩn kỵ khí, rất hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng và nhiễm khuẩn mô mềm có biến chứng. Ticarcillin/clavulanic acid cũng có vai trò đặc biệt trong điều trị nhiễm khuẩn do *Stenotrophomonas*. Chế phẩm có chứa hàm lượng cao muối Na, do đó cần dụng thận trọng đối với những bệnh nhân có nguy cơ thừa dịch.
- **Piperacillin/tazobactam** (3,375 g IV mỗi 6 giờ hoặc liều đến 4,5 g IV mỗi 6 giờ trong điều trị *Pseudomonas*) là công thức kết hợp giữa piperacillin với một chất ức chế β -lactam–tazobactam. Thuốc có phổ và chỉ định tương tự ticarcillin/clavulanic nhưng có tác dụng mạnh hơn đối với enterococci nhạy cảm ampicillin. Nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas aeruginosa* hoặc viêm phổi bệnh viện nên kết hợp thêm một aminoglycoside. Thực tế, thành phần tazobactam không cần thiết trong điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*, nhưng đây là chế phẩm có piperacillin duy nhất hiện nay.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tất cả các dẫn xuất Penecillin hiếm khi có liên quan tới shock phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu hay giảm bạch cầu. Phác đồ điều trị kéo dài liều cao (>2 tuần) được theo dõi dựa trên nồng độ creatinine máu mỗi tuần và công thức máu. Xét nghiệm chức năng gan cũng cần được thực hiện khi sử dụng oxacillin/nafcillin vì các thuốc này có thể gây ra viêm gan. Ticarcillin/axit clavulanic có thể làm trầm trọng thêm tình trạng chảy máu do cản trở receptor Adenosin diphosphat ở tiêu cầu. Tất cả các bệnh nhân cần được hỏi kỹ về tiền sử dị ứng Penecillin, cephalosporin hoặc carbapenem. Không nên sử dụng thuốc nhóm này cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng Penecillin nghiêm trọng trước đó kể cả khi bệnh nhân chưa làm test da hoặc gây tê, hoặc cả hai.

Cephalosporin

ĐẠI CƯƠNG

- Cephalosporin gây ra tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế quá trình sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn, tương tự như cơ chế diệt khuẩn của các Penicillin.
- Nhóm thuốc này rất hữu ích trên lâm sàng bởi chúng có độc tính thấp và phổ rộng. Tất cả các Cephalosporin đều không có tác dụng lên enterococci và cho tới gần đây, chúng đều không có tác dụng lên *S. aureus* kháng Methicillin (methicillin-resistant *S. aureus* - MRSA). Tuy nhiên, hiện nay đã có một số Cephalosporin diệt được MRSA.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **Cephalosporin thế hệ 1** có tác dụng trên staphylococci, streptococci, và hầu hết các loài *Escherichia coli*, *Klebsiella* và *Proteus*. Thuốc có tác dụng hạn chế đối với vi khuẩn khí và trực khuẩn Gram âm ở ruột. **Cefazolin** (1–2 g IV/IM mỗi 8 giờ) là thuốc đường tĩnh mạch được sử dụng phổ biến nhất. **Cefadroxil** (500 mg tới 1 g PO mỗi 12 giờ) và **cephalexin** (250 đến 500 mg PO mỗi 6 giờ) được dùng đường uống. Với tác dụng diệt khuẩn hạn chế, các thuốc này thường được dùng để điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn đường niệu, các nhiễm khuẩn nhẹ do MSSA và để làm kháng sinh dự phòng phẫu thuật (cefazolin).
- **Cephalosporin thế hệ 2** có phổ rộng hơn trên vi khuẩn Gram âm đường ruột và được chia thành 2 nhóm thuốc hiệu quả với nhiễm khuẩn phía trên cơ hoành và hiệu quả với nhiễm khuẩn dưới cơ hoành.
- **Cefuroxime** (1,5 g IV/IM mỗi 8 giờ) hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn ở vị trí phía trên cơ hoành. Thuốc có tác dụng đối với tụ cầu, liên cầu và vi khuẩn khí Gram âm. Thuốc dùng điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng và nhiễm khuẩn đường hô hấp ở cộng đồng. Thuốc không chắc chắn có phổ với *Bacteroides fragilis*.
- **Cefuroxim axetil** (250 đến 500 mg PO mỗi 12 giờ), **cefprozil** (250 đến 500 mg PO mỗi 12 giờ) và **cefaclor** (250 đến 500 mg PO mỗi 12 giờ) là các Cephalosporin thế hệ 2 đường uống được dùng trong điều trị viêm phế quản, viêm họng, viêm tai giữa, nhiễm khuẩn đường niệu, nhiễm khuẩn mô mềm khu trú và dùng trong phác đồ xuống thang đường uống cho viêm phổi hoặc viêm tế bào đáp ứng với Cephalosporin dạng đường tĩnh mạch.
- **Cefoxitin** (1–2 g IV mỗi 4–8 giờ) và **cefotetan** (1–2 g IV mỗi 12 giờ) đều hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn ở phía dưới cơ hoành. Các thuốc này có tác dụng

diệt khuẩn đối với vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn hiếu khí, bao gồm cả *B. fragilis*, thuốc thường được sử dụng trong nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn phụ khoa hay dự phòng phẫu thuật phụ khoa, bao gồm viêm ruột thừa và viêm vùng chậu.

- **Cephalosporin thế hệ 3** bao phủ lên cả vi khuẩn ưa khí Gram âm và vẫn còn tác dụng đáng kể lên streptococci và MSSA. Thuốc có tác dụng trung bình lên vi khuẩn kỵ khí nhưng nhìn chung, không diệt trừ *B. fragilis* được. Ceftazidim là cephalosporin thế hệ 3 duy nhất dùng để điều trị nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas aeruginosa*. Một số thuốc trong nhóm có thể xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương và do đó, hiệu quả trong điều trị viêm màng não. Cephalosporin thế hệ 3 không đáng tin cậy trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn sinh AmpC β-lactamase, kể cả khi có kết quả kháng sinh đồ. Những tác nhân gây bệnh này có thể điều trị theo kinh nghiệm bằng carbapenem, cefepime hoặc flouroquinolone.
- **Ceftriaxone** (1 đến 2 g IV/IM mỗi 12-24 giờ) và **cefotaxime** (1 đến 2 g IV/IM mỗi 4-12 giờ) rất giống nhau về phổ và hiệu quả diệt khuẩn. Chúng có thể dùng để điều trị theo kinh nghiệm đối với viêm thận, nhiễm khuẩn đường niệu, viêm phổi, nhiễm trùng ổ bụng (kết hợp với metronidazole), lậu và viêm màng não. Ngoài ra, cũng được dùng để điều trị viêm xương tủy, viêm khớp, viêm màng trong tim và nhiễm khuẩn mô mềm gây ra bởi các chủng nhạy cảm với thuốc.
- **Cefpodoxime proxetil** (100 đến 400 mg PO mỗi 12 giờ), **cefdinir** (300 mg PO mỗi 12 giờ), **ceftibuten** (400 mg PO mỗi 12 giờ) và **cefditoren pivoxil** (200 đến 400 mg PO mỗi 12 giờ) là các cephalosporin thế hệ 3 đường uống, được dùng trong điều trị viêm phế quản, viêm xoang có biến chứng, viêm tai giữa và nhiễm khuẩn đường niệu. Các thuốc này còn được sử dụng trong liệu pháp xuồng thang điều trị viêm phổi cộng đồng. Đối với điều trị lậu không có biến chứng, có thể dùng đơn độc Cefpodoxime theo phác đồ đơn trị liệu.
- **Ceftazidime** (1 đến 2 g IV/IM mỗi 8 giờ) có thể dùng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn *P. aeruginosa* nhạy cảm với thuốc.
- **Cephalosporin thế hệ thứ 4, cefepime** (500 mg đến 2 g IV/IM mỗi 8–12 giờ) có tác dụng mạnh lên vi khuẩn hiếu khí Gram âm, bao gồm cả *P. aeruginosa* và các vi khuẩn sinh AmpC β-lactamase. Tác dụng của thuốc lên vi khuẩn Gram dương tương tự như ceftriaxon và cefotaxime. **Cefepime** thường được dùng để điều trị theo kinh nghiệm đối với bệnh nhân sốt giảm bạch cầu. Nó cũng có vai trò đáng chú ý trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm kháng kháng sinh và một số nhiễm khuẩn liên quan đến cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí ở hầu hết các vị trí trên cơ thể, mặc dù kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị viêm màng não của thuốc còn hạn chế. Thuốc có hiệu lực mạnh với vi khuẩn kỵ khí nên được thêm vào phác đồ điều trị nếu nghi ngờ ngờ bệnh nhân nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí.

- Hiện nay đã có Cephalosporin phổ rộng tiêu diệt được MRSA. Ceftobiprole không được phép sử dụng ở Mỹ nhưng **Ceftaroline** (Cục quản lý dược và thực phẩm [Food and Drug Administration–FDA] Hoa Kỳ đã chấp thuận liều dùng 600 mg IV mỗi 12 giờ; 600 mg IV mỗi 8 giờ là liều trong các nhiễm khuẩn nặng hơn) được chỉ định cho nhiễm khuẩn da cấp tính, nhiễm khuẩn cấu trúc da và viêm phổi cộng đồng. **Ceftaroline** có tác dụng tương tự ceftriaxon đối với vi khuẩn Gram âm và hầu như không có hoạt tính đối với *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter*, AmpC β -lactamase, β -lactamase phổ rộng (extended-spectrum β -lactamase–ESBL) và các chủng Gram âm *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenem (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–KPC). Đặc điểm để phân biệt ceftarolin với các Cephalosporin thế hệ trước là ái lực của thuốc đối với PBP2a (penicillin binding protein 2a, protein gắn penicilin 2a)—một receptor trên thành tế bào vi khuẩn giúp MRSA kháng với tất cả các β -lactam khác. Ceftarolin liên kết với receptor PBP2a, ức chế quá trình sinh tổng hợp vách tế bào dẫn đến phá hủy tế bào của MRSA, *S. aureus* nhạy trung bình với vancomycin (vancomycin intermediately *S. aureus*—VISA) hoặc *S. aureus* kháng vancomycin (vancomycin-resistant *S. aureus*—VRSA). Tuy nhiên, giống như tất cả các Cephalosporin khác, Ceftaroline không có tác dụng đối với các chủng *Enterococcus*.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tất cả các dẫn xuất Penecillin hiếm khi có liên quan tới shock phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu hay giảm bạch cầu. **Khoảng 5–10% bệnh nhân dị ứng với Penecillin có dị ứng chéo với Cephalosporin.** Cephalosporin không nên dùng cho bệnh nhân đã từng dị ứng nặng với Penecillin (v.d., shock phản vệ, nổi mề đay) mà không làm test thử da hoặc giải mẫn cảm, hoặc cả hai. Phác đồ điều trị kéo dài liều cao (>2 tuần) cần được theo dõi thông qua đo creatinine máu mỗi tuần và công thức máu. Ceftriaxon có thể gây ra sỏi mật. Cần ngừng ceftriaxon nếu phát hiện bệnh nhân bị sỏi mật.

Monobactam

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Aztreonam** (1–2 g IV/IM mỗi 6–12 giờ) là kháng sinh thuộc nhóm monobactams, chỉ có tác dụng đối với vi khuẩn hiếu khí Gram âm, trong đó có *P. aeruginosa*.
- Thuốc dùng được cho bệnh nhân dị ứng với β -lactam vì không có dị ứng chéo giữa 2 nhóm.

Carbapenem

ĐẠI CƯƠNG

- **Imipenem** (500 mg đến 1 g IV/IM mỗi 6–8 giờ), **meropenem** (1 đến 2 g IV mỗi 8 giờ hoặc 500 mg IV mỗi 6 giờ) **doripenem** (500 mg IV mỗi 8 giờ) và **ertapenem** (1 g IV mỗi 24 giờ) là những carbapenem đang được sử dụng.
- Carbapenem diệt khuẩn bằng cách ức chế quá trình sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn tương tự như cơ chế của Penecillin và Cephalosporin. Carbapenem có tác dụng trên hầu hết vi khuẩn Gram âm và dương, bao gồm cả vi khuẩn ký khí. Là thuốc kháng sinh được lựa chọn trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sinh AmpC hoặc ESBLs.

ĐIỀU TRỊ

- Carbapenem là kháng sinh quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng thuốc ở hầu hết các vị trí trên cơ thể. Thường được dùng cho nhiễm khuẩn nặng do nhiễm nhiều chủng vi khuẩn, bao gồm hoại thư Fournier, nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng và nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.
- Các chủng đề kháng với carbapenem bao gồm enterococci **kháng** ampicillin, MRSA, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* và vi khuẩn Gram âm sinh KPC.Thêm vào đó, ertapenem không có phô đối với *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* hoặc enterococci; do đó, imipenem, doripenem hoặc meropenem được ưu tiên điều trị nhiễm trùng bệnh viện theo kinh nghiệm khi nghi ngờ gặp các tác nhân gây bệnh trên. **Meropenem** được lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Carbapenem có thể gây ra co giật, đặc biệt là ở người già, người suy giảm chức năng thận và những bệnh nhân có tiền sử co giật trước đó hoặc bị bệnh lý về thần kinh trung ương. Carbapenem nên tránh sử dụng cho những bệnh nhân này, trừ khi không có lựa chọn khác thích hợp. Tương tự như Cephalosporin, carbapenem hiếm khi có liên quan tới shock phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu hay giảm bạch cầu.
- **Bệnh nhân dị ứng với với Penecillin hoặc Cephalosporin có thể xuất hiện dị ứng chéo với các carbapenems.** Carbapenem không nên sử dụng cho bệnh nhân đã từng dị ứng nặng với Penecillin mà không làm test thử da hoặc gây mê, hoặc cả hai. Phác đồ điều trị kéo dài liều cao (>2 tuần) cần được theo dõi creatinine máu, chức năng gan và công thức máu mỗi tuần.

Aminoglycoside

ĐẠI CƯƠNG

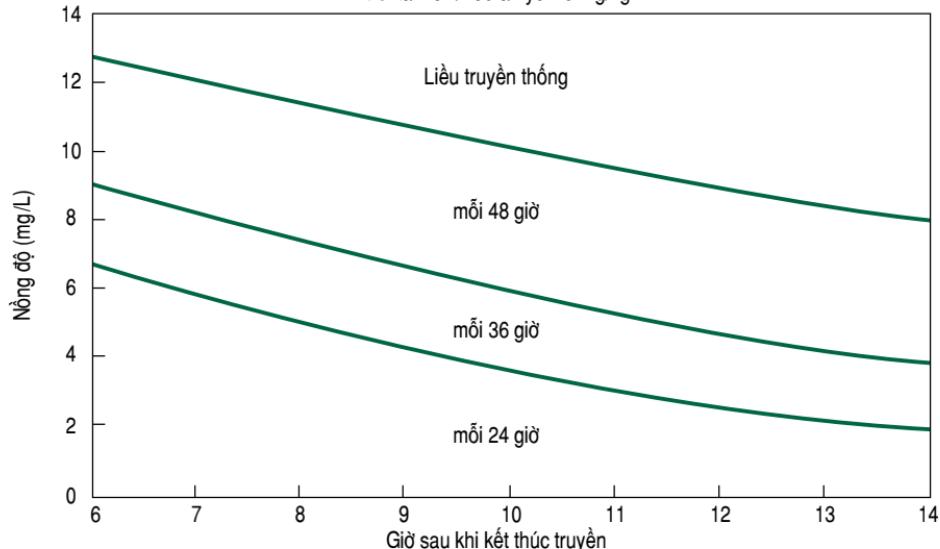
- Aminoglycosides diệt khuẩn bằng cách liên kết với ribosome của vi khuẩn, làm sai lệch thông tin di truyền trong quá trình phiên mã RNA thành protein. Thuốc nhóm này thường được kết hợp với các thuốc hủy vách tế bào (v.d., β -lactam và vancomycin) trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn hiếu khí Gram âm và dương.
- Aminoglycoside thường như có tác dụng hiệp đồng với các kháng sinh huỷ vách tế bào như Penecillin, cephalosporin và vancomycin. Tuy nhiên, chúng không có tác dụng đối với vi khuẩn kỵ khí và bị bất hoạt trong môi trường pH thấp, hàm lượng oxy thấp của ỏ áp-xe. Kháng chéo giữa các aminoglycosid khá phổ biến, do đó trong nhiễm khuẩn nặng, nên thử kháng sinh đồ với từng aminoglycoside. Việc sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycosid bị hạn chế do chúng gây độc với thận và thính giác.

ĐIỀU TRỊ

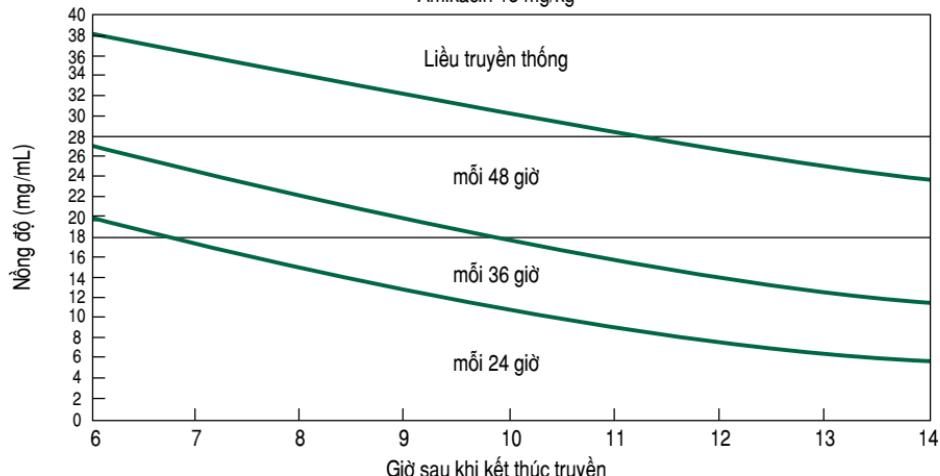
Thuốc

- Chế độ liều truyền thống của aminoglycoside dùng nhiều lần trong ngày với mức liều cao cho điều trị nhiễm khuẩn để doạ tính mạng. Nồng độ đỉnh và đáy cần theo dõi ở liều thứ 3 hoặc 4 và theo dõi mỗi 3 đến 4 ngày sau đó. Bên cạnh đó cần theo dõi cả nồng độ creatinin máu. **Cần chú ý đặc biệt khi nồng độ creatinine máu tăng cao và nồng độ đỉnh/đáy vượt ra ngoài khoảng cho phép.**
- **Chế độ liều giãn cách** là cách thức sử dụng mới của aminoglycoside. Chế độ liều mới này thuận tiện hơn so với chế độ liều cũ ở hầu hết các chỉ định. Nồng độ thuốc đạt được sau 6 đến 14 giờ dùng liều đầu tiên. Biểu đồ (Bảng 15-1) được tham khảo để xác định khoảng thời gian đưa liều tiếp theo. Theo dõi nồng độ thuốc 6 đến 14 giờ sau khi dùng thuốc ít nhất 1 lần mỗi tuần và nồng độ creatinin máu ít nhất 3 lần một tuần. Ở những bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ này, nên kiểm tra nồng độ thuốc 12 giờ sau khi tiêm. Nếu nồng độ thuốc tại thời điểm đó không xác định được, nên dùng chế độ liều truyền thống thay cho chế độ liều giãn cách.
- Đối với **bệnh nhân béo phì** (trọng lượng cơ thể $>20\%$ giá trị trọng lượng cơ thể lý tưởng [ideal body weight–IBW]), công thức tính liều ($IBW + 0,4 \times$ (trọng lượng cơ thể – IBW)) dùng để xác định liều cho cả chế độ liều truyền thống lẫn chế độ liều giãn cách. Nên dùng chế độ liều truyền thống hơn là liều giãn cách đối với những đối tượng sau: phụ nữ có thai, bệnh nhân viêm nội tâm mạc, bong trên 20%, xơ nang, phù và bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <20 mL/phút.

Gentamicin/Tobramycin 5 mg/kg



Amikacin 15 mg/kg



Hình 15-1. Đồ thị chế độ liều giãn cách của aminoglycoside. (Theo Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al. *Clin Infect Dis* 1997;24:786–795).

- Các thuốc đặc biệt

- **Gentamicin và tobramycin** liều truyền thông được dùng bắt đầu bằng liều nạp 2 mg/kg IV (2 đến 3 mg/kg trong trường hợp bệnh nặng), sau đó dùng liều 1 đến 1,7 mg/kg IV mỗi 8 giờ (nồng độ đỉnh 4 đến 10 g/mL, đáy <1 đến 2 µg/mL). Với liều giãn cách, khởi đầu với liều nạp 5 mg/kg, những liều tiếp theo được xác định bằng biểu đồ (xem Hình 15-1). Tobramycin có thể dùng bổ sung đường hít cho bệnh nhân xơ nang hoặc giãn phế quản có biến chứng do nhiễm phải *P. aeruginosa* (hít 300 mg mỗi 12 giờ).

- **Amikacin** có hoạt tính đặc biệt với vi khuẩn nội bào và nhiễm khuẩn do *Nocardia*. Chế độ liều truyền thống, khởi đầu với liều nạp 5 đến 7,5 mg/kg IV (7,5 đến 9,0 mg/kg với trường hợp nặng). Sau đó duy trì liều 5 mg/kg IV mỗi 8 giờ hoặc 7,5 mg/kg IV mỗi 12 giờ (nồng độ đỉnh 20 đến 35 g/mL, đáy <10 đến 2 µg/mL). Với liều giãn cách, khởi đầu với liều nạp 15 mg/kg, những liều tiếp theo được xác định bằng biều đồ (xem Hình 15-1).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Tác dụng không mong muốn chính của aminoglycosid là **độc tính thận**. Độc thận có thể hồi phục được nếu phát hiện sớm, tuy nhiên có thể không hồi phục, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận do sử dụng các thuốc khác. Nên sử dụng thận trọng hoặc tránh dùng đối với bệnh nhân suy thận mất bù.
- **Độc tính trên tai** (tiền đình hoặc ốc tai) là một tác dụng không mong muốn khác của aminoglycosid. Khi sử dụng thuốc trong thời gian dài (>2 tuần), cần phải kiểm tra chức năng thính giác của bệnh nhân lúc mới đầu và hàng tuần sau đó. Nếu có thể, nên tránh sử dụng đồng thời aminoglycosid, với các thuốc gây độc với thận khác (v.d., amphotericin B formulations, foscarnet, thuốc ức chế miễn dịch nonsteroidal, pentamidine, polymyxins, cidofovir và cisplatin).

Vancomycin

ĐẠI CƯƠNG

- Vancomycin (15 mg/kg IV mỗi 12 giờ; đến 30 mg/kg IV mỗi 12 giờ cho viêm màng não) là kháng sinh nhóm glycopeptide. Thuốc ức chế quá trình sinh tổng hợp vách tế bào bằng cách gắn với D-alanyl-D-alanine, một chất cần thiết để tạo lưới peptidoglycan ở vách tế bào của hầu hết các vi khuẩn Gram dương. Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn với *Staphylococci* nhưng chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với *enterococci*.
- Ngày nay, hầu hết các bệnh viện đều gặp vấn đề nghiêm trọng với nhiễm trùng chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*-VRE). Hiện tại báo cáo về các mẫu *S. aureus* phân lập trên lâm sàng kháng thuốc có nhẹ trung bình với vancomycin (vancomycin-intermediate *S. aureus*-VISA) và kháng với vancomycin (vancomycin-resistant *S. aureus*-VRSA).

ĐIỀU TRỊ

- Các chỉ định được liệt kê trong Bảng 15-1.
- **Nồng độ đáy** từ 10 đến 20 µg/mL và có thể tăng tối 15 hoặc tối 20 µg/mL hoặc cao hơn nữa đối với nhiễm khuẩn nặng, Bệnh nhân có kèm theo suy thận nặng chỉ nên dùng liều đơn 15 mg/kg và nạp lại liều khi nồng độ thuốc giảm xuống dưới 10 đến 20 µg/mL.

Bảng 15-1**Chỉ định dùng Vancomycin**

Điều trị nhiễm khuẩn nặng với tụ cầu vàng kháng methicillin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [MRSA])

Điều trị nhiễm khuẩn nặng với vi khuẩn đường ruột kháng ampicillin, nhạy cảm với vancomycin

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gram âm ở các bệnh nhân bị dị ứng với các thuốc khác

Điều trị đường uống viêm đại tràng nặng do *Clostridium difficile*

Dự phòng phẫu thuật khi dùng các dụng cụ nhân tạo ở những bệnh nhân có tụ cầu vàng kháng thuốc cư trú trong các cơ sở y tế có tần suất tụ cầu kháng thuốc cao

Dùng theo kinh nghiệm cho viêm màng não mủ nghi do vi khuẩn gram dương cho tới khi phân lập và xác định kháng sinh đồ

Hội chứng nhiễm trùng đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân có tụ cầu vàng kháng thuốc cư trú hoặc nằm viện kéo dài cho tới khi xác định được căn nguyên gây bệnh

Viêm nội tâm mạc hoặc nhiễm trùng máu liên quan tới cathete do tụ cầu âm tính coagulase

Dùng theo kinh nghiệm các nhiễm trùng đường máu nặng liên quan với lọc máu cho tới khi cấy máu có kết quả

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Vancomycin được sử dụng bằng đường tĩnh mạch chậm ít nhất 1 giờ/ 1 g thuốc.

Truyền tốc độ nhanh hơn có thể gây ra **hội chứng người đỏ (red man syndrome)**, do phản ứng giải phóng chất trung gian hoá học histamine, với triệu chứng đặc trưng hồng ban ở mặt và đỏ da phần thân phía trên cơ thể. Độc với thận, thính giác, giảm tiểu cầu, bạch cầu và phát ban là những tác dụng phụ có thể xảy ra.

Fluoroquinolone**ĐẠI CƯƠNG**

- Fluoroquinolone gây ra tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế DNA gyrase và chức năng topoisomerase, những yếu tố cần thiết cho quá trình sao chép DNA. Nhìn chung, thuốc hấp thu tốt qua đường uống. Nồng độ thuốc trong huyết tương khi uống là gần bằng so với khi dùng đường tiêm.
- Thuốc có hoạt tính yếu đối với enterococci mặc dù chúng vẫn có hiệu quả với enterococci trong nhiễm khuẩn đường niệu, khi các thuốc khác không hiệu quả hoặc không được phép sử dụng. Dùng đồng thời với các antaxit chứa nhôm và magie, sucralfate, bismuth, viên chứa sắt, canxi và kẽm làm giảm hấp thu của tất cả các fluoroquinolone đường uống.

ĐIỀU TRỊ

- **Norfloxacin** (400 mg PO mỗi 12 giờ) có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn đường niệu gây ra bởi vi khuẩn Gram âm. Tuy nhiên, các fluoroquinolone khác được ưu tiên sử dụng hơn đối với chỉ định này. Norfloxacin không nên dùng cho nhiễm trùng toàn thân.
- **Ciprofloxacin** (250 đến 750 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 500 mg PO mỗi 24 giờ (Cipro XR) hoặc 200 đến 400 mg IV mỗi 8 đến 12 giờ) và **ofloxacin** (200 đến 400 mg IV hoặc PO mỗi 12 giờ) có tác dụng với vi khuẩn hiếu khí Gram âm bao gồm cả chủng sinh AmpC β -lactamase. Những thuốc này thường được sử dụng cho nhiễm khuẩn đường niệu, viêm thận, nhiễm khuẩn đường ruột gây tiêu chảy, nhiễm khuẩn tiền liệt tuyến và nhiễm khuẩn ổ bụng (kết hợp với metronidazol). Ciprofloxacin là quinolon hiệu quả nhất đối với *P. aeruginosa* và là quinolon được lựa chọn điều trị các nhiễm trùng do chủng vi khuẩn này gây ra. Tuy nhiên, ciprofloxacin lại có tác dụng kém trên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí. Không nên chọn Ciprofloxacin là kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm trong viêm phổi cộng đồng, nhiễm khuẩn da và mô mềm hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng. Thuốc dùng đường uống hay tiêm đều có nồng độ trong huyết tương tương tự nhau, do đó thường dùng thuốc đường uống trừ khi bệnh nhân chống chỉ định với đường dùng này. Không nên uống fluroquinolon cùng với các sản phẩm làm từ sữa, multivitamine, antaxit, các dung dịch dinh dưỡng bổ sung hoặc tất cả các sản phẩm có chứa các cation kim loại đa hóa trị (v.d., như Fe).
- **Levofloxacin** (250 đến 750 mg IV mỗi 24 giờ), **moxifloxacin** (400 mg PO/IV mỗi 24 giờ) và **gemifloxacin** (320 mg PO mỗi 24 giờ) là những fluroquinolon mới. So với ciprofloxacin, những thuốc này có hoạt tính mạnh hơn trên streptococci nhưng lại kém hơn trên vi khuẩn Gram âm (đặc biệt trên *P. aeruginosa*). Nên sử dụng moxifloxacin theo phác đồ đơn trị liệu cho nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng hoặc nhiễm khuẩn da và mô mềm do thuốc có tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí. Mỗi thuốc trên đều có hiệu quả trong điều trị viêm nội tâm mạc, viêm họng, viêm phổi cộng đồng và nhiễm khuẩn đường niệu (ngoại trừ moxifloxacin do bị đào thải rất ít qua thận). Một số thuốc có tác dụng trên vi khuẩn nội bào và có tiềm năng trong điều trị lao kháng thuốc và các nhiễm khuẩn không điển hình do vi khuẩn nội bào. Levofloxacin có thể được dùng để điều trị viêm niệu đạo do Chlamydial.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Các tác dụng không mong muốn bao gồm: buồn nôn, rối loạn hệ thần kinh trung ương (đau đầu, mất ngủ và chóng mặt, đặc biệt ở người già), phát ban và da nhạy cảm với ánh nắng. Thuốc có thể làm kéo dài khoảng QT_c và không nên sử

dung cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống loạn nhịp nhóm I hoặc III, bệnh nhân rối loạn điện giải hoặc tiền sử loạn nhịp tim do rối loạn dẫn truyền, đang dùng các thuốc làm kéo dài khoảng QT_c hoặc làm giảm nhịp tim. Nên dùng thận trọng nhóm thuốc này đối với người cao tuổi do đối tượng này dễ gặp các rối loạn không biến hiện rõ ràng thành triệu chứng. Không nên dùng thường xuyên Fluoroquinolon cho người dưới 18 tuổi hoặc phụ nữ mang thai, đang cho con bú do có nguy cơ gây bệnh khớp cho bệnh nhân nhi. Thuốc có thể gây ra viêm hoặc đứt gân đặc biệt là gân Achilles ở người già. Tương tác thuốc phổ biến là làm tăng chỉ số INR (international normalized ratio) khi sử dụng đồng thời với warfarin.

- **Nhóm thuốc này có tương tác thuốc nguy hiểm.** Do đó cần xem xét kỹ các thuốc dùng kèm trước khi sử dụng fluoroquinolone.

Macrolide và Lincosamide

ĐẠI CƯƠNG

- Marcrolide và lincosamide là kháng sinh kìm khuẩn. Thuốc ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S của ribosome vi khuẩn.
- Nhóm thuốc này có tác dụng trên cầu khuẩn Gram dương, bao gồm streptococci và staphylococci và một số vi khuẩn Gram âm gây viêm đường hô hấp trên. Tuy nhiên, chúng có tác dụng yếu đối với các trực khuẩn que đường ruột.

ĐIỀU TRỊ

- Macrolide thường được dùng để điều trị viêm họng, viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phế quản, đặc biệt ở bệnh nhân có dị ứng với nhóm Penicillin. Chúng cũng là lựa chọn để điều trị nhiễm khuẩn do *Legionella*, *Chlamydia* và *Mycoplasma*. Azithromycin và clarithromycin có thể được dùng đơn độc để điều trị viêm phổi cộng đồng cho bệnh nhân ngoại trú. Ngoài ra còn có vai trò đặc biệt trong điều trị dự phòng cho bệnh nhân AIDS chống lại các nhiễm khuẩn do phức hợp *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium* complex-MAC) gây ra. Nhiều mẫu pneumoccoci kháng Penicillin cũng kháng luôn cả macrolide.
- **Erythromycin** (250 đến 500 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 0,5 đến 1,0 g IV mỗi 6 giờ) có tác dụng trên cầu khuẩn Gram dương (trừ enterococci) và có thể dùng để điều trị viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang, viêm tai giữa và nhiễm khuẩn mô mềm ở bệnh nhân dị ứng với Penicillin. Thuốc có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp không điển hình do *Legionella pneumophila* (1 g IV mỗi 6 giờ), *Chlamydophila pneumoniae* và *Mycoplasma pneumoniae*. Tuy nhiên, các chủng *Haemophilus influenzae* đã kháng nhiều với Erythromycin, do đó hiệu quả

của thuốc trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp trên và dưới bị hạn chế nhiều. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do *Chlamydia trachomatis* (250 đến 500 mg PO mỗi 12 giờ trong 7 ngày), thuốc được lựa chọn để điều trị giang mai cho bệnh nhân dị ứng với Penecillin. Thuốc được sử dụng hạn chế do dung nạp kém và có nhiều tương tác thuốc.

- **Clarithromycin** (250 đến 500 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 1.000 mg XL uống mỗi 24 giờ) có phổ tương tự như erythromycin, tuy nhiên lại có phổ rộng hơn trên các chủng gây bệnh đường hô hấp (đặc biệt *Haemophilus*). Thuốc cũng thường được dùng để điều trị viêm phế quản, viêm xoang, viêm tai giữa, viêm họng, nhiễm khuẩn da và mô mềm và viêm phổi cộng đồng. Thuốc cũng có tác dụng tốt trong điều trị nhiễm khuẩn MAC ở bệnh nhân HIV và là thành phần quan trọng trong phác đồ tiêu diệt *Helicobacter pylori* (xem Chương 18, Bệnh lý đường tiêu hóa).
- **Azithromycin** (500 mg PO trong 1 ngày, sau đó dùng 250 mg PO mỗi 24 giờ trong 4 ngày sau đó; 500 mg uống mỗi 24 giờ trong 3 ngày; liều duy nhất 2.000 mg microspheres uống; 500 mg IV mỗi 24 giờ) có phổ tương tự như clarithromycin và cũng thường được dùng để điều trị viêm phế quản, viêm xoang, viêm tai giữa, viêm họng, nhiễm khuẩn da và mô mềm và viêm phổi cộng đồng. Thuốc có tác dụng tốt trong dự phòng nhiễm khuẩn MAC (1.200 mg uống mỗi tuần) và điều trị nhiễm khuẩn MAC (500 đến 600 mg uống mỗi 24 giờ) ở bệnh nhân HIV. Thuốc cũng được sử dụng thường xuyên để điều trị nhiễm khuẩn do *C. trachomatis* (liều duy nhất 1 g uống). Ưu điểm chính của azithromycin là không gây ra nhiều tương tác thuốc giống như erythromycin và clarithromycin.
- **Clindamycin** (150 đến 450 mg PO mỗi 6–8 giờ hoặc 600 đến 900 mg IV mỗi 8 giờ) theo phân loại hóa học là một lincosamide (có liên quan tới macrolide). Thuốc có phổ chủ yếu trên các chủng Gram dương tương tự như phổ của erythromycin. Ngoài ra thuốc còn mở rộng phổ lên vi khuẩn ký khí, bao gồm *B. fragilis*. Clindamycin có sinh khả dụng đường uống cao (90%), phân bố tốt vào xương và các ổ áp-xe. Thuốc còn được sử dụng để điều trị viêm phổi hít sắc và áp-xe phổi. Clindamycin có tác dụng lên các chủng MRSA ngoài cộng đồng và do đó, được lựa chọn để điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm do chủng này gây ra. Clindamycin có thể được dùng là thuốc thứ 2 trong phác đồ kết hợp điều trị nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn và khuẩn hình que gây ra. Việc kết hợp này giúp làm giảm độc tính của các thuốc. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn nghi ngờ do vi khuẩn ký khí gây ra (áp-xe amidan, áp-xe hầu, viêm cân mạc hoại tử), mặc dù metronidazol là kháng sinh hay được sử dụng nhiều hơn trong nhiễm khuẩn ổ bụng (clindamycin có hoạt tính ít tin cậy trên *B. fragilis*). Clindamycin có các chỉ định khác, bao gồm điều trị ký sinh trùng (kết hợp với quinine), bệnh toxoplasma (kết hợp với pyrimethamine) và viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (kết hợp với primaquine).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Macrolide và clindamycin có thể gây ra buồn nôn, đau bụng và rối loạn chức năng gan (đặc biệt là erythromycin). Nên kiểm tra chức năng gan trong suốt thời gian kéo dài phác đồ điều trị. Các phản ứng mẫn cảm, chủ yếu như mẩn ngứa, ban da thường thấy ở clindamycin, viêm đại tràng giả mạc thứ phát do *Clostridium difficile*. **Erythromycin và clarithromycin gây ra tương tác thuốc nặng** do ức chế Cytochrome P450.

Sulfonamide và Trimethoprim

ĐẠI CƯƠNG

- Sulfadiazine, sulfamethoxazole và trimethoprim** diệt khuẩn chậm bằng cách ức chế quá trình chuyển hóa axit folic. Nhóm kháng sinh này thường được dùng để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm xoang và viêm tai giữa. Một số chế phẩm chứa sulfonamide còn có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn do *Nocardia*, *Toxoplasma*, *P. jiroveci* và *Stenotrophomonas*.

ĐIỀU TRỊ

- Trimethoprim** (100 mg PO mỗi 12 giờ) đôi khi được dùng đơn độc để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu, thông thường nó được dùng trong phác đồ phối hợp. Xem phần tiếp theo để rõ hơn. Trimethoprim phối hợp với dapson là phác đồ thay thế khi điều trị viêm phổi nhẹ do *P. Jiroveci*.
- Trimethoprim/sulfamethoxazole** là một kháng sinh hỗn hợp (IV hoặc PO) với tỷ lệ Trimethoprim: sulfamethoxazole là 1:5. Liều đường tĩnh mạch dự phòng là 5 mg/kg IV mỗi 8 giờ (dựa trên thành phần trimethoprim) đối với nhiễm khuẩn nặng. Dự phòng đường uống (160 mg trimethoprim/800 mg sulfamethoxazole viên hàm lượng gấp đôi) có sinh khả dụng cao, đạt nồng độ trong huyết tương xấp xỉ đường đường tĩnh mạch. Cả 2 thành phần đều phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể như xương, tuyến tiền liệt và hệ thần kinh trung ương. Kết hợp thuốc như vậy giúp mở rộng phổ hơn nhưng vẫn không có tác dụng lên *P. aeruginosa*, vi khuẩn khí và liên cầu khuẩn nhóm A. Thuốc thường dùng trong điều trị viêm phổi do *P. jiroveci*, nhiễm khuẩn do *Stenotrophomonas maltophilia*, *Tropheryma whippelii* và *Nocardia*. Thuốc cũng còn được dùng thường xuyên để điều trị viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản, viêm tuyến tiền liệt và nhiễm khuẩn tiết niệu (1 viên hàm lượng gấp đôi PO mỗi 12 giờ). Trimethoprim/sulfamethoxazole có tác dụng lên hầu hết các chủng MRSA ngoài cộng đồng và là thuốc được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng gây ra bởi chủng

MRSA này. Thuốc được dùng để dự phòng viêm phổi do *P.jiroveci* (1 viên hàm lượng gấp đôi PO 2 lần mỗi tuần, 3 lần mỗi tuần hoặc dùng viên thông thường hoặc viên hàm lượng gấp đôi dùng hàng ngày) ở bệnh nhân HIV, bệnh nhân ghép tạng, ghép tủy xương và bệnh nhân đang dùng thuốc fludarabine. Đối với bệnh nhân phải dùng phác đồ điều trị dài ngày, nên chuyển từ đường tiêm sang đường uống, với mức liều tương ứng.

- Đối với những nhiễu khuẩn nặng, như áp-xe não do *Nocardia*, dễ dàng điều chỉnh liều dựa trên nồng độ đỉnh (100 đến 150 µg/mL) và đáy (50 đến 100 µg/mL) trong quá trình điều trị và thay đổi liều sau đó. Đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nên điều chỉnh liều theo nồng độ đỉnh của trimethoprim (5 đến 10 µg/mL). Phác đồ dài ngày có thể gây ức chế tủy xương, có thể cần dùng thêm leucovorin (5 đến 10 µmg PO mỗi 24 giờ) cho đến khi số lượng tế bào trở về bình thường.
- Sulfadiazine** (1,0 đến 1,5 g PO mỗi 6 giờ) phối hợp với prymethamine (200 mg PO ban đầu sau đó dùng 50 đến 75 mg PO mỗi 24 giờ) và leucovorin (10 đến 20 mg PO mỗi 24 giờ) dùng để điều trị bệnh toxoplasma. Sulfadiazine đôi khi cũng dùng để điều trị nhiễm khuẩn do *Nocardia*.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Những thuốc trên có liên quan đến ức chế tủy xương, vàng da ứ mật, tăng kali máu (trimethoprim/sulfamethoxazole), hoại tử đường ruột, tăng creatinin máu giả tạo và các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson/hồng ban đa dạng). Buồn nôn thường xuất hiện khi dùng liều cao. **Nên hỏi kỹ bệnh nhân xem họ có dị ứng với nhóm “thuốc sulfa” hay không** và dị ứng cụ thể với biệt dược nào.

Tetracycline

ĐẠI CƯƠNG

- Tetracyclin là một kháng sinh kìm khuẩn, ức chế sự tổng hợp protein của tế bào bằng cách gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosome.
- Thuốc có vai trò đặc biệt trong điều trị nhiễm khuẩn do *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Chlamydia* và *Mycoplasma*. Còn được dùng cho hầu hết các nhiễm khuẩn do ve truyền bệnh, bệnh Lyme có liên quan đến viêm khớp, điều trị thay thế cho bệnh nhân giang mai hay nhiễm khuẩn do *P. Multocida* ở bệnh nhân dị ứng với Penicilin.

ĐIỀU TRỊ

- Tetracycline** (250 đến 500 mg PO mỗi 6 giờ) thường được dùng để điều trị mụn trứng cá nặng và một số phác đồ tiêu diệt *H. pylori*. Thuốc còn được dùng để điều

trị bệnh Lyme cấp tính do xoắn khuẩn boreliosis, sốt phát ban Rocky Mountain, sốt giảm bạch cầu do ve chó đốt (ehrlichiosis), sốt vẹt (psittacosis), viêm phổi do *Mycoplasma*, *Chlamydia*, và nhiễm khuẩn do chlamydial ở mắt hoặc đường sinh dục. Tuy nhiên những nhiễm khuẩn này thường được điều trị bằng doxycycline hoặc các kháng sinh khác. Antaxit chứa Al và Mg và các chế phẩm chứa canxi, sắt đường uống hoặc các cation khác có thể làm giảm mạnh hấp thu qua đường uống của tetracyclin. Nên tránh dùng các thuốc và chế phẩm trên trong vòng 2 giờ sau khi uống tetracyclin.

- **Doxycycline** (100 mg PO/IV mỗi 24 giờ) là một tetracycline được sử dụng phổ biến nhất. Doxycyclin là phác đồ cơ bản để điều trị *C. trachomatis*, sốt phát ban Rocky Mountain, sốt giảm bạch cầu do ve chó đốt (ehrlichiosis), sốt vẹt (psittacosis). Thuốc cũng có vai trò trong dự phòng sốt rét và điều trị viêm phổi cộng đồng, nhiễm khuẩn da không biến chứng và nhiễm khuẩn cấu trúc da do MRSA ở cộng đồng.
- **Minocycline** (200 mg IV/PO, sau đó dùng 100 mg IV/PO mỗi 12 giờ) có phổ tác dụng cũng như chỉ định trên lâm sàng tương tự như doxycycline. Thuốc là kháng sinh hàng thứ 2 trong điều trị nhiễm trùng phổi do nocardia và nhiễm nấm actinomycete vùng mặt-cổ. Cả minocyclin và doxycyclin đều có tác dụng đối với các vi khuẩn đa kháng Gram âm và có thể được dùng kết hợp để diệt các chủng đa kháng trên dựa trên kết quả kháng sinh đồ.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Buồn nôn và nhạy cảm với ánh sáng là những tác dụng không mong muốn hay gặp, do đó nên cảnh báo bệnh nhân hạn chế tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời. Nhóm thuốc này hiếm khi có liên quan đến u giả não bộ. **Không nên dùng thuốc thường xuyên cho trẻ em, phụ nữ có thai hay đang cho con bú** vì chúng có thể làm đổi màu men răng ở bào thai đang phát triển hoặc trẻ em. Minocyclin có liên quan đến rối loạn tiền đình.

THUỐC KHÁNG VI SINH VẬT, HỖN HỢP (ANTIMICROBIAL, MISCELLANEOUS)

Chloramphenicol

ĐẠI CƯƠNG

Chloramphenicol (12,5 đến 25 mg/kg IV mỗi 6 giờ; liều tối đa, 1 g IV mỗi 6 giờ) là một kháng sinh kìm khuẩn, ức chế sự tổng hợp protein của tế bào bằng cách gắn vào

tiểu đơn vị 50S của ribosome. Thuốc có phổ rộng trên cả vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí Gram âm và Gram dương, bao gồm *S. aureus*, enterococci, và khuẩn que Gram âm đường ruột. Thuốc cũng có hiệu quả đối với spirochetes, *Rickettsia*, *Mycoplasma* và *Chlamydia*. Choloraphenicol có thể được dùng cho nhiễm chủng Enterococcus faecium kháng vancomycin (vancomycin-resistant Enterococcus faecium–VRE) nặng hoặc viêm màng não do *Francisella tularensis* hoặc *Yersinia pestis*.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Các phản ứng có hại bao gồm thiếu máu bất sản không rõ nguyên nhân (với tỷ lệ 1/30.000) và ức chế tủy xương liên quan đến liều dùng. Nồng độ đỉnh của thuốc (1 giờ sau khi tiêm truyền) nên được kiểm tra lại mỗi 3 đến 4 ngày (mục tiêu nồng độ đỉnh <25 µg/mL) và liều sẽ được điều chỉnh theo đó. Cần phải điều chỉnh liều với bệnh nhân suy giảm chức năng gan. **Nhóm kháng sinh này có những tương tác thuốc nghiêm trọng.**

Colistin và Polymyxin B

ĐẠI CƯƠNG

- Colistinethate sodium (2,5 đến 5 mg/kg/ngày IV chia làm 2 lần mỗi 12 giờ) và polymyxin B (15.000 đến 25.000 U/kg/ngày IV chia làm 2 lần mỗi 12 giờ) là kháng sinh kìm khuẩn thuộc nhóm polypeptid. Thuốc diệt vi khuẩn Gram âm bằng cách phá vỡ cấu trúc màng tế bào vi khuẩn. Thuốc có tác dụng trên trực khuẩn Gram âm đa kháng nhưng không có tác dụng đối với *Proteus*, *Providencia* và *Serratia*.
- **Thuốc nhóm này chỉ được phép sử dụng dưới sự hướng dẫn của bác sĩ có kinh nghiệm** do dùng thuốc qua đường tĩnh mạch có thể gây ra tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương và độc với thận. Colistin dạng hít (75 đến 150 mg mỗi 12 giờ bằng máy xông hít) dung nạp tốt hơn và chỉ bị kích ứng nhẹ đường hô hấp trên. Colistin được dùng kết hợp với thuốc khác để điều trị nhiễm khuẩn ở phổi do *P. aeruginosa* và *Acinetobacter*.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Các tác dụng không mong muốn khi dùng đường tiêm bao gồm: dị cảm, nổi lấp, tê ngoại vi, ban da và độc với thận phụ thuộc vào liều dùng. Cần theo dõi cẩn thận giảm liều ở bệnh nhân suy thận bởi vì dùng quá liều có thể gây ra ức chế thần kinh cơ và ngừng thở. Theo dõi nồng độ creatinin máu khi bắt đầu phác đồ điều trị và định kỳ kiểm tra trong suốt quá trình điều trị. **Tránh sử dụng đồng thời với aminoglycosides và các thuốc gây độc với thận khác, hoặc thuốc ức chế thần kinh cơ nếu có thể.**

Daptomycin

ĐẠI CƯƠNG

Daptomycin (4 mg/kg IV mỗi 24 giờ cho nhiễm khuẩn da và cấu trúc da; 6 mg/kg IV mỗi 24 giờ cho nhiễm khuẩn huyết) là một lipopeptide vòng. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn nhanh trên hầu hết vi khuẩn Gram dương, bao gồm enterococci, staphylococci, và streptococci. Daptomycin vẫn còn có hoạt tính trên vi khuẩn kháng thuốc Gram dương. Thuốc được FDA chấp thuận cho chỉ định nhiễm khuẩn da phức tạp, nhiễm khuẩn da và phần mềm cũng như nhiễm trùng máu do *S. aureus* và viêm nội tâm mạc. Không nên dùng thuốc cho nhiễm khuẩn phổi nguyên phát do môi trường trong phổi làm giảm hoạt tính của thuốc. Kháng thuốc có thể phát triển, do đó bắt buộc phải kiểm tra tính nhạy cảm của các chủng phân lập với thuốc.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn gồm có rối loạn tiêu hóa, mẩn cảm tại vị trí tiêm, tăng men gan, tăng creatinin phosphokinase. Nên theo dõi nồng độ creatinin phosphokinase huyết thanh lúc bắt đầu điều trị và hàng tuần sau đó, bởi vì daptomycin có thể gây ra ảnh hưởng đến cơ xương, như tiêu cơ vân; cần điều chỉnh liều khi thấy bệnh nhân có dấu hiệu đau và yếu cơ. Ngừng thuốc ngay nếu các triệu chứng trên tiếp tục diễn tiến thông qua định lượng creatinin phosphokinase (cao hơn giới hạn cận trên 5 đến 10 lần nếu có triệu chứng; cao hơn giới hạn cận trên 10 lần nếu không thấy triệu chứng). Nên cân nhắc sử dụng đồng thời daptomycin với chất ức chế 5-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase do làm tăng nguy cơ bệnh về cơ.

Fosfomycin

ĐẠI CƯƠNG

- **Fosfomycin** (hòa gói thuốc 3 g vào nước lạnh, uống 1 lần duy nhất) là kháng sinh diệt khuẩn đường uống. Tiêu diệt vi khuẩn bằng cách ức chế giai đoạn đầu của quá trình sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Phổ của nó bao gồm hầu hết các chủng ở đường tiết niệu, bao gồm *P. aeruginosa*, *Enterobacter* species, và enterococci (bao gồm chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*–VRE) và cả vi khuẩn đa kháng Gram âm).
- Thuốc có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng ở phụ nữ với độ nhạy cảm cao với *E.coli* và *Enterococcus faecalis*. Không nên dùng thuốc cho các trường hợp viêm bể thận và nhiễm khuẩn toàn thân.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn: tiêu chảy. Không nên dùng thuốc cùng với metoclopramide vì nó làm cản trở hấp thu của fosfomycin.

Linezolid

ĐẠI CƯƠNG

- Oxazolidinone là nhóm kháng sinh mới, diệt khuẩn bằng cách chặn ribosome và ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn. **Linezolid** (600 mg IV/PO mỗi 12 giờ) là thuốc đầu tiên trong nhóm được FDA chấp thuận cho sử dụng. Nồng độ thuốc trong huyết thanh khi dùng các chế phẩm đường uống và đường tiêm truyền là gần như nhau. Oxazolidinone có tác dụng mạnh trên vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả enterococci, staphylococci, và streptococci kháng thuốc. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng có ý nghĩa trên Enterobacteriaceae và không có hiệu quả rõ ràng trên *Moraxella* và *H. influenzae*.
- Linezolid hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*–VRE). Nó còn được dùng thay thế vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn do MRSA, dùng thay thế đối với bệnh nhân không dung nạp vancomycin, và là liệu pháp đường uống cho nhiễm khuẩn do MRSA khi không thể sử dụng được đường tiêm truyền. Các thông tin thuốc liên quan đến điều trị viêm tủy xương, viêm nội tâm mạc, viêm màng não vẫn còn hạn chế. Cần được giám sát chặt chẽ khi sử dụng thuốc cho các chỉ định trên.Thêm vào đó, FDA không chấp thuận dùng linezolid cho nhiễm khuẩn huyết liên quan đến catheter và nhiễm khuẩn tại vị trí đặt catheter. Thuốc có thể bị kháng dàn, do đó cần phải thử độ nhạy bằng kháng sinh đồ.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Tác dụng không mong muốn** bao gồm tiêu chảy, buồn nôn và đau đầu. Giảm tiểu cầu xảy ra thường xuyên với bệnh nhân dùng thuốc trên 2 tuần, do đó cần theo dõi liên tục số lượng tiểu cầu. Kiểm tra công thức máu mỗi tuần trong suốt quá trình trị liệu dài ngày với linezolid. Phác đồ dài ngày (đặc biệt kéo dài trên 6 tháng) có liên quan đến thần kinh ngoại vi và thần kinh thị giác. Nhiễm toan lactic máu hiếm khi xảy ra.
- Linezolid có **những tương tác thuốc nghiêm trọng**. Thuốc là 1 chất ức chế monoamine oxidase nhẹ do đó cần tư vấn cho bệnh nhân không sử dụng linezolid đồng thời với chất ức chế chọn lọc serotonin (selective serotonin reuptake inhibitors–SSRIs), triptant và meperidine để tránh hội chứng serotonin. Lý tưởng

nhất là bệnh nhân nên dừng SSRI ít nhất 1 tuần trước khi bắt đầu dùng linezolid. Tránh sử dụng thuốc cùng với các thuốc chữa cảm lạnh không cần kê đơn chứa pseudoephedrin hoặc phenylpropanolamine do có thể gây tăng huyết áp. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy giảm chức năng gan và thận.

Methenamine

ĐẠI CƯƠNG

- Methenamine hippurate hoặc methenamine mandelate (một hoặc hai viên [tùy theo từng chế phẩm cụ thể] PO mỗi 6 đến 12 giờ) là một chất sát trùng đường niệu/bàng quang. Thuốc được chuyển hóa thành formaldehyde trong đường niệu khi pH <6,0.
- Thuốc có vai trò hạn chế trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu không biến chứng do các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc hoặc nấm men gây ra.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn bao gồm kích thích bàng quang, bí tiểu, tiểu ra máu khi dùng dài ngày. Nên giới hạn thời gian tối đa là 3 tuần cho một lần điều trị và pH nước tiểu nên được kiểm tra vào giai đoạn đầu của quá trình điều trị để đảm bảo có độ pH axit phù hợp. Có thể dùng vitamin C để hỗ trợ quá trình axit hóa nước tiểu. Chống chỉ định dùng thuốc với người mắc glaucoma, suy giảm chức năng thận nghiêm trọng và nhiễm toan. Không nên dùng đồng thời thuốc với các sulfonamide vì những thuốc này tạo thành chất kết tủa không tan trong nước tiểu.

Metronidazole

ĐẠI CƯƠNG

- Metronidazole (250 đến 750 mg PO/IV mỗi 6–12 giờ) chỉ có tác dụng với vi khuẩn hiếu khí và một số sinh vật đơn bào. Thuốc diệt khuẩn bằng cách tích lũy chất độc chuyển hóa, gây cản trở các quá trình sinh học của vi khuẩn. Thuốc thẩm thấu vào mô, đặc biệt là ổ áp-xe răng, vào xương và hệ thần kinh trung ương.
- Có tác dụng trên vi khuẩn Gram âm hiếu khí tốt hơn là Gram dương hiếu khí nhưng lại có tác dụng tốt đối với *Clostridium perfringens* và *C. difficile*. Metronidazole là lựa chọn trong phác đồ đơn trị liệu cho viêm đại tràng và viêm âm đạo từ nhẹ cho tới trung bình. Thuốc có thể kết hợp với các kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng và áp-xe não. Thuốc thường được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do sinh vật đơn bào như *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, và *Trichomonas vaginalis*. Khuyến cáo giảm liều cho bệnh nhân suy gan mất bù.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn gồm có buồn nôn, phản ứng với alcohol giống như thuốc chữa chứng nghiện rượu, rối loạn thần kinh trung ương mức độ nhẹ (đau đầu, bồn chồn). Metronidazole hiếm khi gây bệnh thần kinh ngoại vi và co giật.

Nitrofurantoin

ĐẠI CƯƠNG

- **Nitrofurantoin** (50 đến 100 mg PO macrocrystals mỗi 6 giờ hoặc 100 mg PO với công thức giải phóng kép mỗi 12 giờ trong vòng 5 đến 7 ngày) là kháng sinh diệt khuẩn đường uống, hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn niệu không biến chứng không phải do *Proteus*, *P. aeruginosa* hoặc *Serratia* gây ra. Vì khuẩn chuyển hóa thuốc thành chất độc và chất này ức chế nhiều quá trình của vi khuẩn. Nitrofurantoin hiện nay ít dùng, trên lâm sàng được sử dụng đối với nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng do chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*–VRE).
- Trước đây thuốc được sử dụng thường xuyên để dự phòng nhiễm khuẩn đường niệu, tuy nhiên ngày nay nên tránh dùng như vậy do phác đồ điều trị dài ngày có liên quan đến hội chứng phổi mạn tính, có thể dẫn đến tử vong. Đối với người suy giảm chức năng thận, tránh dùng nitrofurantoin để điều trị viêm bể thận hay bất cứ nhiễm khuẩn toàn thân nào khác.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn. Buồn nôn là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất. Nên uống thuốc trong lúc ăn để giảm tối đa tác dụng không mong muốn này. Bệnh nhân cần được cảnh báo rằng nước tiểu có thể chuyển sang màu nâu sau khi dùng thuốc. Độ tính trên thần kinh, gan và chứng xơ hóa phổi hiếm khi xảy ra. Thêm vào đó, không nên dùng thuốc cho bệnh nhân có CrCl <60 mL/phút vì làm tăng nguy cơ gây ra tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị. Không nên dùng thuốc cùng với probenecid vì dùng đồng thời như vậy làm giảm nồng độ nitrofurantoin trong nước tiểu.

Quinupristin/Dalfopristin

ĐẠI CƯƠNG

- **Quinupristin/Dalfopristin** (7,5 mg/kg IV mỗi 8 giờ) là thuốc đầu tiên được FDA chấp thuận trong nhóm Streptogramin.

- Thuốc có tác dụng trên vi khuẩn kháng sinh Gram dương, đặc biệt là chủng Enterococcus faecium kháng vancomycin (vancomycin-resistant Enterococcus faecium–VRE), tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), tụ cầu nhạy trung gian với vancomycine (vancomycin-intermediate S. aureus–VISA), tụ cầu kháng với vancomycine (vancomycin- resistant S.aureus–VRSA) và các chủng *Streptococcus pneumoniae* kháng kháng sinh. Thuốc có tác dụng yếu trên các chủng vi khuẩn Gram âm ở đường hô hấp trên (*Haemophilus* và *Moraxella*) và vi khuẩn ký khí, nhưng các kháng sinh khác phổ rộng hơn để điều trị các nhiễm trùng này. Quinupristin/Dalfopristin kìm khuẩn đối với enterococci và có thể dùng để điều trị nhiễm khuẩn nặng do VRE (chỉ có tác dụng với *E. faecium* vì nó bị bất hoạt trên tất cả các chủng *E. faecalis* phân lập được). Có thể dùng thuốc cho các nhiễm khuẩn nặng do MRSA hoặc *S. pneumoniae* khi các thuốc khác không khả thi.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn gồm có đau cơ và đau khớp. Tác dụng không mong muốn này xảy ra thường xuyên và có thể phải ngưng thuốc. Đau tại nơi tiêm truyền và viêm tắc tĩnh mạch thường xảy ra khi đưa thuốc qua tĩnh mạch ngoại biên. Thuốc có thể gây tăng men gan. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan, do đó bệnh nhân suy giảm chức năng gan nghiêm trọng cần phải chỉnh liều. Quinupristin/Dalfopristin có những tương tác thuốc tương tự như erythromycin.

Televancin

ĐẠI CƯƠNG

Televancin (7,5 đến 10 mg/kg mỗi 24 đến 48 giờ, dựa vào CrCl) là kháng sinh mới thuộc nhóm lipoglycopeptid. Thuốc được FDA phê duyệt cho chỉ định nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng. Televancin có hoạt tính mạnh trên vi khuẩn Gram dương, bao gồm tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), tụ cầu nhạy trung gian với vancomycine (vancomycin-intermediate *S. aureus*–VISA), tụ cầu kháng trung gian với vancomycine (heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*–hVISA), *S. aureus* kháng daptomycin và linezolid, streptococci, enterococci nhạy với vancomycin và một số vi khuẩn ký khí Gram dương. Thuốc không có tác dụng trên vi khuẩn Gram âm, tụ cầu kháng vancomycine (vancomycin-resistant *S. aureus*–VRSA) và chủng Enterococcus faecium kháng vancomycin (vancomycin-resistant Enterococcus faecium–VRE).

Tác dụng không mong muốn bao gồm buồn nôn, nôn, miệng có vị kim loại và xà phòng, nước tiểu có bọt và độc với thận (cần phải theo dõi liên tục nồng độ creatinin huyết thanh). Bù dịch trước bằng truyền nước muối sinh lý có thể làm giảm độc với

thận. Telavancin có thể làm kéo dài khoảng thời gian QT_c (từ 4,1 đến 4,6 ms) và nên tránh sử dụng cho bệnh nhân có vấn đề về tim mạch liên quan đến kéo dài khoảng thời gian QT_c. Phụ nữ sắp mang thai cần làm test xác định rõ có thai hay chưa trước khi dùng telavancin do có ghi nhận quái thai ở động vật khi dùng thuốc.

Tigecycline

ĐẠI CƯƠNG

Tigecycline (liều nạp 100 mg IV, sau đó dùng 50 mg IV mỗi 12 giờ) là kháng sinh duy nhất trong nhóm glycycclyclines được FDA cấp phép sử dụng. Cơ chế hoạt động tương tự như tetracycline, thuốc gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosim, ức chế quá trình phiên mã thành protein của vi khuẩn. Nhánh glycyll thêm vào ở công thức hóa học làm tăng tác dụng của thuốc lên các chủng vi khuẩn gây bệnh thường kháng với tetracyclin và minocycline. Thuốc có phô diệt khuẩn trên vi khuẩn Gram âm, Gram dương và vi khuẩn ký khí trừ *P. aeruginosa* và một số chủng *Proteus*. Hiện nay, tigecycline đã được FDA chấp thuận cho chỉ định nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng, nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng và viêm phổi cộng đồng.Thêm vào đó, thuốc còn được dùng cho nhiễm khuẩn ở mô do chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin (VRE) còn nhạy cảm và vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Cho đến khi có đủ dữ liệu, không nên dùng thuốc để điều trị nhiễm trùng huyết nguyên phát.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn. Nôn và buồn nôn là những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất. Tigecycline vẫn chưa được nghiên cứu cho bệnh nhân dưới 18 tuổi. Chống chỉ định với phụ nữ mang thai và đang cho con bú. Do có cấu trúc hóa học tương tự tetracyclin, tigecyclin có thể làm cho bệnh nhân nhạy cảm với ánh sáng, đổi màu men răng và u giả não bộ (hiếm xảy ra).

THUỐC CHỐNG VI KHUẨN NỘI BÀO

Phác đồ hiệu quả để điều trị lao (*Mycobacterium tuberculosis*–MTB) cần phải kết hợp nhiều thuốc để ngăn chặn hiện tượng kháng thuốc và tối đa hóa hiệu quả điều trị. Vi khuẩn ngày càng đề kháng với các thuốc trị lao thông thường do đó phải dùng một phác đồ phức tạp hơn. Xét nghiệm độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc là phần không thể thiếu trong xử trí bệnh lao (xem Chương 14, Điều trị bệnh truyền nhiễm).

Isoniazid

ĐẠI CƯƠNG

Isoniazide (INH, 300 mg PO mỗi 24 giờ) tiêu diệt vi khuẩn nội bào nhạy cảm bằng cách ức chế quá trình tổng hợp lipid của vách tế bào vi khuẩn. INH có ở hầu hết các phác đồ điều trị lao và có thể được dùng 2 lần mỗi tuần trong liệu pháp giám sát trực tiếp (15 mg/kg/liều; tối đa là 900 mg). INH vẫn là thuốc được lựa chọn để điều trị lao tiềm tàng (300 mg PO mỗi 24 giờ trong 9 tháng).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn bao gồm tăng lượng transaminase gan (20%). Tác động này không rõ nguyên nhân nhưng được thấy ở bệnh nhân cao tuổi, mắc bệnh về gan hoặc dùng cùng với rượu và có thể tăng cường khi dùng rifampin. Nếu chỉ số transaminase cao hơn 3 lần giới hạn cận trên của mức bình thường thì cần ngừng điều trị. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan cần phải kiểm tra chức năng gan hàng tuần trong suốt giai đoạn đầu của quá trình điều trị, INH có thể đối kháng với quá trình chuyển hóa vitamin B6 và có khả năng gây ra bệnh lý thần kinh ngoại vi. Tránh dùng hoặc hạn chế dùng cùng với pyridoxine, 25 đến 50 mg PO mỗi ngày, đặc biệt ở người già, phụ nữ mang thai hoặc người bị đái tháo đường, suy thận, nghiện rượu và rối loạn co giật.

Rifamycin

ĐẠI CƯƠNG

Rifamycin tiêu diệt các chủng mycobacteria nhạy cảm bằng cách ức chế RNA polymerase phụ thuộc DNA, do đó ngăn cản quá trình dịch mã.

- **Rifampin** (600 mg PO mỗi 24 giờ hoặc 2 lần một tuần) là kháng sinh cần thiết trong hầu hết các phác đồ điều trị lao. Thuốc có tác dụng trên vi khuẩn Gram âm và dương. Rifampin được dùng để hỗ trợ điều trị viêm nội tâm mạc do tụ cầu vàng trên van tim nhân tạo (300 mg PO mỗi 8 giờ), điều trị dự phòng cho những người tiếp xúc với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn do *Neisseria meningitidis* (600 mg PO mỗi 12 giờ), và điều trị hỗ trợ nhiễm khuẩn xương khớp có liên quan đến các chi tiết giả hay thiết bị. Thuốc hấp thu tốt qua đường uống và phân bố rộng rãi vào cơ thể, kể cả dịch não tủy.
- **Rifabutin** (300 mg PO mỗi 24 giờ) chủ yếu để điều trị lao và nhiễm khuẩn MAC ở bệnh nhân dương tính với HIV. Những bệnh nhân này đã sử dụng thuốc kháng

virus hoạt tính cao, do đó thuốc ít gây ảnh hưởng có hại lên qua trình chuyển hóa chất ức chế protease hơn rifampin (xem Chương 16, Suy giảm miễn dịch ở người, HIV–AIDS).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn. Bệnh nhân nên được cảnh báo dịch cơ thể chuyển sang màu đỏ cam sau khi dùng thuốc và không nên đeo kính áp tròng trong suốt quá trình điều trị. Mẩn ngứa, rối loạn đường tiêu hóa, rối loạn huyết học, viêm gan và viêm thận kẽ có thể xảy ra. Sử dụng rifabutin có thể gây viêm màng bồ đào. **Nhóm kháng sinh này có những tương tác thuốc nghiêm trọng.**

Pyrazinamide

ĐẠI CƯƠNG

- **Pyrazinamide** (15 đến 30 mg/kg PO mỗi 24 giờ; tối đa, 2 g hoặc 50 đến 75 mg/kg PO 2 lần mỗi tuần; tối đa 4 g một liều) tiêu diệt vi khuẩn nội bào nhân bản trong đại thực bào theo một cơ chế chưa rõ.
- Thuốc hấp thu qua đường uống tốt, phân bố rộng rãi trong cơ thể, kể cả dịch não tủy. Thuốc được sử dụng chủ yếu trong 2 tháng đầu của phác đồ điều trị.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn gồm tăng uric máu và viêm gan.

Ethambutol

ĐẠI CƯƠNG

- **Ethambutol** (15 đến 25 mg/kg PO mỗi 24 giờ hoặc 50 đến 75 mg/kg PO 2 lần mỗi tuần; tối đa 2,4 g một liều) là một kháng sinh kìm khuẩn, cơ chế tác dụng của thuốc hiện chưa rõ.
- Nên giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tác dụng không mong muốn. Thuốc có thể gây viêm thần kinh thị giác, biểu hiện rối loạn sắc giác màu đỏ, xanh, giảm thị lực, thị trường. Thuốc tích lũy ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận làm tăng nguy cơ gặp các vấn đề về thị giác, do đó cần theo dõi cẩn thận chức năng thận trong trường hợp này.

Streptomycin

ĐẠI CƯƠNG

Streptomycin là kháng sinh aminoglycoside có thể được dùng thay thế cho ethambutol và các thuốc đã bị trực khuẩn lao kháng. Thuốc không xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương do đó không được dùng để điều trị lao màng não.

THUỐC KHÁNG VIRUS

Các thuốc kháng virus hiện nay chỉ ức chế sự sao chép của virus. Ức chế hoặc tiêu diệt virus cần một hệ thống miễn dịch nguyên vẹn. (Các thuốc kháng HIV sẽ được bàn luận ở Chương 16, Suy giảm miễn dịch ở người, HIV–AIDS).

Thuốc chống cúm

ĐẠI CƯƠNG

Thuốc chống cúm không chỉ có **amantadine** và **rimantadine** mà còn có 2 thuốc mới: **zanamivir** và **oseltamivir**. Thuốc diệt cúm ức chế men neuraminidase của cúm A và B, một loại men cần thiết cho vi khuẩn cúm thoát ra và giải phóng khỏi tế bào. Trong các thử nghiệm lâm sàng, thuốc cho tác dụng khiêm tốn, chỉ giúp cải thiện triệu chứng từ 1 đến 2 ngày ở bệnh nhân điều trị trong vòng 48 giờ sau khi khởi phát triệu chứng cúm. Vào giai đoạn đầu của mùa cúm, cần phải tham khảo ý kiến của cơ quan y tế địa phương xem thuốc trị cúm nào là hiệu quả nhất. Mặc dù các dữ liệu cho thấy các thuốc đều có hiệu quả trong dự phòng cúm, vắc-xin vẫn được xem là phương pháp có hiệu quả tốt nhất để dự phòng cúm cho cán bộ y tế và bệnh nhân có nguy cơ cao.

- **Amantadine và rimantadine** (mỗi thuốc dùng 100 mg PO mỗi 12 giờ; 100 mg PO mỗi 24 giờ đối với người già, người lọc máu hoặc người bị suy gan mất bù) ngăn cản virus cúm A xâm nhập vào tế bào bằng cách ngăn chặn quá trình axit hóa nội mô, quá trình cần thiết cho phản ứng gắn vỏ virus vào tế bào vật chủ. **Các thuốc trên không có tác dụng đối với virus cúm B.** Thuốc có hiệu quả khi được điều trị trong vòng 48 giờ kể từ khi bắt đầu xuất hiện triệu chứng và tiếp tục dùng trong 7 đến 10 ngày. Có thể dùng thuốc để dự phòng cúm ở bệnh nhân không có khả năng miễn dịch do đã từng phơi nhiễm với virus hoặc bệnh nhân và nhân viên y tế của trại dưỡng lão, bệnh viện trong thời gian có dịch cúm.

- **Tác dụng không mong muốn có thể gặp.** Rối loạn tiêu hóa và suy giảm chức năng thần kinh, bao gồm chóng mặt, căng thẳng, nói lắp, mờ mắt và rối loạn giấc ngủ. Rimantadin ít tác dụng ngoại ý hơn amantadine.

- **Zanamivir** (10 mg [2 lần hít] mỗi 12 giờ trong 5 ngày, bắt đầu trong vòng 48 giờ từ khi khởi phát triệu chứng) là thuốc ức chế neuraminidase dạng hít, có tác dụng trên virus cúm A và B. Thuốc được chỉ định cho điều trị nhiễm khuẩn cấp tính không biến chứng do virus ở người lớn và trẻ em từ 7 tuổi trở lên có triệu chứng trong vòng 48 giờ. Thuốc còn dùng để dự phòng cảm cúm cho trẻ em từ 5 tuổi trở lên.
 - **Tác dụng không mong muốn thỉnh thoảng gặp:** đau đầu, rối loạn tiêu hóa, chóng mặt và các triệu chứng ở đường hô hấp trên. Ở bệnh nhân rối loạn đường hô hấp, thuốc có thể gây co thắt phế quản hoặc suy giảm chức năng phổi hoặc cả hai. Do đó, cần phải kiểm soát bằng thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh.
- **Oseltamivir** (75 mg PO mỗi 12 giờ trong 5 ngày) là thuốc ức chế neuramidase đường uống, có tác dụng đối với virus cúm A và B.
 - Thuốc được chỉ định cho điều trị viêm nhiễm cấp tính không biến chứng do cúm ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên, có triệu chứng trong vòng 2 ngày. Thuốc còn được chỉ định để dự phòng cúm A và B ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên.
 - **Tác dụng không mong muốn** bao gồm buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Có thể xảy ra chóng mặt và đau đầu.

Thuốc trị herpes

ĐẠI CƯƠNG

Các thuốc trị herpes là các chất có cấu trúc tương tự nucleotid, có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp DNA của virus.

- **Aциклovir** có tác dụng trên virus herpes simplex (herpes simplex virus–HSV) và thủy đậu-zona (varicella-zoster virus–VZV) (400 mg PO mỗi 8 giờ đối với HSV, 800 mg PO 5 lần mỗi ngày đối với viêm nhiễm khu trú do VZV, 5 mg/kg IV mỗi 8 giờ đối với viêm khuẩn nặng do HSV và 10 mg/kg IV mỗi 8 giờ đối với nhiễm khuẩn nặng do VZV).
 - Thuốc được chỉ định cho điều trị herpes sinh dục nguyên phát và tái phát, viêm miệng nặng do herpes và viêm màng não do herpes simplex gây ra. Thuốc còn dùng để dự phòng cho bệnh nhân hay bị tái phát HSV (400 mg PO mỗi 12 giờ). Thuốc còn được dùng cho bệnh nhân bị zona mắt (herpes zoster ophthalmicus), tổn thương do nhiễm thủy đậu-zona nguyên phát ở người lớn (di chứng nặng hơn so với ở trẻ em) và tổn thương nặng do nhiễm VZV nguyên phát ở trẻ em.
 - **Tác dụng không mong muốn.** Có thể gây bệnh cầu thận tinh thể có hồi phục. Người suy thận, mất nước hoặc bolus liều dùng làm tăng nguy cơ gây ra tác dụng ngoại ý. Hiếm xảy ra rối loạn thần kinh trung ương như mê sảng, run và co giật, Rối loạn thần kinh trung ương có thể xảy ra đặc biệt khi dùng liều cao, khi dùng cho người già hoặc người suy thận.

- **Valacyclovir** (1.000 mg uống mỗi 8 giờ cho herpes gây bệnh giờ leo; 1.000 mg uống mỗi 12 giờ cho điều trị ban đầu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn sinh dục do HSV) là tiền chất của acyclovir, dùng đường uống. Thuốc được dùng để điều trị nhiễm khuẩn herpes zoster cấp tính hoặc nhiễm khuẩn đường sinh dục do HSV.
- **Tác dụng không mong muốn** phổ biến nhất là buồn nôn. Valacyclovir hiếm khi gây rối loạn hệ thần kinh trung ương. Dùng thuốc liều cao (8 g/ngày) có thể làm tăng hội chứng ure huyết tán huyết/xuất huyết giảm tiểu cầu ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh nhân nhiễm HIV hoặc cấy ghép tủy xương, ghép tạng.
- **Famciclovir** (500 mg PO mỗi 8 giờ cho điều trị herpes zoster, 250 mg PO mỗi 8 giờ để điều trị ban đầu cho nhiễm khuẩn đường sinh dục và 125 mg PO mỗi 12 giờ cho nhiễm khuẩn đường sinh dục tái phát) là thuốc kháng virus đường uống. Thuốc dùng để điều trị nhiễm khuẩn herpes zoster cấp tính hoặc điều trị hoặc úc chế nhiễm khuẩn đường sinh dục do HSV.
- **Tác dụng không mong muốn** gồm có đau đầu, buồn nôn và tiêu chảy.

Thuốc kháng cytomegalovirus

- **Ganciclovir** (5 mg/kg IV mỗi 12 giờ từ 14 đến 21 ngày điều trị khởi đầu viêm võng mạc do cytomegalovirus (CMV), sau đó dùng liều 6 mg/kg IV 5 ngày mỗi tuần hoặc 5 mg/kg IV mỗi 24 giờ; liều uống là 1.000 mg uống mỗi 8 giờ, uống cùng thức ăn) dùng để điều trị CMV.
 - Thuốc có tác dụng đối với HSV và VZV nhưng hiện có những thuốc an toàn hơn để diệt trừ những chủng virus này. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể, kể cả dịch não tủy.
 - Thuốc được chỉ định cho điều trị viêm võng mạc do CMV và các nhiễm khuẩn nặng khác do CMV ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (bệnh nhân ghép tạng hay mắc AIDS). Nhìn chung điều trị duy trì lâu dài là cần thiết để ngăn chặn các bệnh do CMV gây ra ở bệnh nhân AIDS.
 - **Tác dụng không mong muốn.** Sốt giảm bạch cầu, có thể phải dùng đến thuốc kích tạo bạch cầu để giải quyết tình trạng này ($300 \mu\text{g}$ SC mỗi ngày đến mỗi tuần), là tác dụng không mong muốn chính của thuốc. Giảm tiểu cầu, mẩn ngứa, lú lẫn, đau đầu, độc thận và rối loạn tiêu hóa có thể xảy ra. Cần theo dõi công thức máu và chất điện giải mỗi tuần trong thời gian bệnh nhân dùng thuốc. Các thuốc gây độc với thận hoặc úc chế tủy xương khác có thể làm tăng độc tính của ganciclovir.
- **Valganciclovir** (900 mg uống trong 12–24 giờ) là tiền chất đường uống của ganciclovir. Thuốc có sinh khả dụng cao, được dùng để điều trị viêm võng mạc do CMV. Do đó, có thể dùng thay thế ganciclovir đường uống. Tác dụng không mong muốn tương tự ganciclovir.

- **Foscarnet** (60 mg/kg IV mỗi 8 giờ hoặc 90 mg/kg IV mỗi 12 giờ từ 14 đến 21 ngày cho phác đồ điều trị khởi đầu, sau đó duy trì liều 90 đến 120 mg/kg IV mỗi 24 giờ để điều trị CMV; 40 mg/kg IV mỗi 8 giờ với HSV và VZV kháng acyclovir) là thuốc điều trị viêm võng mạc do CMV ở bệnh nhân AIDS. Thuốc chủ yếu được dùng cho bệnh nhân không dung nạp hoặc đáp ứng với ganciclovir.
 - Thường dùng thuốc để điều trị nhiễm khuẩn do CMV ở bệnh nhân ghép tủy để tránh tác dụng phụ suy tủy của ganciclovir. Thuốc còn được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn do HSV/VZV kháng acyclovir hoặc CMV kháng ganciclovir.
 - **Tác dụng không mong muốn.** Độc với thận là tác dụng không mong muốn chủ yếu. Nên kiểm tra độ thanh thải creatinine ban đầu và kiểm tra điện giải, creatinine máu ít nhất 2 lần mỗi tuần. Cần truyền nước muối sinh lý (500 đến 1.000 mL) trước và trong quá trình truyền foscarnet để giảm thiểu tối đa độ độc thận. Tránh dùng foscarnet cho bệnh nhân có nồng độ creatinine máu $>2,8 \text{ mg/dL}$ hoặc có độ thanh thải creatinine ban đầu $<50 \text{ mL/phút}$. Tránh dùng đồng thời với các thuốc gây độc với thận khác (v.d., amphotericin, aminoglycosides, pentamidine, NSAIDS, cisplatin, hoặc cidofovir). Foscarnet tạo chelates với cation hóa trị hai và có thể gây co cứng cơ ngay cả khi nồng độ canxi huyết ở mức bình thường. Sử dụng foscarnet với pentamidine có thể gây giảm canxi máu nặng. Các tác dụng không mong muốn khác gồm có co giật, viêm tĩnh mạch, ban da và loét sinh dục. **Với phác đồ điều trị kéo dài, nên theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm dùng thuốc đường tĩnh mạch tại nhà và có thể theo dõi một cách có hệ thống kết quả xét nghiệm của bệnh nhân.**
- **Cidofovir** (điều trị khởi đầu: 5 mg/kg IV mỗi tuần trong 2 tuần, sau đó điều trị duy trì với liều 5 mg/kg IV mỗi 14 ngày) dùng chủ yếu để điều trị viêm võng mạc do CMV ở bệnh nhân AIDS. Có thể đưa thuốc vào cơ thể qua đường truyền tĩnh mạch ngoại vi.
 - **Tác dụng không mong muốn** phổ biến nhất là độc với thận. Tránh dùng thuốc nếu bệnh nhân có độ thanh thải Creatinine $>55 \text{ mL/phút}$, Creatinin máu $>1,5 \text{ mg/dL}$, protein niệu cao hoặc gần đây có dùng các thuốc gây độc với thận khác.
 - **Nên dùng mỗi liều cidofovir cùng probenecid** (2 g PO mỗi 3 giờ trước khi truyền cidofovir hoặc 1 g vào thời điểm 2 giờ và 8 giờ sau khi truyền cidofovir) đồng thời truyền tĩnh mạch 1 lít nước muối sinh lý 1 đến 2 giờ trước khi truyền cidofovir để giảm độc tính với thận. Bệnh nhân nên kiểm tra nồng độ creatinine huyết thanh và protein niệu trước khi dùng cidofovir. Bệnh nhân cần thực hiện theo đúng chỉ định của bác sĩ do thuốc này cần được theo dõi kiểm tra hệ thống.

THUỐC CHỐNG NẤM

Amphotericin B

ĐẠI CƯƠNG

Amphotericin B diệt nấm bằng cách tương tác với ergosterol và phá vỡ màng tế bào nấm. Công thức bào chế mới của thuốc dưới dạng phức hợp với lipid làm giảm một số tác dụng không mong muốn của thuốc.

- **Amphotericin B deoxycholate** (truyền một lần 0,3 đến 1,5 mg/kg mỗi 24 giờ với thời gian truyền từ 2 đến 6 giờ) là thuốc chính trong phác đồ điều trị nấm. Hiện nay đã được thay thế bằng dạng bào chế tạo phức hợp với lipid, có độ dung nạp cao hơn. Thuốc không có tác dụng với nhiễm khuẩn do *Pseudallescheria boydii* và *Candida lusitaniae*.
- **Chế phẩm chứa lipid** của amphotericin B, bao gồm amphotericin B tạo phức hợp với lipid (5 mg/kg IV mỗi 24 giờ), amphotericin B dưới dạng liposome (3 đến 6 mg/kg IV mỗi 24 giờ), và amphotericin B dạng keo phân tán (3 đến 4 mg/kg IV mỗi 24 giờ), làm giảm độc tính với thận và nhìn chung, ít liên quan đến các phản ứng trong truyền dịch hơn là amphotericin B deoxycholate. Amphotericin B bào chế dưới dạng liposome đã được Cục quản lý dược và thực phẩm phê duyệt (FDA). Đây là dạng bào chế được dùng phổ biến nhất, cũng là công thức lipid được hấp thu tốt nhất.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Tác dụng không mong muốn** chủ yếu của tất cả các chế phẩm amphotericin B, kể cả dạng bào chế lipid gây **độc với thận**. Nên truyền 500 mL nước muối sinh lý với trước hoặc trong suốt quá trình truyền thuốc để giảm thiểu tối đa nguy cơ **độc thận**. Liều tích lũy có thể gây ra suy thận không hồi phục. Do đó, nếu có thể nên tránh dùng đồng thời với các thuốc gây độc với thận khác.
- Các ảnh hưởng thông thường **liên quan đến truyền thuốc** gồm có sốt/ớn lạnh, buồn nôn, đau đầu và đau cơ. Dùng trước 500 đến 1.000 mg acetaminophen và 50 mg diphenhydramine giúp kiểm soát các triệu chứng trên. Các phản ứng phụ nghiêm trọng hơn có thể được ngăn ngừa trước bằng hydrocortison, 25 đến 50 mg IV.
- Amphotericin B có liên quan đến **đào thải kali và magie**, cần phải cung cấp các khoáng chất này bổ sung, Cần theo dõi nồng độ creatinin và điện giải (gồm có Mg^{2+} và K^+) ít nhất 2 đến 3 lần mỗi tuần.

Azole

ĐẠI CƯƠNG

Azole diệt nấm bằng cách ức chế quá trình tổng hợp ergosterol.

- **Fluconazole** (100 đến 800 mg PO/IV mỗi 24 giờ) dùng cho điều trị nấm tại chỗ như nấm đường niệu, nấm *Candida* âm đạo (150 mg liều duy nhất), nấm thực quản, viêm phúc mạc do nấm và nhiễm nấm gan lách, Thuốc cũng hiệu quả đối với nhiễm trùng nghiêm trọng phổ biến do candidal (v.d., nhiễm candida huyết). Ngoài ra còn phối hợp với amphotericin B để điều trị viêm màng não do nấm cryptococcus, dùng amphotericin B 14 ngày đầu, sau đó mới dùng đến fluconazole hoặc như một thuốc chống nấm hàng thứ 2 để điều trị viêm màng não nguyên phát do nấm cryptococcus (400 đến 800 mg PO mỗi 24 giờ trong vòng 8 tuần, sau đó điều trị duy trì với liều 200 mg PO mỗi 24 giờ).

- Fluconazole không có tác dụng trên *Aspergillus* species *Candida krusei*, do đó không điều trị nhiễm trùng do các chủng nấm trên gây ra. *Candida glabrata* có thể kháng với fluconazole. Hấp thu của thuốc không phụ thuộc vào axit gastric trong dạ dày.

- **Itraconazole** (200–400 mg PO mỗi 24 giờ) là một triazole có phổ kháng nấm rộng.

- Thường được dùng trong điều trị nấm địa phương như coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, và sporotrichosis.
- Thuốc là liệu pháp thay thế cho điều trị *Aspergillus* và còn được dùng để điều trị nấm ngoài da, bao gồm nấm móng chân và nấm móng tay (200 mg PO mỗi 24 giờ trong 12 tuần nghỉ 3 tuần rồi sử dụng 200 mg PO mỗi 12 giờ trong 1 tuần).
- Đối với dạng bào chê viên nang, để hấp thu được, cần có đủ lượng axit dạ dày, do đó nên dùng thuốc cùng với thức ăn hoặc đồ uống có ga. Dạng dung dịch ít bị ảnh hưởng bởi axit dạ dày, hấp thu tốt khi dạ dày rỗng.

- **Posaconazole** (dự phòng uống 200 mg mỗi 8 giờ; 100 đến 400 mg mỗi 12–24 giờ cho điều trị nấm candida hắc họng, 200 mg PO mỗi 6 giờ hoặc 400 mg mỗi 12 giờ cho điều trị mucomycosis) là một azole đường uống được FDA chấp thuận dùng để dự phòng xâm lấn bởi *aspergillus* và candida ở bệnh nhân mắc bệnh máu có ghép tế bào gốc cần dùng thuốc chống thải ghép và ở bệnh nhân ung thư máu bị giảm bạch cầu kéo dài do hóa trị liệu hay do nhiễm nấm candida hắc họng.

- Nên uống cùng với thức ăn, bổ sung thêm chất lỏng hoặc đồ uống có ga.
- Rifabutin, phenytoin, và cimetidin làm giảm đáng kể nồng độ posaconazole, do đó không nên dùng đồng thời posaconazole với các thuốc trên.
- Posaconazole làm tăng đáng kể sinh khả dụng của cyclosporine, tacrolimus, và midazolam. Cần giảm liều của những thuốc trên khi dùng cùng với posaconazole. Ngoài ra cần cân nhắc giảm liều của vinca alkaloid, các statin và thuốc chẹn kênh canxi.

- Chống chỉ định dùng Terfenadine, astemizole, pimozide, cisapride, quinidine, and ergot alkaloids cùng với posaconazole.
- **Voriconazole** (liều nạp 6 mg/kg IV [2 liều mỗi 12 giờ], sau đó duy trì với liều 4 mg/kg IV mỗi 12 giờ hoặc 200 mg PO mỗi 12 giờ (100 mg PI mỗi 12 giờ nếu <40 kg) là thuốc chống nấm phổ rộng nhóm azole. Thuốc làm tăng hoạt tính invitro trên các chủng quan trọng trên lâm sàng như *Aspergillus*, *Candida* (bao gồm hầu hết nấm nonalbicans), *Scedosporium apiospermum* và các chủng *Fusarium*.
 - Thuốc được dùng cho hầu hết các trường hợp Aspergillosis xâm lấn với tỷ lệ đáp ứng khoảng 40 đến 50%, vượt trội hơn so với phác đồ truyền thống dùng amphotericin B. Thuốc cũng có tác dụng tốt đối với trường hợp nhiễm *candida* huyết và thực quản, nhiễm trùng do *Scedosporium* và *Fusarium*.
 - Một ưu điểm của voriconazole là dễ dàng chuyển từ phác đồ đường tiêm truyền sang đường uống vì có sinh khả dụng cao. Đối với nhiễm nấm dai dẳng, liều tăng lên 50% là hiệu quả. Cần giảm liều duy trì đi 50% đối với bệnh nhân suy gan nặng.
 - Thuốc chuyển hóa qua **cytochrome P450** (enzyme 2C19, 2C9 và 3A4), do đó có nhiều **tương tác thuốc nghiêm trọng trên lâm sàng**. Các thuốc chống chỉ định với voriconazole bao gồm rifampin, rifabutin, carbamazepine (giảm rõ rệt nồng độ voriconazole), sirolimus (làm tăng nồng độ voriconazole), astemizole (kéo dài khoảng QT_c). Cần theo dõi cẩn thận khi dùng cùng với cyclosporin, tacrolimus và warfarin.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Buồn nôn, tiêu chảy và ban da là những tác dụng phụ nhẹ của azole. Viêm gan tuy hiếm gặp nhưng là một biến chứng nghiêm trọng nếu gặp phải. Khi dùng thuốc, cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan. Chức năng gan cần theo dõi thường xuyên nếu dùng thuốc lâu dài. Cần kiểm tra nồng độ itraconazole sau 1 tuần sử dụng để xác nhận mức độ hấp thu của thuốc. Công thức dạng tiêm truyền của voriconazole nên dùng nếu bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <50 mL do nguy cơ tích lũy và làm tăng độc tính chất cyclodextrin. Rối loạn thị giác thoáng qua là một tác dụng phụ phổ biến của voriconazole (chiếm 30%). **Nhóm kháng sinh này có những tương tác thuốc nghiêm trọng.**

Echinocandin

Nhóm kháng nấm này ức chế tổng hợp enzym (1,3)- β -D-glucan, một enzym cần thiết cho tổng hợp vách tế bào nấm.

- **Caspofungin acetate** (liều nạp 70 mg IV, sau đó duy trì với liều 50 mg IV mỗi 24 giờ) có tác dụng trên các chủng nấm *Aspergillus* và *Candida*, kể cả *Candida*

kháng azole. Tuy nhiên, *Candida guilliermondii* và *Candida parapsilosis* có thể kháng lại Caspofungin acetate. Thuốc không có tác dụng đáng kể nào trên các chủng *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, hoặc *Mucor*. Thuốc được FDA phê duyệt cho chỉ định nhiễm nấm huyết, nhiễm aspergillosis dai dẳng và điều trị kinh nghiệm cho bệnh nhân sốt giảm bạch cầu.

- Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan mặc dù cytochrome P450 không có ảnh hưởng mấy. Cần tăng liều duy trì Caspofungin acetate khi sử dụng cùng với các thuốc làm giảm chuyển hóa qua gan (v.d., efavirenz, nelfinavir, phenytoin, rifampin, carbamazepine, dexamethasone). Bệnh nhân suy gan nặng, nên giảm liều duy trì xuống còn 35 mg/kg. Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận.
- Dữ liệu trên invitro và dữ liệu hạn chế trên lâm sàng cho thấy tác dụng hiệp đồng của caspofungin khi dùng kết hợp với itraconazole, voriconazole, hoặc amphotericin B để điều trị nhiễm nấm *Aspergillus*.
- **Tác dụng không mong muốn** như sốt, mẩn ngứa, buồn nôn và viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm thường ít gặp.
- **Micafungin sodium** được dùng khi nhiễm nấm *candida* huyết (100 mg IV mỗi ngày), nhiễm nấm *candida* thực quản (150 mg IV mỗi 24 giờ) và dự phòng nấm cho bệnh nhân cấy ghép tế bào máu, (50 mg IV mỗi 24 giờ). Phô kháng nấm của thuốc tương tự như anidulafungi và caspofungi. Micafungin làm tăng nồng độ sirolimus và nifedipin huyết thanh, tuy nhiên không có ý nghĩa lâm sàng. Micafungin có thể làm tăng lnồng độ cyclosporin ở khoảng 20% bệnh nhân. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan và thận.
 - **Tác dụng không mong muốn** gồm có phát ban và mê sảng. Một số bệnh nhân cần đánh giá chức năng gan trong thời gian điều trị.
- **Anidulafungin** (liều nạp 200 mg IV, liều duy trì 100 mg IV mỗi 24 giờ) có hiệu quả trong điều trị nhiễm *candida* huyết, các nhiễm trùng hệ thống khác do *Candida* (áp-xe ổ bụng và viêm phúc mạc) và nhiễm candida thực quản (liều nạp 100 mg, liều duy trì 50 mg mỗi ngày). Phô kháng nấm của thuốc tương tự với caspofungi và micafungi. Anidulafungi không phải là chất ức chế hoặc cảm ứng isoenzym P450 và không có các tương tác thuốc trên lâm sàng. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan và thận.
 - **Tác dụng không mong muốn** gồm có phản ứng với chất trung gian histamin, tăng men gan và hiếm khi gặp hạ kali máu.

Hỗn hợp

- **Flucytosine** (25 mg/kg PO mỗi 6 giờ) tiêu diệt các chủng *Candida* và *Cryptococcus* nhạy cảm với thuốc bằng cách ức chế quá trình tổng hợp DNA.

- Trên lâm sàng, chủ yếu kết hợp với amphotericin B để điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* và nhiễm khuẩn nặng do *Candida*.
- **Tác dụng không mong muốn** bao gồm suy tủy liên quan đến liều, và đi ngoài phân máu do hệ vi sinh đường ruột chuyển flucytosine thành 5-flourouracil.
- Nồng độ đỉnh của thuốc nên giữ ở mức 50 đến 100 g/mL. Đối với bệnh nhân suy thận, cần phải theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết thanh và điều chỉnh liều cho phù hợp. Chức năng gan nên được kiểm tra ít nhất 1 lần mỗi tuần.
- **Terbinafine** (250 mg PO mỗi 24 giờ trong 6 đến 12 tuần) là thuốc kháng nấm nhóm allylamine, tiêu diệt nấm bằng cách ức chế tổng hợp ergosterol. Thuốc được FDA chấp thuận cho chỉ định nhiễm nấm ngón tay (điều trị trong 6 tuần) và ngón chân (điều trị trong 12 tuần). Thuốc không được sử dụng phổ biến khi bị nhiễm trùng hệ thống.
 - **Tác dụng không mong muốn** bao gồm đau đầu, rối loạn tiêu hóa, phát ban, rối loạn chức năng gan và rối loạn vị giác. Không dùng thuốc cho bệnh nhân xơ gan hoặc có độ thanh thải creatine dưới 50 mL/phút do chưa có dữ liệu đầy đủ về dùng thuốc trong các trường hợp này. Thuốc có ái lực cao với cytochrome P450 ở gan và ức chế không đáng kể chuyển hóa cyclosporine (giảm 15%) hoặc warfarin.

16

Suy giảm miễn dịch ở người, HIV-AIDS

Sara L. Cross, E. Turner Overton

TS. Đỗ Duy Cường, ThS. Vũ Thị Thu Trang

HIV type 1

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immunodeficiency Virus–HIV) type 1 là loại retrovirus chủ yếu tấn công bạch cầu lympho có protein bề mặt CD4, cũng như các đồng thụ thể chemokin (CCR5 hoặc CXCR4), gây hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (Acquired Immunodeficiency Syndrome–AIDS).

Phân loại

Phân loại của Trung tâm kiểm soát bệnh tật (The Center for Disease Control–CDC) dựa vào số lượng tế bào CD4 và sự xuất hiện các bệnh lý liên quan đến AIDS. Chẩn đoán xác định AIDS dựa vào số lượng tế bào CD4 <200, tỷ lệ CD4 <14%, hoặc xuất hiện một trong số 25 bệnh lý AIDS (*MMWR 1992;41(RR-17)*).

Dịch tễ học

- HIV type 1 phổ biến trên toàn thế giới. Theo ước tính mới nhất, có khoảng 34 triệu người trên thế giới đang chung sống với HIV hoặc AIDS gây ra gánh nặng bệnh tật lớn (đặc biệt là ở khu vực châu Phi cận Sahara) (<http://www.who.int/hiv/data/en/index.html>).
- Ở Mỹ, có khoảng 1,3 triệu người nhiễm HIV trong đó 1/4 số này không biết mình bị nhiễm bệnh. CDC ước tính 70% trong số 50.000 ca nhiễm mới mỗi năm ở Mỹ là do lây từ những người không biết mình bị nhiễm HIV.
- Mặc dù chỉ chiếm 14% dân số Mỹ, nhưng người Mỹ gốc Phi lại chiếm tỷ lệ cao trong nhiễm HIV, tới 44% số ca mới mắc ở Mỹ. Những người gốc Tây Ban Nha cũng nhiễm HIV với tỷ lệ cao. Phụ nữ chiếm khoảng 24% số người nhiễm ở Mỹ (<http://www.cdc.gov/hiv/topics/women>).
- Người quan hệ tình dục đồng tính nam vẫn là nhóm người bị ảnh hưởng nặng nề nhất do HIV ở Mỹ. Trong tổng số ca mới mắc năm 2009, 61% là người quan hệ tình dục đồng tính nam (<http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/HIV-Infections-2006-2009.pdf>).

- **HIV type 2** gây dịch ở vùng Tây Phi, đặc trưng là tiến triển chậm đến AIDS và kháng với thuốc ức chế men sao chép ngược nonnucleoside (Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors–NNRTIs).

Nguyên nhân

Sau khi xâm nhập vào tế bào chủ, HIV sử dụng **men sao chép ngược** để sao chép từ RNA của virus thành DNA, sau đó gắn vào DNA của tế bào chủ. Bộ máy của tế bào chủ sẽ sản xuất protein được cắt đoạn phù hợp bởi protease của virus. Các tiêu thể virus sẽ nảy chồi tạo các virus mới rồi đi xâm nhập các tế bào CD4 khác trước khi tế bào nhiễm bị hệ miễn dịch tiêu diệt. Quá trình nhiễm virus sẽ dẫn đến giảm số lượng tế bào T-CD4 qua **cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào**.

Sinh lý bệnh

Nếu không được trị liệu bằng thuốc kháng retrovirus hoạt lực cao (Highly active antiretroviral therapy–HAART), sự suy giảm chức năng miễn dịch sẽ dẫn đến AIDS đặc trưng bởi sự phát triển các nhiễm trùng cơ hội, ung thư và hội chứng suy mòn. Thời gian tiến triển từ nhiễm HIV cấp đến AIDS kéo dài từ vài tháng đến vài năm (phụ thuộc vào vật chủ và virus), **trung bình** là 10 năm.

Yếu tố nguy cơ

Virus được lây truyền qua đường tình dục nhưng cũng có thể qua đường máu hoặc từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Hội chứng nhiễm retrovirus cấp gặp ở 75% số bệnh nhân và tương tự như các hội chứng nhiễm virus cấp tính khác như nhiễm Epstein-Barr virus (EBV) hoặc cytomegalovirus (CMV). Vì biểu hiện bệnh cấp tính này tự hết nên thường bị bỏ qua trừ khi được chẩn đoán bởi sàng lọc thường quy. Phần lớn bệnh nhân được phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (khi số lượng CD4 <200 tế bào/mm³).
- Các triệu chứng thường gặp của hội chứng nhiễm retrovirus cấp gồm đau họng, phát ban không thường gặp, đau cơ, đau đầu và miosis.

Bệnh sử

Đánh giá ban đầu đối với bệnh nhân được khẳng định nhiễm HIV bao gồm những mục sau:

- Hỏi tiền sử, bệnh sử kỵ lưỡng, nhấn mạnh vào tiền sử các nhiễm trùng cơ hội trước đó, đồng nhiễm virus và các biến chứng khác.
- Tiền sử tâm lý và tâm thần. Cần phát hiện và điều trị nếu có biểu hiện trầm cảm và tiền sử sử dụng các chất gây nghiện.

- Đánh giá hỗ trợ từ xã hội và gia đình.
- Đánh giá hiểu biết và nhận thức của bệnh nhân về HIV là rất quan trọng để áp dụng các biện pháp hướng dẫn cần thiết liên quan đến diễn biến tự nhiên của HIV.

Khám thực thể

Khám thực thể tỉ mỉ rất quan trọng để đánh giá các biểu hiện của suy giảm miễn dịch. Các phát hiện ban đầu bao gồm:

- Khám miệng họng: bạch sản lông, loét áp-tơ, tưa (nấm *candida* miệng)
- Hệ thống hạch: phát hiện hạch ngoại vi to
- Da: *u mềm lây*, *Cryptococcus*, vảy nến, viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan, ung thư Kaposi
- Khám bụng: gan to, lách to
- Khám bộ phận sinh dục: loét, mụn cóc bộ phận sinh dục, dịch tiết từ bộ phận sinh dục, hậu môn
- Khám hệ thần kinh: Giảm cảm giác, đánh giá khả năng nhận thức.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

CDC khuyến cáo **tất cả bệnh nhân từ 13 đến 64 tuổi cần được làm xét nghiệm HIV ở các cơ sở y tế sử dụng mô hình opt-out*** (*MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–17). Khuyến cáo này dựa trên các khía cạnh sau: lợi ích mang lại cho sức khỏe người bệnh nếu điều trị ARV được bắt đầu từ giai đoạn sớm của bệnh, lợi ích mang lại về mặt y tế cộng đồng khi nhận thức về tình trạng nhiễm HIV giúp thay đổi các hành vi nguy cơ, tính sẵn có của các phương pháp xét nghiệm nhanh, rẻ tiền và độ tin cậy cao. Tuy nhiên, các rào cản vẫn còn nhận thấy ở một số cơ sở y tế, như cơ sở hạ tầng không đầy đủ để cung cấp các dịch vụ xét nghiệm gắn kết với dịch vụ chăm sóc sức khỏe, tư vấn ủy quyền hợp pháp, và yêu cầu cần có bản ký cam kết riêng biệt.

Test chẩn đoán

Huyết thanh học: Các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo làm xét nghiệm huyết thanh học HIV một cách thường quy ở tất cả các bệnh nhân có nguy cơ, sử dụng mô hình opt-out (trừ khi bệnh nhân từ chối làm xét nghiệm).

- Những người có nguy cơ cao nên được tầm soát HIV ít nhất 1 năm 1 lần.** Các nhóm đối tượng nguy cơ cao bao gồm những người tiêm chích ma túy, đồng tính nam, quan hệ tình dục lưỡng giới, bệnh rối loạn đông máu, bạn tình của các đối tượng nói trên, bạn tình của bệnh nhân HIV, người hành nghề mại dâm và bạn tình của họ, người mắc các bệnh lây qua đường tình dục, người được truyền máu trong khoảng năm 1977 đến 1985, người có quan hệ tình dục với nhiều người hoặc quan

* Mô hình opt-out (trong y tế): Mặc nhiên thực hiện trừ khi bệnh nhân từ chối. Ngược lại mô hình opt-in: chỉ thực hiện khi bệnh nhân yêu cầu.

hệ tình dục không an toàn, những người tự cho rằng mình là đối tượng có nguy cơ cao và những người có các biểu hiện gợi ý nhiễm HIV.

- Các nhóm đối tượng khác cần chỉ định xét nghiệm HIV:
 - Phụ nữ mang thai (sàng lọc opt-out)
 - Bệnh nhân lao tiến triển
 - Người hiến máu, hiến tinh dịch, hiến tạng
 - Nhân viên y tế làm các thủ thuật xâm lấn (phụ thuộc vào quy định của nơi làm việc)
 - Những người phơi nhiễm nghề nghiệp (v.d., kim tiêm) và những bệnh nhân là nguồn phơi nhiễm
- Sàng lọc bằng xét nghiệm **ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) hoặc xét nghiệm HIV nhanh**. Xét nghiệm ELISA tìm HIV hiện nay sử dụng ở Mỹ là kit gồm cả HIV-1/HIV-2, nhạy cả với kháng nguyên HIV-2.
- Xét nghiệm sàng lọc HIV dương tính cần được khẳng định lại bằng một xét nghiệm ELISA dương tính và bằng một xét nghiệm **Western blot** dương tính (có ít nhất 2 trong số các dải băng: p24, gp41, gp120/160).
- **Một kết quả ELISA dương tính đơn độc không nên thông báo cho bệnh nhân biết cho đến khi được khẳng định bằng xét nghiệm Western blot.** Ở những cơ sở sử dụng xét nghiệm HIV nhanh để sàng lọc, kết quả dương tính sơ bộ có thể được thông báo cho bệnh nhân kèm theo lịch hẹn đến lấy kết quả xét nghiệm Western blot để khẳng định. Một kết quả xét nghiệm nghi ngờ khi xét nghiệm ELISA dương tính nhưng xét nghiệm Western blot không đủ tiêu chuẩn kết luận dương tính. Cần làm lại xét nghiệm để khẳng định có phải là ELISA dương tính giả hay đang nhiễm HIV cấp tính hoặc mới nhiễm.
- **Khi nghi ngờ hội chứng nhiễm retrovirus cấp, nên làm xét nghiệm acid nucleic như RNA HIV huyết thanh kết hợp với xét nghiệm ELISA HIV.** Kết quả xét nghiệm phản ứng khuếch đại chuỗi (polymerase chain reaction–PCR) ở mức thấp (<5.000 bản sao/mL) không cho phép chẩn đoán là nhiễm HIV cấp. Xét nghiệm HIV RNA huyết thanh có thể làm lại để loại trừ kết quả dương tính giả (<http://guidelines.gov/content.aspx?id=15715>).

Xét nghiệm

- Xét nghiệm công thức máu toàn bộ (complete blood cell–CBC) và bilan chuyển hóa đầy đủ với chức năng gan, thận bao gồm cả nước tiểu để đánh giá protein niệu và glucose niệu.
- **Số lượng tế bào CD4** (giá trị bình thường từ 600 đến 1.500 tế bào/mm³) và tỷ lệ phần trăm CD4. Đếm tế bào CD4 cần làm định kỳ (3 đến 4 lần/năm) để đánh giá tình trạng miễn dịch của bệnh nhân và xác định nhu cầu điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội.
- **Xét nghiệm dấu ấn virus:** HIV RNA huyết tương được dùng để theo dõi hiệu quả điều trị ARV. Mục tiêu là đạt được ức chế virus tối đa, nghĩa là giảm tải lượng

virus xuống mức dưới ngưỡng phát hiện. Một vài kỹ thuật đo tải lượng virus hiện nay đang được sử dụng, bao gồm xét nghiệm DNA phân nhánh (branched DNA) và xét nghiệm khuếch đại trình tự acid nucleic. Xét nghiệm PCR enzyme sao chép ngược hiện đang được sử dụng rộng rãi nhất với ngưỡng phát hiện thấp hơn (40 đến 50 bản sao/mL).

- **Bilan lipid máu lúc đói.**
- **Phản ứng tuberculin (Mantoux).**
- **Xét nghiệm nhanh chẩn đoán giang mai (Rapid plasma reagin–RPR).**
- **Xét nghiệm Toxoplasma (Ig)G, Viêm gan A, B (HBsAg, HBsAb, HBCab) và C.**
- **Xét nghiệm Chlamydia, vi khuẩn lậu trong nước tiểu, thăm dò cổ tử cung** cho tất cả các bệnh nhân. Bệnh nhân có quan hệ tình dục đường hậu môn, cần **ngoáy hậu môn trực tràng tìm lậu cầu và Chlamydia**. Nếu bệnh nhân có quan hệ tình dục đường miệng, cần **ngoáy họng tìm lậu cầu** (*Clin Infect Dis* 2009;49:651).
- **Phiến đồ cổ tử cung** bằng phương pháp nhuộm mỏng (papanicolaou) để sàng lọc ung thư cổ tử cung
- **Xét nghiệm kháng thuốc HIV** trước khi bắt đầu điều trị, khi điều trị thất bại và đặc biệt ở phụ nữ mang thai.
- **HLA B5701** cho bệnh nhân sử dụng abacavir.
- **Xét nghiệm hướng tính (tropism) với CCR5** ở bệnh nhân sử dụng maraviroc.
- **Định lượng Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)** khi bắt đầu điều trị hoặc trước khi bắt đầu liệu pháp có thuốc oxy hóa ở những bệnh nhân có yếu tố khác biệt về chủng tộc.

ĐIỀU TRỊ

Miễn dịch

- **Tiêm vắc xin phế cầu:** Người nhiễm HIV được chỉ định tiêm vắc xin phế cầu. Khuyến cáo tiêm vắc xin khi số lượng CD4 >200 tế bào/mm³, bởi vì đáp ứng kém nếu tiêm vắc xin ở người có CD4 thấp. Tiêm nhắc lại sau 5 năm (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/adult/06-07/adult-schedule.pdf>).
- **Viêm gan virus A và B (Hepatitis A và B virus [HAV và HBV]):** Khuyến cáo tiêm vắc xin HAV cho những đối tượng nguy cơ cao nhiễm HIV mà chưa có kháng thể HAV. Bệnh nhân HIV dương tính có nguy cơ cao trở thành người mang HBV mạn tính sau khi nhiễm HBV cấp. Vì vậy, nếu xét nghiệm huyết thanh HBV âm tính, cần chỉ định tiêm vắc xin HBV. Hiện nay không có vắc xin viêm gan virus C, nên nguy cơ đồng nhiễm viêm gan C với HIV là rất cao (đặc biệt là đối tượng nghiện chích ma túy). Cần chỉ định tiêm vắc xin viêm gan A và B vì kháng thể với các vắc xin này tốt hơn khi tải lượng HIV thấp dưới ngưỡng phát hiện và số lượng CD4 cao.
- **Cúm:** Tiêm vắc xin cúm bất hoạt hàng năm được khuyến cáo cho tất cả các bệnh

nhân nhiễm HIV bất kể số lượng CD4. Sử dụng vắc xin sống giảm hoạt lực đường xịt mũi không được khuyến cáo cho người nhiễm HIV.

- **Thúy đậu:** Vắc xin thủy đậu sống giảm hoạt lực có thể an toàn cho người có CD4 >200 tế bào/mm³, chống chỉ định với người có CD4 <200 tế bào/mm³. Những số liệu được công bố gần đây đã chứng minh vắc xin thủy đậu an toàn và tăng đáp ứng miễn dịch ở người lớn nhiễm HIV với số lượng CD4 >200 tế bào/mm³ và Ủy ban Cố vấn Thực hành Tiêm chủng (Advisory Committee on Immunization Practices–ACIP) hy vọng sẽ thay đổi các khuyến cáo dựa trên các kết quả của các nghiên cứu này.
- **Sởi/quai bị/rubella (Measles/mumps/rubella–MMR):** MMR là một loại vắc xin có thể dùng an toàn cho bệnh nhân CD4 >200 tế bào/mm³, chống chỉ định cho bệnh nhân CD4 <200 tế bào/mm³.
- **Uốn ván/bạch hầu/ho gà:** Tất cả người lớn nên được tiêm nhắc lại vắc xin uốn ván/bạch hầu (Td–tetanus/diphtheria) cứ sau 10 năm, tiêm 1 lần vắc xin uốn ván/bạch hầu/ho gà dạng vô bào (Tdap–tetanus/diphtheria/acellular pertussis vaccine).
- **Vắc xin HPV:** Các nghiên cứu đang tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của vắc xin HPV ở nam giới và nữ giới nhiễm HIV. Loạt vắc xin gồm 3 mũi được khuyến cáo tiêm cho phụ nữ tuổi từ 11 đến 26 và nam giới tuổi từ 12 đến 26. Ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng (ACIP) cũng khuyến cáo nên tiêm vắc xin cho nam giới nhiễm HIV trong độ tuổi này.

Thuốc

Liệu pháp kháng retrovirus

- Quyết định điều trị dựa trên từng bệnh nhân phụ thuộc vào sự sẵn sàng của bệnh nhân, tương tác thuốc, tuân thủ điều trị, độc tính của thuốc, các bệnh tật kèm theo và mức độ nguy cơ tùy theo số lượng tế bào CD4.
- Mục tiêu của liệu pháp điều trị là tối ưu hóa ức chế sự nhân bản của virus HIV càng lâu càng tốt sau khi bắt đầu điều trị. **Liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART)** cần được cá thể hóa và theo dõi sát bằng đo tải lượng HIV huyết tương. Sự giảm lượng virus máu tương quan với tăng số lượng tế bào CD4 và kéo dài thời gian sống không có biểu hiện bệnh lý AIDS. Tăng virus đơn độc thoáng qua (blips) không phải là chỉ điểm của thất bại điều trị, nhưng nếu sự gia tăng virus trở lại thực sự cần được đánh giá lại về sự tuân thủ điều trị, tương tác thuốc và sự đề kháng của virus.
- Nữ giới, đặc biệt là phụ nữ mang thai, cần được sử dụng liệu pháp kháng retrovirus (ART) tối ưu để giảm nguy cơ lây từ mẹ sang con.
- Bất cứ sự thay đổi nào trong liệu pháp kháng retrovirus đều làm gia tăng những ràng buộc điều trị trong tương lai và nguy cơ kháng thuốc.

- **Các khuyến cáo của Hiệp hội AIDS quốc tế–Hoa Kỳ** về tiêu chuẩn bắt đầu điều trị ARV bao gồm:
 - Tất cả các bệnh nhân có biểu hiện AIDS (lâm sàng hoặc miễn dịch CD4 <200 tế bào/mm³) cần điều trị để phòng ngừa tiến triển của bệnh cũng như sự xuất hiện hoặc tái phát bệnh cơ hội.
 - Bệnh nhân HIV có triệu chứng lâm sàng, bất kể số lượng CD4.
 - Bệnh nhân có số lượng CD4 ≤500 tế bào/mm³ không có triệu chứng.
 - Các chỉ định khác bao gồm bệnh thận do HIV, đồng nhiễm HBV, và phụ nữ mang thai.
 - Đối với **bệnh nhân không triệu chứng, với số lượng CD4 >500 tế bào/mm³**, quyết định khởi đầu điều trị dựa trên từng ca bệnh riêng biệt.
- **Các thuốc kháng retrovirus:** (Bảng 16-1 đến Bảng 16-5) Các thuốc kháng retrovirus đã được phê duyệt được chia làm 5 nhóm. Các chuyên gia khuyến cáo sử dụng kết hợp 3 thuốc trong 2 nhóm khác nhau để ức chế tối đa và kéo dài virus HIV trong máu.
 - **Các thuốc ức chế sao chép ngược Nucleotide và nucleoside (Nucleotide and nucleoside reverse transcriptase inhibitors–NRTIs)** hạn chế sự nhân lên của HIV bằng cách kết hợp vào vị trí kéo dài của sợi DNA, làm chuỗi không kéo dài thêm được. Tất cả các nucleoside có thể dẫn đến **toan lactic**, do liên quan đến độc tính trên ty thể.

Bảng 16-1

Thuốc ức chế men sao chép ngược Nucleoside (NRTIs)

NRTIs	Liều dùng ^a	Ảnh hưởng của thức ăn	Các tác dụng phụ thường gặp
Abacavir (ABC) Xét nghiệm ban đầu HLA B5701 cần làm trước khi bắt đầu điều trị ABC	300 mg uống 2 lần/ngày hoặc viên kết hợp: ABC 300 mg + 3TC 150 mg + AZT 300 mg (Trizivir) 1 viên uống 2 lần/ngày hoặc ABC 600 mg + 3TC 300 mg (Epzicom) 1 viên/ngày	Không	Phản ứng quá mẫn, nếu sử dụng lại có thể tử vong ^b
Didanosine (ddl)	Thường chọn loại có vỏ bọc bảo vệ khỏi tác dụng dịch vị (Videx EC); >60 kg: 400 mg/ngày, <60 kg: 250 mg/ngày Khi sử dụng cùng với TDF, cần giảm liều ddl xuống 250 mg	Uống khi đói	Viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại biên, tiêu chảy

(còn tiếp)

Bảng 16–1

Thuốc ức chế men sao chép ngược Nucleoside (NRTIs) (Tiếp theo)

NRTIs	Liều lượng ^a	Ảnh hưởng của thức ăn	Các tác dụng phụ thường gặp
Emtricitabine (FTC) ^c	Liên quan chặt chẽ với 3TC (nguy cơ kháng chéo): 200 mg/ngày	Không	Thường không có tác dụng phụ trầm trọng; có thể không dung nạp do tác dụng phụ đường tiêu hóa
Lamivudine (3TC)	150 mg uống 2 lần/ngày hoặc 300 mg/ngày	Không	Hiếm
Stavudine (d4T)	>60 kg: 40 mg uống 2 lần/ngày, <60 kg: 30 mg uống 2 lần/ngày; Loại phóng thích chậm: >60 kg: 100 mg/ngày, <60 kg: 75 mg/ngày	Không	Bệnh thần kinh ngoại vi, viêm tụy, teo mõm
Zidovudine (ZDV, AZT)	300 mg uống 2 lần/ngày hoặc viên kết hợp AZT + 3TC (Combivir) 1 viên 2 lần/ngày hoặc AZT + 3TC + ABC (Trizivir) 1 viên 2 lần/ngày	Không	Ức chế tùy xương, không dung nạp đường tiêu hóa
Tenofovir (TDF) ^d	300 mg uống hàng ngày hoặc viên kết hợp TDF300 mg + FTC 200 mg 1 viên/ngày hoặc viên kết hợp TDF 300 mg + FTC 200 mg + Efavirenz 600 mg 1 viên/ngày	Không	Hiếm gặp độc tính với thận, hiếm gặp không dung nạp đường tiêu hóa

^aCần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận đối với đa số các thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTIs).

^bPhản ứng quá mẫn liên quan đến ABC: hội chứng giả cúm, sốt, nổi ban, hội chứng hô hấp trên, không dung nạp đường tiêu hóa.

^cZalcitabine (ddC) cũng thuộc nhóm các thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTIs), nhưng nó ít được sử dụng trên lâm sàng.

^dTenofovir là một nucleotide hiện có dưới dạng tenofovir disoproxil fumarate.

Bảng 16–2

Thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside

NNRTI ^a	Liều lượng	Tương tác với thức ăn	Tác dụng phụ
Efavirenz (EFV)	600 mg/ngày	Uống xa bữa ăn, tránh uống thuốc sau ăn nhiều chất béo do làm tăng nồng độ đỉnh	Triệu chứng hệ thần kinh trung ương (chóng mặt, lờ mờ, mất ngủ, ác mộng), gây quái thai, làm xét nghiệm ma túy trong nước tiểu dương tính giả ^b
Nevirapine (NVP) ^c	200 mg/ngày trong 2 tuần, sau đó 200 mg 2 lần/ngày hoặc 400 mg/ngày	Không	Ban ngoài da, viêm gan, có thể gặp ngộ độc gan nặng nguy hiểm tính mạng khi sử dụng với mức CD4 >250 tế bào/mm ³ ở nữ và >400 tế bào/mm ³ ở nam
Etravirine (ETV)	100 mg uống 2 lần/ngày	Uống lúc no	Ban ngoài da
Rilpivirine	25 mg/ngày	Uống lúc no	Ban ngoài da, mất ngủ, đau đầu

^aXem các tương tác với các thuốc kháng retrovirus khác ở (Bảng 16–6).

^bSử dụng phương pháp sắc ký khí hoặc quang phổ nếu cần sàng lọc ma túy.

^cDelavirdine hiếm khi được sử dụng trong lâm sàng ở Mỹ.

- **Các thuốc ức chế sao chép ngược không phải nucleoside (Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors–NNRTIs)** ức chế HIV bằng cách gắn không cạnh tranh với men sao chép ngược. Một liều đơn nevirapine ngay khi chuyển dạ có thể giảm nguy cơ lây nhiễm virus từ mẹ sang con. Tác dụng phụ của NNRTIs bao gồm phát ban, độc với gan và hội chứng Stevens-Johnson (thường gặp hơn với nevirapine). Tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương thường gặp khi sử dụng efavirenz.
- **Thuốc ức chế protease (Protease inhibitors–PIs)** ngăn cản hoạt động của men protease của virus cần cho quá trình tổng hợp protein muộn trong chu kỳ của virus. Không dung nạp đường tiêu hóa là một trong các tác dụng ngoại ý thường gặp nhất. Tất cả các thuốc ức chế protease có thể làm gia tăng chảy máu ở bệnh nhân ưa chảy máu. Những thuốc này cũng có liên quan đến những bất thường chuyển hóa như giảm dung nạp glucose, tăng cholesterol, triglyceride, và tái phân bố mỡ cơ thể. Do có chuyển hóa thuốc thông qua cytochrome P450,

Bảng 16–3

Thuốc ức chế protease

Thuốc ức chế protease	Liều lượng ^a	Tương tác với thức ăn	Tác dụng phụ
Fosamprenavir (fAPV) ^b	1.400 mg uống 2 lần/ngày; dạng kết hợp với RTV(r): fAPV/r, 700/100 mg uống ngày 2 lần hoặc fAPV/r, 1.400/200/ngày	Không	Phát ban, tiêu chảy, buồn nôn
Atazanavir (ATV)	400 mg uống hàng ngày; dạng kết hợp với RTV(r): ATV/r, 300/100 mg/ngày nếu đã dùng thuốc ức chế protease hoặc uống cùng tenofovir (TDF)	Uống lúc no	Tăng bilirubin gián tiếp, hiếm có tác dụng phụ trên chuyển hóa
Indinavir (IDV)	800 mg uống 3 lần/ngày thường uống cùng RTV(r): IDV/r, 800/100 mg 2 lần/ngày, IDV/r, 800/200 mg 2 lần/ngày	Uống lúc đói nếu dùng đơn độc, có thể uống lúc no hoặc lúc đói nếu kết hợp với RTV (r)	Sỏi thận, tăng bilirubin gián tiếp, đau đầu
Lopinavir (LPV)	Chỉ có dạng kết hợp với RTV (r): LPV/r, 400/ 100 mg uống 2 lần/ngày (Kaletra) viên 200/50 mg, 4 viên/ngày chỉ sử dụng cho bệnh nhân bắt đầu điều trị	Uống lúc no, công thức mới có thể sử dụng lúc no hoặc lúc đói	Tiêu chảy, tăng lipid máu, tăng đường máu
Nelfinavir (NFV)	750 mg uống 3 lần/ngày hoặc 1.250 mg uống 2 lần/ngày	Uống khi no	Tiêu chảy, buồn nôn
Ritonavir (RTV) ^c	Thường bổ sung để đạt được hiệu quả tăng cường khi kết hợp với các thuốc ức chế protease khác, không được sử dụng liều tối đa nữa	Uống khi no	Tiêu chảy, buồn nôn
Saquinavir (SQV)	SQV/r, 1.000/100 mg uống 2 lần/ngày hoặc chỉ sử dụng với RTV tăng cường	Uống khi no	Đau đầu, tiêu chảy

(còn tiếp)

Bảng 16–3

Thuốc ức chế protease (Tiếp theo)

Thuốc ức chế protease	Liều lượng ^a	Tương tác với thức ăn	Tác dụng phụ
Tipranavir (TPV)	Chỉ sử dụng cùng RTV tăng cường: TPV/r, 500/200 mg uống 2 lần/ngày	Uống khi no	Viêm gan, ban ngoài da, tăng đường máu, tăng mồ hôi
Darunavir (DRV)	DRV/r 800 mg uống 4 lần/ngày với 100 mg RTV tăng cường có thể sử dụng ở những bệnh nhân mới điều trị hoặc 600 mg uống 2 lần/ngày với RTV tăng cường	Uống khi no	Tiêu chảy, buồn nôn, đau đầu

^aXem (Bảng 16–5 và Bảng 16–6) để xem các tương tác với các thuốc kháng retrovirus và thuốc khác.

^bfAPV là tiền chất của thuốc amprenavir; amprenavir không còn trên thị trường Mỹ.

^cRTV thường được bổ sung thêm ở liều thấp để đạt được hiệu quả tăng cường, nhất là với LPV, SQV, fAPV và IDV.

ATZ/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; IDV/r, indinavir/ritonavir; fAPV/r, fasamprenavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; RTV(r), ritonavir; SQV/r, saquinavir/ritonavir.

các thuốc ức chế protease có những tương tác thuốc quan trọng, và các thuốc sử dụng đồng thời cần được cân nhắc cẩn thận (Bảng 16–6). Tăng cường thêm thuốc ritonavir thường được sử dụng trong lâm sàng để đạt được hiệu quả điều trị tốt hơn.

- **Thuốc ức chế HIV hòa màng** nhắm vào các giai đoạn khác nhau của quá trình hòa màng của HIV. Hiện nay có 2 thuốc thuộc nhóm này. **Enfuvirtide (T-20)** là thuốc ức chế hòa màng, ngăn chặn virus hòa màng vào tế bào chủ. **Maraviroc** là một chất ức chế thụ thể CCR5. T-20 hiện chỉ có dạng tiêm dưới da, 90 mg 2 lần/ngày. Tác dụng phụ thường gặp nhất là phản ứng tại chỗ sau khi tiêm. Khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế CCR5 cần xác định hướng tính đồng thụ thể HIV (CCR5 hoặc CXCR4). Cả 2 loại thuốc này đều được chỉ định cho các bệnh nhân đã từng được điều trị.
- **Thuốc ức chế men tích hợp** là một nhóm thuốc mới của các thuốc chống retrovirus nhắm vào quá trình tích hợp DNA vào bộ gen của người. Hiện chỉ có một thuốc đang được sử dụng, **raltegravir**, là thuốc đã được chứng minh hiệu quả tuyệt vời và rất ít tác dụng phụ.

Bảng 16–4

Thuốc ức chế hòa màng

Thuốc ức chế hòa màng	Liều lượng	Tương tác thức ăn	Tác dụng phụ
Enfuvirtide (T-20)	90 mg tiêm dưới da 2 lần/ngày	Không	Kích ứng tại vị trí tiêm
Maraviroc (MVC) ^a	300 mg uống 2 lần/ngày 150 mg uống 2 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng protease trừ TPV/r 600 mg uống 2 lần/ngày nếu sử dụng cùng EFV	Không	Rối loạn xét nghiệm chức năng gan

^aMVC là một thuốc đối kháng thụ thể CCR5, được chỉ định sử dụng nếu có bằng chứng virus có thụ thể CCR5.

EFV, enfuvirtide; TPV/r, tipranavir/ritonavir.

Bảng 16–5

Thuốc ức chế men tích hợp integrase

Thuốc ức chế men tích hợp integrase	Liều lượng	Tương tác thức ăn	Tác dụng phụ
Raltegravir	400 mg uống 2 lần/ngày	Không	Hiếm, đau đầu, trầm cảm

- Điều trị khởi đầu:** Liệu pháp chống retrovirus nên được bắt đầu ở các bệnh nhân ngoại trú, chỉ định bởi bác sĩ chuyên khoa HIV. Tuân thủ điều trị là chìa khóa của thành công. Điều trị cần được cá thể hóa và phù hợp với cuộc sống của bệnh nhân cũng như các bệnh kèm theo. Mọi quyết định điều trị sẽ ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị trong tương lai vì khả năng kháng thuốc chéo. **Một liệu pháp kháng retrovirus khởi đầu mạnh thường bao gồm kết hợp 2 thuốc nucleotide ức chế sao chép ngược (NRTIs) với 1 hoặc 2 thuốc ức chế protease (PIs) hoặc 1 thuốc ức chế sao chép ngược không phải nucleoside (NNRTI).**
- Theo dõi điều trị:** Sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liệu pháp kháng retrovirus cần kiểm tra, tải lượng virus sau 4 đến 6 tuần, với mục tiêu giảm 10 lần ($1,0 \log_{10}$) và giảm xuống còn <50 copies/mL sau 24 tuần điều trị. Phác đồ nên được điều chỉnh lại nếu đáp ứng điều trị không hoàn toàn. Khi HIV RNA đạt mức dưới ngưỡng phát hiện và bệnh nhân đang sử dụng phác đồ điều trị ổn định, cần theo dõi 3 tháng/lần.

Bảng 16–6**Tương tác giữa các thuốc kháng retrovirus và các thuốc khác****Thuốc kháng retrovirus****Tương tác thuốc****Thuốc ức chế protease (PIs)**

Không sử dụng đồng thời với simvastatin, lovastatin: nồng độ tăng; có thể gây bệnh cơ và tiêu cơ vân. Atorvastatin hoặc pravastatin có thể được sử dụng cùng thuốc ức chế protease nhưng cần theo dõi sát.

Rifampin và rifapentine không được sử dụng đồng thời với thuốc ức chế protease do làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Cây cỏ ban (Hypericum perforatum–St. Johns wort) không nên sử dụng cùng thuốc ức chế protease: giảm nồng độ thuốc ức chế protease trong huyết thanh.

Giảm nồng độ methadone thấy ở phần lớn các trường hợp sử dụng thuốc ức chế protease.

Thận trọng khi sử dụng cùng sildenafil: giảm nồng độ của hầu hết các thuốc ức chế protease.

Lopinavir/
ritonavir
(LPV/r) Úc chế hệ thống P450
Fluticasone có thể gây úc chế chức năng tuyến thượng thận
Giảm liều rifabutin đến 150 mg cách ngày hoặc 3 lần/tuần

Atazanavir (ATV) Giảm liều clarithromycin 50%
Các thuốc úc chế bơm proton làm giảm đáng kể nồng độ ATV:
không nên dùng đồng thời
Khi sử dụng cùng thuốc úc chế H₂, nên cách nhau 12 giờ
Thận trọng vì tăng nồng độ thuốc chống rối loạn nhịp tim
Giảm liều rifabutin đến 150 mg cách ngày hoặc 3 lần/tuần
Theo dõi nồng độ thuốc chống co giật

Nelfinavir (NFV) Theo dõi nồng độ thuốc chống co giật
Giảm liều rifabutin đến 150 mg cách ngày hoặc 3 lần/tuần

Tipranavir (TPV) Úc chế hệ thống P450
Fluticasone có thể gây úc chế chức năng thượng thận
Không sử dụng cùng với amiodarone, quinidine, flecainide
Không sử dụng cùng thuốc tránh thai đường uống
Giảm liều rifabutin đến 150 mg cách ngày hoặc 3 lần/tuần

Darunavir (DRV) Sử dụng pravastatin liều thấp nhất, theo dõi sát

Thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside (NNRTIs)

Cây cỏ ban (Hypericum perforatum–St. Johns wort) không nên sử dụng đồng thời vì nồng độ NNRTIs dưới mức tối ưu.

Giảm nồng độ thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời.

(còn tiếp)

Bảng 16–6**Tương tác giữa các thuốc kháng retrovirus và các thuốc khác (Tiếp theo)****Thuốc kháng retrovirus****Tương tác thuốc****Thuốc úc chế men sao chép ngược không phải nucleoside (NNRTIs) (tiếp theo)**

Efavirenz (EFV)	Kích thích/Úc chế hệ thống P450 Không sử dụng đồng thời với voriconazole: giảm nồng độ voriconazole Giảm nồng độ methadone: có thể gây ra hội chứng cai opiate
Nevarapine (NVP)	Kích thích hệ thống P450 Rifabutin làm giảm nồng độ NVP: không sử dụng cùng rifampin
Rilpivirine	Giảm nồng độ methadone: có thể gây ra hội chứng cai opiate Cơ chất của cytochrome P450 Cần môi trường acid để hấp thu: không sử dụng cùng thuốc úc chế bơm proton (PPIs) Khi sử dụng cùng thuốc úc chế H ₂ , nên uống cách nhau 12 giờ Không sử dụng cùng rifamycin, một số thuốc chống co giật nhất định gồm phenytoin và carbamazepine, và cây cỏ ban (Hypericum perforatum–St. Johns wort) vì những thuốc này làm giảm nồng độ rilpivirine Macrolides và thuốc chống nấm azole có thể làm tăng nồng độ rilpivirine

Nucleoside úc chế men sao chép ngược (NRTIs)

Tenofovir (TDF)	Sử dụng đồng thời với cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir và valganciclovir có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của cả tenofovir và những thuốc trên
Didanosine (ddl)	Không sử dụng đồng thời với allopurinol (giảm nồng độ didanosine), ribavirin (suy gan) Theo dõi ngộ độc didanosine khi sử dụng cùng với ganciclovir hoặc valganciclovir
Zidovudine (AZT)	Tránh sử dụng đồng thời ribavirin và interferon Tăng độc tính với các tế bào máu khi sử dụng cùng với ganciclovir, valganciclovir, cidofovir

PPIs (proton pump inhibitors): thuốc úc chế bơm proton.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng HIV bản cập nhật đầy đủ đã có ở <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx?MenuItem=Guidelines>.

Theo FDA Hoa Kỳ. <http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>. Viện sức khỏe quốc gia. <http://www.aidsinfo.nih.gov/>.

- **Thất bại điều trị** được định nghĩa là tải lượng virus giảm dưới 1 log (10 lần) sau 4 đến 6 tuần điều trị hoặc không đạt được mức dưới ngưỡng phát hiện sau 6 tháng điều trị, phát hiện virus trở lại sau khi đã ức chế được hoàn toàn tải lượng virus, xuất hiện kháng thuốc hoặc giảm liên tục số lượng tế bào CD4 hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi. Khi đã xác định thất bại điều trị cần thay đổi ngay lập tức phác đồ điều trị ARV dựa vào kết quả xét nghiệm gen kháng thuốc. Trong trường hợp này cần thay thế ít nhất 2 thuốc bằng các thuốc khác không có kháng chéo.
- **Xét nghiệm HIV kháng thuốc** ở giai đoạn này có thể giúp chỉ định một phác đồ thuốc thay thế ở những bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus trước đó. Cần nhấn mạnh tầm quan trọng của tuân thủ điều trị. Cần hội chẩn với các chuyên gia HIV trong trường hợp này.
- **Tương tác thuốc:** (Bảng 16–6) Các thuốc kháng retrovirus, đặc biệt là thuốc ức chế protease (PIs) có tương tác với nhiều thuốc khác. **PIs vừa ức chế vừa kích thích hệ P450**, vì thế tương tác thuốc rất thường gặp với các thuốc ức chế P450 khác, bao gồm macrolide (erythromycin, clarithromycin), thuốc chống nấm (ketoconazole, itraconazole), cũng như các thuốc kích thích P450 khác như rifamycin (rifampin, rifabutin) và thuốc chống co giật (Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine). **Các thuốc với các chỉ định hẹp cần tránh hoặc sử dụng thận trọng** gồm kháng histamine (mặc dù loratadine là an toàn), thuốc chống loạn nhịp (flecainide, encainide, quinidine), opiates tác dụng kéo dài (fentanyl, meperidine), benzodiazepines tác dụng dài (midazolam, triazolam), warfarin, thuốc ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) (pravastatin là an toàn nhất) và các thuốc tránh thai đường uống. Nồng độ sildenafil bị tăng lên, còn nồng độ methadone và theophylline giảm khi sử dụng cùng PIs và NNRTIs. Nước nho ép có thể làm tăng nồng độ saquinavir và giảm nồng độ indinavir.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Với sự thành công của thuốc kháng retrovirus, tỷ lệ tử vong do HIV đang giảm xuốong và người nhiễm HIV có thời gian sống kéo dài hơn. CDC ước lượng đến năm 2015, có tới một nửa số người nhiễm HIV có thể sống quá 50 tuổi. VỚI NHẬN ĐỊNH rằng HIV thúc đẩy các bệnh tật của các cơ quan khác tiến triển nhanh đến giai đoạn cuối, rất nhiều các bệnh mắc đồng thời do tuổi tác có thể tăng lên ở nhóm bệnh nhân này, bao gồm bệnh tim mạch, kháng insulin và đái tháo đường, loãng xương, rối loạn tâm thần kinh và suy giảm sức khỏe.

BIẾN CHỨNG

Biến chứng của điều trị thuốc kháng retrovirus: Sử dụng kéo dài thuốc kháng retrovirus có liên quan đến ngộ độc, cơ chế còn chưa hiểu rõ.

- **Hội chứng loạn dưỡng mỡ** là sự thay đổi về phân bố mỡ cơ thể, điều này có thể

khiến một số người bị kỳ thị. Các thay đổi bao gồm sự tích lũy mỡ nội tạng, vùng cổ (bướu mỡ ở gáy), vùng khung chậu và/hoặc teo mỡ dưới da, dẫn tới vùng mặt và chi teo đét. Loạn dưỡng mỡ có liên quan một phần đến PIs và NRTIs, nhưng các yếu tố khác cũng có thể có vai trò quan trọng. Thay đổi trong liệu pháp chống retrovirus và thay đổi lối sống như tập thể dục có thể cải thiện các thay đổi về hình dáng bên ngoài. Các liệu pháp điều trị hỗ trợ như rosiglitazone và phẫu thuật thẩm mỹ hiện đang được nghiên cứu.

- **Rối loạn lipid máu**, đặc biệt là tăng triglyceride máu, liên quan chủ yếu với PIs (đặc biệt là ritonavir). Rối loạn được cải thiện sau điều trị với atorvastatin, pravastatin và/hoặc gemfibrozil.
- **Kháng insulin ngoại vi, rối loạn dung nạp glucose và tăng đường máu** có liên quan đến sử dụng phác đồ có PI, chủ yếu là indinavir và ritonavir. Thay đổi lối sống hoặc thay đổi liệu pháp kháng retrovirus có thể được cân nhắc trong trường hợp này.
- **Toan lactic** với bệnh nhân gan nhiễm mỡ rất hiếm nhưng đôi khi là biến chứng chết người có liên quan đến NRTIs. Cơ chế có thể một phần do độc với ty thể. Tỷ lệ toan lactic cao hơn đã được báo cáo khi sử dụng stavudine và didanosine. Bệnh cảnh lâm sàng có thể từ tăng lactic máu không triệu chứng đến toan lactic nặng với gan to và nhiễm mỡ. Các thuốc nghi ngờ cần được ngừng và điều trị hỗ trợ nếu cần.
- **Giảm mật độ xương và loãng xương** đã được mô tả ở bệnh nhân nhiễm HIV. Cơ chế bệnh sinh có thể liên quan đến quá trình viêm của bản thân virus HIV. Vai trò của thuốc chống retrovirus còn đang được nghiên cứu sâu hơn.
- **Hoại tử xương**, đặc biệt là xương đùi, có liên quan ngày càng tăng với nhiễm HIV.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Hội chẩn chuyên gia về HIV.
- **Tránh thai, thực hành tình dục an toàn**, tư vấn tuân thủ điều trị thuốc và duy trì trạng thái sức khỏe
- **Tham khảo chuyên gia xã hội học** để đảm bảo hệ thống hỗ trợ xã hội phù hợp gồm nhà ở, hỗ trợ sức khỏe tâm thần và điều trị nghiện chất

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Đo tải lượng virus HIV RNA huyết tương để theo dõi hiệu quả điều trị kháng retrovirus. Mục tiêu là giảm tải lượng virus xuống dưới ngưỡng phát hiện. Đếm số lượng tế bào CD4 định kỳ (3 đến 4 lần/năm) để đánh giá tình trạng miễn dịch và xác định sự cần thiết điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội. Sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liệu pháp kháng retrovirus, tải lượng virus cần được kiểm tra sau 4 đến 6 tuần và phác đồ cần được đánh giá lại nếu không đáp ứng đầy đủ với điều trị. Khi HIV RNA đạt dưới ngưỡng phát hiện và bệnh nhân đang điều trị phác đồ ổn định, có thể theo dõi định kỳ cứ 4 đến 6 tháng/1 lần.

- Xét nghiệm HIV kháng thuốc được sử dụng 2 phương pháp khác nhau: kiểu gen (genotypic), (trong đó gen men sao chép ngược và men polymerase được giải trình tự bằng 2 kỹ thuật khác nhau) và kiểu hình (phenotypic), (trong đó khảo sát sự nhân lên của HIV trong ống nghiệm có thuốc kháng retrovirus). Kết quả xét nghiệm HIV kháng thuốc sẽ giúp hướng dẫn lựa chọn phác đồ ARV.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Với sự ra đời hiệu quả của liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART) giúp ức chế virus kéo dài và phục hồi hệ miễn dịch, tử vong của bệnh nhân nhiễm HIV ngày càng giảm. Trong thời đại của HAART hiện nay, các bệnh lý không nhiễm trùng có vai trò ngày càng quan trọng góp phần gây tử vong bệnh nhân HIV (*AIDS* 2007;21(15):2093).

Nhiễm trùng cơ hội

ĐẠI CƯƠNG

- Liệu pháp kháng retrovirus có hiệu quả đã làm giảm tỷ lệ mắc, thay đổi triệu chứng và tiên lượng của nhiễm trùng cơ hội.
- Một hội chứng lâm sàng liên quan đến sự hồi phục miễn dịch do liệu pháp kháng retrovirus, được gọi là **hội chứng phục hồi miễn dịch (Immune reconstitution syndrome I-RIS)**, được mô tả như phản ứng viêm khu trú. Chẳng hạn như phản ứng ngịch thường với sự hoạt hóa trở lại của vi khuẩn lao, viêm hạch do *Mycobacterium avium complex* (MAC) khu trú và viêm dịch kính do CMV ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng retrovirus. Viêm gan virus có thể trầm trọng thêm do sự phục hồi hệ miễn dịch liên quan đến điều trị thuốc ARV.
 - Trong trường hợp có IRIS, thường vẫn tiếp tục điều trị ARV và thêm liều thấp corticoid để giảm mức độ viêm.

ĐIỀU TRỊ

- Dự phòng nhiễm trùng cơ hội** có thể chia thành dự phòng tiên phát và thứ phát.
- Dự phòng tiên phát** là dự phòng trước khi xuất hiện nhiễm trùng cơ hội. Cơ sở của việc điều trị dự phòng tiên phát phụ thuộc vào mức độ suy giảm miễn dịch được xác định dựa vào số lượng và tỷ lệ % tế bào CD4 (Bảng 16-7).

Dự phòng tiên phát không được khuyến cáo thường quy cho các nhiễm trùng cơ hội sau: viêm phổi do vi khuẩn tái phát, nhiễm nấm candida, viêm võng mạc do CMV, nhiễm cryptococcus và nhiễm nấm histoplasmosis và coccidioidomycosis.

- Dự phòng thứ phát** được bắt đầu sau khi một bệnh nhiễm trùng được điều trị ổn định. Phần lớn nhiễm trùng cơ hội cần điều trị kéo dài.

Bảng 16–7

Dự phòng nhiễm trùng cơ hội

Nhiễm trùng cơ hội	Chỉ định điều trị dự phòng	Thuốc
PCP	Tiên phát: CD4 <200/mm ³	TMP-SMX DS uống hàng ngày hoặc 3 lần/tuần Có thể thay bằng: dapsone ^a , atovaquone, pentamidine khí dung
Lao	Phản ứng Mantoux >5 mm hoặc tiền sử có phản ứng Mantoux (+) không điều trị hoặc mới tiếp xúc với bệnh nhân lao hoạt động	Isoniazid (INH) + pyridoxine, trong 9 tháng Có thể thay bằng: rifampin hoặc rifabutin trong 4 tháng ^b
Nhiễm toxoplasma ^c	CD4 <100/mm ³	TMP-SMX DS uống hàng ngày Có thể thay bằng: kết hợp dapsone + pyrimethamine và leucovorin; atovaquone
Dự phòng nhiễm MAC	CD4 <50/mm ³	Azithromycin 1.200 mg uống hàng tuần Có thể thay bằng: clarithromycin hoặc rifabutin

^aCần xét nghiệm Glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) trước điều trị dapsone.^bNguy cơ tương tác thuốc.^cNếu IgG với toxoplasma (+).DS (double strength), mạnh gấp đôi; PCP: Viêm phổi do *pneumocystis jiroveci*; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

- **Ngừng điều trị dự phòng:** các khuyến cáo gợi ý ngừng dự phòng tiên phát và thứ phát với đa số nhiễm trùng cơ hội nếu đạt được phục hồi hệ miễn dịch lâu dài (CD4 duy trì trên 150 đến 200/mm³) (*MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-4):1).

Nhiễm cytomegalovirus

ĐẠI CƯƠNG

Viêm võng mạc do cytomegalovirus (CMV) chiếm khoảng 85% số ca nhiễm CMV ở bệnh nhân AIDS. Bệnh thường xuất hiện ở bệnh nhân giảm năng CD4 (<50/mm³).

CHẨN ĐOÁN

- Nhiễm CMV máu có thể phát hiện bằng phản ứng PCR và thường xuất hiện ở bệnh giai đoạn cuối nhưng cũng có thể không.
- Chẩn đoán viêm võng mạc do CMV dựa vào các triệu chứng đặc trưng phát hiện được khi soi đáy mắt.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị viêm võng mạc do CMV có thể tại chỗ hoặc toàn thân, gồm 2 giai đoạn, tấn công và duy trì.
- Ganciclovir** điều trị tấn công liều 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày trong 14 đến 21 ngày và điều trị duy trì liều 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch hàng ngày (trừ trường hợp có hội chứng phục hồi miễn dịch). Tác dụng phụ phổ biến nhất của ganciclovir là **độc với tủy xương**, dẫn đến giảm bạch cầu. Giảm bạch cầu có thể đáp ứng với điều trị bằng yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt. Tiêm nội nhãn ganciclovir có hiệu quả nhưng không có tác dụng toàn thân.
- Valganciclovir**, tiền chất của ganciclovir, đã được chấp thuận để điều trị viêm võng mạc do CMV. Nồng độ thuốc tương đương với ganciclovir tiêm tĩnh mạch. Điều trị tấn công với liều 900 mg uống 2 lần/ngày trong 21 ngày, sau đó 900 mg/ngày. **Điều trị kéo dài trừ khi xuất hiện phục hồi miễn dịch.** Tác dụng phụ tương tự ganciclovir.
- Điều trị thay thế có thể gồm **foscarnet tiêm tĩnh mạch, cidofovir tiêm tĩnh mạch và fomivirsen tiêm nội nhãn** (không có tác dụng toàn thân). Cả foscanet tiêm tĩnh mạch và cidofovir có nguy cơ đáng kể độc với thận, vì vậy cần bù nước đầy đủ và theo dõi điện giải (trong đó có canxi).
- Với các **bệnh do cytomegalovirus xâm nhập** khác, liệu pháp tối ưu là ganciclovir tiêm tĩnh mạch, valganciclovir uống, foscarinet tiêm tĩnh mạch hoặc kết hợp 2 thuốc (ở các bệnh nhân đã từng điều trị cytomegalovirus từ trước), trong ít nhất 3 đến 6 tuần. Foscarnet ngâm tốt nhất vào dịch não tủy và là sự lựa chọn để điều trị viêm màng não do CMV và viêm tủy sống do CMV. Cần tiếp tục điều trị duy trì kéo dài.

Bệnh lao

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm lao (*mycobacterium tuberculosis*) rất phổ biến ở bệnh nhân nhiễm HIV, đặc biệt ở người nghiện chích ma túy. Lao nguyên phát và lao thê hoạt động rất phổ biến (*MMWR Recomm Rep 2009;58(RR-4):1*).

CHẨN ĐOÁN

- Triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào mức độ suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân có số lượng CD4 cao hơn có thể biểu hiện các triệu chứng lâm sàng kinh điển với các **hang ở đỉnh phổi**.
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có thể có triệu chứng lâm sàng không điển hình có thể giống như các nhiễm trùng phổi biến khác, với thâm nhiễm phổi lan tỏa hoặc khu trú và hạch rốn phổi.
- Lao ngoài phổi khá phổ biến.

ĐIỀU TRỊ

Khuyến cáo điều trị (xem Chương 14, Điều trị bệnh nhiễm trùng).

- Các khuyến cáo hiện nay gợi ý **thay thế rifampin bằng rifabutin** ở các bệnh nhân đang điều trị đồng thời bằng thuốc kháng retrovirus, đặc biệt là thuốc ức chế protease.
- Liều rifabutin cần điều chỉnh do rất nhiều tương tác (<http://www.hivmedicationguide.com/>). Cần giảm đến 150 mg/ngày nếu bệnh nhân đang sử dụng ritonavir, indinavir, nelfinavir hoặc fosamprenavir, ngược lại cần tăng đến 450 mg/ngày khi dùng kết hợp với nevirapine hoặc efavirenz.
- Với những bệnh nhân mới sử dụng thuốc kháng retrovirus, thuốc kháng retrovirus có thể hoãn lại vài tuần sau khi bắt đầu điều trị chống lao.

Nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium*

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm *Mycobacterium Avium* phức hợp (*Mycobacterium Avium* Complex–MAC) là loại nhiễm khuẩn do mycobacteria phổi biến nhất ở bệnh nhân AIDS và là nguyên nhân thường gặp ở các bệnh nhân bệnh HIV tiến triển ($CD4 <100/\text{mm}^3$).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Nhiễm trùng toàn thân với sốt, sút cân, ra mồ hôi đêm là các triệu chứng lâm sàng phổi biến nhất.
- Nhiễm MAC có thể gây nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân AIDS.

Test chẩn đoán

- Thiếu máu và tăng phosphatase kiềm là các xét nghiệm thường gặp.
- Cấy máu tìm mycobacteria có thể làm ở những ca nghi ngờ.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị khởi đầu gồm **macrolide** (v.d., Clarithromycin, 500 mg uống 2 lần/ngày) và **ethambutol** 15 mg/kg uống hàng ngày.
- Rifabutin, 300 mg uống hàng ngày hoặc ciprofloxacin, 500 mg uống 2 lần/ngày có thể bổ sung trong các trường hợp nặng.
- Dự phòng thứ phát với nhiễm MAC toàn thể có thể ngừng nếu CD 4 tăng $>100/\text{mm}^3$ trong vòng 6 tháng hoặc hơn khi điều trị kháng retrovirus và nếu đã hoàn thành 12 tháng điều trị MAC và không có triệu chứng nghi ngờ MAC.

Viêm phổi do *pneumocystis jiroveci*

ĐẠI CƯƠNG

Viêm phổi do *Pneumocystis Jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia-PCP) là nhiễm trùng phổ biến nhất ở bệnh nhân AIDS và là nguyên nhân chính gây tử vong ở những bệnh nhân này.

CHẨN ĐOÁN

Kết quả xét nghiệm nhuộm soi miễn dịch huỳnh quang dương tính với bệnh phẩm đờm hoặc dịch rửa phế quản phế nang. Ngoài ra, xét nghiệm mô bệnh học phát hiện vi khuẩn trong mô cũng giúp chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)** là điều trị lựa chọn. Liều 5 mg/kg TMP tiêm tĩnh mạch mỗi 6 đến 8 giờ ở những trường hợp nặng, sau đó chuyển sang đường uống khi có cải thiện lâm sàng. Tổng thời gian điều trị là 21 ngày. Nên bổ sung thêm **prednisone** nếu bệnh nhân có giảm oxy máu $\text{PaO}_2 <70 \text{ mm Hg}$ hoặc $\text{P}[A - a]\text{O}_2$ trên 35 mm Hg. Phác đồ prednisone thường dùng nhất là 40 mg uống 2 lần/ngày trong các ngày thứ 1 đến 5 sau đó 20 mg uống 2 lần/ngày trong các ngày thứ 6 đến 10, sau đó 10 mg từ ngày thứ 11 đến 21. Với bệnh nhân không sử dụng được TMP-SMX, có thể có các lựa chọn thay thế sau:
 - Với các trường hợp bệnh nhẹ đến trung bình ($\text{PaO}_2 >70 \text{ mm Hg}$ hoặc $\text{P}[A - a]\text{O}_2 <35 \text{ mm Hg}$):
 - TMP, 20 mg/kg/ngày uống, và dapsone, 100 mg uống hàng ngày. Cần loại trừ thiếu G6PD trước khi dùng dapsone.
 - Clindamycin, 600 mg truyền tĩnh mạch hoặc uống 3 lần/ngày, kết hợp Primaquine, 15 mg uống hàng ngày. Cần loại trừ thiếu G6PD trước khi dùng Primaquine.
 - Atovaquone, 750 mg uống 3 lần/ngày, sau ăn để tăng hấp thu thuốc.

- Với trường hợp bệnh nặng ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$ or $\text{P}[\text{A} - \text{a}]\text{O}_2 > 35 \text{ mm Hg}$):
 - Nên thêm Prednisone giảm liều dần.
 - Pentamidine tiêm tĩnh mạch hoặc trimetrexate được sử dụng khi đã thất bại với tất cả các phương pháp khác. Cả hai thuốc này đều cần theo dõi sát để phòng tránh tác dụng phụ.
- Cần chỉ định dự phòng tiên phát (xem Bảng 16–7). Dự phòng thứ phát PCP có thể ngừng nếu $\text{CD4} > 200/\text{mm}^3$ trong 3 tháng trở lên do hiệu quả của điều trị kháng retrovirus.

Nhiễm nấm *candida*

ĐẠI CƯƠNG

- Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc mức độ suy giảm miễn dịch của bệnh nhân.
- Nhiễm candida rất phổ biến ở những bệnh nhân nhiễm HIV.

CHẨN ĐOÁN

Vị trí nhiễm nấm có thể là khoang miệng, thực quản hoặc âm đạo.

ĐIỀU TRỊ

- Nhiễm candida miệng và âm đạo thường đáp ứng với điều trị tại chỗ như viên đặt hoặc kem bôi (**nystatin** hoặc **clotrimazole**).
- Với những bệnh nhân không đáp ứng hoặc nấm thực quản, cần điều trị bằng **fluconazole**, 100 đến 200 mg uống hàng ngày.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Nhiễm candida kháng fluconazole** đang tăng lên, đặc biệt ở những bệnh nhân bệnh tiến triển và đang điều trị chống nấm kéo dài.
 - **Caspofungin**, một thuốc thuộc nhóm echinocandin, có thể cân nhắc sử dụng cho những ca bệnh dai dẳng khó điều trị, với liều tấn công 70 mg tĩnh mạch trong ngày đầu tiên, sau đó 50 mg tĩnh mạch hàng ngày duy trì.
 - **Itraconazole** nhũ dịch uống (200 mg 2 lần/ngày) đối khi có hiệu quả, **posaconazole** dung dịch uống và thường dễ dung nạp hơn itraconazole. Nhiều bệnh nhân cần sử dụng **amphotericin B**, hoặc đường uống (100 mg/mL ngâm và nuốt 4 lần/ngày) hoặc đường tĩnh mạch. **Voriconazole** có thể có hiệu quả.

Nhiễm nấm *cryptococcus neoformans*

ĐẠI CƯƠNG

- Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc mức độ suy giảm miễn dịch của bệnh nhân.

- **Viêm màng não do Cryptococcus** là nhiễm nấm hệ thần kinh trung ương phổ biến nhất ở bệnh nhân AIDS.

CHẨN ĐOÁN

- Bệnh nhân nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương thường có các triệu chứng đau đầu, sốt và có thể rối loạn ý thức, nhưng triệu chứng có thể kín đáo hơn.
- Nhiễm Cryptococcus cũng có thể biểu hiện viêm phổi hoặc nhiễm trùng ngoài da.
- Chẩn đoán dựa vào **chọc dò tủy sống** và phát hiện kháng nguyên của Cryptococcus, thường dương tính trong huyết thanh và dịch não tủy.
- Cần đo áp lực dịch não tủy để đánh giá tăng áp lực nội sọ.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị khởi đầu bằng **amphotericin B**, 0,7 mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch và **5-flucytosine**, 25 mg/kg uống mỗi 6 giờ trong 2 đến 3 tuần, sau đó điều trị tiếp bằng **fluconazole**, uống 400 mg/ngày trong 8 đến 10 tuần rồi giảm xuống 200 mg/ngày, kéo dài suốt đời hoặc khi có phục hồi miễn dịch. Có thể ngừng fluconazole ở những bệnh nhân không còn triệu chứng của nhiễm Cryptococcus, và có mức CD4 duy trì $>200/\text{mm}^3$ kéo dài >6 tháng.
- Nồng độ 5-flucytosine cần được theo dõi trong quá trình điều trị để tránh ngộ độc. Amphotericin B dạng lipid với liều 4 đến 6 mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch có thể sử dụng ở bệnh nhân suy thận.
- Chọc dịch não tủy nhiều lần (rút tới 30 mL dịch não tủy cho đến khi áp lực giảm dưới 20 đến 25 cm H₂O) có thể cần làm để giảm áp lực nội sọ.
- Ở những bệnh nhân tăng áp lực nội sọ kéo dài, có thể đặt ống dẫn lưu tủy sống.

Nhiễm *histoplasma capsulatum*

ĐẠI CƯƠNG

- Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc mức độ suy giảm miễn dịch của bệnh nhân.
- Nhiễm Histoplasma thường gặp ở những bệnh nhân AIDS sống trong vùng dịch tễ như Mississippi hay Ohio River Valleys.
- Những nhiễm trùng này thường biểu hiện toàn thân khi được chẩn đoán.

CHẨN ĐOÁN

- Cần nghi ngờ nhiễm Histoplasma ở những bệnh nhân có sốt, gan lách to và sút cân.
- Có thể gặp giảm 3 dòng máu do tổn thương tủy xương.
- Chẩn đoán dựa vào kết quả nuôi cấy dương tính hoặc sinh thiết thấy các cấu trúc

năm 2 đến 4 µm nhưng xét nghiệm kháng nguyên *Histoplasma* trong máu và nước tiểu cũng có thể sử dụng để chẩn đoán và theo dõi điều trị.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bằng **liposomal amphotericin B** 3 mg/kg/ngày trong ≥2 tuần hoặc cho đến khi lâm sàng cải thiện, sau đó điều trị tiếp bằng **itraconazole**, 300 mg uống 2 lần/ngày trong 3 ngày điều trị tấn công, tiếp theo là 200 mg uống 2 lần/ngày kéo dài.
- Cần theo dõi sự hấp thu itraconazole bằng xét nghiệm nồng độ thuốc trong huyết thanh.
- Có thể ngừng điều trị itraconazole nếu CD4 tăng lên từ >100 đến 200/mm³ duy trì trên 6 tháng.

NHIỄM ĐƠN BÀO

Toxoplasma gondii

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm *Toxoplasma* thường gây ra nhiều tổn thương hệ thần kinh trung ương, biểu hiện bằng các bệnh lý não và triệu chứng thần kinh khu trú.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bệnh là sự tái hoạt hóa quá trình nhiễm trước đó và xét nghiệm huyết thanh thường dương tính.

Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp cộng hưởng từ sọ não (Magnetic resonance imaging–MRI) là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tốt nhất.
- Chẩn đoán thường dựa vào đáp ứng với điều trị theo kinh nghiệm, khi thấy giảm kích thước các khối tổn thương.

ĐIỀU TRỊ

- Sulfadiazine**, 25 mg/kg uống mỗi 6 giờ, kết hợp **pyrimethamine**, 100 mg uống vào ngày thứ 1, sau đó là 75 mg uống hàng ngày.
- Leucovorin**, 5 đến 10 mg uống hàng ngày cần bổ sung để phòng ngừa độc tính với gan. Với những bệnh nhân dị ứng với sulfonamide, có thể thay thế bằng clindamycine 600 mg truyền tĩnh mạch hoặc uống mỗi 8 giờ.
- Giảm liều sau 3 đến 6 tuần điều trị.

- Điều trị dự phòng thứ phát có thể ngừng ở những bệnh nhân có CD4 tăng >200/mm³ duy trì trên 6 tháng do điều trị kháng retrovirus và nếu điều trị ban đầu đã hoàn tất và bệnh nhân không còn các triệu chứng của nhiễm toxoplasma.

Cryptosporidium

CHẨN ĐOÁN

- Cryptosporidium* gây ra tiêu chảy mạn tính và giảm hấp thu ở bệnh nhân nhiễm HIV.
- Chẩn đoán dựa vào tìm thấy vi khuẩn khi nhuộm tìm vi khuẩn kháng toan với bệnh phẩm phân.

ĐIỀU TRỊ

- Không có biện pháp điều trị đặc hiệu.
- Nitazoxanide**, 500 mg uống 2 lần/ngày có thể hiệu quả.
- Liệu pháp kháng retrovirus mạnh có thể có tác dụng.

Cyclospora

ĐẠI CƯƠNG

Cyclospora gây tiêu chảy mạn tính.

ĐIỀU TRỊ

TMP-SMX DS, uống 1 viên 2 lần/ngày trong 7 đến 10 ngày thường có hiệu quả.

Isospora belli

CHẨN ĐOÁN

Isospora gây tiêu chảy mạn tính.

ĐIỀU TRỊ

TMP-SMX DS, uống 1 viên 4 lần/ngày trong 10 ngày, sau đó giảm liều dần với TMP-SMX DS 1 viên/ngày thường có hiệu quả.

Microsporidia

ĐẠI CƯƠNG

- Microsporidia có thể gây tiêu chảy và bệnh đường mật ở bệnh nhân nhiễm trùng tiến triển.

- Việc chẩn đoán gặp nhiều khó khăn và đòi hỏi nhuộm phương pháp đặc biệt với bệnh phẩm phân. *Enterocytozoon bieneusi* và *Encephalitozoon intestinalis* là các microsporidia thường gặp nhất. *E. intestinalis* có thể gây bệnh toàn thể.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị thường sử dụng là **albendazole**, 400 mg uống 2 lần/ngày, nhưng phác đồ này chỉ thành công rất ít với nhiễm *E. bieneusi*. Bệnh rất hay tái phát khi ngừng điều trị.

BỆNH KHỐI U LIÊN QUAN

Kaposi sarcoma

ĐẠI CƯƠNG

Kaposi sarcoma có nguyên nhân do nhiễm human herpes virus 8 (HHV8), còn được gọi là virus herpes liên quan với Kaposi sarcoma (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus–KSHV).

CHẨN ĐOÁN

Ở bệnh nhân AIDS, bệnh thường biểu hiện tổn thương ngoài da nhưng cũng có thể lan tỏa. Đường tiêu hóa và phổi là các cơ quan nội tạng hay bị tổn thương.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị tại chỗ bằng **nitrogen lỏng** hoặc tiêm vào tổn thương alitretinoin hoặc vinblastine. Phẫu thuật áp lạnh hoặc xạ trị cũng có thể áp dụng.
- Liệu pháp toàn thân bao gồm hóa trị (v.d., liposomal doxorubicin, paclitaxel, liposomal daunorubicin, thalidomide, retinoids), xạ trị và interferon- α .

U lympho

ĐẠI CƯƠNG

- U lympho liên quan đến AIDS thường là u lympho non-Hodgkin, u lympho hệ thần kinh trung ương và toàn thể và u lympho tế bào B.
- EBV** có thể là căn nguyên.

CHẨN ĐOÁN

- U lympho hệ thần kinh trung ương thường gặp và có thể nhiều ổ.

- Chẩn đoán dựa vào triệu chứng lâm sàng, tổn thương não có ngấm thuốc, sinh thiết não và xét nghiệm PCR-EBV dịch não tủy dương tính.
- Cần loại trừ các nhiễm trùng cơ hội khác.
- Các vị trí ngoài hạch có thể tổn thương gồm tủy xương, đường tiêu hóa và gan cần sinh thiết để khẳng định chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

Hóa chất và xạ trị.

Ung thư cổ tử cung và quanh hậu môn

ĐẠI CƯƠNG

- Cả bệnh nhân nam và nữ nhiễm HIV đều có nguy cơ cao mắc bệnh liên quan đến HBV.
- Một số subtype HBV như 16 hoặc 18 là tác nhân gây ung thư.
- Ung thư cổ tử cung có thể tiến triển từ sùi mào gà vùng quanh hậu môn.

CHẨN ĐOÁN

- Sàng lọc loạn sản âm đạo bằng xét nghiệm Papanicolaou mỗi 6 tháng trong năm đầu tiên, nếu kết quả bình thường cần làm mỗi năm 1 lần.
- Sàng lọc u biểu mô hậu môn đang được nghiên cứu và một số chuyên gia khuyến cáo nên làm ở một số đối tượng như những người đồng tính nam, bệnh nhân có tiền sử sùi mào gà và các bệnh nhân nữ có bất thường mô bệnh học âm hộ và cổ tử cung (<http://hivguidelines.org/Content.aspx>).).

ĐIỀU TRỊ

Xem Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính, để tham khảo các điều trị đặc hiệu cho các tổn thương này.

BỆNH LÂY TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC

Herpes sinh dục

ĐẠI CƯƠNG

Herpes simplex virus 2 (HSV-2) (ít gấp hơn herpes simplex virus 1 [HSV-1]) gây ra

những tổn thương tái đi tái lại vùng sinh dục và quanh trực tràng. Người nhiễm HIV thường bị bệnh nặng và kéo dài cũng như điều trị thất bại do xuất hiện kháng thuốc.

CHẨN ĐOÁN

Huyết thanh học đặc hiệu typ HSV, phản ứng HSV-PCR với dịch sinh dục và nuôi cấy virus là các xét nghiệm giúp chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- **Acyclovir**, 400 mg uống 3 lần/ngày; **famciclovir**, 250 mg uống 3 lần/ngày; hoặc **valacyclovir**, 500 mg uống 3 lần/ngày, trong 1 tuần thường có hiệu quả. Nếu bệnh nặng hơn, khuyến cáo tiêm tĩnh mạch Acyclovir 5 mg/kg mỗi 8 giờ.
- Bệnh thường hay tái phát và điều trị dự phòng bằng acyclovir 400 mg uống 2 lần/ngày, có thể phòng tái phát như một phần của chiến lược ngăn ngừa hay điều trị từng đợt.
- Nếu HSV kháng thuốc, có thể dùng **foscarnet**, 40 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 10 đến 14 ngày, hoặc một liều **cidofovir**, 5 mg/kg đường tĩnh mạch. Ngoài ra có thể dùng cidofovir, trifluridine, hoặc imiquimod tại chỗ.

Mụn cóc sinh dục hay sùi mào gà

ĐẠI CƯƠNG

Sùi mào gà gây bởi nhiễm HPV. Các type huyết thanh khác nhau có liên quan với tổn thương, đáng chú ý là type 6 và 11. Các type phổ biến khác như 16, 18, 31 và 33 có liên quan với các chuyên dạng ác tính ở các vị trí giải phẫu khác. Sùi mào gà ở người nhiễm HIV thường kháng với điều trị nhiều hơn và dễ tái phát (<http://www.cdc.gov/STD/treatment/2006/genital-warts.htm>).

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán dựa vào bệnh sử và khám lâm sàng. Một số trường hợp có thể cần sinh thiết tổn thương.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị tại chỗ với mục tiêu loại bỏ tổn thương.

Giang mai

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh giang mai có thể biểu hiện không điển hình ở người nhiễm HIV và thường thất bại với điều trị nhiều hơn.

CHẨN ĐOÁN

Cần chọc dò tủy sống ở những bệnh nhân nhiễm HIV có giang mai thể ẩn để loại trừ giang mai thần kinh.

ĐIỀU TRỊ

- **Benzathine penicillin**, 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp 1 mũi với giang mai nguyên phát hoặc mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần liên tiếp với giang mai thứ phát hoặc giang mai thể ẩn (bị bệnh >1 năm).
- Có thể thay bằng **Doxycycline**, 100 mg uống 2 lần/ngày trong 14 ngày.
- Nếu có giang mai thần kinh, **penicillin G**, 12 to 24 triệu đơn vị truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 14 ngày là điều trị duy nhất được cho phép. Những bệnh nhân dị ứng penicillin cần được giải mẫn cảm. Việc điều trị bằng ceftriaxone 1 đến 2 g tiêm tĩnh mạch hàng ngày trong 14 ngày còn có ít dữ liệu lâm sàng.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Giám sát chặt và theo dõi bằng cách sử dụng xét nghiệm nhóm nontreponema sau 3, 6 và 12 tháng cho tất cả các bệnh nhân.
- Những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính kéo dài cần được tái điều trị và xét nghiệm dịch não tủy để loại trừ giang mai thần kinh (*MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-11)*).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Một số bệnh lây truyền qua đường tình dục khác cũng được điều trị giống như ở các bệnh nhân không nhiễm HIV (xem Chương 14, Điều trị bệnh truyền nhiễm).

Một số bệnh lý thường gặp khác ở bệnh nhân nhiễm HIV được liệt kê trong (Bảng 16-8).

CÁC NGUỒN THÔNG TIN KHÁC

- www.aidsinfo.org
- www.aidsmeds.com
- www.thebody.com
- www.hivmedicine.com
- www.hivinsite.ucsf.edu

Bảng 16–8

Bệnh lý kèm theo HIV

Bệnh	Khái niệm	Chiến lược điều trị	Thuốc
Nhiễm virus			
Thùy đậu (Varicella-Zoster virus–VZV)	VZV có thể gây các tổn thương da điển hình hoặc nhiễm trùng toàn thân.	Có thể gây viêm não và thường phổ biến với tổn thương thần kinh thị giác hoặc dây thần kinh mặt.	Acyclovir, 10 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 7–14 ngày. Với những ca nhẹ hơn, acyclovir uống 800 mg 5 lần/ngày, famciclovir 500 mg uống 3 lần/ngày hoặc valacyclovir 1 g uống 3 lần/ngày trong 1 tuần thường có hiệu quả.
JC virus	Liên quan với viêm não chất trắng đa ổ tiến triển. Triệu chứng gồm rối loạn ý thức, yếu cơ và rối loạn vận động.	Tổn thương chất trắng dưới vỏ và quanh não thất điển hình có thể nhìn thấy trên phim chụp cộng hưởng từ.	Điều trị kháng retrovirus tích cực có thể cải thiện tỷ lệ sống của bệnh nhân viêm não chất trắng đa ổ tiến triển.
Parvovirus B19	Nhiễm parvovirus mạn tính có thể gây bất sản hồng cầu.	Thường tái phát.	Điều trị bằng truyền tĩnh mạch immunoglobulin, 0,4 g/kg/ngày trong 10 ngày.
Viêm gan C mạn tính	Viêm gan C mạn tính có vai trò quan trọng với bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân nhiễm HIV.	Tỷ lệ đáp ứng về huyết thanh kéo dài thường thấp, đặc biệt ở genotype 1.	Kết hợp pegylated interferon- α và ribavirin. Các thuốc mới điều trị viêm gan C đang được phát triển và trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Viêm gan B mạn tính	Viêm gan B mạn tính có vai trò quan trọng với bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân nhiễm HIV	Xác định việc cần thiết điều trị HIV	Điều trị kháng retrovirus kết hợp TDF/FTC (hoặc 3TC) như một phần trong điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART). Nếu HIV chưa cần phải điều trị, có thể dùng pegylated interferon- α , adefovir hoặc telbivudine
Nhiễm vi khuẩn			
U mạch do trực khuẩn	Bệnh hiếm gặp do nhiễm <i>Bartonella henselae</i>	Đặc trưng bởi nhiều tổn thương dạng nốt đỏ trên da và các cơ quan khác	Erythromycin 500 mg uống mỗi 6 giờ. Có thể thay bằng doxycyclin 100 mg uống 2 lần/ngày, macrolide khác và ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>C. jejuni</i> có thể gây nhiễm trùng đường tiêu hóa hoặc toàn thân		Có thể điều trị bằng erythromycin 500 mg uống 4 lần/ngày hoặc ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày
<i>Rhodococcus equi</i>	<i>R. equi</i> có thể gây viêm phổi hoại tử dạng hang		Vancomycin 1 g truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ để đạt 15–20 μ g/mL, sau đó là điều trị duy trì với erythromycin 500 mg uống 4 lần/ngày kết hợp với rifampicin 600 mg uống hàng ngày hoặc ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày (còn tiếp)

Bảng 16-8

Bệnh lý kèm theo HIV (tiếp theo)

Bệnh	Khái niệm	Chiến lược điều trị	Thuốc
Chủng <i>Salmonella</i>	Có thể gây nhiễm khuẩn huyết tái phát ở bệnh nhân AIDS, thường gặp hơn ở người đồng tính nam.	Điều trị diệt vi khuẩn cần dựa vào kháng sinh đồ.	Ceftriaxone 1 g tĩnh mạch hàng ngày hoặc ampicillin 1 g tĩnh mạch mỗi 6 giờ hoặc TMP-SMX DS 1 viên uống 2 lần/ngày hoặc ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày.
Viêm phổi do vi khuẩn	Viêm phổi do nhiễm vi khuẩn có nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân nhiễm HIV.	Phế cầu hoặc <i>Haemophilus influenza</i> . Vi khuẩn Gram âm (đặc biệt là trực khuẩn mủ xanh).	Cephalosporin thế hệ III, fluoroquinolones đường uống hoặc các thuốc diệt trực khuẩn mủ xanh.
<i>Mycobacterium</i>			
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Thường gặp ở bệnh nhân HIV, nên nghĩ tới khi tìm thấy vi khuẩn trong bệnh phẩm.	Triệu chứng lâm sàng giống lao.	Kết hợp uống rifampin 600 mg/ngày với ethambutol 15 mg/kg/ngày và INH 300 mg/ngày.

Nhiễm *Mycobacterium haemophilum*

M. haemophilum gây tổn thương loét ngoài da.

Cần điều trị bằng macrolide, rifampin và 2 thuốc khác chống được vi khuẩn này.

Nhiễm nấm

Coccidioides immitis

Thường gặp ở bệnh nhân AIDS trong vùng dịch tễ ở tây nam nước Mỹ.
Thường gặp bệnh tiến triển ngoài phổi.

Chẩn đoán dựa vào nuôi cấy dương tính, xét nghiệm IgM, IgG huyết thanh bằng phương pháp khuyếch tán miễn dịch và cố định bổ thể.

Khởi đầu bằng amphotericin B, sau đó điều trị suốt đời bằng fluconazole 400 mg uống hàng ngày hoặc itraconazole 200 mg uống 2 lần/ngày.

Viêm màng não do *coccidioides* cần điều trị bằng amphotericin B truyền vào bể đáy hoặc não thất. Fluconazole cũng có thể có hiệu quả.

HAART, highly active antiretroviral therapy; INH, isoniazid; JC, John Cunningham; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Dữ liệu từ Soriano V, Puoti M, Peters M, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS*. 2008;22(12):1399–1410.

17

Ghép tạng

Christina L. Klein, Brent W. Miller

PGS.TS. Hà Phan Hải An, TS. Vũ Văn Giáp

Căn bản về ghép tạng

ĐẠI CƯƠNG

- Ghép tạng là **phương pháp điều trị** được áp dụng cho bệnh nhân mắc các bệnh thận, gan, tụy, tim và phổi giai đoạn cuối nhưng **không phải là một cách chữa khỏi bệnh hoàn toàn**. Lợi ích của ghép cơ quan luôn đi kèm với các nguy cơ của tình trạng ức chế miễn dịch mạn tính. Do vậy, không phải tất cả các bệnh nhân suy tạng đều có chỉ định ghép tạng.
- Nguồn cung cho mọi tạng ghép đều thiếu, khiến thời gian chờ ghép của bệnh nhân tăng dần. Ghép từ **người hiến sống ngày càng trở nên phổ biến trong ghép thận** và đang được xem xét áp dụng đối với ghép gan và phổi giúp phần nào giải quyết tình trạng khan hiếm tạng. Ghép tạng dị loài chưa thể thực hiện được trong tương lai gần.
- **Cần đánh giá tình trạng hoà hợp miễn dịch** toàn diện trước khi tiến hành ghép tạng, bao gồm sự hoà hợp nhóm máu hệ ABO với người hiến, định type kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen-HLA) và một số xét nghiệm đánh giá mức độ phản ứng miễn dịch với người hiến. Một số phác đồ mới sử dụng các kỹ thuật giải mã cảm đã đạt được một số thành công giúp vượt qua hàng rào miễn dịch.

CHẨN ĐOÁN

- Chỉ định và chống chỉ định đối với ghép tim, phổi, thận, gan được trình bày trong các chương tim, phổi, thận và gan.
- **Đánh giá bệnh nhân ghép tạng.** Khi đánh giá bệnh nhân ghép tạng về các vấn đề nội và ngoại khoa luôn cần lưu ý đến các chi tiết liên quan đến tạng ghép và điều trị. Do đó, phải xem xét những vấn đề dưới đây khi khai thác bệnh sử của bệnh nhân cần ghép tạng:
 - Nguyên nhân suy tạng
 - Phương pháp điều trị tạng suy trước khi tiến hành ghép
 - Loại tạng và ngày ghép tạng
 - Xét nghiệm huyết thanh Cytomegalovirus (CMV) của người hiến và người nhận

- Úc chế miễn dịch ban đầu, đặc biệt là điều trị kháng thể dọn đường
- Chức năng ban đầu của tạng ghép (v.d., chỉ số creatinine thấp nhất, thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên [forced ejection fraction volume in 1 second–FEV₁], phân suất tổng máu, chức năng tổng hợp và enzym transaminase của gan)
- Chức năng tạng ghép hiện tại
- Biến chứng của ghép tạng (v.d., biến chứng phẫu thuật, thải ghép cấp, nhiễm trùng, rối loạn chức năng tạng mạn tính)
- Liệu pháp úc chế miễn dịch đang dùng và nồng độ thuốc thời gian gần đây.

ĐIỀU TRỊ

- **Úc chế miễn dịch.** Thuốc úc chế miễn dịch được dùng để tăng cường sự chấp nhận tạng ghép (liệu pháp dọn đường), để xử trí các đợt thải ghép cấp (điều trị chống thải ghép) và ngăn ngừa thải ghép (điều trị duy trì). Những thuốc này có tác dụng úc chế miễn dịch, gây biến chứng do suy giảm miễn dịch (v.d., nhiễm trùng và bệnh ác tính), và gây các biến chứng không liên quan đến miễn dịch (v.d., độc tính lên thận, đái tháo đường, bệnh về xương, gút, tăng lipid máu, bệnh tim mạch hoặc độc tính lên hệ thần kinh) (*N Engl J Med* 2004;351:2715). Chỉ có các bác sĩ và điều dưỡng có đủ kiến thức và kinh nghiệm mới được phép kê đơn và cho sử dụng thuốc úc chế miễn dịch. Có nhiều yếu tố tác động đến sự lựa chọn loại thuốc và liều lượng thuốc úc chế miễn dịch, hướng dẫn sử dụng cũng khác nhau tùy theo cơ quan riêng biệt.
- **Glucocorticoid.** Glucocorticoid là thuốc úc chế miễn dịch và chống viêm. Cơ chế tác dụng bao gồm úc chế sự sao chép của cytokine, dẫn đến sự chết các tế bào lympho theo chương trình, giảm sự kết dính của các phân tử và sự biểu lộ phức hợp hoà hợp mô chính, và làm biến đổi quá trình di cư bạch cầu.
 - Tác dụng phụ của việc sử dụng glucocorticoid kéo dài đã được biết rõ.
 - Do các biến chứng đi kèm, người ta thường giảm liều steroid nhanh sau ghép tới liều duy trì từ 0,1 mg/kg trở xuống.
 - Bốn chiến lược sử dụng steroid đang được xây dựng để giảm thiểu tác dụng không mong muốn của thuốc: úc chế miễn dịch không có steroid, tránh dùng steroid, giảm nhanh steroid, và cắt steroid.
 - Mặc dù hầu hết bệnh nhân ghép tạng sử dụng steroid dài hạn đều có những bất thường trực nội tiết tuyến thượng thận, không nhất thiết phải tăng liều glucocorticoid trong phẫu thuật thường quy hay các bệnh cấp tính. (*Arch Surg* 2008;143:1222).
- **Chất chống tăng sinh tế bào**
 - **Azathioprine** là một chất tương tự purin được chuyển hóa ở gan thành 6-mercaptopurine (dạng hoạt tính), chất này sau đó được enzym xanthine

oxidase giáng hoá. Azathioprine ức chế sự tổng hợp ADN do đó ức chế sự tăng sinh bạch cầu lympho đã hoạt hóa. Độc tính chính của thuốc liên quan đến liều là gây ức chế tủy xương, nhưng tình trạng này thường hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Liều duy trì thông thường là 1,5 đến 2,5 mg/kg/ngày, dùng một lần. Thông thường không cần đo nồng độ thuốc.

- **Acid Mycophenolic (Mycophenolic acid–MPA)** hiện có hai dạng: acid mycophenolic hoặc tiền chất của nó là mycophenolate mofetil (chất này được biến đổi thành dạng chuyển hóa có hoạt tính, MPA). MPA ức chế bước giới hạn trong quá trình sinh tổng hợp purine mới. Bởi vì các tế bào lympho phụ thuộc tương đối vào con đường sinh tổng hợp purine mới, sự tăng sinh tế bào lympho bị MPA ức chế một cách có chọn lọc.

- **Tác dụng không mong muốn chính** của MPA là rối loạn tiêu hóa (bao gồm buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng) và rối loạn về huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu).
- Thuốc điều trị dạ dày nhôm kháng acid có chứa magiê và nhôm gây cản trở hấp thu MPA do vậy không nên sử dụng đồng thời.
- Thuốc ức chế bơm proton cũng có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của mycophenolate mofetil, nhưng không ảnh hưởng đối với thuốc MPA dạng màng bao film tan trong ruột do chất này được hấp thu trong ruột non.
- Liều thông thường là 1–2 g mỗi ngày chia làm nhiều lần, có thể liều khi dùng phối hợp với tacrolimus thấp hơn so với khi phối hợp cyclosporine (CsA), bởi vì tuần hoàn gan ruột ảnh hưởng đến nồng độ MPA. Ngoài ra, cần phải giảm liều MPA khi có suy thận. Có thể định lượng nồng độ MPA để đánh giá sự hấp thu hay sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân, tuy nhiên chưa xác định rõ sự hữu ích trên lâm sàng.
- Nhóm thuốc ức chế đích Mammalian của Rapamycin (Mammalian target of rapamycin–mTOR): **sirolimus** và everolimus ức chế sự hoạt hoá của enzyme điều tiết xúc tác, ngăn cản sự phát triển của tế bào-T từ G1 đến pha S trong chu trình tế bào. Không giống như các thuốc ức chế calcineurin, thuốc ức chế mTOR không ảnh hưởng đến sự sao chép cytokine nhưng ức chế cytokine và ức chế sự phát triển yếu tố gây ra tăng sinh tế bào.
 - Các tác dụng không mong muốn chủ yếu của thuốc bao gồm tăng lipid máu, thiếu máu, protein niệu, khó lành vết thương, giảm tế bào máu, phù ngoại biên, loét miệng, triệu chứng tiêu hóa và một số tác dụng không mong muốn khác thường ít gặp hơn.
 - Mặc dù không trực tiếp gây độc cho thận, nhưng các thuốc ức chế mTOR có thể làm tăng tác dụng co mạch của ức chế calcineurin gây tăng độc tính trên thận. Như vậy, các thuốc ức chế mTOR tốt nhất là nên sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với steroid và/hoặc các chất chống tăng sinh tế bào khác.

- Sirolimus tương tác với sự chuyển hóa CsA, khiến việc theo dõi nồng độ của cả hai loại thuốc gặp khó khăn.
 - Liều thông thường của sirolimus là 2–5 mg/ ngày, dùng một lần. Everolimus dùng với liều 0,75–1,50 mg hai lần mỗi ngày. Việc theo dõi nồng độ thuốc đang được hoàn thiện, nồng độ đáy thông thường của Sirolimus là từ 5–15 ng/mL, của everolimus là 3–8 ng/mL.
 - Nên tránh dùng sirolimus cho bệnh nhân bị bệnh thận mạn mức độ trung bình đến nặng và ngay sau mổ do thuốc làm chậm lành vết thương, làm hoạt động của tạng ghép bị trì hoãn (ghép thận), gây bục miệng nối phế quản (ghép phổi) và huyết khối động mạch gan (ghép gan); dữ liệu về sử dụng everolimus giai đoạn ngay sau hậu phẫu còn rất ít.
- **Thuốc ức chế calcineurin**
- Các thuốc ức chế calcineurin ức chế sự hoạt hóa và tăng sinh của tế bào lympho T. Người ta đang xem xét các chiến lược cắt hoặc tránh dùng ức chế calcineurin trong ghép tạng do thuốc gây độc tính cho thận. Nên tránh dùng ức chế calcineurin tĩnh mạch do các thuốc này có độc tính rất cao và không bao giờ được truyền tĩnh mạch liều cao trong bất kỳ hoàn cảnh nào.
 - **Cyclosporine** là một chuỗi peptid vòng chứa 11 acid amin nguồn gốc từ một loại nấm. Tác dụng không liên quan miễn dịch không mong muốn chủ yếu của cyclosporine là tính độc cho thận do làm co thắt các tiểu động mạch đến ở cầu thận. Điều này gây giảm ngay tức thì mức lọc cầu thận tới 30% và về lâu dài gây tắc mạch thận do xơ hoá, dẫn đến bệnh thận mạn ở người nhận tạng. Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc ức chế mTOR, giảm khối lượng tuần hoàn và các độc tố cho thận khác có thể làm tăng độc tính của cyclosporine với thận. Tình trạng độc thận cấp tính do cyclosporine có thể phục hồi được khi giảm liều điều trị, còn tình trạng độc thận mạn tính thường không hồi phục và gần như xảy ra ở tất cả các bệnh nhân sau 8–10 năm sử dụng cyclosporine.
 - **Tác dụng không mong muốn khác** của cyclosporine bao gồm sự tăng sản lợi (nướu), rậm lông, run tay, tăng huyết áp, giảm dung nạp glucose, tăng lipid máu, tăng kali máu và huyết khối vi mạch (hiếm gặp). CsA có cửa sổ điều trị hẹp và liều lượng thuốc được điều chỉnh dựa trên nồng độ thuốc trong máu (nồng độ đáy để duy trì được khuyến cáo là từ 100 đến 300 ng/mL và nồng độ sau 2 giờ là 800 đến 1.200 ng/mL). Liều dùng thông thường là 6–8 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần và cần chú ý cẩn thận đến nồng độ thuốc và độc tính.
 - **Tacrolimus** là một kháng sinh nhóm macrolide và giống như CsA, tacrolimus cũng gây độc cho thận. Tacrolimus gây độc thận kinh và đái tháo đường nhiều hơn so với CsA, nhưng ít gây rậm lông, tăng huyết áp và tăng sản nướu (lợi).

Liều Tacrolimus dựa trên nồng độ đáy của thuốc trong máu (nồng độ duy trì được khuyến cáo là 5–10 ng/mL). Liều khởi đầu thông thường là 0,15 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần.

• Thuốc có nguồn gốc sinh học

◦ Kháng thể đa dòng

- Kháng thể kháng tế bào tuyến ức (Antithymocyte globulin) được sản xuất bằng cách tiêm tế bào tuyến ức của người cho động vật sau đó lấy huyết thanh của động vật để bào chế. Quá trình này tạo ra các kháng thể chống lại nhiều loại kháng nguyên khác nhau của hệ thống miễn dịch người. Khi truyền chế phẩm này cho bệnh nhân, các tế bào T sẽ bị triệt tiêu do bị dung giải qua trung gian bổ thể và sau đó các tế bào được kháng thể bao bọc sẽ bị hệ thống liên vong nội mô dọn sạch. Chức năng tế bào lympho cũng bị phá hủy do các kháng thể ngăn chặn và điều chỉnh sự bộc lộ các phân tử trên bề mặt tế bào. Chế phẩm được truyền qua tĩnh mạch trung tâm trong 4–6 giờ. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là sốt, rét run và đau khớp.
- **Tác dụng không mong muốn** khác bao gồm ức chế tủy xương, bệnh lý huyết thanh, hiếm khi là sốc phản vệ. Hai chế phẩm hiện có là kháng thể kháng thymocyte từ huyết thanh ngựa (horse antithymocyte globulin–ATGAM) và kháng thể kháng thymocyte từ huyết thanh thỏ (Thymoglobulin). Y vẫn hiện tại cho thấy kháng huyết thanh thỏ có hiệu quả hơn. Những loại thuốc này có thể được sử dụng tại thời điểm ghép để cải thiện dung nạp tạng ghép (điều trị đơn đường) hoặc điều trị thải ghép cấp sau đó. Nguy cơ dài hạn được quan tâm là tăng mắc các bệnh ác tính, đặc biệt là u lympho.

◦ Kháng thể đơn dòng

- **Kháng thể đơn dòng kháng thụ thể interleukin-2.** Daclizumab (từ người) và basiliximab (lai ghép) là những kháng thể đơn dòng ức chế cạnh tranh thụ thể interleukin-2 (CD25) và do đó ức chế sự hoạt hóa tế bào T. Kháng thể đơn dòng từ người hoặc lai ghép có thời gian bán hủy kéo dài và giảm thiểu nguy cơ tạo ra kháng thể kháng chuột. Các chế phẩm này được truyền tĩnh mạch ngoại vi khi mổ ghép và ít gây tác dụng phụ.
- Belatacept, là một protein liên hợp được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm (Food and Drug Administration–FDA) phê chuẩn cho sử dụng trong ghép thận năm 2011, có tác dụng phong bế con đường đồng kích thích và qua đó ức chế sự hoạt hóa tế bào T. Chế phẩm này không được sử dụng trong ghép các tạng khác ngoài thận và những bệnh nhân có phản ứng huyết thanh âm tính với virus Epstein-Barr (Epstein-Barr virus–EBV) vì làm tăng tần suất bị bệnh tăng sinh dòng lympho sau ghép tạng ở các bệnh nhân này.
- Các chế phẩm có nguồn gốc sinh học khác được sử dụng chưa chính thức trong ghép tạng bao gồm alemtuzumab, kháng thể đơn dòng chống lại CD52, phân

tử có trên tế bào B và T; **eculizumab**, kháng thể đơn dòng được nhân hóa có tác dụng phóng bế sự hoạt hóa của bô thể C5; **rituximab**, kháng thể đơn dòng lai ghép chống lại protein CD20 của tế bào B.

• Dự phòng nhiễm trùng

- **Tiêm chủng.** Cần tiêm vắc xin phòng phế cầu khuẩn và phòng viêm gan B khi đánh giá trước ghép. Cần tiêm vắc xin phòng ngừa cúm A hàng năm. Nên tránh sử dụng các vắc xin sống sau ghép hoặc khi sắp ghép (v.d., ghép thận từ người hiến sống) (*Am J Transplant 2004;4(suppl 10):160*). Cần cân nhắc tiêm vắc xin ngừa thủy đậu cho những bệnh nhân có phản ứng huyết thanh thủy đậu âm tính và tiêm vắc xin phòng viêm gan A (đặc biệt đối với bệnh nhân có chỉ định ghép gan) (*Clin Infect Dis 2009;49:1550*).
- **Trimethoprim/sulfamethoxazole** giúp ngăn ngừa nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* và nhiễm *Nocardia*. Liều tối ưu và thời gian điều trị dự phòng chưa được xác định nhưng khuyến cáo sử dụng ít nhất là 1 năm. Nếu bệnh nhân bị dị ứng sulfamid, có thể thay thế bằng dapsone, khí dung pentamidine hoặc atovaquone.
- **Acyclovir** ngăn ngừa sự tái hoạt hoá của virus herpes simplex (herpes simplex virus-HSV) và varicella-zoster nhưng không hiệu quả trong dự phòng CMV. HSV có thể gây nhiễm trùng nghiêm trọng ở người suy giảm miễn dịch và nên áp dụng một số biện pháp dự phòng trong năm đầu sau ghép. Bệnh nhân tái nhiễm HSV (qua đường miệng hay đường sinh dục) nên được dự phòng dài hạn. Cần dùng acyclovir suốt đời cho những bệnh nhân có phản ứng huyết thanh với EBV âm tính được nhận tặng từ người hiến có phản ứng huyết thanh với EBV dương tính.
- **Ganciclovir** hoặc **valganciclovir** ngăn ngừa sự tái hoạt hoá của CMV ở những bệnh nhân đã nhiễm CMV từ trước, người nhận tặng từ người hiến có CMV dương tính, hoặc cả hai trường hợp trên. Thông thường, thuốc được sử dụng từ 3-12 tháng sau ghép tạng. Cũng có thể dùng globulin kháng CMV hoặc truyền tĩnh mạch ganciclovir cho những trường hợp này. Ngoài ra, bệnh nhân có thể được theo dõi sự sao chép CMV trong máu bằng phản ứng khuếch đại chuỗi (polymerase chain reaction-PCR) trước khi xuất hiện triệu chứng và điều trị đón đầu.
- **Fluconazole** hoặc **ketoconazole** có thể được dùng cho bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm nấm toàn thân hoặc nhiễm nấm cục bộ tái đi tái lại. Cả hai loại thuốc đều làm tăng nồng độ CsA và tacrolimus (xem mục Điều trị trong phần Căn bản về ghép tạng). Hỗn dịch **nystatin**, **clotrimazole** dạng viên ngậm, hoặc **fluconazole** dùng hàng tuần được chỉ định để ngăn ngừa nấm candida hầm họng (bệnh tua miệng).

THẢI GHÉP

Thải ghép thận cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

Hầu hết những đợt thải ghép cấp tính xảy ra trong năm đầu tiên sau ghép tạng. Hiện nay, nhờ có sự rà soát cẩn thận nhằm phát hiện nồng độ thuốc chống thải ghép không đủ, việc không tuân thủ điều trị, hoặc một dạng thải ghép ít gặp hơn như thải ghép qua trung gian kháng thể hay do tương bào, tần suất mắc mới của thải ghép cấp chỉ ở mức thấp. Thải ghép cấp muộn (xảy ra sau ghép trên 1 năm) thường do sử dụng thuốc ức chế miễn dịch không đủ hoặc do bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

Định nghĩa

Trong thải ghép cấp qua trung gian miễn dịch, chức năng thận giảm cấp tính kèm theo các biến đổi đặc hiệu về mô bệnh học trên tiêu bản sinh thiết thận, gồm có xâm nhiễm tế bào lympho ở mô kẽ, viêm ống thận và viêm động mạch (thải ghép tế bào và/hoặc viêm cầu thận, viêm mao mạch, mao mạch quanh ống thận nhuộm dương tính với thành phần bô thể C4d (thải ghép qua trung gian kháng thể).

Dịch tễ học

Tỷ lệ thải ghép thận hiện nay chỉ gấp ở khoảng 10% bệnh nhân ghép thận. Những bệnh nhân không được điều trị ức chế miễn dịch đơn đường có tần suất mắc mới thải ghép cấp từ 20–30%.

Bệnh lý kèm theo

Việc chẩn đoán thải ghép thận cấp được dựa vào sinh thiết thận qua da sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây tăng ure máu trước thận do thiếu dịch và đã xét nghiệm lại để kiểm tra. Các thăm khám sâu rộng khác bao gồm xem xét khả năng bị ngộ độc thuốc ức chế calcineurin (nồng độ đáy và/hoặc nồng độ đỉnh của thuốc và các dấu hiệu đi kèm), nhiễm trùng (tổng phân tích và cây nước tiểu), tắc nghẽn đường tiết niệu (siêu âm thận) và biến chứng phẫu thuật như rò nước tiểu (scan thận). Một số kỹ thuật mới nghiên cứu vai trò của các chỉ dấu sớm trong máu và nước tiểu để chẩn đoán thải ghép cấp đang được xây dựng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện gồm tăng creatinin máu, giảm số lượng nước tiểu, phù tăng hoặc tăng

huyết áp nặng lên. Các triệu chứng ban đầu thường không có trừ tăng creatinin máu. Các triệu chứng thực thể (sốt, mệt mỏi, đau khớp, sưng đau tạng ghép) không thường gặp trên lâm sàng.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt phụ thuộc vào khoảng thời gian sau ghép tạng (Bảng 17-1).

Thải ghép phổi cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

- Trong số các tạng đặc, phổi là cơ quan có tính sinh miễn dịch nhiều nhất. Đa số bệnh nhân có ít nhất một đợt thải ghép cấp. Nhiều đợt thải ghép cấp sẽ dẫn đến thải ghép mạn (hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn).
- Thải ghép phổi** xảy ra thường xuyên và phổ biến nhất là xảy ra trong những tháng đầu sau ghép.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán thường thông qua nội soi phế quản ống mềm kết hợp với rửa phế quản phế nang và sinh thiết xuyên vách phế quản.

Bảng 17-1

Chẩn đoán phân biệt của rối loạn chức năng thận ghép

<1 Tuần sau ghép	<3 Tháng sau ghép	>3 Tháng sau ghép
Hoại tử ống thận cấp	Thải ghép cấp	Tăng ure huyết trước thận
Thải ghép tối cấp	Ngộ độc úc chế calcineurin	Ngộ độc úc chế calcineurin
Thải ghép nhanh	Tăng ure huyết trước thận	Thải ghép cấp (không tuân thủ điều trị, nồng độ thấp)
Tắc nghẽn	Tắc nghẽn	Tắc nghẽn
Rò nước tiểu (hoại tử niệu quản)	Nhiễm trùng	Tái phát bệnh thận
Huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch	Viêm thận kẽ	Bệnh thận mới xuất hiện
Tắc mạch do mảng xơ vữa	Tái phát bệnh thận Bệnh thận do BK virus	Hẹp động mạch thận (do miệng nối hoặc xơ vữa) Bệnh thận do BK virus

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, gồm sốt, khó thở và ho khan. X-quang lồng ngực thường không thay đổi và nhìn chung không giúp ích cho chẩn đoán ngay cả khi có bất thường (thâm nhiễm vùng rốn phổi, phù nề mô kẽ, tràn dịch màng phổi). Thay đổi kết quả các test đánh giá chức năng phổi không đặc hiệu đối với thải ghép phổi, tuy nhiên nếu dung tích sống gắng sức (forced vital capacity–FVC) hoặc thể tích thở ra tối đa giây đầu tiên (FEV₁), hoặc cả hai chỉ số này giảm >10% thì thường có ý nghĩa trên lâm sàng.

Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt thải ghép phổi với nhiễm trùng phổi, vì mặc dù triệu chứng là tương tự nhau, nhưng điều trị hoàn toàn khác nhau.

Thải ghép tim cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh nhân nhận tim thường có 2–3 đợt thải ghép cấp tính trong năm đầu tiên và khoảng 50% đến 80% bệnh nhân có ít nhất một đợt thải ghép, hầu hết xảy ra trong 6 tháng đầu tiên sau ghép.

CHẨN ĐOÁN

- **Chẩn đoán** thải ghép tim dựa vào sinh thiết nội tâm mạc và cơ tim, tiến hành trong quá trình theo dõi thường quy hoặc ngay khi xuất hiện các triệu chứng của thải ghép cấp. Tất cả các kỹ thuật không xâm nhập hiện nay đều không có đủ độ nhạy và độ đặc hiệu để có thể thay thế sinh thiết nội tâm mạc và cơ tim. Việc sinh thiết nhiều lần thường dẫn đến hở van ba lá nghiêm trọng.
- **Bệnh nhân có thể có** các triệu chứng và dấu hiệu của rối loạn chức năng thất trái, như khó thở, cơn khó thở kịch phát về đêm, khó thở khi nằm, ngất, tim đập nhanh, tiếng ngựa phi mới xuất hiện và tăng áp lực tĩnh mạch cảnh. Nhiều bệnh nhân thải ghép không có triệu chứng. Thải ghép cấp tính cũng có thể đi kèm với rối loạn nhịp tim nhịp nhanh, nhịp nhanh nhĩ thường gấp hơn nhịp nhanh thất.

Thải ghép gan cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

- Phần lớn **bệnh nhân gan** chỉ cần duy trì thuốc ức chế miễn dịch ở mức tối thiểu. Thải ghép gan cấp diễn hình xảy ra trong 3 tháng đầu sau ghép, thường

gặp trong 2 tuần đầu sau phẫu thuật. Thải ghép cấp tính ở gan thường hồi phục và không gây hậu quả nghiêm trọng như thải ghép của các tạng khác. Viêm gan virus tái phát sau ghép thường gặp hơn nhiều và là vấn đề ảnh hưởng đến sức khỏe của bệnh nhân.

- **Bệnh nhân nhận gan** thường có những đợt thải ghép cấp, với ít nhất khoảng 60% bệnh nhân bị 1 đợt thải ghép.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán dựa vào sinh thiết gan sau khi đã loại trừ các biến chứng kỹ thuật.

Biểu hiện lâm sàng

Có thể không có **triệu chứng lâm sàng** mà chỉ có tăng nhẹ men transaminase, hoặc bệnh nhân có thể có các dấu hiệu và triệu chứng của suy gan gồm sốt, mệt mỏi, chán ăn, đau bụng, cỏ trướng, giảm tiết mật, tăng bilirubin và transaminase.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt rối loạn chức năng gan ghép giai đoạn sớm bao gồm gan ghép không hoạt động ngay, tổn thương do bảo quản gan, huyết khối mạch máu, rò dịch mật hoặc hẹp miệng nối đường mật. Cần loại trừ các tình trạng này bằng thăm khám lâm sàng hoặc siêu âm Doppler. Rối loạn chức năng gan ghép giai đoạn muộn có thể do thải ghép, viêm gan B hoặc C tái phát, nhiễm CMV, nhiễm EBV, úm mật hoặc do ngộ độc thuốc.

Thải ghép tuy cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

- Phần lớn những đợt thải ghép xuất hiện trong vòng 6 tháng đầu tiên sau ghép. Khác với các tạng ghép khác, triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm không tương thích với thải ghép, đặc biệt là nếu có tăng đường máu do thải ghép thì đã là muộn, tình trạng thải ghép là nặng nề và không hồi phục. Do có khoảng 80% các bệnh nhân được ghép tuy đồng thời với ghép thận và có đáp ứng miễn dịch tự, chức năng và dấu hiệu mô bệnh học của thận ghép có thể là dấu hiệu chỉ điểm thay thế để chẩn đoán thải ghép tuy.
- Hầu hết các bệnh nhân ghép tuy đều sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch gồm bốn (04) loại thuốc, gồm một (01) thuốc dọn đường và ba (03) thuốc duy trì trong đó có corticosteroids. Tỷ lệ thải ghép cấp 1 năm sau ghép dao động từ 25% đến 40%; và là nguyên nhân chính gây mất chức năng tạng ghép cả giai đoạn sớm cũng như giai đoạn muộn.

CHẨN ĐOÁN

Tại thời điểm phẫu thuật, dịch tụy ngoại tiết có thể được dẫn lưu xuống ruột (dẫn lưu tụy ruột) hoặc vào bàng quang (dẫn lưu tụy bàng quang). Nồng độ amylase và lipase máu là chỉ số theo dõi nhằm phát hiện thải ghép trong cả 2 phương pháp dẫn lưu này, nhưng không đặc hiệu. Trong trường hợp dẫn lưu tụy bàng quang, tình trạng giảm amylase niệu tương quan với thải ghép. Tuy nhiên, sinh thiết tụy vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, hình ảnh tổn thương mô bệnh học của thải ghép bao gồm viêm vách ngăn, ống tụy và nang tụy; viêm nội mạc mạch máu. Nếu bệnh nhân được ghép thận-tụy đồng thời từ cùng một người hiến, creatinine máu và hình ảnh sinh thiết thận có thể giúp chẩn đoán thải ghép tụy, tuy nhiên đôi khi có thể xảy ra tình trạng thải ghép tụy và thải ghép thận riêng rẽ.

Biểu hiện lâm sàng

Có thể không có triệu chứng lâm sàng mà chỉ có tăng nhẹ nồng độ amylase và lipase trong máu hoặc giảm amylase trong nước tiểu (trong dẫn lưu tụy bàng quang). Tăng đường huyết là biểu hiện muộn của thải ghép tụy.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt tăng đường huyết do các nguyên nhân như huyết khối mạch (7% bệnh nhân nhận tụy), tác dụng độc do thuốc lên tế bào tụy nội tiết, tác dụng của steroid, nhiễm trùng, hiện tượng kháng insulin hoặc bệnh tự miễn tái phát. Chẩn đoán phân biệt tình trạng tăng lipase máu do các nguyên nhân như viêm tụy ghép, tụy dịch quanh tụy/nhiễm trùng, tắc nghẽn ống tụy, mất nước, bệnh tăng sinh lympho bào sau ghép tạng (posttransplant lymphoproliferative disorder–PTLD).

Rối loạn chức năng tạng ghép mạn tính

ĐẠI CƯƠNG

- Rối loạn chức năng tạng ghép mạn tính là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến mất tạng ghép ở giai đoạn muộn và là trở ngại lớn để tạng ghép có thể tồn tại lâu dài.
- Rối loạn chức năng tạng ghép mạn tính** (trước đây gọi là thải ghép mạn tính) là quá trình giảm chức năng tạng ghép từ từ, âm thầm, đặc trưng bởi tình trạng tắc nghẽn dần dần các mạch máu và ống dẫn của tạng ghép, teo nhu mô và xơ hóa mô kẽ.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán thường rất khó khăn và thường phải dựa vào sinh thiết tạng ghép. Đây là một quá trình qua trung gian miễn dịch và không miễn dịch.

- Biểu hiện của thải ghép mạn tính thường đặc hiệu cho mỗi hệ cơ quan.

ĐIỀU TRỊ

Cho đến nay, chưa có phương pháp điều trị hiệu quả nào để giải quyết tình trạng suy chức năng tạng ghép mạn tính qua trung gian miễn dịch đã được xác lập. Một số trường hợp, đặc biệt bệnh nhân ghép thận có thể cần được ghép lại lần hai. Chiến lược nghiên cứu hiện nay đang tập trung vào phòng ngừa suy chức năng tạng ghép mạn tính.

Biến chứng

ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm trùng

- Nhiễm CMV** (*N Engl J Med* 1998;338:1741) do sự tái hoạt động của CMV ở người nhận tạng đã có CMV dương tính hoặc do nhiễm mới từ tạng ghép có CMV dương tính. Tình trạng này có biểu hiện rất đa dạng, từ hội chứng nhiễm virus nhẹ đến rối loạn chức năng của tạng ghép, nhiễm trùng xâm nhập nhiều hệ cơ quan, thậm chí gây tử vong. Bệnh nhân có CMV âm tính nhận tạng từ người hiến có CMV dương tính có nguy cơ rất cao, đặc biệt là trong năm đầu tiên (Bảng 17–2).
 - Do có nguy cơ tiến triển và bị bệnh nặng nếu không được điều trị, việc điều trị thường được chỉ định cho bệnh nhân ghép mà không cần có chẩn đoán về mô học là bị nhiễm trùng xâm nhập. Phương pháp nuôi cấy trong vỏ chỉ chuẩn xác khi bệnh phẩm được cấy trong vòng 24 giờ đầu. Chuyển đổi huyết thanh IgM sang dương tính hoặc tăng hiệu giá IgM, IgG lên gấp bốn lần gợi ý tình trạng nhiễm trùng cấp tính; Tuy nhiên, hiện nay nhiều trung tâm sử dụng kỹ thuật chẩn đoán dựa trên phản ứng khuếch đại chuỗi (PCR) với bệnh phẩm máu, và chỉ định điều trị khi có bằng chứng về sự sao chép virus (*J Am Soc Nephrol* 2001;12:848).
 - Điều trị valganciclovir liều 450–900 mg đường uống 2 lần mỗi ngày, (cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận) hoặc ganciclovir 2,5–5,0 mg/kg đường tĩnh mạch 2 lần mỗi ngày (cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận), trong 3–4 tuần. Globulin kháng CMV thường được sử dụng kết hợp với ganciclovir cho bệnh nhân có tổn thương nội tạng.
 - Foscarnet và cidofovir là các thuốc thay thế có độc tính cao hơn, chỉ dành cho các trường hợp kháng ganciclovir.
- Viêm gan B & C.** Bệnh nhân mắc viêm gan virus đang hoạt động hoặc xơ gan không được chỉ định ghép tạng khác ngoài gan. Tình trạng ức chế miễn dịch làm tăng sự sao chép virus viêm gan B hoặc C ở người nhận tạng.

Bảng 17-2

Thời gian và nguyên nhân nhiễm trùng sau ghép tạng

Khoảng thời gian	Biến chứng nhiễm trùng	Căn nguyên
<1 tháng sau ghép	Viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng vết mổ, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng máu liên quan đến catheter, ống dẫn lưu đường mật, màng phổi hay các dẫn lưu khác	Nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc nấm
Từ 1–6 tháng sau ghép	Nhiễm trùng cơ hội	<i>Cytomegalovirus</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Giun lươn (Strongyloides stercoralis)</i> Virus tây sông Nil (West nile virus) Virus Varicella-zoster (VZV)
	Tái hoạt các nhiễm trùng đã có trước đó	<i>Mycobacteria spp</i> Các loại nấm Viêm gan virus
>6 tháng sau ghép tạng	Nhiễm trùng cộng đồng	Nhiễm khuẩn Nhiễm trùng do ve bọ Influenza <i>Metapneumovirus</i> <i>Norovirus</i>
	Nhiễm trùng mạn tính tiến triển	VZV (Zoster) tái hoạt Viêm gan B Viêm gan C HIV <i>Cytomegalovirus</i> <i>Epstein-Barr virus</i> <i>Papillomavirus</i> <i>Polyoma virus (BK)</i>
	Nhiễm trùng cơ hội	<i>P.jiroveci</i> <i>L.monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus spp</i> Virus tây sông Nil (West Nile virus)

- **Viêm gan B** có thể tái phát dưới dạng suy gan bạo phát, ngay cả ở bệnh nhân không có dấu hiệu gia tăng tải lượng DNA của virus trước khi ghép tạng. Trong ghép gan, nguy cơ viêm gan B tái phát có thể được làm giảm bằng cách sử dụng globulin miễn dịch kháng virus viêm gan B trong và sau ghép gan. Kinh nghiệm cho thấy, bắt đầu sử dụng lamivudine trước khi ghép gan để làm giảm tải lượng virus có thể làm giảm khả năng bị viêm gan B tái phát sau ghép gan.
- **Viêm gan C** ở bệnh nhân ghép tạng khác ngoài gan thường tiến triển chậm, và còn cần phải xác định ảnh hưởng của tình trạng ức chế miễn dịch lên tỷ lệ tử vong do bệnh gan sau ghép. Các phác đồ điều trị viêm gan C cho những bệnh nhân ghép tạng khác ngoài gan vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Viêm gan C hầu như luôn bị tái phát sau ghép ở những bệnh nhân ghép gan do viêm gan C. Điều trị tình trạng viêm gan C tái phát bằng ribavirin phối hợp interferon có thể cải thiện được các tổn thương mô học của bệnh, tuy nhiên liều thuốc và thời gian điều trị còn gây tranh cãi.
- **EBV** có vai trò trong bệnh lý tăng sinh lympho bào sau ghép tạng (Post-transplant lymphoproliferative disorder–PTLD). Đây là một tình trạng bệnh lý nguy hiểm đe dọa tính mạng và được điều trị bằng cách ngừng hẳn hoặc giảm liều các thuốc ức chế miễn dịch kết hợp với hóa trị tích cực. Vai trò của các tác nhân virus mới được phát hiện như virus herpes người (HHV)-6, HHV-7, HHV-8 và virus polyoma (BK và JC) ở bệnh nhân sau ghép tạng cần được nghiên cứu thêm. Virus BK được xem là nguyên nhân gây viêm thận kẽ dẫn đến mất chức năng thận ghép và đôi khi gây hẹp niệu quản dẫn đến tắc nghẽn đường niệu. Bệnh thận do virus BK ban đầu là do tình trạng tái hoạt virus BK tiềm tàng trong tạng được ghép, và tình trạng này hiếm khi được quan sát thấy ở những bệnh nhân ghép các tạng khác ngoài thận.
- **Nhiễm nấm và ký sinh trùng** như *Cryptococcus*, *Mucor*, aspergillosis và các loài *Candida* làm tăng tỷ lệ tử vong sau ghép và cần được chẩn đoán và điều trị tích cực. Vai trò của fluconazole đường uống trong điều trị dự phòng còn chưa được xác định.
- **Bệnh thận:** Rối loạn chức năng thận ghép mạn tính là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mất thận ghép ở người nhận thận. Tình trạng ngộ độc ức chế calcineurin (CsA hoặc tacrolimus) hoặc tái phát bệnh thận cũ cũng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân này. Ở những người nhận phổi, tim, gan, tụy, tình trạng ngộ độc thuốc ức chế calcineurin mạn tính cũng có thể dẫn đến suy thận mạn và bệnh thận giai đoạn cuối đòi hỏi phải lọc máu hoặc ghép thận. Tần suất mắc mới bệnh thận giai đoạn cuối do ngộ độc ức chế calcineurin ở những người nhận tạng ít nhất là 10%, và tần suất mắc mới bệnh thận mạn có thể tới 50% (*N Engl J Med* 2003;349:931).
- **Ung thư:** Tần suất mắc mới các bệnh ác tính ở bệnh nhân ghép tạng cao gấp 3–4

lần so với người bình thường cùng độ tuổi. Một số loại ung thư xuất hiện với tần suất tương tự, còn một số loại ung thư khác có tần suất cao hơn nhiều so với người bình thường. Các bệnh ác tính có nguy cơ tăng cao hơn quần thể dân bình thường từ 5 lần trở lên gồm có sarcoma Kaposi, u lympho non-Hodgkin, ung thư da, ung thư môi, ung thư âm hộ, ung thư hậu môn và ung thư gan, điều này cho thấy các virus liên quan đến những bệnh lý nêu trên có tiềm năng gây ung thư (JAMA 2011; 306: 1891).

- **Ung thư da và ung thư môi** là các bệnh ác tính thường gặp nhất (40% đến 50%) ở bệnh nhân sau ghép tạng, với tần suất mắc mới cao gấp 10–250 lần so với người bình thường. Các yếu tố nguy cơ bao gồm thuốc ức chế miễn dịch, tia cực tím và nhiễm virus gây u nhú ở người. Ở những người được ghép tạng, các loại ung thư này có xu hướng xuất hiện độ tuổi trẻ hơn, và tiến triển nhanh hơn so với quần thể dân cư nói chung. Các bệnh nhân được khuyến cáo nên sử dụng áo bảo hộ, kem chống nắng và tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời. Khám da là phương pháp sàng lọc cơ bản, và chẩn đoán sớm sẽ cho tiên lượng tốt. Các thuốc ức chế mTOR có thể là lựa chọn tốt hơn cho các bệnh nhân ung thư da tái phát nếu không bị chống chỉ định do các nguyên nhân khác.
- **Bệnh tăng sinh lympho bào sau ghép tạng** chiếm 1/5 trong tổng số các bệnh ác tính ở bệnh nhân sau ghép tạng, tần suất mắc mới xấp xỉ 1%. Tần suất này cao gấp 30–50 lần so với người bình thường, và nguy cơ còn tăng cao hơn khi sử dụng các chế phẩm kháng tế bào lympho trong điều trị dọn đường hay điều trị thải ghép. Hầu hết các trường hợp là u lympho non-Hodgkin tế bào B lớn. Bệnh tăng sinh tế bào lympho sau ghép thường do tăng sinh tế bào B dưới hiệu ứng của EBV trên cơ địa suy giảm miễn dịch mạn tính. Người có EBV âm tính nhận tạng từ người có EBV dương tính có nguy cơ cao nhất. Biểu hiện thường không điển hình và luôn cần được rà soát ở người có các triệu chứng mới. Để chẩn đoán cần có yếu tố chỉ điểm nghi ngờ cao và tiếp đến là sinh thiết mô. Điều trị bao gồm giảm liều hoặc ngừng thuốc ức chế miễn dịch và hóa trị liệu.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tương tác thuốc mạnh luôn là một mối quan tâm do bệnh nhân ghép tạng phải dùng nhiều loại thuốc. Trước khi kê một loại thuốc mới cho bệnh nhân được ghép tạng cần xem xét kỹ lưỡng sự tương tác thuốc.

- Cần tránh dùng phối hợp **allopurinol** và **azathioprine** hoặc sử dụng rất thận trọng vì nguy cơ gây ức chế tủy xương nặng.
- CsA và tacrolimus được chuyển hóa bởi cytochrome P450 (3A4). Do đó, nồng độ CsA và tacrolimus sẽ giảm khi dùng kèm các thuốc khởi động hoạt động của cytochrome P450, như rifampin, isoniazid, barbiturate, phenytoin và carbamazepine. Ngược lại, nồng độ CsA và tacrolimus tăng lên khi dùng cùng với

các thuốc cạnh tranh với cytochrome P450 như verapamil, diltiazem, nicardipin, thuốc kháng nấm nhóm azole, erythromycin, và clarithromycin. Tác dụng tương tự cũng quan sát thấy khi sử dụng Tacrolimus và sirolimus.

- Không nên dùng đồng thời Tacrolimus và CsA do làm tăng nguy cơ gây độc cho thận mức độ nặng.
- Khuyến cáo sử dụng MPA liều thấp hơn khi dùng đồng thời với tacrolimus hoặc sirolimus.
- Dùng đồng thời CsA và sirolimus có thể gây tăng gấp đôi nồng độ sirolimus; để tránh sự tương tác giữa hai thuốc này, nên dùng CsA và sirolimus cách nhau 4 giờ.

18

Bệnh lý đường tiêu hóa

C. Prakash Gyawali, Amit Patel

GS.TS. Đào Văn Long, PGS.TS. Phan Thu Phương

Xuất huyết đường tiêu hóa

ĐẠI CƯƠNG

Xuất huyết đường tiêu hóa cấp là tình trạng nghiêm trọng làm tăng tỷ lệ tử vong và chi phí điều trị, đặc biệt trong trường hợp xuất huyết tiêu hóa xảy ra khi nằm viện, do nguyên nhân tăng áp tĩnh mạch cửa hoặc khối u (*Gut* 2011;60:1327).

- Xuất huyết đường tiêu hóa biểu hiện bởi nôn máu hoặc đi ngoài phân có máu đỗ tươi hoặc đỗ với các mức độ khác nhau.
- **Xuất huyết đường tiêu hóa rõ rệt** khi có máu tươi hoặc máu đổi màu trong chất nôn hoặc trong phân.
- **Xuất huyết đường tiêu hóa kín đáo** khi xét nghiệm phát hiện có máu trong phân (phân đính) hoặc thiếu máu thiếu sắt mà không nhìn thấy máu trong phân.
- **Xuất huyết đường tiêu hóa kín đáo** bao gồm xuất huyết đường tiêu hóa **không rõ nguyên nhân**, xuất huyết vẫn tồn tại hoặc tái phát sau khi kết quả nội soi ban đầu không phát hiện được tổn thương (*Gastroenterology* 2007;133:1697).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

- Nôn ra máu, nôn ra dịch màu bã cà phê và sonde dạ dày có máu hoặc dịch màu cà phê là dấu hiệu gợi ý chảy máu từ đường tiêu hóa trên.
- **Phân đen**, đính, có mùi đặc trưng, thường do nguyên nhân tại đường tiêu hóa trên, mặc dù xuất huyết ở ruột non và đại tràng phải cũng có thể gặp đi ngoài phân đen.
- Màu sắc khác nhau của **phân có máu** là biểu hiện của xuất huyết ở đoạn cuối ruột non hoặc đại tràng, tùy thuộc vào số lượng máu mất và nhu động của đại tràng. Xuất huyết đường tiêu hóa trên tiến triển nhanh biểu hiện có máu trong phân và luôn có biểu hiện tình trạng shock do giảm thể tích tuần hoàn.
- **Chảy máu từ hậu môn trực tràng** thường gặp có máu tươi phủ bên ngoài phân, kết hợp với triệu chứng đại tràng đoạn dưới (v.d., cảm giác buồn đại tiện không kiểm soát được, căng tức, hoặc đau khi đại tiện).

- **Thiếu máu** do mất máu có biểu hiện mệt mỏi, suy nhược, đau bụng, xanh xao, hoặc khó thở.
- **Uớc tính lượng máu mất** thường không chính xác. Nếu mức hematocrit nền đã biết thì có thể đánh giá sơ bộ lượng máu mất dựa vào mức giảm hematocrit. Nhìn chung, xuất huyết đường tiêu hóa dưới ít gây ảnh hưởng huyệt động hơn so với xuất huyết đường tiêu hóa trên.
- **Rối loạn đông máu** có thể gây chảy máu từ các tổn thương có từ trước trong đường tiêu hóa. Rối loạn đông máu (v.d., bệnh gan, bệnh von Willebrand, thiếu vitamin K, và đông máu nội mạch tiến triển) có thể ảnh hưởng đến tiến trình xuất huyết tiêu hóa (xem Chương 20, Rối loạn đông máu và huyệt khói).
- **Các thuốc** có ảnh hưởng đến quá trình đông máu hoặc chức năng tiêu cầu bao gồm warfarin, heparin, aspirin, thuốc kháng viêm không steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drugs–NSAIDs), clopidogrel (Plavix), thuốc tiêu huyệt khói, các thuốc dự phòng huyệt khói như thuốc đối kháng thụ thể glycoprotein IIb/IIIa (abciximab [ReoPro], eptifibatide [Integrilin], tirofiban [Aggrastat]) và các thuốc ức chế thrombin trực tiếp (argatroban, bivalirudin, dabigatran etexilate). NSAIDs và aspirin có thể gây tổn thương niêm mạc tại bất cứ vị trí nào trên đường tiêu hóa.

Khám thực thể

- **Màu sắc của phân.** Kiểm tra trực tiếp phân qua thăm trực tràng hoặc nội soi trực tràng giúp đánh giá sơ bộ mức độ chảy máu (*Dig Dis Sci* 1995;40:1614). **Nội soi kiểm tra trực tràng** có thể xác định bất thường hậu môn trực tràng như nứt hậu môn, thăm khám trực tràng gây cảm giác rất khó chịu cho người bệnh.
- Máu tươi chảy qua **sonde dạ dày** cho thấy đang có xuất huyết đường tiêu hóa trên và cần được can thiệp nội soi cấp cứu (*Gastrointest Endosc* 2004;59:172). Dịch trong sonde dạ dày cần được chú ý khi thấy có máu và dịch tối màu (“bã cà phê”) và **xét nghiệm đánh giá chảy máu kín đáo trong dịch hút từ sonde dạ dày không được ứng dụng trên lâm sàng**. Chảy máu từ tá tràng có thể không phát hiện được qua dịch hút trong sonde dạ dày. Rửa dạ dày bằng nước hoặc nước muối có thể áp dụng để đánh giá tiến triển, mức độ nặng của xuất huyết tiêu hóa trên và làm sạch dạ dày khỏi máu và cục máu đông trước khi nội soi (*N Engl J Med* 2008;359:928). Sau khi chẩn đoán xuất huyết đường tiêu hóa trên, sonde dạ dày có thể được rút khi bệnh nhân ổn định.
- **Theo dõi** liên tục hoặc đánh giá thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn là cần thiết, nếu mạch nhanh hoặc tụt huyết áp (blood pressure–BP) đột ngột có thể là dấu hiệu sớm của tình trạng mất máu tái phát hoặc mất máu vẫn đang tiếp tục.
- Nếu huyết áp và mạch nền nằm trong giới hạn bình thường, bệnh nhân ngồi lên hoặc đứng dậy có thể xuất hiện **thay đổi huyết động tư thế** (giảm huyết áp tâm thu 10 mm Hg, mạch tăng 15 lần/phút). Thay đổi mạch và huyết áp tư thế tương ứng mất 10% đến 20 % khối lượng tuần hoàn; hạ huyết áp khi nằm tương ứng mất

>20%. Bệnh nhân xuất hiện tụt huyết áp với huyết áp tâm thu là 100 mm Hg hoặc nhịp tim nèn nhanh 100 nhịp/phút cho thấy rối loạn huyết động nghiêm trọng cần bù khói lượng tuần hoàn ngay (*N Engl J Med* 2008;359:928).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Công thức máu toàn phần (Complete blood cell–CBC)
- Xét nghiệm đông máu (chỉ số INR, thời gian thromboplastin bán phần)
- Nhóm máu, xét nghiệm chéo từ 2 đến 4 đơn vị máu
- Xét nghiệm sinh hóa máu (gồm xét nghiệm chức năng gan, creatinine huyết thanh)

Kỹ năng chẩn đoán

• Nội soi

- **Nội soi thực quản dạ dày tá tràng (EGD–Esophagogastroduodenoscopy)** có giá trị chẩn đoán chính xác cao, có vai trò trong điều trị, thủ thuật ít gây ảnh hưởng cho bệnh nhân và là thủ thuật chẩn đoán được lựa chọn trong xuất huyết đường tiêu hóa trên. Bồi phụ khói lượng tuần hoàn hoặc truyền máu nên được thực hiện trước khi tiến hành nội soi ở những bệnh nhân có tình trạng huyết động không ổn định. Bệnh nhân đang chảy máu hoặc có nguy cơ cao (Bảng 18–1) cần thiết phải nội soi cấp cứu khi tình trạng bệnh nhân ổn định trong bệnh viện. Tiêm tĩnh mạch (IV–Intravenous) erythromycin (truyền 125–250 mg 30 phút trước khi nội soi thực quản dạ dày tá tràng) có tác dụng làm sạch máu và cục máu đông trong dạ dày và giúp dễ dàng quan sát khi tiến hành nội soi thực quản dạ dày tá tràng (*Gastrointest Endosc* 2011;73:245). Tiến hành nội soi thực quản dạ dày tá tràng lại lần hai sau khi ngừng xuất huyết không chứng minh làm giảm sự can thiệp của phẫu thuật hoặc tỷ lệ tử vong (*J Gastroenterol Hepatol* năm 2010;25:8).
- **Nội soi đại tràng** có thể thực hiện sau khi thụt tháo nhanh ở những bệnh nhân ổn định về lâm sàng; dung dịch thụt tháo có thể bơm qua ống sonde dạ dày khi bệnh nhân không uống được. Mặc dù hiệu quả chẩn đoán cao nhất khi tiến hành nội soi trong vòng 24 giờ kể từ khi bắt đầu có triệu chứng, (*Am J Gastroenterol* năm 2005;100:2395), kết quả điều trị bệnh nhân không nhất thiết phải cải thiện trong vòng 24 giờ đầu tiên (*Am J Gastroenterol* 2010;105:2636). Tuy nhiên, nội soi đại tràng để can thiệp có thể làm giảm nhu cầu truyền máu, nhu cầu phải phẫu thuật và thời gian nằm viện. Tất cả các bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa thấp cấp tính không rõ nguyên nhân cần phải chỉ định nội soi đại tràng ngay khi nhập viện, không phụ thuộc vào cách thức thăm dò ban đầu.
- **Soi trực tràng** có thể giúp phát hiện bệnh trĩ nội và vết nứt hậu môn nhưng không thay thế được nội soi đại tràng.

Bảng 18-1

Thang điểm Rockall đánh giá phân tầng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa trên cấp tính

	Biến số	Điểm	
Điểm số Rockall đầy đủ	Tuổi <60	0	
	60–79	1	
	≥80	2	
	Điểm số lâm sàng Rockall	Shock	
	Mạch nhanh >100 nhịp/phút	1	
	Huyết áp tâm thu <100 mm Hg	2	
	Bệnh lý kèm theo		
	Bệnh mạch vành, suy tim, bệnh lý nội khoa nặng	2	
	Suy thận, suy gan, ung thư di căn	3	
	Hình ảnh nội soi		
	Không tìm thấy điểm chảy máu, vết rách Mallory Weiss	0	
	Loét dạ dày, viêm tröpf, viêm thực quản	1	
	Ung thư đường tiêu hóa trên	2	
	Dấu hiệu vừa chảy máu trên nội soi		
	Ỏ loét sạch, chấm phẳng	0	
Có máu trong đường tiêu hóa, đang chảy máu, thấy điểm mạch, cục máu đông	2		

Điểm số lâm sàng 0 hoặc điểm số đầy đủ ≤2 có nguy cơ thấp tái xuất huyết hoặc tử vong thấp. Trích từ Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2008; 359:928.

- **Nội soi ruột non bằng bóng đẩy** cho phép đánh giá ruột non ở vị trí sâu hơn so với nội soi thực quản dạ dày tá tràng thông thường, đặc biệt là trong trường hợp không tìm thấy vị trí chảy máu mặc dù đã được nội soi đại tràng cẩn thận.
- **Nội soi bằng viên nang** có giá trị trong trường hợp nghi ngờ nguyên nhân chảy

máu từ ruột non trong trường hợp đường tiêu hóa trên và đại tràng đã được kiểm tra kỹ (*Gastroenterology* 2007;133:1697). Nội soi bằng vien nang có giá trị chẩn đoán trong những trường hợp bệnh nhân có xen lấn những đợt xuất huyết tiêu hóa cấp rõ ràng và có lúc ẩn. Tuy nhiên, hình ảnh nhận được không cùng với thời gian xảy ra do vậy không định vị chính xác vị trí tổn thương ở ruột non, và không tiến hành thủ thuật can thiệp được do đó hiệu quả chẩn đoán không đi liền với cải thiện kết quả điều trị (*Gastroenterology* 2010;138:1673).

- **Nội soi ruột non bóng đơn và bóng kép** cho phép đánh giá toàn bộ ruột non qua cả đường miệng và hậu môn. Bóng ở đầu dây soi và overtube có thể liên tục được bơm rồi xả hơi khi ống soi đưa vào và kéo ra giúp ruột thẳng ra do đó cho phép ống soi đi sâu vào ruột non. Nội soi bóng kép cho phép hỗ trợ trong chẩn đoán và có thể can thiệp điều trị đặc biệt là các tổn thương phát hiện qua nội soi bằng vien nang (*Endoscopy* 2009;41:587).
- **Nội soi ruột non** có thể hỗ trợ trong mổ nội soi hoặc mổ mở để tìm vị trí chảy máu ở ruột non. Các bác sĩ phẫu thuật, qua đường mổ ở bụng, đẩy ống nội soi (đưa vào qua miệng, hậu môn, hoặc đường rạch ở ruột) bằng cách gấp các nếp ruột trên dụng cụ.
- **Chụp ruột non xoắn ốc và chụp ruột non dẫn động** là hai kỹ thuật chụp ruột non mới đây hứa hẹn để phát hiện các tổn thương ở ruột non (*Endoscopy* 2011;43:477).
- **Phân tích hình ảnh ruột non trên phim chụp cắt lớp vi tính (CT– Computed tomography)** có giá trị khi cả hai phương pháp nội soi thông thường và nội soi bằng vien nang không chẩn đoán được nguyên nhân ở những bệnh nhân có những đợt xuất huyết tiêu hóa rõ và ẩn có biểu hiện thiếu máu rõ (*Gastrointest Endosc* 2011;73:1002).
- **Kỹ thuật đánh dấu hồng cầu (TRBC– Tagged red blood cell)** bằng technetium-99m phát tán vào trong lòng ruột khi đang chảy máu giúp phát hiện bằng sự tập trung chất phóng xạ trên máy quét ảnh gamma. Hình thức di chuyển của các cụm tế bào hồng cầu có thể giúp xác định các điểm chảy máu nghi ngờ (*Dis Colon Rectum* 1997;40:471). **Chụp mạch dưới cắt lớp vi tính** có thể có lợi ích tương tự trong việc xác định vị trí chảy máu trước khi chụp mạch bằng catheter (*J VASC Interv Radiol* 2010;21:848). Các kỹ thuật này rất hữu ích trong trường hợp chảy máu mạn tính triển khôn ổn định và tránh phải nội soi đại tràng cấp cứu.
- **Chụp mạch** phát hiện được hiện tượng thoát thuốc từ mạch vào ruột khi tốc độ dòng máu vượt quá 0,5 mL/phút, do vậy xác định được vị trí chảy máu. Chụp mạch thường được thực hiện sau khi vị trí chảy máu được khu trú bằng các phương pháp khác. Đặt ống thông siêu chọn lọc và truyền vasopressin để gây co mạch đang chảy máu: gây tắc mạch là phương pháp thay thế khác (*Am J Gastroenterol* năm 2005;100:2395). Nhuộm xanh Methylene đoạn ruột đang chảy máu phát

hiện được nhờ chụp mạch giúp bác sĩ phẫu thuật cắt bỏ nếu có chỉ định. Trong xuất huyết tiêu hóa trên, chụp mạch được chỉ định trong trường hợp xuất huyết nặng khó thực hiện nội soi.

ĐIỀU TRỊ

- **Bồi phụ khối lượng tuần hoàn.** Đặt ngay hai đường truyền tĩnh mạch cỡ lớn (16–đến 18 gauge) hoặc đường truyền tĩnh mạch trung ương. Nước muối đẳng trương, dung dịch Ringer Lactated, hoặc hetastarch 5% được chỉ định truyền khởi đầu. Tình trạng sốc do giảm thể tích tuần hoàn đòi hỏi tăng số lượng dịch truyền bằng cách sử dụng các thiết bị truyền dưới áp lực hoặc truyền tay với bơm kim tiêm lớn và khóa, phụ thuộc tình trạng của bệnh nhân và mức độ khối lượng tuần hoàn mất (*N Engl J Med* 2008;359:928). Truyền khói hồng cầu nên được thực hiện ngay khi có thể; Truyền nhóm O âm hoặc truyền nhiều đơn vị máu đồng thời có thể được chỉ định nếu xuất huyết ở ống ruột. Nên tiếp tục truyền đến khi huyết động ổn định và hematocrit đạt 25 % đến 30%. Bồi phụ quá nhiều dịch và khói hồng cầu không cải thiện kết quả và có thể có hại trong trường hợp chảy máu do tăng áp lực tĩnh mạch cửa (*Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:215). Thuốc co mạch thường không được chỉ định, mặc dù điều trị tăng huyết áp đường tĩnh mạch thoáng qua đôi khi mang lại hiệu quả đến khi bồi phụ đủ khối lượng tuần hoàn.
- **Thở oxy.** Cung cấp Oxy để tăng khả năng vận chuyển oxy của máu cần được chỉ định trong điều trị xuất huyết tiêu hóa cấp.
- **Điều chỉnh rối loạn đông máu.** Rối loạn đông máu ([International Normalized Ratio] INR ≥1,5) làm tăng tỷ lệ bệnh kèm theo và tử vong trong xuất huyết tiêu hóa cấp (*Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1010) và cần được điều chỉnh. Sau khi ngừng warfarin, truyền khởi đầu 2 đến 4 đơn vị huyết tương tươi đông lạnh (fresh frozen plasma–FFP), bổ sung với các dịch truyền khác sau đó đánh giá lại xét nghiệm INR. Tiêm vitamin K (10 mg dưới da hoặc tiêm bắp) giúp điều chỉnh thời gian prothrombin kéo dài do điều trị warfarin hoặc bệnh gan mật trong vài giờ đến vài ngày. Truyền protamine (1 mg đối kháng ~ 100 đơn vị heparin) giúp hồi phục rối loạn đông máu do truyền heparin. Truyền tiểu cầu có thể được chỉ định khi số lượng tiểu cầu dưới 50.000/mm³.
- **Đặt nội khí quản** bảo vệ đường hô hấp và phòng ngừa ngừa hít vào đường hô hấp trên những bệnh nhân không tĩnh (shock, bệnh não gan) nôn ra máu nhiều và bệnh nhân đang chảy máu do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- **Phân tầng nguy cơ.** Sử dụng các công cụ phân tầng nguy cơ đã được đánh giá hiệu quả như bảng điểm Rockall và Glasgow Blatchford để xác định bệnh nhân có nguy cơ tiên lượng nặng (*Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:470). Bảng điểm Rockall (xem Bảng 18–1) có các yếu tố lâm sàng giúp đánh giá nhanh chóng tại thời điểm hiện tại và khi có kết quả nội soi (*Gut* 1996;38:316).

Thuốc

- **Xuất huyết tiêu hóa trên không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.** Thuốc ức chế bơm proton đường tĩnh mạch (proton pump inhibitors—PPIs) sẽ làm giảm tỷ lệ xuất huyết tái phát sau cầm máu ban đầu, giảm tỷ lệ phải phẫu thuật và giảm tỷ lệ tử vong trong chảy máu do loét dạ dày tá tràng (peptic ulcer disease—PUD) (*Am J Gastroenterol* 2004;99:1238; *Br J Surg* 2011;98:640). Truyền PPI tĩnh mạch (v.d., truyền bolus tĩnh mạch 80 mg, sau truyền liên tục 8 mg/giờ trong 72 giờ) có thể có hiệu quả khi loét dạ dày tá tràng đang chảy máu; Tuy nhiên, các phân tích gộp không cho thấy hiệu quả khác nhau trong tỷ lệ xuất huyết tái phát, can thiệp phẫu thuật, hoặc tử vong giữa truyền tĩnh mạch và điều trị liều bolus tĩnh mạch trong các trường hợp chia ngẫu nhiên (*Arch Intern Med* 2010;170:751). Tuy nhiên, điều trị PPI đường tĩnh mạch hoặc uống (v.d., omeprazole 40 mg uống hai lần/ngày hoặc loại tương đương) có hiệu quả hơn điều trị truyền tĩnh mạch kháng thụ thể histamine-2 (histamine-2 receptor antagonist—H2RA). **Thalidomide** có thể là lựa chọn điều trị hiệu quả trong chảy máu mạn tính do các dị dạng mạch máu đường tiêu hóa trên (*Gastroenterology* 2011;141:1629).
- **Chảy máu do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.** Truyền octreotide làm giảm áp lực và kiểm soát chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản với ít tác dụng phụ, giúp cải thiện hiệu quả chẩn đoán và tăng tỷ lệ thành công của điều trị bằng nội soi. Octreotide nên được bắt đầu ngay (liều bolus 50 đến 100 µg, tiếp theo là truyền 25 đến 50 µg/giờ) và tiếp tục trong 3–5 ngày (*Hepatology* 2007;46:922). Vasopressin (0,3 đơn vị/phút—truyền tĩnh mạch, tăng 0,1 đơn vị/phút trong 30 phút cho đến khi cầm chảy máu hoặc xuất hiện tác dụng phụ, hoặc khi đạt được liều tối đa 0,9 đơn vị/phút) là thuốc thay thế, ít được sử dụng do có nhiều biến chứng tim mạch bao gồm ngừng tim và nhồi máu cơ tim. Truyền đồng thời nitroglycerin (10 µg/phút đường tĩnh mạch, tăng thêm 10 µg/phút mỗi 10–15 phút cho đến khi huyết áp tâm thu giảm đến 100 mm Hg hoặc khi đạt liều tối đa 400 µg/phút). Có thể làm giảm tác dụng phụ không mong muốn về tim mạch và kiểm soát chảy máu hiệu quả hơn nhưng chỉ có thể được chỉ định nếu huyết áp tâm thu ở mức 100 mm Hg. Thuốc terlipressin đã được chứng minh là có hiệu quả như octreotide trong kiểm soát chảy máu do tăng áp lực tĩnh mạch cửa (*Am J Gastroenterol* 2009;104:617). Kháng sinh dự phòng với fluoroquinolone (**norfloxacin** hoặc **ciprofloxacin**) được khuyến cáo dùng ở trường hợp bệnh nhân xơ gan có xuất huyết tiêu hóa do tăng áp lực tĩnh mạch cửa; **ceftriaxone** (1 g/ngày) là lựa chọn thay thế (*Hepatology* 2007;46:922).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Điều trị nội soi**

- **Nội soi** có ưu điểm là khả năng điều trị cấp cứu và nên được thực hiện sớm trong xuất huyết đường tiêu hóa trên (trong vòng 12 đến 24 giờ).
- **Thắt tĩnh mạch thực quản qua nội soi** trong trường hợp giãn vỡ được thực hiện tại phòng cấp cứu hoặc đơn vị hồi sức tích cực (intensive care unit–ICU) và đặt nội khí quản trong trường hợp bệnh nhân chảy máu ồ ạt hoặc bệnh nhân không tỉnh (*Hepatology* 2007;46:922). Thắt tĩnh mạch thực quản có giá trị trong cả dự phòng tiên phát hoặc thứ phát của chảy máu do giãn tĩnh mạch với hiệu quả tương tự như điều trị chẹn β đơn thuần. (*Gastroenterology* 2010;139:1238). Các biến chứng bao gồm loét bè mặt, khó nuốt và đau ngực thoáng qua.
- **Tiêm xơ** cũng có hiệu quả nhưng được chỉ định chủ yếu trong trường hợp không thực hiện được kỹ thuật thắt tĩnh mạch thực quản do nguy cơ các biến chứng (loét, hép, thủng, tràn dịch màng phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, nhiễm trùng huyết).
- Tiêm qua nội soi **cyanocrylate (keo)** hiệu quả hơn điều trị β -blocker trong dự phòng tiên phát và thứ phát chảy máu do giãn tĩnh mạch phình vị (*Gut* 2010; 59:729) nhưng không hiệu quả trong chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.
- Phương pháp điều trị mới bao gồm xịt các hạt nano có chức năng tạo cục máu đông trong khi nội soi cần phải nghiên cứu thêm.
- **Nối thông cửa chủ (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt–TIPS)** là một thủ thuật dưới sự hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh đặt stent kim loại có khả năng giãn để thông các tĩnh mạch gan với tĩnh mạch cửa làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa trong xuất huyết tiêu hóa do giãn tĩnh mạch ở thực quản/hoặc chảy máu do tăng áp lực tĩnh mạch cửa (*Hepatology* 2007;46:922). Thực hiện TIPS sớm có thể có hiệu quả trong giảm thất bại điều trị và giảm tử vong ở những trường hợp xuất huyết cấp tính do giãn tĩnh mạch (*N Engl J Med* 2010;362:2370). Bệnh não gan có thể gấp khoảng 25% trường hợp bệnh nhân và được điều trị nội khoa (xem Chương 19, Bệnh lý gan). Hẹp TIPS đáp ứng với nong bóng; đánh giá bằng siêu âm Doppler 2 chiều được khuyến cáo nếu xuất huyết do giãn tĩnh mạch tái phát, hoặc nếu tái phát giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày.
- Đặt bóng chèn tĩnh mạch ngược dòng (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration–BORTO) là lựa chọn điều trị mới trong xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch phình vị trong đó tĩnh mạch phình vị được xử lý và bịt thông qua một shunt dạ dày và thận (*J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:372).

Xử trí phẫu thuật

- **Phẫu thuật cắt toàn bộ đại tràng cấp cứu** rất hiếm khi được chỉ định, đây là thủ thuật cứu sống bệnh nhân trong các trường hợp xuất huyết đại tràng ồ ạt, không xác định được vị trí tổn thương. Chỉ định này đặt ra khi đã loại trừ được chảy máu tiêu hóa cao ồ ạt ngay khi có thể nội soi dạ dày. Một số tổn thương (v.d., u, túi thừa Meckel) phải điều trị bằng phẫu thuật.

- **Phẫu thuật cắt đại tràng toàn bộ hoặc một phần** có thể được chỉ định trong trường hợp chảy máu túi thừa. Chảy máu liên tục với nhu cầu truyền máu vượt quá 4–6 đơn vị trong 24 giờ hoặc tổng số truyền 10 đơn vị, hoặc tái phát hai đến ba lần do cùng một nguyên nhân là chỉ định của phẫu thuật.
- **Cắt lách** là phương pháp điều trị chảy máu dạ dày do huyết khối tĩnh mạch lách gây giãn tĩnh mạch.
- **Phẫu thuật tạo shunt** (Tĩnh mạch cửa chủ hoặc shunt lách - thận) cần được xem xét ở những bệnh nhân khả năng bù của gan còn tốt.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Bệnh nhân tim mạch và chảy máu dạ dày

- Trong hội chứng mạch vành cấp tính (acute coronary syndromes—ACSS), xuất huyết tiêu hóa làm tăng tỷ lệ tử vong gấp khoảng 5 lần trong vòng 30 ngày và làm gia tăng đáng kể tỷ lệ tử vong do tim và biến chứng thiếu máu cục bộ (*J Am Coll Cardiol* 2009;29:1293). Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu phối hợp (v.d., aspirin phối hợp với clopidogrel) là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất. Trong số bệnh nhân dùng aspirin liều thấp có tiền sử xuất huyết do loét dạ dày tá tràng, điều trị kéo dài aspirin làm tăng nguy cơ xuất huyết tái phát (*Ann Intern Med* 2010;152:1).
- Điều trị **dự phòng** với **thuốc PPI** giúp giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, bao gồm cả sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu phối hợp nhưng không ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến tỷ lệ mắc viêm phổi bệnh viện hoặc tử vong trong vòng 30 ngày (*J Crit Care* 2011;26:434; *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:519).
- Mặc dù có một số lo ngại rằng PPI cạnh tranh úc ché enzym cytochrome P450, men này có tác dụng kích hoạt clopidogrel, các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đã không chứng minh được các biến cố mạch máu gấp nhiều hơn khi sử dụng đồng thời clopidogrel và PPI (*N Engl J Med* 2010;363). Mặc dù dữ liệu còn mâu thuẫn, biến thể di truyền trong biểu hiện enzyme có thể đóng vai trò quan trọng trong thất bại điều trị của clopidogrel. Trong nhóm thuốc PPI, pantoprazole có tương tác dược động học ít nhất với clopidogrel (*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:396).
- **Thiết bị hỗ trợ tim thất trái (Left ventricular assist devices—LVADs)**, được sử dụng trong suy tim giai đoạn cuối, có liên quan đến tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa cao hơn so với điều trị chống ngưng tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông. Chảy máu gấp chủ yếu từ đường tiêu hóa trên (*Gastrointest Endosc* 2012;75:973; *J card Surg* 2010;25:352), do vậy nội soi dạ dày hoặc nội soi ruột non là các thăm dò được lựa chọn. Bệnh nhân có thiết bị hỗ trợ thất trái sẽ an toàn hơn trong quá trình nội soi khi dùng thuốc tiêm mê.

Khó nuốt và nuốt đau

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Khó nuốt họng** là tình trạng khó chuyển thức ăn từ miệng xuống thực quản, thường liên quan với trào ngược mũi họng và hít.
- Khó nuốt thực quản** là cảm giác khó khăn khi thức ăn di chuyển trong thực quản.
- Nuốt đau** là tình trạng đau khi nuốt thức ăn và các chất lỏng, đây có thể là dấu hiệu gợi ý tình trạng viêm thực quản, đặc biệt là viêm thực quản do nhiễm trùng và viêm thực quản do thuốc.

Nguyên nhân

- Khó nuốt họng** thường do rối loạn thần kinh cơ hoặc rối loạn cấu trúc liên quan đến họng và thực quản đoạn gần (*Gastroenterology* 1999; 116:452).
- Khó nuốt thực quản** có thể xảy ra khi có tắc nghẽn ở thực quản (*Gastroenterology* 1999; 117:233). Nuốt khó tiến triển có thể do khối u, trong khi các triệu chứng ngắt quãng có thể do tổn thương dạng lưỡi hoặc tổn thương dạng vòng. Xuất hiện khó nuốt cấp tính sau bữa ăn có thể do nghẹn thức ăn. Trong trường hợp không có tắc nghẽn cơ học, rối loạn nhu động thực quản có thể là nguyên nhân của khó nuốt.

CHẨN ĐOÁN

Khó nuốt họng

- Trước hết cần khám thần kinh kỹ. Chụp barium có huỳnh quang (một kỹ thuật cải tiến của chụp uống barium) đánh giá cơ chế nuốt của họng và có thể đánh giá được thanh quản.
- Thăm khám tai, mũi, họng; nội soi mũi ống mềm; và chẩn đoán hình ảnh có thể xác định nguyên nhân gây bệnh do cấu trúc giải phẫu.
- Xét nghiệm tìm các bệnh viêm đa cơ, nhược cơ, và các rối loạn thần kinh cơ khác có thể được xem xét trong trường hợp không phải nguyên nhân do thần kinh và cấu trúc.

Khó nuốt thực quản

- Nội soi là phương pháp được chỉ định trong hầu hết các trường hợp. Nội soi đánh giá những bất thường của niêm mạc cho phép sinh thiết tổ chức và đánh giá khả năng co giãn nếu xác định được vị trí hẹp (*Gastroenterology* 1999; 117:233).
- Uống Barium có giá trị đánh giá về giải phẫu, đặc biệt trong trường hợp hẹp kín đáo, hẹp hình nhẫn có thể nhìn thấy được chỉ với một viên thuốc barium hoặc barium đặc.

- Tắc nghẽn thực quản cấp tốt nhất nên đánh giá bằng nội soi. Không nên sử dụng Barium khi nghi ngờ tắc nghẽn thực quản vì phải mất vài ngày mới sạch hết barium do đó thủ thuật nội soi bị trì hoãn.
- Đo áp lực thực quản được chỉ định khi các thăm dò khác có kết quả bình thường hoặc nghi ngờ rối loạn vận động. Máy đo áp lực với độ phân giải cao (High resolution manometry–HRM) có màn hình hiển thị vị trí và thời gian ghi lại các hiện tượng vận động của thực quản hiệu quả hơn phương pháp đo áp lực thông thường do phân tích dễ dàng hơn (*Gut* 2012;61:798) và giúp chẩn đoán xác định tắc nghẽn thực quản (*Am J Physiol* 2007;293:G878)

ĐIỀU TRỊ

- Thay đổi chế độ ăn uống và tập nuốt có thể có hiệu quả ở bệnh nhân khó nuốt, đặc biệt là khó nuốt hầm hụt. Bệnh nhân khó nuốt thường được khuyên là nên nhai kỹ thức ăn và ăn các loại thực ăn mềm.
- Nuôi ăn qua ống thông dạ dày được chỉ định ở bệnh nhân thức ăn sẽ vào thẳng vào khí quản khi cố gắng nuốt.
- Lấy thức ăn bị nghẹn qua nội soi giúp làm nhẹ cơn khó nuốt cấp tính.
- Cần xem xét nhu cầu dinh dưỡng ở bệnh nhân nuốt khó kéo dài gây giảm cân.

Thuốc

- Viêm niêm mạc do bệnh trào ngược có thể được điều trị bằng thuốc ức chế axit.
- Nuốt đau thường đáp ứng điều trị khi nguyên nhân cụ thể được xác định (v.d., PPI cho bệnh trào ngược, thuốc kháng sinh cho viêm nhiễm thực quản). Các thuốc có độ nhớt chứa lidocain có thể giúp làm giảm triệu chứng.
- Thuốc kháng cholinergic (v.d., scopolamine dán ngoài da) giúp tăng tiết nước bọt.
- **Glucagon** (2–4 mg tiêm bolus tĩnh mạch) hoặc **nitroglycerin** ngâm dưới lưỡi được xem chỉ định trong trường hợp nghẹn thức ăn cấp tính, nhưng không nên sử dụng chất làm mềm thịt.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Phương pháp nội soi điều trị

- Nong thực quản được thực hiện trong trường hợp co thắt do giải phẫu. Thực hiện nong theo phương pháp truyền thống được thực hiện khi không xác định được vị trí hẹp cũng có thể giúp giảm triệu chứng.
- Phương pháp nong chủ động cơ thắt thực quản dưới (lower esophageal sphincter–LES) bằng khí đôi khi được thực hiện trong trường hợp co thắt tâm vị (xem thêm phần rối loạn vận động thực quản). Tiêm botulinum toxin vào cơ thắt thực quản dưới cho phép giảm triệu chứng co thắt tâm vị tạm thời và sửa chữa rối loạn giãn của cơ thắt thực quản dưới.

- Đặt stent thực quản có thể làm giảm khó nuốt trong trường hợp u không phẫu thuật được.

Buồn nôn và nôn

ĐẠI CƯƠNG

- Buồn nôn và nôn có thể do tác dụng phụ của thuốc, bệnh hệ thống, rối loạn hệ thần kinh trung ương (central nervous system–CNS) và các rối loạn tiêu hóa nguyên phát.
- Nôn xảy ra trong hoặc ngay sau bữa ăn có thể do hẹp môn vị cấp tính (v.d., loét môn vị) hoặc rối loạn chức năng, nôn trong vòng 30 đến 60 phút sau bữa ăn có thể gợi ý bệnh lý dạ dày hoặc tá tràng. Nôn muộn sau bữa ăn và nôn ra thức ăn không tiêu từ bữa ăn trước có thể gợi ý tắc hẹp môn vị hoặc liệt dạ dày.

CHẨN ĐOÁN

- **Tình trạng tắc ruột và có thai nên được chẩn đoán loại trừ.**
- Danh sách thuốc sử dụng cần được xem xét kỹ lưỡng và các bệnh hệ thống (cấp và mạn tính) cần được đánh giá như là nguyên nhân hoặc yếu tố góp phần.

ĐIỀU TRỊ

- Điều chỉnh cân bằng nước và điện giải là phương pháp điều trị hỗ trợ quan trọng.
- Ngừng hoặc hạn chế uống và ăn các chất lỏng. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát được không cần điều trị thêm.
- Giải phóng tắc nghẽn dạ dày có thể cần ở bệnh nhân tắc ruột hoặc buồn nôn và nôn kéo dài do các nguyên nhân.
- Bệnh nhân buồn nôn và nôn kéo dài đôi khi có thể cần chỉ định nuôi ăn bằng đường ruột qua hống tràng hoặc thậm chí được nuôi hoàn toàn qua đường tĩnh mạch.

Thuốc

Điều trị thuốc theo kinh nghiệm thường bắt đầu trong khi các can thiệp đang được chuẩn bị tiến hành, hoặc khi nguyên nhân được cho là tự kiểm soát được.

- **Phenothiazine và các thuốc tương đương.** Prochlorperazine (Compazine), 5–10 mg uống 3–4 lần/ngày, 10 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ, hoặc 25 mg đặt trực tràng 2 lần/ngày; promethazine (Phenergan), 12,5–25 mg đường uống, tiêm bắp, hay đặt trực tràng mỗi 4–6 giờ; và trimethobenzamide (Tigan), 250 mg/uống 3–4 lần/ngày, hoặc 200 mg tiêm bắp 3–4 lần/ngày đạt hiệu quả.

Buồn ngủ là tác dụng phụ thường gặp, và phản ứng loạn trương lực cấp tính hoặc tác dụng ngoại tháp khác có thể xảy ra.

- **Thuốc đối kháng dopamine** bao gồm metoclopramide (10 mg uống 30 phút trước bữa ăn và trước khi đi ngủ, hoặc 10 mg tiêm tĩnh mạch), thuốc prokinetic cũng có tác dụng chống nôn trung ương. Triệu chứng buồn ngủ và ngoại tháp có thể xảy ra, và theo khuyến cáo của cục quản lý dược và thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration-FDA) khi dùng liều cao và kéo dài có nguy cơ rối loạn thần kinh cơ vĩnh viễn (*Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:11). Tình trạng nhờn thuốc có thể hạn chế hiệu quả lâu dài. Domperidone là thuốc thay thế, không qua hàng rào máu não và do đó không có tác dụng phụ lên thần kinh trung ương; Tuy nhiên, thuốc này không có sẵn.
- **Các thuốc kháng histamin** hữu ích nhất trong điều trị buồn nôn và nôn ở các bệnh nhân say xe nhưng cũng có thể hiệu quả với các nguyên nhân khác. Các thuốc được chỉ định bao gồm diphenhydramine (Benadryl, 25–50 mg uống mỗi 6–8 giờ, hoặc 10–50 mg tiêm bắp mỗi 2–4 giờ), dimenhydrinate (Dramamine, 50 đến 100 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi 4–6 giờ) và meclizine (Antivert, 12,5 đến 25 mg, 1 giờ trước khi di chuyển).
- **Các thuốc đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT₃.** Ondansetron (Zofran, mỗi 4 giờ 0,15 mg/kg dùng ba liều hoặc 32 mg truyền tĩnh mạch trong 15 phút, bắt đầu 30 phút trước khi hóa trị) có hiệu quả trong điều trị nôn do hóa trị liệu. Thuốc cũng chỉ định trong điều trị nôn do tác dụng phụ của các loại thuốc khác (4–8 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ), đặc biệt là dạng thuốc điều trị ngâm dưới lưỡi. Granisetron (Kytril, 10 µg/kg dùng đường tĩnh mạch 1–3 liều/10 phút, hoặc uống 1 mg) đạt hiệu quả.
- **Thuốc đối kháng thụ thể Neurokinin-1 (NK-1).** Aprepitant (uống 125 mg ngày thứ nhất, uống 80 mg ngày thứ 2 và 3) là lựa chọn khác, hiện nay được chỉ định duy nhất trong điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị liệu.

Tiêu chảy

ĐẠI CƯƠNG

- **Tiêu chảy cấp** là hậu quả của quá trình tăng nhu động và/hoặc dịch của ruột đột ngột. Các tác nhân nhiễm trùng, độc tố, và thuốc là các nguyên nhân thường gặp gây tiêu chảy cấp. Viêm đại tràng giả mạc, tiêu chảy do kháng sinh hoặc do thuốc và táo bón cần được chú ý ở những bệnh nhân nằm viện (*Gastroenterology* 2004; 127:287).
- **Tiêu chảy mạn tính** là tình trạng đi ngoài phân lỏng có hoặc không có tăng số lần đại tiện trên 4 tuần.

CHẨN ĐOÁN

- Hầu hết tiêu chảy cấp do nhiễm trùng kéo dài dưới 24 giờ và có thể do virus; do vậy, xét nghiệm phân không cần thiết chỉ định trong đợt bệnh biểu hiện ngắn không sốt, không mất nước, phân không có máu hoặc mủ (*N Engl J Med* 2004;350:38).
- Cấy phân, tìm độc tố *Clostridium difficile*, xét nghiệm trứng giun, ký sinh trùng, và soi đại tràng sigma có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có các triệu chứng nghiêm trọng và kéo dài, hoặc không điển hình.
- Chênh lệch **thẩm thấu trong phân** được tính ở những bệnh nhân bị tiêu chảy mạn tính và đi ngoài phân nước như sau: 290–2 ([Na⁺] phân + [K⁺] phân). Chênh lệch thẩm thấu <50 mOsm/kg **gặp trong tiêu chảy tăng tiết** và >125 mOsm/kg **gặp trong tiêu chảy thẩm thấu**.
- Nghĩ đến tiêu chảy do viêm nếu xét nghiệm tìm thấy máu hoặc bạch cầu trong phân.
- Phân mỡ được chẩn đoán khi có 7 g chất béo trong phân/ngày ở mẫu phân thu thập trong 72 giờ trên những bệnh nhân ăn 100 g chất béo một ngày. Nhuộm sudan mẫu phân là xét nghiệm thay thế; 100 hạt mỡ trong một vi trường (high-power field–HPF) là bất thường.
- Những trường hợp tiêu chảy mạn tính chưa rõ nguyên nhân cần sàng lọc việc dùng thuốc nhuận tràng.

Biểu hiện lâm sàng

- Tiêu chảy cấp**
 - Nhiễm virus và vi khuẩn đường ruột** như *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* là những nguyên nhân thường gặp nhất.
 - Viêm đại tràng giả mạc** thường xuất hiện sau điều trị kháng sinh và do các độc tố tiết ra bởi *C. difficile*.
 - Bệnh do **nhiễm Giardia** được xác định khi có *Giardia lamblia* trophozoites trong phân, trong dịch tá tràng, hoặc trong mẫu sinh thiết ruột non. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang mẫu phân giúp chẩn đoán nhanh.
 - Nhiễm amip** có thể gây ra tiêu chảy cấp, đặc biệt ở những người đi du lịch tới vùng kém vệ sinh và tình dục đồng tính nam. Xét nghiệm phân tìm trophozoites hoặc nang của *Entamoeba histolytica* hoặc xét nghiệm kháng thể trong huyết thanh giúp chẩn đoán xác định.
 - Các thuốc** như thuốc nhuận tràng, thuốc kháng axit, thuốc tim mạch (v.d., digitalis, quinidine), colchicine và thuốc kháng sinh. Triệu chứng thường hết khi ngừng sử dụng các thuốc trên.
 - Bệnh thải ghép** cần phải được chú ý khi tiêu chảy tiến triển sau cấy ghép nội tạng, đặc biệt là ghép tủy xương.
 - Tiêu chảy mạn** sau khi khai thác kỹ bệnh sử, thăm khám toàn diện và làm xét nghiệm thường quy, tiêu chảy mạn tính bao gồm các loại sau: tiêu chảy phân

nước (tiết hoặc thảm thấu), tiêu chảy do viêm, hoặc tiêu chảy mõ (phân mõ) (*Gastroenterology 2004;127:287*).

ĐIỀU TRỊ

- Bù đủ nước là điều trị khởi đầu trong điều trị bệnh tiêu chảy. Bù nước bằng đường tĩnh mạch là cần thiết ở những trường hợp nặng.
- Tiêu chảy do kháng sinh và nhiễm *C. difficile* có thể ngăn ngừa bằng tránh dùng các kháng sinh có nguy cơ cao và chỉ định thuốc kháng sinh dựa vào kháng sinh đồ.
- Điều trị triệu chứng là cần trong trường hợp tự khu trú là nhiễm trùng đường tiêu hóa với biểu hiện tiêu chảy thường xuyên hoặc gây khó chịu trong thời gian đang thực hiện quy trình chẩn đoán bệnh, trong trường hợp điều trị đặc hiệu không cải thiện triệu chứng, hoặc khi không xác định được nguyên nhân cụ thể.
 - **Loperamide**, 2–4 mg uống tối đa bốn lần một ngày, các thuốc opiate (còn thuốc phiện, belladonna và viên nang opium) và các thuốc nhóm kháng cholinergic (diphenoxylate và atropine [Lomotil], 15–20 mg diphenoxylate/ngày chia liều) là các thuốc điều trị tiêu chảy không đặc hiệu hiệu quả nhất.
 - Chế phẩm dạng pectin và kaolin (gắn chất độc) và bismuth subsalicylate (có tính kháng khuẩn) rất hiệu quả trong điều trị triệu chứng của tiêu chảy cấp.
 - Các thuốc gắn axit mật (như colestyramin, 1 g tối đa 4 lần/ngày) có hiệu quả trong điều trị tiêu chảy do axit mật.
 - **Octreotide** (100–200 mg chia 2–3 lần khi cần) rất hiệu quả trong tiêu chảy dạng tiết do hormone nhưng có thể có hiệu quả trong tiêu chảy kháng thuốc.

Thuốc

- **Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm** chỉ được khuyến cáo ở những bệnh nhân tiêu chảy mức độ trung bình đến nặng có triệu chứng toàn thân trong thời gian đợi kết quả cấy phân. Thuốc kháng sinh có thể làm tăng nguy cơ mắc hội chứng tan urê huyết do nhiễm *Escherichia coli* gây tiết độc tố Shiga (*E. coli O157:H7*), đặc biệt là ở trẻ em và người cao tuổi (*N Engl J Med 2000;342:1930*). Thuốc có hiệu quả gồm **fluoroquinolones** (ciprofloxacin, 500 mg uống 2 lần/ngày trong 3 ngày, hoặc norfloxacin 400 mg uống 2 lần/ngày trong 3 ngày) và **trimethoprim-sulfamethoxazole** (160 mg/800 mg uống 2 lần/ngày trong 5 ngày).
- **Metronidazole** đường uống là lựa chọn điều trị trong viêm đại tràng giả mạc. **Vancomycin** đường uống được chỉ định trong trường hợp kháng hoặc không dung nạp với metronidazole. **Fidaxomicin** và chuyển ghép phân là những phương pháp mới đang được nghiên cứu (xem Chương 14, Điều trị bệnh truyền nhiễm).
- Triệu chứng nhiễm amip được điều trị bằng **metronidazole** 750 mg uống 3 lần/ngày hoặc 500 mg mỗi 8 giờ, đường tĩnh mạch từ 5 đến 10 ngày. Phác đồ này cần

được tiếp tục bằng **paromomycin** 500 mg uống 3 lần/ngày trong 7 ngày, hoặc **iodoquinol** 650 mg uống 3 lần/ngày trong 20 ngày để điều trị kén.

- Điều trị nhiễm *Giardia* gồm metronidazole 250 mg uống 3 lần/ngày từ 5 đến 7 ngày, hoặc tinidazole 2 g liều duy nhất. Quinacrine 100 mg uống 3 lần/ngày trong 7 ngày, là dạng thuốc thay thế.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Tiêu chảy ở bệnh nhân HIV

- Các tác nhân gây nhiễm trùng cơ hội như *Cryptosporidium*, *microsporidium*, cytomegalovirus (cytomegalovirus–CMV), phức hợp *Mycobacterium avium* và *Mycobacterium tuberculosis*, có thể gây tiêu chảy ở bệnh nhân HIV giai đoạn muộn ($CD4 <50$ tế bào/ μL). Trong đó, *C. difficile* là vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất (*Gut* 2008;57:861).
- Nguyên nhân khác gây tiêu chảy trong nhóm bệnh nhân này bao gồm nhiễm trùng hệ sinh dục (giang mai, lậu, chlamydiosis, herpes simplex virus [herpes simplex virus–HSV]) và nhiễm trùng hoa liễu khác (amebiasis, salmonella, shigella). Lymphoma ruột và sarcoma Kaposi cũng có thể gây tiêu chảy.
- Xét nghiệm phân (trứng và ký sinh trùng, nuôi cấy), nội soi sinh thiết và xét nghiệm huyết thanh có thể giúp chẩn đoán nguyên nhân. Điều trị bao gồm điều trị đặc hiệu nếu tác nhân gây bệnh được xác định; các biện pháp điều trị triệu chứng trong trường hợp tiêu chảy không rõ căn nguyên.
- Bỏ sót tác nhân gây bệnh thường gặp ở những trường hợp tiêu chảy không chẩn đoán được nguyên nhân. Thuốc, thuốc kháng sinh, HIV là các tác nhân gây bệnh, rối loạn thần kinh tự động, và nhu động bất thường có thể góp phần gây bệnh.

Táo bón

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Táo bón là tình trạng đại tiện không thường xuyên (và thường không hết phân), đôi khi bệnh nhân phải cố rặn và đi ngoài phân dạng viên.

Nguyên nhân

- Sự thay đổi thói quen đại tiện có thể là nguyên nhân cơ học, trường hợp táo bón lâu dài nhiều khả năng do chức năng.
- Thuốc (như các thuốc nhóm chẹn canxi, thuốc phiện, thuốc kháng cholinergic, sắt, bari sulfat) và các bệnh toàn thân (như đái tháo đường, suy giáp, xơ cứng toàn thân, loạn dưỡng trương lực cơ) có thể là nguyên nhân.

- Nữ giới, tuổi già, tập thể dục thường xuyên, lượng calo thấp, chế độ ăn uống ít chất xơ và các nguyên nhân gây đau khi đại tiện (v.d., như nứt hậu môn, huyết khối búi trĩ ngoại) là những yếu tố nguy cơ khác (*Am Fam Physician 2011; 84:299*).

CHẨN ĐOÁN

- Nội soi đại tràng và chụp Barit giúp loại trừ các bệnh về giải phẫu và cần thiết chỉ định ở những bệnh nhân >50 tuổi không được sàng lọc ung thư đại tràng trước đây hoặc đối tượng có biểu hiện báo động như thiếu máu, máu trong phân, và các triệu chứng mới xuất hiện (*Gastroenterology 2000; 119:1761*).
- Chụp chu trình ruột, đo áp lực hậu môn trực tràng, và chụp trực tràng chỉ định ở các trường hợp bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng dai dẳng và không phát hiện được bất thường về giải phẫu sau thăm khám ban đầu.

ĐIỀU TRỊ

- Tập thể dục thường xuyên và uống nước đầy đủ là những biện pháp không đặc hiệu.
- Chế độ ăn tăng **chất xơ** 20 đến 30 g/ngày có thể có hiệu quả. Thụt tháo phân phải được thực hiện trước khi bắt đầu bổ sung chất xơ. Cám lúa mì hoặc psyllium 2-4 lần một ngày có thể được dùng cùng với tăng bổ sung nước. Đầy hơi thoáng qua thường gặp.

Thuốc

• Thuốc nhuận tràng

- Thuốc nhuận tràng** làm mềm phân như natri docusate 50 đến 200 mg uống hàng ngày và canxi docusate 240 mg uống hàng ngày, giúp nước và chất béo thẩm nhập vào khói phân. Dầu khoáng (15–45 mL uống mỗi 6–8 giờ) có thể được dùng đường uống hay đường thụt. Hít thuốc dầu vào khí phế quản có thể gây viêm phổi do dầu.

- Các thuốc kích thích nhuận tràng** như dầu thầu dầu, 15 mL uống, kích thích bài tiết và tăng nhu động ruột. Anthraquinones (cascara, 5 mL uống hàng ngày; senna, uống hàng ngày một đến bốn viên) kích thích đại tràng bằng cách tăng hấp thu chất lỏng và nước trong đại tràng đoạn gần. Bisacodyl (10–15 mg uống trước khi đi ngủ, thuốc đặt trực tràng 10 mg) có cấu trúc tương tự như phenolphthalein và kích thích nhu động ruột, điều trị hiệu quả và dung nạp tốt ở bệnh nhân táo bón mạn tính (*Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:577*).

- Thuốc nhuận tràng thẩm thấu** gồm muối không hấp thụ hoặc carbohydrate giữ nước trong lòng đại tràng. Muối magiê bao gồm sữa magiê (15 đến 30 mL mỗi 8–12 giờ) và magiê citrate (200 mL uống), không dùng ở bệnh nhân suy thận. Lactulose (15 đến 30 mL uống 2–4 lần/ngày) có thể gây tác dụng phụ đầy hơi.

- **Lubiprostone** (8–24 mcg uống hai lần/ngày) là thuốc hoạt hóa kênh clo ở ruột chọn lọc làm dịch đi vào lòng ruột và kích thích nhu động ruột (*Dig Dis Sci* 2010;55:1090).
- **Linaclootide** (145–290 mcg uống 4 lần/ngày) là một chất chủ vận của thụ thể guanylate cyclase C và cũng làm dịch đi vào trong lòng ruột, qua đó cải thiện các triệu chứng của táo bón (*N Engl J Med* 2011;365:567).
- **Thusat Natri biphasphate** (Fleet) (1–2 lần thusat trực tràng khi cần thiết) có thể được chỉ định trong trường hợp táo bón nhẹ đến trung bình và làm sạch đại tràng trước khi soi đại tràng sigma, nên tránh sử dụng ở người suy thận. Thusat bằng nước (1 lít) cũng rất hữu ích. Các chất thusat dầu (hạt bông Colace, hypaque) được chỉ định trong trường hợp táo bón dai dẳng.
- **Các thuốc khác như bột Polyethylene glycol** (MiraLax, 17 g uống hàng ngày một đến hai lần) có thể được chỉ định thường xuyên hoặc ngắt quãng để điều trị táo bón. Methylnaltrexone dùng dưới da, một thuốc tác động chọn lọc ở ngoại biên đối kháng thụ thể μ -opioid, có hiệu quả giảm nhanh táo bón do opioid gây ra (*N Engl J Med* 2008;358:2332). Prucalopride được chấp nhận ở châu Âu trong điều trị táo bón mạn tính (*Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1113).
- **Các thuốc làm sạch ruột.** Bệnh nhân nên theo chế độ ăn lỏng trong ngày hôm trước và nhịn ăn trong 6 giờ hoặc qua đêm trước khi thăm dò ở ruột (nội soi đại tràng hoặc thusat barit). Tránh để bệnh nhân mất nước. Bệnh nhân có thể cảm thấy khó chịu nhẹ ở bụng, buồn nôn và nôn với việc thusat thảo.
- **Dung dịch polyethylene glycol** đẳng trương-thẩm thấu (PEG, GoLyteLy hoặc NuLYTELY, khoảng 4 lít, cách dùng uống 240 mL mỗi 8–10 phút) thường được chỉ định làm sạch ruột-trước khi nội soi đại tràng. Các thuốc có thể tích ít hơn, như PEG (khoảng 2 lít) với axit ascorbic hoặc thuốc nhuận tràng khác là các lựa chọn thay thế (*Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:637). Khi lượng thuốc chưa thích hợp, có thể dùng thêm dung dịch đẳng trương thẩm thấu cho đến khi sạch phân.
 - **Phosphate không hấp thụ** (Fleet phosphosoda, 20–45 mL với 300–720 mL nước, dùng ngày hôm trước và buổi sáng trước khi thực hiện thủ thuật), là dung dịch ưu trương, thuốc giúp kéo dịch vào lòng ruột và tạo nhu động ruột trong 0,5–6 giờ. Dạng thuốc viên (Visicol hoặc OsmoPrep, 32–40 viên, uống 3–4 viên mỗi 15 phút với 240 mL nước). Phosphosoda có thể gây mất nước nghiêm trọng, tăng phosphat máu, giảm canxi máu, hạ kali máu, tăng natri huyết và nhiễm toan. Biến chứng nặng hiếm gặp là **bệnh thận cấp do phosphate**, bệnh do calcium phosphate gây rối loạn chức năng không thể hồi phục của ống thận dẫn đến suy thận. Do vậy, phosphosoda được chỉ định hạn chế.
 - **Chia liều thuốc.** Thusat thảo ngay trước nội soi giúp cải thiện hiệu quả làm sạch và quan sát dễ dàng trong khi nội soi. Vì vậy, tốt nhất quá trình chuẩn bị chia

thành hai lần, một lần vào buổi tối hôm trước và lần thứ 2 vào buổi sáng hôm làm thủ thuật (*Am J Gastroenterol* 2010;105:1319), đặc biệt trong trường hợp nội soi dự kiến thực hiện vào buổi chiều.

- **Thụt tháo trong hai ngày** thỉnh thoảng được chỉ định ở những người cao tuổi hoặc suy kiệt có chống chỉ định thụt tháo theo phương pháp thông thường, không dung nạp, hoặc không hiệu quả. Quá trình này gồm uống magie citrate (120–300 mL uống) trong 2 ngày liên tiếp và bệnh nhân duy trì một chế độ ăn uống lỏng; Bisacodyl (30 mg uống hoặc viên đạn 10 mg) dùng trong cả hai ngày.
- **Thụt nước** (khối lượng 1 lít, lặp đi lặp lại 1–2 lần) có thể làm sạch đại tràng đoạn xa khi nội soi được chỉ định ở những bệnh nhân tắc đại tràng đoạn gần.
- Những lựa chọn khác: **Liệu pháp điều trị dựa vào phản hồi sinh học và kích thích thần kinh** có thể hiệu quả ở những trường hợp táo bón vô căn không đáp ứng với điều trị thuốc (*Gut* 2010;59:333,1288).

RỐI LOẠN ỐNG TIÊU HÓA

Trào ngược dạ dày thực quản

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal reflux disease—GERD) được định nghĩa là có các triệu chứng và/hoặc các biến chứng do trào ngược dịch dạ dày vào thực quản và các cơ quan lân cận.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Triệu chứng điển hình ở thực quản** của GERD bao gồm nóng rát và trào ngược. GERD cũng có biểu hiện như **đau ngực không do tim**, do vậy cần loại trừ các nguyên nhân từ tim (*Am J Gastroenterol* 2006;101:1900).
- **Biểu hiện ngoài thực quản** bao gồm ho, viêm thanh quản, hen suyễn và mòn răng. GERD đã được cho rằng có mối liên quan của với viêm xoang, xơ phổi, viêm họng, viêm tai giữa tái phát trong một số trường hợp nhất định (*Am J Gastroenterol* 2006;101:1900).
- Giảm triệu chứng khi điều trị thử bằng PPI có thể giúp chẩn đoán, nhưng các trường hợp không đáp ứng với điều trị cũng không loại trừ được GERD (*Gastroenterology* 2008;135:1392).

Chẩn đoán phân biệt

Các rối loạn khác có thể dẫn đến viêm thực quản bao gồm:

- **Viêm thực quản do bạch cầu ưa axit (Eosinophilic esophagitis–EoE)** được đặc trưng bởi sự xâm nhập bạch cầu ái toan vào niêm mạc thực quản. Dị ứng (viêm mũi dị ứng, eczema, hen suyễn) thường gặp và các chất gây dị ứng có trong thực phẩm có thể kích hoạt quá trình này. Triệu chứng khi vận chuyển thức ăn (khó nuốt) là triệu chứng nổi bật nhưng các triệu chứng khác cũng có thể giống các triệu chứng của GERD. Kết quả nội soi thường gặp hình ảnh rãnh chạy dọc, hẹp lồng thực quản, có nếp gấp và mảng trắng ở niêm mạc thực quản. Chẩn đoán dựa vào cả lâm sàng và mô bệnh học, bao gồm (1) các triệu chứng như nuốt nghẹn thức ăn và khó nuốt, (2) ≥15 bạch cầu ái toan trên một vi trường trong mẫu sinh thiết thực quản, và (3) loại trừ các rối loạn khác bao gồm GERD (*Gastroenterology* 2007;133:1342). Xét nghiệm tìm các chất gây dị ứng thực phẩm có thể được cân nhắc nhưng giá trị thường thấp. Dù vậy cũng nên hạn chế các chất gây dị ứng trong chế độ ăn uống nếu xác định được. Nếu mắc đồng thời với GERD cần điều trị PPI. Các phương pháp điều trị đặc hiệu gồm điều trị tại chỗ (uống fluticasone, 880 đến 1.760 µg/ngày chia 2–4 lần) và corticosteroid toàn thân ít được chỉ định hơn (budesonide 1 mg hai lần mỗi ngày trong 15 ngày) (*Gastroenterology* 2010; 139:1526). Mepolizumab, thuốc kháng interleukin [interleukin-IL] –5 kháng thể đơn dòng, làm giảm bạch cầu ái toan được chỉ định trong trường hợp EoE kháng thuốc trên lâm sàng (*Gut* 2010;59:21). Phương pháp nong thực quản đoạn hẹp có thể tiến hành nếu điều trị steroid không thành công và nguy cơ thủng trong EoE không cao như những đánh giá trước đây (*Dig Dis Sci* 2010;55:1512)
- **Viêm thực quản do nhiễm khuẩn** thường gặp ở những trường hợp suy giảm miễn dịch (AIDS, ghép tạng), ứ trệ thực quản (nhu động bất thường [như co thắt tâm vị, xơ cứng bì], tắc nghẽn cơ học [như hẹp]), bệnh lý ác tính, đái tháo đường và sử dụng kháng sinh. Tuy nhiên, viêm thực quản do HPV và thủy đậu hiếm xảy ra ở người khỏe mạnh. Sự xuất hiện tổn thương răng miệng đặc hiệu (bệnh tưa miệng, mụn nước Herpes) giúp xác định căn nguyên. Các triệu chứng thường gặp là khó nuốt và nuốt đau.
- **Nhiễm nấm *Candida*** thực quản là nhiễm trùng thực quản thường gặp nhất và thường gặp trong ứ trệ thực quản, suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào do liệu pháp ức chế miễn dịch (v.d., điều trị steroid hoặc các thuốc gây độc tế bào), bệnh lý ác tính hoặc AIDS. Hình ảnh nội soi thấy các mảng giả mạc trắng điển hình giúp chẩn đoán với độ nhạy gần 100%. Các thuốc kháng nấm điều trị theo kinh nghiệm là thích hợp khi xuất hiện đồng thời cả nấm hầu họng thấy trên nội soi. **Fluconazole** 100–200 mg/ngày hoặc **itraconazole** 200 mg/ngày trong 14 đến 21 ngày được khuyến cáo là điều trị ban đầu cho nhiễm nấm *Candida* thực quản; **nystatin** (100.000 U/mL, 5 mL 3 lần/ngày trong 3 tuần) và troches

clotrimazole (10 mg, 4–5 lần/ngày trong 2 tuần) là lựa chọn thay thế cho điều trị nhiễm nấm *candida* hầu họng. Các bệnh nhân nhiễm nấm kháng azoles có thể được xem xét chỉ định đợt điều trị ngắn truyền **amphotericin B** (0,3–0,5 mg/kg/ngày) (*Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:639).

- **Viêm thực quản do HSV** được đặc trưng bởi các mụn nhỏ và các vết loét tròn hình đáy giếng phát hiện được khi nội soi và trên mô bệnh học có các tế bào không lò điển hình. Kháng nguyên của virus hoặc DNA có thể được xác định bởi các kháng thể miễn dịch huỳnh quang. Điều trị gồm acyclovir 400–800 mg uống năm lần/ngày trong 14 đến 21 ngày hoặc 5 mg/kg, tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 7 đến 14 ngày. **Famciclovir** và **valacyclovir** là các thuốc thay thế. Tình trạng bệnh thường tự kiểm soát được ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch tốt (*Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:496).
- **Viêm thực quản do CMV** thường chỉ xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, có thể có các vết trót hoặc loét rộng. Sử dụng đường tĩnh mạch **ganciclovir**, **foscarnet** hoặc **cidofovir** hiệu quả với nhiều loại CMV khác nhau. **Ganciclovir** 5mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ hoặc **foscarnet** 90 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ trong 3–6 tuần có thể được sử dụng là liệu pháp đầu tiên **Valganciclovir** đường uống có thể có hiệu quả.
- Giảm triệu chứng có thể đạt được khi sử dụng dung dịch **lidocain** 2% uống (15 mL uống mỗi 3–4 giờ) hoặc **sucralfate** slurry (1 g uống 4 lần/ngày). Úc chế axit nên được sử dụng cùng.

• **Viêm thực quản do các chất hóa học**

- Uống các thuốc gây bong (kiềm, axit) hoặc các loại thuốc như kali uống, doxycycline, quinidine, sắt, NSAIDs, aspirin và bisphosphonates có thể dẫn đến kích ứng niêm mạc và tổn thương.
- Nên thực hiện nội soi sớm để đánh giá độ lan rộng và mức độ tổn thương niêm mạc. Khi nuốt phải chất ăn mòn gây tổn thương mô, thời gian tối ưu để thực hiện nội soi là sau khi nuốt 24 đến 72 giờ.
- Thuốc gây bệnh nên ngưng nếu có thể. Các thuốc phủ niêm mạc (sucralfat) và các thuốc úc chế axit có thể giúp giảm triệu chứng. Chất ăn mòn thứ hai nhằm trung hòa chất đầu tiên là chlordimeform.
- **Tổn thương loét không đặc hiệu** có thể gặp trong nguyên nhân do thuốc, bệnh lý ác tính và AIDS.
 - Khi nội soi, tiến hành chải, sinh thiết và nuôi cấy là rất cần thiết.
 - Loét vô căn ở bệnh nhân AIDS có thể đáp ứng với steroid đường uống hoặc điều trị thalidomide.

Test chẩn đoán

- **Nội soi** được chỉ định để tránh bỏ sót chẩn đoán các bệnh có các triệu chứng thực

quản (v.d., EoE), xác định biến chứng và đánh giá thất bại điều trị. **Các triệu chứng báo hiệu** như khó nuốt, nuốt đau, ăn mau no, giảm cân hoặc chảy máu nên xem xét chỉ định nội soi (*N Engl J Med* 2008;359:1700).

- **Đo độ pH hoặc theo dõi pH-trở kháng** được chỉ định để định lượng tình trạng tiếp xúc axit, hiện tượng trào ngược, và mối tương quan giữa trào ngược với triệu chứng ở những bệnh nhân có các triệu chứng dai dẳng mặc dù đã điều trị thuốc ức chế axit (đặc biệt là trường hợp nội soi không thấy tổn thương) hoặc những bệnh nhân có các triệu chứng không điển hình. Xác định pH trở kháng cũng có thể xác định hiệu quả của thuốc ức chế axit ở những bệnh nhân GERD và các triệu chứng đang diễn ra.
- **Đo áp lực thực quản, đặc biệt là HRM**, có thể xác định các quá trình cơ học góp phần gây ra các triệu chứng dai dẳng.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Thuốc kháng axit, thuốc đối kháng thụ thể **histamine-2 (histamine-2 receptor antagonists-H₂RAs)**, và thuốc **PPIs** được kê đơn ngắt quãng và dự phòng có hiệu quả ở bệnh nhân có triệu chứng nhẹ hoặc không liên tục.
- **PPI** có hiệu quả hơn H₂RA với liều tiêu chuẩn và giả dược trong việc giảm triệu chứng và giúp lành tổn thương phát hiện được khi nội soi trên bệnh nhân GERD. Hiệu quả đạt được hạn chế khi tăng gấp đôi liều PPI ở bệnh nhân có tổn thương thực quản nặng hoặc triệu chứng kéo dài. Điều trị PPI kéo dài, liên tục có hiệu quả trong việc duy trì việc giảm các triệu chứng của GERD, nhưng liều dùng của thuốc nên được giảm sau 8 đến 12 tuần với liều thấp nhất đạt được giảm triệu chứng (*N Engl J Med* 2008;359:1700). Các tác dụng phụ thường gặp khi dùng thuốc kéo dài là đau bụng, nhức đầu, tiêu chảy. Theo kết quả của các nghiên cứu quan sát, sử dụng PPI kéo dài có liên quan đến tình trạng loãng xương, nhiễm trùng đường ruột, viêm phổi cộng đồng và giảm nồng độ vitamin B₁₂ trong máu nhưng lợi ích của điều trị thuốc PPI kéo dài cao hơn nguy cơ.
- Liều chuẩn của **H₂RAs** (Bảng 18-2) đạt được hiệu quả trong điều trị triệu chứng và liền tổn thương khi nội soi trên hơn nửa số bệnh nhân (*N Engl J Med* 2008;359:1700). Cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận.
- **Thuốc ức chế trào ngược** chứa chất chủ vận thụ thể axit gamma-aminobutyric (gamma-aminobutyric acid-GABA), type B ngăn chặn tình trạng giãn cơ thắt thực quản dưới thoảng qua. **Baclofen**, loại thuốc đầu tiên, làm giảm triệu chứng trào ngược, nhưng thuốc có hạn chế vì có tác dụng phụ trên thần kinh trung ương (*Am J Gastroenterol* 2009;104:1764). Cả hai loại thuốc **Lesogaberan**, thuộc nhóm chủ vận thụ thể GABA-B, và **arbaclofen placarbil**, tiền chất của đồng

Bảng 18-2	Liều thuốc ức chế axit		
Thuốc điều trị	Loét dạ dày	GERD	Tĩnh mạch
Cimetidine ^a	300 mg, 4 lần/ngày 400 mg, 2 lần/ngày 800 mg, khi đi ngủ	400 mg 4 lần/ngày 800 mg 2 lần/ngày	300 mg, mỗi 6 giờ
Ranitidine ^a	150 mg, 2 lần/ngày 300 mg, khi đi ngủ	150–300 mg 2–4 lần/ngày	50 mg, mỗi 8 giờ
Famotidine ^a	20 mg, 2 lần/ngày 40 mg, khi đi ngủ	20–40 mg 2 lần/ngày	20 mg, mỗi 12 giờ
Nizatidine ^a	150 mg, 2 lần/ngày 300 mg, khi đi ngủ	150 mg, 2 lần/ngày	
Omeprazole	20 mg, hàng ngày	20–40 mg, hàng ngày–2 lần/ngày	
Esomeprazole	40 mg, hàng ngày	20–40 mg, hàng ngày–2 lần/ngày	20–40 mg, mỗi 24 giờ
Lansoprazole	15–30 mg, hàng ngày	15–30 mg, hàng ngày–2 lần/ngày	30 mg mỗi 12–24 giờ
Dexlansoprazole		30–60 mg, hàng ngày	
Pantoprazole	20 mg, hàng ngày	20–40 mg, hàng ngày–2 lần/ngày	40 mg mỗi 12–24 giờ hoặc 80 mg tiêm tĩnh mạch, sau 8 mg/giờ truyền tĩnh mạch

^aChỉnh liều khi có suy giảm chức năng thận GERD, trào ngược dạ dày thực quản

phân R của baclofen có thể cải thiện các triệu chứng dai dẳng khi điều trị phối hợp với thuốc PPI (*Gastroenterology* 2010;139:409; *Am J Gastroenterol* 2010;105:1266), nhưng chưa có sẵn trên lâm sàng.

Xử trí phẫu thuật

Chỉ định **phẫu thuật** khi bệnh nhân cần điều trị liên tục thuốc PPIs, không tuân thủ hoặc không dung nạp với điều trị thuốc, trào ngược không axit vẫn diễn ra mặc dù điều trị thuốc đầy đủ và bệnh nhân có nguyện vọng phẫu thuật. Khi các triệu chứng được kiểm soát với điều trị PPI, điều trị nội khoa và phẫu thuật đều có hiệu quả.

Mặc dù phẫu thuật giúp kiểm soát triệu chứng tốt hơn và cải thiện chất lượng cuộc sống sau thời gian ngắn (*Surg Endosc* 2011;25:2547), các triệu chứng sau phẫu thuật và phẫu thuật thất bại cũng có thể xảy ra.

- Tăng sự tiếp xúc với axit trong thực quản và mối liên quan của các triệu chứng trào ngược khi theo dõi độ pH thực quản giúp tiên lượng khả năng thành công của phương pháp phẫu thuật.
- Bệnh nhân thất bại khi điều trị thuốc cần đánh giá cẩn thận để xác định xem các triệu chứng có thực sự liên quan đến trào ngược axit trước khi quyết định phẫu thuật, những bệnh nhân này thường có chẩn đoán khác bao gồm EoE, rối loạn vận động thực quản, tăng nhạy cảm nội tạng và nóng rát chức năng.
- Biến chứng có thể của phẫu thuật bao gồm khó nuốt, không có khả năng ợ, hội chứng đầy hơi và các triệu chứng đường ruột như đầy hơi, tiêu chảy và đau bụng.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

- Các triệu chứng về đêm ở bệnh nhân mắc GERD có thể cải thiện bằng phương pháp nâng đầu giường từ 15 đến 20 cm và tránh ăn trong vòng 2 đến 3 giờ trước khi đi ngủ.
- Giảm cân có thể mang lại hiệu quả nhất định cho bệnh nhân thừa cân mắc GERD.
- Tránh các loại thực phẩm gây ra trào ngược (thức ăn có chất béo, sô cô la, cà phê, coca cola) hoặc các loại thực phẩm gây nóng rát (thức ăn cay, cà chua, cam quýt, đồ uống có ga) có thể là lựa chọn đúng trong hoàn cảnh thích hợp. Cai nghiện thuốc lá cũng có hiệu quả.
- Thay đổi lối sống đơn thuần không có khả năng giải quyết các triệu chứng ở phần lớn các bệnh nhân GERD và khuyến cáo nên dùng phối hợp các thuốc.

BIẾN CHỨNG

- **Trợt và loét thực quản** (viêm thực quản) hiếm khi dẫn đến chảy máu và thiếu máu thiếu sắt.
- **Tình trạng hẹp** có thể xuất hiện khi viêm thực quản đã ổn định, dẫn đến tình trạng khó nuốt. Kỹ thuật nong thực quản qua nội soi và điều trị duy trì bằng thuốc PPI thường xuyên sẽ giải quyết triệu chứng khó nuốt do hẹp thực quản.
- **Barrett thực quản (Barrett's esophagus–BE)** là tình trạng thay đổi từ biểu mô vảy thực quản bình thường chuyển sang dạng dị sản ruột đặc biệt do sự kích thích của trào ngược và dẫn đến nguy cơ tiến triển thành ung thư thực quản dạng tuyến 0,5% mỗi năm. Nội soi sàng lọc BE được chỉ định ở bệnh nhân ≥50 tuổi với tiền sử mắc GERD từ 5 đến 10 năm (*Gastroenterology* 2008;135:1392). Loạn sản độ thấp trong BE có một tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tuyến hàng năm thấp tương tự như BE không loạn sản (*Gastroenterology* 2011;141:1179). Chỉ định NSAID và statin có thể làm giảm nguy cơ tiến triển ác tính (*Gastroenterology* 2011;141:

2000). Đốt bằng sóng cao tần (Radiofrequency ablation–RFA) là phương pháp an toàn, hiệu quả và bền vững đối với các trường hợp loạn sản và dị sản ruột trong BE loạn sản (*N Engl J Med* 2009;28:360 ; *Gastroenterology* 2011;141:460). Tuy nhiên, điều này cần phải tiếp tục nghiên cứu.

Rối loạn vận động thực quản

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Co thắt tâm vị** là rối loạn vận động dễ nhận thấy nhất của thực quản, đặc trưng bởi giảm chức năng của cơ thắt thực quản dưới làm giảm sự giãn nở thực quản hoàn toàn khi nuốt và gây tình trạng co thắt thực quản (*Am J Gastroenterol* 1999; 94:3406).
- **Co thắt thực quản lan tỏa** là rối loạn co thắt đặc trưng bởi các cơn co thắt không có nhu động xảy ra ở thân thực quản. Do có sự giãn không hoàn toàn của cơ thắt thực quản dưới, tình trạng này có thể xảy ra với các dạng khác nhau trong một số trường hợp nhất định. Rối loạn co thắt không đặc hiệu có biểu hiện co thắt hạn chế do rối loạn chức năng ức chế thực quản (*Gastroenterologist* 1997;5:112).
- **Rối loạn giảm nhu động thực quản** được đặc trưng bởi sự giảm, yếu, hoặc không có nhu động thực quản, đôi khi có giảm vận động của cơ thắt dưới thực quản dẫn đến các triệu chứng trào ngược.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các triệu chứng biểu hiện trong co thắt tâm vị gồm khó nuốt, trào ngược, đau ngực, sụt cân và viêm phổi do hít sặc.
- Co thắt thực quản lan tỏa và các rối loạn co thắt khác có thể biểu hiện bởi các triệu chứng tắc nghẽn (khó nuốt, trào ngược) nhưng cũng có triệu chứng nhận cảm (đau ngực) do thực quản tăng nhạy cảm.
- Giảm vận động cơ thắt thực quản dưới làm giảm chức năng bảo vệ, giảm nhu động thực quản ảnh hưởng đến đến việc làm sạch các chất trào ngược ở bề mặt thực quản, có thể dẫn đến sự phơi nhiễm kéo dài của bề mặt thực quản với các chất trào ngược và dẫn đến các biến chứng trào ngược.

Test chẩn đoán

- **Đo áp lực thực quản** là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các rối loạn vận động. Đo áp lực thực quản với độ phân giải cao (High resolution manometry–HRM) cho kết quả nhận định chính xác hơn, giúp chẩn đoán và giúp phân loại cụ thể các rối loạn

vận động so với đo áp lực thông thường (*Neurogastroenterol Motil* 2011;23:271; *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:20). Dựa vào đặc điểm trên HRM, co thắt tâm vị được chia thành ba nhóm có các triệu chứng và phương pháp điều trị liên quan với nhau (*Gastroenterology* 2008;135:1526).

- **Chụp X-quang có barit** có thể phát hiện co thắt tâm vị điển hình với đoạn thực quản trong lồng ngực giãn gây giảm sự chuyển thức ăn xuống dạ dày, có mức nước hơi, không có bóng hơi dạ dày và đoạn thực quản xa có dạng hình nón như **mỏ chim**. Hình ảnh đỉnh cùm hoặc xoắn ốc có thể gấp trong co thắt thực quản lan tỏa, đôi khi gấp túi thừa trên cơ hoành. Thực quản giãn với cơ thắt thực quản dưới mở và dịch dạ dày thực quản trào ngược tự do có thể gấp trong giảm nhu động thực quản mức độ nặng.
- **Nội soi** có thể giúp loại trừ tổn thương hẹp hoặc khối u đoạn xa của thực quản ở bệnh nhân co thắt tâm vị và các rối loạn co thắt; thân thực quản có thể bị giãn ra và chứa các mảnh vụn thức ăn, trong khi cơ thắt thực quản dưới mặc dù co thắt thường vẫn cho phép ống nội soi vào dạ dày với sức đề kháng tối thiểu. Giảm nhu động có thể biểu hiện thực quản giãn, nhưng có khoảng trống ở đoạn nối dạ dày thực quản và bằng chứng của bệnh trào ngược.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Các **thuốc gây giãn cơ trơn** như nitrat hoặc thuốc chẹn kênh canxi dùng ngay trước bữa ăn có thể giảm triệu chứng rối loạn co thắt và co thắt tâm vị trong thời gian ngắn nhưng việc duy trì giảm triệu chứng không đạt hiệu quả tối ưu.
- **Tiêm botulinum toxin** qua nội soi có thể cải thiện các triệu chứng khó nuốt từ vài tuần đến vài tháng ở bệnh nhân co thắt tâm vị và các rối loạn co thắt do cơ thắt thực quản dưới giãn không hoàn toàn (*Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:139). Cách xử lý này có thể hữu ích ở những bệnh nhân cao tuổi và thể lực yếu do có nguy cơ cao khi phẫu thuật hoặc đây là bước chuẩn bị để thực hiện các phương pháp điều trị triệt để hơn (*Ann Surg* 2009;249:45).
- Các **thuốc điều hòa thần kinh** (v.d., thuốc chống trầm cảm ba vòng liều thấp [tricyclic antidepressants–TCAs]) có thể cải thiện triệu chứng nhận cảm (như đau ngực) liên quan đến rối loạn vận động co thắt và co thắt tâm vị.
- **Điều trị giảm tiết** với thuốc PPI được khuyến cáo trong trào ngược liên quan đến rối loạn giảm nhu động thực quản. Không có điều trị đặc hiệu giảm nhu động. Phẫu thuật chống trào ngược cần được xử lý một cách thận trọng trong rối loạn giảm nhu động tiến triển.

Xử trí phẫu thuật

Cắt cơ vòng ở vùng dưới **thực quản bằng nong** hoặc đường rạch phẫu thuật (**phẫu**

thuật cắt cơ Heller) có thể làm giảm triệu chứng lâu dài trong co thắt tâm vị (*Ann Surg* 2009;249:45) khi so sánh hiệu quả cải thiện các triệu chứng (*N Engl J Med* 2011;364:1807). Trào ngược dạ dày có thể được điều trị bằng thuốc kháng axit suốt đời hoặc đồng thời cùng phẫu thuật cắt một phần cơ. Thủng thực quản xảy ra ở 3% đến 5% trường hợp thực hiện phương pháp nong và cần phải phẫu thuật ngay để khâu lỗ thủng. Phẫu thuật cắt cơ hiếm khi được chỉ định trong trường hợp co thắt thực quản lan tỏa khi giãn cơ thắt dưới thực quản không hoàn toàn là nguyên chính gây triệu chứng khó nuốt. Nội soi cắt cơ thắt thực quản là một kỹ thuật hứa hẹn với kết quả tối ưu đạt được trong thời gian ngắn ở bệnh nhân co thắt tâm vị. (*Endoscopy* 2010;42:265).

BIẾN CHỨNG

- Các biến chứng của co thắt tâm vị gồm viêm phổi do hít sặc và giảm cân.
- Co thắt tâm vị có liên quan đến mắc ung thư tế bào vảy thực quản đoạn xa khoảng 0,15%, nguy cơ cao gấp 33 lần ở những người không bị co thắt tâm vị.

Bệnh loét dạ dày tá tràng

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Loét dạ dày tá tràng (peptic ulcer disease–PUD) là tình trạng niêm mạc trong dạ dày và tá tràng bị tổn thương do tác động ăn mòn của axit và pepsin vượt qua các cơ chế bảo vệ của niêm mạc dạ dày và tá tràng. Các vị trí khác bao gồm thực quản, miệng nối giữa dạ dày-ruột non và túi thừa Meckel.

Nguyên nhân

- Helicobacter pylori***, xoắn khuẩn Gram âm bài tiết urease, là nguyên nhân gây một nửa các trường hợp PUD và phần lớn các tổn thương loét không phải do NSAIDs.
- PUD có thể gặp khoảng 15% đến 25% các đối tượng sử dụng **kéo dài thuốc NSAID và aspirin**. Tiền sử mắc PUD, tuổi 60, dùng đồng thời corticoid hoặc thuốc chống đông, dùng liều cao hoặc nhiều loại NSAID và mắc các bệnh kèm theo nặng nề như bệnh thận giai đoạn cuối là những đối tượng có nguy cơ cao mắc PUD (*J Clin Gastroenterol* 1997;24:2).
- Khối u tiết **gastrin** chiếm 1% trong số các nguyên nhân loét dạ dày tá tràng.
- Ung thư dạ dày hoặc u lympho có thể biểu hiện như một viêm loét dạ dày.
- Khi không tìm được nguyên nhân gây bệnh, PUD được gọi là vô căn. PUD vô căn

có thể do *H. Pylori* không được chẩn đoán hoặc không phát hiện được sử dụng NSAID.

- Hút thuốc lá làm tăng gấp đôi nguy cơ mắc PUD; làm chậm lành tổn thương và nguy cơ loét tái phát.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Đau thượng vị hoặc khó tiêu có thể là triệu chứng tuy nhiên các triệu chứng không phải luôn luôn đi cùng sự tồn tại của vết loét. Căng tức vùng thượng vị có thể phát hiện khi sờ bụng. Mười phần trăm có thể biểu hiện bằng biến chứng (xem phần sau).
- Khi xuất hiện các **triệu chứng báo động** (giảm cân, ăn mau no, chảy máu, thiếu máu, nôn liên tục, khói vùng thượng vị và đáp ứng kém PPI), nội soi được chỉ định để đánh giá biến chứng hoặc tìm chẩn đoán khác (*BMJ* 2008;337:a1400).

Test chẩn đoán

- **Nội soi** là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán viêm loét dạ dày tá tràng. **Chụp với Barit** có độ nhạy tốt để chẩn đoán loét nhưng vết loét nhỏ và trọt có thể bị bỏ qua và sinh thiết để tìm *H. pylori* hay ung thư không thể thực hiện được.
- **Xét nghiệm kháng thể *H. pylori* huyết thanh** là xét nghiệm không xâm lấn với giá rẻ và có độ nhạy 85%, độ đặc hiệu 79% trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. Kháng thể vẫn phát hiện được sau 18 tháng sau khi điều trị thành công và xét nghiệm không được sử dụng để chứng tỏ tuyệt trừ thành công vi khuẩn (*BMJ* 2008;337:a1400).
- **Xét nghiệm kháng nguyên *H. pylori* trong phân có giá trị chẩn đoán nhiễm *H. pylori* với độ nhạy 91%, độ đặc hiệu 93%** và có thể giúp xác nhận đã tiệt trừ được *H. pylori* sau khi điều trị phác đồ 3 thuốc.
- **Xét nghiệm nhanh urease** (v.d., xét nghiệm các vi sinh vật giống *Campylobacter* [*Campylobacter-like organism*-CLO]) và xét nghiệm mô bệnh học của mẫu sinh thiết nội soi thường được sử dụng để chẩn đoán ở bệnh nhân khi nội soi nhưng có thể âm tính giả ở bệnh nhân điều trị PPI.
- **Xét nghiệm urê hơi thở gắn carbon** là xét nghiệm không xâm lấn chính xác nhất để chẩn đoán với độ nhạy và độ đặc hiệu 95%; thường dùng để xác định tiệt trừ thành công *H. pylori* sau điều trị (*BMJ* 2008;337:a1400).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Bất kể do nguyên nhân nào, **ức chế axit** là liệu pháp chính trong điều trị PUD. Loét dạ dày thường được điều trị trong 12 tuần và loét tá tràng trong 8 tuần.

- Uống PPI hoặc H₂RA có hiệu quả trong hầu hết các trường hợp; Điều trị PPI đường tĩnh mạch là cần thiết khi xuất huyết tiêu hóa hoặc khi uống không dung nạp hoặc không thể uống (xem Bảng 18–2). Các tác dụng phụ của PPI đã được đề cập ở phần điều trị GERD. Đau đầu và trạng thái tâm thần bất thường (hôn mê, lú lẫn, trầm cảm, ảo giác) có thể gặp khi điều trị H₂RAs, nhiễm độc gan, giảm tiêu cầu và giảm bạch cầu rất hiếm gặp. Điều chỉnh liều lượng của H₂RAs là cần thiết trong trường hợp suy thận. Cimetidine có thể làm giảm hấp thu của nhiều loại thuốc, bao gồm thuốc chống đông máu warfarin, theophylline và phenytoin.
- Hai thuốc kháng sinh và thuốc PPI (phác đồ điều trị ba thuốc) là phác đồ điều trị chuẩn với ***H. pylori***, làm lành tổn thương và làm giảm tái phát một cách rõ rệt. Một số phác đồ kháng sinh và thuốc giảm tiết axit hiện đang được sử dụng (Bảng 18–3). Phác đồ nối tiếp hoặc ba thuốc sử dụng levofloxacin có thể hiệu quả hơn phác đồ điều trị ba thuốc chuẩn (*Clarithromycin, amoxicillin, PPI*) (*Hepatogastroenterology* 2011;58:1148). Phác đồ mới được nghiên cứu bao gồm LOAD (levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, và doxycycline) trong 7 đến 10 ngày và ofloxacin, azithromycin, omeprazole và bismuth trong 14 ngày (*Am J Gastroenterol* 2011;106:1970). Bệnh nhân trước đó đã sử dụng nhóm macrolid, nên được chỉ định điều trị bằng phác đồ không bao gồm clarithromycin. Clarithromycin có thể được thay thế bằng furazolidone khi có sự đề kháng thuốc và cân nhắc đến chi phí (*Helicobacter* 2010;15:497). Kết quả điều trị bị ảnh hưởng bởi tính đề kháng clarithromycin và tuân thủ điều trị kém; kháng metronidazole không gây ảnh hưởng này (*Gastroenterology* 2007;133:985).
- NSAIDs và aspirin nên tránh nếu có thể; nếu tiếp tục dùng khuyến cáo dùng thêm PPI hoặc một thuốc bảo vệ niêm mạc (misoprostol, 400 đến 800 µg/ngày).
- **Thuốc Sucralfate** có tác dụng bao bọc bề mặt niêm mạc bị tổn thương nhưng không làm giảm tiết axit, thường được sử dụng trong dự phòng loét do stress. Tác dụng phụ bao gồm táo bón, giảm hấp thu một số loại thuốc (như cimetidine, digoxin, fluoroquinolones, phenytoin và tetracycline) khi dùng đồng thời.
- **Điều trị bổ sung các thuốc kháng axit** có thể có hiệu quả giảm đau trong điều trị loét đường tiêu hóa.
- **Các biện pháp không dùng thuốc.** Ngừng hút thuốc lá cần được khuyến cáo. Rượu với nồng độ cao có thể làm tổn thương bề mặt niêm mạc dạ dày nhưng không có bằng chứng về liên quan giữa rượu và loét tái phát.

Xử trí phẫu thuật

Phẫu thuật đôi khi vẫn cần thiết chỉ định các trường hợp không kiểm soát được triệu chứng, xuất huyết tiêu hóa, hội chứng Zollinger-Ellison và loét phức tạp. Phương pháp phẫu thuật khác nhau tùy thuộc vào vị trí của vết loét và sự xuất hiện của các biến chứng.

Bảng 18–3 Ví dụ về các phác đồ diệt *Helicobacter pylori*

Thuốc	Liều dùng	Khuyến cáo
Clarithromycin	500 mg x 2 lần/ngày	Lựa chọn đầu tiên
Amoxicillin	1 g x 2 lần/ngày	
PPI ^a	2 lần/ngày	
Metronidazole	500 mg x 2 lần/ngày	Lựa chọn đầu tiên nếu tiền sử đã
Amoxicillin	1 g x 2 lần/ngày	dùng clarithromycin
PPI	2 lần/ngày	
Pepto-Bismol	524 mg x 4 lần/ngày	Lựa chọn đầu tiên nếu bệnh nhân
Metronidazole	250 mg x 4 lần/ngày	dị ứng với penicillin
Tetracycline	500 mg x 4 lần/ngày	Phác đồ cứu vãn khi phác đồ 3
PPI ^a hoặc H2RA ^b	2 lần/ngày	thuốc uống thất bại
Clarithromycin	500 mg x 2 lần/ngày	Lựa chọn thay thế nếu phác đồ 4
Metronidazole	500 mg x 2 lần/ngày	thuốc không dung nạp
PPI ^a	2 lần/ngày	
Levofloxacin	250 mg x 2 lần/ngày	Phác đồ cứu vãn
Amoxicillin	1 g x 2 lần/ngày	
PPI ^a	2 lần/ngày	
Rifabutin	300 mg dùng hằng ngày	Phác đồ hỗ trợ thay thế
Amoxicillin	1 g x 2 lần/ngày	
PPI	2 lần/ngày	
Furazolidine	200–400 mg dùng hằng ngày	Phác đồ hỗ trợ thay thế
Amoxicillin	1 g x 2 lần/ngày	
PPI ^a	2 lần/ngày	

Thời gian điều trị: 10 đến 14 ngày. Khi sử dụng phác đồ cứu vãn sau khi thất bại với điều trị ban đầu, chọn các loại thuốc chưa được sử dụng trước đây.

^aLiều chuẩn của PPI: omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, tất cả các thuốc dùng hai lần một ngày. Esomeprazole được sử dụng một liều 40 mg duy nhất một lần một ngày.

^bLiều chuẩn của H₂RA: ranitidine 150 mg, famotidine 20 mg, nizatidine 150 mg, cimetidine 400 mg, tất cả các thuốc dùng hai lần một ngày.

H₂RA, thuốc ức chế thụ thể histamine-2; PPI, thuốc ức chế bơm proton.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Hội chứng Zollinger-Ellison

- Hội chứng này do tình trạng tiết gastrin từ các tế bào u không phải tế bào β ở tiêu đao tụy hoặc tá tràng. Đa u nội tiết type 1 có thể liên quan đến hội chứng này gấp ở khoảng 25% số bệnh nhân. Hậu quả của tăng tiết axit dạ dày có thể gây ra nhiều vết loét ở các vị trí bất thường, các trường hợp loét không đáp ứng với phác đồ điều trị nội khoa chuẩn hoặc loét tiêu hóa tái phát sau khi điều trị phẫu thuật. Tiêu chảy và các triệu chứng của GERD thường gặp.
- Nồng độ axit dạ dày thường là 15 mEq/L và độ pH dạ dày là 1,0. Nồng độ gastrin huyết thanh khi đói trong khi không ức chế axit ít nhất 5 ngày được coi là một xét nghiệm sàng lọc, nồng độ gastrin $>1.000 \text{ pg/mL}$ gấp ở 90% bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison. Khi nồng độ gastrin huyết thanh tăng lên nhưng chưa đến 1.000 pg/mL, xét nghiệm kích thích secretin có thể thấy tăng 200 pg nồng độ gastrin huyết thanh sau khi tiêm tĩnh mạch secretin ở bệnh nhân có u gastrin (*Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1055). PPI liều cao được chỉ định điều trị. Các phương pháp sàng lọc y học hạt nhân (quét octreotide) có thể hiệu quả trong việc xác định các tổn thương ác tính cần phẫu thuật cắt bỏ để điều trị (*Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1145). Thời gian sống thêm lâu dài của bệnh nhân chủ yếu liên quan đến bệnh lý kèm theo hơn là tình trạng di căn của gastrinoma (*Dig Dis* 2011;43:439).

BIẾN CHỨNG

- **Chảy máu đường tiêu hóa** (xem phần Xuất huyết đường tiêu hóa)
- **Tắc nghẽn ở dạ dày có thể xảy ra với loét giàn mòn vị và** có thể có triệu chứng buồn nôn và nôn, đôi khi xảy ra vài giờ sau bữa ăn. Chụp X-quang bụng cho thấy dạ dày giàn với mức nước hơi. Đặt sonde dạ dày nên được giữ trong 2 đến 3 ngày để giảm áp lực ở dạ dày đồng thời với bồi phụ nước và chất điện giải bằng đường tĩnh mạch.
 - Điều trị thuốc có thể tạm thời có hiệu quả. Tái phát thường gấp và nội soi nong bằng bóng hoặc phẫu thuật thường cần thiết chỉ định để điều trị triệt để.
- **Thủng** không thường gặp và đòi hỏi phải phẫu thuật cấp cứu. Thủng có thể xảy ra trong trường hợp không có triệu chứng trước đó của loét tiêu hóa và có thể không có triệu chứng ở những bệnh nhân điều trị bằng glucocorticoid. Phim X-quang bụng thấy hình ảnh khí tự do dưới cơ hoành.
- **Viêm tụy** có thể là kết quả của tổn thương vào tuyến tụy từ vết loét ở thành sau của dạ dày hoặc tá tràng. Cơn đau nhiều, liên tục, lan ra sau lưng, và không giảm khi điều trị phác đồ giảm tiết. Nồng độ amylase huyết thanh có thể tăng. CT scan giúp chẩn đoán. Phẫu thuật thường được chỉ định.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Nội soi dạ dày hoặc chụp phim đường tiêu hóa trên nên được thực hiện sau 8 đến 12 tuần khi đã có chẩn đoán ban đầu của tất cả các nguyên nhân gây loét để có bằng chứng loét dạ dày đã lành; nội soi lại để sinh thiết cần được chỉ định ở các trường hợp tổn thương loét không lành để loại trừ nguyên nhân ác tính.
- Loét tá tràng hầu như không ác tính do vậy không cần bằng chứng lành vết loét khi không có triệu chứng.

Bệnh viêm ruột

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Viêm loét đại tràng chảy máu (Ulcerative colitis–UC)** là một bệnh viêm mạn tính vô căn của đại tràng và trực tràng, đặc trưng bởi tình trạng viêm niêm mạc và thường có biểu hiện đi ngoài phân lỏng ra máu. Tổn thương trực tràng phổ biến.
- Bệnh Crohn (Crohn's disease–CD)** được đặc trưng bởi viêm xuyên qua các lớp của thành ruột và có thể ảnh hưởng đến bất kỳ vị trí nào của ống tiêu hóa.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Cả hai bệnh đều có biểu hiện tiêu chảy, sụt cân và đau bụng. Viêm loét đại tràng chảy máu biểu hiện đặc trưng là tiêu chảy ra máu. Crohn cũng có thể biểu hiện hình thành lỗ rò, hẹp, áp-xe hoặc tắc ruột.
- Biểu hiện ngoài ruột** của bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease–IBD) bao gồm viêm khớp, viêm xơ đường mật nguyên phát, tổn thương mắt và da.

Test chẩn đoán

- Nội soi thăm dò cần thực hiện để chẩn đoán, đặc biệt là trường hợp viêm loét đại tràng chảy máu bắt đầu từ trực tràng và lan rộng với mức độ khác nhau vào đại tràng. Nội soi để đánh giá tổn thương của đại tràng ở bệnh nhân Crohn (trót, loét với phân bố không đồng đều và tổn thương từng đoạn); vào sâu hồi tràng trong khi nội soi đại tràng có thể phát hiện tổn thương đoạn cuối hồi tràng. **Mô bệnh học** cho thấy tình trạng viêm niêm mạc mạn tính với các nang áp-xe và viêm nang ở bệnh nhân viêm loét đại tràng chảy máu và có thể thấy các tế bào đa nhân không lồi và u hạt không có hoại tử trong Crohn.
- Nghiên cứu **hình ảnh cắt ngang** (CT và chụp cộng hưởng từ [magnetic resonance imaging–MRI]) có giá trị trong việc đánh giá Crohn, đặc biệt là khi lòng ruột bị

hẹp hoặc nghi ngờ các biến chứng ngoài ống tiêu hóa (áp-xe, lỗ rò). Trong khi chụp ruột bằng CT hoặc MRI có thể đánh giá đầy đủ cả mức độ hoạt động và các đoạn ruột tổn thương trong Crohn, MRI có thể vượt trội so với CT trong việc phát hiện hẹp ruột và ngầm thuốc ở thành hôi tràng (*Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:1073). Ngược lại chụp X-quang (chụp ruột non hàng loạt, chụp barit) cũng có thể có ích, đặc biệt trong Crohn.

- **Các dấu ấn huyết thanh** có vai trò hạn chế trong chẩn đoán. Kháng thể kháng nấm men *Saccharomyces cerevisiae* thường được tìm thấy trong Crohn và kháng thể tế bào chất chống bạch cầu trung tính (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies [p-ANCA]) trong viêm loét đại tràng chảy máu; sự xuất hiện của một kháng thể trong khi không có kháng thể còn lại có thể giúp phân biệt ở những trường hợp viêm đại tràng không xác định (*Gastroenterology* 2002;122:1242). Protein phản ứng C và tốc độ máu lắng (erythrocyte sedimentation rate—ESR) có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh.
- **Viêm đại tràng do *C. difficile*** hay gặp ở nhóm bệnh nhân mắc các bệnh lý viêm ruột hơn nhóm bệnh nhân không mắc; do đó, **các xét nghiệm phân** tìm vi khuẩn này nên được làm trong các đợt bệnh tiến triển (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:339). **CMV bội nhiễm** có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch và có thể được chẩn đoán bằng mô bệnh học trong khi nội soi (*Am J Gastroenterol* 2006;101:2857).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Phác đồ điều trị dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, vị trí tổn thương, và các biến chứng liên quan. Mục tiêu điều trị là giải quyết tình trạng cấp tính và giảm tái phát trong tương lai. Cả hai bệnh viêm loét đại tràng chảy máu và Crohn đều có thể được phân thành ba loại mức độ để xây dựng mục tiêu điều trị:

- **Bệnh nhẹ đến trung bình.** Bệnh nhân giảm cân ít hoặc không giảm cân, chức năng tốt và có thể duy trì ăn uống đầy đủ. Bệnh nhân viêm loét đại tràng đại tiện ít hơn bốn lần hàng ngày không có chảy máu trực tràng hoặc thiếu máu, dấu hiệu sinh tồn bình thường và tốc độ máu lắng bình thường, trong khi bệnh nhân Crohn có đau bụng ít hoặc không đau. Điều trị thường bắt đầu với aminosalicylates nhưng có thể bao gồm thuốc kháng sinh và corticoid.
 - **5-Aminosalicylates (5-ASA).** Cơ chế hoạt động vẫn chưa rõ nhưng liên quan đến giảm sản xuất các chất chuyển hóa axit arachidonic, đặc biệt là leukotrienes. Thuốc có nhiều dạng bào chế, mỗi loại nhắm mục tiêu các phần khác nhau ống tiêu hóa và có ích cho cả của khởi đầu và điều trị duy trì sự thuyên giảm ở bệnh nhân mức độ bệnh nhẹ đến trung bình. Phản ứng quá mẫn xảy ra không thường xuyên bao gồm viêm phổi, viêm tụy, viêm gan và viêm thận.

- **Sulfasalazine** đến đại tràng vẫn còn nguyên vẹn, tại đây thuốc được chuyển hóa thành 5-ASA và một phần nửa Sulfapyridine. Do đó, hiệu quả đạt được ở những trường hợp viêm loét đại tràng chảy máu hoặc Crohn tổn thương giới hạn ở đại tràng, hoặc có thể sử dụng như điều trị ban đầu (0,5 g uống hai lần/ngày, tăng theo sự dung nạp của bệnh nhân đến 0,5–1,5 g uống 4 lần/ngày) hoặc để duy trì sự thuyên giảm (1 g uống 2–4 lần/ngày). Phần Sulfapyridine còn lại gây tác dụng phụ đau đầu, buồn nôn, nôn, và đau bụng, điều trị bằng cách giảm liều. Phát ban da, sốt, mất bạch cầu hạt, nhiễm độc gan và gây các đợt cấp viêm đại tràng là những phản ứng quá mẫn hiến gặp. Giảm số lượng tinh trùng có hồi phục có thể gặp ở nam giới. Bổ sung axit folic được khuyến cáo do sulfasalazine có thể làm giảm sự hấp thu của folate.
- **Mesalamine.** Chế phẩm 5-ASA mới không có sulfasalazine có ít tác dụng phụ hơn nhưng đắt tiền.
 - **Asacol** là một công thức uống của 5-ASA giải phóng khi pH là 7 ở cuối hói tràng. Thuốc hiệu quả trong viêm loét đại tràng và Crohn hối manh tràng/ đại tràng với liều 800 đến 1.600 mg uống 3 lần/ngày.
 - **Pentasa** có cơ chế giải phóng phụ thuộc thời gian và độ pH cho phép thuốc tồn tại trong cả ruột non và đại tràng. Thuốc hữu ích trong trường hợp Crohn tổn thương lan tỏa ruột non nhưng cũng có thể được sử dụng trong viêm loét đại tràng chảy máu với liều 0,5–1,0 g uống 4 lần/ngày.
 - **Apriso** cũng có cơ chế giải phóng phụ thuộc vào độ pH và phân bố mesalamine trong toàn bộ đại tràng khi dùng với liều 1,5 g uống mỗi ngày một lần.
 - **Balsalazide (Colazal)** được phân tách bởi vi khuẩn đại tràng để tạo thành mesalamine và một phân tử trơ. Do đó, chỉ hữu ích cho tổn thương ở đại tràng với liều 2,25 g uống 3 lần/ngày khi bệnh hoạt động và 1,5 g uống 2 lần/ngày để duy trì đáp ứng.
 - **Thuốc có hệ thống phân phối mesalamine (Lialda)** sử dụng một hệ thống phân phối mới cho phép giải phóng 5-ASA kéo dài suốt toàn bộ đại tràng trong khi giảm được số lần dùng thuốc. Thuốc hữu ích trong bệnh đại tràng với liều 1,2–2,4 g uống 4 lần hoặc 2 lần.
- **Olsalazine (Dipentum)** là một phân tử 5-ASA đôi được phân tách bởi vi khuẩn ở đại tràng và hữu ích với các bệnh lý đường ruột. Tiêu chảy nặng làm hạn chế khả năng sử dụng thuốc
- **Thuốc kháng sinh** thường được sử dụng trên lâm sàng ở những trường hợp Crohn mức độ nhẹ đến trung bình cũng như khi có tổn thương quanh hậu môn nhưng không sử dụng trong viêm loét đại tràng chảy máu do chưa xác định được vai trò của vi khuẩn. Mặc dù được sử dụng thường xuyên, các nghiên cứu đối chứng đã không chứng minh được hiệu quả đối với tình trạng viêm của đường tiêu hóa. Vai trò của kháng sinh được giới hạn trong Crohn tổn thương đại tràng

- hoặc hồi tràng-đại tràng, có tổn thương quanh hậu môn, lỗ rò và áp-xe. Thuốc kháng sinh thường được sử dụng là **metronidazole** (250–500 mg uống 3 lần/ngày) và **ciprofloxacin** (500 mg uống 2 lần/ngày), thường dùng cùng nhau trong 2–6 tuần.
- **Budesonide** (6–9 mg uống 4 lần/ngày) là một corticosteroid tổng hợp với quá trình chuyển hóa đầu tiên qua gan để hạn chế độc tính toàn thân sau đó đạt được hiệu quả tại chỗ do có ái lực cao với các thụ thể glucocorticoid, tương tự như corticosteroid uống. Thuốc hiệu quả và an toàn khi sử dụng ngắn hạn trong Crohn tổn thương hồi tràng-đại tràng ở mức độ nhẹ đến trung bình và có thể thay thế mesalamine là lựa chọn ban đầu để đạt sự thuyên giảm (*Am J Gastroenterol* 2009;104:465; *Gastroenterology* 2011;140:425). Đối với viêm loét đại tràng, hiệu quả chưa được ghi nhận.
 - **Điều trị tại chỗ** rất hữu ích trong bệnh lý viêm ruột tổn thương khu trú ở đại tràng trái. Điều trị tại chỗ mesalamine hiệu quả cao hơn steroid tại chỗ hoặc aminosalicylates đường uống đối với viêm loét đại tràng chảy máu mức độ nhẹ đến trung bình hoặc viêm loét trực tràng (*Am J Gastroenterol* 2010;105:501). Tuy nhiên, kết hợp điều trị toàn thân đồng thời được chỉ định trong những trường hợp nặng (*Am J Gastroenterol* 2004;99:1371). Ngâm nước ấm, thuốc giảm đau, các loại kem hydrocortisone và làm ấm tại chỗ có thể làm giảm triệu chứng trong Crohn có tổn thương quanh hậu môn khi kết hợp với điều trị toàn thân.
 - Bệnh nhân Crohn mức độ **từ trung bình đến nặng** là những bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị bệnh nhẹ và trung bình hoặc những bệnh nhân bị giảm cân nhiều, thiếu máu, sốt, đau bụng hoặc căng tức, buồn nôn và nôn liên tục không do tắc ruột (*Am J Gastroenterol* 2009;104:465) hoặc bệnh nhân viêm loét đại tràng chảy máu đại tiện ra máu trên sáu lần một ngày, sốt, thiếu máu nhẹ và có tốc độ máu lắng cao. Mục tiêu của điều trị là giảm bệnh nhanh chóng với corticosteroid và duy trì sự thuyên giảm với các thuốc ức chế miễn dịch và/hoặc thuốc sinh học phù hợp. Điều trị thường được duy trì đến khi bệnh nhân không đáp ứng với một thuốc cụ thể hoặc không dung nạp được.
 - **Glucocorticoid** có hiệu quả trong tạo sự thuyên giảm bệnh từ trung bình đến nặng, đặc biệt là những đợt bùng phát do bệnh tiến triển (*Gut* 2011;60:571). Biểu hiện ngoài ruột của bệnh lý viêm ruột (tổn thương ở mắt, bệnh ngoài da và viêm khớp ngoại biên) cũng đáp ứng với glucocorticoid.
 - **Prednisone** được bắt đầu bằng đường uống (thường là 40–60 mg uống 4 lần/ngày đến cao nhất là 1 mg/kg uống 4 lần/ngày) và duy trì đến khi cải thiện triệu chứng. Tiếp theo giảm liều dần 5 đến 10 mg hàng tuần cho đến liều 20 mg, sau đó có thể tiếp tục giảm liều 2,5–5 mg hàng tuần. Glucocorticoid không được khuyến cáo trong điều trị duy trì và cần tìm liệu pháp điều trị thay thế ở các bệnh nhân phụ thuộc vào loại thuốc này.

- **Glucocorticoid đường uống hoặc tiêm không nên chỉ định khi chưa loại trừ được nhiễm trùng và không nên bắt đầu kê cho bệnh nhân dùng thuốc lần đầu tiên qua điện thoại.**
- Bệnh nhân điều trị với liều tối thiểu 5 mg prednisone >2 tháng cần phải được theo dõi tình trạng loãng xương (*JAMA* 2001;285:785). Các yếu tố nguy cơ khác của bệnh loãng xương bao gồm hút thuốc, trọng lượng cơ thể thấp, ít vận động, tiền sử gia đình về bệnh loãng xương và suy dinh dưỡng (*Gastroenterology* 2003;124:791).
- **Thuốc ức chế miễn dịch**
 - **6-mercaptopurine** (1,0–1,5 mg/kg/ngày, uống), một thuốc nhóm purine và azathioprine (1,5–2,5 mg/kg/ngày, uống), tiền chất của S-imidazole, gây ức chế hoạt hóa tế bào T và nhận diện kháng nguyên và rất hiệu quả trong điều trị duy trì sau khi đạt được sự lui bệnh khi dùng glucocorticoid ở cả hai bệnh viêm loét đại tràng chảy máu và Crohn. Cả hai thuốc azathioprine và 6-mercaptopurine có hiệu quả giúp đạt được lui bệnh trong điều trị Crohn tiến triển (*Cochrane Sys Rev* 2010;16:CD000545). Cả hai thuốc đều có tác dụng phụ ít hơn glucocorticoid và được chỉ định là phác đồ không có steroid trong trường hợp bệnh lý viêm ruột nặng hoặc tái phát. Đáp ứng có thể chậm sau 1 đến 2 tháng với đáp ứng tối ưu xảy ra khoảng 4 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Tác dụng phụ bao gồm ức chế tủy xương có hồi phục, viêm tụy và phản ứng dị ứng.
 - Xác định hoạt động của enzyme **thiopurine methyltransferase (TPMT)** trước khi bắt đầu điều trị sẽ xác định tính đa hình về gen có thể ảnh hưởng đến độc tính khi sử dụng các thuốc (*Gastroenterology* 2006;130:935).
 - Xét nghiệm tế bào máu định kỳ phải được thực hiện, giai đoạn đầu mỗi 1–2 tuần để theo dõi tình trạng ức chế tủy xương cấp tính hoặc xảy ra muộn. Với liều ổn định, xét nghiệm có thể được thực hiện mỗi 3 tháng.
 - Nồng độ chất chuyển hóa 6-Thioguanine (6-Thioguanine [6-TG]) đánh giá tình trạng đủ liều trong khi nồng độ 6-methyl mercaptopurine (6-methyl mercaptopurine [6-MMP]) có thể dự đoán sự nhiễm độc gan. Bổ sung allopurinol giúp quá trình chuyển hóa nghiêng về phía tạo ra chất chuyển hóa hoạt động (6-TG) hơn là tạo ra chất chuyển hóa độc hại (6-MMP) (*Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:640).
 - **Methotrexate** (15 đến 25 mg tiêm bắp hoặc uống hàng tuần) có hiệu quả khi sử dụng như phác đồ điều trị không có steroid đối với Crohn nhưng không có tác dụng với viêm loét đại tràng. Tác dụng phụ bao gồm xơ hóa gan, ức chế tủy xương, rụng tóc, viêm phổi, dị ứng và gây quái thai. Ở những bệnh nhân Crohn đang thuyên giảm, methotrexate không đạt được hiệu quả làm lành niêm mạc như azathioprine hoặc infliximab (*Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:714).

- Chụp X-quang ngực (chest X-ray–CXR), theo dõi công thức máu và xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện thường xuyên.
- Bệnh nhân có có xét nghiệm men gan bất thường có thể cần sinh thiết gan để đánh giá tình trạng xơ hóa gan trước khi điều trị và sinh thiết tiếp tục được thực hiện nếu nồng độ men gan tăng nhiều sau điều trị.
- **Kháng thể đơn dòng chống yếu tố hoại tử u alpha ([anti-TNF- α]-antitumor necrosis factor alpha)** giúp điều chỉnh chức năng hệ thống miễn dịch và có hiệu quả trong bệnh Crohn trung bình đến nặng không đáp ứng với các phương pháp khác bao gồm ức chế miễn dịch và có thể lựa chọn làm điều trị ban đầu hoặc duy trì. Hiệu quả điều trị cũng được chứng minh với viêm loét đại tràng mức độ từ trung bình đến nặng (*Gastroenterology* 2009;136:1182; *Gut* 2011; 60:780). **Infliximab** (truyền tĩnh mạch liều 5 mg/kg tại tuần 0, 2 và 6, sau đó truyền duy trì mỗi 8 tuần), **adalimumab** (160 mg tiêm dưới da ở tuần 0, sau đó 80 mg tiêm dưới da ở tuần 2, tiếp theo là 40 mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần) và **certolizumab pegol** (400 mg tiêm dưới da tại tuần 0, 2 và 4 sau đó sử dụng liều duy trì mỗi 4 tuần) là những thuốc kháng TNF có sẵn. Bên cạnh là lựa chọn điều trị đầu tay, adalimumab cũng an toàn và hiệu quả cho những bệnh nhân Crohn đã thất bại trong điều trị infliximab (*Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1228). Tuy nhiên, khi chuyển từ infliximab tĩnh mạch sang adalimumab dưới da có thể có sự mất dung nạp và hiệu quả do vậy tuân thủ thuốc kháng TNF- α đầu tiên được khuyến cáo (*Gut* 2012;61:229). Đối với Crohn ở mức độ từ trung bình đến nặng, infliximab phối hợp với azathioprine hoặc infliximab đơn trị liệu có nhiều khả năng đạt được thuyên giảm lâm sàng khi không dùng steroid hơn là đơn trị liệu azathioprine (*N Engl J Med* 2010; 362:1383). Bệnh nhân đạt được sự thuyên giảm với nguy cơ tái phát thấp có thể ngừng điều trị infliximab được xác định bằng các dấu hiệu lâm sàng và sinh học (*Gastroenterology* 2012; 142:63). Việc sử dụng infliximab theo phác đồ tăng dần không làm giảm tỷ lệ phải phẫu thuật hoặc tiến triển của các biến chứng (*thực phẩm Pharmacol C* 2010;31:233).
- Điều trị thuốc kháng TNF có thể làm bùng phát bệnh lao tiềm ẩn, do đó test da và chụp X-quang phổi là rất cần thiết trước khi bắt đầu điều trị (*Am J Gastroenterol* 2010;105:501). Tình trạng viêm gan B cũng cần được đánh giá. Nhiễm trùng cơ hội cũng như biến chứng nhiễm trùng có thể tiến triển và tình trạng suy tim sung huyết có thể xẩy ra trong quá trình điều trị.
- Phản ứng quá mẫn cấp tính và chậm, kháng thể kháng infliximab và kháng thể kháng chuỗi DNA kép có thể xuất hiện khi truyền infliximab. Phản ứng tại chỗ tiêm đã được báo cáo khi sử dụng adalimumab và certolizumab pegol.
- **Natalizumab** (truyền 300 mg ở tuần 0, 4 và 8 sau đó là truyền hàng tháng) là một kháng thể đơn dòng của người chống alpha-4 integrin, một phân tử kết dính tế

bào, được sử dụng cho bệnh Crohn mức độ trung bình đến nặng, không đáp ứng với tất cả các phương pháp khác bao gồm cả thuốc kháng TNF- α . Thuốc này có thể gây ra sự hoạt hóa virus JC polyoma ở người gây ra bệnh lý chất tráng não ở tiến triển (progressive multifocal leukoencephalopathy–PML). Nguy cơ PML có thể được giảm thiểu bằng cách tránh dùng các thuốc ức chế miễn dịch đồng thời và theo dõi chặt chẽ (*Am J Gastroenterol* 2009; 104:465). Các biến chứng nhiễm trùng khác và phản ứng quá mẫn cảm cũng có thể xảy ra.

- **Bệnh tiến triển nặng hoặc tối cấp** là khi bệnh nhân phải nhập viện do tình trạng nặng của các triệu chứng. Bệnh nhân Crohn tối cấp là khi có triệu chứng dai dẳng mặc dù đang điều trị glucocorticoid thường ngày hoặc thuốc TNF- α hoặc có sốt cao, nôn mửa liên tục, tắc ruột, áp-xe trong ổ bụng, dấu hiệu phúc mạc hoặc suy kiệt (*Am J Gastroenterol* 2009; 104:465). Viêm đại tràng tối cấp (đối với cả Crohn và viêm loét đại tràng) có thể biểu hiện đi ngoài ra máu ô ạt, thiếu máu nhiều, dấu hiệu nhiễm độc (sốt, nhiễm trùng huyết, rối loạn điện giải, mất nước) và tăng các chỉ số viêm (*Arch Surg* 2005; 140:300). **Giãn đại tràng nhiễm độc** xảy ra ở 1% đến 2% bệnh nhân viêm loét đại tràng chảy máu, trong đó đại tràng trở nên yếu và giãn kém với triệu chứng nhiễm độc toàn thân nặng.

- Điều trị hỗ trợ bao gồm nhịn ăn qua đường miệng (nothing by mouth–NPO) và hút qua sonde dạ dày nếu có bằng chứng của tắc ruột non. Điều trị tích cực tình trạng mất nước và điện giải và truyền máu trong trường hợp thiếu máu nặng. Kháng cholinergic và thuốc opioid nên ngừng sử dụng trong trường hợp giãn đại tràng nhiễm độc.
- Đánh giá ban đầu bao gồm các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cắt ngang (CT, MRI) để đánh giá áp-xe trong ổ bụng. Nội soi đại tràng sigma cân nhắc chỉ định thận trọng có thể xác định mức độ nghiêm trọng của viêm đại tràng và sinh thiết để loại trừ viêm đại tràng do CMV. Cấy máu và xét nghiệm phân để loại trừ viêm đại tràng do *C. difficile*.
- Điều trị nội khoa tích cực với **corticosteroid** đường tĩnh mạch (methylprednisolone 1 mg/kg trọng lượng cơ thể hoặc tương đương với 40 đến 60 mg prednisone) và kháng sinh phô rộng nên được bắt đầu.
- Nếu không đáp ứng, truyền **cyclosporine** (2–4 mg/kg/ngày, để đạt được nồng độ trong máu từ 200 đến 400 ng/mL) là một lựa chọn điều trị trong đợt viêm đại tràng tối cấp ở bệnh nhân viêm loét đại tràng chảy máu. Truyền tacrolimus cũng là một lựa chọn. Sau khi tình trạng cải thiện, bệnh nhân có thể dần được chuyển sang dạng uống tương đương và bổ sung với các thuốc ức chế miễn dịch (*Arch Surg* 2005; 140:300).
- Tăng cường dinh dưỡng một cách thích hợp sau 5 đến 7 ngày; nuôi dưỡng đường tĩnh mạch thường chỉ ra nếu nuôi dưỡng qua đường ruột không dung nạp được.
- Lâm sàng xấu đi/không cải thiện sau 7 đến 10 ngày điều trị tích cực, có bằng

chứng thủng ruột hoặc có dấu hiệu viêm phúc mạc là chỉ định phẫu thuật cắt đại tràng cấp cứu.

- Đánh giá chỉ định phẫu thuật nên được cân nhắc ở bệnh nhân hình thành áp-xe hoặc tắc nghẽn đường tiêu hóa. Khi điều trị nội khoa không đáp ứng, xem xét phẫu thuật đoạn ruột bị tổn thương. Tạo hình lại chỗ hẹp là một lựa chọn khi có tổn thương hẹp khu trú; sinh thiết cần được thực hiện để loại trừ ung thư tại các vị trí hẹp.

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật thường được chỉ định trong điều trị lỗ rò, tắc nghẽn, áp xe, thủng hoặc chảy máu khi không đáp ứng với thuốc và sự bắt đầu ung thư hóa (*Gut* 2011;60:571).
- Trong bệnh Crohn, tái phát gần sát vị trí cắt bỏ ruột thường gặp. Cần tránh thực hiện nhiều phẫu thuật trong Crohn vì nguy cơ của hội chứng ruột ngắn. Thuốc ức chế miễn dịch nên ngưng trước khi phẫu thuật và chỉ định lại nếu cần thiết trong giai đoạn hậu phẫu.
- Với bệnh viêm loét đại tràng chảy máu, phẫu thuật cắt đại tràng toàn bộ là phương pháp triệt để và với một số bệnh nhân, được lựa chọn nhiều hơn dùng thuốc ức chế miễn dịch lâu dài hoặc liệu pháp sinh học.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

- Một chế độ ăn ít thức ăn thô giúp giảm triệu chứng ở những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ đến trung bình hoặc ở bệnh nhân có hẹp. Chế độ ăn cung cấp các nguyên tố đã được sử dụng trong giai đoạn cấp tính của bệnh, đặc biệt là bệnh Crohn nhưng gây cho bệnh nhân sự khó chịu và không thích.
- Bệnh nhân Crohn tổn thương đoạn cuối hồi tràng hoặc phẫu thuật cắt bỏ hồi tràng-đại tràng có thể cần bổ sung vitamin B₁₂. Bổ sung bằng đường uống canxi, magie, folate, sắt, vitamin A và D và các vi chất dinh dưỡng khác có thể cần thiết ở bệnh nhân Crohn có tổn thương ruột non.
- Bệnh nhân có các triệu chứng tắc nghẽn liên tục nên tránh những thức ăn khó tiêu hóa như các loại hạt, vỏ, da, hạt, và bột giấy mà có thể tăng tình trạng tắc nghẽn.
- Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch** có thể được chỉ định ở những bệnh nhân không dung nạp thức ăn hơn 4 hoặc 5 ngày. Để ruột nghỉ ngơi không chứng minh làm giảm thời gian đạt được lui bệnh nhưng có thể được sử dụng để duy trì dinh dưỡng và giảm triệu chứng trong khi chờ đợi thuốc có tác dụng hoặc như bước nối để phẫu thuật.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Ở cả những bệnh nhân viêm loét đại tràng chảy máu và Crohn kéo dài trên 8 đến 10 năm, **nội soi đại tràng hàng năm để sinh thiết niêm mạc tìm tổn thương**

ác tính với bốn mảnh sinh thiết mỗi 5 đến 10 cm được khuyến cáo. Bằng chứng mô bệnh học của loạn sản ở bất kỳ mức độ nào là chỉ định của phẫu thuật cắt đại tràng toàn bộ. Hình ảnh dải tần hẹp khi nội soi đại tràng có thể thay cho nội soi nhuộm màu để sinh thiết trúng mục tiêu trong bệnh lý viêm ruột (*Gastrointest Endosc* 2011;74:840).

- **Cai nghiện thuốc lá** thường được tiến hành cho tất cả các bệnh nhân bị viêm ruột. Có bằng chứng dịch tễ học cho thấy tác dụng bảo vệ ở một số bệnh nhân viêm loét đại tràng. Tuy nhiên, nicotine đã được chứng minh làm tăng sự chuyển hóa của nhiều loại thuốc thường được sử dụng để điều trị viêm ruột do vậy làm giảm hiệu quả của các thuốc này.
- **Huyết khối tĩnh mạch.** Bệnh nhân IBD có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch cả lần đầu tiên và có nguy cơ tái phát (*Gastroenterology* 2011;139:779).
- **Kiểm soát triệu chứng** quan trọng như thuốc hỗ trợ điều trị nhưng phải được sử dụng một cách thận trọng
 - Thuốc điều trị tiêu chảy có thể hữu ích như là một điều trị hỗ trợ đối với một số bệnh nhân có đợt tiến triển nhẹ hoặc tiêu chảy sau phẫu thuật. Thuốc chống chỉ định trong đợt tiến triển nặng và giãn đại tràng nhiễm độc.
 - **Narcotics** nên được sử dụng một cách hạn chế để kiểm soát đau bởi các triệu chứng mạn tính có thể dẫn đến sự phụ thuộc.

Rối loạn tiêu hóa chức năng

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Rối loạn tiêu hóa chức năng được đặc trưng bởi sự hiện diện của các triệu chứng bụng khi không có tổn thương thực thể. Các triệu chứng có thể từ bất kỳ vùng nào của ống tiêu hóa.
- **Hội chứng ruột kích thích (Irritable bowel syndrome–IBS)**, đặc trưng chủ yếu là đau bụng liên quan đến thay đổi thói quen đại tiện trong thời gian ít nhất 3 tháng, là bệnh do rối loạn chức năng ở ruột được ghi nhận nhiều nhất (*Gastroenterology* 2006; 130:1480).

CHẨN ĐOÁN

- Đánh giá lâm sàng và các thăm dò nên được tiến hành một cách thận trọng để loại trừ các nguyên nhân thực thể trước khi bắt đầu thử điều trị các triệu chứng được cho là cơ năng.
- Trong trường hợp bệnh nhân có các triệu chứng báo động (thiếu máu, giảm cân, tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư đại trực tràng, viêm ruột, hoặc bệnh celiac),

chẩn đoán IBS dựa vào triệu chứng nói chung là chính xác (*Am J Gastroenterol 2009;104 (suppl 1):S1*).

- **Xét nghiệm huyết thanh học chẩn đoán bệnh celiac** được khuyến cáo ở những bệnh nhân IBS. Tỷ lệ bệnh celiac trong nhóm bệnh nhân IBS có triệu chứng tiêu chảy chiếm ưu thế được ước tính là 3,6%, so với tỷ lệ là 0,7% dân số nói chung (*Am J Gastroenterol 2009;104 (suppl 1):S1*).
- Bệnh nhân >50 tuổi mới xuất hiện các triệu chứng ở ruột, bệnh nhân có các triệu chứng báo động (xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu, giảm cân, ăn mau no) và các triệu chứng của bệnh nhân không đáp ứng với điều trị theo kinh nghiệm cần kiểm tra bằng nội soi. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cắt ngang không được khuyến cáo thường quy với bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng điện hình không có các triệu chứng báo động.
- Ở những người trẻ tuổi với các triệu chứng xuất hiện trong thời gian ngắn và không giải thích được triệu chứng khó tiêu nên đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* bằng các phương pháp không xâm lấn (*BMJ 2008;337:a1400*).

ĐIỀU TRỊ

Hướng dẫn bệnh nhân, tạo sự yên tâm, giúp bệnh nhân xây dựng chế độ ăn uống và thay đổi lối sống là chìa khóa cho một mối quan hệ hiệu quả giữa bác sĩ và bệnh nhân. Can thiệp tâm lý nên được tiến hành ở các trường hợp có triệu chứng cấp tính và phương pháp này đạt hiệu quả ở nhiều bệnh nhân.

Thuốc

• Điều trị triệu chứng

- **Thuốc chống nôn** rất hữu ích trong các trường hợp buồn nôn cơ năng và nôn mửa, bên cạnh các thuốc điều hòa thần kinh.
- Khi đau và đầy bụng là những triệu chứng chủ yếu, thuốc **chống co thắt** hoặc kháng **cholinergic** (hyoscyamine, 0,125–0,25 mg uống/ngậm dưới lưỡi có thể đến 4 lần/ngày; dicyclomine, 10–20 mg uống 4 lần/ngày) có thể sử dụng trong thời gian ngắn.
- Số lần đi đại tiện cải thiện với chế độ ăn tăng chất xơ (25 g/ngày) kèm theo sử dụng thuốc nhuận tràng khi cần trong IBS thể táo bón tuy nhiên triệu chứng đau bụng không cải thiện.
- **Loperamide** (2–4 mg, có thể đến 4 lần/ngày khi cần) có thể làm giảm số lần đi đại tiện, cảm giác căng tức muốn đi và không kiểm soát phân.
- Điều trị **kháng sinh** trong thời gian ngắn có thể cải thiện đầy hơi và tiêu chảy trong IBS; điều trị lâu dài chưa được nghiên cứu đầy đủ. Các **probiotic** (v.d., như bifidobacteria) đôi khi có hiệu quả (*Am J Gastroenterol 2009; 104 (suppl 1):S1*).

- **Lubiprostone** (8 µg, 2 lần/ngày), một thuốc kích hoạt kênh chloride chọn lọc và **linaclotide** (290 µg 4 lần/ngày), chất chủ vận guanylate cyclase C, có thể cải thiện triệu chứng táo bón ở bệnh nhân nữ.
- **Alosetron** (Lotronex, 1 mg hàng ngày, có thể dùng 2 lần/ngày), một thuốc đối vận với 5-HT₃, có hiệu quả với IBS thể tiêu chảy ở phụ nữ. Tuy nhiên, tác dụng của thuốc bị hạn chế ở những trường hợp tiêu chảy kéo dài do khả năng bị viêm đại tràng thiêu máu dù thấp.

• Thuốc điều hòa thần kinh

- Liều thấp TCAs (v.d., amitriptyline, nortriptyline, imipramine, doxepin: 25–100 mg trước khi đi ngủ) có tác động điều hòa thần kinh và giảm đau và không phụ thuộc vào hiệu ứng tâm thần của bệnh nhân. Có thể có hiệu quả, đặc biệt là khi triệu chứng đau là chính trong các rối loạn chức năng tiêu hóa.
- **Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs – Selective serotonin reuptake inhibitors)** (v.d., fluoxetine, 20 mg; paroxetine, 20 mg; sertraline, 50 mg; duloxetin 20–60 mg) cũng có thể có hiệu quả, với ít tác dụng phụ hơn.
- **Hội chứng nôn chu kỳ (Cyclic vomiting syndrome – CVS)**, là một căn bệnh ngày càng được ghi nhận bao gồm các đợt nôn mửa nhiều và nặng và có những khoảng thời gian ở giữa không có triệu chứng (*Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:263). Điều trị với liều thấp TCAs hoặc thuốc chống động kinh (zonisamide, dùng levetiracetam) có hiệu quả dự phòng (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5: 44; *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2855). Sumatriptan (25–50 mg đường uống, 5–10 mg xịt mũi, hoặc 6 mg tiêm dưới da) hoặc các triptans khác có thể giúp ngăn ngừa một đợt tiến triển, đặc biệt là nếu dùng khi mới có tiền triệu hoặc trong giai đoạn sớm (*Cephalgia* 2011; 31:504). Những đợt tiến triển có thể cần truyền dịch, truyền tĩnh mạch thuốc chống nôn (ondansetron, prochlorperazine), các benzodiazepin (lorazepam) và kiểm soát đau với narcotics đường tĩnh mạch trong 1–2 ngày.

Giả tắc ruột cấp tính (liệt ruột)

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Giả tắc ruột cấp tính** hay liệt ruột bao gồm triệu chứng giảm sự vận chuyển các chất trong ruột và có triệu chứng nghẽn đường ruột (buồn nôn, nôn, đầy bụng, không có nhu động) mà không có tổn thương cơ học (*Med Clin North Am* 2008, 92: 649).
- **Giả tắc đại tràng hoặc hội chứng Ogilvie** mô tả sự giãn đại tràng rộng mà không có tắc nghẽn cơ học và có sự hiện diện của van hồi manh tràng còn đảm bảo chức năng do sự suy giảm nhu động ruột (*Br J Surg* 2009; 96:229).

Nguyên nhân

Liệt ruột thường gặp trong giai đoạn hậu phẫu. Thuốc giảm đau gây nghiện có thể được chỉ định kiểm soát đau sau mổ có thể gây bệnh, các loại thuốc khác có thể gây chậm nhu động ruột (thuốc chẹn kênh canxi, thuốc kháng cholinergic, TCAs, thuốc kháng histamin). Các yếu tố ảnh hưởng khác bao gồm can thiệp y tế, bệnh hệ thống đặc biệt đe dọa tính mạng, nhiễm trùng, suy mạch và bất thường điện giải. Nguyên nhân là tương tự cho giả tắc nghẽn đại tràng cấp tính.

CHẨN ĐOÁN

- Hỏi bệnh sử và khám thực thể cần thận là cần thiết trong đánh giá ban đầu.
- Các xét nghiệm thông thường (công thức máu, sinh hóa máu, amylase, lipase) giúp đánh giá quá trình viêm nguyên phát trong ổ bụng.
- **Chụp X-quang loại trừ tắc nghẽn** (Chụp X-quang bụng nằm ngửa, đứng) đánh giá phân bố khí trong ruột và đánh giá sự hiện diện khí trong ổ bụng.
- **Chẩn đoán hình ảnh** khác đánh giá cho tắc nghẽn cơ học và quá trình viêm và bao gồm chụp CT, thụt thuốc cản quang và chụp ruột non.

ĐIỀU TRỊ

- **Điều trị hỗ trợ** cơ bản bao gồm nhịn ăn, bù dịch và điều chỉnh sự mất cân bằng điện giải. Liệu pháp kháng sinh được chỉ định ngay nếu ngờ nhiễm trùng. Thuốc làm chậm nhu động ruột (thuốc chủ vận adrenergic, TCAs, thuốc an thần, thuốc giảm đau có chất gây mê) nên ngừng dùng hoặc giảm liều. Bệnh nhân đi lại được khuyến khích để duy trì hoạt động và thực hiện đi bộ các quãng ngắn.
- **Đặt sonde dạ dày hút** ngăn chặn quá trình nuốt không khí vào đường tiêu hóa. Trong những trường hợp kéo dài, dạ dày bị chèn ép, có thể sử dụng sonde dạ dày hoặc ống mở thông dạ dày qua nội soi, giúp giảm tiết đường tiêu hóa trên và giảm ói mửa và đầy hơi dạ dày.
- **Đặt sonde hậu môn** giúp giảm chèn ép ở đoạn dưới đại tràng; đối với cảng tức nhiều vùng đại tràng phía trên có thể hiệu quả khi hút qua **nội soi đại tràng**, đặc biệt là khi đường kính manh tràng lên tới 9–10 cm. Một ống sonde có thể đặt trong đại tràng vùng trên trong khi nội soi. Cho bệnh nhân nghiêng từ bên này sang bên có thể làm tăng hiệu quả của hút khí trong nội soi đại tràng.
- Nuôi dưỡng tĩnh mạch tạm thời có thể được yêu cầu trong trường hợp kéo dài.

Thuốc

- **Neostigmine** (2 mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 3–5 phút) có lợi ở một số bệnh nhân cảng chướng đại tràng cấp tính. Thuốc này có thể gây ra tái lập nhanh chóng của trương lực của đại tràng và chống chỉ định nếu tắc nghẽn cơ học vẫn còn cần

chẩn đoán phân biệt. Tác dụng phụ bao gồm đau bụng, tiết nước bọt quá mức, nhịp tim chậm có triệu chứng và ngất xỉu. Sử dụng thử neostigmine có thể cản nhắt trước khi dùng nội soi để giải phóng căng tức ở những bệnh nhân không có chổng chỉ định (*N Engl J Med* 1999;341:137).

- **Erythromycin** (200 mg tĩnh mạch) hoạt động như một chất đồng vận motilin và kích thích nhu động đường tiêu hóa trên; thuốc đã được sử dụng thành công trong trị liệu tắc nghẽn dai dẳng sau mổ.
- **Alvimopan** là thuốc đối kháng thụ thể μ -opioid ngoại vi có tác động tăng cường chức năng của ruột sau phẫu thuật ổ bụng (*Am Surg* 2011;77:1460) nhưng chưa được chứng minh giúp rút ngắn thời gian nằm viện.
 - **Mosapride citrate** (15 mg uống 3 lần/ngày), thuốc chủ vận thụ thể 5-HT4, có thể làm giảm thời gian liệt ruột sau phẫu thuật khi được dùng sau phẫu thuật (*J Gastrointest Surg* 2011;15:1361).

Xử trí phẫu thuật

- **Tư vấn phẫu thuật** là cần thiết khi hình ảnh lâm sàng là gợi ý tắc nghẽn cơ học hoặc nếu có dấu hiệu phúc mạc
- Phẫu thuật **lấy sạch phân** điều trị chướng đại tràng cấp tính khi hút hơi qua nội soi đại tràng thất bại.
- Phẫu thuật thăm dò được cân nhắc cho trường hợp cấp tính với các dấu hiệu phúc mạc, ruột thiếu máu cục bộ hoặc bằng chứng thủng.

RỐI LOẠN MẬT TỤY

Viêm tụy cấp

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm tụy cấp bao gồm viêm tuyễn tụy và mô quanh tuyễn tụy do hoạt hóa các men của tuyễn tụy, đặc biệt là trypsin.

Nguyên nhân

Các nguyên nhân phổ biến nhất là rượu và bệnh sỏi mật, chiếm 75% đến 80% các trường hợp. Nguyên nhân ít gặp hơn là chấn thương bụng, tăng canxi máu, tăng triglyceride máu và một số loại thuốc. Trong một nghiên cứu, hơn 40% bệnh nhân nhập viện với viêm tụy cấp do sử dụng thuốc cho thấy viêm tụy do thuốc có thể chưa được chú ý ghi nhận (*Am J Gastroenterol* 2011;106:2183). Sau nội soi mật tụy

ngược dòng (endoscopic retrograde cholangiopancreatography—ERCP) viêm tụy xảy ra ở 5% đến 10% bệnh nhân.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng điển hình bao gồm các cơn đau khởi phát cấp tính vùng thượng vị, buồn nôn và nôn thường tăng khi ăn. Biểu hiện toàn thân có thể bao gồm sốt, khó thở, thay đổi tình trạng tâm thần, thiếu máu, mất cân bằng điện giải, đặc biệt là với những trường hợp bệnh nặng.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Lipase huyết thanh** đặc hiệu hơn và nhạy hơn so với **amylase** huyết thanh, mặc dù cả hai thường tăng lên 2–3 lần so với giới hạn bình thường trên. Những giá trị này không tương quan với mức độ nghiêm trọng hoặc thuyên giảm của các triệu chứng. Bệnh nhân suy thận có thể có nồng độ các enzyme cao hơn mức bình thường.
- Xét nghiệm công thức máu có thể có nồng độ hemoglobin cao do tình trạng cô đặc máu; nitro ure trong máu (blood urea nitrogen—BUN) và nồng độ creatinin huyết thanh có thể tăng.
- Kiểm tra chức năng gan có thể đánh giá nguyên nhân do tắc mật và xét nghiệm lipid máu có thể gợi ý tình trạng tăng triglyceride máu cũng là nguyên nhân gây viêm tụy cấp.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Chụp CT hai pha tụy** hữu ích trong việc đánh giá ban đầu tình trạng viêm tụy cấp nặng nhưng những bằng chứng gần đây cho thấy rằng việc sử dụng CT giai đoạn sớm của bệnh nhân được hạn chế (*Pancreatology 2010, 10:222*). Cụ thể, CT nên được chỉ định cho các bệnh nhân có triệu chứng nặng hoặc kéo dài hoặc nếu chẩn đoán không rõ ràng (*Med Clin Bắc Am năm 2008, 92:889*).
- **MRI với gadolinium** cũng có thể được chỉ định đạt hiệu quả tương tự, đặc biệt là khi chụp CT bị chống chỉ định. Kỹ thuật không thích hợp cho những bệnh nhân có tình trạng huyết động không ổn định. MRCP rất hữu ích để phát hiện viêm tụy do nguyên nhân đường mật trước khi ERCP được thực hiện (*Med Clin Bắc Am năm 2008, 92:889*).

ĐIỀU TRỊ

- **Tích cực bù dịch** đường tĩnh mạch, theo dõi cẩn thận lượng nước tiểu và đánh giá về khả năng hấp thụ lượng dịch vào trong bụng. Theo dõi tại ICU khi cần thiết. Điện giải đồ, canxi và đường máu cần được theo dõi và bổ sung khi cần thiết.

- Bệnh nhân cần **nhin ăn** cho đến khi hết đau và buồn nôn. Đặt sonde dạ dày được chỉ định dành riêng cho những bệnh nhân bị liệt ruột hoặc nôn kéo dài. Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch có thể cần thiết khi tình trạng viêm chậm hồi phục (khoảng 7 ngày) hoặc nếu xuất hiện liệt ruột. Dinh dưỡng qua đường ruột thông qua một ống sonde đặt ở qua dây chằng góc Treitz thường được dung nạp tốt, an toàn hơn và hiệu quả hơn so với nuôi dưỡng đường tĩnh mạch (*Surg Clin North Am 2007; 87: 1403*).
- **Thuốc ức chế axit** có thể cần thiết ở những bệnh nhân nặng có nguy cơ loét do stress (xem phần Chảy máu đường tiêu hóa) mặc dù chưa được chứng minh có hiệu quả trong làm giảm thời gian hoặc mức độ triệu chứng (*Gastroenterology 2007;132:2022*).

Thuốc

- **Thuốc giảm đau** narcotics thường là cần thiết để giảm đau. **Dilaudid** thường được sử dụng ban đầu, nhưng thuốc giảm đau gây nghiện khác (v.d., meperidine) là lựa chọn thay thế. **Điều chỉnh thuốc giảm đau ở từng bệnh nhân (Patient-controlled analgesia–PCA)** là cần thiết để giảm đau hoàn toàn.
- Kháng sinh dự phòng không được chỉ định khi không có nhiễm trùng toàn thân.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

ERCP cấp cứu và cắt cơ thắt trong vòng 72 giờ có thể cải thiện kết quả của viêm tụy nặng do sỏi mật khi có tắc mật và ít biến chứng (*Ann Surg 2009;250:68*). Điều trị này sẽ làm giảm nhiễm trùng đường mật hơn là cải thiện thực sự tình trạng viêm tụy.

Xử trí phẫu thuật

Cắt bỏ túi mật. Trì hoãn cắt bỏ túi mật sau viêm tụy cấp do sỏi mang một nguy cơ đáng kể bệnh đường mật tái phát (*Br J Surg 2011;98:1446*).

BIẾN CHỨNG

- **Viêm tụy hoại tử** là biến chứng nghiêm trọng của viêm tụy cấp, thường được xác định bằng chụp CT có tiêm thuốc cản quang. Biểu hiện hoại tử tụy trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh làm tăng tỷ lệ mắc bệnh kèm theo và tử vong của viêm tụy cấp. Đau bụng tăng, sốt, tăng bạch cầu, nhiễm khuẩn gợi ý tình trạng viêm tụy hoại tử cần phải chỉ định kháng sinh phổ rộng và đòi hỏi phải phẫu thuật. **Carbapenems** hoặc kết hợp **fluoroquinolone** và **metronidazole** có khả năng thâm nhập tốt vào mô hoại tử, nhưng kháng sinh điều trị dự phòng không làm giảm nhiễm trùng tụy hoặc giảm nguy cơ tử vong (*J Gastroenterol Hepatol 2009;24:736; J Gastrointest Surg 2009;13:768*). Chọc hút dưới hướng dẫn của CT qua da để nhuộm Gram và nuôi cấy có thể xác định chẩn đoán nhiễm trùng hoại tử. Phẫu thuật là cần thiết trong trường hợp nặng.

- Sự xuất hiện của **nang giả tụy** được nghĩ đến nếu đau dai dẳng hoặc có nồng độ amylase máu cao. Các biến chứng bao gồm nhiễm trùng, xuất huyết, vỡ (cô trướng do tụy) và chèn ép các cấu trúc lân cận. Các nang giả tụy không to lên và không có triệu chứng lâm sàng có thể được theo dõi liên tục bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho đến khi phục hồi. Dẫn lưu nang giả tụy có triệu chứng hoặc bị nhiễm trùng có thể được thực hiện qua da, nội soi, hoặc phẫu thuật (*Gastrointest Endosc Clin N Am 2007;17:559*).
- **Nhiễm trùng.** Nguyên nhân của sốt bao gồm hoại tử tuyến tụy, áp-xe, nang giả tụy bởi nhiễm, viêm đường mật, viêm phổi do hít sặc. Cây máu cần chỉ định và kháng sinh phổ rộng với vi sinh vật đường ruột nên dùng. Trong trường hợp không sốt hoặc không có bằng chứng lâm sàng khác về nhiễm trùng, kháng sinh dự phòng không có vai trò rõ ràng trong viêm tụy cấp.
- **Biến chứng phổi.** Xẹp phổi, tràn dịch màng phổi, viêm phổi và hội chứng suy hô hấp cấp tính có thể xuất hiện ở những bệnh nhân viêm tụy cấp (xem Chương 10, Bệnh lý phổi).
- **Suy thận** có thể là kết quả của sự giảm khói lượng tuần hoàn hoặc hoại tử ống thận cấp.
- **Các biến chứng khác.** Biến chứng chuyển hóa bao gồm giảm canxi máu, giảm magne máu và tăng đường huyết. Xuất huyết tiêu hóa có thể do viêm dạ dày do stress, vỡ nang giả tụy hoặc giãn tĩnh mạch dạ dày do huyết khối tĩnh mạch lách.

Viêm tụy mạn

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Viêm tụy mạn tính là tình trạng viêm, xơ hóa và teo các tế bào tuyến nang do viêm cấp tính tái phát hoặc viêm mạn tính của tuyến tụy.
- Hầu hết thường gặp ở trường hợp nghiện rượu mạn tính, hoặc cũng có thể là kết quả của rối loạn lipid máu, tăng canxi máu, bệnh tự miễn và tiếp xúc với các chất độc. Trường hợp do di truyền hiếm gặp (*Gastroenterology 2007;132:1557*).
- **Viêm tụy tự miễn (Autoimmune pancreatitis–AIP)** là một dạng của viêm tụy tự miễn, ngày càng được ghi nhận nhiều, đặc trưng bởi sự xâm nhập của các tế bào máu globulin miễn dịch (immunoglobulin–Ig) G4 dương tính vào trong tuyến tụy. AIP có thể khó phân biệt với ung thư tuyến tụy trên CT, nhưng thường đặc trưng bởi sự hép lan tỏa bất thường của ống tụy chính trên ERCP. Điều trị ban đầu với prednisolone 0,6 mg/kg/ngày, sau đó là liều duy trì trong 3–6 tháng, được chỉ định khi xuất hiện các triệu chứng (*Gut 2009;58:1504*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Đau bụng mạn tính, suy tuyến tụy ngoại tiết do tổn thương tế bào nang và xơ hóa (biểu hiện như giảm cân, và phân mỡ) và **suy tuyến tụy nội tiết** do phá hủy các tế bào tiêu đảo (biểu hiện bệnh tiểu đường) là những biểu hiện lâm sàng chính.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Lipase và amylase có thể cao nhưng thường là bình thường và không đặc hiệu. Bilirubin, phosphatase kiềm và transaminase có thể tăng nếu có kèm tình trạng tắc mật. Xét nghiệm lipid và canxi huyết thanh cũng nên được đánh giá.
- Kiểm tra chức năng tuyến tụy (như kích thích secretin, xét nghiệm mỡ trong phân, và elastase trong phân) có thể được chỉ định nhưng không phổ biến rộng rãi và khó thực hiện. Ở trường hợp có mỡ trong phân, nồng độ trypsinogen huyết thanh là 20 ng/mL là chẩn đoán viêm tụy mạn tính với suy ngoại tiết (*Am Fam Physician* 2007;76:1679).

Chẩn đoán hình ảnh

- Vôi hóa của tuyến tụy có thể được nhìn thấy trên phim thường và siêu âm. CT có tiêm thuốc có độ nhạy 75% đến 90% và độ đặc hiệu 85% trong chẩn đoán viêm tụy mạn tính, trong khi MRCP là phương pháp tương đương và thay thế phù hợp (*Gastroenterology* 2007;132:1557). ERCP có độ nhạy và đặc hiệu nhưng hiếm được chỉ định vì là thủ thuật xâm lấn và các biến chứng.
- Siêu âm nội soi (Endoscopic ultrasound-EUS)** có độ nhạy cao hơn (97%) với độ đặc hiệu thấp hơn (60%) trong chẩn đoán viêm tụy mạn. Nó rất hữu ích để đánh giá các tổn thương liên quan hình thành khối u trên viêm tụy mạn.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Thuốc giảm đau** thường được chỉ định để kiểm soát cơn đau, và phụ thuộc thuốc giảm đau là hiện tượng phổ biến. Các **thuốc điều hòa thần kinh** (TCAs, SSRIs) và **pregabalin** có thể cải thiện triệu chứng và làm giảm sự phụ thuộc vào thuốc giảm đau gây nghiện (*Gastroenterology* 2011;141:536). Ở những bệnh nhân giảm chức năng tụy ngoại tiết từ mức độ nhẹ đến trung bình, việc uống bổ sung enzyme tuyến tụy có thể giúp kiểm soát cơn đau.
- Bổ sung enzyme tuyến tụy** là điều trị chủ yếu sự suy giảm tuyến tụy ngoại tiết, kết hợp với một chế độ ăn uống ít chất béo (50 g chất béo mỗi ngày), giúp tăng cân và giảm số lần đi ngoài (*Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1152). Các chế phẩm có lớp áo bọc ở ruột (Pancrease hoặc Creon, 1–2 viên trong bữa ăn) ổn định ở pH axit.

- **Bổ sung vitamin** tan trong chất béo là cần thiết.
- Điều trị bằng **insulin** thường là cần thiết cho bệnh nhân suy nội tiết như đái tháo đường không đáp ứng với thuốc uống.
- Điều trị các bệnh nền nếu có (v.d., cường cận giáp, rối loạn lipid máu). Cần tư vấn cai rượu.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Bệnh nhân bị tắc nghẽn óng tụy bởi sỏi, hẹp, hoặc hẹp nhú có thể được chỉ định **ERCP và cắt cơ thắt**.
- Đau không đáp ứng với điều trị có thể cần tác động ức chế **đám roi thần kinh thân tạng** (thường thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi) hoặc thậm chí phẫu thuật, chẳng hạn **phẫu thuật Whipple** (*Aliment Pharmacol Ther* 2009;29: 979).

Bệnh sỏi mật

ĐẠI CƯƠNG

- **Sỏi mật không triệu chứng (sỏi mật)** được phát hiện tình cờ thường không cần điều trị đặc hiệu (*J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719). Sỏi Cholesterol là loại phổ biến nhất, nhưng sỏi sắc tố có thể gặp trong trường hợp tan máu hoặc nhiễm trùng. Yếu tố nguy cơ bao gồm béo phì, nữ giới và tiền sử gia đình.
- **Sỏi mật có triệu chứng**, khi các triệu chứng xuất hiện do sỏi mật, thường phải điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ túi mật.
- **Viêm túi mật cấp** thường gặp do tắc nghẽn của óng túi mật do sỏi mật nhưng viêm túi mật hoại tử có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc bệnh nhân đang nằm viện.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Có thể xuất hiện cơn đau **sỏi mật**, đau liên tục kéo dài trong nhiều giờ, ở hạ sườn phải, lan ra phía sau lưng hoặc lên vai phải và đôi khi kèm theo buồn nôn hoặc nôn.
- Biểu hiện khác của bệnh sỏi mật bao gồm viêm túi mật cấp, viêm tụy cấp, viêm đường mật. Bệnh sỏi mật hiếm khi liên quan với ung thư túi mật.
- Bệnh nhân bị **viêm đường mật cấp tính** có biểu hiện đau hạ sườn phải, sốt rét run và vàng da (tam chứng Charcot), thường nằm trong bệnh cảnh tắc mật (sỏi óng mật chủ, u, viêm xơ đường mật, tắc stent đường mật). Bệnh nhân cao tuổi có thể không biểu hiện triệu chứng.

Test chẩn đoán

- **Siêu âm** có độ chính xác cao trong chẩn đoán (độ nhạy và độ đặc hiệu 95%) và là xét nghiệm ban đầu.
- **Chụp mật Hydroxy axit iminodiacetic (Hydroxy iminodiacetic acid-HIDA)** có thể cho thấy hình ảnh túi mật ở những bệnh nhân túi mật cấp.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **Biện pháp hỗ trợ** bao gồm truyền dịch và các kháng sinh phô rộng, đặc biệt là trong trường hợp có biến chứng như viêm túi mật cấp tính có nhiễm trùng huyết, thủng, viêm phúc mạc, áp-xe, viêm mủ màng phổi.
- **Axit ursodeoxycholic** (8–10 mg/kg/ngày uống 2–3 lần trong thời gian dài) được chỉ định ở bệnh nhân có sỏi cholesterol nhỏ có chức năng túi mật bình thường và có nguy cơ cao bị biến chứng nếu điều trị bằng phẫu thuật. Tác dụng phụ bao gồm tiêu chảy và tăng transaminase huyết thanh.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Cắt túi mật qua da có thể được thực hiện dưới màn huỳnh quang ở những bệnh nhân nặng viêm túi mật cấp không thể phẫu thuật được.

Xử trí phẫu thuật

Cắt túi mật là điều trị được lựa chọn cho bệnh sỏi mật có triệu chứng và viêm túi mật cấp. Cắt bỏ túi mật nội soi so sánh với phẫu thuật bụng mở có tỷ lệ mắc bệnh kèm theo thấp hơn, chi phí thấp hơn, thời gian nằm viện ngắn hơn, và kết quả thẩm mỹ tốt hơn (*Lancet* 2006;368:230).

BIẾN CHỨNG

- **Viêm tụy cấp.** Xem phần Viêm tụy cấp.
- **Sỏi ống mật chủ.** Thường gặp tắc nghẽn ống dẫn mật, vàng da, đau do sỏi mật, viêm đường mật hoặc viêm tụy có thể là do sỏi nằm trong ống mật chủ. Chẩn đoán được bằng siêu âm, chụp CT hoặc cộng hưởng từ đường mật. ERCP với kỹ thuật cắt cơ thắt và lấy sỏi là phương pháp điều trị triệt để.
- **Viêm đường mật cấp nặng** là trường hợp cấp cứu với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao nếu giải phóng mật không được thực hiện khẩn trương. Tình trạng bệnh nhân phải được ổn định bằng truyền dịch đường tĩnh mạch và kháng sinh phô rộng. Đặt dẫn lưu đường mật có thể được thực hiện thông qua nội soi (ERCP với kỹ thuật cắt cơ thắt) hoặc cách xử lý qua da dưới hướng dẫn màn huỳnh quang.

RỐI LOẠN TIÊU HÓA KHÁC

Rối loạn hậu môn trực tràng

- **Huyết khối trĩ ngoại** có biểu hiện đau nhiều, căng, búi trĩ xanh bao phủ bởi da ở vùng hậu môn. Các trường hợp huyết khối trĩ có thể được phẫu thuật cắt bằng gây mê tại chỗ để làm giảm đau. Trong trường hợp ít nghiêm trọng hơn, thuốc giảm đau đường uống, tắm ngồi (ngồi trong một bồn tắm nước ấm), làm mềm phân và thuốc mỡ bôi có thể làm giảm triệu chứng (*BMJ 2008;336:380*).
- **Trĩ nội** thường biểu hiện một trong hai biểu hiện chảy máu hoặc khói sa khi gắng sức. Bổ sung chất xơ rất hữu ích trong việc ngăn ngừa gắng sức khi đại tiện. Tắm ngồi và miếng đệm Tucks (bông ngâm trong hazel) có thể làm giảm triệu chứng. Thuốc mỡ và thuốc đạn có chứa thuốc giảm đau tại chỗ, chất làm mềm da, chất làm se da và hydrocortisone (v.d., Anusol-HC đạn, đặt trực tràng mỗi lần 1 viên, 2 lần/ngày, từ 7 đến 10 ngày) có thể làm giảm phù nề nhưng không làm giảm chảy máu. Phẫu thuật cắt hoặc thắt vòng cao su được chỉ định ở bệnh nhân tái phát hay chảy máu liên tục (*BMJ 2008;336:380*).
- **Vết nứt hậu môn** có biểu hiện khởi phát cấp tính là đau khi đi vệ sinh và thường gây ra bởi phân cứng. Soi trực tràng cho thấy vết nứt hình elip trong da của hậu môn, thường ở đường giữa sau. Vết nứt cấp tính chữa lành trong 2–3 tuần với việc sử dụng các thuốc làm mềm phân, thuốc giảm đau đường uống hoặc thoa, và tắm ngồi. Bôi thuốc mỡ nitroglycerin 0,2% ba lần một ngày có thể có tác dụng. Vết nứt mạn tính thường đòi hỏi điều trị bằng phẫu thuật.
- **Áp-xe quanh trực tràng** thường biểu hiện bằng một đám cứng đau khu vực quanh hậu môn. Bệnh nhân bị viêm ruột và suy giảm miễn dịch đặc biệt nhạy cảm. Dẫn lưu nhanh chóng là điều cần thiết để tránh những biến chứng nghiêm trọng liên quan đến điều trị muộn. Kháng sinh chống lại hệ vi sinh đường ruột (metronidazole, 500 mg uống 3 lần/ngày và ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần/ngày) nên được dùng ở bệnh nhân viêm nặng, nhiễm độc toàn thân, suy giảm miễn dịch.

Bệnh Celiac

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh Celiac là tình trạng nhạy cảm với gluten, một loại protein được tìm thấy trong lúa mì, lúa mạch, và lúa mạch đen. Viêm mạn tính niêm mạc ruột non gây kém hấp thu các chất dinh dưỡng.

- Biểu hiện lâm sàng rất khác nhau từ thiếu máu thiếu sắt không có triệu chứng đến tiêu chảy nặng và giảm cân nhiều. Những biểu hiện khác có thể bao gồm loãng xương, viêm da dạng mụn rộp, men gan bất thường và đau bụng; tình cờ phát hiện qua nội soi cũng có thể xảy ra đã được ghi nhận (*N Engl J Med* 2007; 357:1731).
- Hơn 7% bệnh nhân IBS không táo bón có kháng thể liên quan đến bệnh celiac, cho thấy tình trạng nhạy cảm với gluten có thể gây ra các triệu chứng IBS (*Gastroenterology* 2011;141:1187).

CHẨN ĐOÁN

- Các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán không xâm lấn có độ nhạy và đặc hiệu cao. Cả hai kháng thể IgA nội cơ và kháng thể chống mô nội cơ transglutaminase có độ chính xác gần 100% (*N Engl J Med* 2007;357:1731). Nồng độ định lượng IgA phải được kiểm tra; Kháng thể IgG kháng lại transglutaminase của mô được xét nghiệm nếu bệnh nhân thiếu IgA.
- Nội soi sinh thiết chẩn đoán xác định được khuyến cáo. Kết quả sinh thiết điện hình thấy nhung mao ruột ngắn hoặc không có nhung mao và sự xâm nhập tế bào lympho vào trong lớp biểu mô.
- Hầu như tất cả bệnh nhân bị celiac mang phân tử HLA DQ2 và HLA DQ8, vì vậy những trường hợp đang nghi ngờ chẩn đoán nếu bệnh nhân không có các alen này, giá trị dự đoán âm tính cao (*Gastroenterology* 2006;131:1981).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Bệnh nhân cần bổ sung sắt, folate, canxi và các vitamin.
- Corticosteroid** (prednisone, 10 đến 20 mg/ngày) có thể được chỉ định trong trường hợp kháng thuốc; thuốc ức chế miễn dịch và infliximab cũng được chỉ định (*N Engl J Med* 2007;357:1731).

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

- Một chế độ ăn không có gluten cải thiện nhanh chóng các triệu chứng. Chế độ ăn không tuân thủ là nguyên nhân thường gặp khiến các triệu chứng dai dẳng.
- Nếu triệu chứng không giảm mặc dù đã thực hiện nghiêm ngặt chế độ ăn không có gluten, cần sử dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và **nội soi ruột non** để loại trừ viêm đại tràng collagen và u lympho ruột. Tuy nhiên, tiên lượng bệnh celiac ở người trưởng thành không được phát hiện là tốt mặc dù các kháng thể celiac dương tính; do đó, sàng lọc hàng loạt không cần thiết (*Gut* 2009;58: 643).

Túi thừa và viêm túi thừa

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Túi thừa** bao gồm các túi nhỏ, trong ruột, phô biến nhất là ở đại tràng, nhưng cũng có thể gặp ở nơi khác trong ruột nhưng hiếm.
- Xuất huyết tiêu hóa do túi thừa** có thể hiếm khi xảy ra từ một động mạch ở miệng của ruột thừa. Xem chảy máu đường tiêu hóa để biết thêm chi tiết.
- Viêm túi thừa** là kết quả của vi khuẩn túi thừa gây viêm bên ngoài ruột hoặc trong thành ruột.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Túi thừa thường không có triệu chứng. Mặc dù túi thừa có thể được tìm thấy ở những bệnh nhân khi thực hiện các thăm dò chẩn đoán vì đau bụng hoặc thay đổi thói quen đi đại tiện, rất khó khẳng định mối liên quan.
- Triệu chứng điển hình của viêm túi thừa là đau vùng hố chậu trái, sốt, ớn lạnh, và thay đổi thói quen đi đại tiện. Đau cục bộ vùng hố chậu trái có thể được phát hiện khi khám lâm sàng.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Viêm túi thừa có thể liên quan đến tăng số lượng bạch cầu tăng (white blood cell-WBC) chủ yếu đa nhân trung tính.

Chẩn đoán hình ảnh

- Túi thừa thường được phát hiện khi nội soi đại tràng.
- Chẩn đoán hình ảnh, phô biến nhất là chụp CT, rất hữu ích trong chẩn đoán viêm túi thừa.
- Nội soi đại tràng là chống chỉ định cho đến 4–6 tuần sau viêm túi thừa cấp tính nhưng phải được thực hiện sau khoảng thời gian đó để loại trừ vỡ tủy thương ác tính.

ĐIỀU TRỊ

- Tăng chất xơ trong chế độ ăn thường được khuyên cáo ở những bệnh nhân có túi thừa, mặc dù không có dữ liệu đủ mạnh để chứng tỏ lợi ích của nó. Không có dữ liệu tồn tại để chứng tỏ cần loại trừ các loại hạt và bông ngô từ chế độ ăn uống để ngăn ngừa viêm túi thừa cấp tính.

- Một chế độ ăn uống ít chất bã được khuyến cáo cho trường hợp viêm túi thừa nhẹ. Nhịn ăn nếu viêm túi thừa có biến chứng và dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa có thể là cần thiết nếu bệnh kéo dài.

Thuốc

- Kháng sinh** đường uống (v.d., ciprofloxacin, uống 500 mg hai lần một ngày, và metronidazole, 500 mg uống 3 lần/ngày từ 10 đến 14 ngày) có thể chỉ định điều trị cho viêm túi thừa nhẹ.
- Nhập viện, nhịn ăn, truyền dịch và các kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch thường được chỉ định ở những trường hợp trung bình đến nặng.

Xử trí phẫu thuật

- Hội chẩn phẫu thuật cần được thực hiện sớm trong viêm túi thừa từ trung bình đến nặng vì can thiệp phẫu thuật cần thiết để tránh các biến chứng xảy ra.
- Phẫu thuật có thể cần thiết trong viêm túi thừa thường xuyên, thường là từ 3 lần trở lên tái phát tại cùng một vị trí.

Chậm làm trống dạ dày

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Chậm làm trống dạ dày là tình trạng chậm làm trống các chất từ dạ dày xuống ruột non một cách bất thường trong trường hợp không có tắc nghẽn cơ học, thường là hậu quả của sự tổn thương các dây thần kinh hoặc cơ trơn liên quan đến việc làm rỗng dạ dày (*Am J Gastroenterol 2006;127:287*).

Nguyên nhân

- Chậm làm trống dạ dày có thể gặp trong các tình trạng rối loạn mạn tính (bệnh đại tháo đường, xơ cứng bì, giả tắc ruột, tiền sử phẫu thuật dạ dày), hoặc ít thường xuyên hơn trong các rối loạn chuyển hóa cấp (hạ kali máu, tăng canxi huyết, giảm canxi máu, tăng đường huyết) hoặc do thuốc (thuốc giảm đau có chất gây mê, thuốc kháng cholinergic, hóa trị liệu). Bệnh có thể là tự phát khi các nguyên nhân không xác định được (*Gastroenterology 2004;127:1589*).
- Tắc nghẽn cơ học luôn cần được loại trừ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng bao gồm buồn nôn, đầy hơi, nôn, thường gặp nhiều giờ sau bữa ăn.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

- Đánh giá tình trạng dạ dày trống dạ dày bao gồm quét hình ảnh bằng gắn chất phóng xạ vào thức ăn có thể giúp chẩn đoán.
- Bằng chứng nội soi thấy mảnh vụn thức ăn giữ lại trong dạ dày sau khi một đêm nhịn đói có thể là một dấu hiệu gián tiếp của tình trạng chậm làm trống dạ dày.

ĐIỀU TRỊ

- Rối loạn chuyển hóa nền cần được điều trị. Đặc biệt, kiểm soát đường huyết bằng cách sử dụng các chế phẩm insulin tác dụng ngắn có thể cải thiện giai đoạn đầu của tình trạng chậm làm trống dạ dày ở bệnh nhân đái tháo đường (*Gastroenterol Hepatol 2005;3:642*).
- Tư vấn dinh dưỡng có thể giúp giải quyết thiếu hụt dinh dưỡng và đạt được chế độ ăn uống có hiệu quả (*Gastroenterology 2011;141:486*). Nên tránh các chất béo và chất xơ không hòa tan trong các bữa ăn vì chúng sẽ làm chậm hiện tượng làm trống dạ dày. Bữa ăn nhiều calo và dung dịch đẳng trương có thể có hiệu quả trong các trường hợp tái phát.

Thuốc

- Thuốc nhóm Prokinetic** đã được sử dụng với mức độ đáp ứng khác nhau.
- Metoclopramide** (10 mg uống 4 lần/ngày nửa giờ trước bữa ăn) có hiệu quả rất khác nhau, và tác dụng phụ (buồn ngủ, rối loạn vận động muộn, hội chứng Parkinson) có thể là những hạn chế.
- Domperidone** (20 mg uống 4 lần/ngày trước khi ăn và trước khi đi ngủ) không qua hàng rào máu não, nhưng có thể dẫn đến tăng prolactin máu. Hiện tượng này không thường gặp.
- Erythromycin** (125–250 mg uống 3 lần/ngày hoặc 200 mg tĩnh mạch) là một chủ vận thụ thể motilin và kích thích nhu động dạ dày, nhưng dễ nhờn thuốc, gây đau bụng, buồn nôn khiến hạn chế việc điều trị lâu dài.

Xử trí phẫu thuật

- Cho ăn bằng đường ruột** qua một ống sonde hổng tràng có thể được chỉ định để bổ sung dinh dưỡng và thường được dùng hơn dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch.
- Kích thích điện dạ dày** bằng cách sử dụng phẫu thuật cấy ghép các bộ phận kích thích có thể làm giảm triệu chứng buồn nôn và nôn ở một nửa số bệnh nhân kháng thuốc nhưng tình trạng chậm rỗng dạ dày thường không cải thiện bằng phương pháp này (*Gastroenterology 2008;134:665; Gastrointest Endosc 2011;74:496*).

Tổn thương ruột do thiếu máu

ĐẠI CƯƠNG

- Kết quả **thiếu máu cục bộ động mạch mạc treo cấp tính** (hoặc tĩnh mạch ít gấp) do tổn thương tuần hoàn mạc treo tràng trên.
- Nghẽn mạch và hình thành huyết khối là những nguyên nhân thường gặp nhất của **thiếu máu mạc treo ruột cấp tính**, mặc dù thiếu máu cục bộ mạc treo tràng do co mạch cũng có thể làm nặng các rối loạn.
- Viêm đại tràng** do thiếu máu là hậu quả của thiếu máu niêm mạc cục bộ ở mạc treo tràng dưới do lưu thông tuần hoàn kém do tình trạng lưu lượng thấp (hạ huyết áp, loạn nhịp tim, nhiễm trùng huyết, phẫu thuật động mạch chủ) ở những bệnh nhân bị bệnh xơ vữa động mạch (*Gastroenterology* 2000; 118:951).
- Viêm mạch, bệnh hồng cầu hình liềm, co mạch và chạy marathon có thể dẫn đến các viêm đại tràng thiếu máu cục bộ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân bị thiếu máu mạc treo cấp tính có thể biểu hiện đau bụng, nhưng thăm khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh có thể không có biểu hiện rõ rệt cho đến khi hiện tượng nhồi máu xảy ra. Kết quả là chẩn đoán thường muộn và tỷ lệ tử vong cao.
- Viêm đại tràng thiếu máu cục bộ có thể biểu hiện như xuất huyết thoáng qua hoặc tiêu chảy; hậu quả nghiêm trọng có thể dẫn tới tình trạng hép, hoại tử và thủng. Tính đa dạng của biểu hiện lâm sàng của viêm đại tràng thiếu máu giúp giải thích tại sao các trường hợp nghi ngờ trên lâm sàng thường là thấp (*Scand J Gastroenterol* 2011, 46: 236).

Test chẩn đoán

- Chụp mạch cấp cứu được chỉ định nếu nghi ngờ cao tình trạng thiếu máu cục bộ mạc treo cấp tính.
- CT có tiêm thuốc có giá trị chẩn đoán với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong trường hợp thiếu máu mạc treo cấp tính tiên phát (*Radiology*, năm 2010; 256: 93), trong khi siêu âm Doppler có thể giúp chẩn đoán loại trừ các trường hợp thiếu máu mạc treo tràng mạn tính (*Dig Liver Dis* 2011, 43:470).
- Ở bệnh nhân viêm đại tràng thiếu máu, biểu hiện “in ngón tay cái” (“thumb-printing”) ở đoạn đại tràng tổn thương có thể nhìn thấy trên X-quang bụng.
- Nội soi đại tràng có thể phát hiện niêm mạc sưng huyết, phù nề, và loét; bằng chứng hoại thư hoặc hoại tử là chỉ định cần can thiệp của phẫu thuật.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thiếu máu mạc treo ruột cấp tính cần phải phẫu thuật, trong khi cả hai phương pháp tạo động mạch bàng hệ và nong mạch qua da là lựa chọn trong điều trị thiếu máu mạc treo ruột mạn tính (*Ann VASC Surg 2010;24:935*).
- Ở bệnh nhân viêm đại tràng do thiếu máu, khi không có biểu hiện hoặc bằng chứng hoại thư hoặc thủng, điều trị bảo tồn với bồi phụ đủ dịch và điện giải, kháng sinh phổ rộng và duy trì huyết động ổn định là phác đồ điều trị hiệu quả.
- Bằng chứng hoại thư hoặc hoại tử xuất hiện ở các trường hợp của viêm đại tràng thiếu máu là chỉ định phẫu thuật (*Gastroenterology 2000;118:951*).

Đánh giá bệnh lý gan

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh gan có các biểu hiện lâm sàng rất khác nhau từ không có triệu chứng đến bệnh cảnh của bệnh gan giai đoạn cuối (End-stage liver disease—ESLD).
- Đánh giá toàn diện phải kết hợp hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng cùng các khảo nghiệm chẩn đoán, mô bệnh học gan, và chẩn đoán hình ảnh để có chẩn đoán bệnh chính xác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Việc khai thác bệnh sử nên tập trung vào những điểm sau:

- Bệnh sử của các bệnh hiện tại
- Sử dụng thuốc và tiền sử tiếp xúc với chất độc hại (gồm cả rượu)
- Các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến vàng da tiến triển, phù, ngứa, bệnh não gan, xuất huyết tiêu hóa
- Tiền sử gia đình về bệnh gan
- Tình trạng bệnh lý kèm theo: béo phì, đái tháo đường, tăng lipid máu, viêm ruột, hạ huyết áp
- Các yếu tố nguy cơ lây nhiễm: sử dụng thuốc qua đường tĩnh mạch/mũi, khuyên vòng đeo trên cơ thể, xăm, tiền sử tình dục, du lịch nước ngoài, nghề nghiệp

Khám thực thể

- Khám thực thể tỉ mỉ rất cần thiết. Triệu chứng của bệnh gan cấp và mạn tính có thể kín đáo hoặc không có triệu chứng.
 - Vàng da, quan sát kết mạc và vòm miệng
 - Cổ trướng, phù ngoại biên và tràn dịch màng phổi
 - Gan và lách to
 - Vú to ở nam giới, phì đại tinh hoàn
 - Yếu cơ

- Giãn mao mạch, lòng bàn tay són, thay đổi lông mu
- Một số rối loạn của gan đặc hiệu có thể gắn liền với những trạng thái bất thường đặc biệt của cơ thể như: viêm khớp, mụn trứng cá, thay đổi màu sắc da, vòng Kayser–Fleischer, ngón tay dùi trống, S3 gallop.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Enzym huyết thanh.** Các rối loạn về gan tăng chủ yếu các aminotransferase thường do nguyên nhân từ tế bào gan; các rối loạn về gan tăng nồng độ phosphatase (Alkaline phosphatase–ALP) chiếm ưu thế có nguyên nhân từ tình trạng ứ mật.
 - Tăng nồng độ **aspartate transaminase và alanine aminotransferase** (AST và ALT, tương ứng) gợi ý tổn thương và hoại tử tế bào gan, tăng nhiều ($>1.000 \text{ U/L}$) thường xảy ra do tổn thương tế bào gan cấp tính (v.d., do virus, thuốc, hoặc thiếu máu), ngược lại, tăng mức độ nhẹ đến trung bình có thể gặp trong rất nhiều bệnh lý (v.d., tổn thương tế bào gan cấp hoặc mạn tính, các bệnh lý lan tỏa, tắc mật). Tỷ lệ giữa nồng độ AST và ALT huyết thanh tăng >2 thường gặp trong bệnh gan do rượu, và <1 gặp trong viêm gan do virus.
 - **ALP** là enzym có mặt trong nhiều mô (xương, ruột, thận, bạch cầu, gan và nhau thai). Nồng độ ALP tăng đồng thời với các men gan khác (v.d., γ -glutamyl transpeptidase [GGT] hoặc 5'-nucleotidase) hướng tới nguyên nhân có nguồn gốc tại gan. Nồng độ ALP huyết thanh thường tăng trong trường hợp tắc mật, tổn thương khối choán chõ hoặc tổn thương thâm nhiễm tại gan, và các tình trạng gây ứ mật trong gan (xơ gan mật nguyên phát [Primary biliary cirrhosis–PBC], viêm xơ đường mật nguyên phát [Primary sclerosing cholangitis–PSC], ứ mật do thuốc). Nồng độ ALP huyết thanh tăng cao không gợi ý được vị trí hoặc nguyên nhân gây ứ mật.
 - **GGT** là một enzym có mặt trong nhiều loại mô. Tăng nồng độ GGT và ALP có xu hướng xảy ra ở các bệnh gan tương tự nhau. GGT có thể tăng ở những bệnh nhân uống nhóm thuốc barbiturate, phenytoin, hoặc uống rượu ngay cả khi nồng độ các men gan khác và bilirubin bình thường.
 - **5'-Nucleotidase** có thể so sánh được với ALP về độ nhạy trong phát hiện tình trạng tắc mật, ứ mật, bệnh gan mật có thâm nhiễm.
- **Sản phẩm tổng hợp**
 - Nồng độ **albumin** huyết thanh thường giảm trong bệnh gan mạn tính. Tuy nhiên, tình trạng viêm mạn tính, tăng thể tích huyết tương, và mất albumin qua đường tiêu hóa hoặc thận cũng có thể dẫn đến giảm albumin. Do thời gian bán thải của albumin tương đối dài (20 ngày) nên nồng độ albumin huyết thanh có thể bình thường trong các bệnh gan cấp tính.
 - Một số protein quan trọng có liên quan đến quá trình đông máu và phân hủy

fibrin (các yếu tố đông máu: α_2 -antiplasmin, antithrombin, đồng yếu tố II của heparin, kininogen trọng lượng phân tử cao, prekallikrein, protein C và S) được tổng hợp tại gan. Quá trình tổng hợp của các yếu tố II, VII, IX, X và protein C và S phụ thuộc vào sự có mặt của vitamin K. Đánh giá đầy đủ chức năng tổng hợp của gan có thể được ước tính bằng thời gian prothrombin (prothrombin time –PT) và tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (International normalized ratio–INR). PT/INR kéo dài có thể là kết quả của giảm quá trình tổng hợp yếu tố đông máu hoặc thiếu hụt vitamin K. Nồng độ PT/INR bình thường sau khi tiêm vitamin K cho thấy tình trạng thiếu vitamin K.

- **Cholesterol** được tổng hợp ở gan. Bệnh nhân có bệnh gan tiến triển có thể có nồng độ cholesterol rất thấp. Tuy nhiên, trong xơ gan mật nguyên phát nồng độ cholesterol trong huyết thanh có thể tăng rõ rệt.
- Nồng độ các sản phẩm tổng hợp khác có thể được đánh giá trong một số bệnh gan đặc hiệu như α_1 -antitrypsin và ceruloplasmin.

• Sản phẩm bài tiết

- **Bilirubin** là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin và hemoproteins nonerythroid (v.d., cytochrome, catalases). Bilirubin toàn phần trong huyết thanh gồm bilirubin liên hợp (trực tiếp) và không liên hợp (gián tiếp). Tăng bilirubin không liên hợp trong máu là hậu quả của tình trạng sản xuất quá mức bilirubin (vàng da sơ sinh hoặc vàng da sinh lý, tan huyết và thiếu máu tan huyết, sản sinh hồng cầu không hiệu quả, và tái hấp thu khối máu tụ), giảm sự hấp thu bilirubin của gan (hội chứng Gilbert và do dùng các thuốc như rifampin và probenecid), hoặc bilirubin liên hợp giảm (hội chứng Gilbert hoặc Crigler-Najjar). Tăng tỷ lệ giữa bilirubin liên hợp và không liên hợp xảy ra trong hội chứng Dubin-Johnson và Rotor, tình trạng ứ mật trong gan (tổn thương tế bào gan, tiêu quản mật, hoặc ống mật) và ngoài gan (tắc nghẽn cơ học).
- **Axit mật** được tạo ra trong gan và được bài tiết vào ruột, nơi cần axit mật để tiêu hóa và hấp thụ chất béo. Tăng nồng độ axit mật trong huyết thanh là dấu hiệu đặc hiệu, nhưng không nhạy trong chẩn đoán bệnh lý gan mật. Nồng độ axit mật của bệnh nhân không giúp ích trong việc chẩn đoán phân biệt các rối loạn gan. Việc đánh giá axit mật không được thực hiện thường xuyên ở bệnh nhân bị bệnh gan.
- **α -Fetoprotein (AFP)** được tạo ra bởi các tế bào gan của thai nhi. Nồng độ giảm xuống mức bình thường ở người lớn (dưới 10 ng/mL) trong năm đầu tiên của cuộc đời. AFP là một chỉ số không có độ nhạy cao với ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma–HCC). V.d., ngưỡng chẩn đoán 20 ng/mL có độ nhạy là 60% trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan (*Hepatology* 2011;53:1020). Một phần ba số trường hợp bệnh nhân HCC không tăng AFP và chỉ có 30% có nồng độ AFP trên 50 ng/mL (*Aliment Pharmacol Ther*

2007;26:1187). Nồng độ trên 400 ng/mL hoặc tăng nhanh gấp đôi là dấu hiệu gợi ý của HCC; các mức tăng từ nhẹ đến trung bình cũng có thể gặp trong viêm gan cấp tính và mạn tính.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Siêu âm** được chỉ định để đánh giá tình trạng giãn của đường mật, phát hiện sỏi mật và viêm túi mật ở những bệnh nhân đau hạ sườn phải kết hợp với xét nghiệm máu đánh giá bất thường của gan. Siêu âm có thể phát hiện và mô tả kích thước các khối trong gan, ổ áp-xe, và nang. Siêu âm Doppler màu có thể đánh giá tình trạng thông thoáng và hướng dòng chảy của tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan. Siêu âm là kỹ thuật thường được sử dụng để sàng lọc ung thư gan; tuy nhiên, phương pháp này có độ nhạy thấp (với khối u có đường kính dưới 2 cm) so với chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging–MRI). Kỹ thuật này phụ thuộc vào kinh nghiệm người đánh giá.
- **Chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc** có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch hữu ích trong việc đánh giá bệnh lý nhu mô gan. Dựa vào mức độ ngấm thuốc cản quang có thể xác định tổn thương choán chõ (v.d., áp xe và khối u) và cho phép tính thể tích gan. Chụp cắt lớp vi tính 3 pha (động mạch, tĩnh mạch, và giai đoạn muộn) được chỉ định để đánh giá sự ngấm thuốc của khối u gan. Thì muộn có giá trị trong trường hợp nghi ngờ ung thư đường mật.
- **MRI** cung cấp thông tin tương tự như chụp cắt lớp vi tính với lợi thế là mô tả tốt hơn các tổn thương của gan như tổn thương thâm nhiễm mỡ và lắng đọng sắt. Đây là kỹ thuật được lựa chọn ở những bệnh nhân bị dị ứng với thuốc cản quang có iod. Trong tất cả các kỹ thuật hình ảnh cắt ngang, MRI là kỹ thuật có độ tương phản mô cao nhất. Do đó, khi sử dụng các chất cản quang khác nhau (đặc biệt là thuốc cản quang gan mật), đây là phương pháp không xâm lấn cho phép mô tả các tổn thương gan chính xác.
- **Chụp cộng hưởng từ dựng hình mật tụy (Magnetic resonance cholangiopancreatography–MRCP)** là một dạng đặc biệt của MRI, cung cấp một kỹ thuật chẩn đoán không xâm lấn giúp đánh giá đường mật trong gan và ngoài gan.
- **Chụp cắt lớp phát xạ (Positron emission tomography–PET)** là một phương pháp ứng dụng dựa vào những khác biệt trong chuyển hóa giữa các mô bình thường, viêm và tổn thương ác tính. Chụp cắt lớp phát xạ rất hữu ích trong việc đánh giá di căn gan trong bệnh ung thư đại trực tràng. Chụp cắt lớp phát xạ cũng có thể hữu ích trong việc chẩn đoán ung thư đường mật.

Kỹ năng chẩn đoán

- **Dựng hình đường mật trong gan qua da (Percutaneous transhepatic cholangiography–PTC) và nội soi mật tụy ngược dòng (endoscopic retrograde cholangiopancreatography–ERCP)** là các thủ thuật bơm thuốc cản quang vào

đường mật. Các kỹ thuật này được chỉ định sau khi xác định sơ bộ về những bất thường phát hiện được qua siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, hay MRI/MRCP. Các phương pháp này cho phép thực hiện các kỹ thuật giúp chẩn đoán và điều trị như sinh thiết, chải, đặt stent và đặt dẫn lưu.

- **Sinh thiết gan qua da** là thủ thuật xâm lấn có thể thực hiện được dưới hướng dẫn của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính) hoặc không. Sinh thiết gan qua da nhìn chung là an toàn và thường được thực hiện như là một thủ thuật ngoại trú. Chảy máu, đau, nhiễm trùng, tổn thương cơ quan lân cận và (hiếm khi) tử vong là những biến chứng có thể gặp. Khi có biểu hiện của rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu, và/hoặc có cỗ trưởng, sinh thiết có thể được thực hiện qua đường tĩnh mạch cảnh. Tổn thương gan nghi ngờ thường được sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính. Phẫu thuật nội soi cũng là lựa chọn để lấy mô gan.
- Xét nghiệm không xâm lấn đánh giá tình trạng xơ hoá gan/xơ gan: chỉ số aspartate aminotransferase với tiểu cầu (Aminotransferase to platelet ratio index—APRI), FibroScan, FibroTest, đo độ đàn hồi gan, và phổ cộng hưởng từ vẫn đang được nghiên cứu và là những kỹ thuật bổ sung cho kỹ thuật sinh thiết gan.

VIÊM GAN VIRUS

Các virus gây viêm gan bao gồm virus viêm gan A (Hepatitis A virus—HAV), virus viêm gan B (Hepatitis B virus—HBV), virus viêm gan C (Hepatitis C virus—HCV), virus viêm gan D (Hepatitis D virus—HDV) và virus viêm gan E (Hepatitis E virus—HEV) (Bảng 19–1 và 19–2). Virus không gây viêm gan (virus gián tiếp ảnh hưởng đến gan) bao gồm virus Epstein-Barr, cytomegalovirus, virus herpes, sởi, Ebola và những loại khác.

Viêm gan virus cấp tính được định nghĩa là sự khởi phát đột ngột với biểu hiện tăng nồng độ aminotransferase nhiều do hậu quả của tổn thương viêm hoại tử lan tỏa tại gan. Các triệu chứng bệnh có thể thay đổi. Tình trạng này có thể điều trị được hoặc tiến triển thành suy gan cấp tính (Acute liver failure—ALF) hoặc viêm gan mạn tính.

Viêm gan mạn tính được định nghĩa là tình trạng xuất hiện liên tục (ít nhất là 6 tháng) hoạt động của virus (dựa vào xét nghiệm huyết thanh và phân tử học) với tổn thương viêm hoại tử và xơ hóa. Các triệu chứng có thể thay đổi và thường gặp nồng độ men gan tăng từ nhẹ đến trung bình. Phân loại mô bệnh học của viêm gan mạn tính dựa vào nguyên nhân, mức độ nặng và giai đoạn bệnh. Mức độ nặng và giai đoạn của bệnh được đánh giá bằng mức độ nặng của tình trạng viêm hoại tử và xơ hóa tương ứng. Viêm gan virus mạn tính có thể dẫn đến xơ gan và ung thư gan.

Bảng 19–1	Đặc điểm lâm sàng và dịch tễ học của virus gây viêm gan				
Thành tố	Viêm gan A	Viêm gan B	Viêm gan C	Viêm gan D	Viêm gan E
Thời gian ủ bệnh	15–45 ngày	30–180 ngày	15–150 ngày	30–150 ngày	30–60 ngày
Đường lây	Phân-miệng	Máu Tinh dục Chu sinh	Máu Tinh dục (hiếm) Chu sinh (hiếm)	Máu Tinh dục (hiếm)	Phân-miệng
Nhóm nguy cơ	Cư dân và khách du lịch tại vùng dịch Trẻ em và người chăm sóc tại các trung tâm giữ trẻ ban ngày	Tiêm truyền thuốc Nhiều bạn tình Tinh dục đồng tính nam Lây truyền khi sinh Nhân viên y tế, người được truyền máu	Dùng thuốc qua đường tiêm truyền, người được truyền máu	Các bệnh nhân viêm gan virus B dùng thuốc tiêm	Cư dân và khách du lịch tại vùng dịch
Tỷ lệ tử vong	1%	1%	Dưới 0,1%	2%–10%	1%
Mang mầm bệnh	Không	Có	Có	Có	Không
Viêm gan mạn tính	Không	2%–10% người lớn; 90% trẻ em 5 tuổi	70%–85%	Biến đổi	Không
Xơ gan	Không	Có	Có	Có	Không

Bảng 19–2

Các xét nghiệm huyết thanh của viêm gan virus

Viêm gan	Cấp tính	Mạn tính	Đã phục hồi/Ẩn	Đã tiêm phòng
HAV	IgM anti-HAV+	NA	IgG anti-HAV+	IgG anti-HAV+
HBV	IgM anti-HBc+ HbeAg+ HBsAg+ HBV DNA+	IgG anti-HBc+ HbeAg \pm Anti-HBe \pm^a HBsAg+ HBV DNA \pm^a	IgG anti-HBc+ HBeAg- Anti-HBe \pm^a HBsAg- Anti-HBs Ab + HBV DNA-	Chỉ có anti-HBs+
HCV	Các xét nghiệm có thể âm tính HCV RNA+ Anti-HCV Ab+ trong 8–10 tuần	Anti-HCV Ab+ HCV RNA+	Anti-HCV Ab+ HCV RNA $-^b$	NA
HDV	IgM anti-HDV $+^c$ HDV Ag $+^c$	IgG anti-HDV $+^c$	IgG anti-HDV $+^c$	NA d
HEV	Có sẵn ở CDC và các phòng thí nghiệm chuyên nghiên cứu	NA	Có sẵn ở CDC và các phòng thí nghiệm chuyên nghiên cứu	NA

^aHBeAg có mặt trong các thời kỳ virus nhân lên nhiều cùng với HBV DNA. Anti-HBe có mặt trong các giai đoạn virus nhân lên ít khi HBeAg và HBV DNA có thể không phát hiện được.

^bKết quả HCV RNA âm tính cần được phân tích một cách thận trọng. Nguồn phát hiện của các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm có sự khác nhau đã được ghi nhận.

^cCác dấu ấn nhiễm HBV cũng xuất hiện, bởi vì Virus viêm gan D không thể nhân lên khi không có HBV.

^dMặc dù chưa có vắc-xin HDV nhưng khả năng miễn dịch của HBV có tác dụng phòng nhiễm HDV.

Ab: kháng thể, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh; HAV: virus viêm gan A, HBc: kháng nguyên lõi của virus viêm gan B, HbeAg – kháng nguyên e của virus viêm gan B, HBsAg: kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B, HBV: virus viêm gan B, HCV: virus viêm gan C, HDV: virus viêm gan D, HEV: virus viêm gan E, Ig: globulin miễn dịch, NA (not applicable) không áp dụng.

Viêm gan virus A

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

HAV là một virus RNA thuộc họ picornavirus.

Dịch tễ học

- Viêm gan virus A là nguyên nhân thường gặp nhất của viêm gan virus cấp tính trên toàn thế giới.
- Hàng năm, khoảng 1,5 triệu trường hợp viêm gan A được phát hiện trên toàn thế giới; tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm bệnh trên thực tế được cho là cao hơn gấp 10 lần (*World J Hepatol* 2012;4:68).
- Khoảng 30% bệnh viêm gan virus cấp tính ở Mỹ là do HAV.

Sinh lý bệnh

- Lây truyền của HAV qua **đường phân-miệng**.
- Dịch quy mô lớn có thể xảy ra nếu ô nhiễm thực phẩm và nước uống.
- Thời kỳ lây nhiễm lớn nhất là 2 tuần trước khi khởi phát trên lâm sàng; đi ngoài liên tục trong 2 đến 3 tuần sau khi khởi phát triệu chứng.
- Mặc dù thời gian tồn tại của virus trong máu ngắn nhưng lây truyền qua quan hệ tình dục và tiêm truyền cũng có thể xảy ra.

Yếu tố nguy cơ

Nhóm có nguy cơ cao gồm những người đang sống hoặc đi du lịch đến các nước đang phát triển, nơi có ô nhiễm thực phẩm và nước, những người quan hệ tình dục đồng giới nam giới, trẻ tuổi và nhân viên chăm sóc tại các trung tâm giữ trẻ, và những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính (tăng nguy cơ mắc HAV cấp tính).

Phòng chống

Vắc-xin đã có trong chương trình tiêm chủng.

• Dự phòng trước phơi nhiễm

- **Vắc-xin HAV.** Vắc-xin bất hoạt HAV (có chứa các kháng nguyên HAV đơn) và vắc-xin kết hợp (có chứa cả HAV và kháng nguyên bề mặt viêm gan B) đã có. Vắc-xin được dùng tiêm bắp vào cơ delta với phác đồ hai liều (vắc-xin kháng nguyên HAV đơn, liều đầu tiên tại thời điểm 0 và liều thứ hai vào tháng thứ 6 đến 18 tháng) hoặc phác đồ ba liều (vắc-xin kết hợp, liều đầu tiên tại thời điểm 0, liều thứ hai sau 1 tháng, và liều thứ ba sau 6 tháng).
- 94% đến 100% người được tiêm chủng có kháng thể xuất hiện một tháng sau liều đầu tiên (*MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-7):1).
- Hiện nay, không nhận thấy vai trò của tiêm nhắc lại vắc-xin viêm gan A sau khi đã tiêm phòng đủ.

• Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm

- Globulin miễn dịch (Immunoglobulin-Ig) là sản phẩm kháng thể vô khuẩn được lấy từ huyết thanh người giúp truyền kháng thể một cách thụ động.
- Ig (0,02 mL/kg tiêm bắp) nên được dùng càng sớm càng tốt sau khi biết phơi

nhiễm với HAV. Hiệu quả sử dụng sau phơi nhiễm trên hai tuần chưa được chứng minh.

- Vắc-xin viêm gan A không được chỉ định dùng dự phòng sau phơi nhiễm; tuy nhiên, bệnh nhân đã được tiêm một liều thuốc vắc-xin trên 1 tháng trước khi phơi nhiễm không cần tiêm Ig.
- Nếu vắc-xin HAV và Ig được khuyến cáo dùng, các thuốc này có thể được dùng cùng một lúc tại các vị trí tiêm khác nhau.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán viêm gan do virus viêm gan A bằng phát hiện **kháng thể IgM anti-HAV**.
- Nồng độ Aminotransferase tăng gấp 10 đến 100 lần so với giới hạn trên của mức bình thường.
- **Giai đoạn phục hồi và giai đoạn miễn dịch xuất hiện kháng thể IgG anti-HAV và kháng thể kháng-HAV IgM giảm chậm.**
- Sinh thiết gan hiếm khi cần thiết.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

- HAV có thể không có biểu hiện (cận lâm sàng), đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên. Triệu chứng bệnh biểu hiện rất khác nhau từ bệnh nhẹ đến suy gan cấp tính.
- Khó chịu, mệt mỏi, ngứa, nhức đầu, đau bụng, đau cơ, đau khớp, buồn nôn, nôn, chán ăn và sốt là triệu chứng thường gặp nhưng không đặc hiệu.
- **Khám lâm sàng** có thể phát hiện vàng da, gan to, và một số ít trường hợp có thể gặp hạch to, lách to hoặc nổi ban.

ĐIỀU TRỊ

- Không có điều trị đặc hiệu.
- Điều trị triệu chứng được khuyến cáo.
- Ghép gan có thể là một lựa chọn trong trường hợp suy gan cấp tính.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Hầu hết các trường hợp viêm gan cấp do HAV được điều trị khỏi trong vòng 4 đến 8 tuần. HAV không gây viêm gan mạn tính hay xơ gan.
- Bệnh gây ứ mật kéo dài, có triệu chứng vàng da kéo dài, tăng hoặc giảm nồng độ men gan, thường gặp ở người lớn.
- **Suy gan tối cấp** tương đối hiếm gặp, nguy cơ tăng theo tuổi: 0,1% ở trẻ dưới 15 tuổi, đến >1% ở những bệnh nhân trên 40 tuổi.

Viêm gan virus B

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- HBV là một virus DNA thuộc họ hepadnavirus.
- Có tám kiểu gen của HBV đã được xác định và ký hiệu từ A đến H.

Dịch tễ học

- Hai tỷ người trên toàn thế giới có bằng chứng huyết thanh về nhiễm virus viêm gan B trong tiền sử hoặc hiện tại và khoảng 400 triệu người mang virus mạn tính.
- HBV phân bố không đều trên thế giới. Các vùng có dịch như châu Á và châu Phi cận Sahara, nhiễm virus thường gặp ở thời thơ ấu, trong khi ở các nước phương Tây, nơi tỷ lệ nhiễm HBV tương đối ít, nhiễm virus thường gặp ở tuổi trưởng thành.
- Sự phô biến của các kiểu gen HBV khác nhau tùy thuộc vào vị trí địa lý. Tất cả các kiểu gen HBV đã biết đều được phát hiện tại Hoa Kỳ, trong đó kiểu gen A, B, và C thường gặp nhất (*Liver 2007;45:507*).
- HBV (có hoặc không có xơ gan) là nguyên nhân gây 60% đến 80% ung thư gan trên toàn thế giới.
- Tỷ lệ tử vong liên quan đến HBV được ước tính từ 500.000 đến 1.000.000 trường hợp mỗi năm trên toàn thế giới.
- HBV chiếm 10% đến 15% các trường hợp có chỉ định ghép gan.

Sinh lý bệnh

- Tổn thương gan do HBV thông qua miễn dịch trung gian.
- Phương thức lây truyền bao gồm:
 - Lây truyền ngang
 - Đường tiêm hoặc qua da (v.d., tổn thương kim đâm, sử dụng ma túy qua tiêm chích, thận nhân tạo, truyền máu)
 - Quan hệ tình dục (v.d., nam giới có quan hệ tình dục đồng giới, quan hệ tình dục bừa bãi, hoặc quan hệ với các đối tượng đã nhiễm HBV)
 - Lây truyền dọc: Từ mẹ sang trẻ sơ sinh

Yếu tố nguy cơ

Nhóm có nguy cơ cao gồm những người có tiền sử truyền máu nhiều lần, bệnh nhân chạy thận nhân tạo, người sử dụng ma túy qua đường tiêm chích, người có quan hệ tình dục bừa bãi, nam giới có quan hệ tình dục đồng giới, người cùng gia đình hoặc sinh hoạt tình dục với người mắc viêm gan B, người được chăm sóc và nhân viên của các cơ sở chăm sóc nội trú, du khách đến các vùng có dịch và người sống ở vùng có tỷ lệ mắc bệnh cao và trung bình (v.d., Alaska, Nam Á, châu Phi, quần đảo Nam Thái Bình Dương và Amazon).

Bệnh lý kèm theo

Biểu hiện ngoài gan bao gồm viêm đa mạch dạng nốt, viêm cầu thận, có cryoglobulin huyết thanh, phản ứng huyết thanh, viêm da đầu chi dạng sẩn (chủ yếu ở trẻ em) và thiểu máu bất sản.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Thời gian ủ bệnh khoảng 30 đến 160 ngày.
- Theo tiến trình tự nhiên của nhiễm virus, **giai đoạn lâm sàng** khác nhau đã được xác định:
 - **Viêm gan B cấp tính:** Có thể không có biểu hiện (cận lâm sàng), đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên. Các triệu chứng khác nhau từ bệnh nhẹ đến suy gan cấp. Khó chịu, mệt mỏi, ngứa, nhức đầu, đau bụng, đau cơ, đau khớp, buồn nôn, nôn, chán ăn và sốt là triệu chứng thường gặp nhưng không đặc hiệu. Tiến triển thành mạn tính phụ thuộc vào tuổi bị mắc (khoảng 90% trẻ em bị nhiễm bệnh trước 6 tuổi sẽ tiến triển thành viêm gan B mạn tính). Hầu hết các trường hợp nhiễm virus viêm gan B cấp tính là tự kiểm soát ở người lớn (5% đến 10% người trưởng thành sẽ tiến triển thành viêm gan B mạn tính).
 - **Viêm gan B mạn tính** tiến triển rất chậm, đôi khi kéo dài đến vài chục năm. Mệt mỏi là một triệu chứng phổ biến nhưng thường bị bỏ qua do yếu tố chủ quan của người bệnh. Bệnh chỉ có thể trở nên rõ rệt trên lâm sàng ở giai đoạn cuối với các triệu chứng thường gắn liền với các bệnh lý gan giai đoạn cuối. Tiến triển nhiễm HBV mạn tính xảy ra với các giai đoạn khác nhau:
 - **Giai đoạn dung nạp miễn dịch:** Biểu hiện sự nhân lên của virus hoạt động với nồng độ của HBV DNA tăng cao, kháng nguyên e của virus viêm gan B (HBeAg) dương tính, men gan bình thường và mức độ của tình trạng viêm và xơ hóa ít. Giai đoạn này thường thấy ở trẻ em hoặc những người trẻ. Giai đoạn này có thể kéo dài đến vài chục năm.
 - **Giai đoạn miễn dịch hoạt động:** Biểu hiện của sự nhân lên của virus hoạt động với nồng độ của HBV DNA tăng cao, kháng nguyên e của virus viêm gan B dương tính (Hepatitis B e antigen–HBeAg), và men gan tăng do phản ứng miễn dịch mạnh. Tiến triển về mô học được biểu hiện bằng tình trạng viêm và xơ hóa. Giai đoạn này thường gặp ở người lớn và có thể kéo dài trong nhiều năm.
 - **Giai đoạn nhân lên thấp:** Biểu hiện bởi nồng độ HBV DNA thấp hoặc không phát hiện được và HBeAg âm tính. Thông thường, các bệnh nhân ở giai đoạn này có men gan bình thường và tình trạng viêm gan giảm. Trong giai đoạn này, bệnh không tiến triển và có nguy cơ phát triển thành ung thư gan với tỷ lệ thấp. Sự tái hoạt hóa các phản ứng miễn dịch (xem thêm ở các phần trước)

hoặc giai đoạn HBeAg âm tính (đột biến tiền lõi hoặc yếu tố khởi động lõi cơ bản) có thể xảy ra.

- **HBeAg âm tính (đột biến tiền lõi hoặc yếu tố khởi động lõi cơ bản):**

Những bệnh nhân này chứa đột biến HBV ở gen C (vùng tiền lõi hoặc yếu tố khởi động lõi cơ bản), ngăn cản sản xuất hoặc có biểu hiện HBeAg với mức độ thấp. Mặc dù mức độ HBeAg, HBV DNA không cao nhưng men gan tăng cao và có tiến triển trên mô học. Đây là một giai đoạn cuối trong quá trình diễn biến tự nhiên của viêm gan B mạn tính. Giai đoạn này thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi bị mắc bệnh tiến triển và thường được khởi phát bởi những đợt virus tái hoạt động.

- **Giai đoạn giảm bệnh:** Bệnh nhân mắc viêm gan B mạn tính có thể có thanh thải virus, biểu hiện là nồng độ HBV không phát hiện được. Điểm đáng chú ý trong huyết thanh ở những bệnh nhân này là mất tính kháng nguyên với khả năng chuyển đổi kháng thể trong huyết thanh (mất HBsAg và sản sinh anti-HBs). Chuyển đổi huyết thanh có thể diễn ra một cách tự nhiên hoặc sau điều trị. Bệnh nhân sau khi thanh thải HBV có men gan bình thường.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán HBV thường đòi hỏi phải tập hợp các thông tin thu được từ xét nghiệm sinh hóa gan, huyết thanh học, sinh học phân tử, và mô học.

Xét nghiệm

- Các chỉ số sinh hóa của gan thường không bình thường trong viêm gan cấp gồm AST, ALT, ALP, và bilirubin toàn phần. Trong viêm gan B mạn tính, các thay đổi xét nghiệm sinh hóa khác nhau và nồng độ aminotransferase có thể dao động từ mức bình thường cho đến tăng. Các nghiên cứu đã khuyến cáo giới hạn bình thường trên của ALT ở cả nam giới và nữ giới (tương ứng 30 và 19 U/L).
- Xét nghiệm đánh giá tình trạng ứ mật (ALP, GGT và bilirubin toàn phần) hoặc chức năng tổng hợp của gan (albumin và PT/INR) có thể bất thường theo các giai đoạn bệnh.
- Kháng nguyên viêm gan B được phát hiện trong huyết thanh như **kháng nguyên bề mặt viêm gan B (Hepatitis B surface antigen–HBsAg)** và **HBeAg** giúp chẩn đoán trên thực hành lâm sàng.
- Kháng nguyên virus viêm gan B phát hiện trong sinh thiết gan bằng cách nhuộm màu immunoperoxidase gồm **HBsAg** trong bào tương tế bào gan và **kháng nguyên lõi viêm gan B (Hepatitis B core antigen–HbcAg)** trong nhân tế bào gan.
- Kháng thể HBV đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng của chúng như kháng thể kháng HBsAg (anti-HBs), kháng thể kháng HBeAg (anti-HBe), và kháng thể IgM và IgG kháng HbcAg (IgM và IgG anti-HBc).
- **HBV DNA** là chỉ số chính xác nhất đánh giá sự nhân lên của virus, phát hiện

bằng phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction–PCR) và thường được đánh giá bằng đơn vị quốc tế IU trên mL. Nghiên cứu trên số lượng lớn và thời gian dài đã cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ của HBV DNA với tiến triển đến xơ gan và ung thư gan (*Gastroenterology 2006;130:678; JAMA 2006;295:65*).

- Các chỉ dấu của HBV trên thực hành lâm sàng, xem **Bảng 19–3**.
- Xác định kiểu gen càng ngày càng có ý nghĩa lâm sàng cho thấy vai trò trong đáp ứng với thuốc kháng virus, tiến triển của bệnh, và nguy cơ mắc ung thư gan. (*Gastroenterol Rep 2012;14(1):37*).
 - Kiểu gen A và B liên quan đến tỷ lệ cao đáp ứng điều trị với interferon (IFN) và tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg tự phát cao hơn.
 - Kiểu gen A và D tiến triển thành nhiễm virus mạn tính thường gấp hơn so với các kiểu gen khác sau giai đoạn cấp tính.
 - Kiểu gen C và D có nhiều khả năng tiến triển thành bệnh gan tiến triển và ung thư gan.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan rất hữu ích để đánh giá mức độ viêm (độ) và xơ hóa (giai đoạn) ở những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính. Mô bệnh học gan là xét nghiệm chẩn đoán hỗ trợ quan trọng trong việc hướng dẫn điều trị.

ĐIỀU TRỊ

Mục tiêu điều trị là diệt virus hoặc ức chế ngăn chặn sự tiến triển thành ESLD và HCC. Điểm kết thúc điều trị bao gồm:

- Thanh thải của HBV DNA
- Chuyển đổi huyết thanh của HBeAg và HBsAg (v.d., mất kháng nguyên và sản sinh kháng thể)
- Men gan bình thường
- Mô học gan bình thường

Thuốc

- Thuốc điều trị bệnh viêm gan B được chia thành ba nhóm chính: IFNs, các chất tương tự nucleoside (entecavir), và các chất tương tự nucleotide (tenofovir).
- Hiện tại chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính bao gồm (cả HBeAg dương tính và HBeAg âm tính) với HBV DNA 2.000 IU/mL và/hoặc ALT tăng và viêm hoại tử nặng/xơ hóa trên sinh thiết gan. Bệnh nhân xơ gan còn bù hay mất bù nên được điều trị đều đặn với mức ALT bình thường hoặc HBV DNA dưới 2.000 IU/mL (*J Hepatol 2009;50:227*).
- Bệnh nhân viêm gan B giai đoạn dung nạp miễn dịch và giai đoạn viêm gan B mạn tính có mức virus nhân lên thấp không cần điều trị.

Bảng 19–3

Chỉ dấu của HBV sử dụng trong thực hành lâm sàng

Xét nghiệm	Viêm gan B cấp đã thanh thải	Viêm gan B cấp nhiều	Nhân lên nhiều Viêm gan B mạn	Nhân lên ít Viêm gan B mạn	HBV tiền lõi Đột biến	Tiêm chủng
HBsAg	+	-	+	+	+	-
HBeAg	+	-	+	+	-	-
Anti-HBs	-	+	-	-	-	+
Anti-HBe	-	+	-	+	+	-
IgM anti-HBc	+	-	+	-	-	-
IgG anti-HBc	-	+	+	+	+	-
HBV DNA	>10 ⁵ copies/ mL	Âm tính	>10 ⁵ copies/mL	10 ² –10 ⁴ copies/mL	>10 ⁴ copies/mL	Âm tính
ALT/AST	+++	Bình thường	+++	Bình thường	+/++	Bình thường

ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, HBc: kháng nguyên lõi HBV, HBeAg: kháng nguyên e HBV, HBsAg: kháng nguyên bề mặt HBV, HBV: virus viêm gan B, Ig: globulin miễn dịch.

- Thời gian điều trị tối ưu vẫn chưa được xác định. Kết quả điều trị lý tưởng là hết HBsAg biểu hiện bằng tình trạng chuyển đổi huyết thanh, không may là mục tiêu này hiếm khi đạt được. Do đó, bệnh nhân ban đầu có HBeAg dương tính, kết quả mong đợi là mất HbeAg có chuyển đổi huyết thanh, thanh thải HBV DNA, và men gan bình thường. Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg âm tính, kết quả mong đợi là thanh thải HBV DNA và men gan bình thường. Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg dương tính, nên điều trị kéo dài ít nhất 6 tháng sau khi mất HBeAg/ chuyển đổi huyết thanh. Những bệnh nhân này cần được theo dõi, căn cứ vào khả năng tái hoạt hóa. Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg âm tính, nên tiếp tục điều trị kéo dài hoặc cho đến khi mất HBsAg/ chuyển đổi huyết thanh đạt được.
- Khả năng kháng thuốc là tình trạng được ghi nhận khi điều trị các chất tương tự nucleoside và nucleotide. Hiện tượng kháng thuốc cần được xem xét ở những bệnh nhân có mức độ tăng HBV DNA ($>1 \log_{10}$) từ mức thấp nhất đạt được khi điều trị. Tenofovir và entacavir có một hàng rào di truyền bền vững đối với sự kháng thuốc (độ nhạy cảm thấp nhất) khi so sánh với nucleoside và nucleotide tương tự khác và là những thuốc điều trị đường uống được ưu tiên lựa chọn.

Lựa chọn hàng đầu

Entecavir, tenofovir và interferon alpha pegylated (pIFN- α) là thuốc thế hệ đầu tiên trong điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn tính (*Expert Opin Pharmacother*; 12(13): 2025).

- **Entecavir (ETV)** là một **nucleoside đường uống** chống HBV **hiệu quả (guanosine)** và được dung nạp tốt. Liều lượng: 0,5 và 1,0 mg ở bệnh nhân chưa điều trị và ở bệnh nhân kháng thuốc lamivudine (LAM). Ở những bệnh nhân suy thận, điều chỉnh liều là cần thiết. Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg dương tính, sự thanh thải HBV DNA xảy ra ở 94% bệnh nhân sau 5 năm (*Liver* 2010; 51:422). Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg âm tính, thanh thải HBV DNA xảy ra ở 90% bệnh nhân sau 48 tuần (*N Engl J Med* 2006; 354:1011). Đánh giá mô học sau khi điều trị với ETV trong vòng 6 năm cho thấy sự cải thiện về tình trạng viêm hoại tử trong 96% bệnh nhân và tình trạng xơ hóa trong 88% bệnh nhân (*Liver* 2010; 52:886). Bệnh nhân kháng LAM diễn biến nhanh đến tình trạng kháng thuốc ETV. Entacavir điều trị phụ nữ có thai thuộc nhóm C.
- **Tenofovir (TDF)** là một nucleotide tương đương đường uống chống HBV hiệu quả (acyclic) và được dung nạp tốt. Liều lượng: 300 mg mỗi ngày. Thuốc hiếm khi gây tác dụng phụ như suy thận và hội chứng Fanconi. Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg dương tính, sự thanh thải HBV DNA đạt 68% bệnh nhân sau 4 năm điều trị (*Liver* 2010; 52(Suppl):556A). Ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg âm tính, thanh thải HBV DNA đạt 84% bệnh nhân sau 4 năm điều trị (*Liver* 2010; 52(Suppl):555A). Không có tình trạng kháng thuốc lâm sàng nào được xác định. TDF điều trị cho phụ nữ có thai thuộc nhóm B.

• **Interferon** là thuốc kháng virus, điều hòa miễn dịch, và là một glycoprotein chống tăng sinh đã được sử dụng trong điều trị viêm gan B mạn tính trong nhiều năm. IFN là thuốc tiêm, có khả năng dung nạp kém, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh gan tiến triển. Các nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả lâu dài của việc dùng thuốc kéo dài. Cả IFN và pIFN- α đều không gặp tình trạng kháng thuốc.

- IFNs điều trị cho phụ nữ có thai thuộc nhóm C.

pIFN- α đã thay thế interferon alpha thông thường (IFN- α) vì thuốc dùng một lần mỗi tuần thuận tiện hơn, thời gian bán hủy lâu hơn, và sinh khả dụng của thuốc được gắn với phân tử polyethylene glycol. Kết quả tốt nhất thu được khi điều trị với pIFN- α được ghi nhận ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, và những bệnh nhân có kiểu gen A hoặc B. pIFN- α đã cho thấy tính bền vững lâu dài của HBeAg và HBsAg âm tính (tương ứng là 37% và 11%) ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính lúc ban đầu (*Gastroenterology* 2008;135:459). Trong một nghiên cứu lớn đa trung tâm, độ thanh thải HBsAg là 11% ở những bệnh nhân ban đầu có HBeAg âm tính (*J Hepatol* 2008;48 (Suppl 2):S46). Nghiên cứu thử nghiệm kết hợp pIFN- α với nucleoside và nucleotide tương đương cải thiện hiệu quả điều trị viêm gan B đang được tiếp tục nghiên cứu.

Lựa chọn hàng thứ hai

- **Telbivudine (LdT)** là thuốc tương tự nucleoside đường uống (thymidine) và được dung nạp tốt. Liều lượng: 600 mg/ngày. Ở những bệnh nhân suy thận, điều chỉnh liều là cần thiết. Đè kháng thuốc hay gặp hơn các thuốc lựa chọn đầu tay và thuốc không có hiệu quả ở những bệnh nhân bị đè kháng với các thuốc nucleoside khác. LdT điều trị cho phụ nữ có thai thuộc nhóm B.
- **Adefovir (ADV)** là thuốc tương tự nucleotide đường uống (adenosine) và được dung nạp tốt. Liều lượng: 10 mg mỗi ngày. Ở những bệnh nhân suy thận, điều chỉnh liều là cần thiết. Đè kháng thuốc hay gặp hơn các thuốc lựa chọn đầu tiên. Thuốc có hiệu quả ở những bệnh nhân có đè kháng nucleoside tương tự. ADV điều trị cho phụ nữ có thai thuộc nhóm C.
- **Lamivudine** là thuốc tương tự nucleoside đường uống (dideoxy-3'-thiacytidine) và được dung nạp tốt. Liều lượng: 100 mg mỗi ngày. Ở những bệnh nhân suy thận, điều chỉnh liều là cần thiết. Sử dụng thuốc hiện tại còn hạn chế do tỷ lệ đột biến kháng thuốc cao (70% sau 5 năm điều trị). LAM điều trị cho phụ nữ có thai thuộc nhóm B.

PHÒNG CHỐNG

Dự phòng trước phơi nhiễm

- **Vắc-xin viêm gan B** cần được chỉ định với tất cả mọi người, đặc biệt ở những người thuộc nhóm nguy cơ cao (xem phần Yếu tố nguy cơ). Vắc-xin viêm gan B đã được chứng minh là an toàn. HBsAg được sử dụng để sản xuất vắc-xin viêm gan B

- (đơn kháng nguyên). Vắc-xin viêm gan B cũng có thể kết hợp để phòng ngừa viêm gan A, *Haemophilus cùm* B, *Não mô cầu*, bạch hầu, uốn ván, ho gà, và bại liệt.
- Lịch tiêm phòng HBV bao gồm ba mũi tiêm bắp vào thời điểm 0, 1 và 6 tháng ở trẻ sơ sinh hoặc người lớn khỏe mạnh. Phản ứng kháng thể bảo vệ là >90% sau liều thứ ba. Phản ứng bảo vệ của kháng thể suy giảm theo tuổi. Hút thuốc, béo phì, di truyền, và tình trạng suy giảm miễn dịch có thể giảm tác dụng bảo vệ từ tiêm phòng. Đáp ứng sau khi tiêm chủng được đánh giá bằng anti-HBs ($\geq 10 \text{ mIU/mL}$).
 - Sàng lọc trước khi tiêm vaccine để phát hiện sự phơi nhiễm hoặc lây nhiễm trước đó được khuyến cáo với nhóm có nguy cơ cao để tránh tiêm phòng cho những bệnh nhân đã hồi phục hoặc những bệnh nhân đã nhiễm bệnh mạn tính. Kiểm tra sau tiêm chủng (để đánh giá phản ứng vắc-xin) được khuyến cáo cho các đối tượng thuộc nhóm nguy cơ cao.
 - Liều bổ sung, liều cao hơn, hoặc tái chủng ngừa có thể được xem xét trong ở những đối tượng không đáp ứng và đáp ứng kém để kích thích khả năng bảo vệ của hệ miễn dịch. Liều tăng cường có thể cần thiết đối với những người suy giảm miễn dịch.

Dự phòng sau phơi nhiễm

- Trẻ sinh ra từ người mẹ có HBsAg dương tính nên được chủng ngừa viêm gan B và globulin viêm gan B miễn dịch (hepatitis B immunoglobulin–HBIG) 0,5 mL trong vòng 12 giờ sau khi được sinh ra.** Trẻ sơ sinh được tiêm chủng cần được kiểm tra tại thời điểm 12 tháng tuổi về HBsAg, anti-HBs và anti-HBc. Sự có mặt của HBsAg chỉ ra rằng trẻ sơ sinh bị nhiễm bệnh. Sự có mặt của cả anti-HBs và anti-HBc cho thấy rằng sự lây nhiễm đã xảy ra, nhưng tình trạng đã được điều chỉnh do dự phòng về miễn dịch và khả năng miễn dịch có thể kéo dài. Sự có mặt của anti-HBs đơn độc là biểu hiện của khả năng miễn dịch của vắc-xin.
- Các bạn tình của các đối tượng có HBV và những người bị kim đâm được chỉ định điều trị HBIG (0,04 đến 0,07 mL/kg) và liều vắc-xin viêm gan B đầu tiên tại vị trí khác nhau càng sớm càng tốt (tốt nhất trong vòng 48 giờ nhưng không quá 7 ngày sau khi phơi nhiễm). Liều thứ hai của HBIG nên dùng 30 ngày sau khi phơi nhiễm, và lịch tiêm chủng đã hoàn tất.
- Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HBIG kết hợp với một nucleotide hay nucleoside nên được sử dụng ngay sau khi ghép gan để ngăn ngừa HBV tái phát.

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan được chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan tiến triển và/hoặc ung thư gan do nhiễm HBV.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Tùy thuộc vào tuổi mắc bệnh, bệnh nhân có thể thanh thải hoặc tiến triển thành mạn tính.

- Trẻ em dưới 5 tuổi: 90% có thể tiến triển thành nhiễm HBV mạn tính.
- Người lớn: 5% đến 10% có thể tiến triển thành viêm gan B mạn tính.
- Viêm gan B mạn tính
 - Tỷ lệ mắc và tử vong ở bệnh nhân mắc HBV mạn tính có liên quan đến nồng độ và sự nhân lên liên tục của virus. Thanh thải tự nhiên của HBsAg xảy ra ở 0,5% bệnh nhân mỗi năm.
 - Sau khi chẩn đoán HBV mạn tính, tỷ lệ cộng gộp sau 5 năm tiến triển thành xơ gan dao động từ 8% đến 20%.
 - Trong số các bệnh nhân viêm gan B mạn tính, 5% đến 10% tiến triển thành HCC **có hoặc không có xơ gan**.

Viêm gan C

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- HCV là một virus RNA thuộc họ **flavivirus**.
- Có sáu kiểu gen HCV với nhiều phân nhóm.

Dịch tễ học

- HCV là vấn đề sức khỏe trên toàn cầu với khoảng **180 triệu người mang virus trên toàn thế giới**.
- Tỷ lệ mắc bệnh viêm gan C có xu hướng giảm trong 30 năm qua. Tại Hoa Kỳ, khoảng 4,1 triệu người bị nhiễm HCV, và có tới 50% đến 75% số người không biết mình bị nhiễm (*Ann Intern Med 2012;156:263*).
- Nhiễm virus viêm gan C là bệnh lây nhiễm qua đường máu mạn tính thường gặp nhất (xem Các yếu tố nguy cơ).
- Đường lây truyền từ các sản phẩm máu (và chế phẩm của máu) và lây truyền qua cấy ghép nội tạng đã được giảm xuống gần bằng không ở các nước phát triển nhờ phương pháp sàng lọc có độ nhạy cao.
- Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ tử vong do HCV đang gia tăng vì số người bị nhiễm già đi và dự kiến sẽ chạm mức 35.000 ca tử vong mỗi năm vào năm 2030 (*Ann Intern Med 2012;156:263*).
- Kiểu gen 1 chiếm 75% và kiểu gen 2 và 3 chiếm 20% các đối tượng nhiễm HCV tại Hoa Kỳ.
- Ở các nước công nghiệp, HCV chiếm 20% các trường hợp viêm gan cấp tính, 70% các trường hợp viêm gan mạn tính, 40% các trường hợp ESLD, 60% các trường hợp HCC, và 40% các trường hợp ghép gan.

Sinh lý bệnh

- Tổn thương gan xảy ra sau nhiễm HCV do miễn dịch trung gian.

- Phương thức lây truyền bao gồm:

- **Tiêm** (v.d., tiêm truyền, tiêm thuốc, xỏ khuyên trên cơ thể, tổn thương do kim đâm)
- **Tình dục (các hoạt động tình dục nguy cơ cao)** và **tử mẹ sang con (lây truyền dọc)**, mặc dù tần suất gấp thấp hơn nhiều so với HBV

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ nhiễm HCV bao gồm tiền sử truyền máu hoặc các yếu tố đồng máu trước khi có các phương pháp sàng lọc hiện đại (1992), thận nhân tạo, sử dụng ma túy qua tiêm chích, nhiều bạn tình và nghề nghiệp phơi nhiễm với máu và chế phẩm của máu. Yếu tố nguy cơ khác có thể bao gồm xăm mình, xỏ khuyên trên cơ thể, dùng chung “ống hút” để sử dụng cocaine qua đường mũi, dùng chung dao cạo, và phục vụ trong quân đội, vô gia cư và ở tù (*Gastroenterology 2002;123:2082*).

Phòng chống

Hiện nay không có dự phòng trước phơi nhiễm hay vắc-xin. Việc phòng chống các hành vi nguy cơ cao và thay đổi lối sống cần được khuyến khích.

Bệnh lý kèm theo

Biểu hiện ngoài gan bao gồm có cryoglobulin huyết thanh hỗn hợp (10% đến 25% bệnh nhân viêm gan C), viêm cầu thận, rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện ngoài da muộn, viêm mạch hoại tử ngoài da, liken phẳng, u lympho, đái tháo đường và các rối loạn tự miễn dịch khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Thời kỳ ủ bệnh kéo dài từ 15 đến 150 ngày.
- **Viêm gan cấp tính** có thể không có triệu chứng, đặc biệt là ở trẻ em và thanh thiếu niên. Triệu chứng này cũng có thể thay đổi từ bệnh nhẹ đến suy gan cấp. Khó chịu, mệt mỏi, ngứa, nhức đầu, đau bụng, đau cơ, đau khớp, buồn nôn, nôn, chán ăn và sốt là triệu chứng thường gặp nhưng không đặc hiệu.
- **Viêm gan mạn tính** tiến triển chậm, đôi khi hàng chục năm. Mệt mỏi là một triệu chứng thường gặp. Căn bệnh này chỉ biểu hiện rõ ràng trên lâm sàng theo tiến triển tự nhiên của bệnh, khi các triệu chứng gắn liền với bệnh gan tiến triển.

Test chẩn đoán

- **Kháng thể kháng HCV (anti-HCV)** có thể không phát hiện được trong 8 tuần đầu tiên sau khi nhiễm virus. Những kháng thể này được phát hiện bởi xét nghiệm miễn dịch enzym (Enzyme immunoassay-EIA). **Kháng thể không liên quan tới miễn dịch.** Xét nghiệm này có độ nhạy 95% đến 99% và độ đặc hiệu thấp hơn.

Xét nghiệm dương tính giả (anti-HCV dương tính với HCV RNA âm tính) có thể được phát hiện trong trường hợp viêm gan tự miễn (Autoimmune hepatitis–AIH) hoặc tăng gamma globulin trong máu. Xét nghiệm âm tính giả (anti-HCV âm tính với HCV RNA dương tính) có thể thấy được ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch và bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

- **HCV RNA** có thể được phát hiện bằng phương pháp **PCR** trong huyết thanh vào **1–2 tuần sau khi nhiễm virus** (xét nghiệm định tính và định lượng). HCV được thể hiện bằng đơn vị quốc tế mỗi mL (IU/mL), với ngưỡng giới hạn dưới phát hiện là 10 IU/mL. Xác định HCV RNA rất hữu ích trong chẩn đoán và điều trị.
- **Kiểu gen HCV và phân nhóm** có thể được phát hiện bằng xét nghiệm huyết thanh và các xét nghiệm phân tử. Kiểu gen HCV ảnh hưởng đến thời gian, liều lượng và đáp ứng điều trị.
- **Sinh thiết gan** rất hữu ích để đánh giá mức độ của tình trạng viêm (độ) và xơ hóa (giai đoạn) trong gan của bệnh nhân nhiễm bệnh mạn tính. Sinh thiết gan rất hữu ích để phân loại mức độ nhiễm mỡ gan và hướng dẫn điều trị.

ĐIỀU TRỊ

- **Mục tiêu điều trị** đối với viêm gan C bao gồm:
 - Đào thải hết virus
 - Giảm tiến triển của bệnh
 - Cải thiện về mô học
 - Giảm tỷ lệ mắc HCC
- Kết quả điều trị HCV được xác định bởi các yếu tố trước và trong điều trị
 - **Các yếu tố trước điều trị**
Kiểu gen của virus, kiểu gen IL-28B (CC allele), số lượng virus, chưa điều trị hoặc thất bại trong lần điều trị trước đó, bệnh gan tiến triển (thể tích gan xơ, tình trạng chuyên hóa (béo phì, gan nhiễm mỡ, và đề kháng insulin), chủng tộc/dân tộc
 - **Các yếu tố trong khi điều trị**
 - Tuân thủ điều trị, liều lượng và thời gian sử dụng ribavirin, pIFN- α , các thuốc ức chế protease boceprevir và telaprevir
 - Nhanh chóng đào thải virus

Thuốc

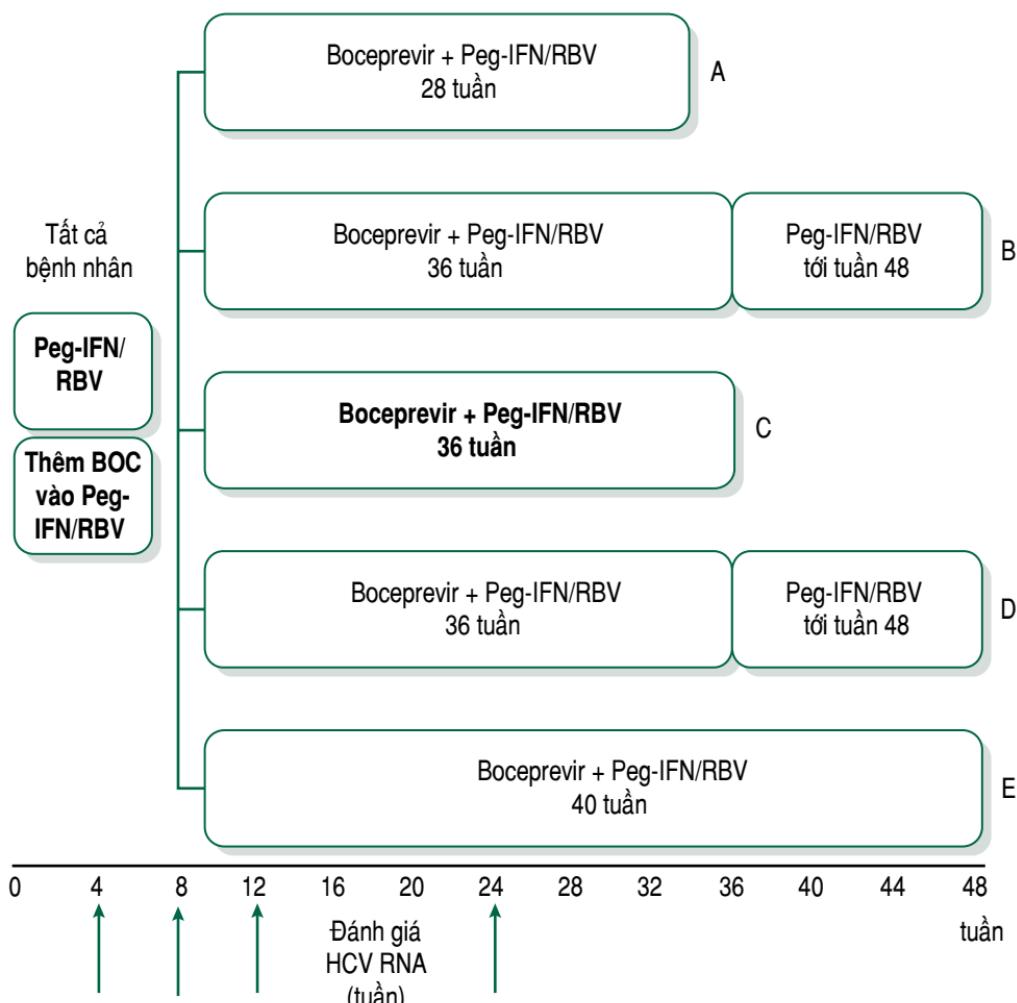
Nhiễm virus cấp tính

IFN- α (tiêu chuẩn hoặc pegylated) trong 6 tháng có liên quan với tỷ lệ cao (98%) duy trì thanh thải HCV RNA (*N Engl J Med* 2001;345:1452).

Nhiễm virus mạn tính

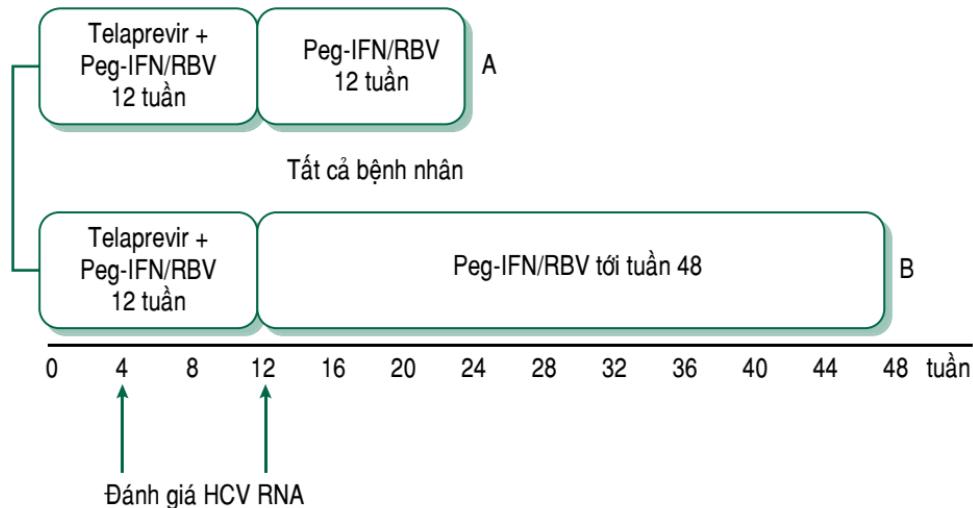
- Ở những bệnh nhân có kiểu gen 1 (tất cả các phân nhóm), điều trị chuẩn là sử

dụng liệu pháp ba thuốc bao gồm pIFN, ribavirin và một thuốc kháng virus trực tiếp (Direct antiviral agent–DAA). Các thuốc kháng virus trực tiếp hiện đã được phê duyệt là boceprevir và telaprevir. Phác đồ điều trị được lựa chọn dựa vào tiền sử phơi nhiễm, đáp ứng với pIFN và ribavirin, hiện tại có xơ gan không, và DAA chọn (Hình 19–1 và 19–2, và Bảng 19–4).



- A: Chưa từng điều trị, HCV RNA không phát hiện được ở tuần 8 và tuần 24.
B: Chưa từng điều trị, HCV RNA phát hiện được ở tuần 8 và không phát hiện được ở tuần 24.
C: Đã từng điều trị, HCV RNA không phát hiện được ở tuần 8 và tuần 24.
D: Đã từng điều trị, HCV RNA phát hiện được ở tuần 8 và không phát hiện được ở tuần 24.
E: Xơ gan, không đáp ứng.

Hình 19–1. Hướng dẫn điều trị theo đáp ứng khi sử dụng boceprevir. HCV: viêm gan virus C; Peg-IFN/RBV: peginterferon/ribavirin.



A: Chưa từng điều trị, HCV RNA không phát hiện được ở tuần 4 và tuần 12.

B: Chưa từng điều trị, HCV RNA phát hiện được ở tuần 4 và/hoặc tuần 12;
tất cả bệnh nhân đã từng điều trị; chưa điều trị, xơ gan, HCV RNA
không phát hiện được ở tuần 4 và tuần 12.

Hình 19-2. Hướng dẫn điều trị theo đáp ứng khi sử dụng telaprevir. HCV: viêm gan virus C, Peg-IFN/RBV: peginterferon/ribavirin.

- Tác dụng phụ của liệu pháp-IFN bao gồm các triệu chứng giống cúm, rối loạn tâm thần kinh, rối loạn chức năng nội tiết và ức chế tuy xương.
- Tác dụng phụ của ribavirin bao gồm quái thai, thiếu máu tan máu, và các triệu chứng hô hấp (khó thở, ho, viêm phổi). Chống chỉ định điều trị với ribavirin ở bệnh nhân có thai hoặc không sẵn sàng để thực hiện phương pháp tránh thai, suy thận mạn tính và không có khả năng chịu đựng thiếu máu (15% đến 30%).
- Tác dụng phụ của boceprevir bao gồm thiếu máu và rối loạn vị giác. Tác dụng phụ của telaprevir bao gồm phát ban (ban dát và chàm), thiếu máu, ngứa, buồn nôn và tiêu chảy. Điều quan trọng cần lưu ý là các chất ức chế protease có thể ức chế các enzym cytochrome P450 ở gan và do đó ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc khác.
- Ở những bệnh nhân có kiểu gen 2 hoặc 3, dạng kết hợp của pIFN (peginterferon alfa-2a 180 µg/tuần hoặc peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/tuần, tiêm dưới da) và ribavirin uống (800 mg mỗi ngày) được dùng trong 6 tháng.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Định nghĩa điều trị không hiệu quả với Boceprevir. Phác đồ ba thuốc với boceprevir nên được dừng lại nếu bệnh nhân có:
 - Kết quả HCV RNA ≥100 IU/mL ở tuần 12

Bảng 19-4**Định nghĩa điều trị không hiệu quả với Boceprevir và Telaprevir**

Điều trị không hiệu quả với Boceprevir: Phác đồ ba thuốc với boceprevir nên được dừng lại nếu bệnh nhân có:

Kết quả HCV RNA 100 IU/mL ở tuần 12

Phát hiện được HCV RNA ở tuần 24 khi xét nghiệm lại

Điều trị không hiệu quả với Telaprevir. Phác đồ ba thuốc với boceprevir nên được dừng lại nếu bệnh nhân có:

Kết quả HCV RNA 1.000 IU/mL ở tuần 4 hay 12

Phát hiện được HCV RNA ở tuần 24 khi xét nghiệm lại

HCV: viêm gan virus C

- Phát hiện được HCV RNA ở tuần 24, khi xét nghiệm lại
- Định nghĩa điều trị không hiệu quả với Telaprevir. Phác đồ ba thuốc với telaprevir nên được dừng lại nếu bệnh nhân có:
 - Kết quả HCV RNA ≥ 1.000 IU/mL ở tuần 4 hay 12
 - Phát hiện được HCV RNA ở tuần 24, khi xét nghiệm lại

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Khoảng 1% đến 2% bệnh nhân viêm gan C tiến triển thành ung thư gan mỗi năm và hiếm gặp trường hợp viêm gan và không có xơ gan.

Viêm gan D

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

HDV là một virus RNA dạng tròn, là thành viên duy nhất của virus *Delta genus*. Ban đầu, virus được coi là thành phần dưới virus giống như các tác nhân gây bệnh ở thực vật, các virusoid.

Dịch tễ học

Virus có trên khắp thế giới và có dịch ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, một vài khu vực ở Nam Mỹ. Ngoài các khu vực này, sự nhiễm bệnh xảy ra chủ yếu ở những người đã được truyền máu hoặc ở những người sử dụng ma túy qua tiêm chích.

HDV đòi hỏi phải có sự hiện diện của HBV để có thể lây nhiễm và nhân lên.

Sinh lý bệnh

Biểu hiện lâm sàng của viêm gan D có thể là **đồng nhiễm** (viêm gan B và D cấp

tính), hoặc **bội nhiễm** (viêm gan B mạn tính với viêm gan D cấp tính) có thể tiến triển thành nhiễm virus mạn tính và xơ gan, hoặc là **nhiễm virus tiềm ẩn** (v.d., trong trường hợp ghép gan).

Yếu tố nguy cơ

Nhóm có nguy cơ cao tương tự như HBV (xem phần Dịch tễ trong Virus viêm gan B).

Phòng chống

Mặc dù không có vắc-xin phòng HDV ở những người mang HBV, cả hai bệnh có thể được ngăn ngừa bằng cách dùng vắc-xin HBV kịp thời.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Ở những bệnh nhân đồng nhiễm, tiến trình này ngắn và tự giới hạn được bệnh. Tỷ lệ tiến triển thành mạn tính là tương tự như viêm gan B cấp. Trong các trường hợp bội nhiễm, những bệnh nhân mang HBV có thể biểu hiện một đợt viêm gan cấp tính nặng với sự tiến triển dần thành HDV mạn tính.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán được thực hiện bằng phương pháp phát hiện HDV RNA hoặc kháng nguyên HDV trong huyết thanh hoặc trong gan và phát hiện kháng thể với kháng nguyên HDV trong trường hợp HBV cấp tính hoặc mạn tính.

ĐIỀU TRỊ

IFN- α được lựa chọn điều trị trong bệnh viêm gan D mạn tính.

Viêm gan E

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

HEV là một virus RNA thuộc họ **Hepeviridae**.

Dịch tễ học

- Virus này liên quan đến dịch ở Ấn Độ, Đông Nam Á, châu Phi và Mexico. HEV cũng đã được phát hiện ở các nước phát triển. Ngày càng có nhiều báo cáo các trường hợp lẻ tẻ và dịch bệnh lây truyền qua thực phẩm tại Hoa Kỳ và Tây Âu (*Hepatology* 2011;54:2218).
- Ngày nay HEV cấp thường gấp hơn HAV cấp ở Trung Quốc, Pháp, Anh, và Nhật Bản (*Lancet* 2012;379:2477).

- Vật nuôi và ăn các nội tạng động vật có vai trò trong việc truyền bệnh.
- Viêm gan E là bệnh lây truyền từ động vật và con vật mang mầm bệnh gồm lợn, lợn rừng, hươu, nai, và các loài khác (*Virus Res* 2007;127:216).

Sinh lý bệnh

Lây truyền bệnh giống với của HAV (v.d., **đường phân-miệng**).

Phòng chống

- Ở các nước đang phát triển, chiến lược phòng chống gồm cải thiện tình trạng vệ sinh.
- Hai loại vắc-xin viêm gan E đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Thuốc có khả năng miễn dịch hiệu quả 95% đến 100%. Hiện nay, các vắc-xin chưa có trên thị trường.

CHẨN ĐOÁN

- Viêm gan E có đặc điểm điển biến lâm sàng cấp tính, và không phát hiện được viêm gan virus cấp do nguyên nhân khác. Ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan慢 tính, viêm gan E cấp tính có thể có điển biến nặng hơn với tỷ lệ tử vong cao hơn.
- Viêm gan E có thể gây tình trạng nhiễm virus慢 tính (HEV RNA >6 tháng). Hầu hết các trường hợp xuất hiện ở bệnh nhân ghép tạng đặc hoặc suy giảm miễn dịch (v.d., như HIV).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị hỗ trợ.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Trẻ em dưới 2 tuổi và phụ nữ có thai (ba tháng cuối) có nguy cơ tử vong cao hơn khi nhiễm virus viêm gan E.

VIÊM GAN DO THUỐC

ĐẠI CƯƠNG

Thuốc mới và các sản phẩm thảo dược có thể gây bệnh cho gan. Hơn 1.000 loại thuốc và thảo dược có liên quan đến tổn thương gan do thuốc (Drug-induced liver injury—DILI).

Phân loại

- Có ba loại chính của tình trạng DILI xảy ra như là kết quả của cả hai quá trình do nhiễm độc cả bên ngoài và bên trong gan.

- Tổn thương gan liên quan đến tổn thương tại tế bào gan.
- Ứ mật sau chấn thương do tổn thương hệ thống đường mật.
- Tổn thương tế bào gan và ứ mật phối hợp do bệnh gây tổn thương cả tế bào gan và hệ thống đường mật.
- Các loại DILI khác gặp với tỷ lệ thấp hơn, bao gồm viêm gan mạn tính, ứ mật mạn tính, viêm gan u hạt, xơ hóa hay xơ gan, và ung thư.

Dịch tễ học

DILI là căn nguyên của khoảng 50% trường hợp suy gan cấp ở Hoa Kỳ, trong đó acetaminophen là thuốc gây bệnh phổ biến nhất.

Sinh lý bệnh

- Nhiễm độc tại gan là do những tác động trực tiếp của thuốc hoặc các sản phẩm chuyển hóa gây độc cho gan. Cơ chế này có thể dự đoán được và phụ thuộc vào liều lượng. V.d., như carbon tetrachloride, nguyên tố phospho và tình trạng điều trị kéo dài bằng acetaminophen.
- Nhiễm độc gan theo đặc tính có thể được chia thành quá mẫn (dị ứng) và chuyển hóa (không dị ứng). Những phản ứng phụ thuộc vào nhiều yếu tố và khó có thể dự đoán được.
- Phản ứng quá mẫn xảy ra là kết quả của sự kích thích hệ thống miễn dịch bằng chất chuyển hóa của thuốc hoặc sau khi gắn các bán kháng nguyên (liên kết hóa trị ràng buộc) với protein của gan (v.d., allopurinol, diclofenac). Thời gian của các phản ứng có thể thay đổi. Sự lặp lại với cùng tác nhân dẫn đến sự tái phát phản ứng nhanh chóng.
- Nhiễm độc gan do chuyển hóa xảy ra ở những bệnh nhân nhạy cảm do việc giải phóng thuốc thay đổi hoặc sản xuất các chất chuyển hóa gây độc cho gan (v.d., như isoniazid, ketoconazole) tăng lên. Thời gian của các phản ứng có thể thay đổi.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Ở giai đoạn cấp tính có thể không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Khi có triệu chứng, các triệu chứng thường không rõ ràng như buồn nôn/nôn, khó chịu, mệt mỏi và đau bụng.
- Trong trường hợp cấp tính, đa số bệnh nhân sẽ hồi phục sau khi ngừng thuốc.
- Sốt và phát ban cũng có thể gặp do phản ứng quá mẫn.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Dấu hiệu nghi ngờ trên lâm sàng
- Thời gian liên quan giữa tổn thương gan với việc sử dụng thuốc
- Phục hồi tổn thương gan sau ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bất thường về sinh hóa

- **Tổn thương tế bào gan:** AST và ALT cao hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.
- **Tổn thương ứ mật:** ALP và bilirubin liên hợp cao hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.
- **Tổn thương hồn hợp** tăng chỉ số sinh hóa gấp hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan đôi khi cần thiết.

ĐIỀU TRỊ

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Điều trị bao gồm ngừng thuốc và xây dựng phác đồ điều trị hỗ trợ.
- Cố gắng loại bỏ các chất trong đường tiêu hóa ở hầu hết các trường hợp ngộ độc cấp bằng cách rửa dạ dày (xem Chương 28, Ngộ độc học).
- Điều trị quá liều acetaminophen là trường hợp cấp cứu (xem Chương 28, Ngộ độc học).

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan có thể là một lựa chọn ở bệnh nhân suy gan cấp do thuốc.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Loại thuốc sử dụng là tiên lượng duy nhất của DILI.
- Vàng da là triệu chứng tiên lượng xấu và gắn liền với tỷ lệ tử vong trong khoảng từ 10% đến 50% trường hợp bệnh nhân (*N Engl J Med* 2006;354:731).

BỆNH GAN DO RƯỢU

ĐẠI CƯƠNG

Rượu là một chất độc cho gan.

Phân loại

- Biểu hiện của bệnh gan do rượu rất thay đổi, bệnh nhân có thể có một hoặc nhiều hơn các tình trạng sau: gan nhiễm mỡ, viêm gan do rượu hoặc xơ gan do rượu.
- Gan nhiễm mỡ thường gấp nhất và xuất hiện ở khoảng 90% người nghiện rượu.
- Xơ gan do rượu là một nguyên nhân phổ biến của ESLD và HCC.

Dịch tễ học

- Nghiện rượu là vấn đề sức khỏe và kinh tế xã hội nghiêm trọng. Mặc dù rượu ethyl gây độc trực tiếp đến gan nhưng tổn thương gan chiếm khoảng 5% đến 35% số người nghiện rượu mạn tính.
- Số lượng rượu uống trung bình đo bằng đơn vị mỗi tuần. Một đơn vị tương đương với 7 g rượu: một ly rượu vang hoặc một lon (240 mL) bia với nồng độ 3,5% đến 4%. Uống khoảng 30 đến 40 đơn vị rượu mỗi tuần có thể gây xơ gan ở 3% đến 8% bệnh nhân sau mười năm.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

• Gan nhiễm mỡ

- Bệnh nhân thường không có triệu chứng.
- Dấu hiệu lâm sàng bao gồm gan to và tăng men gan mức độ nhẹ.

• Viêm gan do rượu

- Viêm gan do rượu có thể không có triệu chứng lâm sàng hoặc biểu hiện nặng, tiến triển nhanh đến suy gan và tử vong (*Alcohol Alcohol* 2008;43:393).
- Đặc điểm lâm sàng bao gồm sốt, đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, sụt cân, vàng da.
- Trường hợp nặng, bệnh nhân có thể có bệnh não gan, cổ trướng, và xuất huyết tiêu hóa.

• Xơ gan do rượu

Biểu hiện lâm sàng rất khác nhau, từ không có triệu chứng đến biểu hiện của xơ gan mất bù.

- Bệnh nhân thường xuyên uống rượu cho đến khi khởi phát triệu chứng.
- Người nghiện rượu thường đánh giá thấp hơn hoặc nói giảm số lượng rượu họ đã uống.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Trong trường hợp gan nhiễm mỡ do rượu, xét nghiệm có thể bình thường hoặc **tăng nhẹ các aminotransferase huyết thanh** (AST tăng nhiều hơn ALT) và ALP.
- Trong viêm gan do rượu, thường gấp tăng các aminotransferase trong huyết thanh (AST tăng nhiều hơn ALT) và ALP. Tăng nồng độ bilirubin máu (liên hợp) và chỉ số PT/INR cũng được ghi nhận.
 - Xét nghiệm bất thường liên quan đến tiên lượng xấu bao gồm suy thận, tăng bạch cầu, bilirubin toàn phần tăng nhiều, tăng tỷ lệ PT/INR và khi điều trị bằng tiêm vitamin K dưới da không đáp ứng.

- Một số hệ thống phân loại đã được xây dựng để phân tầng nguy cơ các bệnh nhân có viêm gan do rượu:
 - Công thức đánh giá chức năng (discriminant function–DF)**
 $= 4,6 \times (\text{PT}_{\text{bệnh nhân}} - \text{PT}_{\text{chứng}}) + \text{bilirubin huyết thanh}$. Điểm <32 có tỷ lệ sống sau 1 tháng là 93% và >32 có tỷ lệ sống sau 1 tháng là 68%.
 - Điểm Glasgow viêm gan do rượu (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score–GAHS)** đánh giá dựa vào tuổi của bệnh nhân, số lượng bạch cầu, urê máu, tỷ lệ PT/INR, và nồng độ bilirubin huyết thanh (Bảng 19–5). Điểm <9 cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống giữa các bệnh nhân không điều trị và điều trị bằng steroid. Điểm >9 có một sự khác biệt về tỷ lệ sống sau 1 tháng giữa không được điều trị (tỷ lệ sống sau 1 tháng – 52%) và được điều trị bằng steroid (tỷ lệ sống sau 1 tháng 78%) (Gut 2007;56:1743).
- Trong xơ gan do rượu, tình trạng bất thường của chức năng gan và tình trạng lâm sàng thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Kỹ năng chẩn đoán

- Kết quả mô bệnh học điển hình trong bệnh gan do rượu bao gồm các thể Mallory, viêm tiêu thùy, hoại tử tế bào gan, xơ hóa quanh tĩnh mạch cửa, tăng sinh ống mật, và thay đổi thành phần mỡ.
- Chỉ định sinh thiết gan phụ thuộc vào đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Kỹ thuật này có thể chỉ định trong chẩn đoán phân biệt.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị cơ bản là cai rượu. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng và điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng 19–5

Điểm Glasgow đánh giá tình trạng viêm gan do rượu

	Điểm		
	1	2	3
Các yếu tố			
Tuổi	<50	≥50	—
Bạch cầu ($10^9/L$)	<15	≥15	—
Urea (mmol/L)	<5	≥5	—
INR	<1,5	1,5–2,0	>2,0
Bilirubin ($\mu\text{mol}/L$)	<125	125–250	>250

INR: tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế.

Thuốc

Điều trị corticosteroid trong viêm gan do rượu cấp tính còn đang gây tranh cãi. Tuy nhiên, có bằng chứng cho thấy bệnh nhân có DF >32 và GAHS >9 có thể có hiệu quả khi điều trị bằng steroid. Giảm nồng độ bilirubin sớm sau 1 tuần điều trị có tiên lượng tốt hơn. Đáp ứng với điều trị, được đánh giá bằng mô hình Lille, giúp dự báo thời gian sống thêm sau 6 tháng ở những bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid (*Liver 2007;45:1348*).

- **Prednisolon uống** 40 mg/ngày trong 4 tuần, sau đó giảm dần trong 2 đến 4 tuần được khuyến cáo.
- **Pentoxifylline** là một chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc với các đặc tính chống viêm và rất an toàn đã cho thấy cải thiện thời gian sống thêm trong viêm gan do rượu nặng với liều 400 mg uống 03 lần/ngày × 4 tuần. Pentoxifylline được cân nhắc sử dụng ở những trường hợp có chống chỉ định với steroid (nhiễm trùng và chảy máu).

Xử trí phẫu thuật

Bệnh nhân bị xơ gan và ESLD có thể được xem xét để ghép gan nhưng cần phải kiêng rượu trong vòng 6 tháng trước khi đánh giá, duy trì chế độ kiêng rượu là một phần của chương trình phục hồi chức năng.

Thay đổi lối sống

- Phục hồi chức năng (v.d., Chương trình tư vấn cai rượu) rất được khuyến khích.
- Phải cung cấp bổ sung dinh dưỡng qua đường ruột để đảm bảo đủ năng lượng và protein ở những bệnh nhân viêm gan do rượu nặng (*Clin Nutr 2006;25:285*).

BIẾN CHỨNG

Có khả năng tương tác nguy hiểm xảy ra giữa rượu và một loạt các loại thuốc, bao gồm thuốc an thần, thuốc chống đông máu, và acetaminophen vì có cùng cơ chế chuyển hóa.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Gan nhiễm mõ có thể phục hồi nếu ngừng sử dụng rượu.
- Trong viêm gan do rượu, tiên lượng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và tuân thủ cai rượu. Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện đối với các trường hợp bệnh nặng khoảng 50%.
- Trong xơ gan do rượu, tiên lượng bệnh rất khác nhau và phụ thuộc vào mức độ mất bù của gan. Cai rượu thúc đẩy cải thiện đáng kể quá trình chuyển hóa ở gan ngay cả khi bệnh gan tiến triển.

BỆNH GAN DO TRUNG GIAN MIỄN DỊCH

Viêm gan tự miễn

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm gan tự miễn (AIH) là một tình trạng viêm mạn tính không hồi phục của gan không rõ nguyên nhân, gắn liền với sự lưu hành của tự kháng thể và tăng gammaglobulin trong máu.

Phân loại

Hai loại AIH đã được ghi nhận dựa trên sự khác biệt trong các dấu ấn miễn dịch của bệnh. Bệnh không có các nguyên nhân đặc biệt và không thay đổi đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid.

- **AIH nhóm 1** là dạng phổ biến nhất của bệnh và gặp khoảng 80% các trường hợp. Bệnh có liên quan đến kháng thể kháng nhân (Antinuclear antibodies–ANA) và kháng thể kháng cơ trơn (Smooth muscle antibodies–SMA).
- **AIH nhóm 2** đặc trưng bởi các kháng thể với ty lạp thể của gan/thận type 1 ([liver/kidney microsome type 1–LKM1]) và/hoặc kháng thể với bào tương tế bào gan type 1 (kháng [Liver cytosol type 1–LC1]). Loại này chủ yếu gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên (*N Engl J Med* 2006;354:54).
- Một dạng AIH ít gặp đặc trưng bởi sự có mặt của các kháng nguyên hòa tan được của gan/gan tụy (Antibodies to soluble liver antigen/Liver pancreas: anti-SLA/LP).

Dịch tễ học

- AIH xảy ra trên toàn thế giới và gặp ở tất cả các chủng tộc.
- Tỷ lệ mắc AIH trung bình hàng năm trên người da trắng ở vùng Bắc Âu là 1 trên 100.000 và tỷ lệ mắc bệnh là 11 đến 17 trên 100.000 (*Liver* 2010;51:2193).
- Nữ bị bệnh nhiều hơn nam giới (tỷ lệ nữ/nam là 3,6:1).
- Tại Bắc Mỹ, xơ gan là biểu hiện đầu tiên của bệnh gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân người Mỹ gốc Phi so với bệnh nhân da trắng.

Bệnh lý kèm theo

Biểu hiện ngoài gan có thể gặp ở 30% đến 50% trường hợp và bao gồm viêm màng hoạt dịch, bệnh celiac, thiếu máu huyết tán có xét nghiệm Coombs dương tính, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Graves, viêm khớp dạng thấp, viêm loét đại tràng và các tình trạng miễn dịch khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Khoảng 30% đến 40% trường hợp có diễn biến cấp tính và tương tự như viêm gan virus cấp. Bệnh nhân có biểu hiện suy gan cấp hoặc không có triệu chứng nhưng nồng độ ALT trong huyết thanh cao. Bệnh có biểu hiện xơ gan ở ít nhất 25% bệnh nhân.

Bệnh sử

- Các triệu chứng thường gặp nhất gồm mệt mỏi, vàng da, đau cơ, chán ăn, tiêu chảy, mụn trứng cá và khó chịu ở vùng hạ sườn phải.
- Bệnh nhân AIH có thể trùng lắp về biểu hiện lâm sàng và mô học với các bệnh gan khác (v.d., PBC, PSC, bệnh Wilson [Wilson's disease–WD], và viêm đường mật tự miễn).

Khám thực thể

AIH không có biểu hiện đặc hiệu khi thăm khám lâm sàng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh của ủy ban quốc tế và được cập nhật gần đây nhất vào năm 1999 (*Hepatology 2002;36(2):479*). Ủy ban quốc tế đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán đơn giản dựa trên tự kháng thể, kháng thể IgG, mô học, và loại trừ bệnh viêm gan do virus (*Hepatology 2008;48(1):169*).

Test chẩn đoán

Sinh thiết gan rất cần thiết cho chẩn đoán.

- “Hoại tử từng phần” hoặc viêm tiêu thùy gan** hoặc viêm bẽ mặt tiêu thùy (xâm nhập tế bào lympho và tương bào) là điểm nổi bật trong mô bệnh học của bệnh.
- Thay đổi mô bệnh học, v.d., như viêm đường mật dạng mắt ống đường mật hoặc phá hủy đường mật, có thể có hội chứng trùng lắp kết hợp đặc điểm của các bệnh AIH, PSC, PBC, hoặc viêm đường mật tự miễn.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị nên được bắt đầu ở những bệnh nhân có nồng độ aminotransferase huyết thanh tăng và tăng globulin máu.
- Các đặc điểm mô học là viêm gan, hoại tử cầu nối hoặc nhiều tuyến nang bắt buộc phải điều trị.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Điều trị bắt đầu bằng prednisone đơn thuần (40 đến 60 mg/ngày) hoặc kết hợp prednisone (30 mg/ngày) với azathioprine (1 đến 2 mg/kg/ngày). Azathioprine nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có giảm bạch cầu trước điều trị.

- Prednisone được giảm dần khi có cải thiện về xét nghiệm sinh hóa và lâm sàng, cuối cùng là ngừng điều trị. Thời gian điều trị trung bình là 18 đến 24 tháng. Một số bệnh nhân cần điều trị liều thấp suốt đời.

Lựa chọn hàng thứ hai

- Budesonide, kết hợp với azathioprine, gần đây đã được chứng minh làm giảm bệnh và duy trì giảm bệnh ở bệnh nhân AIH không có xơ gan với ít tác dụng phụ của steroid hơn (*Gastroenterology 2010;139:1198*).
- Trường hợp kháng thuốc** (không thuyên giảm được bệnh với thuốc đầu tay) có thể được chỉ định “cứu vãn” với cyclosporine, tacrolimus, hoặc mycophenolate mofetil.

Xử trí phẫu thuật

- Ghép gan cần được xem xét ở những bệnh nhân có ESLD và những người suy gan cấp do AIH.
- Sau ghép gan, AIH tái phát gấp ở khoảng 15% bệnh nhân. AIH mới xuất hiện hoặc viêm gan do trung gian miễn dịch được xác định là viêm gan với tổn thương mô học tương tự như AIH ở những bệnh nhân mắc bệnh gan không phải do bệnh tự miễn được ghép gan, đã được ghi nhận và chiếm khoảng 5% bệnh nhân được ghép.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Khoảng 90% bệnh nhân lứa tuổi trưởng thành có cải thiện nồng độ aminotransferase huyết thanh, bilirubin, và γ -globulin trong 2 tuần điều trị.
- Cải thiện về mô học thường sau cải thiện lâm sàng và xét nghiệm từ 3 đến 6 tháng.

TIÊN LƯỢNG

- Sự thuyên giảm (bilirubin huyết thanh, nồng độ Ig, AST, ALT bình thường, hết các triệu chứng, giải quyết các tổn thương mô học) đạt được ở 65% và 80% bệnh nhân trong lần lượt là 1,5 và 3 năm điều trị.
- Tái phát xảy ra ở ít nhất 20% đến 50% bệnh nhân sau khi ngưng điều trị, và phải chỉ định tái điều trị.

Xơ gan mật tiên phát

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Xơ gan mật tiên phát (Primary Biliary Cirrhosis–PBC) là một rối loạn ứ mật ở gan không rõ nguyên nhân do cơ chế tự miễn dịch.

Dịch tễ học

- Bệnh thường gặp ở phụ nữ trung niên (từ 90% đến 95%).

- Mặc dù PBC có mặt trên toàn thế giới nhưng bệnh thường được mô tả ở người da trắng.

Sinh lý bệnh

- PBC được gây ra bởi phá hủy u hạt của ống mật trong tiêu thùy, dẫn đến phá hủy ống mật tiền triễn.
- Ú mật thường tiền triễn chậm và có thể dẫn đến xơ gan, cuối cùng là suy gan.

Bệnh lý kèm theo

Biểu hiện ngoài gan bao gồm viêm khô kết giác mạc (Sjögren), toan hóa ống thận, sỏi mật, bệnh tuyến giáp, xơ cứng bì, hiện tượng Raynaud, hội chứng CREST (Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia–canxi hóa, hiện tượng Raynaud, rối loạn vận động thực quản, xơ cứng, và giãn mao mạch) và bệnh celiac.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Diễn biến bệnh rất khác nhau.

Bệnh sử

- Mệt mỏi, vàng da, ngứa thường là những triệu chứng khó chịu nhất.
- Bệnh nhân có thể bắt đầu với biểu hiện ESLD.

Khám thực thể

Thăm khám không phát hiện được các triệu chứng đặc hiệu của bệnh PBC, các u vàng (xanthoma) và ban vàng (xanthelasma) có thể là biểu hiện của tình trạng ú mật.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Kháng thể kháng ty lạp thể có trong >90% bệnh nhân.
- Kết quả xét nghiệm điển hình gồm nồng độ ALP, bilirubin toàn phần, cholesterol, và IgM trong máu tăng.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan thường được chỉ định để chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Hiện chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu và mục tiêu điều trị là làm chậm tiến triển của bệnh.

- Ursodeoxycholic acid (UDCA) (13 đến 15 mg/kg/ngày uống) cải thiện tình trạng bất thường trong các xét nghiệm chức năng gan và giúp làm chậm tiến triển của bệnh khi dùng lâu dài (>4 năm).
 - UDCA làm tăng tốc độ vận chuyển của các axit mật trong tế bào gan vào các tiêu quản mật.
 - Điều trị UDCA cũng làm giảm nồng độ axit mật kỵ nước nội bào giúp bảo vệ tế bào.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Điều trị triệu chứng như ngứa, phân mỡ, và kém hấp thu được đề cập đến trong các chương tiếp theo.

Xử trí phẫu thuật

- Ghép gan là một lựa chọn khi bệnh tiến triển.
- PBC tái phát sau ghép gan được ghi nhận ở mức 20% đến 25% sau 10 năm.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- PBC tiến triển lâu dài sẽ dẫn đến các tổn thương mô học nghiêm trọng (tổn thương ống dẫn mật, tăng sinh ống mật, tổn thương xơ hóa và xơ gan).
- Tiến triển đến xơ gan và suy gan xảy ra nhiều năm sau khi bệnh nhân được chẩn đoán mà không điều trị.

Viêm xơ đường mật nguyên phát

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm xơ đường mật nguyên phát (Primary sclerosing cholangitis–PSC) là một tình trạng rối loạn ứ mật tại gan có đặc điểm là viêm, xơ hóa và phá hủy các ống dẫn mật ngoài gan và trong gan.

Phân loại

- Bệnh nhân có PSC có thể được chia thành nhóm có tổn thương ống nhỏ và tổn thương ống lớn. Bệnh lý tổn thương đường mật nhỏ được xác định khi có đặc điểm mô học điển hình của PSC nhưng chụp đường mật cho hình ảnh bình thường. Trong PSC thể kinh điển, đặc trưng hẹp cây đường mật có thể được phát hiện bằng phương pháp chụp đường mật.
- Khoảng 75% bệnh nhân có tổn thương của cả ống mật trong gan và ngoài gan, 15% trường hợp chỉ có tổn thương trong gan, và 10% chỉ có tổn thương ngoài gan (*Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:37).

- Bệnh nhân có bệnh lý tổn thương ống mật nhỏ có tiên lượng tốt hơn.

Dịch tễ học

- Hầu hết bệnh nhân là nam giới trung niên, tỷ lệ nam giới so với nữ giới là 2:1.
- Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất khoảng 40 tuổi.
- Viêm xơ đường mật nguyên phát thường kết hợp với bệnh viêm đường ruột (70% bệnh nhân có đồng thời bệnh viêm loét đại tràng chảy máu). Diễn biến lâm sàng các bệnh không liên quan với nhau.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng bao gồm các đợt vàng da, gan to, ngứa, giảm cân và mệt mỏi.
- Viêm đường mật cấp là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân hẹp đường mật nặng.
- Bệnh nhân tiến triển dần đến xơ gan.
- Ung thư đường mật là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở bệnh nhân mắc viêm xơ đường mật nguyên phát và xảy ra ở 10% đến 30% bệnh nhân (*Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:17).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Viêm xơ đường mật nguyên phát cần được kiểm tra ở những bệnh nhân viêm ruột có ALP tăng ngay cả trong trường hợp không có triệu chứng của bệnh gan mật.
- ANA dương tính ở 50% các trường hợp, và kháng thể kháng bào tương bạch cầu quanh nhân (Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody: p-ANCA) dương tính trong 80% trường hợp.

Chẩn đoán hình ảnh

MRCP là một thủ thuật không xâm lấn, kỹ thuật này có thể đánh giá được những bất thường của đường mật. Siêu âm gan được chỉ định trong chẩn đoán giãn đường mật.

Kỹ năng chẩn đoán

- ERCP giúp xác định chẩn đoán viêm xơ đường mật nguyên phát thông qua đánh giá mức độ hẹp hoặc bất thường của đường mật trong gan hoặc ngoài gan. Kỹ thuật chải lòng đường mật cũng có thể thực hiện khi làm với ERCP để đánh giá bệnh ác tính kèm theo. Nội soi đường mật để quan sát trực tiếp đường mật và sinh thiết khi có chỉ định.
- Sinh thiết gan hữu ích trong chẩn đoán viêm xơ đường mật nguyên phát với tổn thương đường mật nhỏ, giúp chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác, và đánh giá giai đoạn. Kết quả mô bệnh học đặc trưng bao gồm xơ hóa quanh đường mật trung tâm (“lột hành tây”), thoái hóa biểu mô đường mật, tăng sinh đường mật nhỏ, mất ống mật và ứ mật.

- Kỹ thuật phát huỳnh quang tại chỗ (Fluorescent in situ hybridization–FISH) cho phép đánh giá ở cấp độ phân tử các tổn thương ác tính từ tổ chức thu được bằng phương pháp chải hoặc sinh thiết.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- UDCA được nghiên cứu để điều trị viêm xơ đường mật nguyên phát. Mặc dù UDCA có thể cải thiện chức năng sinh hóa của gan nhưng thuốc có nguy cơ cao gây các tác dụng phụ nghiêm trọng như tử vong, cần phải ghép gan và hiện nay không được khuyến cáo điều trị (*Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:17).
- Các đợt viêm đường mật cần được điều trị bằng thuốc kháng sinh đường tĩnh mạch và điều trị nội soi như nêu ở phần sau.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

ERCP có thể được thực hiện để nong và đặt stent các đoạn hẹp.

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật cắt đại tràng trong viêm loét đại tràng không ảnh hưởng đến diễn biến của PSC.
- Bệnh nhân xơ gan mất bù hoặc viêm đường mật tái phát nên được chỉ định ghép gan.
- Ung thư đường mật có thể chỉ định ghép gan ở một số trường hợp.
- PSC tái phát sau ghép gan đã được ghi nhận.

BIẾN CHỨNG CỦA Ứ MẬT

Thiếu hụt dinh dưỡng

ĐẠI CƯƠNG

Bất kỳ tình trạng nào cản trở bài tiết mật (từ các tế bào gan hoặc ống dẫn mật) đều được định nghĩa là ứ mật. Biểu hiện trong xét nghiệm của ứ mật gồm tăng nồng độ ALP và bilirubin máu.

Nguyên nhân

- **Suy dinh dưỡng** do kém hấp thu chất béo.
- **Thiếu vitamin tan trong chất béo** (vitamin A, D, E và K) thường xuất hiện trong bệnh ứ mật tiến triển và đặc biệt phổ biến ở những bệnh nhân có biểu hiện phân mờ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có tiền sử phân có mùi hôi, có mỡ, dính vào bồn cầu hoặc khó xả.
- Biểu hiện đặc trưng của thiếu hụt vitamin được bàn luận trong Chương 2, Dinh dưỡng hỗ trợ.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm tìm mỡ trong phân. Nên thực hiện cả hai mẫu xét nghiệm vào một thời điểm và thu thập mẫu 24 giờ.
- Nồng độ huyết thanh 25-Hydroxyvitamin D phản ánh tổng lượng vitamin D trong cơ thể. Thiếu hụt Vitamin D do tình trạng kém hấp thu, và phân mỡ là một dấu hiệu lâm sàng tốt phản ánh nồng độ các vitamin tan trong chất béo khác trong cơ thể.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Bổ sung vitamin bù vào sự thiếu hụt.
- Việc thay thế vitamin tan trong chất béo có thể được thực hiện bằng cách uống hàng ngày vitamin A hòa tan trong nước từ 10.000 đến 50.000 UI; vitamin K, 10 mg tiêm dưới da; và vitamin E, 30 đến 100 UI uống hàng ngày.
- Sự thiếu hụt vitamin D có thể được điều trị bằng 25-hydroxyvitamin D3 (cholecalciferol 25), 50.000 U uống 3 lần hàng tuần.
- Thiếu kẽm có thể xảy ra ở một số bệnh nhân và được bổ sung bằng sulfat kẽm, 220 mg uống hàng ngày (50 mg kẽm) trong 4 tuần.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

Ở những bệnh nhân có đi ngoài phân mỡ, chế độ ăn uống ít chất béo (40 đến 60 g/ngày) giúp làm giảm triệu chứng.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Cần theo dõi nồng độ vitamin trong huyết thanh để đánh giá sự phù hợp của liệu pháp thay thế và phòng tránh độc tính.

Loãng xương

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Loãng xương được định nghĩa là sự sụt giảm về số lượng xương (bè xương chính), dẫn đến giảm tính toàn vẹn cấu trúc của xương, và do đó gia tăng nguy cơ gãy xương.

Dịch tễ học

- Loãng xương thường gấp hơn ở những trường hợp ứ mật trên lâm sàng do PBC.
- Nguy cơ loãng xương trong bệnh ứ mật cao gấp 4,4 lần so với người cùng độ tuổi và giới tính.

Sinh lý bệnh

Cả hai hoạt động giảm tạo xương và tăng hủy xương góp phần phát triển bệnh loãng xương.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Loãng xương thường không có biểu hiện và đôi khi được chẩn đoán sau gãy xương bệnh lý.

Test chẩn đoán

Mật độ khoáng của xương đánh giá bằng chụp hấp thụ năng lượng đối quang tuyến (Dual energy X-ray absorptiometry [DEXA]) phải được đo ở tất cả các bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán và trong suốt quá trình theo dõi (1 đến 2 năm/lần).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bệnh lý của xương bao gồm việc tập chịu sức nặng, uống bổ sung canxi (1,0 đến 1,5 g/ngày), điều trị bisphosphonate, và bổ sung vitamin D.

Ngứa

ĐẠI CƯƠNG

Sinh lý bệnh còn đang gây tranh cãi và giả thuyết đưa ra là do sự tích tụ của các axit mật hoặc chất chủ vận opioid nội sinh.

CHẨN ĐOÁN

Những bệnh nhân ứ mật có thể biểu hiện ngứa trong bệnh cảnh có nồng độ bilirubin bình thường hoặc tăng.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Ngứa được điều trị tốt nhất với cholestyramine, một loại nhựa trao đổi anion cơ

bản. Thuốc liên kết với axit mật và các hợp chất anion khác trong ruột và ức chế sự hấp thu của chúng. Liều 4 g pha với nước và uống trước và sau bữa ăn sáng, có thể uống thêm vào trước bữa trưa và bữa tối. Liều khuyến cáo tối đa là 16 g/ngày. Cholestyramine nên dùng cùng với các loại vitamin hoặc thuốc khác để phòng tình trạng kém hấp thụ.

- Colestipol, loại tương đương khác, cũng có thể sử dụng.

Lựa chọn hàng thứ hai

- Thuốc kháng histamine (hydroxyzine, diphenhydramine, hoặc doxepin, 25 mg uống trước khi đi ngủ) và petrolatum có thể làm giảm triệu chứng.
- Rifampin (300 đến 600 mg/ngày) và naltrexone (25 đến 50 mg/ngày) được chỉ định trong các trường hợp ngứa khó trị.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Plasmapheresis và ánh sáng tia cực tím (Ultraviolet–UV) có thể được chỉ định khi điều trị nội khoa thất bại.

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan hiếm khi được chỉ định điều trị trong trường hợp ngứa khó trị.

BỆNH GAN CHUYỂN HÓA

Bệnh Wilson

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh Wilson là một rối loạn nhiễm sắc thể thường, gen lặn (gen ATP7B trên nhiễm sắc thể 13) và hậu quả là tình trạng tăng nồng độ đồng.

Dịch tễ học

- Tỷ lệ là 1 trên 30.000.
- Tỷ lệ nữ so với nam là 2:1.

Sinh lý bệnh

Chức năng protein ATP7B mất hoặc giảm dẫn đến giảm bài tiết đồng từ tế bào gan vào mật. Hậu quả là đồng tích lũy ở gan và gây tổn thương gan. Cuối cùng, đồng được giải phóng vào máu và lắng đọng ở các cơ quan, hay gấp ở não, thận và giác mạc.

Bệnh lý kèm theo

Biểu hiện ngoài gan khác bao gồm vòng Kayser-Fleischer phát hiện được khi khám mắt bằng đèn có khe (vòng chuyển từ màu vàng sang nâu do lắng đọng của sắc tố đồng tại phần rìa giác mạc), thiếu máu tan máu, xét nghiệm Coombs âm tính, toan hóa óng thận, viêm khớp và giảm mật độ xương.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh biểu hiện ở gan có thể rất khác nhau, từ không có triệu chứng nhưng có bất thường trong xét nghiệm sinh hóa đến suy gan cấp.
- Chẩn đoán bệnh Wilson cần được xem xét ở những bệnh nhân bị bệnh gan không rõ nguyên nhân có hoặc không có triệu chứng tâm thần kinh, thân nhân cấp độ 1 với bệnh nhân mắc bệnh Wilson, hoặc trường hợp có suy gan cấp (có hoặc không tan máu).
- Độ tuổi trung bình biểu hiện rối loạn chức năng gan khoảng từ 6 đến 20 tuổi nhưng bệnh có thể biểu hiện ở giai đoạn sau của cuộc sống.
- Rối loạn tâm thần kinh thường xảy ra ở giai đoạn sau của bệnh khi có biểu hiện xơ gan. Các biểu hiện bao gồm run không đối xứng, rối loạn vận ngôn, mất điều hòa, và các biểu hiện rối loạn tâm thần.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Bệnh nhân mắc bệnh Wilson thường có nồng độ ceruloplasmin trong huyết thanh thấp ($<20 \text{ mg/dL}$), tăng nồng độ đồng tự do trong huyết thanh ($>25 \text{ mcg/dL}$), và tăng nồng độ đồng trong nước tiểu 24 giờ ($>100 \mu\text{g}$).
- Các bệnh nhân mắc bệnh Wilson có suy gan cấp thường gặp các biểu hiện của thiếu máu tan máu có xét nghiệm Coombs âm tính với các biểu hiện của tan máu cấp tính trong lòng mạch, tiến triển nhanh gây suy thận, tăng nồng độ aminotransferase trong huyết thanh mức độ trung bình ở giai đoạn đầu của bệnh (điển hình, $<2.000 \text{ IU/L}$), nồng độ ALP huyết thanh bình thường hoặc giảm đáng kể (điển hình $<40 \text{ IU/L}$) (Liver 2008;47:2090).
- Phân tích đột biến theo trình tự gen toàn bộ nên được thực hiện trên những bệnh nhân khó chẩn đoán dựa vào lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa. Nhiều bệnh nhân mang các loại gen đột biến ATP7B dị hợp tử, gây khó khăn xác định các đột biến gen.

Chẩn đoán hình ảnh

Hình ảnh trên não (thay đổi vùng hạch nền) là biểu hiện không đặc hiệu.

Kỹ năng chẩn đoán

- Các tổn thương mô học của gan (hoại tử rộng, gan nhiễm mỡ, hạt nhân glycogen hóa, viêm gan mạn tính, xơ hóa, xơ gan) không đặc hiệu và loại tổn thương phụ thuộc vào biểu hiện và giai đoạn của bệnh.
- Nồng độ đồng trong gan cao $>250 \mu\text{g/g}$ trọng lượng khô (bình thường $<40 \mu\text{g/g}$) trên tổ chức sinh thiết nghĩ nhiều đến bệnh Wilson.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Điều trị với các thuốc tạo chelat đồng penicillamine và trientine. Muối kẽm cũng được chỉ định ở những trường hợp không hấp thu được đồng ở ruột.

- Muối kẽm** 50 mg uống 3 lần/ngày được chỉ định ở những bệnh nhân có viêm gan mạn và xơ gan nhưng không có biểu hiện suy gan. Ngoài tác dụng phụ là kích ứng dạ dày, kẽm là chất an toàn khi sử dụng.
- Penicillamine** 1 đến 2 g/ngày (chia 2 hoặc 3 lần/ngày) và pyridoxine 25 mg/ngày (tránh tình trạng thiếu hụt vitamin B6 trong thời gian điều trị) được chỉ định ở bệnh nhân đã có biểu hiện suy gan. Chỉ định có thể bị hạn chế vì các tác dụng phụ (v.d., quá mẫn cảm, ức chế tủy xương, protein niệu, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Goodpasture). Penicillamine không chỉ định điều trị ban đầu ở các bệnh nhân có triệu chứng của hệ thần kinh.
- Trientine** 1 đến 2 g/ngày (chia làm hai hoặc 3 lần/ngày) có thể được chỉ định ở bệnh nhân đã có biểu hiện suy gan. Tác dụng phụ tương tự như penicillamine nhưng gấp với tỷ lệ ít hơn. Nguy cơ tác động lên thần kinh của trientine gấp ít hơn so với penicillamine.

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan là lựa chọn điều trị duy nhất trong suy gan cấp hoặc rối loạn chức năng gan tiến triển mặc dù điều trị bằng Chelat.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

Bệnh nhân nên tránh ăn các loại thực phẩm có nồng độ đồng cao (tôm cua, các loại hạt, sô cô la), đặc biệt là trong năm đầu tiên điều trị.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Xét nghiệm thường quy gồm định lượng nồng độ đồng và ceruloplasmin trong huyết thanh, xét nghiệm sinh hóa gan, INR, tế bào máu và xét nghiệm nước tiểu (đặc biệt là đối với những bệnh nhân đã điều trị thuốc tạo chelat) và khám thực thể nên được thực hiện thường xuyên, ít nhất hai lần mỗi năm.

- Nồng độ đồng bài tiết nước tiểu trong 24 giờ nên được đánh giá hàng năm khi dùng thuốc. Theo dõi thường xuyên ở những bệnh nhân nghi ngờ không tuân thủ điều trị hoặc cần điều chỉnh liều. Ước tính lượng đồng tự do trong huyết thanh có thể cao hay thấp do đồng không kết dính hoặc điều trị quá mức.
- Hiệp hội Gan mật Mỹ (American Association for the Study of Liver Diseases—AASLD) khuyến cáo rằng bố mẹ, anh chị em ruột, con của bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc bệnh Wilson nên được sàng lọc bệnh Wilson.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Trong trường hợp bệnh nhân không có triệu chứng của hệ thần kinh, ghép gan có tiên lượng tốt và không cần điều trị nội khoa tiếp tục.

Nhiễm sắc tố sắt di truyền

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Nhiễm sắc tố sắt di truyền (Hereditary hemochromatosis—HH) là tình trạng thừa sắt do rối loạn nhiễm sắc thể gen lặn.

Dịch tễ học

- Đây là hình thức bệnh di truyền phổ biến nhất của tình trạng thừa sắt ở người da trắng.
- Một trên 200 đến 400 người da trắng có đột biến đồng hợp tử nhiễm sắc tố sắt (homozygous for hemochromatosis—HFE).
- Bệnh hiếm khi biểu hiện lâm sàng trước tuổi trung niên (40 đến 60 tuổi).

Nguyên nhân

- Nhiễm sắc tố sắt di truyền thường gây ra do đột biến điểm (C282Y) ở gen HFE nằm trên nhiễm sắc thể số 6. Khoảng 90% bệnh nhân có nhiễm sắc tố sắt di truyền là dạng đồng hợp tử đối với đột biến C282Y.
- Tuy nhiên, trong một nghiên cứu cho thấy chỉ có 58% trường hợp đồng hợp tử có nhiễm sắc tố sắt di truyền đột biến có kiểu hình đầy đủ là tình trạng thừa sắt (*N Engl J Med* 1999;341:718).
- Các đột biến gấp ít hơn là căn nguyên gây nhiễm sắc tố sắt di truyền, bao gồm H63D và S65C và các đột biến dị hợp tử C282Y/H63D và C282Y/S65C.

Sinh lý bệnh

Nhiễm sắc tố sắt di truyền là một hội chứng đặc trưng bởi tăng hấp thu sắt và lắng đọng sắt độc vào các tế bào nhu mô của các mô khác nhau. Bệnh có thể được gây

ra bởi đột biến có ảnh hưởng đến protein làm hạn chế sự xâm nhập của sắt vào máu. Thông thường, hấp thu lượng sắt tăng gây khả năng sản xuất hepcidin giảm, dẫn đến tình trạng thừa sắt (*Gastroenterology* 2010;139:393).

Bệnh lý kèm theo

Bệnh gây thừa sắt thứ phát như thalassemia, thiếu máu do thiếu sử dụng sắt, thiếu máu huyết tán mạn tính, do thừa sắt ngoài ruột vô căn, bệnh viêm gan B và C, bệnh gan do rượu, hội chứng porphyrin biểu hiện ở da và tình trạng thiếu ceruloplasmin trong máu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng rất khác nhau từ **không có triệu chứng** đến **xơ gan**.
- Dấu hiệu lâm sàng gồm da xạm, đái tháo đường, bệnh cơ tim, viêm khớp, suy sinh dục, và rối loạn chức năng gan.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán dựa trên các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, và sinh thiết gan.

Xét nghiệm

- Chẩn đoán được nghi ngờ khi trong xét nghiệm có **nồng độ bão hòa transferrin tăng cao (>45%)** (**sắt huyết thanh bị tách khỏi sắt toàn phần bởi khả năng gắn kết**).
- Các xét nghiệm không đặc hiệu khác bao gồm nồng độ sắt huyết thanh và nồng độ ferritin. **Nồng độ ferritin >1.000 ng/mL là một yếu tố dự báo chính xác về mức độ xơ hóa ở bệnh nhân nhiễm sắt** (tố sắt di truyền).
- Độ tập trung sắt ở gan (Hepatic iron concentration–HIC) có thể được đánh giá bằng sinh thiết gan. Khối lượng sắt trong gan dao động từ 250 đến 1.500 µg/g trọng lượng khô. Ở những bệnh nhân nhiễm sắt tố sắt di truyền, HIC dao động từ 2.000 đến 30.000 µg/g trọng lượng khô.
- Ở những bệnh nhân nhiễm sắt tố sắt di truyền (không có các triệu chứng) và thân nhân cấp độ 1 của họ, phân tích kiểu gen nên được thực hiện nếu nồng độ bão hòa của transferrin và ferritin cao.
- Nếu transferrin bão hòa trên 45% và ferritin tăng cao, nên kiểm tra về tình trạng đồng hợp tử C282Y. Nếu bệnh nhân có đồng hợp tử C282Y, thì:
 - Tiến hành điều trị trích máu nếu ferritin dưới 1.000 ng/mL và men gan bình thường.
 - Tiến hành sinh thiết gan đánh giá mô học và HIC nếu ferritin trên 1.000 ng/mL hoặc men gan tăng cao.

- Ở những bệnh nhân với độ bão hòa transferrin tăng cao và dị hợp tử của đột biến C282Y, cần chẩn đoán loại trừ các bệnh lý gan hoặc bệnh huyết học khác và cân nhắc chỉ định sinh thiết gan.

Chẩn đoán hình ảnh

MRI là kỹ thuật không xâm lấn được lựa chọn để định lượng dự trữ sắt trong gan. Chụp MRI có thể được chụp nhiều lần để giảm thiểu sai số.

Kỹ năng chẩn đoán

Ở những bệnh nhân có tình trạng thừa sắt không đột biến gen HFE điển hình, sinh thiết gan có giá trị chẩn đoán. Sinh thiết gan đánh giá tình trạng xơ và có thể được sử dụng để định lượng hàm lượng sắt (độ tập trung sắt trong gan).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm **trích máu** tĩnh mạch 7 đến 15 ngày một lần (500 mL máu) cho đến khi giảm được nồng độ sắt được xác định bằng nồng độ ferritin từ 50 đến 100 ng/mL và độ bão hòa transferrin dưới 40%. Trích máu tĩnh mạch 1 đến 2 đơn vị máu 3 đến 4 lần một năm được duy trì suốt cuộc đời với một số trường hợp ngoại lệ. Máu trích từ bệnh nhân có thể được sử dụng để hiến máu.

Thuốc

Deferoxamine là **thuốc thải sắt** thay thế cho phương pháp điều trị bằng trích máu nhưng tốn kém hơn và có tác dụng phụ như rối loạn tiêu hóa, ảnh hưởng đến thị giác và thính giác và chuột rút. Deferoxamine sẽ liên kết với sắt tự do và hỗ trợ bài tiết qua nước tiểu và thuốc này chỉ được chỉ định khi phương pháp điều trị bằng chích máu chống chỉ định. Deferoxamine được chỉ định tiêm tĩnh mạch (Intravenous-IV), tiêm bắp (Intramuscular-IM), hoặc tiêm dưới da (Subcutaneous-SC).

Deferasirox là lựa chọn khác trong điều trị tình trạng thừa sắt và được dùng đường uống (*Curr Opin Gastroenterol 2012;28(3):217*).

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan có thể được xem xét trong trường hợp nhiễm sắc tố sắt di truyền có xơ gan.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Sau khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định, **bố mẹ, anh chị em ruột, con của bệnh nhân** nên được **tầm soát** bệnh nhiễm sắc tố sắt di truyền bằng cách đo độ bão hòa transferrin lúc đói và nồng độ ferritin.
- Xét nghiệm về gen có thể được thực hiện.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Tỷ lệ sống ở những bệnh nhân không bị xơ gan và được điều trị thích hợp là tương tự như dân số nói chung.
- Bệnh nhân bị xơ gan hoặc tình trạng xơ tiến triển có nguy cơ cao tiến triển thành ung thư gan dù được điều trị và cần được sàng lọc ung thư gan thường xuyên.
- GHép gan ở bệnh nhân nhiễm sắc tố sắt di truyền có tỷ lệ sống lâu hơn nếu được chích máu để thải sắt trước khi ghép gan so với những bệnh nhân có thừa sắt trước khi ghép (*Gastroenterology* 2010;139:393).

Thiếu hụt α_1 -Antitrypsin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Thiếu hụt α_1 -Antitrypsin (α_1 AT) là một bệnh di truyền gen lặn nhiễm sắc thể thường gắn liền với sự tích lũy của protein dưới dạng gấp sai lệch α_1 AT trong lưới nội chất của tế bào gan.
- Các gen liên quan đến bệnh nằm trên nhiễm sắc thể 14.
- Alen phổ biến nhất là ức chế men tiêu protein (protease inhibitor M [PiM]–bình thường), tiếp theo là PiS và PiZ (biến thể thiếu). Người Mỹ gốc Phi có tỷ lệ các alen này thấp hơn.

Dịch tễ học

- Sự thiếu hụt α_1 AT nặng (PiZZ) gấp tỷ lệ khoảng 1:3.500 trẻ sơ sinh. Bệnh được mô tả ở tất cả các chủng tộc.
- Bệnh thường gặp ở người da trắng. Các alen thiếu hụt phổ biến nhất Z và S được bắt nguồn từ người châu Âu (*Am J Gastroenterol* 2008;103:2136).

Bệnh lý kèm theo

- Thiếu hụt α_1 AT gây xuất hiện sớm tình trạng giãn phế nang ở người trưởng thành, cũng như biểu hiện ngoài gan khác như viêm mô mỡ dưới da, xơ tuyến tụy, viêm cầu thận màng tăng sinh.
- Người bệnh thiếu hụt α_1 AT và xơ gan nên được tầm soát ung thư gan thường quy.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh có thể biểu hiện ứ mật ở trẻ sơ sinh hoặc biểu hiện các tình trạng như viêm gan mạn tính, xơ gan, hoặc ung thư gan trong giai đoạn sau của cuộc đời.
- Biểu hiện bệnh phổi và gan nghiêm trọng cùng bệnh nhân gấp tỷ lệ rất hiếm (1% đến 2%).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Nồng độ α_1 AT huyết thanh thấp (10% đến 15% của mức bình thường)
- Giảm nồng độ α_1 -globulin khi điện di huyết thanh
- Thiếu hụt kiểu hình α_1 AT (PiSS, PiSZ, và PiZZ)
- Bất thường men gan

Kỹ năng chẩn đoán

Kết quả sinh thiết gan cho thấy hình ảnh điển hình nhuộm Schiff dương tính kháng diastase ở các tế bào tiêu thùy quanh khoang cửa.

ĐIỀU TRỊ

- Hiện nay, không có điều trị đặc hiệu.
- Điều trị gen trong thiếu hụt α_1 AT còn hứa hẹn trong tương lai.

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan được chỉ định lựa chọn ở những bệnh nhân có xơ gan.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Tiến triển thành viêm gan, xơ gan, hoặc ung thư gan gấp khoảng 10% đến 15% bệnh nhân có kiểu hình Pizz trong 20 năm đầu của cuộc đời.
- Vẫn đề còn tranh cãi là bệnh gan tiến triển như thế nào ở các trường hợp dị hợp tử (PiMZ, PiSZ, PiFZ, ...).
- Ghép gan là phương pháp điều trị, với tỷ lệ sống 90% sau 1 năm và 80% sau 5 năm.

BỆNH GAN KHÁC

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Nonalcoholic fatty liver disease—NALFD) là một hội chứng lâm sàng và mô bệnh học bao gồm gan nhiễm mỡ đơn thuần, viêm gan nhiễm mỡ, tình trạng xơ hóa, và ESLD ở những trường hợp bệnh nhân không uống rượu nhiều (*Gastroenterology* 2002; 123:1705).

- Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (Nonalcoholic steatohepatitis—NASH) là một loại thuộc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và được chẩn đoán khi gan nhiễm mỡ với biểu hiện phình tể bào gan phối hợp với viêm tiêu thùng gan.

Dịch tễ học

- Nguyên nhân gây bệnh bao gồm hội chứng chuyển hóa, tổn thương gan do thuốc (amiodarone, nifedipine, estrogen), phẫu thuật (nối mật hồng hồi tràng). NAFLD phổ biến trên thế giới với tỷ lệ ước tính hơn 30% dân số (10% đến 30% dân số Hoa Kỳ). Tỷ lệ mắc dao động từ 3% đến 9% khác nhau đáng kể giữa các chủng tộc. Bệnh xuất hiện ở cả trẻ em và người lớn, và tỷ lệ mắc tăng theo độ tuổi (*Liver 2010;52:913*).
- NAFLD có liên quan đến tình trạng mắc bệnh đái tháo đường type II, béo phì và hội chứng chuyển hóa tăng ở Mỹ
- Có tới 70% các trường hợp xơ gan không rõ nguyên nhân là do NASH. Xơ gan do NASH có thể gây biến chứng ung thư gan (chiếm 13% các trường hợp ung thư gan).

Nguyên nhân

Nguyên nhân bao gồm hội chứng chuyển hóa, tổn thương gan do thuốc (amiodarone, nifedipine, estrogen), phẫu thuật (phẫu thuật nối hồng tràng-hồi tràng, cắt ruột rộng, nối mật tụy) và các tình trạng khác (dinh dưỡng đường tĩnh mạch, giảm betalipoproteine máu, môi trường độc hại,...).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh biểu hiện khác nhau từ tổn thương thoái hoá mỡ ở gan nhưng không có triệu chứng đến tình trạng xơ hóa tiến triển trong xơ gan và ung thư gan.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán nghi ngờ NAFLD ở những bệnh nhân có xét nghiệm sinh hóa gan bất thường và trong nhiều trường hợp có biểu hiện của hội chứng chuyển hóa.
- Sinh thiết gan giúp chẩn đoán phân biệt giữa NAFLD và NASH.

Xét nghiệm

- Tăng nhẹ men gan, có 80% bệnh nhân có xét nghiệm men gan bình thường.
- Aminotransferase tăng hơn hai lần bình thường dự đoán các cầu nối trong gan vách hóa và xơ hóa.
- Các bất thường về xét nghiệm sinh hóa thể hiện giai đoạn của bệnh (v.d., ứ mật, giảm albumin máu, tăng INR).

Chẩn đoán hình ảnh

- Chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính scan, MRI có thể phát hiện gan nhiễm mỡ mức độ từ trung bình đến nặng.
- Cộng hưởng từ giúp định lượng hàm lượng chất béo trong gan nhưng không được chỉ định thường xuyên.

Kỹ năng chẩn đoán

- Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Tuy nhiên, quyết định để thực hiện sinh thiết gan nên cân nhắc ở từng trường hợp cụ thể.
- Mô hình dự báo không xâm lấn như các chỉ số sinh học trong huyết thanh, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, và các xét nghiệm hiện nay là những thăm dò trên bệnh nhân xơ gan, viêm và nhiễm mỡ (*World J Gastroenterol 2010;14:4784*).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Hiệu quả của metformin, vitamin E, statin, ezetimibe, thiazolidinediones, pentoxifylline, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, và UDCA đã được nghiên cứu trên bệnh nhân NASH. Trong khi một số các nghiên cứu đã cho thấy những cải thiện tạm thời trong nhu mô gan và/hoặc men gan, không có loại thuốc nào có tác dụng liên tục và an toàn trong điều trị NASH. Hiện tại Cục Quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration–FDA) chưa chấp nhận các thuốc để điều trị NASH (*Clin Liver Dis 2012;16:397*).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Điều trị để điều chỉnh hoặc kiểm soát các tình trạng liên quan được khuyến cáo (giảm cân thông qua chế độ ăn uống và tập thể dục, kiểm soát chặt chẽ bệnh đái tháo đường và tình trạng kháng insulin, điều trị hiệu quả tăng lipid máu, và ngừng sử dụng các chất gây độc).

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan nên được cân nhắc chỉ định ở bệnh nhân xơ gan. Tình trạng NASH có thể tái phát sau ghép.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Một số bệnh nhân mắc gan nhiễm mỡ đơn thuần sẽ tiến triển thành NASH.
- Tiến triển NASH đến xơ gan đã được báo cáo với tỷ lệ 11% trong 15 năm (*Clin Liver Dis 2012;16:397*).

Viêm gan do thiếu máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm gan do thiếu máu là hậu quả của việc giảm tưới máu gan cấp.

Nguyên nhân

Trường hợp lâm sàng liên quan đến tụt huyết áp cấp tính hoặc tình trạng huyết động không ổn định như mất máu nghiêm trọng, bong nặng, suy tim, shock nhiệt, nhiễm trùng huyết, cơn tan máu tế bào hình liềm và những nguyên nhân khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Viêm gan do thiếu máu biểu hiện tăng men gan cấp tính và thoáng qua, có thể tăng tới hàng nghìn trong hoặc sau một đợt thiếu máu nuôi dưỡng gan.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Các nghiên cứu cho thấy tăng nhanh nồng độ AST, ALT huyết thanh ($>1.000 \text{ mg/dL}$), và lactate dehydrogenase (LDH) trong vòng 1 đến 3 ngày sau.
- Bilirubin toàn phần, ALP, và INR lúc ban đầu là bình thường nhưng sau tăng là do tình trạng tái tưới máu.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan thường không cần thiết làm thường quy, chẩn đoán thường dựa vào diễn biến lâm sàng. Đặc điểm mô bệnh học kinh điển bao gồm hoại tử với các mức độ khác nhau ở khu vực 3 (trung tâm tiêu thùy), xẹp xung quanh tĩnh mạch trung tâm. Có thể kèm theo các biểu hiện tắc nghẽn thụ động, giãn các xoang gan, thay đổi mỡ, và ứ mật. Tissue thương viêm lan tỏa hiếm khi gặp.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm chăm sóc và điều chỉnh của các rối loạn gây giảm thể tích.

KẾT QUẢ/TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng phụ thuộc vào điều trị hiệu quả nhanh chóng các bệnh lý nguyên nhân.

Huyết khối tĩnh mạch gan

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Huyết khối tĩnh mạch gan ([Hepatic vein thrombosis–HVT], hội chứng Budd-Chiari) gây tình trạng tắc dòng chảy của tĩnh mạch trong gan. Tình trạng này do rất nhiều nguyên nhân và có các biểu hiện lâm sàng khác nhau.

Nguyên nhân

- Huyết khối là yếu tố chính dẫn đến tắc nghẽn của hệ thống tĩnh mạch gan, thường kết hợp với rối loạn tăng sinh tủy xương, hội chứng kháng phospholipid, đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, thiếu hụt yếu tố V Leiden, thiếu hụt protein C và S, đột biến Jak-2 và dùng thuốc tránh thai (*Dig gan Dis* 2011;43:503).
- Tắc nghẽn dạng màng của tĩnh mạch chủ dưới (Inferior vena cava–IVC) là tình trạng gặp không thường xuyên và có biểu hiện lâm sàng tương tự như HVT.
- HVT có thể xảy ra trong khi mang thai và trong thời kỳ hậu sản.
- Dưới 20% xảy ra không rõ nguyên nhân.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có thể diễn biến cấp tính, bán cấp, hoặc mạn tính với các biểu hiện như cổ trướng, gan to, đau bụng và đau hạ sườn phải.
- Các triệu chứng khác có thể bao gồm vàng da, bệnh não, xuất huyết tiêu hóa, và phù chi dưới.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Chênh lệch nồng độ albumin trong huyết thanh và trong dịch cổ trướng (Serum-to-ascites albumin gradient–SAAG) là $>1,1$ g/dL. Nồng độ albumin huyết thanh, bilirubin, AST, ALT, và PT/INR thường gấp bất thường.
- Các xét nghiệm xác định tình trạng tăng đông nên được thực hiện (xem Chương 20, Rối loạn đông máu và huyết khối).

Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm Doppler nên được sử dụng như là phương pháp để sàng lọc chẩn đoán.
- Chẩn đoán xác định dựa vào cộng hưởng từ (MRI) hệ tĩnh mạch, hệ tĩnh mạch gan, hoặc tĩnh mạch chủ.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Điều trị không phẫu thuật bao gồm sử dụng các thuốc chống đông máu, tiêu sợi huyết, thuốc lợi tiểu, nong mạch, đặt stent, và tạo đường thông cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt–TIPS).

Xử trí phẫu thuật

Ghép gan là phương pháp được chọn cho các bệnh nhân có chỉ định.

Hội chứng tắc nghẽn xoang gan

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hội chứng tắc nghẽn xoang ([Sinusoidal obstruction syndrome–SOS]; còn được gọi là bệnh tắc tĩnh mạch) đề cập đến sự thay đổi trong hệ vi tuần hoàn của gan và hiện tượng này có thể xảy ra trong trường hợp tắc mạch máu lớn (*World J Gastroenterol* 2007;13:1912).

Nguyên nhân

Hội chứng tắc nghẽn xoang gặp ở các bệnh nhân được ghép tủy xương sau điều trị bằng xạ trị và hóa trị liệu ức chế tế bào liều cao, bệnh nhân ghép thận đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch nhóm azathioprine và ngộ độc alkaloid pyrrolizidine (buì Jamaica).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Chẩn đoán dựa vào tam chứng gan to, tăng cân (tăng 2% đến 5% trọng lượng cơ thể ban đầu), và tăng bilirubin máu (>2 mg/dL), thường xảy ra trong vòng 3 tuần sau khi ghép tủy xương.
- Mức độ nặng của SOS chia ra nhẹ, trung bình và nặng.
- Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Kết quả xét nghiệm tương ứng với bệnh cảnh lâm sàng, tăng aminotransferase và bilirubin mức độ từ nhẹ đến nặng.

Kỹ năng chẩn đoán

- Một thủ thuật hữu ích để chẩn đoán là đo áp lực tĩnh mạch gan qua tĩnh mạch cảnh. Trong thủ thuật này có thể kết hợp thực hiện sinh thiết gan.
- Hình ảnh mô bệnh học điển hình cho thấy có tắc nghẽn trung tâm thùy gan biểu hiện bởi tế bào gan bị hoại tử có thâm nhập các đại thực bào hemosiderin-laden. Các tĩnh mạch tận trong gan có hiện tượng phù nhẹ, không có hiện tượng lắng fibrin hoặc huyết khối.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị hỗ trợ là chủ yếu.
- Defibrotide, một loại thuốc polydeoxyribonucleotide sợi đơn, đã chứng minh khả năng tác động đến hiện tượng viêm, huyết khối, và tuần hoàn bàng hệ do bệnh tắc tĩnh mạch. Thuốc được chỉ định trong điều trị các bệnh lý tim mạch và cho thấy có hiệu quả trong điều trị các biến chứng nội mạc của ghép tế bào gốc đồng loại (*Expert Opin Biol Ther 2009;9(6):763*).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Thay đổi phương pháp điều trị các trường hợp thải ghép tủy và giảm liều xạ trị có thể làm giảm tỷ lệ mắc SOS.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Tiền lượng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Huyết khối tĩnh mạch cửa

ĐẠI CƯƠNG

Huyết khối tĩnh mạch cửa (Portal vein thrombosis–PVT) gặp ở những bệnh cảnh lâm sàng khác nhau như chấn thương bụng, xơ gan, bệnh lý ác tính, tình trạng tăng đông, nhiễm trùng ổ bụng, viêm tụy, sau phẫu thuật nối cửa chủ và phẫu thuật cắt lách.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- PVT có thể biểu hiện cấp hoặc mạn tính.
- Giai đoạn cấp tính có thể không được phát hiện. Các triệu chứng bao gồm đau bụng/bụng trướng, buồn nôn, chán ăn, giảm cân, tiêu chảy hoặc các biểu hiện của bệnh lý tiềm ẩn.

- PVT mạn tính có thể biểu hiện xuất huyết do vỡ gián tĩnh mạch thực quản hoặc các biểu hiện khác của tăng áp lực tĩnh mạch cửa khác.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Ở những bệnh nhân không rõ nguyên nhân trước đó, đánh giá tình trạng tăng đồng nên được thực hiện.

Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm Doppler** có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán.
- Chụp hệ tĩnh mạch cửa, chụp cắt lớp vi tính, hoặc cộng hưởng từ hệ tĩnh mạch có thể chỉ định.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Bệnh nhân PVT cấp tính có hoặc không có xơ gan, thuốc chống đông máu được khuyến cáo sử dụng ở các trường hợp không có chống chỉ định. Mục đích của điều trị là phòng tránh huyết khối và thông mạch, điều trị các biến chứng và bệnh đồng thời, và xác định yếu tố nguy cơ (*Neth J Med 2009;67:46*).
- Ở những bệnh nhân PVT mạn tính, thuốc chống đông máu không được khuyến cáo.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Bệnh nhân PVT mạn tính, điều trị nên tập trung vào điều trị các biến chứng của tăng áp tĩnh mạch cửa như dùng thuốc chẹn β không chọn lọc, nội soi thắt búi gián tĩnh mạch thực quản, thuốc lợi tiểu điều trị cỏ trướng.

Xử trí phẫu thuật

Phẫu thuật nối cửa chủ có tỷ lệ bệnh lý kèm theo và tử vong cao, đặc biệt ở những bệnh nhân xơ gan.

Áp-xe gan do vi khuẩn

ĐẠI CƯƠNG

- Áp-xe gan do vi khuẩn có thể do nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng lây lan từ ổ bụng hoặc viêm đường mật tiến triển.
- Khoảng 20% các trường hợp là không rõ nguồn gốc.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng bao gồm sốt, ớn lạnh, sụt cân, vàng da, gan to và mềm.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Các xét nghiệm có thể cho thấy như tăng bạch cầu và nồng độ ALP huyết thanh cao.
- Cấy máu thường dương tính.

Chẩn đoán hình ảnh

Chẩn đoán xác định bằng chụp cắt lớp vi tính, MRI, hay siêu âm.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm một đợt điều trị kháng sinh dài ngày và một số trường hợp phải được dẫn lưu mủ qua da dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh, hoặc phẫu thuật (*World J Gastroenterol 2011;17:1622*).

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Chẩn đoán hình ảnh thực hiện nhiều lần được khuyến cáo để đánh giá tình trạng bệnh.

Áp-xe gan do amip

ĐẠI CƯƠNG

Áp-xe gan do amip là chẩn đoán phải nghĩ tới ở các bệnh nhân đến hoặc đi du lịch tới các vùng có bệnh lưu hành (*Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5(5):893*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Chẩn đoán dựa vào một vài dấu hiệu nghi ngờ cao trên lâm sàng.
- Triệu chứng lâm sàng bao gồm sốt, ớn lạnh, gan to và mềm. Tiêu chảy xuất hiện đồng thời hiếm gặp. Một số bệnh nhân có tiền sử bệnh lý vài tháng trước.

Test chẩn đoán

Các xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu như phát hiện kháng thể *Entamoeba histolytica*, bao gồm phản ứng miễn dịch gắn enzym (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA), EIA và ngưng kết hồng cầu gián tiếp có ích trong chẩn đoán ở những vùng có tỷ lệ mắc bệnh thấp. Những xét nghiệm này có độ nhạy cao trong chẩn đoán nhiễm amip xâm nhập (>90%).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Áp-xe gan do amip được điều trị bằng 5-nitroimidazole (metronidazole, tinidazole, và secnidazole).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Đặt dẫn lưu dưới hướng dẫn của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh được chỉ định ở những bệnh nhân có ổ áp-xe lớn, áp-xe khu trú ở thùy trái gan, áp-xe bội nhiễm vi khuẩn, áp-xe gan có tồn thương xung quanh, áp-xe không rõ nguyên nhân, và những bệnh nhân đáp ứng kém sau 5 đến 7 ngày điều trị với thuốc diệt ký sinh trùng vẫn sốt và đau dai dẳng.

Viêm gan dạng u hạt

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm gan dạng u hạt là hậu quả của một phản ứng không đặc hiệu với nhiều tác nhân kích thích đa dạng.

Nguyên nhân

Nguyên nhân gây bệnh bao gồm nhiễm trùng (bệnh brucella, bệnh giang mai, mycobacteria, nấm và rickettsia), sarcoidosis, AIDS, DILI, lymphoma và không rõ nguyên nhân.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân có thể có sốt, gan lách to, và triệu chứng của tăng áp tĩnh mạch cửa.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Các xét nghiệm cho thấy tăng men gan và ALP.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan là phương pháp chẩn đoán chính xác và đặc hiệu nhất trong chẩn đoán viêm gan dạng u hạt.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị đặc hiệu là điều trị căn nguyên.
- Nếu nghi ngờ cao trên lâm sàng mắc bệnh lao, điều trị lao theo kinh nghiệm được tiến hành mặc dù cây mycobacteria âm tính.
- Corticosteroid cần được cân nhắc ở những bệnh nhân bị bệnh gan u hạt không rõ nguyên nhân không phải do lao.

SUY GAN CẤP

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Suy gan cấp (Acute liver failure—ALF) là tình trạng trong đó có bằng chứng về bất thường đông máu (INR >1,5) và các biểu hiện rối loạn tâm thần (bệnh não) khác nhau ở những bệnh nhân không có bệnh gan từ trước và diễn biến bệnh dưới 26 tuần.

Phân loại

Các thuật ngữ biểu thị khoảng thời gian mắc ALF như tối cấp (7 ngày), cấp (7 đến 21 ngày), và bán cấp (21 ngày đến 26 tuần) không hữu ích vì chúng không có giá trị tiên lượng mức độ nghiêm trọng của các nguyên nhân gây bệnh (*Gastroenterol Clin North Am 2011;40:523*).

Dịch tễ học

Khoảng 2.000 trường hợp mắc ALF xảy ra tại Hoa Kỳ mỗi năm.

Nguyên nhân

- Nhiễm độc gan do Acetaminophen và viêm gan vi-rút là những nguyên nhân phổ biến nhất của ALF.
- Các nguyên nhân khác bao gồm AIH, thuốc và tiếp xúc với chất độc, thiếu máu, gan nhiễm mỡ cấp tính thai kỳ, WD, và hội chứng Reye.
- Khoảng 20% các trường hợp không rõ nguyên nhân.

Sinh lý bệnh

Viêm cấp tính có mức độ hoại tử khác nhau và xẹp cấu trúc giải phẫu của gan là những thay đổi mô bệnh học điển hình gặp ở ALF.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có thể có những thay đổi trạng thái tâm thần từ nhẹ đến nặng trong bệnh cảnh viêm gan cấp từ trung bình đến nặng và biểu hiện rối loạn đông máu.
- Triệu chứng vàng da có thể có hoặc không khi bệnh khởi phát.
- Bệnh nhân có thể tiến triển với biểu hiện trụy tim mạch, suy thận cấp, phù não và nhiễm trùng huyết.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Xét nghiệm nồng độ Aminotransferase máu thường cao, và trong nhiều trường hợp xét nghiệm tăng đến mức >1.000 IU/L.
- INR $>1,5$.
- Khám ban đầu để xác định nguyên nhân của ALF như viêm gan vi-rút cấp tính, nồng độ thuốc trong huyết thanh (bao gồm cả nồng độ acetaminophen), ceruloplasmin, xét nghiệm loại trừ AIH, và xét nghiệm thử thai.

Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm Doppler vùng hạ sườn phải có thể được chỉ định để đánh giá sự tắc nghẽn dòng chảy đến và đi của tĩnh mạch gan.
- Chụp cắt lớp vi tính não để đánh giá và theo dõi tiến triển của phù não; tuy nhiên, kết quả chẩn đoán hình ảnh có thể chậm hơn so với sự tiến triển của bệnh và không thay thế được các thăm khám tình trạng thần kinh của bệnh nhân.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan hiếm khi được sử dụng để tìm nguyên nhân hoặc tiên lượng. Với biểu hiện của rối loạn đông máu, phương pháp sinh thiết gan qua tĩnh mạch cảnh có thể thực hiện nếu cần thiết.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị hỗ trợ tại đơn vị chăm sóc đặc biệt (Intensive care unit–ICU) ở một trung tâm có khả năng ghép gan là cần thiết.
- Yếu tố cản nguyên nên được xác định và điều trị.
- Tránh sử dụng thuốc an thần để theo dõi đánh giá về tâm thần kinh và ý thức.
- Các chỉ số đường máu, điện giải đồ, thăng bằng kiềm toan, đông máu và cân bằng dịch nên được theo dõi sát và liên tục.
- Phát hiện, điều trị và theo dõi sát tình trạng nhiễm trùng.
- Huyết tương tươi đông lạnh và yếu tố VIIa hoạt hóa cân nhắc sử dụng nếu có chảy máu hoạt động hoặc khi cần tiến hành các thủ thuật xâm nhập.
- Phù não và tăng áp nội sọ có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh não. Ở những bệnh nhân bệnh não mức độ III hoặc IV, theo dõi áp lực nội sọ cần được xem xét (áp lực nội sọ nên được duy trì dưới 20 đến 25 mm Hg và áp lực tươi máu não cần được duy trì trên 50 mm Hg). Phương pháp điều trị để giảm phù não bao gồm mannitol (0,5 đến 1,0 g/kg tĩnh mạch), tăng thông khí (để giảm PaCO₂ đến 25 đến 30 mm Hg), hạ thân nhiệt (32°C đến 34°C), tăng natri huyết đến mức 145 đến 155 mEq/L bằng nước muối ưu trương, và sử dụng barbiturat (Neurocrit Care 2008;9:97).

- Lactulose không được chỉ định cho bệnh não trong trường hợp này. Sử dụng thuốc lactulose có thể dẫn đến tăng khí đường ruột có thể gây trở ngại cho phương pháp phẫu thuật ghép gan.
 - Ghép gan cần được xem xét khẩn cấp trong trường hợp ALF nghiêm trọng.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯƠNG

- Tại Hoa Kỳ, 45% người trưởng thành bị suy gan cấp sẽ hồi phục, 25% bệnh nhân phải ghép gan, và 30% tử vong khi không ghép gan (*Curr Opin Cây ghép nội tạng năm 2011;16:289*).
 - Nguyên nhân tử vong do suy gan cấp thường gặp là suy gan tiến triển, xuất huyết tiêu hóa, phù não, nhiễm trùng huyết, hoặc rối loạn nhịp tim.
 - Giảm nồng độ aminotransferase tương quan ít với tiên lượng, không phải xét nghiệm này lúc nào cũng thể hiện cải thiện điều trị.
 - Tiên lượng bệnh nặng ở những trường hợp bệnh nhân bị suy gan cấp do thuốc acetaminophen có biểu hiện pH máu động mạch $<7,3$, INR $>6,5$, creatinine $>2,3$ mg/dL và bệnh não gan mức độ III, IV.

BÊNH GAN MAN TÍNH

Xor gan

- Xơ gan là một tình trạng bệnh mạn tính đặc trưng bởi sự thay thế lan tỏa các tế bào gan bằng mô xơ, và tạo ra tổn thương dạng nốt-lộ diện trên cấu trúc gan bình thường. Tình trạng xơ hóa là biểu hiện cuối cùng của nhiều nguyên nhân gây tổn thương gan.
 - Xơ gan ảnh hưởng tới gần 5,5 triệu người Mỹ và theo số liệu vào năm 2009, xơ gan là nguyên nhân đứng hàng thứ mười hai gây tử vong ở Mỹ.
 - Các nguyên nhân xơ gan thường gặp nhất là bệnh gan do rượu, nhiễm virus viêm gan mạn tính, và NASH (chẩn đoán và điều trị đã được thảo luận trong các phần tương ứng).
 - Biểu hiện chính của xơ gan bao gồm tăng áp lực tĩnh mạch cửa với các biểu hiện lâm sàng khác nhau (cổ trướng, giãn tĩnh mạch thực quản và dạ dày, bệnh lý dạ dày và đại tràng do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, cường lách, giãn tĩnh mạch hang vị dạ dày, viêm phúc mạc do vi khuẩn nguyên phát [Spontaneous bacterial peritonitis–SPB], hội chứng gan thận [Hepatorenal syndrome–HRS]), bệnh não gan, và ung thư gan. Xét nghiệm bất thường gặp ở bệnh nhân xơ gan bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm albumin, rối loạn đông máu, và tăng bilirubin máu.

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa

ĐẠI CƯƠNG

- Tăng áp lực tĩnh mạch cửa là biến chứng chính của xơ gan và được đặc trưng bởi tăng sức cản và dòng chảy tĩnh mạch cửa. Tăng áp tĩnh mạch cửa được chẩn đoán bằng cách đo chênh áp giữa các tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa (chênh áp giữa hệ tĩnh mạch cửa và chủ bình thường khoảng 3 mm Hg).
- Biểu hiện lâm sàng trực tiếp và gián tiếp của tăng áp tĩnh mạch cửa xuất hiện khi chênh áp giữa tĩnh mạch cửa và chủ vượt quá 10 mm Hg (*Dig Liver Dis* 2011;43:762).
- Nguyên nhân gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan bao gồm tăng áp tĩnh mạch cửa vô căn, bệnh sán máng, bệnh xơ gan bẩm sinh, bệnh sarcoid, xơ nang, lỗ rò động tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch lách và tĩnh mạch cửa, HVT (hội chứng Budd-Chiari), bệnh tăng sản tủy xương, tăng sản tái tạo nốt, và tăng sản nốt khu trú.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Tăng áp tĩnh mạch cửa là biến chứng phức tạp thường gặp ở bệnh nhân xơ gan, có biểu hiện triệu chứng cổ trướng, lách to, và xuất huyết đường tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch (thực quản hoặc dạ dày), hoặc bệnh dạ dày và đại tràng do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, và MRI cho thấy xơ gan, lách to, tĩnh mạch bàng hạch, cổ trướng là dấu hiệu chỉ điểm tăng áp tĩnh mạch cửa.

Kỹ năng chẩn đoán

- Nội soi đường tiêu hóa trên cho thấy giãn tĩnh mạch (thực quản hoặc dạ dày), bệnh dạ dày do tăng áp tĩnh mạch cửa, hoặc giãn mạch vùng hang vị dạ dày (Gastric antrum vascular ectasia—GAVE).
- Đo áp lực tĩnh mạch cửa qua tĩnh mạch cảnh đánh giá độ chênh lệch áp lực hệ cửa-chủ.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị xuất huyết tiêu hóa do tăng áp tĩnh mạch cửa được đề cập trong Chương 18, Bệnh lý đường tiêu hóa.

Cổ trướng

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Cổ trướng là sự tích tụ dịch bất thường (>25 mL) trong khoang phúc mạc.

Nguyên nhân

Nguyên nhân gây cổ trướng ngoài xơ gan có tăng áp tĩnh mạch cửa còn gặp do ung thư (ung thư phúc mạc), suy tim, lao, myxedema, bệnh tuyến tụy, hội chứng thận hư, phẫu thuật hoặc chấn thương hệ thống bạch huyết hoặc niệu quản, và viêm thanh mạc.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng khác nhau từ chỉ có thể phát hiện bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đến bụng to, căng, đôi khi có thể mềm. Gõ bụng có dấu hiệu sóng vỏ.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Chênh lệch nồng độ albumin trong huyêt thanh và trong dịch cổ trướng** $\geq 1,1$ là biểu hiện của cổ trướng do tăng áp lực tĩnh mạch cửa (độ đặc hiệu 97%).
- SAAG với tỷ lệ $<1,1$ gấp trong hội chứng thận hư, ung thư phúc mạc di căn, viêm thanh mạc, lao và cổ trướng do bệnh lý mật hoặc tụy.

Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, MRI là các phương pháp nhạy để phát hiện cổ trướng.

Kỹ năng chẩn đoán

Chọc dò chẩn đoán (60 mL) nên được thực hiện trong trường hợp cổ trướng mới khởi phát, nghi ngờ tràn dịch màng bụng ác tính, hoặc để loại trừ chẩn đoán SBP.

Chọc hút điều trị (khối lượng lớn) nên được thực hiện khi cổ trướng căng gây khó chịu nhiều hoặc ảnh hưởng đến hô hấp hoặc khi nghi ngờ hội chứng khoang trong ổ bụng.

- Xét nghiệm để chẩn đoán thường quy bao gồm tế bào dịch cổ trướng, albumin, protein toàn phần và nuôi cấy dịch.
- Xét nghiệm amylase và triglycerid, tế bào học, soi tươi và nuôi cấy vi khuẩn được thực hiện để chẩn đoán đặc hiệu.
- Chảy máu, nhiễm trùng và thủng ruột là những biến chứng có thể gặp.

- Chọc tháo khói lượng lớn dịch trong thời gian ngắn (>7 L) có thể dẫn đến trụy tuần hoàn, bệnh não và suy thận. Dùng đồng thời truyền albumin (5 đến 8 g/một lít dịch chọc) có thể được chỉ định để giảm tối đa các biến chứng, đặc biệt là trong trường hợp bệnh nhân suy thận hoặc không có phù ngoại vi.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Điều trị lợi tiểu** được bắt đầu cùng với **hạn chế muối**. Mục tiêu của điều trị lợi tiểu là giảm hàng ngày không quá 1 kg ở bệnh nhân phù và 0,5 kg ở những người không phù cho đến khi cổ trướng được kiểm soát. Thuốc lợi tiểu không nên chỉ định cho các bệnh nhân có tăng nồng độ creatinine huyết thanh.
- Spironolactone** được chỉ định uống 100 mg hàng ngày theo chỉ định. Liều dùng hàng ngày có thể tăng lên từ 50 đến 100 mg mỗi 7 đến 10 ngày với liều tối đa 400 mg cho đến khi giảm cân hoặc tác dụng phụ xảy ra. Tăng kali máu và vú to ở nam giới là tác dụng phụ thường gặp. Thuốc lợi tiểu không thải kali như amiloride, triamterene hoặc eplerenone là thuốc thay thế có thể được sử dụng ở những bệnh nhân đau do vú to tiến triển.
- Thuốc lợi tiểu quai**, như furosemide (20 đến 40 mg, tăng tối liều tối đa là 160 mg uống hàng ngày) hoặc bumetanide (0,5 đến 2 mg uống hàng ngày), có thể dùng thêm với spironolactone.
- Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ phát hiện các dấu hiệu mất nước, rối loạn điện giải, bệnh não, chuột rút, và suy thận. Thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- TIPS hiệu quả trong điều trị cổ trướng kháng trị (dịch cổ trướng nhiều không đáp ứng với chế độ ăn uống hạn chế muối và thuốc lợi tiểu liều cao).
- Các biến chứng của TIPS bao gồm tắc shunt, chảy máu, nhiễm trùng, tổn thương tim phổi và bệnh não gan.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

Ăn hạn chế muối (2 g natri hoặc 88 mmol Na⁺/ngày) cần áp dụng ở các bệnh nhân cổ trướng. Ở một số trường hợp, cần thiết hạn chế thêm lượng natri.

- Muối chứa kali không nên chỉ định dùng cùng với thuốc lợi tiểu giữ kali.
- Hạn chế nước thường xuyên là không cần thiết ở những bệnh nhân cổ trướng. Tuy nhiên, trong trường hợp hạ natri máu (Na huyết thanh <120 mmol/L) cần hạn chế dịch từ 1.000 đến 1.500 mL/ngày.

Viêm phúc mạc do vi khuẩn nguyên phát

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Viêm phúc mạc do vi khuẩn nguyên phát là biến chứng nhiễm trùng dịch cổ trướng ở bệnh nhân cổ trướng có tăng áp lực tĩnh mạch cửa, dịch cổ trướng có trên 250 bạch cầu trung tính/mm³ (độ nhạy lớn nhất) hoặc trên 500 bạch cầu trung tính/mm³ (độ đặc hiệu lớn nhất).
- Dịch cổ trướng nhiễm khuẩn được xác định khi cáy dịch cổ trướng dương tính nhưng số lượng bạch cầu trung tính trong dịch bình thường (dưới 250 bạch cầu trung tính/mm³). Tình trạng này có thể đảo ngược một cách tự nhiên, hoặc là giai đoạn đầu của viêm phúc mạc do vi khuẩn nguyên phát. Khi có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của nhiễm trùng, dịch cổ trướng nhiễm khuẩn nên được điều trị như viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn.

Yếu tố nguy cơ

Yếu tố nguy cơ của viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn bao gồm nồng độ protein trong dịch cổ trướng <1 mg/dL, xuất huyết tiêu hóa cấp tính, và có tiền sử viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng bao gồm đau và chướng bụng, sốt, giảm nhu động ruột, và bệnh não gan tiến triển. Viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn có thể không có triệu chứng. Bệnh nhân xơ gan có cổ trướng và bất kỳ dấu hiệu lâm sàng nào đều phải chọc dịch ổ bụng để chẩn đoán loại trừ viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán xác định khi dịch cổ trướng có trên 250 bạch cầu trung tính/mL. Nhuộm Gram thấy 10% đến 20% số mẫu có vi khuẩn.
- Cáy dịch cổ trướng bằng cách lấy 10 mL dịch cổ trướng bơm vào hai chai cáy máu ngay tại giường bệnh có thể cho kết quả dương tính cao hơn.
- Các vi khuẩn thường gặp nhất là *Escherichia coli*, *Klebsiella*, và *Streptococcus pneumoniae*. Nhiễm nhiều loại khuẩn không thường gặp, có thể gặp trong viêm phúc mạc do vi khuẩn thứ phát. Xét nghiệm protein, LDH, và glucose trong dịch cổ trướng giúp phân biệt viêm phúc mạc do vi khuẩn thứ phát hay nguyên phát.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Các bệnh nhân viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn nên được điều trị theo kinh nghiệm bằng tiêm tĩnh mạch kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ ba (ceftriaxone 1 g/ngày, hoặc cefotaxime 1 đến 2 g mỗi 6 đến 8 giờ, tùy thuộc vào chức năng thận). Điều trị nên dựa vào kết quả cấy máu và kháng sinh đồ. Chỗng dịch phải được lặp lại nếu không có cải thiện lâm sàng sau 48 đến 72 giờ, đặc biệt là trong trường hợp cấy dịch cổ trướng ban đầu là âm tính (*Hepatology 2009;49:2087*).
- Quinolone đường uống có thể thay thế cephalosporin thế hệ thứ ba đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp bệnh nhân không nôn, không sốc, không có bệnh não gan mức độ II (hoặc cao hơn), hay không có nồng độ creatinine huyết thanh >3 mg/dL (*Hepatology 2009;49:2087*).
- Bệnh nhân có dịch cổ trướng với số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (Polymorphonuclear leukocytes—PMN) dưới 250 tế bào/mm³ và các dấu hiệu hoặc triệu chứng của nhiễm trùng (sốt hoặc đau bụng hoặc chướng bụng) cần phải được điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm (*Hepatology 2009;49:2087*).
- Điều trị đồng thời albumin 1,5 g/kg trọng lượng cơ thể tại thời điểm chẩn đoán và 1 g/kg trọng lượng cơ thể vào ngày thứ 3 sẽ giúp cải thiện thời gian sống thêm và ngăn ngừa suy thận trong viêm phúc mạc vi khuẩn nguyên phát (*N Engl J Med 1999;341:403*).

Điều trị dự phòng cấp một

- Bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết tiêu hóa cấp tính sẽ được điều trị ceftriaxone 1 g tiêm tĩnh mạch/ngày trong 5 đến 7 ngày dựa trên mức độ nặng của bệnh gan.
- Bệnh nhân có bệnh gan nặng với nồng độ protein trong dịch cổ trướng là $<1,5$ mg/dL nên được điều trị dài ngày với norfloxacin 400 mg/ngày.

Điều trị dự phòng cấp hai

Norfloxacin 400 mg uống hàng ngày là lựa chọn điều trị để dự phòng tái phát viêm phúc mạc do vi khuẩn (*J Hepatol 2010;53:397*).

Hội chứng gan thận

ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng gan thận là tình trạng suy thận chức năng ở bệnh nhân mắc bệnh gan cấp tính hoặc thường gặp hơn là các bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính. Yếu tố nguy cơ thường gặp gồm nhiễm trùng toàn thân do vi khuẩn, viêm phúc mạc nguyên phát do

vi khuẩn, và chọc tháo số lượng lớn dịch ổ bụng và không bù đủ thể tích tuần hoàn (*J Gastroenterol* 2005;100:460). Hội chứng gan thận với biểu hiện tiêu ít, cặn lắng nước tiểu bình thường, natri niệu thấp, và tăng nồng độ creatinin. Hội chứng gan thận là một chẩn đoán loại trừ.

CHẨN ĐOÁN

Tiêu chuẩn chẩn đoán chính và phụ được tóm tắt trong Bảng 19–6.

- **Hội chứng gan thận type I** được đặc trưng khởi phát bệnh cấp tính tiến triển nhanh (<2 tuần), suy thận thiểu niệu không đáp ứng với bù khói lượng tuần hoàn. Tăng gấp đôi nồng độ creatinine huyết thanh so với ban đầu đến mức trên 2,5 mg/dL.
- **Hội chứng gan thận type II** tiến triển chậm hơn nhưng liên tục và thường biểu hiện là cổ trướng không đáp ứng thuốc lợi tiểu.

Bảng 19–6

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng gan thận

Tiêu chuẩn chính

Giảm mức lọc cầu thận, biểu hiện bởi nồng độ creatinine huyết thanh trên 1,5 mg/dL hoặc độ thanh thải creatinin 24 giờ là dưới 40 mL/phút

Không có tình trạng shock, đang có nhiễm khuẩn, mất nước, và đang điều trị các thuốc độc với thận

Không cải thiện chức năng thận (creatinin huyết thanh giảm xuống còn 1,5 mg/dL hoặc tăng độ thanh thải creatinin 40 mL/phút) sau khi ngưng thuốc lợi tiểu và bù khói lượng tuần hoàn với 1,5 L chế phẩm của plasma

Protein niệu <500 mg/dL và không có bằng chứng trên siêu âm về tắc nghẽn ống thận hoặc bệnh lý nhu mô thận

Tiêu chuẩn phụ

Thể tích nước tiểu dưới 500 mL/ngày

Natri niệu <10 mEq/L

Áp lực thẩm thấu nước tiểu cao hơn trong huyết thanh

Hồng cầu niệu dưới 50/HPF (High power field)

Nồng độ natri trong huyết thanh dưới 130 mEq/L

Lưu ý: Tất cả các tiêu chuẩn chính phải có đầy đủ trong chẩn đoán hội chứng gan thận. Tiêu chuẩn phụ không cần trong chẩn đoán nhưng là các bằng chứng hỗ trợ.

Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. đã đưa ra các khuyến cáo về định nghĩa và các tiêu chuẩn chẩn đoán của cổ trướng kháng tri và hội chứng gan thận trong xơ gan. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996;23:164.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Không có phác đồ điều trị rõ ràng hoặc cụ thể trong điều trị hội chứng gan thận. Các thuốc gây co mạch toàn thân như vasopressin (terlipressin), somatostatin (octreotide), và chủ vận adrenergic (midodrine và norepinephrine) kết hợp với truyền chế phẩm của plasma đã cho kết quả trong các trường hợp bệnh không kiểm soát được.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- TIPS là một lựa chọn trong điều trị; tuy nhiên, dữ liệu còn hạn chế.
- Chạy thận nhân tạo có thể được chỉ định ở những bệnh nhân đợi ghép gan.

Xử trí phẫu thuật

Trong trường hợp phù hợp, ghép gan điều trị (Hội chứng gan thận type I và II). Bệnh nhân chạy thận nhân tạo trên 12 tuần nên được xem xét chỉ định ghép gan và thận.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Nếu không điều trị, bệnh nhân hội chứng gan thận type I có tiên lượng xấu, tử vong xảy ra trong vòng 1 đến 3 tháng tính từ khi khởi phát bệnh. Bệnh nhân hội chứng gan thận type II có thời gian sống thêm dài hơn.

Bệnh não gan

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh não gan là hội chứng có biểu hiện rối loạn ý thức và hoạt động thần kinh cơ thay đổi xuất hiện ở những bệnh nhân bị suy gan cấp tính hoặc mạn tính hoặc có tình trạng thông cửa-chủ.

Phân loại

Các mức độ của bệnh não gan rất chồng lấp và thay đổi.

- Độ I: Đảo ngược chu kỳ giấc ngủ, lẩn lộn mức độ nhẹ, dễ bị kích thích, run, loạn giữ tư thế
- Độ II: Ngủ lịm, mất phương hướng, hành vi không phù hợp, loạn giữ tư thế
- Độ III: Buồn ngủ, lẩn lộn nghiêm trọng, hành vi hung hăng, loạn giữ tư thế
- Độ IV: Hôn mê

Nguyên nhân

- Sinh bệnh học của bệnh não gan vẫn đang tranh cãi.

- **Yếu tố làm bệnh nặng** gồm không tuân thủ điều trị lactulose, chứng tăng nitơ huyết, suy gan cấp, sử dụng opioid hoặc các thuốc an thần, xuất huyết tiêu hóa cấp tính, hạ kali máu và nhiễm kiềm (thuốc lợi tiểu và tiêu chảy), táo bón, nhiễm trùng, chế độ ăn uống giàu protein, rối loạn chức năng tế bào gan tiến triển, và có đường thông cửa chủ (phẫu thuật hoặc TIPS).

CHẨN ĐOÁN

- Triệu chứng rất khác nhau từ không có biểu hiện thay đổi trạng thái tâm thần đến hôn mê.
- Loạn giữ tư thế (dấu hiệu flapping tremor) xuất hiện ở mức độ I đến III. Rối loạn vận động này không đặc hiệu cho bệnh não gan.
- Hình ảnh điện não đồ có sóng chậm, biên độ cao và ba pha.
- Xét nghiệm nồng độ amoniac trong máu không phải là xét nghiệm có độ nhạy hoặc đặc hiệu của bệnh não gan.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Thuốc bao gồm các disaccharides không hấp thu (lactulose, lactitol, và lactose ở những bệnh nhân thiếu lactase) và thuốc kháng sinh (neomycin, metronidazole, và rifaximin).

- **Lactulose**, 15 đến 45 mL uống (hoặc qua ống thông dạ dày) 2 đến 4 lần/ngày, giúp mềm phân và bệnh nhân đi đại tiện từ 3 đến 5 lần/ngày. Lactulose uống không chỉ định ở những bệnh nhân tắc ruột hoặc nghi ngờ tắc ruột. Trong giai đoạn cấp tính, liều khởi đầu là 30 mL mỗi 2 giờ được khuyến cáo. Sau có thể được chuyển sang mỗi 4 đến 6 giờ và tiếp tục mỗi 8 giờ khi bệnh nhân bắt đầu có nhu động ruột.
- **Thusat lactulose** (cho thêm 300 mL lactulose vào 700 mL nước cất) cũng có thể được chỉ định.
- **Rifaximin**, 550 mg đường uống, được sử dụng là thuốc thay thế cho neomycin và metronidazole (*N Engl J Med* 2010;362:1071).
- **Neomycin** có thể dùng đường uống (500 đến 1.000 mg mỗi 6 giờ) hoặc đường thụt (dung dịch 1% trong 100 đến 200 mL dung dịch muối đẳng trương). Khoảng 1% đến 3% liều dùng của neomycin được hấp thụ với nguy cơ độc tính trên tai và thận.
- **Metronidazole** (250 mg uống mỗi 8 giờ) là hữu ích cho việc điều trị ngắn hạn khi rifaximin hoặc neomycin không dung nạp hoặc dung nạp kém. Metronidazole dùng kéo dài không được khuyến cáo do độc tính của thuốc.
- Điều trị phối hợp lactulose và bất kỳ các loại thuốc kháng sinh nào đề cập ở trên nên được xem xét trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng khi dùng một loại thuốc.

Thay đổi lối sống

Lý do và lợi ích của chế độ ăn hạn chế protein gây tranh cãi. Khi bệnh nhân có thể ăn, một chế độ ăn uống có chứa 30 đến 40 g protein mỗi ngày nên được bắt đầu. Chế độ ăn kiêng đặc biệt (protein thực vật hoặc giàu axit amin phân nhánh) có thể có ích ở những bệnh nhân có bệnh não và không đáp ứng với các biện pháp thông thường.

Ung thư biểu mô tế bào gan

ĐẠI CƯƠNG

- Ung thư biểu mô tế bào gan thường gặp ở bệnh nhân xơ gan, đặc biệt là khi có liên quan tới tình trạng viêm gan virus (HBV hoặc HCV), xơ gan do rượu, thiếu α_1 AT, và nhiễm sắc tố sắt.
- Ung thư biểu mô tế bào gan là loại ung thư đứng hàng thứ năm ở nam giới và thứ bảy ở nữ trên thế giới. Khoảng 85% các trường hợp ung thư gan xảy ra ở các nước đang phát triển (*Gastroenterology* 2012;142:1264).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng tăng dần theo giai đoạn của bệnh. Ung thư biểu mô tế bào gan biểu hiện đau vùng hạ sườn bên phải, giảm cân và gan to.
- Ung thư biểu mô tế bào gan nghi ngờ ở bệnh nhân xơ gan có những biểu hiện của tình trạng mất bù gan.
- Sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan nên được thực hiện mỗi 6 tháng với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy cao và xét nghiệm AFP. Ở những bệnh nhân bị viêm gan B, nên bắt đầu theo dõi sau tuổi 40 ngay cả trong trường hợp không có xơ gan.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- AFP (xem phần Đánh giá bệnh lý gan).
- Dấu ấn của ung thư gan trong huyết thanh: lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein, des-gamma-carboxyprothrombin (DCP), alpha-L-fucosidase, and glypican-3 (GPC3).

Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm gan, chụp cắt lớp vi tính gan 3 pha, MRI là những kỹ thuật có độ nhạy cao và thường được sử dụng để phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết gan cần được xem xét ở các bệnh nhân có nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan với các tổn thương nghi ngờ ở gan trên 1 cm với các đặc điểm về hình ảnh không điển hình (không có ngầm thuốc thì động mạch và thải thuốc thì tĩnh mạch hoặc反之).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Sorafenib là phân tử nhỏ ức chế sự phát triển tế bào khối u và sự hình thành mạch. Ở những bệnh nhân ung thư gan tiến triển, thời gian sống trung bình và bệnh tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh kéo dài hơn 03 tháng ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng sorafenib so với giả dược (*N Engl J Med* 2008;359:378). Hiện nay, có một số loại thuốc mới đang được nghiên cứu để điều trị ung thư gan với cơ chế ức chế sự hình thành mạch, cụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, và tác động đích vào rapamycin (Mammalian target of rapamycin–mTOR).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Nút động mạch gan bằng hóa chất (Transarterial chemoembolization–TACE) cải thiện thời gian sống thêm của các bệnh nhân được lựa chọn. Hóa chất này được khuyến cáo như là lựa chọn chăm sóc giảm nhẹ đầu tay được chỉ định cho bệnh nhân ung thư gan có tổn thương rộng hoặc nhiều ổ, không có xâm lấn mạch máu hay di căn và không phẫu thuật được (*Hepatopathy* 2011;53:1020).
- Các bệnh nhân ung thư gan vượt quá tiêu chuẩn Milan có thể được điều trị hạ bậc bằng nút mạch hóa chất, đốt nhiệt sóng cao tần (Radiofrequency ablation–RFA) và nút mạch xạ trị (Transarterial radioembolization–TARE) trước khi ghép gan.

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật cắt gan là lựa chọn điều trị ở những bệnh nhân không có xơ gan.
- Ghép gan là lựa chọn điều trị cho bệnh nhân xơ gan nằm trong tiêu chuẩn Milan (ung thư biểu mô tế bào gan một khối duy nhất <5 cm hoặc có không quá 3 khối <3 cm).
- Tiêu chuẩn Milan được Mạng lưới Nội tạng Mỹ (United Network for Organ Sharing–UNOS) ưu tiên lựa chọn bệnh nhân ung thư gan cho ghép gan.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Chẩn đoán sớm là cần thiết, phẫu thuật cắt gan và ghép gan có thể cải thiện thời gian sống thêm 5 năm với tỷ lệ trên 50% (*Hepatopathy* 2011;53:1020). Ung thư gan tiến triển có tiên lượng sống 5 năm từ 0% đến 10%.

GHÉP GAN

ĐẠI CƯƠNG

- Ghép gan là một phương pháp điều trị hiệu quả cho các trường hợp cấp tính không phục hồi được và ESLD đã thất bại với các phương pháp điều trị khác.
- Toàn bộ gan bệnh nhân tử vong và một phần của gan (gan tách ra, giảm bớt kích thước, và các yếu tố sống liên quan) được sử dụng ở Hoa Kỳ là nguồn dùng để ghép gan.
- Các ưu tiên cho việc ghép gan được xác định bởi bảng điểm về tiêu chuẩn bệnh gan giai đoạn cuối (Model for End-Stage Liver Disease—MELD). Điểm MELD được tính bằng một công thức dựa vào nồng độ bilirubin huyết thanh, creatinin huyết thanh, và INR. Bệnh nhân được đánh giá thường xuyên để ghép gan khi họ đạt được MELD 15. Các bệnh nhân được xem xét “ngoại lệ” của bảng điểm MELD” như ung thư biểu mô tế bào gan đánh giá bằng tiêu chí Milan, hội chứng gan phổi, tăng áp cửa-phổi, bệnh gan đa nang, amyloidosis có tính chất gia đình, các khối u bất thường,... (*Liver Transpl 2006;12(12 suppl 3):S128*).
- Những bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí **suy gan cấp tính** là ứng cử viên thích hợp cho ghép gan.
- Bệnh nhân bị xơ gan cần được xem xét để đánh giá tình trạng ghép khi có sự suy giảm chức năng tổng hợp và bài tiết của gan, cổ trướng, bệnh não gan, hoặc các biến chứng như HRS, HCC, viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn, hoặc do xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.
- Các ứng viên cho việc ghép gan được đánh giá bởi một đội ngũ nhiều chuyên khoa bao gồm bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa, bác sĩ phẫu thuật cấy ghép, y tá-điều phối viên phẫu thuật ghép, nhân viên xã hội, nhà tâm lý học, và nhân viên tài chính.
- **Chống chỉ định** chung để ghép gan bao gồm nhiễm trùng ngoài gan không kiểm soát được, bệnh tim hoặc phổi tiến triển, các bệnh ác tính ngoài gan, suy đa phủ tạng, các vấn đề tâm lý xã hội chưa được giải quyết, vấn đề không tuân thủ điều trị, và lạm dụng chất gây nghiện (v.d., như rượu và ma túy).
- Tại Hoa Kỳ trong 5 năm qua, từ 15 đến 16.000 bệnh nhân trong danh sách ghép gan. Phần lớn các bệnh nhân là nam giới và người da trắng. Trong năm 2009, đã có 5.748 trường hợp ghép gan thực hiện. Các nguyên nhân gây bệnh chính cần ghép gan bao gồm HCV, bệnh ác tính, và bệnh gan do rượu (<http://www.unos.org/>).
- Có sự chênh lệch giữa cung và cầu của vấn đề phù hợp gan trong nhu cầu ghép gan.

ĐIỀU TRỊ

Úc chế miễn dịch, nhiễm trùng và biến chứng lâu dài được thảo luận trong Chương 17, Ghép tạng.

Rối loạn đông máu và huyết khối

Roger Yusen, Charles Eby, Kristen Sanfilippo,
Brian F. Gage

GS.TS. Phạm Quang Vinh, BSCKII. Võ Thị Thanh Bình

20

Rối loạn đông máu

ĐẠI CƯƠNG

Đông máu bình thường là một chuỗi phức hợp của các phản ứng liên quan đến nhau dẫn đến ngưng tập tiểu cầu (đông máu kỳ đầu) và hoạt hóa các yếu tố đông máu (đông máu huyết tương) để tạo ra một nút mạch bền vững.

- **Đông máu kỳ đầu** (nguyên phát) là một phản ứng tức thời nhưng có tính tạm thời đối với tổn thương mạch máu. Tiểu cầu và yếu tố von Willebrand (von Willebrand factor-vWF) tương tác để tạo thành một nút tiên phát.
- **Đông máu huyết tương** (thứ phát) dẫn đến hình thành một cục sợi huyết (fibrin) (Hình 20-1). Tổn thương thành mạch sẽ khởi phát đông máu do các yếu tố tổ chức ngoài mạch vào trong máu, dẫn đến hoạt hóa các yếu tố VII, X, và prothrombin. Tiếp theo hoạt hóa các yếu tố XI, VIII, và V tạo thành thrombin, chuyển fibrinogen thành fibrin, và hình thành cục máu đông bền vững (*Semin Thromb Hemost 2009;35:9*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

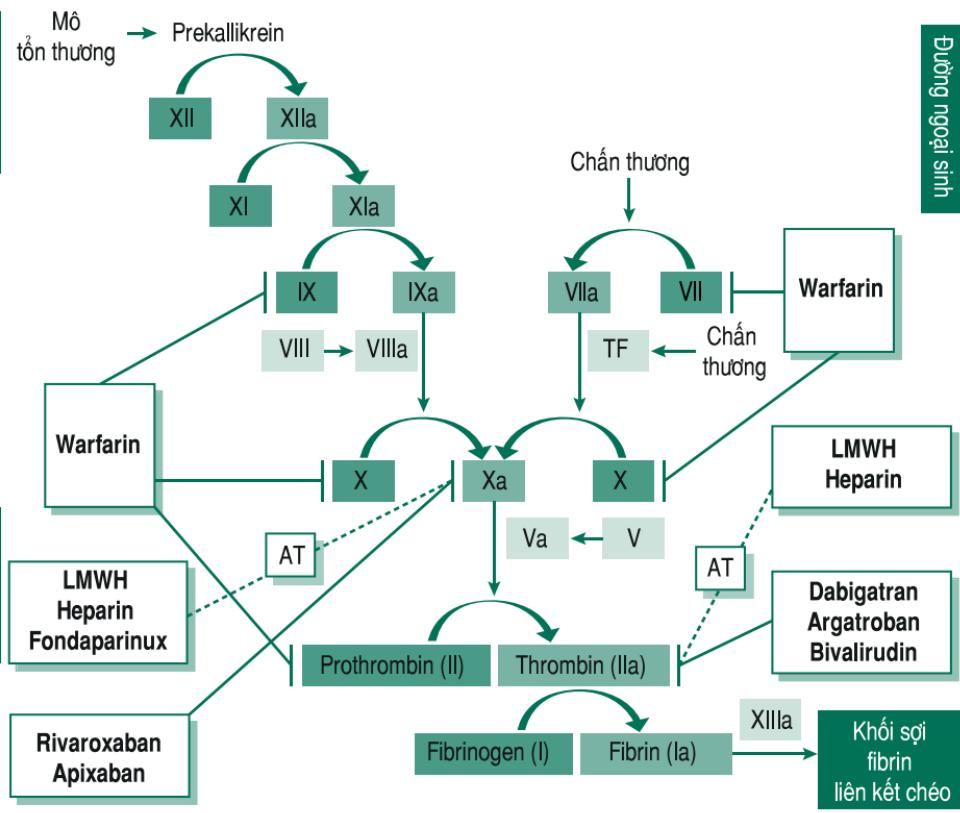
Bệnh sử

Tiền sử bệnh chi tiết có thể đánh giá mức độ nghiêm trọng của chảy máu, bầm sinh hoặc mắc phai, và rối loạn đông máu nguyên phát hay thứ phát.

- Chảy máu kéo dài sau khi nhổ răng, cắt bao quy đầu, kinh nguyệt, chuyển dạ và đẻ, chấn thương hoặc phẫu thuật có thể gợi ý đến một rối loạn chảy máu tiềm ẩn.
- Tiền sử gia đình có thể gợi ý một rối loạn chảy máu di truyền.

Khám thực thể

- Rối loạn đông máu kỳ đầu được nghĩ đến khi có chảy máu niêm mạc và bầm tím quá mức.
 - Nốt xuất huyết dưới da: <2 mm không mất khi căng da, thường xuất hiện ở những vùng áp lực thủy tĩnh cao: căng bàn chân và quanh hố mắt (đặc biệt là sau khi ho hoặc nôn).
 - Mảng bầm tím màu đen và xanh: >3 mm do vỡ các mạch máu nhỏ sau chấn thương.



Hình 20-1. Thác đông máu. *Mũi tên dài* chỉ sự hoạt hoá. Đường liền hoặc đứt chạy vào vách thẳng đứng và được nối với tên thuốc thể hiện điểm ức chế. Đường ngoại sinh bao gồm phần trên yếu tố X bên trái của thác. Đường nội sinh bao gồm phần trên yếu tố X bên phải của thác. Đường chung bao gồm cả phần dưới của thác từ yếu tố X trở xuống. AT, antithrombin; LMWH, trọng lượng phân tử thấp heparin; TF (tissue factor), yếu tố mõ.

- Rối loạn đông máu huyết tương có thể gây nên **khối máu tụ** (khối máu khu trú, đông hoặc không đông), chảy máu khớp, hoặc chảy máu kéo dài sau chấn thương hoặc phẫu thuật.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Tiền sử bệnh và thăm khám lâm sàng giúp định hướng lựa chọn các xét nghiệm. Các xét nghiệm vòng đầu tiên bao gồm: số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (Prothrombin time-PT), thời gian hoạt hoá thromboplastin từng phần (Activated partial thromboplastin time-aPTT), và tiêu bản máu ngoại vi.

- Các xét nghiệm đông máu kỳ đầu**

- Số lượng tiểu cầu** thấp cần phải quan sát trên tiêu bản ngoại vi để loại trừ

tiểu cầu vón (do chất chống đông axit ethylenediaminetetraacetic [ethylenediaminetetraacetic acid–EDTA], thuốc ức chế thụ thể tiểu cầu glycoprotein [GP] IIb/IIIa), tiểu cầu khổng lồ.

- **PFA-100** (Dade Behring, Deerfield, IL) (đánh giá tổng quát chức năng tiểu cầu bằng máy tự động) dùng để đánh giá khả năng ngưng tập và dính của tiểu cầu bằng thời gian tạo nút cầm máu tiểu cầu, sử dụng máu toàn phần chống đông bằng citrate. Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh von Willebrand (von Willebrand disorder–vWD) và các rối loạn chức năng tiểu cầu có thời gian ngưng kết PFA-100 kéo dài. Thiếu máu (hematocrit [Hct] <30%) và giảm tiểu cầu (<100 × 10⁹/L) có thể gây ra thời gian tạo nút cầm máu tiểu cầu kéo dài.
- **Đo độ ngưng tập tiểu cầu** đánh giá khả năng ngưng tập tiểu cầu xảy ra khi cho các chất kích tập tiểu cầu (xem phần Rối loạn chức năng tiểu cầu).
- Các xét nghiệm đánh giá khi nghi ngờ vWD: Bắt đầu là định lượng kháng nguyên yếu tố von Willebrand (**von Willebrand factor antigen–vWF:Ag**) và thực hiện ít nhất một **xét nghiệm đánh giá hoạt tính của vWF**:
 - **Đồng yếu tố Ristocetin (von Willebrand factor Ristocetin cofactor–vWF:RCO)**: Đo sự ngưng tập của tiểu cầu qua trung gian vWF bằng chất kích hoạt là ristocetin.
 - **Xét nghiệm sử dụng Collagen**: Đo ái lực của vWF với collagen.
- **Phân tích yếu tố von Willebrand đa phân tử** bằng điện di trên gel tách vWF đa phân tử theo kích thước để phân loại vWD thành 2 phân nhóm.

• **Đóng máu huyết tương** (xem Hình 20-1)

- **PT**: Đo thời gian đông của huyết tương sau khi cho thêm thromboplastin (yếu tố tổ chức và phospholipid) và canxi vào huyết tương chống đông bằng citrate.
 - PT kéo dài khi giảm các yếu tố **đóng máu đường ngoại sinh** (yếu tố VII, **đường chung** (yếu tố X, V, prothrombin), và **giảm fibrinogen**, và sử dụng thuốc kháng vitamin K và có các chất ức chế các yếu tố Xa và thrombin (IIa).
 - Tỷ lệ PT được coi là một tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (International normalized ratio–INR) làm giảm sự khác biệt giữa các phòng xét nghiệm (*Thromb Haemost 1983;49:238*).
 - Hầu hết các thuốc thử PT đều được thêm vào chất trung hòa heparin.
 - Xét nghiệm nhanh đo PT/INR từ một giọt máu toàn phần.
- **aPTT**: Đo thời gian đông của huyết tương chống đông citrate sau khi cho thêm canxi, phospholipid, và các phân tử mang điện tích âm. aPTT kéo dài trong các trường hợp: Điều trị heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp (Low -molecular-weight heparin–LMWH), fondaparinux, có các chất ức chế các yếu tố Xa và thrombin (IIa), giảm hoặc có các chất ức chế các yếu tố đóng máu của **đường nội sinh** (v.d., kininogen trọng lượng phân tử cao, prekallikrein, yếu tố

XII, yếu tố XI, yếu tố IX, và yếu tố VIII), **đường chung** (v.d., như, yếu tố V, yếu tố X, prothrombin), và **giảm fibrinogen**.

- **Thời gian thrombin (Thrombin time–TT)**: Đo thời gian đông của huyết tương sau khi cho thêm thrombin vào huyết tương chống đông bằng citrate. TT kéo dài khi giảm số lượng và/hoặc chất lượng của fibrinogen, các sản phẩm giáng hóa của fibrin; điều trị heparin, LMWH, fondaparinux, và có mặt các chất ức chế thrombin (IIa).
- **Fibrinogen**: Định lượng fibrinogen: Phương pháp đánh giá nồng độ fibrinogen có hoạt tính đông máu qua thời gian đông của huyết tương khi cho thêm thrombin. Các tình trạng gây giảm fibrinogen và tiềm ẩn nguy cơ xuất huyết gồm giảm sự tổng hợp ở gan, xuất huyết ồ ạt, và đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation–DIC).
- **D-dimers** là sản phẩm giáng hoá của fibrin dưới tác dụng của plasmin. Nồng độ D-dimer tăng xảy ra ở nhiều bệnh bao gồm huyết khối tĩnh mạch (Venous thromboembolism–VTE), DIC, chấn thương và bệnh ác tính.
- **Xét nghiệm trộn** giúp phân biệt rối loạn đông máu gây kéo dài PT hay aPTT là do thiếu hụt yếu tố đông máu hay do có mặt chất ức chế. Sau khi xét nghiệm phát hiện PT hay aPTT của bệnh nhân kéo dài, trộn huyết tương bệnh nhân theo tỷ lệ 1:1 với huyết tương người bình thường (hoạt tính tất cả các yếu tố = 100%), thời gian đông (PT, aPTT) sẽ trở về bình thường hoặc gần như bình thường nếu thiếu hụt yếu tố đông máu (Bảng 20-1). Nếu khi trộn thời gian đông không trở về bình thường, thì có thể nghĩ đến có chất ức chế quá trình đông máu (với một yếu tố cụ thể), một chất ức chế không đặc hiệu (v.d., chất chống đông lupus [Lupus anticoagulant–LA]), hoặc một loại thuốc chống đông đã gây ra sự kéo dài thời gian đông máu đó.

Bảng 20-1

Thời gian Prothrombin và/hoặc thời gian hoạt hoá Thromboplastin
từng phần kéo dài do thiếu hụt các yếu tố, trộn với đúng tỷ lệ 50:50

Xét nghiệm bất thường

aPTT

PT

PT và aPTT

Nghi ngờ thiếu hụt yếu tố

XII, XI, IX, VIII, HMWK, PK

VII

II, V, X, hoặc fibrinogen

aPTT, thời gian hoạt hoá thromboplastin từng phần; HMWK (high-molecular-weight kininogone), kininogen trọng lượng phân tử cao; PK, prekallikrein; PT, thời gian prothrombin.

BỆNH LÝ TIỂU CẦU

Giảm tiểu cầu

ĐẠI CƯƠNG

Giảm tiểu cầu được định nghĩa khi số lượng tiểu cầu $<140 \times 10^9/L$ tại bệnh viện Barnes-Jewish. Trong trường hợp không có rối loạn chức năng tiểu cầu hoặc tồn thương mạch máu, chảy máu tự phát thường không xảy ra khi số lượng tiểu cầu $>30 \times 10^9/L$.

CHẨN ĐOÁN

Giảm tiểu cầu xảy ra do giảm sản xuất, tăng sự phá hủy, hoặc đào thải các tiểu cầu (Bảng 20–2). Một số bệnh nhiễm trùng có liên quan với giảm tiểu cầu thông qua các cơ chế phức tạp hoặc chưa được biết rõ (*Blood* 2009; 113:6511).

Bảng 20–2

Phân loại giảm tiểu cầu

Giảm sản xuất tiểu cầu

Hội chứng suy tuy

Bẩm sinh

Mắc phải: Thiếu máu bất sản, hemoglobin niệu kritch phát về đêm

Bệnh huyết học ác tính

Thâm nhiễm tuy: Ung thư, u hạt

Xơ tuy: Nguyên hay thứ phát

Dinh dưỡng: Thiếu Vitamin B₁₂ và thiếu folate

Tuy xương bị tổn thương vật lý: Xạ trị, rượu, hoá trị liệu

Tăng hủy ở lách

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa

Hội chứng Felty's

Rối loạn lưu trữ lysosomal

Thâm nhiễm do bệnh máu ác tính

Sinh máu ngoài tuy

Tăng đào thải tiểu cầu

Cơ chế trung gian miễn dịch

Giảm tiểu cầu miễn dịch

Giảm tiểu cầu huyết khối/hội chứng tan máu do ure huyết

Ban xuất huyết sau truyền máu

Giảm tiểu cầu do heparin

Cơ chế trung gian không miễn dịch

DIC

Tiêu thụ tại chỗ (phình động mạch chủ)

Xuất huyết cấp

Giảm tiểu cầu liên quan với nhiễm khuẩn

HIV, HHV-6, ehrlichiosis, rickettsia, sốt rét, viêm gan C, CMV, Epstein-Barr, *Helicobacter pylori*, *E. coli* O157

CMV, cytomegalovirus; DIC, đông máu nội mạch rải rác; HHV-6 (human herpesvirus 6), virut herpes 6 ở người.

Giảm tiểu cầu miễn dịch

ĐẠI CƯƠNG

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenia–ITP) là một rối loạn miễn dịch mắc phải, trong đó kháng thể kháng tiểu cầu làm giảm thời gian sống của tiểu cầu và ức chế sinh mao tiểu cầu dẫn đến giảm tiểu cầu (tiểu cầu $<100 \times 10^9/L$) và tăng nguy cơ chảy máu (*Blood* 2009;113:6511). ITP có thể không rõ nguyên nhân (nguyên phát) hoặc do các tình trạng khác cùng tồn tại (thứ phát), hoặc giảm tiểu cầu do thuốc.

Dịch tễ học

ITP nguyên phát ở người lớn có tỷ lệ mắc là 3,3 trường hợp trên 10^5 dân số (*Am J Hematol* 2010;85:174).

Nguyên nhân

- Trong **ITP nguyên phát**, tự kháng thể kết hợp với kháng nguyên bề mặt tiểu cầu và gây phá huỷ tiểu cầu ở hệ thống liên võng nội mô, bên cạnh đó là sự ức chế sản xuất tiểu cầu thông qua trung gian miễn dịch.
- **ITP thứ phát** xảy ra trong lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus–SLE), hội chứng kháng phospholipid (antiphospholipid antibody–APA), nhiễm HIV, virus viêm gan C (hepatitis C virus–HCV), *Helicobacter pylori*, và các rối loạn tăng sinh tế bào lymphô (*Blood* 2009;113:6511).
- **ITP do thuốc** là kết quả tương tác thuốc-tiểu cầu dẫn đến kết hợp kháng thể (*N Engl J Med* 2007;357:580). Thuốc liên quan đến giảm tiểu cầu bao gồm quinidine và quinine; chất ức chế tiểu cầu abciximab, eptifibatide, tirofiban, và ticlopidine; kháng sinh linezolid, rifampin, sulfonamides, và vancomycin; các phenytoin chống co giật, axit valproic, và carbamazepine; các thuốc giảm đau acetaminophen, naproxen, và diclofenac; cimetidine; và chlorothiazide (*Ann Intern Med* 2005;142:474; www.ouhsc.edu/platelets).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **ITP** biểu hiện điển hình chảy máu niêm mạc nhẹ và ban xuất huyết hoặc giảm tiểu cầu tự nhiên. Đôi khi, ITP có thể biểu hiện chảy máu nặng.
- Nguy cơ chảy máu cao nhất khi tiểu cầu $<30 \times 10^9/L$, nam giới, và tuổi >40 (*Blood* 2010;115:168; *Arch Intern Med* 2000;160:1630).

Test chẩn đoán

Số lượng tiểu cầu trở lại bình thường sau dừng thuốc là nghi thuốc đó gây giảm tiểu

cầu, không chẩn đoán giảm tiểu cầu do thuốc được, khẳng định nếu giảm tiểu cầu tái diễn khi dùng lại thuốc đó ủng hộ chẩn đoán **giảm tiểu cầu do thuốc**.

Xét nghiệm

- Quan sát tiêu bản máu ngoại vi để khẳng định số lượng tiểu cầu trên máy đếm tự động, đánh giá tiểu cầu ngưng kết và đánh giá hình thái tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu.
- Các xét nghiệm không thể khẳng định chẩn đoán ITP tiên phát, mặc dù chúng giúp loại trừ các nguyên nhân thứ phát. **ITP** tiên phát thường có đặc điểm của giảm tiểu cầu một cách đơn độc trong khi không thấy có các bệnh tiềm tàng hoặc do thuốc.
- Xét nghiệm các nguyên nhân nhiễm trùng phối hợp: HIV, HCV, *Helicobacter pylori* (*Blood* 2011;117:4190).
- Xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu thường không giúp chẩn đoán **ITP** vì độ nhạy thấp và giá trị dự báo âm tính thấp (Negative predictive value–NPV) (*Am J Hematol* 2005;78:193).

Kỹ năng chẩn đoán

Chẩn đoán ITP thường đòi hỏi phải xét nghiệm tuy xương, tuy nhiên nó có thể giúp loại trừ các nguyên nhân khác ở những bệnh nhân có thêm bất thường các tế bào máu (Complete blood cell–CBC), không đáp ứng với điều trị ức chế miễn dịch, hoặc có dấu hiệu hoặc triệu chứng không điển hình (*Blood* 2011;117:4190).

ĐIỀU TRỊ

- Quyết định điều trị **ITP tiên phát** phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của giảm tiểu cầu và mức độ chảy máu.
- Điều trị ban đầu, khi có chỉ định, bao gồm **glucocorticoid** (thường prednisone uống 1 mg/kg/ngày × 21 ngày). Bệnh nhân không đáp ứng hoặc có chảy máu liên tục cũng nên điều trị immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (**IVIg**; 1 g/kg × 1 ngày) hoặc anti-D immunoglobulin (**WinRho**) nếu bệnh nhân là nhóm Rh dương (sau cắt lách không hiệu quả). WinRho hoạt động bằng cách hình thành phức hợp với các tế bào dòng hồng cầu được bọc anti-D, chúng gắn vào các đại thực bào lách trong các hệ thống liên võng nội mô và ngăn ngừa sự phá hủy tiểu cầu. Tác dụng phụ: có thể gây tan máu nặng, và yêu cầu phải theo dõi sát sau truyền các dấu hiệu của tan máu. Giảm liều WinRho nếu hemoglobin (Hgb) <10 g/dL và tránh khi Hgb là <8 g/dL. Hầu hết các trường hợp ITP tiên phát ban đầu đáp ứng với điều trị trong vòng 1 đến 3 tuần.
- Không đáp ứng có khoảng 30% đến 40%: Biểu hiện tái phát trong thời gian giảm dần liều steroid là ITP kháng steroid, đối với những trường hợp này mục tiêu điều trị là duy trì số lượng tiểu cầu ở mức an toàn để phòng chảy máu nặng (thường là

$\geq 30 \times 10^9/L$) và giảm thiểu độc tính liên quan đến điều trị. Hai phần ba số bệnh nhân có ITP kháng thuốc sẽ đáp ứng hoàn toàn bền vững sau **cắt lách**. Sử dụng vắc-xin phế cầu khuẩn, viêm màng não, và *cúm Haemophilus* B trước cắt lách hoặc sau cắt lách.

- Đối với những bệnh nhân không cắt lách hoặc cắt lách thất bại, lựa chọn điều trị bao gồm liệu pháp prednisone đơn thuần hoặc phối hợp: IVIg, điều trị nội tiết tố androgen bằng danazol, các chất ức chế miễn dịch khác, hoặc **rituximab** (kháng thể đơn dòng kháng CD20) (*Blood* 2011; 117:4190).
- Có hai thụ thể thrombopoietin (Thrombopoietin receptor-TPO-R) chủ vận để điều trị bệnh nhân ITP tiên phát kháng thuốc có tăng nguy cơ chảy máu. **Romiplostim** (Nplate), tiêm dưới da hàng tuần, và **eltrombopag** (Promacta) uống mỗi ngày một lần, giúp cải thiện số lượng tiểu cầu bền vững ở phần lớn bệnh nhân ITP kháng thuốc sau từ 5 đến 7 ngày bắt đầu điều trị. Biến chứng tiềm ẩn bao gồm huyết khối và xơ hóa tủy xương (*Lancet* 2011; 377:393; *Lancet* 2008; 371:395).
- Xử trí ITP thứ phát có thể bao gồm kết hợp điều trị các bệnh nền và phương pháp điều trị sử dụng cho ITP tiên phát.
- Truyền tiểu cầu cho giảm tiểu cầu do thuốc nặng có thể làm giảm nguy cơ chảy máu, hiệu quả của IVIg, steroids, và thay huyết tương không rõ ràng.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng ure máu tan huyết

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura–TTP) và **hội chứng tan máu tăng ure (Hemolytic uremic syndrome–HUS)** là những bệnh lý huyết khối vi mạch (Thrombotic microangiopathies–TMAs) do ngưng tập tiểu cầu–vWF và tiếp đó ngưng tập tiểu cầu-fibrin, dẫn đến giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu vi mạch (Microangiopathic hemolytic anemia–MAHA), và thiếu máu tạng. Thông thường, các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm cho phép phân biệt TTP với HUS. TMA có thể xảy ra phối hợp với DIC, nhiễm HIV, tăng huyết áp ác tính, viêm mạch máu, độc tính liên quan đến ghép tế bào gốc và ghép tạng, các tác dụng phụ của thuốc, biến chứng liên quan đến mang thai như tiền sản giật/sản giật và hội chứng HELLP (hội chứng tan máu tăng men gan và giảm tiểu cầu [Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets]).

Dịch tễ học

TTP có tỷ lệ khoảng 11,3 trường hợp trên 10^6 người, thường xảy ra ở phụ nữ và

người Mỹ gốc Phi (*J Thromb Haemost* 2005;3:1432). **HUS điển hình** thường xảy ra trong viêm dạ dày ruột nặng ở trẻ em. Người lớn có thể biểu hiện cả hai biến thể **điển hình** và **không điển hình** (không viêm dạ dày ruột phối hợp) của **HUS**.

Nguyên nhân

- Thiểu protease phân cắt vWF huyết tương trung gian qua các tự kháng thể: Một disintegrin và metalloproteinase với một thrombospondin motif loại 1, thành phần 13 (ADAMTS13), dẫn đến vWF multimers lớn bất thường tăng cao, thường gây **TTP** (*N Engl J Med* 1998;339:1578). Các multimers vWF bất thường dính các tiểu cầu một cách tự nhiên và có thể tạo ngưng tập tiểu cầu-vWF tắc nghẽn trong vi tuần hoàn và các bệnh vi mạch. Các bệnh vi mạch này có thể liên quan đến rối loạn hoặc tổn thương chức năng nội mô.
- Thiểu nặng ADAMTS13 không gây HUS và các loại khác của TMA, ngoại trừ một số trường hợp phối hợp với HIV và mang thai.
- HUS tổn thương ruột hoặc điển hình** có nhiễm *Escherichia coli* (O157:H7) sản sinh độc tố giống Shiga trong hội chứng ure máu tan huyết *Escherichia coli* (Shiga toxicogenic Escherichia coli-hemolytic uremic syndrome [STEC-HUS]).
- HUS** cũng có thể liên quan đến ghép, các loại thuốc gây tổn thương nội mô, và mang thai (*Kidney Int Suppl* 2009;112:S8).
- Các tổn thương di truyền bẩm sinh hoặc mắc phải trong điều hoà con đường bô thể chiếm 30% đến 50% các trường hợp trường hợp HUS không điển hình (*Ann Rev Path Mech Dis* 2008;3:249).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các triệu chứng đầy đủ của **TTP**, chiếm <30% các trường hợp, bao gồm **giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu vi mạch, sốt, suy thận, và rối loạn thần kinh**.
- Những biểu hiện của giảm tiểu cầu và MAHA nên nghi ngờ đến **TTP-HUS** trong trường hợp không thấy những nguyên nhân có tính chất xác định khác.
- TTP di truyền (hội chứng Upshaw-Schulman): Bệnh nhân có đột biến gen lặn chịu trách nhiệm tổng hợp ADAMTS13 nằm trên nhiễm sắc thể 9q34, tái phát nhiều lần.
- Tiêu chảy thường có máu, và đau bụng thường là tiền triệu của STEC-HUS.
- Suy thận rõ rệt thường xảy ra ở bệnh nhân HUS.

Test chẩn đoán

- TMAs tạo ra các mảnh vỡ hồng cầu, số lượng tiểu cầu giảm trên tiêu bản máu ngoại vi. Các dấu hiệu giảm huyết sắc tố, số lượng hồng cầu lưới tăng cao, giảm haptoglobin, và tăng men lactate dehydrogenase chứng tỏ có biểu hiện của tan máu.

- TTP rải rác có biểu hiện của TMA, PT và APTT bình thường, biểu hiện của hội chứng tăng ure máu từ nhẹ đến trung bình, giảm nặng hoạt tính ADAMTS13, và đôi khi phát hiện được kháng thể kháng ADAMTS13.
- HUS điển hình có TMA và suy thận cấp tính. Cây phân kết quả *E. coli* O157 có độ nhạy cao hơn so với xét nghiệm độc tố Shiga. Tuy nhiên, các mẫu phân thu được sau tiêu chảy làm giảm độ nhạy cảm của cả hai xét nghiệm này (*Kidney Int* 2009;75:S29).
- Trong trường hợp không có yếu tố nguy cơ xét nghiệm cho **HUS không điển hình** nên thực hiện các xét nghiệm phân tử và huyết thanh học kết hợp bô thể các đột biến yếu tố H và I hay các tự kháng thể qua các xét nghiệm liên quan.

ĐIỀU TRỊ

- Chủ yếu điều trị cho **TTP** là bao gồm điều trị khẩn trương bằng trao đổi huyết tương (Plasma exchange–PEX) hằng ngày bằng 1,0 đến 1,5 thể tích huyết tương cơ thể. PEX thường được tiếp tục duy trì trong vài ngày sau khi số lượng tiểu cầu và lactate dehydrogenase (LDH) bình thường.
 - Nếu không thể tiến hành PEX hoặc bị trì hoãn, truyền ngay lập tức **huyết tươi đông lạnh (Fresh frozen plasma–FFP)** để thay thế ADAMTS13.
 - Phổ biến hiện nay là điều trị **glucocorticoid**: Uống Prednisone 1 mg/kg/ngày. Cần nhắc liệu trình corticosteroid liều cao ngắn ngày (truyền tĩnh mạch methylprednisolone 0,5 đến 1,0 g/ngày) trong trường hợp bệnh nặng hoặc bệnh nhân không đáp ứng PEX (*Blood* 2010;116:4060).
 - Chống chỉ định tương đối, truyền tiểu cầu trong trường hợp không chảy máu nghiêm trọng có thể gây tắc vi mạch máu.
 - Khoảng 90% bệnh nhân được điều trị đạt lui bệnh. Tái phát có thể xảy ra trong vòng vài ngày tới vài năm sau khi lui bệnh.
 - Điều trị bằng **rituximab** giúp đạt lui bệnh ổn định sau TTP tái phát (*Ann Intern Med* 2003;138:105; *Thromb Haemost* 2009;101:233).
 - **Ức chế miễn dịch** với cyclophosphamide, azathioprine, hoặc vincristine và cắt lách có thể thành công trong việc điều trị TTP dai dẳng hoặc tái phát (*Ann Hematol* 2002;81:7; *Blood* 2000;96:1223).
- **STEC-HUS** thường không cải thiện với PEX và vẫn phải điều trị hỗ trợ. Điều trị kháng sinh không đẩy nhanh phục hồi hoặc giảm thiểu độc tính đối với STEC-HUS.
- **TMA liên quan đến các chất ức chế calcineurin** (cyclosporine, tacrolimus) thường đáp ứng với giảm liều thuốc hoặc dừng thuốc.
- **HUS không điển hình** trong trường hợp không có các yếu tố nguy cơ thường dẫn đến suy thận mạn tính yêu cầu phải lọc máu.
 - Năm 2011, Cơ quan Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug

Administration–FDA) đã phê duyệt điều trị eculizumab cho **trường hợp HUS không phải STEC**. Eculizumab là một kháng thể đơn dòng người gắn với bô thể protein C5, ngăn chặn sự phân cắt nó thành C5a và gây độc màng tế bào tấn công phức hợp C5b-9, do đó ức chế hoạt hoá bô thể (*Blood* 2011;118:3303).

- Tiêm phòng *Neisseria meningitidis* (viêm màng não mủ) phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị eculizumab.

Giảm tiểu cầu do heparin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Giảm tiểu cầu do heparin (Heparin induced thrombocytopenia–HIT) là một rối loạn tăng đông mắc phải do tự kháng thể nhắm mục tiêu heparin và phức hợp yếu tố 4 tiểu cầu (Platelet factor 4–PF4). HIT điển hình thường biểu hiện giảm số lượng tiểu cầu ít nhất 50% so với số lượng tiểu cầu trước dùng thuốc. Biến chứng chính của các trường hợp HIT bao gồm huyêt khối động mạch và tĩnh mạch.

Dịch tễ học

Tỷ lệ HIT thay đổi theo bối cảnh lâm sàng, phương thức chống đông máu, liều dùng, thời gian điều trị và trước điều trị. Nó dao động từ 0,1% đến 1,0% ở những bệnh nhân nội khoa và sản khoa điều trị dự phòng và điều trị heparin không phân đoạn (Unfractionated heparin–UFH), cho đến >1% đến 5% ở bệnh nhân được điều trị dự phòng UFH sau khi thay toàn bộ khớp háng hoặc khớp gối hoặc phẫu thuật tim lồng ngực (*Chest* 2012;141:e495s). Bệnh nhân điều trị với LMWH có tỷ lệ HIT thấp (*Thromb Res* 2009;124:189). HIT hiếm khi liên quan với các pentasaccharide fondaparinux tổng hợp (*N Engl J Med* 2007;356:2653).

Nguyên nhân

Những bệnh nhân đáp ứng miễn dịch sản xuất các tự kháng thể kết hợp với phức hợp PF4/heparin, có thể gây hoạt hóa tiểu cầu, gây giảm tiểu cầu, và dẫn đến hình thành cục máu đông thông qua tăng sản phẩm thrombin (*Blood* 2003;101:31).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- HIT thường phát triển trong vòng 5 đến 14 ngày sau khi sử dụng heparin (**HIT–khởi phát điển hình**). Trường hợp ngoại lệ bao gồm **HIT biểu hiện chậm** xảy ra sau khi ngừng heparin, và **HIT biểu hiện sớm** bắt đầu trong vòng 24 giờ đầu tiên điều trị heparin ở bệnh nhân gần đây đã điều trị heparin (*Chest* 2012;141:e495s).

- HIT nghi ngờ khi giảm tiểu cầu xảy ra trong quá trình điều trị heparin bất kỳ đường nào trong trường hợp không có nguyên nhân nào khác gây giảm tiểu cầu.
- Hệ thống tính điểm 4T** (Bảng 20–3) đã được phát triển để hỗ trợ xác định thử khả năng HIT (*J Thromb Haemost* 2006;4:759).
- HIT hiếm khi gây giảm tiểu cầu nặng và chảy máu.
- Biến chứng huyết khối tắc mạch** (v.d., giảm tiểu cầu do heparin và huyết khối [Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis—HITT]), hay gặp ở tĩnh mạch hơn động mạch, xảy ra ở 30% đến 75% bệnh nhân HIT. Huyết khối có thể xuất hiện trước, đồng thời hoặc sau giảm tiểu cầu.
- HIT gây huyết khối tĩnh mạch ở vị trí tiêm heparin biểu hiện nhồi máu da dày lên, đôi khi không có giảm tiểu cầu.
- HIT có thể gây ra phản ứng dị ứng toàn thân sau truyền tĩnh mạch liều tấn công (bolus) heparin, đặc trưng bởi sốt, tụt huyết áp, khó thở, và ngừng tim.

Test chẩn đoán

- Theo dõi số lượng tiểu cầu 2 đến 3 ngày/lần trong thời gian điều trị heparin ở bệnh nhân có trên 1% nguy cơ HIT (*Chest* 2012;141:e495s).

Bảng 20–3	Hệ thống tính điểm 4 T dùng để đánh giá nguy cơ giảm tiểu cầu do heparin		
T	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Giảm tiểu cầu (Thrombocytopenia)	Giảm <30% hoặc thấp nhất <10 k/cumm (mm^3)	Giảm 30%–50% hoặc thấp nhất 10–19 k/cumm (mm^3)	Giảm >50% hoặc thấp nhất ≥20 k/cumm (mm^3)
Thời gian giảm tiểu cầu (Timing of thrombocytopenia)	4 ngày không có phơi nhiễm trước đó	Có thể khoảng 5–10 ngày, không rõ; >10 ngày; 1 ngày (phơi nhiễm 31–100 ngày)	Khoảng 5–10 ngày khi phơi nhiễm hoặc 1 ngày (phơi nhiễm đã 30 ngày)
Triệu chứng huyết khối (Thrombotic event)	Không có huyết khối	Huyết khối tái phát hoặc tiến triển; tổn thương ban đỏ ở da; huyết khối chưa kiểm chứng	Xác định huyết khối; hoại tử da; tiến triển cấp tính sau liều lớn (bolus) UFH
Nguyên nhân khác của giảm tiểu cầu	Xác định có nguyên nhân khác	Có thể có nguyên nhân khác	Không có nguyên nhân khác

Tổng số điểm của cả 4 mục T dùng để xác định nguy cơ trên lâm sàng: Cao (6–8 điểm), trung bình (4–5 điểm), thấp (0–3 điểm).

- Đối với nghi ngờ HIT, xét nghiệm kháng thể PF4 cải thiện độ chính xác chẩn đoán.
 - Hầu hết các phòng xét nghiệm sử dụng phương pháp ELISA.
 - Phát hiện kháng thể PF4 type: IgG, IgM, IgA trong huyết thanh của bệnh nhân là một xét nghiệm sàng lọc nhạy trong việc chẩn đoán HIT nhưng thiếu đặc hiệu cho HIT.
 - Tính đặc hiệu cải thiện khi chỉ phát hiện các kháng thể IgG và xét nghiệm ELISA dương tính được định lượng bằng đơn vị mật độ quang (Optical density–OD). Khi OD tăng cao, nhiều khả năng bệnh nhân mắc HIT.
 - Tác động của những cải tiến về độ nhạy là không rõ ràng, dẫn đến các tiêu chí khác nhau cho “ELISA HIT dương tính” (*Blood* 2012;119:2209; *Chest* 2012;141(Suppl):e495s).
- Có hai xét nghiệm chức năng chẩn đoán HIT: định lượng sự tiết serotonin (Serotonin release assay–SRA) và hoạt hóa tiểu cầu do heparin (Heparin-induced platelet activation–HIPA; phổ biến hơn ở châu Âu).
 - Cả hai xét nghiệm nhằm phát hiện kháng thể PF4 trong huyết thanh bệnh nhân có khả năng hoạt hóa tiểu cầu đối chứng khi có mặt của heparin.
 - Những xét nghiệm này nhạy và đặc hiệu cho HIT, cần thiết được gửi đến phòng xét nghiệm tham chiếu, vì vậy kết quả có thể chậm sau vài ngày.
- Khi khả năng xuất hiện HIT trên lâm sàng thấp, không có chỉ định làm xét nghiệm tìm kháng thể HIT.
- Khi khả năng xuất hiện HIT trên lâm sàng ở mức trung bình-cao, xét nghiệm ELISA PF4 âm tính có giá trị loại trừ HIT.
- Khi khả năng xuất hiện HIT trên lâm sàng cao, xét nghiệm chức năng (SRA hoặc HIPA) nên hỗ trợ khẳng định ELISA PF4 dương tính để cải thiện độ đặc hiệu.

ĐIỀU TRỊ

- Kết quả xét nghiệm kháng thể PF4 thường muộn nếu đánh giá lâm sàng để xác định điều trị ban đầu.
- Khi nghi ngờ rõ HIT, bắt đầu điều trị bằng cách **loại bỏ tất cả heparin** đang dùng.
- Bệnh nhân đang có hoặc có nguy cơ cao bị huyết khối cần thay thế thuốc chống đông máu (*Blood* 2012;119:2209) bằng chất ức chế thrombin trực tiếp (Direct thrombin inhibitor–DTI) (**argatroban hoặc lepirudin**; xem mục Thuốc trong phần Xử lý huyết khối tĩnh mạch). Mặc dù thiếu bằng chứng ủng hộ từ các thử nghiệm lâm sàng và không được FDA chấp thuận cho chỉ định của HIT, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét sử dụng fondaparinux trong điều trị HIT nếu DTI đường tiêm không có sẵn (*J Thromb Haemost* 2011;9:2389). Không được thay thế LMWH cho UFH do tỷ lệ cao của phản ứng chéo với các kháng thể HIT.
- Thăm dò hình ảnh (v.d., siêu âm [Ultrasound–US] làm nghiệm pháp ép tĩnh mạch chi dưới) để phát hiện huyết khối tĩnh mạch không có triệu chứng, nếu có thì phải dùng thuốc chống đông máu trong thời gian dài (*Blood* 2003;101:31).

- Bắt đầu điều trị warfarin chỉ sau khi số lượng tiểu cầu về bình thường, với liều thấp ban đầu, phối hợp với DTI cho 5 ngày, để giảm nguy cơ hoại tử chi do hiện tượng tăng đông đang diễn ra và sự suy giảm của protein C và S.
- DTIs kéo dài INR và đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận khi chuyển từ DTI sang warfarin (xem mục Thuốc trong phần Xử lý huyết khối tĩnh mạch).
- DTI đường uống và các chất ức chế Xa (dabigatran và rivaroxaban) chưa được đánh giá là an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân HIT có hoặc không có huyết khối.
- Thời gian khuyến cáo điều trị chống đông trong HIT phụ thuộc vào tình huống lâm sàng: 4 tuần cho **HIT đơn thuần** (không có huyết khối) và 3 tháng đối với **HIT liên quan đến huyết khối** (*Chest 2012;141:e495s*) (xem mục Thuốc trong phần Xử lý huyết khối tĩnh mạch).

Ban xuất huyết sau truyền máu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Ban xuất huyết sau truyền máu (Posttransfusion purpura–PTP), là một hội chứng hiếm gặp đặc trưng bởi sự hình thành của những kháng thể đồng loài (alloantibodies) chống lại kháng nguyên tiểu cầu, phổ biến nhất HPA-1a xuất hiện sau truyền các thành phần máu và gây giảm tiểu cầu nặng.

Dịch tễ học

PTP có tỷ lệ là 1 trong 50.000 đến 100.000 lần truyền máu, mặc dù ~2% dân số có nguy cơ tiềm ẩn đối với PTP dựa vào tần suất của HPA-1b/1b.

Nguyên nhân

GP IIIa có một vị trí quyết định kháng nguyên đa hình (epitope polymorphic) gọi là HPA-1a/b. **PTP** điển hình thường xảy ra ở HPA-1b/1b ở những phụ nữ đã mang thai nhiều lần hoặc bệnh nhân đã được truyền máu trước đó nay tiếp xúc lại HPA-1a do truyền máu. Một đáp ứng “quên” tạo ra kháng thể đồng loài với kiểu hình HPA-1a, dẫn đến nhận biết tiểu cầu âm tính với HPA-1a của bệnh nhân và gây giảm tiểu cầu. Trong một số trường hợp, kháng thể đồng loài nhận ra kiểu hình đặc hiệu tiểu cầu khác nhau (HPA-3a/b, HPA-5a/b).

CHẨN ĐOÁN

- Trong trường hợp PTP, giảm tiểu cầu nặng ($<15 \times 10^9/L$) xảy ra trong khoảng 7 đến 10 ngày sau truyền máu.
- Nếu nghi ngờ PTP, phải khẳng định bằng phát hiện kháng thể đồng loài của tiểu cầu.

ĐIỀU TRỊ

Mặc dù cuối cùng tiểu cầu cũng tự hồi phục, nhưng có chảy máu thì cần phải điều trị. Phương pháp điều trị hiệu quả bao gồm IVIg và lọc huyết tương. Truyền tiểu cầu từ người cho thiếu các epitope gây bệnh (diễn hình HPA-1a) không có hiệu quả rõ ràng cao hơn so với truyền tiểu cầu ngẫu nhiên, và ở hầu hết các bệnh viện không có sẵn tiểu cầu âm tính với HPA-1a. Truyền dự phòng tiểu cầu không rõ tình trạng HPA-1 cho bệnh nhân có PTP và chảy máu nặng (*Am J Hematol* 2004;76:258).

Giảm tiểu cầu khi có thai

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Giảm tiểu cầu khi có thai (số lượng tiểu cầu không thấp hơn $70 \times 10^9/L$) là giảm tiểu cầu nhẹ lành tính có liên quan đến mang thai.

Dịch tễ học

Giảm tiểu cầu khi mang thai tự phát xảy ra trong khoảng 5% đến 7% trong toàn bộ phụ nữ mang thai không có biến chứng (*Clin Obstet Gynecol* 1999;42:327).

Nguyên nhân

Cơ chế **giảm tiểu cầu khi mang thai** vẫn chưa được biết rõ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Giảm tiểu cầu khi mang thai xảy ra trong ba tháng cuối của thời kỳ mang thai. Sản phụ không có triệu chứng và thai nhi không bị ảnh hưởng.

Chẩn đoán phân biệt

Các nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu trong thời kỳ mang thai bao gồm **ITP**, **tiền sản giật**, **sản giật**, hội chứng **HELLP**, **TTP**, và **DIC**.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm chẩn đoán giảm tiểu cầu khi mang thai bao gồm đánh giá toàn diện để tìm bằng chứng của tán huyết, nhiễm trùng, tăng huyết áp, rối loạn chức năng gan và để nhằm phân biệt các hội chứng này.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Giảm tiểu cầu và giảm tiểu cầu thai kỳ liên quan đến tiền sản giật và sản giật thường mất đi ngay sau đẻ.

Tăng tiểu cầu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Tăng tiểu cầu được xác định khi số lượng tiểu cầu $>440 \times 10^9/L$ tại bệnh viện Barnes-Jewish.

Phân loại

Tăng tiểu cầu có thể được chia thành hai loại: tăng tiểu cầu phản ứng và tăng tiểu cầu đơn dòng (*Thrombosis* 2011;2011:536062).

- **Tăng tiểu cầu phản ứng** có thể xảy ra trong quá trình phục hồi giảm tiểu cầu, sau cắt lách, hoặc để đáp ứng với tình trạng thiếu sắt, tình trạng viêm cấp hoặc mạn tính, sau chấn thương, và trong bệnh ác tính và có thể tăng rất cao ($>1 \times 10^6/\mu\text{L}$). Tăng tiểu cầu được khẳng định trên tiêu bản máu ngoại vi. Bệnh nhân tăng tiểu cầu phản ứng có nguy cơ huyết khối hoặc chảy máu rất thấp. Tiểu cầu về bình thường sau khi điều chỉnh các rối loạn nền. Tăng tiểu cầu đơn dòng và phản ứng có thể cùng tồn tại; nếu đi kèm với biến chứng huyết khối, thì nên tìm kiếm rối loạn tăng sinh tuỷ tiềm ẩn.
- **Tăng tiểu cầu tiên phát (Essential thrombocytosis-ET)** là một rối loạn tăng sinh tuỷ mạn tính. Tiến triển cuối cùng đến xơ tuỷ, löxêmi cấp dòng tuỷ, hoặc hội chứng rối loạn sinh tuỷ, xảy ra với một tỷ lệ nhỏ trong số bệnh nhân ET (*Br J Haematol* 2005;130:153).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

ET có thể phát hiện tình cờ hoặc có biểu hiện triệu chứng huyết khối hoặc xuất huyết. Nguy cơ huyết khối tăng theo tuổi, bị huyết khối trước đó, thời gian mắc bệnh, và các bệnh đi kèm khác (*Blood* 1999;93:417). Bệnh đau đốt chi (Erythromelalgia), do tắc huyết khối tiểu cầu vi mạch, biểu hiện đau dữ dội hoặc đau nhói ở chi, thường ở bàn chân. Tiếp xúc với lạnh thường làm giảm triệu chứng. Ở bệnh nhân ET, khi số lượng tiểu cầu $>1.000 \times 10^9/\text{L}$ nếu có xuất huyết, thường do phối hợp với giảm yếu tố vWF mắc phải (*Blood* 1993;82:1749).

Khám thực thể

Khoảng 50% bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát có lách to nhẹ. Dấu hiệu điển hình của erythromelalgia bao gồm ban đỏ và sự ấm nóng ở các ngón chi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Năm 2008, Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization–WHO) đã sửa đổi 4 tiêu chuẩn chẩn đoán gồm: (*Current Hematologic Malignancy Reports 2007;4:33*)

- Số lượng tiểu cầu $>450 \times 10^9/L$.
- Sinh thiết tủy xương thấy tăng mňa tiểu cầu trưởng thành và không thấy tăng sinh dòng hồng cầu hoặc bạch cầu hạt.
- Không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh loxêmi kinh dòng bạch cầu hạt (Chronic myelogenous leukemia–CML), đa hồng cầu, và xơ tuỷ (myelofibrosis) theo tiêu chuẩn của WHO.
- Sự hiện diện của đột biến JAK2V617F hoặc dấu ấn đơn dòng khác (*Lancet 2005;365:1054*) hoặc không có bằng chứng của tăng tiểu cầu phản ứng nếu không thấy chỉ dấu vô căn (*Leukemia 2008;22:14*).

ĐIỀU TRỊ

Những bệnh nhân cần điều trị giảm tiểu cầu bao gồm: tuổi >60 , tiền sử huyết khối hoặc xuất huyết, tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá, hoặc tăng lipid máu. Đa số các biến chứng huyết khối xảy ra ở bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng vừa phải. Điều trị thường nhằm mục đích giảm số lượng tiểu cầu $\leq 400 \times 10^9/L$. Thuốc giảm tiểu cầu bao gồm **hydroxyurea** và **anagrelide**, hoặc **interferon- α** cho bệnh nhân có thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (*Blood 2001;97:863*).

- Những bằng chứng còn hạn chế cho thấy điều trị hydroxyurea kéo dài có nguy cơ gây loxêmi rất thấp.
- Các tác dụng phụ của Anagrelide bao gồm nhịp tim nhanh, rung nhĩ, giữ nước, và đau đầu.
- Hydroxyurea và anagrelide giúp kiểm soát số lượng tiểu cầu tương tự nhau nhưng anagrelide gây ra nhiều biến chứng hơn (*N Engl J Med 2005;353:33*).
- Gận tiểu cầu giúp làm giảm nhanh chóng số lượng tiểu cầu trong điều trị huyết khối động mạch cấp.

Rối loạn chất lượng tiểu cầu

ĐẠI CƯƠNG

Rối loạn chức năng tiểu cầu biểu hiện xuất huyết niêm mạc và xuất huyết dưới da nhưng số lượng tiểu cầu, PT và APTT bình thường, và các xét nghiệm sàng lọc

vWD bình thường. Hầu hết các rối loạn về chức năng tiêu cầu tiềm tàng thể hiện trên xét nghiệm phân tích chức năng tiêu cầu trên máy tự động PFA-100 thấy kéo dài. Tuy nhiên, nếu trên lâm sàng nghi ngờ nhiều đến rối loạn chức năng tiêu cầu ở bệnh nhân có các kết quả xét nghiệm đông cầm máu bình thường vẫn nên nghiên cứu ngưng tập tiêu cầu trên in vitro.

Phân loại

- **Rối loạn chức năng tiêu cầu bẩm sinh** bao gồm: bất thường thụ thể hoạt hoá, dẫn truyền và hiện tượng tiết của tiêu cầu; bất thường glycoprotein gây rối loạn chức năng dính, ngưng tập tiêu cầu; bất thường khung-màng tế bào; bất thường hạt tiêu cầu. Xét nghiệm ngưng tập tiêu cầu in vitro có thể xác định bất thường chức năng với các loại chất kích thích, tương ứng với một thiếu hụt đặc thù v.d., như các rối loạn di truyền lặn hiếm gặp như bất thường chức năng dính tiêu cầu gặp trong hội chứng Bernard-Soulier (thiếu GP Ib/IXV) và rối loạn chức năng ngưng tập tiêu cầu trong bệnh Glanzmann (thiếu GP IIb/IIIa [thụ thể fibrinogen]).
- **Rối loạn chức năng tiêu cầu mắc phải** phổ biến hơn các rối loạn bẩm sinh.
 - Các tình trạng liên quan đến rối loạn chức năng tiêu cầu mắc phải bao gồm: các rối loạn chuyển hoá (urê máu cao, suy gan), hội chứng tăng sinh tuỷ, rối loạn sinh tuỷ, loxêmi cấp, bệnh lý tăng gamma đơn dòng, và tổn thương tiêu cầu sau bypass (bypass) tim phổi.
 - **Rối loạn chức năng tiêu cầu do thuốc** do tác dụng phụ của một số loại thuốc như: liều cao penicillin, aspirin, các thuốc chống viêm không steroid khác (nonsteroidal anti-inflammatory drugs—NSAID), và ethanol. Các nhóm thuốc khác như: kháng sinh β -lactam, chẹn β giao cảm, chẹn kênh calcium, nitrat, kháng histamin, thuốc hướng thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng, và các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc có thể gây rối loạn chức năng tiêu cầu trong ống nghiệm nhưng hiếm khi gây chảy máu.
 - Một số **thực phẩm và các sản phẩm thảo dược** có thể ảnh hưởng đến chức năng tiêu cầu bao gồm cả axit béo omega-3, chất chiết xuất từ tỏi và hành tây, gừng, bạch quả, nhân sâm, nấm cây đen. Bệnh nhân nên ngừng sử dụng thuốc thảo dược và các chất hỗ trợ dinh dưỡng trong khi điều trị chống đông và ít nhất 1 tuần trước khi phẫu thuật lớn (*Thromb Res* 2005;117:49; *Gây mê* 2002;57:889).

ĐIỀU TRỊ

- Truyền tiêu cầu nếu chảy máu nhiều. Các bài báo đã cho thấy kết quả kiểm soát thành công xuất huyết nghiêm trọng bằng yếu tố VIIa tái tổ hợp (Recombinant factor VIIa—rFVIIa).
- Điều trị **rối loạn chức năng tiêu cầu do ure huyết cao** bao gồm (*Nature Clinical Practice Nephrology* 2007;3:138):

- Lọc máu, cải thiện ure huyết.
- Tăng Hct tới ~30%, bằng truyền máu hoặc erythropoietin.
- Desmopressin (diamino-8-D-arginine vasopressin [DDAVP], 0,3 mcg/kg, tĩnh mạch) để kích thích sản xuất vWF từ tế bào nội mô.
- Estrogen liên hợp (0,6 mg/kg mỗi ngày, tĩnh mạch, trong 5 ngày), có thể cải thiện chức năng tiêu cầu cho đến 2 tuần.
- Truyền tiểu cầu ở bệnh nhân đang có chảy máu, mặc dù tiểu cầu truyền vào sẽ nhanh chóng bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi urê huyết.
- **Điều trị rối loạn chức năng tiêu cầu do tác dụng phụ của thuốc**
 - **Aspirin** ức chế không hồi phục cyclooxygenase-1 (COX-1) và cyclooxygenase-2 (COX-2). Tác dụng này của nó giảm sau 7 đến 10 ngày do sản xuất tiểu cầu mới.
 - Kể từ khi có các **NSAIDs** khác ức chế có hồi phục COX-1 và COX-2, tác dụng phụ của chúng chỉ kéo dài vài ngày. **Ức chế COX-2** có hoạt tính kháng tiêu cầu với liều cao, nhưng chúng có tác dụng tối thiểu trên tiêu cầu ở liều điều trị.
 - **Thienopyridines** ức chế ngưng tập tiểu cầu bằng cách ngăn chặn không phục hồi thụ thể ADP của tiểu cầu là P2Y12 (clopidogrel và Prasugrel) hoặc có hồi phục (ticagrelor).
 - **Dipyridamole**, đơn thuần hoặc kết hợp với aspirin (Aggrenox), ức chế chức năng tiêu cầu bằng cách tăng cyclic adenosine monophosphate (cAMP) nội bào.
 - **Abciximab, eptifibatide và tirofiban** chặn ngưng tập phụ thuộc receptor IIb/IIIa (xem Chương 4, Bệnh tim thiếu máu cục bộ).
 - Truyền bù tiểu cầu cho các rối loạn chức năng tiêu cầu do thuốc, ngoại trừ ngay sau khi điều trị tirofiban và eptifibatide.
 - Dừng thuốc kháng tiêu cầu không hồi phục trong 7 đến 10 ngày trước khi làm thủ thuật xâm lấn có chọn lọc.

RỐI LOẠN CHẢY MÁU DI TRUYỀN

Hemophilia A

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hemophilia A là một bệnh chảy máu di truyền gây ra do đột biến gen lặn quy định tổng hợp yếu tố VIII nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X.

Dịch tễ học

Hemophilia A chiếm ~1/5.000 trẻ trai mới sinh. Khoảng 40% các trường hợp xảy ra trong gia đình không có tiền sử của bệnh ưa chảy máu, phản ánh tỷ lệ cao của đột biến tế bào mầm tự phát trong gen yếu tố VIII (*N Engl J Med* 2001;344:1773).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh hemophilia mức độ nặng thường biểu hiện chảy máu khớp và máu tụ tự phát, tiêu máu, và chảy máu kéo dài sau chấn thương và sau mổ. Chảy máu lặp đi lặp lại ở một khớp “đích” gây ra viêm bao hoạt dịch mạn và bệnh khớp do hemophilia.
- Bệnh hemophilia mức độ trung bình biểu hiện chảy máu tự phát ít, và có thể chỉ bị chảy máu quá nhiều sau chấn thương hoặc phẫu thuật.

Test chẩn đoán

Định lượng yếu tố VIII: Mức độ nặng (<1%), mức trung bình (1% đến 5%), và mức độ nhẹ (>5% đến <40%). Bệnh hemophilia mức độ nhẹ với yếu tố VIII ≥30% có thể không có APTT kéo dài.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Hemophilia A nhẹ đến trung bình có chảy máu nhẹ:
DDAVP (0,3 µg/kg pha trong 50 đến 100 mL nước muối sinh lý truyền tĩnh mạch trên 30 phút, hoặc 300 µg đường mũi [Stimate: 1,5 mg/mL] liều 12 giờ/lần). Tăng hoạt tính yếu tố VIII gấp ba đến năm lần và có thời gian bán hủy 8 đến 12 giờ. Dung nạp thuốc nhanh có thể đạt sau vài liều (*Blood* 1997;90:2515).
- Hemophilia A nhẹ đến trung bình có chảy máu nhiều HOẶC hemophilia A nặng có chảy máu bất kỳ: Điều trị **bổ sung yếu tố VIII** là căn bản.
 - Nhiều bệnh nhân hemophilia có thể tiêm **yếu tố VIII cô đặc đông khô** tại nhà.
 - Yếu tố VIII cô đặc** tăng nồng độ yếu tố VIII khoảng 2% cho mỗi 1 IU/kg truyền tĩnh mạch. Liều tấn công 50 IU/kg tĩnh mạch tăng nhanh nồng độ yếu tố VIII khoảng 100% so với ban đầu. Điều trị tăng cường nên thực hiện với 25 IU/kg tĩnh mạch nhanh (bolus) mỗi 12 giờ/liều để duy trì đủ mức.
 - Một đến ba liều **yếu tố VIII cô đặc** nhằm mục tiêu nồng độ yếu tố VIII trong huyết tương đạt từ 30% đến 50% giúp dừng chảy máu mức độ nhẹ.
 - Chấn thương và phẫu thuật lớn đòi hỏi phải duy trì nồng độ yếu tố VIII >80%.

- Điều chỉnh liều dựa trên kết quả đỉnh và đáy của nồng độ yếu tố VIII để đạt được mục đích loại trừ nguy cơ chảy máu.
- Truyền liên tục yếu tố VIII giúp thay thế cho truyền gián đoạn trong trường hợp đặc biệt (*Hematol Oncol Clin BẮC AM năm 1998;12:1315*).
- Có rất nhiều dạng chế phẩm của huyết tương có **nguồn yếu tố VIII, yếu tố VIII cô đặc tái tổ hợp**. **Tư vấn bác sĩ chuyên khoa huyết học hoặc dược sĩ để đưa lời khuyên điều trị** (*Blood 2012;119:4108*).

Lựa chọn hàng thứ hai

Những nguồn yếu tố VIII hàng hai bao gồm **tủa lạnh** và **huyết tương tươi đông lạnh** (cryoprecipitate và FFP).

Hemophilia B

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hemophilia B là một bệnh chảy máu di truyền gây ra do đột biến gen lặn quy định tổng hợp yếu tố IX nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X.

Dịch tễ học

Hemophilia B chiếm ~1/30.000 trẻ trai mới sinh.

Test chẩn đoán

Định lượng nồng độ yếu tố IX.

ĐIỀU TRỊ

Hemophilia B không thể phân biệt về mặt lâm sàng với hemophilia A, nhưng sự khác biệt là rất quan trọng, vì điều trị bệnh hemophilia B bao gồm điều trị thay thế **yếu tố IX bằng yếu tố IX sản xuất từ huyết tương** hoặc **yếu tố IX tái tổ hợp** (BeneFIX).

- **DDAVP** không làm tăng nồng độ yếu tố IX.
- Nồng độ cần đạt sau truyền, thời gian điều trị và theo dõi xét nghiệm để điều trị chảy máu trong hemophilia B có hướng dẫn tương tự như đối với bệnh hemophilia A.
- Mỗi 1 IU/kg của yếu tố IX thay thế thường làm tăng nồng độ yếu tố IX hoạt động trong huyết tương thêm 1% và thời gian bán huỷ trong vòng 18 đến 24 giờ.

BIẾN CHỨNG CỦA ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA A VÀ B

Chất ức chế

- Các chất ức chế yếu tố VIII và IX sinh ra do điều trị thay thế gấp trong khoảng

20% và 12% lần lượt ở bệnh nhân hemophilia A và B mức độ nặng. Những kháng thể đồng loài trung hòa yếu tố VIII hoặc IX được truyền và gây cản trở đối với việc điều chỉnh rối loạn đông máu.

- Để xác định hiệu giá của chất ức chế yếu tố VIII hoặc IX dựa vào xét nghiệm định lượng yếu tố ức chế theo đơn vị Bethesda (BUs) qua đó dự đoán được tính chất của chất ức chế và hướng dẫn điều trị.
- Hướng điều trị cho bệnh ưa chảy máu với chất ức chế yếu tố VIII hoặc IX như sau (*Lancet* 2012;379:1447):
 - Điều trị liều cao yếu tố VIII hoặc IX cô đặc đôi khi làm giảm chảy máu ở bệnh nhân hemophilia với hiệu giá các chất ức chế yếu (BU <5).
 - Yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa-NovoSeven), liều 90 µg/kg mỗi 2 giờ/lần cho đến khi đạt được cầm máu (*Semin Hematol* 2001;38(4 suppl 12):43).
 - Phức hợp prothrombin cô đặc (Prothrombin complex concentrate–PCC), phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hoá (Activated prothrombin complex concentrate–APCC) và chất hoạt hoá thông qua ức chế yếu tố VIII bỏ qua chất ức chế, (Factor eight inhibitor bypassing activity, Vapor heated–FEIBA, VH) chứa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K dạng hoạt hóa một phần như XI, X, và VII, và thrombin có thể bỏ qua yếu tố VIII và IX trong dòng thác đông máu. Nó được cho là có liên quan với tăng nguy cơ huyết khối.

Bệnh von Willebrand (vWD)

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Có ba thể chính của vWD (*J Thromb Haemost* 2006;4:2103) (Bảng 20–4).

- Type 1 vWD**, thiếu hụt một phần yếu tố vWF:Ag và hoạt tính; chiếm 70% đến 80% trường hợp.
- Type 2 vWD suy giảm chất lượng yếu tố vWF**.
- Type 3 vWD** thiếu hụt hoàn toàn yếu tố vWF (*Blood* 2001;97:1915).

Dịch tễ học

vWD, là rối loạn chảy máu di truyền thường, chiếm khoảng 0,1% dân số.

Nguyên nhân

vWD là bệnh lý gây ra do bất thường về số lượng hoặc chất lượng yếu tố vWF. Hầu hết các dạng của vWD là di truyền trội nhiễm sắc thể thường với biến đổi gen thay đổi, mặc dù loại di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (type 2N và 3) cũng tồn tại (xem Bảng 20–4). vWF lưu thông dưới dạng đa phân tử kích thước đa dạng, làm

trung gian cho tiểu cầu dính vào vị trí nội mạc bị tổn thương, gắn và bảo vệ yếu tố VIII trong huyết tương.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng bao gồm chảy máu niêm mạc (chảy máu mũi, rong kinh, chảy máu tiêu hóa [Gastrointestinal–GI]) và dễ bị bầm tím.
- Chấn thương, phẫu thuật, hoặc nhổ răng có thể dẫn đến nguy hiểm tính mạng do chảy máu nặng.
- Bệnh nhân vWD nhẹ có thể chưa được chẩn đoán cho đến tuổi trưởng thành (*Blood 2001;97:1915*).

Test chẩn đoán

Nếu bệnh nhân hoặc gia đình có tiền sử chảy máu nghi ngờ một bệnh lý đồng cảm máu di truyền, nên tiến hành sàng lọc đối với vWD bằng cách đo nồng độ yếu tố vWF:Ag (định lượng kháng nguyên) và vWF:RCo (hoạt tính) và yếu tố VIII (xem Bảng 20–4). Một số phòng xét nghiệm thay thế collagen cho vWF:RCo trong xét nghiệm bám dính với vWF.

- **vWF:Ag** định lượng yếu tố vWF kháng nguyên bằng xét nghiệm miễn dịch và thường giảm trong bệnh vWD do thiếu hụt số lượng (type 1 và 3 vWD) cũng như trong hầu hết bệnh nhân type 2A, 2B, và 2M.
- **vWF:RCo** ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin. Cả xét nghiệm dạng định lượng (loại 1 và 3) và chất lượng (type 2A, 2B, và 2M) sẽ gây giảm vWF:RCO dẫn đến đều giảm độ ngưng tập.
- Tỷ lệ vWF:Ag với vWF:RCO có thể giúp phân biệt giữa các phân nhóm:
 - Nghi ngờ thiếu hụt số lượng vWF (type 1 và 3) với vWF: tỷ lệ Ag/RCO $\geq 0,7$.
 - Nghi ngờ dạng 2 (A, B, hoặc M) vWD khi vWF:Ag/RCO có tỷ lệ $\leq 0,7$.
- Đa phân tử vWF phân tích bằng gel điện di trên gel đánh giá sự hiện diện (2M) hay không (2A và 2B) của các đa phân tử vWF lớn để phân biệt giữa type 2 dạng này.
- **Yếu tố VIII:** Sự thiếu hụt về số lượng của vWF (type 1 và 3) hoặc đột biến vWF làm giảm yếu tố VIII gắn với vWF (type 2N) có thể làm giảm hoạt tính yếu tố VIII.
- Xét nghiệm miễn dịch enzyme đo vWF ái lực gắn kết yếu tố VIII có thể khẳng định chẩn đoán type 2N.
- Xét nghiệm gen cho các type 2A, 2B, 2M, và 2N khi xét nghiệm kiểu hình là rất khó để giải thích.

Bảng 20-4	Xét nghiệm đông máu trong bệnh von Willebrand						
	Bình thường ^a	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2M	Type 2N	Type 3
aPTT		↑/nl	↑/nl	nl/↑	nl/↑	↑/nl	↑
Kháng nguyên vWF (IU/dL)	50–200	<30*	↓/nl	↓/nl	↓/nl	50–200	Không có
vWF:RCO (IU/dL)	50–200	<30*	<30*	<30*	<30*	50–200	Không có
Yếu tố VIII:C	50–200	↓/nl	↓/nl	↓/nl	↓/nl	↓↓	↓↓↓
Multimetric	Bình thường	Bình thường	Thiếu lượng lớn multimer	Thiếu lượng lớn multimer	Bình thường	Bình thường	Không phát hiện
Sự kế thừa		Gen trội	Gen trội	Gen trội	Gen trội	Gen lặn	Gen lặn

* Một số bệnh nhân có trị số từ 30%–50% có thể bị chảy máu và bệnh sử phù hợp với vWD.

^aSố liệu khác nhau giữa các phòng xét nghiệm.

nl (normal), bình thường; vWF, yếu tố von Willebrand; vWF:RCO, đồng yếu tố ristocetin của von Willebrand.

ĐIỀU TRỊ

Mục tiêu điều trị là tăng vWF:RCO và hoạt tính yếu tố VIII hoạt động để đảm bảo đủ cầm máu. Hoạt tính vWF:RCO >50% có thể kiểm soát với hầu hết xuất huyết.

- **DDAVP** 0,3 µg/kg, đường tĩnh mạch có thể được chỉ định để điều trị vWD type 1. Dùng liều thử nghiệm để khẳng định bệnh nhân có đáp ứng, thể hiện ở việc vWF: RCO và yếu tố VIII tăng như dự kiến, trước khi sử dụng để điều trị chảy máu. Đối với **thủ thuật xâm lấn nhỏ**, truyền 1 giờ trước khi phẫu thuật, tiếp theo trong vòng 12–24 giờ cho 2 đến 3 ngày sau phẫu thuật, có hoặc không có các loại thuốc chống tiêu sợi huyết đường uống axit aminocaproic hoặc axit tranexamic.
 - DDAVP không có hiệu quả điều trị cho hầu hết các bệnh nhân vWD type 2A, 2M, và 2N và tất cả các bệnh nhân vWD type 3.
 - Vì nguy cơ của giảm tiểu cầu sau truyền, bệnh nhân có vWD type 2B không nên chỉ định DDAVP.
- **Truyền vWF tinh khiết** (Alphanate, Humate-P, và Wilate) để nhằm mục đích nâng cao vWF:RCO hoạt động lên ~100% và duy trì nó từ 50% đến 100% cho đến khi đủ cầm máu (thường là 5 đến 10 ngày). Truyền tủy lạnh (Cryoprecipitate) là một nguồn giàu vWF thứ hai. Chỉ định truyền yếu tố cô đặc:
 - vWD type 1 không đáp ứng DDAVP
 - vWD type 1 chảy máu nặng hoặc phẫu thuật
 - Tất cả các loại vWD khác đòi hỏi phải điều trị cầm máu

RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU MẮC PHẢI

Thiếu vitamin K

ĐẠI CƯƠNG

Thiếu vitamin K thường gây ra bởi tình trạng ruột kém hấp thu hoặc chế độ ăn kiêng dinh dưỡng kém, phối hợp với mất vi khuẩn cộng sinh trong đường ruột liên quan đến kháng sinh. Tế bào gan cần vitamin K để hoàn thành việc tổng hợp (γ -carboxyl hóa) các yếu tố đông máu (X, IX, VII, prothrombin) và các chất kháng đông sinh lý protein C và S.

CHẨN ĐOÁN

Nghi ngờ thiếu hụt vitamin K một bệnh nhân nguy cơ cao khi có thời gian prothrombin (PT) kéo dài được trở về bình thường sau trộn tỷ lệ 1:1 với huyết tương của nhiều người bình thường.

ĐIỀU TRỊ

- **Điều trị thay thế bằng vitamin K** (Bảng 20–5) có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Khả năng hấp thụ vitamin K thay đổi khi tiêm dưới da, đặc biệt ở những bệnh nhân bị phù. Tiêm vitamin K tĩnh mạch có nguy cơ phản ứng phản vệ. Với liệu pháp thay thế thích hợp, thời gian PT có thể bắt đầu về bình thường trong vòng 12 giờ và về bình thường hoàn toàn trong 24 đến 48 giờ (*Ann Intern Med* 2002;137:251), nhưng tiếp tục dùng vitamin K vẫn có thể là cần thiết.
- **FFP** có tác dụng nhanh nhưng chỉ tạm thời (4 đến 6 giờ) điều chỉnh rối loạn đông máu mặc phải thử phát do thiếu hụt vitamin K. Bệnh nhân rối loạn đông máu và đang có chảy máu hoặc bệnh nhân cần phải làm thủ thuật xâm lấn ngay lập tức nên được chỉ định FFP hoặc PCC để bổ sung các yếu tố X, IX, II, và VII (một số chế phẩm có rất ít yếu tố VII).

Bảng 20–5

Hướng dẫn điều trị khi INR >5 (ngừng điều trị chống huyết khối)

Chảy máu	INR	Hành động
Không nặng	5–9	Theo dõi thức ăn, phản ứng thuốc, liều lượng thuốc và các lối xét nghiệm Xét nghiệm lại INR sau 1–4 ngày Nếu INR tăng lên hoặc có nguy cơ chảy máu cao, dùng thuốc vitamin K 1,0–2,5 mg đường uống
	9	Theo dõi thức ăn, phản ứng thuốc, liều lượng thuốc và các lối xét nghiệm Xét nghiệm lại INR trong 12–24 giờ và sau 48 giờ Vitamin K 2–10 mg đường uống; lặp lại vitamin K nếu cần
Nặng	Bất kỳ	Vitamin K 1–5 mg đường uống hoặc IVPB Xét nghiệm lại INR mỗi 8–24 giờ; lặp lại vitamin K nếu cần Nếu chảy máu không kiểm soát trong 24 giờ, điều trị như chảy máu nặng
	Bất kỳ	Vitamin K 10 mg đường tĩnh mạch chậm 10–20 phút Truyền FFP (2–3 U), phức hợp prothrombin cô đặc (25–50 U/kg) Xét nghiệm lại INR trong 6–12 giờ và tiếp tục vitamin K và FFP cho đến khi INR bình thường VÀ ngưng chảy máu Can thiệp phẫu thuật để cầm máu

FFP: huyết tương tươi đông lạnh, INR: tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế, IVPB: đường tĩnh mạch dùng bộ truyền hợp dòng pha loãng (intravenous piggyback), PO (by mouth): đường uống.

- Liều FFP khởi đầu thông thường là 2 đến 3 U (400 đến 600 mL), kiểm tra PT và aPTT sau khi truyền để xác định có cần thiết phải điều trị thêm hay không. Tăng liều lên đến 10 đến 15 mL/kg có thể được chỉ định trong trường hợp chảy máu nghiêm trọng với PT kéo dài đáng kể.
- Bởi vì yếu tố VII có thời gian bán huỷ chỉ là 6 giờ nên thời gian prothrombin (PT) có thể kéo dài trở lại và yêu cầu truyền thêm FFP cho đến khi sản xuất đầy đủ các yếu tố đông máu.
- Điều trị thay thế bằng vitamin K nên bắt đầu dùng đồng thời với FFP.

Bệnh gan

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh gan có thể gây giảm đông máu do gan sản xuất ra các yếu tố đông máu, ngoại trừ yếu tố vWF. Rối loạn đông máu thường nhẹ với bệnh gan ổn định cho đến khi mất bù. Biến chứng đông máu khác bao gồm: giảm tiểu cầu do hủy tiểu cầu trong lách, DIC, tăng tiêu sợi huyết (hyperfibrinolysis), và ứ mật (làm giảm hấp thu vitamin K). Khi PT và aPTT kéo dài nghĩa là có tăng nguy cơ chảy máu, nhưng chúng không phản ánh được sự giảm đồng thời protein C và protein S, tạo ra sự tái cân bằng không vững chắc của hoạt động tiền đông và chống đông máu, có thể bị phá vỡ bởi nhiễm trùng, suy thận, rối loạn chức năng và vận mạch (*Blood* 2010;116:878).

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thay thế bằng **vitamin K** có thể rút ngắn PT trong các trường hợp PT kéo dài do chất đối kháng vitamin K, chế độ ăn uống thiếu dinh dưỡng, hoặc ứ mật.
- **Huyết tươi đông lạnh (FFP)** chỉ định cho những bệnh nhân bị chảy máu hoặc cần tiến hành thủ thuật xâm lấn và có các chỉ số đông máu bất thường nhưng có thể gây ra tình trạng quá tải dịch. Ngưỡng phổ biến là PT kéo dài $>1,5$ lần so với chung mặc dù chỉ số này còn hạn chế.
- **Tủa lạnh (Cryoprecipitate)**, liều 1,5 U/10 kg trọng lượng cơ thể, giúp điều chỉnh giảm nồng fibrinogen trong máu (<100 mg/dL).
- **PCC**, nhưng mức độ an toàn và hiệu quả còn chưa được chứng minh.
- Thủ nghiệm đối chứng ngẫu nhiên không cho thấy lợi ích cầm máu của **yếu tố VIIa tái tổ hợp** trong xuất huyết tiêu hoá (*Hepatology* 2008;47:1604).
- **Truyền tiểu cầu** cho những chảy máu đang diễn ra hoặc trước khi làm thủ thuật xâm lấn như sinh thiết gan, ở những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu ($<50 \times 10^9/L$).

Đông máu nội mạch rải rác

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

Đông máu nội mạch rải rác (DIC) xảy ra trong nhiều tình trạng bệnh lý bao gồm: nhiễm trùng, chấn thương, bong, shock, biến chứng sản khoa và các bệnh lý ác tính (đặc biệt trong lơxêmi cấp thể tiền tuỷ bào).

Sinh lý bệnh

Yếu tố tổ chức tiếp xúc với tuần hoàn máu tạo ra thrombin quá mức, dẫn đến hoạt hóa tiểu cầu, tiêu thụ các yếu tố đông máu (bao gồm cả fibrinogen) và các yếu tố kháng đông sinh lý (antithrombin [AT] và protein C và S), gây lắng đọng fibrin, hình thành huyết khối, và tiêu sợi huyết phản ứng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hậu quả của DIC bao gồm xuất huyết, suy đa phủ tạng thứ phát do huyết khối vi mạch và thiếu máu cục bộ, và ít gặp hơn là huyết khối tĩnh mạch và động mạch lớn (*Br J Haematol* 2009;145:24).

Test chẩn đoán

Không có xét nghiệm đơn lẻ nào khẳng định chẩn đoán DIC. Hiệp hội huyết khối và đông máu thế giới (International Society for Thrombosis and Hemostasis—ISTH) đưa ra một hệ thống tính điểm lâm sàng với mục tiêu phát hiện DIC (Bảng 20–6). Bảng này giúp xử trí lâm sàng và tiên lượng bệnh DIC.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị DIC bao gồm chăm sóc hỗ trợ và điều trị bệnh chính gây DIC nếu có thể. Xử trí các trường hợp xuất huyết: chỉ định **FFP**, **tủa lạnh**, và **tiểu cầu**, nhưng không dựa hoàn toàn vào các thông số xét nghiệm. Điều chỉnh liều **heparin** tiêm tĩnh mạch cho các bệnh nhân có huyết khối trong động mạch và tĩnh mạch lớn. Với bệnh nhân không xuất huyết mà có DIC nên điều trị heparin với liều dự phòng huyết khối.

Chất ức chế mặc phải của các yếu tố đông máu

ĐẠI CƯƠNG

Các chất ức chế mặc phải của các yếu tố đông máu có thể xuất hiện tự phát (tự

Bảng 20–6

Hệ thống tính điểm đông máu nội mạch rải rác của Hiệp hội huyết khối và đông máu thế giới^a

Chỉ sử dụng ở những bệnh nhân có bệnh lý nền liên quan với DIC

	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Giảm tiểu cầu	>100.000 k/cumm (mm ³)	≤100.000 k/cumm (mm ³)	≤50.000 k/cumm (mm ³)
D-Dimer	Bình thường	<10 lần giới hạn trên của bình thường	10 lần giới hạn trên của bình thường
Độ dài PT	<3 giây	3–6 giây	>6 giây
Fibrinogen	>100 mg/dL	≤100 mg/dL	

Tính tổng số điểm của cả 4 mục để nhận định khả năng bệnh lý: 5 ứng với xác định chẩn đoán DIC, và không xác định nghi ngờ DIC nếu <5 điểm.

^aDữ liệu dựa theo Thromb Haemost 2001;86:132 và Crit Care Med 2004;32:24167.

DIC, đông máu nội mạch rải rác; PT, thời gian prothrombin.

kháng thể) hoặc có thể xuất hiện ở bệnh nhân hemophilia (kháng thể đồng loài) sau truyền yếu tố VIII hoặc IX. Các chất ức chế mắc phải thường trực tiếp chống yếu tố VIII. Trường hợp tự phát thường xuất hiện ở những bệnh nhân có biểu hiện tăng sinh lympho hay những rối loạn tự miễn.

CHẨN ĐOÁN

Bệnh nhân có các chất ức chế yếu tố VIII biểu hiện khởi phát đột ngột chảy máu, aPTT kéo dài mà không trở về bình thường được sau trộn tỷ lệ 1:1 với huyết tương bình thường, giảm nặng hoạt tính yếu tố VIII, và PT bình thường. Rất hiếm khi bệnh nhân có các tự kháng thể ức chế các yếu tố khác (II, V, X) gây kéo dài thời gian aPTT và PT và không trở về bình thường được sau khi làm xét nghiệm trộn.

ĐIỀU TRỊ

Biến chứng chảy máu ở những bệnh nhân có chất ức chế yếu tố VIII (tự kháng thể) được xử trí theo cách tương tự như đối với bệnh hemophilia có kháng thể đồng loài kháng yếu tố VIII (xem phần Rối loạn chảy máu di truyền). Điều trị lâu dài bao gồm ức chế miễn dịch bằng prednisone ± cyclophosphamide để giảm sản xuất các tự kháng thể (Blood 2002;100:3426). Vai trò của rituximab trong điều trị còn đang tranh cãi (J Thromb Haemost 2011;9:226).

RỐI LOẠN HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH

Xử lý huyết khối tĩnh mạch

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Huyết khối** hay chính là cục máu đông hình thành trong tĩnh mạch, động mạch, hoặc các buồng tim.
- **Huyết khối tĩnh mạch** đề cập đến sự hiện diện của **huyết khối tĩnh mạch sâu** (Deep vein thrombosis—DVT) hoặc **tắc mạch phổi** (Pulmonary embolism—PE).
- **Viêm tắc tĩnh mạch** bao gồm viêm trong một tĩnh mạch do cục máu đông.
- **Viêm tắc tĩnh mạch nồng** có thể xảy ra ở bất kỳ tĩnh mạch nồng nào.
- Chẩn đoán **hội chứng antiphospholipid antibody** (APA) đòi hỏi ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn xét nghiệm (*J Thromb Haemost* 2006;4:295).
 - **Tiêu chuẩn lâm sàng** bao gồm (a) huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch ở bất kỳ mô hoặc cơ quan nào hoặc (b) biến chứng thai sản (thai chết lưu muộn không rõ nguyên nhân; sinh non do sản giật, tiền sản giật, hoặc suy nhau thai; ít nhất ba lần sảy thai liên tiếp tự phát không rõ nguyên nhân).
 - **Tiêu chuẩn xét nghiệm** bao gồm các xét nghiệm tồn tại liên tục (dương tính ít nhất 2 lần, cách nhau ít nhất 12 tuần) nhằm phát hiện các kháng thể tự miễn (chất ức chế đông máu dạng lupus, kháng thể kháng cardiolipin, và kháng thể β_2 -glycoprotein-1) phản ứng với phospholipid có bề mặt điện tích âm.
 - Hội chứng APA có thể bao gồm các đặc điểm khác như: giảm tiểu cầu, bệnh van tim, viêm mạch xanh tím (reticularis livedo), biểu hiện thần kinh và bệnh thận.

Phân loại

Các vị trí giải phẫu của DVT/PE, hậu quả của cục máu đông, và di chứng có thể ảnh hưởng đến tiên lượng và các khuyến cáo xử trí.

- Huyết khối có thể được phân chia theo vị trí **sâu** hoặc **nồng** và **gần** hoặc **xa**.
 - Tránh sử dụng thuật ngữ **tĩnh mạch đùi nồng** bởi vì nó chỉ đề cập đến một phần của **tĩnh mạch đùi** (**một tĩnh mạch sâu**).
 - DVTs đoạn **gần** của chi dưới là đoạn phía trên tĩnh mạch khoeo (hoặc hợp lưu của tĩnh mạch chày và mác), trong khi DVTs đoạn **xa** nằm phía dưới hơn.
- Vị trí **PEs** trong hệ động mạch phổi được phân là **trung tâm/gần** (động mạch, đoạn thân, thùy, hoặc phân thùy) hoặc **xa** (hạ phân thùy).

Dịch tễ học

- DVTs có triệu chứng thường gặp nhất là ở chi dưới.

- DVTs tĩnh mạch cẳng chân không được điều trị có thể lan lên đoạn gần.
- Nếu không điều trị, một nửa số bệnh nhân DVT chi dưới có biến chứng PE.
- DVTs chi dưới đoạn gần và tiêu khung dễ gây ra PEs nhất.
- DVTs xảy ra ở chi trên, thường thứ phát sau đặt ống thông trong lòng mạch, cũng có thể gây ra PE.
- DVT có thể xảy ra đồng thời với viêm tắc tĩnh mạch nồng.

Nguyên nhân

- Huyết khối tĩnh mạch hình thành trong điều kiện **ứ trệ tuần hoàn**, tình trạng **tăng đông máu** (thay đổi các thành phần hòa tan và hữu hình của máu), hoặc **tổn thương/rối loạn chức năng nội mô** tĩnh mạch.
- Trạng thái tăng đông có thể là do di truyền hoặc mắc phải (xem phần Yếu tố nguy cơ).
- **Viêm tắc tĩnh mạch nồng** xảy ra phối hợp với suy giãn tĩnh mạch, chấn thương, nhiễm trùng, và các rối loạn tăng đông.
- Các nguyên nhân khác của **tắc nghẽn động mạch phổi** bao gồm huyết khối tại chỗ (v.d., như bệnh hồng cầu hình liềm), tắc mạch mõi tủy xương, tắc mạch ối, sarcoma động mạch phổi, và viêm trung thất xơ hoá.

Yếu tố nguy cơ

- Một phương pháp phân loại các yếu tố nguy cơ VTE là chia thành bệnh di truyền, mắc phải, hoặc chưa biết nguyên nhân (vô căn).
- **Rối loạn tăng đông di truyền** được gợi ý khi có tiền sử của VTE tự phát ở tuổi trẻ (<50 tuổi), VTE tái phát, VTE ở người họ hàng mức 1, huyết khối ở những vị trí giải phẫu không thường gặp, và sẩy thai nhiều lần.
- Các yếu tố nguy cơ di truyền thường gặp nhất của VTE bao gồm: tính đa hình của hai gen (**yếu tố V Leiden** và **gen prothrombin G20210A**), thiếu các chất kháng đông sinh lý **protein C**, **protein S**, và **antithrombin**, **bất thường fibrinogen máu**, và **tăng homocysteine máu**.
- **Homocystinuria**, là một rối loạn nhiễm sắc thể lặn hiếm gặp do thiếu cystathione- β -synthase, dẫn đến tăng rất cao homocysteine huyết tương, và có liên quan tới huyết khối động mạch và tĩnh mạch xuất hiện từ tuổi thơ áu. Thông thường hơn, homocysteine tăng nhẹ phát sinh từ sự tương tác giữa các đột biến gen có ảnh hưởng đến enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa homocysteine và các yếu tố mắc phải như thiếu folate (*N Engl J Med* 2001;344:1222).
- Huyết khối tĩnh mạch tự phát xảy ra ở vị trí bất thường, như xoang hang, tĩnh mạch mạc treo, hoặc tĩnh mạch cửa, có thể là biểu hiện ban đầu của đái huyết sắc tố niệu kịch phát về đêm (**Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria–PNH**) hoặc rối loạn sinh tụy.
- **Huyết khối tự phát (vô căn)**, mặc dù không có biểu hiện của chứng tăng đông

(thrombophilia) di truyền và các tự kháng thể, bệnh nhân vẫn có nguy cơ bị huyết khối trong tương lai (*N Engl J Med* 2001;344:1222).

- **Tình trạng tăng đông mắc phải** có thể thứ phát sau các bệnh ác tính, bất động dài ngày, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật, bệnh mạch máu collagen, hội chứng thận hư, HIT, DIC, thuốc (v.d., estrogen), và mang thai.
- **Kháng thể tự miễn** mắc phải liên quan với HIT và hội chứng APA có thể gây huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch (xem hội chứng APA trong phần Xử lý huyết khối tĩnh mạch; phần Giảm tiêu cầu do heparin).
- Có ít nhất 10% bệnh nhân SLE có bằng chứng về chất ức chế đông máu dạng lupus (LAs); tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân có LAs không có SLE.

Phòng chống

Xác định bệnh nhân có nguy cơ cao và các biện pháp phòng bệnh vẫn là chiến lược lý tưởng để giải quyết vấn đề của VTE (xem Chương 1, Chăm sóc bệnh nhân nội khoa).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- DVT có thể gây đau và phù nề chi, nhưng các dấu hiệu và triệu chứng của DVT không nhạy và cũng không đặc hiệu. Xét nghiệm trước các trường hợp có thể có DVT giúp cung cấp thông tin hữu ích khi kết hợp với kết quả siêu âm hoặc xét nghiệm D-dimer, hoặc cả hai, trong việc xác định để loại trừ hoặc chẩn đoán xác định DVT hoặc thực hiện các thăm khám hình ảnh bổ sung (*Lancet* 1997;350:1795).
- **Viêm tắc tĩnh mạch nóng** có biểu hiện như căng tức, nóng, ban đỏ, và thường sờ thấy tĩnh mạch bị huyết khối. Kết hợp với các triệu chứng của DVT, có thể có các triệu chứng và dấu hiệu khác.
- PE có thể gây ra khó thở, đau ngực (viêm tràn dịch màng phổi), thiếu oxy máu, ho ra máu, tiếng cọ màng phổi, suy tim phải mới xuất hiện, và nhịp tim nhanh, nhưng những dấu hiệu và triệu chứng này cũng không nhạy và không đặc hiệu (*Ann Intern Med* 1998;129:997).

Bệnh nhân ngoại trú có các biểu hiện gợi ý đến PE cần phải nhập khoa cấp cứu và đánh giá nguy cơ, bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng của DVT, nghi ngờ PE nếu có nhịp tim nhanh, bất động sau 4 tuần, có tiền sử VTE, ung thư đang tiến triển, và ho ra máu (*Ann Intern Med* 2001;135:98).

- Lâm sàng **nghi ngờ DVT hoặc PE nên làm các xét nghiệm của từng nhóm.**

Chẩn đoán phân biệt

- Chẩn đoán phân biệt với các triệu chứng và dấu hiệu **chi dưới một bên** của DVT như: sưng và đau, viêm mô tế bào, nang Baker, tụ máu, suy tĩnh mạch, hội chứng

viêm tĩnh mạch sau huyết khối (postphlebitic), phù bạch huyết, sarcoma, phình động mạch, viêm cơ, rách đầu trong của cơ bụng chân, và áp-xe.

- **Phù chi dưới đối xứng hai bên** gợi ý là biểu hiện của suy trái tim, suy thận, hoặc suy gan thường gặp hơn DVT.
- Các bệnh khác có thể biểu hiện **đau chi dưới** bao gồm các rối loạn cơ xương và mạch máu động mạch.
- **Chẩn đoán phân biệt** các triệu chứng và dấu hiệu của **PE** bao gồm bóc tách động mạch chủ, viêm phổi, viêm phế quản cấp tính, bệnh màng ngoài tim hoặc màng phổi, suy tim, viêm xương sụn sườn, và thiếu máu cục bộ cơ tim.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **D-dimer** và sản phẩm thoái hóa fibrin có thể tăng trong VTE nhưng không đặc hiệu.
 - Xét nghiệm D-dimer có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp; **bệnh nhân có xét nghiệm dương tính cần đánh giá thêm.**
 - Xét nghiệm D-dimer khác nhau về độ nhạy và đơn vị đo lường. Một số phương pháp xét nghiệm định lượng D-dimer đã được FDA cho phép sử dụng để loại trừ VTE ở những bệnh nhân xét nghiệm có điểm số thấp đến trung bình.
 - Xét nghiệm định lượng D-dimer có giá trị trong tiên lượng loại trừ **DVT** khi xác định được nguy cơ lâm sàng là thấp và/hoặc xét nghiệm là âm tính (*Ann Intern Med* 2004;140:589; *JAMA* 2006;295:199).
 - Kết quả xét nghiệm D-dimer âm tính phối hợp với nguy cơ lâm sàng thấp có thể loại trừ **PEs** (*Ann Intern Med* 1998;129:1006).
 - Với nguy cơ lâm sàng từ trung bình đến cao (v.d., bệnh nhân ung thư), kết quả D-dimer âm tính không đủ để loại trừ DVT hoặc PE (*Ann Intern Med* 1999;131:417; *Arch Intern Med* 2001;161:567).
- Các hướng dẫn cho thấy hầu hết các bệnh nhân VTE không rõ nguyên nhân không cần phải làm **xét nghiệm đánh giá tăng đông máu**, mặc dù xét nghiệm này có thể phù hợp với một số bệnh nhân có khả năng cao có **rối loạn tăng đông máu di truyền**.
 - Khi có dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng APA, nên làm các xét nghiệm đánh giá.
 - Xét nghiệm huyết thanh (kháng thể kháng β_2 -glycoprotein-1 type IgG và IgM, kháng thể kháng cardiolipin type IgG và IgMs) hoặc định lượng tìm kháng đông lupus (LA) phát hiện APAs.
 - Thực hiện cả hai xét nghiệm huyết thanh và định lượng kháng đông giúp cải thiện độ nhạy.
 - Chất kháng đông Lupus có thể gây kéo dài thời gian aPTT hoặc PT/INR, mặc dù chúng không ảnh hưởng đến chảy máu.

- Để đánh giá **PNH** trong huyết khối tĩnh mạch tự phát ở vị trí ít gặp, thực hiện đếm tế bào dòng chảy để phát hiện kháng nguyên bị mất trên hồng cầu và bạch cầu.

Chẩn đoán hình ảnh

• **Thăm khám đặc hiệu DVT**

- Chẩn đoán hình ảnh ban đầu nghi ngờ DVT cấp tính điển hình gồm **siêu âm ép mạch (compression ultrasound [US])** (gọi là *thăm khám duplex* khi có làm Doppler) (*Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043).
 - Ngoài việc đánh giá DVT, US ép mạch, cộng hưởng từ (Magnetic resonance –MR) tĩnh mạch, và chụp cắt lớp vi tính (computed tomography–CT) tĩnh mạch có thể phát hiện bệnh lý khác (xem phần Chẩn đoán phân biệt).
 - US ép mạch có độ nhạy cao ở những bệnh nhân **có triệu chứng**, nhưng nó có độ nhạy thấp ở bệnh nhân **không có triệu chứng**.
 - US ép mạch có độ nhạy thấp trong **phát hiện** DVT cẳng chân và có thể không thấy các đoạn của tĩnh mạch đùi sâu, của hệ thống tĩnh mạch chi trên, và các tĩnh mạch vùng chậu.
 - US ép mạch có thể khó phân biệt giữa DVT cấp tính và **mạn tính**.
 - Siêu âm ép tĩnh mạch chi dưới** cung cấp thông tin hữu ích trên bệnh nhân nghi ngờ có PE nhưng không chẩn đoán được trên máy quét kiểm tra lưu lượng máu và không khí trong phổi (ventilation/perfusion [V/Q] scan) và trên bệnh nhân không chẩn đoán được hoặc không thấy trên chụp cắt lớp vi tính phổi, bởi vì DVT đoạn gần gợi ý đến PE; siêu âm cũng là phương tiện hữu ích cho chẩn đoán PE, nếu dương tính, ở những bệnh nhân có chống chỉ định hoặc khó thực hiện đầy đủ thăm khám hình ảnh cho PE (xem Thăm khám đặc hiệu PE).
 - Xét nghiệm lại** có thể cải thiện chẩn đoán. Nếu một bệnh nhân lâm sàng nghi ngờ DVT chi dưới có kết quả xét nghiệm ban đầu không xâm lấn âm tính và không có dấu hiệu nào giải thích thỏa đáng, thì có thể điều trị chống đông và làm lại xét nghiệm ít nhất sau 3 đến 14 ngày.
- US ép mạch đơn giản** chỉ giới hạn ở những tĩnh mạch đùi chung ở ben, thăm khám tĩnh mạch khoeo (tới chỗ phân chia các tĩnh mạch bắp chân) có độ nhạy vừa phải nhưng thấp hơn thăm khám tĩnh mạch chi dưới **đoạn gần**. US là phương pháp đơn giản không xâm lấn, có thể thăm khám lại sau khoảng 10 ngày giúp cải thiện độ nhạy.

• **Thăm khám đặc hiệu PE**

- Xét nghiệm không xác định** như điện tâm đồ (v.d., hình căng của tâm thất phải, với đặc trưng sóng S trong chuyền đạo I, và sóng Q trong chuyền đạo III, và T đảo ngược sóng trong chuyền đạo III), đo lượng troponin và peptide natri lợi niệu não (Brain natriuretic peptide–BNP), khí máu và chụp X-quang ngực có thể giúp xác định xác suất trước xét nghiệm, tập trung chẩn đoán phân biệt,

đánh giá dự trữ tim phổi, và hỗ trợ tiên lượng bệnh, nhưng chúng không loại trừ hoặc loại trừ PE ở một mức chấp nhận được.

Trừ khi nguy cơ lâm sàng của PE thấp kết hợp với xét nghiệm D-dimer âm tính, nghi ngờ về PE thường đòi hỏi phải đánh giá thêm thăm khám hình ảnh.

◦ Chụp CT ngực xoắn ốc có tiêm cản quang

- Quy trình kỹ thuật chụp CT ngực cho PE đòi hỏi phải bơm cản quang iod tĩnh mạch và phát tia X.
- Chống chỉ định chụp CT xoắn ốc bao gồm rối loạn chức năng thận và dị ứng cản quang.
- Chụp **CT đa dãy đầu dò** có độ nhạy tốt hơn so với chụp cắt lớp vi tính một dãy đầu dò để đánh giá bệnh nhân nghi ngờ PE.
- Sử dụng tùy theo quy trình chụp chuẩn kết hợp kết quả đọc của chuyên gia, chụp CT xoắn ốc có độ chính xác tốt nhất để phát hiện PEs lớn (gần), nhưng nó có độ nhạy thấp hơn để phát hiện nhồi máu nhỏ (xa) (*N Engl J Med* 2006;354:2317).
- Độ nhạy của chụp CT chẩn đoán VTE cải thiện bằng kết hợp với kết quả chụp CT động mạch phổi (Pulmonary angiography–PA) với mục tiêu phân loại lâm sàng nghi ngờ.
- US ép mạch chi dưới có thể cung cấp thông tin bổ sung hữu ích, mặc dù D-dimer âm tính và thăm khám chụp CT đa dãy đầu dò loại trừ hầu hết các PE (*Lancet* 2008;371:1343).
- Nếu lâm sàng nghi ngờ không phù hợp với hình ảnh khách quan (v.d., lâm sàng nghi ngờ cao nhưng chụp cắt lớp vi tính âm tính, hoặc lâm sàng nghi ngờ thấp nhưng chụp CT dương tính) **nên chỉ định các thăm khám khác**.
- Ưu điểm của chụp CT qua chụp V/Q bao gồm cho kết quả chẩn đoán (dương tính hoặc âm tính) đúng hơn, và phát hiện bất thường khác phổi hợp, chẳng hạn như phình động mạch chủ bóc tách, viêm phổi, và khối u ác tính.

◦ Chụp V/Q

- Chụp V/Q cần dùng chất phóng xạ (cả đường thở hít vào và đường tĩnh mạch).
- Chụp V/Q có thể được phân loại bình thường, không chẩn đoán được PE (xác suất rất thấp, xác suất thấp, xác suất trung bình), hoặc xác suất cao cho chẩn đoán PE.
- Chụp V/Q rất hữu ích ở bệnh nhân có X-quang phổi bình thường, vì chụp V/Q không chẩn đoán thấy thường xảy ra trong X-quang phổi bất thường.
- Sử dụng khi lâm sàng nghi ngờ làm cải thiện độ chính xác của chụp V/Q. Ở những bệnh nhân bình thường hoặc khả năng cao của kết quả chụp V/Q và lâm sàng nghi ngờ trước xét nghiệm, thì xét nghiệm này có độ nhạy là 96% (*JAMA* 1990;263:2753).

◦ Chụp mạch phổi

- Chụp mạch đòi hỏi đặt một ống thông (catheter) vào động mạch phổi, bơm cản quang tĩnh mạch, và phát tia X.
- Tương tự như chụp tĩnh mạch hoặc chụp cắt lớp vi tính trong phát hiện PE, chong chỉ định chụp mạch bao gồm rối loạn chức năng thận và dị ứng chất cản quang.
- Thăm khám ít xâm lấn (v.d., chụp cắt lớp vi tính mạch máu) ngày càng thay thế PA trong thập kỷ qua.
- **Siêu âm tim** để đánh giá trữ lượng tim phổi và bằng chứng của tổn thương cơ quan đích (rối loạn chức năng tâm thất phải) ở những bệnh nhân PE có một vai trò trong việc ra quyết định liên quan đến việc sử dụng các liệu pháp tiêu huyệt khói (xem mục Điều trị tiêu sợi huyết, phần Xử lý huyết khối tĩnh mạch).
- **Tìm kiếm một bệnh ác tính tiềm ẩn phổi hợp** ở bệnh nhân có VTE nên bao gồm bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm máu, các xét nghiệm sàng lọc chuẩn thực hiện theo lịch trình được đề xuất (v.d., nội soi đại tràng, chụp nhũ ảnh, phết tế bào cổ tử cung), và các xét nghiệm tầm soát ung thư riêng biệt chỉ định cho những người có nguy cơ cao (v.d., chụp cắt lớp vi tính ngực để tìm kiếm ung thư phổi ở những người hút thuốc tuổi cao).

ĐIỀU TRỊ

- **Điều trị VTE** nên nhằm mục đích ngăn chặn VTE tái phát, hậu quả của VTE (v.d., hội chứng viêm tĩnh mạch sau huyết khối [đau, phù nề, và loét], tăng huyết áp động mạch phổi và tử vong), và các biến chứng của điều trị (v.d., chảy máu và HIT).
- Các bác sĩ nên thực hiện các xét nghiệm cơ bản (v.d., tổng phân tích tế bào máu, PT/INR, và aPTT) và đánh giá nguy cơ chảy máu trước khi bắt đầu điều trị các thuốc chống đông.
- Trừ khi có chong chỉ định, **điều trị ban đầu VTE nên bao gồm các thuốc chống đông máu**, hoặc là bằng truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da heparin không phân đoạn, tiêm dưới da heparin trọng lượng phân tử thấp, tiêm dưới da pentasaccharide (fondaparinux) hoặc một thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (xem phần sau).

Thuốc

- **Thuốc chống đông máu, đường uống**
 - **Warfarin, một thuốc chống đông đường uống**, ức chế sự chuyển hóa vitamin K sang dạng hoạt động, dẫn đến giảm các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K như yếu tố II, VII, IX, X và protein C, S, và Z (Hình 20-1).
 - Mặc dù warfarin hấp thụ đường uống tốt, nhưng nó đòi hỏi 4 đến 5 ngày để đạt được hiệu quả chống đông hoàn toàn.
 - INR tăng ban đầu chủ yếu phản ánh sự liên quan của warfarin với giảm yếu tố

VII; còn giảm yếu tố II phải mất vài ngày do thời gian bán hủy của nó tương đối dài.

- Do giảm nhanh chóng của chất chống đông máu là protein C và tác dụng chống đông của thuốc thì khởi phát chậm, bệnh nhân có thể xuất hiện tình trạng tăng đông trong những ngày điều trị đầu tiên bằng warfarin, vì thế cần kết hợp warfarin với một thuốc chống đông đường tiêm trong những ngày đầu (*Thromb Haemost 1997; 78:785*).
- **Liều khởi đầu** của warfarin phụ thuộc vào nhiều yếu tố (xem www.WarfarinDosing.org). Liều khởi đầu là từ ~3 mg cho người lớn tuổi, hoặc đến 10 mg ở người trẻ, bệnh nhân ngoại trú khoẻ mạnh). Bệnh nhân có tổn thương đa hình của gen cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9) hoặc vitamin K epoxide reductase (VKORC1) có thể đạt hiệu quả ngay từ liều warfarin khởi đầu thận trọng. INR được sử dụng để điều chỉnh liều.
- **Điều trị DVT/PE bằng warfarin đòi hỏi phải có sự gối điều trị với một thuốc chống đông đường tiêm** (UFH, LMWH, hoặc pentasaccharide) trong ít nhất 4 đến 5 ngày và cho đến khi INR đạt ít nhất là 2,0.
 - Đối với hầu hết các chỉ định, warfarin có **mục tiêu INR** đạt 2,5 và phạm vi điều trị là 2 đến 3.
 - Các bệnh nhân có thay **van tim cơ học** đòi hỏi liều thuốc chống đông máu cao hơn (INR mục tiêu là 2,5 đến 3,5).
- **Nên theo dõi INR thường xuyên trong tháng đầu điều trị (v.d., một tuần hai lần trong 1 đến 2 tuần, sau đó mỗi tuần một lần trong 2 tuần, sau đó ít thường xuyên hơn).**
 - Bệnh nhân đạt liều warfarin ổn định nên theo dõi INR hàng tháng, bệnh nhân có INRs không ổn định nên theo dõi thường xuyên hơn (v.d., hàng tuần). Điều chỉnh liều sau vài tuần đầu điều trị, thay đổi liều hàng tuần 10% đến 25%.
 - Nếu bổ sung hoặc ngừng dùng một số loại thuốc, đặc biệt là amiodarone, một số thuốc kháng sinh (v.d., rifampin, sulfamethoxazole), hoặc thuốc chống nấm thì nên tăng cường theo dõi INR thường xuyên hơn và có thể điều chỉnh liều >25%.
 - Ở những bệnh nhân đủ điều kiện, việc theo dõi tại nhà có thể cải thiện kiểm soát INR, chất lượng cuộc sống, và sự hài lòng với liệu pháp warfarin (*N Engl J Med 2010; 363:1608*).
 - Những bệnh nhân có INR không ổn định, hoặc những người có kháng đông Lupus và theo dõi khó khăn do INR tăng trên ngưỡng nền, có thể dùng thuốc chống đông tác dụng kéo dài với một biệt dược khác hơn là warfarin.
- **Thuốc kháng yếu tố Xa trực tiếp bằng đường uống**
 - So với warfarin, các thuốc kháng yếu tố Xa đường uống như **rivaroxaban**

và **apixaban** có tác dụng ban đầu nhanh hơn, thời gian bán hủy ngắn hơn, ngưỡng điều trị rộng hơn, và được động học dễ dự đoán hơn. Những đặc điểm này cho phép điều trị thuốc bằng đường uống duy nhất mà không cần dùng thêm đường tiêm, không cần chỉnh liều cho hầu hết các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, và không cần phải theo dõi thường xuyên.

- Các vấn đề lo ngại liên quan đến các thuốc kháng Xa đường uống bao gồm: không thể theo dõi chính xác mức độ tác dụng của thuốc chống đông máu, hạn chế khả năng giải độc của các biệt dược này, nguy cơ huyết khối do bỏ liều, và giảm liều trong rối loạn chức năng thận.
- Một số quốc gia, ngoại trừ Hoa Kỳ, đã được phê duyệt rivaroxaban (15 mg 2 lần/ngày × 3 tuần, sau đó 20 mg hàng ngày) để điều trị DVT. Hiện nay, rivaroxaban được FDA chấp thuận để phòng ngừa đột quy rung nhĩ và điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình. Apixaban chưa được chấp thuận cho điều trị huyết khối tĩnh mạch, và một thử nghiệm lớn đang được thực hiện để đánh giá hiệu quả cho chỉ định này. Apixaban đã được phê duyệt bên ngoài nước Mỹ để dự phòng huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình.

◦ Các chất ức chế thrombin trực tiếp đường uống

- So với warfarin, **dabigatran** có tác dụng ban đầu nhanh hơn, thời gian bán hủy ngắn hơn, ngưỡng điều trị rộng hơn, và được động học dễ dự đoán hơn. Cũng so với warfarin, dabigatran có nguy cơ gây xuất huyết nội sọ (không phải tiêu hóa) thấp hơn nhưng nguy cơ nhồi máu cơ tim cao hơn.
- Dabigatran không được chấp thuận cho điều trị huyết khối tĩnh mạch ở Hoa Kỳ, mặc dù nó được chấp nhận ở nhiều nước cho các chỉ định khác.

• Thuốc chống đông máu, đường tiêm truyền

- **UFH** (heparin không phân đoạn) nguồn gốc từ niêm mạc ruột lợn, và nó gián tiếp làm bất hoạt thrombin và yếu tố Xa thông qua AT (antithrombin).
 - Với liều thông thường, UFH kéo dài TT và aPTT và nó có hiệu lực tối thiểu trên PT/INR.
 - Do các tác dụng chống đông của UFH sẽ hết trong vòng vài giờ sau ngừng thuốc và tác dụng giải độc của **protamine sulfate** thậm chí còn xảy ra nhanh hơn, UFH là thuốc chống đông máu được lựa chọn trong điều trị ban đầu cho bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu.
 - Chức năng thận bất thường thường không ảnh hưởng đến liều UFH.
 - Để **phòng tránh DVT**, liều điển hình là 5.000 U tiêm dưới da (subcutaneous-SC) mỗi 8-12 giờ, và không cần thiết theo dõi aPTT.
 - Đối với liều **điều trị chống đông**, UFH thường được dùng đường tĩnh mạch nhanh sau đó truyền liên tục (Bảng 20-7).
 - Liều dựa trên cân nặng theo bảng toán đồ (**nomogram**) giúp aPTT kéo dài

nhanh hơn và đáng tin cậy trong khoảng điều trị hơn so với liều không theo bảng toán đồ (xem Bảng 20–7).

- Nguy cơ chảy máu dẫn đến sử dụng bảng toán đồ cường độ khác nhau với nhiều dạng bệnh nhân khác nhau; bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch thường nhận được với liều nhanh lớn hơn và số nhỏ giọt ban đầu cao hơn so với bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định được điều trị thuốc ức chế tiểu cầu.
- **UFH có thể được tiêm dưới da:** Liều ban đầu 333 U/kg SC, tiếp theo liều cố định 250 U/kg mỗi 12 giờ/lần (*JAMA* 2006;296:935), hoặc theo dõi aPTT để điều chỉnh liều.
- **LMWHs** (Heparin trọng lượng phân tử thấp) được tạo ra bằng cách tách UFH theo phương pháp hóa học hoặc enzyme, và chúng gián tiếp bất hoạt thrombin và yếu tố Xa qua AT.
 - Vì heparin trọng lượng phân tử thấp bất hoạt yếu tố Xa ở mức độ lớn so với bất hoạt thrombin (IIa) nên LMWH ít khi gây kéo dài aPTT.

Bảng 20–7

Liều dùng Heparin theo cân nặng cho huyết khối tĩnh mạch^a**Liều khởi đầu^a**

Liều tấn công ^b	80 U/kg
Liều truyền ^b	18 U/kg/giờ

Điều chỉnh liều^c

aPTT <40	80 U/kg liều tấn công; liều truyền tăng thêm 3 U/kg/giờ
aPTT 40–50	40 U/kg liều tấn công; liều truyền tăng thêm 2 U/kg/giờ
aPTT 51–59	Liều truyền tăng thêm 1 U/kg/giờ
aPTT 60–94	Không điều chỉnh
aPTT 95–104	Liều truyền giảm bớt 1 U/kg/giờ
aPTT 105–114	Ôn định trong 0,5 giờ; liều truyền giảm bớt 2 U/kg/giờ
aPTT >115	Ôn định trong 1 giờ; liều truyền giảm bớt 3 U/kg/giờ

Lưu ý: Chỉ tiêu aPTT có thể khác nhau giữa các bệnh viện phụ thuộc vào thuốc thử và thiết bị sử dụng.

^aĐối với những bệnh nhân nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh cao, liều tấn công điển hình là 60 U/kg (tối đa 5.000 U) và liều truyền ban đầu điển hình là 12 U/kg/giờ (tối đa 1.000 U/giờ).

^bTổng liều đạt gần khoảng 100 U.

^caPTT làm sau 6 giờ khi có liều tấn công hay điều chỉnh liều truyền bất kỳ.

aPTT, thời gian hoạt hoá thromboplastin từng phần.

Dữ liệu theo *Ann Intern Med* 1993;119:874.

- Các thử nghiệm lâm sàng lớn đã khẳng định hiệu quả và độ an toàn của LMWH tiêm dưới da dựa trên trọng lượng cơ thể trong điều trị huyết khối tĩnh mạch.
- Khuyến cáo không cần theo dõi yếu tố Xa, trừ những trường hợp đặc biệt: rối loạn chức năng thận, béo phì, hoặc mang thai.
- Đối với thuốc chống đông máu điều trị, nồng độ đỉnh của yếu tố Xa được xét nghiệm sau 4 giờ liều tiêm dưới da và nồng độ nền là 0,6 đến 1,0 IU/mL cho liều mỗi 12 giờ và 1 đến 2 IU/mL cho liều mỗi 24 giờ (*Blood* 2002;99:3102).
- Các chế phẩm LMWH khác nhau có những khuyến cáo dùng liều khác nhau (Bảng 20-8).
- Với độ thanh thải thận của LMWHs, chông chỉ định ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) <10 mL/phút, những bệnh nhân có CrCl <30 mL/phút thì cần điều chỉnh liều (v.d., enoxaparin 1 mg/kg mỗi ngày một lần thay vì hai lần mỗi ngày). Điều chỉnh liều cũng cần yêu cầu ở bệnh nhân suy kiệt hoặc béo phì, hoặc ở những phụ nữ đang mang thai.
- Điều trị LMWH tiêm dưới da ban đầu thường phối hợp cùng với warfarin đường uống trước khi chuyển sang warfarin đường uống đơn thuận lâu dài, tuy nhiên, bệnh nhân ung thư có thể giảm VTE tái phát khi điều trị lâu dài duy nhất bằng LMWH (*N Engl J Med* 2003;349:146) với liều giảm nhẹ.

Bảng 20-8

Liều dùng Heparin trọng lượng phân tử thấp và Pentasaccharide cho điều trị huyết khối tĩnh mạch

Thuốc	Liều dùng
Enoxaparin	Bệnh nhân ngoại trú: 1 mg/kg tiêm dưới da mỗi 12 giờ Bệnh nhân nội trú: 1 mg/kg tiêm dưới da mỗi 12 giờ hay 1,5 mg/kg tiêm dưới da mỗi 24 giờ
Tinzaparin	175 IU/kg tiêm dưới da mỗi ngày ^a
Dalteparin	200 IU/kg tiêm dưới da mỗi ngày ^b
Fondaparinux	Tiêm dưới da mỗi ngày: 5,0 mg cho cân nặng <50 kg, 7,5 mg cho cân nặng 50–100 kg, và 10,0 mg cho cân nặng >100 kg

Thận trọng dùng fondaparinux, tinzaparin, dalteparin, hay enoxaparin ở bệnh nhân mang thai, béo phì, hoặc thận rối loạn chức năng thận (CrCl, 30 mL/phút); lúc này khuyến cáo giám sát nồng độ anti-Xa.

^aCục quản lý dược phẩm và thực phẩm (FDA) Hoa Kỳ phê chuẩn cho điều trị tắc mạch phổi (PE) mà không có huyết khối tĩnh mạch sâu.

^bKhông được FDA chấp thuận chỉ định. Tiêm dưới da 200 IU/kg SC mỗi ngày trong tháng thứ 1, tiếp theo là 150 IU/kg mỗi ngày trong tháng thứ 2–6 cho bệnh nhân ung thư đã qua điều trị kéo dài heparin trọng lượng phân tử thấp.

IU (anti-Xa unit), đơn vị anti-Xa; dùng enoxaparin, 1 mg = 100 đơn vị anti-Xa.

- Bởi vì các tác dụng chống đông của LMWHs chưa trở về bình thường trong vài giờ ngừng thuốc và **protamine sulfate** không hoàn toàn đảo ngược tác dụng chống đông máu, UFH là thuốc chống đông máu được lựa chọn trong điều trị ban đầu cho bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu.
- **Do đường dùng tiêm dưới da, nên LMWH** thuận lợi cho điều trị ngoại trú bệnh nhân VTE.
- Bệnh nhân DVT được lựa chọn điều trị ngoại trú khi không có dấu hiệu phải nhập viện (v.d., các biến chứng của huyết khối tĩnh mạch hoặc mắc bệnh phổi hợp), nguy cơ thấp VTE tái phát và chảy máu, dung lượng tim phổi bình thường, được hướng dẫn đầy đủ và hiểu biết về các dấu hiệu cảnh báo nguy cơ chảy máu và huyết khối tĩnh mạch tái phát, cung cấp thông tin điện thoại và phương tiện giao thông, khả năng tiêm thuốc hay người chăm sóc có trách nhiệm, và được theo dõi ngoại trú bởi một nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể theo dõi được các biến chứng, làm được các xét nghiệm,... (*Chest* 1999;115:972).
- **Chống đông kéo dài với LMWH tiêm dưới da** là sự lựa chọn hàng đầu ở **phụ nữ mang thai** (không có van tim nhân tạo) có huyết khối, và nó là một lựa chọn khác cho bệnh nhân ung thư và bệnh nhân dùng **warfarin thất bại** (khẳng định khách quan bằng DVT/PE tái phát dù liên tục trị liệu INRs) (*N Engl J Med* 2003;349:146).
- **Fondaparinux**, là một pentasaccharide tổng hợp có cấu trúc tương tự như các vùng của phân tử heparin có liên kết với AT, có chức năng như một chất ức chế chọn lọc gián tiếp yếu tố Xa.
 - Do fondaparinux ức chế yếu tố Xa và không ức chế thrombin nên không gây kéo dài một cách đáng kể thời gian aPTT.
 - Các thử nghiệm lâm sàng lớn đã khẳng định tính hiệu quả và an toàn liều fondaparinux tiêm dưới da theo cân nặng trong điều trị huyết khối tĩnh mạch (*Ann Intern Med* 2004;140:867; *N Engl J Med* 2003;349:1695).
 - Tương tự như các LMWHs, việc theo dõi yếu tố Xa thường không khuyến cáo nhưng có thể cần thiết cho những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, béo phì và suy kiệt.
 - Fondaparinux có thể được sử dụng cho điều trị ngoại trú VTE.
 - Liều khuyến cáo cho điều trị VTE gồm 5,0 hoặc 7,5 hoặc 10,0 mg tiêm dưới da hàng ngày, và liều điều trị phụ thuộc vào cân nặng bệnh nhân (xem Bảng 20–8).
- **Argatroban** là một DTI tổng hợp được sử dụng để điều trị **HIT**.
 - Argatroban có thời gian bán thải <1 tiếng và không có sẵn thuốc đối kháng tác dụng.
 - Argatroban khi điều trị HIT thường truyền tĩnh mạch (không cần bolus)

tỷ lệ $\leq 2 \mu\text{g/kg/phút}$. Đối với bệnh nhân hồi phục sau phẫu thuật tim và những người bị suy tim, suy đa tạng, hoặc phù toàn thân nặng, các hướng dẫn khuyến cáo tốc độ truyền ban đầu thấp hơn từ 0,5 đến 1,2 $\mu\text{g/kg/phút}$ (*Chest 2012;141:e495S*).

- Theo dõi aPTT nên thực hiện 2 giờ sau khi bắt đầu truyền và tốc độ truyền phải điều chỉnh (không vượt quá 10 $\mu\text{g/kg/phút}$) để đạt được ngưỡng aPTT ổn định (1,5 đến 3,0 lần so với aPTT ban đầu của bệnh nhân, không để vượt quá 100 giây).
- Do được đào thải qua gan, argatroban **đòi hỏi phải điều chỉnh liều** (v.d., sử dụng tốc độ truyền tĩnh mạch cửa 0,5 đến 1,0 mg/kg/phút) ở **những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan**.
- Khi dùng phối hợp warfarin, nên ngừng argatroban khi INR >4 và INR nên kiểm tra lại trong vòng 4 đến 6 giờ (xem Hình 20–1).
 - Theo dõi INR trên những bệnh nhân vừa mới ngừng argatroban ở liều $\leq 2 \text{ mg/kg/phút}$, INR dưới liều điều trị (<2) nên dùng lại argatroban. Liều warfarin nên đo hàng ngày và điều chỉnh cho đến khi INR đạt liều điều trị (v.d., 2 đến 3). Ngừng argatroban sau 5 ngày điều trị phối hợp với warfarin cho đến khi đạt được INR liều điều trị đối với warfarin.
 - Để giám sát liều argatroban $>2 \mu\text{g/kg/phút}$, giảm truyền argatroban đến 2 mg/kg/phút trong 4 đến 6 giờ trước khi đánh giá INR như được mô tả ở trên (*Chest 2008;133(6 suppl):340S*).
- **Bivalirudin (Angiomax)**, là một DTI, chỉ định điều trị HIT trong các can thiệp mạch vành qua da ở bệnh nhân dùng ASA (acetyl salicylic acid).
 - Bivalirudin có thời gian bán huỷ 25 phút ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.
 - Do thuốc được thanh lọc ở thận, nên bivalirudin cần điều chỉnh liều theo tốc độ truyền (nhưng không phải là liều bolus) ở bệnh nhân suy thận.
 - Liều Bivalirudin điều trị HIT sử dụng tiêm tĩnh mạch nhanh 0,75 mg/kg và sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 1,75 mg/kg/giờ; khi mức lọc cầu thận CrCl $<30 \text{ mL/phút}$, giảm tốc độ truyền 1 mg/kg/giờ, và những bệnh nhân chạy thận nhân tạo giảm liều 0,25 mg/kg/giờ.
 - Trong khi điều trị bivalirudin nên giám sát aPTT 2 giờ sau thay đổi liều, và liều dùng nên điều chỉnh để đạt được trong phạm vi 1,5 đến 2,5 lần mức nền của bệnh nhân hoặc mức trung bình của xét nghiệm aPTT bình thường phòng xét nghiệm. Mức mục tiêu aPTT thấp hơn (1,5 đến 2,0 lần mức nền) có thể có hiệu quả tương tự và ít nguy cơ chảy máu.
 - Việc lý giải kết quả INRs ở những bệnh nhân đang điều trị warfarin phải tính đến tăng PT/INR còn do bivalirudin.
- **Điều trị tiêu sợi huyết**

- **Điều trị tiêu sợi huyết** (v.d., alteplase hoặc chất hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp bằng truyền tĩnh mạch 100 mg trong 2 giờ) thích hợp điều trị cho một số hiếm bệnh nhân có VTE (*Chest 2012;141:e419S*).
- Các chỉ định cho điều trị tiêu sợi huyết trong **PE** bao gồm giảm huyết áp toàn thân kéo dài gây ra do PE cấp tính ở những bệnh nhân không có nguy cơ chảy máu cao.
- Điều trị tiêu sợi huyết thường sử dụng cho **DVT**. Chỉ định chính là DVT dẫn đến phù tĩnh mạch gây tổn thương nguồn cấp máu động mạch cho các chi, mà thường được thấy trong DVT chân đùi lớn.
- **Thời gian dùng chống đông trong DVT hoặc PE**
 - Quyết định **thời gian dùng chống đông** phải tuỳ từng trường hợp dựa trên cơ sở bệnh nhân ưu tiên và đánh giá nguy cơ tái phát VTE sau điều trị chống đông so với nguy cơ biến chứng xuất huyết do dùng chống đông (*Chest 2012;141:e419S*).
 - Bệnh nhân có **VTE ở những giai đoạn đầu do các yếu tố nguy cơ có khả năng hồi phục** (phẫu thuật, chấn thương nặng) thì khả năng tái phát thấp (<6%/năm), và thuốc chống đông máu được khuyến cáo điều trị trong 3 tháng (*Chest 2012;141:e419S*).
 - Các hướng dẫn khuyên cáo 3 tháng điều trị bằng thuốc chống đông máu cho bệnh nhân **VTE tự phát giai đoạn đầu** có các yếu tố nguy cơ thấp và thoáng qua, như ngồi lâu, thuốc viên tránh thai/liệu pháp hormone thay thế, hoặc chấn thương nhẹ (*Chest 2012;141:e419S*).
 - Đối với bệnh nhân DVT tự phát đoạn gần chi dưới, cần nhắc điều trị chống đông dài hơn 3 tháng ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ cao gây chảy máu và kiểm soát chống đông tốt.
 - Đối với bệnh nhân **PE tự phát** không có yếu tố nguy cơ cao gây chảy máu và kiểm soát chống đông tốt, nên khuyến cáo điều trị bằng thuốc chống đông ít nhất là 6 tháng.
 - Bệnh nhân **ung thư và VTE** nên dùng chống đông cho đến khi bệnh ung thư được giải quyết hay xuất hiện chống chỉ định. Ở những bệnh nhân bị ung thư và DVT, tỷ lệ tái phát VTE thấp với LMWH (v.d., dalteparin 200 IU/kg mỗi ngày một lần trong 1 tháng, tiếp theo là 150 IU/kg cho 5 tháng) so với điều trị chuẩn warfarin (INR 2 đến 3) (*N Engl J Med 2003;349:146*).
 - Đối với những bệnh nhân **VTE lần đầu và có một yếu tố nguy cơ tăng đông di truyền**, cần nhắc dùng thuốc chống đông kéo dài, tùy thuộc vào loại tăng đông.
 - Bệnh yếu tố V Leiden dị hợp tử hoặc dị hợp tử prothrombin 20210A tăng nhẹ khả năng tái phát (nguy cơ tương đối [Relative risk–RR] lần lượt là 1,6 và 1,4). Thiếu protein S, protein C, hoặc AT thì có nguy cơ tái phát lớn hơn so với yếu tố V Leiden dị hợp tử hoặc dị hợp tử prothrombin 20210A, mặc dù những thiếu hụt này hiếm xảy ra (*JAMA 2009;301:2472*).

- Bệnh nhân có VTE **lần đầu và hội chứng APA hoặc hai yếu tố nguy cơ di truyền** nên kéo dài thời gian dùng thuốc chống đông (v.d., 12 tháng) và nên xem xét điều trị vô thời hạn.
- Bệnh nhân **VTE tự phát tái phát** nên kéo dài thời gian dùng chống đông, trừ khi có chống chỉ định, hoặc có nguy cơ chảy máu.
- Bệnh nhân có tiền sử VTE, đặc biệt là những người có những yếu tố nguy cơ đang tiếp diễn có thể sẽ được điều trị thuốc chống đông dự phòng tạm thời (v.d., LMWH liều thấp) trong **giai đoạn tăng nguy cơ VTE**, bao gồm: phẫu thuật, chấn thương, bất động, du lịch hàng không kéo dài, nhập viện do các bệnh nội khoa, và sau khi đẻ.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Nâng chân cao** rất hữu ích cho việc điều trị phù nề do DVT.
- Khuyến khích **đi lại** cho những bệnh nhân bị DVT, đặc biệt là sau khi giảm đau và phù nề, tuy nhiên lúc đầu nên tránh hoạt động mạnh chi dưới.
- Dùng **tắt ép vừa phải** làm giảm tỷ lệ hội chứng viêm tĩnh mạch sau huyết khối ở bệnh nhân DVT chi dưới.
- Ở những bệnh nhân có **thiểu hụt antithrombin (AT) bẩm sinh**, truyền AT **cố đặc** có thể được chỉ định cho huyết khối cấp tính (*Br J Haematol* 1982;50:531).
- **Lưới lọc tĩnh mạch chủ dưới (Inferior vena cava-IVC)** chủ yếu được chỉ định cho những tình huống DVT cấp có **chống chỉ định tuyệt đối dùng thuốc chống đông** (v.d., chảy máu nặng, giảm tiểu cầu nặng, phẫu thuật cấp cứu) hoặc **huyết khối tái phát mặc dù điều trị thuốc chống đông**.
 - Lưới lọc IVC dự phòng ở những bệnh nhân DVT/PE cấp giảm nguy cơ tái phát PE; tuy nhiên, không có bằng chứng giảm tỷ lệ tử vong chung và chúng làm tăng tỷ lệ tái phát DVT (*Circulation* 2005;112:416).
 - Ở những bệnh nhân có **đặt lưới lọc IVC** do chống chỉ định **tạm thời dùng thuốc chống đông**, điều trị chống đông nên được bổ sung để giảm nguy cơ huyết khối ở lưới lọc.
 - Một số loại **lưới lọc IVC** có thể lấy ra được khi đặt giúp tạo hàng rào vật lý tạm thời ngăn chặn huyết khối di chuyển từ chi dưới, nhưng chúng làm tăng nguy cơ DVT tái phát. Để lấy lưới lọc ra đòi hỏi thực hiện thủ thuật lần hai.
- **Lấy huyết khối bằng ống thông (Catheter embolectomy)** thường kết hợp với **điều trị tiêu huyết khối tại chỗ**, có thể lấy huyết khối lớn, đoạn gần, PE và DVT cấp, tuy nhiên cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng để hiểu rõ hơn về hiệu quả và độ an toàn của phương pháp này.

Xử trí phẫu thuật

Lấy huyết khối ngoại khoa (Surgical Embolectomy) cần được xem xét ở những bệnh nhân PE nặng đe dọa sự sống có chống chỉ định điều trị tiêu huyết khối. Dự

đoán PE nặng đe dọa sự sống bao gồm các dấu hiệu của rối loạn chức năng tim mạch (v.d., peptide natri lợi niệu não [BNP] huyết tương tăng, nhịp tim nhanh, tụt huyết áp, căng thành tâm thất phải trên siêu âm tim, và phì đại thất phải trên chụp cắt lớp vi tính ngực) (*Circulation* 2004;110:3276).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **DVT chỉ trên cấp tính** (*N Engl J Med* 2011;364:861) có liên quan đến tĩnh mạch nách hoặc gần hơn nên dùng thuốc chống đông theo thời gian quy định (v.d., 3 tháng). DVT liên quan đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm, không nhất thiết phải rút bỏ (*Ngực* 2012;141:e419S).
- **DVT tĩnh mạch cẳng chân cấp tính** đơn thuần, nếu không có những triệu chứng nặng hoặc không có những yếu tố nguy cơ lan rộng được thấy bằng thăm khám hình ảnh trong 2 tuần thì không cần dùng thuốc chống đông, tuy nhiên nếu cục máu đông lan rộng nên dùng thuốc chống đông đủ liều.
- **Huyết khối tĩnh mạch nông (Superficial vein thrombophlebitis-SVT)**
 - SVT liên quan đến điều trị truyền tĩnh mạch không cần dùng chống đông toàn thân, và điều trị đau nhức bằng các thuốc giảm đau chống viêm không steroid uống.
 - Đối với bệnh nhân viêm tắc tĩnh mạch nông tự phát, bệnh không lan rộng rõ ràng không cần dùng chống đông toàn thân.
 - Viêm tắc tĩnh mạch nông lan rộng (v.d., >5 cm chiều dài) dùng liều dự phòng ngắn hạn fondaparinux (2,5 mg tiêm dưới da hàng ngày × 6 tuần) (*N Engl J Med* 2010;363:1222) hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp (v.d., enoxaparin 40 mg tiêm dưới da hàng ngày trong 8 đến 12 ngày) (*Arch Intern Med* 2003;163:1657); thuốc chống đông làm giảm tỷ lệ tái phát SVT, SVT lan rộng và VTE (*Chest* 2012;141:e419S).
 - Viêm tắc tĩnh mạch nông tái phát có thể được điều trị bằng thuốc chống đông hoặc lấy bỏ tĩnh mạch (*Br J Haematol* 1982;50:531).
- **Sử dụng thuốc chống đông trước phẫu thuật** cần phối hợp chặt chẽ với các phương pháp phẫu thuật (xem Nội khoa quanh phẫu thuật trong Chương 1, Chăm sóc bệnh nhân nội khoa) để tính toán thời gian của các biện pháp can thiệp và thay đổi điều trị với mục đích phòng ngừa huyết khối và tránh chảy máu.
- **PE mạn tính** xảy ra ở 2% đến 4% bệnh nhân PE (*N Engl J Med* 2011;364:351), và các bệnh nhân có bệnh này phải được đánh giá bởi một đội ngũ giàu kinh nghiệm cho khả năng lấy bỏ huyết khối nội mạc phổi.
- **Thủ thuật can thiệp xâm lấn** thường phải ngừng thuốc chống đông.
 - Đối với những bệnh nhân đang dùng warfarin, để đạt được INR ≤ 1,5 trước phẫu thuật, ngừng điều trị warfarin 4 đến 5 ngày trước khi thực hiện các thủ thuật xâm lấn.

- Trong tình huống mà bác sĩ muốn giảm thiểu thời gian điều trị thuốc chống đông máu cho bệnh nhân, thì thuốc chống đông đường tiêm chỉ bắt đầu khi INR dưới ngưỡng điều trị (khoảng 3 ngày sau liều warfarin cuối cùng), nhưng nó phải được dừng 6 đến 48 giờ trước khi tiến hành thủ thuật (tùy thuộc vào thời gian bán hủy của thuốc tiêm).
- Trong một số trường hợp, UFH tiêm tĩnh mạch là sự lựa chọn ưu tiên cho điều trị (v.d., phụ nữ mang thai phẫu thuật van tim cơ học).
- Nếu INR khoảng 1,7 là chấp nhận được cho các thủ thuật, thì liều warfarin có thể được giảm một nửa trong vòng 4 ngày trước phẫu thuật (*Clin Lab Haematol 2003;25:127*).
- Sau khi làm thủ thuật, tiếp tục dùng warfarin (ở liều trước đó) và/hoặc thuốc chống đông đường tiêm sớm nhất vì nguy cơ cầm máu và chảy máu đạt được một mức độ chấp nhận được, thường trong vòng 24 giờ.

BIẾN CHỨNG

- **Chảy máu** là biến chứng nghiêm trọng của thuốc chống đông.
- Có đến 2% bệnh nhân VTE điều trị UFH, LMWH, hoặc pentasaccharide ngắn hạn có biểu hiện chảy máu nặng.
- Đối với những bệnh nhân được điều trị warfarin uống lâu dài (INR, 2 đến 3), tỷ lệ chảy máu nặng hàng năm là khoảng 1% đến 3%.
- Sử dụng đồng thời các **thuốc kháng tiêu cầu** làm tăng nguy cơ chảy máu.
- **Chảy máu nặng ở bệnh nhân VTE cấp nên dừng điều trị thuốc chống đông và xem xét đặt lưới lọc tĩnh mạch chủ dưới. Dùng lại thuốc chống đông theo thời gian quy định sau khi chảy máu đã được giải quyết.**
- **INR tăng** khi dùng warfarin:
 - Tăng INR nhẹ không triệu chứng <5 nên xử trí bằng cách duy trì hoặc giảm liều warfarin cho đến khi INR trở về giới hạn bình thường và sau đó cho lại warfarin với liều thấp hơn (xem Bảng 20-5).
 - Tăng INR trung bình (≥ 5 nhưng < 9) không có triệu chứng nên ngừng một hoặc một số liều warfarin. Điều trị bằng vitamin K₁ uống 1 đến 5 mg có thể không làm giảm nguy cơ xuất huyết so với việc chỉ ngừng warfarin đơn thuần (*Ann Intern Med 2009;150:293*).
 - Tăng INR nặng (≥ 9) nên được điều trị bằng vitamin K (v.d., vitamin K₁ uống 2 đến 10 mg) (*Thromb Res 2004;113:205*) trừ khi INR có tăng giả tạo.
- **Chảy máu do warfarin**
 - Xuất huyết nghiêm trọng cần phải được điều trị bằng vitamin K (10 mg) bằng cách truyền tĩnh mạch chậm và hoặc PCC hoặc FFP. Vì thời gian bán hủy dài của warfarin (~36 giờ, tùy thuộc vào kiểu hình), vitamin K nên được nhắc lại mỗi 8 hoặc 12 giờ để ngăn chặn INR bất thường trở lại.

◦ Mặc dù đắt tiền và có khả năng gây tăng đông máu (*N Engl J Med* 2010;363:1791), yếu tố kháng VIIa (**rFVIIa**) có thể ngừng chảy máu đe dọa tính mạng (*Br J Haematol* 2002;116:178).

• **Chảy máu do thuốc chống đông đường tiêm**

- Dừng thuốc thường đủ khôi phục hiện tượng đông máu bình thường.
- Với chảy máu từ trung bình đến nặng, điều trị **FFP**.

• **Chảy máu do UFH, LMWH, và pentasaccharide**

- FFP có thể làm giảm chảy máu liên quan với UFH, LMWH, và pentasaccharide.
- Đối với những bệnh nhân điều trị **UFH** gây chảy máu nặng, heparin có thể hoàn toàn mất tác dụng bằng cách truyền **protamine sulfate** trong trường hợp mà những lợi ích nhiều hơn nguy cơ (v.d., xuất huyết nội sọ, máu tụ ngoài màng cứng, xuất huyết võng mạc).

- Nồng độ heparin trong huyết thanh giảm nhanh do thời gian phân huỷ ngắn sau khi tiêm tĩnh mạch và liều lượng protamine cần giảm dần theo thời gian.
- Khoảng 1 mg protamine sulfate tĩnh mạch trung hòa 100 U heparin, lên đến liều tối đa là 250 mg. Liều có thể dùng như là một liều tấn công 25 đến 50 mg tiêm tĩnh mạch chậm hơn 10 phút, với phần còn lại được tính toán trên 8 đến 16 giờ bằng cách truyền tĩnh mạch.
- Nếu 30 phút đến 1 giờ trôi qua từ khi dùng một liều heparin, liều protamine nên được giảm xuống còn khoảng 0,5 mg/100 U heparin.
- Nếu có quá 2 giờ trôi qua kể từ khi dùng một liều heparin, nên dùng 0,25 mg protamine/100 U heparin.
- Nếu heparin được tiêm dưới da, mức giảm liều protamine tương tự là thích hợp.

- Đối với chảy máu nặng liên quan đến **LMWH**, protamine sulfate có ít hiệu quả so với những tác dụng của nó trên UFH vì nó chỉ trung hoà được khoảng 60% LMWH (*Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172). Protamine không đối kháng được **pentasaccharide** (v.d., **fondaparinux**).

- Đối với bệnh nhân bị chảy máu rất nặng khi đang dùng fondaparinux, có thể sử dụng yếu tố VIIa cô đặc.

• Chảy máu do thuốc chống đông máu mới đường uống (Novel oral anticoagulants – NOACs): Nếu ngừng NOAC là không đủ, có thể điều trị bổ sung để giảm nồng độ NOAC và hy vọng làm giảm chảy máu. FFP không đủ để giải quyết các chảy máu liên quan đến NOACs.

- **Chảy máu do apixaban hoặc rivaroxaban:** PCC, đặc biệt là yếu tố-4 PCC, có thể đảo ngược tác dụng của các chất ức chế yếu tố Xa (*Circulation* 2011;124(14):1573). Vì phần lớn thuốc gắn với albumin trong huyết tương nên không thể sử dụng biện pháp lọc máu để làm giảm nồng độ thuốc.

- **Chảy máu do dabigatran:** Dabigatran không có thuốc giải độc cho tác dụng

chống đông của nó. Cả yếu tố VII cô đặc và PCC cũng không đảo ngược được hoàn toàn tác dụng của dabigatran (*Circulation* 2011;124(14):1573). Vì phần lớn dabigatran vẫn chưa gắn với protein huyết tương nên lọc máu sẽ làm giảm nồng độ thuốc và giảm thời gian đông máu thrombin (Thrombin clotting time–TCT).

- **Xuất huyết tiêu hóa hoặc sinh dục** là một chống chỉ định tuyệt đối và không phải tuyệt đối để điều trị thuốc chống đông, tuy nhiên sự hiện diện của nó trước và trong khi dùng thuốc chống đông là điều kiện để tìm kiếm bệnh chính.
- **Hoại tử da do warfarin, liên quan đến** sự giảm nhanh protein C xảy ra khi bắt đầu điều trị warfarin.
 - Hoại tử thường xảy ra ở vùng có tỷ lệ mô mỡ cao như mô vú và nó có thể đe dọa tính mạng.
 - Điều trị chống đông bằng thuốc có tác dụng ngay lập tức (UFH, LMWH, v.v.) và/hoặc tránh warfarin “liều tấn công” sẽ giúp ngăn hoại tử da do warfarin.
- **Warfarin chống chỉ định tuyệt đối khi mang thai giai đoạn sớm** (v.d., 3 tháng đầu) vì có **nguy cơ gây quái thai** và nó thường được tránh trong suốt thời kỳ **mang thai** vì **nguy cơ chảy máu thai nhi**, nhưng an toàn cho trẻ sơ sinh ở các bà mẹ cho con bú.
- **Loãng xương** có thể xảy ra khi điều trị heparin hoặc warfarin kéo dài (*Arch Intern Med* 2006;166:241).

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Đối với một trường hợp có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ, việc **xét nghiệm các yếu tố nguy cơ tăng đông nội sinh** lý tưởng là nên chờ đợi cho đến khi bệnh nhân có sức khỏe ổn định và ngừng điều trị kháng đông ít nhất 2 tuần (v.d., kết thúc một đợt điều trị chuẩn) để tránh những **kết quả xét nghiệm dương tính giả**.
 - Mặc dù không phổ biến nhưng nếu có lý do để sàng lọc các yếu tố nguy cơ tăng đông tại thời điểm chẩn đoán, lấy máu để làm xét nghiệm tìm đột biến gen của các bệnh: **yếu tố V Leiden** và **đột biến gen prothrombin** và **kháng đông Lupus**.
 - Lấy máu làm xét nghiệm định lượng **protein C**, **protein S**, **antithrombin** nên tiến hành trước khi bắt đầu thuốc chống đông. Mặc dù xét nghiệm protein C, protein S, và AT bình thường có thể loại trừ thiếu hụt bẩm sinh, nhưng kết quả thấp bất thường cần khẳng định lại thông qua các xét nghiệm nhắc lại hoặc sàng lọc người thân cấp 1 để loại trừ thiếu hụt tạm thời liên quan đến huyết khối cấp tính.
- Mặc dù xét nghiệm phát hiện PE ở bệnh nhân DVT và xét nghiệm DVT ở những bệnh nhân PE sẽ cho nhiều kết quả dương tính, nhưng các xét nghiệm đó hiếm khi ảnh hưởng đến điều trị. Tuy nhiên, các kết quả cơ bản có thể cung cấp dữ liệu

hữu ích để đối chiếu cho những bệnh nhân tái phát lại các triệu chứng của huyết khối tĩnh mạch, mặc dù các nghiên cứu chưa xác định được mức độ chi phí-hiệu quả của biện pháp này.

- Các quyết định liên quan đến việc kéo dài thời gian điều trị chống đông ở những bệnh nhân có DVT còn biểu hiện huyết khối trên siêu âm ép mạch ở thời điểm cuối của khung thời gian chuẩn điều trị chống đông (*Ann Intern Med* 2009;150:577) hoặc ở những bệnh nhân có D-dimer dương tính nhiều tuần sau khi kết thúc một lộ trình chuẩn điều trị cho VTE (*N Engl J Med* 2006;355:1780) vẫn còn gây tranh cãi, và các hướng dẫn rất không khuyến khích xét nghiệm như vậy. Quyết định về thời gian sử dụng thuốc chống đông nên dựa vào yếu tố nguy cơ VTE tái phát và chảy máu và bệnh nhân ưu tiên, vì kéo dài thời gian điều trị thuốc chống đông làm giảm tỷ lệ tái phát VTE trong khi nó làm tăng tỷ lệ chảy máu.

Ronald Jackups, Kristen Sanfilippo, Tzu-Fei Wang,
Morey Binder

GS.TS. Phạm Quang Vinh, BSCKII. Võ Thị Thanh Bình

THIẾU MÁU

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thiếu máu được định nghĩa là giảm khối lượng hồng cầu (red blood cell [RBC] mass) trong tuần hoàn; các tiêu chuẩn thông thường là hemoglobin (Hb) <12 g/dL hoặc hematocrit (Hct) <36% đối với nữ và Hb <14 g/dL hoặc Hct <41% ở nam giới.

Phân loại

Thiếu máu có thể được chia thành ba nhóm theo bệnh nguyên: **mất máu (cấp hoặc mạn tính), giảm sản xuất hồng cầu và tăng phá hủy hồng cầu (tan máu).**

CHẨN ĐOÁN

Cách xử lý tốt nhất và có hệ thống đối với bệnh thiếu máu là thu hẹp dần chẩn đoán và định hướng các xét nghiệm chẩn đoán tiếp theo.

Biểu hiện lâm sàng

- Tiền sử và khám thực thể đóng một vai trò quan trọng trong việc đánh giá tình trạng thiếu máu.
- Biểu hiện lâm sàng của bệnh thiếu máu bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng thiếu máu, mức độ mạn tính của bệnh, và tốc độ tiến triển.

Bệnh sử

Dựa vào các triệu chứng, người ta thường có thể phân biệt theo thời gian (cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính), mức độ nghiêm trọng, và có thể là nguyên nhân bệnh chính.

- Thiếu máu cấp. Bệnh khởi phát đột ngột, thích nghi kém với tình trạng giảm khối lượng hồng cầu. Bệnh nhân có thể có các triệu chứng như: mệt mỏi, khó chịu, chóng mặt, ngất, tức ngực liên quan đến thiếu máu nhẹ (Hct >30%). Mất máu cấp thường do chảy máu đường tiêu hóa (viêm dạ dày do rượu và thuốc chống viêm

giảm đau non-steroid (nonsteroidal anti inflammatory drugs—NSAIDs), bệnh lý túi thừa, hoặc loét dạ dày tá tràng) và có thể có các triệu chứng kèm theo như đau thượng vị, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, nôn máu hoặc đi ngoài ra máu.

- Thiếu máu mạn tính. Trái với thiếu máu cấp, bệnh nhân thiếu máu mạn tính thường ít biểu hiện lâm sàng đặc biệt là những bệnh nhân có khởi phát bệnh âm ỉ kéo dài. Tuy nhiên, khi Hb <7 g/dL thì bệnh nhân sẽ có các triệu chứng trên lâm sàng.

Khám thực thể

Các dấu hiệu và triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân thiếu máu là da xanh, nhịp tim nhanh, tụt huyết áp, chóng mặt, ù tai, đau đầu, mất tập trung chú ý, mệt mỏi, yếu cơ. Các triệu chứng teo niêm mạc lưỡi, loét hai khóe miệng, móng tay có khía (hình thia) và dễ gãy hay xuất hiện ở những bệnh nhân thiếu máu nặng. Bệnh nhân có thể có giảm vận động, khó thở khi gắng sức và suy tim. Suy tim cung lượng cao và shock có thể gặp ở những bệnh nhân thiếu máu rất nặng.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu (complete blood cell—CBC) cung cấp các chỉ số bạch cầu (white blood cells—WBC), hemoglobin, huyết sắc tố, tiểu cầu cũng như các chỉ số của hồng cầu.
- Lượng Hb được đo bằng nồng độ của Hb trong máu với đơn vị g/dL, trong khi hematocrit là phần trăm của thể tích hồng cầu trong máu. Hb và Hct là những chỉ số không phản ánh chính xác khối lượng tuần hoàn trong những trường hợp mất thể tích tuần hoàn nội mạch lớn. (v.d., mất máu cấp).
- Các chỉ số hồng cầu có ý nghĩa nhất gồm **thể tích trung bình hồng cầu (mean cellular volume—MCV)**, **dải phân bố kích thước hồng cầu (red cell distribution width—RDW)** và **lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (mean cellular Hb—MCH)**.
 - MCV: Thể tích trung bình hồng cầu. Giới hạn bình thường: 80 đến 100 fL.
 - **Thiếu máu hồng cầu nhỏ: MCV <80 fL**
 - **Thiếu máu hồng cầu kích thước bình thường: MCV từ 80 đến 100 fL**
 - **Thiếu máu hồng cầu to: MCV >100 fL**
 - RDW: Phản ánh sự không đồng đều kích thước của hồng cầu và tương xứng với độ lệch chuẩn của MCV. Khi dải phân bố hồng cầu tăng là chỉ điểm kích thước hồng cầu rất không đồng đều.
 - MCH: Là chỉ số dùng để mô tả lượng Hb trong mỗi hồng cầu và chỉ số này tăng lên là dấu hiệu của bệnh hồng cầu hình cầu hoặc bệnh lý huyết sắc tố.
- **Số lượng hồng cầu lưỡng:** Là phần trăm số hồng cầu chưa trưởng thành trong máu. Đây là chỉ số phản ánh khả năng sinh hồng cầu của tủy xương (Bone marrow's—BM's).

- Tế bào hồng cầu bình thường có đời sống trung bình khoảng 120 ngày, số lượng hồng cầu lười khoảng 1% đến 2%.
- Ở bệnh nhân mất máu hoặc thiếu máu, tuy xương sè tăng sản xuất hồng cầu để bù vào lượng hồng cầu mất do đó nếu tỷ lệ hồng cầu lười đếm được 1% ở những bệnh nhân thiếu máu cho thấy sự hoạt động không tốt của tuy xương.
- Chỉ số hồng cầu lười (reticulocyte index – RI)** được tính theo công thức: % hồng cầu lười/chỉ số hiệu chỉnh trưởng thành (Bảng 21–1) × Hct thực/Hct chuẩn (thường là 45). RI là chỉ số quan trọng để xác định xem mức độ đáp ứng của tuy xương với tình trạng thiếu máu.
- Bình thường, RI từ 1 đến 2; tuy nhiên, **khi RI <2 ở bệnh nhân thiếu máu có thể nghĩ đến tuy giảm sinh (thiếu máu giảm sinh).** **RI >2 ở bệnh nhân thiếu máu cho phép nghĩ đến tan máu hoặc mất máu dẫn đến sự tăng sinh hồng cầu lười bù (thiếu máu tăng sản).**
- Tiêu bản máu ngoại vi** là phần không thể thiếu khi đánh giá bệnh nhân thiếu máu. Bác sĩ cần chú ý tới kích thước, hình dạng của hồng cầu, sự có mặt của thê vùi, mối liên quan với các tế bào còn lại. Có nhiều kiểu hình thái bất thường của hồng cầu như: hồng cầu hình gai, hồng cầu hình liềm, hồng cầu hình cầu, hồng cầu hình giọt nước, và bất thường về trực của hồng cầu như hồng cầu hình chuỗi tiền. Mỗi loại hình thái gắn với một vài bệnh lý cụ thể.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết tuy xương có thể được chỉ định trong các trường hợp thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường kèm theo giảm số lượng hồng cầu lười và không xác định được nguyên nhân thiếu máu hoặc thiếu máu kèm theo giảm các dòng tế bào máu khác. Sinh thiết có thể khẳng định các bệnh lý tuy xương (đó là sự có mặt của mảnh vỡ hồng cầu hoặc hồng cầu hình giọt nước, nguyên hồng cầu hoặc bạch cầu chưa trưởng thành trong tiêu bản máu ngoại vi) ở những bệnh nhân có giảm các dòng tế bào máu.

Bảng 21–1

Chỉ số hiệu chỉnh trưởng thành (Maturation correction)

Hct (%)	Chỉ số hiệu chỉnh
≥35	1,0
25–34	1,5
0–24	2,0
<20	2,5

Hct, hematocrit.

THIẾU MÁU LIÊN QUAN ĐẾN GIẢM SẢN XUẤT HỒNG CẦU

Thiếu máu hồng cầu nhỏ

ĐẠI CƯƠNG

- **Thiếu sắt** là nguyên nhân phổ biến nhất gây nên thiếu máu ở những bệnh nhân đi khám bệnh.
- Mất máu liên quan đến kinh nguyệt và trong thai nghén là những nguyên nhân thiếu sắt thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.
- Ngoài nguyên nhân trên, mất máu đường tiêu hóa được cho là nguyên nhân tiếp theo ở phần lớn bệnh nhân và nên sử dụng những phương pháp chẩn đoán hình ảnh thích hợp cũng như nội soi để xác định vị trí chảy máu và loại trừ các bệnh ác tính.
- Các bệnh lý của dạ dày và đoạn đầu ruột non (v.d., nhiễm *Helicobacter pylori*, giảm axit trong dạ dày, bệnh celiac và bệnh nhân sau phẫu thuật buộc túm dạ dày trong điều trị béo phì) thường dẫn tới sự giảm hấp thu sắt và thiếu máu thiếu sắt.
- Những nguyên nhân khác gây thiếu máu hồng cầu nhỏ bao gồm thiếu máu nguyên hồng cầu sắt (sideroblastic anemia), ngộ độc chì, tan máu bẩm sinh và thiếu máu trong các bệnh mạn tính (anemia of chronic disease—ACD), mặc dù các bệnh này biểu hiện gần giống thiếu máu bình sắc (xem phần Thiếu máu trong các bệnh mạn tính).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, khó chịu. Những triệu chứng này có liên quan đến vai trò quan trọng của ion sắt trong chuyển hóa nội bào và vận chuyển oxy. Ngoài ra bệnh nhân có thể có rối loạn “dị thực” (“pica”, bệnh nhân thèm ăn các đồ hoặc chất chứa khoáng chất như cát, đá, đất sét). Ngoài ra thiếu sắt có liên quan chặt chẽ với hội chứng chân bị kích thích vận động (chân không nghỉ [restless leg syndrome]).

Bệnh sứ

Tìm hiểu kỹ về tiền sử kinh nguyệt-khoảng cách và thời gian mỗi chu kỳ kinh, đồng thời hỏi để phát hiện những chảy máu kín đáo đường tiêu hóa (đi ngoài phân đen, nôn máu, đi ngoài ra máu) là rất cần thiết.

Khám thực thể

Lách to, móng hình thuyền (“móng tay hình thù”), và hội chứng Plummer-Vinson

(viêm lưỡi, nuốt khó và có màng thực quản) là những triệu chứng hiếm gặp trên lâm sàng. Biểu hiện của trĩ hoặc có hồng cầu trong phân giúp xác định vị trí mất máu.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Ferritin** là dạng dự trữ cơ bản của sắt ở gan và tủy xương và là chỉ số thay thế cho trữ lượng sắt trong cơ thể.
 - Mức ferritin dưới 10 ng/mL ở phụ nữ và dưới 20 ng/mL ở nam là dấu hiệu đặc hiệu cho thấy dự trữ sắt giảm.
 - Ferritin là chất phản ứng trong những tình trạng cấp vì vậy lượng ferritin có thể vẫn bình thường khi có tình trạng viêm mặc dù lượng sắt trong cơ thể vẫn thiếu.

Khi ferritin huyết thanh >200 ng/mL thường loại trừ nguyên nhân thiếu sắt; tuy nhiên, với những bệnh nhân có lọc máu thận có tình trạng thiếu sắt chức năng nhưng ferritin >500 ng/mL.
- Sắt, khả năng gắn sắt toàn thể (total iron binding capacity–TIBC), transferrin, transferrin bão hòa** thường được kiểm tra cùng với ferritin trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt và chẩn đoán phân biệt thiếu máu thiếu sắt với thiếu máu trong các bệnh mạn tính (Bảng 21–2). Lượng sắt huyết thanh thường ít giá trị và chỉ số này dao động nhiều theo chế độ ăn.
- Với sự theo dõi phù hợp, thiếu máu hồng cầu nhỏ liên quan đến kinh nguyệt ở phụ nữ chỉ cần dựa trên chỉ số Hb/Hct và đánh giá Hb/Hct sau 2 đến 4 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị chế phẩm sắt đường uống.
- Phụ nữ mãn kinh và nam giới đòi hỏi sự đánh giá cẩn thận hơn bao gồm việc đánh giá nguy cơ mất máu ở đường tiêu hóa (loét dạ dày, ung thư đại tràng) hoặc hiếm hơn là mất máu ở đường tiết niệu (đái huyêt sắc tố kịch phát ban đêm).

Bảng 21–2

Các chỉ số sắt trong thiếu máu thiếu sắt và thiếu máu trong bệnh lý mạn tính

Bệnh	Ferritin	TIBC	Sắt huyết thanh	Transferring bão hòa	Transfetin receptor
Thiếu máu thiếu sắt	Giảm	Tăng	Giảm	Giảm	Tăng
Thiếu máu trong các bệnh mạn tính	Tăng (có thể bình thường)	Giảm	Giảm (có thể tăng, bình thường)	Bình thường hoặc giảm	Bình thường

TIBC, khả năng gắn sắt toàn thể.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết tuy xương cho thấy sự vắng mặt khi nhuộm sắt trên tiêu bản là xét nghiệm xác định chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt và rất có ý nghĩa khi các chỉ số trong huyết thanh không phù hợp để chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- **Chế phẩm sắt đường uống.** Chỉ định ở những bệnh nhân ổn định biểu hiện thiếu máu nhẹ. Một số lưu ý khi dùng thuốc (Bảng 21–3).
 - Sắt được hấp thu tốt nhất khi dạ dày rỗng và liều dùng hàng ngày thường là 3 đến 10 mg phân tử sắt.
 - Quá trình tiêu hóa sắt có thể gây ra một số tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa bao gồm khó tiêu, đầy bụng, táo bón. Có thể giảm bớt các tác dụng phụ này bằng cách dùng liều khởi đầu uống cùng với thức ăn hoặc với những ngày đầu dùng liều thấp sau tăng dần. Kết hợp dùng thuốc cùng với các chế phẩm giúp làm mềm phân sẽ giúp giảm bớt các tác dụng phụ của thuốc.
 - Các chế phẩm ở dạng kết hợp Gluconate hoặc fumarate với liều tương tự có thể là liệu pháp thay thế do khả năng dung nạp tốt hơn.
 - Phức hợp sắt gắn polysaccharide (Niferex) có giá thành và hiệu quả tương tự các chế phẩm trên nhưng có ít tác dụng phụ trên đường tiêu hóa hơn.
 - Dùng đồng thời cùng vitamin C sẽ giúp tăng hấp thu sắt.
- **Chế phẩm sắt tĩnh mạch** (Bảng 21–4). Chỉ định trong các trường hợp:
 - Hấp thu kém (v.d., bệnh lý viêm ruột, kém hấp thu).
 - Cần bổ sung sắt lượng lớn không thể đáp ứng bằng đường uống (v.d., mất máu tiến triển).
 - Không dung nạp với liệu pháp đường uống.
 - Thiếu sắt trong bệnh lý thận mạn tính.
 - **Sắt dextran** (INFeD, Dexferrum)

Bảng 21–3

Chế phẩm sắt đường uống

Chế phẩm	Liều	Hàm lượng sắt (mg)
Ferrous sulfate	325 mg, 3 lần/1 ngày	65
Ferrous gluconate	300 mg, 3 lần/1 ngày	36
Ferrous fumarate	100 mg, 3 lần/1 ngày	33
Phức hợp sắt gắn polysaccharide (Niferex)	150 mg, 2 lần/1 ngày	150
Carbonyl iron	50 mg, 2 lần/1 ngày	50

Bảng 21–4

Chế phẩm sắt đường tĩnh mạch

Chế phẩm	Tiêm	Truyền	Chú ý
Iron dextran (INFeD, Dexferrum)	100 mg trong 2 phút	Không được FDA khuyến cáo nhưng có thể pha loãng và truyền trong 1 lần	Nên bắt đầu thử với liều truyền 0,5 mL trong 5–10 phút và theo dõi khoảng 30–60 phút rồi truyền liều đầy đủ
Iron sucrose (Venofer)	100 mg trong 2–5 phút 200 mg trong 2–5 phút	100 mg/100 mL trong 15 phút 300 mg/250 mL trong 1,5 giờ 400 mg/250 mL trong 2,5 giờ 500 mg/250 mL trong 3,5 giờ	
Ferric gluconate (Ferrlecit)	125 mg trong 10 phút	125 mg/100 mL trong 1 giờ	
Ferumoxytol	510 mg trong 17 giây	Không được FDA khuyến cáo	Theo dõi bệnh nhân ít nhất 30 phút sau truyền

FDA (U.S. Food and Drug Administration), Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ.

- Quá trình truyền có thể xảy ra các biến chứng nghiêm trọng như **shock phản vệ**, vì vậy nên **bắt đầu thử với liều truyền** 0,5 mL trong 5 đến 10 phút và nghỉ khoảng 30 đến 60 phút rồi truyền liều đầy đủ. Methylprednisolone, diphenhydramine và adrenalin 1:1.000/1 mg nên để sẵn trong suốt thời gian truyền. Để tính liều truyền, đề nghị tham khảo website (www.globalrph.com/irondextran.html).
- Những phản ứng muộn với sắt tĩnh mạch như đau ngực, đau cơ, sốt, ngứa và nỗi hạch có thể xuất hiện trong vòng 3 ngày sau truyền và thường tự mất hoặc sau dùng NSAIDs.
- Những chế phẩm khác thay thế cho sắt dextran trong liệu pháp truyền gồm có sodium ferric gluconate (Ferrlecit) và iron sucrose (Venofer).
 - Những chế phẩm này ít gây tác dụng phụ hơn so với dạng sắt dextran.
 - **Tuy nhiên, những chế phẩm thay thế này không thể dùng đơn độc để bù toàn bộ lượng sắt thiếu hụt như dạng sắt dextran.**

Thalassemia

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hội chứng Thalassemia là bệnh rối loạn di truyền với đặc điểm giảm tổng hợp huyết sắc tố do đột biến của chuỗi α hoặc β (Bảng 21-5).

Dịch tễ học

Hay gặp ở vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, Ấn Độ, Châu Phi và Châu Á.

Nguyên nhân

- **β -Thalassemia:** Bệnh do sự giảm hoặc mất tổng hợp chuỗi β -globin và gây ra thừa chuỗi α -globin, hình thành phân tử Hb với 4 chuỗi α và tạo thành dòng hồng cầu không hoàn chỉnh.
 - **β -Thalassemia thể nhẹ (vết)** bệnh nhân có đột biến 1 gen dẫn đến giảm tổng hợp chuỗi β -globin. Bệnh nhân thường không có triệu chứng, biểu hiện xét nghiệm là hồng cầu nhỏ nhược sắc và mức Hb >10 g/dL.

Bảng 21-5

Thalassemias

	Kiểu gen	Hemoglobin (g/dL)	Mean Cellular Volume (fL)	Lệ thuộc truyền máu
α-Thalassemia				
Thầm lặng	$\alpha\alpha / \alpha-$	Bình thường	Không tính	Không
Có dấu hiệu	$\alpha- / \alpha-$ hay $\alpha\alpha / --$	>10	<80	Không
Hemoglobin H	$\alpha- / --$	7-10	<70	+/-
Phù thai	-- / --	Chết trong bào thai		
β-Thalassemia				
Thầm lặng	β / β^+	>10	<80	Không
β -Thal thể nhẹ	β / β^0	>10	<80	Không
β -Thal thể trung bình	β^+ / β^+	7-10	65-75	+/-
β -Thal thể nặng	β^0 / β^0	<7	<70	Có

β^+ : gen β -Thalassemia giảm sản xuất tổng hợp một vài chuỗi β -globin.

β^0 : gen β -Thalassemia không sản xuất chuỗi β -globin.

- **β -Thalassemia thể trung bình:** Đột biến ở cả hai gen tổng hợp β -globin vì vậy biểu hiện thiếu máu mức độ nặng (Hb, dao động từ 7 đến 10 g/dL).
- **β -Thalassemia thể nặng** (Thiếu máu Cooley) đột biến cả 2 gen tổng hợp β -globin và bệnh nhân phải truyền máu thay thế suốt đời.
- **α -Thalassemia:** Bệnh nhân mất một hoặc nhiều trong 4 gen tổng hợp chuỗi α -globin dẫn tới sự thừa quá mức chuỗi β .
 - Thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc mức độ nhẹ (Hb >10 g/dL) gặp ở những bệnh nhân mất 1, 2 gen (người mang gen hoặc α -thalassemia thể ẩn) trong khi đó bệnh Hb H (mất 3 gen) thường biểu hiện lách to và thiếu máu tan máu.
 - Những bệnh nhân Hb H (4 chuỗi β), truyền máu hoặc cắt lách thường là không cần thiết cho đến tuổi 20 đến 30. Ngoài ra, tránh dùng những thuốc gây oxy hóa sẽ là những tác nhân gây tan máu ở những bệnh nhân thiếu hụt men G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) vì có thể gây tình trạng tan máu nặng hơn.
 - Phù thai xảy ra ở những trường hợp mất cả 4 gen tổng hợp chuỗi α -globin và những trường hợp này thường chết trong bào thai.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Tiền sử gia đình có người bị thiếu máu hồng cầu nhỏ hay tăng số lượng hồng cầu và hồng cầu nhỏ.
- Lách to có thể chỉ thấy khi khám lâm sàng.
- Dị tật xương và sinh máu ngoài tủy có thể là những bằng chứng có giá trị trong chẩn đoán bệnh β -thalassemia thể nặng.

Test chẩn đoán

- Tiêu bản máu: hồng cầu nhỏ và nhược sắc với nhiều hồng cầu méo mó và hồng cầu có nhân.
- Bệnh nhân thalassemia thể nhẹ, các chỉ số về sắt và dải phân bố hồng cầu bình thường, đặc điểm này giúp phân biệt bệnh này với thiếu máu thiếu sắt.
- Điện di huyết sắc tố để chẩn đoán bệnh với biểu hiện tăng tỷ lệ phần trăm Hb A2 ($\alpha 2 \delta 2$) và Hb F ($\alpha 2 \gamma 2$).
- Bệnh nhân thalassemia thể ẩn do thiếu hụt một chuỗi α -globin có kết quả điện di huyết sắc tố bình thường. Bệnh Hb H có kết quả tăng Hb H (phân tử Hb có 4 chuỗi β) trên điện di. Việc chẩn đoán α -thalassemia dựa trên việc phân tích gen α -globin.

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh nhân thalassemia thể nhẹ thường không cần điều trị gì đặc hiệu.

- Bệnh nhân thê nặng nên truyền khối hồng cầu để duy trì mức huyết sắc tố 9 đến 10 g/dL nhằm ngăn chặn biến dạng xương do sự tăng sinh tủy.
- Những trường hợp thê nặng phải truyền máu nhiều lần sẽ gây ra tình trạng thừa sắt, tình trạng này có thể dẫn đến suy tim sung huyết (congestive heart failure—CHF), suy gan, giảm dung nạp đường và suy sinh dục thứ phát. **Liệu pháp thải sắt** sẽ trì hoãn hoặc ngăn chặn biến chứng trên. Một khi các cơ quan này đã nhiễm sắt có biểu hiện lâm sàng chúng sẽ không hồi phục.
- **Liệu pháp thải sắt** chỉ định trong những trường hợp quá tải liên quan đến truyền máu. Liệu pháp này được chỉ định khi bệnh nhân truyền trên 20 đơn vị khối hồng cầu hoặc ferritin >1.000 ng/mL kéo dài.
 - Deferoxamine, 40 mg/kg tiêm dưới da (subcutaneously—SC) hoặc truyền tĩnh mạch [intravenously—IV]) liên tục trong 8 đến 12 giờ (*N Engl J Med* 2011;364(2):146).
 - Deferasirox 20 đến 30 mg/kg/ngày (có thể lên đến 40 mg/kg/ngày). Liều này nên được điều chỉnh lại mỗi 3 đến 6 tháng dựa vào mức ferritin. Tác dụng phụ của thuốc này bao gồm những rối loạn tiêu hóa nhiều mức độ và nổi ban. Hiệu quả tương đương với deferoxamine.
 - Liệu pháp thải sắt nên được duy trì liên tục cho đến khi ferritin được giữ ở mức dưới 1.000 mg/L.
- Hydroxyurea (15 đến 35 mg/kg/ngày) để tăng Hb F có hiệu quả ở một số bệnh nhân β-thalassemia.
- Ghép tế bào gốc (stem cell transplantation—SCT) là phương pháp điều trị khỏi bệnh duy nhất và nên được cân nhắc ở những bệnh nhân thalassemia thê nặng và có người cho phù hợp HLA (human leukocyte antigen).

Xử trí phẫu thuật

Chỉ định cắt lách nên được cân nhắc ra ở những bệnh nhân với nhu cầu truyền máu tăng (>2 đơn vị/tháng). Để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn sau cắt lách, bệnh nhân nên được tiêm chủng phòng *phế cầu* (*Pneumococcus*), *Haemophilus influenzae* và *viêm màng não* (*Neisseria meningitidis*) ít nhất 2 tuần trước khi phẫu thuật nếu chưa được tiêm trước đó. Cắt lách không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 5 đến 6 tuổi vì nguy cơ nhiễm khuẩn.

Thiếu máu nguyên hồng cầu sắt

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thiếu máu nguyên hồng cầu sắt là rối loạn dòng hồng cầu di truyền hoặc mắc phải đặc trưng bởi bất thường trong chuyển hóa sắt liên quan tới sự có mặt của nguyên bào sắt vòng trên tủy đồ và có đặc điểm di truyền tế bào bình thường.

Nguyên nhân

- Mắc phải
 - Thiếu máu nguyên bào sắt nguyên phát (hội chứng rối loạn sinh tủy [myelodysplastic syndrome–MDS])
 - Thiếu máu nguyên bào sắt thứ phát do dùng thuốc (v.d., chloramphenicol, cycloserine, ethanol, isoniazid, pyrazinamide), ngộ độc chì hoặc kẽm, uống rượu kéo dài, hoặc thiếu đồng.
- Di truyền
 - Liên quan nhiễm sắc thể X
 - Di truyền nhiễm sắc thể thường
 - Di truyền ty thể.

CHẨN ĐOÁN

Kiểm tra tủy xương bao gồm di truyền tế bào học để đánh giá sự có mặt của nguyên bào sắt vòng và các hình thái bất thường khác trong tủy xương.

ĐIỀU TRỊ

- Loại bỏ các yếu tố nguy cơ.
- Pyridoxine 50 đến 200 mg mỗi ngày có thể chỉ định ở những bệnh nhân thiếu máu nguyên bào sắt thể di truyền.

Thiếu máu hồng cầu to/Nguyên hồng cầu khổng lồ

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thiếu máu hồng cầu to là thuật ngữ dùng để miêu tả những bệnh lý có bất thường trong việc tổng hợp ADN nhân tế bào sinh máu nhưng cũng ảnh hưởng lên tất cả các dòng tế bào trưởng thành.

Nguyên nhân

- Phần lớn các ca bệnh là do thiếu axit folic và vitamin B₁₂.
- **Thiếu axit folic** là hậu quả của mất cân bằng về axit folic do suy dinh dưỡng, kém hấp thu hoặc tăng nhu cầu (có thai, tan máu).
 - Những người ăn kiêng, nghiện rượu, người già và bệnh nhân rối loạn tâm thần là những đối tượng có nguy cơ thiếu axit folic do dinh dưỡng.
 - **Ở phụ nữ có thai và cho con bú** nhu cầu axit folic tăng gấp 3 đến 4 lần so với người bình thường và thường liên quan đến những thay đổi về nguyên hồng cầu.

trong tế bào đầu dòng, từ đó dẫn tới thiếu máu hai hình thái (kết hợp thiếu axit folic và sắt).

- Giảm hấp thu folic có thể gặp trong bệnh lý ruột non.
- Một số thuốc làm giảm hấp thu axit folic bao gồm rượu, trimethoprim, pyrimethamine, diphenylhydantoin, barbiturates và sulfasalazine.
- Bệnh nhân lọc máu có nhu cầu folic cao hơn do mất axit folic.
- Bệnh nhân thiếu máu tan máu, v.d., trong bệnh hồng cầu hình liềm nhu cầu axit folic cao hơn do tăng tạo hồng cầu và bệnh nhân có thể xuất hiện cơn bất sản (giảm rất nhanh số lượng hồng cầu) do thiếu axit folic.
- **Thiếu vitamin B₁₂** diễn biến âm thầm trong 3 năm hoặc hơn vì nhu cầu vitamin B₁₂ hàng ngày khá thấp (6 đến 9 µg/ngày) trong khi dự trữ trong cơ thể khoảng 2 đến 5 mg.
 - Vì các thuốc vitamin, bánh mì và ngũ cốc có chứa axit folic nên biểu hiện huyết học của thiếu vitamin B₁₂ có thể âm thầm và các triệu chứng về thần kinh có thể là biểu hiện đơn độc trên lâm sàng.
 - Nguyên nhân gây thiếu Vitamin B₁₂ bao gồm cắt dạ dày bán phần (khoảng 20% trong vòng 8 năm sau mổ) hoặc cắt dạ dày toàn phần và thiếu máu ác tính (Pernicious anemia–PA). Những bệnh nhân lớn tuổi hơn bị thiếu sản dạ dày có thể gây thiếu hụt B₁₂ có trong thức ăn do sự hấp thu vitamin B₁₂ bị rối loạn.
 - Thiếu máu ác tính thường gặp ở các bệnh nhân trên 40 tuổi. Hơn 30% bệnh nhân có tiền sử gia đình. PA liên quan với các bệnh lý tự miễn (Basedow 30%; Viêm tuyến giáp Hashimoto 11%, bệnh Addison 5 đến 10%). Ở những bệnh nhân PA, 90% có kháng thể kháng vỏ tế bào (IgG) và 60% kháng thể kháng yếu tố nội.
 - Bệnh nguyên khác bao gồm suy tụy, nhiễm khuẩn nặng và nhiễm ký sinh trùng đường ruột (*Diphyllobothrium latum*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân thiếu folate thường bị mất ngủ, mệt mỏi và có biểu hiện trầm cảm, dễ kích thích và hay quên.
- Cho đến thời điểm thiếu máu do thiếu vitamin B₁₂, biểu hiện lâm sàng: chủ yếu thường các triệu chứng về thần kinh, bệnh lý thần kinh ngoại vi, tê bì, lơ mơ, nhẽo cơ và co giật.
- Các triệu chứng lâm sàng quan trọng bao gồm các dấu hiệu của tình trạng kém về dinh dưỡng, thay đổi màu sắc da và chân móng hoặc viêm niêm mạc lưỡi. Vàng da hoặc lách to là dấu hiệu cho thấy có sự tăng sinh hồng cầu không hiệu quả và ngoài túy. Thiếu Vitamin B₁₂ có thể gây ra giảm cảm giác về vị trí và âm thanh, rối loạn tiền đình, tê bì, lú lẫn và mất trí nhớ. Biến chứng thần kinh có thể xảy ra ngay cả khi chưa biểu hiện thiếu máu và thường không hồi phục hoàn toàn khi có điều trị phù hợp. **Thiếu axit folic không gây ra các triệu chứng thần kinh.**

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Thường gặp thiếu máu hồng cầu to có thể đi kèm giảm bạch cầu và tiểu cầu.
- Tiêu bản máu ngoại vi có hình ảnh hồng cầu bình thường, méo mó hoặc hồng cầu to hình oval. Thường có bạch cầu trung tính nhân chia nhiều đoạn (nhân chia trên 6 đoạn).
- LDH (Lactate dehydrogenase) và bilirubin gián tiếp tăng phản ánh tình trạng tăng sinh hồng cầu và sự phá hủy các hồng cầu non.
- Nên định lượng vitamin B₁₂ huyết thanh và folate trong hồng cầu.
- Folate hồng cầu là chỉ số phản ánh dự trữ folate của cơ thể chính xác hơn folate huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân đã điều trị.
- **Định lượng axit methylmalonic (methylmalonic acid–MMA) và homocysteine (HC)** trong huyết thanh có thể có ích trong các trường hợp lượng vitamin B₁₂ và folate còn nghi ngờ.
- **Schilling test** có ích trong chẩn đoán PA do thiếu vitamin B₁₂ nhưng hiếm khi được sử dụng trên quá trình chẩn đoán, vì vậy nó hiếm khi được sử dụng hiện nay.
- Phát hiện **kháng thể kháng yếu tố nội** đặc hiệu trong chẩn đoán bệnh PA.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết tuy xương có thể cần thiết để loại trừ rối loạn sinh tuy và bạch cầu cấp vì những bệnh này có biểu hiện và xét nghiệm tương tự bệnh thiếu máu hồng cầu to.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thay thế các yếu tố bị thiếu hụt.
- Bổ sung kali có thể cần thiết khi bắt đầu điều trị để tránh nguy cơ khởi phát cơn nhịp nhanh nặng do hạ kali là hậu quả của tăng sản xuất hồng cầu.
- Xét nghiệm hồng cầu lười nên bắt đầu sau 1 tuần điều trị. Theo dõi tiến triển chỉ số Hb sau 6 đến 8 tuần điều trị.
- Thiếu máu do thiếu đồng thời sắt và vitamin B₁₂ gấp ở khoảng 1/3 số bệnh nhân và là nguyên nhân phổ biến gây ra đáp ứng không đầy đủ sau điều trị.
- Bổ sung 1 mg axit folic hàng ngày cho đến khi đủ. Axit folic liều cao 5 mg/ngày có thể chỉ định ở những bệnh nhân có hội chứng kém hấp thu.
- Thiếu vitamin B₁₂ có thể điều trị bằng cyanocobalamin. Trừ trường hợp bệnh nhân quá nặng (suy tim mắt bù do thiếu máu, giảm chức năng thần kinh nặng). Điều trị liều đầy đủ cyanocobalamin (1 mg/ngày tiêm trong cơ) nên chờ cho tới khi có xét nghiệm.
- Tuần đầu: 1 mg/ngày; 4 tuần tiếp theo: 1 mg/tuần sau đó 1 mg/tháng kéo dài suốt đời.
- Bệnh nhân từ chối hoặc không dùng được đường tiêm có thể kê viên uống hoặc dạng syro với liều 50 mg/ngày suốt đời.

Thiếu máu trong suy thận mạn

ĐẠI CƯƠNG

Thiếu máu trong suy thận mạn thường do giảm erythropoietin (EPO) và thường gặp khi mức lọc cầu thận xuống dưới 50 mL/phút. Thiếu sắt là một nguyên nhân khác gây thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn.

CHẨN ĐOÁN

- Xét nghiệm cho thấy MCV bình thường.
- Tiêu bản máu ngoại vi: hồng cầu thường nhược sắc, thỉnh thoảng có hồng cầu hình răng cưa.
- Nếu mức creatinin huyết thanh trên 1,8 mg/dL, nguyên nhân chủ yếu gây thiếu máu là thiếu EPO và/hoặc thiếu sắt, vì vậy định lượng EPO là cần thiết.
- Các chỉ số về sắt nên được đánh giá ở những bệnh nhân được lọc máu bằng cách định lượng ferritin và transferrin bão hòa. Liều sắt bổ sung đường uống thường không hiệu quả trong bệnh suy thận mạn tính, vì vậy khuyến cáo sử dụng sắt đường tĩnh mạch để duy trì mức ferritin trên 500 ng/mL (*Kidney Int* 2005;68:2846).

ĐIỀU TRỊ

- Việc điều trị thiếu máu trong suy thận mạn đã có những tiến bộ vượt bậc bằng tác nhân kích erythropoietin (erythropoiesis-stimulating agents [ESAs]) bao gồm epoetin alfa và darbepoetin alfa (Bảng 21–6).
- Việc điều trị nên bắt đầu trước khi bệnh nhân lọc thận có triệu chứng thiếu máu trên lâm sàng.
- Ý nghĩa khách quan của điều trị thiếu máu gồm: giúp tăng hoạt động thể lực, cải thiện chức năng nhận thức, hạn chế truyền khói hồng cầu và giảm sự quá tải sắt. Lợi ích chủ quan là tăng năng lượng, ngon miệng, cải thiện giấc ngủ và hoạt động tình dục.
- Thuốc ESAs có thể dùng đường tĩnh mạch (bệnh nhân lọc máu) hoặc dưới da (trước lọc máu hoặc ở bệnh nhân lọc màng bụng). Ở bệnh nhân suy thận mạn cần lọc máu thì trước lọc máu, **mức Hb cần duy trì giữa 11 và 12 g/dL và không nên để vượt quá 12 g/dL**. Hb và Hct nên được kiểm tra định kỳ hàng tháng khi dùng ESA. Chỉnh liều nên dựa theo mức Hb đích.
- Tác dụng phụ của ESAs: Hb cao quá mức đích cần đạt. Liều cao ESAs có thể gây ra các nguy cơ biến chứng tim mạch và tử vong. Ngoài ra, mức Hct cao do ESAs sẽ tăng nguy cơ đột quy, suy tim, tăng huyết áp và huyết khối tĩnh mạch (*N Engl J Med* 2006;355:2085).

- Đáp ứng dưới ngưỡng của ESAs trong điều trị là hiện tượng thường gặp do thiếu sắt, viêm nhiễm, chảy máu, nhiễm trùng, bệnh lý ác tính, suy dinh dưỡng và ngộ độc nhôm.
- Thiếu máu có vai trò quan trọng đối với tuổi thọ của những bệnh nhân suy thận mạn. Sắt đường tĩnh mạch đã trở thành liệu pháp điều trị chuẩn của nhiều bệnh nhân được dùng ESA với mục tiêu đạt mức ferritin >200 ng/mL và transferrin bão hòa trên 20% đối với những trường hợp được lọc máu và ferritin >100 ng/mL và transferrin bão hòa trên 20% đối với những trường hợp chuẩn bị lọc máu hoặc lọc màng bụng.
- Điều trị sắt không có tác dụng khi ferritin trên 500 ng/mL.
- Cường cản giáp thứ phát gây nên xơ tủy xương và gây kháng ESA.

Bảng 21–6

Liều erythropoietin

Chế phẩm và liều khởi đầu (tiêm dưới da và tiêm tĩnh mạch)

Chỉ định

Thiếu máu sau hóa trị ở bệnh nhân bị bệnh ác tính ngoài tủy, đa u tủy xương, u lympho; thiếu máu thứ phát trong ung thư và hội chứng rối loạn sinh tủy

Thiếu máu do suy thận

Thiếu máu ở bệnh nhân nhiễm HIV

Thiếu máu trong các bệnh mạn tính

Thiếu máu ở những bệnh nhân không đồng ý hoặc không thể truyền khối hồng cầu; thiếu máu ở những bệnh nhân chuẩn bị tiến hành đại phẫu

Erythropoietin^a

40.000 U/tuần
hoặc 150 U/kg
3 lần/tuần

50–150 U/kg
lần/tuần

100–200 U/kg
lần/tuần

150–300 U/kg
lần/tuần

600 U/kg/tuần
× 3
300 U/kg/ngày
× 1–2 tuần

Darbepoetin^b

2,25 µg/kg/tuần hoặc
100 µg/tuần hoặc
200 µg/2 tuần hoặc
500 µg/3 tuần

0,45 µg/kg/tuần

Không được phê chuẩn

Không được phê chuẩn

Không được khuyến cáo

^aLiều dùng tăng sau 48 tuần lên tới 900 U/kg/tuần hoặc 60.000 U/tuần; dùng thuốc khi Hct >40%, dừng lại khi Hct <36% với liều bằng 75% liều cũ.

^bTăng liều sau 6 tuần cho tới mức 4,5 mg/kg/tuần hoặc 300 mg/2 tuần, giữ nguyên liều khi Hct >36% sau đó dùng nhắc lại khi Hct <36% với liều bằng 75% liều cũ.

Thiếu máu trong các bệnh mạn tính

ĐẠI CƯƠNG

- Thiếu máu mạn tính thường xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh lý viêm mạn tính (kéo dài), bệnh lý ác tính, bệnh lý tự miễn và bệnh lý nhiễm trùng mạn tính.
- Cơ chế bệnh sinh của thiếu máu mạn tính gồm nhiều yếu tố, trong đó bao gồm: bất thường của dự trữ sắt, đáp ứng viêm qua cytokine gây ức chế yếu tố tạo máu, và kém đáp ứng của EPO với tình trạng thiếu máu.
- Thiếu máu mạn là tác dụng phụ của thuốc trong điều trị một số bệnh như điều trị hóa chất trong ung thư, điều trị kháng vi rút trong HIV.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Không có xét nghiệm đặc hiệu cho chẩn đoán thiếu máu** trong các bệnh mạn tính.
- Thiếu máu hồng cầu kích thước bình thường, đẳng sắc chiếm 75% tổng số ca bệnh và thiếu máu hồng cầu nhỏ đẳng sắc chiếm 25%.
- Các xét nghiệm về sắt có thể tương tự như ở bệnh nhân có thiếu sắt, điều này rất khó để giải thích. **Xét nghiệm thụ thể transferin hòa tan** có thể giúp phân biệt thiếu máu thiếu sắt với thiếu máu do bệnh lý mạn tính (xem Bảng 21–2).
- Đáp ứng lâm sàng với điều trị bằng sắt có thể thấy được ở bệnh nhân có nồng độ sắt (ferritin) dưới mức 100 ng/mL.

Kỹ năng chẩn đoán

Việc đánh giá dự trữ sắt của tủy xương có thể cần thiết để loại trừ thiếu máu thiếu sắt kèm theo trong ACD, mặc dù hiếm khi được chỉ định.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thiếu máu mạn tính dựa trên điều trị các bệnh lý nền và loại bỏ các yếu tố làm nặng thêm tình trạng bệnh, v.d., như thiếu hụt dinh dưỡng và các thuốc gây ức chế tủy xương.
- Điều trị ESA cần được cân nhắc nếu bệnh nhân phụ thuộc truyền máu hoặc bệnh nhân có các triệu chứng của thiếu máu.
 - Liều hiệu quả của ESA cao hơn liều được báo cáo dùng ở bệnh nhân suy thận.
 - Nếu không đáp ứng với liều 900 U/kg/tuần, nâng cao dần liều cũng không có khả năng cho kết quả tốt.
- Truyền máu nên được chỉ định ở bệnh nhân có Hct <24% hoặc nếu có triệu chứng.

Thiếu máu ở bệnh nhân ung thư

Vai trò của ESA trong điều trị thiếu máu ở bệnh nhân ung thư đang được điều trị hóa chất còn chưa rõ ràng, nhiều nghiên cứu gần đây chỉ ra ESA có thể kích thích làm phát triển ung thư và làm giảm tỷ lệ sống sót (*Lancet* 2003;362:1255). Mặt khác ESA không cho thấy có thể làm giảm một cách rõ rệt sự cần thiết phải truyền máu ở bệnh nhân không điều trị hóa chất, cũng như không cải thiện chất lượng cuộc sống (*J Clin Oncol* 2005;23:5960). Vì thế, điều trị bằng ESA chỉ được đặt ra ở những bệnh nhân phụ thuộc truyền máu với mục tiêu nâng Hb lên 11 đến 12 g/dL.

Thiếu máu ở bệnh nhân nhiễm HIV

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Thiếu máu là biểu hiện thường gặp nhất ở bệnh nhân nhiễm HIV, tỷ lệ này tăng lên khi bệnh tiến triển và giảm tỷ lệ tế bào CD4 (*Am J Med* 2004;116(suppl 7A):27S).

Nguyên nhân

Cơ chế giống như thiếu máu mạn tính, các chất trung gian gây viêm làm giảm tế bào tạo hồng cầu.

CHẨN ĐOÁN

- Tổng phân tích tế bào máu: Thiếu máu hồng cầu bình thường mặc dù khi điều trị bằng zidovudine và stavudine sẽ gây ra thiếu máu hồng cầu to.
- Đếm hồng cầu lưới: giảm số lượng hồng cầu lưới.
- Kiểm tra tủy xương ít khi cần thiết và hay gặp tình trạng giảm sinh tủy tương tự như rối loạn sinh tủy.

ĐIỀU TRỊ

ESA (xem Bảng 21–6) làm cải thiện nồng độ Hb ở bệnh nhân có nồng độ EPO nội sinh ≤ 500 mU/mL.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Thiếu máu mức độ trầm trọng thường gặp trong nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium*. Chẩn đoán dựa vào kiểm tra tủy xương hoặc nuôi cấy. Điều trị phức hợp

Mycobacterium avium được nói đến ở Chương 16, Suy giảm miễn dịch ở người, HIV-AIDS.

- Paravirut B19 nên được cân nhắc ở những bệnh nhân HIV có nhiễm khuẩn có thiếu máu phụ thuộc truyền máu và số lượng hồng cầu lười thấp.
 - Xét nghiệm cận lâm sàng: Parvovirus dựa xét nghiệm PCR trong huyết thanh hoặc tủy xương.
 - Điều trị bằng IVIG (IV immunoglobulin) 0,4 g/kg hàng ngày trong 5 đến 10 ngày sẽ giúp phục hồi các tế bào tạo máu. Sự suy giảm sẽ xảy ra sau 2 đến 6 tháng và có thể kiểm soát tốt bằng việc duy trì liều IV IG 0,4 g/kg IV mỗi 4 tuần (*Ann Intern Med* 1990;113(12):926).

Thiếu máu bất sản

ĐẠI CƯƠNG

- Thiếu máu bất sản là tình trạng bất thường mắc phải tế bào gốc tạo máu trong đó biểu hiện hay gặp là giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi.
- Phần lớn các trường hợp bệnh là tự phát.
- Khoảng 20% các trường hợp bệnh là do dùng thuốc hoặc nhiễm hóa chất.
- 10% các ca bệnh liên quan đến bệnh lý do vi-rút (v.d., viêm gan, nhiễm EBV (Epstein-Barr virus), cytomegalovirus [CMV]).
- Có những bằng chứng gợi ý rằng suy tủy xương trong bệnh lý thiếu máu bất sản là do sự phá hủy qua trung gian miễn dịch đối với tế bào gốc và tế bào tạo máu đầu dòng (*Curr Opin Hematol* 2008;15(3):162).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân có biểu hiện thiếu nhiều dòng tế bào máu ngoại vi, và các triệu chứng thường do thiếu máu (mệt, khó thở) hoặc giảm tiêu cầu (chảy máu niêm mạc). Tuy nhiên, có một số bệnh nhân lại đến viện trong tình trạng sốt và giảm bạch cầu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Thiếu máu bất sản thể trung bình
 - Mật độ tế bào tủy xương <30%
 - Không có tiêu chí nào của thiếu máu bất sản nặng
 - Ít nhất 2 dòng hoặc 3 dòng tế bào máu dưới ngưỡng bình thường
- Thiếu máu bất sản nặng (*Lancet* 1987;330(8565):955)
 - Mật độ tế bào tủy xương <25% với di truyền tế bào bình thường, HOẶC
 - Mật độ tế bào tủy xương <50% với di truyền tế bào bình thường, và <30% là tế bào tạo máu VÀ hai trong ba tiêu chuẩn của xét nghiệm máu ngoại vi:

- Số lượng bạch cầu đoạn trung tính (absolute neutrophil count–ANC) $<500/\text{mm}^3$
- Số lượng tiểu cầu $<20.000/\text{mm}^3$
- Số lượng hồng cầu lưới $<40.000/\text{mm}^3$
- Không có bệnh lý huyết học khác
- Thiếu máu bất sản rất nặng
 - Đủ các tiêu chuẩn của thiếu máu bất sản nặng, VÀ
 - Số lượng bạch cầu đoạn trung tính $<200/\text{mm}^3$

Test chẩn đoán

Sinh thiết tủy xương là cần thiết để chẩn đoán bệnh. Hình thái học của tủy xương có thể khó khăn trong việc phân biệt bệnh với rối loạn sinh tủy thể giảm tế bào và đái huyết sắc tố kích phát ban đêm.

ĐIỀU TRỊ

- Nên dừng các thuốc nghi ngờ gây nên bệnh nên được dừng và điều chỉnh các yếu tố làm nặng bệnh.
- Sau khi chẩn đoán xác định, bệnh nhân nên được chăm sóc tại trung tâm y tế có kinh nghiệm trong điều trị và chăm sóc bệnh nhân thiếu máu bất sản.
- Úc chế miễn dịch bằng cyclosporine, glucocorticoids và globulin kháng thymocyte nên được cân nhắc ở những bệnh nhân không được ghép tế bào gốc (*Ann Intern Med* 2002;136(7):534).
- **Ghép tế bào gốc.** Nên tham khảo từ các trung tâm huyết học có kinh nghiệm trong quản lý bệnh nhân thiếu máu bất sản. Trong trường hợp cho phép, ghép tế bào gốc từ người cho có cùng HLA được khuyến cáo và kết quả tỷ lệ sống thêm sau ghép lên đến 60 đến 70%.
- **Truyền máu trong thiếu máu bất sản.** Nên hạn chế truyền khối hồng cầu. Truyền tiểu cầu dự phòng thường được khuyến cáo khi tiểu cầu dưới $10.000/\text{mm}^3$. Nên tránh truyền những chế phẩm máu từ những thành viên trong gia đình khi đang cân nhắc ghép tế bào gốc.

THIẾU MÁU DO TĂNG HỦY TẾ BÀO MÁU

Thiếu máu kèm theo tăng tạo hồng cầu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thiếu máu có tăng tạo hồng cầu (v.d., tăng số lượng hồng cầu lưới) thường gặp do

chảy máu hoặc tan máu và có thể lượng tế bào máu mất đi vượt quá khả năng bù của tủy xương. Mất máu hay gấp nhiều hơn tan máu.

Nguyên nhân

- **Mất máu.** Nếu không tìm được nguồn máu mất ở đâu nên nghi ngờ mất máu tại đường tiêu hóa, sau phúc mạc, ngực hoặc các khoang sâu của đùi dựa trên tiền sử bệnh nhân (có chấn thương hay gãy khung chậu gần đây, có bệnh lý đông máu không).
- **Tan máu** có thể phân thành hai nhóm lớn dựa vào nguyên nhân gây tan máu: nội sinh (tan máu do những bất thường di truyền của hồng cầu) và ngoại sinh (tan máu do các yếu tố bên ngoài tác động lên hồng cầu).
 - Thông thường, nguyên nhân nội sinh thường di truyền trong khi nguyên nhân ngoại sinh có xu hướng do mắc phải. Rối loạn nội sinh là kết quả của dị tật màng tế bào hồng cầu (v.d., hồng cầu hình cầu di truyền), bất thường Hb (v.d., hồng cầu hình liềm) hoặc thiếu hụt enzyme (v.d., trong bệnh thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase [G6PD]).
 - Rối loạn ngoại sinh có thể do kháng thể (v.d., kháng thể phản ứng lạnh hoặc nóng), nhiễm khuẩn (v.d., sốt rét), chấn thương, các chất hóa học (v.d., venom) hoặc bệnh gan.
 - Tan máu thường được phân loại dựa trên vị trí hồng cầu bị hủy; trong lòng mạch (trong hệ tuần hoàn) hay ngoài mạch máu (trong hệ đại thực bào-đơn nhân, vị trí hay gặp là gan hoặc lách).

CHẨN ĐOÁN

Các xét nghiệm khi bệnh nhân nghi ngờ tan máu bao gồm:

- **Giảm huyết sắc tố và Hct.**
- **Tăng số lượng hồng cầu lười** (xảy ra trong vòng 3–5 ngày kể từ khi khởi phát).
- **Tăng LDH và bilirubin gián tiếp** phản ánh tăng hủy hồng cầu.
- **Giảm haptoglobin** do gắn với Hb trong lòng mạch.
- **Nghiệm pháp Coombs trực tiếp** (direct antibody testing–DAT) chỉ ra sự có mặt của kháng thể gắn bề mặt hồng cầu.
- **Nghiệm pháp Coombs gián tiếp** chỉ ra sự có mặt của kháng thể trong huyết thanh.
- Tiêu bản máu ngoại vi là rất cần thiết và có thể bổ sung cho việc xác định nguyên nhân của tan máu. Tan máu trong lòng mạch có thể thấy hồng cầu phân mảnh (như mảnh vỡ hồng cầu, tế bào hình nón bảo hiểm) trên tiêu bản trong khi đó hồng cầu hình cầu cho thấy tan máu ngoài mạch máu. Sự có mặt của hồng cầu đa sắc và hồng cầu có nhân trong tiêu bản máu ngoại vi cho thấy tình trạng tăng sinh dòng hồng cầu.

Bệnh hồng cầu hình liềm

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh hồng cầu hình liềm (sickle cell diseases–SCD) là nhóm các rối loạn di truyền của Hemoglobin trong đó phân tử Hb bị đột biến làm hồng cầu thành hình liềm trong điều kiện khử oxy (deoxygenation).
- Thường gặp nhất là thiếu máu hồng cầu hình liềm thể đồng hợp (Hb SS) hoặc các thể dị hợp phối hợp khác (Hb SC, Hb S- β thalassemia).
- Hb S được hình thành do sự thay thế axit amin valine với axit glutamic tại vị trí thứ sáu của chuỗi β -globin.
- Chương trình sàng lọc bệnh lý hemoglobin ở trẻ sơ sinh có thể giúp phát hiện phần lớn các bệnh nhân ngay sau sinh.
- Tại Mỹ, tỷ lệ bị bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm khoảng 1 trong 625 trẻ.
- **Thiếu máu hồng cầu hình liềm** gặp trong 8 đến 10% người Mỹ gốc Phi (African Americans) (*N Engl J Med* 1973;288:31).

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

- Điện di huyết sắc tố giúp xác định sự có mặt của hemoglobin bệnh lý.
- Những bất thường về xét nghiệm được quyết định bởi mức độ Hemoglobin bệnh lý và thường gặp thiếu máu (trung bình bệnh nhân thiếu máu hồng cầu hình liềm thường ở mức 8 g/dL), hồng cầu lười (3% đến 15%), tăng bilirubin gián tiếp, tăng LDH và giảm hoặc không có mặt haptoglobin. Thường gặp bạch cầu trong khoảng 10.000 đến 20.000/mm³, và tiểu cầu khoảng trên 450.000/mm³ do tăng sinh phản ứng của các khoang tủy và sau cắt lách.
- Tiêu bản máu ngoại vi cho thấy hồng cầu hình liềm, hình bia bắn (đặc biệt trong Hb SC và Hb S- β), và thể Howell-Jolly, chỉ điểm của mất chức năng lách.

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng của bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm thường đa dạng phụ thuộc vào thể và mức độ hemoglobin bệnh lý. Biểu hiện lâm sàng hay gặp nhất trong thiếu máu hồng cầu hình liềm là do tan máu và/hoặc tắc mạch.
- Biến chứng tắc mạch bao gồm đau dữ dội, hoại tử vô mạch, cương đau dương vật và đau ngực cấp trong khi biến chứng do tan máu bao gồm tăng áp động mạch phổi, sỏi mật và loét chân. Đột quy và nhồi máu thận là biến chứng của cả tắc mạch và tan máu.
- **Biến chứng tắc mạch (Vaso-occlusive complications–VOC)** do sự trùng hợp

của Hb S khử oxy. Những hồng cầu đã trùng hợp này có hình liềm và không có khả năng biến dạng mềm mại do đó gây tắc mạch.

- **Cơn đau cấp (“cơn đau hồng cầu hình liềm”–“sickle cell pain crisis”)**

- Cơn đau cấp trong bệnh hồng cầu hình liềm là do tắc mạch và là biểu hiện của bệnh.

- Bệnh nhân hay đau ở xương dài, đau lưng, ngực và bụng.

- Yếu tố khởi phát gồm có: căng thẳng, nhiễm trùng, mất nước, nghiện rượu và yếu tố thời tiết. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp không phát hiện được yếu tố khởi phát.

- Cơn đau thường kéo dài 2 đến 6 ngày.

- Tăng lượng Hb bào thai (fetal Hb [Hb F]) có thể giúp tránh khỏi VOC.

- **Hội chứng ngực cấp** là một cấp cứu đe dọa tính mạng khi độ bão hòa oxy thấp (dưới 90%) dẫn tới tăng hồng cầu hình liềm trong mạch máu và tắc mạch không hồi phục ở những mạch máu nhỏ của tuần hoàn phổi. Nó có thể nặng lên do nhiễm khuẩn, huyết khối động mạch phổi hoặc huyết khối do mỡ. Điều trị bao gồm chăm sóc tích cực, điều trị nguyên nhân kèm theo, hoặc có thể cần thiết phải thay hồng cầu nhằm giảm Hb S.

- **Đau cương dương vật** thường biểu hiện ở tuổi thanh niên và có thể gây ra liệt dương.

- **Bệnh lý mắt** do tắc mạn tính mạch máu của võng mạc gây ra bệnh lý võng mạc tăng sinh và có thể gây ra các biến chứng chảy máu dịch kính và bong võng mạc.

- **Lách mắt chức năng** nguyên nhân tại nhồi máu lách tái diễn do hồng cầu hình liềm, thậm chí có thể mất chức năng lách. Phần lớn các trường hợp xảy ra trước 1 tuổi. Suy chức năng khiến bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt với các vi khuẩn có vỏ.

- **Hoại tử vô mạch (avascular necrosis–AVN)** là hậu quả của nhồi máu các bể xương và hay xảy ra ở đầu xương đùi hoặc xương cánh tay. Có tới 50% người trưởng thành có thiếu máu hồng cầu hình liềm biểu hiện AVN, một nguyên nhân gây đau đáng kể.

- **Biến chứng tan máu**

- **Sỏi mật** gặp trên 80% bệnh nhân và thường thường là sỏi bilirubin, nó có thể gây ra viêm túi mật cấp và cơn đau quặn do mật.

- **Loét chân** hay xảy ra ở vùng mắt cá và có biểu hiện mạn tính và tái diễn.

- **Tăng áp động mạch phổi (pulmonary hypertension–PH)** liên quan đến những trường hợp tan máu nặng và có thể xảy ra ở khoảng 60% các bệnh nhân SCD (*N Engl J Med* 2004;350:857). Sinh lý bệnh còn chưa rõ ràng và có thể do phân tán (depletion) của nitric oxide.

- **Nhồi máu thận** là do sự tắc nghẽn nhiều lần của các mao mạch nhu mô thận, hậu quả là gây bệnh lý thận mạn tính ở nhiều bệnh nhân. Nó có thể dẫn tới tiểu nhạt

(mất khả năng cõi đặc của nước tiểu) và đái máu, dẫn tới bệnh nhân bị mất nước và tăng nguy cơ tắc mạch.

- **Biến chứng thần kinh** gặp ở 25% bệnh nhân thiếu máu hồng cầu hình liềm ở tuổi 45 (*Am J Med* 1978;65:461) và bao gồm tai biến mạch máu não (cơn thiếu máu não thoáng qua, nhồi máu, chảy máu não), co giật và mất thính lực. Đột quy thường do tổn thương nội mạch tái diễn do tan máu và tắc mạch, gây ra tăng sinh màng nội mạch với bệnh lý các mạch máu lớn (*Stroke* 2011;42:227). Tốc độ dòng chảy mạch não cao (>200 cm/giây) trên siêu âm Doppler xuyên sọ có liên quan đến tăng nguy cơ nhồi máu. Nguy cơ này giảm đi đáng kể nhờ vào liệu pháp truyền máu và thay máu (*N Engl J Med* 1998;339:5). Người lớn không cần sàng lọc định kỳ bằng Doppler xuyên sọ. Khuyến cáo hiện nay cho bệnh nhân trưởng thành bao gồm đánh giá những yếu tố nguy cơ gây đột quy khác cùng với quản lý phù hợp (*Circulation* 2006;113:e873).
- **Nhiễm khuẩn** hay xảy ra ở những mô dễ bị nhồi máu (v.d., phổi, xương thận). Tác nhân gây nhiễm khuẩn hay gặp là *Streptococcus pneumonia*, *Tụ cầu vàng*, *Salmonella* spp, *Mycoplasma pneumoniae* hoặc *H.influenza*. Tiêm vắc-xin dự phòng là chìa khóa để ngăn các biến chứng này.
- “**Cơn**” **bất sản** xảy ra khi có sự ngừng sinh máu thoáng qua do một yếu tố phát động và gây giảm đột ngột Hb. Bệnh nguyên phổ biến ở trẻ em bị thiếu máu hồng cầu hình liềm là nhiễm parvovirus B19. Thiếu folate nên được đặt ra do tăng nhu cầu tạo máu trong các bệnh lý mạn tính.
- **Có thai** các bệnh nhân thiếu máu hồng cầu hình liềm nên được đặt vào loại nguy cơ cao do tăng nguy cơ sảy thai và đẻ non, cùng với cơn tăng tắc mạch cấp.

ĐIỀU TRỊ

- **Giai đoạn đau cấp.** Điều trị giai đoạn đau cấp bao gồm bù nước (3 đến 4 L/ngày), đánh giá và kiểm soát nhiễm khuẩn, đau ngực và nếu cần thiết dùng hạ sốt và kháng sinh theo kinh nghiệm.
 - Hướng dẫn đầy đủ về quản lý đau của National Institutes of Health (NIH) có trên trang web (http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf).
 - **Opioids** (xem Chương 1, Chăm sóc bệnh nhân nội khoa, phần Giảm đau nhóm opioid) thường được sử dụng và quản lý hiệu quả nhờ dạng **bơm giảm đau tự kiểm soát**, cho phép bệnh nhân tự dùng thuốc với liều tiêm cố định (khóa ngắt quãng) và tần suất cơ bản.
- Morphine (2 mg/giờ tỷ lệ nền với liều bolus là 2 đến 10 mg mỗi 6 đến 10 phút) là thuốc được lựa chọn trong những trường hợp đau trung bình hoặc đau nặng. Nếu không dùng thuốc giảm đau kiểm soát liều, khuyến cáo dùng morphine (0,1 đến 0,2 mg/kg tĩnh mạch mỗi 2 đến 3 giờ) hoặc hydromorphone (0,02 đến 0,04 mg/kg tĩnh mạch mỗi 2 đến 3 giờ).

- Truyền máu không có vai trò gì trong điều trị cơn tắc mạch không biến chứng.
- Thở oxy không hiệu quả trong cơn đau cấp trừ khi bệnh nhân có giảm oxy máu.
- **Hội chứng đau ngực cấp.** Nghi ngờ **cơn đau ngực cấp** nên ngay lập tức dùng liệu pháp truyền máu tích cực bao gồm cả thay máu ngay lập tức. Biểu hiện đau ngực cấp không thể phân biệt trên lâm sàng với viêm phổi vì vậy kháng sinh phô rộng theo kinh nghiệm nên được dùng.
- **Cương đau dương vật** được điều trị ban đầu với giảm đau và bù nước (hydration). Trường hợp kéo dài trên 24 giờ có thể cần phải liệu pháp truyền máu và phẫu thuật dẫn lưu.
- **Điều trị AVN** bao gồm chườm nóng tại chỗ, giảm đau, tránh mang vác nặng. Khớp gối và khớp háng nhân tạo có thể hiệu quả giúp giảm các triệu chứng và cải thiện chức năng cho bệnh nhân.
- **Sỏi mật.** Viêm túi mật cấp nên được điều trị ngay với kháng sinh sau đó phẫu thuật cắt túi mật khi cơn đau giảm đi. Việc cắt túi mật trong những trường hợp sỏi túi mật không triệu chứng đang còn tranh cãi.
- **Loét chân.** Bệnh nhân nên nghỉ ngơi, gác cao chân và chăm sóc tại chỗ. Làm ấm những gạc và đắp lên vết thương 3 đến 4 lần/ngày. Băng vết thương có Oxit kẽm nên thay hàng tuần trong 3 đến 4 tuần nên được dùng trong những trường hợp loét khó liền hoặc loét rộng.
- Không có phác đồ điều trị chuẩn cho **tăng áp động mạch phổi** trong thiếu máu hồng cầu hình liềm. Những thử nghiệm lâm sàng với sildernafil cho kết quả tranh cãi (*Br J Haematol* 2005;130:445; *Blood* 2001;118:855), vì vậy bệnh nhân nên được đưa đến các chuyên gia.
- **Tai biến mạch máu não cấp** nên được kiểm soát dựa trên tiêu chuẩn hiện nay. Truyền máu kéo dài nhằm duy trì nồng độ Hb S <50% trong ít nhất 5 năm sẽ giảm đáng kể tỷ lệ tái phát.
- Bệnh nhân có cơn **giảm sản tủy cấp** nên nằm viện. Điều trị bao gồm axit folic 5 mg/ngày, đồng thời truyền khói hồng cầu hỗ trợ.
- **Liệu pháp thải sắt** dùng để phòng và điều trị quá tải sắt ở những bệnh nhân truyền máu nhiều lần.

Thay đổi nguy cơ

- **Mất nước và thiếu oxy** nên tránh vì chúng có thể khởi phát hoặc làm nặng thêm tình trạng bệnh.
- **Axit folic** (1 mg uống hàng ngày) được dùng cho bệnh nhân thiếu máu hồng cầu hình liềm vì có tan máu mạn tính.
- **Hydroxyurea** (15 đến 35 mg/kg đường uống hàng ngày) giúp tăng lượng Hb F và giảm đáng kể tần suất VOC và hội chứng ngực cấp ở người trưởng thành bị thiếu máu hồng cầu hình liềm (*N Engl J Med* 1995;332:1317).
- **Kháng sinh dự phòng** bằng penicillin VK, 125 mg uống hai lần/ngày trong 3

năm sau đó 250 mg uống 2 lần/ngày cho tới 5 tuổi, hiệu quả trong việc giảm nguy cơ nhiễm khuẩn (*N Engl J Med* 1986;314:1593). Những bệnh nhân dị ứng với penicillin nên thay bằng erythromycin 10 mg/kg uống hai lần/ngày. Dự phòng nên dừng lại khi trẻ 5 tuổi để tránh vi khuẩn kháng thuốc (*J Pediatr* 1995;127:685).

- **Tiêm chủng** thông thường ở trẻ em cũng được dùng cho trẻ SCD, bao gồm vắc-xin ngừa viêm gan virus B. Sau 2 năm tuổi, vắc-xin phế cầu khuẩn cầu đa giá được khuyến dùng. Vắc-xin ngừa cúm hàng năm được khuyến khích.
- **Khám mắt** nên khám định kỳ hàng năm ở người lớn vì nguy cơ cao mắc phải bệnh lý võng mạc tăng sinh.
- Không có chống chỉ định đặc biệt khi gây mê toàn thân và tê vùng. Nên theo dõi bệnh nhân tránh mất thể tích tuần hoàn, hạ oxy máu và tăng natri máu. Đối với những ca phẫu thuật lớn, truyền hồng cầu nâng Hb lên tối thiểu 10 g/L (*N Engl J Med* 1995;333:206).

Bệnh thiếu G6PD

ĐẠI CƯƠNG

Thiếu G6PD là rối loạn chuyển hóa của hồng cầu hay gặp nhất trên thế giới. Thiếu G6PD dẫn tới hồng cầu nhạy cảm với những tổn thương liên quan đến oxy hóa vì giảm sự khử hóa của glutathion dẫn tới tan máu cấp hoặc mạn tính khi có tình trạng oxy hóa máu.

Phân loại

Với hơn 400 dạng khác nhau được ghi nhận, mức độ nặng của bệnh phụ thuộc vào mức độ thiếu hụt (*Blood Rev* 2007;21:267).

- Thể nhẹ, như những người gốc châu Phi ở Mỹ gây ra những đợt tan máu cấp tự hết.
- Thể nặng hơn, như những trường hợp ở địa trung Hải, gây ra tan máu nặng.
- Những thể nặng nhất gây ra thiếu máu tan máu di truyền mạn tính không có hồng cầu hình cầu và không có yếu tố khởi phát.

Dịch tễ học

- Bệnh di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X vì vậy mức độ bệnh ở phụ nữ phụ thuộc vào nhiễm sắc thể X bất hoạt.
- Ở Mỹ, 10% nam giới người Mỹ gốc Phi bị bệnh ở thể nhẹ (G6PD A-).
- G6PD liên kết giúp bảo vệ chống lại sốt rét, điều này giải thích cho sự phổ biến của bệnh tại những vùng có bệnh lưu hành.
- Tan máu được khởi phát khi có sự tiếp xúc với các tác nhân oxy hóa (v.d., thuốc [Bảng 21-7]), nhiễm khuẩn và đậu tằm (fava beans).

Bảng 21–7

Những thuốc có thể gây rối loạn hồng cầu

Thiếu máu tan máu miễn dịch					
Thiếu máu nguyên hồng cầu sắt	Thiếu máu bất sản ^a	Thiếu G6PD	Tự kháng thể	Hapten	Phức hợp miễn dịch ^b
Chloramphenicol	Acetazolamide	Dapsone	a-Methyldopa	Ak-Fluor 25%	Amphotericin B
Cycloserine	Antineoplastic drugs	Doxorubicin	Cephalosporins	Cephalosporins	Antazoline
Ethanol	Carbamazepine	Methylene blue	Diclofenac	Penicillins	Cephalosporins
Isoniazid	Chloramphenicol	Nalidixic acid	Ibuprofen	Tetracycline	Chlorpropamide
Pyrazinamide	Gold salts	Nitrofurantoin	Interferon alpha	Tolbutamide	Diclofenac
	Hydantoins	Phenazopyridine	L-Dopa		Diethylstilbestrol
	Penicillamine	Primaquine	Mefenamic acid		Doxepin
	Phenylbutazone	Sulfacetamide	Procainamide		Hydrochlorothiazide
	Quinacrine	Sulfamethoxazole	Teniposide		Isoniazid

Sulfanilamide	Thioridazine	p-Aminosalicylic acid
Sulfapyridine	Tolmetin	Probenecid
		Quinidine
		Quinine
		Rifampin
		Sulfonamides
		Thiopental
		Tolmetin

Ghi chú: Dữ liệu tổng hợp từ nhiều nguồn. Các dược chất trong danh mục được dùng ở Hoa Kỳ.

^aCác thuốc với >30 trường hợp được báo cáo; nhiều thuốc khác hiếm khi dùng trong thiếu máu bất sản và được xem là nguy cơ thấp.

^bMột số nguồn liệt kê cơ chế nhiều thuốc loại này không được rõ.

G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Chỉnh lý từ Cooper DH, Krainik AJ, Lubner SJ, và cộng sự, biên tập viên. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 32nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

CHẨN ĐOÁN

- Tiêu bản máu ngoại vi có biểu hiện của hồng cầu vết khuyết (“bite cells”) và **thể Heinz** (thể hiện sự kết tủa của Hb trong hồng cầu).
- Chẩn đoán được xác định dựa vào sự thiếu giảm lượng NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) được tổng hợp từ NADP sử dụng máy định lượng quang phổ hoặc bằng test sàng lọc nhanh.
- Kết quả âm tính giả có thể gặp ở bệnh nhân có lượng hồng cầu lười và hồng cầu non cao vì những tế bào này có chứa G6PD cao.

ĐIỀU TRỊ

- Cơn tan máu có xu hướng tự ngừng; vì vậy, điều trị chủ yếu là hỗ trợ chăm sóc.
- Những nguyên nhân kèm theo gây oxy hóa nên được loại bỏ (đó là điều trị nhiễm khuẩn, ngừng dùng thuốc).

Thiếu máu tan máu tự miễn

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thiếu máu tan máu tự miễn (autoimmune hemolytic anemia—AIHA) là hậu quả của các tự kháng thể đối với hồng cầu của bệnh nhân gây ra sự tan máu ngoài mạch máu (loại bỏ các hồng cầu bởi đại thực bào của gan và lách).

Phân loại

Có hai nguyên nhân chính gây ra thiếu máu tan máu tự miễn là thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể nóng và kháng thể lạnh. Trong thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể nóng, kháng thể tương tác với hồng cầu ở nhiệt độ 37°C, trong khi thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể lạnh, kháng thể hoạt động ở nhiệt độ thấp hơn 37°C.

Nguyên nhân

- Thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể nóng thường gây ra bởi tự kháng thể IgG. Bệnh có thể tự phát hoặc thứ phát sau một bệnh nào đó (v.d., u lympho, bệnh bạch cầu lympho mạn tính [chronic lymphocytic leukemia—CLL], bệnh lý collagen, hoặc do thuốc [xem Bảng 21–7]).
- Tan máu tự miễn kháng thể lạnh thường là do tự kháng thể IgM (trong bệnh ngưng kết tố lạnh).
 - Dạng cấp tính thường gặp thứ phát sau nhiễm khuẩn (*Mycoplasma*, EBV).
 - Dạng mạn tính thường do các thứ phẩm của protein trong u lympho, CLL, hoặc đại thực bào globulin máu trong hội chứng Waldenström trong một nửa các ca bệnh, và số còn lại thường tự phát.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng đa dạng phụ thuộc vào mức độ tan máu và thể bệnh.
- Trong bệnh thiếu máu tan máu tự miễn những ca nhẹ có thể không có triệu chứng trên lâm sàng và chẩn đoán dựa vào những gợi ý trên xét nghiệm. Trong trường hợp điển hình, sự giảm nhanh lượng Hb có thể rất nặng do sự tăng sinh hồng cầu không đủ bù đắp dẫn tới các triệu chứng sốt, đau ngực, khó thở, và rối loạn huyết động. Vàng da, cung mạc mắt vàng và nước tiểu sẫm màu có thể gặp và là hậu quả của tăng bilirubin gián tiếp.

Test chẩn đoán

- Các chỉ số xét nghiệm giúp chẩn đoán tan máu gồm có: thiếu máu, tăng hồng cầu lưỡi, tăng LDH, giảm haptoglobin, và tăng bilirubin gián tiếp.
- Tiêu bản máu ngoại vi có hình ảnh hồng cầu hình cầu, mảnh vỡ hồng cầu, hồng cầu đa sắc, và hồng cầu có nhân.
- Tiêu chuẩn chính để chẩn đoán là **DAT (nghiệm pháp coombs trực tiếp) dương tính**. DAT phát hiện sự có mặt của IgG hoặc phức hợp bổ thể gắn trên bề mặt hồng cầu. Xét nghiệm này có thể âm tính giả trong các trường hợp tan máu trung gian IgM.
 - Tan máu tự miễn kháng thể nóng: IgG và/hoặc C3+
 - Tan máu tự miễn kháng thể lạnh: IgG- và C3+
- Nghiệm pháp Coombs gián tiếp phát hiện các tự kháng thể trong huyết thanh có thể phát hiện đồng thời những kháng thể đồng loại (alloantibody) trong huyết thanh do những nguyên nhân khác bao gồm truyền máu và bất đồng nhóm máu mẹ con.
- Sự tăng ngưng kết tố lạnh có thể gặp trong thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể lạnh.
- Nếu nghi ngờ thiếu máu tan máu tự miễn thứ phát, nên tiến hành các thăm khám khác để tìm ra nguyên nhân tiềm tàng.

ĐIỀU TRỊ

- Liệu pháp điều trị khởi đầu nên đặt mục tiêu ở việc hồi phục các biến chứng của thiếu máu do tan máu. Liệu pháp chính nên bao gồm việc xác định và điều trị nguyên nhân kèm theo.
- **Truyền khói hồng cầu** có thể làm nặng thêm tình trạng tan máu do tan máu với hồng cầu được truyền. Hồng cầu chỉ nên truyền khi bệnh nhân có triệu chứng và khả năng vận chuyển oxy (v.d., Hb <6 g/dL). Tự kháng thể có thể gây nhiều xét nghiệm sàng lọc kháng thể và gây phản ứng chéo, do đó, các kháng thể đồng loại không được phát hiện.

• **Thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể nóng**

- **Glucocorticoids**, v.d., prednisone 1 mg/kg/ngày, là thuốc đầu tay trong điều trị thế này. Thuốc sẽ làm giảm hoạt động của các đại thực bào ăn hồng cầu có gắn kháng thể. Sự đáp ứng thường thấy trong vòng 7 đến 10 ngày. Khi tan máu giảm đi, glucocorticoid nên giảm dần sau 2 đến 3 tháng. Sự giảm đột ngột glucocorticoid sẽ gây nên suy tụy thận cấp.
- **IVIG** ít hiệu quả hơn trong thiếu máu tan máu tự miễn so với bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát với tỷ lệ đáp ứng khoảng 40% (*Am J Hematol* 1993;44:237). IgG từ IVIG gắn vào thực bào ở gan và lách và ngăn chặn các tế bào này gắn và tiêu diệt kháng thể màng hồng cầu.
- **Cắt lách** nên được cân nhắc ở những bệnh nhân kháng steroid.
- Rituximab 375 mg/m² mỗi tuần 4 liều được chứng minh có hiệu quả trong một số các ca bệnh thiếu máu tan máu tự miễn (*Br J Haematol* 2011;114:244).

• **Thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể lạnh tiên phát**

- Tránh tiếp xúc lạnh để giảm thiểu sự làm nặng thêm tình trạng bệnh. Truyền hồng cầu ở 37°C và giữ phòng ấm có thể ngăn chặn sự nặng lên của tan máu.
- Glucocorticoid và cắt lách có hiệu quả thấp trong điều trị.
- Thay huyết tương có thể loại bỏ khoảng 80% IgM nên được đề nghị là công cụ kiểm soát bệnh.
- Rituximab được chứng minh là có hiệu quả ở một số ít ca bệnh (*Blood* 2004;103(8):2925)

Thiếu máu tan máu do thuốc

ĐẠI CƯƠNG

- **Thiếu máu tan máu do thuốc** là tình trạng thiếu máu gây ra do tiếp xúc với một thuốc. Bảng 21–7 liệt kê một số thuốc gây tan máu thường gặp. Quá trình tan máu xảy ra theo một trong ba cơ chế.
- **Cơ chế tự miễn do thuốc** có thể gặp khi bệnh nhân tiếp xúc với thuốc và hoạt động tương tự như thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể nóng. Xét nghiệm chỉ ra DAT dương tính với IgG.
- **Hình thành Hapten** xảy ra khi một thuốc (thường là kháng sinh) bọc màng hồng cầu hình thành nên một kháng nguyên mới, nếu trong cơ thể có mặt sẵn kháng thể chống thuốc này và bệnh nhân dùng thuốc (đặc biệt ở những bệnh nhân dùng liều cao), thiếu máu tan máu DAT (+) có thể xảy ra.
- **Phức hợp miễn dịch** gặp ở hầu hết các trường hợp tan máu gây ra do thuốc. Kháng thể IgM (hiếm gặp IgG) có thể phát triển chống lại thuốc và hình thành phức hợp thuốc kháng thể và bám chặt vào màng hồng cầu. DAT chỉ dương tính với C3.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị dựa trên việc ngừng các tác nhân gây tan máu.

Thiếu máu tan máu vi mạch

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thiếu máu tan máu vi mạch (microangiopathic hemolytic anemia—MAHA) là một hội chứng tan máu trong lòng mạch do chấn thương (bệnh lý vi mạch). Thiếu máu tan máu vi mạch thuộc nhóm thiếu máu liên quan đến hình thái trong đó thường gặp mảnh vỡ hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi. Bệnh không có chẩn đoán đặc hiệu nhưng được chẩn đoán bằng cách loại trừ.

Nguyên nhân

Nguyên nhân của bệnh bao gồm **van tim cơ học**, **tăng huyết áp ác tính**, viêm mạch, **ung thư biểu mô tuyến**, **tiền sản giật/sản giật**, **đông máu rải rác nội mạch** (disseminated intravascular coagulation—DIC), **xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối** (thrombotic thrombocytopenic purpura—TTP) và **hội chứng tan máu do ure máu cao** (hemolytic uremic syndrome—HUS) (xem Chương 20, Rối loạn đông máu và huyết khối, phần bàn luận về DIC, TTP, và HUS/HUS không điển hình).

CHẨN ĐOÁN

Thiếu máu tan máu vi mạch được khẳng định khi có biểu hiện tan máu trên xét nghiệm và xác định mảnh vỡ hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi.

ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị dựa trên bệnh nguyên của bệnh lý vi mạch.

RỐI LOẠN DÒNG BẠCH CẦU

Tăng và giảm bạch cầu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Tăng bạch cầu là tăng số lượng tế bào bạch cầu (>10.000 tế bào/ mm^3).

- Giảm bạch cầu là giảm số lượng tế bào bạch cầu (<3.500 tế bào/ mm^3).

Nguyên nhân

Tăng bạch cầu

- Tăng bạch cầu có thể là đáp ứng bình thường của tủy xương với quá trình viêm hoặc nhiễm khuẩn, steroid, β -agonist hoặc lithium, sau cắt lách, hoặc căng thẳng và thường liên quan tới **tăng bạch cầu trung tính**.
- Đôi khi, tăng bạch cầu là do rối loạn nguyên phát tại tủy xương trong quá trình sản xuất, trưởng thành, hoặc chết đi của bạch cầu. Nó có thể xảy ra trong bệnh cảnh leukemia hoặc rối loạn tăng sinh tủy và có thể ảnh hưởng tới bất kỳ dòng tuổi nào của hệ bạch cầu.
- "Tăng bạch cầu phản ứng"** được định nghĩa là sự đáp ứng quá mức của bạch cầu với các nguyên nhân bên ngoài tủy xương.
- Tăng tế bào lympho thường ít gặp và hay gặp trong những nhiễm khuẩn không điển hình (v.d., nhiễm vi-rút), sử dụng thuốc, hoặc u lympho/leukemia.

Giảm bạch cầu

- Giảm bạch cầu gặp trong đáp ứng với nhiễm khuẩn (như HIV), viêm, rối loạn tiên phát của tủy xương (như bệnh ác tính), thuốc, bệnh do tiếp xúc với môi trường (như kim loại nặng hoặc phóng xạ), và thiếu hụt vitamin.
- Phần lớn các trường hợp là giảm bạch cầu do thuốc (hóa trị hoặc thuốc tăng cường miễn dịch).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng phong phú với những triệu chứng không đặc hiệu, những triệu chứng này có liên quan đến nguyên nhân kèm theo.
- Tăng bạch cầu** là một cấp cứu khi tăng quá cao số lượng bạch cầu ($>100.000/mm^3$) và gây nén nút bạch cầu trong mạch máu nhỏ dẫn tới giảm tưới máu và thiếu máu cơ quan. Triệu chứng hay gặp gồm có các triệu chứng hệ thần kinh trung ương gợi ý đột quy, thay đổi thị lực, khó thở, suy thận, thậm chí có thể gặp nhồi máu cơ tim. Những rối loạn phổi biến nhất thường gặp trong rối loạn bạch cầu với số lượng bạch cầu tương ứng trong những rối loạn này ở thời điểm khởi phát gồm bạch cầu cấp dòng tủy (acute myelogenous leukemia-AML) ($>100.000/mm^3$), bạch cầu mạn dòng lympho (CLL) ($>400.000/mm^3$), và bạch cầu mạn dòng tủy (chronic myeloid leukemia-CML) chuyển cấp ($>100.000/mm^3$).
- Giảm bạch cầu trung tính nặng với số lượng bạch cầu trung tính $<500/mm^3$ gây tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng. Nếu bệnh nhân biểu hiện **sốt giảm bạch cầu**, ngay lập tức điều trị kháng sinh phổ rộng.

Bệnh sứ

Nên khai thác một cách kỹ càng, về tiền sử bao gồm thời gian xuất hiện triệu chứng, các triệu chứng nhiễm khuẩn, và tiền sử cụ thể về sử dụng thuốc.

Khám thực thể

- Lách to và hạch to có thể gấp vào cẩn nguyên.
- Giảm tiểu cầu có thể gây ra các chấm hoặc mảng xuất huyết dưới da.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu cùng với tiêu bản máu ngoại vi là rất cần thiết để đánh giá các rối loạn về bạch cầu.
- Sự có mặt của tế bào blast trên tiêu bản máu ngoại vi là gợi ý cho bệnh lý bạch cầu cấp và rất có giá trị.
- Xét nghiệm phân tử BCR-abl có thể là bằng chứng để chẩn đoán CML trong những trường hợp tăng bạch cầu hạt không giải thích được.
- Các bất thường khác trên xét nghiệm liên quan đến rối loạn kèm theo và thường bao gồm tăng LDH, tăng axit uric do tăng hủy tế bào trong bạch cầu cấp.
- Nên làm các xét nghiệm để chẩn đoán nhiễm khuẩn trong đó có cả HIV.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết tủy xương và các xét nghiệm kèm theo như di truyền tế bào học, và đếm tế bào dòng chảy có thể được chỉ định để chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- Mục tiêu trước hết của liệu pháp điều trị là điều trị các nguyên nhân đi kèm.
- Xem Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính, để biết về điều trị bạch cầu cấp và mạn tính.
- Nếu các triệu chứng biểu hiện một gợi ý **bệnh lý bạch cầu**, gạn lọc bạch cầu cấp cứu nên được thực hiện nhằm giảm tác hại do quá tăng bạch cầu và giảm các triệu chứng. Nếu không chú ý, tăng bạch cầu bệnh lý có thể gây tử vong.
- Các yếu tố hỗ trợ nên cân nhắc ở những bệnh nhân giảm bạch cầu mạn tính và nhiễm khuẩn tiến triển cho đến khi số lượng bạch cầu được cải thiện (xem thêm phần Cấp cứu ung thư trong Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính).

RỐI LOẠN TIỂU CẦU

Đã bàn luận trong Chương 20, Rối loạn đông máu và huyết khối.

RỐI LOẠN CỦA TỦY XƯƠNG

Hội chứng rối loạn sinh túy

Đã bàn luận trong Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính.

Rối loạn tăng sinh túy

ĐẠI CƯƠNG

Các rối loạn tăng sinh túy (myeloproliferative disorders—MPDs) là một nhóm các rối loạn theo dòng đặc trưng bởi sự xâm lấn của các tế bào gốc tạo máu đơn dòng kết quả là tăng sinh quá mức các tế bào trưởng thành. Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization—WHO) năm 2008 đã liệt kê 7 tình trạng rối loạn vào MPDs bao gồm đa hồng cầu (polycythemia vera—PV), tăng tiểu cầu nguyên phát (essential thrombocythosis-ET) (đã bàn luận trong Chương 20, Rối loạn đông máu và huyết khối), CML (đã bàn luận trong Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính), xơ túy nguyên phát (primary myelofibrosis—PMF), bạch cầu trung tính mạn, bạch cầu ưa axit mạn và bệnh lý tế bào mast (dưỡng bào) (*Cancer* 2009;17:3842). Các bệnh phổ biến nhất trong MPDs gồm có đa hồng cầu, tăng tiểu cầu tiên phát, xơ túy nguyên phát, và CML. Trong chương này chúng tôi tập trung đề cập đến đa hồng cầu, xơ túy nguyên phát vì tăng tiểu cầu nguyên phát và CML đã được thảo luận ở các phần khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của MPDs không đặc hiệu bao gồm: mệt mỏi, nổi ban, đổ mồ hôi về đêm, sốt và giảm cân (*Cancer* 2007;1:68). Bệnh nhân đa hồng cầu có thể có biểu hiện chảy máu hoặc huyết khối.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

• **Đa hồng cầu (PV)**

Tiêu chuẩn chẩn đoán ban đầu cho PV được xây dựng bởi nhóm nghiên cứu đa hồng cầu năm 1975 (*Semin Hematol* 1975;4:339); tuy nhiên, gần đây đã có những đề xuất điều chỉnh trong tiêu chuẩn chẩn đoán (*N Engl J Med* 2006;355:2452). Tiêu chuẩn đã điều chỉnh bao gồm Hct >52% ở nam và >48% đối với nữ kèm thêm với sự có mặt của đột biến JAK2. Khi không có đột biến JAK2, bệnh được chẩn đoán khi có 4 tiêu chuẩn chính hoặc 3 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ (Bảng 21-8).

• Xơ tủy nguyên phát (PMF)

Tiêu chuẩn chẩn đoán PMF của WHO được liệt kê trong Bảng 21-9 (*Blood* 2007; *110*:1092). Bệnh được chẩn đoán khi có cả ba tiêu chuẩn chính và ít nhất 2 tiêu chuẩn phụ.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Số liệu trên xét nghiệm thay đổi tùy thuộc vào thể MSD. Bệnh nhân bị xơ tủy nguyên phát có thể có biểu hiện giảm tế bào máu. Bệnh nhân đa hồng cầu có tăng Hct và số lượng tiểu cầu (>400.000) cùng với đột biến JAK2 V617F ($>95\%$), giảm EPO.

Kỹ năng chẩn đoán

Tiến trình chẩn đoán nên làm sinh thiết tủy xương để chẩn đoán xơ tủy tiên phát.

ĐIỀU TRỊ

- Đa hồng cầu:** Điều trị được lựa chọn bao gồm rút máu tĩnh mạch và tác nhân ức chế tủy xương, hay dùng nhất là hydroxyurea. Aspirin có thể dùng bổ sung để phòng huyết khối. Lựa chọn thuốc phụ thuộc vào nguy cơ huyết khối.
 - Những bệnh nhân nguy cơ huyết khối thấp (dưới 60 tuổi, không có tiền sử huyết khối): rút máu định kỳ để giữ Hct đích dưới 45% ở nam và $<42\%$ ở nữ.
 - Bệnh nhân có nguy cơ bị huyết khối cao (tuổi trên 60, có tiền sử bị huyết khối) nên điều trị bằng trích rút định kỳ và hydroxyurea.

Bảng 21-8

Tiêu chuẩn chẩn đoán đa hồng cầu

Có đột biến JAK2	Không có đột biến JAK2	
		4 tiêu chuẩn chính hoặc 3 tiêu chuẩn chính + 2 tiêu chuẩn phụ
		Tiêu chuẩn chính
Hct $>52\%$ ở nam	Hct $>60\%$ ở nam	Tiêu chuẩn phụ
Hct $>48\%$ ở nữ	Hct $>56\%$ ở nữ	Tiểu cầu $>450.000/\text{cumm}$
		Bạch cầu trung tính $>10.000/\text{cumm}$
	Sờ thấy lách to Không có tăng hồng cầu thứ phát Có đột biến gen (trừ JAK2)	Chẩn đoán hình ảnh lách to Nồng độ erythropoietin huyết thanh thấp

Hct, hematocrit.

Bảng 21-9**Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ tuỷ nguyên phát****Tiêu chuẩn chính**

Mẫu tiểu cầu tăng sinh và không điển hình, thường kèm theo hoặc chất lưới (reticulin) và/hoặc xơ collagen.

Không đủ tiêu chuẩn theo WHO để chẩn đoán PV, CML, MDS, hay các bệnh lý ác tính dòng tuỷ khác.

JAK2 hoặc có bất thường tính dòng khác, hoặc không có bằng chứng xơ hoá tuỷ xương do bệnh lý nền viêm hoặc ác tính trong trường hợp không có bất thường tính dòng.

Tiêu chuẩn phụ

Tăng nguyên hồng–bạch cầu (Leukoerythroblastosis)

Tăng nồng độ LDH trong huyết thanh

Thiểu máu

Sờ thấy lách to

CML, bạch cầu mạn dòng tuỷ; LDH, lactate dehydrogenase; MDS, hội chứng rối loạn sinh tuỷ; PV, đà hồng cầu; WHO, Tổ chức y tế thế giới.

- **PMF:** Nếu không có các yếu tố tiên lượng xấu như thiếu máu và triệu chứng về thể trạng, thì chưa cần điều trị. Những bệnh nhân PMF có triệu chứng nên được điều trị.
 - Ghép tủy bào gốc tạo máu đồng loại (hematopoietic stem cell transplantation-HCT) là phương pháp điều trị triệt để duy nhất.
 - Ngoài HCT, nhiều phương pháp điều trị hỗ trợ khác được xem xét, bao gồm:
 - Truyền máu.
 - Hydroxyurea, để điều trị lách to, triệu chứng về thể chất, và ban ngứa.
 - Lenalidomide, điều trị triệu chứng ở bệnh nhân có 5q-.
 - Ruxolitinib, sản phẩm ức chế JAK mới được phê chuẩn năm 2011 là có hiệu quả trong điều trị giảm nhẹ triệu chứng và giảm lách to.
 - Xạ trị lách, có thể điều trị trong trường hợp lách to gây đau, hiệu quả thường nhanh, kém bền vững.
 - Liệu pháp xạ trị, cho những ổ sinh máu ngoài tuỷ có triệu chứng hoặc chèn ép tuỷ sống.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Tiền lượng của bệnh PMF được xác định dựa vào một vài hệ thống thang điểm có thể sử dụng ở các giai đoạn khác nhau của bệnh, không đề cập đến trong quyển sách này nhưng bạn đọc có thể tham khảo để có thông tin chi tiết hơn.

- IPSS (Hệ thống thang điểm tiên lượng quốc tế–International Prognostic scoring system): Sử dụng dựa trên biểu hiện (*Blood 2009;113(13):2895*).
- IPSS Năng động (DIPSS–Dynamic IPSS): Sử dụng sau một thời gian chữa trị (*Blood 2010;115(9): 1703*).
- DIPSS Cộng thêm (DIPSS Plus): Kết hợp giữa IPSS và các yếu tố tiên lượng độc lập như di truyền học tế bào bất lợi, lệ thuộc truyền hồng cầu, và giảm tiểu cầu (*J Clin Oncol 2011;29(4):392*).

BỆNH LÝ GAMMA ĐƠN DÒNG

Bệnh lý gamma đơn dòng không có ý nghĩa bệnh lý

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh lý gamma đơn dòng không có ý nghĩa bệnh lý (monoclonal gammopathy of unknown significance–MGUS) là tình trạng tiền ung thư đặc trưng bởi sự có mặt của một số lượng nhỏ (<10%) các tương bào ác tính, đơn dòng trong tủy xương, xảy ra ở những bệnh nhân không có tổn thương cơ quan đích.

Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc MGUS tăng dần theo tuổi, ước tính khoảng 3,2% ở người Caucasians trên 50 tuổi và 7,5% những người trên 85 tuổi (*N Engl J Med 2006;354:1362*).

CHẨN ĐOÁN

- Bệnh nhân bị MGUS thường không có triệu chứng và thường được chẩn đoán khi một lượng nhỏ protein đơn dòng được phát hiện trên điện di protein huyết thanh trong quá trình chẩn đoán ở bệnh nhân tăng protein máu. Phần lớn các bệnh lý của globulin miễn dịch được xác định là IgG, tuy nhiên bệnh lý này xảy ra ở tất cả các Ig.
- Tổ chức Hoạt động quốc tế về đa u tủy xương (The Multiple Myeloma International Working Group) đã xác định tiêu chuẩn chẩn đoán của MGUS năm 2003. Ba tiêu chí cần có là:
 - Có mặt của một protein đơn dòng trong huyết thanh (M protein) IgG, IgA hoặc IgM <3 g/dL.
 - Có mặt của tương bào trong tủy xương chiếm <10% tế bào tủy xương.
 - Không có tổn thương cơ quan đích gây ra do rối loạn dòng tương bào, như tăng canxi, suy thận, thiếu máu hoặc tiêu xương.

ĐIỀU TRỊ

Cho đến nay không có chỉ định điều trị cho MGUS. Tỷ lệ lớn các bệnh nhân không tiến triển thành bệnh lý ác tính. Thông thường, trong thực hành bệnh nhân được theo dõi hàng năm các chỉ số tăng như điện di protein huyết thanh (serum protein electrophoresis—SPEP), điện di protein niệu (urine protein electrophoresis—UPEP) tế bào máu và creatinine huyết thanh. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng hướng tới bệnh lý ác tính tương bào nên tiến hành các đánh giá theo dõi sát sao hơn.

TIÊN LƯỢNG

MGUS có liên quan đến tỷ lệ nhỏ bệnh nhân đa u tuỷ xương với tần suất mắc trung bình là 1%/năm. Nguy cơ tiến triển được liệt kê trong Bảng 21–10 (*Blood* 2005;106:812).

Đa u tuỷ xương

Đã bàn luận trong Chương 22, Xử trí nội khoa bệnh lý ác tính.

Tăng Marcroglobulin máu—bệnh Waldenström

ĐẠI CƯƠNG

Tăng marcroglobulin máu—bệnh Waldenström là rối loạn đơn dòng IgM ít gặp còn được biết dưới tên u lympho dạng tương bào lympho, đặc trưng bởi sự bất thường nhẹ huyết học kèm theo sự thâm nhiễm các mô như hạch to, lách to, gan to. Vì là phân tử có trọng lượng và nồng độ cao, bệnh lý IgM có thể dẫn tới các biểu hiện tăng độ quánh máu (hệ thần kinh trung ương, thị lực, tim).

Bảng 21–10

Nguy cơ tiến triển từ bệnh lý gamma đơn dòng không có ý nghĩa bệnh lý sang đa u tuỷ xương

Nguy cơ	Điểm nguy cơ	Tỉ lệ % nguy cơ tiến triển tại thời điểm 20 năm
Thấp	0	5%
Trung bình thấp	1	21%
Trung bình cao	2	37%
Cao	3	58%

Yếu tố nguy cơ: M protein >1,5 g/dL; Bệnh lý gamma đơn dòng không có ý nghĩa bệnh lý không phải IgG, bất thường tỷ lệ chuỗi nhẹ tự do huyết thanh (<0,26 hoặc >1,65).

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bằng hóa chất thường có đáp ứng tốt (*Am J Hematol* 2012;87(4):503).
- Bệnh nhân có biến chứng do tăng độ quánh máu thường cải thiện tốt với liệu pháp gien huyết tương để giảm nồng độ IgM.

Amyloidosis

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh amyloidosis (AL) nguyên phát là rối loạn dạng thâm nhiễm do lắng đọng chuỗi nhẹ đơn dòng trong các mô khác nhau, thường gặp nhất là ở thận (suy thận, hội chứng thận hư), tim (bệnh lý cơ tim không do thiếu máu), thần kinh ngoại biên (bệnh lý thần kinh), và đường tiêu hóa/gan (chứng lưỡi to, tiêu chảy, buồn nôn, nôn). Những triệu chứng không thể giải thích được ở bất kỳ cơ quan nào thuộc những hệ này nên được đánh giá chẩn đoán theo hướng amyloidosis ngay.

CHẨN ĐOÁN

- Sự có mặt của protein M trong nước tiểu hoặc huyết thanh gấp ở trên 90% bệnh nhân và giúp xác định chẩn đoán. Khi sinh thiết tạng bị tổn thương hoặc tuy xương, chẩn đoán được thiết lập khi có amyloid protein trong mô sinh thiết.
- Nhiều phác đồ hóa chất hiệu quả đã được phát triển trong thập kỷ trước (*Oncology* 2012;26(2):152). Tuy nhiên, điều trị bệnh này tương đối khó khăn và bệnh thường tiến triển thành suy tụ.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Bệnh tim trong amyloidosis có tiên lượng đặc biệt xấu với thời gian sống trung bình dưới 1 năm.

Truyền máu chữa trị

ĐẠI CƯƠNG

Truyền máu là liệu pháp được sử dụng phổ biến trong nhiều rối loạn huyết học và huyết động. Lợi ích và nguy cơ nên được cân nhắc cẩn thận trong từng hoàn cảnh vì nguồn cung cấp các chế phẩm máu có hạn và các chế phẩm này có những tác dụng phụ nguy hiểm.

ĐIỀU TRỊ

- **Khối hồng cầu (packed red blood cells–pRBCs).** Truyền hồng cầu được chỉ

định nhằm làm tăng khả năng vận chuyển oxy của tế bào máu ở những bệnh nhân thiếu máu và mất máu.

- Ngưỡng Hb cần truyền (trong các trường hợp thông thường):
 - Bệnh nhân ổn định, không có nguy cơ về tim: 7 g/dL .
 - Bệnh nhân có bệnh lý mạch vành hoặc nguy cơ đột quỵ: Cân nhắc ngưỡng cao hơn (7 đến 10 g/dL), tuy nhiên khả năng sống sót không có sự cải thiện rõ rệt khi truyền máu ở ngưỡng cao hơn (*N Engl J Med* 1999;340:409).
- Trung bình ở người lớn một đơn vị khối hồng cầu là tăng 1 g/dL hoặc 3% Hct.
- Trường hợp bệnh nhân bị thiếu máu do những nguyên nhân điều trị được dễ dàng (v.d., thiếu máu do thiếu sắt và axit folic) và không gây tổn thương mạch não hoặc hệ tim phổi, tốt hơn hết nên tránh truyền hồng cầu.
- **Huyết tương tươi đông lạnh (fresh frozen plasma–FFP):** Truyền huyết tương là liệu pháp thay thế một số loại protein trong huyết tương, thường là các yếu tố đông máu để điều trị chảy máu hoặc để dự phòng chảy máu ở những bệnh nhân sắp thực hiện những ca phẫu thuật lớn.
 - Chỉ định chính bao gồm:
 - Prothrombin time (PT) hoặc activated partial thromboplastin time (aPTT) kéo dài ($1,5$ lần so với bình thường) ở những bệnh nhân chảy máu.
 - Bệnh nhân quá liều warfarin gây chảy máu đe dọa tính mạng.
 - Thiếu hụt một số yếu tố mà không có sẵn chế phẩm cô đặc của yếu tố đó.
 - Liều thông thường là 10 đến 20 mL/kg . Một đơn vị FFP chứa khoảng 250 mL huyết tương và 250 đơn vị yếu tố hoạt động của mỗi chất.
 - Huyết tương không nên sử dụng như chất để nâng thể tích và thường không chỉ định khi bệnh nhân không có biểu hiện chảy máu, thậm chí ở những bệnh nhân có PT và aPTT bất thường. Trong những trường hợp quá liều warfarin gây PT kéo dài nhưng không chảy máu thì nên sử dụng vitamin K thay vì dùng huyết tương.
- **Tiểu cầu:** Truyền tiểu cầu được chỉ định để ngăn ngừa và điều trị chảy máu trong ở những bệnh nhân giảm tiểu cầu hoặc suy chức năng tiểu cầu (v.d., gây ra do aspirin).
 - Ngưỡng tiểu cầu cần chỉ định truyền tiểu cầu:
 - Không chảy máu, bệnh nhân nằm nội trú ổn định: $10 \times 10^9/\text{L}$.
 - Không chảy máu, bệnh nhân ngoại trú ổn định: $20 \times 10^9/\text{L}$.
 - Có phẫu thuật lớn hoặc chảy máu: $50 \times 10^9/\text{L}$.
 - Những phẫu thuật nguy cơ cao (v.d., phẫu thuật thần kinh) hoặc chảy máu đe dọa tính mạng nên truyền khi tiểu cầu ở ngưỡng cao hơn.
 - Một đơn vị tiểu cầu nâng được khoảng 30 đến $50 \times 10^9/\text{L}$.
 - Đời sống của tiểu cầu tương đối ngắn (< 5 ngày) và được bảo quản ở nhiệt độ phòng, không được bảo quản tiểu cầu trong đá hoặc tủ lạnh vì sẽ gây tủa tiểu cầu.

- Việc truyền tiểu cầu kéo dài (do đáp ứng kém sau truyền) có thể do nguyên nhân miễn dịch (kháng ABO, kháng HLA, hoặc kháng thể kháng tiểu cầu) hoặc do những nguyên nhân không phải miễn dịch (v.d., nhiễm khuẩn, đông máu nội mạch rải rác, sốt, chảy máu, sự giữ tiểu cầu tại lách, một số loại thuốc).

Nghi ngờ các nguyên nhân miễn dịch trong trường hợp số lượng tiểu cầu sau truyền 10 đến 60 phút chỉ tăng ít. Những nguyên nhân này có thể phòng ngừa ở lần truyền sau bằng cách sử dụng khói tiểu cầu hòa hợp hệ ABO và hệ HLA (*Br J Haematol* 2008;142:348).

• Tủa lạnh (Cryoprecipitate)

- Tủa lạnh chứa các thành phần kết tủa của huyết tương và chứa nồng độ cao các yếu tố sau đây:
 - Fibrinogen
 - Yếu tố von Willebrand (von Willebrand factor–VWF)
 - Yếu tố VIII
 - Yếu tố XIII
- Tủa lạnh được chỉ định để thay thế cho **fibrinogen** ở những bệnh nhân giảm fibrinogen hoặc đông máu rải rác nội mạch, và không nên sử dụng để thay cho VWF hoặc yếu tố VIII, vì có thể thay bằng những sản phẩm nồng độ cao của các yếu tố này.
- Một đơn vị tủa lạnh sẽ nâng được nồng độ fibrinogen lên khoảng 7–8 mg/dL. Liều thường dùng là túi chứa từ 5 đến 10 đơn vị.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

• Xét nghiệm trước truyền

- Các xét nghiệm sàng lọc và định nhóm hồng cầu người nhận để phát hiện kháng nguyên A, B và D (Rh) đồng thời sàng lọc huyết tương người nhận để phát hiện các kháng thể chống lại các kháng nguyên khác của hồng cầu.
- Phản ứng chéo** xét nghiệm huyết thanh người nhận để tìm kháng thể chống lại kháng nguyên trên hồng cầu người cho và được thực hiện cho một đơn vị máu cụ thể trước khi truyền cho một bệnh nhân. Có thể bỏ qua phản ứng chéo này và thay thế bằng một “phản ứng chéo điện tử” giả lập khi nhóm máu của người nhận đã được khẳng định khi định nhóm lại.

• Các chế phẩm máu khác

- Máu loại bỏ bạch cầu** được tạo ra bằng cách lọc loại bỏ WBC còn sót trước khi lưu trữ hoặc ngay tại giường bệnh. Nó được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân nhằm giảm nguy cơ biến chứng truyền máu sau đây:
 - Phản ứng sốt sau truyền máu không có tan máu
 - Nhiễm CMV qua truyền máu
 - Hình thành kháng thể đồng loài kháng HLA

- **Chế phẩm máu không có kháng nguyên CMV** được chỉ định cho những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch nhằm làm giảm nguy cơ nhiễm CMV trong truyền máu. Tuy nhiên, chế phẩm lọc bỏ bạch cầu trước lưu trữ được coi như giảm nguy cơ nhiễm CMV và có thể được sử dụng thay thế cho chế phẩm âm tính với CMV.
- **Chiếu xạ tia gamma** loại bỏ những tế bào lympho có chức năng miễn dịch nhằm ngăn chặn bệnh lý ghép chống chủ liên quan đến truyền máu và được chỉ định cho những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch, bệnh nhân ghép tủy hoặc bệnh nhân nhận trực tiếp từ người cho hoặc người họ hàng có HLA phù hợp.
- Các sản phẩm **hồng cầu rửa** hiếm khi được chỉ định nhưng nên được cân nhắc cho những bệnh nhân mà protein của họ có thể gây ra những phản ứng nghiêm trọng (v.d., những người thiếu hụt IgA hoặc có tiền sử phản ứng phản vệ).

• Kỹ năng thực hiện

- Kỹ thuật xác định nhóm máu chế phẩm máu và người nhận nên được thực hiện một cách kỹ lưỡng để tránh truyền nhầm nhóm máu và bất đồng nhóm máu ABO trong truyền máu.
- Kim truyền nên lớn hơn hoặc bằng cỡ 18 G để có tốc độ dòng chảy phù hợp.
- Tất cả các sản phẩm máu truyền nên được truyền qua lưới lọc chuẩn 170 đến 260 μm để gạn bỏ những đám ngưng kết lớn, sợi huyết và các mảnh cặn trong máu.
- Bệnh nhân nên được theo dõi dấu hiệu sinh tồn trong 10 đến 15 phút đầu tiên mỗi lần truyền để phát hiện các tác dụng phụ và theo dõi đều đặn trong và sau thời gian truyền máu.
- Mỗi lần truyền thường khoảng 1 đến 2 giờ, tối đa 4 giờ.

• Truyền máu cấp cứu

là truyền máu trong tình huống mất một lượng lớn máu cấp gây trụy tim mạch.

- Có thể truyền duy trì thể tích tuần hoàn bằng nước muối sinh lý trong thời gian đầu.
- Trước khi có thể định chắc chắn nhóm máu, truyền máu “cấp cứu” có thể tiến hành, sử dụng khối hồng cầu nhóm O và huyết tương nhóm AB mà không cần làm phản ứng chéo.
- Trường hợp **truyền một lượng lớn máu** (truyền trên 10 đơn vị khối hồng cầu trong 24 giờ) được chỉ định, các chế phẩm máu khác (huyết tương, tiểu cầu, và tủy lạnh) nên được truyền cùng để bù lượng máu mất đồng thời tránh hiện tượng hòa loãng các yếu tố đông máu.Thêm vào đó, cần theo dõi sát bệnh nhân để phát hiện các biến chứng do truyền khối lượng máu lớn như hạ thân nhiệt, hạ canxi (hòa loãng bởi citrate dùng để bảo quản máu), tăng kali.

BIẾN CHỨNG

• Nhiễm trùng qua truyền máu

- Người cho máu và túi máu được xét nghiệm sàng lọc các bệnh HIV-1/2, HTLV I/II, viêm gan B, viêm gan C, virus West Nile, giang mai, *Trypanosoma cruzi*, và các vi khuẩn khác.
- Sự lan truyền virus có thể xảy ra khi người cho đang ở trong giai đoạn cửa sổ của bệnh (không thể phát hiện bệnh trên xét nghiệm).
 - Nguy cơ nhiễm viêm gan B trong truyền máu là 1/300.000; các virus được xét nghiệm khác có nguy cơ nhiễm dưới 1/1.000.000.
 - Lây nhiễm CMV có thể giảm ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch bằng việc sử dụng chế phẩm âm tính với CMV hoặc chế phẩm lọc bạch cầu trước khi bảo quản.
- Sự lây truyền các bệnh nhiễm khuẩn có thể xảy ra do máu người cho bị nhiễm khuẩn hoặc tại thời điểm truyền máu hoặc thời điểm lấy máu từ người cho.
 - Truyền tiêu cầu nguy cơ nhiễm khuẩn cao hơn truyền hồng cầu vì túi tiêu cầu được bảo quản ở nhiệt độ phòng.
 - Vi khuẩn hay gặp nhất trong khối hồng cầu là *Yersinia enterocolitica* và trong khối tiêu cầu là *tutu cầu*.

• Các nguy cơ khác không liên quan đến nhiễm trùng

- **Phản ứng truyền máu tan máu cấp** thường xảy ra do **kháng thể có sẵn** trong người nhận và có đặc điểm tan máu trong lòng mạch của hồng cầu truyền vào ngay sau khi được truyền khối hồng cầu có bất đồng ABO.
 - **Sốt, ớn lạnh, đau lưng, đau ngực, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, và hạ huyết áp** có thể xuất hiện. Có thể gặp suy thận cấp đi kèm với hemoglobin niệu. Ở những bệnh nhân không tinh túng, có thể hạ huyết áp và hemoglobin niệu là biểu hiện duy nhất.
 - Nếu nghi ngờ có phản ứng truyền máu, **nên dừng truyền máu ngay lập tức và nên thay kim truyền khác**. Mẫu máu của người bệnh nhân và đơn vị máu nghi ngờ nên được chuyển tới ngân hàng máu để thực hiện phản ứng chéo một lần nữa. Nên tiến hành phản ứng Coombs trực tiếp và gián tiếp, nên đưa huyết thanh và mẫu nước tiểu đi kiểm tra để phát hiện Hb tự do.
 - Điều trị bao gồm duy trì thể tích tuần hoàn và bảo vệ chức năng thận. Nên duy trì nước tiểu trên 100 mL/giờ bằng truyền dịch và lợi tiểu hoặc truyền manitol nếu cần. Khi có Hb tự do trong nước tiểu nên bổ sung kiềm hóa nước tiểu. Bổ sung thêm Sodium bicarbonate để nâng pH nước tiểu trên 7,5 (xem Chương 13, Bệnh lý thận)
- **Phản ứng tan máu muộn** thường xảy ra sau truyền 3 đến 10 giờ và thường do phản ứng kháng thể tự nhiên hoặc kháng thể mắc phải đối với kháng nguyên đặc hiệu trên hồng cầu người cho.
 - Hb và Hct có thể giảm.
 - DAT thường dương tính, dễ gây nhầm lẫn với AIHA.

- Tại thời điểm phát hiện; những trường hợp này nên được điều trị tương tự phản ứng tan máu cấp.
- **Sốt sau truyền máu không do tan máu** có đặc điểm sốt cao hoặc rét run.
 - Các cytokine được giải phóng từ bạch cầu được cho là nguyên nhân gây ra hiện tượng này.
 - Điều trị và dự phòng bằng acetaminophen và sử dụng chế phẩm máu lọc bạch cầu trước bảo quản.
- **Phản ứng dị ứng** biểu hiện nổi mày đay, một số trường hợp nặng hơn có thể có co thắt phế quản và hạ huyết áp.
 - Nguyên nhân là do protein huyết thanh tiết ra chất IgE trung gian. Phản ứng này chỉ xảy ra với một số protein huyết thanh nhất định của người cho vì vậy không thường xuyên và không lặp lại.
 - Điều trị và dự phòng bằng kháng histamine v.d., diphenhydramine.
 - **Phản ứng phản vệ** đòi hỏi phải dùng glucocorticoids và sản phẩm máu rửa hoặc chế phẩm máu gạn huyết tương. Ngoài ra, kiểm tra globulin miễn dịch vì bệnh nhân thiếu hụt IgA khi được nhận chế phẩm máu chứa IgA có thể có quá mẫn chỉ với một lượng nhỏ huyết thanh của người cho.
- **Quá tải tuần hoàn do truyền máu** (transfusion-associated circulatory overload–TACO) là biến chứng tương đối phổ biến nhưng chưa được nhận thức đầy đủ của truyền máu. Quá tải về thể tích tuần hoàn với dấu hiệu suy tim sung huyết có thể gấp ở những bệnh nhân suy giảm chức năng tim được truyền máu. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh có thể khó phân biệt với tổn thương phổi cấp liên quan đến truyền máu (transfusion-related acute lung injury–TRALI). Ở những bệnh nhân rất nặng, các phương tiện xâm lấn có thể cần được chỉ định để chẩn đoán xác định (*Crit Care Med 2006;34(5 suppl):S109*). Giảm tần suất truyền máu và sử dụng các phác đồ điều trị một cách sáng suốt giúp ngăn chặn các biến chứng này.
- **TRALI** không thể phân biệt với hội chứng suy hô hấp cấp và xảy ra trong vòng 6 giờ sau truyền máu.
 - Triệu chứng bao gồm khó thở, hạ oxy máu, sốt, và rét run.
 - Kháng thể kháng HLA và kháng thể kháng bạch cầu đoạn ở huyết tương người cho trực tiếp chống lại bạch cầu người nhận là nguyên nhân gây ra rối loạn này.
 - Khi xác định biến chứng này, phải ngừng truyền và thông báo với ngân hàng máu để lưu ý rằng các túi máu khác từ người cho này có thể phải kiểm định lại.
 - Hạ oxy máu thường được cải thiện nhanh chóng sau 24 giờ nhưng thông khí hỗ trợ có thể cần thiết.
 - Mặc dù biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh gợi ý phù phổi cấp, các số

liệu chỉ ra rằng lợi tiểu không có vai trò gì và có thể mang lại bất lợi (*Blood* 2005;105(6):2266).

- **Bệnh ghép chống chủ liên quan đến truyền máu** là biến chứng hiếm gặp nhưng rất nặng thường thấy ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch (và bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường nhận máu từ một người thân) và được cho là hậu quả của truyền miễn dịch tế bào lympho T từ người cho.
 - Triệu chứng bao gồm phát ban, xét nghiệm chức năng gan tăng, và giảm nghiêm trọng cả ba dòng tế bào máu ngoại vi.
 - Tỷ lệ tử vong trên 80%.
 - **Chiếu xạ** các sản phẩm máu cho bệnh nhân có nguy cơ có thể phòng ngừa bệnh này.
- **Ban xuất huyết sau truyền máu** là hội chứng hiếm gặp của giảm nặng tiểu cầu và ban xuất huyết hoặc chảy máu thường bắt đầu từ 7 đến 10 ngày sau tiếp xúc với các sản phẩm máu. Rối loạn này được trình bày trong Chương 20, Rối loạn đông máu và huyết khối, phần Rối loạn tiểu cầu.

Xử trí nội khoa bệnh ác tính

Ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở các nước đã phát triển và là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ hai ở các nước đang phát triển (*CA Cancer J Clin* 2011;61:69). Tốc độ nghiên cứu về ung thư đã gia tăng đáng kể trong thập kỷ qua do những tiến bộ về di truyền học, phát triển thuốc và chăm sóc hỗ trợ. Nâng cao hiểu biết về những con đường tương tác phân tử quan trọng trong tế bào ung thư đã dẫn đến sự phát triển các **thuốc điều trị đích** đem lại những lợi ích lâm sàng có ý nghĩa. Những thành công với trastuzumab trong ung thư vú, imatinib trong các khối u mô đệm đường tiêu hóa (Gastrointestinal stromal tumors—GISTs) và bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (Chronic myeloid leukemia—CML), gefitinib và erlotinib ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (Non-small cell lung cancer—NSCLC) với những khối u mang đột biến kích hoạt vùng tyrosine kinase của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor receptor—EGFR), và vemurafenib trong đột biến gen BRAF dương tính trong u hắc tố minh họa cho giải pháp đầy hứa hẹn này. Chương này trình bày tổng quan về điều trị ung thư.

Xử lý với bệnh nhân ung thư

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên lý của điều trị đích

- Sự xuất hiện của các thuốc điều trị đích đã đem lại những tiến bộ rõ rệt trong điều trị một số loại ung thư bao gồm CML, ung thư vú, và ung thư phổi. Các thuốc này có những đặc tính riêng có thể là đáng kể.
- Các phân loại thuốc phổ biến nhất: (1) các kháng thể đơn dòng, dùng đường tĩnh mạch, và được thiết kế để gắn với các phân tử bề mặt tế bào (v.d., cetuximab, panitumumab, bevacizumab, trastuzumab) và (2) các thuốc ức chế thụ thể tyrosine kinase đường uống ([Tyrosine kinase inhibitors—TKIs]; v.d., erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sunitinib, sorafenib) (Bảng 22-1).

Bảng 22-1

Các liệu pháp điều trị đích thường được sử dụng cho các bệnh ác tính thường gặp và các tác dụng phụ

Dịch/Tác nhân	Chỉ định	U thư kinh ài ăt	Phổi	Vú	Ung thư ác uâng tii u hoá	Tuỷ/mêđ	Aăstraâg/truâ traâg	Théâ	Tri thâø gan	Tuỷ maâ	Âieu vaâcoî	Tác dụng phụ	Nỗi muâ trúng caâ	Tii u châø	Vili m phôi	Buôñ nòn	Rõëoâa tim maâðh	Tay - chén	Tùng huyí èap	Âoâ ñinh vúâmaâðh maâðh	Giañ tì ñâøa maâðh
EGFR																					
Erlotinib			■																		
Gefitinib			■																		
Cetuximab							■				■										
Panitumumab								■													
Her2																					
Trastuzumab					■																
Her2 and EGFR																					
Lapatinib						■															
bcr-abl/c-Kit																					
Imatinib							■														
Nilotinib								■													
Dasatinib									■												
Antiangiogenics																					
Bevacizumab			■					■													
Sunitinib						■					■										
Sorafenib											■										
mTOR												■									
Temsirolimus																					
Everolimus																					

■ Thủuâg gùp nhêè ■ Thủuâg gùp □ Hii ñìn gùp

EGFR: thuâthí iýi è töđung truûâg bii ú bi, mTOR: muâ tii u àoâg vêâcoáuâua rapamycin

- Hầu hết các kháng thể được dùng kết hợp với hóa trị hoặc xạ trị, trong khi hầu hết các TKIs được sử dụng đơn trị liệu.
- Hầu hết các thuốc điều trị đích có hiệu quả vừa phải và kéo dài thời gian tiến triển của bệnh. Một vài thuốc trong số này có hiệu quả nổi trội, bao gồm:
 - Imatinib trong bệnh bạch cầu dòng tủy mạn (CML) ức chế bcr-abl tyrosine kinase và dẫn đến kéo dài thời gian lui bệnh.
 - Imatinib trong các khối u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) ức chế C-Kit và dẫn đến sự thoái lui bệnh đáng kể.
 - Gefitinib và erlotinib trong ung thư phổi ức chế EGFR, đem lại hiệu quả đáng kể ở bệnh nhân có đột biến EGFR (khoảng 10% bệnh nhân ung thư phổi).
 - Crizotinib đem lại lợi ích tương tự ở 5% bệnh nhân ung thư phổi, những khối u mang đột biến chuyển đoạn EML4-ALK.
 - Trastuzumab ở ung thư vú đã được phẫu thuật cắt bỏ, khi sử dụng trong hỗ trợ trị liệu giúp giảm tái phát tới 50%.
- Độc tính của các thuốc điều trị đích là riêng biệt đối với mỗi loại thuốc (được tổng hợp trong Bảng 22–1), nhưng một số khái quát hóa hữu ích có thể được thực hiện.
 - Các thuốc ức chế EGFR thường gây tác dụng phụ phát ban giống mụn trứng cá ở mặt và ngực, có thể là nghiêm trọng. Điều trị thường dùng corticosteroids bôi tại chỗ hoặc minocycline uống.
 - Các thuốc ức chế Her2 thường liên quan đến sự giảm có thể hồi phục chức năng tâm trương và phân số tống máu, cần được theo dõi.
 - Các thuốc ức chế sự hình thành mạch máu thường liên quan đến độc tính trên nội mạch mạch máu dẫn đến tăng huyết áp, protein niệu, chậm liền vết thương, nhiễm độc tim nhẹ, tăng nguy cơ chảy máu, huyết khối, và thủng/rò đường tiêu hóa. Tất cả các thuốc ức chế hình thành mạch máu nên được dừng trong giai đoạn quanh phẫu thuật (chu phẫu).

Dịch tễ học

- Ở Mỹ cứ 4 trường hợp tử vong thì có 1 trường hợp là do ung thư, với ước tính khoảng 1.529.560 trường hợp mới mắc, và 569.490 trường hợp tử vong do ung thư trong năm 2010 (*CA Cancer J Clin* 2010;60:277). Bảng 22–2 và Bảng 22–3 minh họa tỷ lệ mới mắc và tử vong do những bệnh ác tính thường gấp nhất ở Mỹ và trên thế giới.
- Ung thư liên quan đến tuổi và gia tăng khi tuổi thọ tăng. Tuổi trung bình ở thời điểm chẩn đoán với tất cả các loại ung thư ở Mỹ là 67 tuổi (*CA Cancer J Clin* 2008;58:71).
- Thuốc lá là nguyên nhân phổ biến nhất của tử vong trong ung thư và liên quan đến ung thư phổi, đầu và cổ, thực quản, dạ dày, tụy, thận, và bàng quang.
- Chế độ ăn uống, béo phì, và không vận động có thể góp phần dẫn đến nhiều loại ung thư.

Bảng 22–2

Chẩn đoán ung thư thường gặp nhất và tỷ lệ chết ở nước Mỹ năm 2010

Bộ phận	Số ca mới			Tử vong		
	Cả hai giới	Nam	Nữ	Cả hai giới	Nam	Nữ
Phổi	222.520	116.750	105.770	157.300	86.220	71.080
Tiền liệt tuyến	217.730	217.730	—	32.050	32.050	—
Vú	209.060	1.970	207.090	40.230	390	39.840
Đại tràng	102.900	49.470	53.430	51.370	26.580	24.790
Bàng quang	70.530	52.760	17.770	14.680	10.410	4.270
U lympho Non-Hodgkin	65.540	35.380	30.160	20.210	10.710	9.500

Số liệu từ Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward W. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277–300.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán mô bệnh học là cần thiết trước khi tiến hành bất cứ điều trị thuốc và xạ trị nào.
- Mẫu tế bào học** có thể chỉ chứa vài tế bào ung thư và thường lấy được với sự xâm lấn tối thiểu. V.d., như chải niêm mạc cổ tử cung (Pap smears), chải qua nội soi, và các bệnh phẩm đờm, nước tiểu và màng phổi, màng ngoài tim, hoặc dịch ổ bụng. Tế bào học không phải là phương pháp được ưa thích đặc biệt trong phương cách chẩn đoán và mô tả đặc điểm dưới nhôm của u lympho. Ngay cả trong các bệnh ác tính khác, phương cách hiện nay là sinh thiết lõi lấy đủ bệnh phẩm không chỉ cho chẩn đoán về hình thái mà còn dùng cho nghiên cứu phân tử. Càng ngày tế bào học được sử dụng chủ yếu để xác định sự tái phát của ung thư hoặc để xác nhận sự có mặt của tế bào ung thư ở một vị trí khác nữa (v.d., tế bào học phân tích dịch màng phổi ở bệnh nhân đã được sinh thiết chẩn đoán xác định ung thư phổi). **Chọc hút bằng kim nhỏ (Fine needle aspiration–FNA)** cung cấp bệnh phẩm làm tế bào học. Kỹ thuật thường được thực hiện bởi một nhà giải phẫu bệnh tại giường bệnh và thực hiện với nhiều lần chọc kim nhỏ vào tổn thương đặc. Cấu tạo mô không quan sát được.
- Mô học** chứ không phải tế bào học được ưa thích hơn cho chẩn đoán hầu hết các loại ung thư và rất cần thiết cho chẩn đoán u lympho. Bệnh phẩm được lấy bằng sinh thiết kim lõi lớn, sinh thiết cắt, hoặc phẫu thuật.

Bảng 22–3

Tỷ lệ mắc và tử vong của ung thư thường gặp nhất trên thế giới năm 2008

Số ca mắc mới		Tử vong	
Nam	Nữ	Nam	Nữ
Phổi (1.095.200)	Vú (1.383.500)	Phổi (951.000)	Vú (458.400)
Tiền liệt tuyến (903.500)	Đại trực tràng (570.100)	Gan (478.300)	Phổi (427.400)
Đại trực tràng (663.600)	Cổ tử cung (529.800)	Dạ dày (464.400)	Đại trực tràng (288.100)
Dạ dày (640.600)	Phổi (513.600)	Đại trực tràng (320.600)	Cổ tử cung (275.100)
Gan (522.400)	Dạ dày (349.000)	Thực quản (276.100)	Dạ dày (273.600)

Số liệu từ Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.

ĐIỀU TRỊ

• Giai đoạn và kế hoạch điều trị

- Giai đoạn ung thư là việc đánh giá sự lan rộng của khối u và điều trị dựa vào giai đoạn.
- Hầu hết các bệnh ác tính được phân giai đoạn dựa vào khối u, hạch, và di căn xa (Tumor, lymph Node, and Metastasis—TNM) chia thành giai đoạn từ I đến IV. Sự phân loại T dựa vào kích thước và sự lan rộng tại chỗ của khối u. Phân loại N mô tả sự lan tràn ung thư vào các hạch liên quan, và phân loại M dựa vào sự có hay không có di căn xa.
- Đánh giá giai đoạn ung thư trên X-quang cần được thực hiện trước khi điều trị, thường bao gồm chụp cắt lớp vi tính (computed tomographic—CT). Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT trong một số khối u ác tính. Chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging—MRI; ưu tiên) sọ não hoặc CT sọ não có tiêm thuốc cản quang cần cân nhắc trong u hắc tố tiền triển, ung thư phổi và thận. Xem dẫn giải về loại khối u để biết thêm chi tiết.
- Đánh giá giai đoạn sau phẫu thuật cung cấp thông tin chính xác hơn về sự lan rộng của bệnh so với phân giai đoạn trên lâm sàng và chỉ có thể thực hiện được ở những bệnh nhân ở giai đoạn có thể phẫu thuật khi phẫu thuật được thực hiện để điều trị bệnh.

- Đánh giá sự biệt hóa của khối u được thực hiện bởi các nhà giải phẫu bệnh dựa vào sự giống nhau của các tế bào u so với các tế bào gốc và tốc độ nhân lên, thường chia ra mức độ biệt hóa thấp, vừa, hoặc biệt hóa cao. Sự biệt hóa khối u hiếm khi sử dụng trong quyết định điều trị, ngoại trừ một số loại ung thư nhất định (v.d., sarcoma).
- Khi hệ thống phân giai đoạn ung thư hoàn chỉnh, quyết định điều trị thường sử dụng phương pháp xử lý đa chiều. Quá trình này được thực hiện thông qua thảo luận hàng tuần liên chuyên ngành bao gồm các nhà phẫu thuật, các nhà xạ trị ung thư, các bác sĩ điều trị nội khoa ung thư, các nhà X-quang, giải phẫu bệnh, và các nhân viên hỗ trợ khác lập kế hoạch chung việc tiếp cận điều trị. Chăm sóc bệnh ung thư thực sự là **sự nỗ lực của nhóm**.
- Sự có mặt hay vắng mặt của các bệnh đi kèm và tình trạng hoạt động của bệnh nhân hướng dẫn cho việc điều trị. Thang điểm thường sử dụng để đánh giá tình trạng hoạt động của bệnh nhân là thang điểm được phát triển bởi nhóm hợp tác về ung thư miền Đông nước Mỹ (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) (Bảng 22–4).

• Nguyên lý của xạ trị

- Việc hợp tác với các nhà xạ trị ung thư là rất quan trọng cho điều trị hầu hết bệnh nhân ung thư. Lập kế hoạch xạ trị được thiết kế để cung cấp một liều chính xác bức xạ ion hóa tác động vào khối u mà vẫn bảo tồn được các mô xung quanh.

Bảng 22–4

Điểm ECOG

Điểm Mô tả

0	Hoạt động bình thường, có thể làm tất cả mọi việc mà không có trở ngại.
1	Giới hạn trong những hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại và có thể làm những công việc nhẹ hoặc ngồi tự nhiên (v.d., việc nhà, việc văn phòng).
2	Đi lại và có thể tự chăm sóc cá nhân nhưng không thể làm bất kỳ việc gì. Hoạt động >50% thời gian thức.
3	Có thể chỉ giới hạn chăm sóc cá nhân, giới hạn hoạt động trên giường hoặc ghế >50% thời gian thức.
4	Hoàn toàn không thể. Không thể tự chăm sóc cá nhân. Nằm liệt giường.
5	Chết.

Theo Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649.

- Bức xạ bên ngoài là phương pháp điều trị phổ biến nhất, nhưng phương pháp xạ trị áp sát (cấy ghép phóng xạ) có hiệu quả trong một số trường hợp nhất định.
- **Xạ trị** được sử dụng trong một vài trường hợp.
 - **Tân bô trợ trị liệu (Neoadjuvant)**: Điều trị trước phẫu thuật nhằm mục đích giảm phạm vi phẫu thuật và giảm nguy cơ tái phát tại chỗ.
 - **Điều trị bô trợ (Adjuvant)**: Điều trị sau phẫu thuật nhằm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ.
 - **Triệt căn (Definitive)**: Liều cao với mục đích triệt căn, thường không phẫu thuật sau đó.
 - **Kết hợp hóa xạ trị**: Hóa trị liệu với xạ trị triệt căn gia tăng độc tính đáng kể nhưng cũng làm tăng hiệu quả điều trị trong một số trường hợp.
- Xạ trị giảm nhẹ được sử dụng với liều thấp để giảm triệu chứng, bao gồm đau xương, tắc nghẽn (thực quản, phế quản), chảy máu (đường tiêu hóa, phụ khoa, phế quản, dưới da), và triệu chứng thần kinh (di căn não).

• Nguyên lý của hóa trị liệu

- Theo truyền thống, hóa trị liệu độc tế bào tác động đến tất cả các tế bào đang phân chia và có độc tính rộng.
- Hóa trị liệu thông thường được dùng theo chu kỳ 2 đến 3 hoặc 4 tuần. Trong hầu hết các phác đồ, điều trị đường tĩnh mạch được chỉ định trong ngày đầu tiên của chu kỳ, và không điều trị gì thêm cho đến chu kỳ tiếp theo. Trong các phác đồ khác, phương pháp điều trị hàng tuần trong 2 hoặc 3 tuần, nghỉ 1 tuần trước khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo.
- Hóa trị liệu **điều trị** bao gồm tân hõ trợ trị liệu (neoadjuvant), hõ trợ trị liệu (adjuvant), và hóa xạ trị trong điều trị các khối u đặc. Hóa trị liệu đơn thuần giúp điều trị các u lympho, bệnh bạch cầu, và các khối u tế bào mầm (Germ cell tumors—GCT).
- Hóa trị liệu **giảm nhẹ** được sử dụng trong các khối u đặc tiến triển, các bệnh máu ác tính, với mục tiêu kéo dài thời gian sống mà không ảnh hưởng quá nhiều đến chất lượng cuộc sống. Chỉ nên chỉ định ở những bệnh nhân có thể trạng tốt.
- Hóa trị liệu đặc hiệu vượt quá phạm vi của bài này. Bảng 22–5 liệt kê những bệnh ác tính thường gặp nhất và các hóa chất thường dùng trong mỗi phác đồ nhưng không phải là tất cả.
- Độc tính của hóa trị liệu rất thay đổi và có thể đe dọa tính mạng. Bảng 22–6 liệt kê các độc tính lâm sàng quan trọng với các hóa chất thường dùng nhưng không bao gồm tất cả. Các độc tính cũng hoàn toàn phụ thuộc vào liều dùng và đường dùng. Điều trị độc tính được thảo luận ở phần cuối của chương này.
- Hầu hết các thuốc có chỉ số điều trị (cửa sổ điều trị) rất hẹp và liều điều trị tính theo diện tích bề mặt cơ thể (mg/m^2).

Bảng 22–5

Hóa chất thường sử dụng cho ung thư thường gặp

	U thận kinh ài ái	Aieu vaacoi	Phoi	Vua	Thuoc quaat/dattraag	Tuy/meth	Aattraag/truoc traag	Thet	Bang quang	Tin lir datuyi	Ti thao mem	Phukhoa	Sarcoma	Lymphoma	Bach cieu cep
Platinum agents															
Cisplatin															
Carboplatin															
Oxaliplatin															
Antimetabolites															
5 - FU															
Capecitabine															
Gemcitabine															
Methotrexate															
Pemetrexed															
Cytarabine															
Fludarabine															
Alkylators															
Cyclophosphamide															
Ifosfamide															
Temozolomide															
Dacarbazine															
Anthracyclines															
Doxorubicin															
Epirubicin															
Idarubicin															
Mitoxantrone															
Microtubule agents															
Vincristine															
Vinorelbine															
Paclitaxel															
Docetaxel															
Other															
Etoposide															
Irinotecan															
Topotecan															
Bleomycin															

■ Thủuag gup nhêe ■ Thủuag gup ■ Hii em gup

Bảng 22–6

Tác dụng phụ thường gặp của những tác nhân hóa trị

	Giảm tế bào máu	Buồn nôn	Viêm niêm mạc	Tiêu chảy	Độc tính thần kinh	Tim mạch	Đau thần kinh	Mệt mỏi	Rộp da	Bạch cầu muộn	Rụng tóc	Độc tính hiếm
Platinum agents												
Cisplatin	■	■			■		■	■				Giảm sức nghe, giảm Mg/K
Carboplatin	■	■			■			■	■			Giảm Mg/K
Oxaliplatin							■	■				Nhạy cảm lạnh
Antimetabolites												
5-FU	■		■	■	■		■	■				Hội chứng bàn tay–bàn chân
Capecitabine				■								Hội chứng bàn tay–bàn chân
Gemcitabine												TTP/HUS
Methotrexate	■	■			■							Tích luỹ trong tràn dịch
Pemetrexed	■											
Alkylators												
Cyclophosphamide	■	■			■		■	■				Viêm bàng quang chảy máu
Ifosfamide	■	■			■			■				Bệnh não, viêm bàng quang
Temozolomide	■	■					■	■				
Anthracyclines												
Doxorubicin	■	■	■		■		■	■	■	■		
Epirubicin	■	■	■		■		■	■	■	■		
Mitoxantrone	■	■	■		■		■	■	■	■		
Microtubule agents												
Vincristine	■	■										Táo bón
Vinorelbine	■	■										Táo bón
Paclitaxel	■		■	■			■					
Docetaxel	■						■	■				Mất móng, ứ dịch
Other												
Etoposide	■	■	■	■								
Irinotecan	■	■	■	■								Phản ứng cường cholinergic cấp
Topotecan	■	■	■	■								
Bleomycin									■			Xơ phổi

■ Thường gặp nhất/nặng ■ Ít gặp/nhẹ ■ Hiếm gặp

TTP/HUS (thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome), Huyết khối ban xuất huyết giảm tiểu cầu/Hội chứng tan huyết tăng ure máu

Xử trí phẫu thuật

- Mục tiêu điều trị, chữa trị hay điều trị giảm nhẹ, cần phải hướng dẫn cho bất kỳ sự can thiệp phẫu thuật nào.
- Phẫu thuật cắt bỏ thường chỉ được thực hiện khi có thể chữa khỏi cho bệnh nhân, mặc dù vậy phẫu thuật giảm nhẹ được thực hiện để giảm bớt sự khó chịu (cắt bỏ vú để kiểm soát tại chỗ ở những bệnh nhân ở giai đoạn đã có di căn) trong một số bệnh ác tính.
- Việc đánh giá giai đoạn ở hạch cung cấp những thông tin hữu ích cho lập kế hoạch điều trị sau phẫu thuật (điều trị hỗ trợ).
- Phẫu thuật cắt bỏ di căn ung thư tại một vị trí đơn độc ở một số bệnh nhân giúp cải thiện thời gian sống còn. Ví dụ di căn não đơn độc, di căn phổi đơn độc do ung thư đại trực tràng hoặc sarcome, và di căn gan do ung thư đại trực tràng.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

- Mục tiêu của điều trị (chữa khỏi bệnh so với điều trị giảm nhẹ) cần phải làm rõ cho bệnh nhân. Nguy cơ cao hoặc phương pháp điều trị có độc tính cao không thích hợp trong trường hợp không thể chữa trị được.
- Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thường mong đợi nghe được sự ước tính tuổi thọ của họ, và các bác sĩ thường cảm thấy bị bắt buộc phải cung cấp các thông tin ước tính này. Tuy nhiên những ước tính thời gian như vậy thường không chính xác và không có ích do sự biến động của bệnh và đáp ứng với điều trị.
- Sẽ dễ dàng và chính xác hơn để mô tả khả năng sống sót đến một điểm thời gian xác định (v.d., tỷ lệ sống sót sau 1 đến 5 năm) hơn là đưa ra một khung thời gian cụ thể cho một cá nhân (v.d., thời gian sống trung bình). Điều quan trọng là cần nhấn mạnh sự biến thiên lớn trong kết quả thậm chí trong một nhóm dường như thuần nhất (v.d., ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I) do tính không thuần nhất về mặt phân tử của ung thư. Rất quan trọng cần nhấn mạnh sự khác nhau giữa mô tả chính xác một nhóm thống kê (“tỷ lệ sống sót sau 1 năm đối với bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ đã có di căn xa là khoảng 40%”) sự sai lầm khi cho rằng thời gian sống trung bình là một thước đo thực sự về tuổi thọ của một cá thể (“bạn còn sống được khoảng 9 tháng”).

Ung thư phổi

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở Mỹ, ước tính có khoảng 157.300 người tử vong năm 2010. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ lớn nhất

của ung thư phổi với khoảng 90% các trường hợp có liên quan đến hút thuốc lá. Nguy cơ vẫn còn lớn thậm chí sau khi đã cai thuốc lá 20 đến 30 năm. Tiếp xúc với amiante có liên quan chặt chẽ với ung thư trung biểu mô (ung thư của màng phổi) và những loại ung thư phổi khác, đặc biệt ở người hút thuốc. Một yếu tố nguy cơ khác là tiếp xúc với radon.

Sinh lý bệnh

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm khoảng trên 85% các trường hợp. Các phân nhóm mô học ung thư phổi phổ biến nhất là ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào vảy, còn ung thư tế bào lớn, phế quản phế nang, và các phân nhóm khác là ít phổ biến hơn. Phân biệt giữa ung thư biểu mô tế bào vảy và các phân nhóm mô học khác là quan trọng và quyết định đến lựa chọn điều trị. Ung thư biểu mô tế bào nhỏ (trước đây là “tế bào yến mạch”) là có nguồn gốc thần kinh nội tiết và được điều trị theo cách khác với ung thư phổi không tế bào nhỏ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các triệu chứng tại chỗ thường gặp nhất là ho, khó thở, viêm phổi sau chỗ tắc nghẽn, ho máu, hoặc đau ngực. Các triệu chứng ít gặp hơn là hội chứng Pancoast do những khối u ở đỉnh phổi (đau vai, các triệu chứng đớm rối cánh tay, và hội chứng Horner); triệu chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên (hội chứng tĩnh mạch chủ trên, [Superior vena cava] SVC syndrome) với ứ huyết hoặc phù mặt và cánh tay; hoặc khàn tiếng do liệt dây thần kinh quặt ngược. Các triệu chứng toàn thân với mệt mỏi, suy kiệt, đau xương, hoặc các triệu chứng thần kinh do di căn hệ thần kinh trung ương (central nervous system—CNS).
- Các hội chứng cận ung thư** bao gồm tăng canxi máu (thường gây ra bởi ung thư biểu mô tế bào vảy), hạ natri máu, hội chứng tăng tiết hormone chống bài niệu không phù hợp (thường gây ra bởi ung thư biểu mô tế bào nhỏ) và bệnh xương khớp phì đại phổi (ngón chi dùi trống, đau khớp, sưng).

Test chẩn đoán

- Việc tầm soát ung thư phổi vẫn còn đang được tranh cãi. Tuy nhiên, bất kỳ bệnh nhân nào có tiền sử hút thuốc và có các triệu chứng liên quan đến phổi nên được chụp cắt lớp vi tính ngực. Một phim X-quang ngực bình thường không thể loại trừ ung thư phổi. Việc chẩn đoán có thể được thực hiện từ việc xét nghiệm tế bào học dịch màng phổi, nội soi phế quản sinh thiết, chải, hoặc rửa, hoặc sinh thiết bằng kim dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc cắt lớp vi tính. Sinh thiết phổi được ưa thích hơn là chọc hút bằng kim nhỏ.
- Đánh giá giai đoạn:** Ở tất cả các bệnh nhân, cần chụp cắt lớp vi tính ngực và bụng, xạ hình xương, cộng hưởng từ sọ não (được ưa chuộng hơn), hoặc chụp cắt

lớp vi tính sọ. Ở những bệnh nhân có khả năng điều trị triệt để, việc đánh giá cần chụp PET và nội soi trung thất (Bảng 22–7).

ĐIỀU TRỊ

• Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Tổng thể

- Giai đoạn I: Phẫu thuật được ưa thích và không điều trị gì thêm; tỷ lệ điều trị triệt để là 70%.
- Giai đoạn II: Phẫu thuật sau đó điều trị hỗ trợ với hóa trị liệu với cisplatin; 50% có thể chữa được (*J Clin Oncol* 2008;26:3552).
- Giai đoạn III: Thường phối hợp đồng thời xạ trị và hóa trị liệu; phẫu thuật trong một số trường hợp nhất định; <15% có thể chữa được.
- Giai đoạn IV: Hóa trị liệu giảm nhẹ, không chữa được; 40% bệnh nhân sống sót được 1 năm. Những tiến bộ gần đây trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bao gồm sử dụng các thuốc điều trị đích như bevacizumab và erlotinib, yếu tố mô học và đột biến gen vào quyết định điều trị. Hóa trị liệu kép với chất cơ bản là nền tảng platinum đem lại sự cải thiện rất khiêm tốn thời gian sống thêm (*N Engl J Med* 2002;346:92). Ở những bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô không phải tế bào vảy, việc lựa chọn điều trị bao gồm hóa trị liệu kép với chất cơ bản là platinum và pemetrexed (một chất đối kháng folate) (*J Clin Oncol* 2008;26:3543) hoặc kết hợp thêm bevacizumab, một chất ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor–VEGF), vào phác đồ hóa trị liệu kép với chất cơ bản là platinum (*J Clin Oncol* 2009;27:1227). Các chất ức chế thụ thể tyrosine kinase yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors–EGFR-TKIs) như gefitinib và erlotinib có thể được sử dụng như điều trị chính ở những bệnh nhân ung thư phổi mang đột biến hoạt hóa vùng tyrosine kinase của EGFR, nhưng không chỉ định cho những bệnh nhân

Bảng 22–7

Hệ thống phân giai đoạn TNM cho ung thư phổi

Khối u	Hạch bạch huyết		
	Không	Rốn phổi	Trung thất
T1–T2: <7cm, không xâm lấn tại chỗ	I	II	III
T3: Xâm lấn nhưng cắt được	II	III	III
T4: Thường không cắt được	III	III	III
Di căn xa hoặc màng phổi	IV	IV	IV

có EGFR hoang dại (*N Engl J Med* 2009;361:947). Crizotinib là một chất ức chế anaplastic lymphoma kinase (ALK) được chấp nhận sử dụng cho bệnh nhân với ung thư phổi không tế bào nhô triển mà khối u có mang dung hợp gen EML4-ALK (*N Engl J Med* 363:1693).

• Ung thư phổi tế bào nhô

- “Giai đoạn giới hạn” (giai đoạn I đến III): Kết hợp đồng thời hóa trị liệu (cisplatin và etoposide) và xạ trị mang lại khả năng chữa được từ 10% đến 20% trường hợp.
- “Giai đoạn lan rộng” (giai đoạn IV): Hóa trị liệu kết hợp (cisplatin với etoposide hoặc irinotecan) có tỷ lệ đáp ứng cao, nhưng tất cả bệnh nhân tái phát bệnh kháng trị. 30% sống thêm được 1 năm kể từ khi chẩn đoán bệnh (*J Clin Oncol* 2006;24:2038).
- Xạ trị não dự phòng được sử dụng ở một số bệnh nhân nhằm phòng ngừa di căn não.

Ung thư vú

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư vú là loại ung thư phổi biến nhất ở nữ giới tại các nước phát triển. Có khoảng trên 220.000 bệnh nhân mắc ung thư vú mỗi năm ở Mỹ và dưới 1% các trường hợp được báo cáo ở nam giới. Xấp xỉ 1 trong 10 phụ nữ ở Mỹ bị ung thư vú.

Sinh lý bệnh

- Không xâm lấn: Ung thư biểu mô ống tuyến vú tại chỗ (Ductal carcinoma in situ–DCIS) và ung thư biểu mô tiều thùy tại chỗ (Lobular carcinoma in situ–LCIS).
- Xâm lấn: Ung thư biểu mô ống tuyến vú phổi biến hơn ung thư biểu mô tiều thùy.
- Thụ thể Estrogen (Estrogen receptor–ER): Dương tính ở 60% trường hợp; đem đến tiên lượng tốt và nhạy cảm với phương pháp điều trị nội tiết.
- Thụ thể Progesterone (Progesterone receptor–PR): Thường tương quan với thụ thể Estrogen.
- Her2, được xác định bằng phương pháp hóa mô miến dịch (Immunohistochemistry–IHC) hoặc gắn huỳnh quang lai tại chỗ (Fluorescent in situ hybridization –FISH): khoảng 20% bệnh nhân có mức độ biểu hiện cao của Her2 và cho tiên lượng xấu nhưng nhạy cảm với điều trị đích (trastuzumab, lapatinib).

Yếu tố nguy cơ

- Các yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử gia đình, có kinh nguyệt sớm, mãn kinh muộn, có thai lần đầu muộn, béo phì, và điều trị nội tiết thay thế (*N Engl J Med* 2009;360:573).

- **Di truyền:** Đột biến *BRCA1* và *BRCA2* có ảnh hưởng đến khoảng 50% nguy cơ tuổi thọ của bệnh nhân ung thư vú. *BRCA1* cũng liên quan tới ung thư buồng trứng. Chỉ khoảng 5% đến 6% các trường hợp ung thư vú là do đột biến gen nhạy cảm.

Phòng chống

- Phẫu thuật cắt vú hoặc buồng trứng dự phòng được khuyến cáo ở những người có mang đột biến gen *BRCA1* hoặc *BRCA2*.
- Hóa trị liệu dự phòng với các chất điều biến ER tamoxifen và raloxifene là một lựa chọn ở những phụ nữ có nguy cơ cao phát triển ung thư vú (tiền sử gia đình và LCIS).
- Tự kiểm tra hàng tháng bắt đầu từ 20 tuổi. Với tuổi từ 20 đến 40, khám vú định kỳ 3 năm. Chụp X-quang vú và khám vú hàng năm bắt đầu từ tuổi 40 đến 70.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Khối u vú được phát hiện nhờ chụp X-quang tuyến vú sàng lọc hoặc khám lâm sàng.
- Phụ nữ tiền mãn kinh: Một khối u vú có thể được theo dõi 1 tháng để thấy sự thay đổi.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-quang tuyến vú hai bên và sinh thiết sau đó đối với bất kỳ trường hợp nào nghĩ đến u vú trên lâm sàng, ngay cả khi hình ảnh X-quang tuyến vú bình thường.
- Chụp X-quang ngực ở hầu hết bệnh nhân, chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng và xương chậu nếu bệnh đã có xâm lấn hạch.

ĐIỀU TRỊ

- **Phương pháp điều trị nội tiết**
 - Tamoxifen, một chất đối kháng estrogen, trong điều trị ung thư vú (chủ vận ở xương/nội mạc tử cung).
 - Phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng/ức chế buồng trứng với luteinizing hormone-release hormone (LHRH) (goserelin, leuprolide) đối với phụ nữ tiền mãn kinh.
 - Các chất ức chế aromatase ngăn cản sự chuyển đổi androgen thành estrogen (letrozole, anastrozole, exemestane) ở mô ngoại vi ở phụ nữ sau mãn kinh.
 - Fulvestrant, một chất đối kháng ER, đối với phụ nữ sau mãn kinh
- **Điều trị DCIS:** Cắt bỏ khối u với xạ trị hỗ trợ. Cắt bỏ lặp lại đối với trường hợp thâm nhiễm bờ là cần thiết. Tamoxifen nếu khối u dương tính với thụ thể Estrogen.

• **Điều trị LCIS:** Bệnh thường đa ổ, không thấy vai trò của phẫu thuật cắt bỏ nhiều lần. Điều trị cắt vú dự phòng là một lựa chọn, nếu không thì tamoxifen được khuyến khích sử dụng.

• **Điều trị nội khoa hỗ trợ đối với ung thư vú có thể phẫu thuật cắt bỏ**

- Hóa trị liệu tân bổ trợ có thể được sử dụng để giúp phẫu thuật dễ dàng hơn với những khối u lớn.
- Phương pháp điều trị nội tiết bổ trợ được khuyến cáo đối với những khối u có ER/PR+: Với tamoxifen (nếu là phụ nữ tiền mãn kinh) hoặc một chất ức chế aromatase (aromatase inhibitors–AIs) (nếu sau mãn kinh). Thời gian điều trị từ 5 đến 10 năm.
- Hóa trị liệu bổ trợ thường được khuyến cáo cho bệnh nhân đã có xâm lấn hạch, bất kỳ khối u nào >2 cm, khối u >1 cm nếu ER/PR âm tính, và khối u >0,5 cm nếu Her2+.
- AC + T (Adriamycin và cyclophosphamide, tiếp theo là paclitaxel) và TC (docetaxel và cyclophosphamide) là một vài trong số các phác đồ điều trị bổ trợ phổ biến nhất được sử dụng ở Mỹ. Ngoài ra, còn có một vài phác đồ hóa trị liệu khác cũng là lựa chọn tốt.
- Điều trị bổ trợ trastuzumab (Herceptin, kháng thể kháng Her2) cho cải thiện sống còn trong 1 năm và được sử dụng cho hầu hết các khối u có Her2+ (*N Engl J Med* 2005;353:1673). Trastuzumab có thể gây suy tim sung huyết (thường có thể hồi phục), và cần theo dõi chức năng tim.

• **Điều trị ung thư vú đã có di căn xa**

- Nhiều bệnh nhân ung thư vú đã có di căn xa nhưng có ER/PR+ có thể sống thêm >5 năm với phương pháp điều trị nội tiết đơn thuần. Mục tiêu của điều trị là phòng ngừa triệu chứng hoặc bệnh tiến triển với ảnh hưởng tối thiểu đến chất lượng cuộc sống.
- Xạ trị được ưa thích đối với những trường hợp có di căn xương hoặc di căn não.
- Phương pháp điều trị nội tiết được khuyến cáo ở những bệnh nhân có ER/PR+ ngoại trừ trường hợp di căn tạng có triệu chứng. Nhiều thuốc nội tiết nên được thử dùng trước khi hóa trị liệu.
- Đơn hóa trị liệu được ưa thích hơn là hóa trị liệu kết hợp ở hầu hết các bệnh nhân.
- Trastuzumab giúp cải thiện kết quả của phương pháp điều trị nội tiết và hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư vú có Her2+.
- Lapatinib là một chất ức chế EGFR và Her2 đường uống và được sử dụng kết hợp với capecitabine (*N Engl J Med* 2006;355:2733).

Xử trí phẫu thuật

- Cắt bỏ khối u (điều trị bảo tồn vú) với xạ trị bổ trợ có hiệu quả tương đương với cắt vú (*N Engl J Med* 1995;332:907).

- Sinh thiết các hạch nghi ngờ khi phẫu thuật, nếu kết quả âm tính, có thể không cần phải nạo vét hạch nách.

Ung thư vùng đầu và cổ

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư vùng đầu và cổ (Head and neck–H&N) bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy của môi, khoang miệng, hầu họng và thanh quản. Ở Mỹ, ước tính có khoảng 40.000 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư vùng đầu và cổ vào năm 2012. Hút thuốc và uống rượu có liên quan đến tăng nguy cơ phát triển ung thư vùng đầu và cổ. Nhiễm virus gây u nhú ở người (Human papillomavirus–HPV) có liên quan đến ung thư biểu mô tế bào vảy ở vùng họng miệng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Khối u hoặc loét vùng miệng, khó nuốt, khàn tiếng, hoặc khối u vùng cổ (hạch liên quan).

Test chẩn đoán

- Đánh giá toàn diện tai, mũi và họng với sinh thiết tổn thương nguyên phát và nội soi thanh quản.
- Đánh giá giai đoạn:** Kiểm tra dưới gây mê. Chụp cắt lớp vi tính vùng đầu, cổ và ngực. Chụp PET toàn thân ở một số bệnh nhân.

ĐIỀU TRỊ

- Phân giai đoạn:** Giai đoạn I và II có thể cắt bỏ và không có di căn hạch. Giai đoạn III khối u lớn hơn hoặc có di căn một hạch đơn độc. Sự xâm lấn tại chỗ hoặc xâm lấn hạch đáng kể là giai đoạn IVA/B và di căn xa là giai đoạn IVC.
- Điều trị theo giai đoạn**
 - Giai đoạn sớm (I đến II): Hoặc phẫu thuật hoặc xạ trị triệt căn là lựa chọn thích hợp.
 - Giai đoạn tiến triển tại chỗ (giai đoạn III đến IVA/B): Phương pháp điều trị bao gồm:
 - Phẫu thuật cắt bỏ khối u, sau đó xạ trị bổ trợ có hoặc không kèm theo hóa trị liệu
 - Kết hợp đồng thời hóa trị liệu và xạ trị
 - Hóa trị liệu gây đáp ứng sau đó phối hợp đồng thời hóa trị liệu với xạ trị

- Giai đoạn đã có di căn xa (IVC): Hóa trị liệu giảm nhẹ.
- **Chăm sóc hỗ trợ:** Khám răng đòi hỏi phải thực hiện trước khi xạ trị và trong một số trường hợp việc nhổ răng trước khi xạ trị có thể cần thiết, đặc biệt ở những bệnh nhân vệ sinh răng miệng kém. Những bệnh nhân cần xạ trị triệt căn hoặc xạ trị bổ trợ có thể bị viêm niêm mạc nặng đòi hỏi phải đặt xông dạ dày để nuôι dưỡng.
- **Hóa trị liệu:** Cisplatin là hóa chất được ưa thích để phối hợp với xạ trị triệt căn. Phác đồ hóa trị liệu gây đáp ứng thường gồm taxane và platinum kết hợp sau hóa xạ trị đồng thời.
- **Điều trị đích:** Cetuximab, một kháng thể đơn dòng kháng EGFR, có thể được dùng phối hợp với xạ trị triệt căn (*N Engl J Med* 2006;354:567).
- **Các biến chứng** của điều trị có thể nhiều. Phẫu thuật có thể dẫn đến mất tiếng nói (phẫu thuật cắt thanh quản), mở khí quản vĩnh viễn, và biến dạng. Khả năng nuốt có thể bị tổn thương và dẫn đến việc hít thức ăn vào đường thở. Xạ trị có thể dẫn đến khô miệng trầm trọng.

Sarcoma

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ở Mỹ, ước tính có khoảng 14.000 bệnh nhân được chẩn đoán sarcomas vào năm 2012. Những trường hợp này chỉ chiếm một thiểu số trong các bệnh ác tính ở người lớn nhưng chiếm 7% các bệnh ác tính ở trẻ em. Nguy cơ tăng lên theo tuổi và cũng liên quan đến việc phơi nhiễm với bức xạ, hóa chất, và hóa trị liệu.

Nguyên nhân

Di truyền: U xơ thần kinh type I liên quan đến sarcoma u xơ thần kinh. Hội chứng Li-Fraumeni (mất p53) có tỷ lệ cao bị sarcoma xương và các sarcoma khác. Các bệnh nhân bị hội chứng Gardner và xơ cứng cù (tuberous sclerosis) cũng có nguy cơ cao bị sarcoma. Một số trường hợp sarcome liên quan đến đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể mắc phải bao gồm sarcoma Ewing: t(11;22), sarcome hoạt dịch: t(X;18), sarcoma cơ vân phế nang: t(2;13), liposarcoma dạng nhầy: t(12;16).

Sinh lý bệnh

Các sarcoma phổ biến nhất ở người lớn là “sarcoma mô mềm”, với các vị trí phổ biến nhất là các chi hoặc sau phúc mạc, và được điều trị tương tự. Chúng bao gồm u mô bào ác tính dạng sợi, sarcoma mỡ, và sarcoma cơ trơn. GIST, sarcoma xương, và sarcoma Ewing có các nét đặc trưng riêng và được điều trị khác nhau.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Thay đổi tùy theo vị trí bệnh.

Test chẩn đoán

- Chụp MRI đối với các sarcoma liên quan đến các chi hoặc xương chậu.
- Chụp cắt lớp vi tính đối với các sarcoma sau phúc mạc.
- Chụp PET/Chụp cắt lớp vi tính không được khuyến cáo thường quy cho đánh giá giai đoạn nhưng có thể có ích trong việc phát hiện di căn xa khó phát hiện hoặc trong chẩn đoán phân biệt giữa khối u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (Malignant peripheral nerve sheath tumor-MPNST) với u xơ thần kinh.

ĐIỀU TRỊ

- Sarcoma mô mềm hoặc sarcoma xương:** Phẫu thuật cắt bỏ sau đó hóa trị liệu bộ trợ và/hoặc xạ trị với những khối u biệt hóa cao. Các vị trí di căn xa ung thư nên được cắt bỏ nếu có thể.
- GIST:** Hầu hết các khối u ở dạ dày, tiếp theo là ruột non. Phẫu thuật nên thực hiện nếu có thể. Hầu hết GISTS có biểu hiện quá mức c-KIT và đáp ứng cao với imatinib (TKI đường uống). Điều trị bổ trợ imatinib có thể cân nhắc trong một số trường hợp bệnh nhân.
- Sarcoma Ewing:** Được điều trị tương tự sarcoma mô mềm nhưng đáp ứng tốt hơn với hóa trị liệu. Bệnh ở giai đoạn đã có di căn xa vẫn có thể điều trị được với hóa trị liệu.

UNG THƯ ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Ung thư thực quản

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư thực quản ước tính có khoảng 14.500 trường hợp tử vong tại Mỹ vào năm 2010. Ung thư thực quản có tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn nữ từ 3 đến 4 lần. Các yếu tố nguy cơ bao gồm hút thuốc lá, uống rượu, béo phì, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, thực quản Barrett, hẹp tâm vị, và tổn thương thực quản do hóa chất ăn mòn.

Sinh lý bệnh

Ung thư biểu mô tuyến là loại type ung thư thường gặp nhất ở 1/3 dưới thực quản và đoạn nối thực quản dạ dày và đã có sự gia tăng mạnh về tỷ lệ mới mắc trong vài thập kỷ qua tại Mỹ. Ung thư biểu mô vẩy phổi biến hơn ở thực quản 1/3 trên và giữa.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Thường là nuốt khó tăng dần và sút cân. Các triệu chứng khác bao gồm nuốt đau, ho, và khàn tiếng.

Test chẩn đoán

- Chụp cắt lớp vi tính ngực và bụng. Nếu bệnh không có di căn xa, siêu âm nội soi (Endoscopic ultrasound-EUS) giúp xác định mức độ xâm nhập của ung thư vào các lớp của thành thực quản và tình trạng hạch và chụp PET-FDG để loại trừ di căn vùng và di căn xa.
- Nội soi dạ dày thực quản và sinh thiết.

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh giai đoạn sớm:** Thường được định nghĩa là không có sự xâm lấn qua lớp thanh mạc (T1 đến T2) và không có hạch hoặc di căn xa. Những bệnh nhân như vậy nên được phẫu thuật cắt thực quản.
- Bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ:** Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản mà có sự xâm lấn qua lớp thanh mạc (T3) hoặc có xâm lấn hạch tốt nhất nên được xem xét điều trị hóa xạ trị đồng thời, mặc dù có một số thích việc phẫu thuật cắt bỏ khối u sau khi điều trị gây đáp ứng.
- Bệnh giai đoạn di căn thường được điều trị với hóa trị liệu giảm nhẹ.

Ung thư dạ dày

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư dạ dày ước tính có khoảng 10.570 trường hợp tử vong tại Mỹ vào năm 2010. Trên 70% những trường hợp mới được chẩn đoán là ở các nước đang phát triển. Tỷ lệ mới mắc cao nhất là ở Đông Á, Đông Âu, và Nam Mỹ, trong khi đó tỷ lệ mới mắc thấp nhất là ở Bắc Mỹ và Châu Phi. Các yếu tố nguy cơ bao gồm nhiễm *Helicobacter pylori*, tiền sử cắt bán phần dạ dày do loét lành tính, hút thuốc lá, và nhóm máu A.

Sinh lý bệnh

Hơn 90% là ung thư biểu mô tuyến, được chia theo phân loại Lauren thành loại khu trú ở ruột và loại lan tỏa. Loại khu trú ở ruột phổ biến hơn ở người lớn tuổi và có tiên lượng tốt hơn. Loại lan tỏa thường gặp ở người trẻ tuổi và phụ nữ, không liên quan đến chế độ ăn uống, và là dạng phổ biến ở Mỹ.

CHẨN ĐOÁN

- Hầu hết các triệu chứng là giảm sự ngon miệng, sụt cân, và đau bụng. Khó nuốt có thể xảy ra với u đoạn nối dạ dày thực quản và nôn thường xuyên nếu có tắc nghẽn môn vị. Khám lâm sàng có thể thấy di căn hạch thượng đòn trái (Virchows node) hoặc là nốt di căn quanh rốn (Sister Mary Josephs node).
- Chẩn đoán dựa vào nội soi tiêu hóa cao. Chụp cắt lớp vi tính ngực và bụng ở tất cả các bệnh nhân, và chụp cắt lớp vi tính khung chậu ở phụ nữ để loại trừ u buồng trứng (u Krukenberg). Các thăm dò chẩn đoán khác bao gồm xét nghiệm *H. pylori*, siêu âm nội soi thực quản, và chụp PET. Nội soi ổ bụng đánh giá giai đoạn có thể được chỉ định trước khi phẫu thuật ở những bệnh nhân với khối u nghi ngờ không thể phẫu thuật cắt bỏ.

ĐIỀU TRỊ

Những bệnh nhân ở giai đoạn cho phép phẫu thuật nên phẫu thuật cắt u. Hóa trị liệu hoặc hóa xạ trị thường được sử dụng, hoặc trước hoặc sau phẫu thuật cắt u, ngoại trừ ở những bệnh nhân ở giai đoạn rất sớm của bệnh. Những bệnh nhân ở giai đoạn không thể phẫu thuật được điều trị hóa trị liệu giảm nhẹ. Herceptin nên được sử dụng phối hợp với hóa trị liệu ở những bệnh nhân ung thư dạ dày có Her2 (*Lancet* 2010;376:687).

Ung thư đại trực tràng

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư đại trực tràng là bệnh ác tính đứng hàng thứ 3 trên thế giới. Tỷ lệ mới mắc cao hơn ở các nước công nghiệp phương Tây, với 102.900 trường hợp được chẩn đoán ở Mỹ vào năm 2010. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi >50, ít vận động, béo phì, chế độ ăn nhiều thịt đỏ và giảm chất xơ, tiền sử bản thân bị polyp hoặc ung thư đại trực tràng, bệnh viêm ruột, và các hội chứng di truyền (bệnh đa polyp tuyếng gia đình và ung thư đại trực tràng không polyp di truyền [Hereditary nonpolyposis colorectal cancer–HNPCC]).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thường gặp nhất bao gồm chảy máu, đau bụng, thay đổi thói quen đại tiện và tắc ruột. Bất kỳ trường hợp nào thiếu máu thiếu sắt không giải thích được nguyên nhân đều cần đánh giá với nội soi tiêu hóa cao và thấp để loại trừ bệnh lý ác tính dạ dày ruột. Mặt khác, ung thư biểu mô được xác định từ nội soi đại tràng sàng lọc.

Test chẩn đoán

- Chẩn đoán thường được thực hiện thông qua nội soi đại tràng và sinh thiết tổn thương.
- Các chẩn đoán hình ảnh bao gồm chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng và khung chậu. FDG-PET không được chỉ định thường quy.
- Các thăm dò bổ sung bao gồm xét nghiệm nồng độ kháng nguyên carcinoembryonic (carcinoembryonic antigen–CEA) trong máu.

ĐIỀU TRỊ

• Điều trị ung thư đại tràng

- Giai đoạn bệnh khu trú** nên được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ. Hóa trị liệu hỗ trợ được chỉ định ở những bệnh nhân ở giai đoạn III của bệnh và cũng có thể có hiệu quả với một số bệnh nhân nhất định ở giai đoạn II (Bảng 22–8). **Việc theo dõi** sau khi điều trị thành công bao gồm (1) hỏi bệnh, khám thực thể, và xét nghiệm nồng độ CEA máu mỗi 3 đến 6 tháng trong 2 năm và sau đó mỗi 6 tháng trong 3 năm; (2) Chụp cắt lớp vi tính hàng năm trong 3 năm đầu; và (3) nội soi đại tràng trong 1 năm phẫu thuật, ở thời điểm 3 năm, và sau đó mỗi 5 năm.
- Bệnh giai đoạn di căn** được điều trị với hóa trị liệu kết hợp, thường bao gồm fluorouracil (5-FU), leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), hoặc irinotecan (FOLFIRI). Sự kết hợp với bevacizumab, một kháng thể đơn dòng VEGF, và hóa trị liệu giúp cải thiện thời gian sống có ý nghĩa so với hóa trị liệu đơn thuần (*J Clin Oncol* 2007; 25:1539). Cetuximab, một kháng thể đơn dòng kháng EGFR, cũng liên quan đến cải thiện kết quả nếu gen *K-ras* không bị đột biến.

Bảng 22–8

Hệ thống phân giai đoạn TNM cho ung thư đại trực tràng

Khối u	Hạch bạch huyết	
	Không	Có
T1–T2: Không xâm lấn thanh mạc	I	II
T3–T4: Xâm lấn tại chỗ	II	III
Di căn xa	IV	IV

- **Trường hợp có di căn gan đơn độc** có thể được điều trị với phẫu thuật cắt bỏ tổn thương di căn, trước đó có thể được hóa trị liệu tân bô trợ hoặc không.
- **Điều trị ung thư trực tràng:** Những bệnh nhân không có di căn nên được siêu âm nội soi trực tràng để đánh giá giai đoạn T và N. Điều trị tân bô trợ và bô trợ được chỉ định cho những bệnh nhân ở giai đoạn II hoặc III. Tân bô trợ đồng thời hóa xạ trị thường được dùng để giảm nguy cơ tái phát tại chỗ và giảm kích thước khối u, giúp dễ dàng cho việc bảo tồn cơ thắt hậu môn khi mổ (xem Bảng 22-8). Những bệnh nhân ở giai đoạn đã có di căn nên được điều trị tương tự như những trường hợp bị ung thư đại tràng.

Ung thư tụy

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư biểu mô tuyến của tụy là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 4 trong các tử vong do ung thư ở Mỹ. Tỷ lệ mới mắc tăng theo tuổi, với tuổi trung bình ở thời điểm chẩn đoán bệnh là 60 đến 80. Các yếu tố nguy cơ bao gồm hút thuốc lá, đáy tháo đường, và các hội chứng di truyền (đột biến *BRCA2*, *HNPPCC*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thường gặp bao gồm vàng da, chán ăn, sút cân, và đau bụng. Ung thư tụy cần được nghĩ đến khi đáy tháo đường xuất hiện đột ngột ở bệnh nhân trên 50 tuổi, đặc biệt nếu liên quan với đau bụng, chán ăn, hoặc sút cân. Bệnh ở giai đoạn sớm thường được phát hiện tình cờ khi chụp cắt lớp vi tính bụng.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

Nghi ngờ chẩn đoán khi thấy có một khối u tụy hoặc giãn đường mật trên chụp cắt lớp vi tính hoặc siêu âm. Chụp cắt lớp vi tính tụy với lớp mỏng được khuyến cáo để đánh giá khả năng phẫu thuật khi không có di căn xa vào mạch mạc treo tràng trên và tĩnh mạch cửa, và không xâm lấn động mạch thận tạng và động mạch mạc treo tràng trên.

Kỹ năng chẩn đoán

- Những trường hợp ở giai đoạn còn phẫu thuật được có thể có chẩn đoán mô học dựa vào ERCP hoặc chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi thực quản.
- Ở những trường hợp bệnh đã có di căn, sinh thiết tổn thương di căn để chẩn đoán được ưa thích hơn.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bệnh ở giai đoạn tại chỗ:** Phẫu thuật cắt u là phương pháp duy nhất hiệu quả để điều trị bệnh. Khoảng 20% bệnh nhân ở giai đoạn có thể phẫu thuật được, thường là phẫu thuật cắt khối tá tụy (thủ thuật Whipple). Những bệnh nhân hồi phục tốt sau phẫu thuật có thể có hiệu quả với hóa trị liệu bổ trợ hoặc hóa xạ trị bổ trợ. Trên 80% trường hợp bệnh nhân thất bại ngay cả với điều trị tối ưu.
- Điều trị bệnh ở giai đoạn không phẫu thuật được:** Giai đoạn xâm lấn tại chỗ có thể được điều trị với hóa trị liệu hoặc hóa xạ trị, trong khi những trường hợp đã có di căn xa thường được hóa trị liệu. Hóa trị liệu thường dùng cho ung thư biểu mô tụy ở giai đoạn di căn là gemcitabine, hoặc đơn thuần hoặc phối hợp với erlotinib (*J Clin Oncol 2007;25:1960*). FOLFIRINOX, một phác đồ hóa trị liệu phối hợp bao gồm oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, và leucovorin, là một lựa chọn dùng cho những bệnh nhân có thể trạng tốt, và thường có nhiều độc tính hơn so với phác đồ gemcitabine, nhưng cải thiện thời gian sống thêm tốt hơn (*N Engl J Med 2011;364(19):1817*).

Ung thư biểu mô tế bào gan

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma–HCC) là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ 5 trên thế giới ở nam giới, và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ 2. Đây là loại ung thư đứng hàng thứ 7 ở nữ giới, và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 6 trong tử vong do ung thư. Ước tính có khoảng 24.120 bệnh nhân được chẩn đoán u gan và u đường mật trong gan ở Mỹ vào năm 2010. Các yếu tố nguy cơ bao gồm viêm gan vi-rút B hoặc C mạn tính, nghiện rượu, viêm gan tự miễn, và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô. Khoảng 80% đến 90% bệnh nhân HCC có **xơ gan**.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thường gặp bao gồm đau bụng, chán ăn với sụt cân, vàng da và nôn. Sự xâm lấn tĩnh mạch gan có thể gây hội chứng Budd-Chiari, được đặc trưng bởi gan to mật độ mềm và cổ trướng căng. HCC cần được nghi ngờ ở những bệnh nhân xơ gan đang ổn định nhanh chóng chuyển sang mất bù, bao gồm cổ trướng, bệnh não gan, và xuất huyết tiêu hóa do giãn tĩnh mạch. Các hội chứng cận ung thư phổ biến nhất bao gồm hạ đường máu, tăng canxi máu và tăng hồng cầu thứ phát. Nồng độ α-Fetoprotein (AFP) tăng trong khoảng 50% các bệnh nhân ở Mỹ.

Test chẩn đoán

- Hình ảnh kinh điển của HCC trên chụp cắt lớp vi tính hoặc MRI sự tăng tập trung nhanh thuốc cản quang ở thùy động mạch, sau đó thải chậm thuốc cản quang ở thùy tĩnh mạch muộn. Những bệnh nhân với tổn thương gan >2 cm, nồng độ AFP >200 ng/mL, và **chẩn đoán hình ảnh gợi ý HCC trên cả hai phương pháp chẩn đoán hình ảnh có thể được chẩn đoán xác định mà không cần sinh thiết tổn thương**. Những tổn thương <1 cm có ít khả năng là HCC và nên được theo dõi định kỳ bằng chẩn đoán hình ảnh để phát hiện sự phát triển nghi ngờ ác tính (*Hepatology 2005;42:1208*). PET có thể xác định di căn ngoài gan.
- Những trường hợp có tổn thương từ 1 đến 2 cm nên được sinh thiết tổn thương qua da.

ĐIỀU TRỊ

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Điều trị tại chỗ:** Tiêm cồn qua da, đốt sóng cao tần, áp lạnh (cryoablation), nút mạch hóa chất, và xạ trị gan có thể được sử dụng để điều trị giảm nhẹ đối với những trường hợp không thể phẫu thuật được hoặc để kiểm soát sự phát triển của khối u trong khi chờ ghép gan.
- **Hóa trị liệu** có rất ít hiệu quả trong HCC, với hóa chất hay sử dụng là doxorubicin. Liệu pháp phân tử TKI với sorafenib dung nạp tốt và cải thiện thời gian sống thêm rất ít so với việc chăm sóc hỗ trợ tích cực (*N Engl J Med 2008;359:378*).

Xử trí phẫu thuật

Phương pháp điều trị hiệu quả duy nhất với HCC là phẫu thuật cắt u, nên được cân nhắc với những khối u <5 cm không có liên quan với các mạch máu lớn. Ghép gan là một lựa chọn cho những bệnh nhân có xơ gan vì giúp giải quyết cả bệnh ác tính và bệnh nền. Chỉ định ghép gan cho trường hợp sau: (1) không có di căn xa; (2) không có chỉ định phẫu thuật cắt gan; (3) không có liên quan mạch máu lớn; (4) khối u đơn độc <5 cm; và (5) có 3 hoặc vài khối u, kích thước không lớn hơn 3 cm.

UNG THƯ SINH DỤC TIẾT NIỆU

Ung thư thận

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư thận ước tính có khoảng 60.000 trường hợp mỗi năm ở Mỹ, với khoảng

13.000 trường hợp tử vong. Bệnh hay gặp ở nam hơn nữ với tỷ lệ (1,5:1) và nguy cơ tăng cao theo tuổi. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm hút thuốc lá, béo phì, và tăng huyết áp. Ung thư biểu mô thận có liên quan với bệnh hồng cầu hình liềm.

Nguyên nhân

Di truyền: Phần lớn các trường hợp là rời rạc. Hội chứng Von Hippel-Lindau (VHL) có nguy cơ cao mắc ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng (Renal cell carcinoma–RCC). Đột biến gen VHL làm tăng yếu tố cảm nhận thiếu oxy máu, do đó làm tăng sự tạo mạch máu.

Sinh lý bệnh

RCC là một bệnh ác tính của nhu mô thận. RCC tế bào sáng là loại thường gặp nhất (80%), tiếp theo là RCCs nhú (15%) và RCCs không bắt màu chromophobie (5%). Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp (Transitional cell carcinoma–TCC) của bể thận tương tự như ung thư bàng quang và cũng được xử trí tương tự như ung thư bàng quang.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các trường hợp được chẩn đoán ở Mỹ là tình cờ phát hiện trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng. Các triệu chứng thường gặp là thiếu máu, đái máu, suy kiệt, và sốt. Tam chứng cổ điển gồm đau mạn sườn, đái máu, và sờ thấy khối u ít gặp. Tăng hồng cầu thứ phát do sự sản xuất ra erythropoietin cũng có thể gặp nhưng ít phổ biến.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

- Với những tổn thương nang thận (phát hiện trên siêu âm) không cần làm thêm thăm dò đánh giá. Chụp cắt lớp vi tính có độ nhạy và độ đặc hiệu cao với RCC.
- **Đánh giá giai đoạn:** Chụp cắt lớp vi tính trước phẫu thuật để đánh giá hạch, di căn và huyết khối thường là đủ. PET không có vai trò.

Kỹ năng chẩn đoán

Hầu hết các tổn thương có thể được phẫu thuật cắt để chẩn đoán mà không làm sinh thiết.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị nội khoa RCC trong vòng 5 năm trở lại đây đã có nhiều thay đổi hơn so với điều trị bất kỳ khối u đặc nào. Hóa trị liệu độc tố bào thường ít hiệu quả.

- **Trị liệu bô trợ** không còn được chỉ định nữa.
- **Liệu pháp điều trị đích phân tử.** Các thuốc đường uống ức chế VEGF và các

tyrosine kinases khác đã cho thấy cải thiện thời gian sống ở những bệnh nhân RCC giai đoạn tiến triển. Hiện nay, sunitinib và pazopanib được ưa thích hơn như là lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân trước đây không thể điều trị được. Axitinib và sorafenib được ưa chuộng hơn ở những bệnh nhân thất bại với trị liệu trước đây. Điều trị đích với ức chế rapamycin (mTOR) temsirolimus và everolimus cũng được chấp thuận đối với RCC và thường được sử dụng ở những bệnh nhân nguy cơ cao hoặc sau sự tiến triển của liệu pháp điều trị đích VEGF (*N Engl J Med* 2007;356:2271; *Lancet* 2008;372:449). Bevacizumab có hiệu quả khi được sử dụng phối hợp với interferon (*Lancet* 2007;22:2103). Bệnh ở giai đoạn di căn có thể được kiểm soát trên 1 năm và thời gian sống thêm trung bình là >2 năm (*N Engl J Med* 2007;356:115).

- **Liệu pháp miễn dịch** đã được chuẩn hóa cho những bệnh nhân có đủ điều kiện trước khi điều trị đích. Liều cao interleukin (IL)-2 có độc tính đáng kể tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng hòa toàn là khoảng 5%. Interferon dùng đường dưới da cũng có thể mang lại đáp ứng và kiểm soát bệnh ở một số bệnh nhân.

Xử trí phẫu thuật

Xử trí phẫu thuật là quan trọng hàng đầu.

- Bệnh ở giai đoạn sớm (giai đoạn I/II, không có xâm lấn tại chỗ, không có xâm lấn hạch) được điều trị bằng phẫu thuật cắt thận triệt để, hoặc cắt một phần thận ở một số bệnh nhân. Ngày càng có nhiều phẫu thuật nội soi ổ bụng cắt thận được thực hiện ở những bệnh nhân giai đoạn sớm của bệnh.
- U xâm lấn tại chỗ nên được phẫu thuật cắt bỏ nếu có thể, đôi khi yêu cầu cắt một phần gan hoặc cắt bỏ một phần của tĩnh mạch chủ trên.
- Ở giai đoạn bệnh di căn, phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát nên được cân nhắc nếu gánh nặng chung của bệnh thấp.
- Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương di căn đơn độc (não, phổi, thượng thận) giúp cải thiện thời gian sống thêm ở một số bệnh nhân.

Ung thư bàng quang

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Một trong những bệnh ác tính thường gặp ở Mỹ (gần 70.000 trường hợp vào năm 2012) nhưng tỷ lệ tử vong thấp (1/5 như nhiều nguyên nhân tử vong khác). Ung thư tế bào biểu mô chuyển tiếp (Transitional cell carcinoma-TCC) là loại phổ biến nhất và liên quan chặt chẽ với hút thuốc lá cũng như phơi nhiễm với benzene và các hóa chất công nghiệp khác. Nhiễm sán máng có liên quan đến ung thư biểu mô vảy bàng quang.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

90% bệnh nhân có triệu chứng đáy máu, thường xuyên, cấp tính, và tiểu khó.

Test chẩn đoán

- Đái máu toàn bãі cần được đánh giá với cây nước tiểu và xét nghiệm tế bào học, chẩn đoán hình ảnh (chụp bê thận có tiêm cản quang tĩnh mạch [Intravenous pyelogram–IVP] hoặc chụp cắt lớp vi tính), và nội soi bàng quang.
- Đánh giá giai đoạn:** Chủ yếu dựa vào hình ảnh cắt qua niệu đạo (Transurethral resection–TUR), để xác định độ sâu của xâm lấn. Xâm lấn hạch là giai đoạn IV.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị theo giai đoạn

- Các khối u ở bề mặt** (không xâm lấn lớp cơ, giai đoạn 0 đến I) được điều trị bằng nội soi bàng quang cắt u qua niệu đạo, thường cần cắt nhiều lần và nội soi bàng quang định kỳ (mỗi 3 tháng). Trực khuẩn Calmette-Guérin trong bàng quang giảm sự tái phát. Mitomycin-C và các hóa trị liệu trong bàng quang cũng có thể được sử dụng.
- Bệnh giai đoạn xâm lấn lớp cơ** (xâm lấn lớp cơ bàng quang hoặc mô kế cận; giai đoạn II đến III). Hóa trị liệu tân bô trợ trên nền tảng cisplatin sau đó phẫu thuật đem lại kết quả sống thêm tốt hơn phẫu thuật đơn thuần và nên là lựa chọn ưu tiên ở những bệnh nhân có đủ điều kiện. Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ với cắt bỏ bàng quang, các cơ quan kế cận, các hạch vùng cùng với việc chuyển dòng nước tiểu bằng cách tạo một ống dẫn vào hòi tràng. Các niệu quản được gắn vào một đoạn của hòi tràng gắn vào thành bụng. Xạ trị, thường đồng thời với hóa trị liệu, là một lựa chọn thay thế cho phẫu thuật nếu việc phẫu thuật không an toàn.
- Bệnh ở giai đoạn di căn** (bao gồm di căn hạch và di căn xa) có đáp ứng cao với hóa trị liệu nhưng không thể ngăn được tái phát nếu không được phẫu thuật. Phác đồ phổi biến nhất là gemcitabine + cisplatin và MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, và cisplatin).

Ung thư tiền liệt tuyến

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư tiền liệt tuyến là loại ung thư phổi biến nhất ở nam giới tại Mỹ, với ước tính có khoảng 240.000 trường hợp mắc và 28.000 trường hợp tử vong vào năm 2012.

Các yếu tố nguy cơ bao gồm chủng tộc Mỹ gốc Phi, tiền sử gia đình, chế độ ăn giàu chất béo, và ít thực vật.

Phòng chống

Sàng lọc hàng năm bằng xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến (Prostate-specific antigen—PSA) và thăm trực tràng (Digital rectal exam—DRE) vẫn chưa được khẳng định cho thấy sự cải thiện sống còn nhưng nên được thảo luận với những bệnh nhân trên 50 tuổi.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các trường hợp ở Mỹ là tăng PSA không triệu chứng. Các triệu chứng của thăm trực tràng thấy sự chai cứng không đổi xứng hoặc khối là gợi ý. Các triệu chứng ít gặp là triệu chứng tắc nghẽn, rối loạn chức năng cương dương mới xuất hiện, đái máu, hoặc tinh dịch có máu.

Test chẩn đoán

Chỉ định cụ thể đối với sinh thiết còn đang tranh cãi. Nồng độ bất thường của PSA cần được xét nghiệm nhiều lần để khẳng định trước khi sinh thiết. Việc sinh thiết cần thực hiện khi nồng độ PSA >10 ng/mL. Đối với PSA từ 4 đến 10 ng/mL, sinh thiết cho kết quả dương tính ở khoảng 25% và thường được khuyến cáo. Đối với nồng độ PSA trong khoảng 2,6 ng/mL đến 4 ng/mL, sinh thiết được khuyến cáo nếu nồng độ PSA tăng $\geq 0,75$ ng/mL/năm (tốc độ tăng PSA). Các triệu chứng gợi ý khi thăm trực tràng cần chỉ định làm sinh thiết.

ĐIỀU TRỊ

- Hầu hết các yếu tố tiên lượng quan trọng cho kết quả điều trị là nồng độ PSA trước điều trị, điểm Gleason, và giai đoạn lâm sàng.
- Điểm Gleason được xác định dựa vào sinh thiết qua trực tràng hoặc phẫu thuật cắt u với thang điểm từ 2 đến 10, hầu hết các trường hợp có điểm số từ 6 đến 7.
- Giai đoạn T được xác định bởi khám lâm sàng và siêu âm với giai đoạn sớm của bệnh (T1 đến T2), được định nghĩa là không có sự phát triển u vượt ra ngoài tuyến tiền liệt, và giai đoạn tiến triển tại chỗ (T3 đến T4), được định nghĩa là xâm lấn tại chỗ. Xâm lấn hạch được coi là giai đoạn IV.
- Giai đoạn sớm của bệnh:** Kết quả điều trị là tương đương giữa phẫu thuật cắt toàn bộ tiền liệt tuyến, xạ trị ngoài, hoặc xạ trị áp sát. Các độc tính muộn thay đổi giữa các phương pháp nhưng tỷ lệ tiêu không tự chủ và rối loạn cương dương là từ 10% đến 20%. Phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến với sự hỗ trợ của robot làm rút ngắn

thời gian hồi phục nhưng không giúp cải thiện kết quả. Theo dõi chủ động là lựa chọn thích hợp cho những bệnh nhân có nguy cơ bệnh thấp.

- **Bệnh giai đoạn tiến triển tại chỗ:** Có thể được điều trị phối hợp phẫu thuật, xạ trị và liệu pháp hormon.
- **Bệnh ở giai đoạn di căn không thể chữa khỏi** được nhưng có thể kiểm soát được với liệu pháp hormon từ 2 đến 10 năm. Phương pháp thiên y học với các chất chủ vận GnRH (leuprolide, goserelin) là điều trị đầu tay phổ biến nhất. Sau sự tiến bộ về các chất chủ vận GnRH, chất ức chế thụ thể androgen đường uống (Androgen receptor blockade-ARB) (bicalutamide và flutamide) thường hiệu quả. Các điều trị nội tiết khác bao gồm ngừng ARB, ketoconazol, và estrogens. Hóa trị liệu với docetaxel giúp cải thiện sống còn ở những trường hợp bệnh đáp ứng kém với liệu pháp hormon (*N Engl J Med* 2004;351:1502). Sipuleucel-T, một vắc-xin tế bào tự thân tác động đích đến acid phosphatase tiền liệt tuyến là một lựa chọn điều trị thay thế hóa trị liệu ở những bệnh nhân kháng với liệu pháp hormon. Ở những bệnh nhân có tiến triển với docetaxel, điều trị với cabazitaxel một taxane bán tổng hợp, hoặc abiraterone, một chất ức chế CYP17 không hồi phục, là lựa chọn hàng hai.

Ung thư tinh hoàn và khối u tế bào mầm

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư tinh hoàn là khối u tương đối hiếm gặp (8.000 trường hợp ở Mỹ), nhưng đến nay là loại khối u tương đối phổ biến ở nam giới từ 15 đến 35 tuổi. Các khối u không tinh thường gấp hơn ở nam giới trẻ tuổi, trong khi các khối u tuyến tinh lại phổ biến hơn sau tuổi 30. Tỷ lệ mắc mới cao hơn ở người da trắng so với các chủng tộc khác. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm tinh hoàn ẩn và hội chứng Klinefelter.

Sinh lý bệnh

50% ung thư tinh hoàn là các khối tuyến tinh và phần còn lại là các khối u không tinh hoặc loại mô học hỗn hợp. Các khối u không tinh bao gồm ung thư biểu mô phôi, u quái (teratoma), ung thư nguyên bào nuôi (choriocarcinoma), và u túi noãn hoàng. Ung thư tinh đơn thuần có tiên lượng tốt hơn so với loại mô học hỗn hợp.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là một khối ở tinh hoàn không đau nhưng cũng có thể có biểu hiện đau tinh hoàn, tràn dịch màng tinh hoàn, hoặc vú to ở nam giới.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Các dấu ấn khối u (alpha-fetoprotein [AFP], β human chorionic gonadotropin (β -hCG), và lactate dehydrogenase [LDH]) nên được xét nghiệm. Ở những bệnh nhân với khối u tinh đơn thuần, AFP không tăng và β -hCG có thể tăng ở khoảng 20% bệnh nhân, trong khi đó AFP và β -hCG tăng ở khoảng 85% bệnh nhân với khối u không tinh.

Chẩn đoán hình ảnh

- Soi tinh hoàn hoặc siêu âm có thể giúp phân biệt khối u đặc hay u nang.
- Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng và khung chậu trước phẫu thuật và X-quang ngực nên làm.

ĐIỀU TRỊ

- **Phân giai đoạn** dựa vào tình trạng TNM và các dấu ấn huyết thanh. Nói chung, bệnh giới hạn ở bìu là giai đoạn I, có xâm lấn hạch là giai đoạn II, di căn tạng là giai đoạn III, và không có giai đoạn IV. Phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân đòi hỏi hóa trị liệu dựa trên mô bệnh học, vị trí di căn, và các dấu ấn ung thư.
- Các khối u đặc cần được điều trị bằng cắt bỏ tinh hoàn.
- **Điều trị theo giai đoạn**
 - Giai đoạn I: Phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn sau đó hóa trị liệu hoặc xạ trị bổ trợ đối với các hạch sau phúc mạc hoặc theo dõi tích cực để lại tỷ lệ khỏi bệnh rất cao gần như 100%.
 - Giai đoạn II đến III: Hóa trị liệu với BEP (bleomycin, etoposide, và cisplatin) để lại tỷ lệ chữa khỏi bệnh cao, đặc biệt ở những bệnh nhân có khối u tuyến tinh. Phẫu thuật nạo vét hạch được thực hiện đối với khối u tồn dư (thường là hạch sau phúc mạc). Những bệnh nhân có nguy cơ trung bình có tỷ lệ khỏi là 80% với phác đồ BEP, và những bệnh nhân nguy cơ thấp có tỷ lệ chữa khỏi là 45%. Hóa trị liệu liều cao với tế bào gốc (stem cell rescue) (ghép tế bào gốc tự thân) là thích hợp với những bệnh nhân kháng điều trị.

UNG THƯ PHỤ KHOA

Ung thư cổ tử cung

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ 3 ở phụ nữ và là nguyên

nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư trên thế giới trong những nguyên nhân tử vong liên quan đến ung thư ở phụ nữ. Ở những nước không có chương trình phòng chống và sàng lọc ung thư cổ tử cung thì đây là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới. Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất là nhiễm HPV kéo dài, được phát hiện ở trên 99% các trường hợp bị u, thường là HPV 16 và 18. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm bắt đầu quan hệ tình dục sớm, có nhiều bạn tình, bạn tình có nguy cơ cao, tiền sử mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục, và bị ức chế miễn dịch mạn tính (nhiễm HIV).

Sinh lý bệnh

Tổn thương mô bệnh học thường gặp nhất là ung thư biểu mô vảy (69%), tiếp theo là ung thư biểu mô tuyến (25%).

Phòng chống

Tiêm vắc-xin bảo vệ bốn trong một giúp chống lại các chủng HPV 6, 11, 16, 18 (Gardasil), trong khi giúp chống lại các chủng HPV 16 và 18. Việc tiêm vắc-xin nên bắt đầu càng sớm càng tốt trước 9 tuổi và hiệu quả nhất nếu được tiêm trước lần quan hệ tình dục đầu tiên. Những phụ nữ đã được tiêm vắc-xin cũng cần xét nghiệm thường quy Pap thường xuyên vì vắc-xin không có hiệu quả chống lại tất cả các phân nhóm HPV (*N Engl J Med* 2007;356:1915). Sàng lọc ung thư cổ tử cung nên bắt đầu từ tuổi 21.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Những bệnh nhân với các tổn thương ở giai đoạn sớm thường không có triệu chứng và được chẩn đoán tình cờ dựa vào xét nghiệm Pap, trong đó nhấn mạnh vai trò của sàng lọc. Các triệu chứng quan sát thấy ở thời điểm biểu hiện triệu chứng bao gồm chảy máu âm đạo nặng hoặc bất thường, hoặc chảy máu sau giao hợp. Những bệnh nhân bị bệnh ở giai đoạn tiến triển có thể biểu hiện đau lưng, có máu theo phân hoặc nước tiểu.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán được xác định dựa vào xét nghiệm tế bào học và sinh thiết cổ tử cung. Sinh thiết hình chóp được khuyến cáo nếu sinh thiết cổ tử cung không đủ để xác định sự xâm lấn của tổn thương.

ĐIỀU TRỊ

Những bệnh nhân với những tổn thương nhỏ ở giai đoạn sớm có thể được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ triệt để, trong khi bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị với hóa xạ trị kết hợp đồng thời. Bệnh ở giai đoạn tiến triển lan tỏa được

điều trị bằng hóa trị liệu đơn thuần. Vai trò của các chất ức chế hình thành mạch máu, v.d., như bevacizumab, ở những bệnh nhân ở giai đoạn bệnh tiến triển còn đang được nghiên cứu.

Ung thư nội mạc tử cung

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư nội mạc tử cung là loại ung thư phụ khoa phổ biến nhất ở Mỹ, ước tính có khoảng 43.470 trường hợp mắc mới được chẩn đoán năm 2010. Các yếu tố nguy cơ bao gồm béo phì, rối loạn cân bằng estrogen, bắt đầu hành kinh sớm, mãn kinh muộn, không sinh đẻ, sự không phóng noãn mạn tính, và dùng tamoxifen. Những bệnh nhân có các hội chứng ung thư di truyền, như hội chứng Lynch, đã tăng tỷ lệ mắc mới ung thư nội mạc tử cung.

Sinh lý bệnh

Có hai phân nhóm riêng biệt sau:

- Type I: Phổ biến hơn ở những phụ nữ trẻ. Liên quan với rối loạn cân bằng estrogen, mô học nội mạc tử cung, và chậm phát triển.
- Type II: Phổ biến ở phụ nữ sau mãn kinh muộn. Không liên quan đến estrogen và mô học không nội mạc tử cung (huyết thanh, tế bào sáng) và phát triển rất nhanh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là chảy máu âm đạo bất thường. Bất kỳ chảy máu âm đạo ở phụ nữ sau mãn kinh, bao gồm cả dạng đốm và vết, đều cần được đánh giá.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm nội mạc tử cung thường được thực hiện bằng sinh thiết trong buồng tử cung. Nong và nạo buồng tử cung ít sử dụng hơn.

ĐIỀU TRỊ

- Phẫu thuật được chỉ định để đánh giá giai đoạn bệnh và điều trị.
- Bệnh nhân ở giai đoạn xâm lấn đến cổ tử cung (giai đoạn II) có thể hiệu quả với liệu pháp xạ trị bổ trợ.
- Bệnh nhân ở giai đoạn bệnh đã lan rộng ra ngoài tử cung và những trường hợp có di căn xa được điều trị với hóa trị liệu.

Ung thư buồng trứng

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ung thư buồng trứng là nguyên nhân hàng đầu của tử vong do nguyên nhân phụ khoa tại Mỹ. Các yếu tố nguy cơ bao gồm có kinh nguyệt sớm, mãn kinh muộn, không mang thai, tiền sử gia đình, và các hội chứng gia đình bao gồm những bệnh nhân có đột biến BRCA1 và BRCA2 và hội chứng Lynch.

Sinh lý bệnh

Hầu hết các khối u gặp ở những bệnh nhân tuổi trong khoảng 40 và 65 tuổi, và 85% là các khối u biểu mô. Các khối u buồng trứng ác tính không biểu mô (tế bào mầm, mô đệm sinh dục và hỗn hợp) gặp ở những bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Những bệnh nhân bị bệnh ở giai đoạn sớm có các triệu chứng rất mơ hồ bao gồm đầy hơi và khó chịu ở bụng. Các bệnh nhân thường ở giai đoạn tiến triển của bệnh ở thời điểm có các triệu chứng lâm sàng và có thể tăng chu vi bụng, cổ trướng, và đau bụng.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Kháng nguyên ung thư 125 (CA-125) tăng trong khoảng 80% bệnh nhân nhưng không đặc hiệu.

Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm có thể khẳng định có khối u ở phần phụ.
- Chụp cắt lớp vi tính được dùng để đánh giá di căn.

ĐIỀU TRỊ

- Phẫu thuật thường được thực hiện mà không có chẩn đoán mô học trước đó và cần thiết loại bỏ càng nhiều phần của khối u càng tốt.
- Giai đoạn I (không có xâm lấn khung chậu): Phẫu thuật đơn thuần.
- Giai đoạn II (phát triển đến tử cung, ống dẫn trứng, hoặc các cơ quan khác ở khung chậu): Phẫu thuật và hóa trị liệu bổ trợ.
- Giai đoạn III (xâm lấn phúc mạc hoặc hạch bạch huyết) và IV (di căn xa): Phẫu thuật loại bỏ càng nhiều phần của khối u càng tốt và hóa trị liệu toàn thân.

- Chất ức chế Poly-ADP-ribose phosphorylase (PARP) phối hợp hóa trị liệu với chất cơ bản platinum cho kết quả hứa hẹn ở những bệnh nhân với bệnh tái phát.
- **Các ung thư tế bào mầm buồng trứng** hiếm gặp, thường xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi, có khả năng chữa trị cao bằng hóa trị liệu.
- **Các khối u mô đệm** thường phát hiện ở giai đoạn sớm và thường được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần.

Ung thư không rõ nguyên phát

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Ung thư không rõ vị trí nguyên phát được định nghĩa là khối u ác tính đã được sinh thiết kiểm chứng mà vị trí của khối u nguyên phát không xác định được sau khi đã hỏi kỹ bệnh sử, khám thực thể, làm các xét nghiệm máu và thăm dò hình ảnh.

Sinh lý bệnh

Các khối u ác tính này được phân loại dựa vào sử dụng các kính hiển vi ánh sáng chia thành ung thư biểu mô tuyến (60%), ung thư biểu mô kém biệt hóa/ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa (29%), ung thư biểu mô vảy (5%), khối u ác tính kém biệt hóa (5%), và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (1%). Hơn nữa việc xác định thường đòi hỏi các phương pháp đặc hiệu bao gồm nhuộm hóa mô miễn dịch, kính hiển vi điện tử, và phân tích về di truyền.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị cho nhóm có triển vọng của các bệnh nhân ung thư không rõ nguồn gốc được thiết kế dựa trên khả năng có thể của ung thư nguyên phát như ở bệnh nhân có hạch nách to đơn độc được điều trị như ung thư vú giai đoạn II, những phụ nữ có ung thư biểu mô ở phúc mạc được điều trị như ung thư buồng trứng giai đoạn III, và những bệnh nhân có hạch cổ to được điều trị như ung thư đầu-cổ. Hầu hết những bệnh nhân có bệnh không thuận lợi được điều trị bằng hóa trị liệu kết hợp theo kinh nghiệm, thường là carboplatin và paclitaxel.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Thời gian sống thêm trung bình ở những bệnh nhân bị ung thư không rõ nguồn gốc là 6 đến 9 tháng. Nhóm có triển vọng bao gồm những phụ nữ có hạch nách to đơn độc, ung thư biểu mô tuyến nhú huyết thanh ở khoang phúc mạc, ung thư biểu mô vảy của cổ tử cung hoặc hạch bẹn, và di căn đơn độc một vị trí.

UNG THƯ MÁU

Hội chứng rối loạn sinh tủy

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

- Các hội chứng rối loạn sinh tủy (Myelodysplastic syndromes–MDS) bao gồm một nhóm đồng nhất những rối loạn tế bào gốc ác tính được đặc trưng bởi sự giảm số lượng tế bào kết hợp với rối loạn hình thái các tế bào tủy xương và sản sinh các tế bào máu không hiệu quả. Giảm sinh tế bào máu là do bất thường dòng vô tính các tế bào tủy xương ảnh hưởng đến một hoặc nhiều dòng tế bào.
- Tỷ lệ chính xác của MDS mới không rõ; tuy nhiên, MDS mới là một dạng tương đối thường gặp của suy tủy với tần suất 3,5 đến >10/100.000 người trong cộng đồng. MDS liên quan đến điều trị ít gặp hơn, nhưng có khoảng 15% bệnh nhân trong khoảng 10 năm sau điều trị hóa chất kết hợp tấn công ung thư có thể mắc MDS. Tuổi khởi phát MDS mới trung bình là 68.
- Yếu tố nguy cơ tương tự với những người mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Nguyên nhân

Không rõ nguyên nhân chính xác; tuy nhiên, bất thường nhiễm sắc thể gấp tới 80% các trường hợp dẫn đến tích lũy nhiều tổn thương gen, mất các gen áp chế ung thư, và/hoặc hoạt hóa các đột biến gen sinh ung thư gây ra tăng sản và biệt hóa tế bào bất thường. Các bất thường nhiễm sắc thể thường gặp là:

- Thêm đoạn hoặc toàn bộ nhiễm sắc thể 8 (10%)
- Mất đoạn hoặc toàn bộ nhiễm sắc thể 5 (8%), 7 (8%), hoặc cả hai (15%).
- Mất nhiễm sắc thể Y (7%).
- Bất thường nhánh ngắn nhiễm sắc thể 17 (7%)
- Mất nhánh dài của nhiễm sắc thể 20 (4%)

Sinh lý bệnh

- Hội hợp tác Pháp–Mỹ–Anh (The French-American-British–FAB) ban đầu phân biệt 5 nhóm hình thái sau dựa vào máu ngoại vi và tủy xương:
 - Thiếu máu dai dẳng (Refractory anemia–RA)
 - Thiếu máu dai dẳng tăng nguyên hồng cầu sắt vòng (Refractory anemia with ringed sideroblasts–RARS)
 - Thiếu máu dai dẳng tăng tế bào non (blast) (Refractory anemia with excess blasts–RAEB)
 - Thiếu máu dai dẳng tăng blast chuyển dạng (Refractory anemia with excess blasts in transformation [RAEB-t])

- Bệnh bạch cầu mạn dòng hạt mono (Chronic myelomonocytic leukemia–CMML)
- Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (The World Health Organization–WHO) khác với hệ thống phân loại FAB, bao gồm
 - Giảm ngưỡng cho định nghĩa AML từ 30% xuống 20% blast trong tủy xương và máu ngoại vi, và bỏ RAEB-t.
 - Phân RA và RARS thành 5 loại, dựa vào sự có mặt loạn sản đơn dòng hoặc đa dòng (Multilineage dysplasia–MLD) và việc mất nhánh dài nhiễm sắc thể 5.
 - Phân chia RAEB thành 2 nhóm, RAEB-1 và RAEB-2, dựa vào số lượng blast trong máu và tủy xương.
 - Chuyển CMML thành loại mới gọi là loạn sản tủy/tăng sản tủy.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Triệu chứng thường liên quan đến suy tủy xương bao gồm mệt, sốt, bầm tím, hoặc chảy máu.
- Ít nhất một nửa số bệnh nhân không có triệu chứng.
- Một số bệnh nhân được phát hiện tình cờ khi xét nghiệm máu thường quy.
- Giảm bạch cầu có thể dẫn đến nhiễm trùng thường xuyên.
- Hiếm gặp lách to ngoại trừ trong CMML.
- Hội chứng tự miễn có thể gặp khoảng 14% bệnh nhân như viêm mạch da, viêm một khớp, sốt, và thâm nhiễm.
- Biểu hiện da như hội chứng Sweet (bệnh da cấp tính tăng bạch cầu ái toan) thường dự báo chuyển dạng thành AML.
- α -Thalassemia mắc phải (bệnh hemoglobin H) là biểu hiện hiếm gặp.

Test chẩn đoán

- Tổng phân tích máu toàn phần thường biểu hiện thiếu máu đơn thuần hoặc giảm hai dòng hoặc 3 dòng tế bào máu. Thường gặp đại hồng cầu. Số lượng bạch cầu bình thường hoặc thấp (ngoại trừ CMML). Số lượng tiểu cầu bình thường hoặc thấp (ngoại trừ trong hội chứng nhánh dài nhiễm sắc thể 5).
- Soi tế bào máu ngoại vi có thể thấy hồng cầu 2 hình thái và tiểu cầu lớn. Bạch cầu có thể ít hạt, ít phân đoạn, hình vòng hoặc phân chia nhân bất thường (gọi là bất thường giả Pelger-Huet anomaly).
- Chọc và sinh thiết tủy thấy tế bào tủy xương bình thường hoặc tăng sinh tế bào. Tủy giảm tế bào ít gặp và chỉ thấy trong 20% các trường hợp. Về hình thái, các tế bào có thay đổi với vòng nhân bất thường của tiền hồng cầu, hồng cầu non trong dòng hồng cầu, giảm tạo hạt và phân đoạn các tế bào tiền bạch cầu cùng với tăng số lượng nguyên tủy bào, giảm số lượng nhân trong các tế bào lớn.

- Phân tích di truyền tế bào và FISH có thể xác định bất thường nhiễm sắc thể cần thiết cho tiên lượng bệnh và định hướng điều trị.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị MDS nói chung không đạt yêu cầu, và ghép tế bào gốc là điều trị duy nhất có thể khỏi bệnh. Can thiệp đặc hiệu bị ảnh hưởng bởi tuổi, tình trạng toàn thân, di truyền tế bào và phân loại nguy cơ hệ thống điểm tiên lượng quốc tế (International Prognostic Scoring System [IPSS] risk category) (Bảng 22-9). V.d., bệnh nhân trẻ có thể trạng tốt và phân loại nguy cơ cao có khả năng tốt hơn khi ghép tủy đồng loại.
- Lenalidomide đáp ứng 60% với dòng hồng cầu ở bệnh nhân có điểm IPSS thấp/trung bình-1 và 83% bệnh nhân có hội chứng nhánh dài nhiễm sắc thể 5. Tác nhân ức chế methyl hóa như 5-azacytidine làm tăng số lượng tế bào máu và cải thiện thời gian sống ở mức trung bình khoảng 16% bệnh nhân MDS so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất. Antithymocyte globulin (ATG) và cyclosporine tác dụng tốt hơn ở người trẻ, MDS giảm tế bào, quá mức kháng nguyên bạch cầu người D2, và khi có đái Hb kịch phát ban đêm.
- Điều trị hỗ trợ bằng truyền máu, yếu tố phát triển hệ tạo máu (như erythropoietin và yếu tố kích thích dòng bạch cầu), và kháng sinh vẫn là nền tảng cho điều trị những bệnh nhân này.

Bảng 22-9

Phân loại nguy cơ hệ thống điểm tiên lượng quốc tế (IPSS) hội chứng rối loạn sinh túy

Giá trị điểm

Giá trị tiên lượng	0	0,5	1	1,5	2,0
Tế bào blast trong tủy	<5	5-10		11-20	21-30
Karyotyp*	Tốt	Trung bình	Nghèo		
Giảm tế bào máu	0/1	2/3			
Nhóm nguy cơ	Điểm				
Thấp	0				
Trung bình 1 (Int-1)	0,5-1,0				
Trung bình 2 (Int-2)	1,5-2,0				
Cao	2,5-3,5				

*Nghèo: phức hợp (>2), nhiễm sắc thể số 7 bất thường; Tốt: bình thường, -Y, 5q-, 20q-; Trung bình: các bất thường khác.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (Acute Myeloid Leukemia–AML)

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Là loại thường gặp nhất của bạch cầu cấp ở người trưởng thành. Tuổi trung bình khi phát hiện là 65. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử phơi nhiễm với hóa chất có tác nhân alkyl hóa hoặc các chất ức chế men topoisome, xạ trị, các rối loạn hệ tạo máu trước đó như MDS hoặc rối loạn tăng sinh tủy (Myeloproliferative disorder–MDP), và các rối loạn bẩm sinh (hội chứng Down, đặc biệt AML-M7, hội chứng Turner và Klinefelter, thiếu máu Fanconi).

Sinh lý bệnh

- Phân loại theo WHO hiện tại bao gồm: (1) AML với bất thường gen tái phát; (2) AML với MLD (MDS trước); (3) AML liên quan điều trị; và (4) AML không phân loại khác bao gồm dưới phân loại FAB M0 (AML khác biệt tối thiểu), M1 (AML không trưởng thành), M2 (AML có trưởng thành), M4 (Bạch cầu cấp dòng tủy mono), M5 (bạch cầu cấp dòng mono cấp tính), M6 (bạch cầu cấp dòng hồng cầu) và M7 (bạch cầu cấp dòng megakaryoblastic), M3 (thiếu máu tiền tủy bào cấp tính) được phân loại như AML với bất thường gen tái phát do t(15;17).
- AML có bất thường gen tái phát:** Phân loại của WHO bao gồm các biến thể AML chứa các bất thường gen đặc hiệu tiên lượng (Bảng 22–10).

Bảng 22–10

Bất thường di truyền tế bào trong bạch cầu cấp dòng tủy và tiên lượng

Nhóm nguy cơ	Di truyền tế bào	Chiến lược cung cấp ưu tiên
Có lợi	t(15;17), t(8;21), inv(16)	Hóa trị
Trung gian	Bình thường hoặc 2 nhiễm sắc thể khác thường	Hóa trị hoặc ghép alen đồng loại
Bất lợi	Phức hợp karyotype (định nghĩa khi 3 bất thường, loại trừ những kiểu hình có lợi), inv(3), t(6;9), t(6;11), t(11;19), del(5q) -5, -7, +8	Ghép alen đồng loại

Phỏng theo Mrozek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:169–177.

- **AML với t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1:** Dạng này có thể có 20% blast nhưng có thể xác định nếu có bất thường di truyền học tế bào. Thông thường dạng này có liên quan với các đặc điểm hình thái có thể gợi ý chẩn đoán. Leuceumie có liên quan với tiên lượng tốt hơn. Sự có mặt của đột biến c-KIT là đặc điểm tiên lượng bất lợi ở bệnh nhân có t(8;21). Ngạc nhiên là, bệnh nhân có thể có sao chép RUNX1-RUNX1T1 phát hiện bằng RT-PCR ngay cả ở bệnh nhân được miễn dịch trong nhiều năm.
- **AML với inv (16)(p13,1q22) hoặc t(16;16)(p13,1;q22); CEFB-MYH11** (leucemie mono dòng tủy cấp trước đó, AMML, FAB M4Eo): Dạng này gặp ở người trẻ hơn và có thể biểu hiện như sarcom tiền thân dòng tủy ngoài tủy. Nó có tiên lượng tốt hơn mặc dù các trường hợp có đột biến thêm c-KIT tiên lượng xấu hơn.
- **APL với t(15;17)(q22;q12); PML-RARA:** Đáng chú ý là các tế bào ác tính trong APL là các tiền tủy bào, tạo nên kiểu AML khác không cần sự có mặt của 20% tế bào blast. Hậu quả của biến thể AML nói chung thuận lợi hơn. Nó có thể biểu hiện **đóng máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation–DIC)**.
- **AML với t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL:** Dạng này thường là loại bạch cầu đơn nhân và thường gặp ở trẻ em. Nó có thể biểu hiện DIC và có số lượng bạch cầu cao với thâm nhiễm lợi hoặc da. Nó có tiên lượng mức trung bình.
- **AML với t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214:** Là dạng hiếm gặp có liên quan với tăng bạch cầu ái kiềm, giảm 3 dòng tế bào máu và loạn sản. Loại này nói chung có tiên lượng xấu.
- **AML với inv(3)(q21q26,2) or t(3;3)(q21;q26,2); RPN1-EVI1:** Dạng này cũng hiếm gặp, chiếm chỉ khoảng 1 đến 2% các trường hợp. Bệnh nhân thiếu máu nhưng có thể có số lượng tiểu cầu bình thường hoặc tăng. Nó thường liên quan với loạn sản và tiến triển với thời gian sống thêm ngắn.
- **AML (megakaryoblastic) có t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1:** Dạng này cũng hiếm gặp nhưng thường xảy ra ở trẻ em, mặc dù không gặp ở bệnh nhân hội chứng Down. Thỉnh thoảng có thể gặp giả sarcom hoặc u.
- Hai tình trạng tạm thời xác định mức độ phân tử bao gồm:
 - **AML với đột biến NPM1:** Đột biến NPM1 được xem như tình trạng tạm thời. Đột biến này gặp trong khoảng 1/3 các trường hợp AML, làm cho nó trùng lặp với các loại khác và do đó nó không phải là nhóm đơn độc. Trong hầu hết các trường hợp, đột biến gặp trong AML với di truyền tế bào bình thường. Sự có mặt của đột biến NPM1 mang lại tiên lượng tốt hơn nhưng chỉ khi gặp đột biến đơn thuần.
 - **AML với CEBPA đột biến:** Đột biến ở CEBPA gặp trong khoảng 6 đến 15% các trường hợp AML, thường ở những trường hợp phân tích nhiễm sắc thể bình thường. Các trường hợp có đột biến này có tiên lượng tốt.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thường liên quan đến suy tủy xương bao gồm mệt, sốt, thâm tím, hoặc chảy máu. Hầu hết các bệnh nhân có giảm 3 dòng tế bào máu và có dạng blast trong máu. Bệnh nhân có số lượng bạch cầu **>100.000/ μ L** có nguy cơ ngừng tập bạch cầu, biểu hiện với khó thở, đau ngực, đau đầu, lẩn lộn và liệt thần kinh sọ não. Thâm nhiễm tế bào bạch cầu vào mô ngoài tủy (thường gặp nhất với AML-M5) có thể dẫn đến gan to, lách to, hạch to, ban đỏ (biểu hiện da), phì đại lợi, rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS) và bệnh lý thần kinh sọ, tổn thương ruột, tổn thương tiêu xương, hoặc thậm chí tạo thành những khối thâm nhiễm (ung thư dòng hạt hoặc dòng tủy).

Test chẩn đoán

- Lấy bệnh phẩm tủy xương để xét nghiệm hóa sinh tế bào, dòng tế bào và di truyền tế bào. Các dấu ấn chỉ điểm cho AML bao gồm nhuộm myeloperoxidase dương tính, CD33, CD13, CD41, và glycophorin A. AML được phân loại dựa trên biểu hiện di truyền tế bào thành 3 nhóm tiên lượng: tốt, trung bình và xấu. Bảng 22–10 chỉ ra các nhóm nguy cơ này.
- Trong hệ thống của WHO, AML được định nghĩa khi >20% myeloblast khi chọc tủy xương. Bệnh nhân với bất thường di truyền tế bào vô tính như t(8;21), inv(16), và t(15;17) có AML đề cập đến phần trăm blast.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị lui bệnh:** Thường dùng cytarabine trong 7 ngày và anthracycline trong 3 ngày (phác đồ 7+3).
- Cung cấp:** Liệu pháp cytarabine liều cao ở bệnh nhân dưới 60 tuổi, những người đạt lui bệnh hoàn toàn.
- Cấy ghép tế bào gốc:** Hóa trị liều cao sau đó cấy ghép tế bào gốc từ người cho có thể cân nhắc ở bệnh nhân trẻ với đặc điểm di truyền tế bào xấu hoặc rối loạn hệ tạo máu trước đó.
- Acute promyelocytic leukemia (AML-M3) đặc trưng bởi chuyển vị trí t(15;17), bệnh lý đông máu nội mạch rải rác, và tỷ lệ đáp ứng điều trị tăng bằng việc sử dụng all-trans retinoic acid và arsenic trioxide.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (Acute lymphoblastic leukemia—ALL) thường

gặp nhất của bạch cầu cấp ở **trẻ em**. Tuổi trung bình khi biểu hiện là 35. Phân bố 2 pha với một đỉnh là 4 đến 5 tuổi và giai đoạn thứ hai tăng lên sau 50 tuổi.

Sinh lý bệnh

- Phân chia nhỏ thành 3 nhóm: tế bào tiền B, tế bào B trưởng thành (u lympho Burkitt) và tế bào T. Phân loại dựa trên hình thái (hệ thống FAB) và thông tin về kiểu hình miễn dịch (Bảng 22–11). Nhiều chuyển vị trí khác nhau thấy trong B-ALL, 3 trong số đó có liên quan rõ với điều trị thất bại hoặc thành công khi dùng hóa trị tấn công. Bao gồm:
 - Nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph): t(9;22)(q34;q11); BCR/ABL:** Có tiên lượng xấu, đây là tái sắp xếp thường gặp nhất ở ALL người trưởng thành. Nó có mặt trong 25% các ca bệnh ở người trưởng thành và 3% trẻ em. Tần suất của t(9;22) tăng lên theo tuổi và có mặt trong 40% đến 50% bệnh nhân trên 60 tuổi.
 - t(v;11q23); MLL tái sắp xếp:** Có tiên lượng xấu, gặp ở trẻ em <1 tuổi và người trưởng thành.
 - t(12;21)(p12;q22) TEL/AML1:** Có tiên lượng tốt và thể lưỡng bội, đây là kiểu tái sắp xếp thường gặp nhất ở trẻ em.
- t(9;22) và t(v;11q23) thường liên quan đến kiểu hình dấu ấn miễn dịch tiền B và tiên lượng xấu trong khi đó t(12;21) liên quan với pre-B-ALL thông thường.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Triệu chứng bao gồm mệt, sốt và chảy máu. Đau các khớp chân tay có thể chỉ gặp ở trẻ em. Ngưng tập bạch cầu ít gặp ngay cả khi số lượng bạch cầu cao.
- Hạch và lách to gặp khoảng 20% các trường hợp, có tới 10% bệnh nhân, có thể

Bảng 22–11

Bệnh bạch cầu dòng lympho cấp tính, dấu ấn miễn dịch và phân loại Pháp-Mỹ-Anh (FAB)

Dấu ấn miễn dịch	Tần suất (%)	Dưới nhóm FAB	Nhuộm
Tế bào tiền B	75	L1, L2	TdT+, CALLA+, dấu ấn tế bào B (CD19, CD20)
Tế bào T	20	L1, L2	TdT+, CALLA-, acid phosphatase+, dấu ấn tế bào T (CD2, CD7, CD5)
Tế bào B	5	L3	TdT+, IgG bề mặt+

CALLA: common acute lymphoblastic leukemia; TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

biểu hiện tổn thương CNS, gặp ở thể thông thường hơn là AML, biểu hiện như đau đầu và/hoặc liệt thần kinh sọ não. Có thể thấy gan, lách, hạch to.

- ALL có thể có u trung thất trước (dưới nhóm tế bào T) hoặc hạch to ổ bụng (dưới nhóm tế bào B).

Test chẩn đoán

- Cơ bản tương tự với AML.
- Tế bào máu ngoại vi thường phát hiện blast trong máu. Tỷ lệ tăng sinh tế bào với >30% blast. Hạt tế bào chất và thể Auer không gặp. Tuy nhiên, có thể rất khó chẩn đoán ALL trên lâm sàng và nền tảng hình thái đơn thuần.
- Các dấu ấn miễn dịch thường cần để phân biệt ALL với AML. Trong số bệnh nhân ALL trưởng thành, 30% biểu hiện nhiễm sắc thể Ph t(9;22), như trong CML.

ĐIỀU TRỊ

Phức tạp và có thể chia nhỏ thành: tấn công (hóa trị ban đầu để đạt được lui bệnh hoàn toàn), củng cố (điều trị sau lui bệnh để bộc lộ bệnh có lâm sàng thầm lặng), và duy trì (hóa trị liều thấp kéo dài để phòng tái phát, thường trong 2 năm). Vì nguy cơ cao của tái phát tại hệ thần kinh trung ương, điều trị bơm thuốc nội tủy dự phòng tái phát được sử dụng trong giai đoạn tấn công và củng cố. Cấy ghép tế bào gốc đồng loại có thể sử dụng ở bệnh nhân tái phát hoặc có nguy cơ cao.

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (Chronic Myeloid Leukemia–CML)

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Chiếm 14% bệnh bạch cầu ở Mỹ. Tuổi trung bình khi chẩn đoán là 65.

Sinh lý bệnh

- CML liên quan với sự hợp nhất của 2 gen: BCR (trên nhiễm sắc thể 22) và ABL1 (trên nhiễm sắc thể 9) tạo ra gen hợp nhất BCR-ABL1. Sự hợp nhất bất thường này thường do chuyển chỗ qua lại giữa nhiễm sắc thể 9 và 22, t(9;22) (q34;q11), làm xuất hiện nhiễm sắc thể 22 bất thường gọi là nhiễm sắc thể Philadelphia. Sự phát sinh dung hợp gen BCR-ABL1 trên nhiễm sắc thể 22 tạo ra một sản phẩm là protein BCR-ABL1. Sản phẩm protein này có 1 vùng hoạt hóa tyrosine kinase tại ABL1, các hoạt động hoạt hóa tyrosine kinase sẽ được tăng cường khi ABL1 gắn với BCR. Đó chính là cơ chế bệnh học của CML.
- Pha tế bào non (blast) CML được đặc trưng bởi sự **phát triển di truyền tế bào** trong khoảng 70% bệnh nhân. Những bất thường nhiễm sắc thể thường gặp nhất là 3 nhiễm sắc thể số 8, thêm nhiễm sắc thể Ph, và isochromosome 17.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân có thể biểu hiện ở bất kỳ pha nào trong 3 pha: mạn tính, tiến triển, và pha blast (blastic). Khoảng 90% biểu hiện ở giai đoạn mạn tính, thường chẩn đoán tình cờ khi xét nghiệm tế bào máu bất thường. Các triệu chứng thường liên quan đến lách to (đau, khối vùng bụng trái, chán ăn xuất hiện sớm) hoặc thiếu máu. Tế bào máu ngoại vi thấy tăng các bạch cầu với sự khác nhau về mức độ biệt hóa, từ các nguyên tủy bào tới các bạch cầu phân đoạn. Chuyển dạng từ giai đoạn mạn tính có thể âm ỉ qua giai đoạn tiến triển hoặc đột ngột chuyển sang pha blast.

Test chẩn đoán

- Chọc tủy xương làm di truyền tế bào, FISH phát hiện sáp xếp lại bcr-abl, và PCR tìm gen *bcr-abl* để khẳng định chẩn đoán.
- Nhiễm sắc thể Ph không đặc trưng cho CML, vì cũng có thể phát hiện trong bạch cầu cấp dòng lympho (ALL; 15% đến 30% người trưởng thành) và AML (2%).

ĐIỀU TRỊ

Hầu hết các bệnh nhân được điều trị bắt đầu với thuốc ức chế tyrosine kynase (TKIs) uống như imatinib, dasatinib, và nilotinib. Thủ nghiệm pha III so sánh dasatinib hoặc nilotinib với imatinib như điều trị ban đầu cho CML ở giai đoạn mạn tính chứng minh đáp ứng nhanh hơn và sâu hơn với những TKIs thế hệ thứ 2. Những bệnh nhân trẻ có hòa hợp HLA với anh chị em hoặc thất bại TKI có thể đáp ứng tốt với cấy ghép tế bào gốc.

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Dạng bệnh bạch cầu gặp nhiều nhất ở các nước phương Tây. Tuổi trung bình khi biểu hiện là 65.

Sinh lý bệnh

Bệnh bạch cầu mạn lympho (Chronic lymphocytic leukemia—CLL) là sự tích tụ các tế bào lympho B trưởng thành, thiếu thẩm quyền miễn dịch ác tính. Các tế bào ác tính của CLL biểu hiện mức cao protein kháng apoptosis, bcl-2, và thường biểu hiện các kháng nguyên tế bào B thông thường CD19, CD20, và CD23. Đáng chú ý, kháng nguyên CD25, kháng nguyên tế bào T được phát hiện ở các tất cả các trường

hợp CLL. Test Coomb dương tính, kháng thể ám, thiếu máu tan máu gấp ở 10% các bệnh nhân, giảm tiểu cầu miễn dịch gấp khoảng 5% các bệnh nhân. Khoảng 5% các bệnh nhân, **hội chứng Richter** phát triển, là biến đổi ác tính thành u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

CHẨN ĐOÁN

Giai đoạn: Phân loại của CLL dựa trên phạm vi thâm nhiễm hệ thống của các tế bào lympho. Điều này giúp xác định tiên lượng và bắt đầu điều trị (Bảng 22–12). Các dấu ấn di truyền tế bào và phân tử tăng có ích cho tiên lượng.

Biểu hiện lâm sàng

Thường không có triệu chứng và chẩn đoán một cách tình cờ khi xét nghiệm định kỳ công thức máu. Các triệu chứng có thể bao gồm ra mồ hôi ban đêm, sút cân, hạch to và lách to. Công thức máu ngoại vi thường thấy số lượng bạch cầu lympho trên $5.000/\mu\text{L}$ và các tế bào “smudge” là các tế bào lympho bị tổn thương trong

Bảng 22–12

Giai đoạn bệnh bạch cầu dòng lympho mạn tính và tiên lượng phân tử

Rai

- Giai đoạn 0: Tăng lymphocyte
 - Giai đoạn 1: Hạch to
 - Giai đoạn 2: Lách to
 - Giai đoạn 3: Hb <11 g/dL
 - Giai đoạn 4: Tiểu cầu <100.000/ μL
- Các marker phân tử nguy cơ cao
- Tăng $\beta2$, LDH, sCD23
 - CD38+ >30% lymphocyte
 - ZAP70+ >30% lymphocyte
 - Germline IgVH

Nguy cơ thấp: thời gian sống thêm nói chung 7 đến 10 năm

Rai 0–1

Binet A

Mất nhánh 13q

Thời gian thế hệ >12 tháng

Binet

- Giai đoạn A: tăng lymphocyte
- Giai đoạn B: Hạch to >3 vị trí
- Giai đoạn C: Hb <10 g/dL hoặc tiểu cầu <100.000/ μL
- Di truyền tế bào nguy cơ tốt (good-risk cytogenetics)
- Mất nhánh 13q
- Di truyền tế bào nguy cơ cao
- Sắp xếp lại 14q
- Sắp xếp lại 11q
- Mất nhánh 17p
- 3 nhiễm sắc thể 12

Nguy cơ cao: thời gian sống thêm trung bình 2 đến 5 năm

Rai 3–4

Binet C

Có thay đổi di truyền tế bào hoặc phân tử

Thời gian thế hệ <12 tháng

quá trình làm tiêu bản. Thiếu máu và giảm tiểu cầu có thể xuất hiện do tự miễn dịch hoặc bệnh tiến triển. Nhiễm trùng có thể là kết quả của giảm các gammaglobulin máu, rối loạn chức năng tế bào T và giảm chức năng thực bào.

Test chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán CLL được thiết lập bởi nhóm nghiên cứu quốc tế về CLL bao gồm: Số lượng tuyệt đối của bạch cầu lympho $>5.000/\mu\text{L}$ với một hình thái điển hình, thâm nhiễm tế bào lympho nhỏ trong tủy xương $>30\%$ tế bào có nhân, và các dấu ấn miễn dịch đặc hiệu ($\text{CD}5^+$, $\text{CD}23^+$, $\text{CD}10^-$, $\text{CD}19^+$, $\text{CD}20^{+\text{dim}}$, $\text{CyclinD}1^-$, $\text{CD}43^\pm$).

ĐIỀU TRỊ

Một số bệnh nhân không cần điều trị. Chỉ định điều trị bao gồm bệnh u hạch to (bulky), giảm tế bào máu, nhiễm trùng tái phát, tiến triển nhanh và chuyển dạng tế bào lympho lớn (Hội chứng Richter). Lựa chọn điều trị bao gồm các tác nhân alkyl hóa đường uống (chlorambucil, cyclophosphamide, bendamustine), các chất tương tự purine (fludarabine, cladribine), và các kháng thể đơn dòng như rituximab (kháng CD20), ofatumumab (kháng CD20), và alemtuzumab (kháng CD52), có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp.

Bệnh bạch cầu tế bào tủy

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Rối loạn hiếm, thường gặp nhất ở nam giới lớn tuổi.

CHẨN ĐOÁN

- Các tế bào bạch cầu biểu lộ đặc trưng “tóc” ở tiêu bản máu ngoại vi. Tế bào dòng chảy dương tính với CD20, CD11c, CD103, CD123, vòng D1, và annexin A1. Tương tự, các tế bào tủy dương tính với acid phosphatase kháng tartrase (tartrate-resistant acid phosphatase–TRAP).
- Hầu hết bệnh nhân biểu hiện khó chịu và mệt mỏi. Khám lâm sàng lách to và gan to rõ ràng tương ứng trong 95% và 40% các trường hợp. Khi bệnh tiến triển hơn có giảm ba dòng tế máu ngoại vi và bệnh nhân có thể biểu hiện chảy máu hoặc nhiễm trùng tái phát (vi khuẩn, vi-rút, nấm, hoặc các mycobacter không điển hình).

ĐIỀU TRỊ

Giống như các u lympho và bệnh bạch cầu mạn tính khác, điều trị sớm không cải

thiện hiệu quả toàn bộ. Quyết định điều trị dựa trên sự giảm tế bào máu (Hb, <10 g/dL, tế bào bạch cầu trung tính tuyệt đối, <1.000/L; tiểu cầu, <100.000/ μ L) và nhiễm trùng tái phát. Thông thường, cladribine hoặc pentostatin được sử dụng. Tuy nhiên, cả hai tác nhân này gây ra ức chế miễn dịch đặc hiệu và kéo dài, có thể tới 54 tháng. Khuyến cáo dự phòng nhiễm virus herpes simplex và *Pneumocystis*, đặc biệt nếu dùng đồng thời steroid.

U lympho Hodgkin

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Phân bố 2 đỉnh với đỉnh cao nhất ở tuổi 25 và đỉnh cao thứ hai sau 50 tuổi.

Sinh lý bệnh

- U lympho Hodgkin (HL) được phân chia nhỏ thành loại ưu thế tế bào lympho dạng nốt (Nodular lymphocyte predominant–NLPHD) và HL kinh điển (xơ hóa nốt, giàu tế bào lympho, tế bào hỗn hợp, cạn kiệt tế bào lympho).
- Các tế bào Reed-Sternberg biểu hiện rõ ràng kháng nguyên CD30 và CD15. CD30 là dấu ấn hoạt hóa tế bào lympho được biểu hiện bởi các tế bào dạng lympho ác tính và hoạt hóa lại. CD15 là dấu ấn của bạch cầu hạt muộn, monocyte và các tế bào T hoạt hóa mà bình thường không biểu hiện bởi các tế bào dòng B.
- Chú ý, NLPHD chiếm 5% các trường hợp. Ngược lại với các dưới nhóm mô học khác, tế bào Reed-Sternberg điển hình hiếm khi hoặc không có trong NLPHD. Thay vào đó, các mô bào và lympho hoặc “tế bào bắp rang (popcorn cell)” thấy trên nền các tế bào viêm, chủ yếu là các tế bào lympho lành tính.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các bệnh nhân biểu hiện bệnh lý hạch không đau ở cổ hoặc vùng dưới đòn. Triệu chứng toàn thân hoặc triệu chứng “B” (ra mồ hôi đêm, sốt, và sụt cân) thường gặp hơn ở giai đoạn tiến triển.

Test chẩn đoán

- Tiến hành sinh thiết cắt cho thấy các tế bào Reed-Sternberg trên nền các tế bào viêm hoạt hóa lại. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) là không đủ. Các đánh giá khác bao gồm bệnh sử, khám thực thể, tế bào máu, hóa sinh, LDH, tốc độ máu lắng, chụp cắt lớp vi tính, PET, và kiểm tra tủy xương.
- **Giai đoạn:** Hệ thống giai đoạn Ann Arbor phân chia dưới nhóm u lympho thành 4 giai đoạn (Bảng 22–13).

Bảng 22–13**Giai đoạn Ann Arbor của u lympho^a**

Giai đoạn	Mô tả
I	Tổn thương vùng hạch đơn độc (I) hoặc tổ chức ngoài hạch lympho đơn độc (IE)
II	Tổn thương 2 vùng hạch ở cùng bên cơ hoành
III	Tổn thương các vùng hạch ở cả 2 bên cơ hoành
IV	Tổn thương lan tỏa của một hoặc nhiều hơn các tổ chức ngoài hạch lympho

^a **Chỉnh đổi đặc điểm (chữ cái đi kèm chữ số chỉ giai đoạn):** A, không có các đặc điểm B; B, có đặc điểm B; E, tổn thương một vị trí gần kề ngoài hạch đơn độc hoặc gần với vị trí hạch tổn thương; S, tổn thương lách; X; bệnh u hạch to (bulky) được xác định khi hạch lympho 10 cm hơn 1/3 trung thất.

ĐIỀU TRỊ

Hóa trị liệu với ABVD (Adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine). Có thể thêm xạ trị ở giai đoạn sớm hoặc bệnh u hạch to. Bệnh tái phát nên điều trị với hóa trị giảm nhẹ +/- cấy ghép tế bào mầm. Brentuximab vedotin, kết hợp kháng nguyên trực tiếp CD30-thuốc được chấp thuận gần đây cho HL dai dẳng và tái phát (*N Engl J Med* 2010;1812:1821).

U lympho không Hodgkin (Non-Hodgkin's Lymphoma–NHL)**ĐẠI CƯƠNG****Dịch tễ học**

Bệnh ác tính thường gặp đứng thứ năm ở Mỹ với trên 65.000 ca mới mắc trong năm 2010. Các yếu tố nguy cơ bao gồm suy giảm miễn dịch, rối loạn tự miễn, nhiễm trùng vi khuẩn (*H. pylori*, *Borrelia burgdorferi*, và *Chlamydia psittaci*), nhiễm trùng virus (virus suy giảm miễn dịch ở người [HIV], virus Epstein–Barr, human herpesvirus 8, human T-cell leukemia virus-1), và cấy ghép trước đó, kể cả tổ chức đặc hoặc tế bào gốc.

Sinh lý bệnh

Nói chung phân chia thành: tiến triển chậm (nang, vỏ, lympho nhỏ), tiến triển (tế bào lớn lan tỏa, tế bào vỏ, tế bào T ngoại vi, tế bào T tự ghép), và rất tiến triển (u lympho Burkitt, u lymphoblastic). Bảng 22–14 làm rõ các bất thường nhiễm sắc thể trong u lympho non Hodgkin tế bào B (B-cell non-Hodgkin's lymphoma [B-NHL])

Bảng 22-14

Bất thường nhiễm sắc thể trong u lympho Non Hodgkins tế bào B

Bất thường di truyền tế bào	Mô học	Sắp xếp lại kháng nguyên	Biểu hiện gen ung thư
t(14;18)	Nang, tế bào lớn lan tỏa	IgH	bcl-2
t(11;14)	Tế bào vỏ	IgH	cyclin-D1/bcl-1
t(1;14)	U lympho MALT	IgH	bcl-10
t(11;18)	U lympho MALT	IgH	Không rõ
t(9;14)	U lympho lympho – tương bào	IgH	PAX-5
Chuyển vị trí 8q24	U lympho Burkitt	IgH	c-myc
t(8;14)		Ig-8	
t(2;8)		Ig-6	
t(8;22)			

IgH (Immunoglobulin): globulin miễn dịch H; MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), mô dạng lympho liên quan với niêm mạc.

CHẨN ĐOÁN

- Biểu hiện lâm sàng, giai đoạn và điều trị phụ thuộc vào kiểu mô học. Đánh giá cần thiết bao gồm bệnh sử, khám thực thể, tế bào máu, hóa sinh, chụp CT± PET-CT, và đánh giá tủy xương. Đánh giá dịch não tủy (Cerebrospinal fluid-CSF) được chỉ định ở bệnh nhân u lympho biệt hóa cao, những người có u lympho liên quan đến HIV và những người có tổn thương khoang ngoài màng cứng, vòm họng và các xoang cạnh mũi.
- **Giai đoạn:** Bệnh nhân được phân giai đoạn theo phân loại của Ann Arbor. Bệnh nhân có u lympho tiến triển thường phân loại theo Bảng tiên lượng quốc tế sử dụng 5 yếu tố tiên lượng bất lợi: tuổi <60; Ann Arbor giai đoạn III hoặc IV; LDH huyết thanh bất thường; 2 hoặc hơn 2 vị trí tổn thương ngoài hạch; và thể trạng ECOG 2 hoặc cao hơn. Tỷ lệ sống trên 5 năm với bệnh nhân có 0 đến 1, 2, 3 hoặc 4 đến 5 yếu tố nguy cơ tương ứng là 73%, 51%, 43% và 26% (N Engl J Med 1993;329:987).

ĐIỀU TRỊ

- **U lympho dạng nang**
 - U lympho không Hodgkin thường gấp thứ hai và u lympho tiến triển chậm

thường gặp nhất. Bệnh nhân thường lớn tuổi với hạch to không triệu chứng và tổn thương lan rộng. Tổn thương tuy xương thường gặp.

- Chuyển đoạn t(14;18) là tiêu chuẩn di truyền, tạo gen bcl-2 và ngăn cản quá trình chết theo chương trình. Chia làm 3 giai đoạn dựa trên mô bệnh học. Giai đoạn 1 (0 đến 5 tế bào kích thước lớn, nhân không chẻ/1 vi trùng) và giai đoạn 2 (6 đến 15 tế bào kích thước lớn nhân không chẻ/1 vi trùng) giai đoạn 1,2 ứng với nhóm u lympho tiến triển chậm. Trong khi giai đoạn 3 (với >15 tế bào kích thước lớn, nhân không chẻ/1 vi trùng) xếp vào nhóm u lympho tiến triển nhanh và được điều trị như u lympho không hodgkin tế bào lớn, lan tỏa.
- Hệ thống tiên lượng sử dụng nhiều nhất là bảng tiên lượng u lympho dạng nang quốc tế, sử dụng 5 yếu tố độc lập tiên lượng xấu bao gồm: tuổi >60, giai đoạn Ann Arbor III hoặc IV, Hb <12 g/dL, dưới 4 vị trí hạch tổn thương và LDH huyết thanh bất thường. Thời gian sống thêm 5 năm cho bệnh nhân có 0 đến 1, 2 hoặc 3 đến 5 yếu tố nguy cơ tương ứng là 90%, 77%, và 52%. (Blood 2004;104:1258). Bệnh nhân với tổn thương giai đoạn I và II thường điều trị với xạ trị, bệnh nhân tổn thương giai đoạn III hoặc IV có thể theo dõi hoặc hóa trị.
- **U lympho tế bào lympho nhỏ (Small lymphocytic lymphoma—SLL)** là biểu hiện khác của CLL, chẩn đoán khi không có tăng tế bào lympho. Điều trị 2 rối loạn này giống nhau.
- **U lympho vùng rìa** có thể phân chia nhỏ thành u lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch của mô lympho liên quan niêm mạc, vùng rìa hạch và vùng rìa lách. Vùng rìa ngoài hạch là dưới nhóm thường gặp nhất và tổn thương dạ dày dày nhiều nhất. *H. pylori* thường gặp ở những bệnh nhân này và điều trị kháng sinh ở giai đoạn sớm đem lại tỷ lệ điều trị cao hơn, đặc biệt khi không có t(11;18). Bệnh nhân giai đoạn tiến triển thường điều trị tương tự với các u lympho tiến triển chậm khác.
- **U lympho tế bào B lớn, lan tỏa** là dưới nhóm thường gặp nhất của NHL. U lympho giai đoạn I và II được điều trị với rituximab và CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, và prednisone) có hoặc không kèm theo xạ trị vùng tổn thương. Giai đoạn III và IV điều trị với hóa chất đơn thuần. U tái phát nên điều trị với hóa trị giảm nhẹ, sau đó cấy ghép tế bào gốc tự thân nếu cho phép.
- **U lympho tế bào T ngoại vi và u lympho tế bào lớn thoái biến** được điều trị giống như u lympho tế bào B lớn lan tỏa, với ngoại lệ là rituximab không có vai trò.
- **U lympho tế bào vỏ (Mantle cell lymphoma—MCL)** thường biểu hiện khi bệnh tiến triển ở bệnh nhân lớn tuổi. Đường tiêu hóa thường bị tổn thương và bất thường đặc trưng là t(11;14), dẫn đến quá mức vòng D1. Hệ thống tiên lượng được sử dụng nhiều nhất là bảng tiên lượng u lympho tế bào vỏ quốc tế (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index—MIPI), sử dụng 4 yếu tố tiên lượng xấu độc lập bao gồm, tuổi, tình trạng toàn thân, LDH, và số lượng bạch

cầu. Hệ thống MIPI có thể phân loại bệnh nhân thành 3 nhóm nguy cơ: nguy cơ thấp (thời gian sống trung bình không đạt được sau theo dõi trung bình 32 tháng và tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ là 60%); nguy cơ trung bình (thời gian sống trung vị 51 tháng), và nguy cơ cao (thời gian sống trung vị 29 tháng). Thêm vào với 4 yếu tố tiên lượng độc lập bao gồm về kiểu, chỉ số tăng sản tế bào (Ki-67) cũng thể hiện sự thích hợp về tiên lượng thêm. MCL biểu hiện quá trình tiến triển mức độ vừa phải và hiếm khi điều trị được với điều trị chuẩn sẵn có hiện nay. Hóa trị chuẩn với CHOP là tối ưu và bệnh nhân thường được điều trị với liệu pháp tích cực hơn.

- **U lympho Burkitt** có thể phân chia thành các nhóm nhỏ (bệnh nhân trẻ, tổn thương thường ở miệng), lác đác, và liên quan HIV. Kiểu mô học điển hình là các đại thực bào sáng, lành tính trên nền các tế bào sẫm ác tính biểu hiện như “**bầu trời sao**”. Điểm đặc trưng là chuyển dạng t(8;14) dẫn đến quá mức c-myc. Điều trị với liệu pháp hóa chất phức tạp, tấn công tương tự ALL. Không giống với ALL, cả hóa trị cung cấp lẫn duy trì đều không cần.
- **U nguyên bào lympho** có thể là nguồn gốc của tế bào B hoặc T, thường biểu hiện lan rộng và được điều trị với liệu pháp phức tạp. Điều trị giống như ALL.
- **Bệnh macro globulin huyết (Waldenström macroglobulinemia)** (xem Chương 21, Rối loạn huyết học và điều trị truyền máu).

Đa u tuy xương (Multiple myeloma–MM)

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Bệnh ác tính hệ tạo máu thường gấp đứng thứ hai sau NHL. Tuổi trung bình khi chẩn đoán là 68.

CHẨN ĐOÁN

- **Đánh giá ban đầu** bao gồm bệnh sử, khám thực thể, đếm tế bào máu, sinh hóa, β_2 -microglobulin, điện di protein huyết thanh, điện di protein nước tiểu, chuỗi nhẹ tự do huyết thanh, thăm dò xương, và đánh giá tuy xương. Chẩn đoán xác định khi có trên 10% tế bào plasma trong tuy xương và protein đơn dòng trong huyết thanh hoặc nước tiểu.
- **Giai đoạn:** Hệ thống giai đoạn quốc tế cho đa u tuy dùng β_2 -microglobulin (B2M) và albumin để phân loại bệnh nhân thành 3 giai đoạn: giai đoạn I ($B2M < 3,5 \text{ mg/dL}$ và $\text{albumin} > 3,5 \text{ g/dL}$), giai đoạn II ($\text{albumin} < 3,5 \text{ g/dL}$ hoặc $B2M \geq 3,5 \text{ mg/dL}$), và giai đoạn III ($B2M > 5,5 \text{ g/dL}$). Thời gian sống trung bình theo tháng với giai đoạn I, II và III tương ứng là 62, 44 và 29. Tuy nhiên, rõ ràng là đến nay

thời gian sống trung bình cải thiện với việc đưa vào các tác nhân mới hơn như lenalidomide và bortezomib.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện thường gặp nhất là đau xương. Thiếu máu, suy thận và tăng calci máu cũng thường gặp.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị thường dè dặt với tủy có triệu chứng, bao gồm tổn thương xương, tăng calci máu, suy thận và thiếu máu. Sự ra đời các thuốc mới như thalidomide, lenalidomide, và bortezomib (thường kết hợp với dexamethasone), mang đến những cải thiện rõ ràng thời gian sống của bệnh nhân đa u tủy. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để xác định sự liên tục và sự kết hợp các phương pháp tốt nhất cũng như vai trò của ghép tế bào gốc tự thân trong trị liệu trước. Do vậy cần thiết là bất cứ khi nào có thể bệnh nhân được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng.

Nguyên tắc của cấy ghép tế bào gốc

ĐẠI CƯƠNG

- **Tổng quan:** Cấy ghép tế bào gốc hệ tạo máu (Hematopoietic stem cell transplant-HSCT) bao gồm truyền tế bào gốc tự thân (bệnh nhân) hoặc đồng loại (người cho sau liệu pháp “điều kiện” hóa trị và/hoặc xạ trị. Điều này cho phép tăng cường hóa trị với hy vọng loại trừ tế bào ác tính (ghép tự thân hoặc ghép đồng loại), và hiệu ứng kháng u của tế bào ghép (ghép đồng loại). Có hơn 40.000 liệu pháp ghép tế bào gốc hệ tạo máu được tiến hành mỗi năm trên thế giới.
- **Chỉ định:** Cấy ghép có thể chỉ định cho bệnh nhân có bệnh tiến triển hoặc bệnh tồn dư được cho là đáp ứng với hóa chất (ghép tự thân) hoặc nhạy cảm với hiệu ứng kháng u của tế bào ghép (ghép đồng loại). MM và u lympho là chỉ định thường gặp nhất của ghép tự thân, MDS và bạch cầu cấp là chỉ định thường gặp nhất cho ghép đồng loại. Ghép tự thân cũng được sử dụng cho u tế bào gốc kháng trị.
- **Lựa chọn người cho:** Người cho thích hợp được lựa chọn cơ sở sau:
 - Kiểu HLA: Hòa hợp mô chủ yếu allel type I và II kích thích hoạt tính miễn dịch. 6 đến 10 allel được đánh giá tính tương thích và cần ít nhất 5 đến 6 allel phù hợp.
 - Nhóm máu: Truyền ABO không tương thích có thể thực hiện nhưng phức tạp.
 - Người cho có CMV (Cytomegalovirus) âm tính thích hợp với bệnh nhân CMV âm tính.
- **Nguồn tế bào gốc**
 - Quan sát thấy giai đoạn phục hồi sau hóa trị liên quan với tăng số lượng tế bào CD34+ trong máu, các dấu ấn thay thế của tế bào nguyên thủy và tế bào gốc

hệ tạo máu (Hematopoietic stem and progenitor cells—HSPCs) ở người được mô tả lần đầu tiên trong đầu thập niên 1980, dẫn tới việc sử dụng nó để lựa chọn tế bào gốc chuẩn bị cho cấy ghép tự thân.

- Với bệnh nhân thực hiện cấy ghép tự thân, số lượng tế bào CD34+ thu thập được là chỉ điểm tin cậy của ghép tiểu cầu và bạch cầu sau cấy ghép. Phục hồi tiểu cầu được định nghĩa khi ngày chủ thể đạt được số lượng tiểu cầu sau ghép $>20 \times 10^9/L$ mà không truyền tiểu cầu trong 7 ngày trước đó; trong khi ghép bạch cầu được định nghĩa khi 3 ngày đầu tiên liên tiếp số lượng ANC $>0,5 \times 10^9/L$ trong 24 giờ. Cấy ghép bạch cầu và tiểu cầu thường xảy ra tương ứng trong trong thời gian 8 đến 10 ngày và 12 đến 14 ngày.
- Nguồn tế bào gốc bao gồm:
 - Tủy xương trước đây được sử dụng và lấy bằng cách chọc nhiều lần mào chậu dưới gây mê nhưng hiện nay ít dùng.
 - Tế bào gốc máu ngoại vi là nguồn thường sử dụng nhất. Các tế bào gốc thường xuyên lưu thông trong tuần hoàn với số lượng ít nhưng có thể hoạt hóa bởi yếu tố kích thích biệt hóa bạch cầu (Granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]) và sau đó thu lại bằng cách gan bạch cầu. Các tế bào gốc ở bệnh nhân điều trị với các tác nhân gây độc và plerixaphor (chất đối kháng CXCR4 tiêm dưới da) đôi khi được chấp thuận gần đây để tăng thu thập tế bào gốc ở những bệnh nhân này.
 - Có thể sử dụng máu dây rốn nhưng hạn chế vì lượng máu ở cuống rốn ít.

BIẾN CHỨNG

- **Hệ tạo máu:** Cấy ghép tế bào gốc có thể thất bại dẫn đến giảm tế bào máu kéo dài hoặc sau ghép. Giảm kéo dài đòi hỏi truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu không thường gặp. Không tương thích ABO có thể dẫn đến tan máu cấp hoặc muộn.
- **Bệnh mảnh ghép chống vật chủ (Graft-versus-host disease—GVHD):** Xảy ra khi tế bào T người cho phản ứng với mô người nhận dẫn đến viêm cấp hoặc mạn tính. Các mô bị ảnh hưởng thường gặp nhất bao gồm da, giác mạc, ruột, và phổi. Bệnh mảnh ghép chống vật chủ nhẹ, cấp tính thường gặp nhưng GVHD nặng, cấp tính hầu hết đều nguy kịch. GVHD mạn tính dẫn đến tiêu chảy, buồn nôn, thay đổi da kiểu xơ cứng và kích thích giác mạc. Dự phòng và điều trị GVHD dựa vào corticosteroid và các chất ức chế miễn dịch.
- **Nhiễm trùng:** Trong giai đoạn cấy ghép tức thì, bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng liên quan đến giảm bạch cầu trung tính bao gồm nhiễm trùng huyết do vi khuẩn gram âm, nhiễm trùng gram dương trong catheter, nhiễm *Candida*, và kích hoạt herpes simplex virus (HSV). Giai đoạn sau ghép biến chứng do miễn dịch qua trung gian tế bào suy yếu, nhạy cảm với CMV, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, và nhiễm trùng do *Aspergillus*.

CẤP CỨU UNG THƯ

Sốt giảm bạch cầu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Sốt giảm bạch cầu (Febrile neutropenia–FN) được định nghĩa khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (Absolute neutrophil count–ANC) $<500/\text{mm}^3$, với nhiệt độ trung tâm $>38,3^\circ\text{C}$ hoặc nhiệt độ $>38^\circ\text{C}$ kéo dài (>1 giờ).

Yếu tố nguy cơ

Nguy cơ của FN tỷ lệ với thời gian giảm bạch cầu. Hầu hết liệu pháp hóa chất u đặc, nếu có, gây giảm bạch cầu trong thời gian ngắn (<5 ngày). Nguy cơ cao nhất cho FN là bạch cầu cấp và ghép tạng trong đó giảm bạch cầu có thể kéo dài vài tuần. Nguy cơ cũng tăng lên với các liệu pháp gây viêm niêm mạc (viêm và loét miệng, niêm mạc đường tiêu hóa).

CHẨN ĐOÁN

- Đánh giá nêu bao gồm khám thực thể toàn diện, đánh giá viêm niêm mạc, vị trí catheter, và vị trí quanh hậu môn. Không nên tiến hành thăm trực tràng vì nguy cơ tiềm ẩn chuyễn vi khuẩn.
- Cấy máu và nước tiểu tất cả các bệnh nhân và xét nghiệm phân, cấy đờm cho các bệnh nhân có triệu chứng
- Nên chụp X-quang ngực cho tất cả các bệnh nhân.

ĐIỀU TRỊ

- Nên điều trị ngay cho bệnh nhân với kháng sinh truyền tĩnh mạch để phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm nguy hiểm tính mạng.
- Điều trị kháng sinh**
 - Truyền kháng sinh theo kinh nghiệm ngay với phô kháng sinh phải bao gồm cầu khuẩn gram dương và trực khuẩn gram âm (bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*).
 - Phô kinh nghiệm của tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*–MRSA) với vancomycin không được khuyến cáo trừ khi bệnh nhân không ổn định, có viêm niêm mạc miệng tiến triển, có bằng chứng của nhiễm trùng liên quan đến catheter hoặc có nhiễm trùng gần đây do MRSA.
 - Kháng sinh nên điều chỉnh tùy theo nguồn nhiễm trùng nếu xác định được.

- Sốt kéo dài đơn thuần không đảm bảo để thay đổi liệu pháp kháng sinh.
- Nên cân nhắc liệu pháp chống nấm theo kinh nghiệm nếu sốt kéo dài >72 giờ.
- Phổ kháng sinh cho vi khuẩn gram âm nên kéo dài tới khi số lượng bạch cầu tuyệt đối >500/mm³.
- Bệnh nhân nguy cơ thấp (hết sốt trong 24 giờ sau khi dùng kháng sinh, kết quả cáy âm tính, và khoảng thời gian suy tủy mong đợi <1 tuần) có thể điều trị ngoại trú với kháng sinh uống phổ rộng như fluoroquinolone, amoxicillin/clavulanic acid hoặc trimethoprim-sulfamethoxazole.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Nên cách ly bệnh nhân.
- Ăn rau và quả thô không liên quan với nguy cơ quá mức nhiễm trùng ở bệnh nhân giảm bạch cầu.

• Các yếu tố phát triển bạch cầu

- Các yếu tố phát triển có thể giảm thời gian nằm viện cho bệnh nhân sốt giảm bạch cầu nhưng không cải thiện thời gian sống. Yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (Granulocyte-colony stimulating factor—G-CSF) là tác nhân được sử dụng nhiều nhất, tiêm dưới da với liều 5 µg/kg/ngày.
- Yếu tố phát triển không nên dùng trong 24 giờ sau khi hóa trị hoặc trong khi xạ trị vì khả năng tăng ức chế tủy.
- Dự phòng với G-CSF để điều trị khi (1) phòng sốt giảm bạch cầu khi nguy cơ > 15% và (2) giảm thời gian giảm bạch cầu để phòng ngừa trì hoãn hóa trị.
- Dùng G-CSF dự phòng sốt giảm bạch cầu khi chăm sóc giảm nhẹ còn tranh cãi vì liệu pháp hóa trị với tỷ lệ cao sốt giảm bạch cầu thường không thích hợp với chăm sóc giảm nhẹ.

Hội chứng tiêu u

ĐẠI CƯƠNG

- Hội chứng tiêu u (Tumor lysis syndrome—TLS) là một nhóm các rối loạn chuyển hóa do tiêu hủy u đáng kể gây giải phóng các sản phẩm nội bào vào tuần hoàn.
- TLS chỉ xảy ra khi u phát triển nhanh và nhạy với hóa chất gây độc tế bào. Gặp nhiều nhất ở bệnh nhân bạch cầu cấp và u lympho biệt hóa cao.
- Nguy cơ tăng ở trường hợp u to, số lượng bạch cầu cao, tăng LDH trước điều trị hoặc acid uric và ảnh hưởng chức năng thận.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện có thể phân chia thành cận lâm sàng và lâm sàng (xem Bảng 22–15) (*Br J Haematol* 2004;127:3).

Bảng 22-15

Phân loại hội chứng tiêu u

Biểu hiện	Đặc điểm
Cận lâm sàng	<ol style="list-style-type: none"> Acid uric 8 mg/dL hoặc tăng trên 25% so với giá trị cơ bản K 6 mEq/dL hoặc tăng trên 25% so với giá trị cơ bản Phospho 6,5 mEq/L hoặc tăng trên 25% so với giá trị cơ bản Calci 7 mg/dL hoặc giảm 25% so với giá trị cơ bản
Lâm sàng	<ol style="list-style-type: none"> Creatinin 1,5 giới hạn trên của bình thường Rối loạn nhịp tim hoặc đột tử Động kinh

ĐIỀU TRỊ

- Can thiệp quan trọng nhất để phòng TLS là truyền dịch tích cực tới $3\text{ L/m}^2/\text{ngày}$ để duy trì lượng nước tiểu ít nhất $100\text{ mL/m}^2/\text{giờ}$. Bổ sung bicarbonate vào dịch truyền tĩnh mạch để kiềm hóa nước tiểu vẫn còn tranh cãi.
- Tăng axit uric máu thường điều trị với ức chế oxi hóa xanthine, allopurinol. Rasburicase là men oxy hóa urate tố hợp lại, có tác dụng thoái giáng acid uric, được chỉ định ở bệnh nhân có tăng uric trước điều trị và ở người có nguy cơ cao tăng axit uric máu (tăng giá trị bạch cầu, bạch cầu cấp, u lympho biệt hóa cao, và/hoặc mức LDH cao).
- Tăng kali máu là nguy hiểm chính ngay lập tức và nên điều trị tích cực. Nên hạn chế bổ sung calci ở bệnh nhân có hạ calci có triệu chứng hoặc khi điều trị tăng Kali máu có triệu chứng, vì có thể gây vôi hóa thứ phát ở bệnh nhân tăng phosphor máu. Tăng phosphor máu nên điều trị với các chất gắn phosphate như aluminium hydroxide.

Tăng canxi máu ác tính

ĐẠI CƯƠNG

- Thường gặp nhất hội chứng cận u, chiếm 10% đến 20% bệnh nhân ung thư.
- Thường do ung thư phổi tế bào vảy, ung thư vú, đa u tuỷ xương, và u lympho.
- Ba cơ chế chính bao gồm phá hủy xương trung tâm, tăng canxi dịch thể do tăng sản sinh protein liên quan hormone cận giáp (parathyroid hormone-related protein-PTH-rP), và u sản sinh biến thể vitamin D.

CHẨN ĐOÁN

Triệu chứng kinh điển thường xuất hiện khi nồng độ canxi toàn phần >12 mg/dL và bao gồm tiêu nhiều, khát nhiều, chán ăn, táo bón, buồn nôn, nôn và lỗ lợn. Bệnh nhân luôn có giảm thể tích nặng do mất dịch quá mức và ăn uống ít nước.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị quan trọng nhất bao gồm truyền dịch tích cực với nước muối sinh lý. Không nên dùng lợi tiểu trừ khi có quá tải thể tích. Có thể truyền bisphosphonate, có tác dụng ức chế hoạt động tế bào tủy xương. Hai thuốc lựa chọn là pamidronate 90 mg và zoledronic acid 4 mg. Những trường hợp khó điều trị có thể dùng calcitonin. Tăng canxi do tăng sản sinh biến thể vitamin D có thể đáp ứng với corticosteroid.

Chèn ép tủy ác tính (Malignant Spinal Cord Compression—MSCC)

ĐẠI CƯƠNG

- Vấn đề thường gặp ảnh hưởng đến khoảng 5 đến 10% bệnh nhân ung thư.
- Thường gặp ở bệnh nhân ung thư phổi, vú, tuyến tiền liệt, và u lympho. Khi có chèn ép tủy ác tính ở bệnh nhân không có tiền sử bệnh ác tính trước đó, nguyên nhân thường gặp nhất là ung thư phổi, u lympho và u hắc tố.

CHẨN ĐOÁN

- Xét nghiệm lựa chọn cho MSCC là cộng hưởng từ toàn bộ cột sống. X-quang thường cũng có thể có ích khi chưa chụp được MRI, vì khoảng 80% bệnh nhân MSCC có bất thường trên X-quang.
- Phần lớn các bệnh nhân biểu hiện đau lưng và đau khi nắn ở vùng cột sống bị tổn thương. Đau thường tăng lên khi nằm, hắt hơi, ho, và thủ thuật Valsalva. Các triệu chứng khác bao gồm giảm vận động, mất cảm giác, và rối loạn bàng quang và ruột.

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh nhân nghi ngờ MSCC nên điều trị ngay với Glucocorticoid. Nếu chưa chụp được phim, nên bắt đầu điều trị ngay cả trước khi làm xét nghiệm chẩn đoán. Liệu pháp corticoid được sử dụng nhiều nhất là dexamethasone liều khởi đầu 10 đến 16 mg, sau đó 4 mg mỗi 4 giờ. Liều cao hơn tới 100 mg, có thể kiểm soát đau tốt hơn nhưng có liên quan đến tăng độc tính và tác động phục hồi thần kinh không rõ ràng.
- Phẫu thuật và xạ trị nên được chỉ định tại thời điểm chẩn đoán. Phẫu thuật nên

được thực hiện cho những trường hợp có khả năng vận động sau điều trị hơn là xạ trị (*Lancet* 2005;366:643). Xạ trị ngoài là phương pháp điều trị chính được chỉ định cho những trường hợp không có khả năng phẫu thuật và nên chỉ định càng sớm càng tốt. Bệnh nhân với khối u nhạy cảm với hóa chất có thể được điều trị hóa chất toàn thân đơn độc.

Di căn não với tăng áp lực nội sọ

ĐẠI CƯƠNG

- Di căn não thường gặp ở bệnh nhân có bệnh ác tính, với tỷ lệ hàng năm ước tính từ 90.000 đến 170.000 ca. Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng và vẫn không được chẩn đoán cho tới khi tử thiết.
- Nguyên nhân gặp nhiều nhất của di căn não là ung thư phổi, vú, và u hắc tố.
- Hầu hết tổn thương ở vùng trên lèu và khu trú ở ranh giới vùng chất trắng, chất xám, nơi có sự thay đổi kích thước mạch máu hoạt động như một bẫy tắc mạch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các bệnh nhân đã biết có ung thư, và khoảng 1/3 vẫn không có triệu chứng mặc dù di căn não. Triệu chứng thường gặp nhất bao gồm đau đầu, lãm lộn và liệt khu trú.

Test chẩn đoán

Nên nghi ngờ di căn não ở bệnh nhân ung thư có biểu hiện triệu chứng thần kinh và xác định chẩn đoán bằng chụp cắt lớp vi tính scan có thuốc cản quang hoặc MRI não.

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh nhân không điều trị thường chết do phù nề quanh u tăng làm tăng áp lực nội sọ và thoát vị não.
- Điều trị triệu chứng với dexamethasone liều khởi đầu 10 mg, sau đó 4 mg mỗi 6 giờ, thường giảm triệu chứng.
- Xạ trị toàn não là lựa chọn điều trị cho bệnh nhân có nhiều tổn thương. Hóa trị có thể có vai trò khi u nhạy cảm, đặc biệt ở bệnh nhân đã xạ trị trước đó.
- Chỉ định thuốc chống động kinh chỉ khi bệnh nhân có động kinh và không có lợi ích dự phòng.
- Những bệnh nhân có tổn thương đơn độc ở vị trí dễ tiếp cận và có u nguyên phát đã kiểm soát, có thể tiến hành phẫu thuật để điều trị. Xạ phẫu đích cũng có thể áp dụng ở bệnh nhân tương tự.

Hội chứng tĩnh mạch chủ trên

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán điển hình với bệnh sử và khám thực thể đánh giá kỹ chèn ép đường thở. Nên loại trừ tắc mạch, bằng chụp cắt lớp vi tính scan có tiêm thuốc cản quang.
- Thường liên quan nhiều nhất với u phổi nguyên phát và ít gặp hơn với u lympho, u tế bào mầm hoặc các khối trung thất khác với biểu hiện như đỏ, sưng và ứ máu mặt và chi trên. Những trường hợp nặng có đau đầu và lỗm lộm. Hội chứng tĩnh mạch chủ trên thường biểu hiện bán cấp hơn là cấp tính.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị kinh nghiệm với Corticoid có thể giảm phù nề và giảm triệu chứng tạm thời. Xạ trị ban đầu cấp cứu thường chỉ định cho phần lớn các u đặc. Hóa trị hay dùng hơn ở bệnh nhân u lympho biệt hóa cao, u tế bào mầm, hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ.

XỬ TRÍ ĐỘC TÍNH CỦA ĐIỀU TRỊ

Buồn nôn

ĐẠI CƯƠNG

- Về mặt lịch sử, buồn nôn là một trong những tác dụng phụ gây suy nhược nhất của hóa trị, nhưng với các thuốc chống nôn được cải thiện và các hóa chất mới, buồn nôn ít gây khó chịu cho bệnh nhân hơn.
- Tỷ lệ buồn nôn và nôn do hóa trị (Chemotherapy-induced nausea and vomiting—CINV) thay đổi khác nhau giữa các hóa chất và phụ thuộc liều (xem Bảng 22–6 tổng kết chung). Với các thuốc chống nôn tấn công, nôn rất ít gặp ở phần lớn các liệu pháp hóa trị.
- CINV được phân loại cấp (<24 giờ) và chậm (>24 giờ). CINV cấp là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của CINV chậm.
- Phòng tránh** có hiệu quả hơn điều trị khi xuất hiện nôn.
 - Dexamethasone là thuốc chống nôn hiệu quả và thường dùng truyền tĩnh mạch trước khi hóa trị và tiếp tục uống trong 2 đến 3 ngày.
 - Úc chế receptor 5HT3 (ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron,...) được sử dụng rộng rãi trước hóa trị để dự phòng CINV và có hiệu quả cao.
 - Aprepitant là thuốc mới hơn được chỉ định chỉ khi điều trị có tỷ lệ cao CINV.

ĐIỀU TRỊ

- Buồn nôn sau điều trị không nên giả định ngay do thứ phát sau hóa trị, đặc biệt khi nhiều thuốc dẫn đến buồn nôn ít hoặc không (xem Bảng 22–6). Các nguyên nhân thứ phát nên cân nhắc bao gồm tắc nghẽn ruột, dị cản não với phù não, táo bón, gây mê, viêm dạ dày ruột.
- Điều trị ban đầu với prochlorperazine thường có hiệu quả. Lorazepam hoặc các thuốc chống lo âu khác có thuộc tính chống nôn. Chất ức chế 5HT3 ít hiệu quả điều trị hơn phòng ngừa nhưng thường được sử dụng. Olanzapine cũng được nghiên cứu và thấy có hiệu quả.

Tiêu chảy

ĐẠI CƯƠNG

Tiêu chảy là tác dụng phụ thường gặp của nhiều liệu pháp hóa chất (irinotecan, 5-FU, capecitabine) và các tác nhân đích (erlotinib, cetuximab, sunitinib, lapatinib).

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị kinh nghiệm và tích cực với loperamide là cần thiết để tránh mất thể tích, đặc biệt với irinotecan.
- Khi loperamide không hiệu quả, có thể sử dụng diphenoxylate, atropine (“Lomotil”) hoặc các tác nhân khác.

Giảm tể bào máu

ĐẠI CƯƠNG

- Phòng và điều trị **giảm bạch cầu** được thảo luận trong phần trước với FN.
- Thiểu máu** thường gặp với nhiều phương pháp hóa trị.
 - Đánh giá thiểu hụt sắt (ferritin, sắt huyết thanh và tổng lượng sắt gắn) ở tất cả các bệnh nhân. Nên cân nhắc tan máu hoặc mất máu nếu thiếu máu cấp tính.
 - Nên tránh truyền hồng cầu trừ khi hemoglobin <8 g/dL hoặc <10 g/dL nếu có triệu chứng hoặc có bệnh tim mạch.
 - Chất tương tự Erythropoietin (erythropoietin, darbepoetin) giảm tỷ lệ truyền máu nhưng không nên dùng khi không có thiếu máu đáng kể ($Hb <10 \text{ mg/dL}$) và chỉ dùng dành riêng cho bệnh nhân với bệnh ác tính không thể chữa được, vì có nhiều liên quan quan trọng về việc những tác nhân này liên quan với tăng tử vong do tiến triển bệnh và/hoặc huyết khối tắc mạch.
 - Bổ sung sắt truyền tĩnh mạch có thể giảm thêm nhu cầu truyền và có thể cân nhắc ở bệnh nhân có mức ferritin huyết thanh $<100 \text{ ng/mL}$.

- **Giảm tiêu cầu** thường gặp ở nhiều liệu pháp hóa trị. Gần đây, oprelvekin (IL-11, Neumega) được chấp thuận cho phòng ngừa giảm tiêu cầu nặng và giảm nhu cầu truyền tiêu cầu sau khi hóa trị ức chế túy ở bệnh nhân người lớn có bệnh ác tính không ở túy xương có nguy cơ cao giảm tiêu cầu nặng. Hiệu quả được chứng minh ở bệnh nhân giảm tiêu cầu nặng sau chu kỳ hóa trị trước đó. Tác dụng phụ lớn bao gồm giữ nước với thiếu máu pha loãng, phù ngoại vi, tràn dịch màng phổi và rối loạn nhịp nhĩ. Điều trị hóa chất có thể cần giữ hoặc giảm liều khi tiêu cầu $<50.000/\text{mm}^3$. Bệnh nhân có bệnh máu ác tính, đặc biệt sau cấy ghép tế bào gốc, có thể giảm tiêu cầu kéo dài và cần truyền tiêu cầu để duy trì số lượng tiêu cầu $>50.000/\text{mm}^3$ hoặc điều trị chảy máu.

Viêm niêm mạc

ĐẠI CƯƠNG

- Viêm niêm mạc (viêm và loét miệng hoặc niêm mạc đường tiêu hóa) thường gặp với nhiều chế độ điều trị hóa chất và nặng nhất với hóa xạ trị và cấy tế bào gốc.
- Để **phòng ngừa**, xúc miệng với nước muối sinh lý hoặc bicarbonate có hiệu quả tối thiểu. Áp lạnh miệng làm giảm mức độ nặng của viêm niêm mạc với 5FU bằng cách gây ra co thắt mạch máu làm cho tiếp xúc với thuốc kém hơn. Palifermin, yếu tố phát triển keratinocyte tái tổ hợp và xúc miệng calcium phosphate cho thấy hiệu quả ở những bệnh nhân điều trị hóa chất liều cao chuẩn bị cho ghép tế bào gốc.

CHẨN ĐOÁN

- Đau/loét miệng, nuốt đau/nuốt khó, đau bụng hoặc tiêu chảy.
- Nên loại trừ viêm miệng HSV ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

ĐIỀU TRỊ

Lidocain nhày cho đau miệng hoặc thực quản, với thuốc gây ngủ uống hoặc truyền tĩnh mạch cho đau kháng trị. Loại bỏ acid có thể giảm đau bụng và nên dùng tích cực các thuốc chống tăng nhu động cho tiêu chảy.

Viêm phổi

ĐẠI CƯƠNG

Viêm phổi không thường gặp nhưng có thể là biến chứng nguy hiểm tính mạng của xạ trị lồng ngực, điều trị đích EGFR, carmustine và bleomycin.

CHẨN ĐOÁN

Ho mới xuất hiện, khó thở hoặc giảm oxy máu ở những bệnh nhân nhạy cảm nên đánh giá với phim X-quang ngực và chụp cắt lớp vi tính nếu có bất kỳ dấu hiệu nghi viêm phổi nào.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị với corticosteroids (prednisolon 50 mg/ngày) thường cải thiện triệu chứng nhưng có thể tiến triển xơ mạn tính.

CHĂM SÓC HỖ TRỢ: BIẾN CHỨNG CỦA UNG THƯ

Đau do ung thư

ĐẠI CƯƠNG

- Đau là một trong những biểu hiện thường gặp nhất trong ung thư, với tần suất ước tính 25% khi chẩn đoán và ít nhất 75% ở giai đoạn tiến triển.
- Hai cơ chế chính là đau do cảm thụ thần kinh (đau thân thể hoặc đau tạng) và đau do thần kinh.
- Đau do cảm thụ thần kinh gây ra do kích thích các receptor đau và đau do thần kinh là do tổn thương trực tiếp hệ thống thần kinh trung ương hoặc ngoại vi. Đau thân thể điển hình xảy ra khi di căn xương, viêm cơ xương hoặc sau phẫu thuật và đặc trưng bởi đau âm ỉ, đau nhức khu trú. Đau tạng là do thâm nhiễm u và chèn ép hoặc phù nề tạng và được mô tả như đau lan tỏa, ở sâu, chèn ép và cảm giác áp lực. Đau do thần kinh xảy ra do thâm nhiễm u vào thần kinh ngoại vi, dây, rễ hoặc tủy sống cũng như tổn thương hóa học do hóa trị, xạ trị hoặc phẫu thuật. Kiểu đau này được mô tả như cảm giác nhói hoặc bỏng rát. Ba kiểu đau có thể xảy ra đơn độc hoặc kết hợp trên cùng 1 bệnh nhân.
- Đau do ung thư ở người trưởng thành có thể phân làm 3 mức độ với thang điểm từ 0 đến 10: đau nhẹ (1 đến 3 điểm), đau trung bình (4 đến 6) và đau nặng (7 đến 10).

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thường dựa trên khuyến cáo bậc thang của WHO, xử lý từng bước tùy thuộc mức độ đau. Bệnh nhân đau nhẹ và không dùng opioids có thể điều trị với thuốc giảm đau không opioid bao gồm các thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs–NSAIDs) hoặc acetaminophen (bước 1). Bệnh nhân không đáp ứng với thuốc không opioid hoặc đau trung bình điều trị

với opioid nhẹ như codeine, hydrocodone và oxycodone đơn thuần hoặc kết hợp với acetaminophen (bước 2). Đau nặng điều trị với morphine, hydromorphone, methadone hoặc fentanyl dán (bước 3). Tramadol có ái lực yếu với receptor μ -opioid và được coi như thuốc không opioid, có thể sử dụng ở bệnh nhân đau nhẹ tới trung bình không đáp ứng với NSAIDs và người bệnh muốn trì hoãn điều trị opioid. Đường uống là thích hợp nhất vì dễ sử dụng và chi phí thấp hơn.

- Bệnh nhân đau nhẹ có thể đánh giá lại ở lần khám tiếp, trong khi những người đau trung bình hoặc nặng nên đánh giá lại trong 24 đến 48 giờ. Nên tích cực chuẩn liều để giảm triệu chứng.
- Giảm đau nên cân nhắc trong từng trường hợp cụ thể. Corticosteroid đường toàn thân có thể giảm đau do di căn xương, tăng áp lực sọ não, chèn ép tủy sống và chèn ép hoặc thâm nhiễm thần kinh. Thuốc chống trầm cảm ba vòng như nortriptyline và thuốc chống động kinh như gabapentin thường được chỉ định khi đau do thần kinh, là loại ít đáp ứng với opioids. Bisphosphonates (zoledronic acid và pamidronate) và các chất gắn phóng xạ (strontium-89 và samarium-153) có tác dụng giảm đau do di căn xương.
- Các tác dụng phụ thường gặp của opioid bao gồm táo bón, buồn nôn, suy hô hấp và an thần.
 - Nên tránh táo bón bằng cách dùng dự phòng kết hợp thuốc nhuận tràng kích thích và làm mềm phân (senna + docusate). Nếu còn triệu chứng, có thể thêm tác nhân thứ ba cho bệnh nhân bao gồm lactulose, magnesium citrae, polyethylene glycol hoặc thụt thảo.
 - Buồn nôn có thể xuất hiện khi điều trị và nên điều trị tích cực. Suy hô hấp có thể xảy ra với các thuốc tác dụng ngắn nhưng bệnh nhân thường tiến triển nhanh nạp thuốc khi dùng tiếp.
 - An thần và buồn ngủ có thể xử trí bằng cách giảm liều riêng lẻ bằng tăng tần suất dùng và/hoặc thay thuốc có thời gian bán thải ngắn hơn.
- Bệnh nhân kiểm soát đau không thỏa đáng mặc dù điều trị opioid tích cực hoặc bệnh nhân không thể dung nạp với chuẩn liều opioid do tác dụng phụ có thể can thiệp điều trị, bao gồm truyền giảm đau tại chỗ và thủ thuật cắt hạch thần kinh hoặc liệu pháp kích thích thần kinh.

Đi căn xương

ĐẠI CƯƠNG

Thường gặp nhất trong ung thư tuyến tiền liệt, vú, phổi, thận, bàng quang và da u tủy xương.

CHẨN ĐOÁN

Xạ hình xương (hình ảnh hạt nhân với technetium-99 m) nhạy với tổn thương đặc xương và không phát hiện được hủy xương (v.d., đa u tủy xương). Nên đánh giá các tổn thương có trên xạ hình xương với phim X-quang thường hoặc chụp cắt lớp vi tính để xác định tổn thương có nguy cơ gây bệnh lý.

ĐIỀU TRỊ

- Kiểm soát đau tích cực với opioids. NSAIDs có thể giảm đau thêm.
- Các tổn thương có nguy cơ gây nên điều trị với xạ trị. Bisphosphonates và chất ức chế RANK có thể giảm nguy cơ gây và giảm đau.

Tràn dịch màng phổi

ĐẠI CƯƠNG

Tràn dịch màng phổi thường gặp trong ung thư phổi nguyên phát và u trung biểu mô cũng như di căn ung thư vú và u lympho. Tràn dịch có thể ác tính (tế bào dịch hoặc sinh thiết màng phổi dương tính) hoặc cận ác tính (do ảnh hưởng gián tiếp của khối u). Sự khác biệt là quan trọng với ung thư phổi vì bệnh nhân với tràn dịch ác tính không được xem là có khả năng điều trị (phân loại giai đoạn IV của bệnh).

CHẨN ĐOÁN

Chọc dò thường quy với đánh giá tế bào là tương đối điển hình. Tuy nhiên, tràn dịch với tế bào âm tính nên đánh giá thêm bằng nội soi lòng ngực hoặc sinh thiết màng phổi mở (xem Chương 10, Bệnh lý phổi).

ĐIỀU TRỊ

- Dẫn lưu hoàn toàn và nhanh chóng bằng chọc dò là cần thiết để tránh xơ mạn tính và bãy khí. Cần theo dõi tỷ lệ tái phát sau dẫn lưu ban đầu ở phần lớn các bệnh nhân. Tràn dịch tái phát nhanh (<1 tháng) nên điều trị tích cực.
- Gây dính (xóa khoang màng phổi bằng xơ hóa) bằng dẫn lưu hoàn toàn và bơm chất gây dính (thường là bột talc) sẽ phòng tránh tái phát trong phần lớn tràn dịch ác tính. Can thiệp đòi hỏi phải nhập viện và đặt dẫn lưu ngực gây ra đau tạm thời đáng kể.
- Lựa chọn khác là đặt catheter màng phổi để dẫn lưu từng lúc cho bệnh nhân ngoại trú. Xơ màng phổi và tiêu giải tràn dịch xảy ra sau vài tuần ở hầu hết các bệnh nhân.
- Điều trị có thể thích hợp cho ung thư vú hoặc u lympho nhưng không hiệu quả trong các trường hợp khác.

- Xạ trị không thực hiện được cho khoang màng phổi nhưng điều trị u trung tâm thường sẽ làm giảm tràn dịch cận ác tính.

Huyết khối tắc tĩnh mạch

ĐẠI CƯƠNG

- Tất cả bệnh ác tính nào cũng đều có tình trạng tăng đông, nó biểu hiện ở nhiều mức độ bệnh từ viêm tắc tĩnh mạch nông di chuyển (hội chứng Troussseau) tới huyết khối tắc tĩnh mạch (Venous thromboembolism–VTE) nguy hiểm tính mạng. VTE thường gặp nhất trong bệnh máu ác tính và ung thư biểu mô tuyển của phổi và đường tiêu hóa.
- **Phòng ngừa** theo kinh nghiệm với warfarin, heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp (Low-molecular-weight heparins–LMWHs) không được khuyến cáo ở bệnh nhân không có VTE rõ ràng.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị chống đông ở bệnh nhân ung thư có liên quan với huyết khối tắc mạch nguy hiểm tái phát và biến chứng chảy máu nhiều hơn các bệnh nhân không có ung thư.
- Điều trị với LMWH tốt hơn warfarin ở bệnh nhân ung thư (VTE tái phát 8% so với 16%), không có sự khác nhau về chảy máu nhưng giá thành và tiêm hàng ngày là bất lợi cho nhiều bệnh nhân. Dalteparin được chấp thuận cho chỉ định này ở Mỹ (*N Engl J Med* 2003;349:146).
- Điều trị bằng warfarin thường gặp thất bại nhiều hơn cũng như thay đổi liều uống do chán ăn và điều trị hóa chất, và đòi hỏi theo dõi INR thận trọng.
- Nên tiếp tục điều trị kéo dài vô thời hạn hoặc cho tới khi bệnh ác tính được giải quyết.

Mệt mỏi

ĐẠI CƯƠNG

- Triệu chứng thường gặp trong ung thư, gặp trong khoảng 80% bệnh nhân giai đoạn tiến triển.
- Nên điều trị trầm cảm nền tương ứng bao gồm thuốc chống trầm cảm khi có chỉ định.

ĐIỀU TRỊ

Bước đầu tiên trong điều trị là xác định các yếu tố góp phần điều trị như đau, dinh

dưỡng kém, cảm xúc đau buồn, rối loạn giấc ngủ, mức hoạt động và bệnh đồng mắc (thiếu máu, nhiễm trùng, rối loạn cơ quan). Điều trị đau, hỗ trợ dinh dưỡng, liệu pháp giấc ngủ, tập thể dục và tối ưu hóa điều trị các bệnh đồng mắc có thể cải thiện triệu chứng mệt mỏi.

Thuốc

- Erythropoietin có thể có tác dụng ở người bệnh thiếu máu.
- Methylphenidate có thể cải thiện nhanh, và có thể cần tăng dần liều theo thời gian để duy trì hiệu quả.
- Modafinil cải thiện mệt mỏi trong bệnh đa xơ cứng và có thể có tác dụng ở bệnh nhân ung thư.

Chán ăn và suy kiệt

ĐẠI CƯƠNG

- Chán ăn được định nghĩa là mất cảm giác ngon miệng ở bệnh nhân ung thư với gầy sút cân.
- Suy kiệt là hội chứng chuyên hóa đặc trưng bởi gầy sút cân nhiều không có ý.

ĐIỀU TRỊ

- Cùng với bổ sung calo, điều trị bằng thuốc có thể có ích cho bệnh nhân.
- Megestrol acetate có hiệu quả, triệu chứng cải thiện trong thời gian dưới 1 tuần. Mặc dù tăng nhanh sự ngon miệng, có thể cần vài tuần để đạt cân nặng. Megestrol cũng liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch.
- Dexamethasone có cải thiện trong thời gian ngắn, thường không tăng cân đáng kể.
- Dronabinol có lợi ích hạn chế trong chán ăn và liên quan với an thần.

Janet B. McGill

PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân, ThS. Vũ Thị Thu Trang

Bệnh đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

- **Đái tháo đường (Diabetes mellitus—DM)** là một nhóm bệnh lý chuyển hóa đặc trưng bởi tăng đường máu do hậu quả của khiếm khuyết tiết insulin, hoạt động của insulin hoặc cả hai.
- Ở Hoa Kỳ, DM gấp ở 11,3% dân số trên 20 tuổi, và 26,9% dân số trên 65 tuổi. Có một tỷ lệ khá lớn những người bị bệnh nhưng không được chẩn đoán. DM type 2 chiếm 90% đến 95% các trường hợp DM, còn DM type 1 và DM do các nguyên nhân khác chiếm 5% đến 10% còn lại (<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs>).
- Người bệnh DM có nguy cơ cao mắc biến chứng vi mạch, bao gồm bệnh vũng mạc, bệnh cầu thận, và bệnh thần kinh, và tăng nguy cơ mắc các biến chứng mạch lớn.
- Khoảng 75% số bệnh nhân DM type 2 trưởng thành có tăng huyết áp và hơn một nửa có rối loạn lipid máu. DM type 2 được coi là có “nguy cơ tim mạch tương đương” do làm tăng nguy cơ biến chứng mạch lớn, biến cố tim mạch, và tử vong. (*Diabetes Care* 2012;35(suppl1):S11).

Phân loại

DM được phân thành 4 nhóm lâm sàng (*Diabetes Care* 2012;35(suppl1):S64).

- DM type 1 chiếm <10% các trường hợp DM và là hậu quả của phá hủy tế bào β của tụy do cơ chế tự miễn qua trung gian tế bào.
 - Tốc độ phá hủy tế bào β rất nhanh ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và chậm hơn ở người lớn. Do đó, những triệu chứng ở người trẻ thường là của nhiễm toan ceton, trong khi những bệnh nhân lớn tuổi hơn thường có quãng thời gian dài có các triệu chứng báo hiệu (tiền triệu) và có thể được chẩn đoán dựa vào đường máu cao và các tự kháng thể dương tính.
 - DM type 1 đặc trưng bởi sự thiếu hụt nặng insulin. Bệnh nhân cần insulin ngoại sinh để duy trì đường máu, ngăn ngừa nhiễm toan ceton và duy trì sự sống. Nếu bệnh nhân DM type 1 không tiêm insulin, các thể ceton sẽ tăng lên sau 8 đến 16 giờ và xuất hiện nhiễm toan ceton sau 12 đến 24 giờ.

- Ở giai đoạn sớm của DM type 1, tuy vẫn còn một phần khả năng tiết insulin nên nhu cầu insulin có thể thấp hơn so với dự kiến (0,3 đến 0,4 đơn vị/kg). Kiểm soát chặt DM ngay từ khi khởi phát bệnh có thể giúp bảo tồn chức năng phần còn lại của tế bào β , phòng hoặc làm chậm sự xuất hiện các biến chứng.
- DM tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (Latent autoimmune diabetes in adults–LADA) đặc trưng bởi tăng đường máu từ nhẹ đến trung bình, khởi đầu thường có đáp ứng với các thuốc không phải là insulin, nhưng sẽ tiến triển đến phụ thuộc insulin sau vài tháng đến vài năm. Bệnh nhân LADA có một hoặc nhiều tự kháng thể kháng tế bào β và có xu hướng cần điều trị insulin sớm hơn bệnh nhân type 2 kinh điển.
- DM type 2 chiếm >90% các trường hợp DM. DM type 2 đặc trưng bởi tình trạng đề kháng insulin, tiếp đó là giảm bài tiết insulin của tế bào β nên không thể đáp ứng được sự gia tăng nhu cầu insulin của cơ thể.
 - DM type 2 thường được chẩn đoán ở người lớn, tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ bệnh tăng dần theo tuổi. DM type 2 cũng khá phổ biến ở trẻ em và trẻ vị thành niên, nó chiếm khoảng 1/3 số ca DM mới chẩn đoán ở độ tuổi từ 5 đến 15.
 - DM type 2 liên quan với tình trạng béo phì, tiền sử gia đình có người mắc DM, tiền sử DM thai kỳ hoặc tiền DM, tăng huyết áp, ít vận động thể lực và chủng tộc. Người Mỹ gốc Phi, người Latin, người Nam Á, người Mỹ bản địa, cư dân ở các quần đảo Thái Bình Dương và một số quần thể người châu Á có nguy cơ mắc DM type 2 cao hơn so với người da trắng.
 - DM type 2 có thể không có triệu chứng, do đó có thể không được chẩn đoán nhiều tháng hoặc nhiều năm.
 - Sự bài tiết insulin thường đủ để ngừa sinh ceton, nhưng bệnh nhân vẫn có thể bị hôn mê nhiễm toan ceton hoặc tăng áp lực thẩm thấu khi có stress nặng. Những bệnh nhân DM type 2 có thể ceton hoặc nhiễm toan ceton lúc khởi phát hoặc sau đó nhưng không cần điều trị insulin trong các giai đoạn ổn định được coi là DM type 2 có xu hướng toan ceton.
- Các type DM đặc biệt khác bao gồm các thể DM do khiếm khuyết các gen liên quan đến bài tiết insulin hoặc hoạt động của insulin, do phẫu thuật tụy hoặc bệnh tụy, bệnh nội tiết (v.d., hội chứng Cushing, bệnh to đầu chi), do thuốc hoặc DM nằm trong các hội chứng khác.
- DM thai kỳ được định nghĩa là rối loạn dung nạp glucose ở mọi mức độ, khởi phát hoặc được chẩn đoán trong quá trình mang thai. Tỷ lệ DM thai kỳ phụ thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán, từ 2% đến 10% số phụ nữ mang thai (tiêu chuẩn cũ), so với 18% số phụ nữ mang thai (tiêu chuẩn mới). Khoảng 60% số bệnh nhân DM thai kỳ sẽ tiến triển thành DM type 2 trong 5 đến 10 năm tiếp theo, và những bệnh nhân còn lại vẫn có nguy cơ cao mắc DM type 2 trong suốt quãng đời về sau (<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs>).

- Tất cả các bệnh nhân DM thai kỳ cần được làm nghiệm pháp chẩn đoán trong vòng 6 đến 12 tuần sau khi sinh và hàng năm sau đó để đánh giá các rối loạn chuyển hóa carbohydrate còn tồn tại hay tái phát.
- Khuyến khích giảm cân và tập thể dục để làm giảm nguy cơ tồn tại tiền DM hoặc DM type 2 sau sinh.

CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán DM** có thể dựa vào một trong các tiêu chuẩn sau (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S64):
 - Hb A1c >6,5%** theo phương pháp của chương trình chuẩn hóa Glycohemoglobin quốc gia (National Glycohemoglobin Standardization Program–NGSP).
 - Glucose huyết tương lúc đói >126 mg/dL (7,0 mmol/L)** sau nhịn đói qua đêm. Cần làm lại lần thứ 2 để khẳng định kết quả.
 - Glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) kèm theo **có triệu chứng kinh điển của DM** (tiêu nhiều, khát nhiều, mệt, gây sút cân).
 - Nghiệm pháp dung nạp glucose** (Oral glucose tolerance test–OGTT) có glucose huyết tương sau 2 giờ uống 75 g glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Phân loại các nhóm nguy cơ cao bị DM (tiền DM).**
 - Rối loạn đường máu lúc đói** (Impaired fasting glucose–IFG): Glucose huyết tương lúc đói ≥ 100 mg/dL và ≤ 125 mg/dL (5,6 đến 6,9 mmol/L).
 - Rối loạn dung nạp glucose** (Impaired glucose tolerance–IGT): Nghiệm pháp dung nạp glucose có glucose huyết tương sau 2 giờ uống 75 g glucose từ 140 đến 199 mg/dL (7,8 đến 11,0 mmol/L).
 - Hb A1c** từ 5,7 đến 6,4%.
 - Tỷ lệ tiền triển từ IFG hoặc IGT thành DM type 2 khoảng từ 2% đến 22% (trung bình khoảng 12%) mỗi năm tùy vào quần thể nghiên cứu.
 - Để ngăn chặn tiến triển thành DM type 2, những bệnh nhân tiền DM được khuyến cáo thay đổi lối sống, bao gồm khẩu phần ăn cân đối ít calo để giảm được 7% cân nặng ở bệnh nhân thừa cân và tập thể dục đều đặn ≥ 150 phút/tuần (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S11).
 - Có thể cân nhắc sử dụng Metformin cho những người có tiền sử DM thai kỳ, người có BMI >35 hoặc tuổi <60 (*Diabetes Care* 2012;35 (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S11).

ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị bệnh đái tháo đường

- Mục tiêu điều trị** là giảm triệu chứng, kiểm soát đường máu, huyết áp, lipid máu đạt mục tiêu, phòng ngừa các biến chứng cấp và mạn tính của DM.

- Khuyến cáo về kiểm soát đường máu ở bệnh nhân DM type 1 và type 2 là giống nhau: đường máu mao mạch lúc đói và trước ăn từ 70 đến 130 mg/dL (3,9–7,2 mmol/l), đường máu mao mạch sau ăn <180 mg/dL (<10 mmol/L) và HbA1c <7% hoặc càng gần bình thường càng tốt nhưng tránh bị hạ đường huyết nặng (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S11). Hội Nội tiết học lâm sàng Hoa Kỳ (American Association of Clinical Endocrinologists—AACE) và Hội Nghiên cứu DM châu Âu (European Association for the Study of Diabetes—EASD) khuyến cáo mục tiêu HbA1c <6,5% (*Endocr Pract* 2011;17(suppl 2):1). Mức kiểm soát đường máu này phối hợp với nguy cơ biến chứng vi mạch thấp nhất ở bệnh nhân DM type 1 (*N Engl J Med* 1993;329:978) cũng như DM type 2 (*BMJ* 2000;321:405; *Lancet* 1998;352:837).
- Kiểm soát chặt đường máu ở những bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim mạch dẫn tới làm tăng tỷ lệ tử vong (*N Engl J Med* 2011;364:818; *N Engl J Med* 2008;359:1577). Hạ đường máu được cho là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ tử vong trong một, nhưng không phải tất cả, các nghiên cứu (*N Engl J Med* 2008;359:1577). Mục tiêu kiểm soát đường máu kém chặt chẽ hơn có thể phù hợp cho những bệnh nhân có tiền sử hoặc có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch.
- Mục tiêu huyết áp ở bệnh nhân DM là <130/80 mm Hg; thuốc được khuyến cáo sử dụng đầu tay là ức chế men chuyển (angiotensin-converting enzyme—ACE) hoặc ức chế thụ thể angiotensin (ARB—angiotensin receptor blocker). Ở những bệnh nhân chưa đạt được mục tiêu, có thể cho thêm thuốc lợi tiểu thiazide nếu mức lọc cầu thận (GFR—glomerular filtration rate) >30 mL/phút/1,73m² và thuốc lợi tiểu quai nếu MLCT <30 mL/phút/1,73m² (*JAMA* 2003;289:2560).
- Mục tiêu lipid: LDL-C <100 mg/dL, cholesterol toàn phần <150 mg/dL và HDL-C >40 mg/dL ở nam và >50 mg/dL ở nữ. Ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có thêm 2 yếu tố nguy cơ ngoài DM, thì mục tiêu LDL là <70 mg/dL, và nên sử dụng statin liều cao (*Circulation* 2004;110:227).
- Cân nhắc điều trị aspirin cho những bệnh nhân DM trên 40 tuổi, hoặc có thêm các yếu tố nguy cơ khác. Để dự phòng tiên phát, chỉ cần sử dụng liều thấp (75 đến 162 mg) (*Diabetes Care* 2010;33:1395).

• Đánh giá kiểm soát đường máu bao gồm:

- **Tự theo dõi đường máu (Self monitoring of blood glucose—SMBG)** được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân điều trị insulin, và nó cũng cung cấp những thông tin hữu ích ở những bệnh nhân điều trị không dùng insulin. Những bệnh nhân tiêm nhiều mũi mỗi ngày hoặc sử dụng bơm insulin nên thử đường máu ít nhất 3 lần/ngày. Với những bệnh nhân không sử dụng insulin thì có thể thử ít lần hơn. Chủ yếu là đo đường máu trước bữa ăn và trước khi đi ngủ, nhưng đôi khi cũng cần đo đường máu sau bữa ăn 1 đến 2 giờ để giúp đạt mục tiêu đường máu sau ăn (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S11).

- **Theo dõi đường máu liên tục (Continuous glucose monitoring–CGM)** đã được chứng minh làm giảm HbA1c ở những bệnh nhân trưởng thành trên 25 tuổi có điều trị insulin tích cực. CGM đo nồng độ đường ở dịch mô kẽ, có kết quả rất gần với đường máu thực của bệnh nhân. Đặt chế độ báo động khi đường máu thấp hoặc quá cao có thể rất hữu ích cho những bệnh nhân có đường máu dao động nhiều hoặc hạ đường máu không triệu chứng. CGM hỗ trợ cho SMBG (*N Engl J Med* 2008;359:1464).
- **HbA1c** cho biết giá trị đường máu tổng hợp trong vòng 2 đến 3 tháng trước đó. Nên đo HbA1c mỗi 3 tháng ở những bệnh nhân chưa đạt mục tiêu hoặc có thay đổi chế độ điều trị hoặc có sự biến đổi về tình trạng lâm sàng, đo 2 lần mỗi năm ở những bệnh nhân được kiểm soát tốt. HbA1c giúp khẳng định kết quả tự theo dõi đường máu có chính xác không, và nếu mâu thuẫn nhau thì cần tìm hiểu tại sao. HbA1c cao hơn dự đoán thì các chuyên gia giáo dục đái tháo đường cần kiểm tra máy đo có chính xác không, kỹ thuật đo có đúng không, và lần xuất đo thế nào. Nếu giá trị HbA1c thấp hơn dự đoán thì cần khám xem bệnh nhân có bị mất máu, truyền dịch, hay tan máu không và nồng độ hemoglobin như thế nào. HbA1c và nồng độ glucose huyết tương có mối tương quan rất chặt nên kết quả xét nghiệm có thể bao gồm cả giá trị HbA1c và nồng độ glucose trung bình ước tính (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S11).
- **Ceton** có thể đo được β -hydroxybutyrate trong máu mao mạch bằng máy đo glucose/ ceton cá nhân, Precision Xtra. Có thể xét nghiệm định tính Ceton niệu que bằng Ketostix hoặc viên Acetest. Nên kiểm tra ceton cho bệnh nhân DM type 1 bằng một trong các phương pháp trên khi họ bị sốt, đường máu tăng cao kéo dài (>300 mg/dL), hoặc có các dấu hiệu của nhiễm toan ceton do đái tháo đường (v.d., buồn nôn, nôn, đau bụng). Tại khoa cấp cứu, xét nghiệm β -hydroxybutyrate rất cần thiết cho việc xác định liệu bệnh nhân tăng đường máu có ceton máu không (*Acad Emerg Med* 2006;13(6):683). Các phòng xét nghiệm tại bệnh viện có thể đo được ceton huyết thanh bao gồm acetone, acetoacetate và β -hydroxybutyrate.

CHĂM SÓC Y TẾ

Chăm sóc y tế toàn diện DM bao gồm kết hợp chế độ ăn, tập luyện và dùng thuốc. **Hướng dẫn cho bệnh nhân** về liệu pháp dinh dưỡng tập luyện, tự theo dõi đường máu, sử dụng thuốc, chỉnh liều lượng và cách tiêm insulin đóng vai trò quan trọng để điều trị thành công DM.

Liệu pháp dinh dưỡng (Medical Nutrition Therapy–MNT)

- Liệu pháp dinh dưỡng bao gồm thực hiện chế độ ăn lành mạnh và cân bằng để có

đủ dinh dưỡng và duy trì một cân nặng lý tưởng (*Diabetes Care* 2012;35(suppl 1):S11).

- Những người thừa cân được khuyến cáo nên giảm lượng calo, với mục tiêu tùy từng người bệnh, có thể thấp ở mức 1.000 đến 1.500 Kcal/ngày đối với nữ và 1.200 đến 1.800 Kcal/ngày đối với nam tùy thuộc mức độ hoạt động thể lực và cân nặng ban đầu.
- Lượng calo đưa vào được phân bố như sau: 45% đến 65% tổng năng lượng từ carbohydrate, 10% đến 30% tổng năng lượng từ protein và <30% từ mỡ toàn phần (<7% từ mỡ bão hòa) với lượng cholesterol <300 mg/ngày.
- Ở những bệnh nhân có LDL cholesterol >100 mg/dL (2,6 mmol/L), lượng mỡ toàn phần nên giảm xuống <25% tổng năng lượng, mỡ bão hòa <7% và cholesterol <200 mg/ngày.
- Bệnh nhân có bệnh thận tiến triển nên giảm lượng protein xuống 0,8 g/kg/ngày. Những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính nặng cần giảm thêm cả các thức ăn chứa nhiều kali và phospho.
- “Tính toán lượng carbohydrate” là kỹ năng cần thiết của bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp insulin tích cực có điều chỉnh liều insulin dựa vào khẩu phần carbohydrate trong các bữa ăn chính và phụ.

Luyện tập

Tập thể dục giúp cải thiện sự nhạy cảm với insulin, giảm cả đường máu lúc đói và sau ăn, và đem lại nhiều lợi ích về chuyển hóa, tim mạch và tâm lý cho các bệnh nhân đái tháo đường.

- Nhìn chung, tập thể dục 150 phút/tuần được khuyến cáo như là một phần của lối sống lành mạnh và đã chứng minh giúp phòng ngừa và kiểm soát bệnh DM type 2.
- Mỗi bệnh nhân cần hướng dẫn tập thể dục riêng, và họ thường chăm tập hơn khi được bác sĩ tư vấn về cách tập.

Đái tháo đường ở bệnh nhân nội trú

ĐẠI CƯƠNG

Chỉ định nhập viện liên quan đến đái tháo đường

- Nhiễm toan ceton DM (diabetic ketoacidosis–DKA)** đặc trưng bởi đường máu >250 mg/dL, đi kèm với pH máu động mạch <7,30 hoặc bicarbonat huyết tương <15 mEq/L và có ceton máu hoặc ceton niệu ở mức trung bình.
- Tình trạng tăng áp lực thẩm thấu không nhiễm ceton** bao gồm đường máu tăng rất cao (≥ 400 mg/dL) và tăng áp lực thẩm thấu máu (>315 mOsm/kg), thường đi kèm với rối loạn ý thức.
- Hạ đường huyết** cần phải nhập viện nếu nguyên nhân là do thuốc sulfonyurea

(SFU), cố tình dùng quá liều thuốc, có hôn mê, co giật, chấn thương hoặc tổn thương thần kinh kéo dài.

- **DM type 1 mới phát hiện** hoặc DM thai kỳ mới phát hiện có thể cần nhập viện dù không có nhiễm toan ceton (xem phần DM type 1 và DM có toan ceton).
- **Bệnh nhân DM type 2** hiếm khi phải nhập viện, kể cả lúc khởi trị hoặc chuyển sang điều trị insulin, trừ khi có tăng đường huyết nặng và có thay đổi ý thức hoặc có tổn thương cơ quan khác.

Điều trị đái tháo đường ở bệnh nhân nội trú

Tăng đường máu khá phổ biến ở các bệnh nhân nội trú, có thể do DM đã được chẩn đoán, DM chưa được chẩn đoán, do thuốc hoặc tăng đường máu do stress. Khoảng 40% số bệnh nhân tại các khoa nội và ngoại chung có tăng đường huyết và khoảng 80% bệnh nhân ở khoa hồi sức tích cực (intensive care unit–ICU) có tăng đường huyết thoáng qua hoặc kéo dài, bao gồm các bệnh nhân DM type 1 lúc nhập viện.

- Xét nghiệm HbA1c có thể giúp phát hiện những bệnh nhân DM chưa được chẩn đoán trước đó, cũng như đánh giá tình trạng kiểm soát đường máu trong thời gian trước khi nhập viện. HbA1c không chính xác ở những bệnh nhân thiếu máu nặng, chảy máu, tan máu hoặc được truyền máu.
- Không có nhiều dữ liệu về các liệu pháp không insulin cho bệnh nhân nội trú.
 - Để điều trị thuốc lúc nhập viện được phù hợp cần sự đánh giá cẩn thận về các thuốc đái tháo đường điều trị tại nhà, mức kiểm soát đường máu, chức năng thận, các thăm dò chẩn đoán và điều trị, và nhu cầu điều trị insulin.
 - Những bệnh nhân nhịn ăn để làm các xét nghiệm chẩn đoán và điều trị cần dừng tất cả các thuốc DM không phải insullin.
 - **Những bệnh nhân nhập viện vì bệnh khác không phải DM và ăn uống bình thường** thì có thể tiếp tục hoặc điều trị lại thuốc DM như ở nhà, trừ khi có chống chỉ định đặc biệt.
 - Những bệnh nhân DM điều trị tại các khoa tâm thần, phục hồi chức năng hoặc đã ổn định chuẩn bị ra viện nên được điều trị bằng các thuốc không phải là insulin.
- **Mục tiêu đường máu ở bệnh nhân nội trú** được thiết lập để làm giảm tối đa tỷ lệ tử vong, bệnh tật và giảm thấp nhất nguy cơ hạ đường huyết (*Endocr Pract* 2009;15:353).
 - Với những bệnh nhân nặng, mục tiêu đường máu là từ 140 đến 180 mg/dL (7,8 đến 10 mmol/L), và phải được theo dõi liên tục để tránh hạ đường huyết.
 - Với những bệnh nhân bình thường, mục tiêu đường máu lúc đói và trước bữa ăn là 140 mg/dL (7,8 mmol/L), đường máu sau ăn hoặc bất kỳ là <180 mg/dL(10,0 mmol/L).

Điều trị tăng đường huyết cho những bệnh nhân nặng

- Truyền insulin tĩnh mạch được khuyến cáo cho các bệnh nhân nặng, phẫu thuật

cấp cứu hoặc phẫu thuật lớn (xem Xử trí một số bệnh cụ thể quanh phẫu thuật, Chương 1, Chăm sóc bệnh nhân nội khoa). Có khá nhiều phác đồ hướng dẫn chỉnh liều insulin dựa vào đường máu mao mạch đo hàng giờ tại giường bệnh.

- Để phòng ngừa hạ đường huyết hoặc toan ceton, nên truyền thêm dịch dextrose hoặc dịch cung cấp calo khác. Nếu bệnh nhân cần hạn chế dịch, thì cho truyền dextrose 10% với tốc độ 10 đến 25 mL/giờ để cung cấp nguồn năng lượng phù hợp và ổn định.
- Khi chuyển từ truyền insulin tĩnh mạch sang tiêm insulin dưới da thì nên thực hiện vào trước bữa ăn, tốt nhất là trước bữa sáng. Ngừng truyền Insulin sau 30 phút đến 1 giờ khi bệnh nhân được tiêm dưới da insulin thường (regular) hoặc insulin bán chậm (intermediate-acting); tuy nhiên nếu là insulin tác dụng nhanh (rapid-acting) thì nên ngưng truyền insulin sớm sau khi tiêm dưới da insulin.

Điều trị tăng đường máu cho những bệnh nhân thường

- Tất cả các bệnh nhân có tăng đường máu cần được kiểm tra đường máu lúc nhập viện, và sau đó là 4 lần/ngày, đặc biệt ở những bệnh nhân điều trị bằng insulin.
- Phác đồ thường được sử dụng là “liều bậc thang” (“sliding scale”) được chứng minh là chỉ giúp kiểm soát đường máu gần tối ưu so với phác đồ tiêm insulin nền/bolus và nó không phù hợp cho bệnh nhân DM type 1 dù đường máu lúc nhập viện là bao nhiêu hoặc bệnh nhân DM type 2 điều trị bằng insulin (*Diabetes Care* 2007;30:2181; *Diabetes Care* 2011;34:256). Tất cả các bệnh nhân có đường máu >150 mg/dL nên được cân nhắc tiêm insulin nền hoặc liều pháp insulin nền/bolus, chỉ sử dụng phác đồ “liều bậc thang” cho các bệnh nhân có tăng đường máu nhẹ và không liên tục.
- Với những bệnh nhân chưa điều trị insulin bao giờ, liều insulin nền bắt đầu khoảng 0,2 UI/kg. Nếu đường máu >200 mg/dL, thì cho tiêm thêm insulin trước các bữa ăn với liều là 0,2UI/kg chia cho 3 bữa ăn.

Ví dụ: một bệnh nhân nặng 80 kg, có đường máu là 250 mg/dL. Liều insulin khởi đầu là 16 đơn vị insulin tác dụng kéo dài cộng với 5 đơn vị insulin nhanh trước mỗi bữa ăn. Có thể tăng liều insulin trước mỗi bữa ăn 1 đến 2 đơn vị cho mỗi 50 mg/dL đường máu cao hơn mức 150 mg/dL.

- Các bệnh nhân DM type 1 nên tiếp tục sử dụng liều insulin ở nhà hoặc tiếp tục sử dụng bom insulin nếu điều kiện tại bệnh viện cho phép. Liều insulin ở bệnh nhân DM type 2 lúc nhập viện nên giảm 20% đến 50%.
- Các mũi insulin ở các bữa ăn nên được tiêm ngay trước hoặc ngay sau bữa ăn và nên tăng liều dựa trên yếu tố hiệu chỉnh thức ăn hoặc đường máu trước bữa ăn tại lúc tiêm. Tuy nhiên cần bỏ hoặc giảm lượng insulin hiệu chỉnh (thêm vào các mũi tiêm nền/bolus) cho mũi tiêm lúc đi ngủ hoặc về đêm; hoặc nên đặt mục tiêu đường máu cần can thiệp ở mức cao hơn.

- Phải điều chỉnh liều insulin nền và insulin tiêm trước các bữa ăn của ngày hôm sau nếu thường xuyên phải hiệu chỉnh liều insulin hoặc có sự thay đổi về tình trạng lâm sàng hoặc các thuốc điều trị khác.
- Những bệnh nhân có tăng đường máu quá cao ($>300 \text{ mg/dL}$ hoặc $16,7 \text{ mmol/L}$) ở 2 lần đo đường máu liên tiếp trở lên thì phải kiểm tra ngay điện giải đồ và ceton xem có bị nhiễm toan ceton không.
- Hạ đường huyết cần được điều trị ngay lập tức bằng glucose uống hoặc tiêm tĩnh mạch, và cần thử đường máu mao mạch mỗi 10 phút 1 lần cho đến khi ổn định $>100 \text{ mg/dL}$ ($5,5 \text{ mmol/L}$). Cần đánh giá lại liều insulin hàng ngày và các yếu tố nguy cơ của hạ đường huyết (suy giảm chức năng thận, rối loạn chức năng gan, ăn kém) đối với tất cả các trường hợp có đường máu $<70 \text{ mg/dL}$ ($3,9 \text{ mmol/L}$) (ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes) (*Endocr Pract* 2006;12:458).
- **Dinh dưỡng qua đường ruột** (*Mayo Clin Proc* 1996;71:587). Cần ghép các bữa ăn ngắn quãng bơm qua sonde với các mũi tiêm insulin tác dụng nhanh (regular insulin) hoặc insulin tác dụng trung gian NPH. Những bệnh nhân có đường máu cao từ trước thì ngoài các mũi insulin được tiêm để kiểm soát đường máu do nuôi ăn qua sonde còn cần thêm một mũi insulin nền. Ví dụ như tăng đường máu do nuôi dưỡng vào ban đêm kéo dài khoảng 6 đến 8 giờ nên cần được kiểm soát bởi insulin NPH, kèm hoặc không kèm theo mũi insulin nền. Ở bệnh nhân nuôi dưỡng qua sonde liên tục, insulin NPH có thể được tiêm 3 đến 4 lần/ngày, cho phép điều chỉnh liều insulin nếu việc nuôi dưỡng qua sonde bị gián đoạn.
- **Dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch** (Total parenteral nutrition–TPN). Bệnh nhân được nuôi dưỡng hoàn toàn đường tĩnh mạch thường có tăng đường máu và một số trường hợp cần một lượng insulin lớn. Xem Chương 2, Dinh dưỡng hỗ trợ, điều trị insulin ở bệnh nhân nuôi dưỡng hoàn toàn đường tĩnh mạch.

Hướng dẫn điều trị quanh phẫu thuật ở bệnh nhân DM

Viện Sức khỏe quốc gia Vương quốc Anh (*National Health Service in the United Kingdom*) đã xuất bản hướng dẫn đầy đủ về kiểm soát đường máu quanh phẫu thuật ở các bệnh nhân người lớn (*Diabet Med* 2012;29:420).

- Lên kế hoạch cho cuộc phẫu thuật gồm đánh giá các nguy cơ, xếp lịch mổ sớm để hạn chế thời gian nhịn ăn, truyền glucose, điều chỉnh liều insulin truyền tĩnh mạch để kiểm soát đường máu và quay trở lại liệu pháp điều trị tại nhà trước đó càng sớm càng tốt.
- Nói chung, không nên xếp lịch mổ phiên cho những bệnh nhân kiểm soát DM kém, với $\text{HbA1c} >8,5\%$. Cần cố gắng điều trị để kiểm soát tốt đường máu trước khi nhập viện để phẫu thuật.
- Cần đánh giá trước mổ về tình trạng đường máu, acid-base, điện giải (kali, magie, phosphat) và dịch.

- Mục tiêu đường máu trong và quanh cuộc mổ được khuyến cáo là từ 108 đến 180 mg/dL (6 đến 10 mmol/L). Nên thử đường máu hàng giờ cho bệnh nhân DM đang điều trị bằng insulin hoặc cần điều trị insulin quanh cuộc mổ.
- Trong trường hợp cấp cứu, cần loại trừ biến chứng nhiễm toan ceton hoặc biến chứng thần kinh giả cấp cứu ngoại khoa. Cần điều chỉnh tăng đường máu, hạ đường máu, nhiễm toan, rối loạn nước-điện giải trước mổ nếu có thể.
- Những bệnh nhân làm tiểu phẫu hoặc phẫu thuật nhưng không cần nằm viện thì nên tiếp tục sử dụng liều insulin nền và cho lại liều bolus có điều chỉnh ngay sau phẫu thuật.
- Trường hợp mổ cấp cứu hoặc mổ phiền lớn thì bệnh nhân nên được truyền insulin tĩnh mạch, có truyền bổ sung glucose và kali để kiểm soát đường máu đạt mục tiêu. Bắt buộc phải đo đường máu hàng giờ để điều chỉnh tốc độ truyền insulin và glucose. Cần xét nghiệm Kali máu ít nhất là 2 giờ/lần và bù tích cực nếu cần thiết.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1 VÀ TOAN CETON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đái tháo đường type 1

ĐẠI CƯƠNG

Để điều trị thành công DM type 1 cần có sự xử lý toàn diện. Cơ hội thành công sẽ cao nhất khi bệnh nhân được điều trị bởi một nhóm các thầy thuốc gồm các bác sĩ chuyên khoa, chuyên gia hướng dẫn DM, chuyên gia dinh dưỡng và một số chuyên gia khác.

CHẨN ĐOÁN

Đa số bệnh nhân DM type 1 được chẩn đoán ở trẻ nhỏ hoặc trẻ vị thành niên, thường sau đợt nhiễm toan ceton hoặc đường máu rất cao, có ceton niệu. Tuy nhiên, DM type 1 cũng có thể xuất hiện ở các lứa tuổi khác, và do tăng đường máu có các tiền triệu rất đa dạng nên việc chẩn đoán DM type 1 ở người lớn có thể rất khó khăn.

- Cần nghĩ tới DM type 1 khi bệnh nhân có tiền sử gia đình bị bệnh DM type 1, bệnh tuyến giáp hoặc bệnh tự miễn khác.
- Có tình trạng toan ceton gợi ý DM type 1, nhưng cần làm các xét nghiệm khẳng định chẩn đoán để có điều trị phù hợp.
- Kháng thể kháng insulin, kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase

(antibodies to glutamic acid decarboxylase [anti-GAD]), kháng thể kháng tyrosine phosphatases IA-2 và IA-2 β . Xét nghiệm một hoặc nhiều các kháng thể này, cùng với C-peptid giúp khẳng định chẩn đoán DM type 1, tuy nhiên có 20% số bệnh nhân người lớn có thiếu hụt insulin có kháng thể âm tính (*Diabetes Care*, 2012;35(suppl 1):64).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị DM type 1 cần insulin thay thế suốt đời, và có sự kết hợp chặt chẽ giữa liều insulin với chế độ ăn và hoạt động thể lực.

- **Các loại insulin.** Sau khi tiêm dưới da, có sự biến thiên về thời gian tác dụng và đỉnh tác dụng của các loại insulin giữa các cá thể khác nhau và sự biến thiên giữa những ngày khác nhau ở cùng một cá thể. (Bảng 23-1).
 - **Insulin tác dụng nhanh** bao gồm insulin lispro, insulin aspart, và insulin glulisine. Insulin regular là insulin tác dụng ngắn, có thể sử dụng tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da. Một liều insulin regular tiêm tĩnh mạch có thể phát huy tác dụng cao nhất trong 10 đến 30 phút và kéo dài 1 giờ.
 - **Insulin tác dụng trung gian**, bao gồm NPH (isophane) và lente (hiện không có tại Mỹ) được giải phóng chậm từ vị trí tiêm dưới da, đạt đỉnh tác dụng trong 6 đến 12 giờ, kéo dài 18 giờ.
 - **Insulin tác dụng dài** được hấp thu chậm hơn dạng tác dụng trung gian. Insulin tác dụng dài tạo ra nồng độ insulin nền ổn định khi tiêm 1 đến 2 lần/ngày. Insulin glargin và insulin detemir là dạng insulin đồng phân (analog) không có đỉnh tác dụng, được sinh tổng hợp có thời gian tác dụng kéo dài hơn. Loại insulin này thường được tiêm dưới da 1 lần/ngày trước khi đi ngủ, theo phác đồ cùng với các mũi insulin tác dụng nhanh tiêm trước bữa ăn. Một số bệnh nhân DM type 1 được kiểm soát đường máu tốt hơn khi tiêm insulin nền 2 lần/ngày thay vì 1 lần/ngày.
 - **Nồng độ.** Nồng độ insulin chuẩn là 100 UI/mL (U-100), với lọ 10 mL chứa 1000 UI. Dạng insulin regular nồng độ cao 500 UI/mL (Humulin U-500) dành cho một số ít bệnh nhân có bị kháng insulin nặng (thường là DM type 2). Lọ insulin U-500 là 20 mL.
 - **Insulin hỗn hợp.** Có thể trộn Insulin tác dụng nhanh và tác dụng ngắn (regular, lispro, aspart, và glulisine) cùng với insulin NPH trong cùng 1 bơm tiêm để tiện sử dụng. Nên lấy insulin tác dụng nhanh trước, để tránh nhiễm chéo, và insulin hỗn hợp này nên được tiêm ngay. Loại insulin pha trộn sẵn khi bán không cho phép điều chỉnh liều từng insulin thành phần nhưng thuận tiện cho những bệnh nhân không thể hoặc không muốn tự trộn insulin. Insulin hỗn hợp là một lựa chọn cho những bệnh nhân DM type 2 có chế độ ăn và vận động điều độ, nhưng nhìn chung thì không nên sử dụng cho DM type 1.

Bảng 23-1

Dược động học của các loại insulin người sau khi tiêm dưới da

Loại insulin	Thời gian bắt đầu tác dụng (giờ)	Đỉnh tác dụng (giờ)	Thời gian kéo dài tác dụng (giờ)
Tác dụng nhanh			
Lispro, aspart, glulisine	0,25–0,50	0,50–1,50	3–5
Regular	0,50–1,00	2–4	6–8
Tác dụng trung gian			
NPH	1–2	6–12	18–24
Lente*	1–2	6–12	18–24
Tác dụng dài			
Glargine	4–6	Không có ^a	20–24
Detemir	3–4		18–24
Ultralente*	3–4	Thay đổi	18–24
PZI*	3–4	Không rõ	18–24

*Không có tại Mỹ, có thể có hàng không chính hãng

^aLiều insulin và sự biến thiên giữa các cá thể về mức độ hấp thu và độ thanh thải ảnh hưởng đến các thông số dược động học. Thời gian tác dụng của insulin kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận. Sau tiêm khoảng 5 giờ, insulin glargin đạt được tác dụng kéo dài 24 giờ mà không có đỉnh tác dụng.

PZI: protamine zinc insulin.

- **Tiêm dưới da insulin.** Bụng, đùi, mông, cánh tay là những vị trí phù hợp cho tiêm insulin dưới da. Insulin được hấp thu nhanh nhất là ở bụng, sau đó là cánh tay, mông và đùi, có thể do sự khác biệt về tưới máu giữa các vùng. Các vị trí tiêm nên được quay vòng trong từng khu vực, hơn là tiêm ngẫu nhiên ở bất kỳ vùng nào, để giảm thiểu sự hấp thu thất thường. Tập thể dục hoặc xoa bóp vào vị trí tiêm có thể đẩy nhanh quá trình hấp thu insulin.
- **Nhu cầu insulin** để kiểm soát đường máu tối ưu là khoảng 0,5 đến 0,8 UI/kg/ngày đối với một bệnh nhân trung bình không béo phì. Liều thận trọng 0,4 UI/kg/ngày khi điều trị khởi đầu cho một bệnh nhân mới chẩn đoán, sau đó chỉnh liều dựa trên kết quả tự theo dõi đường máu. Có thể cần liều cao hơn ở những bệnh nhân béo phì hoặc đề kháng insulin, trẻ vị thành niên hoặc những tháng cuối thai kỳ.
- **Chế độ điều trị** gồm tiêm **nhiều mũi insulin** bao gồm mũi nền, các mũi trước bữa ăn và liều hiệu chỉnh thường được sử dụng để kiểm soát đường máu tối ưu ở cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú. Khi áp dụng liệu pháp này, cần thử đường máu mao mạch 4 lần/ngày vào 10 đến 30 phút trước bữa ăn và trước khi đi ngủ.

- Đã tạo insulin nền, có thể tiêm insulin NPH tiêm 2 lần/ngày, insulin detemir 1 hoặc 2 lần/ngày, insulin glargine 1 lần/ngày. Liều khởi đầu hợp lý là 0,2 UI/kg, chia cho hai hoặc một mũi tiêm. Insulin nền nên chiếm 40% đến 50% tổng liều insulin trong ngày, có thể điều chỉnh 5% đến 10% mỗi ngày đến khi đường máu lúc đói <130 mg/dL. Nhìn chung, insulin nền có thể tiêm không liên quan đến bữa ăn hoặc chế độ ăn, và không nên ngừng nếu không có yêu cầu đặc biệt.
 - Liều insulin trước bữa ăn hoặc liều insulin bolus được điều chỉnh dựa vào đường máu, lượng thức ăn carbohydrate dự kiến và mức độ hoạt động thể lực dự kiến. Tiêm insulin trước bữa ăn được khuyến cáo mạnh mẽ ở những bệnh nhân nội trú ăn thức ăn lỏng hoặc thức ăn thường. Tổng liều insulin trước các bữa ăn nên tương đương với tổng liều insulin nền, chia đều cho 3 mũi tiêm trước hoặc sau bữa ăn. Có thể sử dụng insulin thường nhưng các loại insulin nhanh (lispro, aspart, hoặc glulisine) được ưa dùng hơn. Nên dừng mũi insulin trước bữa ăn nếu bệnh nhân không ăn đường miệng hoặc không ăn được ít nhất là nửa suất ăn thông thường, hoặc bỏ thuốc. Những bệnh nhân DM type 1 ngoại trú được hướng dẫn thử đường máu 4 lần/ngày và chỉnh liều nếu ăn muộn hoặc bỏ bữa.
 - Thành phần thứ 3 của chế độ điều trị insulin toàn diện là insulin “hiệu chỉnh”, tương tự như “liều bậc thang”, điều chỉnh dựa vào đường máu mao mạch trước bữa ăn và mức độ nhạy cảm insulin ước tính của bệnh nhân. Nhìn chung, liều insulin hiệu chỉnh ở bệnh nhân gầy nên thấp hơn ở bệnh nhân béo và đề kháng insulin nhiều hơn. Insulin hiệu chỉnh và insulin trước bữa ăn nên là cùng một loại insulin và được tiêm trong cùng 1 syringe.
- **Truyền insulin dưới da liên tục** sử dụng một bơm insulin được sử dụng rộng rãi ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 và ngày càng nhiều ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.
 - Thông thường, chế độ điều trị được lập trình để cung cấp 50% tổng liều insulin trong ngày bằng insulin nền, phần còn lại là các mũi insulin tiêm bolus trước bữa ăn.
 - Bơm insulin có những đặc điểm ưu việt, cho phép bệnh nhân có thể điều chỉnh một cách tinh tế các liều insulin nền và bolus, nhưng họ cần được đào tạo để sử dụng hết các chức năng của bơm.
 - Những bệnh nhân sử dụng bơm insulin tại nhà có thể được phép tiếp tục sử dụng tại bệnh viện nếu ý thức tỉnh táo, và chế độ điều trị bằng bơm insulin liên tục có thể được xây dựng và giám sát bởi thầy thuốc có kiến thức về lĩnh vực này. Cần ghi lại tất cả các liều insulin đưa vào dù bằng bơm insulin hoặc tiêm dưới da. Những bệnh nhân sử dụng bơm insulin có thể cần những quy định riêng hoặc những y lệnh đặc biệt.

Toan ceton do đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Toan ceton do DM, một biến chứng nguy hiểm của DM, xảy ra ở khoảng 5% bệnh nhân DM type 1 hàng năm và có thể xảy ra ở những bệnh nhân DM type 2 thiếu hụt insulin.

Sinh lý bệnh

Toan ceton do DM là một tình trạng dị hóa, hậu quả của thiếu insulin trầm trọng, thường kết hợp với các stress và sự hoạt hóa của các hormon đối kháng (v.d., catecholamin, glucagon).

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố thúc đẩy toan ceton do DM bao gồm sự gián đoạn liệu pháp insulin vô tình hoặc cố ý, nhiễm trùng nặng, chấn thương, nhồi máu cơ tim và có thai. Toan ceton có thể là triệu chứng đầu tiên của DM type 1 và rất hiếm, ở DM type 2.

Phòng chống

Trong nhiều trường hợp, toan ceton do DM có thể phòng ngừa được, và sự xuất hiện của nó thể hiện sự thất bại của hướng dẫn y tế, truyền thông và giải quyết vấn đề. Vì vậy cần tăng cường hướng dẫn cho bệnh nhân về DM mỗi khi có cơ hội, nhấn mạnh đặc biệt vào (a) các kỹ năng tự chăm sóc bản thân trong những ngày bị ốm mệt, (b) trong những ngày bị ốm mệt, cơ thể cần nhiều insulin hơn chứ không phải ít hơn, (c) xét nghiệm máu hoặc nước tiểu tìm ceton, (d) làm cách nào để có sự tư vấn phòng bệnh kịp thời.

CHẨN ĐOÁN

Bệnh sử

Bệnh nhân có thể có nhiều triệu chứng như tiểu nhiều, uống nhiều, gầy sút cân, buồn nôn, nôn và triệu chứng đau bụng khu trú mơ hồ thường xuất hiện khi có tăng đường huyết kéo dài. Cần sự cảnh giác cao vì các triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu.

Khám thực thể

- Nhip tim nhanh, giảm độ dày mao mạch, khó thở nhanh sâu (thở kiểu Kussmaul), hơi thở mùi táo chín là các triệu chứng thường gặp.

- Các triệu chứng tiêu hóa nổi bật và khám bụng thấy co cứng bụng có thể dẫn đến nghi ngờ bệnh lý trong ổ bụng.
- Luôn có dấu hiệu mất nước, và có thể gặp suy hô hấp, shock và hôn mê.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion, tăng β -hydroxy-butyrate hoặc ceton máu. (xét nghiệm bán định lượng acetone, acetoacetate, and β -hydroxybutyrate).
- Đường máu thường tăng, nhưng có thể chỉ tăng vừa phải (≤ 300 mg/dL) ở 10% đến 15% số bệnh nhân toan ceton do DM. Có thai và uống rượu có thể gây “nhiễm toan ceton có đường máu bình thường”.
- Ceton niệu (+) rất phổ biến.
- Những kết quả khác là hạ natri máu, tăng kali máu, tăng ure máu và tăng áp lực thẩm thấu.
- Nồng độ amylase, transaminase và/ hoặc triglyceride trong máu có thể tăng.
- Cần tập trung tìm nguyên nhân nhiễm trùng nếu có triệu chứng lâm sàng gợi ý.
- Phải làm điện tâm đồ để xem có rối loạn điện giải và thiếu máu cơ tim kín đáo không.

ĐIỀU TRỊ

Các bệnh nhân DM có toan ceton nên được điều trị tại khoa hồi sức tích cực (intensive care unit–ICU). **Nếu điều trị tại các khoa khác, bắt buộc phải theo dõi sát cho đến khi hết toan ceton và tình trạng bệnh nhân ổn định.** Các biện pháp điều trị ưu tiên là bù dịch, truyền tĩnh mạch insulin thỏa đáng và bù kali. Truyền bicarbonat, magie, phosphat hoặc các biện pháp khác có thể có hiệu quả ở một số bệnh nhân nhất định.

- Cân thiết lập ngay **đường truyền tĩnh mạch và các biện pháp hỗ trợ**.
- Các bệnh nhân toan ceton do DM thường bị thiếu hụt khoảng vài lít dịch, có thể ước lượng bằng cách lấy cân nặng gần đây trừ đi cân nặng hiện tại. **Lượng dịch** mất trung bình ở phần lớn bệnh nhân là khoảng 7% đến 9% cân nặng. Tụt huyết áp chứng tỏ bệnh nhân bị mất >10% lượng dịch cơ thể (Diabetes Care 2004;27:S94).
 - Khởi đầu, nên **bù lại thể tích toàn hoàn** bằng dung dịch muối đẳng trương (0,9%). Cần truyền nhanh một lít đầu tiên (nếu chức năng tim bình thường), sau đó truyền thêm dịch với tốc độ 0,5 đến 1 lít/giờ cho đến khi các dấu hiệu sinh tồn ổn định và bệnh nhân bắt đầu có nước tiểu, thường trong vòng 2 đến 3 giờ. Có thể bù lượng dịch còn lại với tốc độ chậm hơn. Có thể truyền dung dịch muối nhược trương (0,45%) cho những bệnh nhân tăng Natri máu nặng (>150 mEq/L) và sau khi đã ổn định huyết áp.

- Mục tiêu tiếp theo là **bù lại lượng dịch cơ thể còn thiếu**, có thể sử dụng dung dịch muối nhược trương 0,45% với tốc độ 150 đến 500 mL/giờ nếu natri máu hiệu chỉnh bình thường hoặc tăng; NaCl 0,9% với tốc độ tương đương nếu natri máu hiệu chỉnh giảm. Tốc độ truyền dịch phụ thuộc vào tình trạng mất nước và chức năng tim, thận. Không nên thay đổi áp lực thẩm thấu máu quá 3 mOsm/kg/giờ. Đánh giá bù dịch có hiệu quả hay không phụ thuộc vào huyết áp, lượng nước tiểu và thăm khám lâm sàng.
- Tiếp tục **duy trì bù dịch** cho đến khi lượng dịch vào-ra đạt cân bằng dương-tương đương với lượng dịch thiếu đã ước tính. Bù đủ dịch cho một bệnh nhân toan ceton điển hình có thể mất tới 12 đến 24 giờ.
- **Liệu pháp insulin.** Cần truyền đủ lượng insulin để cắt đứt quá trình tổng hợp ceton và làm giảm đường máu.
 - **Tiêm bolus tĩnh mạch ngay một mũi insulin regular**, 10 đến 15 UI (0.15 U/kg). Tiếp đó, cho truyền tĩnh mạch liên tục insulin regular với tốc độ khởi đầu 5 đến 10 UI/giờ (hoặc 0.1 U/kg/giờ). Pha 100 UI insulin regular trong 100 mL muối đẳng trương, truyền với tốc độ 10 mL/giờ cung cấp 10 UI insulin/giờ.
 - **Đường máu giảm từ 50 đến 75 mg/dL/giờ** là đáp ứng tốt, giảm ít hơn có thể do đề kháng insulin, bù dịch chưa đủ, liều hoặc tốc độ truyền insulin chưa thích hợp. Nếu nghi ngờ đề kháng insulin, có thể tăng nhanh liều insulin 50 đến 100% mỗi giờ cho đến khi có đáp ứng tốt về đường máu.
 - Không nên **giảm đường máu quá nhanh** >100 mg/dL/giờ để tránh nguy cơ phù não.
 - **Duy trì truyền insulin tốc độ 1 đến 2 UI/giờ** (không hạn định) cho đến khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cải thiện, bicarbonat máu tăng ≥15 mEq/L, và mất khoảng trống anion. Khi bệnh nhân có thể ăn đường miệng được, có thể chuyển sang tiêm insulin dưới da và ngừng truyền tĩnh mạch. Phải **tiêm mũi insulin dưới da đầu tiên từ 30 đến 60 phút trước khi ngừng truyền insulin tĩnh mạch**. Do bắt đầu tiêm trở lại cả mũi insulin nền và insulin trước các bữa ăn nên cần chọn thời điểm ngừng truyền thích hợp, ví dụ trước bữa ăn sáng hoặc tối cho thuận tiện.
- Khi đường máu giảm xuống dưới 250 mg/dL thì cần truyền **dung dịch dextrose 5%** pha cùng muối nhược trương 0,45% và giảm tốc độ truyền insulin tới 0,05 UI/kg/giờ để tránh gây hạ đường huyết nặng. Cần nhắc truyền riêng dextrose với tốc độ 50–100 mL/giờ và điều chỉnh mức bù dịch cho phù hợp. Truyền nhanh dextrose cùng với giảm liều insulin có thể đưa đến hậu quả tăng đường máu trở lại.
- Phải luôn đề phòng **thiếu kali** bất kể kết quả xét nghiệm kali máu nhập viện là bao nhiêu. Truyền insulin thúc đẩy vận chuyển kali vào trong tế bào.
 - Mục tiêu là duy trì nồng độ kali huyết thanh trong giới hạn bình thường để phòng ngừa các biến chứng tim mạch nguy hiểm của hạ kali máu. Cần theo dõi

sát kali máu ngay từ đầu, bao gồm cả điện tâm đồ để loại trừ trường hợp hiếm gặp là tăng kali máu đe dọa tính mạng.

- Bổ sung Kali vào dịch truyền một cách thường quy (cân nhắc bắt đầu từ lít dịch thứ 2 hoặc 3) với tốc độ từ 10 đến 20 mEq/giờ ngoại trừ bệnh nhân tăng kali máu ($>6,0 \text{ mmol/L}$ và/hoặc có thay đổi trên điện tâm đồ), suy thận hoặc chấn thương có thiếu niệu (bằng đặt sonde bàng quang).
- Bệnh nhân có hạ kali máu nên được bổ sung kali với liều cao hơn, $\geq 40 \text{ mEq/giờ}$, tùy thuộc mức độ nặng.
- Kali clorua là sự lựa chọn ban đầu, nhưng về sau có thể đổi sang kali phosphat để giảm lượng clo ở những bệnh nhân không có suy thận nặng.

• Theo dõi điều trị

- Nên đo đường máu hàng giờ, điện giải đồ máu mỗi 1–2 giờ, và khí máu động mạch khi cần ở những bệnh nhân toan kali nặng hoặc giảm oxy máu.
- Natri máu có xu hướng tăng khi đường máu giảm dần, nếu không tăng thì có thể là do bệnh nhân được bù dịch quá nhiều bằng nước tự do.
- Không cần thiết phải đo ceton máu thường xuyên vì tình trạng ceton máu có thể còn tồn tại khi lâm sàng đã có sự cải thiện và vì các phương pháp xét nghiệm đang được sử dụng rộng rãi hiện nay đo lượng ceton toàn phần, chứ không chỉ đo β -hydroxybutyrate. Khôi phục khả năng đệm của thận bằng cách bình thường hóa mức bicarbonate huyết thanh và xóa khoảng trống anion là những chỉ dấu đáng tin cậy hơn của sự phục hồi về chuyển hóa.
- Sử dụng sơ đồ là một phương pháp hiệu quả để theo dõi các thông tin lâm sàng (v.d., cân nặng, cân bằng dịch, tình trạng tinh thần) và các kết quả xét nghiệm khi điều trị bệnh nhân DM có nhiễm toan ceton.
- Có thể phải theo dõi điện tâm đồ liên tục để điều chỉnh kịp thời kali ở những bệnh nhân thiếu niệu hoặc suy thận.

• Sử dụng bicarbonate không phải là điều trị thường quy và còn có thể có hại trong một số trường hợp nhất định.

- Cân nhắc điều trị bicarbonate cho bệnh nhân DM nhiễm toan ceton có (a) shock hoặc hôn mê, (b) toan hóa nặng ($\text{pH} < 6,9$), (c) dự trữ kiềm giảm nặng (bicarbonate huyết thanh $< 5 \text{ mEq/L}$), (d) rối loạn chức năng tim hoặc suy hô hấp do nhiễm toan, hoặc (e) tăng kali máu nặng.
- Natri bicarbonate, 50 đến 100 mEq trong 1 lít muối 0,45% truyền tĩnh mạch trong 30 đến 60 phút, có thể được sử dụng trong những trường hợp nêu trên. Điều trị bằng bicarbonate được điều chỉnh dựa vào pH máu động mạch và được duy trì cho đến khi hết chỉ định.
- Cần lưu ý để tránh gây hạ kali máu, mỗi lần truyền bicarbonate cần bổ sung 10 mEq Kali, trừ trường hợp bệnh nhân bị tăng kali máu.
- Dự trữ phosphat và magie bị giảm ở những bệnh nhân DM có nhiễm toan ceton,

và nồng độ trong máu (đặc biệt là phosphat) còn giảm nữa trong quá trình điều trị bằng insulin. Triệu chứng lâm sàng của những thay đổi này không rõ ràng, và không cần thiết phải bổ sung phosphat và magie một cách thường quy, đặc biệt nếu bệnh nhân có khả năng ăn uống đường miệng trở lại.

- Ở những bệnh nhân giảm phosphat máu mà không bù được đường uống, có thể cân nhắc thêm kali phosphat trong dịch truyền (xem Chương 12, Cân bằng nước và điện giải).
- Bổ sung magie được chỉ định ở những bệnh nhân có rối loạn nhịp thất, có thể bằng truyền tĩnh mạch magie sulfat (50%) với liều từ 2,5 đến 5,0 mL (10 đến 20 mEq Magie).
- **Điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch** nên được bắt đầu sớm khi có bằng chứng hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm hoặc các nhiễm trùng có thể điều trị được khác. Có thể dùng thuốc kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm cho những bệnh nhân nhiễm khuẩn, trong lúc chờ kết quả lấy máu. Chú ý là ở bệnh nhân DM nhiễm toan ceton thường không có sốt, nên cần nghi ngờ nhiễm khuẩn nếu bệnh nhân có sốt.

BIẾN CHỨNG

Biến chứng của toan ceton do DM có thể đe dọa tính mạng nên cần được phát hiện và điều trị ngay lập tức.

- **Toan lactic** có thể là hậu quả của mất nước kéo dài, shock, nhiễm khuẩn và thiếu oxy mô ở những bệnh nhân toan ceton do DM. Phải nghĩ đến toan lactic ở những bệnh nhân toan chuyển hóa khó điều trị và khoảng trống anion tồn tại dai dẳng dù đã điều trị tối ưu toan ceton do DM. Bù dịch đầy đủ, khống chế nhiễm trùng, sử dụng bicarbonate một cách thận trọng là các bước tiếp cận điều trị.
- **Huyết khối động mạch** gây đột quy, nhồi máu cơ tim và thiếu máu chi xảy ra nhiều hơn ở các bệnh nhân toan ceton do DM. Tuy nhiên, dùng thuốc chống đông một cách thường quy không được chỉ định trừ trường hợp điều trị đặc hiệu đối với những biến cố huyết khối.
- **Phù não**, một biến chứng cực kỳ nặng của toan ceton do DM, thường gặp ở trẻ em hơn ở người lớn.
 - Các triệu chứng của tăng áp lực nội sọ (v.d., đau đầu, rối loạn ý thức, phù gai thị) hoặc giảm sút ý thức đột ngột sau khi đã có sự cải thiện ban đầu ở bệnh nhân toan ceton do DM cần nghĩ tới phù não.
 - Các yếu tố nguy cơ kinh điển là bù dịch quá mức bằng nước tự do và làm giảm đường máu quá nhanh.
 - Nồng độ natri máu giảm hoặc không tăng trong quá trình điều trị toan ceton do DM là bằng chứng của bù dịch bằng nước tự do quá mức. Có thể chẩn đoán dựa vào hình ảnh thần kinh của chụp cắt lớp vi tính. Phát hiện sớm và điều trị kịp

thời băng mannitol là rất quan trọng và có thể phòng ngừa di chứng thần kinh ở các bệnh nhân sống sót sau phù não.

- **Toan ceton trở lại** có thể xảy ra do ngừng truyền insulin tĩnh mạch sớm hoặc liều tiêm insulin dưới da không phù hợp sau khi ngừng truyền insulin tĩnh mạch. Tất cả các bệnh nhân DM type 1 hoặc type 2 có toan ceton (chứng tỏ có sự thiếu hụt nặng insulin) nên được điều trị theo phác độ có insulin nền và insulin trước bữa ăn với liều đủ để tránh tái phát mất bù chuyển hóa.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 VÀ HỘI CHỨNG TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU KHÔNG CETON

Đái tháo đường type 2

ĐẠI CƯƠNG

- DM type 2 là hậu quả của khiếm khuyết bài tiết insulin, tiếp đó là giảm khối lượng tế bào β trong đáp ứng với sự tăng nhu cầu insulin do hậu quả của đề kháng insulin (*Diabetes* 1988;37:667).
- Các tế bào β bị chết dần; tuy nhiên trong điều kiện bình thường, bài tiết insulin vẫn đủ để ngăn ngừa sinh ceton. Bệnh nhân DM type 2 có thể bị toan ceton do tăng đường huyết nặng hoặc kéo dài hoặc khi có các stress nặng.
- Cơ chế gây chết tế bào β ở bệnh nhân DM type 2 còn chưa được biết rõ, nhưng ở động vật thực nghiệm thấy có hiện tượng chết tế bào theo chương trình do đáp ứng với các yếu tố di truyền và môi trường (*Diabetes* 2003;52:2304).

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Mục tiêu đường máu được khuyến cáo cho bệnh nhân DM type 2 cũng giống như DM type 1, HbA1c <7% hoặc ở mức thấp nhất có thể đạt được trong giới hạn an toàn. Nhiều bệnh nhân DM type 2 có thể đạt được mức đường máu gần bình thường một cách an toàn.
- Để đạt được các mục tiêu đường máu này đòi hỏi phương pháp điều trị cá thể hóa và toàn diện gồm cả thay đổi lối sống và can thiệp bằng thuốc. Một số tổ chức chuyên môn đã công bố các hướng dẫn về việc lựa chọn và phối hợp điều trị đái tháo đường (*Endocr Pract* 2011;17(suppl 2):1; *Diabetes Care* 2009;32:1903). Các thuốc không phải insulin có thể được dùng để điều trị bệnh nhân DM type 2 bao gồm (Bảng 23–2):

- Điều trị bằng thuốc viên nên được bắt đầu sớm kết hợp với chế độ ăn và luyện tập.
- Metformin là thuốc được khuyến cáo đầu tay nếu dung nạp tốt.
- Đơn trị liệu với liều tối đa thuốc kích thích tiết insulin, metformin hoặc (thiazolidinedione-TZD) có hiệu quả giảm đường máu tương đương.
- Hiệu quả giảm đường máu của metformin, thuốc kích thích tiết insulin, thuốc ức chế DPP-IV và chất đồng vận GLP-1 xuất hiện rõ trong vài ngày tới vài tuần, còn tác dụng tối đa của TZD có thể rõ sau vài tuần đến vài tháng.
- Liệu pháp phối hợp từ 2 thuốc uống trở lên hoặc điều trị thuốc tiêm có thể cần ngay khi chẩn đoán để đạt mục tiêu HbA1c và đường máu ở những bệnh nhân có đường máu tăng nhiều và sẽ nhiều khả năng sẽ được sử dụng ở giai đoạn sau, khi chức năng tế bào β giảm dần theo thời gian.
- Nên cân nhắc điều trị cho những bệnh nhân có biểu hiện của toan ceton do DM hoặc có đường máu quá cao ($HbA1c >10\%$). Có thể ngừng Insulin sau khi đã hết tình trạng ngộ độc đường nhưng cũng có thể cần tiếp tục ở những bệnh nhân thiếu hụt insulin kéo dài.
- Vì còn chức năng tế bào β là điều kiện cần thiết để các thuốc không phải insulin có được hiệu quả giảm đường máu, nên đến lúc nào đó nhiều bệnh nhân sẽ cần được điều trị insulin thay thế. Có thể khởi trị insulin bằng các phác đồ như insulin nền kết hợp với các thuốc khác, insulin hỗn hợp hoặc insulin nền/bolus.
- Một số đặc tính của thuốc điều trị DM uống hoặc tiêm có thể làm cho các thuốc này không được sử dụng ở các bệnh nhân có các bệnh lý khác kèm theo.

• Các thuốc kích thích tiết insulin

- SFUs làm tăng tiết insulin bằng cách gắn vào thụ thể đặc hiệu trên tế bào β . Các thuốc SFUs có hiệu quả ngang nhau trong kiểm soát đường máu ở các liều tương đương nhưng có được động học khác nhau.
 - Các thuốc này nên uống vào 30 đến 60 phút trước bữa ăn, nhưng tuyệt đối không cho uống nếu bệnh nhân đang nhịn đói.
 - Glyburide (glibenclamide) có dạng chuyển hóa có hoạt tính đào thải chủ yếu qua thận vì vậy **tránh sử dụng ở bệnh nhân suy thận và thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi**.
 - Glipizide có thời gian tác dụng ngắn và nên uống 2 đến 3 lần/ngày hoặc có thể uống 1 lần/ngày với dạng thuốc phóng thích chậm.
 - Glimepiride có thời gian tác dụng dài nhất, có thể uống 1 lần/ngày.
 - Gliclazide có cả dạng tác dụng ngắn và tác dụng kéo dài, với liều lượng từ 40 đến 160 mg/ngày.
 - Thuốc nên được bắt đầu sử dụng ở liều thấp nhất có tác dụng, sau đó tăng dần liều trong vài ngày đến vài tuần cho đến liều tối ưu, thường bằng 1 nửa liều tối đa cho phép.

Bảng 23–2

Thuốc điều trị đái tháo đường không phải insulin

	Liều hàng ngày	Cách uống	Thời gian duy trì tác dụng (giờ)	Tác dụng phụ thường gặp
Thuốc viên điều trị DM type 2				
Thuốc kích thích tiết insulin SFUs–Sulfonylurea (thể hệ 2)				
Glyburide (glibenclamide)	1,25–20 mg	1 hoặc 2 lần/ngày	12–24	Hạ đường huyết, tăng cân
Glipizide	2,5–40 mg	1 hoặc 2 lần/ngày	12–24	
Glimepiride	1–8 mg	1 hoặc 2 lần/ngày	24	
Glimepiride (không có ở Mỹ)	40–320 mg	2 lần/ngày	12	
Thuốc tăng tiết insulin không phải SFU				
Nateglinide	180–320 mg	3 lần/ngày trước bữa ăn	4	Hạ đường huyết, tăng cân (không nặng bằng SFUs)
Repaglinide	1,5–16 mg	3 lần/ngày trước bữa ăn	4–6	Như trên
Mitiglinide*	5–20 mg	3 lần/ngày trước bữa ăn	4–6	Như trên

(còn tiếp)

Bảng 23-2

Thuốc điều trị đái tháo đường không phải insulin (*Tiếp theo*)

	Liều hàng ngày	Cách uống	Thời gian duy trì tác dụng (giờ)	Tác dụng phụ thường gặp
Biguanide				
Metformin (có dạng tác dụng nhanh và dạng tác dụng dài)	500 mg–2,5 g	2 hoặc 3 lần/ngày	12–18	Tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, toan lactic
Thuốc ức chế α-glucosidase				
Acarbose	75–300 mg	2 lần/ngày trước bữa ăn	2–3	Chướng bụng, đầy hơi, tiêu chảy, đau bụng
Miglitol	75–300 mg	2 lần/ngày trước bữa ăn	2–3	
Voglibose*	600–900 μ g	2 lần/ngày trước bữa ăn	2–3	
Thiazolidinediones				
Pioglitazone	15, 30, 45 mg	1 lần/ngày	24+	Phù, suy tim, gây xương ở phụ nữ, tăng nguy cơ ung thư bàng quang
Thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV)				
Sitagliptin (chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: 50mg nếu MLCT \leq 50 mL/phút, 25mg nếu MLCT < 30 mL/phút)	25, 50, 100 mg	1 lần/ngày	24	Phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, nhiễm trùng đường hô hấp trên

Saxagliptin (chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: 2,5 mg nếu MLCT ≤50 mL/phút)	2,5 hoặc 5 mg	1 lần/ngày		Mày đay, phù mặt, nhiễm trùng hô hấp trên
Vildagliptin (không có ở Mỹ và không được chỉ định ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng, men gan ≥3 lần giới hạn trên)	50–100 mg	1 hoặc 2 lần/ngày	24	Tổn thương phỏng trên da ở động vật, tăng men gan
Linagliptin	5 mg	1 lần/ngày		An toàn cho bệnh nhân suy thận, thải qua phân
Thuốc gắn axit mật				
Colesevelam hydrochloride (chống chỉ định ở bệnh nhân tắc ruột hoặc rối loạn nhu động dạ dày ruột)	3,8 g (mỗi viên 625 mg)	3 viên 2 lần/ngày	12	Táo bón, giảm hấp thu một số thuốc
Thuốc đồng vận receptor dopamine				
Bromocriptine mesylate (không sử dụng cùng các thuốc đồng vận hoặc đối kháng dopamine)	0,8–4,8 mg	1–6 viên 1 lần/ngày	24	Buồn nôn, suy nhược, chóng mặt, đau đầu, táo bón, tiêu chảy
(còn tiếp)				

Bảng 23-2

Thuốc điều trị đái tháo đường không phải insulin (*Tiếp theo*)

	Liều hàng ngày	Cách uống	Thời gian duy trì tác dụng (giờ)	Tác dụng phụ thường gặp
Thuốc điều trị DM type 2 dạng tiêm				
Đồng vận GLP				
Exenatide	5–1 µg	2 lần/ngày	9	Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa, có trường hợp được báo cáo bị viêm tụy cấp
Exenatide phóng thích kéo dài	2 mg 1 lần/tuần			
Liraglutide	0,6–1,8 mg	1 lần/ngày	24	Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa, tăng calcitonin và bưới giáp
Thuốc điều trị DM type 1 và type 2 dạng tiêm				
Đồng phân amylin				
Pramlintide acetate (tiêm xa bữa ăn, cần giảm liều insulin khi bắt đầu điều trị)	15-120 µg	2 lần/ngày trước bữa ăn	2	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau đầu, hạ đường huyết

*Không có trên thị trường Mỹ.

GLP: glucagon-like peptid.

SFU: sulfonylurea.

MLCT: mức lọc cầu thận

- Những bệnh nhân đáp ứng tốt với SFUs gồm các bệnh nhân DM type 2 mới chẩn đoán có mức đường máu khi đói tăng nhẹ đến vừa.
 - Tất cả các thuốc SFUs đều có thể gây hạ đường máu nhưng thường gặp nhất là glyburide.
 - Một tác dụng phụ đáng chú ý của SFUs là tăng cân.
- **Repaglinide**, một chất chuyển hóa của D-phenylalanine, không giống với các thuốc kích thích tiết insulin khác, nó tác dụng trực tiếp trên tế bào β tụy để kích thích tiết insulin.
- Repaglinide có thể được sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin ở các bệnh nhân DM type 2.
 - Liều từ 0,5 đến 4 mg/ngày chia 2 đến 4 lần theo bữa ăn, nên uống trước ăn 30 phút và không uống thuốc nếu bệnh nhân bỏ ăn bữa đó.
 - Tác dụng phụ là hạ đường máu và tăng cân.
- **Nateglinide**, một chất chuyển hóa của D-phenylalanine, khác với các thuốc tăng bài tiết insulin khác, nó tác dụng trực tiếp trên tế bào β của tụy để kích thích tiết insulin (*Diabetes Care* 2000;23:202).
- Thuốc nên uống 10 phút trước bữa ăn sáng, trưa, tối, làm tăng tiết insulin trong vòng 15 phút, và trở về trong vòng 3 đến 4 giờ, giúp kiểm soát hiệu quả đường máu sau ăn. Liều có tác dụng tối đa là 120 mg uống 3 lần/ngày.
 - Nateglinide chuyển hóa qua hệ cytochrome P450, vì vậy khả năng tương tác với các thuốc khác cao.
 - Thuốc được dung nạp tốt, và nguy cơ gây hạ đường huyết thấp.
- Meglitinide là thuốc kích thích tiết insulin tác dụng ngắn, có ở thị trường châu Âu nhưng không có ở Mỹ.
- **Metformin** là biguanide duy nhất còn được sử dụng trên lâm sàng, có tác dụng ức chế sản xuất glucose tại gan và tăng bắt giữ glucose ở mô ngoại vi. Đây là thuốc được ưa dùng đầu tiên ở phần lớn bệnh nhân DM, nhất là những người không mong muốn tăng cân.
- Metformin nên uống sau ăn, khởi đầu bằng 1 viên 500 mg hoặc 850 mg, tăng dần liều trong vài ngày đến vài tuần cho tới khi đạt hiệu quả giảm đường máu tối ưu hoặc liều 2000 mg/ngày.
 - Tác dụng phụ về tiêu hóa xảy ra ở 20 đến 30% số bệnh nhân, và có thể giảm thiểu bằng cách chỉnh liều thuốc, tuy nhiên khoảng 10% số bệnh nhân không dung nạp thuốc ở bất cứ liều nào.
 - Toan lactic là tác dụng phụ nghiêm trọng nhất, với tỷ lệ mới mắc khoảng 3 trên 100.000 bệnh nhân-năm và có tỷ lệ tử vong cao. Yếu tố nguy cơ của toan lactic gồm suy thận, giảm thể tích tuần hoàn, thiếu oxy mô, nhiễm trùng, nghiện rượu, bệnh tim phổi mạn.
 - Creatinin huyết thanh $>1,5$ mg/dL ở nam (1,4 mg/dL ở nữ) hoặc mức lọc cầu thận ước tính <60 mL/phút là chống chỉ định dùng metformin.

- Metformin cần được ngừng uống trước các thủ thuật chụp phim có thuốc cản quang và không nên sử dụng lại trong vòng 48 giờ.
- Các trường hợp khác không nên dùng metformin gồm shock tim hoặc shock nhiễm khuẩn, suy tim sung huyết cần điều trị bằng thuốc, bệnh gan nặng, suy hô hấp có giảm oxy máu, giảm tưới máu mô trầm trọng (*N Engl J Med* 1996;334:574).
- **Thuốc ức chế α -Glucosidase** uống trong bữa ăn, có tác dụng ngăn cản thủy phân polysaccharide và disaccharide và làm giảm đường máu sau ăn. Hai thuốc thuộc nhóm này, acarbose và miglitol, đạt hiệu quả tối đa ở liều khoảng 300 mg/ngày. Thuốc nhóm này ở Nhật Bản là Voglibose.
 - Các thuốc này nên khởi đầu ở liều thấp (25 mg uống 2 lần/ngày, trong bữa ăn) và tăng dần liều mỗi tuần 25 mg để hạn chế tác dụng phụ đường tiêu hóa.
 - Đơn trị liệu bằng các thuốc nhóm này có thể giảm HbA1c 0,4% đến 0,7%, mức giảm này là thấp nhất nhưng không có nguy cơ hạ đường huyết.
 - Tác dụng phụ liên quan đến liều thuốc gồm tiêu chảy, đầy hơi, đau bụng có thể gặp ở 25% số bệnh nhân.
 - Acarbose có thể gây tăng men gan, vì thế cần theo dõi men gan định kỳ.
 - Hạ đường máu ở bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc trong đó có thuốc ức chế α -Glucosidase cần được điều trị bằng glucose, không nên dùng sucrose.
- **TZDs (thiazolidinediones)** làm tăng nhạy cảm insulin ở cơ, mô mỡ và gan. Vì thế những bệnh nhân còn chức năng bài tiết insulin nội sinh tương đối sẽ có đáp ứng tốt hơn với thuốc này. Pioglitazone là TZD duy nhất còn được sử dụng trên lâm sàng.
 - **Pioglitazone** có thể được sử dụng đơn trị liệu (kết hợp chế độ ăn và luyện tập) hoặc phối hợp với SFUs, metformin, sitagliptin, exenatide hoặc insulin. Liều khởi đầu là 15 đến 30 mg/ngày, uống không liên quan đến bữa ăn, có thể tăng liều sau vài tuần đến 45 mg để đạt hiệu quả tối ưu. Liều tối đa được chấp thuận điều trị cùng insulin là 30 mg/ngày.
 - Tác dụng phụ thường gặp nhất là phù, mức độ có thể từ phù nhẹ ngoại vi đến suy tim sung huyết. Không khuyến cáo điều trị thuốc này cho các bệnh nhân có suy giảm chức năng tim (New York Heart Association class III and IV–NYHA III, IV). Trước khi bắt đầu sử dụng TZDs, thầy thuốc cần khảo sát xem có bệnh tim mạch không, và các thuốc điều trị đồng thời có thể gây giữ nước, phù và khó thở. Nguy cơ suy tim sung huyết cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim, bệnh mạch vành, tăng huyết áp, DM lâu năm, phì đại thất trái, phù có trước hoặc sau điều trị TZD, có điều trị insulin, tuổi cao, suy thận, bệnh van hai lá và van động mạch chủ (*Diabetes Care* 2004;27:256).
 - Nguy cơ độc với gan của pioglitazone được cho là hiếm gặp, tuy nhiên vẫn khuyến cáo theo dõi định kỳ chức năng gan.

- TZDs có thể làm giảm hemoglobin và/hoặc giảm cả 3 dòng. Điều này được giải thích do tăng thể tích huyết thanh, nhưng cũng có thể do ức chế tuy xương nhẹ.
- TZDs có thể làm tăng nguy cơ gãy xương ở phụ nữ, đặc biệt là các xương nhỏ. Cơ chế là do ức chế hoạt động của tế bào tạo xương.
- Sử dụng TZDs có thể làm rụng trứng trở lại ở những phụ nữ tiền mãn kinh đã ngừng rụng trứng. Do đó cần sử dụng các biện pháp tránh thai để ngăn ngừa có thai ngoài ý muốn.
- Pioglitazone làm thay đổi nồng độ của một số thuốc chuyển hóa qua cytochrome P450 đồng phân CYP3A4 (carbamazepine, cyclosporine, felodipine và một số thuốc tránh thai đường uống).
- **Thuốc ức chế DPP-IV** là thuốc uống có tác dụng ức chế DPP-IV, enzyme làm bất hoạt GLP nội sinh, là một incretin được bài tiết bởi tế bào L của ruột non. GLP làm giảm đường máu bằng cách ức chế tế bào của tụy tiết glucagon và kích thích tiết insulin. Một số rất ít bệnh nhân điều trị thuốc ức chế DPP-IV được báo cáo bị viêm tụy, và phản ứng dị ứng có thể gặp là phù mạch và hội chứng Stevens-Johnson.
 - **Sitagliptin** thường dùng 1 lần/ngày với liều thông thường là 100 mg. Có nhiều nghiên cứu về sitagliptin đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin, SFUs, TZDs, và insulin. Thuốc được dung nạp tốt và không có tác dụng phụ nặng. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận vì vậy cần giảm liều ở các bệnh nhân suy giảm chức năng thận (50 mg nếu mức lọc cầu thận $<50 \text{ mL/phút}/1,73 \text{ m}^2$ hoặc 25 mg nếu mức lọc cầu thận $<30 \text{ mL/phút}/1,73 \text{ m}^2$).
 - **Vildagliptin** được cấp phép sử dụng ở Châu Âu với liều 50 hoặc 100 mg uống 1 lần/ngày. Có nhiều nghiên cứu về vildagliptin đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin, SFUs, TZDs, và insulin. Thuốc không được chỉ định ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
 - **Saxagliptin** dùng 1 lần/ngày với liều 2,5 hoặc 5 mg. Nên sử dụng liều thấp hơn cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $<50 \text{ mL/phút}$. Tác dụng phụ chủ yếu là mày đay và phù mặt.
 - **Linagliptin** liều 5 mg 1 lần/ngày. Vì thuốc thải trừ chủ yếu qua phân nên không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.
- **Colesevelam hydrochloride** là thuốc gắn acid mật đã được chứng minh có tác dụng giảm đường máu. Khi dùng với liều đủ 3 viên (625 mg) uống 2 lần/ngày, thuốc làm giảm HbA1c được 0,4 đến 0,8% khi sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với SFUs hoặc metformin. Thuốc cũng được chỉ định để làm giảm LDL. Tác dụng phụ chính là táo bón và cần thận trọng ở những bệnh nhân đã có rối loạn hoặc bệnh đường tiêu hóa. Không nên sử dụng thuốc này ở các bệnh nhân có tăng triglyceride nhiều vì nó có nguy cơ gây tăng triglyceride. Nên uống

Colesevelam hydrochloride khi đó, trước hoặc sau các thuốc khác để tránh làm thay đổi hấp thu thuốc. Colesevelam hydrochloride được xếp vào mức B dành cho phụ nữ có thai, và có thể sử dụng ở bệnh nhân suy gan, suy thận vì nó không được hấp thu. Thuốc còn có dạng bột pha nước uống.

- **Thuốc đồng vận/tương đồng GLP.** Đó là những peptide có cấu trúc tương tự GLP1 nội sinh nhưng không bị bất hoạt bởi enzyme DPP. Do đó, chúng có thời gian bán thải dài hơn GLP1 nội sinh và đạt nồng độ cao hơn trong máu và mô. Chất đồng vận/ tương đồng GLP1 được tiêm dưới da, và ngoài tác dụng giảm đường máu, nó còn có tác dụng tăng cảm giác no và hỗ trợ giảm cân.
 - Exenatide là chất tương đồng GLP1, tiêm dưới da liều 5 hoặc 10 µg 2 lần/ngày trước ăn. Thuốc có khả năng làm giảm HbA1c từ 0,6 đến 1,2%, kèm theo giảm trung bình 4 kg. Đã có một số trường hợp viêm tụy và suy thận cấp được báo cáo. Hiện có dạng phóng thích kéo dài (1 tuần) được tiêm với liều 2 mg 1 lần/tuần.
 - Liraglutide tiêm dưới da 1 lần/ngày vào bất cứ thời điểm nào trong ngày với liều 0,6 hoặc 1,2 hoặc 1,8 mg. Tác dụng phụ chính là buồn nôn, nôn, chóng mặt, đau đầu. Tăng calcitonin máu và ung thư tuyến giáp thể tủy được quan sát thấy ở chuột thực nghiệm.
- **Pramlintide** là đồng phân amylin dạng tiêm được sử dụng ở bệnh nhân DM type 1 và type 2 để cải thiện kiểm soát đường máu bằng cách hạn chế tăng đường máu sau ăn. Liều từ 15 đến 120 µg trước mỗi bữa ăn. Tác dụng phụ là nôn, buồn nôn và tiêu chảy.
- **Liệu pháp insulin** ở bệnh nhân DM type 2 được chỉ định trong các trường hợp sau:
 - Thất bại với các thuốc uống hoặc tiêm trong việc kiểm soát đường máu
 - Các trường hợp mất bù chuyển hóa: Toan ceton DM, tăng áp lực thẩm thấu
 - DM mới chẩn đoán nhưng tăng đường máu nặng
 - Phụ nữ có thai hoặc các trường hợp chống chỉ định với thuốc uống
- **Điều trị bằng insulin có thành công** hay không phụ thuộc vào liều lượng insulin phù hợp (0,6 đến >1,0 U/kg/ngày) và phác đồ insulin phù hợp với từng bệnh nhân để đạt mục tiêu đường máu và HbA1c.
 - Tiêm một mũi insulin tác dụng trung gian hoặc tác dụng kéo dài trước giờ đi ngủ hoặc trước bữa sáng (insulin nền) phối hợp với các thuốc viên hoặc thuốc tiêm khác có thể giúp đạt mục tiêu HbA1c.
 - Nếu insulin nền kết hợp với các thuốc khác không hiệu quả thì có thể phải tiêm thêm insulin trước bữa ăn. Có thể tiêm Insulin tác dụng ngắn hoặc insulin tác dụng nhanh vào trước các bữa ăn kết hợp với insulin nền hoặc tiêm 2 mũi insulin hỗn hợp vào trước bữa ăn sáng và chiều. Thông thường, khi bắt đầu phải tiêm insulin trước bữa ăn thì nên ngừng các thuốc kích thích tiết insulin nhưng vẫn

có thể tiếp tục dùng các thuốc tăng nhạy cảm insulin hoặc thuốc khác tùy nhu cầu của từng bệnh nhân.

- **Tổng liều insulin cần để đạt mục tiêu đường máu là rất dao động ở các bệnh nhân DM type 2, phụ thuộc vào chỉ số khối cơ thể, có tiếp tục dùng thuốc viên và có các bệnh khác kèm theo hay không.** Có khi phải sử dụng liều insulin cao (>100 UI/ngày) để kiểm soát được đường máu tối ưu. Cần quan tâm đến sự tăng cân khi sử dụng insulin.
- **Hạ đường máu là tác dụng phụ nguy hiểm nhất** của insulin, có thể làm tăng tỷ lệ bị biến cố tim mạch và tử vong. Để đạt được mục tiêu HbA1c thấp nhất mà an toàn và tránh bị hạ đường máu thì cần sự phối hợp chặt chẽ giữa thầy thuốc, bệnh nhân và các hướng dẫn viên về DM. Tần suất hạ đường huyết tăng khi HbA1c giảm dần về mức bình thường hoặc khi có suy giảm chức năng thận.
- **Liệu pháp phối hợp thuốc.** Khoảng 60% số bệnh nhân sử dụng đơn trị liệu sẽ bị thất bại dần trong 5 năm đầu điều trị và có thể cần phải điều trị bằng hai hoặc nhiều hơn các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau (*Am J Med* 2010;123(suppl 3):S38).
- **Tăng liều hoặc kết hợp thêm thuốc khác** nên được thực hiện trong thời gian ngắn cho đến khi kiểm soát được đường máu.
- **Phối hợp thuốc ngay khi HbA1c $>9\%$.** Các trị liệu phối hợp thuốc phổ biến là phối hợp SFUs với metformin (phổ biến nhất), hoặc metformin với thuốc ức chế DPP-IV hoặc với đồng vận GLP nếu có mục tiêu giảm cân.
- **Phối hợp TZD** với insulin ít được chấp nhận vì làm tăng nguy cơ suy tim sung huyết nặng lên.
- **Hiện có một số loại thuốc viên kết hợp:** metformin phối hợp SFU, thuốc ức chế DPP-IV, pioglitazone, hoặc pioglitazone phối hợp SFU.

Hội chứng tăng áp lực thẩm thấu không ceton

ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng tăng áp lực thẩm thấu không ceton là một trong các biến chứng nguy hiểm nhất đe dọa tính mạng của bệnh nhân DM type 2 (*J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541).

Dịch tễ học

- Tình trạng tăng áp lực thẩm thấu do tăng đường máu xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân DM type 2 và trong 30% đến 40% các trường hợp, hội chứng tăng áp lực thẩm thấu là biểu hiện đầu tiên ở bệnh nhân DM (*Emerg Med Clin North Am* 2005;23:629).
- Hội chứng tăng áp lực thẩm thấu ít gấp hơn có ý nghĩa so với toan ceton DM với tỷ lệ <1 ca/1.000 người/năm.

Sinh lý bệnh

- Không có toan ceton vì nồng độ insulin trong máu có thể vẫn đủ tác dụng để ngăn ngừa thủy phân lipid và sinh ceton nhưng không đủ để các mô ngoại vi bắt giữ glucose cũng như ức chế quá trình tân tạo glucose ở gan và giải phóng glucose.
- Các yếu tố thúc đẩy bao gồm mất nước, stress, nhiễm trùng, đột quy, bỏ thuốc, chế độ ăn không điều độ, sử dụng rượu và cocaine. Giảm thải glucose là một yếu tố thuận lợi ở bệnh nhân suy thận và tăng nitơ máu trước thận.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Trái ngược với toan ceton do DM, khởi phát hội chứng tăng áp lực thẩm thấu thường âm thầm. Sau vài ngày kiểm soát đường máu tồi dần, bệnh nhân ngày càng mệt nhiều hơn. Luôn có biểu hiện mất nước nặng trên lâm sàng. Có thể thấy sự thay đổi ý thức và triệu chứng thần kinh khu trú ngay từ lúc khởi phát hoặc trong quá trình điều trị. Vì vậy, cần phải khám thần kinh nhắc lại nhiều lần.

Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt hội chứng tăng áp lực thẩm thấu với bất kỳ nguyên nhân nào gây rối loạn ý thức gồm hạ đường máu, hạ natri máu, mất nước nặng, tăng ure máu, tăng ammoniac máu, quá liều thuốc và nhiễm khuẩn nặng. Các bệnh này có biểu hiện thường gặp là co giật và các triệu chứng giống đột quy cấp.

Test chẩn đoán

Các kết quả xét nghiệm gồm (a) tăng đường máu, thường $>600 \text{ mg/dL}$; (b) tăng áp lực thẩm thấu máu $>320 \text{ mOsm/L}$; (c) không có ceton máu và (d) pH $>7,3$ và bicarbonate huyết thanh $>20 \text{ mEq/L}$. Có thể có tăng nitơ máu trước thận và toan lactic. Mặc dù một số bệnh nhân có ceton niệu, nhưng đa số bệnh nhân không có toan chuyển hóa. Có thể có toan lactic do thiếu máu mô, nhiễm trùng hoặc một số nguyên nhân khác.

ĐIỀU TRỊ

- Mục tiêu điều trị:**
 - Phục hồi bền vững huyết động và thể tích trong lòng mạch bằng bù dịch.
 - Điều chỉnh rối loạn điện giải.
 - Điều chỉnh dần tình trạng tăng đường máu và tăng áp lực thẩm thấu bằng bù dịch và insulin.
 - Phát hiện và điều trị bệnh lý nền và các nguyên nhân gây mất bù. Tuy nhiên dù thực hiện các biện pháp này thì cũng không nên trì hoãn bù dịch và insulin.

- **Điều trị khẩn cấp** có thể tạo nên sự khác biệt về tần suất bị biến chứng và tiên lượng. Liệu pháp điều trị cần được cá thể hóa dựa trên mức độ mất nước và các bệnh lý nền (nhิêm khuẩn nặng, tình trạng chức năng thận và tim). Phải nhanh chóng đặt đường truyền tĩnh mạch và sondé tiểu.
- **Phục hồi bền vững huyết động** là mục tiêu đầu tiên. Sau khi khôi phục thể tích trong lòng mạch, cần bù sung tổng lượng nước thiieu trong cơ thể. So với toan ceton do DM, bệnh nhân tăng áp lực thẩm thấu có thể cần tới 10 đến 12 lít dịch truyền liên tục trong 24 đến 72 giờ để bù đủ tổng lượng dịch thiieu hụt của cơ thể.
- **Kiểm soát điện giải**
 - Dù nồng độ kali có thể bình thường hoặc tăng lúc ban đầu, nhưng tất cả bệnh nhân tăng áp lực thẩm thấu đều thiieu kali. Bù dịch và truyền insulin thường gây hạ kali máu và cần được bù thêm.
 - Nếu nồng độ kali ban đầu thấp, thì nên bắt đầu bù kali ngay khi bệnh nhân có nước tiểu. Toan lactic cần bù thêm bicarbonate có thể xuất hiện như là biến chứng của tăng áp lực thẩm thấu hoặc tác dụng phụ của metformin.
- **Liệu pháp insulin** đóng vai trò quan trọng thứ hai trong điều trị ban đầu tăng áp lực thẩm thấu và luôn cần bù dịch trước khi cho insulin.
 - Ở những bệnh nhân có đường máu tăng rất cao ($>600 \text{ mg/dL}$), cần cho tiêm tĩnh mạch ngay 5 đến 10 UI insulin regular, tiếp theo là truyền tĩnh mạch liên tục với liều 0,1 đến 0,15 UI/kg/giờ. Nếu đường máu tăng ít hơn thì có thể cho tiêm bolus insulin liều thấp hơn.
 - Khi đường máu giảm xuống đến 250 đến 300 mg/dL, có thể giảm liều insulin xuống 1 đến 2 UI/giờ và truyền thêm glucose 5%. Sau khi đã bù dịch đầy đủ và bệnh nhân hồi phục về mặt lâm sàng, có thể chuyển sang tiêm insulin regular dưới da, tiếp đó bệnh nhân có thể quay trở lại với phương pháp điều trị DM đang sử dụng trước đó.
- **Bệnh lý nền.** Phát hiện và điều trị các bệnh lý thúc đẩy đóng vai trò quan trọng trong điều trị tăng áp lực thẩm thấu. Nên cho kháng sinh sớm ở các bệnh nhân đã được biết có nhiễm trùng hoặc nghi ngờ nhiễm trùng là yếu tố thúc đẩy tăng áp lực thẩm thấu, sau khi đã nuôi cây các bệnh phẩm phù hợp. Phải thường xuyên cảnh giác cao độ với các bệnh lý như viêm tụy, suy thận, xuất huyết tiêu hóa, các biến cố do huyết khối, đặc biệt là nhồi máu cơ tim.

BIẾN CHỨNG

Biến chứng của tăng áp lực thẩm thấu bao gồm các biến cố do huyết khối tắc mạch (nhồi máu não và nhồi máu cơ tim, tắc mạch mạc treo, tắc động mạch phổi và đông máu nội mạch rải rác), phù não, hội chứng suy hô hấp cấp tiến nhanh ở người lớn (ARDS) và tiêu cơ vân.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- **Theo dõi điều trị.** Sử dụng biểu đồ theo dõi rất có ích trong theo dõi các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm.
- Khởi đầu, cần theo dõi đường máu 30 đến 60 phút/lần; điện giải đồ 1 đến 2 giờ/lần, sau đó giảm dần tần suất theo dõi khi bệnh nhân dần hồi phục.
- Phải khám thần kinh thường xuyên, ngủ gà kéo dài hoặc có thay đổi về ý thức chứng tỏ điều trị chưa hiệu quả. Mặt khác, tình trạng ý thức xấu trở lại sau khi đã có sự cải thiện ban đầu gợi ý điều chỉnh áp lực thẩm thấu máu quá nhanh.

BIẾN CHỨNG MẠN TÍNH CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Phòng ngừa các biến chứng mạn tính của DM là một trong các mục tiêu chính của điều trị bệnh. Điều trị hợp lý các biến chứng đã xuất hiện có thể làm chậm tiến triển của biến chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống.

Biến chứng vi mạch bao gồm bệnh võng mạc, bệnh cầu thận, và bệnh thần kinh do DM. Các biến chứng này liên quan trực tiếp đến tăng đường máu. Kiểm soát chặt đường máu đã được chứng minh làm giảm sự xuất hiện và tiến triển của các biến chứng này.

Bệnh võng mạc đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- Bệnh võng mạc DM được phân loại thành bệnh võng mạc cơ bản (vi phình mạch, nhồi máu võng mạc, xuất tiết lipid, xuất tiết bông và/hoặc vi xuất huyết) kèm theo hoặc không kèm theo phù hoàng điểm và bệnh võng mạc tăng sinh. Bệnh võng mạc cơ bản còn được gọi là bệnh võng mạc tiền tăng sinh.
- Những rối loạn khác về mắt liên quan đến DM gồm đục thủy tinh thể, rối loạn vận động đồng tử, bệnh glaucoma, bệnh lý thần kinh thị, liệt cơ vận nhãn, hình ảnh ruồi bay và rối loạn thị lực. Trong đó rối loạn thị lực có thể liên quan đến sự thay đổi đường máu.
- Hình ảnh ruồi bay có thể gợi ý xuất huyết tiền phòng hoặc xuất huyết dịch kính, và bệnh nhân cần được chuyển đến khám bác sĩ mắt ngay.

Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc bệnh võng mạc DM và giảm thị lực đã giảm đáng kể nhờ sự cải thiện kiểm soát đường máu, huyết áp và lipid ở các bệnh nhân DM type 1 và type 2. Một

khi đã có bệnh võng mạc DM thì việc phát hiện và điều trị sớm sẽ làm giảm hơn nữa nguy cơ bị giảm thị lực. Bệnh võng mạc ít gặp hơn ở DM type 2 nhưng bệnh lý hoàng điểm lại có thể nặng hơn. Bệnh võng mạc DM vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây mất thị lực ở người lớn dưới 65 tuổi (*N Engl J Med* 2012;366:1227).

CHẨN ĐOÁN

Khám định kỳ hàng năm bởi bác sĩ chuyên khoa mắt được khuyến cáo cho bệnh nhân DM type 2 ngay khi được chẩn đoán và bệnh nhân DM type 1 tại thời điểm dậy thì hoặc sau khi được chẩn đoán 3 đến 5 năm. Do bệnh võng mạc tiến triển có thể hoàn toàn không có triệu chứng cho đến khi mất thị lực đột ngột nên bệnh nhân cần được soi đáy mắt hàng năm bởi các bác sĩ chuyên khoa mắt. Phát hiện sớm bệnh võng mạc DM là rất quan trọng vì điều trị thường hiệu quả hơn trước khi xuất hiện bệnh lý hoàng điểm nặng hoặc bệnh võng mạc tăng sinh. Tất cả các bệnh nhân DM có triệu chứng về thị lực đều cần được khám chuyên khoa mắt (*Diabetes Care* 2012;35 (suppl 1):S64).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị đầu tay là kiểm soát đường máu, đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ mắc mới và tiến triển của bệnh võng mạc ở bệnh nhân DM type 1 và type 2. Kiểm soát huyết áp cũng được chứng minh hiệu quả qua nghiên cứu triển vọng đái tháo đường Anh Quốc (United Kingdom Prospective Diabetes Study—UKPDS), và điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể đã được chứng minh làm tăng tác dụng phòng ngừa bệnh võng mạc DM. Fenofibrate đã được sử dụng với simvastatin, giúp làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh võng mạc DM trong các thử nghiệm lâm sàng ACCORD và FIELD, (*N Engl J Med* 2012;366:1227). Bệnh võng mạc cơ bản thường không gây mất thị lực trừ khi có phù hoàng điểm (25% số ca). Sự xuất hiện phù hoàng điểm hoặc bệnh võng mạc tăng sinh (đặc biệt có các tân mạch gần đĩa thi) đòi hỏi điều trị bằng laser quang đông chọn lọc để bảo tồn thị lực. Tiêm nội nhãn các kháng thể trung hòa yếu tố tăng trưởng nội mạc (vascular endothelial growth factor—VEGF) hoặc glucocorticoid giúp cải thiện kết quả về thị lực ở bệnh nhân phù hoàng điểm nhưng có nhiều tác dụng phụ. Phẫu thuật cắt dịch kính được chỉ định ở bệnh nhân có xuất huyết dịch kính hoặc bong võng mạc.

Bệnh thận đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Khoảng 25% đến 45% số bệnh nhân DM nói chung có bệnh thận DM lâm sàng

trong suốt cuộc đời. Bệnh thận DM là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối ở Mỹ, và là nguyên nhân chính của mắc bệnh và tử vong ở các bệnh nhân DM (*Med Clin North Am 2004;88:1001*).

Yếu tố nguy cơ

Albumin niệu vi thể báo hiệu trước protein niệu ($>300 \text{ mg albumin/ngày}$) khoảng vài năm ở cả bệnh nhân DM type 1 và 2. Thời gian trung bình từ khi chẩn đoán DM type 1 cho đến khi xuất hiện protein niệu đã tăng lên nhiều và hiện là >25 năm. Thời gian từ khi có protein niệu cho đến bệnh thận giai đoạn cuối cũng đã tăng lên và hiện là >5 năm. Ở bệnh nhân DM type 2, albumin niệu vi thể có thể xuất hiện ngay tại thời điểm chẩn đoán. Kiểm soát đường máu kém là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến bệnh thận do DM, nhưng tăng huyết áp và hút thuốc là các yếu tố tham gia vào. Béo phì cũng có thể thúc đẩy tổn thương thận ở DM type 2. Do sử dụng rộng rãi thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể để điều trị tăng huyết áp, nên bệnh nhân có thể bị suy thận mà không có albumin niệu (*Diabetes Care 2012;35(suppl 1):S64*).

Phòng chống

Dự phòng bệnh thận DM phải bắt đầu ngay tại thời điểm chẩn đoán bằng cách đạt mục tiêu đường máu, huyết áp và lipid máu. Bỏ thuốc lá cũng rất quan trọng. Sàng lọc albumin niệu vi thể hàng năm và xét nghiệm creatinine huyết thanh giúp phát hiện các tổn thương sớm và có nguy cơ tiến triển. Cần tiến hành sàng lọc hàng năm ở các bệnh nhân DM type 1 bị bệnh >5 năm và các bệnh nhân DM type 2 ngay tại thời điểm chẩn đoán.

Bệnh lý kèm theo

- Các bệnh nhân có protein niệu (albumin /creatinine $>300 \text{ mg/g}$) có nguy cơ thiếu máu cao hơn do mất transferrin và giảm sản xuất erythropoietin, và cần được sàng lọc và điều trị ở mọi giai đoạn của tổn thương thận.
- **Bệnh nhân có bệnh thận mạn có nguy cơ cao hơn bị bệnh tim mạch và tử vong.** Vì vậy kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch khác là hết sức quan trọng đối với nhóm bệnh nhân này.
- Thiếu vitamin D cần được điều trị, và phải dự phòng và điều trị cường cận giáp thứ phát càng sớm càng tốt.
- Bệnh nhân DM có bệnh thận mạn có thể có nguy cơ tăng kali máu và toan chuyển hóa, cần được phát hiện và điều trị sớm.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Chỉ số microalbumin/creatinine (bình thường $<30 \text{ mg/g}$) đối với mẫu nước tiểu

bất kỳ được khuyến cáo sử dụng cho sàng lọc. Cần đo ít nhất 2 đến 3 mẫu mỗi 6 tháng để chẩn đoán bệnh thận DM (*Diabetes Care* 2003;26:S94).

- Cần xét nghiệm creatinine và ure huyết thanh hàng năm và tính mức lọc cầu thận. Bệnh nhân DM có thể bị suy thận mà không có albumin trong nước tiểu. Cần xét nghiệm và điều trị các rối loạn kèm theo như thiếu máu, cường cận giáp thứ phát, tăng kali máu và rối loạn thăng bằng kiềm toan khi mức lọc cầu thận $<60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$, hoặc bệnh thận mạn giai đoạn 3 (xem thêm Chương 13, Bệnh lý thận).

ĐIỀU TRỊ

Kiểm soát chặt cả DM và tăng huyết áp là cực kỳ quan trọng để làm giảm tốc độ tiến triển bệnh thận do DM. Mục tiêu huyết áp $<130/80 \text{ mm Hg}$ được khuyến cáo cho mọi bệnh nhân DM, đặc biệt là bệnh nhân có bệnh thận mạn.

Thuốc

- Thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể được khuyến cáo là thuốc điều trị đầu tay cho các bệnh nhân DM có tăng huyết áp. Những thuốc này đã được chứng minh làm giảm tiến triển của cả bệnh võng mạc và bệnh thận DM và có thể cân nhắc sử dụng cho các bệnh nhân có huyết áp bình thường hoặc tiền tăng huyết áp.
- Thuốc lợi tiểu là lựa chọn thứ 2, sau đó là thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn β và thuốc tác dụng trung ương (*Diabetes Care* 2004;27:S79).

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

- Chế độ ăn giảm protein có thể có lợi ở một số bệnh nhân để làm chậm tiến triển bệnh.
- Tránh sử dụng các chất gây độc với thận để bảo tồn chức năng thận.

Bệnh lý thần kinh do đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Bệnh lý thần kinh do DM có thể được phân loại thành (a) bệnh lý thần kinh dưới lâm sàng, được xác định bằng các bất thường trong điện cơ và các test định lượng về cảm giác, (b) bệnh lý đa dây thần kinh đối xứng lan tỏa với sự mất cảm giác–vận động ngoại vi đối xứng hai bên ± các hội chứng thần kinh tự động và (c) các hội chứng thần kinh khu trú.

Dịch tễ học

Bệnh lý đa dây thần kinh ngoại vi đối xứng là bệnh lý thần kinh phổ biến nhất ở các nước phát triển và là nguyên nhân nhập viện nhiều hơn tất cả các biến chứng

khác của bệnh DM cộng lại. Bệnh lý thần kinh ngoại vi cảm giác–vận động là yếu tố nguy cơ chính của chấn thương, loét bàn chân và bàn chân Charcot, và là yếu tố chính của 50% đến 75% số trường hợp cắt cụt chi không do chấn thương (*Med Clin N Am* 2004;88:947).

Phòng chống

- Cần khám cảm giác chi dưới ít nhất 1 lần/năm, bằng nhiều phương pháp khác nhau như monofilament, rung thoa (tần số 128 Hz), vật nhọn hoặc nóng lạnh.
- Khám bàn chân cần được thực hiện ít nhất 1 năm 1 lần để phát hiện các biến dạng về cấu trúc cơ xương, thay đổi da và mạch bên cạnh việc khám cảm giác.

ĐIỀU TRỊ

- **Bệnh lý thần kinh ngoại vi đau nhiều** có đáp ứng khác nhau với điều trị bằng thuốc chống trầm cảm 3 vòng (v.d., amitriptyline, 10 đến 150 mg uống trước đi ngủ), capsaicin bôi ngoài da (kem 0,075%) hoặc thuốc chống động kinh (v.d., carbamazepine 100 đến 400 mg uống 2 lần/ngày, gabapentin 900 đến 3600 mg/ngày, hoặc pregabalin 50 đến 300 mg/ngày). Bệnh nhân cần được cảnh báo về các tác dụng phụ như buồn ngủ và các triệu chứng của ức chế cholinergic (thuốc chống trầm cảm 3 vòng), cảm giác rát bỏng (bôi capsaicin), rối loạn tạo máu (carbamazepine). α -Lipoic acid (600 mg 2 lần/ngày) và thiamin liều cao (50 đến 100 mg 3 lần/ngày) đang được thử nghiệm ở bệnh nhân bệnh thần kinh ngoại vi giai đoạn sớm.
- **Hạ huyết áp tư thế** là một biểu hiện của bệnh lý thần kinh tự động, nhưng cần loại trừ các nguyên nhân khác như mất nước, thiếu máu, do dùng một số thuốc. Điều trị triệu chứng: thay đổi tư thế từ từ, đi tất áp lực (v.d., tất Jobst) và tăng thể tích tuần hoàn bằng cách uống Natricleorua 1 đến 4 g 4 lần/ngày và fludrocortisone 0,1 đến 0,3 mg/ngày. Các tác dụng phụ của fludrocortisones là hạ kali máu, tăng huyết áp tư thế nầm và suy tim sung huyết.
- **Buồn nôn và nôn khó điều trị** có thể là biểu hiện của giảm nhu động dạ dày ruột do bệnh lý thần kinh tự động. **Toan ceton do DM** cần được loại trừ nếu buồn nôn và nôn xảy ra cấp tính. Các nguyên nhân gây buồn nôn và nôn khác, trong đó có suy thượng thận, cũng cần được loại trừ.
 - **Điều trị bệnh lý dạ dày ruột do DM** còn nhiều khó khăn. Cho ăn nhiều bữa nhỏ (6 đến 8 lần/ngày) với thức ăn mềm, nhuyễn, ít béo và xơ có thể giúp giảm triệu chứng từng lúc. Những trường hợp kháng trị có thể cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.
 - **Điều trị bằng thuốc** gồm thuốc điều hòa nhu động ruột metoclopramide 10 đến 20 mg uống (hoặc viên đặt) trước bữa ăn và trước khi đi ngủ, và erythromycin 125 đến 500 mg uống 4 lần/ngày. Tác dụng phụ ngoại tháp (run và rối loạn thần

kinh vận động mạn tính) do tác dụng kháng dopaminergic của metoclopramide có thể làm hạn chế tác dụng điều trị.

- **Nôn chu kỳ** không có nguyên nhân rõ ràng và không liên quan đến rối loạn nhu động dạ dày ruột cũng có thể xuất hiện ở bệnh nhân DM và thường như có đáp ứng với amitriptyline 25 đến 50 mg uống trước khi đi ngủ.
- **Bệnh lý bàng quang DM**, hay rối loạn chức năng bàng quang, hậu quả của rối loạn kiểm soát tự động của cơ bàng quang và chức năng cơ thắt. Các triệu chứng bao gồm tiểu gấp, tiểu rỉ, tiểu không hết bãi, tiểu không tự chủ và bí tiểu. Rất thường gặp nhiễm trùng đường tiết niệu tái phát ở bệnh nhân có tồn dư nước tiểu. Có thể điều trị bí tiểu bằng bethanechol 10 mg 2 lần/ngày hoặc tự đặt sonde tiểu cách quãng.
- **Tiêu chảy mạn tính, dai dẳng** ở bệnh nhân DM có thể do nhiều nguyên nhân. Cần loại trừ bệnh lý các tạng trong ổ bụng viêm đại tràng, đặc biệt ở bệnh nhân DM type 1. Khi bị DM lâu, khối lượng tụy sẽ suy giảm, vì vậy cũng cần nghĩ tới khả năng suy giảm chức năng tụy ngoại tiết. Loạn khuẩn ruột cũng là một nguyên nhân nhưng khó chẩn đoán. Điều trị theo kinh nghiệm bằng kháng sinh phổ rộng (v.d., azithromycin, tetracycline, cephalosporins) kết hợp metronidazole có thể có hiệu quả. Cũng có thể thử điều trị bằng các thuốc chống nấm và bổ sung men tiêu hóa. Nếu bị tiêu chảy kéo dài, khó điều trị thì loperamide hoặc octreotide 50 đến 75 mg tiêm dưới da 2 lần/ngày có thể có hiệu quả.

BIẾN CHỨNG MẠCH LỚN CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh tim mạch vành

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh tim mạch vành, đột quy và bệnh mạch máu ngoại biên là nguyên nhân tử vong của 80% bệnh nhân DM (*Lancet* 1997;350 (suppl 1):SI23) (xem Chương 4, Bệnh tim thiếu máu cục bộ).
- Bệnh nhân DM bị **bệnh mạch vành** ở lứa tuổi trẻ hơn và có thể có triệu chứng lâm sàng không điển hình (*Lancet* 1997;350 (suppl 1):SI23).
 - Nhồi máu cơ tim có tiên lượng tồi hơn và nồng mạch vành có hiệu quả kém hơn ở bệnh nhân DM.
 - Bệnh nhân DM có tăng nguy cơ mắc suy tim (do thiếu máu và không thiếu máu cơ tim) và đột tử.

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ của biến chứng mạch lớn rất phổ biến ở bệnh nhân DM bao gồm

kháng insulin, tăng đường máu, microalbumin niệu, tăng huyết áp, tăng lipid máu, hút thuốc lá và béo phì.

Phòng chống

- Các yếu tố nguy cơ tim mạch cần được đánh giá hàng năm và điều trị tích cực (xem mục tiêu điều trị ở phần tiếp theo). Phải làm điện tâm đồ hàng năm. Chỉ nên làm nghiệm pháp gắng sức, có hoặc không có hình ảnh, cho những bệnh nhân có đau ngực điển hình hoặc không điển hình hoặc bệnh nhân có bất thường điện tâm đồ (*Diabetes Care* 2012;35 (suppl 1):S64).
- Sàng lọc những bệnh nhân không triệu chứng bằng nghiệm pháp gắng sức không được chứng minh giúp làm giảm tử vong hoặc biến cố tim mạch ở bệnh nhân DM type 2 không có triệu chứng tim mạch (*JAMA* 2009;301:1547).
- Lợi ích của dùng aspirin 81 đến 325 mg/ngày đã được chứng minh trong dự phòng thứ phát nhồi máu cơ tim và đột quy ở bệnh nhân DM và có thể cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân DM trên 40 tuổi.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ giúp làm giảm nguy cơ cả biến chứng mạch lớn và mạch nhỏ ở bệnh nhân DM.
 - Kiểm soát đường máu tối ưu với HbA1c <7% và càng gần mức bình thường càng tốt trong những năm đầu sau chẩn đoán. Bệnh nhân DM type 2 lâu năm có thể tăng nguy cơ tử vong khi kiểm soát đường máu quá chặt (HbA1c <6,5%), đặc biệt khi điều trị phối hợp nhiều thuốc phối hợp và tăng nguy cơ hạ đường huyết.
 - Điều trị tăng huyết áp đạt mục tiêu < 130/80 mm Hg (hoặc < 125/75 mm Hg ở bệnh nhân có protein niệu).
 - Rối loạn lipid máu cần được điều trị phù hợp, mục tiêu LDL cholesterol <100 mg/dL hoặc <70 mg/dL ở bệnh nhân đã biết có bệnh mạch vành. Mục tiêu HDL cholesterol >50 mg/dL và triglyceride <150 mg/dL.
 - Tích cực động viên bệnh nhân bỏ thuốc lá và giảm cân nếu có béo phì.
- **Kiểm soát DM sau nhồi máu cơ tim cấp**

Tăng đường máu (>110 mg/dL), có hoặc không có tiền sử DM, là yếu tố dự báo độc lập của tử vong trong bệnh viện và suy tim sung huyết ở bệnh nhân nhập viện do nhồi máu cơ tim cấp (*Lancet* 2000;355:773). Tuy nhiên, các nghiên cứu vẫn chưa đưa ra được kết luận về vấn đề kiểm soát đường máu chặt chẽ bằng insulin ở bệnh nhân DM type 2 có nhồi máu cơ tim cấp cấp (*BMJ* 1997;314:1512; *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57; *Eur Heart J* 2005;26:650). Tuy nhiên theo các số liệu về dịch tễ học, đường như giảm đường máu có thể đưa tới các lợi ích về lâm sàng trong những tình huống bệnh cấp tính.

Bệnh mạch máu ngoại biên

ĐẠI CƯƠNG

DM và hút thuốc là những yếu tố nguy cơ mạnh nhất của bệnh mạch máu ngoại biên. Ở bệnh nhân DM, nguy cơ mắc bệnh mạch máu ngoại biên tăng lên theo tuổi, thời gian mắc DM và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Bệnh mạch máu ngoại biên là dấu hiệu chỉ điểm của bệnh lý mạch máu hệ thống bao liên quan đến mạch vành, mạch não và mạch thận. Bệnh nhân DM có bệnh mạch máu ngoại biên bị tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quy bất kể có triệu chứng bệnh mạch máu ngoại biên hay không.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng bệnh mạch máu ngoại biên bao gồm đau cách hồi, đau khi nghỉ, teo cơ và hoại tử nhưng bệnh nhân DM có thể có ít triệu chứng hơn do bị bệnh lý thần kinh ngoại biên kèm theo.

Khám thực thể

Các dấu hiệu thực thể gồm mạch yếu, da chân đỏ khi chân ở vị trí phụ thuộc (dependent rubor) (bệnh nhân nằm ngửa, nhấc chân cao 60 độ trong 1 phút), da nhợt khi nâng cao chân, rụng lông, móng chân teo, da khô lạnh và nứt nẻ.

Test chẩn đoán

- Chỉ số cổ chân-cánh tay (Ankle-to-brachial index-ABI) được định nghĩa là tỷ số của huyết áp động mạch đo ở cổ chân chia cho huyết áp động mạch đo ở cánh tay, là test chẩn đoán ban đầu tốt nhất. ABI <0,9 đo bằng máy Doppler cầm tay đầu dò tần số 5 đến 10 MHz có độ nhạy 95% để phát hiện bệnh mạch máu ngoại biên so với chụp mạch (*Int J Epidemiol* 1988; 17:248).
- Nên đo ABI ở các bệnh nhân DM có dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh động mạch ngoại biên.

ĐIỀU TRỊ

- Cần kiểm soát các yếu tố nguy cơ, với mục tiêu điều trị tương tự như đối với bệnh mạch vành (đã nói ở trên).
- Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu như clopidogrel 75 mg/ngày có lợi ích nhiều hơn so với aspirin ở bệnh nhân DM có bệnh mạch máu ngoại biên (*Diabetes Care* 2003;26:3333).
- Điều trị đau cách hồi bằng vận động phục hồi chức năng và thuốc cilostazol 100

mg 2 lần/ngày có thể có hiệu quả. Chống chỉ định dùng thuốc này ở bệnh nhân suy tim sung huyết.

BIỂN CHỨNG KHÁC

Rối loạn cương dương

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Ước tính có 40 đến 60% bệnh nhân nam DM có rối loạn cương dương, tỷ lệ khác nhau phụ thuộc vào tuổi và thời gian mắc DM. Bên cạnh tuổi, rối loạn cương dương cũng liên quan tới hút thuốc, kiểm soát đường máu kém, HDL thấp, bệnh lý thần kinh và bệnh võng mạc.

Nguyên nhân

Rối loạn cương dương ở bệnh nhân DM do nhiều nguyên nhân. Nó có thể là hậu quả của tổn thương dây thần kinh, giảm dòng máu đến dương vật (giảm tưới máu), tác dụng phụ của thuốc, testosterone thấp, các yếu tố tâm lý hoặc kết hợp các nguyên nhân trên.

CHẨN ĐOÁN

Các xét nghiệm gồm đo testosterone toàn phần hoặc sinh khả dụng. Nếu testosterone toàn phần <300 mg/dL, nên làm lại xét nghiệm vào buổi sáng (không cần nhịn đói nhưng nên lấy máu trước 9 giờ sáng) kèm theo xét nghiệm prolactin và tuyến tiền liệt kháng nguyên đặc hiệu (prostate-specific antigen-PSA).

ĐIỀU TRỊ

- Nếu testosterone thấp và cả PSA và khám tiền liệt tuyến đều bình thường, có thể bổ sung testosterone bằng testosterone enanthate, 200 mg mỗi 2 đến 3 tuần hoặc dạng gel bôi ngoài da (AndroGel hoặc Testim).
- Cùng với bổ sung hormone (nếu có chỉ định) có thể dùng thử thuốc ức chế phosphodiesterase type 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Liều thường dùng là sildenafil 50 đến 100 mg hoặc vardenafil 10 mg trước 1 giờ và tadalafil 10 mg/ngày trước khi quan hệ tình dục. Nên tham khảo thêm chuyên gia tiết niệu nếu không thấy cải thiện. Cần kiểm tra tình trạng tim mạch trước khi sử dụng những thuốc này. **Nhóm thuốc này không nên sử dụng cùng với nitrates để ngăn ngừa**

phản ứng hạ huyết áp nặng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Phù hoàng điểm cũng cần loại trừ trước khi sử dụng nhóm thuốc này.

Loét bàn chân đái tháo đường

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Tỷ lệ loét bàn chân là 4% đến 10%, và tỷ lệ mắc trong suốt cuộc đời là khoảng 25% (*JAMA 2005;293:217*).

Nguyên nhân

Nguyên nhân gồm bệnh lý thần kinh ngoại biên, tăng áp lực bàn chân và các chấn thương lặp đi lặp lại. Bệnh mạch máu, chậm liền vết thương và các nhiễm trùng đa chủng vi khuẩn là các yếu tố dẫn đến hình thành vết loét. Đi giày dép chật cũng là yếu tố nguy cơ loét bàn chân (*Diabetes Care 2008;31:1679*).

Phòng chống

- **Sàng lọc các bệnh nhân có nguy cơ loét** phát hiện sự suy giảm cảm giác có tính bảo vệ bằng monofilament (xem phần bệnh lý thần kinh ngoại vi) và bệnh mạch máu ngoại vi.
- Bệnh nhân có tiền sử loét bàn chân có nguy cơ cao tái phát và có thể cần có sự chăm sóc và giày dép chuyên biệt.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị không hiệu quả loét bàn chân có thể dẫn tới cắt cụt chi. Hướng dẫn cho bệnh nhân cần nhấn mạnh các biện pháp phòng ngừa sau: kiểm tra bàn chân hàng ngày, sử dụng các chất làm ẩm, sử dụng giày dép phù hợp, điều trị sờm nấm da và các nhiễm trùng nhỏ ở bàn chân. Bệnh nhân nên thận trọng khi sử dụng kìm cắt móng chân hoặc tìm sự trợ giúp chăm sóc móng chân nếu điều kiện về thể trạng, thị lực giảm hoặc móng chân dày không cho phép tự chăm sóc móng chân.
- Cần khám kỹ và sờ nắn bàn chân bệnh nhân mỗi lần tái khám, các triệu chứng cần chú ý như chai chân, ngón chân hình búa hoặc các biến dạng khác, nhiễm trùng, tổn thương mô mềm cần được đánh giá kỹ.
- Nhiễm trùng bàn chân ở bệnh nhân DM cần được điều trị tích cực bởi các chuyên gia đa chuyên khoa trong đó có phẫu thuật chỉnh hình, chăm sóc điều dưỡng chuyên khoa và theo dõi sát. Đánh giá tình trạng bệnh mạch máu ngoại biên và tham khảo chuyên gia về mạch máu là một phần không thể thiếu trong kế hoạch điều trị loét bàn chân. Các nhiễm khuẩn sâu với áp-xe, viêm mô tế bào, hoại tử

hoặc viêm tủy xương là chỉ định nhập viện và phẫu thuật dẫn lưu ngay lập tức. Các điều trị cấp đối với nhiễm trùng bàn chân tùy thuộc vào mức độ nhiễm trùng, sẽ bàn tới ở phần sau.

- **Viêm mô tế bào nhẹ đến trung bình.** Nghỉ ngơi, nâng cao chân, giảm áp lực là các điều trị quan trọng và cần làm ngay lần đầu tiên phát hiện. Với viêm mô tế bào khu trú hoặc loét mới, *Staphylococcus aureus* và liên cầu là các căn nguyên thường gặp nhất. Điều trị bằng kháng sinh đường uống như dicloxacillin, cephalosporin thế hệ 1, amoxicillin/clavulanate hoặc clindamycin. Nếu không đáp ứng ngay với kháng sinh đường uống thì có thể cần cho kháng sinh tĩnh mạch.
- **Viêm mô tế bào trung bình đến nặng.** Trường hợp này cần điều trị kháng sinh tĩnh mạch và nhập viện. Cần phải cắt lọc và nuôi cấy vi khuẩn hiếu khí, ký khí nếu có tổ chức hoại tử. Thuốc kháng sinh được lựa chọn tiêm tĩnh mạch có thể là oxacillin/nafcillin, cephalosporin thế hệ 1, ampicillin/sulbactam, clindamycin và vancomycin. Sau đó có thể điều chỉnh kháng sinh tùy thuộc đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân, kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ.
- **Viêm mô tế bào trung bình đến nặng, kèm theo giảm tưới máu hoặc hoại tử khu trú.** Điều quan trọng là xác định có tổn thương xương và bệnh mạch máu ngoại vi kèm theo hay không vì chẩn đoán sai tổn thương xương và mạch máu ngoại vi sẽ dẫn đến thất bại trong điều trị liền vết thương.
 - Có tổn thương xương nếu lộ xương ở đáy ổ loét hoặc dễ dàng chạm xương khi thăm dò ổ loét bằng que đầu tù. Phim X-quang không có độ nhạy cao để chẩn đoán, chụp cộng hưởng từ có độ đặc hiệu cao hơn.
 - Nghi ngờ bệnh mạch máu ngoại vi kèm theo nếu mất mạch mu chân hoặc giảm đồ đầy mao mạch.
 - Kháng sinh đường tĩnh mạch, nghỉ ngơi tại giường, cắt lọc, nuôi cấy tổn thương ở đáy ổ loét và xương giúp lựa chọn kháng sinh phù hợp.
 - Ampicillin/sulbactam và ticarcillin/clavulanate là kháng sinh lựa chọn đầu tay, piperacillin/tazobactam, clindamycin kết hợp ciprofloxacin, ceftazidime, cefepime, cefotaxime, hoặc ceftriaxone kết hợp metronidazole là các lựa chọn thay thế.
 - Nếu có viêm tủy xương, khuyến cáo điều trị kháng sinh tĩnh mạch 6 đến 12 tuần. Ổ loét có hoại tử khu trú hoặc lan tỏa đòi hỏi phẫu thuật cắt cụt chi, thường là tháo ngón chân hoặc nửa bàn chân.

Hạ đường huyết

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Hạ đường huyết hiếm gặp ở bệnh nhân DM không điều trị. Nguyên nhân gây hạ

đường huyết ở bệnh nhân DM thường là các yếu tố liên quan đến điều trị, trong khi hạ đường huyết ở quần thể không bị DM được phân thành hạ đường huyết lúc đói và sau ăn. **Hạ đường huyết do điều trị** chủ yếu là với insulin hoặc SFUs và là yếu tố cản trở điều trị tích cực để đạt mục tiêu đường máu ở bệnh nhân DM (*Diabetes Care* 2003;26:1902).

Yếu tố nguy cơ

Hạ đường huyết là hậu quả của điều trị quá tích cực có thể làm tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân cao tuổi, thời gian mắc DM lâu. Do đó cần tránh bị hạ đường huyết.

- Các yếu tố nguy cơ hạ đường huyết do điều trị bao gồm bỏ ăn hoặc ăn ít, tăng hoạt động thể lực bất thường, điều trị sai, uống rượu và quá liều thuốc.
- Hạ đường huyết tái diễn nhiều lần làm giảm triệu chứng nhận biết hạ đường huyết do đó làm tăng nguy cơ hạ đường huyết nặng (hạ đường huyết không triệu chứng).
- Hạ đường huyết không triệu chứng là hậu quả của khiếm khuyết trong phản ứng điều hòa glucose do sự cùn mòn các triệu chứng thần kinh tự động và suy giảm bài tiết các hormone đối nghịch khi bị hạ đường huyết. Những bệnh nhân này có thể bị co giật và hôn mê mà không có triệu chứng cảnh báo thông thường của hạ đường huyết.
- Hiếm gặp hạ đường huyết không liên quan đến điều trị DM trong thực hành lâm sàng chung.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Hạ đường huyết là một hội chứng lâm sàng trong đó nồng độ đường máu thấp gây ra các triệu chứng của hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm–thượng thận (vã mồ hôi, lo lắng, run, buồn nôn, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh) do tăng các hormone đối nghịch (v.d., epinephrine).
- Các triệu chứng của thiếu glucose não xảy ra khi nồng độ glucose máu giảm hơn nữa (v.d., mệt, chóng mặt, đau đầu, hoa mắt, buồn ngủ, nói khó, giảm tập trung, hành vi bất thường, lẩn lộn, rối loạn ý thức và co giật).

Chẩn đoán phân biệt

Cân xét nghiệm glucose huyết thanh hoặc mao mạch, nếu có thể, để khẳng định chẩn đoán hạ đường huyết.

- Phải nghi ngờ hạ đường huyết khi nồng độ glucose máu <60 mg/dL và cần đánh giá kỹ hơn nếu <50 mg/dL.
- Nếu glucose máu thấp đến mức này mà không có triệu chứng thì có thể là giả hạ đường huyết vì thông thường đường máu ở mức này thường có triệu chứng của hạ

đường huyết. Cần thăm khám kỹ với những bệnh nhân trong có vẻ khỏe mạnh, trong khi hạ đường huyết thường dễ nhận biết hơn ở người có bệnh (*N Engl J Med* 1986; 315:1245). Hai nhóm chính là hạ đường huyết lúc đói và sau ăn.

- **Hạ đường huyết lúc đói** có thể do tăng bài tiết insulin (v.d., insulinoma), nghiện rượu, suy gan hoặc suy thận nặng, suy tuyến yên, thiếu hụt glucocorticoid hoặc cố ý tiêm insulin hoặc uống SFUs.
 - Những bệnh nhân này có các triệu chứng thần kinh, nhưng cũng có thể có triệu chứng của hệ giao cảm. Một số bệnh nhân bị co giật tái phát, mất trí nhớ hoặc có hành vi kỳ lạ nên được cho đi khám chuyên khoa tâm thần kinh, gây chậm chẽ chẩn đoán hạ đường huyết.
 - **Để chẩn đoán chắc chắn** hạ đường huyết lúc đói cần theo dõi đường máu hàng giờ trong suốt thời gian nhịn đói có giám sát trong 72 giờ, và xét nghiệm insulin huyết thanh, C-peptid và chất chuyển hóa SFUs nếu phát hiện có hạ đường huyết ($<50 \text{ mg/dL}$). Những bệnh nhân có hạ đường huyết và có nồng độ insulin và C-peptid huyết thanh đo được mà không có chất chuyển hóa của SFU cần được thăm dò sâu hơn để chẩn đoán insulinoma.
- **Hạ đường huyết sau ăn** thường chỉ nghỉ ngơi mà ít khi chứng minh được, ở bệnh nhân với các triệu chứng mơ hồ xuất hiện sau ăn 1 giờ hoặc hơn.
 - Cần nghĩ đến **hạ đường huyết do tiêu hóa** ở bệnh nhân có tiền sử cắt dạ dày bán phần hoặc cắt ruột non có triệu chứng xuất hiện tái diễn sau ăn 1 đến 2 giờ. Cơ chế được cho là có liên quan đến sự hấp thu glucose quá nhanh dẫn đến đáp ứng tiết insulin quá mạnh. Cần phân biệt những triệu chứng này với hội chứng dạ dày rỗng nhanh (dumping syndrome), không liên quan tới hạ đường huyết và xảy ra trong vòng 1 giờ sau ăn. Chia nhỏ bữa ăn, giảm lượng carbohydrate có thể giúp cải thiện triệu chứng.
 - **Hạ đường huyết chức năng.** Các triệu chứng gợi ý hạ đường huyết, có thể hoặc không khẳng định được bằng xét nghiệm đường máu, xảy ra ở một số bệnh nhân không có tiền sử phẫu thuật đường tiêu hóa. Triệu chứng thường xuất hiện 3 đến 5 giờ sau ăn. Các thăm dò và điều trị hạ đường huyết chức năng hiện nay còn chưa chuẩn hóa, một số bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose và có thể đáp ứng với điều chỉnh chế độ ăn.

ĐIỀU TRỊ

Những cơn hạ đường huyết đơn độc có thể không cần can thiệp đặc biệt. Bệnh nhân hạ đường huyết tái phát cần xem xét các yếu tố về lối sống, có thể cần điều chỉnh hàm lượng, thành phần và thời gian các bữa ăn, cũng như liều lượng và thời gian dùng thuốc. Hạ đường huyết nặng cần được giám sát quá trình điều trị.

- Có thể cho uống carbohydrate hấp thu nhanh (v.d., glucose hoặc nước uống có đường) nếu bệnh nhân còn tỉnh táo vì tác dụng nhanh. Những bệnh nhân hạ đường

huyết nhẹ có thể cho dùng sữa, hoa quả, bánh kẹo, bơ, phomat. Hạ đường huyết có liên quan đến acarbose hoặc miglitol nên được điều trị bằng glucose. Các bệnh nhân DM phải luôn sẵn có viên glucose và các thực phẩm có carbohydrate bên mình.

- **Truyền dextrose tĩnh mạch** được chỉ định với hạ đường huyết nặng, ở bệnh nhân có rối loạn ý thức và không dùng đường miệng được. Khởi đầu, tiêm bolus 20 đến 50 mL dextrose 50%, sau đó truyền tĩnh mạch Dextrose 5% (hoặc 10%) để duy trì đường máu trên 100 mg/dL. Cần truyền tĩnh mạch dextrose kéo dài và theo dõi sát ở các bệnh nhân quá liều SFU, bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân có suy giảm tiết hormone đối nghịch.
- Tiêm bắp (hoặc dưới da) **Glucagon** 1 mg là liệu pháp ban đầu hiệu quả cho bệnh nhân hạ đường huyết nặng không có khả năng ăn uống đường miệng hoặc chưa đặt được đường truyền tĩnh mạch ngay lập tức. Nôn là tác dụng phụ thường gặp vì thế cần thận trọng phòng ngừa nguy cơ sặc vào phổi. Những bệnh nhân có tiền sử hạ đường huyết nặng nên luôn mang theo bộ kit glucagon, và người nhà hoặc bạn sống cùng phòng cần được hướng dẫn sử dụng bộ kit này.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

- **Hướng dẫn** các vấn đề liên quan đến nguyên nhân hạ đường huyết, các biện pháp phòng ngừa, cách điều chỉnh hợp lý thuốc, chế độ ăn và luyện tập là nhiệm vụ quan trọng cần làm khi bệnh nhân nằm viện vì hạ đường huyết nặng.
- **Hạ đường huyết không triệu chứng** có thể xuất hiện ở các bệnh nhân đang được điều trị DM tích cực. Khuyến khích những bệnh nhân này theo dõi đường máu thường xuyên và đo đường máu liên tục để điều chỉnh nếu đường máu thấp (<60 mg/dL). Ở các bệnh nhân kiểm soát đường máu rất chặt, nói lỏng nhẹ kiểm soát đường máu và thận trọng để tránh hạ đường huyết có thể giúp phục hồi các triệu chứng cảnh báo hạ đường huyết đã mất.

BỆNH LÝ TUYẾN GIÁP

Đánh giá chức năng tuyến giáp

ĐẠI CƯƠNG

Hormone chính được bài tiết bởi tuyến giáp là **thyroxine (T₄)**, ở nhiều mô nó sẽ được chuyển thành **triiodothyronine (T₃)** có tác dụng mạnh hơn nhờ men deiodinases. Cả 2 hormone này đều gắn có tính thuận nghịch với các protein huyết thanh, chủ yếu là globulin gắn thyroxine (**Thyroxine-binding globulin–TBG**). Chỉ có dạng hormone tự do (không gắn) mới đi vào được bên trong tế bào và tạo ra các tác dụng sinh học. Sự bài tiết T₄ chịu sự kích thích của hormone kích thích tuyến giáp (**Thyroid-stimulating hormone–TSH**). Ngược lại, sự bài tiết TSH lại bị ức chế bởi T₄, tạo thành vòng điều hòa ngược để giữ nồng độ T₄ tự do trong một giới hạn bình thường hẹp. Chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp dựa vào các triệu chứng lâm sàng, khám tuyến giáp và xét nghiệm TSH và các hormone giáp.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Khám thực thể **sờ nắn tuyến giáp** giúp xác định được kích thước và tính đồng nhất của tuyến giáp, các nhân tuyến giáp, sưng đau hoặc rung miu.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm TSH là xét nghiệm đầu tay đối với đa số bệnh nhân nghi ngờ **bệnh tuyến giáp**, trừ khi chức năng tuyến giáp đang trong trạng thái không ổn định. Nồng độ TSH tăng ở những trường hợp suy giáp tiên phát rất nhẹ và giảm <0,1 microunit/mL trong cường giáp rất nhẹ. Do đó, **TSH bình thường cho phép loại trừ cường giáp và suy giáp tiên phát**. Vì chỉ một thay đổi nhỏ về hormone giáp cũng ảnh hưởng đến bài tiết TSH nên **nồng độ TSH bất thường không đặc hiệu cho một bệnh lý tuyến giáp nào trên lâm sàng**. Thay đổi về

nồng độ TSH muộn hơn thay đổi T_4 huyết tương và nồng độ TSH có thể gây nhầm lẫn khi nồng độ T_4 huyết thanh thay đổi quá nhanh, như trong trường hợp điều trị cường giáp.

- **Nồng độ TSH huyết tương có thể tăng rất nhẹ** (tới 20 microunits/mL) ở một số bệnh nhân bình giáp có **bệnh ngoài tuyến giáp** và ở những bệnh nhân suy giáp nhẹ (hoặc suy giáp dưới lâm sàng).
- **Nồng độ TSH có thể giảm <0,1 microunits/mL ở những bệnh nhân đang có bệnh nặng ngoài tuyến giáp**, những bệnh nhân cường giáp nhẹ (hoặc cường giáp dưới lâm sàng), và khi đang điều trị dopamine hoặc glucocorticoid liều cao. Ngoài ra TSH có thể vẫn thấp <0,1 microunits/mL trong một thời gian sau khi đã điều trị hết cường giáp.
- **Nồng độ TSH thường vẫn trong giới hạn bình thường ở bệnh nhân suy giáp thứ phát do đó không có giá trị trong phát hiện dạng suy giáp hiếm gặp này.**
- **T_4 tự do (FT₄)** huyết tương giúp khẳng định chẩn đoán và cho biết mức độ nặng của cường giáp ở người có TSH <0,1 microunits/mL. Nó cũng được sử dụng để chẩn đoán suy giáp thứ phát và điều chỉnh liều thyroxine ở những bệnh nhân suy tuyến yên. Phân lớn các phòng xét nghiệm đo FT₄ bằng phương pháp miễn dịch. Xét nghiệm T₄ toàn phần kém tin cậy hơn và không nên sử dụng, trừ trường hợp FT₄ bị tăng giả tạo do heparin (Bảng 24-1).

Đo FT₄ bằng phương pháp thẩm phân cân bằng (equilibrium dialysis) là phương pháp có độ tin cậy cao nhất nhưng kết quả thường có chậm. Chỉ sử dụng phương pháp này cho một số ít trường hợp mà với xét nghiệm TSH và FT₄ bằng phương pháp miễn dịch không cho chẩn đoán rõ ràng.

- **Ảnh hưởng của các bệnh lý ngoài tuyến giáp lên các xét nghiệm chức năng tuyến giáp.** Nhiều bệnh có thể làm thay đổi kết quả các xét nghiệm hormone tuyến giáp mà không hề gây rối loạn chức năng giáp thực sự (bệnh lý ngoài tuyến giáp hoặc hội chứng bệnh tật bình giáp). Cần nhận biết các biến đổi này để tránh sai lầm trong chẩn đoán và điều trị.
- **Hội chứng giảm T₃** gặp trong nhiều bệnh, khi nhịn đói, sau chấn thương hoặc phẫu thuật do quá trình chuyển từ T₄ thành T₃ bị giảm, và nồng độ T₃ thấp. Nồng độ FT₄ và TSH bình thường. Đây có thể là phản ứng thích nghi của cơ thể với các bệnh lý này và liệu pháp hormone là không cần thiết.
- **Hội chứng giảm T₄** gặp trong các bệnh lý nặng. T₄ toàn phần giảm do giảm TBG và có thể do quá trình T₄ gắn với TBG bị ức chế. Nồng độ FT₄ thường vẫn trong giới hạn bình thường nếu đo bằng phương pháp thẩm phân cân bằng nhưng có thể bị giảm khi đo bằng phương pháp miễn dịch thông thường. **TSH giảm sớm trong các bệnh lý nặng**, đôi khi tới <0,1 microunit/mL. **Khi bệnh**

nhân hồi phục, chúng sẽ tăng trở lại, đôi khi có thể cao hơn giới hạn bình thường (nhưng hiếm khi >20 microunits/mL).

- Một số thuốc có ảnh hưởng tới các xét nghiệm chức năng tuyến giáp (Bảng 24–1). Các thuốc chứa iodine (**amiodarone** và thuốc cản quang) có thể gây suy giáp hoặc cường giáp ở những bệnh nhân nhạy cảm. Một số thuốc khác cũng làm thay đổi kết quả xét nghiệm chức năng giáp, đặc biệt là T₄ toàn phần, dù không gây rối loạn chức năng giáp. Nói chung, TSH là xét nghiệm tin cậy để xác định liệu có đúng là bị cường giáp hay suy giáp không.

Bảng 24–1

Ảnh hưởng của một số thuốc với các xét nghiệm chức năng tuyến giáp

Ảnh hưởng

Thuốc

Làm giảm T₄ tự do và toàn phần

Suy giáp thực sự (TSH tăng)

Iodine (amiodaron, thuốc cản quang)
Lithium

Ức chế bài tiết TSH

Glucocorticoids
Dopamine

Nhiều cơ chế (TSH bình thường)

Phenytoin

Chỉ làm giảm T₄ toàn phần

Giảm TBG (TSH bình thường)

Androgens

Ức chế T₄ gắn TBG (TSH bình thường)

Furosemide liều cao
Salicylate

Làm tăng T₄ tự do và toàn phần

Cường giáp thực sự (TSH $<0,1$ microunits/mL)

Iodine (amiodaron, thuốc cản quang)

Ức chế T₄ chuyển thành T₃ (TSH bình thường)

Amiodarone

Chỉ tăng T₄ tự do

Tách T₄ từ TBG trong ống nghiệm (TSH bình thường)

Heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp

Chỉ làm tăng T₄ toàn phần

Tăng TBG (TSH bình thường)

Estrogen, tamoxifen, raloxifene

Suy chức năng tuyến giáp

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- **Suy giáp tiên phát** (do bệnh của chính tuyến giáp) chiếm >90% số ca.
- **Viêm tuyến giáp xâm nhiễm lympho bào mạn tính (bệnh Hashimoto)** là nguyên nhân phổ biến nhất và có thể đi kèm với bệnh Addison và suy các tuyến nội tiết khác. Tỷ lệ gấp cao hơn ở nữ giới và tăng lên theo tuổi.
- **Suy giáp do điều trị** do phẫu thuật cắt tuyến giáp hoặc điều trị Iode phóng xạ (^{131}I) cũng khá phổ biến.
- Suy giáp thoáng qua có thể gặp ở viêm tuyến giáp sau sinh và viêm tuyến giáp bán cấp, thường là sau giai đoạn cường giáp.
- **Các thuốc có thể gây suy giáp** gồm thuốc chứa iodine, lithium, interferon (IFN)- α , IFN- β , interleukin-2, thalidomide, bexarotene và sunitinib.
- Suy giáp thứ phát do giảm TSH hiếm gặp hơn nhưng có thể gặp ở bất cứ bệnh lý tuyến yên hoặc vùng dưới đồi nào. Tuy nhiên nó hiếm khi xảy ra mà không có bằng chứng của bệnh lý tuyến yên.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Phần lớn triệu chứng của suy giáp là không đặc hiệu và tiến triển từ từ, bao gồm: sợ lạnh, mệt mỏi, buồn ngủ, giảm trí nhớ, táo bón, rong kinh, đau cơ, nói khàn. Suy giáp có thể điều trị được và cần nghi ngờ ở bất kỳ người nào có triệu chứng tương tự như trên, đặc biệt ở bệnh nhân có bướu giáp lan tỏa hoặc sau phẫu thuật cắt tuyến giáp hoặc điều trị iodine phóng xạ.

Khám thực thể

Các dấu hiệu gồm giảm phản xạ gân xương, nhịp tim chậm, phù mặt và quanh mắt, da khô, phù niêm (phù cứng). Suy giáp có thể gây tăng cân nhẹ nhưng hiếm khi gây béo phì. Các biểu hiện hiếm gặp khác gồm giảm thông khí, tràn dịch màng phổi hoặc màng tim, điếc và hội chứng ống cổ tay.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Xét nghiệm có thể thấy hạ natri máu, tăng cholesterol, triglyceride và creatin kinase.
- Khi nghi ngờ suy giáp tiên phát, TSH là xét nghiệm đầu tay tốt nhất.

- Kết quả bình thường loại trừ suy giáp tiên phát và kết quả tăng cao (>20 microunits/mL) khẳng định chẩn đoán.
- TSH tăng nhẹ (<20 microunits/mL) có thể do bệnh lý ngoài tuyến giáp nhưng thường là do suy giáp tiên phát **nhiệt (hoặc dưới lâm sàng)**, trong đó chức năng tuyến giáp bị giảm nhưng do tăng tiết TSH nên nồng độ FT₄ vẫn được duy trì trong giới hạn bình thường. Những bệnh nhân này có thể có những triệu chứng không đặc hiệu phù hợp với suy giáp và có tăng nhẹ cholesterol và LDL-cholesterol. Nó có thể tiến triển thành suy giáp lâm sàng với tỷ lệ 2,5% mỗi năm.
- Nếu nghi ngờ suy giáp thứ phát do có triệu chứng của bệnh lý tuyến yên, cần đo FT₄. Trường hợp suy giáp thứ phát TSH thường trong giới hạn bình thường, và không thể sử dụng một mình TSH để chẩn đoán bệnh. Bệnh nhân suy giáp thứ phát cần được đánh giá xem có thiếu hụt các hormone tuyến yên khác và có khối u ở tuyến yên hay vùng dưới đồi không (xem phần Các rối loạn chức năng thùy trước tuyến yên).
- **Trường hợp có bệnh lý nặng ngoài tuyến giáp**, chẩn đoán suy giáp có thể khó khăn. Nồng độ T₄ toàn phần và tự do, đo bằng các phương pháp thường quy, có thể thấp.
 - **TSH là xét nghiệm đầu tay tốt nhất để chẩn đoán.** TSH bình thường là bằng chứng quan trọng chứng tỏ bệnh nhân bình giáp, trừ khi có dấu hiệu bị bệnh lý tuyến yên hoặc vùng dưới đồi, hoặc ở bệnh nhân đang điều trị dopamine hoặc glucocorticoid liều cao. TSH tăng rõ (>20 microunits/mL) cho phép chẩn đoán suy giáp tiên phát.
 - TSH tăng vừa phải (<20 microunits/mL) không đặc hiệu cho suy giáp, và có thể gặp ở bệnh nhân bình giáp có bệnh lý ngoài tuyến giáp. Cần đo FT₄ nếu TSH tăng vừa phải hoặc nghi ngờ có suy giáp thứ phát, và nếu FT₄ thấp thì bệnh nhân nên được điều trị suy giáp. Cần đánh giá lại chức năng tuyến giáp của những bệnh nhân này sau khi họ đã khỏi bệnh.

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ có thể có điện thế thấp và bất thường sóng T.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Thyroxine là thuốc được lựa chọn. Liều điều trị thay thế hormone trung bình là 1,6 µg/kg uống hàng ngày và đa số bệnh nhân cần liều từ 75 đến 150 µg/ngày. Ở bệnh nhân cao tuổi, liều điều trị thấp hơn. Cần nhấn mạnh việc điều trị kéo dài suốt đời. Nên uống thyroxine trước ăn sáng 30 phút vì một số thức ăn có thể cản trở sự hấp thu thuốc, và cũng không nên uống cùng các thuốc có ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc (Xem phần sau).

- **Khởi trị.** Ở bệnh nhân trẻ hoặc trung niên, nên bắt đầu bằng liều 100 µg/ngày. Thuốc sẽ cải thiện dần dần tình trạng suy giáp, vì thường cần vài tuần mới có thể đạt mức T₄ ổn định. Các triệu chứng bắt đầu được cải thiện sau vài tuần. Ở bệnh nhân cao tuổi khỏe mạnh, liều khởi đầu nên là 50 µg/ngày. Bệnh nhân có bệnh tim mạch nên khởi đầu với liều 25 đến 50 µg/ngày và phải theo dõi sát để phát hiện triệu chứng bệnh tim nặng lên.
- **Điều chỉnh liều và theo dõi**
 - **Với suy giáp tiên phát, mục tiêu điều trị là duy trì TSH trong giới hạn bình thường.** Nên đo TSH sau điều trị từ 6–8 tuần. Điều chỉnh liều thyroxine từ 12 đến 25 µg mỗi 6 đến 8 tuần cho đến khi TSH về bình thường. Sau đó đo TSH hàng năm là đủ để theo dõi điều trị. Ở phụ nữ có thai, phải đo TSH trong 3 tháng đầu thai kỳ vì thường cần tăng liều thyroxine trong thời gian này (xem phần sau). Cần tránh điều trị quá liều, làm giảm TSH dưới mức bình thường, vì nó làm tăng nguy cơ loãng xương và rung nhĩ.
 - **Với suy giáp thứ phát, không dùng xét nghiệm TSH để điều chỉnh thuốc.** Mục tiêu điều trị là duy trì FT₄ ở mức giữa giới hạn bình thường. Cần điều chỉnh liều thyroxine mỗi 6 đến 8 tuần cho đến khi đạt mục tiêu. Sau đó đo FT₄ hàng năm là đủ để theo dõi điều trị.
 - **Bệnh mạch vành** có thể nặng lên do điều trị suy giáp. Do đó nên tăng liều thyroxine rất chậm ở bệnh nhân có bệnh mạch vành và hết sức chú ý tới sự nặng lên của cơn đau thắt ngực, suy tim hoặc rối loạn nhịp tim.

BIẾN CHỨNG

- **Các tình huống cần thay đổi liều thyroxine.** Khó khăn trong điều trị suy giáp chủ yếu do kém tuân thủ điều trị. Các nguyên nhân khác làm tăng nhu cầu thyroxine gồm:
 - Hấp thu kém do bệnh đường ruột hoặc do thuốc khác làm ảnh hưởng đến hấp thu thyroxine (v.d., calci, sắt, cholestyramine, sucralfate, nhôm hydroxide).
 - Tương tác thuốc làm tăng thanh thải thyroxine (v.d., estrogen, rifampin, carbamazepine, phenytoin) hoặc ngăn cản chuyển T₄ thành T₃ (amiodarone).
 - Có thai, thường cần tăng liều thyroxine trong 3 tháng đầu (xem phần sau).
 - Chức năng phèn tuyến giáp còn lại giảm dần sau điều trị cường giáp bằng iodine phóng xạ.
- **Có thai. Liều thyroxine tăng trung bình 50% trong nửa đầu của thai kỳ (Endocrinol Metab Clin North Am 2011;40:739).** Ở phụ nữ suy giáp tiên phát, cần đo TSH ngay khi biết có thai và xét nghiệm hàng tháng sau đó cho đến hết 3 tháng giữa thai kỳ. Cần tăng liều thyroxine theo nhu cầu để duy trì TSH ở mức nửa dưới của bình thường để tránh suy giáp cho thai nhi.

- Chỉ nên điều trị suy giáp dưới lâm sàng bằng thyroxine nếu có bất kỳ một trong các triệu chứng sau: (a) triệu chứng lâm sàng phù hợp với suy giáp, (b) bướu giáp, (c) tăng cholesterol máu cần điều trị hoặc (d) TSH >10 microunits/mL (*Endocr Rev 2008;29:76*). Những bệnh nhân không điều trị cần được theo dõi hàng năm và nên bắt đầu điều trị bằng thyroxine nếu triệu chứng lâm sàng nặng lên và TSH tăng >10 microunits/mL.
- Rất hiếm khi phải điều trị cấp cứu suy giáp. Đa số bệnh nhân suy giáp và các bệnh kèm theo có thể điều trị được bằng các phương pháp thông thường. Tuy nhiên, suy giáp có thể làm tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân bị bệnh nguy kịch do gòp phần làm giảm thông khí, tụt huyết áp, giảm thân nhiệt, nhịp chậm và hạ natri máu.
 - Cần điều trị tích cực giảm thông khí và tụt huyết áp, cùng với các bệnh kèm theo. Cần làm các xét nghiệm để khẳng định chẩn đoán (FT_4 và TSH) trước khi bắt đầu điều trị hormone.
 - **Tiêm tĩnh mạch Thyroxine, 50 đến 100 µg, mỗi 6 đến 8 giờ trong 24 giờ**, sau đó là 75 đến 100 µg mỗi ngày cho đến khi có thể chuyển sang đường uống. Sau đó tiếp tục điều trị thay thế như thông thường nếu chẩn đoán chắc chắn suy giáp. Chưa có thử nghiệm lâm sàng nào xác định liệu pháp tối ưu trong điều trị thay thế hormone giáp, nhưng phương pháp này giúp cải thiện nhanh sự thiếu hụt hormone thyroxine đồng thời giảm thiểu nguy cơ làm nặng lên bệnh mạch vành hoặc suy tim có sẵn. **Điều trị cấp như trên chỉ nên thực hiện ở những bệnh nhân bị bệnh nguy kịch. Phải theo dõi sát các dấu hiệu sinh tồn và nhịp tim để phát hiện sớm dấu hiệu của bệnh tim nặng lên.** Hydrocortisone, tiêm tĩnh mạch 50 mg mỗi 8 giờ, được khuyến cáo trong quá trình điều trị thay thế hormone giáp cấp tính, vì liệu pháp này có thể thúc đẩy cơ suy thượng thận cấp ở bệnh nhân có kèm theo suy thượng thận.

Cường chức năng tuyến giáp

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- **Bệnh Basedow (Grave)** (*N Engl J Med 2008;358:2594*) là nguyên nhân gây cường giáp phổ biến nhất, đặc biệt ở bệnh nhân trẻ tuổi. **Bệnh tự miễn** này cũng có thể gây ra chứng lồi mắt và phù niêm trước xương chày, là hai triệu chứng đặc hiệu chỉ gặp trong bệnh Basedow.
- **Bướu đa nhán độc tuyến giáp (multinodular goiter–MNG)** là nguyên nhân thường gặp gây cường giáp ở bệnh nhân cao tuổi.
- Những nguyên nhân ít gặp bao gồm **cường giáp do iodine** (thường xuất hiện sau khi dùng các thuốc như **amiodarone** hoặc thuốc cản quang chứa iodine),

adenoma tuyến giáp, viêm tuyến giáp bán cấp (bướu giáp mềm, đau và cường giáp thoáng qua), viêm tuyến giáp không đau (bướu giáp chắc, có cường giáp thoáng qua, thường gặp ở phụ nữ sau sinh) và cố ý uống hormone giáp. Cường giáp do tăng TSH rất hiếm gặp.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Các triệu chứng bao gồm sợ nóng, sút cân, yếu mệt, đánh trống ngực, thiếu kinh và lo lắng.
- Ở bệnh nhân cao tuổi**, cường giáp có thể chỉ biểu hiện bằng rung nhĩ, suy tim, yếu mệt hoặc sút cân, và nếu thấy các biểu hiện này thì cần nghĩ đến cường giáp để chỉ định các thăm dò chẩn đoán.

Khám thực thể

- Các dấu hiệu gồm tăng phản xạ gân xương, run biên độ nhỏ, yếu cơ gốc chi, cái nhìn chăm chú, co cơ mi trên. Có thể thấy nổi bật là các bất thường về tim mạch bao gồm nhịp nhanh xoang, rung nhĩ, và bệnh mạnh vành hoặc suy tim nặng lên.
- Các triệu chứng thực thể quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt bao gồm (Bảng 24–2):
 - Lồi mắt hoặc phù niêm trước xương chày chỉ gặp trong bệnh Basedow (mặc dù nhiều bệnh nhân Basedow không có triệu chứng này).
 - Bướu giáp mềm, lan tỏa phù hợp với bệnh Basedow hoặc viêm tuyến giáp không đau.
 - Có thai, đau vùng cổ, mới sử dụng thuốc chứa iodine gợi ý các nguyên nhân cường giáp không phải là Basedow.

Bảng 24–2

Chẩn đoán phân biệt cường giáp

Đặc điểm bướu giáp

Bướu không đau, lan tỏa

Bướu đa nhân tuyến giáp

Bướu đơn nhân tuyến giáp

Bướu giáp to đau

Tuyến giáp bình thường

Chẩn đoán

Bệnh Basedow hoặc viêm tuyến giáp không đau

Bướu đa nhân độc tuyến giáp

Adenome tuyến giáp

Viêm tuyến giáp bán cấp

Bệnh Basedow, viêm tuyến giáp không đau, hoặc cường giáp giả

Test chẩn đoán

Trong một số ít trường hợp, cần **độ độ tập trung Iod phóng xạ 24 giờ** để phân biệt bệnh Basedow hoặc bướu đa nhân độc tuyến giáp (độ tập trung iod phóng xạ tăng) với viêm tuyến giáp sau sinh, cường giáp do iodine hoặc cường giáp giả (độ tập trung iod phóng xạ giảm).

Xét nghiệm

Khi nghi ngờ cường giáp, TSH là xét nghiệm chẩn đoán đầu tay tốt nhất.

- TSH >0,1 microunit/mL loại trừ cường giáp lâm sàng. Nếu TSH <0,1 microunit/mL cần làm FT₄ để xác định mức độ nặng của cường giáp và mức nền khi bắt đầu điều trị. Nếu FT₄ tăng, có thể khẳng định chẩn đoán cường giáp lâm sàng.
- **Nếu TSH <0,1 microunit/mL nhưng FT₄ bình thường**, bệnh nhân có thể có cường giáp lâm sàng do tăng T₃ đơn độc và cần xét nghiệm T₃ ở những bệnh nhân này.
- Cường giáp rất nhẹ (hoặc **cường giáp dưới lâm sàng**) có thể làm giảm TSH <0,1 microunit/mL, vì vậy giảm TSH đơn độc không khẳng định được các triệu chứng là do cường giáp.
- TSH cũng có thể giảm trong một số tình trạng **bệnh nặng ngoài tuyến giáp** (xem phần Đánh giá chức năng tuyến giáp).

ĐIỀU TRỊ

- Một số bệnh có cường giáp thoáng qua (viêm tuyến giáp bán cấp hoặc sau sinh) và chỉ cần **điều trị triệu chứng**.
 - **Thuốc chẹn β giao cảm** (v.d., atenolol 25 đến 100 mg/ngày) được dùng để làm giảm các triệu chứng của cường giáp, như đánh trống ngực, run tay và lo lắng, cho đến khi cường giáp được kiểm soát bằng các phương pháp điều trị triệt để hoặc cho đến khi cường giáp thoáng qua giảm dần. Điều chỉnh liều thuốc để kiểm soát triệu chứng và nhịp tim nhanh, sau đó giảm dần liều khi đã kiểm soát được cường giáp.
 - Có thể sử dụng Verapamil liều khởi đầu 40 đến 80 mg uống 3 lần/ngày để kiểm soát nhịp nhanh ở bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc chẹn β giao cảm.
- Hiện nay có 3 phương pháp điều trị triệt để (trong đó không có phương pháp nào kiểm soát nhanh cường giáp): iod phóng xạ, thionamides và phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp (*Thyroid* 2011;21:593).
 - **Trong quá trình điều trị, bệnh nhân được theo dõi dựa vào lâm sàng và xét nghiệm FT₄.** TSH không có giá trị trong đánh giá đáp ứng ban đầu với điều trị vì nó vẫn bị ức chế ở mức thấp cho đến sau khi bệnh nhân đạt bình giáp.
 - Dù được điều trị bằng phương pháp nào, tất cả các bệnh nhân Basedow đều phải được theo dõi suốt đời để phát hiện cường giáp tái phát hoặc tiến triển thành suy giáp.

• Lựa chọn phương pháp điều trị triệt để

- Trong bệnh Basedow, điều trị iod phóng xạ được lựa chọn cho đại đa số bệnh nhân. Đây là phương pháp đơn giản, hiệu quả cao nhưng không dùng được cho phụ nữ có thai. Nên sử dụng Propylthiouracil (PTU) để điều trị cường giáp cho phụ nữ có thai. Thionamides giúp kiểm soát bệnh lâu dài ở gần một nửa số bệnh nhân Basedow và nó có nguy cơ bị tác dụng phụ đe dọa đến tính mạng bệnh nhân nhưng thấp. Nên chỉ định phẫu thuật cắt tuyến giáp cho các bệnh nhân từ chối điều trị iod phóng xạ và bệnh nhân bị tái phát hoặc có tác dụng phụ khi điều trị bằng thionamides.
- Các bệnh cường giáp khác.** Bướu đa nhâm độc tuyến giáp và bướu đơn nhâm độc tuyến giáp nên điều trị bằng iod phóng xạ (trừ phụ nữ có thai). Cường giáp thoáng qua do viêm tuyến giáp thì chỉ điều trị triệu chứng bằng atenolol. Cường giáp do iod điều trị bằng thionamides và atenolol cho đến khi bệnh nhâm về bình giáp. Mặc dù điều trị một số bệnh nhân cường giáp do amiodarone bằng glucocorticoid đang được ủng hộ, nhưng **gần như tất cả các bệnh nhân cường giáp do amiodarone đều đáp ứng tốt với thionamides** (*Circulation* 2002;105:1275).

• Phương pháp điều trị bằng iod phóng xạ

- Một liều duy nhất kiểm soát được cường giáp vĩnh viễn ở 90% số bệnh nhân, có thể điều trị bổ sung liều thứ 2 nếu cần.
- Các phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần được **xét nghiệm thử thai** ngay trước khi bắt đầu điều trị.
- Thường đo độ tập trung iod phóng xạ 24 giờ để tính liều điều trị.
- Thionamide có ảnh hưởng đến điều trị iod phóng xạ và nên ngừng ít nhất 3 ngày trước điều trị. Nếu có điều trị bằng iod thì nên ngừng ít nhất 2 tuần trước khi điều trị iod phóng xạ.
- Phần lớn bệnh nhân Basedow được điều trị với liều 8 đến 10 mCi, còn điều trị bướu đa nhâm độc tuyến giáp cần liều cao hơn.
- Theo dõi.** Thường sau vài tháng mới có thể đạt được bình giáp. Bệnh nhân cần được đánh giá mỗi 4 đến 6 tuần về lâm sàng và xét nghiệm FT₄.
 - Nếu chức năng tuyến giáp ổn định trong giới hạn bình thường,** khoảng cách giữa các lần tái khám có thể tăng dần tới 1 năm/lần.
 - Nếu xuất hiện suy giáp có triệu chứng thì cho điều trị bằng thyroxine (xem phần Suy chức năng tuyến giáp).
 - Nếu triệu chứng cường giáp còn **tồn tại sau 6 tháng, cần điều trị iod phóng xạ lần 2.**
- Tác dụng phụ**
 - Suy giáp thường xảy ra trong năm đầu và tăng lên với tỷ lệ khoảng 3% trong mỗi năm tiếp theo.

- Nồng độ T₄ có thể tăng nhẹ trong 2 tuần sau điều trị do sự giải phóng lượng hormone dự trữ. Tình trạng này có thể thúc đẩy sự trầm trọng hơn của các **bệnh nhân có bệnh tim nặng**. Do đó cần điều trị bằng thionamides cho những bệnh nhân này để đạt bình giáp và làm giảm bớt lượng hormone dự trữ trước khi điều trị bằng iod phóng xạ.
 - Không có bằng chứng thuyết phục về việc điều trị iod phóng xạ gây hậu quả lâm sàng đến diễn tiến tổn thương mắt trong bệnh Basedow.
 - Không thấy tăng nguy cơ ung thư hay dị tật bẩm sinh ở con của các bệnh nhân nữ sinh ra sau khi điều trị iod phóng xạ.
- **Thionamides.** Methimazole và PTU úc chế tổng hợp hormone tuyến giáp. PTU còn úc chế quá trình khử iod để chuyển T₄ thành T₃ ở ngoài tuyến giáp. Khi dự trữ hormone giáp cạn kiệt (sau vài tuần hoặc vài tháng), nồng độ T₄ giảm. Những thuốc này không có tác dụng vĩnh viễn lên chức năng tuyến giáp. **Ở đa số bệnh nhân Basedow, cường giáp tái phát trong vòng 6 tháng sau khi ngừng điều trị.** Chỉ khoảng 1/3 số bệnh nhân Basedow điều trị bằng thionamides có thể khỏi mà không cần thêm điều trị nào khác. Khả năng khỏi bệnh cao ở những người cường giáp nhẹ, mới xuất hiện và bướu giáp nhỏ. Vì an toàn hơn nên **methimazole được sử dụng thay cho PTU** trừ những trường hợp đặc biệt (Xem phần sau (*J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1881)).
- **Khởi đầu điều trị.** Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân cần được giải thích kỹ về các tác dụng phụ của thuốc và các thận trọng. Liều khởi đầu của methimazole thường từ 10 đến 40 mg uống hàng ngày, còn PTU là từ 100 đến 200 mg uống 3 lần/ngày, có thể sử dụng liều khởi đầu cao hơn cho những bệnh nhân cường giáp nặng.
 - **Theo dõi.** Thường mất vài tháng mới đạt được bình giáp.
 - Bệnh nhân được đánh giá mỗi 4 tuần dựa trên các biểu hiện lâm sàng và FT₄. Nếu FT₄ không giảm sau 4 đến 8 tuần, thì cần tăng liều thuốc. Có thể tăng liều methimazole đến 60 mg uống hàng ngày hoặc PTU 300 mg uống 4 lần/ngày.
 - Khi FT₄ giảm về bình thường, thì điều chỉnh liều thuốc để duy trì FT₄ trong giới hạn bình thường.
 - Không có sự đồng thuận về thời gian điều trị tối ưu, nhưng thường từ 6 tháng đến 2 năm. Sau khi ngừng thuốc, các bệnh nhân cần được theo dõi sát để phát hiện cường giáp tái phát.
 - **Tác dụng phụ** thường xảy ra trong những tháng đầu điều trị.
 - Các tác dụng phụ nhẹ gồm ban đỏ, sốt, đau khớp và giảm bạch cầu thoáng qua.
 - **Mất bạch cầu hạt** xảy ra ở 0,3% số bệnh nhân điều trị bằng thionamides. Các tác dụng phụ nguy hiểm đến tính mạng khác là **viêm gan**, viêm mạch và lupus ban đỏ do thuốc. Những biến chứng này thường hết sau khi ngừng thuốc sớm.

- **Bệnh nhân cần được hướng dẫn ngừng thuốc ngay lập tức nếu có vàng da hoặc các triệu chứng gợi ý mất bạch cầu hạt (v.d., sốt, ớn lạnh, đau họng) và đi khám lại ngay.** Theo dõi định kỳ công thức bạch cầu để phát hiện mất bạch cầu hạt không có hiệu quả vì nó xuất hiện đột ngột.
- **Phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp** giúp kiểm soát cường giáp lâu dài ở đa số bệnh nhân.
 - Phẫu thuật có thể gây khởi phát cơn cường giáp quanh cuộc phẫu thuật và bệnh nhân cần được chuẩn bị trước phẫu thuật bằng 1 trong 2 phương pháp sau.
 - Điều trị bằng **thionamides** cho đến khi bệnh nhân gần bình giáp. Sau đó thêm **kali iodide quá bão hòa (Supersaturated potassium iodide–SSKI)**, 40 đến 80 mg (1 hoặc 2 giọt) uống 2 lần /ngày trong 1 đến 2 tuần trước phẫu thuật. Phải ngừng cả 2 thuốc này sau khi phẫu thuật.
 - **Atenolol** 50 đến 100 mg uống hàng ngày, bắt đầu từ 1 đến 2 tuần trước phẫu thuật. Tăng liều atenolol nếu cần để khống chế nhịp tim lúc nghỉ xuống dưới 90 nhịp/phút và tiếp tục sử dụng 5 đến 7 ngày sau mổ. Cho SSKI như trên.
 - **Theo dõi.** Đánh giá triệu chứng lâm sàng, FT₄ và TSH sau mổ 4 đến 6 tuần.
 - Nếu chức năng tuyến giáp bình thường, bệnh nhân tái khám sau 3 và 6 tháng, rồi 1 năm/lần.
 - Nếu có triệu chứng suy giáp, bắt đầu điều trị thyroxine (xem phần Suy chức năng tuyến giáp).
 - Suy giáp nhẹ sau mổ cắt gần toàn bộ tuyến giáp có thể chỉ là thoáng qua. Nếu bệnh nhân không có triệu chứng thì có thể theo dõi thêm 4 đến 6 tuần để xem suy giáp có thể tự hết hay không.
 - Cường giáp có thể vẫn còn hoặc tái phát ở 3 đến 7% số bệnh nhân.
 - **Các biến chứng** của phẫu thuật cắt tuyến giáp là **suy giáp** xảy ra ở 30 đến 50% số bệnh nhân và **suy cận giáp** ở 3% số bệnh nhân. Các biến chứng hiếm gặp bao gồm liệt dây thanh vĩnh viễn do tổn thương dây thần kinh quặt ngược và tử vong quanh phẫu thuật. Tỷ lệ biến chứng đường như phụ thuộc kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Cường giáp dưới lâm sàng** là khi TSH giảm <0,1 microunit/mL nhưng bệnh nhân không có triệu chứng của cường giáp và FT₄ và FT₃ bình thường.
 - Cường giáp dưới lâm sàng làm tăng nguy cơ **rung nhĩ** ở bệnh nhân trên 60 tuổi hoặc có bệnh tim, và tăng nguy cơ **loãng xương** ở phụ nữ sau mãn kinh; cần điều trị cho những bệnh nhân này.
 - Bệnh nhân Basedow nhẹ, trẻ tuổi, không triệu chứng có thể chỉ cần theo dõi xem cường giáp có tự thuyên giảm hoặc các triệu chứng nặng lên hoặc tăng FT₄ để quyết định điều trị.

- **Cần điều trị cấp cứu** khi cường giáp làm suy tim trầm trọng hơn hoặc hội chứng vành cáp, và ở một số ít bệnh nhân có cường giáp nặng gây sốt và rối loạn ý thức. Đồng thời cần điều trị tích cực các bệnh đi kèm và phải làm các xét nghiệm khẳng định chẩn đoán (TSH và FT₄) trước khi bắt đầu điều trị.
 - **PTU, 300 mg uống mỗi 6 giờ** cần được bắt đầu càng sớm càng tốt.
 - **Iodine (Supersaturated potassium iodide–SSKI)**, uống 2 giọt mỗi 12 giờ, bắt đầu sau liều PTU đầu tiên 1 giờ để nhanh chóng ức chế bài tiết hormone giáp.
 - **Propranolol** 40 mg uống mỗi 6 giờ (hoặc liều tương đương tiêm tĩnh mạch) nên cho bệnh nhân đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim, điều chỉnh liều để ngăn ngừa nhịp nhanh. Propranolol có thể có lợi cho một số bệnh nhân suy tim và nhịp tim quá nhanh nhưng có thể gây suy giảm chức năng tâm thu thất trái về sau. Ở những bệnh nhân có suy tim trên lâm sàng, chỉ nên sử dụng thuốc này khi theo dõi sát được chức năng thất trái.
 - Xét nghiệm FT₄ mỗi 4 đến 6 ngày. Khi FT₄ gần về bình thường, thì giảm dần liều PTU và iodine. Cần sắp xếp lịch điều trị iod phóng xạ sau khi ngừng iod 2 tuần.
- **Cường giáp ở phụ nữ có thai.** Nếu nghi ngờ cường giáp, cần đo TSH. TSH giảm trong thời gian đầu mang thai, nhưng hiếm khi <0,1 microunit/mL (*Endocrinol Metab Clin North Am 2011;40:739*).
 - Nếu TSH <0,1 microunit/mL, cần đo FT₄ để khẳng định chẩn đoán.
 - Do điều trị iod phóng xạ bị chống chỉ định ở phụ nữ có thai nên điều trị bệnh nhân bằng PTU. Methimazole không được sử dụng vì nó liên quan đến một số dị tật bẩm sinh. Điều chỉnh liều thuốc mỗi 4 tuần để duy trì FT₄ ở giới hạn bình thường cao để tránh suy giáp thai nhi. Thường cần giảm liều thuốc ở những tháng cuối của thai kỳ.
 - Trong khi chờ PTU có tác dụng thì có thể cho uống Atenolol, 25 đến 50 mg mỗi ngày để làm giảm triệu chứng.
 - Phải theo dõi sát thai nhi và trẻ sơ sinh để phát hiện cường giáp. Nên xét nghiệm TSI (thyroid-stimulating immunoglobulin) trong máu mẹ ở 3 tháng cuối thai kỳ để đánh giá nguy cơ này.

Bướu giáp bình giáp và nhân tuyến giáp

ĐẠI CƯƠNG

- Chẩn đoán bướu giáp bình giáp dựa vào khám tuyến giáp và xét nghiệm chức năng tuyến giáp. Nếu tuyến giáp to, người thầy thuốc cần xác định **bướu giáp to lan tỏa hoặc đa nhân, hay chỉ có một nhân đơn độc**. Cả 3 dạng bướu giáp bình giáp này đều khá phổ biến, đặc biệt là ở phụ nữ.
- Không nhất thiết phải làm siêu âm tuyến giáp cho những bệnh nhân được xác định

có bướu giáp lan tỏa hoặc đa nhâm qua khám lâm sàng vì nó không cung cấp thêm thông tin hữu ích gì.

- Siêu âm có thể phát hiện được nhân tuyến giáp ở khoảng 30% đến 50% số bệnh nhân mà khám lâm sàng không sờ thấy được. Những nhân giáp này hầu như không có biểu hiện gì trên lâm sàng nhưng việc phát hiện tình cờ có thể dẫn đến chỉ định những xét nghiệm chẩn đoán và điều trị không cần thiết (*Clin Endocrinol 2004;60:18*).

Phân loại

• Bướu giáp lan tỏa

- Đại đa số bướu giáp lan tỏa bình giáp ở Mỹ là do bệnh **viêm tuyến giáp mạn tính (viêm tuyến giáp Hashimoto)**. Vì viêm tuyến giáp Hashimoto có thể gây suy giáp, nên cần xét nghiệm TSH ngay cả khi biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân là bình giáp.
- Bướu giáp lan tỏa thường không có triệu chứng và hiếm khi cần điều trị. Bệnh nhân cần được theo dõi định kỳ để phát hiện suy giáp.

• Bướu đa nhâm tuyến giáp

- Bướu đa nhâm tuyến giáp khá phổ biến ở người cao tuổi, đặc biệt ở phụ nữ. Đa số bệnh nhân không có triệu chứng và không cần điều trị.
- Một số ít bệnh nhân có **cường giáp** (bướu đa nhâm độc tuyến giáp) (xem phần Cường chức năng tuyến giáp).
- Rất hiếm gặp trường hợp có bướu giáp to chèn ép vào khí quản hoặc thực quản, gây khó thở hoặc khó nuốt và cần điều trị. Điều trị thyroxine có rất ít tác dụng lên kích thước của bướu đa nhâm tuyến giáp. Điều trị bằng iod phóng xạ sẽ làm giảm kích thước bướu và giảm triệu chứng ở đa số bệnh nhân. Phẫu thuật cắt tuyến giáp bán phần có thể làm giảm được các triệu chứng do chèn ép.
- Nguy cơ ác tính của bướu đa nhâm tuyến giáp là thấp so với tần suất bị ung thư của các nhân tuyến giáp phát hiện tình cờ. Bắt buộc phải làm xét nghiệm chẩn đoán ung thư tuyến giáp bằng sinh thiết bằng kim nếu có nhân giáp to vượt trội (lớn hơn hẳn so với các nhân còn lại). Một số trung tâm có quy trình làm siêu âm tuyến giáp cho tất cả các bệnh nhân có bướu đa nhâm tuyến giáp, và tiến hành sinh thiết bằng kim cho mọi nhân tuyến giáp >1 cm. Quy trình này sẽ làm tăng đáng kể số ca sinh thiết tuyến giáp cũng như chi phí điều trị cho căn bệnh phổ biến này. Chưa có bằng chứng cho thấy siêu âm tuyến giáp thường quy giúp cải thiện tiên lượng lâm sàng của bệnh nhân bướu đa nhâm tuyến giáp, vì vậy thường không được khuyến cáo.

• Bướu đơn nhâm tuyến giáp

- Các **bướu đơn nhâm tuyến giáp sờ thấy được** thường là lành tính, nhưng khoảng 5% là ung thư tuyến giáp.
- Dấu hiệu lâm sàng hướng tới ung thư gồm hạch cổ, tiền sử điều trị tia xạ vùng

đầu và cổ lúc nhỏ, tiền sử gia đình bị ung thư tuyến giáp thể tủy hoặc hội chứng đa u tuyến nội tiết (MEN) typ 2A hoặc 2B. Nhân tuyến giáp cứng, kém di động, mót to lên hoặc nói khàn do liệt dây thanh cũng gợi ý ung thư tuyến giáp.

- Phần lớn các bệnh nhân ung thư tuyến giáp không có các yếu tố nguy cơ kể trên, nên **cần làm sinh thiết bằng kim cho tất cả các nhân tuyến giáp đơn độc sờ thấy được**. Điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp cần có ý kiến hội chẩn của bác sĩ chuyên khoa nội tiết.
- Các nhân tuyến giáp có xét nghiệm tế bào học bình thường cần được theo dõi lâm sàng định kỳ. Điều trị thyroxine hầu như không có tác dụng lên kích thước của nhân nên không được chỉ định.
- Các thăm dò về hình ảnh không thể phân biệt nhân lành tính hay ác tính và không cần thiết trong đánh giá bướu nhân tuyến giáp. Điều trị các bướu nhân giáp được phát hiện tình cờ bằng siêu âm còn nhiều tranh cãi (*Clin Endocrinol 2004;60:18*).

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TUYẾN THƯỢNG THẬN

Suy tuyến thượng thận

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- Suy thượng thận có thể do bệnh lý tuyến thượng thận (**suy thượng thận nguyên phát, bệnh Addison**), gây thiếu hụt cả cortisol và aldosterone và tăng ACTH (adrenocorticotropic hormone), hoặc do giảm ACTH do nguyên nhân từ tuyến yên hoặc vùng dưới đồi (**suy thượng thận thứ phát**), gây thiếu hụt cortisol đơn thuần.
- **Nguyên nhân gây suy thượng thận nguyên phát** thường gặp nhất do **viêm tuyến thượng thận tự miễn**, có thể đi kèm với suy chức năng các tuyến nội tiết khác (v.d., suy giáp).
- Nhiễm khuẩn tuyến thượng thận do **lao hoặc histoplasmosis** cũng có thể dẫn tới suy thượng thận.
- Nhồi máu gây chảy máu tuyến thượng thận có thể xảy ra trong giai đoạn sau phẫu thuật, ở các bệnh nhân rối loạn đông máu và tình trạng tăng đông và trong nhiễm khuẩn nặng. Chảy máu tuyến thượng thận thường gây ra đau bụng hoặc mang sườn và sốt; chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có thể phát hiện khối tăng tỷ trọng ở tuyến thượng thận 2 bên.
- Suy thượng thận có thể xuất hiện ở bệnh nhân AIDS, do u lympho tuyến thượng thận, nhiễm cytomegalovirus (CMV), lao và nấm lan tỏa.

- Các nguyên nhân ít gặp gồm loạn dưỡng chất trắng của thượng thận (adrenoleukodystrophy) gây suy thượng thận ở bệnh nhân nam trẻ tuổi, và do thuốc như ketoconazole và etomidate ức chế tổng hợp hormone steroid.
- **Suy thượng thận thứ phát** thường do **điều trị glucocorticoid**, ACTH có thể bị ức chế kéo dài đến 1 năm sau khi ngừng thuốc. Bất kỳ bệnh lý tuyến yên hoặc vùng dưới đồi nào cũng có thể làm giảm ACTH nhưng thường thì các triệu chứng khác của bệnh lý này khá rõ ràng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Cần nghi ngờ suy thượng thận ở các bệnh nhân có tụt huyết áp, sút cân, buồn nôn kéo dài, hạ natri máu hoặc tăng kali máu.
- **Các triệu chứng lâm sàng** của suy thượng thận thường không đặc hiệu và nếu không cảnh giác thì rất hay bỏ sót chẩn đoán bệnh lý có nguy cơ gây chết người nhưng có khả năng điều trị này.
 - Các triệu chứng bao gồm **chán ăn, buồn nôn, nôn, sút cân, yếu cơ, mệt mỏi**. Bệnh nhân thường có **hạ huyết áp tư thế** và **hạ natri máu**.
 - Các triệu chứng thường là mạn tính, nhưng có thể đột ngột xuất hiện sốc và tử vong nếu không được điều trị kịp thời. Nguyên nhân khởi phát các cơn suy thượng thận cấp là do bị ốm, chấn thương hoặc phẫu thuật. Tất cả các triệu chứng này do thiếu hụt cortisol và có thể xảy ra ở cả suy thượng thận nguyên phát và thứ phát.
- **Xạm da** (do tăng ACTH quá cao), **tăng kali máu** và **giảm thể tích tuần hoàn** (do giảm aldosterone) chỉ gặp ở suy thượng thận nguyên phát.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Test kích thích cosyntropin (Cortrosyn)** được dùng để chẩn đoán. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch Cosyntropin, 250 µg, rồi **xét nghiệm cortisol máu sau 30 phút**. Đáp ứng bình thường là kích thích làm tăng cortisol máu $>20 \mu\text{g}/\text{dL}$. Test này giúp phát hiện được suy thượng thận nguyên phát và thứ phát, ngoại trừ trong một vài tuần đầu của suy tuyến yên (v.d., ngay sau phẫu thuật tuyến yên; xem phần Rối loạn chức năng thùy trước tuyến yên).
- **Phân biệt suy thượng thận nguyên phát và thứ phát** thường dễ.
 - Suy thượng thận nguyên phát có tăng kali máu, xạm da và suy các tuyến nội tiết khác do nguyên nhân tự miễn, trong khi suy thượng thận thứ phát đi kèm với sự thiếu hụt các hormone tuyến yên khác, triệu chứng của u tuyến yên (v.d., đau đầu, giảm thị trường) hoặc đã biết có các bệnh lý tuyến yên và vùng dưới đồi.

- Nếu nguyên nhân không rõ ràng, xét nghiệm **ACTH** giúp phân biệt suy thượng thận nguyên phát (ACTH tăng cao) và thứ phát.
- Đa số các trường hợp suy thượng thận nguyên phát là do viêm tuyến thượng thận tự miễn, nhưng cũng phải nghĩ tới cả các nguyên nhân khác. Các thăm dò hình ảnh thấy tuyến thượng thận phì đại và calci hóa gợi ý nguyên nhân nhiễm trùng hoặc chảy máu.
- Bệnh nhân suy thượng thận thứ phát cần được làm xét nghiệm để phát hiện sự thiếu hụt các hormone tuyến yên khác và cần thăm dò xem có u tuyến yên hoặc vùng dưới đồi không (xem phần Rối loạn chức năng thùy trước tuyến yên).

ĐIỀU TRỊ

- **Cơn suy thượng thận cấp** có tụt huyết áp cần được điều trị cấp cứu. Bệnh nhân cần được thăm dò xem có bệnh lý nền gây khởi phát cơn suy thượng thận cấp không.
- **Nếu bệnh nhân đã được chẩn đoán suy thượng thận, thì phải tiêm tĩnh mạch hydrocortisone 100 mg mỗi 8 giờ và truyền tĩnh mạch nhanh dung dịch muối 0,9% và dextrose 5%** cho đến khi kiểm soát được huyết áp. Giảm dần liều hydrocortisone sau vài ngày khi các triệu chứng và các bệnh lý nền đã thuyên giảm, rồi chuyển sang điều trị duy trì bằng đường uống. Không cần điều trị thay thế corticoid khoáng (mineralocorticoid) nếu liều hydrocortisone là >100 mg/ngày.
- **Nếu bệnh nhân chưa được chẩn đoán suy thượng thận,** thì tiêm tĩnh mạch ngay một liều **dexamethasone** 10 mg, và truyền tĩnh mạch nhanh dung dịch muối 0,9% và dextrose 5%. Nên làm **test kích thích cosyntropin**. Dexamethasone được sử dụng vì nó không ảnh hưởng đến xét nghiệm cortisol máu. Sau khi lấy máu xét nghiệm cortisol 30 phút, thì cho tiêm tĩnh mạch hydrocortisone 100 mg mỗi 8 giờ cho đến khi có kết quả test kích thích.
- Tất cả các bệnh nhân cần được **điều trị duy trì** thay thế cortisol bằng prednisone. Hầu hết các bệnh nhân suy thượng thận nguyên phát cần điều trị thay thế aldosterone bằng fludrocortisone.
 - Liều khởi đầu **prednisone** 5 mg uống mỗi buổi sáng. Sau đó điều chỉnh liều nhằm tìm liều thấp nhất mà bệnh nhân không có triệu chứng, để phòng loãng xương và các biểu hiện khác của hội chứng Cushing. Đa số bệnh nhân cần liều từ 4,0 đến 7,5 mg/ngày. Phải tăng liều khi điều trị đồng thời với rifampin, phenytoin hoặc phenobarbital vì các thuốc này làm tăng chuyển hóa của glucocorticoid.
 - **Phải tăng liều thuốc khi bệnh nhân bị óm, bị chấn thương hoặc phẫu thuật.**
 - Nếu bị óm nhẹ, bệnh nhân cần tăng gấp đôi liều prednisone trong 3 ngày. Sau khi khỏi bệnh, quay lại liều thông thường.
 - **Nếu bệnh nhân bị nôn, cần điều chỉnh chế độ điều trị ngay**, bằng tiêm tĩnh

mạch glucocorticoid và truyền dịch. Hướng dẫn bệnh nhân tự tiêm bắp 1 ống dexamethasone 4 mg trong trường hợp bị nôn hoặc bị ốm nặng mà chưa tiếp cận được ngay với thầy thuốc.

- **Nếu bị ốm nặng hoặc chấn thương**, cho tiêm tĩnh mạch hydrocortisone 50 mg mỗi 8 giờ, với liều giảm dần khi bệnh thuyên giảm. Phác đồ tương tự cho **bệnh nhân phải phẫu thuật**. Tiêm liều hydrocortisone đầu tiên trước cuộc mổ. Giảm dần liều về liều duy trì trong 2 đến 3 ngày sau phẫu thuật nếu không có biến chứng.
- **Với suy thượng thận nguyên phát, cần cho uống thêm fludrocortisone 0,1 mg mỗi ngày**. Điều chỉnh liều để duy trì huyết áp (tư thế nằm và đứng) và kali máu trong giới hạn bình thường, liều thường dùng là 0,05 đến 2,0 mg/ngày.
- **Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách kiểm soát bệnh của mình**, bao gồm cách điều chỉnh liều prednisone khi bị ốm. Họ nên mang thẻ y tế hoặc vòng tay nhận biết bệnh.

Hội chứng Cushing

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- Nguyên nhân phổ biến nhất của hội chứng Cushing là **do điều trị** bằng các thuốc glucocorticoid (*J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526).
- **U nhô tuyến yên (Microadenoma) tiết ACTH (bệnh Cushing)** chiếm khoảng 80% số trường hợp có hội chứng Cushing nội sinh.
- Phần còn lại là do u tuyến thượng thận và u tiết ACTH lạc chỗ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các biểu hiện gồm béo trung tâm, mặt tròn, tích mỡ ở hố thượng đòn và sau gáy, tăng huyết áp, rậm lông, mắt kinh và trầm cảm. Những biểu hiện đặc hiệu hơn gồm da mỏng, dễ bầm tím, rạn da đỏ, yếu cơ gốc chi và loãng xương.
- Xạm da và hạ kali máu có kiềm chuyển hóa gợi ý hội chứng Cushing do tiết ACTH lạc chỗ.
- Một số bệnh nhân có thể bị đái tháo đường.

Test chẩn đoán

- **Chẩn đoán** dựa vào tăng tiết cortisol, mất cơ chế feedback điều hòa tiết ACTH và cortisol bình thường, hoặc mất nhịp ngày đêm của bài tiết cortisol.
- Xét nghiệm ban đầu tốt nhất là **cortisol niệu 24 giờ**. Có thể thay thế bằng làm

nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone qua đêm (uống 1mg dexamethasone lúc 23 giờ đêm hôm trước và xét nghiệm cortisol máu 8 giờ sáng hôm sau, bình thường thì cortisol <2 µg/dL) hoặc xét nghiệm cortisol nước bọt tại nhà vào lúc cortisol máu thấp nhất lúc 23 giờ đêm. Tất cả các xét nghiệm này đều rất nhạy, và kết quả bình thường cho phép loại trừ chẩn đoán. Nếu nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone qua đêm hoặc cortisol nước bọt có kết quả bất thường, thì cần làm xét nghiệm cortisol niệu 24 giờ.

- Nếu cortisol niệu 24 giờ gấp 4 lần giới hạn trên của giá trị bình thường ở những bệnh nhân có triệu chứng gợi ý thì có thể chẩn đoán hội chứng Cushing.
- Ở những bệnh nhân có cortisol niệu tăng nhẹ hơn, cần làm **nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone liều thấp**. Uống Dexamethasone 0,5 mg mỗi 6 giờ trong vòng 48 giờ, bắt đầu từ 8 giờ sáng. Xét nghiệm Cortisol niệu trong 24 giờ cuối và cortisol máu sau uống dexamethasone liều cuối 6 giờ. Nếu không ức chế được cortisol máu xuống <2 µg/dL và cortisol niệu xuống dưới giới hạn bình thường thì có thể chẩn đoán hội chứng Cushing.
- Không nên làm nghiệm pháp khi bệnh nhân đang bị ốm nặng hoặc trầm cảm, vì có thể cho kết quả dương tính giả. Điều trị phenytoin cũng có thể gây dương tính giả do phenytoin làm tăng chuyển hóa của dexamethasone.
- Cortisol máu bất kỳ không có giá trị cho chẩn đoán vì kết quả biến thiên trong khoảng rất rộng. Sau khi đã chẩn đoán hội chứng Cushing, tốt nhất là hội chẩn với bác sĩ nội tiết về các xét nghiệm cần làm tiếp theo để xác định nguyên nhân.

U tuyến thượng thận phát hiện tình cờ

ĐẠI CƯƠNG

- U tuyến thượng thận được phát hiện tình cờ khi làm thăm dò hình ảnh ổ bụng khá phổ biến.
- Phần lớn các khối u phát hiện tình cờ là u vòi thượng thận lành tính và không bài tiết hormone thượng thận.

CHẨN ĐOÁN

Ở những bệnh nhân không có tiền sử bệnh ác tính, vấn đề quan trọng nhất của chẩn đoán là **có hội chứng tăng tiết hormone hay ung thư vòi thượng thận hay không**.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân cần được kiểm tra về tăng huyết áp, các triệu chứng gợi ý pheochromocytoma (cơn đau đầu, đánh trống ngực, vã mồ hôi) và các dấu hiệu của hội chứng Cushing (xem phần Hội chứng Cushing).

Chẩn đoán phân biệt

- Chẩn đoán phân biệt bao gồm adenoma tuyến thượng thận gây hội chứng Cushing hoặc hội chứng cường aldosterone tiên phát, pheochromocytoma, ung thư vỏ thượng thận hoặc ung thư di căn đến thượng thận.
- Đặc điểm hình ảnh của khối u có thể gợi ý chẩn đoán nhưng không đủ đặc hiệu để kết luận sâu hơn.

Test chẩn đoán

- Cần xét nghiệm kali máu, metanephrides, dehydroepiandrosterone sulfate và làm nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone qua đêm.
- Những bệnh nhân có thể có ung thư còn khả năng phẫu thuật và những bệnh nhân cần loại trừ di căn đến thượng thận có thể cần chụp cắt lớp phát xạ (Positron emission tomography–PET).
- Bệnh nhân có tăng huyết áp và hạ kali máu cần đánh giá xem có phải hội chứng cường aldosterone tiên phát bằng tính tỷ số aldosterone máu (ng/dL)/renin máu hoạt tính (ng/mL/giờ). Nếu tỷ số này <20 , có thể loại trừ hội chứng cường aldosterone tiên phát, còn nếu >50 thì nhiều khả năng là hội chứng cường aldosterone tiên phát. Những bệnh nhân có tỷ số từ 20 đến 50 cần được hội chẩn với chuyên gia nội tiết để đánh giá thêm.
- Những bệnh nhân có kết quả nghiệm pháp ức chế bằng dexamethasone qua đêm bất thường cần được thăm dò thêm (xem phần Hội chứng Cushing).
- Tăng plasma dehydroepiandrosterone sulfate hoặc u kích thước lớn gợi ý ung thư vỏ thượng thận.

ĐIỀU TRỊ

- Phần lớn các u phát hiện tình cờ có kích thước <4 cm, không tăng tiết hormone và không cần điều trị. Khuyến cáo **chụp lại phim** sau 3 đến 6 tháng để xem u có to lên nhanh không (nếu u to nhanh gợi ý ung thư thượng thận).
- Khuyến cáo cắt bỏ mọi khối u có đường kính >4 cm là điều trị hợp lý vì loại bỏ được đa số các trường hợp ung thư thượng thận nhưng lại giảm thiểu được các cuộc mổ cắt bỏ các khối u lành tính không cần thiết.
- Nếu có bằng chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của pheochromocytoma, nên cắt bỏ khối u sau khi điều trị thích hợp bằng thuốc chẹn α -adrenergic phenoxybenzamine.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN

ĐẠI CƯƠNG

- Thùy trước tuyến yên tiết ra **prolactin, hormone tăng trưởng (GH) và 4 loại**

hormone kích thích gồm hormone kích thích thượng thận (ACTH); hormone kích thích tuyến giáp (TSH) và các hormone hướng sinh dục gồm LH và FSH. Mỗi loại hormone kích thích một tuyến đích đặc hiệu.

- Chức năng thùy trước tuyến yên được điều hòa bởi các hormone vùng dưới đồi đi tới tuyến yên qua hệ thống tĩnh mạch cửa ở cuống yên. **Tác dụng điều hòa của hormone vùng dưới đồi chủ yếu là kích thích bài tiết hormone tuyến yên, trừ prolactin** là hormone bị ức chế bởi dopamine của vùng dưới đồi.
- **Sự bài tiết các hormone kích thích cũng chịu tác dụng feedback âm tính** của các hormone tuyến đích và đáp ứng bình thường của tuyến yên với sự thiếu hụt hormone tuyến đích là tăng tiết hormone kích thích tương ứng.
- **Rối loạn chức năng thùy trước tuyến yên** có thể do các bệnh lý của tuyến yên hoặc vùng dưới đồi.

Nguyên nhân

- **Adenoma tuyến yên** là bệnh lý tuyến yên phổ biến nhất. U tuyến yên được phân loại dựa vào kích thước và chức năng.
 - **Microadenoma** có đường kính <10 mm và chỉ gây ra triệu chứng lâm sàng khi có tăng tiết hormone. Nó quá nhỏ nên không gây ra suy tuyến yên và các hiệu ứng khối.
 - Macroadenoma có đường kính >10 mm và có thể có biểu hiện của cả tăng tiết hormone tuyến yên, suy tuyến yên và hiệu ứng khối (đau đầu, giảm thị trường).
 - **Các adenoma có thể tiết** prolactin, hormone tăng trưởng hoặc ACTH.
 - **Macroadenoma không tiết** có thể gây suy tuyến yên hoặc hiệu ứng khối.
 - **Microadenoma không tiết** thường được phát hiện tình cờ khi làm thăm dò chẩn đoán hình ảnh, gặp ở khoảng 10% dân số và không cần điều trị.
- **Các bệnh lý tuyến yên và vùng dưới đồi khác** như chấn thương sọ não, phẫu thuật hoặc tia xạ tuyến yên và nhồi máu tuyến yên sau đẻ (hội chứng Sheehan) có thể gây suy tuyến yên. Các khối u khác của tuyến yên hoặc vùng dưới đồi (v.d., u sọ hầu, di căn), tổn thương viêm (v.d., sarcoidosis, histiocytosis X) và nhiễm trùng (v.d., nhiễm lao) có thể gây suy tuyến yên hoặc hiệu ứng khối.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Trong **suy tuyến yên** (giảm một hoặc nhiều loại hormone tuyến yên), giảm hormone hướng sinh dục (gonadotropin) là nguyên nhân phổ biến nhất gây vô kinh ở nữ và suy sinh dục ở nam. Suy giáp hoặc suy thượng thận thứ phát hiếm khi xuất hiện đơn lẻ. Suy thượng thận thứ phát gây thiếu hụt cortisol nhưng aldosterone thì

bình thường; không có tăng kali máu và xạm da, nhưng vẫn có thể bị suy thượng thận cấp gây nguy hiểm tính mạng.

- **Tăng tiết hormone phổi** biến nhất là gây **tăng prolactin máu**, có thể do adenoma có bài tiết hormone hoặc do một tổn thương không tiết nhưng tổn thương vùng dưới đồi hoặc cuống yên. Tăng tiết hormone tăng trưởng (**Bệnh to đầu chi**) và tăng tiết ACTH và cortisol (**Bệnh Cushing**) là do các adenoma có bài tiết.
- **Hiệu ứng khói** là do chèn ép vào các cấu trúc liền kề, ví dụ như giao thoả thị giác, gây **đau đầu và mất thị trường hoặc thị lực**. Nó cũng có thể gây tăng prolactin máu. **Đột quy tuyến yên** là tình trạng khối u tuyến yên to lên đột ngột do bị hoại tử gây chảy máu trong u.
- **Adenoma tuyến yên có thể không có triệu chứng, được phát hiện tình cờ qua chẩn đoán hình ảnh.**

Test chẩn đoán

- Nếu tình cờ phát hiện **microadenoma tuyến yên** khi thăm dò chẩn đoán hình ảnh vì mục đích khác, thì cần thăm khám xem bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng của tăng prolactin máu, bệnh to đầu chi hoặc bệnh Cushing.
- Nên làm xét nghiệm prolactin máu và **yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1)**, và cần làm xét nghiệm chẩn đoán hội chứng Cushing nếu bệnh nhân có triệu chứng của hội chứng này.
- Nếu khẳng định là u tuyến yên không tiết hormone thì không cần điều trị. Không có sự thống nhất về việc bệnh nhân có cần chụp lại phim hay không nhưng nguy cơ khối u to lên rất thấp.
- Ít khi **phát hiện tình cờ macroadenoma**. Những bệnh nhân này cần được thăm dò về tăng tiết hormone và suy tuyến yên. Đa số các macroadenoma cần được điều trị vì chúng thường phát triển to lên.

Suy tuyến yên

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Nghi ngờ suy tuyến yên khi ở người có triệu chứng lâm sàng của thiếu hụt các hormone đích (v.d., suy giáp) hoặc có hiệu ứng khói tại vùng tuyến yên.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Xét nghiệm chẩn đoán suy tuyến yên bắt đầu bằng đánh giá chức năng các tuyến đích gồm FT₄ và **test kích thích cortrosyn** (xem phần Suy tuyến thượng thận).

- Nếu nghi ngờ suy tuyến thượng thận thứ phát mới xuất hiện (trong vòng vài tuần), nên cho điều trị thử bằng glucocorticoid và làm test sau 4 đến 8 tuần, vì test kích thích cortrosyn không phát hiện được suy thượng thận thứ phát mới xuất hiện.
- Ở nam giới, nên xét nghiệm **testosterone máu**. Đánh giá chức năng sinh dục ở nữ tốt nhất là hỏi **tiền sử kinh nguyệt**.
- **Nếu có thiếu hụt hormone của tuyến đích**, cần xét nghiệm hormone kích thích tương ứng để xác định suy chức năng tuyến đích có phải thứ phát do suy tuyến yên hay không. Nếu hormone kích thích tăng chứng tỏ suy tuyến đích là nguyên phát. Trong suy tuyến yên, nồng độ hormone kích thích không tăng và thường nằm trong (không thấp hơn) giới hạn bình thường. Vì vậy, **chỉ có thể diễn giải nồng độ hormone kích thích của tuyến yên khi biết nồng độ hormone của tuyến đích**. Nếu chỉ xét nghiệm riêng hormone kích thích là không đủ để chẩn đoán suy tuyến yên. Nếu bệnh lý tuyến yên đã rõ ràng, thiếu hụt hormone tuyến đích có thể coi là thứ phát và không cần xét nghiệm hormone kích thích.

Chẩn đoán hình ảnh

Đánh giá giải phẫu tuyến yên và vùng dưới đồi tốt nhất dựa vào phim chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging–MRI). Tuy nhiên, tăng prolactin máu và bệnh Cushing có thể do microadenoma quá nhỏ mà các kỹ thuật chụp hiện nay không phát hiện được. Cần lưu ý đến tỷ lệ microadenoma phát hiện tình cờ khi đọc phim cộng hưởng từ. Nếu phát hiện hình ảnh gợi ý có chèn ép giao thoa thị giác thì phải khám thị lực và **thị trường**.

ĐIỀU TRỊ

- Cần điều trị thay thế các hormone tuyến đích bị thiếu hụt.
- Suy thượng thận thứ phát cần điều trị càng sớm càng tốt, nhất là ở bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật (xem phần Suy tuyến thượng thận).
- Theo dõi kết quả điều trị suy giáp thứ phát bằng xét nghiệm FT₄ (Xem phần Suy chức năng tuyến giáp).
- Vô sinh do giảm gonadotropin có thể điều trị được và những bệnh nhân mong muốn có con cần được chuyển đến bác sĩ nội tiết.
- Điều trị thiếu hụt hormone tăng trưởng ở người lớn được một số người ủng hộ, tuy nhiên vẫn chưa rõ lợi ích, nguy cơ lâu dài và hiệu quả kinh tế của việc điều trị này.
- Các macroadenoma tuyến yên thường được phẫu thuật lấy u tuyến yên qua xương borm, trừ u tiết prolactin.

Tăng prolactin máu

ĐẠI CƯƠNG

- Ở nữ, nguyên nhân phổ biến nhất gây tăng prolactin máu là **microadenoma tuyến yên bài tiết prolactin và tăng prolactin máu không rõ nguyên nhân**.
- Ở nam, nguyên nhân phổ biến nhất là **macroadenoma tiết prolactin**.
- Các tổn thương tuyến yên hoặc vùng dưới đồi gây thiếu hụt các hormone tuyến yên khác thì thường gây tăng prolactin máu.
- Nhiều **thuốc** cũng có thể gây tăng prolactin máu ở cả nam và nữ (*Pituitary 2008;11:209*) (Bảng 24-3).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Ở phụ nữ, tăng prolactin máu gây **vô kinh** hoặc rối loạn kinh nguyệt và **vô sinh**. Chỉ gần một nửa số bệnh nhân nữ có **tiết sữa**. Thiếu hụt estrogen kéo dài làm tăng nguy cơ **loãng xương**. Cần xét nghiệm **tăng prolactin máu cho những phụ nữ vô kinh**, dù có tiết sữa hay không. Nếu kết quả tăng nhẹ cần xét nghiệm lại để khẳng định.
- Ở nam giới, tăng prolactin máu gây **giảm androgen** và **vô sinh** nhưng không gây vú to; thường có **hiệu ứng khói và suy tuyến yên**.

Bệnh sử

Cần khai thác tiền sử về các thuốc sử dụng, các triệu chứng của khối u tuyến yên và suy giáp.

Bảng 24-3

Nguyên nhân chính gây tăng prolactin máu

Có thai và cho con bú

Adenoma tiết prolactin (prolactinoma)

Tăng prolactin máu không rõ nguyên nhân

Thuốc (v.d., phenothiazines, metoclopramide, risperidone, verapamil)

Nguyên nhân ảnh hưởng đến sự tổng hợp hoặc vận chuyển dopamine của vùng dưới đồi

Bệnh lý vùng dưới đồi

Macroadenoma không tiết của tuyến yên

Suy giáp nguyên phát

Suy thận mạn

Test chẩn đoán

Chỉ cần làm các xét nghiệm chẩn đoán suy tuyến yên trong các trường hợp macroadenoma hoặc tổn thương vùng dưới đồi. Phần lớn các trường hợp cần **chụp tuyến yên** vì các khối u lớn không tiết của tuyến yên hoặc vùng dưới đồi cũng có thể gây tăng prolactin máu.

ĐIỀU TRỊ

- Đa số bệnh nhân có **microadenoma** và **tăng prolactin máu không rõ nguyên nhân** cần được điều trị để chữa vô sinh hoặc để ngăn ngừa nguy cơ **thiếu hụt estrogen** và **loãng xương**.
- Một số bệnh nhân nữ không cần điều trị mà chỉ theo dõi định kỳ prolactin máu và các triệu chứng lâm sàng. Trong đa số các trường hợp, tình trạng tăng prolactin máu không nặng lên, đôi khi prolactin máu trở về bình thường. Hiếm gặp microadenoma to lên.
- Chất đồng vận dopamine (bromocriptine và cabergolin)** làm giảm prolactin máu và phục hồi kinh nguyệt bình thường và khả năng sinh đẻ ở đa số bệnh nhân nữ.
 - Liều khởi đầu bromocriptine 1,25 đến 2,5 mg uống sau bữa ăn phụ trước khi đi ngủ hoặc cabergolin 0,25 mg uống 2 lần/tuần.
 - Các tác dụng phụ** bao gồm **buồn nôn và hạ huyết áp tư thế**, có thể được giảm thiểu bằng cách tăng liều từ từ và thường tác dụng phụ sẽ hết trong quá trình điều trị. Cabergolin có ít tác dụng phụ hơn.
 - Tác dụng phụ** bao gồm **buồn nôn và hạ huyết áp tư thế**, có thể giảm thiểu bằng cách tăng liều từ từ và thường sẽ thuyên giảm mà vẫn tiếp tục duy trì được điều trị. Thường ít gặp tác dụng phụ hơn với cabergolin.
 - Khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nên sử dụng các biện pháp tránh thai vì có thể khả năng sinh sản sẽ hồi phục sớm.
 - Phụ nữ mong muốn có thai** cần được hội chẩn với bác sĩ nội tiết.
 - Phụ nữ không muốn có thai** cần được theo dõi lâm sàng và prolactin máu mỗi 6 đến 12 tháng. Cứ mỗi 2 năm, làm xét nghiệm prolactin máu sau khi ngừng bromocriptin vài tuần để xác định có cần tiếp tục dùng thuốc hay không. Chỉ cần làm các thăm dò chẩn đoán hình ảnh để theo dõi khi prolactin máu tăng nhiều.
 - Rất ít trường hợp cần phẫu thuật lấy microadenoma tiết prolactin qua xương bướm do không đáp ứng hoặc không dung nạp thuốc đồng vận dopamine. Prolactin máu thường về mức bình thường nhưng khoảng một nửa số bệnh nhân bị tăng trở lại.
 - Điều trị Macroadenoma tiết prolactin** bằng thuốc đồng vận dopamine thường

làm giảm prolactin về giới hạn bình thường, giảm kích thước khối u và cải thiện thị trường trong 90% số trường hợp.

- Nếu có hiệu ứng khối, cần tăng liều đến mức đạt hiệu quả tối đa trong vòng vài tuần. Nếu đo thị trường lúc đầu có tổn thương thì cần đo lại sau khi bắt đầu điều trị 4 đến 6 tuần.
- Nên chụp lại tuyến yên sau 3 đến 6 tháng điều trị. Nếu khối u nhỏ lại và thị trường được cải thiện tốt, thì tiếp tục điều trị và theo dõi prolactin định kỳ.
- Tác dụng lên kích thước khối u có thể đạt tối đa sau ít nhất 6 tháng. Không nhất thiết phải chụp lại tuyến yên trừ khi prolactin vẫn tăng dù đã được điều trị.
- **Phẫu thuật qua xương bướm** được chỉ định để điều trị hiệu ứng khối nếu u không nhỏ lại hoặc vẫn tồn tại tổn thương thị trường dù đã điều trị bằng thuốc đồng vận dopamine. Tuy nhiên khả năng phẫu thuật chữa khỏi được macroadenoma tuyến yên là thấp, và đa số bệnh nhân cần điều trị lâu dài với thuốc đồng vận dopamine.
- **Các bệnh nhân nữ có macroadenoma tiết prolactin không nên có thai** trừ khi đã được phẫu thuật lấy u hoặc kích thước u giảm nhiều khi điều trị bằng thuốc đồng vận dopamine vì có nguy cơ u to lên khi mang thai là từ 15% đến 35%. Bắt buộc phải áp dụng biện pháp tránh thai khi đang điều trị bằng đồng vận dopamine.

To đầu chi

ĐẠI CƯƠNG

To đầu chi là một hội chứng gây ra bởi quá dư thừa hormone tăng trưởng ở người trưởng thành và nguyên nhân của đại đa số các trường hợp do adenoma tuyến yên tiết hormone tăng trưởng (*J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng gồm da dày lên và tay, chân, hàm, trán to ra. Bệnh nhân có thể có viêm khớp, hội chứng ống cổ tay và adenoma tuyến yên có thể gây đau đầu và mất thị lực. Tỷ lệ tử vong tim mạch tăng.

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm chẩn đoán tốt nhất là **IGF-1 máu**, chất trung gian có phần lớn các tác dụng của hormone tăng trưởng. Chẩn đoán to đầu chi nếu IGF-1 tăng cao.
- Nếu IGF-1 chỉ tăng vừa phải, có thể khẳng định chẩn đoán bằng cách cho bệnh nhân uống 75 mg glucose và đo GH máu sau mỗi 30 phút trong vòng 2 giờ.

Không ức chế được GH xuống <1 ng/mL khẳng định chẩn đoán to đầu chi. Khi đã có chẩn đoán, cần làm thăm dò hình ảnh tuyến yên.

ĐIỀU TRỊ

Biện pháp điều trị được lựa chọn là phẫu thuật lấy adenoma tuyến yên qua xương bướm. Đa số bệnh nhân có macroadenoma và thường không thể lấy hết toàn bộ khối u. Nếu IGF-1 vẫn tăng cao sau phẫu thuật, có thể cho xạ trị để ngăn ngừa u tái phát triển và kiểm soát to đầu chi.

Thuốc

- Đồng phân somatostatin **octreotide** dạng phóng thích chậm được sử dụng để ức chế tổng hợp GH trong khi chờ đợi hiệu quả của xạ trị. Tiêm bắp mỗi tháng 1 liều 10 đến 40 mg có thể ức chế IGF-1 về bình thường ở khoảng 60% số bệnh nhân. Tác dụng phụ gồm tạo sỏi mật, tiêu chảy và đau tức bụng nhẹ.
- Pegvisomant** là thuốc đối kháng GH, có thể làm giảm IGF-1 về mức bình thường ở hầu hết các bệnh nhân. Liều từ 10 đến 30 mg tiêm dưới da hàng ngày. Thuốc có ít tác dụng phụ nhưng bệnh nhân cần được theo dõi để phát hiện adenoma tuyến yên to lên và tăng men gan.

BỆNH XƯƠNG CHUYỂN HÓA

Bệnh nhuyễn xương

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh nhuyễn xương được đặc trưng bằng khiếm khuyết quá trình khoáng hóa của khung xương. Sinh thiết xương thấy tăng dày các đường viền dạng xương và giảm tỷ lệ khoáng hóa, được xác định bằng kỹ thuật đánh dấu bằng tetracycline.
- Chế độ dinh dưỡng thiếu vitamin D, biểu hiện qua nồng độ 25-hydroxy vitamin D (25[OH]D) trong máu dưới 30 ng/mL, rất phổ biến và góp phần thúc đẩy loãng xương (*J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911).

Nguyên nhân

- Chế độ ăn thiếu vitamin D
- Giảm hấp thu** vitamin D và calci do bệnh đường ruột, bệnh gan hoặc đường mật
- Rối loạn chuyển hóa vitamin D (v.d., bệnh thận, còi xương thiếu vitamin D)
- Đè kháng vitamin D
- Giảm phosphor máu mạn tính
- Toan hóa ống thận

- Giảm phosphatase máu
- Điều trị thuốc chống động kinh, fluoride, etidronate hoặc thuốc chứa nhôm

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các biểu hiện lâm sàng gồm đau xương toàn thân, yếu cơ gốc chi, dáng đi lạch bạch, và dễ gãy xương.
- Cân nghi ngờ tình trạng nhuyễn xương ở những bệnh nhân thiếu xương, tăng phosphatase kiềm trong máu, và giảm phosphor máu hoặc giảm calci máu.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Máu: Tăng Phosphatase kiềm. Giảm Phospho máu, calci máu hoặc cả 2.
- **25(OH)D giảm** trong trường hợp thiếu vitamin D hoặc giảm hấp thu vitamin D.

Chẩn đoán hình ảnh

- Thăm dò về hình ảnh phát hiện dấu hiệu thiếu xương và các dải tăng thấu quang vuông góc với bề mặt xương (giả gãy xương hoặc vùng Looser).
- Chụp X-quang ngực, khung chậu và xương đùi có thể thấy các hình ảnh giả gãy xương.

ĐIỀU TRỊ

- **Bệnh nhân bị thiếu vitamin D trong chế độ ăn** có thể được điều trị khởi đầu bằng uống ergocalciferol 50.000 UI hàng tuần trong 8 tuần để bù đủ dự trữ của cơ thể, sau đó điều trị kéo dài với liều 600 đến 1000 UI/ngày.
- **Bệnh nhân giảm hấp thu vitamin D** có thể cần điều trị kéo dài với liều cao 50.000 UI/tuần. Điều chỉnh liều để duy trì 25(OH)D trên 30 ng/mL. Cũng có thể điều trị bằng calcitriol 0,5 đến 2,0 µg uống hàng ngày. Có thể bổ sung calci liều 1 g uống 3 lần/ngày. Cần xét nghiệm 25(OH)D và calci máu mỗi 6 đến 12 tháng để tránh tăng calci máu. Nếu bệnh nền đáp ứng với điều trị, cần giảm liều vitamin D tương ứng.

Bệnh Paget

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh Paget xương là một bệnh tổn thương xương khu trú, đặc trưng bởi quá trình tái cấu trúc quá nhanh và vô tổ chức. Bệnh thường gặp ở người trên 40 tuổi, và ảnh hưởng chủ yếu đến xương chậu, xương đùi, cột sống và xương sọ (*N Engl J Med* 2006;355:593).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Các biểu hiện lâm sàng bao gồm đau và biến dạng xương, thoái hóa khớp, gãy xương bệnh lý, tổn thương thần kinh do chèn ép rẽ hoặc chèn ép thần kinh sọ (gây điếc) và đôi khi có suy tim tăng cung lượng và sarcom xương.
- Đa số bệnh nhân không có triệu chứng, bệnh được phát hiện tình cờ khi thấy tăng phosphatase kiềm hoặc chụp X-quang vì một nguyên nhân khác.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Phosphatase kiềm trong máu tăng, phản ánh mức độ và quy mô của bệnh. Calcitonin máu và nước tiểu thường bình thường nhưng cũng có thể tăng do bất động, ví dụ như sau gãy xương.

Chẩn đoán hình ảnh

Hình ảnh xương rất có giá trị trong chẩn đoán. Xạ hình xương có thể phát hiện ra các vùng xương bị tổn thương, nó có thể được khẳng định bằng chụp X-quang xương.

ĐIỀU TRỊ

Chỉ định điều trị bao gồm (a) đau xương do bệnh Paget, (b) hội chứng chèn ép thần kinh, (c) gãy xương bệnh lý, (d) chuẩn bị phẫu thuật xương, (e) biến dạng xương nặng, (f) tăng calciton máu do bất động và (g) tổn thương các xương chịu trọng lực hoặc xương sọ dù không có triệu chứng.

Thuốc

Bisphosphonate ức chế quá trình hủy xương quá mức, làm giảm triệu chứng và giảm nồng độ phosphatase kiềm về bình thường ở đa số bệnh nhân. Theo dõi hiệu quả điều trị bằng xét nghiệm phosphatase kiềm mỗi 3 tháng. Có thể điều trị nhắc lại nếu phosphatase kiềm tăng trên giới hạn bình thường. Bisphosphonate có thể gây viêm thực quản và không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân suy thận. Các phác đồ điều trị thông thường gồm:

- Alendronate**, 40 mg/ngày trong 6 tháng
- Risedronate**, 30 mg/ngày trong 2 tháng
- Pamidronate**, 30 mg truyền tĩnh mạch trong 4 giờ trong vòng 3 ngày liên tiếp, hoặc
- Zoledronic acid**, 5 mg truyền tĩnh mạch một liều duy nhất

Viêm khớp và bệnh lý khớp

Hector Molina, Zarmeena Ali

PGS.TS. Nguyễn Vĩnh Ngọc, TS. Vũ Văn Giáp

Xử lý cơ bản bệnh xương khớp

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm khớp là bất cứ quá trình bệnh lý tác động đến một khớp hoặc đa khớp gây đau khớp, sưng khớp và cứng khớp. Cần phải phân biệt với các tổn thương ngoài khớp. Đau do viêm khớp thường biểu hiện ở toàn bộ vùng vận động của khớp. Đau do **bệnh lý phần mềm** cạnh khớp thường biểu hiện tại một điểm trong vùng vận động của khớp và phát hiện được khi ấn vào một vị trí nhất định, tương ứng với gân, dây chằng hoặc bao thanh dịch.

Phân loại

Đau khớp cần được phân biệt có tính chất viêm hoặc không viêm bởi số lượng và kiểu khớp bị tổn thương (Hình 25-1 và Bảng 25-1).

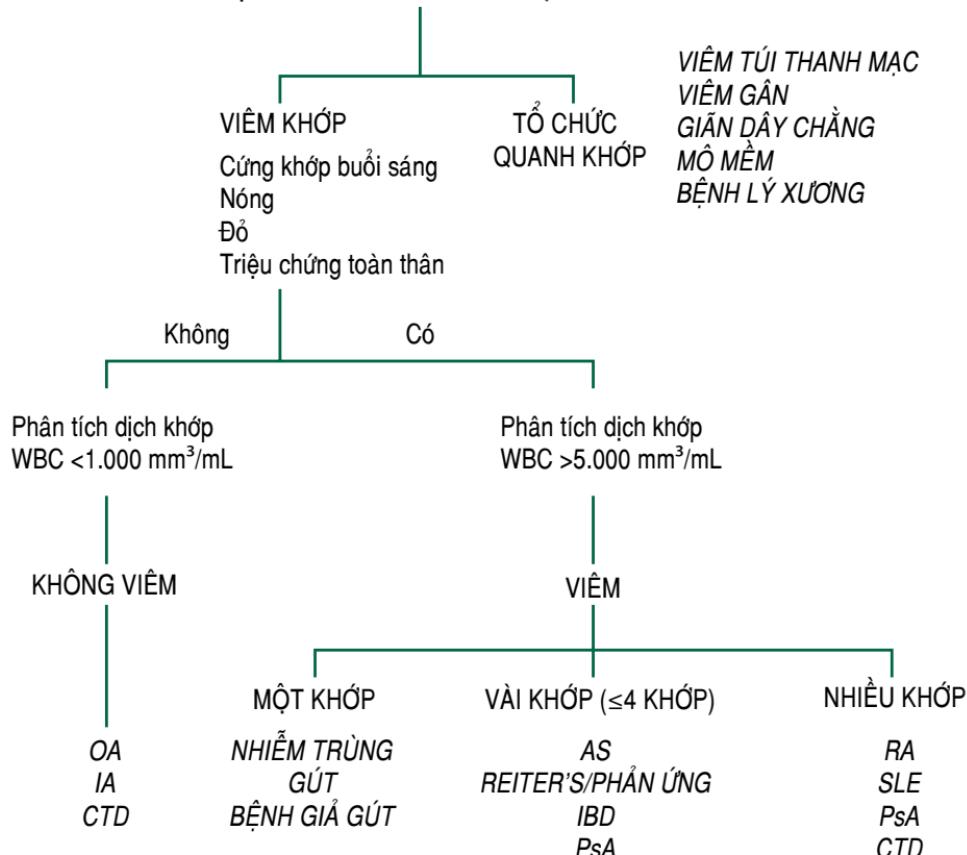
CHẨN ĐOÁN

Hỏi tiền sử bệnh và thăm khám thực thể là rất cần thiết. Trong tiền sử bệnh bằng chứng của viêm khớp là triệu chứng cứng khớp buổi sáng kéo dài hơn 1 giờ và biểu hiện nặng lên của các triệu chứng khác gây hạn chế vận động. Cần khám một cách hệ thống các cơ quan khác để phát hiện triệu chứng của một bệnh khớp đặc biệt hoặc bệnh mô liên kết (ban ngoài da, viêm màng bồ đào, viêm mống mắt thẻ mi, loét miệng và viêm thanh mạc). Có thể kèm theo sưng, nóng, đỏ khớp hoặc triệu chứng toàn thân. Chọc dịch khớp giúp chẩn đoán bệnh. Phân tích dịch khớp bao gồm đếm số lượng tế bào dịch, soi kính hiển vi tìm tinh thể, nhuộm Gram và cây vi khuẩn. Xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh được chỉ định dựa theo tiền sử và thăm khám lâm sàng giúp ích cho chẩn đoán (xem Bảng 25-1).

ĐIỀU TRỊ

Hầu hết các rối loạn về khớp đều không rõ nguyên nhân. Phương cách điều trị bao gồm kiểm soát làm giảm đau cục bộ hoặc toàn thân, thuốc kháng viêm, điều chỉnh

BỆNH SỬ VÀ THĂM KHÁM THỰC THẾ



Hình 25-1. Đánh giá tổng quan ban đầu đối với viêm khớp. AS, viêm cột sống dính khớp; CTD, connective tissue disease, bệnh mô liên kết; IA, internal rearrangement, đau nội tạng; IBD, bệnh viêm ruột; OA, thoái hóa khớp; PsA, psoriatic arthritis, viêm khớp vảy nến; RA, viêm khớp dạng thấp; SLE, lupus ban đỏ hệ thống; WBC, số tế bào bạch cầu.

miễn dịch hoặc các thuốc ức chế miễn dịch. Các phương pháp điều trị chung sẽ được thảo luận tại đây. Thuốc đặc trị điều chỉnh miễn dịch và ức chế miễn dịch đặc hiệu sẽ đề cập ở các bệnh xương khớp mà các thuốc này được sử dụng phổ biến nhất.

Thuốc

- **Thuốc kháng viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs)** cơ chế hoạt động của thuốc là ức chế COX-1 và COX-2, đồng dạng của cyclooxygenase, từ đó có tác dụng kháng viêm và thuốc giảm đau từ nhẹ đến trung bình. Những đáp ứng của mỗi bệnh nhân với các thuốc trong nhóm này là khác nhau. Nếu một thuốc không có tác dụng trong vòng 2 đến 3 tuần, nên sử dụng thử một loại thuốc khác.

Bảng 25-1

Những điểm đặc trưng của các bệnh khớp viêm phổ biến nhất

Chẩn đoán	Loại	Bổ sung các điểm đặc trưng	Xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh
Thoái hóa khớp	Không viêm; một khớp, vài khớp hoặc đa khớp	Gai xương; chủ yếu ở các khớp gối, háng, khớp ngón chân, khớp ngón xa bàn tay, khớp bàn ngón chân 1, khớp cổ tay	Tốc độ máu lắng/CRP bình thường, gai xương, xơ xương
Gút	Viêm; một khớp, vài khớp hoặc đa khớp	Hạt tophi, cơn gút cấp tính tự khỏi	Acid uric máu tăng cao; có tinh thể urat trong dịch khớp; máu lắng/CRP tăng cao; hốc xương kèm gai xương ở viền xương
Bệnh giả gút	Viêm, một khớp hoặc đa khớp	Cơn cấp tính hoặc mạn tính	Tốc độ máu lắng/CRP cao; có tinh thể CPPD trong dịch khớp; vôi hóa sụn khớp
Nhiễm trùng khớp	Viêm; một khớp, hiếm khi đa khớp (khi có suy giảm miễn dịch)	Nhiễm trùng, sốt	Cấy vi khuẩn dương tính; tốc độ máu lắng/CRP cao; tăng bạch cầu máu
Viêm khớp dạng thấp	Viêm đa khớp	Biểu hiện ngoài khớp; khớp ngón xa không bị tổn thương	RF, CCP dương tính; tốc độ máu lắng/CRP cao; bào mòn xương, mất xương quanh khớp thành dày
Viêm khớp vảy nến	Viêm; vài khớp hoặc đa khớp	Vảy nến da; viêm khớp cùng chậu không đối xứng, viêm đốt sống, cầu xương	Bào mòn xương; dinh khớp
Viêm coát söeng dñnh khúáp	Viêm khớp	Viêm cột sống (cột sống hình cây tre, cầu xương, viêm khớp cùng chậu hai bên)	Dinh khớp

CCP, cyclic citrullinated peptide, peptit Citrulline mạch vòng; CPPD, calcium pyrophosphate dehydrate; CRP, C-reactive protein; RF, rheumatoid factor, yếu tố dạng thấp trong huyết thanh.

Tác dụng phụ

- **Gây độc với đường tiêu hóa (Gastrointestinal–GI)** biểu hiện trên lâm sàng như khó tiêu, buồn nôn, nôn mửa hoặc chảy máu dạ dày ruột. Điều trị nôn và khó tiêu bằng các thuốc kháng Histamin-2, thuốc ức chế bơm proton đổi sang thuốc khác thuốc NSAID thuộc nhóm khác. Có thể giảm tác dụng phụ kích thích trực tiếp dạ dày ruột của thuốc bằng các cách: uống thuốc sau khi ăn, sử dụng thuốc bọc tan ở ruột và bằng cách sử dụng liều thấp nhất có tác dụng. Tuy nhiên, tất cả các thuốc NSAID có tác dụng theo đường toàn thân trên màng nhầy của dạ dày ruột, dẫn đến tăng tính thấm axit dạ dày. Hầu hết biến chứng chảy máu dạ dày ruột nghiêm trọng trong khi dùng NSAID xảy ra mà không có triệu chứng dạ dày ruột trước đó. **Yếu tố nguy cơ của chảy máu dạ dày ruột** bao gồm tiền sử loét dạ dày-tá tràng, tuổi, hút thuốc, sử dụng rượu và dùng thuốc cùng với corticosteroids, aspirin hoặc lựa chọn chất ức chế tái hấp thu serotonin. Sử dụng chất ức chế bơm proton như **omeprazole** 20 mg đường uống (by mouth–PO) hàng ngày giảm tác dụng phụ gây ra loét dạ dày tá tràng của NSAID. **Misoprostol**, dược chất là prostaglandin E tổng hợp, là một lựa chọn thay thế nhưng có thể gây tiêu chảy và làm sẩy thai. Cân nhắc xét nghiệm *Helicobacter pylori* trước khi bắt đầu sử dụng thuốc NSAIDs, đặc biệt đối với bệnh nhân có nguy cơ cao loét dạ dày-tá tràng. Nếu test dương tính, cần có điều trị phù hợp (xem Chương 18, Bệnh lý đường tiêu hóa).
- **Suy thận cấp tính** là tác dụng phụ hay gặp nhất trong các tác dụng phụ trên thận. Tuy nhiên, hội chứng hư thận và viêm mô kẽ thận cấp tính cũng có thể xảy ra. **Yếu tố nguy cơ của suy thận cấp tính** bao gồm tiền sử suy thận, suy tim sung huyết (congestive heart failure–CHF), xơ gan cổ trướng, sử dụng cùng với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (angiotensin-converting enzyme–ACE) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin (angiotensin-receptor blockers–ARBs). Kiểm tra định kỳ chức năng thận được khuyến cáo, đặc biệt đối với bệnh nhân lớn tuổi.
- **Rối loạn chức năng tiêu cầu** nguyên nhân có thể bởi tất cả NSAIDs, đặc biệt là aspirin, đó là chất ức chế cộng hóa trị của COX. NSAIDs nên được sử dụng một cách thận trọng hoặc tránh dùng ở bệnh nhân chảy máu tạng và sử dụng warfarin, nên ngừng sử dụng NSAIDs từ 5–7 ngày trước khi tiến hành phẫu thuật.
- **Phản ứng quá mẫn cảm thuốc** thường gặp ở bệnh nhân có tiền sử hen, polyp mũi hoặc tạng dị ứng. NSAIDs có thể dẫn tới nhiều dạng phản ứng tương tự phản ứng mẫn cảm thuốc type I, bao gồm nổi mề đay, hen phế quản và shock phản vệ, có thể do sự tăng cường tổng hợp leukotriene. Bệnh nhân có phản ứng quá mẫn với một thuốc NSAIDs nên tránh sử dụng tất cả các loại NSAIDs và cả các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc.
- **Những tác dụng phụ khác:** Gây độc với hệ thống thần kinh trung ương

(Central nervous system–CNS) (đau đầu, chóng mặt, bồn chồn, lú lẫn, viêm màng não vô trùng) ít gặp. Có thể gặp tác dụng phụ gây ù tai và điếc, đặc biệt với liều cao Salixylat. **Rối loạn tạo máu** bao gồm thiếu máu bất sản tủy đã được ghi nhận trong các báo cáo về những ca bệnh riêng lẻ được điều trị bằng ibuprofen, piroxicam, indomethacin và phenylbutazone. **Phản ứng ngoài da** và **tác dụng phụ làm tăng men transamin (men gan)** cũng được mô tả. **Mất cân bằng axit-base** được ghi nhận với liều cao salicylate. Salicylate không acetyl ít độc tính hơn nhưng cũng ít hiệu quả hơn. Sử dụng NSAIDs cũng có thể liên quan tới việc gia tăng nguy cơ huyết khối **mạch vành**. NSAIDs có thể giảm tác dụng bảo vệ tim của aspirin.

- **Thuốc ức chế chọn lọc COX–2 có tác dụng chống viêm** trong khi vẫn duy trì được chức năng của các prostaglandin có nguồn gốc từ COX-1. Hiệu quả kháng viêm và giảm đau gần với NSAIDs truyền thống. Celecoxib là thuốc ức chế chọn lọc COX–2 duy nhất được thông qua tại Mỹ.

Tác dụng phụ

- Một số dữ liệu chứng minh rằng các **triệu chứng GI và loét GI** được giảm bớt với những thuốc này khi so sánh với NSAIDs. Nguy cơ tiềm ẩn ảnh hưởng tới dạ dày hành tá tràng của chất ức chế chọn lọc COX–2 có thể được loại trừ khi điều trị đồng thời warfarin hoặc liều thấp aspirin cho dự phòng cấp I hoặc cấp II bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch não (*JAMA* 2000;284:1247).
- Tỷ lệ thương thận cấp tính có thể gấp ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế chọn lọc COX–2.
- Do không làm suy giảm **chức năng tiêu cầu** nên thuốc ức chế chọn lọc COX–2 là một lựa chọn tốt cho bệnh nhân giảm tiêu cầu, giảm đông máu hoặc không đông máu mạn tính. Tuy nhiên, ở bệnh nhân sử dụng warfarin, chỉ số INR cần được theo dõi sau khi thêm thuốc ức chế COX–2 (như với bất kỳ sự thay đổi thuốc nào). Thêm vào đó, vẫn còn có những tranh cãi rằng liệu tác dụng ức chế prostacylin nhưng không ức chế thromboxane của các thuốc này có làm tăng tắc mạch hay không.
- Bệnh nhân có phản ứng mẫn cảm với thuốc NSAIDs không nên sử dụng chất ức chế COX–2. Những người có dị ứng với sulfonamide không nên sử dụng celecoxib, mặc dù một vài nghiên cứu không có ảnh hưởng bất lợi. Celecoxib nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân dị ứng với sulfonamide.
- Tăng huyết áp cũng được cho là liên quan với việc sử dụng celecoxib. Liều lượng thuốc liên quan với **sự gia tăng biến cố tim mạch** có liên quan với việc sử dụng loại thuốc này. Những thuốc này có thể làm nặng lên tình trạng suy tim sung huyết (congestive heart failure–CHF).
- **Glucocorticoids** có tác dụng chống viêm đa diện thông qua sự ức chế phiên mã gen của các yếu tố trung gian gây viêm.

- **Các chế phẩm, liều lượng và đường dùng:** Mục tiêu sử dụng glucocorticoid là giảm mức độ hoạt động của bệnh với liều dùng nhỏ nhất có hiệu lực. **Prednison** (PO đường uống) và **methylprednisolone** (tiêm tĩnh mạch [intravenous-IV]) thường được ưu tiên sử dụng bởi có những ưu điểm về chi phí và thời gian bán hủy. Khi dùng tiêm bắp (Intramuscular-IM) sự hấp thu thuốc rất thay đổi do đó không được khuyến nghị. Liều, đường sử dụng và tần suất dùng thuốc phụ thuộc vào từng loại bệnh và mức độ nặng của các biểu hiện bệnh. Dưới đây là **hiệu lực chống viêm** của một số glucocorticoid phổ biến: cortisone, 0,8; hydrocortisone, 1,0; prednisone, 4,0; methylprednisolone, 5,0; dexamethasone, 25,0.
- **Tác dụng phụ:** Những tác dụng phụ có liên quan tới liều dùng và thời gian dùng thuốc, trừ đục thủy tinh thể và loãng xương, có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng thuốc cách ngày khi bệnh đã được kiểm soát tốt.
 - **Úc chế tuyến thượng thận:** Glucocorticoid úc chế trực hạ đồi-tuyến yên-thượng thận. Giả úc chế chức năng ở bệnh nhân dùng nhiều hơn 20 mg prednisone (hoặc tương đương) hàng ngày trong thời gian hơn 3 tuần, những bệnh nhân dùng thuốc vào buổi tối trong thời gian dài hơn vài tuần hoặc ở bệnh nhân hội chứng cushing. Tác dụng phụ úc chế tuyến thượng thận sẽ ít có khả năng xảy ra nếu bệnh nhân dùng bất kỳ liều steroids trong thời gian ít nhất hơn 3 tuần hoặc sử dụng thuốc cách ngày. Mức độ úc chế tuyến thượng thận chưa được xác định rõ ở bệnh nhân dùng liều từ 10 đến 20 mg prednisone trong hơn 3 tuần. Dùng thuốc vào buổi sáng và liều thấp 1 lần trong ngày với các loại có hiệu quả ngắn, như prednisolon, trong thời gian ngắn sẽ làm giảm tác dụng phụ úc chế tuyến thượng thận... Ở bệnh nhân sử dụng liệu trình điều trị glucocorticoid kéo dài, suy tuyến thượng thận (chán ăn, giảm cân, hôn mê, sốt và hạ huyết áp tư thế) có thể xuất hiện khi có các stress nặng (v.d., bệnh truyền nhiễm, đại phẫu thuật) và nên được điều trị với liều stress của glucocorticoid (hoặc có thể dịch là: và nên xem xét điều chỉnh liều glucocorticoid). Những bệnh nhân này nên luôn mang theo mình vòng tay ghi tình trạng bệnh liên quan tới thuốc.
 - **Úc chế miễn dịch:** Điều trị glucocorticoid làm giảm sức đề kháng với nhiễm trùng. **Nhiễm khuẩn** đặc biệt liên quan với liều glucocorticoids và là nguyên nhân chính của tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Như vậy, nhiễm trùng nhẹ có thể trở nặng, nhiễm trùng tiềm ẩn có thể trở nên hoạt động và sinh vật không phải mầm bệnh có thể gây bệnh. Dấu hiệu nhiễm trùng tại chỗ và toàn thân có thể bị che giấu đi một phần, mặc dù triệu chứng sốt liên quan đến bệnh truyền nhiễm thông thường không được giảm hoàn toàn bởi glucocorticoids. Khi có thể, nên làm test da chẩn đoán lao trước khi điều trị glucocorticoid và nếu dương tính cần có biện pháp dự phòng thích hợp. Dự phòng với trimethoprim/

sulfamethoxazole (TMP-SMX) và acyclovir nên được cân nhắc để phòng ngừa *Pneumocystis carinii* và thủy đậu-zona ở bệnh nhân đang dùng steroids liều cao và trong thời gian dài.

- **Các rối loạn tuyến nội tiết:** Rối loạn nội tiết có thể bao gồm hội chứng cushing và chứng rậm lông. Glucocorticoid có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng đường huyết nhưng đây không phải là một chống chỉ định của thuốc. Điều trị insulin là bắt buộc, mặc dù rất hiếm gặp toan ceton. Rối loạn dịch thể và điện giải bao gồm giảm kali trong máu và giữ natri, có thể gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh tăng huyết áp.
- **Loãng xương:** Hay gặp xẹp đốt sống ở những bệnh nhân điều trị glucocorticoid kéo dài. **Bổ sung calci đường uống**, 1,0 đến 1,5 g/ngày, kèm theo **vitamin D** đường uống, 400–800 U hàng ngày, ngay khi liệu trình steroid được bắt đầu. Thuốc bisphosphonate có thể được chỉ định cho phụ nữ sau khi mãn kinh, nam giới hoặc phụ nữ tiền mãn kinh người có nguy cơ bị loãng xương cao. Calcitonin có thể được cân nhắc cho những người không thể dung nạp bisphosphonate. **Teriparatide** (tái tổ hợp hormone tuyến cận giáp [1–34]) là một lựa chọn khác (*N Engl J Med* 2007;357:2028). Đo mật độ xương là cần thiết ở những bệnh nhân này. Một chương trình tập thể dục phù hợp có thể có ích trong việc kích thích sự hình thành xương.
- **Bệnh cơ do steroid** thường liên quan đến hệ thống cơ hông và vai. Cơ yếu nhưng không mềm, ngược lại với chứng viêm cơ, huyết thanh creatine kinase, aldose và điện cơ bình thường. Viêm cơ thường cải thiện nếu giảm liều glucocorticoid và từ từ ngưng thuốc.
- **Hoại tử xương** (hoại tử vò khuẩn, hoại tử vò mạch) do glucocorticoid thường nhiều ỏ, hay gặp nhất ở chỏm xương đùi, đầu xương cánh tay, và mâm xương chày. Có thể phát hiện sớm bằng xạ hình xương hoặc chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging–MRI).
- **Những tác dụng phụ khác:** Thay đổi **trạng thái tinh thần** từ căng thẳng nhẹ, hưng phấn, mất ngủ và trầm cảm nặng hoặc rối loạn tâm thần có thể xảy ra. Ảnh hưởng mắt bao gồm tăng nhãn áp và sự hình thành đục thủy tinh thể dưới bao sau. **Tăng mỡ máu, kinh nguyệt không đều, tăng toát mồ hôi đêm** và **u mỡ** cũng có thể gặp.
- **Thuốc điều hòa miễn dịch và thuốc ức chế miễn dịch** bao gồm nhiều loại khác nhau có tác dụng chống viêm hoặc ức chế miễn dịch. Các thuốc này được xếp vào nhóm **thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn biến bệnh (disease-modifying antirheumatic drugs–DMARDs)**. Chúng được đặc trưng bởi tác dụng chậm và khả năng gây độc nghiêm trọng tiềm tàng. Do đó, chúng cần được kê đơn kèm theo hướng dẫn sử dụng của bác sĩ chuyên khoa khớp hoặc những bác sĩ giàu kinh nghiệm. Bệnh nhân cần được cung cấp đầy đủ thông tin về thuốc và đồng ý tuân

thủ tái khám theo dõi định kỳ. Thuốc đặc trị sẽ được thảo luận trong mỗi liên hệ với bệnh để chỉ định.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Hút dịch khớp nên được thực hiện trong các trường hợp: tràn dịch ở một khớp mà chưa rõ nguyên nhân, điều trị giảm nhẹ triệu chứng ở bệnh nhân có bệnh khớp đã được chẩn đoán xác định, và theo dõi đáp ứng với điều trị trong viêm khớp nhiễm khuẩn. **Tiêm glucocorticoid nội khớp** có thể được sử dụng để giảm viêm khi chỉ một hoặc một vài khớp ngoại vi bị viêm và đã loại trừ nhiễm khuẩn. Tiêm axit hyaluronic vào khớp gối để điều trị thoái hóa khớp (osteoarthritis–OA). Các khớp nên được hút dịch để loại bỏ dịch nhiều nhất có thể trước đó trước khi tiêm thuốc.

Các dạng thuốc Glucocorticoid bao gồm methylprednisolone acetate, triamcinolone acetonide và triamcinolone hexacetonide. Liều dùng không cố định nhưng cần dựa trên các nguyên tắc sau đây: khớp lớn (gối, cổ chân, vai), 1–2 mL, khớp trung bình (cổ tay, khuỷu tay), 0,5–1,0 mL và khớp nhỏ ở bàn tay và bàn chân, 0,25–0,50 mL. Có thể pha lẩn 1 mL dung dịch **Lidocaine 1%** (hoặc các loại thuốc tương đương) cùng với glucocorticoid để làm giảm đau nhanh nhưng không thường được sử dụng khi tiêm ở ngón chân, ngón tay.

- **Kỹ thuật:** Các vị trí hút cần được sát khuẩn, xịt ethylchloride tại chỗ để gây tê cục bộ. Các vùng này cũng có thêm bị thâm nhiễm với chất gây tê cục bộ khi chuẩn bị cho các thủ thuật, đặc biệt nếu có ít hoặc không có dịch khớp hoặc khe khớp hẹp.
- **Chống chỉ định:** Chống chỉ định tuyệt đối với trường hợp nhiễm trùng ở các vị trí tiêm. Máu khó đông và tình trạng nhiễm trùng huyết là các chống chỉ định liên quan với hút dịch và tiêm khớp.

Biến chứng

- **Viêm màng hoạt dịch sau khi tiêm:** Hiếm gặp, do quá trình thực bào tinh thể glucocorticoid ester. Những phản ứng này thường hết trong vòng 48–72 giờ. Nếu triệu chứng kéo dài hơn gợi ý khả năng nhiễm trùng do thủ thuật, biến chứng này hiếm khi xuất hiện (tỷ lệ <0,1%).
- Mất tố da và teo da khu trú có thể là hậu quả sau khi tiêm glucocorticoid. Quá trình mất chất khoáng xương và bào mòn sụn cũng có thể xuất hiện và nặng hơn khi tiêm thuốc thường xuyên và kéo dài. Vì vậy, các đợt tiêm ở mỗi vị trí khớp nên cách nhau từ 3–6 tháng.

Viêm khớp và màng hoạt dịch khớp nhiễm khuẩn

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Viêm khớp nhiễm khuẩn thường được phân loại thành bệnh do lậu cầu và không do lậu cầu.

Nguyên nhân

- **Viêm khớp nhiễm khuẩn không do lậu cầu** ở người lớn có xu hướng xuất hiện ở bệnh nhân có tổn thương khớp trước đó hoặc tổn thương hàng rào bảo vệ. Nguyên nhân chủ yếu do *tụ cầu vàng* (60%) và *liên cầu*. Vi khuẩn Gram âm thường ít gặp và thường thấy ở người tiêm chích ma túy, giảm bạch cầu trung tính, đi kèm với nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc sau phẫu thuật.
- Ngược lại, **viêm khớp do lậu cầu** là nguyên nhân của 1/2 các trường hợp viêm khớp nhiễm khuẩn khớp, gặp ở những người trẻ tuổi khỏe mạnh, hoạt động tình dục thường xuyên.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Viêm khớp nhiễm khuẩn không do lậu cầu** thường xuất hiện với sốt và viêm cấp tính một khớp, mặc dù vậy, có thể bị nhiễm khuẩn ở nhiều khớp do vi khuẩn lây lan của mầm bệnh theo đường máu.
- Hình ảnh lâm sàng của **viêm khớp nhiễm khuẩn do lậu cầu** thường bao gồm viêm nhiều khớp di chuyển hoặc tiến triển, tiếp theo là viêm bao gân, viêm khớp cổ tay, mắt cá nhân, đầu gối và mụn mủ ngoài da da tại chi và thân (nhiễm lậu cầu phổi biến).

Test chẩn đoán

- **Xét nghiệm dịch khớp**, bao gồm nhuộm Gram, đếm số lượng tế bào, nuôi cấy tìm vi khuẩn là bắt buộc để chẩn đoán và để định hướng điều trị nhuộm Gram dịch khớp có thể dương tính từ 50% đến 70% đối với viêm khớp nhiễm khuẩn không do lậu cầu, cũng nên thực hiện nuôi cấy vi khuẩn trong máu và những vị trí của nhiễm khuẩn ngoài khớp khác.
- Trái ngược với viêm khớp nhiễm khuẩn không do lậu cầu, nhuộm Gram dịch chỉ dương tính **dưới 25% số trường hợp** viêm khớp nhiễm khuẩn do lậu cầu. Nuôi cấy vi khuẩn trong dịch có tỷ lệ dương tính từ 20–50%. Đánh giá vi khuẩn ở họng, cổ tử cung, niệu đạo và trực tràng có thể giúp cho việc củng cố vững chắc chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ

- **Liệu pháp điều trị kháng vi khuẩn ban đầu** được dựa trên tình trạng lâm sàng.
 - Đối với nhuộm Gram dương, chọn kháng sinh có độ bao phủ rộng phù hợp.
 - Đối với nhuộm Gram không xác định, nên lựa chọn thuốc kháng sinh bao phủ *tụ cầu vàng*, *liên cầu* và *lậu cầu*. Vancomycin 16 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 12 giờ và ceftriaxone 1 g tiêm tĩnh mạch mỗi 24 giờ là lựa chọn điều trị ban đầu.

tốt. Cefepime thay thế cho ceftriaxone được ưu tiên hơn nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn *Pseudomonas*.

- Kháng sinh đường tĩnh mạch thường được điều trị trong ít nhất 2 tuần, tiếp theo 1 đến 2 tuần kháng sinh đường uống, phác đồ điều trị phải phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân.
- Điều trị viêm khớp nhiễm khuẩn do lâu cầu với một kháng sinh tiêm tĩnh mạch trong 1 đến 3 ngày đầu, thông thường sử dụng ceftriaxone, 1 đến 2 g tiêm tĩnh mạch hàng ngày. Sau khi tình trạng bệnh cải thiện đáng kể, tiếp tục điều trị với kháng sinh đường uống trong 7 đến 14 ngày. Ceficime 400 mg đường uống 2 lần 1 ngày hoặc amoxicillin, 500 đến 850 mg đường uống 2 lần 1 ngày có thể được chỉ định. **Điều trị nhiễm khuẩn *Chlamydia* cũng tồn tại** với azithromycin hoặc doxycycline cũng nên được cân nhắc.
- Kháng sinh dùng đường uống hoặc tiêm vào khớp không thích hợp trong liệu trình ban đầu.
- **NSAID** thường có tác dụng giảm đau và tăng khả năng động của khớp nhưng không nên sử dụng cho đến khi có đáp ứng đối với điều trị kháng sinh được chứng minh bằng sự cải thiện các triệu chứng và xét nghiệm.
- **Chọc hút dịch khớp** là cần thiết nhằm giảm nguy cơ tổn thương khớp vĩnh viễn. Mặc dù có thể thực hiện chọc hút dịch hàng ngày, nhưng nội soi rửa khớp và đặt ống dẫn lưu đã thay thế phần lớn thủ thuật chọc hút dịch khớp nhiễm khuẩn. **Phẫu thuật đặt ống dẫn lưu** hoặc nội soi rửa khớp và dẫn lưu được chỉ định cho (a) hoại tử khớp háng; (b) các khớp bị hoại tử một lượng lớn mô hoặc có mủ khu trú nên không chọc hút được; (c) Viêm khớp và viêm xương tủy nhiễm trùng; (d) các khớp không đáp ứng trong 3–5 ngày với liệu trình điều trị thích hợp và (e) nhiễm trùng khớp giả.
- **Các biện pháp hỗ trợ chung** bao gồm nẹp khớp để giúp làm giảm đau. Tuy nhiên, cố định khớp trong thời gian dài có thể dẫn đến cứng khớp.
- **Nhập viện** được chỉ định để đảm bảo tuân thủ thuốc và theo dõi đáp ứng lâm sàng.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Nhiễm trùng khớp vô khuẩn phô biến với nhiều dạng nhiễm vi-rút, đặc biệt viêm gan B, rubella, quai bị, viêm tuyến bạch cầu, parvovirus, enterovirus và adenovirus.

- Thường tự khỏi, kéo dài trong thời gian dưới 6 tuần và đáp ứng tốt với chế độ nghỉ ngơi và các thuốc NSAIDs.
- Đau khớp (thường nặng) hoặc viêm khớp phản ứng cũng có thể là biểu hiện của nhiễm HIV.
- Nấm và mycobacterium có thể có thể gây viêm khớp và cần được xem xét ở những bệnh nhân viêm khớp mạn tính ở một khớp.

Viêm bao hoạt dịch nhiễm khuẩn

CHẨN ĐOÁN

Thường gặp ở túi thanh dịch mỏm khuỷu hoặc trước bánh xương chè, nó có thể phân biệt với viêm khớp nhiễm khuẩn bởi triệu chứng sưng tấy bề mặt da khu trú và dễ biến đổi, và triệu chứng **không đau khớp khi cử động** (nhất là khi duỗi thẳng).

- Hầu hết bệnh nhân đều có tiền sử chấn thương trước đó ở ngoài da hoặc bệnh nghề nghiệp (v.d., như "bệnh sưng đầu gối ở người giúp việc" (do quỳ nhiều để lau nhà) và đau "khuỷu tay ở nhà văn").
- *Tụ cầu vàng* là mầm bệnh phổ biến nhất của viêm túi thanh mạc nhiễm khuẩn.

ĐIỀU TRỊ

- Viêm túi thanh mạc nhiễm khuẩn nên được điều trị bằng hút dịch, có thể lặp lại nếu dịch ứ đọng trở lại. Uống kháng sinh (dựa trên nhuộm Gram và nuôi cấy dịch) và điều trị ngoại trú là thích hợp. Phẫu thuật đặt ống dẫn lưu được chỉ định chỉ trong trường hợp hút dịch bằng kim hiệu quả.
- Biện pháp phòng ngừa (v.d., đệm đầu gối) nên được sử dụng ở những bệnh nhân có nghề nghiệp dễ dẫn tới viêm bao hoạt dịch nhiễm khuẩn.

Bệnh Lyme

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh Lyme gây ra bởi xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi* lây lan do ve cắn.

CHẨN ĐOÁN

- Biểu hiện điển hình bắt đầu với một phát ban đỏ hình khuyên (**ban đỏ di chuyển**) và triệu chứng giống như cúm.
- Đau khớp, đau cơ, viêm màng não, bệnh thần kinh và giảm dẫn truyền tim có thể kéo dài trong nhiều tuần đến một vài tháng. Sau nhiều tháng, viêm khớp từng đợt hoặc mạn tính ở một hoặc vài số khớp, đặc trưng ở khớp gối, có thể xuất hiện ở những bệnh nhân không được điều trị.
- Việc chẩn đoán được dựa trên hình ảnh lâm sàng và phơi nhiễm ở vùng bệnh lúu hành và củng cố bởi huyết thanh học.
- Xét nghiệm huyết thanh 2 tầng của *B. burgdorferi* với phương pháp western blot ELISA và globulin miễn dịch (Ig)G có khả năng dương tính cao khi xuất hiện viêm khớp. Tuy nhiên, có thể gặp dương tính giả và có thể xuất hiện trước khi

nhiễm khuẩn. DNA của *B. burgdorferi* được phát hiện bằng phản ứng PRC dịch khớp ở 85% các trường hợp.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị kháng sinh là cần thiết, thông thường sử dụng doxycycline 100 mg PO 2 lần một ngày hoặc amoxicillin 50 mg PO 3 lần 1 ngày trong 28 ngày.
- Các thuốc NSAID cũng là một phụ trợ hữu ích cho viêm khớp.

Viêm màng hoạt dịch do tinh thể

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Sự lắng đọng của các vi tinh thể tại khớp và các mô quanh khớp dẫn tới bệnh **gút**, **giả gút** và **bệnh apatit**.

Phân loại

- Giai đoạn lâm sàng của bệnh gút: tăng axit uric máu không triệu chứng, viêm khớp do gút cấp tính và viêm khớp mạn tính.
- Tăng axit uric máu không triệu chứng** được xác định khi nồng độ axit uric huyết thanh >7 mg/dL.

Dịch tễ học

Viêm khớp do gút hay gặp nhiều ở nam so với nữ giới. Hầu hết phụ nữ tiền mãn kinh bị gút đều có tiền sử gia đình mắc bệnh này.

Nguyên nhân

- Gút nguyên phát** được đặc trưng bởi tăng axit uric máu và thường do sự giảm thải axit uric niệu (90% số trường hợp) hơn là do sản sinh nhiều. Các tinh thể urat có thể lắng đọng trong khớp, các mô dưới da (hạt tophi) và thận.
- Gút thứ phát**, giống như gút nguyên phát, có thể gây ra do giảm thải axit uric niệu hoặc tăng tổng hợp. Bệnh thận, thuốc lợi tiểu, liều thấp aspirin, cyclosporine và rượu gây cản trở bài tiết axit uric ở thận. Nhịn ăn, nhiễm toan lactic, mất nước, tiền sản giật và nhiễm toan cetondo tiêu đường cũng có thể gây tăng axit máu. Sản sinh quá nhiều axit uric xuất hiện ở bệnh tăng sinh lympho, thiếu máu tan huyết, bệnh tăng hồng cầu và bệnh tim tái.
- Bệnh giả gút** là kết quả khi tinh thể canxi pyrophosphate trong xương và sụn bị phát tán vào màng hoạt dịch và gây ra tình trạng viêm cấp tính. **Yếu tố nguy cơ** bao gồm tuổi cao, thoái hóa khớp tiền triển, bệnh thần kinh khớp, gút, cường

tuyến cận giáp, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, đái tháo đường do suy tuyến giáp và giảm magiê huyết.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Gút cấp tính** biểu hiện bởi sự đau khớp từng cơn, thường chỉ ở một khớp của bàn chân hoặc mắt cá chân. Đôi khi, khởi phát viêm nhiều khớp có thể giống với viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis–RA).
- **Gút mạn tính:** theo thời gian, các cơn gút cấp tính xuất hiện thường xuyên hơn, giai đoạn không triệu chứng ngắn hơn và biến dạng khớp mạn tính có thể xuất hiện.
- **Bệnh giả gút** có thể biểu hiện viêm cấp tính **một hoặc vài khớp**, giống bệnh gút hoặc biểu hiện **viêm đa khớp mạn tính** giống với viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp. Thường ở khớp gối hoặc cổ tay, mặc dù có thể gặp viêm màng hoạt dịch ở khớp bất kỳ khớp nào.
- **Apatit/Tinh thể canxi photphat cơ bản** có thể gây viêm quanh khớp hoặc viêm gân. Sự hủy hoại khớp viêm cũng có thể xuất hiện.
- **Các đợt gút cấp tính** có thể xuất hiện do phẫu thuật, mất nước nước, ăn kiêng, ăn uống không điều độ hoặc sử dụng nhiều rượu bia. Mặc dù các đợt gút cấp tính có thể tự khỏi sau một vài ngày nhưng cần điều trị kịp thời trong vòng vài giờ.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Chẩn đoán xác định gút hoặc bệnh giả gút được thực hiện bằng cách tìm **các tinh thể trong tế bào** của dịch khớp với kính hiển vi phân cực. **Tinh thể urat** có hình kim và và có luồng chiết âm mạnh. **Tinh thể Canxi photpholat dihydrate** có nhiều hình dạng khác nhau và có luồng chiết dương yếu. Phức hợp Hydroxyapatite và phức hợp canxi photphat cơ bản có thể được xác định bằng kính hiển vi điện tử và quang phổ khói. Trong hầu hết các trường hợp, viêm khớp nghi ngờ liên quan tới các hợp chất này trên lâm sàng nhưng chưa từng được khẳng định.
- Nồng độ axit uric huyết thanh bình thường ở 30% số bệnh nhân bị gút cấp tính và nếu tăng lên, không nên cử động cho đến khi cơn cấp tính qua hoàn toàn.
- **Bệnh Apatit** nên được nghĩ đến nếu không thấy tinh thể trong dịch khớp.

Chẩn đoán hình ảnh

- Hình bào mòn khớp.
- Nếu nghi ngờ bệnh giả gút, cần chụp phim cổ tay, khớp gối và khớp mu. Đó là những vị trí phổ biến nhất của vôi hóa sụn khớp, nếu phát hiện được có thể nghĩ tới (nhưng không chẩn đoán xác định) bệnh giả gút.

- Nghi ngờ bệnh hydroxyapatit nếu tìm thấy lỗ lồng đọng canxi dạng đám mây trong vùng quanh khớp trên phim chụp.

ĐIỀU TRỊ

- Tăng axit uric máu không triệu chứng** thường không được điều trị bởi chi phí và độc tính tiềm tàng của thuốc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ sự các biến chứng nếu nồng độ axit uric trong huyết thanh ở nam giới trên 12 mg/dL và nữ giới là trên 10mg/dL. Ở những bệnh nhân này, điều trị chống tăng axit uric máu cần được xem xét.
- Kiểm soát gút thứ phát** bao gồm điều trị rối loạn tiềm tàng và điều trị giảm urat.
- Điều trị **bệnh apatit** tương tự như với điều trị bệnh giả gút.

Thuốc

• Gút cấp tính

- NSAIDs** được lựa chọn điều trị do dễ dàng quản lý và ít độc tính. Đáp ứng lâm sàng xuất hiện từ 12–24 giờ và điều trị liều khởi đầu nên cao, tiếp đó liều giảm nhanh dần liều từ 2 ngày đến 8 ngày. Một phương pháp khác là sử dụng indomethacin, 50 mg PO mỗi 8 giờ trong 2 ngày, sau đó 25 mg PO mỗi 08 giờ trong thời gian từ 3 đến 7 ngày. Sử dụng các thuốc NSAIDs lâu dài thường không được khuyến khích do đối với gout cấp tính.
- Glucocorticoid** là hữu dụng khi chống chỉ định NSAIDs. Tiêm chế phẩm glucocorticoid trong khớp giảm viêm nhanh chóng, prednisone, 40 đến 60 mg đường uống hàng ngày có thể được thay thế cho đến có đáp ứng và sau đó nên giảm dần liều nhanh chóng.
- Colchicine có hiệu quả tốt nhất nếu được chỉ định trong 12 đến 24 giờ đầu tiên** của cơn cấp tính và thường giảm viêm trong 6 đến 12 giờ. Trên quan điểm về hiệu lực và khả năng dung nạp của việc sử dụng NSAIDs trong thời gian ngắn, colchicine không thường được sử dụng để điều trị gút nhưng rất hữu ích khi chống chỉ định hoặc không dung nạp NSAIDs hoặc glucocorticoids.

▪ **Đường uống thường** liên quan với độc tính nặng cho đường tiêu hóa. Liều dùng rất linh động nhưng thường là 1,2 mg khi bắt đầu có các triệu chứng và 0,6 mg uống sau 1 giờ so với liều đầu tiên (1,8 mg sau 1 giờ) là liệu pháp hiệu quả. Phác đồ điều trị liều cao trước kia với 0,6 mg mỗi 1 đến 2 giờ hoặc 1,2 mg mỗi 2 giờ cho đến khi các triệu chứng giảm bớt không được khuyến nghị do độc tính. Phác đồ liều thấp gần đây đã được chứng minh là có hiệu quả ngang bằng với độc tính ít hơn.

▪ **Colchicine tiêm tĩnh mạch** nhìn chung không được khuyến khích sử dụng và sự chỉ định của thuốc trong hầu hết tất cả các trường hợp còn nhiều tranh cãi.

• Viêm khớp gút mạn tính

◦ **Colchicine**, 0,6 mg PO hàng ngày hoặc 2 lần 1 ngày, có thể sử dụng để phòng

cơn cấp tính. Liều lượng cần được điều chỉnh ở bệnh nhân suy thận, colchicine 0,6 mg cách ngày hoặc mỗi 3 ngày nên được xem xét cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 10 đến 34 mL/phút. Nên tránh sử dụng aspirin (uricoretentive), thuốc lợi tiểu, uống nhiều rượu bia và thức ăn nhiều purin (lá lách, cá tròng, tôm cua sò mực, cá mòi, gan và thận). Khuyến khích giảm cân. Điều trị hạ urat được chỉ định cho những bệnh nhân có cơn gout thường xuyên, hạt tophi, tổn thương xương và bệnh thận urat. **Duy trì colchicine, 0,6 mg PO hàng ngày hoặc 2 lần 1 ngày được cho trong một vài ngày trước khi nồng độ axit uric máu giảm xuống để ngăn ngừa tái phát cơn gút cấp tính.** Ở bệnh nhân không có hạt tophi, điều trị conchicine dự phòng có thể ngưng 6 tháng sau khi đạt được nồng độ urat mục tiêu và không có cơn cấp tính được ghi nhận bởi bệnh nhân. Ở bệnh nhân có hạt tophi, thời gian điều trị dự phòng là không rõ ràng nhưng cần nhắc ngưng sử dụng 6 tháng sau khi hết hạt tophi.

- **Allopurinol**, một chất ức chế xanthine oxidase, là phác đồ hiệu quả cho hầu hết bệnh nhân tăng axit uric máu.

- **Liều dùng và đường dùng:** Liều dùng đầu tiên rất linh động. Liều dùng hàng ngày tăng dần lên 100 mg mỗi 2 đến 4 tuần để đạt được liều duy trì tối thiểu có thể giữ cho nồng độ axit uric dưới 6 mg/dL, dưới ngưỡng hòa tan của monosodium urat trong huyết thanh. Ở bệnh nhân giảm chức năng thận, liều hàng ngày bắt đầu nên giảm 50 mg cho giảm mỗi 20 mL/phút tốc độ thanh thải creatinine. Với bệnh nhân có tốc độ thanh thải creatinine dưới 20 mL/phút, liều bắt đầu là 100 mg cách ngày hoặc mỗi 3 ngày. Liều hàng ngày cũng nên được giảm ở bệnh nhân suy gan. Sử dụng đồng thời uricosuric có thể đẩy nhanh tốc độ tiêu hạt tophi. **Nếu một cơn cấp tính xuất hiện trong thời gian điều trị với allopurinol, nên tiếp tục sử dụng liều lượng tương tự trong khi những thuốc khác được sử dụng để điều trị cơn cấp tính.**

- **Tác dụng phụ:** Phản ứng quá mẫn từ phát ban nhẹ trên da đến viêm da tróc vảy lan tỏa kết hợp với sốt, tăng bạch cầu eosin, của tổn thương thận kết hợp với tổn thương gan xuất hiện ở 5% bệnh nhân. Những bệnh nhân suy thận nhẹ và sử dụng thuốc lợi tiểu có nguy cơ cao nhất. Những trường hợp nặng có thể gây tử vong và thường cần điều trị glucocorticoid. Allopurinol có thể làm tăng hiệu lực của thuốc chống đông đường uống và ngăn cản sự trao đổi chất của azathioprine và 6-mercaptopurine, cần giảm 60 đến 70% liều của những thuốc gây độc tế bào này.

- **Febuxostat** là chất ức chế chọn lọc không burin của xanthine oxidase gần đây đã được cho phép sử dụng tại Mỹ. Nó đắt hơn đáng kể so với allopurinol. Liều bắt đầu là 40 mg/ngày, tăng liều tới 80 mg/ngày nếu cần thiết.

- **Uricase** dị hóa axit uric thành hợp chất hòa tan được, allantoin. Nó được sử dụng tại Mỹ để điều trị hội chứng tan khối u ở thể tái tổ hợp (**Rasburicase**).

Tiêm tĩnh mạch **pegloticase**, một dạng tái tổ hợp polyethylene glycol cùng gốc của Uricase, cho mỗi 2 tuần được chỉ ra đảm bảo mức giảm duy trì nồng độ axit uric duy trì trong huyết tương thấp hơn mục tiêu điều trị (6mg/dL) ở tỷ lệ đáng kể bệnh nhân gút mạn tính những người bị bệnh dai dẳng hoặc không dung nạp liệu trình điều trị hạ urat bình thường. Ngưng sử dụng thuốc nếu nồng độ axit uric trong huyết thanh không đạt được mục tiêu hoặc được ghi nhận tăng trên 6 mg/dL hai lần liên tiếp. Thuốc có nguy cơ cao với phản ứng quá mẫn và phản ứng tiêm truyền do đó cần được quản lý trong môi trường có thể kiểm soát được với chuyên gia y tế hiểu rõ về thuốc.

- **Thuốc uricosuric** giảm nồng độ axit uric trong huyết thanh bằng cách ngăn chặn tái hấp thu axit uric ở ống thận. Đo tốc độ thanh thải creatinine mỗi 24 giờ và axit uric trong nước tiểu cần được kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị, những thuốc này **không có hiệu quả với mức độ lọc cầu thận <50 mL/phút**. Chúng cũng không được khuyến cáo cho bệnh nhân có nồng độ axit uric trong nước tiểu cao (800 mg/24 giờ) do nguy cơ hình thành sỏi urat. Có thể giảm thiểu nguy cơ bằng cách khuyên bệnh nhân uống nhiều nước và kiềm hóa nước tiểu. Nếu những thuốc này được sử dụng khi cơn cấp tính gout bắt đầu, chúng cần được tiếp tục trong khi sử dụng những loại thuốc khác để điều trị cơn cấp tính.

▪ Probenecid

- Liều ban đầu là 500 mg uống dùng hàng ngày, có thể tăng thêm 500 mg mỗi tuần cho đến khi nồng độ axit uric trong huyết thanh trở về bình thường hoặc nồng độ axit uric trong nước tiểu vượt quá 800 mg/24 giờ. Liều lớn nhất là 3.000 mg/ngày. Hầu hết bệnh nhân cần đến tổng 1,0 đến 1,5 g/ngày chia thành 2 đến 3 liều.
- Salicylat và probenecid là những thuốc đối kháng và không nên sử dụng cùng nhau.
- Probenecid làm giảm sự bài tiết của penicillin, indomethacin và sulfonylureas ở thận.
- Tác dụng phụ là tối thiểu.

▪ Sulfinpyrazone

có chứa uricosuric hiệu lực tương tự với probenecid. Tuy nhiên, nó còn ức chế chức năng của tiêu cầu. Liều ban đầu với 50 mg đường uống 2 lần 1 ngày, có thể tăng thêm 100 mg mỗi tuần cho đến khi nồng độ axit uric trong huyết thanh trở về bình thường, liều tối đa là 800 mg/ngày. Hầu hết bệnh nhân cần 300 đến 400 mg/ngày chia thành 3 hoặc 4 liều.

• Bệnh giả gút

- Cũng như ở bệnh gút, thuốc được lựa chọn cho hầu hết bệnh nhân là sử dụng liều cao **NSAID** trong thời gian ngắn.
- **Corticosteroid đường uống** có thể được sử dụng và **colchicine** cũng có thể

giảm nhẹ triệu chứng một cách nhanh chóng, tuy nhiên nên hạn chế sử dụng vì độc tính của chúng. Liều và đường dùng tương tự với trong điều trị gút.

- Điều trị duy trì với colchicine có thể giảm số cơn cấp tính tái phát. Allopurinol hoặc uricosuric không có vai trò trong việc điều trị bệnh giả gút.
- **Hút dịch** khớp viêm giúp cải thiện nhanh chóng triệu chứng và tiêm glucocorticoids trong khớp có thể đẩy nhanh đáp ứng với điều trị.
- Điều trị các bệnh tiềm ẩn (tăng năng tuyến cận giáp, giảm năng tuyến giáp, nhiễm sắc tố sắt mô) cũng sẽ hỗ trợ trong việc kiểm soát bệnh.

Viêm khớp dạng thấp

ĐẠI CƯƠNG

Viêm khớp dạng thấp (Rheumatoid Arthritis–RA) là một bệnh hệ thống không rõ nguyên nhân được đặc trưng bởi viêm đa khớp đối xứng, biểu hiện ngoài khớp (hạt thấp, xơ phổi, viêm thanh mạc, viêm mạch), và yếu tố dạng thấp (rheumatoid factor–RF) trong huyết thanh dương tính ở tới 80% bệnh nhân.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Hầu hết bệnh nhân mô tả cơn khởi phát âm thầm với triệu chứng đau, sưng và cứng khớp buổi sáng ở tay và/hoặc cổ tay, mắt cá chân hoặc bàn chân.
- Viêm màng hoạt dịch khớp ở các khớp bàn ngón tay, khớp ngón tay gần cổ tay hoặc các khớp khác. Hạt thấp dưới da có thể sờ thấy phổ biến nhất ở mặt dưới của chi.
- Diễn biến bệnh rất đa dạng, nhưng dẫn tới mạn tính và tiến triển nặng lên.
- Tiêu chuẩn lâm sàng cho chẩn đoán RA có sẵn (*Arthritis Rheum 2010;62:2569*). Nghĩ tới chẩn đoán ở bệnh nhân có biểu hiện viêm khớp đối xứng ở ba khớp hoặc hơn ba khớp đặc biệt ở những khớp nhỏ và có kết hợp với cứng khớp buổi sáng kéo dài hơn 30 phút.

Test chẩn đoán

RF có thể dương tính ở 80% bệnh nhân. Kháng thể peptit citrulline mạch vòng (cyclic citrullinated peptide–CCP) được phát hiện ở khoảng 50–60% bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm.

- Kháng thể CCP đặc hiệu hơn (>90%) so với RF cho bệnh viêm khớp dạng thấp, nó cũng có thể tăng cao ở viêm gan C và những bệnh nhiễm trùng mạn tính khác.
- X-quang bàn tay và cổ tay có thể thấy sớm được sự bào mòn xương hoặc thiếu xương ở quanh khớp.

- MRI và siêu âm cơ xương khớp nhạy hơn so với X-quang thường và có thể được sử dụng trong những trường hợp nghi ngờ bệnh để phát hiện viêm màng hoạt dịch mà trên lâm sàng thấy được hoặc hình ảnh bào mòn.

ĐIỀU TRỊ

Hầu hết bệnh nhân có thể hưởng lợi từ một chương trình điều trị tích cực sớm, bao gồm thuốc, phục hồi chức năng, phẫu thuật với 3 mục tiêu riêng lẻ: (a) ngăn chặn sớm viêm khớp và và các mô, (b) duy trì chức năng khớp và cơ, phòng ngừa các biến dạng khớp, (c) chỉnh sửa các khớp bị tổn thương nhằm giảm đau và cải thiện chức năng.

Thuốc

- DMARDs** làm thay đổi diễn biến tự nhiên của RA bằng cách làm chậm lại quá trình bào mòn xương và mất sụn. Do RA có thể dẫn tới tàn tật lâu dài (và liên quan với gia tăng tỷ lệ tử vong), tiêu chuẩn của chăm sóc là bắt đầu điều trị sớm những thuốc này. Khi đạt được đáp ứng lâm sàng, lựa chọn thuốc thường tiếp tục với liều thấp nhất có hiệu quả để ngăn ngừa tái phát.
 - Chẩn đoán RA được đưa ra cùng với bất kỳ bằng chứng nào về hoạt động của bệnh là căn cứ bắt đầu phác đồ điều trị làm thay đổi diễn biến bệnh.** Điều trị ban đầu đơn độc với NSAID hoặc steroid không còn được coi là phù hợp cho những trường hợp thông thường.
 - Lựa chọn DMARD** được dựa trên những đặc tính riêng biệt của bệnh ở từng bệnh nhân, có tính đến những đặc tính tiềm tàng của thuốc (xem đoạn tiếp theo). **Methotrexate** điển hình là lựa chọn đầu tiên cho bệnh nhân RA trung bình đến nặng. Cũng có thể lựa chọn **Leflunomide**. **Hydroxychloroquine** hoặc **sulfasalazine** là sự lựa chọn đầu tiên cho bệnh nhân RA rất nhẹ. Nếu những đáp ứng với thuốc điều trị ban đầu không đạt yêu cầu sau (hoặc nếu giới hạn độc tố thay đổi), DMARDs khác hoặc tác nhân sinh học cần được thêm vào hoặc thay thế.
 - Methotrexate**, chất ức chế purin và đối kháng axit folic, rất hữu ích trong điều trị viêm màng hoạt dịch, không kể đến quá trình cơ bản của bệnh. Chỉ định điều trị VKDT của thuốc là phổ biến nhất. Nó cũng có tác dụng đối với viêm cổ và có thể cải thiện sự giảm bạch cầu của hội chứng Felty.
 - Liều và đường dùng:** Methotrexate được uống 1 lần/tuần bắt đầu với 7,5 đến 10,0 mg. Đáp ứng lâm sàng thường được ghi nhận sau 4 đến 8 tuần. Liều dùng có thể tăng từ 2,5 đến 5,0 mg mỗi 2 đến 4 tuần đến liều tối đa là 25 mg/tuần hoặc cho tới khi có cải thiện quan sát được. Liều trên 20 mg/tuần thường dùng đường tiêm dưới da để đẩy mạnh hấp thu.
 - Chống chỉ định và tác dụng phụ:** Methotrexate là **nhân tố gây quái thai** và

không được dùng khi có thai. Thuốc này cũng nên tránh dùng ở bệnh nhân suy thận và suy gan. **Bổ sung axit folic** với liều 1 đến 2 mg hàng ngày có thể giảm độc tính mà không giảm hiệu quả điều trị của thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời với TMP-SMX. Nên xét nghiệm máu loại trừ viêm gan B và C trước khi bắt đầu điều trị.

- **Tác dụng phụ nhỏ khác** bao gồm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa, viêm miệng, phát ban, đau đầu và rụng tóc.
- **Úc chế tuy xương** có thể gặp, đặc biệt ở liều cao hơn. Nên làm xét nghiệm tế bào máu và số lượng tiểu cầu trước khi điều trị, mỗi 2 đến 4 tuần trong 3 đến 4 tháng đầu hoặc khi thay đổi liều, và mỗi 8 tuần sau đó. **Chứng hồng cầu to** có thể báo hiệu độc tính máu nghiêm trọng và là chỉ định cần bổ sung folate, giảm thiểu điều trị hoặc cả hai.
- **Bệnh xơ gan** hiếm gặp, xảy ra khi thời gian sử dụng thuốc kéo dài. Nên làm xét nghiệm Aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) và albumin huyết thanh trong khoảng từ 4 đến 8 tuần trong 3 đến 4 tháng điều trị đầu tiên hoặc nếu liều thay đổi. Bệnh nhân điều trị liều cố định có thể theo dõi mỗi 8 đến 12 tuần sau 3 tháng điều trị và mỗi 12 tuần sau 6 tháng điều trị, sinh thiết gan cần được cân nhắc nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài hoặc bất thường trong mỗi 6 đến 12 tháng (có thể cân nhắc 5–9 tháng nếu đều đặn mỗi 6 tuần). Sử dụng rượu làm tăng nguy cơ gây hại gan của methotrexate.
- **Viêm phổi quá mẫn** có thể xuất hiện nhưng thường có thể phục hồi. Có thể khó khăn khi phân biệt với các bệnh phổi mô kẽ (insterstitial lung disease–ILD) liên quan với viêm khớp dạng thấp. Bệnh nhân có bệnh nhu mô phổi trước đó có thể tăng nguy cơ. **Các triệu chứng mới hoặc xấu đi như khó thở hoặc ho ở bệnh nhân sử dụng methotrexate nên được gợi ý đánh giá viêm phổi.**
- **Hạt thấp** có thể xuất hiện hoặc nặng lên, trái ngược ở một số bệnh nhận sử dụng methotrexate.

- **Sulfasalazine** có hiệu quả trong điều trị viêm màng hoạt dịch trong bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh cột sống huyết thanh âm tính.
 - **Liều dùng:** Liều ban đầu là 500 mg đường uống hàng ngày, tăng liều thêm 500 mg mỗi tuần cho đến khi tổng liều hàng ngày đạt từ 2.000 đến 3.000 mg (ở liều chia đều). Đáp ứng lâm sàng thường xuất hiện sau 6 đến 10 tuần.
 - **Chống chỉ định và tác dụng phụ:** Sulfasalazine nên được sử dụng hết sức cẩn trọng ở bệnh nhân thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase. Sulfasalazine không nên sử dụng ở bệnh nhân dị ứng với sunfamit. Buồn nôn là tác dụng phụ chủ yếu và có thể giảm thiểu bằng cách sử dụng dạng thuốc bọc tan ở ruột. Độc tính máu bao gồm thay đổi bất kỳ dòng tế bào máu và bệnh

thiếu máu không tái tạo hiếm khi xuất hiện. Tuy nhiên, kiểm tra định kỳ máu và số lượng tiểu cầu được khuyến cáo.

- **Hydroxychloroquine** là một tác nhân chống sốt rét được sử dụng để điều trị viêm da, rụng tóc và viêm màng hoạt dịch ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus–SLE) và viêm màng hoạt dịch nhẹ ở bệnh viêm khớp dạng thấp.
 - **Liều dùng:** Hydroxychloroquine thường được cho với liều từ 4 đến 6 mg/kg đường uống hàng ngày (200 đến 400 mg) sau bữa ăn để giảm thiểu chứng khó tiêu và buồn nôn.
 - **Chống chỉ định và tác dụng phụ:** Hydroxychloroquine nên được sử dụng thận trọng với những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphirin, thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase, hoặc suy gan, suy thận. Thuốc an toàn trong giai đoạn mang thai. Tác dụng phụ phổ biến nhất là phát ban da và buồn nôn. Độc tính nghiêm trọng với mắt có thể xảy ra nhưng rất hiếm gặp với liều lượng khuyến cáo hiện tại. Bệnh nhân nên được khám chuyên khoa mắt hàng năm.
- **Leflunomide** là một chất ức chế pyrimidine thích hợp cho điều trị RA.
 - **Liều dùng và đường dùng:** Điều trị bắt đầu với 10 hoặc 20 mg đường uống hàng ngày. Đáp ứng lâm sàng thường quan sát được trong vòng 4 đến 8 tuần.
 - **Chống chỉ định và tác dụng phụ:** Leflunomide là **nhân tố gây quái thai** và có thời gian bán hủy rất dài. Phụ nữ có kế hoạch mang thai phải ngưng sử dụng thuốc và hoàn thành một liệu trình thải trừ với cholestyramine, 8 g uống 2 lần 1 ngày trong 11 ngày. Sau đó, nồng độ huyết tương nên được xác định là <0,02 mg/L ở hai xét nghiệm riêng biệt ít nhất 14 ngày trước khi cân nhắc mang thai. Leflunomide **chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng** hoặc ở những người đang sử dụng rifampin. **Tác dụng phụ đối với đường tiêu hóa** là phổ biến nhất. **Tiêu chảy** xuất hiện ở 20% bệnh nhân và có thể phải ngưng thuốc. Giảm liều đến 10 mg/ngày có thể giúp giảm nhẹ tác dụng phụ trong khi vẫn duy trì hiệu lực và loperamide có thể được sử dụng để điều trị tiêu chảy. **Nồng độ transamiasen trong huyết thanh tăng cao** có thể gặp và nên được xét nghiệm vào thời điểm bắt đầu dùng thuốc và sau đó theo dõi định kỳ, nên giảm liều nếu men gan tăng cao gấp đôi kéo dài và nếu cao hơn có thể được điều trị với cholestyramine và ngưng sử dụng leflunomide. **Phát ban và rụng tóc** có thể xuất hiện trong khi điều trị.
- **Thuốc kháng cytokin:** Tác dụng kháng trực tiếp với các cytokine cụ thể đã được sản xuất trong quá trình bệnh. Những thuốc này đều có thể được xem là **DMARDs sinh học**.
- **Thuốc ức chế yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor–TNF)** được cho là thích hợp trong điều trị RA và bệnh cột sống huyết thanh âm tính. Thông thường,

những thuốc này được sử dụng ở những bệnh nhân RA mức độ từ trung bình đến nặng, những người thất bại khi điều trị một hoặc nhiều hơn DMARDs đã kể tên ở trên. Thuốc có hiệu quả điều trị rõ rệt trên viêm màng hoạt dịch, các báo cáo cho thấy có sự cải thiện triệu chứng trong vòng 1 đến 2 tuần. Thêm vào đó, những thuốc này xuất hiện sẽ làm chậm đáng kể quá trình tổn thương khớp. Một số chế phẩm hiện có sẵn, với hiệu lực và độc tính tương tự.

- **Etanercept** là một protein hỗn hợp bao gồm phôi thể gắn các thụ thể TNF của con người liên kết với phần FC của IgG người. Nó gắn với TNF, ngăn chặn sự tương tác của nó với các thụ thể trên bề mặt tế bào, do đó ức chế khả năng gây viêm và tính điều hòa miễn dịch của TNF. Thuốc này được chỉ định trong liều 25 mg tiêm dưới da 2 lần 1 tuần hoặc 50 mg tiêm dưới da hàng tuần.
- **Infliximab** là một kháng thể khám đơn dòng gắn đặc hiệu với TNF- α của người, ức chế khả năng gây viêm và tính điều hòa miễn dịch. Nó được chỉ định truyền tĩnh mạch và kết hợp với methotrexate nhằm giảm sự sản sinh ra các kháng thể trung gian chống infliximab. Phác đồ điều trị khuyến nghị bao gồm tiêm infliximab 3 mg/kg khi bắt đầu, ở 2 và 6 tuần và mỗi 8 tuần sau đó, cùng với methotrexate với liều ít nhất là 7,5 mg/tuần.
- **Adalimumab** là tái tổ hợp IgG-1 kháng thể đơn dòng đặc hiệu với TNF- α ở người. Nó có thể được chỉ định với liều 40 mg tiêm dưới da cách tuần.
- **Golimumab** là kháng thể đơn dòng gắn với TNF- α ở người. Được sử dụng hàng tháng.
- **Certolizumab pegol** là một mảnh vỡ Fab nhân bản pecmatit hóa pegylated humanized Fab' của một kháng thể đơn dòng kháng TNF- α . Nó được sử dụng hàng tháng sau khi sử dụng liều ban đầu.
- **Chống chỉ định và tác dụng phụ**
 - **Bệnh nhiễm trùng nặng**, bao gồm tử vong, được báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc kháng TNF. Những loại thuốc này chống chỉ định với những bệnh nhân nhiễm trùng cấp hoặc mạn tính và phải dừng thuốc nếu xuất hiện bệnh lây nhiễm và nhiễm trùng nặng. Những người có tiền sử nhiễm khuẩn tái phát và những người có tình trạng tiềm ẩn có thể dẫn tới nhiễm trùng cần được điều trị thận trọng và có sự thảo luận để cảnh giác với dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng. Nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm xoang là phổ biến nhất. Bệnh lao phổi cũng được ghi nhận và làm **test lao ở da và chụp X-quang ngực cần được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị**. Những thuốc này cũng chống chỉ định với bệnh nhân suy tim sung huyết (thường với chỉ số tổng máu thất trái dưới 30%). Những bệnh nhân chuẩn bị trải qua phẫu thuật có thể bỏ qua liều cuối cùng dự định được cho trước phẫu thuật cũng như những liều dự định tiếp theo để tiến hành phẫu thuật.
 - **Phản ứng cục bộ tại vị trí tiêm phổi biến khi tiêm thuốc dưới da**, đặc biệt ở

tháng đầu tiên. Những phản ứng này thường tự khỏi và không yêu cầu ngưng thuốc điều trị. Phản ứng dị ứng hệ thống nặng rất hiếm gặp nhưng có thể xuất hiện khi truyền infliximab.

- **Những tác dụng phụ khác** có thể bao gồm sự cảm ứng của kháng thể kháng nhân tế bào và, hiếm gặp, bệnh giống lupus. Rối loạn mắt myeline được mô tả như đợt cấp bệnh xơ cứng rải rác tồn tại từ trước đó. Hiện vẫn chưa rõ ràng liệu tần số xuất hiện ung thư mô bạch huyết có bị tăng lên ở bệnh nhân tiếp nhận những tác nhân này hay không. Tuy nhiên, dấu hiệu cảnh báo hộp đen được in trên bao bì của các thuốc này.

• Chất ức chế interleukin

- **Anakira** là một thuốc kháng receptor của (interleukin) IL-1 tái tổ được phê chuẩn trong điều trị RA. Nó ngăn cản sự gắn kết của IL-1 với thụ thể của nó do đó ức chế tác dụng gây viêm hoạt động điều hòa miễn dịch của IL-1.
- Được chỉ định với liều 100 mg tiêm dưới da hàng ngày. Giống như thuốc kháng TNF, nó không nên được kê cho những bệnh nhân đang có hoặc tái phát nhiễm khuẩn
- **Tác dụng phụ** bao gồm tăng tần suất nhiễm trùng vi khuẩn và phản ứng tại vị trí tiêm.
- **Tocilizumab** là một chất đối kháng của thụ thể màng và thụ thể hòa tan của IL-6. Nó được chỉ định tiêm tĩnh mạch. Tác dụng phụ bao gồm tăng nhiễm trùng, giảm bạch cầu trung tính và tăng cholesterol.
- **Liệu pháp điều trị trực tiếp tế bào lympho B:** Hiện đã có một tác nhân sinh học nhắm vào các tế bào lympho B cell. **Rituximab** chất kháng thể đơn dòng trực tiếp kháng CD20, receptor trên bề mặt tế bào lympho B. Các tế bào lympho B trong máu ngoại vi có CD20 nhanh chóng bị tiêu diệt sau 2 lần tiêm 1 g rituximab cách nhau 2 tuần. Methotrexate thường được sử dụng như điều trị cơ bản. Có thể truyền nhắc lại sau khoảng 6 đến 12 tháng, dựa trên các triệu chứng của bệnh nhân.
- **Chống chỉ định và tác dụng phụ:** Rituximab hiếm khi được báo cáo gây tái hoạt động virus JC (John Cunningham virus, một loại virus gây u nhú), dẫn tới các triệu chứng lâm sàng của bệnh lý chất tráng đa ổ tiến triển (progressive multifocal leukoencephalopathy-PML), có thể dẫn tới tử vong.
- **Phản ứng truyền thuốc:** Hay gặp ở liều đầu tiên và hiếm khi dẫn tới tử vong. Thuốc kháng histamin, steroid truyền tĩnh mạch và acetaminophen thường được sử dụng trước khi truyền.
- **Biến chứng nhiễm trùng:** Giống như với các chế phẩm sinh học khác nhưng xuất hiện với tần suất thấp hơn so với bệnh nhân điều trị thuốc kháng TNF.
- **Abatacept** là một protein liên hợp gồm phân tử CTLA-4 và phần Fc của IgG1. Nó ức chế có chọn sự đồng kích thích của các tế bào lympho T. Thuốc được chỉ định với liều truyền tĩnh mạch 500 đến 1.000 mg mỗi 4 tuần, cũng có chế phẩm

dưới da, với liều 125 mg hàng tuần cùng với hoặc không cần liều nạp ban đầu. Thuốc được phê chuẩn chỉ định ở những bệnh nhân không đáp ứng đủ với thuốc DMARDs sinh học hoặc không sinh học.

- **Nhiễm trùng** xuất hiện thoáng qua phổi biến hơn so với những bệnh nhân điều trị dùng placebo. Không ghi nhận được nhiễm trùng cơ hội. **Phản ứng truyền thuốc** ít xảy ra hơn nhiều so với rituximab.
- **Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease–COPD) và nhiễm trùng đường hô hấp** hay gặp hơn ở những bệnh nhân tắc nghẽn phổi khi điều trị abatacept.
- **Sự phối hợp thuốc DMARDs** có thể được sử dụng nếu bệnh nhân có đáp ứng cục bộ với thuốc điều trị ban đầu.
 - Phác đồ điều trị phổi hợp phổi biến bao gồm methotrexate cùng với hydroxychloroquine hoặc sulfasalazine hoặc cả hai. Methotrexate thường được kết hợp với thuốc kháng TNF vì có bằng chứng tăng hiệu quả điều trị và giảm sự hình thành các kháng thể kháng khám ở người (human antichimeric antibodies–HACAs) chống lại các thuốc kháng TNF. Methotrexate thường được sử dụng phối hợp với rituximab hoặc abatacept. Methotrexate và leflunomide có thể tăng khả năng gây hại cho gan và sự kết hợp thuốc này cần được sử dụng một cách cẩn trọng.
 - **Phác đồ phối hợp với hai tác nhân sinh học được chứng chỉ định vì tăng biến chứng nhiễm trùng.**
- **NSAIDs hoặc thuốc ức chế chọn lọc COX-2** có thể được sử dụng như một thuốc hỗ trợ cho phác đồ điều trị thuốc DMARD. NSAID tác động dài có thể tạo thuận lợi cho sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.
- **Glucocorticoids** không chữa khỏi bệnh nhưng có thể làm chậm sự bào mòn xương khi điều trị cùng DMARDs khác và là một trong những thuốc khác viêm có hiệu lực mạnh nhất (xem mục Đại cương thuộc phần Xử lý cơ bản bệnh xương khớp).
 - **Chỉ định** glucocorticoid bao gồm: (a) giảm triệu chứng trong khi chờ đáp ứng với một thuốc ức chế miễn dịch hoặc thuốc điều hòa miễn dịch, (b) viêm màng hoạt dịch kéo dài kể cả điều trị đầy đủ DMARDs và NSAIDs, và (c) các triệu chứng toàn thân nặng (v.d., như sốt và sút cân) hoặc bệnh ngoài khớp (viêm mạch, viêm thượng cung mạc, viêm màng phổi).
 - **Dùng đường uống** prednisone 5 đến 20 mg hàng ngày để điều trị viêm màng hoạt dịch, trong khi những triệu chứng toàn thân nặng hoặc bệnh ngoài khớp yêu cầu tới 1 mg/kg uống hàng ngày. Mặc dù điều trị glucocorticoid cách ngày giảm tác dụng phụ không mong muốn, một số bệnh nhân không chịu được sự nặng lên các triệu chứng có thể xuất hiện vào ngày không sử dụng thuốc.
 - **Tiêm nội khớp** có thể giúp giảm nhẹ triệu chứng tạm thời khi chỉ một số ít khớp bị viêm. Hiệu quả của tiêm steroid trong khớp có thể kéo dài trong nhiều ngày.

tới nhiều tháng và có thể giúp trì hoãn hoặc không cần điều trị glucocorticoid toàn thân.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Chăm sóc giai đoạn viêm khớp cấp tính** bao gồm bảo vệ khớp và giảm đau. Nẹp khớp và đeo khớp ở tư thế phù hợp là yếu tố quan trọng để bảo vệ khớp. Hơi nóng có tác dụng làm giảm đau.
- **Chăm sóc giai đoạn bán cấp tính:** Tăng dần các vận động thụ động và chủ động của khớp.
- **Chăm sóc** giai đoạn mạn tính bao gồm các hướng dẫn bảo vệ khớp, đơn giản hóa công việc và thực hiện các hoạt động trong sinh hoạt hàng ngày. Dụng cụ thích nghi, nẹp chỉnh hình và các hỗ trợ khi đi lại có thể có ích. Các bài tập cụ thể được thiết kế nhằm cải thiện cơ chế bình thường của khớp và tăng cường sức mạnh của các nhóm cơ bị ảnh hưởng là cần thiết. Điều hòa tim toàn thể cũng có thể cải thiện tình trạng chức năng.

Xử trí phẫu thuật

- **Phẫu thuật chỉnh hình** bao gồm thủ thuật cắt bỏ màng hoặc dịch, thay thế toàn bộ khớp và sửa khớp có thể chỉ định với bệnh nhân RA để giảm đau và cải thiện chức năng.
- **Hội chứng đường hầm cổ tay** là phỏ biến và phẫu thuật chỉnh sửa có thể điều trị khỏi nếu tiêm tại chỗ không thành công.
- **Cắt bỏ màng hoạt dịch** có thể có hiệu quả nếu là nguyên nhân chính gây giới hạn ở một hoặc hai khớp và nếu sau 6 tháng điều trị thuốc thất bại nhưng thường chỉ có tác dụng tạm thời.
- Thủ thuật khác có thể có hiệu quả như **thay thế toàn bộ các khớp háng** và khớp gối, cắt đầu xương bàn chân ở bệnh nhân có dị tật bướu xương và bán trật khớp ở ngón chân.
- **Phẫu thuật đồng cứng khớp** thường làm hết đau nhưng gây mất vận động hoàn toàn; có hiệu quả tốt ở cổ tay và ngón tay cái.
- **Phẫu thuật làm cứng đốt sống** tại vị trí C1 và C2 được chỉ định cho bán trật khớp đáng kể ở vùng cổ (>5 mm) cùng với tổn thương thần kinh liên kết. Bệnh nhân RA lâu ngày tiếp tục lựa chọn phẫu thuật nên chụp X-quang nghiêng xương cột sống cổ ở điểm uốn và mở rộng hình ảnh trật khớp cục bộ.

Tiêm phòng

- Đã có ghi nhận rằng các phản ứng miễn dịch với bệnh cúm và tiêm chủng vắc-xin ngừa phế cầu khuẩn ở bệnh nhân đang điều trị methotrexate và chế phẩm sinh học có thể bị suy yếu mặc dù thường là đầy đủ. Vì vậy, khuyến nghị rằng nên tiêm vắc-xin phòng **cúm** cho bệnh nhân trước khi bắt đầu liệu trình điều trị với tất cả

thuốc DMARDs không sinh học và chủng ngừa vắc-xin **phế cầu khuẩn** cho bệnh nhân bắt đầu sử dụng leflunomide, methotrexate hoặc sulfasalazine nếu bệnh nhân chưa được chủng ngừa. Thêm vào đó, chủng ngừa vắc-xin phế cầu khuẩn định kỳ và vắc-xin cúm hàng năm nên được cân nhắc với tất cả bệnh nhân điều trị chế phẩm sinh học, phù hợp với khuyến nghị của Trung tâm kiểm soát và phòng chống dịch bệnh (Centers for Disease Control and Prevention–CDC) cho điều trị và thời gian thích hợp của những vắc-xin này.

- Tiêm vắc-xin viêm gan B được khuyến cáo nếu có yếu tố nguy cơ và nếu chưa từng chủng ngừa viêm gan B trước đó.
- Vắc-xin sống (v.d., vắc-xin varicella–zoster vaccine, vắc-xin bại liệt đường uống, vắc-xin phòngẠI) được chống chỉ định khi đang điều trị sinh học nhưng nên được cân nhắc trước khi bắt đầu sử dụng hoặc liều cao steroids.

BIẾN CHỨNG

- **Viêm 1 khớp riêng lẻ không tương xứng với phần còn lại của các khớp bệnh nhân RA** cần được nghĩ tới viêm khớp nhiễm trùng. Biến chứng này xuất hiện sẽ gia tăng tần suất ở bệnh RA và gây tử vong với tỷ lệ 20% đến 30%.
- **Hội chứng Sjögren** đặc trưng bởi sự tổn thương các tuyến ngoại tiết, xuất hiện trong một nhóm nhỏ bệnh nhân RA, gây ra triệu chứng khô (khô mắt và miệng), mở rộng tuyến mang tai, sâu răng, viêm khí-phế quản tái phát. Chỉ có điều trị triệu chứng với nước mắt và nước bọt nhân tạo hoặc uống pilocarpine 5 mg 2 lần 1 ngày. Cevimeline, 30 mg 3 lần 1 ngày cũng có thể được cân nhắc. Khuyến cáo khi chăm sóc nha khoa và nhãn khoa nên tránh sử dụng các thuốc ức chế tuyến lệ và tuyến nước bọt.
- **Hội chứng Felty**, bộ ba của RA, lách to và chứng giảm bạch cầu hạt, xuất hiện ở số nhỏ các bệnh nhân và những bệnh nhân này có nguy cơ nhiễm khuẩn tái phát và loét chân không điều trị khỏi.
- Xấp xỉ 70% bệnh nhân có tổn thương khớp không hồi phục trên X-quang trong 3 năm đầu bị bệnh. Giảm khả năng làm việc là phổ biến và có thể giảm tuổi thọ.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Điều trị phục hồi chức năng cần được quản lý bởi sự kết hợp giữa các bác sĩ điều trị bệnh, bác sĩ chuyên khoa vật lý trị liệu và và vận động trị liệu, y tá, nhân viên xã hội và bác sĩ tâm lý. Xử lý này mang lại lợi ích cho những bệnh nhân mắc bất kỳ dạng viêm khớp nào.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

Hướng dẫn bệnh nhân, bao gồm tờ rơi và các nhóm hỗ trợ có sẵn trong nhiều cộng đồng địa phương thông qua chương Hiệp hội Viêm khớp.

Thoái hóa khớp

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Thoái hóa khớp (Osteoarthritis–OA hay degenerative joint disease–DJD) được đặc trưng bởi sự thoái hóa của sụn khớp và sau đó là phản ứng tạo xương mới ở bề mặt khớp. Hay gặp nhất ở các khớp ngón tay gần và các khớp ngón tay xa, khớp háng, khớp gối, cột sống cổ và thắt lưng.

Dịch tễ học

Bệnh phổ biến ở những người lớn tuổi tuy nhiên nó có thể xảy ra ở bất kỳ độ tuổi nào, đặc biệt là di chứng do chấn thương khớp, viêm khớp mạn tính hoặc dị tật bẩm sinh, thoái hóa cột sống có thể dẫn tới hẹp ống sống (đau cách hòi thần kinh), gây ra đau nhức ở chân hoặc hông khi đứng hoặc đi lại.

ĐIỀU TRỊ

- **Acetaminophen** được sử dụng trong điều trị ban đầu với liều lên tới 1.000 mg 4 lần 1 ngày.
- **NSAIDs hoặc chất ức chế chọn lọc COX2 liều thấp** là bước điều trị tiếp theo, sau đó là tới điều trị liều đầy đủ (xem thêm phần điều trị Viêm khớp dạng thấp). Do các bệnh nhân viêm xương khớp thường lớn tuổi và có thể có bệnh về thận hoặc tim phổi kèm theo, nên NSAIDs phải được sử dụng hết sức thận trọng. Nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa do NSAID tăng lên ở người lớn tuổi.
- Các nghiên cứu về sử dụng **Glucosamine sulfate** và **chondroitin sulfate** không thống nhất. Một số các nghiên cứu gợi ý rằng nó có thể làm giảm các triệu chứng cũng như thoái hóa sụn. Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng những nhóm thuốc này có hiệu quả rất ít ở những bệnh nhân thoái hóa xương khớp. Glucosamine không nên được sử dụng cho những bệnh nhân dị ứng với tôm, cua, sò hến.
- **Tiêm glucocorticoid nội khớp** thường có hiệu quả nhưng các đợt tiêm nên cách nhau từ 3 tới 6 tháng (xem thêm phần Viêm khớp dạng thấp).
- Không được sử dụng corticosteroid đường toàn thân. **Tramadol**, chất chủ vận μ -opioid agonist có thể được sử dụng để thay thế các thuốc giảm đau. Các nhóm thuốc có chứa chất gây nghiện (narcotic) nên tránh sử dụng kéo dài. Các thuốc gây nghiện có thể hiệu quả trong việc giảm đau cho người bệnh trong thời gian ngắn trong khi các phương pháp điều trị khác không được phép sử dụng hoặc đã thất bại.
- **NSAIDs bôi tại chỗ, lidocaine hoặc capsaicin** có thể làm giảm triệu chứng với độc tính rất nhỏ.

- Dẫn xuất của axit hyaluronic tự nhiên hoặc ở dạng tổng hợp có thể được sử dụng trong tiêm nội khớp. Chúng có thể làm giảm đau và cải thiện chức năng vận động của khớp ở một số bệnh nhân. Trên thị trường, các chế phẩm hyaluronan có sẵn tại Hoa Kỳ bao gồm sodium Hyaluronate (**Hyalgan, Supartz, và Euflexxa**) và hyalan GF 20 (**Synvisc**).
- **Gabapentin** cũng đã được sử dụng để điều trị triệu chứng đau do thần kinh ở những bệnh nhân thoái hóa khớp nặng mà không đáp ứng với các điều trị đã đề cập trên.
- **Duloxetine** cũng đã được cho phép sử dụng gần đây bởi cơ quan quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration–FDA) để điều trị thoái hóa khớp và đau vùng thắt lưng mạn tính.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Phương cách không dùng thuốc** có thể bổ trợ cho thuốc điều trị viêm khớp. Nên tránh các hoạt động vận động khớp quá nhiều. Để cho các khớp được nghỉ ngơi có thể giảm bớt đau. Chính sai tư thế và sai khớp như bàn chân quay sấp nên được hỗ trợ bằng các dụng cụ chỉnh hình. Tập thể dục để ngăn ngừa teo cơ và giảm đau. Khi các khớp chịu sức nặng của cơ thể bị ảnh hưởng, nên sử dụng gậy, nạng, khung đi bộ hỗ trợ. Giảm cân có thể hữu ích, ngay cả đối với các khớp không chịu sức nặng của cơ thể. Nẹp ngón tay cái có thể hữu ích cho thoái hóa khớp ở cổ tay và ngón tay. Tham vấn với các bác sĩ chuyên khoa trị liệu nghề nghiệp và vật lý có thể hữu ích.
- **Thoái hóa cột sống** có thể gây ra các triệu chứng đau lan tỏa khi theo đường đi của dây thần kinh khi ấn ở rễ thần kinh và thường gây ra đau và co thắt cơ cạnh cột sống. Dụng cụ hỗ trợ (nẹp cổ cứng, nẹp cột sống thắt lưng), sử dụng nhiệt tại chỗ và các bài tập để tăng cường các cơ cổ, cơ quanh đốt sống và cơ bụng có thể giúp giảm đau ở một số bệnh nhân.
- **Tiêm corticosteroid ngoài màng cứng** có thể làm giảm triệu chứng đau lan theo dây thần kinh.

Xử trí phẫu thuật

- **Phẫu thuật** có thể được cân nhắc khi bệnh nhân bị hạn chế vận động do đau hoặc biến dạng khớp. Phẫu thuật thay khớp thường làm giảm đau và làm tăng khả năng vận động khớp ở một số bệnh nhân được chỉ định.
- **Thủ thuật cắt bỏ cung sau đốt sống (Laminectomy) và cố định cột sống (spinal fusion)** nên được thực hiện ở những bệnh nhân có bệnh nặng có cơn đau khó điều trị hoặc biến chứng thần kinh. Hẹp cột sống thắt lưng có thể đòi hỏi phải sử dụng kỹ thuật cắt bỏ lá đốt sống giảm áp để làm giảm triệu chứng.

Bệnh lý cột sống

Bệnh lý cột sống (**spondyloarthropathies**) là một nhóm của bệnh được đặc trưng bởi một hoặc nhiều các đặc điểm sau đây: viêm cột sống dính khớp (spondylitis), viêm khớp cùng chậu (sacroiliitis), viêm đầu gân (enthesopathy) viêm tại vị trí bám xương của gân) và viêm vài khớp bất đối xứng (asymmetric oligoarthritis). Các triệu chứng ngoài khớp có thể gặp bệnh viêm mắt, viêm niệu đạo, các tổn thương da và niêm mạc. Bệnh có tính gia đình, và có liên quan với kháng nguyên HLA-B27.

Viêm cột sống dính khớp

ĐẠI CƯƠNG

Viêm cột sống dính khớp lâm sàng (ankylosing spondylitis–AS) biểu hiện tình trạng viêm, sự hóa xương của các khớp, các dây chằng cột sống và các khớp cùng chậu.

- Hay gặp ở nam giới trẻ tuổi, có triệu chứng đau vùng dưới thắt lưng và cứng khớp buổi sáng, và các triệu chứng này được cải thiện nhờ việc tập thể dục.
- Khớp háng và khớp vai là các khớp ngoại vi bị ảnh hưởng phổ biến nhất. Sự thoái hóa liên tiếp ở các mỏm khớp của cột sống xảy ra ở nhiều bệnh nhân và không thể dự đoán hoặc ngăn ngừa trước.

ĐIỀU TRỊ

Hành vi tập tính

- **Vật lý trị liệu** nhấn mạnh các bài tập kéo giãn và các tư thế được khuyến nghị để có thể giảm tối thiểu khuyết tật tư thế muộn và suy hô hấp.
- Bệnh nhân cần được hướng dẫn để ngủ nằm ngửa trên giường cứng mà không sử dụng gối và để thực hành các bài tập tư thế và hít thở sâu đều đặn.
- Không hút thuốc lá.

Thuốc

- **NSAIDs Nonsalicylate:** như là indomethacin được sử dụng để hỗ trợ giảm các triệu chứng và các **thuốc ức chế chọn lọc COX-2** cũng cho thấy hiệu quả (xem mục Đại cương trong phần Xử lý cơ bản bệnh xương khớp).
- **Methotrexate và sulfasalazine** có hiệu quả trong thể ngoại vi ở một số bệnh nhân (xem thêm phần Viêm khớp dạng thấp).
- **Thuốc kháng TNF** đã được chứng minh là có hiệu quả thậm chí ở một số bệnh nhân bị dị dạng cố định.
- **Pamidronate**, một loại bisphosphonate, có thể có một số hiệu quả. Glucocorticoid

đường toàn thân (systemic glucocorticoid) thường không được sử dụng và có thể làm nặng thêm tình trạng loãng xương.

Xử trí phẫu thuật

Nhiều bệnh nhân bị loãng xương ở các đốt sống phổi hợp có nguy cơ bị gãy xương cột sống. Các phẫu thuật để chỉnh sửa một số biến dạng ở cột sống và khớp háng có thể mang lại sự phục hồi đáng kể ở những bệnh nhân được chỉ định một cách cẩn thận.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Viêm màng bồ đào trước cấp tính xảy ra lên đến 25% ở những bệnh nhân bị viêm cột sống dính khớp và nên được theo dõi bởi một bác sĩ chuyên khoa mắt. Nhìn chung, tình trạng này tự thuyên giảm, tuy nhiên có thể có bệnh tăng nhãn áp và mù mắt thường là các biến chứng thứ phát ít gặp.

Viêm khớp ở bệnh viêm ruột

ĐẠI CƯƠNG

Viêm khớp ở bệnh viêm ruột xảy ra ở 10 tới 20% bệnh nhân mắc bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng. Nó cũng có thể xảy ra trong một số bệnh nhân thực hiện phẫu thuật bắc cầu ruột và những người bị bệnh túi thừa.

CHẨN ĐOÁN

Các đặc điểm lâm sàng bao gồm **viêm đốt sống**, **viêm khớp cùng chậu** và **viêm khớp ngoại vi**, đặc biệt là ở khớp gối và mắt cá chân. Tuy nhiên các bệnh viêm khớp ngoại vi có thể liên quan với bệnh viêm đại tràng trong khi cột sống không liên quan.

ĐIỀU TRỊ

- **NSAIDs** làm giảm đau và viêm khớp ở những bệnh nhân viêm khớp do bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease-IBD). Tuy nhiên, tác dụng phụ đường tiêu hóa không dung nạp do NSAIDs có thể tăng lên trong nhóm bệnh nhân này. NSAID có thể làm bệnh viêm ruột trầm trọng thêm. Do một số bệnh nhân không thể dung nạp NSAIDs, thì việc sử dụng các thuốc này cần phải thận trọng và theo dõi cẩn thận.
- **Sulfasalazine, methotrexate, azathioprine, và glucocorticoid đường toàn thân** cũng có thể hiệu quả trong loại viêm khớp này (xem thêm mục Điều trị phần Viêm khớp dạng thấp).

- **Thuốc kháng TNF** có thể hiệu quả ở bệnh viêm đại tràng và viêm khớp.
- **Tiêm glucocorticoid tại chỗ** và **liệu pháp vật lý** trị liệu là các biện pháp bổ trợ hữu ích.

Viêm khớp phản ứng

ĐẠI CƯƠNG

- Viêm khớp phản ứng thường xuất hiện sau nhiễm trùng ở đường tiêu hóa hoặc cơ quan sinh dục niệu. Tập hợp ba triệu chứng viêm khớp, viêm kết mạc và viêm niệu đạo được gọi **hội chứng Reiter**.
- Nhiễm khuẩn *chlamydia* (*Chlamydia trachomatis*) phổ biến nhất ở đường sinh dục niệu. Các chủng *Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* hoặc *Campylobacter jejuni* là các nhiễm trùng phổ biến nhất ở đường tiêu hóa. *Clostridium difficile* cũng có thể kích hoạt viêm khớp.
- Trong số những bệnh nhân viêm khớp phản ứng, có 50% tới 80% là dương tính với HLA-B27. Nam giới và nữ giới bị ảnh hưởng như nhau sau khi nhiễm trùng đường tiêu hóa, mặc dù nam giới thường gặp hội chứng Reiter hơn sau khi nhiễm trùng *chlamydia*.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng có thể bao gồm **viêm khớp bất đối xứng** (asymmetric), **viêm niệu đạo** (urethritis), **viêm kết mạc** (conjunctivitis), và các **tổn thương đặc trưng trên da và màng nhầy**. Hội chứng này thường ngắn, kéo dài từ 1 đến vài tháng, nhưng có thể phát triển thành viêm khớp mãn tính trong 4% đến 19% số bệnh nhân.

Test chẩn đoán

Các nhiễm trùng kích hoạt có thể là không có triệu chứng. Xét nghiệm các mầm bệnh trong phân có hiệu quả thấp nếu trình trạng tiêu chảy đã được giải quyết, tuy nhiên xét nghiệm nước tiểu tìm *Chlamydia* có thể hữu ích nếu các hội chứng lâm sàng là của bệnh viêm khớp phản ứng.

ĐIỀU TRỊ

- Liệu pháp điều trị bảo tồn được chỉ định để kiểm soát tình trạng đau và viêm trong các bệnh này.
- Tình trạng tự thuyên giảm bệnh là phổ biến, khiến việc đánh giá điều trị gặp khó khăn.

- **NSAIDs** (đặc biệt indomethacin) thường có hiệu quả, và **các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc** cũng cung cấp các hỗ trợ cho bệnh nhân (xem mục Đại cương phần Xử lý cơ bản bệnh xương khớp).
- **Sulfasalazine** hoặc **methotrexate** có thể có hiệu quả trong điều trị viêm khớp không thuyên giảm sau nhiều tháng (xem mục Điều trị phần Viêm khớp dạng thấp).
- Điều trị thuốc **kháng TNF-α** có thể được xem xét cân nhắc ở những bệnh nhân không đáp ứng với sulfasalazine hoặc methotrexate.
- Trong một số trường hợp nặng ít gặp, **điều trị bằng glucocorticoid** có thể được sử dụng để ngăn chặn hủy khớp xảy ra một cách nhanh chóng (xem mục Đại cương phần Xử lý cơ bản bệnh xương khớp).
- Nếu phát hiện nhiễm khuẩn *chlamydia*, cần có điều trị thích hợp. Tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy hiệu quả của trong điều trị kháng sinh kéo dài theo kinh nghiệm.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Viêm kết mạc thường xảy ra trong thời gian ngắn và lành tính, tuy nhiên theo khuyến nghị của chuyên gia về mắt và điều trị bằng glucocorticoid tại chỗ hoặc đường toàn thân chỉ ra là hiệu quả trong điều trị viêm móng mắt.

Viêm khớp vảy nến

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Năm biểu hiện chính của bệnh ở khớp: (a) viêm vài khớp bất đối xứng, (b) viêm khớp ngón xa có liên quan tới bệnh móng tay, (c) viêm nhiều khớp đối xứng giống viêm khớp dạng thấp, (d) viêm đốt sống và viêm khớp cùng chậu, (e) tàn phế do viêm khớp.

Dịch tễ học

Xấp xỉ 10% bệnh nhân bị bệnh vảy nến mắc một số dạng viêm khớp.

ĐIỀU TRỊ

- **NSAIDs**, đặc biệt là indomethacin được sử dụng để điều trị các triệu chứng của viêm khớp và kết hợp với các biện pháp thích hợp để điều trị bệnh ngoài da.
- **Tiêm glucocorticoids nội khớp** có thể hiệu quả với viêm vài khớp, tuy nhiên nên tránh tiêm qua vị trí có mảng vảy nến. Bệnh nhân có tổn thương ở da và

khớp nặng đáp ứng tốt với **methotrexate** (xem mục Điều trị phần Viêm khớp dạng thấp).

- **Sulfasalazine** và **leflunimide** cũng có thể có các hiệu quả trong trường hợp viêm đa khớp.
- **Thuốc kháng TNF-α** có hiệu quả cải thiện triệu chứng da và khớp rõ rệt.

BIẾN CHỨNG

Tụ cầu vàng trên da của bệnh nhân vảy nến trên da làm tăng nguy cơ bị nhiễm trùng vết mổ sau khi phẫu thuật sửa cấu trúc khớp.

Lupus ban đỏ hệ thống

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus–SLE) là một bệnh biểu hiện ở nhiều cơ quan với nguyên nhân chưa được biết đến, ảnh hưởng chủ yếu lên phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Tỷ lệ mắc nam/nữ là 1:9. Bệnh hầu hết phổ biến ở độ tuổi từ 10 tới 30 và phổ biến hơn ở người Mỹ gốc Phi.

Sinh lý bệnh

Sinh lý bệnh học cho thấy đây là bệnh đa yếu tố và chưa được hiểu biết đầy đủ, với sự tác động lẫn nhau của các yếu tố di truyền và yếu tố môi trường. Các yếu tố di truyền phức tạp và có khả năng liên quan đến nhiều gen.

CHẨN ĐOÁN

- Diễn biến bệnh rất đa dạng và khó tiên lượng.
- Các biểu hiện của bệnh hay thay đổi, trong phạm vi từ các triệu chứng mức độ nặng như mệt mỏi, khó chịu, giảm cân, viêm khớp hoặc đau khớp, sốt, nhạy cảm ánh sáng, phát ban, và viêm thanh mạc cho tới khả năng đe dọa tính mạng như giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, viêm thận, viêm não, viêm mạch, viêm phổi, viêm cơ và viêm cơ tim.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán hiện nay theo Hội khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology) được sử dụng chủ yếu trong các nghiên cứu lâm sàng và cho các mục đích nghiên cứu, tuy nhiên nó cũng hữu ích cho phép xem lại nếu phát sinh nghi ngờ. Chúng bao gồm các biểu hiện sau đây (chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 trong 11 tiêu chí):
 - Ban cánh bướm ở má
 - Ban dạng đĩa

- Nhạy cảm với ánh sáng
- Loét miệng, mũi-hầu
- Viêm khớp không bào mòn và đau khớp
- Viêm thanh mạc
- Protein niệu và trụ tê bào
- Các cơn động kinh và trầm cảm
- Thiếu máu tan huyết tự miễn, giảm số lượng bạch cầu hoặc giảm lympho bào và giảm số lượng tiểu cầu
- Các xét nghiệm huyết thanh dương tính như:
 - Kháng thể kháng nhân (Antinuclear antibodies–ANA) (không đặc hiệu)
 - Các kháng thể kháng AND sợi kép (có tính đặc hiệu cao, bệnh thận tăng lên)
 - Các kháng thể kháng Smith (SM) (có tính đặc hiệu cao) và các kháng thể kháng phospholipid
- Thông thường liên kết huyết thanh dương tính bao gồm kháng thể anti-SSA (Ro) và SSB (La) trong khoảng 30% số bệnh nhân và anti-RNP trong 40% số bệnh nhân. Sự giảm bổ thể (C3 và C4) là không đặc hiệu nhưng phổ biến trong đợt lupus cấp và ở các nồng độ thấp có liên quan tới thận.
- Lupus làm xuất hiện bệnh động mạch vành và bệnh mạch ngoại vi, đặc biệt là với mức độ hoạt động cao của bệnh, việc sử dụng corticosteroid kéo dài và các yếu tố nguy cơ tim mạch cao nên được quản lý chặt chẽ.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **NSAIDs** thường kiểm soát được các triệu chứng viêm khớp, đau khớp, sốt và viêm thanh mạc nhẹ trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống có liên quan đến nhưng không có hiệu quả với các triệu chứng mệt mỏi, khó chịu hoặc khi có tổn thương của các hệ cơ quan quan trọng. đáp ứng với các **thuốc ức chế COX-2 chọn lọc** là tương tự. Các độc tính của NSAIDs lên gan và thận tăng lên ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Không nên sử dụng NSAIDs ở những bệnh nhân viêm thận nặng.
- **Hydroxychloroquine** 200 mg ngày 2 lần có thể có hiệu quả trong việc điều trị ban ở da, nhạy cảm ánh sáng, đau khớp, viêm khớp, rụng tóc và tình trạng khó chịu do SLE và trong điều trị **ban dạng đĩa và ban đỏ ở da bán cấp**. Tổn thương da có thể bắt đầu cải thiện trong vòng vài ngày, nhưng các triệu chứng ở khớp có thể đòi hỏi từ 6–10 tuần để thuyên giảm. Thuốc này không có tác dụng trong điều trị các vấn đề về sốt, thận, thần kinh trung ương (central nervous system–CNS) và các vấn đề về huyết học. Tuy nhiên việc sử dụng chúng lâu dài có thể làm giảm tỷ lệ mắc các đợt lupus cấp và sự ảnh hưởng tới thận và thần kinh trung ương. Các biến chứng rất hiếm, nhưng để phòng ngừa có các biến chứng về mắt thì bệnh nhân cần đi khám mắt hàng năm.

• Điều trị bằng glucocorticoid

- **Chỉ định** sử dụng glucocorticoid đường toàn thân trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống có những biểu hiện đe dọa tính mạng, như viêm cầu thận, liên quan tới thần kinh trung ương, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết và các biểu hiện suy nhược của bệnh lupus ban đỏ hệ thống (mệt mỏi, phát ban) mà không đáp ứng với liệu pháp điều trị bảo tồn.
- **Định liều:** Bệnh nhân có biến chứng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng do bệnh lupus ban đỏ hệ thống nên được điều trị bằng prednisone từ 1–2 mg/kg uống hàng ngày, có thể được chia làm nhiều lần. Sau khi bệnh được kiểm soát, prednisone nên được giảm dần dần, liều lượng được giảm không quá 10% mỗi 7–10 ngày, giảm liều nhanh có thể dẫn đến tái phát nhanh. Điều trị cách ngày có thể làm giảm rất nhiều các tác dụng phụ của việc dùng glucocorticoid kéo dài. Phương pháp sử dụng methylprednisolone liều cao **truyền tĩnh mạch ngắn ngày** (IV pulse therapy, liệu pháp xung truyền tĩnh mạch), 500 đến 1.000 mg mỗi ngày truyền tĩnh mạch cho 3–5 ngày, đã được sử dụng trong các trường hợp SLE đe dọa tính mạng, như suy thận tiến triển nhanh chóng, mức độ bệnh thần kinh trung ương đang hoạt động và giảm số lượng tiểu cầu mức độ nặng. Những bệnh nhân không thấy có cải thiện với chế độ điều trị này có thể không đáp ứng với corticosteroid và phải xem xét lựa chọn phương pháp điều trị thay thế khác. Nên điều trị bằng prednisone đường uống sau khi đã hoàn tất điều trị liều cao.

• Liệu pháp ức chế miễn dịch

- **Chỉ định** sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch điều trị SLE bao gồm các biểu hiện đe dọa tính mạng như viêm cầu thận, tổn thương thần kinh trung ương, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết và không có khả năng giảm liều corticosteroid hoặc corticosteroid gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng.
- **Lựa chọn liệu pháp ức chế miễn dịch** phụ thuộc vào từng tình huống lâm sàng. Thông thường, **cyclophosphamide** được sử dụng khi có các biểu hiện đe dọa tính mạng. Sử dụng cyclophosphamide liều cao truyền tĩnh mạch ngắn ngày hàng tháng ($0,5$ – $1,0$ g/m 2) có thể ít độc tố hơn, tuy nhiên hiệu quả ức chế miễn dịch thấp hơn so với cyclophosphamide đường uống sử dụng với liều thấp ($1,0$ – $1,5$ mg/kg/ngày). **Azathioprine** (1 – 3 mg/kg/ngày) và **mycophenolate mofetil** (500 đến 1.500 mg 2 lần mỗi ngày) cũng được sử dụng như các thuốc thay thế corticosteroid khi có các biểu hiện nghiêm trọng của lupus. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc sử dụng mycophenolate mofetil có thể có hiệu quả giống như cyclophosphamide trong giai đoạn nhất định của lupus có tổn thương thận với ít tác dụng phụ hơn và mycophenolate được đặc biệt thích hợp với những người trẻ tuổi hơn vì không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. **Methotrexate** ($7,5$ – $20,0$ mg hàng tuần) thường được sử dụng khi có triệu chứng cơ xương khớp và da. **Rituximab** là một kháng thể đơn dòng trực tiếp chống lại các phân tử CD20 trên bề mặt tế bào lympho B, gây ra sự suy giảm của các

tế bào lympho B và đã được chứng minh trong các nghiên cứu quan sát không kiểm soát có hiệu quả trong trường hợp bệnh SLE nặng không đáp ứng với điều trị thông thường; Tuy nhiên, các nghiên cứu đối chứng giả dược đến nay đã mang tới sự thất vọng. **Belimumab** ức chế yếu tố kích thích tế bào lympho B (B-lymphocytic stimulator–BLyS) gắn kết với các tế bào B ức chế tế bào sống B, kể cả tế bào B tự động phản ứng và giảm tế bào biệt hóa thành tương bào sản xuất immunoglobulin. Điều này đã được chứng minh trong các thử nghiệm để làm giảm các mức độ hoạt động và các đợt cấp của bệnh. Gần đây thuốc này đã được sự chấp thuận của FDA để điều trị cho bệnh nhân lupus người lớn dương tính với tự kháng thể tự miễn, những người này đang được điều trị theo các phác đồ tiêu chuẩn. Hiệu quả của belimumab chưa được đánh giá ở bệnh nhân lupus có viêm thận hoạt động mạnh hoặc lupus có tổn thương thần kinh trung ương nặng và chưa được nghiên cứu trong nghiên cứu kết hợp với nhân sinh học khác hoặc cyclophosphamide truyền tĩnh mạch (IV). Sử dụng belimumab không được khuyến khích trong những trường hợp này.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Phương pháp điều trị bảo tồn** là cần thiết nếu các biểu hiện ở bệnh nhân đều nhẹ.
- **Các biện pháp bổ trợ thông thường bao gồm** ngủ đủ giấc và tránh việc mệt mỏi, các đợt cấp nhẹ của bệnh có thể giảm dần sau một vài ngày nghỉ ngơi tại giường.
- Tất cả các bệnh nhân, đặc biệt là những người có ban trên da do nhạy cảm ánh sáng được khuyên sử dụng các loại kem chống nắng có SPF 30 mặc quần áo dài tay, đội mũ và tránh ánh nắng mặt trời. Các tổn thương trên da có thể đáp ứng với corticosteroid bôi tại chỗ.
- Xem xét việc phòng ngừa viêm phổi ở bệnh nhân được điều trị với cyclophosphamide.
- Cũng nên cân nhắc thêm việc phòng ngừa độc tố bằng quang và độc tính sinh dục. Tiêm phòng thích hợp nên được xem xét trước khi bắt đầu điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch, đặc biệt là với cúm và phế cầu khuẩn. Chống chỉ định tiêm các loại vắc-xin sống ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, nhưng vắc-xin varicella-zoster có thể được khuyến nghị trước khi bắt đầu điều trị.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Ghép thận và lọc máu suốt đời** đã được sử dụng thành công ở những bệnh nhân SLE bị suy thận. Bằng chứng lâm sàng và huyết thanh học về hoạt tính của bệnh thường biến mất khi suy thận xảy ra sau đó. Tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân này là tương đương với các bệnh nhân bị các dạng bệnh thận mạn tính khác. Viêm thận tái phát sau khi cấy ghép thận hiếm khi xảy ra.

- Mang thai và SLE:** Có một sự gia tăng tỷ lệ sảy thai tự phát và thai chết lưu ở quý 2 của thai kỳ đã được báo cáo ở những phụ nữ có kháng thể kháng cardiolipin hoặc sử dụng các thuốc chống đông điều trị lupus. Lupus sơ sinh có thể xảy ra ở những đứa trẻ có mẹ dương tính với anti-Ro/ SSA, biểu hiện hay gặp nhất là phát ban da và phong bế nhĩ. Bệnh nhân SLE có thể có các đợt cấp trong khi mang thai nếu bệnh lupus đang ở giai đoạn hoạt động khi thụ thai. Phân biệt giữa SLE hoạt động và tiền sản giật thường rất khó. Những phụ nữ kiểm soát tốt được SLE ít có khả năng có đợt cấp tính trong quá trình mang thai.
- Bệnh lupus do thuốc** thường khởi phát đột ngột với tỷ lệ mắc nam/nữ là tương đương nhau. Nó liên quan viêm thanh mạc và các triệu chứng cơ xương khớp. Các biểu hiện của thận và hệ thần kinh trung ương rất hiếm gặp. Bệnh lupus do thuốc thường dương tính với các **kháng thể kháng histone**, âm tính với các kháng thể kháng anti-SM và kháng thể kháng DNA sợi kép, nồng độ bổ thể bình thường. Bệnh thường khởi sau dùng thuốc vài tuần. Các thuốc gây lupus bao gồm procainamide, hydralazine, minocycline, diltiazem, penicillamine, isoniazid (INH), chlorpromazine, quinidine, methyldopa, anti-TNF và interferon (IFN) - α .

Xơ cứng bì toàn thể

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Xơ cứng bì (scleroderma) là một bệnh hệ thống với các nguyên nhân chưa được biết rõ, được đặc trưng bởi sự dày và xơ cứng ở da và các cơ quan nội tạng. Hầu hết các biểu hiện của xơ cứng bì có biểu hiện cơ bản ở mạch (hội chứng Raynaud, giãn mao mạch, thay đổi mao mạch ở rãnh móng, phù nề da giai đoạn đầu, xơ cứng thận).

Phân loại

Xơ cứng bì có thể được phân loại dựa trên đặc điểm xơ cứng bì trên da ở trong loại **xơ cứng bì khu trú** (thể mảng và xơ cứng bì thể dài) và **xơ cứng bì hệ thống** (xơ cứng bì lan tỏa trên da, xơ cứng bì giới hạn trên da và xơ cứng bì hệ thống hình sin). Các dạng xơ cứng bì giới hạn xảy ra ở vùng xa của chi, khớp gối, khuỷu tay và mặt (xơ cứng bì thể giới hạn trước đây được gọi là **hội chứng CREST**: chứng đọng canxi [Calcinosis], hội chứng Raynaud [Raynaud's phenomenon], mất nhu động thực quản [Esophageal dysmotility], cứng bì ngón tay [Sclerodactyly], giãn mao mạch [Telangiectasias]). Xơ cứng bì thể lan tỏa xảy ra ở vùng gần của chi và

thân mình. Nó cũng có tổn thương cơ quan nội tạng. Xơ cứng bì hệ thống hình sin có tổn thương cơ quan nội tạng mà không có biểu hiện da.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Hầu như các bệnh nhân bị xơ cứng bì hệ thống có **hội chứng Raynaud**.
- **Xơ cứng bì lan tỏa** được đặc trưng bởi tổn thương da vùng rộng, có nguy cơ dẫn tới tăng huyết áp do cơn tổn thương thận cấp và giảm tuổi thọ. Nhiều cơ quan nội tạng bị ảnh hưởng.
 - **Tổn thương đường tiêu hóa:** giảm nhu động ruột có thể xảy ra, dẫn đến sự phát triển quá mức của vi khuẩn, kém hấp thu, tiêu chảy, và sút cân. Kết quả nội soi thông thường bao gồm rộng miệng túi thừa ở đại tràng, co thắt thực quản, hẹp thực quản, bệnh GAVE (gastric antral vascular ectasia) còn được gọi là bệnh “dạ dày dưa hấu”.
 - **Tổn thương thận:** Sự xuất hiện của tăng huyết áp đột ngột và suy thận là biểu hiện của cơn suy thận cấp. Hiện tượng này xảy ra trong khoảng 10% bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống. Nó kết hợp với thiếu máu tan huyết vi mạch và có tiền lượng xấu.
 - **Tổn thương tim phổi:** xơ hóa cơ tim có thể dẫn đến suy tim hoặc loạn nhịp tim. Tổn thương phổi bao gồm tràn dịch màng phổi, viêm phế nang (phim X-quang cho thấy hình ảnh kính mờ) dẫn đến xơ hóa mô kẽ, tăng áp phổi, và bệnh tim phổi.
 - **Tổn thương hệ cơ quan khác:** Tổn thương ban đầu ở da là phù nề và hồng ban, thay đổi sắc tố, làm cho da cứng và dày lên. Biểu hiện ở cơ xương với các mức độ từ đau khớp đến viêm khớp không bào mòn với sự co cứng khớp do cứng da.
- **Xơ cứng bì giới hạn** có thể dẫn tới tăng áp lực động mạch phổi nguyên phát (trong trường hợp không có bệnh phổi tổn thương tổ chức kẽ-ILD) hoặc xơ gan mật và được phân biệt bởi triệu chứng dày da giới hạn ở mặt và hai cánh tay và bàn tay.
- **Xơ cứng bì hệ thống** do thận là một biến chứng giàn đây phát hiện ra bằng kỹ thuật MRI có tiêm thuốc cản gadolinium khi có suy thận (cấp tính và suy thận mạn giai đoạn cuối). Nó được kết hợp với tình trạng dày lên của da và xơ cứng cơ quan nội tạng giống như xơ cứng bì mà không có hội chứng Raynaud hoặc ANA dương tính.

Test chẩn đoán

Hơn 95% bệnh nhân xơ cứng bì có ANA dương tính, 20% đến 40% dương tính với anti-Scl-70 (liên quan đến thể lan tỏa). 40% bệnh nhân xơ cứng bì khu trú có kháng thể anticentromere mà hiếm thấy ở những người bị xơ cứng bì lan tỏa.

ĐIỀU TRỊ

Không có phương pháp chữa khỏi bệnh xơ cứng bì cụ thể. Điều trị tập trung vào các cơ quan nội tạng bị tổn thương và các triệu chứng.

- **Thay đổi ở da và quanh khớp:** Không có thuốc điều trị nào có hiệu quả rõ ràng đối với những biểu hiện ở da. **Sử dụng vật lý trị liệu** là rất quan trọng để làm chậm và giảm sự co cứng khớp.
- **Tổn thương đường tiêu hóa**
 - Trào ngược dạ dày–thực quản thường đáp ứng với biện pháp điều trị tiêu chuẩn (v.d., **thuốc đối kháng thụ thể H₂**, **thuốc ức chế bom proton** và **các nhóm thuốc điều hòa nhu động ruột [promotility]**).
 - Điều trị bằng kháng sinh phô rộng từng đợt như **metronidazole** thường cải thiện rối loạn hấp thu. Metoclopramide có thể làm giảm đầy hơi và trương bụng.
 - Đôi khi hẹp thực quản đòi hỏi phải đặt ống nong thực quản.
 - Hiếm gặp táo bón nặng hoặc giả tắc ruột ở bệnh nhân.
- **Tổn thương thận:** Kiểm soát huyết áp tích cực bằng **thuốc ức chế men chuyển angiotensin** (angiotensin-converting enzyme–ACE) có thể trì hoãn, ngăn chặn, hoặc thậm chí đảo ngược sự khởi phát tổn thương thận ở những bệnh nhân nghi ngờ xơ cứng bì liên quan tới suy thận. Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (angiotensin-receptor blockers–ARBs) không có hiệu quả.
- **Tổn thương tim phổi:** Co thắt mạch động mạch vành có thể gây ra cơn đau thắt ngực và có thể đáp ứng với thuốc chẹn kênh canxi. Tổn thương phổi bao gồm viêm màng phổi có tràn dịch, xơ hóa mô kẽ, tăng áp lực động mạch phổi và bệnh tim phổi. Phương pháp điều trị tiêu chuẩn được sử dụng cho các tình trạng này (xem Chương 10, Bệnh lý phổi). Điều trị bằng glucocorticoid và cyclophosphamide có thể có hiệu với bệnh nhân có bệnh nhu mô phổi tiến triển nhanh chóng.
- Thuốc điều hòa miễn dịch và chống xơ cứng vẫn chưa được chứng minh hiệu quả trong điều trị xơ cứng bì. Việc sử dụng các penicillamine để làm ngừng quá trình xơ hóa vẫn đang gây tranh cãi. Hầu hết các chuyên gia cho rằng đây là một phương pháp điều trị không hiệu quả.

Hội chứng Raynaud

ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng Raynaud là hiện tượng co thắt mạch của động mạch ngón tay, ngón chân có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ của các ngón tay, chân. Nó được đặc trưng bởi các lần lặp lại về những thay đổi màu sắc của da ở ngón tay, ngón chân khi bị lạnh hoặc căng thẳng. Bệnh Raynaud tiên phát không có yếu tố ảnh hưởng và nhẹ hơn và gây biến chứng ít hơn. Raynaud thứ phát xảy ra ở người có yếu tố nguy cơ, thường là một dạng của bệnh mạch máu collagen.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Hầu hết các thuốc điều trị có kết quả hạn chế.

- **Thuốc chẹn kênh canxi** (đặc biệt là nhóm dihydropyridin) là các thuốc khuyến nghị trong điều trị ban đầu, mặc dù chúng có thể làm trầm trọng thêm chứng trào ngược dạ dày–thực quản và táo bón ở những bệnh nhân này.
- Thuốc giãn mạch thay thế như prazosin đôi khi có hiệu quả, nhưng nó lại có các tác dụng phụ đáng kể bao gồm hạ huyết áp thể đứng có thể làm cản trở hiệu quả của chúng.
- Các thuốc khác có thể cải thiện sự co thắt mạch bao gồm sử dụng nitroglycerin bôi tại chỗ lên mu bàn tay, sildenafil chất ức chế phosphodiesterase thụ thể và bosentan chất đối kháng thụ thể endothelin-1.
- Liệu pháp sử dụng aspirin liều thấp hàng ngày thường được chỉ định bởi tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của thuốc.
- Bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ nặng ở đầu chi cần được nhập viện và cần được loại trừ các bệnh như bệnh mạch máu lớn, viêm mạch hoặc tình trạng tăng tĩnh động. Truyền tĩnh mạch prostaglandin hoặc tương tự cũng có thể được cân nhắc.
- **Ức chế khối hạch giao cảm** với một thuốc gây tê kéo dài cũng có thể hữu ích khi bệnh nhân bị loét ở các ngón tay, ngón chân mà các phương pháp điều trị bảo tồn bị thất bại.

Xử trí phẫu thuật

Phẫu thuật diệt hạch giao cảm có thể hữu ích.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

Bệnh nhân phải được hướng dẫn để tránh toàn bộ cơ thể tiếp xúc với lạnh, bảo vệ bàn tay và bàn chân khỏi lạnh, chấn thương và bỏ thuốc lá.

Viêm mạch hoại tử

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Viêm mạch hoại tử được đặc trưng bởi tình trạng viêm và hoại tử của các mạch máu, dẫn tới tổn thương mô. Chẩn đoán tình trạng này bao gồm một loạt các rối loạn có nguyên nhân khác nhau và liên quan đến các mạch thuộc các loại, kích thước và vị trí khác nhau.

Nguyên nhân

Mặc dù trong hầu hết các trường hợp, các kháng nguyên kích hoạt đã không được xác định, một số trường hợp có liên quan với viêm gan B và C mạn tính.

Sinh lý bệnh

Quá trình miễn dịch bệnh thường liên quan đến các phức hợp miễn dịch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bảng 25–2 tóm tắt đặc điểm lâm sàng và các phương cách chẩn đoán và điều trị cho các dạng phổ biến nhất của viêm mạch. Đặc điểm lâm sàng thay đổi rất đa dạng và phụ thuộc một phần vào kích thước của các mạch bị ảnh hưởng. Biểu hiện toàn thân như sốt và sụt cân rất phổ biến. Các đáp ứng điều trị và tiên lượng lâu dài của những rối loạn này rất khác nhau.

Chẩn đoán phân biệt

Các bệnh cảnh “giống hệt” viêm mạch cần được xem xét bao gồm viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, nhiễm HIV, u niêm nhĩ, hội chứng cận ung thư, tắc mạch do cholesterol, sử dụng cocaine và amphetamine.

ĐIỀU TRỊ

- **Glucocorticoid** thường được sử dụng trong điều trị ban đầu. Viêm mạch chỉ có biểu hiện ở da có thể đáp ứng với corticoid liều thấp, còn các trường hợp có tổn thương nội tạng, khởi đầu nên sử dụng liều cao (prednisone, 1–2 mg/kg/ngày). **Nếu có các biểu hiện đe dọa tính mạng**, nên cân nhắc điều trị một đợt liều cao ngắn ngày methylprednisolone, 500 mg/12 giờ truyền tĩnh mạch trong 3–5 ngày.
- **Các thuốc ức chế miễn dịch**, đặc biệt là **cyclophosphamide đường uống** thường là thuốc điều trị điều trị viêm mạch hoại tử ban đầu, đặc biệt khi có tổn thương hệ cơ quan chính (v.d., phổi, thận, hoặc dây thần kinh). Methotrexate, azathioprine và mycophenolate mofetil thường được sử dụng để điều trị duy trì và hoặc là thuốc điều trị ban đầu trong một số các trường hợp bệnh nhẹ hơn.
- **Trimethoprim–Sulfamethoxazole (TMP-SMX)** đã được sử dụng trong các biến thể của u hạt với viêm nhiều mạch (trước đây gọi là bệnh u hạt Wegener) giới hạn ở đường hô hấp trên và cũng có thể có hiệu quả trong việc ngăn ngừa bệnh tái phát. Thuốc này không thích hợp để điều trị cho bệnh hệ thống.
- **Rituximab** kết hợp với glucocorticoids đã được chấp thuận để điều trị bệnh u hạt và viêm nhiều mạch vi mô ở người lớn. Đó là một sự thay thế cho cảm ứng tự thuyên giảm của bệnh nặng, đặc biệt là ở những bệnh nhân chống chỉ định hoặc không đồng ý điều trị cyclophosphamide.

Hội chứng viêm mạch	Triệu chứng lâm sàng	Phương cách chẩn đoán	Điều trị
Mạch lớn tổn thương			
Viêm động mạch thái dương	Đau đầu Đau hàm khi nhai	Sinh thiết động mạch thái dương	Prednisone 60/80 mg/ngày
Bệnh Takayasu	Thiếu máu cục bộ ngón tay Đau cách hồi cánh tay	Chụp quai động mạch chủ	
Mạch kích thước trung bình tổn thương			
Viêm đa động mạch nút	Loét da Viêm thận Viêm một dây thần kinh Thiếu máu cục bộ mạc treo	Sinh thiết da Sinh thiết thận Sinh thiết dây thần kinh bắp chân Chụp mạch mạc treo Xét nghiệm viêm gan B, C	Prednisone 60/80 mg/ngày Cyclophosphamide, có thể thêm 1–2 mg/kg/ngày
Bệnh Kawasaki	Phát hiện ở trẻ em Sốt Viêm kết mạc Bệnh hạch bạch huyết Hồng ban ở da và niêm mạc Phình mạch vành	Khám lâm sàng Chụp mạch vành	Truyền immunoglobulin Aspirin Thuốc chống đông
Mạch nhỏ tổn thương			
Bệnh u hạt và viêm nhiều mạch (viêm mạch c-ANCA)	Viêm xoang Thâm nhiễm phổi Viêm thận	Xét nghiệm c-ANCA, sinh thiết xoang Sinh thiết phổi, Sinh thiết thận	Prednisone, 60–100 mg/ngày và cyclophosphamide 1–2 mg/kg/ngày Rituximab Plasmapheresis

Bảng 25-2

Số liệu lâm sàng và phương cách chẩn đoán, điều trị bệnh viêm mạch (*Tiếp theo*)

Hội chứng viêm mạch	Triệu chứng lâm sàng	Phương cách chẩn đoán	Điều trị
Viêm đa vi mạch	Thâm nhiễm phổi Viêm thận	p-ANCA Sinh thiết thận	Prednisone, 60–100 mg/ngày Cyclophosphamide, có thể thêm 1–2 mg/kg/ngày
Hội chứng Churg-Strauss	Hen suyễn, viêm mũi dị ứng Phù phổi Thâm nhiễm Đa thành phần trong một dây thần kinh bị viêm	p-ANCA Bạch cầu ưa eosin ngoại biên Nồng độ IgE cao Sinh thiết (dây thần kinh bắp chân/da) và u hạt bạch cầu ưa eosin	Prednisone, 60–100 mg/ngày Cyclophosphamide nếu thận, GI, CNS, hoặc tim tổn thương
Viêm mạch trong SLE hay RA	Loét da Đa hạch bạch huyết	Sinh thiết da và dây thần kinh bắp chân	Prednisone, 60–100 mg/ngày Cyclophosphamide, có thể thêm 1–2 mg/kg/ngày
Viêm mạch da cơ xương	Ban xuất huyết sờ thấy	Sinh thiết da	NSAIDs, kháng histamine, colchicines, dapsone Prednisone liều thấp
Viêm thành mạch dị ứng	Ban xuất huyết sờ thấy Viêm thận Thiếu máu cục bộ mạc treo	Sinh thiết da Sinh thiết thận Lắng đọng IgA miễn dịch	Điều trị hỗ trợ Prednisone 20–60 mg/ngày, có thể cần thiết

c-ANCA, cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies; CNS, thần kinh trung ương; GI, gastrointestinal; Ig, immunoglobulin; NSAID, thuốc kháng viêm không steroid; p-ANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies; RA, viêm khớp dạng thấp; SLE, Lupus ban đỏ hệ thống.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Chăm sóc y tế nên bao gồm việc tham vấn ý kiến của các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị những rối loạn này. Điều trị nên được thay đổi tương ứng với mức độ nghiêm trọng của tổn thương ở các cơ quan.

Đau đa cơ do thấp

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Đau đa cơ do thấp (Polymyalgia Rheumatica–PMR) thường xảy ra ở những bệnh nhân lớn tuổi như đau ở gần cơ vòng đai của chi, cứng cổ vào buổi sáng và có các triệu chứng toàn thân. Nó có liên quan với **bệnh viêm động mạch thái dương (temporal arteritis–TA)** ở 40% số bệnh nhân. Bệnh nhân với TA có biểu hiện đau đầu, nhạy cảm da đầu, đau hàm và lưỡi khi nhai, rối loạn thị giác (kẻ cản mù) và đột quy (xem Bảng 25–2). Những bệnh nhân bị nghi ngờ mắc TA nên được điều trị kịp thời bằng corticoid liều cao và bệnh nhân có vấn đề về thấp khớp nên được tư vấn ngay lập tức.

Test chẩn đoán

- PMR: tốc độ máu lắng (erythrocyte sedimentation rate–ERS) cao
- TA: tốc độ máu lắng cao (thường >100 mm/Hr)

ĐIỀU TRỊ

Nếu PMR xuất hiện mà không có TA, **sử dụng prednisone**, 10–15 mg uống hàng ngày, thường sẽ tạo ra sự cải thiện lâm sàng rõ rệt sau một vài ngày.

- ESR sẽ trở lại bình thường trong quá trình điều trị ban đầu, nhưng quyết định điều trị tiếp theo cần dựa trên ESR và các tình trạng lâm sàng.
- Liệu pháp Glucocorticoid có thể giảm dần dần đến liều duy trì 5–10 mg PO hàng ngày, nhưng cần được tiếp tục trong ít nhất 1 năm để giảm thiểu nguy cơ tái phát.
- NSAIDs có thể tạo thuận lợi cho việc giảm liều prednisone.

Hội chứng cryoglobulin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Cryoglobulin (globulin lạnh) là các globulin miễn dịch có khả năng kết tủa thuận nghịch khi lạnh (kết tủa khi nhiệt độ giảm dưới 37 độ và tan trở lại được khi làm ấm).

Phân loại

Globulin lạnh trong máu (Cryoglobulinemia) được phân loại theo cách truyền thống như thể đơn dòng (loại 1) hoặc đa dòng (hỗn hợp; gồm loại 2 và 3).

Nguyên nhân

- Bệnh nhân có **cryoglobulin huyết thanh thể đơn dòng type 1** thường có rối loạn tăng sinh lympho bào tiêm ẩn như u tủy, u lympho, hoặc bệnh macroglobulin huyết.
- **Cryoglobulin huyết type II** là các yếu tố dạng thấp (RFs) đơn dòng có liên quan với viêm các mạch máu nhỏ. Khoảng 80% đến 90% bệnh nhân có viêm gan virus C, mặc dù chỉ có 5% bệnh nhân viêm gan C và cryoglobulins phát triển viêm mạch.
- **Cryoglobulin huyết type III** là các yếu tố dạng thấp (RFs) đa dòng có mặt ở những bệnh nhân mắc các bệnh viêm mạn tính như viêm gan virus B và C, viêm nội tâm mạc, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, và viêm khớp dạng thấp.

CHẨN ĐOÁN

- Các triệu chứng trong cryoglobulin máu đơn dòng (type I) có liên quan đến tăng độ nhớt (làm mờ mắt, thiếu máu cục bộ ngón tay, ngón chân, đau đầu, hôn mê) và đáp ứng với điều trị của các rối loạn nền, mặc dù phương pháp tách huyết tương có thể được sử dụng để điều trị các đợt cấp tính.
- Biểu hiện lâm sàng của cryoglobulin huyết hỗn hợp là biểu hiện của sự lăng đọng phức hợp miễn dịch tại các tổ chức (đau khớp, ban xuất huyết sờ thấy, viêm cầu thận, và bệnh thần kinh).

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị đối với cryoglobulinemia thứ phát là hướng vào các bệnh nền.
- Điều trị viêm gan C bằng IFN- α và ribavirin làm giảm cryoglobulins hiệu quả, mặc dù có thể tái phát khi ngừng điều trị.
- Liệu pháp tích cực được chỉ định cho những bệnh nhân bị bệnh cấp tính nặng. Bệnh nhân suy thận tiến triển, hoại tử chi phải cắt cụt, hay bệnh lý thần kinh nặng nên được điều trị bằng prednisone và chất ức chế miễn dịch.
- **Tách huyết tương** có thể được dùng bổ sung với thuốc ức chế miễn dịch khi bệnh ở mức độ nặng.

Viêm đa cơ và viêm da cơ

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Viêm đa cơ** (Polymyositis–PM) là một bệnh cơ viêm mà biểu hiện là yếu cơ và đôi khi là sự nhạy cảm của các cơ vùng gần (cơ gốc chi).

- **Viêm da cơ** (Dermatomyositis–DM) là một bệnh cơ viêm kết hợp với ban đặc trưng ở da.

Phân loại

Viêm đa cơ và viêm da cơ có thể xảy ra theo 3 hình thức: (a) đơn, (b) kết hợp với một bệnh tự miễn khác, (c) kết hợp với các khối u khác nhau.

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ chuyển biến bệnh ác tính trong bệnh cảnh viêm cơ bao gồm: viêm da cơ, viêm mạch ở da, nam giới, cao tuổi.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Nồng độ men cơ tăng cao (creatine kinase, aldolase, aspartate aminotransferase [AST], lactate dehydrogenase [LDH]).
- Một số nhóm của bệnh có liên quan đến kháng thể viêm cơ cụ thể như Jo-1 (một trong những kháng thể kháng synthetase) và hạt nhận biết tín hiệu. Những kháng thể này có biện pháp điều trị riêng và là yếu tố gợi ý tiên lượng bệnh, do đó cần phải xét nghiệm đo nồng độ trong tất cả các bệnh nhân.
- Có kết quả cơ điện đồ bất thường.

Chẩn đoán hình ảnh

MRI hữu ích trong việc xác định vị trí viêm và hoại tử cơ.

Kỹ năng chẩn đoán

Sinh thiết cơ là một thủ thuật quan trọng để khẳng định chẩn đoán

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **Prednisone**

- Khi viêm đa cơ và viêm da cơ xảy ra mà không có bệnh khác kèm theo, nó thường đáp ứng tốt với prednisone, từ 1 tới 2 mg/kg PO hàng ngày.
- Phản ứng hệ thống: chẳng hạn như sốt và mệt mỏi là các triệu chứng đầu tiên đáp ứng với điều, theo sau đó là các enzyme cơ và cuối cùng là cơ lực được cải thiện.
- Khi nồng độ enzym huyết thanh về bình thường, liều prednisone nên giảm dần đến mức duy trì 10-20 mg uống hàng ngày hoặc 20-40 mg uống cách ngày.
- Xuất hiện tình trạng bệnh cơ do corticosteroid gây ra và hạ kali máu có thể làm phức tạp việc đánh giá điều trị

- Truyền **globulin miễn dịch** tĩnh mạch có thể đẩy nhanh cải thiện chứng khó nuốt nặng.
- Viêm đa cơ hoặc viêm da cơ kết hợp với khối u sẽ đáp ứng với điều trị bằng glucocorticoid kém hơn nhưng bệnh có thể cải thiện sau khi loại bỏ các khối u ác tính.
- Những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không thể chịu được các tác dụng phụ của glucocorticoid có thể đáp ứng với methotrexate hoặc azathioprine.
- Những trường hợp nặng có thể được điều trị bằng rituximab, mycophenolate mofetil, và các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Vật lý trị liệu có khả năng kiểm soát được viêm cơ. Nghỉ ngơi tại giường cùng với hỗ trợ vận động phù hợp khi bệnh trong giai đoạn hoạt động có bệnh, các bài tập thể dục tích cực được chỉ định để cải thiện cơ lực khi tình trạng viêm đã được kiểm soát.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Sàng lọc các khối u hay gấp, như ung thư đại tràng, ung thư vú và ung thư tiền liệt tuyến nên được lưu ý ở những bệnh nhân này cũng như việc đánh giá rủi ro dựa trên cá nhân.

Robert C. Bucelli, Beau Ances

TS. Trần Viết Lực, ThS. Trịnh Tiến Lực,
ThS. Vũ Thị Thu Trang

Rối loạn ý thức

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Hôn mê** là trạng thái hoàn toàn không có hành vi đáp ứng với các kích thích bên ngoài. Vì một số nguyên nhân gây bệnh có thể dẫn đến tổn thương não không hồi phục do vậy cần chẩn đoán và điều trị nhanh chóng kịp thời. Cần xác định sớm có hay không sự cần thiết chỉ định can thiệp phẫu thuật thần kinh.
- **Mê sảng** là trạng thái lú lẫn cấp tính có thể do tổn thương não lan tỏa hoặc đa ố và đặc trưng bởi sự suy giảm tương đối nhanh chóng khả năng tập trung, duy trì hoặc thay đổi chú ý. Những thay đổi nhận thức, rối loạn ý thức, rối loạn định hướng và thậm chí ảo giác rất phổ biến.

Dịch tễ học

- Khoảng 30% số bệnh nhân cao tuổi (>60 tuổi) bị mê sảng khi nằm viện.
- Các bệnh nhân bị mê sảng thường nằm viện lâu và có nguy cơ suy giảm nhận thức sau này cao hơn.

Nguyên nhân

- Hôn mê thường do các tổn thương lan tỏa hoặc đa ố ở cả 2 bán cầu não hoặc hệ thống hoạt hóa tổ chức lưới ở thân não.
- Các nguyên nhân gây thay đổi trạng thái tâm thần được liệt kê trong Bảng 26-1.
- Các nguyên nhân thường gặp gây mê sảng gồm một số bệnh lý toàn thân nhẹ (v.d., nhiễm khuẩn tiết niệu), sử dụng thuốc mới, sốt và/hoặc mất ngủ và ở các bệnh nhân có bệnh lý thần kinh trung ương mạn tính do mọi nguyên nhân.

Chẩn đoán

- Đánh giá ban đầu cần chú ý đến việc phát hiện sự xuất hiện và tiến triển của tình trạng rối loạn ý thức. Bác sĩ cần hỏi kỹ tiền sử chấn thương, co giật, đột quy, các thay đổi về thuốc sử dụng và rượu hoặc ma túy để tìm nguyên nhân. Khai thác bệnh sử ở nhiều người có thể rất hữu ích và thường cần thiết.

Bảng 26-1**Nguyên nhân gây thay đổi trạng thái tâm thần****Rối loạn chuyển hóa/Nguyên nhân toàn thân**

- Tăng natri máu/hạ natri máu
- Tăng calci máu
- Tăng đường huyết/hạ đường huyết
- Cường giáp/suy giáp
- Cơn Porphyria cấp (acute intermittent porphyria–AIP)
- Bệnh não tăng huyết áp
- Hạ oxy máu/tăng CO₂ máu
- Thiếu máu não lan tỏa do tụt huyết áp

Nhiễm khuẩn

- Viêm màng não/viêm não
- Nhiễm khuẩn huyết
- Nhiễm trùng toàn thân có nhiễm trùng thần kinh trung ương

Thuốc/chất độc/ngộ độc

- Các thuốc và tác dụng phụ của thuốc
- Lạm dụng thuốc
- Trạng thái cai
- Các tác dụng phụ của thuốc
- Chất độc dạng hít

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh**Thiếu hụt các chất dinh dưỡng (v.d., thiamine)****Co giật**

- Co giật dưới lâm sàng
- Trạng thái sau cơn động kinh

Chấn thương sọ não**Bệnh lý tổn thương cấu trúc**

- Nhồi máu não (chỉ một số vị trí nhồi máu não mới gây rối loạn ý thức)
- Xuất huyết não
- Tràn dịch não
- U não

Suy phủ tạng

- Suy gan
- Suy thận

Bệnh tâm thần

- Nếu có chấn thương hoặc nghi ngờ có chấn thương, cần **bất động cột sống ngay lập tức** và làm thăm dò chẩn đoán hình ảnh để phát hiện hoặc loại trừ gãy xương hoặc di lệch cột sống.

Biểu hiện lâm sàng

Khám thực thể

- Tìm các dấu hiệu bệnh lý toàn thân có liên quan đến hôn mê (v.d., xơ gan, có cầu nối mạch máu để lọc máu, ban đỏ của nhiễm khuẩn huyết não mô cầu) hoặc dấu hiệu của chấn thương vùng sọ não (v.d., các vết thương hở, tụ máu quanh hốc mắt hoặc vùng xương chũm, chảy máu hòm nhĩ). Các thăm khám thực thể và thăm khám thần kinh có thể giúp phát hiện các bệnh lý toàn thân (v.d., viêm phổi) hoặc dấu hiệu thần kinh (hội chứng màng não hoặc liệt) giúp thu hẹp các chẩn đoán phân biệt.
- **Thoát vị não** xảy ra khi có tổn thương choán chõ hoặc phù não gây đè đập mõ não. **Cần phải phát hiện và điều trị ngay lập tức** thoát vị não. Nếu có nguy cơ thoát vị não, bệnh nhân cần được theo dõi sát ở đơn vị điều trị tích cực chuyên khoa thần kinh hoặc phẫu thuật thần kinh và khám thần kinh liên tục để phát hiện các dấu hiệu đe dọa thoát vị não.
 - **Triệu chứng và dấu hiệu không đặc hiệu của tăng áp lực nội sọ** gồm đau đầu, buồn nôn, nôn, tăng huyết áp, nhịp chậm, phù gai thị, liệt dây VI, nhìn mờ thoáng qua hoặc rối loạn ý thức.
 - **Thoát vị hòi hải mã** do các tổn thương vùng trên lèu một bên gây ra. Triệu chứng sớm nhất là giãn đồng tử cùng bên tổn thương, ý thức chậm và liệt nửa người, lúc đầu đối bên với tổn thương sau đó cùng bên tổn thương (hội chứng Kernohan).
 - **Thoát vị trung tâm** do các tổn thương ở mặt trong bán cầu hoặc cả 2 bên gây ra. Các triệu chứng bao gồm rối loạn ý thức nặng dần, rối loạn nhịp thở kiểu Cheynes-Stokes hoặc hô hấp bình thường, sau đó xuất hiện tăng thông khí trung ương, đồng tử cố định ở giữa và mất phản xạ, mất khả năng nhìn lên trên và duỗi cứng tứ chi.
 - **Thoát vị hạnh nhân tiểu não** xảy ra khi áp lực của vùng hố sau đè đập hạnh nhân tiểu não qua lỗ chẩm, chèn ép vào hành não. Các dấu hiệu gồm rối loạn ý thức, nhịp thở không đều hoặc ngừng thở.
- Nhìn chung, thăm khám thần kinh cần nhận định được khả năng tập trung, khả năng duy trì và thay đổi chú ý của bệnh nhân. Do luôn luôn có sự thay đổi nên cần khám lại nhiều lần.
- **Mức độ tri giác** có thể được đánh giá một cách bán định lượng và theo dõi bằng thang điểm Glasgow (Glasgow coma scale–GCS), thấp nhất là 3 điểm (không đáp ứng) và cao nhất là 15 điểm (bình thường).
- **Nhịp thở và kiểu thở**

- Kiểu thở Cheynes-Stokes (pha ngừng thở xen với pha thở nhanh và mạnh dần rồi chậm và yếu dần sau đó lại đến pha ngừng thở) xuất hiện trong hôn mê liên quan đến chuyển hóa và các tổn thương trên lều, cũng như trong bệnh phổi mạn tính và suy tim sung huyết (congestive heart failure—CHF).
- Tăng thông khí thường thấy trong toan chuyển hóa, giảm oxy máu, viêm phổi hoặc các bệnh phổi khác nhưng cũng có thể thấy ở các tổn thương phần trên thân não.
- Ngừng thở kéo dài cuối thì hít vào (apneustic breathing), thở từng cụm (cluster breathing, pha ngừng thở, xen kẽ với pha thở nhanh, ngắn) và nhịp thở thất điệu (ataxic breathing, nhịp thở không đều và không có quy tắc) là các dấu hiệu của tổn thương thân não và thường là dấu hiệu đe dọa ngừng thở.

• Kích thước đồng tử và phản xạ ánh sáng

- Kích thước đồng tử không đều ở những bệnh nhân rối loạn ý thức cần được chẩn đoán ngay lập tức (v.d., chụp cắt lớp vi tính sọ não) hoặc loại trừ thoát vị não hoặc điều trị ngay thoát vị não nếu có. Kích thước đồng tử không đều có thể là triệu chứng thực thể hoặc do thuốc giãn đồng tử (v.d., scopolamine, atropine) vì vậy cần được thăm khám một cách hệ thống.
- Đồng tử co nhỏ nhưng còn phản xạ ánh sáng có thể gặp trong quá liều ma túy, bệnh não do chuyển hóa và tổn thương cầu não.
- Đồng tử cố định ở giữa gợi ý tổn thương trung não hoặc thoát vị qua lèu.
- Đồng tử cố định và giãn cả 2 bên gặp trong bệnh não do thiếu oxy nặng hoặc ngộ độc thuốc (v.d., scopolamine, atropine, glutethimide, hoặc methanol).

• Cử động mắt

- Khám phản xạ mắt búp bê (nếu không có tổn thương cột sống cổ) bằng cách xoay nhanh đầu bệnh nhân theo chiều ngang hoặc theo chiều dọc. Nếu chức năng vận nhãn của thân não còn nguyên vẹn, trong khi hôn mê, sẽ thấy nhãn cầu vận động ngược với hướng xoay đầu.
- Khám phản xạ nhãn cầu tiền đình (Oculovestibular reflex) được tiến hành nếu nghi ngờ chấn thương cột sống cổ hoặc mất phản xạ mắt búp bê. Chức năng vận nhãn của thân não còn nguyên vẹn nếu nhãn cầu vận động về phía tai được bơm nước lạnh. Vận động nhãn cầu theo chiều dọc có thể thăm dò bằng nghiệm pháp kích thích đồng thời cả 2 tai bằng cách bơm nước (nước lạnh → mắt vận động xuống dưới, nước ấm → mắt vận động lên trên).
- Nếu không có tiền sử dùng thuốc (v.d., barbiturates, phenytoin, các thuốc gây liệt cơ) hoặc bệnh lý có từ trước như liệt cơ vận nhãn ngoài tiến triển thì mắt vận động nhãn cầu 2 bên cho thấy tổn thương cầu não 2 bên.
- Mất liên hợp vận động nhãn cầu gợi ý tổn thương thân não.
- Hai mắt nhìn cố định về 1 phía gợi ý tổn thương cầu não một bên hoặc tổn thương thùy trán. Kết hợp triệu chứng liệt nửa người, phản xạ mắt búp bê và

phản xạ nhẫn cầu tiền đình có thể giúp định khu tổn thương. Trong tổn thương cầu não, hướng nhìn về bên liệt và mắt có thể vận động nhưng không vượt qua đường giữa. Trong tổn thương thùy trán, hướng nhìn ngược với bên liệt, và mắt có thể vận động về cả 2 phía qua đường giữa.

- Mắt không vận động được theo chiều dọc gấp ở tổn thương trung não và thoát vị não thê trung tâm. Hai mắt cùng hướng xuống dưới và không vận động lên trên được gấp trong các tổn thương maim gian não (v.d., u tuyến tụng) hoặc tràn dịch não.
- Các đáp ứng vận động** cũng có thể giúp định khu tổn thương. Các đáp ứng vận động không đối xứng (tự phát hoặc khi kích thích) cũng có giá trị định khu tổn thương.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Cân làm xét nghiệm điện giải đồ, creatinine, glucose, calcium, công thức máu và nước tiểu. Nếu cân có thể xét nghiệm nồng độ một số thuốc. Cân đánh giá kỹ lưỡng về các thuốc bệnh nhân đã sử dụng và bất kỳ tiền sử nào gợi ý nguy cơ ngộ độc. Có thể cân nhắc xét nghiệm máu hoặc nước tiểu để sàng lọc chất độc.

Chẩn đoán hình ảnh

Đánh giá bất thường về cấu trúc não bằng chụp cắt lớp vi tính sọ não. Có thể chụp cộng hưởng từ sọ não nếu phim cắt lớp vi tính sọ não không thấy tổn thương và nghi ngờ nhồi máu não hoặc tổn thương nhu mô não đặc biệt là vùng hố sau.

Kỹ năng chẩn đoán

- Nên cân nhắc chọc dò thắt lưng nếu bệnh nhân có sốt và/hoặc đau đầu hoặc bệnh nhân có nguy cơ nhiễm khuẩn cao. Cân loại trừ thoát vị não trước khi chọc dò thắt lưng.
- Làm điện não đồ để loại trừ động kinh. Các bất thường điện não có thể giúp gợi ý nguyên nhân bệnh (v.d., PLEDs [periodic lateralized epileptiform discharges] các kịch phát dạng động kinh có tính chu kỳ một bên gấp trong viêm não do herpes simplex virus [HSV], sóng 3 pha trong bệnh não gan hoặc do tăng ure máu, sóng β hoặc giảm điện thế trong ngộ độc barbiturate hoặc các thuốc an thần khác).

ĐIỀU TRỊ

Hỗn mê

- Đảm bảo đường thở thông thoáng và thông khí tốt, hỗ trợ oxy nếu cần thiết và duy trì thân nhiệt ổn định.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch an toàn và duy trì huyết động ổn định.

- Có thể hội chẩn chuyên khoa phẫu thuật thần kinh để theo dõi áp lực nội sọ, áp lực động mạch và tĩnh mạch trung tâm và điều trị, nếu thực hiện được.

Mê sảng

- Cần giúp bệnh nhân định hướng lại và có thể bố trí người trong bệnh nhân.
- Cần theo dõi sát bệnh nhân trong phòng yên tĩnh. Ban ngày bệnh nhân cần có đủ ánh sáng và có những đồ dùng quen thuộc, ban đêm cần không gian tối và yên tĩnh.
- Chỉ sử dụng các biện pháp kiềm chế bệnh nhân bằng phương pháp vật lý hoặc bằng thuốc nếu không còn cách nào khác và cần ghi rõ trong hồ sơ bệnh án. Trong trường hợp đó, các biện pháp trên cần được điều chỉnh hết sức cẩn thận và theo dõi liên tục để tránh ức chế bệnh nhân quá mức.

Thuốc

- Thiamin đường tĩnh mạch (100 mg), sau đó truyền tĩnh mạch dung dịch dextrose (50 mL dextrose 50% = 25 g dextrose). Thiamin cần được sử dụng trước vì truyền dung dịch dextrose ở người thiếu thiamin có thể gây bệnh não Wernicke.
- Cần dùng naloxone đường tĩnh mạch (thuốc đối kháng opiate): 0,01 mg/kg nếu nghi ngờ ngộ độc opiate (hôn mê, ức chế hô hấp, đồng tử co nhỏ, còn phản xạ). Naloxone có thể gây ra hội chứng cai opiate ở những người sử dụng opiate kéo dài.
- Flumazenil (đối kháng benzodiazepine): 0,2 mg tiêm tĩnh mạch có thể giúp giải độc trong ngộ độc benzodiazepine, nhưng thời gian tác dụng ngắn và cần thêm các liều bổ sung. Flumazenil cần sử dụng thận trọng ở một số đối tượng nhất định (v.d., bệnh nhân động kinh) vì nó làm giảm ngưỡng co giật.
- Ở bệnh nhân mê sảng, cần tránh sử dụng các thuốc an thần nếu có thể. Trong trường hợp cần thiết, có thể sử dụng liều thấp quetiapine (12,5 đến 25,0 mg), lorazepam (1 mg) hoặc chlordiazepoxide (25 mg). Cần luôn cân nhắc các bệnh kèm theo trước khi sử dụng những thuốc này.

Biện pháp không dùng thuốc khác

Nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ thoát vị não, cần sử dụng các biện pháp làm giảm áp lực nội sọ đồng thời chẩn đoán hoặc loại trừ các nguyên nhân có khả năng điều trị phẫu thuật. Tất cả các biện pháp được liệt kê dưới đây chỉ là các **biện pháp tạm thời**. Cần đồng thời hội chẩn với chuyên gia phẫu thuật thần kinh.

- Nằm đầu cao 30 độ.
- Đặt ống nội khí quản để tăng thông khí với mục tiêu PCO₂ đạt 25 đến 30 mm Hg. Phương pháp này có thể giảm áp lực nội sọ trong vài phút do làm co mạch não. Có thể cho bệnh nhân thở mask túi nếu chống chỉ định di chuyển cổ do nghi ngờ hoặc có chấn thương cột sống. Không khuyến cáo giảm PCO₂ xuống dưới 25 mm Hg vì có thể làm giảm tưới máu não.

- Truyền tĩnh mạch mannitol (1 đến 2 g/kg trong 10 đến 20 phút), giảm nước tự do ở não bằng cơ chế tăng thẩm thấu và thải trừ qua thận, không cần đặt đường truyền trung tâm. Thuốc tác dụng đỉnh sau 90 phút. Chú ý là mannitol có tác dụng lợi tiểu nên nó có thể gây suy thận nếu thể tích tuần hoàn không được bù đầy đủ. Dung dịch muối ưu trương (23,4%) cũng có thể dùng thay thế, tuy nhiên nó cũng có nhiều tác dụng phụ và cần đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm.
- Tiêm tĩnh mạch dexamethasone 10 mg, sau đó 4 mg mỗi 6 giờ làm giảm phù não xung quanh khối u hoặc ổ áp-xe nhưng không được chỉ định trong phù não lan tỏa hoặc hiệu ứng khối do nhồi máu não ác tính.
- Cần điều trị các bệnh lý đông cầm máu nếu có chảy máu trong não và trước khi phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn (v.d., chọc dò dịch não tủy). Cần đánh giá kỹ lưỡng từng trường hợp bệnh nhân cụ thể trước khi ngừng thuốc chống đông nếu có.

Xử trí phẫu thuật

Phẫu thuật hút máu tụ ngoài màng cứng, dưới màng cứng và trong não (v.d., tiêu não), và cần dẫn lưu tràn dịch não cấp trong một số bệnh cảnh lâm sàng nhất định. Tuy nhiên, có một số loại tổn thương không có khả năng phẫu thuật.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- **Chết não** xảy ra khi có tổn thương não không hồi phục dẫn tới mất tất cả các chức năng vỏ não và thân não. Vì các trung tâm sinh tồn ở thân não duy trì chức năng hô hấp và tim mạch nên bệnh nhân chết não không thể tồn tại được cho dù sử dụng các biện pháp hỗ trợ hô hấp, tim mạch, dinh dưỡng. Chết não khác với tình trạng sống thực vật, trong đó mất chức năng vỏ não cao cấp nhưng còn bảo tồn chức năng thân não. Những bệnh nhân sống thực vật không có khả năng suy nghĩ, nói, hiểu hoặc đáp ứng có ý nghĩa với các kích thích thị giác, lời nói, âm thanh. Nếu được hỗ trợ dinh dưỡng và chăm sóc thì các chức năng hô hấp và tim mạch của bệnh nhân có thể duy trì nhiều năm.
- Các tiêu chuẩn chẩn đoán chết não có thể khác nhau tùy thuộc từng cơ quan pháp luật. Cần tham khảo chính sách pháp luật của mỗi quốc gia để biết thêm chi tiết.
- **Hội chứng cai rượu** thường xảy ra khi bệnh tật hoặc quá trình nhập viện làm bệnh nhân ngừng uống rượu.
 - Các triệu chứng của hội chứng cai rượu mức độ nhẹ gồm run, cáu kỉnh, chán ăn và buồn nôn. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vài giờ sau khi giảm hoặc ngừng uống rượu và thuyên giảm trong vòng 48 giờ. Các biện pháp điều trị gồm để bệnh nhân trong phòng đủ ánh sáng, trấn an tinh thần và có người nhà bên cạnh. Nên sử dụng **thiamin**, 100 mg tiêm bắp (intramuscular-IM)/tĩnh mạch, sau đó chuyển đường uống 100 mg/ngày, vitamin tổng hợp có **acid folic**

và cung cấp chế độ ăn cân bằng mà bệnh nhân có thể dung nạp được. Cần đánh giá nhiều lần để tìm các triệu chứng của hội chứng cai rượu mức độ nặng.

- Cơn động kinh (co giật) do hội chứng cai rượu, thường là một hoặc vài cơn co giật toàn thể ngắn, xuất hiện 12 đến 48 giờ sau khi ngừng uống rượu. **Các thuốc chống động kinh không được chỉ định trong trường hợp cơn động kinh do hội chứng cai rượu điển hình.** Cần loại trừ các nguyên nhân khác gây cơn động kinh (xem phần Động kinh). Nếu có hạ đường huyết, cần sử dụng thiamin trước khi truyền glucose.
- Hội chứng cai rượu nặng hoặc sảng rượu bao gồm run, ảo giác, kích động, lú lẫn, mất định hướng và cương giao cảm (sốt, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi) thường xuất hiện 72 đến 96 giờ sau khi ngừng uống rượu. Các triệu chứng thường thuyên giảm sau 3 đến 5 ngày. Sảng rượu là biến chứng của 5% và 10% số ca cai rượu, tỷ lệ tử vong tối 15%. Cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác gây sảng (xem Bảng 26-1). Cần điều trị hỗ trợ như sau:
 - Clordiazepoxide là thuốc an thần hiệu quả trong sảng rượu, liều 100 mg tiêm tĩnh mạch hoặc uống mỗi 2 đến 6 giờ nếu cần (liều tối đa 500 mg trong 24 giờ đầu tiên). Trong 24 giờ tiếp theo sử dụng liều bằng nửa liều của 24 giờ đầu và có thể giảm liều dần 25 đến 50 mg mỗi ngày sau đó. Benzodiazepine tác dụng kéo dài có thể dễ dàng giảm liều dần nhưng có thể cần dùng những thuốc tác dụng ngắn hơn (v.d., lorazepam, 1 đến 2 mg tiêm tĩnh mạch hoặc uống mỗi 6 đến 8 giờ nếu cần) ở bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân có giảm độ thanh thai thuốc. Ở những bệnh nhân suy gan nặng, có thể sử dụng oxazepam (15 đến 30 mg uống mỗi 6 đến 8 giờ nếu cần), một thuốc thải qua thận, thay cho clordiazepoxide.
 - Duy trì cân bằng nước, điện giải rất quan trọng. Những bệnh nhân nghiện rượu có nguy cơ hạ magie, hạ kali, hạ đường huyết và mất dịch, có thể rất nặng do sốt, vã mồ hôi và nôn.

Bệnh Alzheimer

ĐẠI CƯƠNG

Alzheimer là bệnh lý thoái hóa thần kinh thường gặp nhất ở bệnh nhân cao tuổi (>60 tuổi), đặc trưng bởi các rối loạn trí nhớ và sa sút trí tuệ.

Dịch tễ học

- Tỷ lệ bệnh <1% trước tuổi 65. 5% đến 10% ở lứa tuổi 65 và khoảng 45% ở lứa tuổi 85.
- Bệnh Alzheimer có tính di truyền thường xuất hiện trước tuổi 65 và có liên quan đến đột biến gen quy định protein tiền chất amyloid (Amyloid precursor protein

-APP) trên nhiễm sắc thể 21, gen presenilin-1 trên nhiễm sắc thể 14, và gen presenilin-2 trên nhiễm sắc thể 1.

- Nguy cơ mắc bệnh trong cuộc đời tăng gấp đôi nếu có anh chị em ruột hoặc cha mẹ được chẩn đoán Alzheimer.

Sinh lý bệnh

Đám rối tơ thần kinh do protein “tau” kèm theo các mảng viêm thần kinh tạo bởi amyloid.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Rối loạn trí nhớ là triệu chứng cần thiết để chẩn đoán bệnh Alzheimer.
- Rối loạn trí nhớ ngắn hạn với các thông tin mới tiếp nhận trong khi trí nhớ với các sự kiện lâu dài vẫn được bảo tồn.
- Trí nhớ sự kiện (Declarative memory) với các hiện tượng và sự kiện bị ảnh hưởng còn trí nhớ công việc (Procedural memory) và khả năng vận động vẫn được duy trì trong giai đoạn sớm của bệnh.
- Khi bệnh tiến triển, ngôn ngữ, các kỹ năng thị giác không gian, khả năng lý luận tóm tắt và chức năng điều hành của não bị tổn thương. Một số bệnh nhân có thể có mất khả năng phối hợp động tác, mất khả năng đọc hiểu và có ảo giác.

Chẩn đoán phân biệt

Xem Bảng 26–2.

Test chẩn đoán

Tiến triển của bệnh có thể được đánh giá bằng các thang điểm Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA) và Clinical Dementia Rating Scale (CDR).

Xét nghiệm

- Chẩn đoán xác định bệnh Alzheimer đòi hỏi có chẩn đoán mô bệnh học.
- Cần loại trừ các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ còn khả năng khắc phục được như thiếu vitamin B₁₂, giang mai thần kinh và suy giáp.

Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp cộng hưởng từ sọ não có thể gợi ý các khả năng chẩn đoán khác.
- Chụp cộng hưởng từ có thể cho thấy teo não lan tỏa trong đó có teo vùng hòi hải mã gấp trong bệnh Alzheimer.
- Chụp cắt lớp phát xạ positron với [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose (FDG-PET, [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography) hoặc chụp cắt lớp vi tính

Bảng 26–2**Chẩn đoán phân biệt của sa sút trí tuệ Alzheimer****Sa sút trí tuệ vùng trán – thái dương**

Thay đổi về nhân cách, hành vi và chức năng điều hành

Sa sút trí tuệ do bệnh mạch não

Tiến triển theo bậc thang do các cơn đột quy tái diễn gây ra

Sa sút trí tuệ thể Lewy

Ảo giác thị giác, rối loạn nhận thức, hội chứng Parkinson, nhạy cảm với các thuốc an thần kinh

Tràn dịch não áp lực bình thường

Tam chứng gồm sa sút trí tuệ, tiểu không tự chủ và dáng đi bất thường

Thiếu vitamin B₁₂**Giang mai thần kinh****Suy giáp****HIV**

phát xạ đơn photon (SPECT–Single photon emission computed tomography) tưới máu có thể chứng minh giảm chuyển hóa và giảm tưới máu trong vùng vỏ não thái dương đỉnh.

- Chụp phát xạ positron có chất đánh dấu amyloid (florbetapir) có thể đo được mức độ lắng đọng amyloid trong não và đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (U.S. Food and Drug Administration–FDA) cấp phép sử dụng trên lâm sàng.

Kỹ năng chẩn đoán

- Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý có thể giúp đưa ra các nhận định cơ bản. Những trắc nghiệm này đôi khi có thể phân biệt sa sút trí tuệ và trầm cảm.
- Phối hợp chẩn đoán hình ảnh cấu trúc và PET có thể giúp chẩn đoán sớm.
- Xét nghiệm dịch não tủy có giảm AB₄₂ và tăng protein “tau” có thể giúp chẩn đoán bệnh Alzheimer trong các cơ sở nghiên cứu.

ĐIỀU TRỊ

- Có thể dùng các thuốc úc chế cholinesterase gồm donepezil, rivastigmine và galantamine để điều trị bệnh Alzheimer giai đoạn sớm.
- Memantine, một chất đối kháng không cạnh tranh với thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) có thể điều trị sa sút trí tuệ mức độ vừa đến nặng.

Động kinh

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Cơn động kinh (Seizure): Do phóng điện quá mức mất kiểm soát của các nơ ron trong não có thể gây ra biến đổi đột ngột chức năng não bộ dẫn tới cơn co giật, các dấu hiệu thực thể nhẹ, rối loạn ý thức hoặc phối hợp các triệu chứng trên.
- Bệnh động kinh (Epilepsy) được định nghĩa là tình trạng các cơn động kinh tái diễn.
- Trạng thái động kinh (Status epilepticus) được định nghĩa là cơn động kinh kéo dài liên tục trên 30 phút hoặc các cơn động kinh tái diễn mà bệnh nhân không hoàn toàn phục hồi giữa các cơn. Mặc dù vậy, trong thực hành lâm sàng, nếu cơn động kinh kéo dài trên 5 phút cần được điều trị như trạng thái động kinh.
- Trạng thái động kinh không co giật (Nonconvulsive status epilepticus) được định nghĩa là tình trạng động kinh về mặt điện học mà không có hoặc chỉ có các bất thường vận động rất kín đáo kèm theo có rối loạn ý thức.
- Aura (cơn động kinh thoáng qua) là một cơn động kinh cục bộ đơn giản biểu hiện bằng các triệu chứng về cảm giác, vận động tự động hoặc tâm thần.
- Tiền triệu là các cảm xúc hoặc cảm giác báo trước cơn động kinh sắp xảy ra.

Phân loại

- Cơn động kinh cục bộ khởi đầu khu trú.
 - **Cơn cục bộ đơn giản:** Không có rối loạn ý thức. Có thể có triệu chứng vận động (giật tay), cảm giác (cảm giác kim châm khu trú), triệu chứng tự động (cảm giác đầy ở thượng vị lan dần lên phía trên) hoặc tâm thần (déjà vu, cảm giác đã từng nhìn thấy).
 - **Cơn cục bộ phức tạp:** Có rối loạn ý thức. Các triệu chứng khác nhau phụ thuộc vùng não tổn thương; thùy thái dương (các triệu chứng tự động như chép miệng hoặc kéo quần áo, nhìn chằm chằm, rối loạn hành vi), thùy trán (hành vi tăng động, động tác đạp xe, vận động vùng khung chậu, và các động tác tự động) hoặc thùy chẩm (các hình ảnh biến dạng, ảo thị). Động kinh thùy trán thường bị chẩn đoán nhầm là các cơn giả động kinh (pseudoseizures) do cơn thường là phức tạp và đôi khi có những triệu chứng kỳ lạ.
- Cơn động kinh toàn thể có nguồn gốc từ hai bán cầu não và, theo định nghĩa, thường có mất ý thức.
 - Có thể khởi đầu là cơn toàn thể hoặc cơn cục bộ sau đó toàn thể hoá.
 - Bao gồm các loại cơn tăng trương lực, co giật, co cứng-co giật, mất trương lực cơ, giật cơ và vắng ý thức.

Dịch tễ học

- Động kinh gặp ở khoảng 70 triệu người trên toàn thế giới với tỷ lệ bệnh ở các nước thu nhập thấp cao gấp đôi các nước thu nhập cao.
- Tỷ lệ mới mắc động kinh trên thế giới trung bình ước tính là 50/100.000 mỗi năm (*Neurology 2011;77(10):1005*).

Nguyên nhân

Các nguyên nhân gây động kinh được liệt kê trong Bảng 26–3. Với những bệnh nhân đã được chẩn đoán động kinh trước đó mà tần suất xuất hiện cơn tăng lên, nguyên nhân phổ biến nhất là không tuân thủ điều trị thuốc chống động kinh đều, không đủ liều thuốc chống động kinh hoặc nhiễm trùng.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Khai thác tiền sử gia đình về động kinh, tiền sử chậm phát triển trí tuệ, chấn thương, các thông tin tiền sử bệnh tật bao gồm các tình trạng trước căn bệnh, tiền sử dùng thuốc đã ngừng hoặc đang sử dụng, dị ứng thuốc, sử dụng chất kích thích và các sự kiện có thể khởi phát cơn động kinh.
- Hỏi bệnh nhân các triệu chứng tiền triệu/aura. Những người chứng kiến cơn động kinh cũng rất quan trọng và nếu quay được video thì tốt hơn. Hỏi bệnh nhân về vấn đề **đại tiểu tiện không tự chủ, cắn vào lưỡi**, hành vi của bệnh nhân sau cơn như thế nào (v.d., lú lẫn, nếu có thì trong bao lâu?).

Khám thực thể

- Cơn động kinh có co giật thường rất dễ xác định.
- Quan sát kỹ để phát hiện các triệu chứng kín đáo của các cơn động kinh không co giật v.d., như các triệu chứng tự động, co giật mặt hoặc các chi, nhai cầu nhìn lệch sang bên và các giai đoạn có rối loạn ý thức xen kẽ với giai đoạn không rối loạn ý thức.
- Bệnh nhân có thể đến viện vào giai đoạn sau cơn, được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi hết cơn cho đến khi trở lại trạng thái tâm thần bình thường. Trong khoảng thời gian này, bệnh nhân có thể lú lẫn, sững sờ và không nhớ các sự kiện trong cơn động kinh. Giai đoạn này có thể kéo dài vài phút hoặc vài giờ (hiếm khi tới vài ngày ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân có tổn thương hệ thần kinh trung ương).
- Liệt sau cơn (hay liệt Todd) là một loại tổn thương thần kinh thoáng qua kéo dài vài giờ hoặc, hiếm hơn, vài ngày sau cơn động kinh.

Bảng 26–3**Nguyên nhân gây động kinh**

- Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương
- Sốt
- Tổn thương não do thiếu oxy
- Đột quy (nhồi máu não hoặc xuất huyết não)
- U não
- Chấn thương sọ não
- Sản giật
- Cường giáp
- Các dị tật não bẩm sinh
- Bệnh di truyền (Phenylketon niệu, Sturge-Weber, u xơ cùi thần kinh...)
- Nhiễm độc chuyển hóa (porphyria, tăng ure máu, suy gan)
- Hội chứng cai (rượu, barbiturates, benzodiazepine, thuốc chống động kinh)
- Ngộ độc thuốc (thuốc chống trầm cảm 3 vòng, cocaine, amphetamine)
- Rối loạn điện giải
 - Hạ natri máu
 - Hạ calci máu
 - Hạ magie máu
 - Hạ đường huyết/tăng đường huyết

Chẩn đoán phân biệt

Một số chẩn đoán cần phân biệt với động kinh gồm:

- Ngất, đặc biệt là ngất có co giật trong đó có các triệu chứng vận động giống co giật (*J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):142)
- Giả động kinh (xem phần tiếp theo)
- Tổn thương não do ngộ độc chuyển hóa
- Run, loạn động
- Giật cơ không động kinh sau thiếu oxy
- Cơn rét run

Test chẩn đoán**Xét nghiệm**

Các xét nghiệm ban đầu gồm điện giải đồ, calci, magie, công thức máu, xét nghiệm nước tiểu, xét nghiệm ma túy trong nước tiểu và nồng độ thuốc chống động kinh nếu có chỉ định.

Chẩn đoán hình ảnh

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh thường được chỉ định để thăm dò các nguyên nhân về mặt tổn thương cấu trúc.

- Chỉ định chụp cắt lớp vi tính sọ não sau cơn cấp. Có thể cần tiêm thuốc cản quang để thăm dò khi nghi ngờ có u.
- Cộng hưởng từ sọ não có hoặc không có thuốc cản quang, với quy trình chụp tập trung phân tích về động kinh, thường được chỉ định để thăm dò một bệnh nhân mới có động kinh.

Kỹ năng chẩn đoán

- Cần chọc dò thắt lưng lấy dịch não tủy nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương. Gửi xét nghiệm dịch não tủy với các xét nghiệm thường quy và phản ứng khuếch đại chuỗi HSV (HSV-polymerase chain reaction [PCR]). Lưu trữ phần dịch não tủy còn lại để làm các xét nghiệm bổ sung nếu có chỉ định sau này.
- Không cần làm điện não đồ để chẩn đoán ban đầu cũng như điều trị trạng thái động kinh có co giật toàn thể. Nếu tình trạng tri giác không cải thiện sau khi cơn động kinh kết thúc, cần làm điện não đồ để loại trừ sự chuyển dạng thành trạng thái động kinh không co giật.
- Điện não đồ thường quy được chỉ định cho mọi trường hợp động kinh mới xuất hiện.
- Điện não đồ video là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nếu nghi ngờ cơn co giật giả động kinh. Một số lượng đáng kể bệnh nhân có cơn co giật giả động kinh (pseudoseizures) (30% đến 50% trong một số nghiên cứu) sẽ xuất hiện cơn động kinh thật sự.

ĐIỀU TRỊ

- **Thường không cần chỉ định điều trị thuốc chống động kinh ngay sau khi bệnh nhân có cơn động kinh đầu tiên** vì khoảng 2/3 số bệnh nhân chỉ có 1 cơn động kinh duy nhất mà không có cơn tái phát (*N Engl J Med* 1998;338(7):429). Dù sao, không cần điều trị nếu cơn co giật đầu tiên khởi phát do các yếu tố có thể giải quyết được.
- Có thể chẩn đoán động kinh sau 2 cơn động kinh tự phát hoặc nhiều hơn. Thường bắt đầu điều trị thuốc chống động kinh sau cơn động kinh thứ hai vì bệnh nhân có nguy cơ cao tiếp tục xuất hiện các cơn co giật sau 2 cơn đầu tiên.
- Điều trị trạng thái động kinh cần hết sức kịp thời vì hiệu quả điều trị càng giảm khi thời gian động kinh càng kéo dài (*Semin Neurol* 2008;28(3):342). (Xem sơ đồ Hình 26-1 về điều trị trạng thái động kinh). Các cơn động kinh kéo dài có thể dẫn đến tổn thương não vĩnh viễn và chắc chắn sẽ gây hậu quả suy tuân hoàn và suy hô hấp, cũng như các biến chứng nguy hiểm tính mạng khác.

Thuốc

- Lựa chọn thuốc chống động kinh cho bệnh nhân cần được cá thể hóa dựa vào hiệu quả tác dụng của thuốc với mỗi thể động kinh, nguy cơ tác dụng phụ của thuốc, tương tác với thuốc khác, giá cả và cơ chế tác dụng của thuốc (*Epilepsia 2006;47:1094*).
- Khoảng một nửa số bệnh nhân mới chẩn đoán động kinh sau khi được kê thuốc chống động kinh sẽ không xuất hiện cơn động kinh tiếp theo (*Epilepsia 2001;42:1255*).
- Khởi đầu điều trị thường dùng một thuốc, có thể điều chỉnh liều cho đến khi không chế được cơn hoặc cho đến khi xuất hiện tác dụng phụ của thuốc.
- Phối hợp thuốc (đa trị liệu) chỉ nên sử dụng sau ít nhất 2 lần đơn trị liệu thất bại.** Thất bại điều trị động kinh bằng 2 loại thuốc là đủ tiêu chuẩn chẩn đoán của động kinh kháng trị và cần tham khảo thêm về vấn đề thăm dò tiền phẫu thuật (*Epilepsia 2010;51(6):1069*).

Thay đổi lối sống

- Bệnh nhân không nên sử dụng các thuốc khác (v.d., những thuốc không cần kê đơn hoặc thuốc đông y) khi chưa hỏi ý kiến bác sĩ vì có thể có tương tác thuốc.
- Bệnh nhân cần ghi lại các cơn động kinh vào một cuốn lịch để xác định các yếu tố khởi phát cơn. Cần sàng lọc xem bệnh nhân có vệ sinh giấc ngủ kém hay không. Phụ nữ có thể có các cơn động kinh vào những ngày kinh nguyệt.
- Bệnh nhân cần giảm uống rượu vì những người uống nhiều rượu (từ 3 cốc/ngày trở lên) có tăng nguy cơ xuất hiện cơn động kinh.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Hội chẩn với chuyên khoa thần kinh để điều trị trạng thái động kinh, đánh giá và điều trị các cơn động kinh mới xuất hiện.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

Bệnh nhân động kinh, đặc biệt là những bệnh nhân không được điều trị, có nguy cơ thấp bị đột tử trong cơn động kinh (Sudden death in epilepsy-SUDEP) (*Lancet Neurology 2011;10(11):961*). Bệnh nhân động kinh không nên đi bơi mà không có người giám sát, tắm bồn, sử dụng các loại máy móc có động cơ hoặc ở những vị trí trên cao có nguy cơ ngã khi bị động kinh (v.d., bệnh nhân nên tránh các tình huống mà họ có thể gây tổn thương cho bản thân hoặc người khác khi có cơn động kinh). Các quy định về cấp bằng lái xe cho bệnh nhân động kinh khác nhau giữa các bang của nước Mỹ. Có thể tìm hiểu chi tiết về luật của các bang ở địa chỉ web <http://www.epilepsyfoundation.org/resources/drivingandtravel.cfm>.

Thở oxy, đo dấu hiệu sinh tồn, đặt đường truyền tĩnh mạch, theo dõi ECG và SpO₂, lấy máu xét nghiệm, khí máu động mạch, đường huyết mao mạch

Bước 1

- Lorazepam 2 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 phút, nhắc lại sau 1 phút, tối liều tối đa 0,1 mg/kg
- Fosphenytoin 20 mg/kg (tương đương phenytoin), truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa 150 mg/phút[^]

Nếu cơn động kinh tiếp diễn, bệnh nhân trong trạng thái động kinh khó điều trị

Bước 2

Thêm Fosphenytoin 10 mg/kg truyền tĩnh mạch hoặc Valproate 30 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 15 phút hoặc chuyển thẳng sang Bước 3

Bước 3

Đặt ống nội khí quản, bắt đầu theo dõi EEG,

- Midazolam 0,2 mg/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 0,1 mg/kg/giờ hoặc
- Propofol 1–2 mg/kg tiêm tĩnh mạch liều nạp, sau đó truyền tĩnh mạch 2 mg/kg/giờ* hoặc
- Pentobarbital 5 mg/kg liều nạp tốc độ 50 mg/phút, sau đó truyền tĩnh mạch 1 mg/kg/giờ

Chỉnh liều các thuốc để cắt cơn co giật hoặc cắt cơn trên EEG

[^]Kiểm tra nồng độ phenytoin sau 2 giờ truyền liều nạp. Nồng độ phải đạt từ 20–25.

*Sử dụng propofol liều cao >2 ngày có thể dẫn tới nguy cơ ngộ độc propofol gây chết người.

Hình 26-1. Điều trị trạng thái động kinh. ECG (electrocardiogram), điện tâm đồ; EEG (electroencephalogram), điện não đồ, (Chỉnh sửa từ Arif H. Hirsch LJ. Điều trị trạng thái động kinh. (Semin Neurol 2008; 28(3):342).

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Cần có lịch khám định kỳ theo dõi để kiểm tra nồng độ thuốc, công thức máu, chức năng gan, thận. Cần theo dõi sát các tác dụng phụ của thuốc sau khi bắt đầu sử dụng thuốc chống động kinh.
- Các nguyên nhân gây động kinh có thể điều trị khỏi (v.d., hạ natri máu, ngộ độc thuốc, hội chứng cai rượu) không cần điều trị chống động kinh kéo dài.

Bệnh mạch não

ĐẠI CƯƠNG

- Đột quy là một trường hợp cấp cứu cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Ghi nhớ rằng “THỜI GIAN LÀ NÃO” (TIME IS BRAIN).
- Đặc trưng của đột quy là sự gián đoạn đột ngột dòng máu nuôi một vùng não chuyên biệt nào đó gây ra các triệu chứng thần kinh.
- Sự biến thiên về rối loạn chức năng thần kinh sau khi xuất hiện đột quy hoặc các rối loạn chức năng thần kinh trong thời gian ngắn còn được gọi là thiếu máu não thoáng qua (transient ischemic attack–TIA) gợi ý mô não có nguy cơ nhồi máu có thể hồi phục bằng các điều trị tái tưới máu.

Dịch tễ học

Hơn 750.000 trường hợp đột quy mỗi năm ở Mỹ và đó là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ tư tại Mỹ.

Nguyên nhân

- Đột quy do thiếu máu** có thể chia thành các dưới nhóm gồm xơ vữa, thuỷt tắc mạch, giảm tưới máu não hay do tình trạng tăng đông trong lòng mạch (hiếm gặp).
 - Xơ vữa mạch** là hậu quả của việc giảm dòng máu lưu thông trong lòng động mạch hoặc thuỷt tắc huyết khối tới đoạn xa của các nhánh động mạch não.
 - Huyết khối do xơ vữa là nguyên nhân hình thành huyết khối thường gặp nhất ở các mạch máu lớn.
 - Các nguyên nhân khác ít gặp hơn gồm bóc tách thành mạch, loạn sản xơ cơ, bệnh Moyamoya, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ.
 - Thoái hóa mỡ dạng kính (lipohyalinosis), thường do tăng huyết áp, là nguyên nhân phổ biến nhất ở các bệnh mạch máu nhỏ.
 - Đột quy do thuỷt tắc có nguồn gốc từ tim** chiếm khoảng 20% nhồi máu não. Các bệnh lý tim mạch có nguy cơ cao gây thuỷt tắc gồm rung nhĩ, cuồng nhĩ kéo dài, bệnh van tim do thấp, huyết khối buồng tim, bệnh cơ tim giãn, van tim nhân tạo, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, viêm nội tâm mạc không do nguyên

nhân nhiễm khuẩn (hội chứng kháng phospholipid, viêm nội tâm mạc ở người suy dinh dưỡng-marantic endocarditis, viêm nội tâm mạc Libman-Sachs), hội chứng suy nút xoang-sick sinus syndrome và sau phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành (Coronary artery bypass graft–CABG).

- **Giảm tưới máu não** xuất hiện do các rối loạn từ hệ tuần hoàn hệ thống và thường dẫn tới các triệu chứng do tổn thương ở cả hai bán cầu. Vùng nhồi máu thường xuất hiện ở khu vực giáp ranh giữa các vùng cấp máu của các động mạch não.
- Trạng thái tăng đông có thể dẫn tới huyết khối trong động mạch. Hiện tượng này thường gặp trong bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh đa hồng cầu, bệnh tăng tiểu cầu vô căn nguyên phát, xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng kháng phospholipid, bệnh tăng homocysteine...
- Thiếu hụt một số yếu tố như yếu tố V Leiden, protein C và S, anti-thrombin (AT)-III cũng có thể dẫn tới nhồi máu não tĩnh mạch chứ không phải nhồi máu não động mạch.
- **Đột quy do xuất huyết** chiếm tỷ lệ khoảng 20%.
 - Vị trí **chảy máu não** có thể giúp định hướng nguyên nhân.
 - Chảy máu ở các nhân xám trung ương, đồi thị hoặc cầu não thường do tăng huyết áp mạn tính.
 - Bệnh động mạch nhiễm tinh bột thường gây chảy máu ở các thùy não và là nguyên nhân hay gặp nhất ở người già.
 - Các nguyên nhân khác có thể gây đột quy do xuất huyết não gồm chấn thương sọ não, sử dụng thuốc chống đông, sử dụng thuốc gây nghiện (cocaine hoặc amphetamines), dị dạng thông động tĩnh mạch (AVM-Arteriovenous malformation), u não, các bệnh máu, chảy máu sau nhồi máu não và các bệnh viêm mạch.
 - **Chảy máu dưới nhện do vỡ các túi phình động mạch não**, gây chảy máu vào khoang dưới nhện (chứa dịch não tủy) và gây ra xuất huyết dưới nhện. Các nguyên nhân như tăng huyết áp, hút thuốc, yếu tố gen cũng như huyết khối nhiễm khuẩn (thường gặp trong phình mạch do nấm-mycotic aneurysms) đều góp phần hình thành phình mạch não.
- **Huyết khối xoang tĩnh mạch não** là hiện tượng huyết khối gây tắc các xoang tĩnh mạch não. Hiện tượng này thường gặp ở các bệnh nhân có tình trạng tăng đông trong lòng mạch như thai nghén giai đoạn cuối, sau sinh, bệnh nhân ung thư và các bệnh nhân có tình trạng tăng đông khác cũng như các bệnh nhân bị chấn thương hoặc viêm/nhiễm trùng lân cận. Huyết khối xoang tĩnh mạch có thể biểu hiện dưới dạng nhồi máu não và/hoặc xuất huyết não.

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với đột quy do nhồi máu gồm tăng huyết

áp, thiếu máu não thoáng qua, tiền sử đột quy, hẹp động mạch cảnh, đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, nghiện rượu, sử dụng thuốc tránh thai đường uống, béo phì, yếu tố gen và tuổi.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Thời điểm khởi phát bệnh là yếu tố quyết định trong trường hợp bệnh nhân được cân nhắc điều trị liệu pháp tiêu sợi huyết. Thời điểm khởi phát được tính là thời điểm cuối cùng người bệnh còn trong trạng thái bình thường chứ không phải là thời điểm mà người bệnh được phát hiện với các triệu chứng thiếu hụt thần kinh.
- Triệu chứng khởi phát thường xuất hiện đột ngột. Cần khai thác quá trình tiến triển hoặc các thay đổi về triệu chứng bệnh cũng như **thời điểm cuối cùng bệnh nhân còn bình thường**.
- Tiền sử thiếu máu não thoáng qua (v.d., mất thị lực một bên thoáng qua, thất ngôn, loạn ngôn, liệt hay rối loạn cảm giác) có thể giúp định hướng đến nguyên nhân do xơ vữa mạch máu, nhóm nguyên nhân thường gặp nhất trong đột quy.
- Khai thác về tiền sử loạn nhịp tim và các yếu tố nguy cơ gây xơ vữa mạch.
- Tiền sử chấn thương cổ hoặc tập vật lý trị liệu cần được kiểm tra để đánh giá tình trạng phình tách thành mạch.
- Xuất huyết dưới nhện thường khởi phát đột ngột với triệu chứng đau đầu dữ dội (v.d., “chưa bao giờ đau như thế này”). Các dấu hiệu khác như lơ mơ, hôn mê, sốt, nôn, co giật và đau lưng cũng có thể xuất hiện.
- Chảy máu trong não thường khởi phát với các dấu hiệu thần kinh kết hợp với đau đầu, nôn hay lú lẫn.
- Huyết khối xoang tĩnh mạch thường xuất hiện với các dấu hiệu và triệu chứng của tăng áp lực nội sọ như đau đầu, liệt dây VI hai bên, nhìn mờ và phù gai thị.

Khám thực thể

- Khám lâm sàng thần kinh một cách kỹ càng có thể giúp định khu tổn thương trong đa số các trường hợp.
- Nhìn chung, đột quy não hệ mạch cảnh (vòng tuần hoàn trước) thường dẫn đến các triệu chứng thiếu hụt chức năng thần kinh (liệt nửa người, bán manh, mất cảm giác do tổn thương vỏ não, thường kèm với thất ngôn và mất nhận thức) đối bên với bán cầu bị tổn thương.
- Đột quy não hệ sống nền (vòng tuần hoàn sau) thường dẫn tới các thiếu hụt vận động/cảm giác một bên hoặc hai bên, thường kết hợp với các dấu hiệu tổn thương dây thần kinh sọ và các dấu hiệu thần não (chóng mặt, nhìn đôi, mất điều hòa vận động).

- Hội chứng Horner (sụp mi, co đồng tử, giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên) kèm theo liệt nửa người đối bên thường giúp hướng tới phình tách động mạch cảnh. Hội chứng Horner kèm theo rung giật nhăn cầu và mất cảm giác đau nhiệt nửa mặt cùng bên cũng như mất cảm giác đau nhiệt nửa người đối bên giúp chẩn đoán nhồi máu hành não bên (động mạch tiêu não sau dưới [Posterior Inferior Cerebellar Artery–PICA]) (v.d., hội chứng Wallenberg).
- Các thăm khám lâm sàng tổng quát còn lại nên tập trung vào các nguyên nhân bệnh có thể xảy ra. Khám phát hiện mạch bất thường, loạn nhịp tim, rung miu, tiếng thổi mạch cảnh, các dấu hiệu của huyết khối.

Chẩn đoán phân biệt

Các chẩn đoán phân biệt gồm liệt sau co giật (liệt Todd), đau đầu migraine có triệu chứng thiếu hụt thần kinh, tăng đường huyết hoặc hạ đường huyết.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Trong giai đoạn cấp (v.d., cần đánh giá sớm để điều trị tiêu sợi huyết), cần làm xét nghiệm công thức máu (có số lượng tiểu cầu), thời gian prothrombine (PT–Prothrombin time), tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR–International normalized ratio), thời gian aPTT (Activated partial thromboplastin) và đường máu.
- Các xét nghiệm sau cũng nên được chỉ định nhưng không cần chỉ định cấp: bilan chuyên hóa cơ bản (Basic metabolic panel–BMP), troponin, bilan mỡ máu, HbA1C. Các xét nghiệm như máu lắng (Erythrocyte sedimentation rate–ESR) và cấy máu (nếu nghi có viêm nội tâm mạc), xét nghiệm chẩn đoán giang mai (Rapid plasma reagins–RPR), kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng cardiolipin, sàng lọc ngộ độc thuốc và HIV không phải là các xét nghiệm sàng lọc thông thường nhưng cũng có thể được chỉ định tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng.

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ (Electrocardiogram–ECG) nên được làm để tìm rung nhĩ hoặc các biến đổi do thiếu máu.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Chụp cắt lớp vi tính sọ não không tiêm thuốc cản quang** nên được thực hiện ngay để có thể phân biệt giữa chảy máu não và nhồi máu não. Phương pháp này có thể phát hiện chảy máu trong hầu hết các trường hợp tuy nhiên không nhạy trong phát hiện nhồi máu não cấp. Đây là thăm dò quan trọng giúp quyết định điều trị thuốc tiêu sợi huyết. Cắt lớp vi tính sọ não có thể phát hiện khoảng 90% các trường hợp chảy máu dưới nhện trong 24 giờ đầu.
- **Chụp cộng hưởng từ** là phương pháp chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy cao nhất

trong chẩn đoán đột quy não. Các hình ảnh của chuỗi xung Diffusion có khả năng phát hiện rất sớm các tổn thương đột quy. Trong trường hợp đột quy mạch não đã rõ trên lâm sàng, việc chỉ định cộng hưởng từ không phải lúc nào cũng cần thiết do nó ít ảnh hưởng tới chiến lược điều trị trong hầu hết các trường hợp.

- **Chụp mạch cộng hưởng từ (MR angiography–MRA)** và chụp tĩnh mạch là phương tiện chẩn đoán không xâm nhập có giá trị cao trong đánh giá tình trạng các động mạch và tĩnh mạch lớn. Chụp mạch cộng hưởng từ vùng cổ có thuốc cản quang có thể được áp dụng để sàng lọc các trường hợp hẹp mạch cảnh.
- **Siêu âm Doppler mạch cảnh** giúp đánh giá không xâm nhập một phần tình trạng hẹp mạch cảnh và nên được chỉ định cho các trường hợp đột quy thuộc vòng tuần hoàn trước.
- **Siêu âm tim 2D qua thành ngực** có tác dụng trong phát hiện huyết khối trong các buồng tim, sùi van tim, hẹp van, suy van, shunt phải trái. Ở một số bệnh nhân, siêu âm tim có thể cần thiết để đánh giá huyết khối trong nhĩ trái.

Kỹ năng chẩn đoán

- **Chụp mạch não** là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các dị dạng mạch nhưng có thể bỏ sót những túi phình nhỏ. Một số phẫu thuật viên đòi hỏi cần chụp mạch não trước khi thực hiện phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh (carotid endarterectomy–CEA).
- Nếu nghi ngờ có chảy máu dưới nhện nhưng cắt lớp vi tính não âm tính, cần **chọc dịch não tủy** để chẩn đoán xác định:
 - Ống 1 và ống 4 được dùng để đếm tế bào. Nếu số lượng hồng cầu giảm dần từ ống 1 đến ống 4, thì máu trong dịch não tủy có thể do chọc vào mạch máu chứ không phải xuất huyết dưới nhện.
 - Nếu dịch não tủy có màu đỏ máu, dịch này cần được ly tâm để tìm nhiễm sắc vàng (xanthochromia). Nhiễm sắc vàng là kết quả của quá trình ly giải hồng cầu và cần khoảng vài giờ để hình thành, nếu có nhiễm sắc vàng thì khả năng chảy máu là xuất huyết dưới nhện chứ không phải máu do chọc vào mạch máu.

ĐIỀU TRỊ

- Cần theo dõi liên tục các dấu hiệu sinh tồn và nồng độ O₂ máu.
- Kiểm soát tăng huyết áp sau khi nhồi máu não:
 - Áp lực tưới máu ở vùng mô não được cấp máu ở đoạn xa của động mạch bị tắc thường thấp. Áp lực tưới máu não phụ thuộc một phần vào huyết áp động mạch trung bình. Vì vậy cần phải giữ huyết áp tăng ở mức cao vừa phải để có thể duy trì đủ áp lực tưới máu cho phần não tổn thương.
 - Hạ huyết áp quá nhanh thường gây nên suy giảm chức năng thần kinh (*Neurology* 2003;61(8):1047), mặc dù vấn đề này đang còn nhiều tranh cãi (xem phần sau).

- Bệnh nhân đột quy não cấp thường có tăng huyết áp đi kèm. Huyết áp có thể tự giảm trong vài ngày sau đột quy.
- Mặc dù vẫn đề kiểm soát huyết áp trong giai đoạn cấp của đột quy còn nhiều tranh cãi song không nên hạ huyết áp một cách đột ngột trừ khi cần điều trị hội chứng vành cấp (Acute coronary syndrome—ACS), suy tim sung huyết, hoặc tăng huyết áp ác tính ảnh hưởng cơ quan đích hoặc có huyết áp tâm thu >220 hoặc huyết áp tâm trương >120 (*Stroke* 2007;38(5):1655). Việc hạ áp cần được thực hiện cẩn trọng, mục tiêu hạ áp là giảm khoảng 15% trong 24 giờ đầu.
- Điều trị xuất huyết nội sọ gồm điều trị hỗ trợ, hạ huyết áp từ từ và nặm đầu cao 15 độ.
- Điều trị xuất huyết dưới nhện phụ thuộc vào nguyên nhân (bằng phẫu thuật kẹp clip hoặc bằng can thiệp mạch sử dụng coil).
 - Điều trị hỗ trợ bao gồm nghỉ ngơi tại giường, an thần, giảm đau, nhuận tràng để phòng tăng áp lực nội sọ đột ngột.
 - Bù thể tích tuần hoàn, nâng huyết áp hoặc nong bóng đôi khi được sử dụng để giúp hồi phục các tổn thương thần kinh do co mạch.

Thuốc

- Hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp ([rt-PA] Recombinant tissue plasminogen activator) hiện là thuốc duy nhất được FDA cấp phép trong điều trị nhồi máu não cấp tính, các thuốc khác hiện đang được xem xét.
 - Điều trị rt-PA cần được thực hiện trong vòng 4,5 giờ đầu tiên sau khởi phát (*N Engl J Med* 2008;359(13):1317) nhưng càng sớm càng tốt (không trì hoãn trong thời gian 4,5 giờ cửa sổ để theo dõi bệnh nhân có tự hồi phục không).
 - Điều trị rt-PA làm tăng nguy cơ xuất huyết não có triệu chứng so với nhóm giả dược nhưng không gây ảnh hưởng lớn tới tỷ lệ tử vong sau 3 tháng và 12 tháng.
 - Các tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian cửa sổ 0 đến 3 giờ và 3 đến 4,5 giờ được trình bày ở (Bảng 26-4 và Bảng 26-5). Tuy nhiên cần liên lạc ngay với “nhóm điều trị đột quy cấp” để đánh giá toàn bộ tất cả các trường hợp đột quy não cấp bởi một số bệnh nhân dù không đủ tiêu chuẩn điều trị rt-PA đường tĩnh mạch nhưng lại có thể điều trị được bằng các biện pháp can thiệp khác như điều trị t-PA qua đường động mạch hay can thiệp động mạch chọn lọc qua catheter.
 - Không được sử dụng aspirin, heparin và warfarin trong 24 giờ đầu sau điều trị rt-PA.
- Các phương pháp điều trị khác gồm lấy cục máu đông và tiêu huyết khối nội mạch chỉ có thể áp dụng ở một số trung tâm.
- Aspirin làm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong ở các bệnh nhân tai biến mạch não do mảng xơ vữa và thường được dùng với liều đầu tiên 325 mg trong vòng 24 đến 48 giờ sau khởi phát. Có thể giảm liều xuống 81 mg sau giai đoạn cấp tính.

Bảng 26-4**Tiêu chuẩn chấp nhận/loại trừ để sử dụng tPA đường tĩnh mạch trong đột quỵ cấp từ 0 đến 3 giờ****Đủ điều kiện sử dụng tPA**

1. Tuổi 18
2. Chẩn đoán lâm sàng đột quỵ não do thiếu máu dẫn đến các thiếu hụt về thần kinh rõ ràng và chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang không thấy có xuất huyết não.
3. Thời gian khởi phát triệu chứng của đột quỵ cho đến khi bắt đầu điều trị ít hơn 180 phút (3 giờ).

Chống chỉ định

1. Triệu chứng nghèo nàn hoặc tiến triển nhanh chóng.
2. Đã có tiền sử đột quỵ hoặc chấn thương sọ não trong vòng 3 tháng gần đây.
3. Phẫu thuật lớn trong vòng 14 ngày gần đây.
4. Tiền sử chảy máu nội sọ.
5. Huyết áp tâm thu >185 mm Hg.
6. Huyết áp tâm trương >110 mm Hg.
7. Cần điều trị tích cực để hạ huyết áp.
8. Có triệu chứng gợi ý xuất huyết dưới nhện.
9. Sử dụng heparin trong 48 giờ gần đây và có PTT tăng**
10. Bệnh nhân được điều trị thuốc chống đông dạng tiêm (không phải liều dự phòng) trong 48 giờ trước (v.d., enoxaparin).**
11. Bệnh nhân sử dụng dabigatran trong 48 giờ trước (bất kể PTT như thế nào).**
12. Bệnh nhân sử dụng dabigatran quá 48 giờ VÀ PTT tăng.**
13. Có tổn thương rách động mạch ở vị trí không băng ép được trong vòng 7 ngày.
14. Xuất huyết tiêu hóa hoặc tiết niệu trong vòng 21 ngày.
15. INR $>1,7$.**
16. Số lượng tiểu cầu $<100.000/\text{mm}^3$.
17. Co giật khi xuất hiện đột quỵ (các triệu chứng thần kinh có thể nằm trong bệnh cảnh của co giật hoặc sau co giật chứ không phải là đột quỵ mới xảy ra).
18. Đường máu <50 mg/dL (nếu đường máu >400 mg/dL cần nghĩ đến nguyên nhân khác như các tổn thương cũ được bộc lộ rõ ràng hơn chứ không phải đột quỵ mới xảy ra).

**Vì thời gian rất quan trọng, không nên trì hoãn liệu pháp tiêu sợi huyết để đợi kết quả xét nghiệm PT, PTT hay số lượng tiểu cầu trừ khi có chảy máu hoặc nghi ngờ giảm tiểu cầu, bệnh nhân đang sử dụng warfarin, heparin hoặc dabigatran hoặc không rõ tiền sử sử dụng thuốc chống đông.

PT (prothrombin time), thời gian prothrombin; PTT (partial thromboplastin time), thời gian thromboplastin bán phần; tPA (tissue plasminogen activator), yếu tố hoạt hóa plasminogen mô.

Dữ liệu của Hướng dẫn điều trị đột quỵ cấp của tổ chức tim mạch Mỹ 2007. Stroke 2007;38(5):1655.

Bảng 26–5**Tiêu chuẩn chấp nhận/loại trừ để sử dụng tPA đường tĩnh mạch trong đột quỵ cấp từ 3 đến 4,5 giờ****Đủ điều kiện sử dụng tPA**

1. Tuổi từ 18 đến 80
2. Chẩn đoán lâm sàng đột quỵ não do thiếu máu dẫn đến các thiếu hụt về thần kinh rõ ràng và chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang không thấy có xuất huyết não.
3. Thời gian khởi phát triệu chứng của đột quỵ cho đến khi bắt đầu điều trị **từ 3–4,5 giờ**.

Chống chỉ định

1. Triệu chứng nghèo nàn hoặc tiến triển nhanh chóng
2. Co giật khi xuất hiện đột quỵ
3. Phẫu thuật lớn hoặc chấn thương sọ não **trong vòng 3 tháng gần đây**
4. Đường máu **<50 hoặc >400 mg/dL**
5. Tiền sử đột quỵ trong 3 tháng gần đây
6. Tiền sử hoặc nghi ngờ chảy máu nội sọ
7. Huyết áp tâm thu **>185 mm Hg** hoặc huyết áp tâm trương **>110 mm Hg** hoặc cần điều trị tích cực để hạ huyết áp (**cần sử dụng nhiều hơn 1 liều thuốc đường tĩnh mạch**)
8. Có triệu chứng gợi ý xuất huyết dưới nhện
9. Mới có tổn thương rách động mạch ở vị trí không băng ép được, mới ép tim ngoài lồng ngực, mới sinh đẻ (**<10 ngày**)
10. Sử dụng heparin trong 48 giờ gần đây và có PTT tăng
11. **Bệnh nhân sử dụng Coumadin kể cả có PT/INR bình thường.**
12. **Tiền sử tổn thương thần kinh trung ương** (v.d., tổn thương ác tính, phình tách mạch, phẫu thuật sọ não hoặc tủy sống)
13. Bệnh nhân được điều trị thuốc chống đông dạng tiêm (không phải liều dự phòng) trong 48 giờ trước (v.d., enoxaparin)
14. Bệnh nhân sử dụng dabigatran trong 48 giờ trước (bất kể PTT như thế nào)
15. Bệnh nhân sử dụng dabigatran quá 48 giờ VÀ PTT tăng
16. Số lượng tiểu cầu **<100.000/mL**
17. Đột quỵ mức độ nặng trên lâm sàng (**NIHSS>25**) hoặc trên chẩn đoán hình ảnh (**>1/3 vùng cấp máu của động mạch não giữa**)
18. Tiền sử đột quỵ có liệt (**MRS từ 2 trở lên**) và điều trị đái tháo đường.
19. Tiền sử xuất huyết nội tạng.
20. Mới có chảy máu nặng đe dọa tính mạng
21. **Xuất huyết võng mạc** (v.d., trong đái tháo đường, rối loạn thị lực có thể gợi ý xuất huyết võng mạc).
22. **Viêm tụy cấp, loét đường tiêu hóa trong vòng 3 tháng, giãn tĩnh mạch thực quản, phình tách động mạch hoặc dị dạng thông động tĩnh mạch.**
23. **Các bệnh lý khác có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu** như tiền sử viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, viêm màng ngoài tim hoặc bệnh gan nặng.

(Chữ đậm là chỗ khác với tiêu chuẩn từ 0–3 giờ)

MRS (modified Rankin Scale): thang điểm Rankin cải tiến, NIHSS (National Institute of Health stroke scale): thang điểm đánh giá đột quỵ của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ, PT/INR, thời gian prothrombin/tỷ số chuẩn hóa quốc tế, PTT: thời gian thromboplastin bán phần, tPA: yếu tố hoạt hóa plasminogen mờ.

- Các thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu khác (clopidogrel, aspirin/dipyridamole) có thể có hiệu quả ở một số trường hợp nhất định. Các thuốc này hiệu quả hơn aspirin trong dự phòng thứ phát đột quy. Tuy nhiên không có bằng chứng về các ích lợi khi sử dụng kết hợp hai loại thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trong dự phòng thứ phát đột quy.
- Không khuyến cáo sử dụng heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp (Low molecular weight heparin-LMWH) hay warfarin trong giai đoạn cấp của nhồi máu não.
- Các thuốc chống đông như warfarin, dabigatran, rivaroxaban hay apixaban được chỉ định để phòng tai biến mạch não tái phát do huyết khối ở các bệnh nhân có rung nhĩ. Mục tiêu INR khi điều trị bằng Coumadin là 2 đến 3 (*Stroke* 2007;38(5):1655).
- Nimodipine (một thuốc thuộc nhóm chẹn kênh calci) cải thiện hiệu quả điều trị ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện và làm giảm tỷ lệ nhồi máu kết hợp nhưng cũng có một số tác dụng phụ.
- Điều trị chống đông với heparin/LMWH sau đó kết hợp warfarin được chỉ định cho huyết khối xoang tĩnh mạch có hoặc không có nhồi máu chảy máu. Cần tránh sử dụng liều bolus heparin để điều chỉnh aPTT trong bệnh cảnh chảy máu. Cần theo dõi chặt chẽ và duy trì aPTT giữa 60 và 80 giây.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Phục hồi chức năng vật lý, tập luyện và ngôn ngữ trong phục hồi chức năng sau đột quy.
- Bệnh nhân đột quy bị rối loạn nuốt hoặc nói khó hoặc liệt mặt cần tránh ăn đường miệng tuyệt đối cho tới khi được chuyên gia đánh giá khả năng nuốt.

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật bóc tách nội mạc động mạch cảnh làm giảm nguy cơ tai biến và tử vong ở bệnh nhân bị cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua hoặc có đột quy não nhẹ và có hẹp động mạch cảnh cùng bên mức độ nặng (70 đến 99%) (*N Engl J Med* 1991;325(7):445).
 - Nghiên cứu CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting) đã cho thấy đặt stent mạch cảnh có hiệu quả ngang với phẫu thuật bóc tách nội mạc động mạch cảnh (*N Engl J Med* 2010;363:11).
 - Cần hội chẩn ý kiến chuyên khoa thần kinh trước khi quyết định lựa chọn một trong hai phương pháp can thiệp nói trên.
- Bóc tách nội mạc động mạch cảnh ở các bệnh nhân hẹp mạch cảnh nặng ($\geq 60\%$) không triệu chứng làm giảm nguy cơ đột quy cùng bên sau 5 năm ở nam giới, với tỷ lệ biến chứng phẫu thuật/can thiệp mạch <3% (*JAMA* 1995;273(18):1421; *Stroke* 2004;35(10):2425).

- Phẫu thuật mở sọ bán phần có thể làm tăng khả năng sống ở những bệnh nhân nhồi máu rộng một bên bán cầu có phù não nặng kèm theo. Cần hội chẩn phẫu thuật thần kinh sớm ở những bệnh nhân này.
- Nhồi máu hoặc tụ máu trong bán cầu đại não có thể gây chèn ép thân não hoặc làm tràn dịch não do tắc nghẽn, và cần can thiệp ngoại khoa cấp cứu.

Thay đổi lối sống/Nguy cơ

Điều chỉnh các yếu tố nguy cơ (Bảng 26–6) gồm:

- Điều trị hạ áp có lợi ngay cả ở các bệnh nhân đột quy không có tăng huyết áp (*Lancet* 2001;358(9287):1033).
- Kiểm soát đường huyết rất quan trọng để tránh hạ hoặc tăng đường huyết.
- Bỏ hút thuốc lá.
- Điều chỉnh lipid máu: Điều chỉnh LDL <100 mg/dL, nghiên cứu SPARCL đưa khuyến cáo kiểm soát chặt hơn với mục tiêu <70 mg/dL (*N Engl J Med* 2006;355:549).
- Điều trị ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn (Obstructive sleep apnea–OSA).
- Nên ngừng sử dụng thuốc tránh thai đường uống ở phụ nữ có đột quy.

BIẾN CHỨNG

- Phù não sau nhồi máu thường gấp ở 48 đến 72 giờ sau khởi phát và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong khoảng thời gian này.
- Chuyển dạng chảy máu sau nhồi máu não thường gấp ở bệnh nhân có điều trị chống đông hoặc có nhồi máu rộng, đặc biệt là bệnh nhân nhồi máu do thuyên tắc.

Bảng 26–6

Dự phòng thứ phát đột quy (“BLASTED”)

- B. Blood pressure:** Kiểm soát huyết áp
- L. LDL:** Kiểm soát LDL
- A. ASA** (thuốc chống ngưng tập tiểu cầu), **A1c:** Kiểm soát A1c
- S. Stroke management:** Chăm sóc y tế đột quy và phục hồi chức năng (khác nhau giữa các cơ sở y tế)
 - Vật lý trị liệu, liệu pháp vận động, liệu pháp ngôn ngữ, hướng dẫn y tế về đột quy, hướng dẫn y tế về đái tháo đường, bỏ thuốc lá
- T. Telemetry:** Theo dõi
- E. Echocardiography:** Siêu âm tim
- D. Doppler:** siêu âm Doppler, **Diabetes:** đái tháo đường (kiểm soát A1c, hướng dẫn...)

ASA: acetylsalicylic acid, LDL (low-density lipoprotein): lipoprotein tyã troảng thêep.

Đau đầu

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

- **Hội chứng đau đầu nguyên phát** bao gồm đau migraine kèm theo (classic migraine, migraine kinh điển) hoặc không kèm theo (common migraine, migraine phổ biến) aura, đau nửa đầu đáp ứng với indomethacin, đau đầu căng thẳng, đau đầu hàng ngày mạn tính, đau đầu kiệu chùm (cluster headache).
- **Đau đầu thứ phát** có các nguyên nhân cụ thể và biểu hiện triệu chứng phụ thuộc nguyên nhân (v.d., chảy máu dưới nhện, u, hội chứng bệnh não hố sau có hồi phục (Posterior reversible encephalopathy syndrome–PRES), lạm dụng thuốc giảm đau và do điều trị).
- **Đau đầu migraine không có aura (phổ biến)**: Có ít nhất 5 cơn đau kéo dài từ 4 đến 72 giờ. Triệu chứng bao gồm ít nhất 2 trong số các triệu chứng sau: vị trí đau 1 bên, đau theo nhịp mạch đậm, mức độ đau trung bình đến nặng, tăng khi hoạt động, kèm theo ít nhất 1 trong các triệu chứng: buồn nôn, nôn, sợ ánh sáng và/or sợ tiếng động.
- **Đau đầu migraine có aura (kinh điển)**: Tương tự như trên, ngoại trừ cần có ít nhất 2 cơn đau đầu có kèm theo dấu hiệu báo trước kéo dài từ 4 phút đến 1 giờ (kéo dài quá 60 phút là dấu hiệu báo động). Aura sẽ có tiến triển từ từ, hồi phục hoàn toàn, có thể xảy ra trước, trong, hoặc sau cơn đau đầu.
- **Đau đầu kiệu chùm (cluster headache)**: Đau đầu vùng hố mắt hoặc thái dương một bên, chảy nước mắt, viêm kết mạc, ngạt mũi, chảy mũi, phù mặt, co đồng tử, sụp mi và phù mí mắt.
- **Đau đầu phản ứng** (do lạm dụng thuốc giảm đau): Xuất hiện khi sử dụng kéo dài thuốc giảm đau hoặc thuốc an thần.
- **Đau dây thần kinh sinh ba (đau dây V)**: Đau thành từng cơn nhói buốt một bên. Cần loại trừ bệnh xơ cứng rải rác.
- **Viêm động mạch thái dương**: Đau đầu âm ỉ một bên với động mạch thái dương dày lên và ngoằn ngoèo. Bệnh hầu như chỉ gặp ở người trên 60 tuổi, đau hàm, sốt nhẹ, máu lắng tăng và CRP tăng.

Nguyên nhân

Các nguyên nhân gây đau đầu thứ phát bao gồm:

- Chảy máu dưới màng cứng, chảy máu trong não, chảy máu dưới nhện, dị dạng thông động tĩnh mạch não, áp-xe não, viêm màng não, viêm não, viêm mạch, tràn dịch não do tắc nghẽn và thiếu máu não hoặc nhồi máu não.
- Tăng áp lực nội sọ vô căn (giả u não) biểu hiện đau đầu, phù gai thị, nhìn đôi và tăng áp lực dịch não tủy ($>20 \text{ cm H}_2\text{O}$ ở tư thế nằm nghiêng).

- Các nguyên nhân ngoài sọ gồm: viêm động mạch tê bào khồng lồ, viêm xoang, glaucoma, viêm thần kinh thị, bệnh răng miệng (gồm cả hội chứng khớp thái dương hàm) và bệnh của cột sống cổ.
- Các nguyên nhân toàn thân gồm: sốt, nhiễm virus, thiếu oxy, ngộ độc carbon monoxide, tăng carbonic máu, tăng huyết áp, dị ứng, thiếu máu, hội chứng cai caffeine, thuốc vận mạch hoặc thuốc độc (nitrites).
- Trầm cảm là nguyên nhân phổ biến gây đau đầu kéo dài, kháng trị. Các bảng câu hỏi về dấu hiệu của trầm cảm và loại trừ các nguyên nhân khác giúp khẳng định chẩn đoán.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Đột ngột xuất hiện đau đầu trầm trọng (**cơn đau đầu tồi tệ nhất trong đời**) hoặc đau đầu trầm trọng dai dẳng đạt tới cường độ cao nhất trong vài giây hoặc vài phút đòi hỏi thăm dò ngay lập tức để tìm chảy máu dưới nhện.
- Tiền sử cần tập trung vào:
 - Tuổi khởi phát
 - Tần số, cường độ và thời gian kéo dài cơn đau
 - Các yếu tố khởi phát, các yếu tố liên quan (vòng kinh), triệu chứng đi kèm (sợ ánh sáng, sợ tiếng động, buồn nôn, nôn...) và các yếu tố giảm đau
 - Vị trí và tính chất cơn đau (nhói buốt hay âm ỉ...)
 - Số cơn đau trong 1 tháng bao gồm cả những cơn đau người bệnh phải nghỉ ngơi
 - Tiền sử gia đình có đau đầu migraine
 - Chế độ ăn (sử dụng caffeine) và giấc ngủ
 - Sử dụng thuốc giảm đau, gồm các thuốc không cần kê đơn

Khám thực thể

- Khám toàn trạng, đo huyết áp, mạch, nghe các tiếng bất thường, sờ nắn vùng đầu và các cơ cổ, kiểm tra động mạch thái dương.
- Nếu có gáy cứng và hội chứng màng não khi khám cần nghi ngờ viêm màng não.
- Nếu khám thấy phù gai thị cần nghi ngờ có khối nội sọ, viêm màng não hoặc tăng áp lực nội sọ vô căn.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh nói chung không chỉ định trong các trường hợp đau đầu nguyên phát đã được chẩn đoán nhưng có thể được chỉ định để loại trừ các nguyên nhân thứ phát trong trường hợp chưa được chẩn đoán chắc chắn hoặc bệnh

nhân xuất hiện đau đầu mới, nhất là bệnh nhân có triệu chứng không điển hình hoặc có triệu chứng bất thường.

Kỹ năng chẩn đoán

Chỗ dịch não tủy được chỉ định ở các bệnh nhân đau đầu trầm trọng nghi ngờ chảy máu dưới nhện ngay cả khi chụp cắt lớp vi tính sọ não âm tính.

ĐIỀU TRỊ

- **Điều trị cấp tính cơn migraine**, hội chứng đau đầu nguyên phát thường gặp nhất, là cắt cơn đau đầu. Khi bệnh mới khởi phát việc điều trị còn dễ dàng nhưng sẽ trở nên khó hơn khi bệnh đã hình thành rõ. Vì vậy, cần chọn ngưỡng điều trị thấp khi có dấu hiệu đau đầu đầu tiên. Bệnh nhân thường sử dụng các thuốc giảm đau không kê đơn (Acetylsalicylic acid [ASA], acetaminophen, thuốc chống viêm không steroid nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]) và các thuốc cần kê đơn đường uống (butalbital kết hợp với aspirin hoặc acetaminophen), đây là các thuốc đầu tay và hiệu quả nhất ở giai đoạn sớm của bệnh. Các điều trị cấp cứu gồm đồng vận serotonin và các thuốc đường tiêm.
- **Triptans** (đồng vận serotonin receptor 5HT_{1B} and 5HT_{1D}) là thuốc giúp cắt cơn đau đầu hiệu quả và có nhiều dạng bào chế và có hiệu quả đối với cả các cơn đau kéo dài. Triptans không nên sử dụng ở các bệnh nhân bệnh mạch vành, bệnh mạch não, tăng huyết áp không kiểm soát, migraine có liệt nửa người, migraine do hệ đốt sống-thân nền.
- **Dihydroergotamine** (DHE) là thuốc hiệu quả gây co tĩnh mạch và chỉ gây co động mạch ngoại vi rất ít. Cân thận trọng biến cố tim mạch ở các bệnh nhân tiền sử đau thắt ngực, bệnh mạch máu ngoại biên và người cao tuổi.
- **Ergotamine** là thuốc gây co mạch có hiệu quả trong điều trị cắt cơn đau đầu migraine, đặc biệt là khi sử dụng ngay ở thời kỳ tiền triệu. Ergotamine nên sử dụng ngay khi khởi phát triệu chứng ở liều tối đa mà bệnh nhân dung nạp được, thường có tác dụng phụ buồn nôn làm hạn chế liều sử dụng. Sử dụng đường đặt hậu môn được hấp thu tốt hơn đường uống.
- Đau đầu mạn tính hàng ngày không nên điều trị bằng các thuốc giảm đau an thần để tránh gây nghiện, đau đầu phản ứng và nhờn thuốc.
- Điều trị đau đầu thứ phát cần điều trị theo nguyên nhân gây đau đầu, v.d., như phẫu thuật điều trị phình mạch não gây chảy máu dưới nhện, hút dẫn lưu máu tụ dưới màng cứng hoặc dẫn lưu tràn dịch não do tắc nghẽn.
- **Cân nhắc điều trị dự phòng** nếu bệnh nhân có ít nhất 3 cơn đau đầu nặng trong 1 tháng.
 - Nghiên cứu kỹ các thuốc bệnh nhân đang sử dụng và các bệnh kèm theo rất quan trọng vì nó có thể ảnh hưởng đến quyết định lựa chọn thuốc và cho biết thêm các yếu tố thúc đẩy cơn đau đầu.

- Các thuốc dự phòng có thể sử dụng gồm propranolol, topiramate, thuốc chống trầm cảm 3 vòng (Tricyclic antidepressants–TCAs) (amitriptyline, nortriptyline) và hiện ít sử dụng valproic acid. Các thuốc lựa chọn thay thế gồm verapamil, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (Selective serotonin reuptake inhibitors–SSRIs) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors–SNRIs).

Thay đổi lối sống

- Bệnh nhân cần ghi lại các cơn đau đầu vào một cuốn lịch để dự đoán các cơn đau đầu có thể khởi phát.
- Giảm sử dụng rượu, caffeine và các yếu tố khác có thể khởi phát cơn đau đầu migraine.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Cần hội chẩn chuyên khoa phẫu thuật thần kinh để điều trị chảy máu dưới nhện, tụ máu dưới màng cứng, dị dạng mạch não, u não và các khối choán chổ trong não gây hiệu ứng khói đè đẩy. Cần hội chẩn chuyên khoa thần kinh nếu bệnh nhân không kiểm soát tốt khi đã sử dụng thuốc dự phòng lựa chọn đầu tay và các thuốc cắt cơn đau đầu phù hợp.

Chấn thương đầu

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- **Chấn thương sọ não (Traumatic brain injury–TBI)** có thể xảy ra do tổn thương vùng đầu do va đập và/hoặc do gia tốc tăng hoặc giảm.
- **Chấn động não:** Thay đổi về trí giác sau chấn thương với thăm dò chẩn đoán hình ảnh bình thường, có hoặc không có kèm theo bất tỉnh.
- **Đụng dập não:** Tổn thương não sau chấn thương gồm các ổ tụ máu và phù não xung quanh.

Phân loại

- Chấn thương sọ não kín có thể gây ra tổn thương sợi trực.
- Đụng dập hoặc chảy máu não có thể xuất hiện ở vị trí va đập (coup injury) hoặc ở phía đối diện (counter coup injury).
- Vết thương xuyên thấu (gồm cả vỡ lún xương sọ) hoặc dị vật gây tổn thương trực tiếp nhu mô não.
- Tăng áp lực nội sọ thứ phát có thể gây ảnh hưởng tới tưới máu não.

Dịch tễ học

- Tỷ lệ chấn thương sọ não ở Hoa Kỳ vào khoảng 550 ca trên 100.000 dân.
- Tỷ lệ gấp cao nhất ở thiếu niên, thanh niên và người già.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân thường trong tình trạng lú lẫn và quên bao gồm mất trí nhớ về tai nạn cũng như mất khả năng nhớ lại các sự kiện ngay trước và sau tai nạn.
- Bệnh nhân có thể có các dấu hiệu không đặc hiệu như đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn và thay đổi tính cách.
- Máu tụ nội sọ có thể xuất hiện ngay sau tai nạn hoặc xuất hiện từ từ do đụng dập não.
- Máu tụ ngoài màng cứng thường gặp khi xương sọ vỡ cắt ngang qua động mạch màng não và gây ra suy giảm tri giác cấp tính sau **khoảng tĩnh (lucid interval)**.
- Máu tụ dưới màng cứng thường gặp ở các bệnh nhân già, suy nhược cơ thể, nghiện rượu và dùng thuốc chống đông. Chấn thương nguyên phát có thể nhẹ hoặc không có.

Khám thực thể

- Khám kỹ lưỡng vết thương hở và các vết thương khác.
- Tụ máu ống tai trong, tụ máu xương chũm (dấu hiệu Battle), tụ máu quanh ổ mắt (dấu hiệu kính râm) và rò dịch não tủy qua lỗ tai ngoài/lỗ mũi là dấu hiệu chỉ điểm vỡ nền sọ.
- Khám thần kinh cần tập trung vào mức độ hôn mê, các triệu chứng thần kinh khu trú, và các dấu hiệu của tụt kẹt não. Sử dụng bảng điểm hôn mê Glasgow để đánh giá, cần theo dõi chấm điểm nhiều lần và ghi lại đầy đủ để phát hiện tình trạng suy giảm tri giác.
- Có thể phân loại mức độ nặng của tổn thương do chấn thương dựa vào các thang điểm, trong đó bảng điểm Glasgow là phổ biến nhất.
- Thực hiện việc chẩn đoán và điều trị bệnh nhân nhập viện với chấn thương sọ não nặng theo quy trình của chương trình Cứu sống bệnh nhân chấn thương nâng cao (Advanced Trauma Life Support-ATLS).
- Bảng đánh giá chấn động chuẩn hóa (Standardized Assessment of Concussion -SAC) là công cụ đã được chuẩn hóa để đánh giá tổn thương cho các vận động viên bị chấn thương đầu.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

- Cần chụp cắt lớp vi tính sọ não cho các bệnh nhân có điểm Glasgow <15 điểm trong 2 giờ sau chấn thương, nghỉ ngơi vỡ xương sọ, nôn nhiều sau chấn thương, >65 tuổi, cơ chế chấn thương nguy hiểm (v.d., tai nạn đi bộ, xe máy/ô tô, ngã ra

khỏi xe máy/ô tô, ngã cao ≥90 cm hoặc ≥5 bậc thang), ngộ độc thuốc hoặc rượu, mất trí nhớ kéo dài sau chấn thương.

- Chụp cắt lớp vi tính sọ não cấp không có thuốc cản quang có thể phát hiện nhanh chảy máu nội sọ hoặc đụng dập não.
 - Khối máu tụ ngoài trực hình thấu kính lồi là đặc điểm của tụ máu ngoài màng cứng.
 - Cửa sổ xương giúp định khu vị trí vỡ xương nếu có.
- Cần chụp X-quang cột sống cổ ± chụp cắt lớp vi tính vùng cổ để loại trừ gãy xương hoặc trật khớp.
- Có thể chụp cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân chấn thương sọ não để lại di chứng kéo dài vì phương pháp này có độ nhạy cao để phát hiện các đụng dập não nhỏ hoặc xuất huyết não nhỏ, tổn thương sợi trực và tụ máu nhỏ ngoài trực.

ĐIỀU TRỊ

- Khuyến cáo cần nhập viện đối với các bệnh nhân có nguy cơ biến chứng sớm sau chấn thương. Gồm các bệnh nhân có điểm Glasgow <15, có bất thường trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não, chảy máu trong não, phù não, co giật hoặc có rối loạn đông cầm máu.
- Khi bệnh nhân nhập viện, cần theo dõi liên tục chỉ số sinh tồn và oxy máu. Nên làm điện tâm đồ. Có thể chỉ định theo dõi huyết áp động mạch kết hợp với theo dõi áp lực nội sọ.
- Bất động cổ bằng nẹp cổ cứng để tránh gây tổn thương cột sống cổ khi vận chuyển bệnh nhân có gây đốt sống cổ hoặc mất vững cột sống cổ.
- **Tránh sử dụng dung dịch nhược trương** do làm phù não nặng lên.
- Không chỉ định steroid trong điều trị chấn thương sọ não.
- Tránh giảm thông khí và tụt huyết áp hệ thống vì gây giảm tưới máu não.
- Điều trị dự phòng và điều trị bảo tồn với nguy cơ tăng áp lực nội sọ:
 - Đầu thẳng và nâng cao 30 độ.
 - Ở những bệnh nhân có thông khí nhân tạo, tăng thông khí vừa phải (duy trì $pCO_2 \sim 35$ mm Hg) có thể giảm áp lực nội sọ do gây co mạch não, tăng thông khí quá mức có nguy cơ làm giảm tưới máu não. Ghi nhớ rằng đây chỉ là các biện pháp tạm thời và cần hội chẩn phẫu thuật thần kinh nếu nghi ngờ có tăng áp lực nội sọ sau chấn thương sọ não.
- Suy giảm chức năng thần kinh ở mọi mức độ sau chấn thương sọ não cần chụp cắt lớp vi tính sọ não ngay lập tức và nhắc lại nhiều lần để phân biệt giữa khối máu tụ to lên có chỉ định phẫu thuật và phù não lan tỏa cần theo dõi sát và giảm áp lực nội sọ sau chấn thương sọ não.
- Sử dụng thuốc chống động kinh trong điều trị chấn thương sọ não giai đoạn cấp có thể giảm tỷ lệ co giật sớm nhưng không phòng ngừa được động kinh ở giai đoạn sau này. Hơn nữa, một số thuốc chống động kinh nhất định có thể có ảnh hưởng

đến ý thức vì thế chỉ sử dụng trong một số bệnh cảnh lâm sàng nhất định và lựa chọn thuốc thật cẩn thận. Không có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng thuốc chống động kinh để dự phòng co giật.

- Do có nguy cơ chấn thương lần thứ hai có thể dẫn tới những tổn thương nghiêm trọng, đã có các hướng dẫn về việc khi nào bệnh nhân có thể quay trở lại sinh hoạt bình thường (*PM&R 2009;1(5):406*).

Xử trí phẫu thuật

- Cần hội chẩn phẫu thuật thần kinh cho các bệnh nhân đụng dập não, tụ máu trong não, gãy cột sống cổ, vỡ xương sọ, vết thương sọ não hở hoặc có triệu chứng thần kinh khu trú.
- Một số trường hợp chấn thương sọ não kín có tăng áp lực nội sọ, theo dõi áp lực nội sọ giúp hỗ trợ điều trị nội khoa.
- Chỉ định hút máu tụ dưới màng cứng phụ thuộc vào triệu chứng và mức độ đè đầy.

Rối loạn chức năng tủy sống cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

- Rối loạn chức năng tủy sống cấp được biểu hiện ở các mức độ trong đó chức năng vận động, cảm giác và tự động bị gián đoạn.
- **Tổn thương tủy sống do chấn thương** (Traumatic spinal cord injury-TSCI) có thể xác định dễ dàng dựa vào hỏi hoặc khám bệnh nhưng cũng cần nghi ngờ có chấn thương tủy ở những bệnh nhân chấn thương có bất tỉnh, lú lẫn và say rượu.
- **Choáng tủy** là các dấu hiệu và triệu chứng tủy sống sau chấn thương, có khả năng hồi phục nhanh (vài giờ đến vài ngày).

Nguyên nhân

Xem Bảng 26-7.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- **Hội chứng chèn ép tủy** thường có đau lưng ngang mức chèn ép, đi lại khó khăn ngày càng tăng, rối loạn cảm giác, bí tiểu, tiểu không tự chủ và giảm trương lực cơ hậu môn. Có thể gặp suy giảm chức năng tủy rất nhanh.
- **Viêm tủy ngang hoặc bệnh lý tủy sống** thường có các dấu hiệu và triệu chứng giống chèn ép tủy.
- **Choáng tủy** với giảm trương lực cơ và mất phản xạ có thể xảy ra ngay sau chấn thương.

Bảng 26–7**Nguyên nhân gây rối loạn chức năng tủy sống cấp tính****Tổn thương cấu trúc**

- U (nguyên phát hoặc di căn)
- Thoát vị đĩa đệm
- Áp-xe ngoài màng tủy hoặc tụ máu ngoài màng tủy
- Chấn thương ± gây đốt sống
- Dính đốt đôi (v.d., bệnh viêm khớp dạng thấp)
- Tổn thương dây chằng cột sống

Thiếu máu/nhồi máu (đặc biệt sau phẫu thuật động mạch chủ)

- Tách thành động mạch chủ hoặc phẫu thuật động mạch chủ
- Thuyên tắc (huyết khối từ tim hoặc tắc mạch khí)
- Tụt huyết áp kéo dài ở bệnh nhân có bệnh lý mạch máu

Dị dạng mạch (v.d., thông động tĩnh mạch)**Viêm/nhiễm trùng (Viêm tủy ngang)**

- Xơ cứng rải rác (Multiple sclerosis)
- Viêm tủy–thần kinh (lan theo chiều dọc, >3 đốt tủy)
- Tiến triển sau nhiễm trùng (v.d., sau viêm phổi do mycoplasma)
- Sarcoidosis
- Hội chứng cận ung thư
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Hội chứng Sjögren
- Bệnh Behcet
- Nhiễm virus (v.d., entero, HSV, HIV, VZV)
- Lao
- Giang mai
- HIV

HSV: herpes simplex virus, VZV: varicella–zoster virus.

- Diễn biến cấp tính gợi ý chấn thương hoặc tai biến mạch tủy, diễn biến chậm hơn gợi ý tổn thương khói đè ép hoặc nhiễm trùng.
- **Các triệu chứng rẽ thần kinh** (đau nhói, dị cảm và tê bì vùng da do rẽ thần kinh đó chi phối, yếu cơ và giảm trương lực cơ, giảm phản xạ do rẽ thần kinh đó chi

phổi) gợi ý đến viêm hoặc chèn ép rễ thần kinh. Có thể thấy đau khi gõ vào vùng tổn thương tủy sống.

• **Hội chứng tủy sống bao gồm**

- **Liệt tủy hoàn toàn:** Liệt mềm đối xứng 2 bên (liệt tứ chi hoặc 2 chi dưới), mất toàn bộ cảm giác dưới mức tổn thương tủy, mất phản xạ và rối loạn cơ tròn (bí tiểu và giảm trương lực cơ hậu môn). Sau một thời gian, xuất hiện tăng trương lực cơ và tăng phản xạ, dấu hiệu Babinski.
- **Hội chứng Brown-Séquard:** Tổn thương tủy một bên mất cảm giác đau, cảm giác nhiệt bên đối diện, liệt và mất cảm giác bản thể cùng bên tổn thương.
- **Hội chứng tủy trước:** Thường do tổn thương động mạch tủy trước và gây ra mất cảm giác đau, cảm giác nhiệt hai bên và liệt phía dưới tổn thương, còn bảo tồn cảm giác bản thể và cảm giác rung.
- **Hội chứng đuôi ngựa (Cauda equine syndrome)** do chèn ép phần thấp của cột sống thắt lưng và các rễ cùng dẫn đến mất cảm giác vùng da tương đương vị trí ngồi trên yên ngựa, liệt mềm 2 chân, giảm phản xạ và đại tiểu tiện không tự chủ.
- **Hội chứng tủy trung tâm** thường đặc trưng bởi rối loạn chức năng vận động chi trên nhiều hơn chi dưới, rối loạn chức năng bàng quang và rối loạn cảm giác các mức độ tại vị trí tổn thương.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

- Cân xác định tổn thương và phạm vi tổn thương tủy sống bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thần kinh.
- X-quang cột sống có thể cho thấy tổn thương di căn, viêm xương tủy, viêm đĩa đệm, gãy xương hoặc trượt đốt sống.
- Chụp cộng hưởng từ cột sống toàn bộ có thể khẳng định chắc chắn mức độ và phạm vi tổn thương. Chụp tủy ngược dòng; chụp tủy tiêm thuốc cản quang vào ống sống hiếm khi sử dụng trừ trường hợp bệnh nhân không thể chụp cộng hưởng từ.

Kỹ năng chẩn đoán

- Chọc dò thắt lưng: Các nguyên nhân do viêm hoặc nhiễm trùng cần được chọc dịch não tủy làm xét nghiệm tế bào, tìm tế bào ác tính, bất thường protein/glucose, các kháng thể đơn dòng, chỉ số IgG; có thể chỉ định xét nghiệm vi khuẩn đặc hiệu và tế bào học/tế bào học theo dòng chảy. Cần làm các thăm dò hình ảnh trước khi thực hiện chọc dịch não tủy. Chú ý kiểm tra áp lực dịch não tủy nếu có thể và lưu trữ dịch não tủy của bệnh nhân.
- Chụp mạch tủy là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán dị dạng thông động tĩnh mạch tủy. Tuy nhiên, nếu chụp cộng hưởng từ tủy với kỹ thuật đảm bảo mà không thấy bất thường thì ít khả năng có bất thường khi chụp mạch tủy.

ĐIỀU TRỊ

- Theo dõi liên tục các chỉ số sinh tồn, đảm bảo cung cấp oxy và tưới máu tốt.
- Suy hô hấp do tổn thương tuy cổ cao đòi hỏi kiểm soát đường thở ngay lập tức, thông khí hỗ trợ và không được gây di lệch vùng cổ.
- Bất động, đặc biệt là vùng cổ, rất quan trọng trong phòng ngừa làm tổn thương nặng thêm trong thời gian chờ đợi bệnh nhân ổn định cũng như làm các thăm dò hình ảnh và đánh giá phẫu thuật vùng tổn thương.
- Rối loạn chức năng tự động có thể làm cho các chỉ số sinh tồn và huyết áp dao động. Bàng quang căng to cũng có thể gây ra các triệu chứng cường giao cảm (đau đầu, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi và tăng huyết áp) do rối loạn phản xạ tự động.
 - Điều trị rối loạn phản xạ tự động cần kết hợp với chuyên gia phục hồi chức năng tuy sống. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ chức năng tiêu hóa và bàng quang (v.d., hỗ trợ bệnh nhân đại tiện, thuốc nhuận tràng, đặt ống thông bàng quang) để phòng ngừa các triệu chứng cường giao cảm cấp.
 - Không điều trị các rối loạn dấu hiệu sinh tồn một cách mù quáng vì các dấu hiệu sinh tồn có thể thay đổi rất đột ngột do điều trị. Trước tiên cần tìm nguyên nhân và điều trị rối loạn nhịp tim và huyết áp một cách thận trọng.

Thuốc

- Các nhiễm trùng cần được điều trị bằng thuốc kháng sinh thích hợp (v.d., acyclovir điều trị nhiễm herpes simplex).
- Tiêm tĩnh mạch bolus dexamethasone**, 10 đến 20 mg sau đó là liều 2 đến 4 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 đến 8 giờ để điều trị tổn thương do chèn ép, u hoặc nhồi máu tuy, mặc dù hiệu quả chưa được chứng minh cho tất cả các nguyên nhân.
- Trong tổn thương tuy sống do chấn thương, tiêm tĩnh mạch bolus **methylprednisolone** 30 mg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liều 5,4 mg/kg/giờ trong 24 giờ nếu chấn thương trong vòng 3 giờ và truyền tĩnh mạch trong 48 giờ nếu chấn thương trong vòng 3 đến 8 giờ, có thể cải thiện phục hồi chức năng thần kinh.
- Cân nhắc sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp để giảm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch và huyết khối động mạch phổi.

Xử trí phẫu thuật

Cần hội chẩn phẫu thuật thần kinh vì trong nhiều trường hợp chèn ép tuy sống có thể được giải ép và nẹp vững cột sống. Các tổn thương xuyên thấu, dị vật, vỡ đốt sống phức tạp, trượt đốt sống và tụ máu có thể cần điều trị phẫu thuật.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Xạ trị cấp cứu kết hợp với liều cao steroid thường được chỉ định trong trường hợp chèn ép tuy do bệnh ác tính và thường cần có chẩn đoán mô bệnh học.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

Chăm sóc hỗ trợ lâu dài rất quan trọng với các bệnh nhân rối loạn chức năng自律. Nhiễm trùng phổi và đường tiết niệu, loét da, cứng khớp, liệt cứng, rối loạn nhu động ruột và chức năng bàng quang là các vấn đề tồn tại lâu dài quan trọng.

Bệnh Parkinson

ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển mạn tính, đặc trưng bởi ít nhất 2 trong 3 triệu chứng chính sau: run cơ khi nghỉ, giảm động tác và tăng trương lực cơ. Thường ở giai đoạn sau của bệnh, bệnh nhân có thể mất thăng bằng tư thế.
- Khám hệ thần kinh là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán bệnh Parkinson.
- Rối loạn nhận thức và sa sút trí tuệ rất thường gặp trong bệnh Parkinson (tới 1/3 số bệnh nhân trong nhiều nghiên cứu, cao gấp sáu lần những người cùng lứa tuổi).
 - 1/3 số bệnh nhân bị trầm cảm.
 - Rối loạn khứu giác và rối loạn giấc ngủ thường gặp trong Parkinson và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống.

Dịch tễ học

Hơn 1 triệu người Mỹ được chẩn đoán bệnh Parkinson. Thường bệnh khởi phát sau tuổi 50. Khoảng 1% dân số trên 50 tuổi mắc bệnh này.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Run cơ kiểu Parkinson là kiểu run khi nghỉ, động tác giống như vê viên thuốc (pill rolling tremor) (3 đến 7 Hz), thường không đối xứng (*Lancet Neurol* 2006;5(1):75).
- Giảm động tác được đặc trưng bằng các động tác chậm chạp, đặc biệt là các động tác tinh tế của ngón tay và dáng đi (thường lê chân).
- Thường thấy tăng trương lực cơ kiểu bánh xe răng cưa với hiện tượng cưỡng lại động tác ở các cơ động lực cũng như các cơ đối lực khi thầy thuốc khám vận động các chi (hiện tượng “bánh xe răng cưa” là do tăng trương lực cơ cùng với run cơ tạo thành).
- Có thể đánh giá hiện tượng mất thăng bằng tư thế bằng nghiệm pháp “kéo”, bằng cách kéo vai bệnh nhân khi đứng phía sau họ.
- Bệnh có nhiều dấu hiệu khác nhưng không cần thiết để chẩn đoán như vẻ mặt như đeo mặt nạ, giảm chớp mắt, tăng tiết nước bọt, rối loạn vận ngôn, nét chữ nhỏ khó đọc.

đọc (micrographia) và rối loạn giấc ngủ (rối loạn giấc ngủ pha cử động mắt nhanh [Rapid eye movement-REM]).

- Sa sút trí tuệ ở bệnh nhân Parkinson thường là dưới vỏ với các biểu hiện chậm chạp về tâm thần, giảm trí nhớ và thay đổi nhân cách. Vì vậy, đánh giá bệnh nhân bằng thang điểm MOCA có tác dụng sàng lọc tốt hơn thang điểm MMSE hiện đang được sử dụng rộng rãi.

Chẩn đoán phân biệt

Xem Bảng 26-8.

Test chẩn đoán

Nên chụp cộng hưởng từ sọ não để loại trừ các bệnh lý cấu trúc não.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- **Bệnh nhân Parkinson không nên điều trị bằng các thuốc an thần kinh hoặc các thuốc ức chế dopamine** (prochlorperazine, metoclopramide) vì nó có thể làm cho triệu chứng bệnh nặng hơn và kéo dài (*Expert Opin Drug Saf* 2006;5(6):759). Nếu thật cần thiết phải sử dụng thuốc an thần, quetiapine và clozapine là các thuốc an toàn nhất, nhưng cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích khi sử dụng thuốc.
- Điều trị Parkinson gồm 2 mục tiêu: bảo vệ hệ thần kinh và điều trị triệu chứng.

Bảng 26-8

Chẩn đoán phân biệt với bệnh Parkinson

- Run vô căn
- Run khi cử động
- Sa sút trí tuệ thể Lewy
 - Ảo giác thị giác, rối loạn nhận thức, nhạy cảm với các thuốc an thần kinh
- Bệnh Alzheimer
- Sa sút trí tuệ vùng trán-thái dương
 - Thay đổi nhân cách
- Thoái hóa vỏ não và hạch nền (corticobasal degeneration)
- Bệnh Huntington
- Bệnh Wilson và các rối loạn thoái hóa thần kinh khác có lắng đọng kim loại nặng
- Ngộ độc/Do điều trị
 - Carbonmonoxide, mangan, thuốc an thần kinh, các thuốc đối kháng thụ thể dopamine khác

- Xác định thời điểm cần điều trị triệu chứng dựa vào mức độ bệnh khi bệnh nhân có suy giảm các chức năng.

Lựa chọn hàng đầu

- Sinemet là thuốc điều trị triệu chứng hiệu quả nhất với bệnh Parkinson và thường được chỉ định khi cả bệnh nhân và thầy thuốc thấy rằng bệnh Parkinson đã gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.
- Các thuốc đồng vận dopamine (pramipexole, ropinirole) có thể điều trị đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc điều trị Parkinson khác. Thuốc không có hiệu quả với những bệnh nhân không đáp ứng với levodopa. Các thuốc này có thể làm chậm sự xuất hiện chậm vận động do Sinemet và rối loạn vận động nhưng hiệu quả điều trị kém và nhiều tác dụng phụ.

Lựa chọn hàng thứ hai

- Amantadine và thuốc ức chế catechol-O-methyl transferase (COMT) giúp nâng cao hiệu quả của liệu pháp thay thế dopamine và cũng có hiệu quả với các rối loạn vận động phổ biến ở bệnh nhân Parkinson.
- Các thuốc kháng cholinergic chỉ sử dụng ở các bệnh nhân ít tuổi có run cơ nhiều.

Lựa chọn hàng thứ ba

Phương pháp phẫu thuật kích thích não sâu (Deep brain stimulation–DBS) có hiệu quả đáng kể ở các bệnh nhân Parkinson có rối loạn vận động không đáp ứng với các thuốc uống. Cần chú ý rằng phẫu thuật kích thích não sâu không phải phương pháp điều trị khỏi Parkinson và bệnh vẫn tiếp tục tiến triển.

BIẾN CHỨNG

- Một số bệnh nhân xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính do thuốc an thần (Neuroleptic malignant syndrome–NMS) sau khi ngừng đột ngột levodopa hoặc thuốc đồng vận dopamine.
- Có thể xuất hiện hội chứng serotonin nếu sử dụng thuốc ức chế monoamine oxidase (monoamine oxidase inhibitors–MAOIs) kết hợp với thuốc chống trầm cảm 3 vòng (TCA) hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs).

BỆNH THẦN KINH CƠ

Hội chứng Guillain – Barré

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hội chứng Guillain–Barré (Guillain–Barré syndrome [GBS]) hay bệnh đa dây thần

kinh mất myelin tự miễn cấp tính là bệnh lý đa dây thần kinh/rẽ thần kinh tự miễn cấp tính đặc trưng bởi yếu cơ và mất phản xạ gân xương. Theo kinh điển, bệnh GBS thường xuất hiện sau nhiễm virus, tiêm vaccine hoặc phẫu thuật nhưng nhiều trường hợp không phát hiện được các yếu tố khởi phát.

Phân loại

- Bệnh GBS kinh điển là một **bệnh đa rẽ/dây thần kinh mất myelin** và là bệnh lý đa dây thần kinh cấp tính do tự miễn phổ biến nhất.
- Bệnh lý dây thần kinh tổn thương sợi trực cấp tính đặc trưng bởi thoái hóa sợi trực hơn là thoái hóa myelin và nó phổ biến ở Nhật, Trung Quốc và các nước chậm phát triển hơn rất nhiều so với ở Mỹ, bao gồm:
 - Bệnh lý tổn thương sợi trực dây thần kinh vận động cấp tính (chỉ tổn thương sợi trực vận động) và
 - Bệnh lý tổn thương sợi trực dây thần kinh vận động-cảm giác cấp tính (tổn thương sợi trực vận động và cảm giác).
- Biến thể Miller–Fisher bao gồm liệt vận nhãn, thất điệu và mất phản xạ. Người ta cho rằng có sự liên quan đến sự xuất hiện kháng thể GQ1b trong huyết thanh.

Sinh lý bệnh

- Các nhiễm trùng *Campylobacter jejuni*, Cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV) hoặc *Mycoplasma pneumonia* thường xảy ra trước khi xuất hiện bệnh GBS vài ngày hoặc vài tuần.
- Người ta cho rằng bệnh GBS là do các kháng thể xuất hiện sau các nhiễm trùng trên. Các kháng thể này phản ứng chéo với myelin hoặc thành phần cấu tạo sợi trực của dây thần kinh, có thể do giống nhau về cấu trúc phân tử.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh GBS kinh điển có triệu chứng điển hình là liệt đối xứng, tiến triển từ dưới lên trên.
- Có thể gặp những trường hợp không đối xứng nhẹ, nhưng nếu không đối xứng nhiều thì đây là dấu hiệu báo động cần nghĩ tới chẩn đoán khác.
- Phản xạ gân xương giảm hoặc mất. Cũng có thể có ngoại lệ, nhất là trong các biến thể bệnh của sợi trực.
- Thường gặp các triệu chứng rối loạn cảm giác như dị cảm ở bàn tay, bàn chân nhưng rối loạn cảm giác bản thể hiếm gặp.
- Liệt mặt và/hoặc hầu họng gặp ở khoảng 70% số bệnh nhân.
- Suy hô hấp cần đặt ống nội khí quản gặp ở 25% đến 30% số bệnh nhân (*Lancet Neurol* 2008;7(10):939).

- Thường gặp đau lưng, hông và đùi. Đau là một trong các triệu chứng phổ biến nhất trong bệnh GBS ở trẻ em.
- Rối loạn thần kinh thực vật khá thường gặp (khoảng 60%) và có nguy cơ đe dọa tính mạng. Bao gồm nhịp tim nhanh/chậm, hạ huyết áp/tăng huyết áp và tắc ruột.

Chẩn đoán phân biệt

Xem Bảng 26–9.

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

Cần chụp cộng hưởng từ cột sống ở những trường hợp không điển hình hoặc những bệnh nhân có nghi ngờ một trong các chẩn đoán phân biệt trên cũng có thể dẫn tới viêm đa rễ thần kinh. Có thể thấy các rễ thần kinh bắt thuốc cản quang gadolinium và/hoặc dày lên trong bệnh GBS.

Bảng 26–9

Chẩn đoán phân biệt bệnh đa dây thần kinh mất myelin tự miễn cấp tính

- Đợt cấp của viêm đa dây thần kinh mất myelin mạn tính
- Bệnh đa dây thần kinh do paraprotein máu/cận ung thư
- Bệnh lý đám rối thắt lưng–cùng do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường
- Sarcoidosis
- Bệnh đơn dây thần kinh đa ổ
- Nhiễm virus West Nile và virus bại liệt (thường có sốt, tăng bạch cầu trong CSF, thường có liệt không đối xứng)
- HIV
- Bệnh Lyme (nếu trong vùng dịch tễ)
- Liệt sau bạch hầu
- Liệt Tick
- Ngộ độc Botulinum
- Ngộ độc Arsen
- Ngộ độc chì
- Hóa trị liệu
- Porphyrin cấp từng cơn
- Bệnh rễ thần kinh tủy
- Viêm màng não do ung thư có tổn thương rễ thần kinh

Xem <http://neuromuscular.wustl.edu/time/nmacute.htm> để có thêm thông tin.

CSF (Cerebral spinal fluid): dịch não tủy, HIV (human immunodeficiency virus), virus gây suy giảm miễn dịch ở người.

Kỹ năng chẩn đoán

- **Cần chọc dịch não tủy để loại trừ các chẩn đoán phân biệt và đánh giá các rối loạn dịch não tủy về phân ly đạm tế bào.**
- Protein dịch não tủy thường tăng khoảng 1 tuần sau khi xuất hiện triệu chứng bệnh. Protein trong dịch não tủy có thể bình thường nếu làm xét nghiệm sớm (v.d., 85% số bệnh nhân có kết quả bình thường trong vòng 2 ngày đầu).
- Tăng bạch cầu trong dịch não tủy hiếm gặp, nếu có tăng (nhất là trên 50 tế bào/mm³) cần xem xét các chẩn đoán phân biệt.
- Thăm dò dẫn truyền thần kinh và điện cơ (electromyography–EMG) là các thăm dò rất quan trọng cho chẩn đoán nhưng không nên vì thế mà làm trì hoãn điều trị, đặc biệt là ở các trường hợp nặng. Các thăm dò dẫn truyền thần kinh cần đánh giá đoạn gần của dây thần kinh. Không hiếm gặp những trường hợp thăm dò dẫn truyền thần kinh bình thường ở giai đoạn sớm nhưng khi làm lại các lần sau có thể có kết quả bất thường, các kết quả này có giá trị rất tốt để so sánh.

ĐIỀU TRỊ

- Theo dõi sát **chức năng hô hấp**, gồm độ bão hòa oxy, dung tích sống (Vital capacity–VC) đo tại giường và lực hít vào âm tính (Negative inspiratory force – NIF). VC giảm (<10 đến 15 mL/kg, <1 L) và NIF giảm (<25 cm H₂O) là chỉ định thông khí hỗ trợ và thường xuất hiện trước khi giảm oxy máu, khó thở và toan hóa máu. Cần chỉ định đặt ống nội khí quản sớm. Nếu không có điều kiện đo tỷ lệ NIF/FVC (dung tích sống gắng sức) tại giường, một phương pháp gián tiếp nhanh chóng có thể làm là yêu cầu bệnh nhân đếm các số nhiều nhất có thể trong một hơi. Mỗi số đếm = 100 mL dung tích sống VC (v.d., “10” = 1 L).
- Không nên điều trị tăng huyết áp kịch phát bằng các thuốc hạ áp trừ trường hợp thật sự cần thiết (v.d., có dấu hiệu tổn thương cơ quan đích hoặc có bệnh mạch vành kèm theo). Nếu cần thiết, nên ưu tiên sử dụng các thuốc hạ áp tác dụng ngắn với liều thấp nhất có thể.
- Tụt huyết áp thường do giảm lượng máu tĩnh mạch trở về tim và giãn mạch ngoại vi. Những bệnh nhân có thông khí nhâm tạo thường có xu hướng tụt huyết áp. Cần điều trị bằng cách tăng thể tích tuần hoàn trong lòng mạch, đôi khi cần dùng thêm các thuốc vận mạch (Xem Chương 8, Chăm sóc cấp cứu).
- Cần lắp máy theo dõi liên tục để theo dõi và phát hiện sớm các rối loạn nhịp tim.
- Chú ý phòng tránh viêm giác mạc, huyết khối tĩnh mạch và hạ natri máu (trong đó có hội chứng tiết hormone lợi niệu không phù hợp [including syndrome of inappropriate diuretic hormone–SIADH]).

Thuốc

- **Lọc huyết tương và truyền tĩnh mạch immunoglobulin** có hiệu quả tương

đương trong cải thiện tiên lượng và rút ngắn thời gian hồi phục nếu được sử dụng sớm cho các bệnh nhân mất khả năng đi lại và có suy hô hấp (*Brain* 2007;130 (pt 9):2245). Việc chọn phương pháp điều trị nào phụ thuộc vào các bệnh tật kèm theo của từng bệnh nhân và tiền sử bệnh tật khác.

- Không chỉ định corticosteroid.
- Có thể cho các thuốc giảm đau thần kinh.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Cần bắt đầu sớm các bài tập chống co cơ, tăng sức mạnh cơ và cải thiện chức năng.

BIỂN CHỨNG

Có thể có biến chứng do nằm viện lâu ngày và thở máy bao gồm viêm phổi do hít, nhiễm trùng nặng, loét do tỳ đè và tắc động mạch phổi.

TIÊN LƯỢNG

- Bệnh điển hình thường diễn biến trong vòng 2 đến 4 tuần, đa số bệnh nhân có bệnh tiến triển đến mức cao nhất trong 4 tuần.
- Tiếp sau đó bệnh giữ ổn định trong vài tuần.
- Bệnh nhân hồi phục sau vài tháng.
 - Nói chung, khoảng 80% bệnh nhân hồi phục hoàn toàn hoặc chỉ có di chứng rất ít (*Lancet* 2005;366(9497):1653).
 - Khoảng 3% đến 5% số bệnh nhân (thường là bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nặng) để lại di chứng tàn phế và 3% phải ngồi xe lăn.
- Khoảng 5% số bệnh nhân tử vong do biến chứng hô hấp hoặc thần kinh tự động mặc dù đã điều trị tối ưu.
- Theo định nghĩa, GBS là bệnh 1 pha, vì vậy cần xem lại chẩn đoán nếu triệu chứng tái phát (v.d., bệnh lý viêm đa dây thần kinh thoái hóa myelin mạn tính). Cần làm thăm dò điện cơ nhắc lại nhiều lần là tiêu chuẩn để xác định nguyên nhân của GBS tái phát.

Bệnh nhược cơ

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Bệnh nhược cơ (Myasthenia gravis–MG) là một bệnh lý tự miễn liên quan đến rối loạn chức năng sau synap qua trung gian miễn dịch tại đầu mút thần kinh cơ của cơ vận dẫn đến yếu cơ.

Phân loại

- Nhược cơ toàn thân là thể thường gặp nhất, ảnh hưởng tới các cơ vận nhãn, cơ hành não, cơ hô hấp và cơ các chi.
- Nhược cơ mắt đơn thuần gây hạn chế chức năng vận nhãn và cơ nâng mi. Thể này chiếm khoảng 10% đến 40% số ca nhược cơ. Thời gian bệnh nhân bị nhược cơ mắt đơn thuần càng dài thì càng ít nguy cơ tiến triển thành nhược cơ toàn thân (<5% số bệnh nhân tiến triển thành nhược cơ toàn thân nếu không có triệu chứng trong 2 năm).

Dịch tễ học

Có mô hình phân phối 2 đỉnh với tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở nữ gấp ở lứa tuổi 20 và 30, ở nam là lứa tuổi 60 và 70.

Sinh lý bệnh

Bệnh nhược cơ là bệnh tự miễn mắc phải do có quá trình sản sinh ra các tự kháng thể chống lại các thụ thể acetylcholine sau synap (acetylcholine receptor–AChR) hoặc chống lại các protein thụ thể, tyrosin kinase đặc hiệu cơ (muscle-specific tyrosine kinase–MuSK) hoặc LRP4. Tuy nhiên, thể bệnh “kháng thể âm tính” chiếm khoảng 10% số bệnh nhân nhược cơ. Cần loại trừ thể nhược cơ di truyền bẩm sinh và tránh gộp những bệnh nhân kháng LRP4 và kháng MuSK vào nhóm này.

Bệnh lý kèm theo

- Bệnh nhược cơ thường có kèm theo quá sản tuyến úc, 10% có thể có ung thư tuyến úc. Quá sản tuyến úc phổ biến hơn ở bệnh nhân dưới 40 tuổi. U tuyến úc phổ biến hơn ở bệnh nhân nhược cơ trên 30 tuổi. Có khuyến cáo phẫu thuật cắt tuyến úc cho tất cả các bệnh nhân nhược cơ khởi phát bệnh dưới 55 tuổi, cho dù có quá sản tuyến úc hoặc u tuyến úc hay không.
- Viêm tuyến giáp tự miễn (gây cường giáp hơn là suy giáp) gặp ở 15% số bệnh nhân nhược cơ. Bệnh nhân nhược cơ cũng có nguy cơ cao mắc các bệnh tự miễn khác như lupus, viêm khớp dạng thấp, viêm đa cơ và thiếu máu ác tính.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

- Triệu chứng chủ yếu là yếu cơ thay đổi, nặng lên sau tập thể dục hoặc vận động trong thời gian dài và giảm đi sau khi nghỉ ngơi.
- Hơn 50% số bệnh nhân có sụp mi mắt, có thể không đối xứng.
- Các triệu chứng phổ biến khác gồm nhìn mờ hoặc nhìn đôi, khó mím cười, khó nhai, khó nuốt, khó nói (hụt hơi sau khi nói, nói giọng mũi hoặc nói yếu).

- Thường gặp yếu cơ tứ chi, nhất là cơ gốc chi trên thường bị ảnh hưởng nặng nhất.
- **Cơn nhược cơ cấp** thường có suy hô hấp hoặc cần các biện pháp bảo vệ đường thở và thường xuất hiện ở khoảng 15% đến 20% số bệnh nhân nhược cơ (*Neurology* 2009;72:1548). Những bệnh nhân có nhược cơ hành não và cơ hô hấp thường có nguy cơ suy hô hấp, thậm chí có thể diễn biến nhanh và không lường trước được. Vì vậy cần hết sức thận trọng và theo dõi sát giống như với bệnh GB.
- Nhiễm trùng đường hô hấp, phẫu thuật (v.d., cắt tuyến ức), một số thuốc (v.d., aminoglycosides, quinine, quinolones, β -blockers, lithium, magnesium sulfate), có thai và rối loạn chức năng tuyến giáp có thể gây khởi phát cơn nhược cơ cấp hoặc các triệu chứng cấp tính lên. Dù sao cũng cần chú ý rằng những thuốc trên không nên bỏ nếu cần thiết để điều trị các bệnh đang mắc kèm theo. Tuy nhiên thuốc kháng cholinergic là một ngoại lệ, nếu không có bệnh lý đe dọa tính mạng thì không nên sử dụng.

Khám thực thể

- Các triệu chứng bao gồm sụp mi, nhìn đôi, rối loạn vận ngôn, giọng nói nhỏ (hoặc nói giọng mũi), khó nuốt, yếu cơ, khó thở.
- Mệt mỏi trong lúc thăm khám là triệu chứng có giá trị chẩn đoán.
- Sụp mi có thể nặng lên sau khi gắng sức nhìn lên phía trên kéo dài (thường trong 60 giây). Bệnh nhân cũng có thể xuất hiện nhìn đôi sau khi nhìn chăm chú vào một hướng.
- Đánh giá kỹ đường thở, hút đờm dài, thông khí và động tác hô hấp.
- NIF và FVC là các chỉ số đánh giá tại giường quan trọng giúp đánh giá nhược cơ hô hấp. Nghiệm pháp đếm đã được mô tả ở trên trong phần bệnh GB cũng có hiệu quả trong bệnh nhược cơ. Nguyên tắc chung của thông khí hỗ trợ cũng tương tự như trên.

Chẩn đoán phân biệt

- Hội chứng nhược cơ Lambert–Eaton (Lambert–Eaton myasthenic syndrome–LEMS) là một bệnh tự miễn tác động đến các kênh calci phụ thuộc điện thế trước synap ở các đầu mút thần kinh cơ. Hội chứng này thường liên quan đến bệnh ác tính (ung thư phổi tế bào nhỏ). LEMS cũng có triệu chứng yếu cơ dao động, nhưng triệu chứng yếu cơ cải thiện sau một khoảng thời gian vận động. Thăm khám nhanh tại giường bằng cách quan sát phản xạ gân xương thấy phản xạ gân xương xuất hiện lúc đầu mất nhưng trở lại sau khi tập co cơ đăng trường 10 giây.
- Xơ cứng cột bên teo cơ (Amyotrophic lateral sclerosis–ALS) có thể có liệt hành não. Tuy nhiên xơ cứng cột bên teo cơ có thể phân biệt với nhược cơ bằng dấu hiệu tồn thương neuron vận động trên* có trong bệnh xơ cứng cột bên teo cơ.

* Giải phẫu sinh lý đường vận động có 2 neuron. Neuron I (upper): Trung ương. Neuron II (lower): Ngoại biên.

Các thăm dò điện thần kinh cơ cũng có hiệu quả tốt để chẩn đoán phân biệt 2 bệnh này.

- Các chẩn đoán phân biệt cũng bao gồm nhược cơ bẩm sinh, các rối loạn ty thể (v.d., liệt vận nhãn ngoài tiến triển慢 tính [Chronic progressive external ophthalmoplegia–CPEO]) cũng như các bệnh cơ di truyền và mắc phải hoặc các bệnh thần kinh vận động khác.

Test chẩn đoán

Thường cần có 2 bằng chứng để chẩn đoán (huyết thanh học và điện thần kinh cơ) cùng với bệnh cảnh lâm sàng phù hợp để chẩn đoán bệnh nhược cơ tự miễn.

Xét nghiệm

- Kháng thể AChR** trong huyết thanh được phát hiện trong khoảng 85% đến 90% số bệnh nhân người lớn nhược cơ tự miễn toàn thân và khoảng 50% đến 70% số bệnh nhân nhược cơ mắt đơn thuần.
- Kháng thể MuSK** được phát hiện trong khoảng 30% to 70% số bệnh nhân nhược cơ có AChR (-).
- Cần kiểm tra chức năng tuyến giáp để tìm viêm tuyến giáp tự miễn.

Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp vi tính ngực để tìm **u tuyến ức**.

Kỹ năng chẩn đoán

Thăm dò chẩn đoán điện học là một bước quan trọng trong chẩn đoán nhược cơ.

- Kích thích dây thần kinh lặp lại nhiều lần (Repetitive nerve stimulation–RNS) ở tần số 2 đến 5 Hz thường cho thấy giảm >10% biên độ điện thế hoạt động của cơ (Compound muscle action potential–CMAP). Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc pyridostigmine thì nên ngừng thuốc trước khi làm thăm dò (nếu có thể) vì thuốc cũng có thể làm giảm CMAP. RNS có kết quả cao hơn khi làm ở các cơ gốc chi yếu. Tuy nhiên thăm dò chỉ dương tính trong 50% số bệnh nhân nhược cơ mắt đơn thuần. Cần chú ý là giảm biên độ điện thế trong RNS chậm không đặc hiệu 100% cho nhược cơ mà cũng có thể gặp ở các bệnh khác như LEMS, bệnh tế bào/dây thần kinh vận động và bệnh cơ. Trong hội chứng Lambert–Eaton có đáp ứng tăng trong RNS nhanh (20 đến 50 Hz). Vì nghiệm pháp RNS nhanh gây đau, nên biện pháp thích hợp là tìm sự gia tăng biên độ điện thế hoạt động cơ toàn phần sau 10 giây thực hiện co cơ gắng sức.
- Phương pháp ghi điện sợi cơ (Single fiber EMG) có độ nhạy >95% với bệnh nhược cơ toàn thân và nhược cơ mắt đơn thuần khi làm ở các cơ mặt. Tuy nhiên độ đặc hiệu thấp hơn rất nhiều (kết quả bất thường cũng gặp trong LEMS, bệnh lý thần kinh vận động và bệnh lý cơ). Phương pháp này thường được làm cho những

bệnh nhân có nghi ngờ bệnh nhược cơ (dựa vào triệu chứng lâm sàng) nhưng có kết quả xét nghiệm kháng thể âm tính và nghiệm pháp RNS âm tính.

- Nghiệm pháp edrophonium hiện không còn được sử dụng thường quy.
- Nhược cơ tự miễn thường cải thiện khi nhiệt độ lạnh. Nghiệm pháp “nước đá” là nghiệm pháp đơn giản và an toàn thực hiện được tại giường bệnh để chẩn đoán nhược cơ mắt đơn thuần.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị nhược cơ cần được cá thể hóa, dựa vào mức độ nặng của bệnh, tuổi, bệnh lý kèm theo và đáp ứng với điều trị.
- Cơn nhược cơ cấp** cần được phát hiện sớm và điều trị tích cực.
 - Cần xem xét điều trị tại đơn vị điều trị tích cực và chủ động đặt ống nội khí quản nếu NIF <30 cm H₂O hoặc FVC <15 mL/kg (tương tự trong bệnh GBS).
 - Điều trị các nhiễm trùng kèm theo và rối loạn chuyển hóa.
 - Thay huyết tương** thường được sử dụng để điều trị đợt nhược cơ bùng phát cấp tính. **Truyền tĩnh mạch immunoglobulin (IVIG)** ít được dùng hơn (*Neurotherapeutics 2008;5(4):535*).
 - Do hiệu quả của thay huyết tương và IVIG tương đối nhanh khi bệnh mới khởi phát nhưng không duy trì lâu nên thường sử dụng thêm corticoid ngay sau khi thay huyết tương, thường dùng liều 10 đến 20 mg/ngày và chỉnh liều dần đến 50 mg/ngày.
 - Nên tạm ngừng thuốc kháng cholinesterase ở những bệnh nhân đang được thông khí hỗ trợ, giúp tránh nguy cơ quá liều (cơn cholinergic) và tránh kích thích phổi tăng tiết qua cholinergic.
 - Tránh sử dụng các thuốc ức chế thần kinh cơ.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Các thuốc kháng cholinesterase có thể cải thiện triệu chứng ở tất cả các thể nhược cơ.
- Khởi đầu điều trị **Pyridostigmine** 30 đến 60 mg uống 3 đến 4 lần/ngày và chỉnh liều để điều trị giảm triệu chứng.

Lựa chọn hàng thứ hai

- Sử dụng thêm thuốc ức chế miễn dịch nếu thuốc kháng cholinesterase chưa đủ hiệu quả.
- Có thể dùng **prednisone** liều cao để nhanh cải thiện triệu chứng. **Tuy nhiên, tới 50% số bệnh nhân bị nhược cơ tăng lên thoáng qua khi bắt đầu điều trị prednisone.** Do đó, cần khởi đầu liều thấp và tăng liều từ từ, đặc biệt khi bệnh nhân chưa được thay huyết tương.

- Azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine A, tacrolimus và cyclophosphamide là các thuốc ức chế miễn dịch không phải steroid cũng được sử dụng để điều trị nhược cơ.
- Đang ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rituximab có hiệu quả cao trong điều trị nhược cơ có anti-MuSK và cũng có hiệu quả ở bệnh nhân có anti-AChR, điều trị không hiệu quả bằng các phương pháp ức chế miễn dịch kể trên.

Xử trí phẫu thuật

- Phẫu thuật cắt tuyến ức có thể giúp bệnh thuyên giảm hoặc giúp bệnh nhân bớt phụ thuộc thuốc (*Neurology* 2000;55(1):7).
- Chỉ định phẫu thuật cắt tuyến ức ở các bệnh nhân nhược cơ có u tuyến ức và ở những bệnh nhân dưới 55 tuổi có hoặc không có u tuyến ức.

Rối loạn thần kinh cơ khác

ĐẠI CƯƠNG

- **Bệnh cơ:** Yếu cơ gốc chi tiến triển nhanh có thể do tác dụng phụ của nhiều thuốc bao gồm ethanol, steroids và thuốc hạ cholesterol máu (nhất là khi sử dụng kết hợp thuốc). Các nguyên nhân phổ biến khác gồm HIV hoặc thuốc điều trị HIV nhất là zidovudine và suy giáp.
 - **Bệnh cơ ở các bệnh nhân bệnh nguy kịch** được phát hiện ngày càng nhiều ở các bệnh nhân bệnh nặng và thường có liên quan đến việc sử dụng steroid và thuốc ức chế thần kinh cơ.
 - **Viêm đa cơ và viêm da cơ** được xếp vào nhóm bệnh lý viêm cơ vô căn. Đa số các thể bệnh đáp ứng tốt với các liệu pháp điều hòa miễn dịch trừ các bệnh lý viêm cơ thể vùi (Inclusion body myopathies–IBMs). Viêm đa cơ và viêm da cơ cũng có thể là một phần của một hội chứng ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan khác nhau. Ví dụ điển hình là hội chứng kháng enzyme tổng hợp (antisynthetase syndrome), như viêm cơ Jo-1, ảnh hưởng đến da, khớp, phổi và cơ. Các bệnh nhân nghi ngờ viêm da cơ hoặc viêm đa cơ cần được kiểm tra tự kháng thể đặc hiệu cơ hoặc tự kháng thể liên quan đến cơ và cần được sàng lọc bệnh phổi kẽ, một bệnh lý gây tàn phế nếu không được điều trị (Xem chương 25, Viêm khớp và bệnh lý khớp).
- **Tiêu cơ vân** có thể gây yếu cơ nhanh chóng và dẫn đến tăng kali máu, myoglobin niệu (theo định nghĩa, tiêu cơ vân thực sự gây tăng myoglobin niệu) và suy thận (về điều trị xem Chương 12, Cân bằng nước và điện giải và Chương 13, Bệnh lý thận). Các nguyên nhân bao gồm chuyển hóa (gồm giảm chuyển hóa lipid và carbohydrate), tập luyện quá mức (gồm cả co giật và tăng trương lực cơ), thuốc (gây nghiện và các thuốc cần kê đơn), thiếu máu, đè ép/dập nát (chấn thương), nhiễm khuẩn/viêm, ngộ độc, rối loạn điện giải (toan ceton đái tháo đường, tăng áp

lực thâm thấu do đái tháo đường, hạ kali máu) [Metabolic, Excessive exercise/exertion, Drugs, Ischemic, Compression/crush, Infection/Inflammatory, Noxious, Electrolyte abnormalities (“**MEDICINE**

- **Ngộ độc botulinum** là rối loạn **khớp thần kinh** cơ do nuốt phải ngoại độc tố của *Clostridium botulinum*, nhiễm qua vết thương hoặc do các thủ thuật điều trị.
 - Ngoại độc tố tác động vào sự giải phóng acetylcholine trước synap ở khớp thần kinh cơ.
 - Ở trẻ em, vi khuẩn này thường tồn tại ở hệ tiêu hóa trong 6 tháng đầu đời khi vi khuẩn chí bình thường ở đường ruột chưa xuất hiện. Theo kinh điển, thường do ăn mật ong tươi tuy nhiên nguyên nhân phổ biến hơn có thể là hít phải hoặc ăn phải các bào tử từ đất.
 - Triệu chứng xuất hiện trong vòng 12 đến 36 giờ sau khi ăn phải thức ăn nhiễm botulinum và trong vòng 10 ngày khi nhiễm botulinum qua vết thương.
 - Các triệu chứng bao gồm **rối loạn thần kinh thực vật** (khô miệng, nhìn mờ, bí tiểu và táo bón), sau đó là **liệt các dây thần kinh sọ, yếu cơ từ trên xuống dưới và có thể suy hô hấp**.
 - **Xét nghiệm độc chất botulinum huyết thanh** giúp chẩn đoán ở người lớn.
 - Điều trị bao gồm đào thải chất độc không hấp thu bằng các **thuốc xổ, điều trị hỗ trợ** và hấp thu trung hòa (độc tố) bằng **thuốc giải độc hóa trị III (A, B, E)** (có tính sinh miễn dịch cao hơn do trong cấu trúc có chứa cả Fc và Fab) hoặc **thuốc giải độc hóa trị VII (A, B, C, D, E, F, G)** (ít sinh miễn dịch hơn vì trong cấu trúc đã cắt Fc và chỉ chứa F(ab)₂). Cũng thường sử dụng Penicillin G nhưng chưa có thử nghiệm lâm sàng nào được tiến hành. Có một số bằng chứng cho thấy globulin miễn dịch với botulinum có thể rút ngắn thời gian nằm viện khoảng 2 tuần (*N Engl J Med* 2006;354:462). Bệnh thường tự hồi phục và hồi phục chậm, nhưng hỗ trợ thông khí và điều trị hỗ trợ phù hợp giúp bệnh nhân hồi phục hoàn toàn.

Rối loạn thần kinh cơ có tăng trương lực cơ

ĐẠI CƯƠNG

- **Hội chứng an thần kinh ác tính (neuroleptic malignant syndrome–NMS)** có liên quan đến việc sử dụng thuốc an thần kinh, một số thuốc chống nôn (metoclopramide, promethazine) hoặc ngừng đột ngột thuốc đồng vận dopamine (L-dopa trong bệnh Parkinson).
 - Triệu chứng bao gồm tăng thân nhiệt, rối loạn ý thức, tăng trương lực cơ và rối loạn thần kinh thực vật.
 - Các xét nghiệm bất thường bao gồm tăng CK (creatine kinase), myoglobin niệu và tăng bạch cầu.

- Điều trị bao gồm ngừng các thuốc gây bệnh, chườm mát, theo dõi và hỗ trợ chức năng sống (rối loạn nhịp tim, sốc, tăng kali máu, toan máu, suy thận) và sử dụng thuốc dantrolene và/hoặc bromocriptine. Điều trị thiết yếu tương tự như trong tăng thân nhiệt ác tính (xem phần tiếp theo).
- **Hội chứng serotonin** là hậu quả của hoạt động quá mức của serotonin, đặc biệt sau khi thay đổi liều của các thuốc SSRIs, MAOIs, và TCAs.
- Biểu hiện gồm **tam chứng: rối loạn ý thức, tăng hoạt hóa hệ tự động và rối loạn thần kinh cơ**. Phân biệt hội chứng serotonin với hội chứng ác tính do thuốc an thần bằng mức độ rối loạn ý thức, co giật và tăng phản xạ. Tuy nhiên, một số trường hợp rất khó phân biệt.
- Tăng thân nhiệt, run cơ, buồn nôn, nôn và giật rung là các dấu hiệu thường gặp.
- Điều trị bao gồm đào thải các thuốc liên quan, điều trị hỗ trợ tích cực, thuốc cyproheptadine và benzodiazepine (*N Engl J Med* 2005;352(11):1112).
- **Tăng thân nhiệt ác tính** bao gồm tăng nhiệt độ cấp tính, trơ (obtundation) và tăng trương lực cơ sau một yếu tố khởi phát (v.d., gây mê bằng halothane, succinylcholine).
- Nguyên nhân phổ biến nhất là đột biến trội trên nhiễm sắc thể ở receptor ryanodine (RyR1). Sàng lọc tiền sử gia đình là một phần quan trọng trong đánh giá trước phẫu thuật. Bất thường về kênh calci dẫn tới tăng calci trong tế bào khởi phát bởi một số loại thuốc gây mê. Người ta cũng xác định một số kênh ion khác có liên quan và trẻ em có bệnh lý teo cơ cũng có nguy cơ cao.
- **Tăng CK (Creatine Kinase) huyết thanh.** Suy thận cấp do myoglobin niệu và rối loạn nhịp tim do rối loạn điện giải có thể đe dọa tính mạng.
- Để điều trị thành công đòi hỏi phát hiện ra các dấu hiệu sớm của hội chứng (tăng CO₂ cuối thi thở ra, nhịp nhanh, toan hóa và/hoặc tăng trương lực cơ, chú ý là tăng thân nhiệt xuất hiện sau cùng). Ngừng các thuốc gây mê, gây tê nghi ngờ, chăm sóc hỗ trợ tích cực trong đó tập trung vào liệu pháp oxy/thông khí hỗ trợ, tuần hoàn, giữ thẳng bằng kiềm toan, điều trị rối loạn điện giải và sử dụng **dantrolene sodium**, 1 đến 10 mg/kg/ngày trong ít nhất 48 đến 96 giờ để giảm trương lực cơ.
- **Uốn ván** thể điển hình có biểu hiện co cứng cơ toàn thân (đặc biệt là cứng hàm) do độc tố (tetanospasmin) của vi khuẩn *Clostridium tetani*, một loại vi khuẩn gram dương thường gặp ở thực vật và trong đất.
- Vi khuẩn thường xâm nhập vào cơ thể qua các vết thương. Bệnh thường xuất hiện sau 7 đến 21 ngày sau khi bị thương (*Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(3):327).
- Những bệnh nhân **chưa được tiêm vaccine hoặc suy giảm miễn dịch** có nguy cơ cao, cần nhấn mạnh tầm quan trọng của vắc xin để phòng bệnh bằng tiêm phòng

uốn ván sau khi bị thương. Uốn ván cũng có thể gặp ở **người nghiện tiêm chích ma túy đường dưới da**.

- Điều trị bệnh gồm điều trị hỗ trợ, đặc biệt kiểm soát đường thở (co cứng cơ thanh quản) và điều trị co cứng cơ (benzodiazepines, barbiturates, thuốc giảm đau và đôi khi dùng thuốc ức chế thần kinh cơ). Có thể có rối loạn nhịp tim và huyết áp dao động. Quá trình hồi phục kéo dài hàng tháng. Thời gian ủ bệnh ngắn (≤ 7 ngày) dự báo bệnh nặng hơn và tiên lượng tồi hơn.
- Cần cho bệnh nhân nằm trong môi trường yên tĩnh, dùng thuốc an thần nhưng có khả năng đánh thức.
- Biện pháp điều trị đặc hiệu bao gồm cắt lọc vết thương, **penicillin G hoặc metronidazole và immunoglobulin uốn ván ở người (human tetanus immunoglobulin)** (3.000 to 6.000 U tiêm bắp).
- Cần **hoạt hóa hệ miễn dịch** sau khi hồi phục (tổng 3 liều uốn ván và bạch hầu cách ít nhất 2 tuần).

27

Cấp cứu nội khoa

Jason Wagner, Christopher Sampson,
Rebecca Bavolek

TS. Đỗ Ngọc Sơn, ThS. Lê Hoàn

CẤP CỨU NGỪNG THỞ

Tắc nghẽn đường thở trên cấp tính

ĐẠI CƯƠNG

- Tắc nghẽn đường thở cần phải được chẩn đoán và xử trí nhanh chóng nếu không có thể dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng.
- Với những bệnh nhân tinh táo không cần hỗ trợ thông khí, tắc nghẽn đường thở thường do dị vật (thường là thức ăn), hiếm gặp hơn là do phù mạch.
- Với những bệnh nhân hôn mê có vấn đề về thông khí, tắc nghẽn đường thở có thể gây ra bởi tắc nghẽn do lưỡi, dị vật, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phù mạch.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Tiền sử bệnh thường khó khai thác. Ở những bệnh nhân tinh táo với thông khí đầy đủ, cần hỏi nhanh tiền sử tập trung vào các nguyên nhân liệt kê phần sau.

Khám thực thể

- Các triệu chứng ở **bệnh nhân tinh táo** bao gồm: thở rít, thay đổi phát âm, co rút xương ức hoặc hõm ức, sự xuất hiện các dấu hiệu nghẽn, dấu hiệu suy hô hấp.
- Các triệu chứng ở **bệnh nhân hôn mê** thay đổi từ khó thở đến ngừng thở. Nghi ngờ tắc nghẽn đường thở nếu bóp bóng thấy nặng ở bệnh nhân ngừng thở.
- Đối với tất cả đối tượng bệnh nhân, cần tìm kiếm dấu hiệu mày đay cấp, phù mạch, sốt và bằng chứng của chấn thương.
- Tắc nghẽn một phần ở bệnh nhân tinh táo, thông khí đầy đủ.
 - Thực hiện khám lâm sàng, phát hiện phù nề đường thở, cứng hàm, tắc nghẽn thanh quản, co rút hô hấp, phù mạch, thở ngáy, thở rít, hạch lympho lớn và khối u vùng cổ.
 - Theo dõi bệnh nhân và chuẩn bị để can thiệp để bảo vệ đường thở.

- Tắc nghẽn đường thở ở bệnh nhân hôn mê với thông khí không toàn vẹn: Khám quan sát đường thở trên tìm dấu hiệu tắc nghẽn là một phần của hồi sức đường thở.

Chẩn đoán phân biệt

Chấn thương mặt cổ, dị vật, nhiễm trùng (bạch hầu thanh quản, viêm thanh quản cấp, chứng viêm họng Ludwig, áp-xe thành sau họng và bạch hầu), khối u, phù mạch, co thắt thanh quản, phản ứng phản vệ, tăng tiết đờm dãi hoặc tắc nghẽn đường thở trên do tụt lưỡi (ở bệnh nhân hôn mê).

Test chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh

Tắc nghẽn một phần ở bệnh nhân tinh táo, thông khí thoả đáng:

- X-quang phần mềm** vùng cổ thẳng nghiêng có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn thăm khám trực tiếp. Chụp X-quang nên được thực hiện tại đơn vị cấp cứu hoặc hồi sức tích cực bằng máy chụp tại giường khi bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.
- Chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc** có tiêm thuốc cản quang vùng cổ (dưới sự theo dõi liên tục) là phương pháp hình ảnh chẩn đoán tắc nghẽn đường thở trên có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Trừ trường hợp ở rất gần trung tâm lâm sàng, việc chụp cắt lớp vi tính là không an toàn nếu máy CT scanner không gần khoa cấp cứu. Nếu chỉ định chụp cắt lớp vi tính cần phải mang theo các dụng cụ cấp cứu đường thở, gồm cả ống nội khí quản cỡ 6,0 để đặt qua đường mũi và bộ mở khí quản.

Kỹ năng chẩn đoán

Tắc nghẽn một phần ở bệnh nhân tinh và thông khí thoả đáng: Nếu tình trạng của bệnh nhân ổn định, thực hiện **nội soi thanh quản** hoặc **nội soi mũi họng thanh quản ống mềm**. Thực hiện kỹ thuật cẩn thận sẽ không gây ra tắc nghẽn đường thở cấp tính ở người lớn.

ĐIỀU TRỊ

Nhanh chóng **loại bỏ tắc nghẽn** để ngăn ngừa ngừng tuần hoàn và tổn thương não do thiếu oxy.

- Tắc nghẽn đường thở ở bệnh nhân tinh không có thông khí:**

Thực hiện **nghiệm pháp Heimlich** (thúc mạnh vùng bụng dưới cơ hoành) lặp lại nhiều lần cho tới khi dị vật được tống ra khỏi đường thở hoặc khi bệnh nhân bất tỉnh. Có tới một nửa số bệnh nhân đòi hỏi thực hiện nghiệm pháp thứ hai (v.d., vỗ lưng, thúc mạnh vùng ngực) để tống thành công dị vật ra ngoài (*Circulation* 2005;112(suppl 24):IV19).

- Tắc nghẽn đường thở ở bệnh nhân bất tỉnh không có thông khí:**

- Nếu không có nghi ngờ chấn thương tủy cổ, thực hiện nghiệm pháp ngửa đầu nâng cằm. Chỉ thực hiện thủ thuật đẩy hàm khi nghi ngờ chấn thương tủy cổ.
- Nếu các nghiệm pháp trên có hiệu quả, đặt nội khí quản qua mũi hoặc miệng. Nếu không có hiệu quả, nô lực thông khí cho bệnh nhân qua bóp bóng ambu. Nếu các phương pháp trên đều thất bại, khẩn trương thăm khám vùng họng miệng và họng hầu. Không nên dùng ngón tay để lấy dị vật trong trường hợp có thể quan sát trực tiếp đường thở bằng ống soi hầu họng và dùng kẹp McGill (nếu cần thiết) để loại bỏ dị vật.
- Nếu nội soi hầu họng không thể thực hiện ngay lập tức và nghi ngờ có dị vật, thực hiện **nghiệm pháp Heimlich tư thế nǎm ngửa** (để bệnh nhân nǎm ngửa và thực hiện thúc vùng bụng dưới cơ hoành lặp đi lặp lại nhiều lần). Thúc vùng ngực có thể tạo ra áp lực đường thở cao hơn và có thể hiệu quả khi thúc vùng bụng thất bại.
- Thay thế bằng thúc vùng ngực nếu bệnh nhân qua béo hoặc mang thai ở những tháng cuối.

Xử trí phẫu thuật

Tắc nghẽn đường thở ở bệnh nhân hôn mê không có thông khí:

- Nếu nghiệm pháp Heimlich tư thế nǎm ngửa thất bại cần nội soi hầu họng trực tiếp và đặt ống nội khí quản.
- Thực hiện mở khí quản nếu không thể đặt nội khí quản.
- Nếu không có phẫu thuật viên, thực hiện mở khí quản qua màng nhẫn giáp sử dụng catheter với đầu kim cỡ 12 đến 14 gauge và một dòng oxy lưu lượng cao (15 L/phút từ nguồn oxy áp suất 50 psi). Có một thiết bị riêng được thiết kế dùng để thông khí dòng phut nhưng ta có thể thay thế bằng cách gắn ống nội khí quản cỡ 7,5 đã cắt đầu vào một xilanh 3 mL đã bỏ pitong sau đó gắn bóng ambu vào đầu cuối ống nội khí quản và bóp bóng hỗ trợ. Ghi nhớ rằng phương pháp này chỉ cung cấp oxy chứ không giúp thông khí. Điều đó có nghĩa là, thông khí phut giúp ta tranh thủ thời gian để chờ xử trí khi nghi ngờ có tắc nghẽn đường thở.
- **Mở khí quản** là lựa chọn được ưu tiên.

Hỗ trợ đường thở cấp cứu

- **Gậy dẫn đường Eishman (Gum elastic bougie–GEB [Eschman Introducer])** là que bằng cao su mềm với đầu gậy cong. Que có thể được sử dụng mù nhưng tốt hơn hết nên dùng đèn nội soi thanh quản trực tiếp khi không quan sát được dây thanh. Mục tiêu là đạt được tầm quan sát tốt nhất hướng dẫn đầu soi của gậy dẫn đường đi vào sâu và hướng ra trước. Khi đầu gậy ở trong khí quản, chúng ta có thể cảm nhận được tiếng chạm vào vòng sụn nhẫn khi di chuyển gậy qua lại. Ngoài

ra, chúng ta có thể đẩy gậy xuống họng hầu càng sâu càng tốt mà không sợ mất kiểm soát. Nếu ở trong thực quản, gậy sẽ trượt xuống dạ dày với lực cản rất nhỏ. Nếu ở trong khí quản, gậy sẽ chạm các phế quản và gặp cản trở. Khi gậy ở trong khí quản chúng ta có thể dễ dàng luồn ống nội khí quản qua đường dẫn bởi gậy dẫn đường vào đúng vị trí.

- **Mặt nạ thanh quản (Laryngeal mask airway-LMA)** là dụng cụ cấp cứu dễ sử dụng cho hầu hết các trường hợp cấp cứu đường thở. Đó là ống nội khí quản với bóng ở đầu dưới được bơm căng phủ lấy khí quản và chẹn thực quản. Lưu ý dụng cụ này không nên sử dụng ở các bệnh nhân tắc nghẽn đường thở mà dị vật không thể loại bỏ hoặc trên bệnh nhân có áp lực đường thở cao như COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), hen phế quản hay phụ nữ có thai. Hiện có các mask thanh quản thế hệ mới (được lựa chọn nhiều hơn) chúng cho phép ống nội khí quản luồn qua khi muốn tiếp cận đường thở. Bóp bóng thận trọng do có thể gây nôn.
- **Dụng cụ thông khí trên thanh môn** được đặt mù vào họng miệng và bơm phồng. Bóng ở phía trên làm chẹn họng miệng trong khi bóng thấp hơn làm chèn thực quản, cho phép thông khí diễn ra dễ dàng tương tự như mặt nạ thanh quản với cùng những hạn chế như trên.
- **Dụng cụ soi quang học hoặc kỹ thuật số** đang ngày càng phổ biến. Dụng cụ này cho phép quan sát dây thanh qua camera hoặc nội soi quang học mà không phải quan sát qua miệng, giúp đặt nội khí quản dễ dàng hơn. Chất tiết hoặc máu có thể cản trở camera quan sát.

Tràn khí màng phổi

ĐẠI CƯƠNG

- Tràn khí màng phổi có thể do tự phát hoặc do chấn thương.
- **Tràn khí màng phổi tự phát** xảy ra không do các bệnh lý ở phổi.
- **Tràn khí màng phổi thứ phát** xảy ra do các bệnh lý nhu mô phổi bao gồm COPD, khí phế thũng, bệnh phổi kẽ, viêm phổi hoại tử, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*, lao phổi và xơ phổi.
- **Tràn khí màng phổi do chấn thương** có thể xảy ra do chấn thương ngực kín hoặc hở.
- **Tràn khí màng phổi do thầy thuốc** gây ra xuất hiện sau chọc dò màng phổi, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, sinh thiết khì phế quản, sinh thiết xuyên thành ngực và chấn thương áp lực do thở máy và hồi sức.
- **Tràn khí màng phổi áp lực** gây ra bởi sự tích lũy liên tục khí trong lồng ngực nhiều tới mức đè đầy trung thất và cản trở máu tĩnh mạch về tim. Tràn khí màng phổi áp lực gây tụt áp, rối loạn trao đổi khí truy tim mạch.

- Tràn khí màng phổi áp lực có thể do chấn thương áp lực do thở máy, vết thương ngực một chiều vào, bất thường ở màng phổi lá tạng (hiệu ứng “bóng-van”).
- Nghi ngờ tràn khí màng phổi áp lực khi tụt huyết áp và suy hô hấp ở bệnh nhân thở máy hoặc sau bất kỳ thủ thuật xâm lấn vào thành ngực.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

- Bệnh nhân thường đau ngực hoặc vai cùng phía tổn thương, khởi phát cấp tính. Tiền sử chấn thương ngực hoặc can thiệp y tế có thể gợi ý chẩn đoán.
- Khó thở là triệu chứng thường gặp.

Khám thực thể

- Mặc dù triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân tràn khí màng phổi số lượng ít có thể không rõ ràng, các triệu chứng kinh điển bao gồm rì rào phế nang giảm, rung thanh giảm, gõ vang cần được chú ý phát hiện ở bên cùng phía tổn thương.
- Ở bệnh nhân tràn khí màng phổi số lượng nhiều hoặc có bệnh phổi kèm theo, có thể có thở nhanh và suy hô hấp. Bên phổi tổn thương có thể thấy căng phòng (do sự giảm co giãn của phổi) và do sự giảm di động trong quá trình hô hấp.
- Nếu tràn khí màng phổi rất nhiều và đặc biệt nếu là tràn khí màng phổi áp lực, bệnh nhân có thể biểu hiện suy hô hấp nặng, vã mồ hôi, tím và tụt áp. Ngoài ra, khí quản của bệnh nhân có thể bị đẩy sang bên đối diện.
- Nếu tràn khí màng phổi do vết thương thấu ngực hoặc tràn khí trung thất có thể thấy tràn khí dưới da.
- Triệu chứng lâm sàng không cho phép tiên lượng mức độ tràn khí màng phổi và ở bệnh nhân ổn định, các phương pháp chẩn đoán tiếp theo cần được thực hiện để đưa ra chiến lược điều trị. Tuy nhiên, tràn khí màng phổi áp lực chủ yếu vẫn chẩn đoán dựa trên triệu chứng lâm sàng và nếu nghi ngờ tràn khí màng phổi áp lực can thiệp ngay lập tức cần thực hiện trước các thăm dò chẩn đoán.

Test chẩn đoán

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ biểu hiện giảm biên độ phức bộ QRS ở các chuyên đạo trước tim và sự thay đổi trực của tim. Trong trường hợp nặng tràn khí màng phổi áp lực có thể gây phân ly điện cơ.

Chẩn đoán hình ảnh

- **X-quang phổi** biểu hiện sự tách của lá màng phổi khỏi thành ngực. Nếu phim X-quang phổi thẳng bình thường nhưng vẫn nghi ngờ có tràn khí màng phổi, phim chụp phổi nghiêng và nằm cần chỉ định thêm để chẩn đoán xác định (*Thorax*

2003;58(suppl II):ii39). Khí di chuyển tới điểm cao nhất; do đó, tràn khí màng phổi ở bệnh nhân nằm có thể phát hiện nhờ hình ảnh rãnh sườn hoành sâu bất thường và quá sáng ở vùng bụng trên do khí xuất hiện ở phía trước ngực. Những dấu hiệu này đặc biệt quan trọng tại đơn vị hồi sức tích cực, nơi X-quang phổi ở bệnh nhân thở máy thường được thực hiện ở tư thế nằm ngửa.

- Mặc dù chẩn đoán tràn khí màng phổi áp lực là dựa trên lâm sàng, X-quang bao gồm hình ảnh trung thất và khí quản bị kéo sang bên đối diện và vòm hoành cùng bên tồn thương bị đẩy xuống thấp.
- **Siêu âm** là công cụ hữu ích để chẩn đoán tràn khí màng phổi tại giường, đặc biệt ở những bệnh nhân nằm tư thế nằm ngửa hoặc tình trạng không đủ ổn định để chụp cắt lớp vi tính ngực. Đặt đầu dò ở khoang liên sườn cung cấp hình ảnh về màng phổi và nhu mô phổi phía dưới. Trong thi hít vào bình thường, màng phổi lá tang và lá thành trượt lên nhau và tạo “dấu hiệu trượt” màng phổi. Hình ảnh khí lấp đầy nhu mô phổi ở dưới màng phổi tạo dấu hiệu “đuôi sao chổi”. Sự xuất hiện của dấu hiệu màng phổi trượt và dấu hiệu đuôi sao chổi trên siêu âm trong thi hít vào cho phép loại trừ tràn khí màng phổi tại điểm đặt đầu dò với độ tin cậy cao. Ngược lại, mất các dấu hiệu trên là yếu tố tiên lượng có độ tin cậy cao cho sự hiện diện của tràn khí màng phổi. Một vài vị trí trong lồng ngực cần được đánh giá, bao gồm những vị trí mà khí thường tích tụ như lồng ngực phía trước và phía bên (Chest 2012;141:1099).
- Cắt lớp vi tính ngực là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán và xác định mức độ tràn khí màng phổi. Mặc dù không phải thường xuyên cần thiết nhưng cắt lớp vi tính ngực được xem là đặc biệt hữu ích cho chẩn đoán phân biệt tràn khí màng phổi với bóng kén khí phổi (Thorax 2003;58(suppl II):ii42).

ĐIỀU TRỊ

Phương pháp điều trị phụ thuộc vào nguyên nhân, kích thước và mức độ ảnh hưởng sinh lý.

- **Tràn khí màng phổi tiên phát**

- Tràn khí màng phổi tiên phát tự phát số lượng ít không tiếp tục tăng thêm có thể tự hồi phục. Khí được hấp thu bởi màng phổi xấp xỉ 1,5% mỗi ngày. Do đó, tràn khí màng phổi mức độ ít (15%) có thể hồi phục sau khoảng 10 ngày mà không cần can thiệp.
- Khẳng định tràn khí màng phổi **không tăng thêm** (chụp X-quang phổi sau 6 giờ nếu không có thay đổi về triệu chứng lâm sàng) và cho bệnh nhân ra viện nếu bệnh nhân không còn triệu chứng (ngoại trừ viêm màng phổi mức độ nhẹ). Thực hiện theo dõi X-quang phổi để xác định hết tràn khí màng phổi sau 7 đến 10 ngày. Không nên cho bệnh nhân đi máy bay trong quá trình theo dõi, vì giảm khí áp sẽ làm tràn khí màng phổi tăng lên.

- Nếu tràn khí màng phổi **ít nhứng bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng mức độ trung bình**, xa nhà, hoặc không hợp tác theo dõi, chỉ định nhập viện và thở oxy lưu lượng cao; chênh áp nitơ sẽ làm đẩy nhanh quá trình hấp thu khí.
- Nếu bệnh nhân có **triệu chứng mức độ trung bình hoặc tràn khí màng phổi kích thước lớn hơn**, chọc hút khí là chiến lược điều trị ban đầu phù hợp. Tuy nhiên, chọc hút khí có thể không thành công với tràn khí màng phổi mức độ nặng. Với những bệnh nhân chọc hút thất bại, thực hiện đặt ống dẫn lưu màng phổi (*Thorax 2003;58(suppl II):ii39*).
- **Gây dính màng phổi** để dự phòng tái phát được khuyến cáo bởi các chuyên gia, tuy nhiên, ở hầu hết các trường hợp, không chỉ định ở lần tràn khí màng phổi đầu tiên trừ trường hợp tràn khí màng phổi tồn tại dai dẳng.

• Tràn khí màng phổi thứ phát

- Bệnh nhân tràn khí màng phổi tự phát thứ phát thường có triệu chứng và cần tiến hành thủ thuật hút khí để giải quyết tình trạng xẹp phổi.
- Chỉ định đặt ống dẫn lưu màng phổi lớn hơn và hút liên tục trong trường hợp rò phế quản màng phổi.
- **Xin ý kiến chuyên gia hô hấp** về gây dính màng phổi với rò khí dai dẳng và để dự phòng tái phát.
- **Phẫu thuật** có thể chỉ định cho rò khí dai dẳng và cho những bệnh nhân nguy cơ cao để dự phòng tái phát.

• Tràn khí màng phổi do thầy thuốc

- Tràn khí màng phổi do thầy thuốc thường do khí bị đưa vào khoang màng phổi qua lá thành màng phổi (v.d., chọc dò màng phổi, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm) hoặc từ nhu mô phổi qua lỗ thủng của màng phổi lá tang (v.d., sinh thiết xuyên thành phế quản). Thông thường không rò khí tăng thêm sau biến cố ban đầu.
- Nếu tràn khí màng phổi số lượng ít và ít triệu chứng, bệnh nhân được chỉ định điều trị bảo tồn. Nếu thủ thuật gây tràn khí màng phổi đòi hỏi phải gây mê, chỉ định nhập viện, thở oxy và chụp lại X-quang phổi sau 6 giờ để đảm bảo tình trạng ổn định của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân cải thiện triệu chứng hoàn toàn và X-quang phổi không thay đổi, bệnh nhân có thể xuất viện.
- Nếu bệnh nhân có triệu chứng hoặc tràn khí màng phổi quá nhiều, hút khí qua catheter hoặc van một chiều thường là đủ và có thể rút catheter 1 ngày sau đó.
- Tràn khí màng phổi gây ra do chấn thương áp lực do thở máy thường rò khí dai dẳng, cần được chỉ định đặt ống dẫn lưu và hút.

• Tràn khí màng phổi áp lực

Khi tình trạng lâm sàng và khám lâm sàng gợi ý chẩn đoán tràn khí màng phổi áp lực giải ép bên phổi tồn thương ngay lập tức bằng kim 14 gauge. Chọc kim ở vị trí khoang liên sườn hai, đường giữa đòn, bờ trên xương sườn dưới. Hút ra khí

và tình trạng lâm sàng cải thiện giúp chẩn đoán xác định. Cần nhận thức rõ rằng những bệnh nhân béo phì hoặc bệnh nhân có mô ngực lớn cần kim chọc hút dài hơn catheter tiêu chuẩn để có thể thăm dò tới khoang màng phổi. Băng kín những vết thương trên thành ngực bằng băng một chiều (chỉ có khí ra).

Đuối nước

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

- Đuối nước được định nghĩa là quá trình hệ hô hấp bị suy giảm chức năng do chìm trong nước (*Final Recommendations of the World Congress on Drowning, 2002*).
- Yếu tố nguy cơ gồm trẻ tuổi, không biết bơi, uống rượu, chấn thương áp lực (do lặn cùng bình nén khí), chấn thương đầu cổ, và mất ý thức liên quan tới động kinh, đái tháo đường, ngất hoặc rối loạn nhịp.
- Có nhiều khác biệt về sinh bệnh học giữa đuối nước ngọt và đuối nước mặn. Tuy nhiên, các **tổn thương chính** (v.d., giảm oxy máu và giảm oxy mô liên quan tới rối loạn thông khí tưới máu, toan hóa và tổn thương não do giảm oxy gây phù não) thường cùng xuất hiện.
- Hạ thân nhiệt, viêm phổi, hiếm gặp hơn là đông máu nội mạch rải rác, suy thận cấp, huyết tán cũng có thể xảy ra.

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Xét nghiệm điện giải, công thức máu, khí máu động mạch. Theo dõi nhịp tim liên tục. Kiểm tra mức độ cồn trong máu và xét nghiệm chất kích thích nếu tình trạng tinh thần bất thường.

Điện tâm đồ

Theo dõi điện tâm đồ.

ĐIỀU TRỊ

Hồi sức

- **Cố định cột sống cổ**, do có thể có chấn thương.
- Bắt đầu tiến hành hồi sức, tập trung kiểm soát đường thở và thông khí với oxy 100%. Có thể bệnh nhân cần được chỉ định đặt nội khí quản.
- Thiết lập đường truyền tĩnh mạch và truyền NaCl 0,9% hoặc dung dịch Ringer lactat.
- **Điều trị hạ thân nhiệt** tích cực (xem phần Bệnh lý do lạnh gây ra).

Thuốc

Chỉ định kháng sinh cho những bệnh nhân đuối nước trong môi trường nước rất bẩn hoặc nước thải.

Phân cấp điều trị

- Chỉ định nhập viện khoa hồi sức tích cực cho những bệnh nhân sống sót sau giai đoạn đuối nước. Phù phổi không do tim vẫn có thể xảy ra ở những bệnh nhân có thời gian đuối nước ngắn.
- Chỉ định nhập viện cho tất cả những bệnh nhân có những dấu hiệu hoặc triệu chứng ở phổi bao gồm ho, co thắt phế quản, khí máu biến đổi hoặc độ bão hòa oxy (SpO_2) giảm, X-quang phổi bất thường.
- Theo dõi từ 6–8 giờ ở những bệnh nhân không có triệu chứng hô hấp hoặc những bệnh nhân bị đuối nước trong thời gian ngắn hoặc nghi ngờ bị đuối nước, chỉ định xuất viện nếu phim X-quang phổi và khí máu của bệnh nhân bình thường (*Ann Emerg Med* 1986;15:1048). Tuy nhiên, nếu bệnh nhân bị chìm trong nước lâu, sau đó bất tỉnh, tím hoặc có cơn ngừng thở, thậm chí chỉ cần hồi sức ban đầu rất ít, bệnh nhân vẫn cần được nhập viện theo dõi ít nhất 24 giờ.

BIẾN CHỨNG

• Phù não

- Phù não có thể xuất hiện đột ngột trong vòng 24 giờ và là nguyên nhân chính gây tử vong. Điều trị phù não không làm tăng khả năng sống sót và theo dõi áp lực nội sọ không có nhiều tác dụng (*Crit Care Med* 1986;14:529). Tuy nhiên, nếu phù não xảy ra, cần tăng thông khí để giảm mức PCO_2 xuống nhưng không dưới 25 mm Hg (để tránh co thắt mạch quá mức) và truyền manitol (1 đến 2 g/kg mỗi 3–4 giờ) hoặc lợi tiểu furosemide (1 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 4–6 giờ).
- Điều trị co giật tích cực bằng phenytoin.
- Corticoid một cách thường quy không được khuyến cáo.
- An thần để giảm tiêu thụ oxy và kiểm soát áp lực nội sọ là cần thiết.

• Biến chứng phổi

- Cung cấp oxy 100% ngay từ đầu, sau đó điều chỉnh lại dựa vào kết quả khí máu động mạch.
- Đặt ống nội khí quản và thở máy với áp lực dương cuối thi thở ra (Positive end-expiratory pressure [PEEP]) nếu bệnh nhân ngừng thở, suy hô hấp nặng hoặc giảm oxy máu kháng với các liệu pháp oxy thông thường.
- Chỉ định thuốc giãn phế quản nếu có co thắt phế quản (*Acad Emerg Med* 1995;2:204; *Pediatr Emerg Care* 1995;11:153).
- Chỉ định Surfactan nhân tạo cho thấy không đem lại lợi ích.

- Biến chứng chuyển hóa:** Kiểm soát toan chuyển hóa bằng thông khí nhân tạo, Natri bicarbonate (nếu pH < 7,2 dai dẳng), hỗ trợ thuốc nâng huyết áp.

TỔN THƯƠNG DO NHIỆT

Kiệt sức do nóng

ĐẠI CƯƠNG

Kiệt sức do nóng xảy ra do sự mất nước hoặc muối nhưng thường là phổi hợp cả 2 nguyên nhân. Kiệt sức do mất nước thường xảy ra ở người già hoặc người làm việc ở môi trường nóng bức và thiếu cung cấp nước. Mất muối xảy ra ở người được bù nước bằng lượng lớn dịch nhược trương.

CHẨN ĐOÁN

- Bệnh nhân có biểu hiện đau đầu, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mệt mỏi, kích thích và hoặc chuột rút.
- Bệnh nhân có thể hạ huyết áp tư thế, vã mồ hôi với thân nhiệt trung tâm bình thường hoặc tăng nhẹ.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bao gồm để bệnh nhân nghỉ ngơi ở nơi thoáng mát, giảm nóng bằng quạt, cung cấp đầy đủ nước và điện giải.
- Nếu bệnh nhân không nôn và huyết áp ổn định, cung cấp nước và điện giải qua đường miệng.
- Nếu bệnh nhân nôn hoặc huyết động không ổn định, theo dõi điện giải và truyền tĩnh mạch 1 đến 2 lít dung dịch NaCl 0,9%.

Thay đổi lối sống

Bệnh nhân cần tránh làm việc ở môi trường nắng nóng trong 2 đến 3 ngày.

Ngất do nóng

ĐẠI CƯƠNG

- Ngất do nóng là sự thay đổi do hạ huyết áp tư thế.
- Làm việc ở môi trường nóng gây giãn mạch ngoại vi, ứ máu bể tĩnh mạch và hậu quả gây mất ý thức. Bệnh nhân có thân nhiệt bình thường và tỉnh lại sau khi nằm. Đây là điểm để phân biệt hội chứng này với đột quy do nóng.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm nghỉ ngơi ở nơi thoáng mát và bù nước.

Đột quy do nóng

ĐẠI CƯƠNG

- Đột quy do nóng xảy ra ở hai dạng kinh điển và do gắng sức. Cả hai dạng đều biểu hiện với thân nhiệt cao gây tổn thương mô do nhiệt. Các biến đổi thứ phát bao gồm suy thận do tiêu cơ vân. Ngay cả khi được điều trị nhanh chóng, tỷ lệ tử vong có thể vẫn rất cao ở những bệnh nhân có thân nhiệt trên 41,1°C (106°F). Phân biệt giữa dạng đột quy do nóng kinh điển và do gắng sức là không quan trọng bởi mục tiêu điều trị là tương tự trong cả hai trường hợp và trì hoãn điều trị hạ nhiệt làm tăng tỷ lệ tử vong.
- Triệu chứng chủ yếu của đột quy do nóng là **tăng thân nhiệt (>40°C, 104°F) và thay đổi ý thức**. Mặc dù những bệnh nhân đột quy do nhiệt dạng kinh điển có thể có giảm tiết mồ hôi nhưng không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán, bởi 50% vẫn có toát mồ hôi.
- Hệ thống thần kinh trung ương rất dễ bị tổn thương do shock nhiệt và tiêu não là cơ quan nhạy cảm nhất. Mất khả năng điều hòa có thể là dấu hiệu sớm. Co giật là triệu chứng thường gặp. Mức độ tổn thương thần kinh là phụ thuộc vào nhiệt độ của cơ thể ở thời điểm cao nhất và thời gian tiếp xúc với nhiệt độ cao (*N Engl J Med* 2002;346:1978).

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán dựa trên tiền sử tiếp xúc hoặc làm việc ở môi trường nóng, nhiệt độ trung tâm thường từ 40,6°C (105°F) hoặc cao hơn, và thay đổi về ý thức từ lú lẫn, mê sảng đến hôn mê.

Chẩn đoán phân biệt

- Tăng thân nhiệt ác tính sau sử dụng thuốc an thần, gây mê
- Hội chứng an thần kinh ác tính liên quan tới sử dụng thuốc chống loạn thần. Cần lưu ý rằng hội chứng an thần kinh ác tính và tăng thân nhiệt ác tính đều kèm theo co cứng cơ mức độ nghiêm trọng.
- Ngộ độc các thuốc kháng cholinergic
- Ngộ độc các thuốc cường giao cảm (bao gồm cocaine)
- Cơn bão giáp
- Bệnh lý nhiễm khuẩn huyết (sepsis)
- Viêm màng não

- Sốt rét thê não
- Viêm não
- Rối loạn chức năng vùng dưới đồi do đột quy và xuất huyết
- Áp-xe não

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Các xét nghiệm bao gồm công thức máu, thời gian Thromboplastin từng phần, (Partial thromboplastin time–PTT), thời gian prothrombin (Prothrombin time–PT), sản phẩm thoái hóa fibrin, điện giải, blood urea nitrogen (BUN), creatinin, glucose, canxi, creatin kinase, chức năng gan, khí máu, xét nghiệm nước tiểu và điện tâm đồ.
- Nếu gợi ý nguyên nhân nhiễm trùng, chỉ định nuôi cấy các dịch cơ thể.

Chẩn đoán hình ảnh

Nếu nguyên nhân do hệ thống thần kinh trung ương, chụp cắt lớp vi tính và tiếp theo là chọc dịch não tủy.

ĐIỀU TRỊ

- **Làm mát ngay lập tức** là cần thiết.
 - Cách tốt nhất để làm mát còn tranh cãi. Không có nghiên cứu so sánh trực tiếp việc dùng nước đá với phun mát. Tuy nhiên nước đá hạ nhiệt cơ thể nhanh gấp 2 lần và là phương thức được lựa chọn khi dự đoán sốc nhiệt do gắng sức xảy ra (đua đường dài, đào tạo quân sự) (*Int J Sports Med 1998;19(suppl 2):S150*); *Ann Intern Med 2000;132:678*).
 - Quán người bệnh trong khăn được làm ẩm liên tục với nước đá.
 - Nếu đáp ứng không đủ nhanh, cho người bệnh ngâm trong nước đá, chấp nhận việc này có thể làm ảnh hưởng đến những can thiệp hồi sức khác (*Am J Emerg Med 1996;14:355*).
 - Hầu hết các cơ sở cấp cứu không thường xuyên điều trị các bệnh lý liên quan đến nhiệt nên không được trang bị đầy đủ để xử trí tình trạng này. Trong trường hợp này, phun mát người bệnh liên tục với nước mát (20°C đến 25°C [68°F đến 77°F]). Làm mát người bệnh bằng quạt điện lớn với vùng da bộc lộ càng rộng càng tốt.
 - Nên đặt những gói đá ở những điểm truyền nhiệt lớn như bụng, nách và ngực để làm mát nhanh hơn.
 - Không có chỉ định dùng thuốc hạ sốt.
- **Dantrolene sodium** không có hiệu quả cho điều trị sốc nhiệt (*Crit Care Med 1991;19:176*).

- Theo dõi nhiệt độ trung tâm liên tục bằng nhiệt kế trực tràng vì nhiệt độ màng tai giữa và miệng có thể không chính xác.
- Ngừng làm mát khi nhiệt độ trung tâm đạt mức 39°C (102,2°F), lý tưởng là đạt được trong 30 phút. Nhiệt độ có thể tăng trở lại trong 3 đến 6 giờ, nên cần lặp lại điều trị.
- Với trường hợp huyết áp hạ dùng dung dịch tinh thể:** Nếu không hồi phục, dùng thuốc vận mạch và theo dõi huyết động. Tránh các thuốc kích thích α -adrenergic tinh khiết vì chúng gây co mạch và làm chậm quá trình hạ nhiệt. Thận trọng khi truyền dịch ở người bệnh có huyết áp bình thường.

BIẾN CHỨNG

- Điều trị tiêu cự vân** hoặc tình trạng thiếu niệu lượng nước tiểu <30 mL/giờ bằng cách bù thể tích thích hợp, mannitol (12,5 đến 25 g đường tĩnh mạch) và bicarbonate (44 đến 100 mEq/L trong dung dịch nước muối 0,45%) để thúc đẩy bài niệu thẩm thấu và kiềm hóa nước tiểu. Dù đã áp dụng những biện pháp này, sốc nhiệt vẫn có thể gây biến chứng **suy thận cấp** (Chương 13, Bệnh lý thận).
- Giảm oxy máu và hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển** (acute respiratory distress syndrome—ARDS) có thể xảy ra. Điều trị được mô tả trong Chương 8, Chăm sóc cấp cứu.
- Điều trị co giật với diazepam và phenytoin.

GIÁM SÁT/THEO ĐỔI

Nên đặt người bệnh trong phòng theo dõi.

BỆNH LÝ DO LẠNH GÂY RA

Tiếp xúc với lạnh có thể gây ra một số dạng tổn thương khác nhau. Yếu tố nguy cơ là mất nhiệt nhanh chóng làm nặng thêm do tiếp xúc với gió mạnh hoặc ngâm dưới nước. Tiếp xúc với lạnh kéo dài có thể do nghiện rượu, lạm dụng thuốc, chấn thương hoặc bị bất động và rối loạn tâm thần.

Cước (Chilblain)

ĐẠI CƯƠNG

- Cước là dạng nhẹ nhất trong số các tổn thương do lạnh và do tiếp xúc của da khô với môi trường lạnh, gió (0,6°C đến 15,6°C [33°F đến 60°F]).
- Tai, ngón tay, đầu mũi thường bị tổn thương dạng ngứa, đỏ, đau khi được làm ấm trở lại.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bao gồm sưởi ấm lại nhanh (xem phần Tê cổng bì mặt), kem dưỡng ẩm, giảm đau và hướng dẫn người bệnh tránh bị lạnh trở lại.

Tổn thương ngâm nước (nứt chân)

ĐẠI CƯƠNG

Tổn thương ngâm nước là do bị ngâm nước kéo dài (trên 10 đến 12 giờ) ở nhiệt độ $<10^{\circ}\text{C}$ ($<50^{\circ}\text{F}$).

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bằng cách sưởi ấm sau đó lau khô. Điều trị nhiễm trùng thứ phát bằng kháng sinh.

Tê cổng bì mặt

ĐẠI CƯƠNG

Tê cổng bì mặt gây tổn thương da và mô dưới da.

CHẨN ĐOÁN

Những vùng tổn thương đầu tiên có màu trắng, nhợt và tê; thời gian phản hồi mao mạch chậm; đau khi được làm ấm lên. Tổn thương độ 2 biểu hiện bằng các bọng nước trong hoặc màu sữa.

ĐIỀU TRỊ

Lựa chọn điều trị là sưởi ấm nhanh. Ngâm phần cơ thể bị tổn thương từ 15 đến 30 phút; có thể thêm hexachlorophene hoặc povidone-iodine vào nước tắm. Có thể cần cho thuốc giảm đau an thần. Thông thường, không có tổn thương sâu sau đó và liền sẹo diễn ra trong 3 đến 4 tuần.

Tê cổng sâu (deep frostbite)

ĐẠI CƯƠNG

- Tê cổng sâu làm chết da, mô dưới da và cơ (độ ba) hoặc gân sâu và xương (độ bốn).
- Đái tháo đường, bệnh mạch máu ngoại vi (Peripheral vascular disease—PWD) hoặc sống ngoài trời và ở vùng núi cao là những **yếu tố nguy cơ** của bệnh.

CHẨN ĐOÁN

- Mô bị lạnh và cứng.
- Khi sưởi ấm lại không thấy có mao mạch đến.
- Xuất huyết, sau đó là hoại tử khô. Việc lành rất chậm và ranh giới của mô với phần tự cắt cụt có thể xuất hiện.
- Phần lớn tê cứng sâu xảy ra ở nhiệt độ $<6,7^{\circ}\text{C}$ (44°F) với thời gian tiếp xúc kéo dài hơn 7 đến 10 giờ.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị là sưởi ấm nhanh như mô tả ở trên. **Chỉ nên bắt đầu sưởi ấm khi không còn nguy cơ bị lạnh cứng lại.**
- Dùng thuốc giảm đau khi cần thiết (opioid tĩnh mạch).
- Can thiệp phẫu thuật sớm không được chỉ định.
- Kết phần chi bị tổn thương, tránh đeo vật nặng, tách các ngón tay, ngón chân bị tổn thương bằng bông gòn, tránh tình trạng bợt da bằng cách dùng giá kê chăn, và cấm hút thuốc.
- Tiêm phòng uốn ván.
- Các thuốc giãn động mạch, heparin, dextran, ức chế prostaglandin, tiêu huyết khối và cắt thần kinh giao cảm không được chứng minh là có hiệu quả.
- Vai trò của kháng sinh là không rõ. (*Tintinallis Emergency Medicine Manual. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2010: Chapter 202: Frostbite and Other Localized Cold Injuries*).
- Cắt cụt chỉ thực hiện sau khi tổn thương có đường ranh giới rõ.

Hạ thân nhiệt

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hạ thân nhiệt là khi nhiệt độ trung tâm $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F).

Phân loại

Phân loại mức độ nặng theo nhiệt độ không phổ biến. Phân loại giảm thân nhiệt; nhẹ: nhiệt độ từ 34°C đến 35°C ($93,2^{\circ}\text{F}$ đến 95°F), trung bình: 30°C đến 34°C (86°F đến $93,2^{\circ}\text{F}$) và nặng: $<30^{\circ}\text{C}$ (86°F).

Nguyên nhân

- Nguyên nhân thường gặp nhất của hạ thân nhiệt ở Mỹ là tiếp xúc với lạnh do ngộ độc rượu.
- Nguyên nhân thường gặp khác là ngâm nước lạnh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng thay đổi theo nhiệt độ của người bệnh khi đến. Tất cả các cơ quan có thể bị tổn thương.

• **Ảnh hưởng hệ thần kinh**

- Khi nhiệt độ **<32°C (89,6°F)**, ý thức chậm chạp và mất cảm xúc.
- Ở nhiệt độ **32,2°C (90°F)** khả năng run bị mất và phản xạ gân sâu giảm.
- Ở nhiệt độ **28°C (82,4°F)**, thường bị hôn mê.
- **Dưới 18°C (64,4°F)** hoạt động điện não là đường thẳng. Khi sưởi ấm bệnh nhân giảm thân nhiệt nặng, tiêu hủy myelin cầu não có thể diễn ra.

• **Những ảnh hưởng tim mạch**

- Sau khi tăng giải phóng catecholamine ban đầu, cung lượng tim và nhịp tim giảm với áp lực động mạch trung bình được giữ ở mức tương đối. Điện tim thay đổi, biểu hiện đầu tiên là nhịp chậm xoang với sóng T đảo ngược và khoảng QT kéo dài và có thể biểu hiện rung nhĩ khi nhiệt độ **<32°C (<89,6°F)**.
- Có thể thấy sóng Osborne (điểm J tăng), đặc biệt trong chuyên đạo II và V₆.
- Tăng nhạy cảm gây loạn nhịp thất xảy ra ở nhiệt độ **dưới 32°C (89,6°F)**.
- Ở nhiệt độ **30°C (86°F)**, tính nhạy cảm gây rung thất tăng đáng kể và nên tránh động chạm không cần thiết đến người bệnh.
- Có thể xuất hiện giảm huyết áp trung bình và ở nhiệt độ **28°C (82,4°F)**, nhịp tim chậm đột ngột.

• **Ảnh hưởng lên hô hấp**

- Sau khi tăng thông khí phút ban đầu, nhịp thở và thể tích khí lưu thông giảm dần khi nhiệt độ giảm.
- Xét nghiệm khí máu với máy cài đặt ở 37°C (98,6°F) là thông số cơ bản cho điều trị mà không cần giá trị pH và áp lực PCO₂ hiệu chỉnh (*Ann Emerg Med* 1989;18:72; *ArchIntern Med* 1998;148:1643).

• **Triệu chứng về thận:** Có thể gặp tăng bài niệu do lạnh và suy giảm chức năng cô đặc của ống thận.

Chẩn đoán phân biệt

- Tai biến mạch máu não
- Quá liều thuốc
- Nghiêm toan ceton đáy tháo đường
- Hạ đường máu
- Tăng ure máu
- Suy thượng thận
- Phù niêm

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Các xét nghiệm cận lâm sàng cơ bản bao gồm công thức máu, xét nghiệm đông máu, chức năng gan, BUN, điện giải, creatinin, glucose, CK, Ca, Mg, amylase, phân tích nước tiểu, khí máu và điện tim.
- Sàng lọc tìm độc chất nếu tình trạng thay đổi ý thức nặng hơn so với dự đoán.
- Kali máu thường tăng.
- Tăng amylase huyết thanh có thể phản ánh viêm tụy tiềm tàng.
- Tăng đường máu cần được chú ý nhưng không nên điều trị vì hạ đường máu phản ứng có thể xảy ra khi sưởi ấm.
- DIC cũng có thể gặp.

Chẩn đoán hình ảnh

Chụp phim X-quang ngực, bụng, cột sống cổ để đánh giá tất cả những người bệnh có nguy cơ chấn thương hoặc đuối nước.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Bổ sung oxy.
- Dùng **vitamin B1** cho hầu hết người bệnh tiếp xúc với lạnh vì nhiễm lạnh thường gặp do ngộ độc rượu.
- Sử dụng **kháng sinh** là vấn đề còn tranh cãi; nhiều tác giả khuyến cáo dùng kháng sinh trong 72 giờ, trong khi chờ kết quả cây vi khuẩn. Nói chung người bệnh giảm thân nhiệt do tiếp xúc và ngộ độc rượu thường ít có nhiễm trùng nặng tiềm ẩn hơn người già hoặc người có một bệnh lý tiềm tàng.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Sưởi ấm:** Nên sưởi ấm người bệnh với mục tiêu tăng nhiệt độ từ 0,5°C đến 2°C/giờ (32,9°F đến 35,6°F)/giờ) mặc dù tốc độ sưởi ấm không cho thấy có liên quan với tiên lượng bệnh.
- Sưởi ấm thụ động bên ngoài**
 - Phương pháp này phụ thuộc vào khả năng run cơ của người bệnh.
 - Chỉ có hiệu quả với nhiệt độ trung tâm lớn hơn hoặc bằng 32°C (89,6°F).
 - Cởi bỏ quần áo ướt, đắp chăn lên người và đặt người bệnh trong điều kiện ấm và theo dõi.
- Sưởi ấm bên ngoài chủ động**
 - Dùng chăn sưởi nhiệt (40°C đến 45°C [104°F đến 113°F]) hoặc ngâm trong bồn tắm ấm có thể gây tác dụng nhiễm toan, tăng kali máu và giảm nhiệt độ trung tâm nghịch thường vì máu lạnh ú đọng trở về mạch máu trung tâm (*J Royal*

Naval Med Serv 1991;77:139), mặc dù nghiên cứu của hải quân Đan Mạch ủng hộ việc sưởi ấm lại chân và tay là hiệu quả và an toàn (*Aviat Space Environ Med 1999;70:1081*).

- Trong khi chờ các nghiên cứu sâu hơn, sưởi ấm tích cực là cách tốt nhất cho người trẻ, người trước đó khỏe mạnh bị giảm thân nhiệt cấp tính và rối loạn sinh lý bệnh tối thiểu.
- **Ưu tiên sưởi ấm trung tâm tích cực cho điều trị giảm thân nhiệt nặng**, mặc dù có ít dữ liệu về hiệu quả (*Resuscitation 1998;36:101*).
 - **Thở oxy ấm** là lựa chọn điều trị đầu tiên cho người bệnh có tình trạng tim mạch ổn định. Cách này có thể làm tăng nhiệt độ trung tâm 0,5°C đến 1,2°C/giờ (32,9°F đến 34,2°F) (*Ann Emerg Med 1980;9:456*). Bệnh nhân được thở oxy ấm qua nội khí quản sẽ sưởi ấm nhanh hơn thở qua mặt nạ. Thở oxy ấm qua máy làm ấm ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 45°C (113°F).
 - **Làm ấm** dịch truyền tĩnh mạch bằng lò vi sóng hoặc truyền qua hệ thống sưởi ấm máu; chỉ truyền dịch qua tĩnh mạch ngoại vi.
 - **Rửa dạ dày hoặc bàng quang với nước ấm** có hiệu quả hạn chế vì diện tích bề mặt tiếp xúc ít và chỉ dùng cho người bệnh có tình trạng tim mạch không ổn định.
 - **Rửa màng bụng** với dịch được sưởi ấm 40°C đến 45°C (104°F đến 113°F) hiệu quả hơn khí dung hơi nước ấm nhưng chỉ dùng cho người bệnh có tình trạng tim mạch không ổn định. Chỉ những bác sĩ có kinh nghiệm mới thực hiện rửa màng bụng với nước ấm và kết hợp với các biện pháp sưởi ấm khác.
 - Rửa lồng ngực kín với dịch sưởi ấm qua ống nội soi lồng ngực được khuyến cáo nhưng khó kiểm chứng hiệu quả (*Ann Emerg Med 1990;19:204*).
 - Có thể sử dụng **thận nhân tạo** cho giảm thân nhiệt nặng, đặc biệt khi có dùng thuốc quá liều có thể điều trị bằng lọc máu.
 - **Tuần hoàn ngoài cơ thể** (không qua tim) chỉ được sử dụng ở những người giảm thân nhiệt gây ngừng tim; trong những trường hợp này có thể có hiệu quả đáng kể (*N Engl J Med 1997;337:1500*). Tuần hoàn ngoài cơ thể có thể tăng nhiệt độ nhanh tới 10°C đến 25°C/giờ (50°F đến 77°F/giờ) nhưng phải thực hiện ở ICU hoặc phòng mổ.

Hồi sức

- Duy trì đường thở và bơm sung oxy.
- Nếu cần đặt nội khí quản, người có kinh nghiệm nhất sẽ thực hiện (xem phần Kiểm soát đường thở và đặt nội khí quản trong Chương 8, Chăm sóc cấp cứu).
- **Tiến hành hồi sức tim phổi (Cardiopulmonary resuscitation–CPR)** theo quy trình chuẩn. Tiến hành đồng thời với sưởi ấm trung tâm thật nhanh; ngay cả khi nhiệt độ trung tâm giảm nghiêm trọng, không nên cho rằng người bệnh không thể hồi sinh. Khử rung chỉ có hiệu quả khi nhiệt độ trung tâm bằng hoặc cao hơn 32°C

(89,6°F); có thể cần nỗ lực lâu hơn (tối nhiệt độ trung tâm 35°C, 95°F) vì tác động bảo vệ thần kinh của giảm thân nhiệt. **Không tiến hành hồi sinh tim phổi nếu vẫn thấy có nhịp trên điện tim** vì có thể không bắt được mạch ngoại biên do co thắt mạch và thủ thuật này có thể kích thích rung thất.

- Không đặt catheter Swan-Ganz vì có thể kích thích rung thất.
- Nếu xảy ra rung thất, bắt đầu hồi sinh tim phổi theo hướng dẫn hồi sức tim phổi nâng cao (Advanced cardiac life support—ACLS) (Phụ lục C). Có thể dùng Amiodarone theo quy trình mặc dù không có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng hoặc hướng dẫn về liều lượng; một số chuyên gia gợi ý giảm liều tích lũy tối đa còn một nửa. Tránh procainamid vì có thể thúc đẩy rung thất và cản tăng nhiệt độ để khử rung người bệnh. Sưởi ấm lại là then chốt.
- Theo dõi nhịp tim trên monitor, lượng nước tiểu, và nếu có thể theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm ở tất cả những người bệnh không có suy tuần hoàn.

Phân cấp điều trị

- Nhập viện những người bệnh có bệnh lý nền, rối loạn sinh lý hoặc nhiệt độ trung tâm $<32^{\circ}\text{C}$ (89,6°F), ưu tiên ICU.
- Xuất viện những người hạ nhiệt độ nhẹ (32°C đến 35°C [89,6°F đến 95°F]), không có bệnh lý nền hoặc biến chứng khác khi nhiệt độ đã trở lại bình thường, cần đảm bảo môi trường ở nhà thích hợp.

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Theo dõi nhiệt độ trung tâm.
- Nhiệt kế chuẩn đường miệng chỉ đo được nhiệt độ $>35^{\circ}\text{C}$ (95°F). Theo dõi bệnh nhân liên tục với đầu dò trực tràng có phạm vi đo rộng từ 20°C đến 40°C (68°F đến 104°F).

QUÁ LIỀU

Quá liều, Tổng quan

ĐẠI CƯƠNG

- Theo Hội các trung tâm chống độc Hoa kỳ (American Association of Poison Control Centers—AAPCC), có hơn 2 triệu trường hợp phơi nhiễm và 1.146 ca tử vong liên quan đến ngộ độc trong năm 2010 (*Clin Toxicol* 49(10):910). Bệnh nhân quá liều là thường gặp trong khoa cấp cứu, và mặc dù chúng hiếm khi gây tử vong, quan trọng là phải tuân theo các hướng dẫn chung trong khi chăm sóc các bệnh nhân ngộ độc.
- Các bệnh nhân nhập viện do bị quá liều có thể là thách thức cho bác sĩ lâm sàng. Phần này bắt đầu từ cách xử lý chung với các bệnh nhân ngộ độc, sau đó là phần thảo luận về các chất độc.
- Khi điều trị bệnh nhân ngộ độc, giống như các chuyên ngành khác, đầu tiên phải đảm bảo đường thở, hô hấp và tuần hoàn. Sau phần điều trị cấp cứu chung cơ bản, nắm chắc các nguyên tắc sinh lý học của độc chất rất quan trọng khi xử lý bệnh nhân bị ngộ độc. Hầu như các bệnh nhân có thể được phân loại vào một trong năm hội chứng ngộ độc dựa trên những biểu hiện lâm sàng.

Định nghĩa

Hội chứng ngộ độc là một tập hợp các biểu hiện lâm sàng giúp chẩn đoán và điều trị những bệnh nhân nhập viện do phơi nhiễm với một tác nhân không rõ nào đó. Để phát hiện các hội chứng ngộ độc cần đánh giá **dấu hiệu sinh tồn, kích thước đồng tử, biểu hiện da** (khô, đỏ bừng, vã mồ hôi), nghe **nhu động ruột** và **tình trạng bí tiểu** (cầu bàng quang).

Phân loại

Nói chung có **năm hội chứng ngộ độc** quan trọng và phổ biến có thể xuất hiện khi phơi nhiễm với các chất ngoại sinh. Chúng gồm những hội chứng sau:

- Hội chứng cường giao cảm:** Hội chứng được đặc trưng bởi sự hoạt hóa lan tỏa

hệ thần kinh giao cảm. Các dấu hiệu sinh tồn bất thường bao gồm **tăng huyết áp** do kích thích α -adrenergic và **nhịp tim nhanh** do tăng trương lực β -adrenergic. Bệnh nhân có thể có biểu hiện tăng thân nhiệt. Khám thực thể thấy **giãn đồng tử**, **vã mồ hôi** và đôi khi thay đổi trạng thái tâm thần. Các thuốc có thể gây ra hội chứng ngộ độc này bao gồm cocaine và các amphetamine. Tương tự, các thuốc co mạch và các chất đồng vận β -adrenergic cũng có thể gây một vài triệu chứng tương tự phụ thuộc vào tác nhân nào được sử dụng.

- **Hội chứng cường cholinergic:** Hội chứng ngộ độc này được đặc trưng bởi sự hoạt hóa lan tỏa hệ thần kinh phó giao cảm. Các triệu chứng kinh điển gồm: **nhịp tim chậm** do tăng trương lực thần kinh lang thang (phế vị), **ức chế hô hấp** do liệt cơ, và **giảm độ bão hòa oxy** trên thiết bị đo SpO₂ do tăng **co thắt phế quản** và **tiết dịch phế quản**. Sự gia tăng Acetylcholine (ACh) tại các receptor muscarinic dẫn tới các triệu chứng của hội chứng cường muscarinic như đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim và các triệu chứng lắp ghép thành chữ viết tắt SLUDGE gồm: tăng tiết nước bọt, nước mắt, đại ỉa không tự chủ, rối loạn tiêu hóa và nôn (Salivation, Lacrimation, Urination, Defecation, Gastrointestinal [GI] distress, and Emesis—SLUDGE). Sự gia tăng ACh tại thụ thể nicotinic ở cơ dẫn đến ức chế khử cực biểu hiện **giật cơ** và/hoặc **liệt cơ**. Ở thần kinh trung ương, quá tải cholinergic dẫn đến **co giật** và **hôn mê**. Tất cả các tác nhân ngoại sinh có tác dụng ức chế men Acetylcholinesterase (AChE) là một men hủy acetylcholine, đều làm gia tăng nồng độ acetylcholin trong máu và các receptor nói trên. Các tác nhân này bao gồm các loại thuốc trừ sâu phospho hữu cơ và carbamat. Vì vậy carbamat cũng được sử dụng trong gây mê, điều trị bệnh nhược cơ và điều trị hội chứng ngộ độc kháng cholinergic.
- **Hội chứng kháng cholinergic:** Chính xác hơn là hội chứng kháng muscarinic (một phần của hệ cholinergic). Đặc điểm của hội chứng bao gồm **nhịp tim nhanh** do ức chế thần kinh lang thang và **tăng thân nhiệt** (có thể ở nhẹ đến nặng). Biểu hiện tại hệ thần kinh trung ương gồm **kích động**, **sảng**, nặng hơn có thể co giật. Các biểu hiện ở ngoại biên gồm: **giãn đồng tử**; **da khô**, nóng đỏ, **bí đại** và **giảm nhu động ruột**. Các thuốc dùng trong điều trị có thể gây ra hội chứng ngộ độc này gồm Atropin, scopolamine và các thuốc kháng histamine.
- **Opiate:** Hội chứng ngộ độc do các opioid bao gồm **ức chế hô hấp** và giảm độ bão hòa oxy đi kèm với **co đồng tử**, **giảm nhu động ruột** và **hôn mê**. Các opioid gây ra hội chứng ngộ độc này bằng cách gắn với một trong bốn receptor G protein trên màng tế bào, làm giảm cảm giác đau. Tuy nhiên, ức chế hô hấp, co đồng tử và phụ thuộc thuốc là các tác dụng thứ phát, không mong muốn. Các tác nhân khác có thể gây ra hội chứng ngộ độc tương tự bao gồm imidazoline gồm clonidine, tetrahydrozoline và oxymetazoline.
- **Thuốc an thần gây ngủ:** Các benzodiazepin gắn với các receptor γ -Aminobutyric

acid (GABA) ở não và gây ra bệnh cảnh lâm sàng **lơ mơ hoặc hôn mê** trong khi các dấu hiệu sinh tồn **bình thường**. Các bác sĩ thường nhầm rằng benzodiazepin đường uống có thể gây ra ức chế hô hấp dẫn đến các lo ngại khi kê đơn trong khi benzodiazepin dùng đường tĩnh mạch mới gây tác dụng trên hô hấp. **Benzodiazepin đường uống nói chung không gây suy hô hấp.**

CHẨN ĐOÁN

Test chẩn đoán

Nếu bệnh nhân không biểu hiện một trong các hội chứng nêu trên, cần nghi ngờ tình trạng phơi nhiễm hồn hợp nhiều căn nguyên hoặc các căn nguyên không dẫn đến các hội chứng trên và cần làm một số xét nghiệm chẩn đoán.

Xét nghiệm

- **Đường máu mao mạch:** Xét nghiệm này được xem là một trong những dấu hiệu quan trọng ở bệnh nhân có biến đổi trạng thái tâm thần.
- **Hóa sinh:** Xét nghiệm chuyển hóa cơ bản cần được làm cho tất cả bệnh nhân nghi ngờ ngộ độc. Hai xét nghiệm chuyển hóa cơ bản (Basic metabolic panel-BMP) là bicarbonate và creatinine. Nếu bệnh nhân giảm bicarbonate nghĩa là có toan chuyển hóa, cần tính khoảng trống anion. Nếu bệnh nhân có toan hóa tăng **khoảng trống anion** có thể phải làm thêm một số xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt với bệnh lý khác. Tuy nhiên trước hết nên tập chung vào xét nghiệm **ketone** và **lactate** huyết thanh. Nếu keton và lactate âm tính cộng với **creatinine** bình thường, cần nghi ngờ tình trạng ngộ độc rượu và tiến hành thêm các xét nghiệm cần thiết.
- **Khí máu:** Trong hầu hết các trường hợp ngộ độc, đọc khí máu nên chú ý đến pH hơn là tình trạng oxy hóa. Do đó, việc gửi xét nghiệm **khí máu tĩnh mạch** (**Venous blood gases-VBGs**) là hợp lý hơn so với khí máu động mạch (Arterial blood gases-ABGs) trong các ca ngộ độc thông thường. Tuy nhiên, trong các trường hợp ngộ độc đặc biệt cần quan tâm đến tình trạng oxy hóa máu như cyanua, carbon monoxide, methemoglobin máu nên xét nghiệm khí máu động mạch.
- **Xét nghiệm thuốc trong huyết thanh:** Các xét nghiệm định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh quan trọng bao gồm: nồng độ acetaminophen, salicylat và ethanol. Một số phòng thí nghiệm có thể định lượng thuốc chống trầm cảm ba vòng (Tricyclic antidepressant-TCA).
 - Trong thực hành, thường xuyên phải xét nghiệm thêm **acetaminophen** (N-acetyl-*para*-aminophenol-[APAP]) khi không chắc về bệnh sử ngộ độc vì uống acetaminophen thường không có triệu chứng, trong khi xấp xỉ 1/500 các ca quá liều các thuốc khác đều xét nghiệm thấy acetaminophen ở nồng độ phải điều trị (*Ann Emerg Med* 1985;14:562).

- Quá liều **salicylate** cấp có biểu hiện rất nghiêm trọng và có thể dễ dàng được phát hiện trong khi ngộ độc salicylat mạn tính khó phát hiện hơn. Ngộ độc salicylat mạn tính nên được nghi ngờ ở những bệnh nhân cao tuổi uống aspirin có biểu hiện thay đổi trạng thái tâm thần và thở nhanh.
- Định lượng nồng độ **ethanol** KHÔNG cho thấy được mức độ ngộ độc mặc dù giới hạn cho phép của pháp luật khi lái xe là 80 mg/dL huyết thanh. Chẩn đoán ngộ độc ethanol là chẩn đoán lâm sàng. Bệnh nhân nghiện rượu thường có nhiều bệnh lý đi kèm, khi đánh giá một bệnh nhân ngộ độc ethanol rất dễ mắc phải sai lầm là bỏ qua các bệnh lý đi kèm này.
- Xét nghiệm xác định **thuốc chống trầm cảm 3 vòng** (**Tricyclic antidepressant-TCA**) là một xét nghiệm có độ tin cậy không cao do khả năng phản ứng chéo với rất nhiều thuốc điều trị khác. Nếu không có dấu hiệu đặc trưng trên điện tâm đồ kèm theo biểu hiện lâm sàng phù hợp thì kết quả dương tính với TCA có thể không có ý nghĩa và dẫn đến chẩn đoán nhầm lẫn và điều trị không cần thiết.
- **Xét nghiệm độc chất trong nước tiểu:** Có giá trị không cao trong điều trị. Nhiều xét nghiệm có kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả và có thể dẫn đến định hướng sai cho bác sĩ lâm sàng và bỏ qua tình trạng cấp cứu khác. Thêm nữa các xét nghiệm này khá đắt đỏ. Sàng lọc độc chất trong nước tiểu có thể khác nhau giữa các bệnh viện nhưng thường xét nghiệm các chất sau đây:
 - **Amphetamine:** Amphetamine thường phản ứng chéo với các thuốc cảm cúm không cần kê đơn (thuốc OTC).
 - **Opioid:** Xét nghiệm này thường không phát hiện được các opioid tổng hợp như fentanyl, methadone và meperidine; do đó, điều quan trọng là dựa vào hội chứng ngộ độc để chẩn đoán.
 - **Cocain:** Xét nghiệm này không phản ứng trực tiếp với chất ban đầu là cocaine mà phát hiện chất chuyển hóa benzoylecgonine. Vì chất ban đầu có thời gian tồn tại rất ngắn, xét nghiệm này rất đáng tin cậy nếu bệnh nhân mới sử dụng cocaine, nhưng tuyệt nhiên không giúp khẳng định tình trạng ngộ độc.
 - **Các chất dạng cần sa (Cannabinoid):** Giống cocaine, việc tìm thấy chất chuyển hóa tetrahydrocannabinolic acid (THCA) rất đáng tin cậy; tuy nhiên, sự có mặt của chúng không giúp khẳng định chắc chắn tình trạng ngộ độc.
 - **Benzodiazepin:** Sự phát hiện benzodiazepin thường hay dựa trên việc phát hiện oxazepam; tuy nhiên, một số benzodiazepin hay được sử dụng (như lorazepam) thường không được phát hiện bằng sàng lọc này (*Clin Chem* 2003;49:357). Nếu coi quá liều benzodiazepin có xu hướng là lành tính, việc sử dụng xét nghiệm còn gây nhiều tranh cãi.
 - **Phencyclidine (PCP):** Các xét nghiệm sàng lọc có thể phản ứng chéo với dextromethorphan, ketamine và diphenhydramine gây ra kết quả dương tính

giả. Một lần nữa, lâm sàng là quan trọng hơn cả trong việc chẩn đoán ngộ độc PCP và sự có mặt của PCP trong xét nghiệm sàng lọc không làm thay đổi quyết định điều trị.

- Các xét nghiệm đặc hiệu sẽ được nói sâu hơn trong phần sau.

Điện tâm đồ

- Điện tâm đồ là một phần quan trọng trong đánh giá tình trạng ngộ độc. Một số tình trạng quá liều có thể gây ra các biến đổi điện tâm đồ đặc trưng giúp định hướng chẩn đoán và kế hoạch điều trị.
- Nói chung, các chất độc quan trọng với tim có xu hướng kéo dài khoảng PR (phản ánh ức chế dẫn truyền qua nút) và QRS (phản ánh ức chế kênh natri nhanh), hoặc khoảng QT (ức chế kênh kali).
- Biến đổi điện tâm đồ đặc trưng với một số chất độc sẽ được thảo luận sâu hơn ở phần sau.

Chẩn đoán hình ảnh

- Nói chung, chẩn đoán hình ảnh có vai trò hạn chế trong ngộ độc. Tuy nhiên, ở một số ca có thể hữu ích trong việc chẩn đoán và điều trị. Phương tiện chẩn đoán hữu dụng nhất trong ngộ độc đó là X-quang bụng, có thể chỉ ra các chất cản quang trong dạ dày hoặc ruột sau khi ăn phải các chất này (*Goldfranks Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill;2006:62*):

 - **C:** Chloral hydrate
 - **H (Heavy metals):** Kim loại nặng
 - **I (Iron):** Sắt
 - **P (Phenothiazines):** Phenothiazine
 - **E (Enteric-coated preparations):** Các thuốc bọc tan trong ruột
 - **S (Sustained-release preparations):** Các dạng bào chế giải phóng chậm

- Đôi khi, những bất thường lạ kỳ trên X-quang bụng có thể giúp phát hiện các gói “hình hoa hồng” hoặc thuôn dài trong đường tiêu hóa ở những người vận chuyển ma túy trong cơ thể. Phim X-quang bụng là tiện ích khắc chế trong việc nhồi gói ma túy vào cơ thể (*Ann Emerg Med 1997;29:596*).

ĐIỀU TRỊ

Như với bất kỳ bệnh nhân nào khác, điều quan trọng là kiểm soát đường thở, nhịp thở và chức năng tuần hoàn. Kiểm tra đường mao mạch ở tất cả bệnh nhân thay đổi ý thức hoặc hôn mê.

- **Các biện pháp giúp hạn chế sự hấp thu:** Trước đây, các biện pháp lấy chất độc ra khỏi dạ dày như **gây nôn** hoặc **rửa dạ dày** là biện pháp cơ bản để loại bỏ chất độc trong điều trị bệnh nhân ngộ độc. Tuy nhiên, các nghiên cứu sau này gợi ý rằng các biện pháp trên nói chung ít hiệu quả (*Med J Aust 1995;163:345*). Thêm

nữa, thời gian bệnh nhân đến viện thường sau khi uống khoảng 3 đến 4 giờ, là thời gian mà độc chất còn ít trong dạ dày do vậy ngày càng ít áp dụng các biện pháp nói trên (*Ann Emerg Med* 1985;14:562). Vì thế gây nôn bằng **ipecac** với trẻ em và rửa dạ dày đã bị gạt sang một bên trừ một số trường hợp quá đặc biệt.

- **Than hoạt (Activated charcoal-AC)** đã thay thế phần lớn các phương pháp làm sạch dạ dày và đã cho thấy hiệu quả trong điều trị quá liều cấp (*Ann Emerg Med* 2002;39:273). Tuy nhiên, việc sử dụng phương pháp này trên lâm sàng bị giới hạn nếu ăn/uống chất độc quá 1 giờ (*J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:721). Một số trường hợp có thể có lợi trong việc sử dụng than hoạt đa liều vì chúng gắn với dạng kết dính trong dạ dày (aspirin) hoặc giảm sự hấp thu qua chu trình gan-ruột hoặc ruột-ruột (Phenobarbital, phenytoin, theophyllin). Liều than hoạt nên cho 1 g/kg cân nặng.
- **Rửa toàn bộ ruột:** Thích hợp cho các bệnh nhân uống phải các thuốc giải phóng chậm, nuốt các gói ma túy hoặc kim loại nặng không gắn với than hoạt. Liều tối ưu của polyethylene glycol là 1 đến 2 L/giờ cho đến khi dịch ra khỏi trực tràng. Liều này ứng với một lượng lớn dịch uống vào, do đó nên đặt sonde dạ dày để đảm bảo tốc độ đưa thuốc và tác dụng của thuốc.
- Trong các ca ngộ độc **đe dọa tính mạng**, ví dụ như colchicin hoặc các thuốc chẹn kênh canxi không phải dihydropyridine (Calcium channel blockers-CCBs), nên cân nhắc **rửa** dạ dày cũng như sử dụng than hoạt.
- **Thuốc nhuận tràng** không có vai trò trong điều trị quá liều. Chúng thường ở dạng dung dịch trộn sẵn với than hoạt. Thường chỉ nên cho 1 liều duy nhất.
- Tất cả các biện pháp can thiệp trên đều bị **chóng chỉ định** khi có mặt suy hô hấp, nôn kéo dài, liệt ruột, tắc ruột hoặc thủng đường tiêu hóa.
- **Các biện pháp tăng đào thải độc chất**
 - **Bài niệu cường bức** bằng dung dịch muối sinh lý hoặc Ringer's lactate giúp tăng cường sự thải trừ các chất có trọng lượng phân tử thấp v.d., như lithium ở những người mất nước. Nên theo dõi cẩn thận và tránh sử dụng thuốc lợi tiểu ở những bệnh nhân này.
 - **Kiềm hóa nước tiểu** với natri bicarbonate đường tĩnh mạch giúp tăng đào thải các acid yếu, rất hiệu quả trong ngộ độc Salicylat. Liều thông thường là 1 đến 2 mEq/kg với đích là duy trì pH nước tiểu xấp xỉ 7 đến 8. Các khuyến cáo đặc biệt sẽ được thảo luận sâu hơn ở phần sau.
 - Không có vai trò của **toan hóa nước tiểu** trong điều trị quá liều.
 - **Lọc máu và lọc máu hấp phụ** dành cho các trường hợp ngộ độc các chất đe dọa tính mạng có đặc điểm: thể tích phân bố thấp, trọng lượng phân tử thấp hơn 500 Da, độ thanh thải nội sinh thấp, tan trong nước và gắn ít với protein huyết tương. Phương pháp điều trị này sẽ được thảo luận sâu hơn với các chất đặc hiệu.

- **Chất giải độc đặc hiệu (Antidote)** sẽ được thảo luận ở các mục ngộ độc đặc hiệu. Các trung tâm chống độc ở các khu vực khác nhau với đặc điểm phơi nhiễm độc chất khác nhau nên tuân theo các hướng dẫn điều trị chuyên biệt.

• Kế hoạch điều trị

- Tất cả các bệnh nhân uống quá liều với mục đích tự tử nên được đánh giá về mặt tâm lý trước khi cho xuất viện.
- Hầu hết các ca quá liều không do cố ý thường ngộ độc mức độ nhẹ, tình trạng thường ổn định và chỉ cần theo dõi trong thời gian ngắn.
- Với các ca uống phải các tác nhân ngộ độc có nguy cơ cao, bệnh nhân nên được theo dõi chặt từ 4 đến 6 giờ trước khi xuất viện.

Acetaminophen

ĐẠI CƯƠNG

Acetaminophen (APAP) là thuốc giảm đau hạ sốt có mặt trên toàn thế giới và đã trở thành tác nhân dược lý phổ biến nhất trong các ca tử vong do độc chất (*Am J Emerg Med 2005;23(5):589*). Liều khuyến cáo tối đa cho người lớn là 4 g/ngày.

Phân loại

- Thuốc giảm đau. Ở Hoa Kỳ, APAP được bán dưới tên thương mại là Tylenol. Tên thương mại phổ biến nhất của APAP ngoài Hoa Kỳ là Paracetamol.
- Do được sử dụng làm thuốc giảm đau và hạ sốt, APAP trở thành thành phần phổ biến trong nhiều công thức trị cảm cúm. Nó cũng được sử dụng trong điều trị sốt, đau đầu, và đau cấp và mạn tính.
- APAP thường được bán dưới dạng kết hợp với các thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti inflammatory drugs–NSAIDs), giảm đau opiate, hoặc thuốc an thần (v.d., Tylenol #3, Percocet, Darvocet, Vicodin, NyQuil, Tylenol PM).

Dịch tễ học

APAP là tác nhân hàng đầu trong các ca tử vong do độc chất mỗi năm tại Hoa Kỳ, và ngộ độc gan do APAP là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy gan cấp (*Hepatology 2005;42(6):1364*).

Nguyên nhân

- APAP được bán dưới dạng viên nén, viên nang, dung dịch, và viên đạn. Ngoài các dạng giải phóng ngay lập tức, còn có dạng giải phóng chậm (v.d., Tylenol Arthritis Pain).
- Quá liều không chủ ý phổ biến hơn so với uống có mục đích với nỗ lực tự tử, đặc biệt ở các bệnh nhân cao tuổi có đau mạn tính sử dụng một số thuốc giảm đau có chứa APAP (*Hepatol Res 2008;38:3*).

- Tất cả các bệnh nhân nghi ngờ quá liều APAP nên được đánh giá và điều trị một cách hợp lý. Tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân ngộ độc đòi hỏi phải nhập viện (*Acad Emerg Med* 1999;6(11):1115).

Sinh lý bệnh

- Hấp thu:** Nồng độ APAP huyết thanh đạt đỉnh 30 đến 60 phút sau khi uống, dạng giải phóng chậm đạt đỉnh sau 1 đến 2 giờ. Hấp thu thường chậm hơn trong quá liều và nồng độ đỉnh thường đạt được sau 2 đến 8 giờ. Động học quá liều của APAP giải phóng chậm chưa được xác định rõ ràng.
- Quá liều:** Các con đường liên hợp ở gan bị bão hòa trong quá liều. Dòng thác các thay đổi sinh hóa xảy ra trong gan và gây ra hoại tử tế bào trung tâm tiêu thùy (*Clin Pharmacol Ther* 1974;16(4):676).
 - Acetaminophen được chuyển hóa chủ yếu qua sự glucuronid hóa (47% đến 62%) và sulfate hóa (25 đến 36%) bởi chuyển hóa pha 2 trong gan thành các sản phẩm liên hợp không độc. Tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ được chuyển hóa bằng sự oxy hóa (5 đến 8%) bởi con đường cytochrome P450 (2E1) trở thành sản phẩm chuyển hóa độc, *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI). NAPQI được liên hợp bởi glutathione thành các chất liên hợp cysteine và mercapturic acid không độc.
 - Trong các trường hợp ngộ độc acetaminophen, các enzyme chuyển hóa pha 2 bị bão hòa, và tỷ lệ acetaminophen liên hợp theo con đường oxi hóa thành NAPQI cao hơn. Sự liên hợp NAPQI với glutathione xảy ra cho đến khi glutathione ở các kho dự trữ trong gan bị cạn kiệt, sau đó NAPQI có độc tính bị tích lũy và gây ra tổn thương tế bào gan.

Yếu tố nguy cơ

- Giảm kho dự trữ glutathione (bị đói, dinh dưỡng kém, chán ăn tâm thần, nghiện rượu, bệnh lý có sót, bệnh mạn tính).
- Các chất cảm ứng enzyme P450 (ethanol, Isoniazide [INH], phenytoin và các thuốc chống co giật, barbiturat, hút thuốc).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- 24 giờ đầu**—Giai đoạn không có triệu chứng (giai đoạn 1):
 - Triệu chứng sớm rất không đặc hiệu và liên quan đến tiêu hóa (buồn nôn, nôn, chán ăn).
 - Liều cao APAP có thể gây xanh tái hoặc li bì ở một số bệnh nhân.
 - Pha đầu tiên hiếm khi có triệu chứng và bệnh nhân gần như không có biểu hiện gì đáng chú ý. Do đó, luôn luôn nghĩ đến trường hợp ngộ độc đồng thời với chất khác nếu bệnh nhân biểu hiện bất thường dấu hiệu sinh tồn hoặc các triệu chứng có ý nghĩa khác trong vòng 24 giờ đầu.

- **24 đến 48 giờ**—Giai đoạn nhiễm độc gan (giai đoạn 2):
 - Đau hạ sườn phải (Right upper quadrant—RUQ) là một trong những triệu chứng phổ biến nhất.
 - Tăng transaminase máu, tăng bilirubin máu, và tăng thời gian prothrombine/INR là các dấu hiệu phổ biến trong pha 2.
- **2 đến 4 ngày**—Giai đoạn suy gan bùng phát (giai đoạn 3): Rối loạn chức năng gan có ý nghĩa (tăng enzyme gan đạt đỉnh cùng với vàng da, rối loạn đông máu với nguy cơ cao chảy máu tự phát, hạ đường huyết, vô niệu và phù nề với hôn mê thậm chí tử vong).
- **4 đến 14 ngày**—Giai đoạn hồi phục (giai đoạn 4): Nếu sốc sau giai đoạn 3, rối loạn chức năng gan thường khởi sau vài ngày/vài tuần.

Bệnh sử

- Với mục đích tiên lượng nguy cơ ngộ độc gan sau khi quá liều cấp, phải xác định chính xác được thời gian uống từ bệnh nhân hoặc gia đình/bạn bè.
- Đồng thời thu thập thông tin về lượng APAP đã uống, ở dạng nào (v.d., dạng bào chế kết hợp, dạng giải phóng chậm) và thời gian uống.
- Hỏi về việc đồng thời uống các chất khác (rượu, các thuốc khác).

Khám thực thể

Đánh giá đường thở, hô hấp và tuần hoàn (Assess airway, breathing, and circulation—ABCs) và trạng thái tâm thần. Đánh giá trạng thái tâm thần là mấu chốt, đặc biệt ở các bệnh nhân có buồn nôn và nôn, để can thiệp bảo vệ đường thở đúng thời điểm.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Nói chung, liều APAP 150 mg/kg là giới hạn gây độc tiềm đòi hỏi can thiệp điều trị. Giới hạn này bao gồm việc cộng thêm 25% giới hạn an toàn bởi FDA (Food and Drug Administration) để điều chỉnh cho các bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng độc tính trên gan (*BMJ* 1998;316(7146):1724).
- Nếu tổng lượng APAP uống trên 150 mg/kg hoặc không thể khai thác được từ bệnh sử, điều mấu chốt là phải tiên lượng được nguy cơ ngộ độc.
- Xét nghiệm nồng độ APAP huyết thanh từ thời điểm 4 giờ trở đi sau khi uống. Không xét nghiệm trước 4 giờ.
- Đối chiếu nồng độ APAP của bệnh nhân lên **toán đồ Rumack-Matthew** (nồng độ APAP huyết thanh với thời gian sau khi uống) để đánh giá nguy cơ ngộ độc gan. CHÚ Ý: Toán đồ chỉ nên được sử dụng trong uống phải liều cấp.
- Trong quá trình điều trị quá liều APAP, điều quan trọng là đánh giá nguy cơ suy gan tiến triển. Tiêu chuẩn The King's College Hospital (KCH) cung cấp các marker tiên lượng giúp cho việc tiên đoán khả năng hình thành tổn thương gan nặng (*Gastroenterology* 1989;97(2):439).
 - pH <7,3: 2 ngày sau khi uống.

- Tất cả các dấu hiệu sau: PT >100 giây, creatinine huyết thanh >3,3 mmol/L, bệnh não do gan nặng (giai đoạn III hoặc IV).
- Tăng phosphate huyết thanh >1,2 mmol/L (>3,72 mg/dL) ở ngày thứ 2 đến ngày thứ 4 (tiêu chuẩn thêm vào, không có trong các tiêu chuẩn KCH gốc) (*Hepatology* 2002;36(3):659).
- Lactate huyết thanh động mạch > 3,0 mmol/L (>27 mg/dL) sau khi bồi phụ dịch (tiêu chuẩn thêm vào, không phải là nguyên bản trong các tiêu chuẩn KCH) (*Lancet* 2002;359(9306):558).

Test chẩn đoán

- **Nồng độ APAP huyết thanh từ giờ thứ 4** sau khi uống. (Xem thảo luận ở phần trên).
- Chức năng gan (Liver function tests–LFTs), lưu ý Aspartate aminotransferase (AST) không phải phải là marker nhạy trong tổn thương gan.
- **PT/INR, bicarbonate huyết thanh, pH máu, lactate** huyết thanh, **bộ xét nghiệm chức năng thận**, và nồng độ **phosphate** huyết thanh là các marker tiên lượng tốt với tổn thương gan.
- APAP có thể làm xét nghiệm đường máu cao hơn hoặc thấp hơn so với thực tế; luôn luôn kiểm tra đường máu mao mạch trong suốt quá trình điều trị (*Am J Clin Pathol* 2000;113(1):75).

ĐIỀU TRỊ

Rửa dạ dày không hiệu quả với quá liều APAP; tuy nhiên, có thể chỉ định khi có ngộ độc đồng thời các chất khác.

Thuốc

- **Than hoạt:** Chỉ định ở các bệnh nhân phơi nhiễm với APAP đơn độc (không có bằng chứng của các chất gây thay đổi trạng thái tâm thần) được nhập viện sớm hơn 4 giờ sau khi uống. Cho liều 1 g/kg theo đường uống (by mouth–PO).
- **N-acetylcysteine (NAC):** NAC là antidote đặc hiệu để ngăn ngừa ngộ độc liên quan với APAP (*Toxicol Sci* 2004;80(2):343). NAC bổ sung kho dự trữ glutathione thiếu hụt. Nên cho sớm (nghĩa là trong 8 giờ sau khi uống) để ngăn ngừa tổn thương gan thêm. NAC là chất chống oxy hóa không đặc hiệu và vẫn sẽ giúp bảo vệ gan nếu cho sau thời gian cửa sổ này (*J Clin Invest* 1983;71(4):980).
 - **Liều uống:** Liều nạp là 140 mg/kg uống (PO), sau đó 70 mg/kg uống mỗi 4 giờ để đạt 17 liều (nghĩa là 1.330 mg/kg trong 72 giờ) (*N Engl J Med* 1988;319(24):1557).
 - **Liều tĩnh mạch:** Chuẩn bị dịch truyền bằng cách thêm 30 g dung dịch NAC 20% (150 mL) vào 1 lít D₅W, kết quả thu được dung dịch có nồng độ 30 mg/

mL. Nạp với liều 150 mg/kg NAC tĩnh mạch trong vòng 1 giờ. Sau đó, tiếp tục cho 14 mg/kg/giờ đường tĩnh mạch trong 20 giờ (v.d., 430 mg/kg trong vòng 21 giờ) (Theo phác đồ điều trị NAC tĩnh mạch được sử dụng bởi Đơn vị Độc chất học tại Bệnh viện Barnes-Jewish) (Xem thêm *Ann Pharmacother* 2011;45(6):713).

- **Sử dụng NAC** có thể dừng khi nồng độ APAP trở về 0, INR <2,0 và AST trở về bình thường (hoặc trở về mức thấp hơn một nửa nồng độ đỉnh trong ngộ độc cấp).
- **Chỉ định NAC:** Điều trị NAC nên được bắt đầu như sau:
 - Bất cứ bệnh nhân nào sau ngộ độc cấp với mức APAP độc theo toán đồ.
 - Bệnh nhân đến viện quá 8 giờ sau khi uống liều cấp. Bắt đầu liệu pháp NAC trong khi đợi nồng độ APAP huyết thanh đầu tiên. Tiếp tục điều trị nếu nồng độ huyết thanh trong vùng ngộ độc theo toán đồ.
 - Bệnh nhân đến viện quá 24 giờ sau khi uống liều cấp và vẫn còn nồng độ APAP huyết thanh có thể phát hiện được hoặc tăng AST.
 - Các bệnh nhân phơi nhiễm với APAP mạn tính (nghĩa là >4 g/ngày ở người lớn, >120 mg/kg/ngày ở trẻ em) có tăng transaminase.
 - Các bệnh nhân có các dấu hiệu suy gan bùng phát. Điều trị NAC nên được bắt đầu ngay lập tức và chuyển đến trung tâm ghép tạng. NAC đã cho thấy có cải thiện tỷ lệ sống ở các bệnh nhân suy gan bùng phát (*Lancet* 1990;335(8705):1572; *N Engl J Med* 1991;324(26):1852; *BMJ* 1991;303(6809):1026).

• **NAC đường uống so với đường tĩnh mạch:**

- NAC đường tĩnh mạch là được ưu tiên và được sử dụng trong tất cả các nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân có suy gan bùng phát.
- Đường uống có thể an toàn hơn một chút so với dạng truyền tĩnh mạch; tuy nhiên, NAC có mùi và vị không dễ chịu lắm. NAC đường tĩnh mạch thường có tác dụng phụ như nổi ban, đỏ bừng, mày đay, buồn nôn/nôn, phù mạch, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh và tụt huyết áp (*BMJ* 1984;289(6439):217).
- Nếu cho NAC đường uống, nên pha loãng NAC với nước quả, cho ống hút, cho thuốc chống nôn đường tĩnh mạch (v.d., Reglan, Zofran).
- Cần nhắc cho đường uống hơn là đường tĩnh mạch ở các bệnh nhân có nguy cơ có các phản ứng kiểu phản vệ (v.d., bệnh nhân tiền sử hen nặng).
- NAC hiệu quả với cả 2 đường dùng khi cho trong vòng 8 giờ sau khi uống (*N Engl J Med* 1988;319(24):1557).
- Than hoạt hấp phụ NAC đường uống. Cả chế độ NAC đường uống và đường tĩnh mạch đều cung cấp đủ nồng độ thuốc để đảm bảo hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, khuyến cáo nên cho than hoạt cách xa 2 giờ khi cho NAC đường uống.

BIẾN CHỨNG

- Quá liều với APAP giải phóng chậm (*Ann Emerg Med* 1997;30(1):104).

- Xét nghiệm APAP huyết thanh 4 giờ sau uống.
- Nếu rơi vào vùng nguy cơ ngộ độc trên toàn đồ, điều trị với liệu trình NAC đầy đủ.
- Nếu dưới mức độc trên toàn đồ, cho định lượng APAP lặp lại 8 giờ sau khi uống.
- Nếu hiện tại trong vùng ngộ độc, điều trị với liệu trình đầy đủ. Nếu vẫn còn dưới mức độc, không cần điều trị.
- Bệnh nhân có suy gan tiến triển cần phải được nhập khoa điều trị tích cực (Intensive care unit-ICU) và theo dõi sát tình trạng tăng đường máu và rối loạn điện giải, chảy máu tiêu hóa, rối loạn kiềm toan, phù não, nhiễm trùng và suy thận.

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

- Tham vấn ý kiến của bác sĩ chống độc lâm sàng tất cả các ca có xét nghiệm nồng độ APAP ở mức độc. Thảo luận về việc bắt đầu điều trị NAC tại các đơn vị chống độc.
- Thông tin cho Trung tâm Chống độc tại địa phương (1-800-222-1222).
- Thông báo sớm cho đơn vị ghép tạng hoặc gan khi bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng suy gan.
- Bệnh nhân có suy gan nhiễm độc nên được chuyển tới trung tâm ghép tạng ngay khi có thể (*BMJ* 1991;303(6796):221; *J R Soc Med* 1997;90(7):368).

Colchicin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Colchicin là một alkaloid hoạt động chiết xuất từ 2 loại thực vật họ Liliaceae: *Colchicum autumnale* (autumn crocus) và *Gloriosa superba* (glory lily). Đã được dùng trong điều trị gút nhiều thế kỷ.

Nguyên nhân

Colchicin có khoảng điều trị rất hẹp. Ngộ độc nặng và tử vong có thể xảy ra khi uống lượng tương đương 0,8 mg/kg cân nặng (*Nouv Presse Med* 1977;6:1625).

Sinh lý bệnh

Colchicin là một chất ức chế hiệu quả quá trình tạo các vi ống nội bào, dẫn đến giảm hóa hướng động bạch cầu và thực bào, hậu quả là giảm dòng thác viêm (*JAMA* 2003;289:2857). Trong quá liều, Colchicin gây ra ức chế phân bào nguyên nhiễm, dẫn đến rối loạn chức năng tế bào và chết tế bào (*J Emerg Med* 1994;12:171).

Phòng chống

Khi bệnh nhân bắt đầu điều trị gút với Colchicin, nên được giải thích rõ ràng về

việc tác dụng phụ tiêu chảy và ngừng thuốc ngay khi triệu chứng tiêu chảy xảy ra. Cũng nên giải thích cho họ về việc tăng liều trong cơn cấp có thể gây ra ngộ độc; do đó, nếu họ không thể kiểm soát triệu chứng tại nhà, họ nên sớm tìm đến bác sĩ.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân đến viện với quá liều Colchicin có xu hướng hình thành hội chứng tiến triển qua 3 pha. Pha đầu tiên thường bắt đầu một vài giờ sau khi quá liều và được đặc trưng bởi buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Qua 1 đến 7 giờ tiếp theo, bệnh nhân có thể hình thành suy đa tạng đòi hỏi phải điều trị hỗ trợ tích cực; tử vong là phổ biến ở giai đoạn này. Ở pha cuối, các bệnh nhân xuất hiện rụng tóc và bệnh lý thần kinh cơ.

Bệnh sử

Bệnh nhân quá liều không có chủ đích sẽ nhập viện với tiền sử cơn gút gân dây, sau đó xuất hiện các triệu chứng buồn nôn, nôn và tiêu chảy trong vòng vài giờ sau khi quá liều. Quá liều có chủ đích có thể nhập viện muộn hơn và và nên được nghĩ ngờ ở các bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa tiến triển suy đa tạng.

Khám thực thể

Khám thực thể thường không phát hiện được gì đáng chú ý ở các bệnh nhân này. Họ có thể biểu hiện các dấu hiệu mất nước kèm nhịp tim nhanh và khô niêm mạc. Họ cũng có thể có giảm lượng nước tiểu. Khi ngộ độc tiến triển, bệnh nhân có thể xuất hiện các dấu hiệu suy sụp và lú lẫn tồi tệ hơn đòi hỏi các biện pháp hồi sức tích cực. Khi bệnh diễn biến, loạn nhịp tim nguy hiểm và trụy tim mạch kháng trị có thể xảy ra, thường trong vòng một tuần sau quá liều (*J Forensic Sci* 1994;39:280). Rụng tóc có hồi phục đã được báo cáo ở những người còn sống sót (*J Emerg Med* 1994;12:171).

Chẩn đoán phân biệt

Như với bất cứ trường hợp ngộ độc qua đường uống nào, chẩn đoán phân biệt rất rộng. Tuy nhiên, các triệu chứng tiêu hóa là phổ biến ở các bệnh nhân có quá liều methylxanthine, podophyllin, digoxin và các steroid hoạt động trên tim khác, các tác nhân hóa trị liệu, kim loại nặng và salicylates.

Test chẩn đoán

Các xét nghiệm theo trình tự giúp chẩn đoán ngộ độc Colchicins trên bệnh nhân.

Xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu:** Trong pha đầu của ngộ độc (tồn tại trong khoảng 12

đến 24 giờ), bệnh nhân xuất hiện tăng bạch cầu. Trong 48 đến 72 giờ tiếp theo, các dấu hiệu của suy tủy xương tiến triển biểu hiện bằng sự giảm mạnh số lượng bạch cầu, sau đó giảm tất cả các dòng tế bào máu.

- **Sinh hóa cơ bản:** Ngộ độc Colchicins cũng kèm theo suy thận và chảy máu thương thận (*J Anal Toxicol* 1991;15:151); do đó, nên theo dõi điện giải.
- **Chức năng gan (Liver function testsLFTs):** Quá liều Colchicins cũng được báo cáo là gây ngộ độc gan; do đó, chức năng gan nên được theo dõi.
- **Xét nghiệm đông máu:** Đông máu rải rác nội mạch (Disseminated intravascular coagulation–DIC) có thể xảy ra; do đó, nên chỉ định bộ xét nghiệm đầy đủ, bao gồm fibrinogen và các sản phẩm giáng hóa fibrin.
- **Định lượng nồng độ Colchicin:** Colchicin có khoảng cách giữa liều điều trị và ngộ độc khá hẹp, nồng độ huyết thanh >3 ng/mL có thể gây ra ngộ độc đáng kể. Tuy nhiên, xét nghiệm định lượng không phải luôn sẵn sàng do vậy chẩn đoán nên dựa vào các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm hỗ trợ. Xét nghiệm này nên được coi là xét nghiệm khẳng định chẩn đoán.
- **Các xét nghiệm khác:** Creatine kinase (CK hoặc creatine phosphokinase [CPK]), troponin, lipase, và các chất điện giải khác nên được chỉ định phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ nên được làm khi vào viện, với các bệnh nhân có nguy cơ hình thành loạn nhịp tim do vậy nên theo dõi monitor liên tục.

Chẩn đoán hình ảnh

Ngộ độc Colchicin có thể hình thành hội chứng suy hô hấp cấp (Acute respiratory distress syndrome–ARDS). Do đó, nên chụp X-quang ngực.

ĐIỀU TRỊ

Quá liều Colchicin thường gây tử vong và đòi hỏi các biện pháp hỗ trợ tích cực. Bảo vệ đường thở là khâu cực kỳ quan trọng, theo sau đó là đảm bảo chức năng hô hấp và hỗ trợ tuần hoàn.

Thuốc

Trong các trường hợp giảm bạch cầu trung tính nặng, cần nhắc cho **yêu tố kích thích cụm bạch cầu hạt (Granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF])**.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Nếu bệnh nhân **không** nôn, cần nhắc **rửa dạ dày và than hoạt**. Nếu bệnh nhân không ổn định và nôn, cần nhắc **đặt nội khí quản sớm**. **Truyền dịch và thuốc vận mạch** tác động trực tiếp nên được sử dụng trong các trường hợp tụt huyết áp.

Lọc máu không hiệu quả trong việc loại bỏ Colchicin, do thể tích phân bố lớn của nó; tuy nhiên có thể sử dụng trong trường hợp suy thận do Colchicin.

- Tất cả các bệnh nhân có triệu chứng nên được chuyển đến các ICU. Các bệnh nhân không có triệu chứng nên được theo dõi trong 8 đến 12 giờ trước khi xuất viện.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Dựa vào cửa sổ điều trị hẹp và được động học, Colchicin nên được sử dụng một cách thận trọng với các bệnh nhân có rối loạn chức năng gan thận từ trước. Ngoài ra, Colchicin là một thuốc chuyển hóa qua hệ P450 do vậy nó tham gia vào nhiều tương tác thuốc-thuốc (*Biochem Pharmacol 1997;10:111*). Nên xem lại toàn bộ danh mục thuốc bệnh nhân đã sử dụng trước khi bắt đầu trị liệu vì nồng độ độc có thể tích lũy nhanh chóng nhờ tương tác với thuốc khác. Trong trường hợp này, cân nhắc sử dụng các liệu pháp khác để điều trị gút cấp.

Thuốc chống viêm không steroid

ĐẠI CƯƠNG

- NSAID được kê rộng rãi với vai trò thuốc giảm đau để điều trị các bệnh lý viêm. Có nhiều thế hệ thuốc khác nhau; tuy nhiên, thảo luận trong phần sau đây chủ yếu hướng đến các dạng bào chế không cần kê đơn có sẵn ở Hoa Kỳ và bao gồm ibuprofen, ketoprofen, và naproxen cũng như các thuốc ức chế COX-2 chọn lọc.
- NSAID thực hiện hiệu quả trị liệu bằng cách ức chế cyclooxygenase và do đó ngăn chặn quá trình hình thành prostaglandin. Cơ chế này cũng là cơ chế của các tác dụng phụ gây độc của chúng, bao gồm loét niêm mạc đường tiêu hóa và rối loạn chức năng thận. Trong hầu hết các ca, quá liều là lành tính.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử quá liều thường không đáng tin cậy. Cân nhắc chẩn đoán quá liều NSAID ở các bệnh nhân có biểu hiện **rối loạn tiêu hóa**. **Quá liều** với lượng lớn ibuprofen có thể biểu hiện **hôn mê và co giật**.

Test chẩn đoán

Chỉ định **xét nghiệm chuyển hóa cơ bản (BMP)** để đánh giá chức năng thận và tình trạng dịch thể. Xét nghiệm nồng độ **APAP** huyết thanh do có khả năng nhầm lẫn các thuốc giảm đau không cần kê đơn.

ĐIỀU TRỊ

Chăm sóc và điều trị hỗ trợ là tất cả những gì cần thiết trong điều trị loại quá liều này. Truyền dịch để duy trì đủ dịch ở các bệnh nhân bị nôn.

Thuốc

- Cân nhắc **than hoạt** 1 g/kg để loại bỏ chất độc ở đường tiêu hóa.
- **Thuốc chống nôn và giảm tiết acid** có lợi ở các bệnh nhân có các triệu chứng tiêu hóa.
- **Benzodiazepin** nên được sử dụng để điều trị các cơn co giật gây ra do quá liều ibuprofen lượng lớn.

Opioid

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng quá liều opioid gồm ức chế hô hấp, giảm ý thức và **co đồng tử**. Tuy nhiên, đồng tử có thể giãn trong trường hợp nhiễm toan hoặc giảm oxy hoặc sau khi quá liều meperidine hoặc diphenoxylate kèm thêm Atropine. Quá liều fentanyl hoặc các dẫn xuất như α -methyl fentanyl (“China white”) có thể dẫn đến kết quả sàng lọc độc chất trong nước tiểu âm tính.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Nồng độ thuốc và các xét nghiệm cơ bản khác ít được sử dụng. SpO₂ và **khí máu động mạch** rất có ích trong việc theo dõi tình trạng hô hấp. Mặc dù không sẵn có, đo thán khí xác định lượng CO₂ cuối thì thở ra có độ nhạy cao hơn trong việc xác định nguy cơ ức chế hô hấp, vì tăng CO₂ máu xuất hiện trước giảm oxy máu.

Điện tâm đồ

- **Methadone** đã được báo cáo là gây ra QT_c kéo dài. Làm điện tâm đồ trong các trường hợp nghi ngờ quá liều.
- **Propoxyphene** biểu lộ tác dụng chống loạn nhịp kiểu IA do ức chế kênh natri và có thể biểu hiện bằng **phức bô QRS** rộng trên điện tâm đồ (*Acta Pharmacol Toxicol* 1978;42:171).

Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X-quang ngực ở các bệnh nhân có triệu chứng hô hấp.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bao gồm kiểm soát đường thở, hỗ trợ thông khí và sử dụng đúng thuốc đối kháng opioid.
- Tránh rửa dạ dày.
- Chỉ định hạn chế rửa ruột toàn bộ với trường hợp nuốt các gói ma túy. Trường hợp này hiếm khi cần phẫu thuật trừ khi tắc ruột.
- Không nên cố gắng nội soi gấp bỏ vì nguy cơ vỡ.

Thuốc

- **Naloxone hydrochloride** đảo ngược một cách đặc hiệu tình trạng suy hô hấp, ức chế thần kinh trung ương và tụt huyết áp gây ra bởi opioid.
 - Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Đích của điều trị là hồi phục phản xạ tự thở hô hấp có hiệu quả chứ không phải là thức tỉnh bệnh nhân. Liều ban đầu là 0,04 đến 2 mg tiêm tĩnh mạch, tuy nhiên nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.
 - Liều lớn hơn (đến 10 mg tiêm tĩnh mạch) có thể cần để đảo ngược hiệu quả của propoxyphene, diphenoxylate, buprenorphine hoặc pentazocine.
 - Khi không có đường truyền tĩnh mạch, naloxone có thể được dùng đường dưới lưỡi (*Ann Emerg Med* 1987;16:572) qua nội khí quản hoặc trong mũi (*Emerg Med J* 2006;23:221). Nếu dùng tổng liều naloxone đạt 10 mg mà bệnh nhân không đáp ứng thì khó có khả năng đó là ngộ độc opioid. Có thể cần lặp lại liều (thời gian tác dụng là 45 phút), và nên nhanh chóng nhập viện cho bệnh nhân dù bệnh nhân đã tỉnh táo trở lại.
 - Quá liều methadone có thể cần điều trị trong vòng 24 đến 48 giờ, trong khi levo- α -acetylmethadol có thể cần điều trị trong vòng 72 giờ. Nhỏ giọt liên tục tĩnh mạch cung cấp bằng 2/3 liều naloxone khởi đầu mỗi giờ, pha loãng trong D₅W, có thể cần thiết để duy trì ý thức của bệnh nhân (*Ann Emerg Med* 1986;15:566).
 - Hỗ trợ thông khí nên áp dụng ở các bệnh nhân không đáp ứng với naloxone và với bệnh nhân phù phổi.
- **Kế hoạch điều trị**
 - Nếu bệnh nhân tỉnh và không có triệu chứng trong vòng 4 đến 6 giờ sau khi dùng liều đơn naloxone, hoặc trong vòng 4 giờ sau liều đơn naloxone với quá liều opioid đường tĩnh mạch, bệnh nhân đó có thể được xuất viện an toàn.
 - Những người nuốt các gói ma túy nên được nhập ICU để theo dõi chặt nhịp hô hấp và mức độ tri giác và tiếp tục như vậy cho đến khi đào thải hết các gói ma túy, xác nhận bằng chụp cắt lớp vi tính.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Heroin có thể được pha trộn với scopolamine, cocaine, clenbuterol, hoặc caffeine, làm bệnh cảnh lâm sàng thêm phức tạp. Các biến chứng ít gặp hơn bao gồm tụt huyết áp, nhịp tim chậm, và phù phổi.

- Cảnh giác với những người buôn lậu ma túy bằng cách nhồi các gói ma túy trong đường ruột. Bục vỏ bọc của gói có thể dẫn tới giải phóng ma túy và gây tử vong (*Am J Forensic Med Pathol* 1997;18:312).

Salicylat

ĐẠI CƯƠNG

- Ngộ độc salicylat có thể do uống quá liều acetylsalicylic acid **cấp tính hoặc mạn tính** (aspirin là tên generic ở Hoa Kỳ, trong khi là tên biệt dược ở các nơi khác trên thế giới). Ngộ độc cấp thường nhẹ với liều <150 mg/kg, trung bình với liều 150 đến 300 mg/kg và nặng khi quá liều 300 đến 500 mg/kg.
- Ngộ độc do quá liều mạn tính điển hình do dùng >100 mg/kg/ngày trong thời gian vài ngày và thường xảy ra ở bệnh nhân cao tuổi có bệnh lý mạn tính kèm theo. Chẩn đoán thường chậm trễ ở nhóm bệnh nhân này và tỷ lệ tử vong xấp xỉ 25%. Triệu chứng ngộ độc trong quá liều mạn tính có thể xảy ra dù nồng độ thuốc trong máu thấp hơn trường hợp ngộ độc cấp tính.
- Dạng thuốc bôi tại chỗ chứa methyl Salicylat hoặc dầu lộc đè (oil of wintergreen) có thể gây ngộ độc khi bôi quá nhiều hoặc khi nuốt phải.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Buồn nôn, nôn, ù tai, nhịp tim nhanh, tăng thân nhiệt và mệt mỏi là các triệu chứng phổ biến. Tăng thân nhiệt dẫn đến ức chế quá trình phosphoryl-oxy hóa ở ty thể là dấu hiệu tiên lượng nặng.
- Nhiễm độc nặng có thể biểu hiện lì bì, co giật, và hôn mê, là hậu quả của phù não và cạn kiệt năng lượng thần kinh trung ương.
- Phù phổi không do tim có thể xảy ra và phổ biến hơn với trường hợp sử dụng kéo dài, hút thuốc lá, có triệu chứng thần kinh và tuổi cao.
- Quá liều nặng >300 mg/kg có thể biểu hiện bằng thở nhanh, mất nước, phù phổi, thay đổi trạng thái tâm thần, co giật hoặc hôn mê.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Xét nghiệm điện giải, ure máu, creatinine, glucose, và nồng độ salicylat máu.
- Xét nghiệm khí máu động mạch hoặc khí máu tĩnh mạch.
- Khí máu động mạch có thể cho thấy kiềm hô hấp trong giai đoạn sớm, sau đó là toan chuyển hóa.
 - Xấp xỉ 20% các bệnh nhân biểu hiện kiềm hô hấp hoặc toan chuyển hóa đơn độc (*J Crit Illness* 1986;1:77).

- Hầu hết người trưởng thành khi quá liều salicylat đơn độc có toan chuyển hóa nguyên phát và kiềm hô hấp nguyên phát.
- Ngộ độc kết hợp nhiều chất, toan hô hấp có thể nổi bật hơn (*Arch Intern Med* 1978; 138: 1481).
- Định lượng nồng độ salicylat huyết thanh sau khi uống liều cấp salicylat có giá trị tiên lượng mức độ nặng của ngộ độc và tiên lượng diễn biến của bệnh. Tuy nhiên, **đừng phụ thuộc quá vào toán đồ Done.**
 - Nồng độ Salicylat >70 mg/dL ở thời điểm bất kỳ thể hiện mức độ ngộ độc từ trung bình tới nặng.
 - Nồng độ Salicylat >100 mg/dL là mức độ nghiêm trọng và có thể tử vong. Thông tin này chỉ hữu ích trong trường hợp quá liều cấp aspirine loại không có vỏ bọc ruột.
 - Aspirin có vỏ bọc ruột hấp thu chậm và đạt nồng độ đỉnh chậm hơn.
 - Sử dụng kéo dài liều gây độc của salicylat thấp hơn.
 - Nồng độ bicarbonate và pH hữu ích hơn nồng độ salicylat trong tiên lượng mức độ nặng của ngộ độc mạn tính.

Chẩn đoán hình ảnh

- Nếu các xét nghiệm salicylat máu dù đã làm lặp lại không thể phát hiện salicylate, nên nhanh chóng tiến hành chụp cản quang dạ dày. Nếu có salicylat đóng cục có thể phải nội soi, dùng than hoạt đà liều và rửa dạ dày với bicarbonate.
- Cân nhắc rửa ruột toàn bộ với polyethylene glycol.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

- Chỉ định 50 đến 100 g **than hoạt** nếu nhập viện trong vòng 1 giờ sau uống.
- **Than hoạt đà liều** có thể được sử dụng với quá liều nặng (*Pediatrics* 1990; 85:594), hoặc trong các trường hợp nồng độ salicylat không giảm (có thể do hình thành bã thức ăn trong dạ dày).
 - Cho 150 mEq (3 ống) natri bicarbonate trong 1.000 mL Glucose 5% với tốc độ 10 đến 15 mL/kg/giờ nếu bệnh nhân có thiếu hụt thể tích trên lâm sàng cho đến khi có nước tiểu.
 - Duy trì kiềm hóa sử dụng dung dịch trên với tốc độ 2 đến 3 mL/kg/giờ, và theo dõi số lượng nước tiểu, pH nước tiểu (pH đích 7 đến 8) và kali máu. Lợi tiểu kiềm hóa thành công đòi hỏi đồng thời bổ sung Kali chloride.
 - Cho 40 mEq KCl pha loãng và truyền tĩnh mạch trong vòng 4 đến 5 giờ. Thêm

KCl đường uống hoặc tĩnh mạch nếu cần để duy trì nồng độ kali huyết thanh trên 4 mEq/L.

- **Sử dụng thận trọng kiềm hóa nước tiểu ở những người già** (có thể mắc bệnh tim, thận, hoặc bệnh phổi kèm theo, vì phù phổi cấp hay xảy ra hơn ở nhóm bệnh nhân này).
- **Không sử dụng acetazolamide** (chất ức chế carbonic anhydrase). Mặc dù acetazolamide gây kiềm hóa nước tiểu, nhưng nó làm tăng độc tính của salicylat do nó cũng kiềm hóa cả hệ thần kinh trung ương (bắt giữ nhiều salicylat hơn trong não) và làm nặng thêm tình trạng nhiễm toan máu.
- **Tăng thông khí ở bệnh nhân đặt nội khí quản.** Thực tế bệnh nhân ngộ độc salicylat thường có thở nhanh và giảm CO₂, nhờ tăng thông khí và giảm CO₂ dẫn đến kiềm hô hấp có tác dụng bù trừ một phần toan chuyển hóa. Khi thông khí nhân tạo với chất giãn cơ, thuốc an thần và tần số thông khí được cài đặt ở mức “bình thường” sẽ đưa CO₂ về bình thường và làm mất kiềm hô hấp, hậu quả làm nặng hơn toan chuyển hóa, gây ra suy sụp nhanh chóng và tử vong. Vì vậy, chú ý vẫn phải cài đặt tăng thông khí ở những bệnh nhân này.
- **Ở bệnh nhân rối loạn ý thức cần truyền dextrose tĩnh mạch,** kể cả khi đường máu bình thường.
 - Điều trị phù não bằng tăng thông khí và lợi tiểu thẩm thấu.
 - Điều trị co giật với **benzodiazepin** (diazepam 5 đến 10 mg tĩnh mạch mỗi 15 phút, có thể đến 50 mg) sau đó bằng **phenobarbital**, 15 mg/kg tĩnh mạch. Cho dextrose 25 g tĩnh mạch ngay sau khi kiểm soát được co giật.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Lọc máu** được chỉ định khi nồng độ trong máu >100 mg/dL trong ngộ độc cấp. Lọc máu giúp nhanh chóng loại bỏ salicylat và điều chỉnh toan hóa. Lọc máu có thể có tác dụng với ngộ độc mạn tính khi nồng độ salicylat thấp đến 40 mg/dL và có bất cứ dấu hiệu nào sau đây: toan hóa dai dẳng, triệu chứng thần kinh trung ương nặng, lâm sàng tiến triển tồi đi, phù phổi cấp, hoặc suy thận.
- Điều trị phù phổi có thể cần thông khí nhân tạo với FiO₂ cao và áp lực dương cuối thi thở ra (positive end-expiratory pressure—PEEP) (thêm vào tần số thở cao).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Bệnh nhân với triệu chứng nhẹ (buồn nôn, nôn, ù tai), ngộ độc cấp liều <100 mg/kg, và có nồng độ trong máu lần đầu tiên <50 mg/dL có thể được điều trị ở khoa cấp cứu. Xét nghiệm nồng độ trong máu nên được lặp lại mỗi 2 giờ cho đến khi nồng độ này giảm xuống. Các bệnh nhân này thường ổn định khi xuất viện, tiến triển bệnh có thể tiêu lượng qua trạng thái tâm thần.
- Nhập viện các bệnh nhân có triệu chứng ngộ độc trung bình trong ít nhất 24 giờ.

Làm lại xét nghiệm nồng độ salicylat huyết thanh, điện giải, ure máu, creatinine và glucose ít nhất mỗi 6 giờ để đảm bảo nồng độ salicylat đang giảm, cải thiện bicarbonate máu và nồng độ kali máu ổn định. Đo pH nước tiểu ít nhất mỗi 6 giờ (nếu bệnh nhân có catheter bàng quang) hoặc mỗi khi bệnh nhân tự đi tiểu để đảm bảo hiệu quả của kiềm hóa nước tiểu.

- Chuyển các bệnh nhân quá nặng vào ICU. Theo dõi xét nghiệm như với ngộ độc mức độ trung bình. Theo dõi sát khí máu động mạch. Chuyển đi lọc máu ngay. Chú ý đặc biệt với thông khí nhân tạo, và tăng thông khí với bất cứ bệnh nhân nào cần thông khí nhân tạo.

Phenytoin và fosphenytoin

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Có 4 cơ chế hoạt động chính của thuốc chống co giật; block kênh natri, đồng vận GABA, đối kháng kênh canxi, và ức chế các amino acid kích thích. Trong quá liều, các cơ chế này đều tăng hoạt động.

Sinh lý bệnh

- Phenytoin đã từng là thuốc điều trị co giật đầu tay từ khi được đưa vào thị trường. Fosphenytoin được phát triển trên cơ sở cải tiến phenyltoin và giảm độc tính của phenytoin đường tĩnh mạch. Fosphenytoin là một tiền thuốc được chuyển thành phenytoin sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sẽ được đề cập trong phần sau.
- Cả 2 thuốc này đều không được chỉ định trong điều trị co giật do ngộ độc (N Engl J Med 1985;313:145), kể cả co giật trong hội chứng cai rượu (Ann Emerg Med 1991;20:520).**
- Cơ chế tác dụng của Phenytoin gắn với kênh natri và ức chế quá trình tái hoạt hóa của kênh (J Neural Transm 1988;72:173). Phenytoin khi đạt nồng độ bão hòa trên ngưỡng 20 µg/mL các triệu chứng ngộ độc nhanh chóng xuất hiện.
- Ngoại cấp biểu hiện ở **thần kinh** thường bắt đầu từ tiểu não. **Độc tính trên tim mạch ít gặp** khi dùng **phenytoin** đường uống (Heart Lung 1997;26:325); tuy nhiên, đã có **báo cáo với phenytoin tiêm tĩnh mạch**. Tiêm tĩnh mạch nhanh phenytoin làm giảm dẫn truyền ở tim, giảm sức cản mạch hệ thống và sức co bóp cơ tim. Độc tính với tim liên quan đến tiêm phenytoin tĩnh mạch một phần là do sự có mặt của propylene glycol và ethanol trong dung dịch pha loãng, mà hiện nay đã biết là gây ức chế cơ tim và giãn mạch (Am J Cardiol 1966;17:332). Sau khi sử dụng fosphenytoin, tần suất biến chứng trên tim mạch giảm đáng kể.

Yếu tố nguy cơ

Ngoài quá liều, các yếu tố nguy cơ cho sự hình thành độc tính của phenytoin liên quan đến sử dụng đồng thời các thuốc tác động đến hệ thống **cytochrome P450**.

CHẨN ĐOÁN

Có một số dấu hiệu lâm sàng kinh điển hướng tới chẩn đoán ngộ độc phenytoin.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Bệnh nhân biểu hiện ngộ độc phenytoin thường sẽ được gia đình đưa đến với triệu chứng **thất điểu (mất điều hòa)** và **lú lẫn** tăng dần. Thường có bệnh sử mắc các bệnh lý co giật và đang sử dụng các thuốc chống co giật bao gồm phenytoin. Trong trường hợp quá liều do cố ý, mức độ ngộ độc thường nặng hơn và bệnh nhân có thể rối loạn ý thức nặng kèm rối loạn vận động kiểu ngoại tháp (*Ann Emerg Med* 1989;7:61).

Khám thực thể

- Khi nồng độ thuốc trong huyết tương $>15 \mu\text{g/mL}$, bệnh nhân sẽ biểu hiện **rung giật nhãn cầu**. **Thất điểu** xuất hiện ở mức nồng độ $30 \mu\text{g/mL}$. **Lú lẫn** và **rối loạn vận động thực sự** xảy ra ở mức $50 \mu\text{g/mL}$ hoặc hơn. Ngộ độc phenytoin mạn tính cũng kèm theo **tăng sản niêm mạc lợi**, là dấu hiệu lâm sàng rất hữu ích khi không rõ chẩn đoán. **Phenytoin** đường uống **không** gây ra độc tính trên **tim** hay ảnh hưởng đến các dấu hiệu sinh tồn. (*Ann Emerg Med* 1991;20:508). **Tiêm nhanh** phenytoin tĩnh mạch dẫn tới **tụt huyết áp** và **nhịp tim chậm**. **Tử vong** đã từng được báo cáo (*JAMA* 1968;20:2118).
- **Tổn thương thoát mạch:** Biến chứng nặng của tiêm phenytoin tĩnh mạch và có thể dẫn tới tổn thương mô do hội chứng khoang được mô tả là **hội chứng đeo găng tím**. Một số trường hợp cần phẫu thuật mở khoang giải ép (*Neurology* 1998;51(4):1034).

Chẩn đoán phân biệt

Ngộ độc phenytoin biểu hiện giống ngộ độc carbamazepin; tuy nhiên carbamazepin có xu hướng biểu hiện độc tính với tim. Các khả năng khác cần cân nhắc bao gồm trạng thái động kinh, viêm màng não, viêm não, hoặc các tổn thương nội sọ khác.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Xét nghiệm nồng độ phenytoin nhiều lần** (hiệu chỉnh theo albumin, vì phenytoin

gắn nhiều với protein), nên xét nghiệm nồng độ ở tất cả các bệnh nhân có tiền sử phơi nhiễm.

- Công thức máu: Phenytoin đã được báo cáo là có thể gây giảm bạch cầu hạt.
- Chức năng gan: Phenytoin đôi khi gây ra độc tính với gan.

ĐIỆN TÂM ĐỒ

Không cần thiết theo dõi điện tim hoặc theo dõi monitor liên tục nếu bệnh nhân uống phenyltoin (*Ann Emerg Med* 1991;20:508). Tuy nhiên, khi truyền tĩnh mạch, cần thiết phải theo dõi bệnh nhân.

ĐIỀU TRỊ

- Nhập viện các bệnh nhân thất điều và xét nghiệm định lượng phenytoin nhiều lần trong thời gian nằm viện.
- Điều trị hỗ trợ là cơ bản trong điều trị ngộ độc phenytoin cấp hoặc mạn tính. **Than hoạt đa liều** (Multidose activated charcoal–MDAC) có tác dụng rút ngắn thời gian bán thải trong huyết thanh; tuy nhiên, việc giảm nhanh nồng độ trong huyết thanh xuống dưới ngưỡng điều trị bằng than hoạt đa liều có thể dẫn tới cơn co giật do bệnh động kinh của bệnh nhân.
- **Benzodiazepin** là biện pháp chính trong điều trị co giật.
- Tụt huyết áp và nhịp chậm trong trường hợp sử dụng đường tĩnh mạch thường tự hết chỉ cần điều trị hỗ trợ. Trong trường hợp nhịp tim chậm hoặc tụt huyết áp không đáp ứng với điều trị thông thường, áp dụng các nguyên tắc của hồi sức tim phổi nâng cao.
- Các trường hợp mất bạch cầu hạt có thể đáp ứng hiệu quả với G-CSF
- Nhiễm độc gan thường sẽ khỏi khi ngừng thuốc.

XỬ TRÍ PHẪU THUẬT

Trong trường hợp thuốc thoát mạch, cần đánh giá kỹ về mặt ngoại khoa để xem xét chỉ định phẫu thuật cắt lọc.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Phenytoin nói chung hạn chế sử dụng trong điều trị cơn co giật. Vì biện pháp chính trong điều trị cơn co giật là benzodiazepin và phenytoin tĩnh mạch thường kèm theo độc tính nghiêm trọng nên cố gắng chuyển sang đường uống ngay khi có thể.

KẾT QUẢ/TIỀN LƯỢNG

Quá liều phenytoin nói chung lành tính và hồi phục tốt chỉ với điều trị hỗ trợ. Hiếm gặp tử vong ngay cả trong trường hợp quá liều một số lượng lớn.

Carbamazepin/Oxcarbazepin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Carbamazepin và oxcarbazepin có cấu trúc tương tự các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tương tự trường hợp của fosphenytoin, oxcarbazepin là một tiền thuốc được chuyển hóa thành chất chuyển hóa hoạt động. Là một thuốc dùng để chống co giật.

Sinh lý bệnh

- Tác dụng dược lý của carbamazepin và oxcarbazepin là **ức chế kênh natri**, từ đó ngăn ngừa sự lan truyền tín hiệu từ một ống phóng điện bất thường. Nồng độ thuốc trong huyết thanh trong điều trị co giật của carbamazepin là 4 đến 12 mg/L. Không có xét nghiệm thường quy cho oxcarbazepin tuy nhiên, xét nghiệm carbamazepin sẽ tìm thấy oxcarbazepin.
- Độc tính liên quan tới carbamazepin có thể do cấu trúc hóa học của nó. Các hiệu ứng giống TCA bao gồm ức chế kênh natri, kéo dài khoảng QT và hội chứng kháng cholinergic.
- Trong trường hợp quá liều, carbamazepin được hấp thu một cách thất thường và có thể đóng vón trong đường tiêu hóa gây ngộ độc kéo dài.
- Nồng độ carbamazepin cao trong máu kéo dài có thể làm tăng tiết ADH dẫn đến hội chứng SIADH (*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:211).

Yếu tố nguy cơ

Độc tính của carbamazepin sẽ gia tăng nếu đồng thời sử dụng các thuốc được chuyển hóa qua hệ thống CYP450.

CHẨN ĐOÁN

Có một số đặc điểm chính của ngộ độc phenytoin.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

Nên nghi ngờ ngộ độc ở các bệnh nhân nhập viện với tiền sử co giật hoặc biến đổi tâm thần. Ở bệnh nhân **ngộ độc cấp** có thể biểu hiện muộn do hiện tượng đồng vón thuốc trong ống tiêu hóa dẫn đến việc hấp thu từ từ. Khá lâu sau ngộ độc bệnh nhân mới có các thay đổi về tri giác cho đến hôn mê (*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:211). Các rối loạn tri giác sau khi khâ lên có thể lại tồi đi do hiện tượng hấp thu muộn nói trên hoặc do tái hấp thu theo chu trình gan-ruột.

Khám thực thể

- Biểu hiện lâm sàng nổi bật là dấu hiệu thần kinh và tim mạch. Trong ngộ độc mức độ từ nhẹ đến vừa, bệnh nhân có thể biểu hiện thất điệu, rung giật nhăn cầu và giãn đồng tử. Trong quá liều nặng, bệnh nhân có thể xuất hiện **hôn mê** và **co giật** bao gồm cả trạng thái động kinh. Các dấu hiệu sinh tồn bất thường bao gồm **nhip tim nhanh** do hội chứng kháng cholinergic, cũng như **tụt huyết áp** và **nhip chậm** do hiệu ứng ức chế cơ tim trực tiếp.
- Sự kết hợp của các dấu hiệu tiêu não trên thăm khám, cùng với hội chứng ngộ độc anticholinergic nhanh chóng giúp bác sĩ lâm sàng cân nhắc đến ngộ độc carbamazepin.

Chẩn đoán phân biệt

Ngộ độc carbamazepin mức độ nhẹ và vừa tương tự với ngộ độc phenytoin. Các chẩn đoán phân biệt bao gồm trạng thái động kinh, viêm màng não, viêm não và các tổn thương nội sọ khác.

Test chẩn đoán

- Nên tiến hành định lượng nồng độ carbamazepin huyết thanh ở tất cả bệnh nhân có bệnh sử uống carbamazepin. Khoảng liều điều trị trong huyết thanh là 4 đến 12 mg/L. Làm xét nghiệm mỗi 4 đến 6 giờ để đánh giá ngộ độc muộn do tình trạng hấp thu kéo dài. Nồng độ >40 mg/L thường dẫn đến độc tính trên tim (*J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:449).
- Bệnh nhân quá liều carbamazepin thường sẽ biểu hiện trên tim mạch như: Điện tâm đồ thấy QRS giãn và QT_c kéo dài kèm theo chậm dần truyền nhĩ thất (block AV). Độc tính với tim đôi khi xuất hiện muộn, do đó tất cả các bệnh nhân nên được nhập viện theo dõi monitor điện tim qua hệ thống theo dõi trung tâm.

ĐIỀU TRỊ

Thuốc

Quan trọng nhất là bảo vệ đường thở và điều trị co giật với **benzodiazepin** ở bất cứ thời điểm nào sau nhập viện. Mặc dù có ít dữ liệu về hiệu quả của **bicarbonate** song có thể cân nhắc khi QRS >100 ms. Điều này dựa vào tính chất giống nhau về cấu trúc với các TCA.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Giống phenytoin, thời gian bán thải của carbamazepin bị giảm đi khi sử dụng **than hoạt đà liều (MDAC)** bằng cách giảm tái tuần hoàn gan-ruột của thuốc (*Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:51).

Lamotrigine

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Lamotrigine, một thuốc chống co giật, được kê rộng rãi như thuốc bình thường cũng như trong điều trị động kinh cục bộ phức tạp.

Sinh lý bệnh

Lamotrigine phong bế các kênh natri tiền synap và hậu synap. Trong trường hợp quá liều, phong bế các kênh natri quá mức có thể dẫn đến giãn rộng QRS trên điện tâm đồ và phong tỏa dẫn truyền. Một số có biểu hiện ngoài da không rõ căn nguyên bao gồm hội chứng Steven–Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) đã được báo cáo khi điều trị với lamotrigine.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Nghi ngờ ngộ độc lamotrigine ở các bệnh nhân có tiền sử bệnh co giật và hiện có biến đổi trạng thái tâm thần.

Khám thực thể

Các bệnh nhân ngộ độc lamotrigine biểu hiện li bì, thất điều và rung giật nhãm cầu. Quá liều cũng có thể biểu hiện bằng co giật.

Chẩn đoán phân biệt

Ngộ độc lamotrigine giống với các thuốc chống co giật phong bế kênh natri khác.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Nồng độ trị liệu nằm trong khoảng từ 3 đến 14 mg/L; nồng độ lớn hơn 15 mg/L có thể xuất hiện độc tính.

Điện tâm đồ

Quá liều lamotrigine dẫn đến chậm dẫn truyền và giãn rộng QRS. Các bệnh nhân nên được nhập viện theo dõi bằng monitor trung tâm liên tục.

ĐIỀU TRỊ

Chỉ định than hoạt ở các bệnh nhân tĩnh, tự bảo vệ được đường thở. Điều trị cơn

co giật bằng **benzodiazepin**. Về mặt lý thuyết, có lợi khi cho **natri bicarbonate**, 150 mEq trong 1 L dung dịch dextrose 5%, ở các bệnh nhân có QRS >100 ms. Tuy nhiên, có ít dữ liệu thực nghiệm để ủng hộ phương pháp này. Trong trường hợp cho bicarbonate, theo dõi chặt **nồng độ kali máu** tránh giảm kali máu đe dọa tính mạng.

Levetiracetam

ĐẠI CƯƠNG

- Levetiracetam, một thuốc chống co giật, ngày càng được sử dụng rộng rãi trong điều trị một số nhóm động kinh khác nhau.
- Cơ chế tác dụng được lý levetiracetam trong chống co giật chưa được biết rõ; tuy nhiên nó phong tỏa kênh canxi type N ở tận cùng trước synap của neuron.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Rất ít tài liệu về quá liều levetiracetam. Li bì và ức chế hô hấp đã từng được báo cáo trong bệnh cảnh quá liều.

Chẩn đoán phân biệt

Ở các bệnh nhân có tiền sử bệnh co giật và hiện tại li bì, nhiễm khuẩn nhiễm độc và các rối loạn chuyển hóa nên được cân nhắc nguyên nhân ngộ độc.

Test chẩn đoán

Mặc dù có xét nghiệm đo nồng độ trong huyết thanh, nhưng xét nghiệm này thường không sẵn có.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị chung là **chăm sóc hô trợ**. Trong các trường hợp có ức chế hô hấp rõ nên đặt ống nội khí quản và thở máy. Tránh dùng than hoạt ở các bệnh nhân đã có thay đổi tri giác và đường thở không được bảo vệ.

Acid valproic

ĐẠI CƯƠNG

Valproic acid (VPA), một thuốc chống co giật, được sử dụng rộng rãi trong điều trị các cơn động kinh và các rối loạn khí sắc. Cơ chế tác dụng được lý thông qua ức chế chức năng của các kênh natri và canxi đóng mở theo điện thế cũng như tăng cường chức năng của GABA.

Sinh lý bệnh

VPA được chuyển hóa nhờ gan qua quá trình sinh hóa phức tạp có bao gồm β -oxy hóa ở ty thể. Thuốc này có thể dẫn đến thâm nhiễm mỡ trong gan và tích lũy NH₃.

Yếu tố nguy cơ

Rối loạn chức năng gan có thể xảy ra thậm chí ở mức điều trị và do đó nên được theo dõi. Khoảng điều trị từ 50 đến 100 mg/L. Trong quá liều, thường kèm theo rối loạn chức năng gan và tăng nồng độ ammoniac máu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân quá liều valproat có thể biểu hiện bằng run, thất điệu, lơ mơ, thay đổi cảm giác hoặc hôn mê. Đôi khi, bệnh nhân biểu hiện đau bụng.

Test chẩn đoán

- Nồng độ thuốc trong điều trị cần 50 đến 100 mg/L. Các bệnh nhân biểu hiện quá liều nên được làm **xét nghiệm chuyển hóa cơ bản (BMP)** để đánh giá tình trạng giảm natri máu và toan chuyển hóa.
- Trong trường hợp quá liều nặng, nên làm **công thức máu** vì đã có các báo cáo cho thấy giảm toàn bộ các dòng tế bào máu (*Scott Med J* 1987;32:85). Rối loạn tạo máu có thể xảy ra sau quá liều tối 5 ngày.
- Sử dụng VPA kéo dài có thể làm tăng độc tính với gan và có thể dẫn đến viêm gan và tử vong. Trong các trường hợp ngộ độc mạn tính, nên làm **xét nghiệm chức năng gan**. Bất cứ bệnh nhân ngộ độc VPA nào cũng nên làm xét nghiệm **ammoniac máu**.
- Đôi khi có các báo cáo về viêm tụy (*Scott Med J* 1987;32:85); do đó, trong quá liều nặng, cần nhắc định lượng **lipase**.

ĐIỀU TRỊ

- Hầu hết các ca ngộ độc sẽ khỏi với điều trị hỗ trợ. Ở các bệnh nhân tinh táo với đường thở được bảo vệ thích hợp, có thể cho **than hoạt**.
- Ở các bệnh nhân có tăng ammoniac máu >35 mmol/L (80 μ g/dL), liệu pháp **L-carnitine** nên được bắt đầu. Nếu bệnh nhân tinh, ưu tiên uống carnitine với liều 50 đến 100 mg/kg/ngày chia ra mỗi 6 giờ, có thể đến 3 g/ngày. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp đường uống, L-carnitine đường tĩnh mạch có thể được cho với liều 100 mg/kg, có thể đến 6 g (liều nạp) và sau đó 15 mg/kg mỗi 4 giờ. Liệu pháp này có thể được dừng khi mức ammoniac máu của bệnh nhân giảm xuống <35 mmol/L.

Chất ức chế monoamine oxidase

ĐẠI CƯƠNG

Mặc dù thuốc ức chế monoamine oxidase (monoamine oxidase inhibitors—MAOIs) có nhiều thế hệ khác nhau nhưng các thuốc thường gây ngộ độc nhất là các thuốc chống trầm cảm thế hệ thứ nhất: **phenelzine, isocarboxide** và **tranylcypromine**. **Clorgiline**, một thuốc thế hệ sau, cũng gây độc tính tương tự. Các thuốc thế hệ thứ ba, bao gồm **moclobemide**, an toàn cao hơn.

Sinh lý bệnh

Monoamine oxidase là một enzyme chịu trách nhiệm bắt hoạt các amine có hoạt tính sinh học ví dụ như **epinephrin, norepinephrin, tyramine, dopamin, và serotonin**. Sự ức chế enzyme này làm tăng nồng độ tại synap của các amine sinh học. Đặc biệt, sự tăng nồng độ norepinephrin và serotonin gây ra cơ chế tác dụng chống trầm cảm của thuốc. Các MAOI có cấu trúc tương tự amphetamine. Trong trường hợp quá liều, một lượng lớn các chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng dẫn đến hội chứng ngộ độc **cường giao cảm**. Phenelzine và isocarboxazid cũng là các dẫn xuất hydrazine và trong quá liều cũng liên quan đến sự hình thành **co giật**. Khi các chất dẫn truyền thần kinh bị cạn kiệt, bệnh nhân xuất hiện trụy tim mạch, thường kháng với các liệu pháp điều trị. Căn cứ vào thực tế là các MAOI ảnh hưởng đến con đường enzyme, thường có sự **chậm trễ đáng kể** trong sự hình thành ngộ độc sau khi quá liều, với hầu hết các trường hợp xảy ra trong vòng **24 giờ** sau khi uống, mặc dù có các ca ngộ độc xảy ra đến **32 giờ** sau quá liều (*Ann Emerg Med* 1984;13:1137). Hiệu ứng này có thể xảy ra với liều tưởng như là nhỏ (5 hoặc 6 viên) (*J Clin Psychiatry* 1983;44:280).

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ kinh điển với việc hình thành ngộ độc bao gồm sự tăng liều thuốc được kê hoặc ăn thức ăn giàu **tyramine**, ví dụ như pho mát cheddar lâu năm hoặc rượu vang đỏ. Tương tác thuốc-thuốc xảy ra khi có một thuốc chống trầm cảm mới (thường là một chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc được bắt đầu sử dụng mà không có **thời gian ngừng thuốc** thích hợp khoảng vài tuần sau khi ngừng MAOI).

Phòng chống

Các bệnh nhân nên được hướng dẫn tốt về nguy cơ liên quan đến các thuốc này. **Thời gian tác dụng của thuốc tồn tại lâu hơn nhiều so với thời gian bán hủy**; do đó, các bác sĩ lâm sàng nên luôn tham khảo hướng dẫn hoặc hội chẩn với dược sĩ trước khi kê thêm một loại thuốc mới hoặc thay thế MAOI.

Bệnh lý kèm theo

- Các MAOI có liên quan với các cơn **tăng huyết áp nặng** trong trường hợp ăn uống kèm với các thức ăn chứa **tyramine**, v.d., như **pho mát cheddar lâu năm và rượu vang đỏ**. Tương tự, uống kèm các **thuốc cường giao cảm tác dụng gián tiếp** gây giải phóng norepinephrin trước synap, có thể gây ra các cơn tăng huyết áp. Các tác nhân trong mục này bao gồm các thuốc dựa trên **amphetamine, dopamin, và pseudoephedrine**.
- Hội chứng serotonin** cũng liên quan đến việc uống đồng thời với các **SSRI, cây St. John (St. John's wort), meperidine và dextromethorphan**.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Quá liều MAOI thường có tỷ lệ ngộ độc và mức độ ngộ độc khá nghiêm trọng dẫn đến nguy cơ tử vong tương đối cao.

Bệnh sử

- Trong trường hợp quá liều, triệu chứng có thể **xuất hiện muộn**. Bất cứ bệnh nhân nào đến viện với bệnh sử quá liều dù có dấu hiệu sinh tồn bình thường vẫn phải được **nhập viện và theo dõi** ít nhất 24 giờ.
- Đặt nghi ngờ quá liều MAOI ở các bệnh nhân đang uống MAOI có biểu hiện hội chứng ngộ độc **cường giao cảm**.

Khám thực thể

Bệnh nhân có thể biểu hiện các dấu hiệu ngộ độc nhẹ. Sau đó, xuất hiện **kích động, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp nặng, giãn đồng tử, và đau đầu**. Khi bệnh tiến triển, họ có thể xuất hiện **tăng thân nhiệt, co cứng và co giật**. Cuối cùng, khi cạn kiệt các kho dự trữ chất dẫn truyền thần kinh, bệnh nhân xuất hiện trụy tim mạch kháng trị.

Chẩn đoán phân biệt

Quá liều MAOI gây ra một bệnh cảnh lâm sàng tương tự như hội chứng serotonin và hội chứng cường giao cảm nặng. Hội chứng serotonin khởi phát nhanh hơn trong vòng vài phút đến vài giờ sau uống.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bao gồm các xét nghiệm thông thường như **bộ xét nghiệm chuyển hóa cơ bản** nhằm phát hiện toan chuyển hóa, tăng kali máu và suy thận; **CK** để tìm tiêu cơ vân; troponin để đánh giá nhồi máu cơ tim trong trường hợp nặng. **Xét nghiệm đông máu** là quan trọng vì các bệnh nhân này có thể có đông máu rải rác nội mạch.

Điện tâm đồ

Phân tích ECG có thể cho thấy các loại rối loạn nhịp tim từ nhịp nhanh xoang đơn thuần đến các loạn nhịp phức bộ QRS rộng.

Chẩn đoán hình ảnh

Nên **chụp cắt lớp vi tính sọ** ở các bệnh nhân biến đổi trạng thái tâm thần và các bệnh nhân kêu đau đầu để loại trừ xuất huyết nội sọ.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị quá liều MAOI thế hệ đầu tiên có thể rất khó khăn vì nguy cơ rối loạn các dấu hiệu sinh tồn đáng kể. Bệnh nhân bị quá liều thuốc MAOI cần được điều trị tích cực bằng **rửa dạ dày** ngay cả khi không có triệu chứng lúc đến viện
- Ở những bệnh nhân tăng thân nhiệt, cần nhanh chóng tiến hành các **biện pháp làm mát**.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Than hoạt** (1 g/kg) sau khi đã đảm bảo kiểm soát đường thở. Nhiều bệnh nhân sẽ tỉnh táo và có thể không cần phải đặt nội khí quản ngay lập tức nhưng có thể vẫn nên được dùng than hoạt.
- Nếu huyết áp bệnh nhân thay đổi, nên dùng các thuốc tác dụng ngắn và có thể chỉnh liều dễ dàng. Trong trường hợp tăng huyết áp, có thể điều trị với **nitroglycerin**, **nitroprusside hoặc phentolamine**. Ngược lại nếu bệnh nhân xuất hiện hạ huyết áp, nên sử dụng một chất đồng vận α trực tiếp như **norepinephrin**. **Tránh dùng dopamin** trong các trường hợp quá liều MAOI do nó thường không cải thiện được huyết áp do cản kiệt catecholamine.
- Các **benzodiazepin** nên được sử dụng cho các cơn động kinh và kích động. Co cứng không đáp ứng với benzodiazepin có thể được điều trị với thuốc liệt cơ **không khử cực**. Đã có những báo cáo mô tả sự thoái lui của co cứng sau khi cho **cyproheptadine** (*J Clin Psychopharmacol* 1993;13:312).

Lựa chọn hàng thứ hai

Ở những bệnh nhân co giật kháng trị, nên cho **pyridoxine** sớm. Liều 70 mg/kg, không quá 5 g nên được dùng sớm qua đường tĩnh mạch với tốc độ truyền 0,5 g/phút.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Các bệnh nhân quá liều MAOI đòi hỏi phải được nhập viện và theo dõi ít nhất 24 giờ, vì ngộ độc có thể đến muộn. Các phương pháp loại bỏ chất độc tích cực nên

được tiến hành, thậm chí khi bệnh nhân không có triệu chứng vì sự mất bù sẽ xảy ra rất nhanh và thường gây tử vong

- Có **ngoại lệ** với quá liều **moclobemide**, thuốc này có thông số an toàn cao hơn nhiều và có xu hướng diễn biến lành tính vì hoạt tính ức chế MAOI trong thời gian ngắn của nó.

HƯỚNG DẪN BỆNH NHÂN

- Các bệnh nhân được kê đơn thuốc MAOI nên được giáo dục về các thức ăn và tương tác thuốc và được cảnh báo về nguy cơ tương tác với thuốc thảo mộc, bao gồm cây St. John.
- Nên theo dõi trong thời gian hết hiệu quả của thuốc ít nhất 2 tuần sau khi dừng MAOI trước khi bắt đầu một thuốc chống trầm cảm khác.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng (Tricyclic Antidepressants–TCA)

ĐẠI CƯƠNG

- Rất nhiều TCA có trên thị trường, bao gồm amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramin, trimipramine, desipramine, nortriptyline và amoxapine.
- Các TCA tương tác với rất nhiều các thụ thể với nhiều hiệu ứng trong trường hợp quá liều. Hiệu ứng chống trầm cảm nguyên phát là nhờ sự ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin. Ngoài ra, TCAs điều hòa chức năng của các thụ thể giao cảm và thụ thể serotonergic trung ương, được cho là có tham gia vào hiệu ứng chống trầm cảm của chúng.
- TCAs có tác dụng kháng muscarinic, dẫn đến nhịp tim nhanh, khô da và niêm mạc, bí tiểu, và giảm nhu động tiêu hóa. Bệnh nhân cũng sẽ giãn đồng tử (*Psychopharmacology năm 1994;114:559*). An thần có thể do tác động kháng histamin. Hơn nữa, các thuốc này là các chất đối kháng α_1 mạnh dẫn đến hạ huyết áp và nhịp tim nhanh phản ứng. Độc tính trên tim là do phong tỏa kênh natri, dẫn đến phức bộ rộng trên điện tâm đồ (*Annu RevMed 1984;35:503*). Các TCA cũng thể hiện tương tác phức tạp với các thụ thể GABA, mà trong trường hợp quá liều có thể gây co giật (*Life Sci 1988;43:303*).

CHẨN ĐOÁN

Quá liều TCA biểu hiện hội chứng ngộ độc do tác động rộng rãi trên rất nhiều các receptor đã được trình bày ở trên. Bệnh nhân quá liều cấp tính có thể được đưa đến khoa cấp cứu với trạng thái tâm thần và các dấu hiệu sinh tồn bình thường nhưng sẽ nhanh chóng mất bù sau đó.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Như với các quá liều khác, bệnh sử thường không đáng tin cậy. Bệnh cảnh lâm sàng ngộ độc nặng thường điển hình và khám thực thể cẩn thận có thể giúp thiết lập chẩn đoán.

Khám thực thể

- Thường biểu hiện **ức chế thần kinh trung ương** khởi phát nhanh
- **Nhip tim nhanh** và **hạ huyết áp** do giãn mạch và tác động kháng muscarinic
- **Giãn đồng tử, niêm mạc khô, và bí tiểu** do tác dụng kháng cholinergic
- Có thể biểu hiện **co giật**, nếu có quá liều đáng kể

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Hội chứng ngộ độc thuốc chống trầm cảm 3 vòng là một tập hợp đầy đủ các dấu hiệu bao gồm hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, hôn mê và co giật.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Nồng độ TCA huyết thanh có vai trò hạn chế** trong việc điều trị ngộ độc cấp tính TCA vì chúng **không thể tiên đoán mức độ nặng của bệnh** (*N Engl J Med* 1985;313:474). Xét nghiệm định lượng nồng độ TCA trong nước tiểu là không đáng tin cậy vì có rất nhiều loại thuốc thông thường có thể phản ứng chéo trong xét nghiệm này, bao gồm diphenhydramine và cyclobenzaprine.
- **Khí máu tĩnh mạch** nên được lặp lại nhiều lần ở các bệnh nhân trải qua quá trình kiềm hóa. Vì điều trị với bicarbonate có thể gây giảm kali máu nặng, nên theo dõi và bổ sung **kali máu** thường xuyên.
- Nên kiểm tra **đường máu** ở bất kỳ bệnh nhân nào có thay đổi trạng thái tâm thần.

Điện tâm đồ

ECG đã được chứng minh là một công cụ có giá trị trong việc dự đoán mức độ nặng của bệnh trong quá liều TCA. Trong một nghiên cứu kinh điển, một phần ba số bệnh nhân có **QRS ≥100 mili giây** xuất hiện **co giật**. Năm mươi phần trăm bệnh nhân có **QRS ≥160 mili giây** xuất hiện **rối loạn nhịp thất** (*N Engl J Med* 1985;313:474). Trục điện tim ở 40 mili giây cuối lớn hơn 120 độ được thấy ở bệnh nhân đang dùng TCA và có thể giúp thu hẹp chẩn đoán ở các bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm không rõ nguyên nhân. Đại để là, điện tâm đồ sẽ biểu hiện sóng **R' ở aVR**, và một sóng S ở các chuyển đạo I và aVL. R' ở aVR của >3 mm đã được chứng minh là yếu tố dự đoán các biến chứng thần kinh và tim mạch ở những bệnh nhân bị nhiễm độc TCA (*Ann EMERGMed* 1995;26(2):195).

ĐIỀU TRỊ

- Bệnh nhân bị quá liều TCA cần can thiệp tích cực sớm.
- Ở những bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm thần, nên đặt **nội khí quản sớm, hồi sức, và loại bỏ chất độc** ở đường tiêu hóa.
- Rửa dạ dày có thể có ích ở những bệnh nhân ngộ độc lượng lớn đã được đặt nội khí quản vì nhu động đường tiêu hóa giảm. Tránh tiến hành ở trẻ nhỏ vì thông thường chúng chỉ uống một đến 2 viên thuốc.
- **Tăng thông khí** để đạt được kiềm hóa huyết thanh nhanh chóng có thể được sử dụng như một cầu nối cho đến khi bắt đầu điều trị với bicarbonate.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Sau khi đường hô hấp của bệnh nhân được bảo vệ, nên cho than hoạt liều 1 g/kg thậm chí khi bệnh nhân đến muộn.
- Natri bicarbonate đã được chứng minh là thu hẹp QRS, giảm tỷ lệ rối loạn nhịp thất, cải thiện tình trạng tụt huyết áp (*Emerg Med 2001;13:204*). Nên cho 1 liều bolus từ 1 đến 2 mEq/kg mỗi 3 đến 5 phút cùng với theo dõi điện tâm đồ liên tục cho đến khi QRS thu hẹp hoặc huyết áp cải thiện. Làm khí máu tĩnh mạch nhiều lần duy trì pH đích ở 7,50 đến 7,55.
 - Nhỏ giọt bicarbonate với liều đã hiệu chỉnh để thu hẹp QRS và giải quyết tình trạng tụt huyết áp. Bệnh nhân nên được theo dõi trong ICU và đo pH và kali máu nhiều lần tiếp tục cũng như theo dõi tình trạng quá tải dịch.
 - Kiềm hóa nên tiếp tục trong 12 đến 24 giờ cho đến khi bệnh cảnh lâm sàng và điện tâm đồ được cải thiện.
- Norepinephrin là vận mạch được lựa chọn ở những bệnh nhân tụt huyết áp không đáp ứng với kiềm hóa vì tác động trực tiếp của nó lên mạch máu.
- Lidocaine có thể được cân nhắc nếu có mặt các rối loạn nhịp thất do độc tính của TCA. Tuy nhiên, các thuốc **chống loạn nhịp nhóm Ia và Ic bị chống chỉ định trong điều trị các bệnh nhân ngộ độc TCA**.
- Các benzodiazepin là biện pháp chính trong điều trị co giật. Nên tránh phenytoin.

Lựa chọn hàng thứ hai

Propofol và barbiturat có thể có ích trong co giật kháng trị.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Tim phổi nhân tạo và oxy hóa bằng màng ngoài cơ thể (Extracorporeal membrane oxygenation–ECMO) đã được sử dụng trong các bệnh nhân nặng có tụt huyết áp kháng trị (*Ann Emerg Med 1994;23:480; Am J Med Emerg 1994;12:456*).

Chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs)

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Loại thuốc này bao gồm **fluoxetine**, **fluvoxamine**, **paroxetine**, **sertraline**, **citalopram**, và **escitalopram**. Các thuốc này an toàn hơn nhiều so với các loại thuốc bán trên thị trường trước đó trong điều trị trầm cảm và, như vậy, đã thay thế phần lớn các MAOI và TCA.

Sinh lý bệnh

Các thuốc này tăng cường hoạt động serotonergic bằng cách ngăn chặn tái hấp thu serotonin vào các tận cùng thần kinh trước synap của neuron, có thể phần nào giải thích tác dụng chống trầm cảm của chúng. Không giống như các thuốc chống trầm cảm khác, SSRI có tác dụng giới hạn trên các thụ thể khác và do đó có xu hướng ít độc hơn trong trường hợp quá liều.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Phần lớn các trường hợp quá liều có diễn biến lâm sàng lành tính. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể biểu hiện các dấu hiệu dư thừa serotonin. Những bệnh nhân đã uống **citalopram** hoặc **escitalopram** có thể xuất hiện ngộ độc muộn.

Bệnh sử

Bệnh sử quá liều là không đáng tin cậy. Nhiều bệnh nhân phủ nhận đã dùng quá liều và trông vẫn khỏe mạnh nhưng thực sự đã có quá liều thuốc.

Khám thực thể

Dấu hiệu ngộ độc thường không có trừ khi bệnh nhân đã uống một liều lớn. Trong những trường hợp này, bệnh nhân có thể biểu hiện buồn nôn, nôn, và nhịp tim nhanh. Bệnh nhân uống **citalopram** hoặc **escitalopram** có thể biểu hiện **co giật**.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Làm bộ xét nghiệm chuyên hóa cơ bản** vì các SSRI đã từng được báo cáo về việc hình thành hội chứng **SIADH**.
- **Đường máu mao mạch** cần được kiểm tra ở những bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm thần hoặc co giật.
- Kiểm tra **CK, lactate, và đông máu** ở bệnh nhân có hội chứng serotonin.

Điện tâm đồ

Bệnh nhân đôi khi sẽ biểu hiện nhịp nhanh xoang. Ở những bệnh nhân uống citalopram hoặc escitalopram, có thể xuất hiện QT_c kéo dài muộn nhất đến 24 giờ sau khi dùng thuốc quá liều (*J Toxicol Clin Toxicol* năm 1997;35:237).

ĐIỀU TRỊ

Phần lớn các trường hợp quá liều chỉ cần 6 giờ theo dõi và chăm sóc hỗ trợ. Các bệnh nhân quá liều có chủ đích **citalopram** và **escitalopram** nên được nhập viện trong 24 giờ để theo dõi QT_c kéo dài.

Thuốc

- Ở những bệnh nhân tinh táo, có thể cho **than hoạt** 1 g/kg.
- Điều trị co giật với **benzodiazepin**.
- Điều trị xoắn đinh bằng **magie**, điều chỉnh điện giải, **lidocaine** và **tạo nhịp vượt tần số**.

Hội chứng serotonin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Hội chứng serotonin là một rối loạn có thể khởi phát sau khi bắt đầu điều trị một thuốc có tác dụng lên hệ serotonergic và có thể xảy ra thậm chí sau khi uống một viên thuốc (*Ann Emerg Med* 1999;33:457).

Sinh lý bệnh

Hội chứng serotonin được cho rằng xảy ra thứ phát sau khi kích thích quá mức thụ thể 5HT_{2A} (*J Psychopharmacol* 1999;13:100). Hội chứng này có thể là hậu quả của việc dùng đồng thời 2 hoặc nhiều hơn các thuốc serotonergic bao gồm các ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), MAOI, meperidine, amphetamine, cocaine, TCA và rất nhiều các loại thuốc khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Nghi ngờ hội chứng serotonin ở những bệnh nhân biểu hiện run và giật cơ, khởi phát nhanh sau khi sử dụng các tác nhân hướng serotonergic. Điều quan trọng trong điều trị là tránh dùng thêm các tác nhân serotonergic khác.

Khám thực thể

- Các biểu hiện của dư thừa serotonin bao gồm: bồn chồn, run rẩy, vã mồ hôi và tiêu chảy.
- Bệnh nhân có thể xuất hiện giật cơ, giật nhão cầu, và co cứng cơ về phía sau.
- Các dấu hiệu sinh tồn: nhịp tim nhanh và tăng thân nhiệt.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Chẩn đoán nhờ sự hiện diện của bốn trong số các tiêu chuẩn chính sau đây: thay đổi ý thức, hôn mê, hoặc tăng khí sắc; run rẩy, giật cơ, co cứng, hoặc tăng phản xạ; sốt; hoặc vã mồ hôi.
- Các tiêu chuẩn phụ bổ sung bao gồm bồn chồn hoặc mất ngủ; giãn đồng tử hoặc cảm giác bức rứt ngồi không yên; nhịp tim nhanh; tiêu chảy; và bất thường hô hấp hoặc huyết áp (*Med Hypotheses* 2000;55:218).

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm thần, co cứng, và tăng thân nhiệt có thể bị chẩn đoán nhầm với hội chứng an thần kinh ác tính (Neuroleptic malignant syndrome - NMS). NMS có xu hướng phát triển trong vài ngày đến vài tuần, trong khi đó hội chứng serotonin có khởi phát nhanh hơn, thường biểu hiện trong khoảng thời gian 24 giờ.

Test chẩn đoán

Hội chứng serotonin được chẩn đoán bởi một tập hợp các triệu chứng và dấu hiệu chứ không phải nhờ các xét nghiệm; tuy nhiên, khi bệnh tiến triển, các bất thường xét nghiệm sẽ xuất hiện.

Xét nghiệm

- Như với các bệnh nhân nặng, bệnh nhân có thể bị suy đa tạng, và do đó, các xét nghiệm cần được thực hiện dựa trên cơ sở biểu hiện lâm sàng.
- Có thể không có bất thường trong xét nghiệm nếu đến sớm và ở mức độ nhẹ.
- Mặt khác, các trường hợp biểu hiện nặng hơn có thể xuất hiện các biến chứng do kích động tâm thần-vận động và co cứng cơ bao gồm **tăng CK, nhiễm toan chuyển hóa và tăng lactat**.
- **Làm bộ xét nghiệm chuyển hóa cơ bản** vì tiêu cơ vận có thể dẫn đến **suy thận cấp**.
- **Xét nghiệm đông máu** khi bệnh nhân bị sốt cao có thể xuất hiện **rối loạn đông máu**.

Điện tâm đồ

ECG có thể biểu hiện nhịp nhanh xoang; tuy nhiên, không có tổn thương đặc hiệu của hội chứng serotonin trên điện tim.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị chủ yếu là hỗ trợ và loại bỏ tác nhân gây độc ban đầu. Các biện pháp làm mát và bù dịch tích cực cần được thực hiện ở bệnh nhân tăng thân nhiệt.
- Nên dùng **benzodiazepin** điều trị các kích động tâm thần-vận động và giật cơ. Trong trường hợp nặng, nên sử dụng **thuốc liệt cơ không khử cực** để hạn chế mức độ tiêu cơ vân.
- Ở những bệnh nhân có triệu chứng nhẹ đến trung bình, có thể cân nhắc sử dụng **cypheptadin**, một thuốc kháng histamin với hoạt tính đối kháng 5HT_{1A} và 5HT_{2A}. Uống liều đầu từ **4 đến 8 mg** có thể đảo ngược triệu chứng nhanh chóng. Nếu không đáp ứng, có thể lặp lại liều trong 2 giờ. Liều tiếp theo là 2 đến 4 mg uống mỗi 6 giờ cho đến khi bệnh nhân cải thiện hoặc đạt liều tối đa là 32 mg/ngày.

Lithium

ĐẠI CƯƠNG

Phân loại

Ngộ độc lithium có thể phân loại: **cấp tính, mạn tính và cấp tính trên nền mạn tính**. Lithium, một thuốc chống trầm cảm, có khoảng điều trị hẹp do đó nguy cơ ngộ độc cao nếu dùng kéo dài. Khoảng điều trị là xấp xỉ 0,6 đến 1,2 mmol/L (hoặc mEq/L).

Sinh lý bệnh

- Cơ chế tác dụng được lý của lithium trong việc chống hưng cảm vẫn chưa được hiểu rõ. Có một số bằng chứng cho thấy lithium làm tăng chức năng serotonin, mà việc này có thể tham gia vào đặc tính ổn định khí sắc (*Science* 1981;213:1529).
- Ngộ độc cấp thường có biểu hiện ở hệ tiêu hóa do lithium là một kim loại.
- Ngộ độc mạn chủ yếu biểu hiện rối loạn chức năng hệ thần kinh.
- Mặc dù nồng độ huyết thanh rất có giá trị trong việc điều trị nhưng bệnh cảnh lâm sàng vẫn được xem là nền tảng hướng dẫn điều trị.
 - Nói chung, ở những bệnh nhân dùng thuốc **kéo dài**, nồng huyết thanh thấp hơn 2,5 mEq/L có thể làm cho bệnh nhân run, thất điệu và rung giật nhăn cầu.
 - Nồng độ lithium huyết thanh $>2,5$ mEq/L gây suy giảm ý thức là một chỉ định điều trị can thiệp tích cực bao gồm cả lọc máu.
 - Nếu ngộ độc cấp có nồng độ huyết thanh $>4,0$ mEq/L bất kể **lâm sàng** thế nào đều có chỉ định lọc máu (*JQ Med* 1978;47:123).

Yếu tố nguy cơ

Lithium còn có tác động lên ngoại vi, dẫn đến tình trạng đái tháo nhạt do thận.

Nguyên nhân do giảm gắn aquaporin ở ống góp của thận (*Annu Rev Physiol* 1996;58:619). Tình trạng đái tháo nhạt ngược lại làm tăng độc tính của lithium do gây mất nước, dẫn đến tăng tái hấp thu lithium ở ống gần (*J Physiol* 1991;437:377). Các nguyên nhân gây mất nước khác cũng có thể làm tăng độc tính.

Phòng chống

Bệnh nhân điều trị lithium kéo dài nên theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh định kỳ nhờ bác sĩ tâm thần của họ, bao gồm cả đánh giá các dấu hiệu lâm sàng của ngộ độc.

Bệnh lý kèm theo

Sử dụng lithium trong điều trị có thể dẫn đến các bệnh lý ống kẽ thận mạn tính (*J Am Soc Nephrol* 2000;11:1439), rối loạn chức năng tuyến giáp (*J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:333), hội chứng serotonin (*Medicine* 2000;79:201) và một vài ảnh hưởng nội tiết khác.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

Mặc dù bệnh sứ thường không đáng tin cậy ở những bệnh nhân dùng quá liều, bệnh nhân ngộ độc cấp có thể kêu buồn nôn và đau bụng. Trong ngộ độc mạn tính, bệnh nhân có thể nhập viện với tình trạng lú lẫn xấu dần.

Khám thực thể

- **Ngộ độc cấp** biểu hiện bằng hội chứng tiêu hóa là chủ yếu gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đau bụng. Khi bệnh tiến triển, xuất hiện các dấu hiệu của giảm thể tích như nhịp tim nhanh và tụt huyết áp. Ngộ độc nặng thường có rối loạn về thần kinh gồm cả biến đổi trạng thái tâm thần, rung giật nhãn cầu, thất điệu, hoặc hôn mê.
- **Ngộ độc mạn tính** thường kèm run, rung giật nhãn cầu và thất điệu. Lú lẫn, loạn vận ngôn, giật bó cơ và co cơ là các dấu hiệu thực thể thường gặp. Co giật đã được báo cáo trong y văn. (*Biol Psychiatry* 1987;22:1184).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Định lượng nồng độ lithium nhiều lần ở bệnh nhân ngộ độc.
 - Nồng độ ban đầu cao có thể do gần thời gian của liều cuối cùng; do đó, nên dựa vào bệnh cảnh lâm sàng để định hướng điều trị.
 - **Lấy mẫu huyết thanh vào ống không chứa lithium.**
- Các xét nghiệm khác nên làm: **xét nghiệm chuyển hóa cơ bản** đánh giá rối loạn, chức năng thận và tình trạng nước.

- Lithium có thể làm **tăng bạch cầu trong máu**.

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ có thể thấy sóng T dẹt không đặc hiệu hoặc QT_c kéo dài; tuy nhiên, rối loạn chức nặng tim ít thấy.

ĐIỀU TRỊ

- Than hoạt không gắn lithium nên không có vai trò trong điều trị.
- Rửa ruột toàn bộ với **polyethylene glycol** tốc độ 2 L/giờ được chỉ định đối với quá liều dạng bào chế giải phóng chậm (*Ann Emerg Med* 1991;20:536).
- Biện pháp điều trị chính là truyền **dung dịch muối 0,9%** gấp 2 lần tốc độ duy trì. Theo dõi chặt chẽ tình trạng dịch ở những bệnh nhân này để tránh quá tải thể tích.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Cân nhắc **lọc máu** với các bệnh nhân có dấu hiệu ngộ độc nặng kèm thay đổi trạng thái tâm thần, hoặc biểu hiện thần kinh nhẹ hơn mà không thể dung nạp một lượng lớn dịch. Cân nhắc lọc máu các bệnh nhân quá liều cấp tính có nồng độ lithium huyết thanh >4,0 mEq/L hoặc quá liều mạn tính có nồng độ lithium huyết thanh >2,5 mEq/L.

Bupropion

ĐẠI CƯƠNG

Bupropion là thuốc chống trầm cảm không điển hình của lớp aminoketone đơn vòng và tương quan cấu trúc với các amphetamine. Cơ chế hoạt động bằng cách ức chế chọn lọc quá trình tái hấp thu dopamin và norepinephrin.

CHẨN ĐOÁN

Ngộ độc Bupropion thường biểu hiện nặng nề hơn so với các thuốc không điển hình khác. Biểu hiện chung nhất gồm: nhịp tim nhanh, buồn ngủ, ảo giác, co giật. **Co giật** đã được báo cáo ở liều điều trị (*J Clin Psychiatry* 1991;52:450). **QRS kéo dài** cũng đã được mô tả trong các trường hợp quá liều. Các triệu chứng có thể **xuất hiện muộn đến 10 giờ** sau khi uống viên thuốc giải phóng chậm.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị quá liều bupropion gồm bảo vệ đường hô hấp. **Rửa ruột toàn bộ** và **than hoạt đa liều** nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có biểu hiện ban đầu với trạng

thái tâm thần bình thường và uống dạng bào chế giải phóng chậm, lưu ý **chống chỉ định** ở các bệnh nhân co giật. Điều trị co giật bằng **benzodiazepin**. Cân nhắc sử dụng barbiturat và propofol ở các bệnh nhân có trạng thái động kinh.

Thuốc chống loạn thần, Tổng quan

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Theo báo cáo của AAPC năm 2007, các thuốc chống loạn thần/an dìu gây ngủ là nguyên nhân gây tử vong do quá liều thuốc đứng hàng thứ 4 ở Hoa Kỳ (*Clin Toxicol 2008;46:927*).

Sinh lý bệnh

Tác dụng được lý chủ yếu của các thuốc chống loạn thần bằng cách gắn và phong tỏa các thụ thể dopamin trong hệ thần kinh trung ương, từ đó giảm nhẹ các triệu chứng dương tính của tâm thần phân liệt. Phong tỏa thụ thể Dopamin có thể dẫn đến các rối loạn vận động. Các thế hệ thuốc mới hơn đã cố gắng giải quyết vấn đề này thông qua việc điều chỉnh trương lực serotonergic. Hầu hết các thuốc chống loạn thần ảnh hưởng đến nhiều thụ thể trong hệ thần kinh, nội tiết và hệ thống tim mạch dẫn đến một loạt các triệu chứng ngộ độc. Nhìn chung, các thuốc cũ hay “diễn hình” trong nhóm phenothiazine có xu hướng gây độc tính trên tim nhiều hơn, với mức độ ức chế kênh natri (QRS rộng) và ức chế kênh kali (QT_c kéo dài) khác nhau. Các thuốc này cũng có ảnh hưởng đến hệ ngoại tháp nhiều hơn. Các thế hệ thuốc chống loạn thần mới hay “không diễn hình” có xu hướng ít độc tính trên tim hơn, nhưng thường có hoạt tính kháng α₁ nổi bật dẫn đến hạ huyết áp. Các thuốc không diễn hình cũng liên quan đến sự xuất hiện các phản ứng đặc ứng. Ví dụ olanzapine làm tăng nguy cơ toan ketone nghiêm trọng ở bệnh nhân đái tháo đường (Diabetic ketoacidosis–DKA) (*Am J Psychiatry 2003;160(12):2241*) còn clozapine đã bị rút khỏi thị trường sau một thời gian ngắn vì có một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân xuất hiện giảm bạch cầu hạt (*J Clin Psychiatry 2000;61:14*).

Phenothiazine

ĐẠI CƯƠNG

Đây là những thuốc chống loạn thần nguyên bản và bao gồm chlorpromazine, thioridazine, prochlorperazine, perphenazine, trifluoperazine, fluphenazine, mesoridazine, haloperidol (một butyrophenone) và thiethixen.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Thường khó khai thác bệnh sử ở các bệnh nhân này.

Khám lâm sàng

- Triệu chứng quá liều đặc trưng bởi: kích động hoặc mê sảng có thể tiến triển nhanh chóng đến hôn mê. Đồng tử giãn ức chế phản xạ gân xương. Co giật có thể xảy ra.
- Các dấu hiệu sinh tồn bất thường bao gồm tăng thân nhiệt, tụt huyết áp (do đối kháng mạnh α -adrenergic), nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim (bao gồm cả TdP) và ức chế dẫn truyền trong tim.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Định lượng nồng độ huyết thanh nói chung không săn có và không có ích.
- Đường máu mao mạch và bộ xét nghiệm chuyển hóa cơ bản cần được kiểm tra ở tất cả các bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm thần.

Chẩn đoán hình ảnh

X-quang bụng có thể thấy đong vón thuốc.

ĐIỀU TRỊ

- Kiểm soát đường thở và chức năng hô hấp, đặt đường truyền tĩnh mạch và theo dõi điện tim.
- Hạ huyết áp: bolus 20 mL/kg nước muối sinh lý (Normal saline–NS).
- Cân nhắc rửa ruột toàn bộ khi uống dạng giải phóng chậm.

Thuốc

- Điều trị rối loạn nhịp thất bằng lidocaine. Chống chỉ định dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (procainamide, quinidine, disopyramide), tránh dùng sotalol.
- Điều trị tình trạng tụt huyết áp bằng truyền dịch và thuốc vận mạch cường α -adrenergic (norepinephrin hoặc phenylephrine). **Tránh dùng epinephrin** vì phenyltoin có hoạt tính kháng thụ thể β -adrenergic sẽ gây kháng tác dụng cường α -epinephrin và có thể dẫn đến giãn mạch khiến tình trạng tụt huyết áp tồi hơn.
- Trong trường hợp xoắn đỉnh sử dụng magiê, isoproterenol hoặc tạo nhịp vượt tần số (xem Chương 7, Loạn nhịp tim).
- Điều trị co giật bằng benzodiazepin.

- Điều trị phản ứng loạn trương lực với benzotropine liều 1 đến 4 mg hoặc diphenhydramine liều 25 đến 50 mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.
- Điều trị tăng thân nhiệt bằng các biện pháp làm mát.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Hội chứng an thần kinh ác tính (neuroleptic malignant syndrome—NMS), một biến chứng khi sử dụng các thuốc chống loạn thần biểu hiện đặc trưng bằng co cứng, tăng thân nhiệt, thay đổi trạng thái tâm thần và tăng CK. Điều trị NMS bằng biện pháp làm mát tích cực, benzodiazepin và bromocriptine 2,5 đến 10 mg tiêm tĩnh mạch 3 lần mỗi ngày đến khi tình trạng bệnh nhân được cải thiện, sau đó giảm dần liều trong vài ngày để tránh tái phát các triệu chứng.
- Cho nhập viện đối với các bệnh nhân đã uống một lượng thuốc lớn để theo dõi tình trạng tim ít nhất 48 giờ.

Clozapine

ĐẠI CƯƠNG

Là một an thần kinh không điển hình.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Quá liều được đặc trưng bởi thay đổi trạng thái tâm thần, từ buồn ngủ đến hôn mê.
- Hội chứng kháng cholinergic bao gồm: mờ mắt, khô miệng (mặc dù có thể tăng tiết nước bọt khi quá liều), li bì, sảng và táo bón. Co giật ở một số ít bệnh nhân. Nặng có thể có hôn mê.
- Các dấu hiệu sinh tồn bất thường: hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, giật bó cơ, run và co cơ.

Test chẩn đoán

- Công thức máu và chức năng gan; sau đó làm công thức bạch cầu một lần một tuần trong 4 tuần.
- Định lượng clozapine ít giá trị.

ĐIỀU TRỊ

- Như thường lệ, ABCs hỗ trợ. Đặt đường truyền tĩnh mạch và theo dõi monitor điện tim.
- Cân nhắc cho than hoạt liệu 1 g/kg nếu bệnh nhân đến trong vòng một giờ sau uống.

- Điều trị tình trạng hạ huyết áp với 20 mL/kg dịch truyền tĩnh mạch; nếu không đáp ứng, điều trị với norepinephrin hoặc dopamin.
- Điều trị co giật bằng benzodiazepin.
- Cân nhắc dùng Filgrastim ở bệnh nhân mất bạch cầu hạt.
- Bài niệu cưỡng bức, lọc máu hay lọc máu hấp phụ không có tác dụng.
- Cho nhập viện và theo dõi các bệnh nhân có triệu chứng quá liều nặng trong 24 giờ hoặc hơn.

Olanzapine

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Một thuốc an thần kinh không điển hình.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Quá liều được đặc trưng bởi buồn ngủ, nói lắp, thất điệu, chóng mặt, buồn nôn và nôn (*Ann Emerg Med* 1999;34:279).
- Hội chứng kháng cholinergic bao gồm: mờ mắt, khô miệng, và nhịp tim nhanh.
- Co giật ít gặp. Hôn mê có thể xảy ra.
- Các dấu hiệu sinh tồn bất thường bao gồm: hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Rối loạn nhịp tim nghiêm trọng hiếm khi xảy ra.
- Đồng tử nhỏ như đầu đinh ghim không đáp ứng với naloxone.**

ĐIỀU TRỊ

- Chú ý ABC, đặt một đường truyền tĩnh mạch và mắc monitor theo dõi.
- Cho than hoạt nếu nhập viện trong vòng 1 giờ sau khi uống.
- Điều trị hạ huyết áp bằng bù dịch, nếu không hiệu quả cho norepinephrin.
- Điều trị co giật bằng benzodiazepin.
- Điều trị tình trạng toan keton do đái tháo đường nếu có.

Risperidone, ziprasidone và quetiapine

ĐẠI CƯƠNG

Đây là những thuốc an thần kinh mới và các báo cáo về quá liều đã tăng đáng kể. Quá liều quetiapine có hậu quả tệ hơn so với các tác nhân an thần kinh khác (*Ann Emerg Med* 2008;52:541) và đòi hỏi phải điều trị tích cực.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Tác dụng trên lâm sàng bao gồm ức chế thần kinh trung ương, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, và các bất thường điện giải.
- Ít gặp rối loạn nhịp thất nghiêm trọng trên lâm sàng.
- Quá liều quetiapine có thể dẫn đến ức chế hô hấp (*Ann Emerg Med 2008;52:541*).
- Co đồng tử là dấu hiệu phổ biến.

Test chẩn đoán

Một số báo cáo cho thấy có kéo dài QRS và QT_c (*Ann Emerg Med 2003;42:751*).

ĐIỀU TRỊ

- Chú ý cao độ để hỗ trợ thông khí và tuần hoàn.
- Điều trị hạ huyết áp bằng cách truyền dịch bolus 20 mL/kg nếu nặng và dai dẳng, cân nhắc thuốc vận mạch như norepinephrin.
- Bồi phụ điện giải nếu cần.
- Lợi tiểu, lọc máu và lọc máu hấp phụ không cho thấy lợi ích.

Chất đối kháng β -adrenergic

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Trong tất cả các thuốc có trên thị trường, propranolol có xu hướng thể hiện độc tính cao nhất vì nó tan trong dầu và phân bố rộng khắp cơ thể và có hoạt tính ổn định màng đáng kể. Sotalol, mà kinh điển được coi là một thuốc chống loạn nhịp nhóm III, cũng có một số hoạt tính đối kháng β -adrenergic và ở liều độc có thể dẫn kéo dài QT_c và xoắn đinh.

Phân loại

Ngộ độc các thuốc tim mạch là một nguyên nhân phổ biến trong các ca ngộ độc nặng. Theo báo cáo thường niên năm 2007 của Hệ thống Dữ liệu Độc chất Quốc gia đây là nguyên nhân phơi nhiễm thuốc gây tử vong đứng hàng thứ năm (*Clin Toxicol 2008;46:927*). Bệnh nhân quá liều các thuốc này đòi hỏi can thiệp tích cực và theo dõi chặt chẽ.

Sinh lý bệnh

Độc tính liên quan đến quá liều β -blockers phần lớn là do tác dụng đối kháng tại các thụ thể catecholamine. Nói chung, trong tình huống quá liều β_1 , tính chọn lọc có thể bị mất dẫn đến tình trạng co thắt phế quản.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân uống một lượng lớn chế phẩm giải phóng nhanh sẽ biểu hiện các dấu hiệu ngộ độc trong vòng 6 giờ. Ngoại lệ là sotalol, có thể có ngộ độc muộn và hiệu lực kéo dài. Một báo cáo quá liều cho thấy tình trạng kéo dài QT_c tồn tại đến 100 giờ sau khi uống (*Eur J Clin Pharmacol 1981;20:85*).
- Ngoài trừ propranolol và sotalol, quá liều β-blocker ở những người khỏe mạnh có xu hướng lành tính với số lượng đáng kể bệnh nhân còn lại không có triệu chứng sau khi uống (*J Toxicol Clin Toxicol 1993;31:531*).

Bệnh sử

Nghi ngờ quá liều thuốc chẹn β ở các bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm thần, nhịp tim chậm và hạ huyết áp.

Khám thực thể

Bệnh nhân uống một lượng đáng kể biểu hiện bằng nhịp tim chậm và suy tim sung huyết (Congestive heart failure—CHF). Bệnh nhân uống propranolol có thể xuất hiện hôn mê, co giật và hạ huyết áp. Quá liều propranolol có tỷ lệ tử vong cao (*J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:353*).

Chẩn đoán phân biệt

Ở những bệnh nhân có triệu chứng nhịp tim chậm cần chẩn đoán phân biệt với quá liều các chất chẹn kênh canxi, clonidin hoặc digoxin.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bệnh nhân bị quá liều thuốc chẹn β đôi khi có hạ đường huyết; do đó, nên theo dõi **đường máu mao mạch**. Tất cả bệnh nhân thay đổi ý thức đều cần làm **bộ xét nghiệm chuyển hóa cơ bản**. Cần nhắc xét nghiệm **lactat** máu vì bệnh nhân tụt huyết áp nặng có thể xuất hiện thiếu máu mạc treo.

Điện tâm đồ

ECG có thể cho thấy nhịp chậm xoang hoặc block nhĩ thất. Khi uống propranolol, có thể có QRS rộng là biểu hiện ức chế kênh natri. Với sotalol, QT_c kéo dài có thể xuất hiện muộn và có thể dẫn đến xoắn đinh.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị quá liều thuốc chẹn β chủ yếu là hỗ trợ trong các ca nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân nên được đặt đường truyền tĩnh mạch và theo dõi tim liên tục trên monitor. **Hạ đường huyết** có thể được điều trị với 50 mL **dextrose 5% (D50)**. Cần

nhắc dùng **than hoạt** nếu bệnh nhân đến viện trong vòng 1 giờ sau uống. Đặt nội khí quản và thông khí nên được tiến hành ở các bệnh nhân có thay đổi trạng thái tâm thần. Cân nhắc **rửa dạ dày** qua với các bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc nặng ví dụ như quá liều propranolol.

Thuốc

- Điều trị tích cực ở những bệnh nhân ngộ độc nặng do uống phải propranolol hoặc sotalol.
- **Atropin** 1 mg tĩnh mạch có thể đến 3 mg cho nhịp tim chậm có triệu chứng; tuy nhiên, thường không hiệu quả do cơ chế nhịp tim chậm không phải qua hệ phó giao cảm.
- Nên **bù dịch bolus** 20 mL/kg và lặp lại nếu cần thiết. Tránh nguy cơ quá tải dịch.
- **Glucagon** 2 đến 4 mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 đến 2 phút. Sau đó bắt đầu truyền 2 đến 5 mg/giờ, không vượt quá 10 mg/giờ. Một trong những tác dụng phụ đáng kể của tiêm glucagon là buồn nôn và nôn; theo dõi nhịp tim chậm qua trung gian thần kinh lang thang.
- **Calcium gluconat** 3 đến 9 g tiêm tĩnh mạch có thể được truyền qua đường truyền ngoại vi ở các bệnh nhân tụt huyết áp. Ngoài ra, cân nhắc **calcium chloride** 1 đến 3 g tiêm qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm trong hơn 10 phút. Calcium chlorid có thể gây xơ hóa và gây tổn thương thoát mạch nặng.
- Bệnh nhân nào có tụt huyết áp là có thể chỉ định liệu pháp **insulin liều cao ngay cả khi đường máu bình thường**. Mặc dù cơ chế tại sao insulin liều cao phát huy hiệu quả vẫn chưa được giải thích rõ ràng, liệu pháp này vẫn được sử dụng thường quy trong điều trị quá liều thuốc chẹn kênh canxi nặng (*J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:463). Các nghiên cứu trên động vật được gây quá liều propranolol nặng đã cho thấy hiệu quả cải thiện tỷ lệ sống sót (*Ann Emerg Med* 1997;29:748). Phác đồ insulin liều cao: **bolus 1 U/kg insulin thường, sau đó truyền 0,5 đến 1,0 U/kg/giờ insulin thường**, kèm theo **liều 50 mL dextrose 50% và nhỏ giọt dextrose 1 g/kg/giờ**. Tương đương 10 mL/kg/giờ dung dịch dextrose 10% hoặc 2 mL/kg/giờ với dung dịch dextrose 50% (*Goldfranks Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:933*). Kiểm tra đường máu mao mạch mỗi 30 phút, theo dõi nồng độ kali mỗi 2 giờ vì **hạ kali máu nặng** có thể làm điều trị phức tạp thêm. Hiệu quả hồi phục huyết áp có thể thấy sau 15 đến 30 phút.
- **Liệu pháp lipid** đang trở thành một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn trong những ca ngộ độc đe dọa tính mạng. Về mặt lý thuyết, truyền lipid khiến cho các thuốc tan trong dầu có thể bị giữ trong huyết tương và tách ra khỏi tim. Phác đồ hiện tại (<http://www.lipidrescue.org>), **bolus 1,5 mL/kg intralipid 20% trong vòng 1 phút, tiếp theo là truyền với tốc độ 0,25 mL/kg/phút**. Nếu không có đáp ứng, bệnh nhân có thể lặp lại liều bolus mỗi 3 đến 5 phút cho đến khi đạt tổng liều

3 mL/kg và tốc độ truyền có thể tăng lên đến **0,5 mL/kg/phút**. **Tổng liều tối đa khuyến cáo là 8 mL/kg** (*J Med Toxicol* 2011;7(2):151).

- **Thận trọng khi sử dụng catecholamine** ở những bệnh nhân này vì tác dụng kích thích α của catecholamine kết hợp với tác dụng chẹn β do ngộ độc có thể thúc đẩy suy tim cấp. Do đó, nên **theo dõi huyết động** và chỉnh liều cẩn thận **epinephrin với tốc độ 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ hoặc norepinephrin với tốc độ 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$** . **Isoproterenol với tốc độ 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$** cũng có thể có tác dụng; tuy nhiên, theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện của tụt huyết áp. Điều quan trọng phải chú ý là có thể cần dùng các thuốc này với liều cao.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Trong trường hợp hạ huyết áp và nhịp tim chậm kháng trị, nên cân nhắc bong đối xung động mạch chủ (Intra aortic balloon pump—IABP) (*Ann Emerg Med* 1987;16:1381) và ECMO (*Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1386).
- Có thể cố gắng tạo nhịp qua đường tĩnh mạch, tuy nhiên nói chung là khó khăn, căn cứ vào mức độ ức chế cơ tim.

Thuốc chẹn kênh canxi

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Các thuốc chẹn kênh canxi (Calcium Channel Blockers—CCB) được sử dụng rộng rãi trong điều trị rối loạn nhịp nhanh và tăng huyết áp. Nói chung, quá liều các dihydropyridine, như amlodipine, nimodipine, nicardipine và nifedipine có xu hướng lành tính; mặc dù trong quá liều số lượng lớn tính chọn lọc trên mạch có thể bị mất và có thể dẫn đến các triệu chứng đáng kể. Các nondihydropyridine như verapamil và diltiazem có thể gây ra ngộ độc nặng kể cả với liều nhỏ.

Sinh lý bệnh

Cơ chế tác dụng được lý của CCB là ức chế kênh canxi type L ở cơ trơn mạch máu và cơ tim. Điều này làm giảm sức co bóp, tính chất phát xung và dẫn đến hạ huyết áp, chậm nhịp tim. Trong quá liều, những hiệu ứng này được tăng lên. Kênh canxi type L cũng tham gia vào quá trình giải phóng insulin từ các tế bào β của胰岛细胞. Trong quá liều CCB, bệnh nhân có đường huyết tăng cao do giảm giải phóng insulin ở tụy.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân quá liều diltiazem hoặc verapamil đều là những trường hợp nặng đòi hỏi can thiệp tích cực.

Bệnh sử

Bệnh nhân thường nhập viện với bệnh sử uống không có chủ đích khi họ quên uống thuốc và cố gắng “bắt kịp” bằng cách gấp đôi liều tiếp theo lên. Các trường hợp cố ý uống quá liều thường cung cấp thông tin thiếu chính xác.

Khám thực thể

Bệnh nhân quá liều verapamil hoặc diltiazem sẽ biểu hiện với **hạ huyết áp nặng, nhịp tim chậm trong khi ý thức hoàn toàn bình thường cho đến khi ngừng tuần hoàn**. Người ta cho rằng thuốc chẹn kênh canxi phần nào đó có tác dụng bảo vệ thần kinh có thể giải thích cho việc bảo toàn ý thức. Trong trường hợp quá liều dihydropyridine, bệnh nhân thường biểu hiện tụt huyết áp và nhịp tim nhanh phản xạ.

Chẩn đoán phân biệt

Độc tính của CCB có thể giống với quá liều thuốc đối kháng β hoặc clonidine.

Test chẩn đoán

Đây là một chẩn đoán lâm sàng; nồng độ huyết thanh không có giá trị trong việc điều trị quá liều CCB.

Xét nghiệm

- **Đường máu mao mạch** cần được kiểm tra thường xuyên và cần được quan tâm đặc biệt trong bệnh cảnh ngộ độc CCB. Đây là một phần của hội chứng ngộ độc liên quan đến loại quá liều đặc biệt này.
- **Bộ xét nghiệm chuyên hóa cơ bản** cần được thực hiện để theo dõi nồng độ canxi huyết thanh. Ở các bệnh nhân truyền nhỏ giọt canxi, nên theo dõi canxi ion hóa.

Điện tâm đồ

ECG có thể cho thấy nhịp chậm xoang, chậm dẫn truyền, hoặc thậm chí block dẫn truyền hoàn toàn. Trong quá liều dihydropyridin, có thể có biểu hiện nhịp nhanh xoang.

ĐIỀU TRỊ

Việc xử lý các trường hợp quá liều các thuốc nhóm dihydropyridin trong các ca nhẹ đến trung bình điều trị hỗ trợ là cơ bản. Bệnh nhân nên được đặt đường truyền tĩnh mạch và theo dõi điện tim. Cân nhắc **than hoạt** nếu bệnh nhân đến viện trong vòng 1 giờ sau uống. Đặt nội khí quản và thở máy ở các bệnh nhân không ổn định. Cân nhắc **rửa dạ dày** ở các bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc nặng. **Rửa ruột toàn bộ** với polyethylene glycol khi ngộ độc các dạng bào chế giải phóng chậm.

Thuốc

Bệnh nhân ngộ độc nặng v.d., như uống verapamil hoặc diltiazem cần được điều trị tích cực.

- **Atropin** 1 mg tiêm tĩnh mạch, có thể cho đến 3 mg khi nhịp tim chậm có triệu chứng; tuy nhiên, thường là không có hiệu quả vì nhịp tim chậm ở đây không qua hệ phó giao cảm.
- **Truyền dịch bolus** 20 mL/kg và lặp lại nếu cần. Tránh tình trạng quá tải dịch.
- **Canxi gluconat** hoặc **canxi clorua**: như trong phần điều trị quá liều thuốc chẹn β . Truyền canxi gluconat có thể đạt đến liều 2 g/giờ. Theo dõi chặt nồng độ canxi.
- Tất cả bệnh nhân tụt huyết áp đều nên sử dụng **liệu pháp insulin liều cao ngay cả khi đường huyết bình thường**. Xem thảo luận về chủ đề này trong phần điều trị quá liều thuốc chẹn β .
- **Liệu pháp lipid** bắt đầu sớm, tương tự trong phần điều trị quá liều thuốc chẹn β .
- **Catecholamin**: Dùng một cách thận trọng ở những bệnh nhân này vì kích thích α có thể thúc đẩy suy tim cấp. Vì vậy, nên **theo dõi huyết động chặt chẽ** cùng với việc chỉnh liều cẩn thận **epinephrin bắt đầu từ 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg/phút}$ hoặc norepinephrin từ 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg/phút}$** .

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Trong trường hợp hạ huyết áp và nhịp tim chậm kháng trị, cân nhắc bơm bóng đối xung động mạch chủ (*Clin Cardiol* 1991;14:933) và tim phổi nhân tạo (*Ann Emerg Med* 1989;18:984).
- Có thể cố gắng tạo nhịp qua đường tĩnh mạch tuy nhiên nói chung là khó khăn.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Các bệnh nhân uống phải dạng bào chế giải phóng chậm nên được theo dõi tại đơn vị chăm sóc tích cực. Các dạng bào chế giải phóng ngay lập tức nên được theo dõi đến 6 đến 8 giờ trước khi xuất viện hoặc đánh giá tâm thần.

Clonidine

ĐẠI CƯƠNG

- Clonidine được sử dụng trong điều trị tăng huyết áp đường uống.
- Clonidine là một imidazole với tác dụng hạ áp tác động lên trung ương liên quan đến sự đồng vận α_2 , làm giảm luồng xung động giao cảm đi ra từ hệ thần kinh trung ương (*N Engl J Med* 1975;293:1179). Các thuốc khác trong nhóm này bao gồm oxymetazoline và tetrahydrozoline, các thuốc giảm nghẹt mũi mà biểu hiện độc tính tương tự khi uống. Trong quá liều, tác dụng ngoại vi bao gồm ban đầu

giải phóng norepinephrin kèm **tăng huyết áp thoáng qua**, tiếp theo là hạ huyết áp (*Clin Pharmacol Ther 1976;21:593*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của quá liều có thể gây ái ngại song hầu hết bệnh nhân hồi phục chỉ với điều trị hỗ trợ. Triệu chứng có thể xuất hiện trong vòng 30 phút đến một giờ sau khi quá liều.

Bệnh sử

Bệnh sử của các bệnh nhân này là không đáng tin cậy do họ thường buồn ngủ hoặc hôn mê trên đường tới bệnh viện.

Khám thực thể

Nghi ngờ quá liều clonidine ở các bệnh nhân có tụt huyết áp, nhịp tim chậm và ức chế thần kinh trung ương. Đôi khi, các bệnh nhân có thể xuất hiện giảm thông khí nhưng vẫn đáp ứng với các kích thích bằng lời nói hoặc xúc giác (*Ann Emerg Med 1981;10:107*). Khám đồng tử thấy đồng tử co, và dấu hiệu này trong bệnh cảnh tụt huyết áp và nhịp tim chậm gợi ý mạnh đến quá liều clonidine.

Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt với quá liều thuốc chẹn β , digoxin và thuốc chẹn kênh canxi.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Định lượng nồng độ clonidin trong huyết thanh không được sử dụng thường quy. Nên làm **đường máu mao mạch** và **bộ xét nghiệm chuyên hóa cơ bản** ở các bệnh nhân có rối loạn ý thức.

Điện tâm đồ

ECG cho thấy nhịp chậm xoang.

ĐIỀU TRỊ

- Các bệnh nhân nói chung đáp ứng với điều trị hỗ trợ. Ở những bệnh nhân bị ngộ độc nặng xem xét việc đặt nội khí quản và thở máy tuy nhiên thực tế hiếm khi cần.
- Không áp dụng các biện pháp hạn chế hấp thu qua đường tiêu hóa cũng như than hoạt ở các bệnh nhân này vì bệnh nhân có nguy cơ tiến triển biến đổi trạng thái tâm thần nhanh chóng.**
- Atropin** 1 mg tĩnh mạch có thể cho đến 3 mg với nhịp tim chậm có triệu chứng tuy nhiên, thường không cần thiết vì nhịp tim chậm có xu hướng tự khôi.

- **Truyền dịch bolus** 20 mL/kg có thể lặp lại nếu cần. Tránh tình trạng quá tải dịch.
- **Naloxone** liều đầu 0,4 mg có thể có tác dụng đảo ngược tình trạng tụt huyết áp và nhịp tim chậm do clonidine (*Hypertension* 1984;69:461). Đôi khi có thể cần liều cao hơn và chỉnh liều mỗi 2 đến 3 giờ vì naloxone có thời gian tác dụng ngắn hơn so với clonidine.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

Hội chứng cai đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng clonidine. Biểu hiện bằng tăng huyết áp trở lại nặng, kích động và đánh trống ngực. Điều trị gồm clonidine và giảm dần liều. Có thể dùng benzodiazepin cho các trường hợp này.

Thuốc hạ huyết áp khác

ĐẠI CƯƠNG

- Các thuốc này gồm **thuốc lợi tiểu**, **thuốc đối kháng α_1** , **thuốc ức chế men chuyên** (Angiotensin converting enzyme–ACE), và **các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II** (Angiotensin II receptor blockers–ARBs).
- **Thuốc lợi tiểu** quá liều thường lành tính. Đôi khi gây ra tình trạng mất nước và mất cân bằng điện giải. Cận lâm sàng nên làm xét nghiệm chuyên hóa cơ bản. Điều trị thường chỉ cần bù dịch nhẹ nhàng.
- **Thuốc đối kháng α_1** gây giãn mạch ngoại vi, thường đáp ứng tốt với bù dịch. Đôi khi chúng gây ra tụt huyết áp đến mức cần phải sử dụng vận mạch. Trong các trường hợp này nên cho norepinephrin.
- **Thuốc ức chế men chuyên** hiếm khi gây ra ngộ độc có ý nghĩa, mặc dù có những báo cáo trường hợp quá liều gây tử vong. Điều trị hỗ trợ là chủ yếu. Ở những bệnh nhân có huyết áp thấp có thể dùng naloxone (*Clin Pharmacol Ther* 1985;38:560).
- **Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARBs)** quá liều có thể gây tụt huyết áp. Điều trị hỗ trợ là chủ yếu.

Tác nhân đối giao cảm

ĐẠI CƯƠNG

ACh (acetylcholine) là một chất dẫn truyền thần kinh phô biến ở các thụ thể nicotinic và muscarinic của cả hệ thần kinh ngoại biên và trung ương.

Thuốc kháng cholinergic

ĐẠI CƯƠNG

Tác dụng kháng cholinergic chủ yếu là do phong tỏa thụ thể muscarinic (tức là,

hiệu ứng kháng muscarinic) và do đó chủ yếu là ảnh hưởng đến chức năng phó giao cảm.

Dịch tễ học

Ngộ độc kháng cholinergic xảy ra khi uống có chủ đích một số loại thực vật hoặc thuốc không cần kê đơn (v.d., cỏ Jimson, diphenhydramine) (*Can J Emerg Med 2007;9(6):467*) hoặc do quá liều không chủ đích (v.d., không tuân thủ thuốc, chê độ sử dụng nhiều thuốc một lúc) (*Rev Neurol 2006;43(10):603*).

Nguyên nhân

Các thuốc có tác dụng kháng cholinergic bao gồm các chất sau:

- **Thuốc kháng cholinergic:** Atropin, scopolamine, benzotropine, glycopyrrolate, ipratropium
- **Thuốc kháng histamine:** Diphenhydramine, promethazine, doxylamine
- **Thuốc chống loạn thần:** Chlorpromazine, clozapine, olanzapine, quetiapine
- **Thuốc chống trầm cảm:** Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, Desipramine
- **Thuốc chống Parkinson:** Benzotropine, trihexyphenidyl
- **Thuốc giãn đồng tử:** Cyclopentolate, homatropine, tropicamide
- **Thuốc giãn cơ:** Cyclobenzaprine
- **Thực vật:** Belladonna, cỏ Jimson, nấm *Amanita*

Sinh lý bệnh

- Phong tỏa các thụ thể muscarinic dẫn đến **hội chứng kháng cholinergic**.
- **Nhip tim nhanh** là một trong những triệu chứng chính của ngộ độc kháng cholinergic. Phong tỏa thần kinh lang thang (phế vị) với các thụ thể muscarinic của tim dẫn đến kích thích giao cảm cơ tim.
- Một số loại thuốc kháng cholinergic cũng có thể vượt qua hàng rào máu não và tương tác với các thụ thể muscarinic ở vỏ não và các vùng dưới vỏ gây ra các **biểu hiện kháng cholinergic trung ương**.

Bệnh lý kèm theo

- Thuốc kháng histamin và thuốc chống trầm cảm vòng cung phong tỏa kênh natri và gây ra các triệu chứng tim như rối loạn nhịp và kéo dài QRS.
- Phong tỏa kênh kali có thể gây kéo dài QT_c và xoắn đinh.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hội chứng ngộ độc kháng cholinergic

- **Tác động trung ương:** Lú lẫn, kích động, hưng phấn, ảo giác, suy nghĩ và lời nói

không mạch lạc, li bì, thất điệu, các động tác dạng múa vờn-múa giật, hiếm khi co giật hoặc hôn mê.

- **Tác động ngoại vi:** Nhịp tim nhanh, khô miệng, giảm tiết mồ hôi với da ửng đỏ và tăng thân nhiệt, giãn đồng tử, sợ ánh sáng và nhìn mờ, giảm nhu động ruột, bí đái.
- Để ghi nhớ hội chứng kháng muscarinic, có thể nhớ cách ví von như sau: là “ĐỎ như củ cải đường, KHÔ như xương, MÙ như một con dơi, ĐIÊN như một thợ làm mű, và NÓNG như thỏ rừng”.

ĐIỀU TRỊ

- Tất cả các bệnh nhân biểu hiện hội chứng ngộ độc kháng cholinergic cần phải được **theo dõi tim mạch**. Đánh giá liên tục các dấu hiệu sinh tồn và khám thực thể lặp lại là bước chủ chốt để nhận diện tình trạng xấu đi đột ngột của bệnh nhân (loạn nhịp, co giật).
- Loại bỏ chất độc ở đường tiêu hóa chỉ được chỉ định nếu bệnh nhân tỉnh hoàn toàn và hợp tác do nguy cơ hít sặc cao hoặc mất kiểm soát đường thở ở các bệnh nhân mất ý thức hoặc manh động. **Rửa dạ dày** khử độc có thể áp dụng do hội chứng kháng cholinergic chậm làm rỗng dạ dày và giảm nhu động đường tiêu hóa.
- Làm mát có thể hiệu quả với bệnh nhân tăng thân nhiệt.

Thuốc

- **Physostigmin** là một chất ức chế men **cholinesterase**, dẫn đến giảm hoạt động phân hủy Ach từ đó tăng nồng độ Ach tại các synap chong lại sự ức chế thụ thể do các chất nói trên gây ra. Physostigmin tỏ ra rất hiệu quả trong việc điều trị hội chứng kháng cholinergic nặng kèm mê sảng, ảo giác, và co giật (*Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980;18(12):523).
 - Ở các khoa cấp cứu, dùng physostigmine như một test chẩn đoán ở các bệnh nhân kích động hoặc sảng do kháng cholinergic đã được cho thấy là tương đối an toàn (*Ann Emerg Med* 2003;42(1):14).
 - **Chống chỉ định:** có bệnh tim mạch từ trước, phức bộ QRS rộng hoặc block nhĩ thất trên điện tâm đồ, hen phế quản, tắc nghẽn bàng quang hoặc ruột, bệnh mạch máu ngoại biên (Peripheral vascular disease–PVD), hoặc hoại thư. Việc sử dụng thuốc cũng bị chống chỉ định trong bệnh cảnh quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng.
 - **Liều người lớn:** 0,5 mg tiêm tĩnh mạch trong 5 phút mỗi 5 phút cho đến khi đạt tổng liều 2 mg hoặc cho đến khi cải thiện tri giác.
 - Physostigmin có thời gian tác dụng ngắn (từ 20 đến 60 phút) và lặp lại liều có thể cần thiết nếu bệnh nhân kích động trở lại.
 - **CHÚ Ý:** Luôn luôn có **atropin** bên cạnh giường nếu cần để đảo ngược tác dụng của physostigmin, khi xuất hiện nhịp tim quá chậm hoặc vô tâm thu do tác động

cường cholinergic hoặc các loạn nhịp khác do phong tỏa kênh natri (*J Emerg Med* 2003;25(2):185).

- **Sử dụng benzodiazepin** hỗ trợ trong điều trị kích động hoặc sảng do kháng cholinergic. Liệu pháp đơn trị liệu benzodiazepin nói chung ít lợi ích nếu bệnh nhân có triệu chứng kháng cholinergic trung ương (*Ann Emerg Med* 2000;35(4):374).

Chất ức chế cholinesterase

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Chất ức chế cholinesterase là những hợp chất hóa học ức chế enzyme cholinesterase. Phong tỏa chức năng AChE dẫn đến dư thừa Ach tại synap của hệ thần kinh tự chủ và hệ thần kinh giao cảm (Sympathetic nervous system–SNS).

Phân loại

Chất ức chế cholinesterase được chia thành hai loại:

- Các hợp chất phospho hữu cơ
- Carbamat

Phospho hữu cơ

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

- Phospho hữu cơ (Organophosphates–OPs) thường được dùng để sản xuất thuốc trừ sâu và thuốc diệt côn trùng. Một số cũng có các chỉ định y khoa (v.d., malathion trong dầu gội đầu trị chấy).
- Ở các nước đang phát triển, ngộ độc OP và các thuốc trừ sâu khác là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong do quá liều (*QJM* 2000;93(11):715).
- Các OP cũng là các chất được sử dụng trong khủng bố hóa học và chiến tranh hóa học (tác nhân “khí thần kinh”) (v.d., sarin trong vụ tấn công tàu điện ngầm ở Tokyo, tabun trong cuộc chiến tranh Iraq-Iran) (*Anesthesiology* 2002;97(4):989).
- Mặc dù có các trường hợp ngộ độc OP do ý định tự tử, phơi nhiễm chủ yếu là do nghề nghiệp hoặc tai nạn (*Intern Med* 2007;46(13):965). Do sự hấp thu có thể xảy ra qua da và đường hô hấp, làm việc với OPs đòi hỏi trang phục bảo hộ thích hợp.

Sinh lý bệnh

- Úc chế AChE dẫn đến tích tụ ACh tại các thụ thể muscarinic và nicotinic, dẫn đến **sự kích thích cholinergic quá mức**.

- Mức độ nặng của triệu chứng phụ thuộc đường tiếp xúc (qua da, hít phải, đường uống, đường tiêm), liều lượng, độ hòa tan trong lipid của OP và ái lực với enzyme (*Lancet* 2008;371(9612):597).
- Ban đầu, hầu hết các OP gắn với AChE một cách thuận nghịch. Tuy nhiên, theo thời gian một số phân tử OP gắn AChE vĩnh viễn theo thời gian, một hiện tượng được gọi là “già hóa”. Khi đã xảy ra “già hóa”, cách duy nhất để vượt qua tác động ức chế là cơ thể phải sản xuất enzyme mới.
- Các OP được gan chuyển hóa. Một số OP trở thành độc tố hoạt động sau khi chuyển hóa ở gan (v.d., Parathion) (*Bull World Health Organ* 1971;44(1):289).
- Trong nhiễm độc nặng, các triệu chứng thường xảy ra trong vòng 6 giờ sau khi phơi nhiễm. Nếu trong vòng 12 giờ hoặc lâu hơn không có triệu chứng, ngộ độc sẽ không xảy ra (*Bull World Health Organ* 1971;44(1):289).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hội chứng ngộ độc cholinergic là kết quả của việc kích thích quá mức các thụ thể muscarinic và nicotinic (*Bull World Health Organ* 1971;44(1):289; *Lancet* 2008;371(9612):597).

- Hiệu ứng muscarinic**
 - Hội chứng SLUDGE** (Salivation, Lacrimation, Urination, Diarrhea, GI cramping, Emesis): Tăng tiết nước bọt, chảy nước mắt, đái ỉa không tự chủ, co thắt đường tiêu hóa, nôn.
 - Nhip tim chậm, tăng tiết phế quản, co thắt phế quản** (CHÚ Ý: Ngạt và trụy tim mạch là các đặc điểm gây tử vong của ngộ độc OP).
 - Tác động khác:** Co đồng tử, toát mồ hôi.
 - CHÚ Ý: Các bệnh nhân ngộ độc có thể biểu hiện nhịp tim nhanh thay vì nhịp tim chậm do thiếu oxy (co thắt phế quản, tăng tiết phế quản).
- Hiệu ứng nicotinic**
 - Hạch:** Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, vã mồ hôi, giãn đồng tử.
 - Thần kinh-cơ:** Khử cực thần kinh cơ, giật bó cơ, yếu vận động, liệt kèm suy hô hấp (tương tự như succinylcholine, có liên quan đến ACh).
 - Trung ương:** Lú lẫn, kích động, li bì, co giật, hôn mê.

Test chẩn đoán

- Định lượng cholinesterase:** Có hai cholinesterase khác nhau được định lượng thường xuyên trong hồng cầu và trong huyết tương (*Bull World Health Organ* 1971;44(1):289).
- Giá trị của cả hai xét nghiệm nói chung không có ích trong việc đánh giá mức độ nặng của ngộ độc do giá trị nền trước đó thay đổi trong phạm vi rộng.

- Giá trị của định lượng cholinesterase là chỉ dấu để so sánh sự thay đổi so với mức hoạt động enzyme nền (v.d., trong phơi nhiễm nghề nghiệp mạn tính hoặc sau khi đã loại bỏ OP) (*Lancet* 2008;371(9612):597).

ĐIỀU TRỊ

- **Bảo vệ:** Các bệnh nhân ngộ độc OP có nguy cơ đáng kể trong việc lây nhiễm cho những người khác qua tiếp xúc trực tiếp. Nhân viên y tế nên sử dụng **thiết bị bảo hộ cá nhân đặc biệt (Personal protective equipment–PPE)** (áo choàng, găng tay, khẩu trang) cho đến khi bệnh nhân được khử độc bên ngoài đúng cách (*Lancet* 2008;371(9612):597). PPE không nên có cao su hoặc nhựa vinyl, vì các OP tan trong lipid và có thể thấm qua các vật liệu này.
- **Khử độc:**
 - Di chuyển bệnh nhân ra khỏi các nguồn chất độc tiềm tàng (*Crit Care Med* 2002;30(10):2346). Tất cả quần áo, đặc biệt là đồ da, nên được loại bỏ khỏi bệnh nhân và vứt bỏ ở nơi thoáng gió (*Crit Care Med* 2002;30(10):2346). Khử độc ở da và tóc cần rửa bằng nước và có thể được tăng cường bằng cách sử dụng xà phòng chứa cồn (*Crit Care Med* 2002;30(10):2346). Khử độc ở mắt chỉ cần rửa với nước (*Crit Care Med* 2002;30(10):2346).
 - Rửa dạ dày có thể được chỉ định ở những bệnh nhân ổn định đã uống các chất lỏng bị lẫn chất độc (*Clin Toxicol* 2009;47(3):179).
 - **CHÚ Ý:** Tất cả dịch rửa/hút cần phải được thải bỏ một cách an toàn.
- **Ôn định bệnh nhân:**
 - ABCs: Đặt nội khí quản dưới ngưỡng sớm với mục đích bảo vệ đường thở.
 - TRÁNH hô hấp nhân tạo miệng-miệng, do nguy cơ nhiễm độc.
 - Bắt đầu truyền dịch tĩnh mạch: bolus dịch 20 mL/kg (*Crit Care* 2004;8(6):R391).
- **Atropin** là một chất kháng muscarinic, cạnh tranh vị trí gắn với ACh trên thụ thể
 - **MỤC TIÊU:** **Ngâm Atropin** (làm khô dịch tiết phế quản với độ bão hòa oxy bình thường, có thể cần từ 10 đến 100 lần liều atropin thường, nhịp tim >80 bpm và huyết áp tâm thu >80 mm Hg (*Lancet* 2008;371(9612):597).
 - **Liều người lớn** ban đầu là 1 đến 3 mg bolus tĩnh mạch. Sau đó chỉnh liều tùy theo tình trạng tiết dịch phế quản. Tăng gấp đôi liều sử dụng trước đó mỗi 5 phút cho đến khi đạt được sự atropin hoá (*Lancet* 2008;371(9612):597).
 - **Liều trẻ em** ban đầu là 0,02 mg/kg IV. Chỉnh liều như ở người lớn (*BMJ* 2007; 334(7594):629).
 - Khi bệnh nhân đã ổn định, truyền atropin, bắt đầu với 10 đến 20% liều ngâm atropin tiên mỗi giờ và nên dừng lại khi xuất hiện hội chứng kháng cholinergic (mắt nhu động ruột, bí tiểu, kích động) nghĩa là đã quá liều atropin (*Lancet* 2008;371(9612):597). Người lớn và trẻ em đều có thể xuất hiện nhịp tim chậm nghịch thường thông qua cơ chế kháng cholinergic trung ương. **CHÚ Ý:** Atropin

không tác động đến các vị trí nối thần kinh-cơ (NMJs); do đó, pralidoxime cần được thêm vào càng sớm càng tốt với mục đích đảo ngược sự yếu cơ.

- **Pralidoxime (2-PAM):** Pralidoxime tạo phức với các OP đang gắn với AChE. Phức hợp pralidoxime–OP sau đó được giải phóng khỏi enzyme và nhờ đó tái tạo chức năng của AChE.
 - Một khi AChE gắn với phospho hữu cơ bắt đầu lão hóa, pralidoxime không còn hiệu quả. Do đó, điều quan trọng là bắt đầu điều trị với liệu pháp pralidoxime sớm.
 - Pralidoxime cũng gắn ở mức độ nào đó với các OP tự do và do đó, ngăn ngừa sự tiếp tục gắn các OP với AChE.
 - **Liều người lớn** được dùng như bolus theo thời gian. Tuy nhiên, bằng chứng mới ủng hộ phác đồ truyền (*Lancet* 2006;368(9553):2136): 1 đến 2 g pralidoxime trong 100 mL nước muối sinh lý truyền tĩnh mạch hơn 20 phút, sau đó truyền tĩnh mạch 500 mg/giờ (*Lancet* 2008;371(9612):597).
 - **CHÚ Ý:** Có thể chỉ định dùng Pralidoxime kéo dài hơn 24 giờ nếu các OP không bị lão hóa được tái phân bố từ mô mỡ. Trong các trường hợp này, nên tiếp tục truyền cho đến khi bệnh nhân hết triệu chứng ít nhất 12 giờ mà không cần thêm atropin, hoặc đến khi bệnh nhân rút được nội khí quản (*Lancet* 2008;371(9612): 597).
 - Suy tim và suy hô hấp đã được báo cáo sau khi dùng pralidoxime (*Crit Care Med* 2006;34(2):502).
 - Mặc dù pralidoxime có thể không hiệu quả trong tất cả các trường hợp ngộ độc OP do hiện tượng già hóa, nó vẫn được khuyến cáo sử dụng thường quy với mục đích làm giảm tổng liều atropin. (*Crit Care Med* 2002;30(10):2346).
- **Các benzodiazepin** là thuốc đầu tay trong điều trị co giật do OP (*BMJ* 2007;334(7594):629).

BIẾN CHỨNG

- **Hội chứng trung gian (Intermediate syndrome–IMS)**
 - Hội chứng này là tình trạng liệt sau ngộ độc cấp, do lượng Ach dư thừa dai dẳng gây ra, xảy ra sau khi kiểm soát pha cường cholinergic cấp.
 - Yếu cơ gốc chi và các cơ do thần kinh sọ chi phối xảy ra vài giờ đến vài ngày sau khi điều trị ngộ độc OP cấp và thường dẫn đến suy hô hấp nếu không được để ý tới. (*PLoS Med* 2008;5(7):e147).
- **Độc tính thần kinh muộn gây ra bởi OP (OP-induced delayed neurotoxicity [OPIDN]):**
 - Bên cạnh AChE, một số OP cũng ức chế các esterase độc thần kinh khác, dẫn đến tổn thương đa dây hoặc rễ thần kinh do mất myeline ở các sợi trục.
 - OPIDN thường xảy ra vài ngày đến vài tuần sau khi ngộ độc OP cấp, dẫn đến rối loạn chức năng cảm giác hoặc vận động tạm thời, mạn tính, hoặc tái diễn (*Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:405).

GIÁM SÁT/THEO DÕI

- Tất cả các bệnh nhân ngộ độc nặng hoặc trung bình nên được đưa vào ICU sau khi đã ổn định ban đầu để được theo dõi và điều trị tiếp (*Crit Care* 2004;8(6):R391).
- Các bệnh nhân không có triệu chứng có bệnh sử vô ý ngộ độc hoặc các bệnh nhân có các triệu chứng nhẹ không luôn buộc phải nhập viện nhưng nên theo dõi từ 6 đến 12 giờ. Ở các bệnh nhân này, cần nhắc việc xét nghiệm nồng độ cholinesterase 6 giờ sau khi uống để đánh giá nếu bệnh nhân đã uống lượng lớn phospho hữu cơ (*BMJ* 2007;334 (7594):629).

Carbamat

ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học

Carbamat là các chất ức chế AChE có khả năng hồi phục, có thể dẫn đến tình trạng dư thừa ACh tại các synap. Thường được dùng trong các thuốc trừ sâu. Tuy nhiên, có thể được sử dụng phổ biến nhất trong y khoa.

- **Physostigmine** là methyl carbamat tự nhiên được tìm thấy trong đậu Calabar. Các carbamat phổ biến khác gồm pyridostigmine và neostigmine.
- **Pyridostigmine** đã được dùng cho lính Mỹ khi bị tấn công bởi chất độc thần kinh để ngăn ngừa các triệu chứng kháng cholinergic (*JAMA* 1991;266(5):693).

Sinh lý bệnh

- Úc chế giáng hoá ACh bằng cách phong toả AChE dẫn đến tích tụ ACh tại các thụ thể nicotinic và muscarinic kèm theo **kích thích cholinergic quá mức**.
- Carbamat là chất ức chế enzyme có thể đảo ngược; chúng tách khỏi AChE một cách tự nhiên mà không cần pralidoxim. Do vậy không có hiện tượng “già hóa” các carbamat.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Hội chứng cường cholinergic do carbamat tương tự như với trường hợp ngộ độc OP do tác động lên các thụ thể nicotinic và muscarinic của ANS và SNS.

- Tìm kiếm biểu hiện **SLUDGE**: **nhịp tim chậm, tăng tiết phế quản, và co thắt phế quản** cũng như khứ cực thần kinh-cơ, và cảnh giác với nguy cơ tim mạch hoặc suy hô hấp.
- Các triệu chứng ngộ độc carbamat thường nhẹ hơn so với ngộ độc OP và có thời gian ngắn hơn do khả năng phân ly tự nhiên khỏi AChE của carbamat.

Test chẩn đoán

Định lượng cholinesterase được sử dụng để so sánh sự thay đổi hoạt động enzyme so với mức nền trong các trường hợp phơi nhiễm ít hoặc đánh giá hiệu quả điều trị sau ngộ độc cấp (Clin Chem 1995;41:1814).

ĐIỀU TRỊ

- Các biện pháp **bảo vệ** và **khử độc** tương tự như với ngộ độc OP được áp dụng với ngộ độc carbamat.
- **Ôn định:**
 - ABCs: Đặt nội khí quản sớm nhằm bảo vệ đường thở.
 - Tránh hô hấp nhân tạo miệng-miệng, do nguy cơ lây nhiễm.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- **Atropin** là một chất kháng muscarinic cạnh tranh với ACh trong việc gắn với thụ thể.
 - MỤC TIÊU: **Ngâm atropin.** Xem Điều trị trong phần Phospho hữu cơ để biết hướng dẫn chính liều.
 - Người lớn và trẻ em có thể xuất hiện nhịp tim chậm nghịch thường qua các cơ chế kháng cholinergic trung ương.

Lựa chọn hàng thứ hai

Do tác động có thể đảo ngược của carbamat, pralidoxime chỉ nên cho nếu cần hơn 2 mg atropin để kiểm soát dịch tiết phế quản (Am J Emerg Med 1990;8(1):68).

- Pralidoxime nên được cho nếu không có bằng chứng rõ ràng của việc ngộ độc carbamat đơn độc, cần nghi ngờ có phơi nhiễm với OP.
- **Benzodiazepin** là thuốc đầu tay điều trị cơn co giật do carbamat.

Barbiturat

ĐẠI CƯƠNG

Việc sử dụng các barbiturat đã giảm đi rất nhiều vì hiện tại đã có các thuốc an toàn hơn. Barbiturat vẫn được sử dụng như thuốc tiền mê cũng như các thuốc hàng thứ 2 trong kiểm soát co giật.

CHẨN ĐOÁN

Nghi ngờ quá liều barbiturat ở các bệnh nhân có biểu hiện thần kinh trung ương và ức chế hô hấp.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sử

Thường khó khai thác bệnh sử vì các bệnh nhân này thường trong tình trạng hôn mê khi đến viện.

Khám thực thể

Dấu hiệu thăm khám điển hình gồm **ức chế hô hấp** và **hôn mê**. Các dấu hiệu sinh tồn bất thường khác có thể gồm hạ thân nhiệt. Bệnh nhân ngộ độc barbiturate có thể có dấu hiệu bóng nước trên da còn gọi là “**bọng nước gai**” (*Cutis* 1990;45:43). Có thể có **co đồng tử**.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt bao gồm quá liều benzodiazepin, hạ đường huyết, nhiễm độc ethanol, bệnh lý thần kinh trung ương và nguyên nhân chuyển hoá khác gây hôn mê.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Nên xét nghiệm thường quy cho bất cứ biểu hiện nào của hôn mê: **đường máu, bộ xét nghiệm chuyên hóa cơ bản, chức năng gan và xét nghiệm chức năng tuyến giáp**.

Điện tâm đồ

Trong quá liều barbiturat, điện tâm đồ (Electroencephalography-EEG) có thể không thấy hoạt động điện.

Chẩn đoán hình ảnh

- **Chụp X-quang ngực** ở tất cả các bệnh nhân để đánh giá tình trạng phổi hít sặc.
- **Chụp cắt lớp vi tính sọ não** đánh giá các nguyên nhân khác của thần kinh trung ương dẫn đến hôn mê.

Kỹ năng chẩn đoán

Cân nhắc **chọc dò thắt lưng (Lumbar puncture-LP)** ở các bệnh nhân hôn mê không rõ nguyên nhân để loại trừ viêm màng não hoặc chảy máu dưới nhện.

ĐIỀU TRỊ

Chiến lược điều trị quan trọng nhất trong quá liều barbiturat là bảo vệ đường thở và hô hấp. Bệnh nhân bị suy hô hấp nên được đặt nội khí quản.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Cân nhắc **than hoạt đa liều** ở các bệnh nhân có đường thở được bảo vệ và còn nhu động ruột.
- Hạ huyết áp: bolus 20 mL/kg nước muối sinh lý. Nếu thất bại, cân nhắc các vận mạch ví dụ như norepinephrin.

Lựa chọn hàng thứ hai

Kiềm hoá nước tiểu với natri bicarbonat được dành cho các trường hợp quá liều phenobarbital kháng trị với than hoạt đa liều. Phương pháp này hiệu quả kém hơn so với than hoạt đa liều (*J Clin Toxicol Toxicol* 2004;42:1).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Cân nhắc **lọc máu hấp phụ** trong bệnh cảnh quá liều phenobarbital để đoá tính mạng không đáp ứng với các biện pháp điều trị chuẩn (*Chest* 2003;123:897). **Lọc máu** cũng được báo cáo là có tác dụng (*Am J Kidney* 2000;36:640).

Benzodiazepin

ĐẠI CƯƠNG

Nói chung, benzodiazepin có ngưỡng an toàn rộng. Tử vong thường do uống kèm chất khác hoặc rượu.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sứ

Thường khó khai thác do bệnh nhân thường hôn mê.

Khám thực thể

Biểu hiện điển hình của quá liều benzodiazepin theo đường uống đơn thuần là **hôn mê trong khi các dấu hiệu sinh tồn bình thường**. Úc chế hô hấp đặc biệt ít gặp với quá liều benzodiazepin đường uống.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt bao gồm quá liều barbiturat, hạ đường huyết, nhiễm độc ethanol, bệnh lý thần kinh trung ương, và các nguyên nhân chuyển hóa khác gây hôn mê.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Cần làm các xét nghiệm thường quy với bất cứ biểu hiện nào của hôn mê: **đường**

máu, bộ xét nghiệm chuyển hoá cơ bản, chức năng gan, và chức năng tuyến giáp. Cân nhắc **chọc dò dịch não tủy** ở bệnh nhân hôn mê không xác định nguyên nhân để loại trừ viêm màng não và chảy máu dưới nhện.

- **Xét nghiệm sự có mặt của thuốc trong nước tiểu** là không đáng tin cậy trong trường hợp quá liều benzodiazepin vì chất chuyển hoá đích, oxazepam hoặc desmethyl diazepam, không được sản sinh từ quá trình chuyển hoá của tất cả benzodiazepin. Về mặt kinh điển, không phát hiện được clonazepam, flunitrazepam, alprazolam, lorazepam. Vì vậy, sàng lọc thường quy không được khuyến cáo (*Clin Chem* 2003;49:357).

Chẩn đoán hình ảnh

- Nên **chụp X-quang ngực** cho tất cả các bệnh nhân để đánh giá tình trạng sặc phổi.
- **Chụp cắt lớp vi tính sọ não** có thể giúp đánh giá sự có mặt của tổn thương thần kinh trung ương dẫn đến hôn mê.

ĐIỀU TRỊ

Cơ bản là chăm sóc hô trợ và theo dõi. Ở các bệnh nhân có uống kèm các chất khác và ức chế hô hấp, có thể cần đặt ống nội khí quản và thở máy. Vì đây là một ngộ độc lành tính, **rửa dạ dày và than hoạt là không cần thiết**. Các can thiệp này có thể gây sặc ở cả các bệnh nhân ổn định.

Thuốc

- **Flumazenil** là một chất giải độc truyền thống; tuy nhiên, do xu hướng thúc đẩy co giật và tình trạng cai benzodiazepin cấp ở các bệnh nhân sử dụng benzodiazepin trong thời gian dài, nên **tránh** dùng liệu pháp này. Các **chóng chỉ định** khác bao gồm tiền sử động kinh, uống kèm các thuốc gây độc cho tim hoặc thuốc gây động kinh, hoặc bằng chứng điện tâm đồ của ngộ độc thuốc chống trầm cảm vòng.
- Trong **các trường hợp đặc biệt**, ví dụ như cần đảo ngược tình trạng ức chế hô hấp do thuốc được kê gây ra hay cần đảo ngược tác dụng an thần, hoặc trẻ em ngộ độc benzodiazepin đường uống, flumazenine có thể được cho với liều 0,1 mg/phút tiêm tĩnh mạch. Có thể tiêm nhắc lại, vì tình trạng tái mê có thể xảy ra.

Thuốc có tác dụng giao cảm, Tổng quan

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Các bệnh nhân quá liều các thuốc có tác dụng giao cảm biểu hiện hội chứng dư thừa trương lực adrenergic do kích thích trực tiếp các thụ thể adrenergic hoặc do tác động của norepinephrine và epinephrin. Nhiều thuốc trong nhóm này là các ma tuý; mặc dù vậy, 1 số thuốc điều trị cũng có thể gây ra hội chứng ngộ độc tương tự.

Phân loại

Các thuốc thuộc nhóm này gồm các amphetamine, cocaine, thuốc vận mạch, các methylxanthine và các chất đồng vận β .

Dịch tễ học

Các chất kích thích và ma túy đường phố là nguyên nhân hàng thứ 6 gây tử vong theo Hội các trung tâm chống độc Hoa Kỳ trong năm 2007, với 188 trường hợp tử vong được báo cáo (*Clin Toxicol 2007;46(10):927*).

Sinh lý bệnh

- Các chất kích thích hệ thống thần kinh giao cảm nói chung gây ra các tác dụng như trên bằng cách tăng giải phóng hoặc ngăn ngừa quá trình tái hấp thụ các catecholamine nội sinh, hoặc **kích thích trực tiếp thụ thể α và/hoặc β** .
- Các **methylxanthine** (theophyllin, caffeine) và **chất đồng vận β** (albuterol, dobutamine, isoproterenol) làm tăng thời gian và sức co bóp bằng cách tăng **luồng canxi đi vào cơ tim**. Chúng cũng tăng cường chức năng thụ thể β_2 dẫn đến **giãn phế quản**. Kích thích các giường mạch giàu thụ thể β_2 đi đến cơ vân làm **giãn mạch**. Do đó, trong quá liều chất đồng vận β đơn thuần, tụt huyết áp và nhịp tim nhanh chiếm ưu thế.
- **Epinephrin, norepinephrin, cocaine, amphetamine** có cả tác động α và β dẫn đến **tăng huyết áp và nhịp tim nhanh**.
- Các thụ thể α khác được tìm thấy ở **móng mắt**, mà khi bị kích thích sẽ làm **giãn đồng tử**.
- Kích thích giao cảm ở **tuyến mồ hôi** là một tác động cường **cholinergic**.

Amphetamine

ĐẠI CƯƠNG

Thuốc bị lạm dụng trong nhóm này gồm **amphetamine, methamphetamine, và 3,4 -methylene dioxy methamphetamine (MDMA)**. MDMA là một chất gây cảm ứng mạnh và/hoặc là chất ức chế tái hấp thu các chất serotonin, dopamin và norepinephrin tiền synap.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Nghi ngờ ngộ độc amphetamine ở tất cả các bệnh nhân biểu hiện hội chứng cường giao cảm gồm **tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, giãn đồng tử, và toát mồ hôi**.
- Các bệnh nhân ngộ độc nặng có thể xuất hiện **tăng thân nhiệt, co giật, hôn mê, và truy tim mạch**.

Bệnh sử

Những người lạm dụng ma tuý thường chối bỏ việc sử dụng chất kích thích; do đó, bệnh sử thường không đáng tin cậy.

Khám thực thể

Các bệnh nhân thường **kích động** và **biến đổi trạng thái tâm thần** phụ thuộc vào mức độ ngộ độc.

Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt với bất cứ chất gì có thể gây ra hội chứng ngộ độc cường giao cảm, bao gồm cocaine, ephedrine, giả ephedrine, và rất nhiều các loại ma tuý tổng hợp là dẫn xuất của amphetamine khác.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bệnh nhân có hội chứng cường giao cảm nên được đánh giá rối loạn chức năng cơ quan đích.

- **Bộ xét nghiệm chuyên hóa cơ bản** có ích trong việc đánh giá mức độ mất nước và chức năng thận. MDMA cũng có liên quan đến việc xuất hiện hạ natri máu hoặc do SIADH hoặc do uống một lượng lớn nước.
- Kiểm tra nồng độ CK để đánh giá tình trạng tiêu cơ vân ở các bệnh nhân kích động.
- Bệnh nhân kêu đau ngực nên làm xét nghiệm troponin.
- **Sàng lọc thuốc trong nước tiểu** thường đi kèm kết quả âm tính giả và dương tính giả, giả thành đất và không đóng góp vào việc điều trị hội chứng này.

Điện tâm đồ

Nên làm điện tâm đồ để đánh giá thiếu máu cục bộ cơ tim và các rối loạn do điện giải gây ra.

Chẩn đoán hình ảnh

Ở một số ca chọn lọc, hình ảnh học có thể có ích.

- **Chụp cắt lớp vi tính đầu** ở các bệnh nhân kêu đau đầu và biến đổi trạng thái tâm thần.
- Chụp X-quang ngực ở các bệnh nhân kêu đau ngực.
- Ở những bệnh nhân đau ngực dữ dội lan ra sau lưng hoặc kèm kích động đáng kể, cần nhắc **chụp cắt lớp vi tính ngực** để đánh giá bóc tách thành động mạch chủ.

ĐIỀU TRỊ

Những trường hợp nhẹ đến trung bình thường đáp ứng với điều trị hỗ trợ, bao gồm bù

dịch theo đường tĩnh mạch. Với các ca tăng thân nhiệt, nên tiến hành các biện pháp làm mát tích cực. Như thường lệ, nên ưu tiên bảo vệ đường thở, hô hấp và tuần hoàn.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Điều trị kích động và co giật với **benzodiazepin**. Trong co giật kháng trị, cân nhắc **barbiturat** và **propofol**.
- Tăng huyết áp và nhịp tim nhanh có thể được điều trị với **thuốc chẹn kênh canxi**. **TRÁNH thuốc đối kháng β** vì chúng có thể liên quan đến sự xuất hiện của **cơn tăng huyết áp**.
- Nitroglycerin**, **nitroprusside**, và **phentolamine** có thể được sử dụng trong các trường hợp tăng huyết áp nặng.
- Các rối loạn nhịp thất nên được điều trị với **lidocain** hoặc **amiodarone**.

Lựa chọn hàng thứ hai

- Một số dữ liệu cho thấy thuốc chống loạn thần rất hữu ích trong điều trị các bệnh nhân sảng kích động (*N Engl J Med* 1968;278:1361). Cân nhắc cho **haloperidol 5,0 mg đường tĩnh mạch hoặc droperidol 2,5 mg tĩnh mạch** ở bệnh nhân có ảo giác (*Eur J Emerg Med* 1997;4:130).
- Ở những bệnh nhân tăng thân nhiệt-kích động, cân nhắc **gây liệt cơ** với các thuốc không khử cực để ngăn ngừa tiêu cơ vân.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Bệnh nhân suy thận và tiêu cơ vân có thể cần **lọc máu**.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

MDMA có thể gây ra hạ natri máu và hội chứng serotonin (xem thảo luận ở phần trước).

THAM VẤN CHUYÊN SÂU

Hội chẩn bác sĩ điều trị nghiện chất cho các bệnh nhân nhập viện do lạm dụng thuốc.

Cocain

ĐẠI CƯƠNG

- Cocain thực hiện tác động của nó bằng việc ức chế tái hấp thu norepinephrin, serotonin, epinephrin, và dopamin. Tăng adrenergic dư thừa trong bệnh cảnh ngộ độc dẫn đến tăng huyết áp và nhịp tim nhanh. Tình trạng lỵ thuộc thuốc

và thèm thuốc được điều hoà chủ yếu bởi hiệu ứng dopaminergic ở vùng trán bụng của não.

- Cocain cũng bị nghi ngờ có vai trò trong sự xuất hiện bệnh lý tim mạch sớm (*Circulation 2001;103:502*), có thể do sự kết hợp của tác động co thắt mạch (*N Engl J Med 1989;321:1557*), tiền huyết khối (*Heart 2000;83:688*), và sinh xơ vữa (*J Am Coll Cardiol 2006;47:2120*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân bị ngộ độc cocaine thường nhập viện với triệu chứng đau ngực do thiếu máu cục bộ.
- Nghi ngờ cocaine ở bất cứ bệnh nhân nào có biểu hiện hội chứng ngộ độc cường giao cảm với **nhip tim nhanh, giãn đồng tử và vã mồ hôi**.
- Bệnh nhân ngộ độc nặng có thể xuất hiện **tăng thân nhiệt, co giật, hôn mê và truy tim mạch**.

Bệnh sử

Người lạm dụng ma tuý thường chối bỏ việc sử dụng chất kích thích, do đó, bệnh sử là không đáng tin cậy.

Khám thực thể

Bệnh nhân có thể có **kích động và trạng thái tâm thần biến đổi** tùy thuộc vào mức độ nhiễm độc.

Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt với bất cứ trường hợp nào có thể dẫn tới hội chứng ngộ độc cường giao cảm, bao gồm amphetamine, ephedrin, giả ephedrin và nhiều ma tuý tổng hợp là dẫn xuất của amphetamin.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

Bệnh nhân có hội chứng cường giao cảm nên được đánh giá rối loạn chức năng cơ quan đích.

- Bộ xét nghiệm chuyên hoá cơ bản** có ích trong việc đánh giá mức độ mất nước và chức năng thận.
- Kiểm tra nồng độ CK để đánh giá tình trạng tiêu cơ vân ở các bệnh nhân kích động.
- Bệnh nhân kêu đau ngực nên làm xét nghiệm **troponin**.
- Sàng lọc thuốc trong nước tiểu**, mặc dù đáng tin cậy trong việc xác định có sử dụng gần đây, không làm thay đổi điều trị quyết định ở những bệnh nhân này.

Điện tâm đồ

- Nên làm điện tâm đồ để đánh giá thiếu máu cục bộ cơ tim và các rối loạn điện giải gây ra.
- Cocain được biết đến là một chất phong toả kênh natri, có thể biểu hiện nhịp nhanh phức bộ QRS rộng trên điện tâm đồ (*J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:910).
- Cocain đã được báo cáo là có thể kéo dài QT_c (*Emerg Med J* 2004;21:252).

Chẩn đoán hình ảnh

Ở một số ca chọn lọc, hình ảnh học có thể có ích:

- Chụp cắt lớp vi tính sọ não** ở các bệnh nhân kêu đau đầu và biến đổi trạng thái tâm thần.
- Chụp X-quang ngực** ở các bệnh nhân kêu đau ngực.
- Ở những bệnh nhân đau ngực dữ dội lan ra sau lưng hoặc kèm kích động đáng kể, cần nhắc **chụp cắt lớp vi tính ngực** để đánh giá phình tách thành động mạch chủ.

ĐIỀU TRỊ

Những trường hợp nhẹ đến trung bình thường đáp ứng với điều trị hỗ trợ, bao gồm bù dịch theo đường tĩnh mạch. Với các ca tăng thân nhiệt, nên tiến hành các biện pháp làm mát tích cực. Như thường lệ, nên ưu tiên bảo vệ đường thở, hô hấp và tuần hoàn.

Thuốc

Lựa chọn hàng đầu

- Điều trị kích động và co giật với **benzodiazepin**. Trong co giật kháng trị, cần nhắc **barbiturat** và **propofol**.
- Tăng huyết áp và nhịp tim nhanh có thể được điều trị với thuốc **chẹn kênh canxi**.
- TRÁNH** thuốc đối kháng β vì chúng có thể liên quan đến sự xuất hiện của **cơn tăng huyết áp**.
- Nitroglycerin**, **nitroprusside**, và **phentolamine** có thể được sử dụng trong các trường hợp tăng huyết áp nặng.
- Nên điều trị sự phong toả kênh natri với **natri bicarbonate** (*Circulation* 1991;83:1799). Bolus liều **1 đến 2 mEq/kg** có thể nhắc lại. Theo dõi sự hẹp lại của QRS.
- Các rối loạn nhịp thất nên được điều trị với **lidocain**.

Lựa chọn hàng thứ hai

Ở những bệnh nhân tăng thân nhiệt-kích động, cần nhắc gây **giảm cơ** với các thuốc không khử cực để ngăn ngừa tiêu cơ vân.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Bệnh nhân suy thận và tiêu cơ vân có thể **cần lọc máu**.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Những người buôn lậu bằng cách nhồi các gói ma tuý trong cơ thể có nghi ngờ ngộ độc cocaine hoặc các triệu chứng tắc nghẽn đường tiêu hóa nên được can thiệp phẫu thuật cấp cứu.
- Cân nhắc rửa ruột toàn bộ cho các bệnh nhân đến viện mà không có dấu hiệu ngộ độc. Cocaine hiện nay càng ngày càng có xu hướng được pha trộn với levamisole. Loại thuốc diệt giun thú y này đã được chứng minh là gây giảm bạch cầu hạt và viêm mạch máu, mà được đảo ngược khi ngừng sử dụng cocaine. Bất cứ bệnh nhân nào biểu hiện giảm bạch cầu không dự đoán được hoặc có ban hoại tử trên da đều nên được tư vấn ngừng sử dụng cocaine. G-CSF có thể được sử dụng để điều trị giảm bạch cầu nặng (*Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):445).

Theophyllin

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Theophyllin là một chất thuộc nhóm methylxanthin được sử dụng trong điều trị các bệnh phổi tắc nghẽn ví dụ như hen và khí phế thũng. Việc sử dụng theophyllin đã giảm nhiều nhờ có các thuốc mới thay thế ít độc hơn. Tuy nhiên, bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn kháng trị vẫn có thể được kê loại thuốc này.

Phân loại

Ngộ độc được phân loại **thành cấp và mạn tính**. Chiến lược điều trị khác nhau tùy thuộc vào loại thuốc đó là dạng bào chế **giải phóng nhanh** hay **chậm**.

Sinh lý bệnh

Theophyllin tác dụng bằng cách kích thích sự giải phóng catecholamine, dẫn đến gia tăng tác dụng đồng vận β (*Circulation* 1983;67:162). Ngoài ra, khi dùng liều cao, theophyllin là một chất ức chế phosphodiesterase, kéo dài tác dụng của các chất đồng vận β bằng cách ngăn chặn sự phân huỷ của adenosine monophosphate vòng (Cyclic adenosine monophosphate-cAMP). Theophyllin cũng là chất đối kháng adenosine, trong liều điều trị giúp giãn phế quản. Tuy nhiên, ở liều độc, sự đối kháng adenosine dẫn đến loạn nhịp tim nhanh và co giật.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Ngộ độc cấp:** Nếu nồng độ huyết thanh $>20 \mu\text{g/mL}$, sẽ biểu hiện **buồn nôn** và **nôn liên tục**. Lâm sàng thấy **run** và **nhip tim nhanh** và thường có hiện tượng

tăng thông khí. Ngộ độc nặng, có thể có tụt huyết áp và co giật. **Trạng thái động kinh kháng trị** do đối kháng adenosine trong hệ thần kinh trung ương (*Neuroscience* 1994;58:245). Các triệu chứng này thường xuất hiện nồng độ huyết thanh vượt quá **90 µg/mL**.

- **Ngộ độc mạn** thường xảy ra ở các bệnh nhân có bệnh lý hoặc sử dụng đồng thời các chất làm chậm trễ sự chuyển hóa P450 và giảm khả năng thanh thải theophyllin. Có thể buồn nôn, chán ăn và nhịp tim nhanh. Ngộ độc nặng khi nồng độ huyết thanh từ **40 đến 60 µg/mL** có thể biểu hiện co giật.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- **Ngộ độc cấp** thường xảy ra khi nồng độ >90 đến $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ kèm theo **hạ kali máu** và **tăng đường huyết**. Trong các ca nặng, thường gấp **toan chuyển hóa**. **Làm bộ xét nghiệm chuyển hóa cơ bản và đường máu.**
- **Định lượng nồng độ theophyllin** liên tiếp mỗi 1 đến 2 giờ cho đến khi nồng độ có xu hướng giảm; lưu ý rằng, với các dạng bào chế giải phóng chậm, đỉnh nồng độ có thể không rõ trong vòng 16 giờ hoặc hơn sau khi uống.
- **Canxi, magiê và CK máu.**
- **Ngộ độc mạn** có thể xảy ra ở mức nồng độ $>40 \mu\text{g}/\text{mL}$ và thường kèm theo các kết quả xét nghiệm bình thường trừ khi co giật. Ở các ca này, làm các xét nghiệm đã được đề cập ở trên. Cần thiết định lượng **nồng độ theophyllin liên tiếp**.

Điện tâm đồ

Sự đối kháng adenosine và tăng catecholamine có thể dẫn đến nhịp nhanh xoang và nhịp nhanh trên thất (Supraventricular tachycardia–SVT) trên điện tâm đồ. Trong quá liều, ngoại tâm thu thất (Premature ventricular contractions–PVC) có thể xảy ra.

ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân bị ngộ độc theophyllin không cần rửa dạ dày vì có xu hướng tự nôn. Dạng bào chế giải phóng chậm đòi hỏi bị kết vón. Các bệnh nhân ngộ độc nặng đòi hỏi được đặt nội khí quản và thở máy. Ngộ độc dạng giải phóng chậm nên được **rửa ruột toàn bộ**. Bồi phụ kali và điện giải nếu cần.

Thuốc

- **Than hoạt liều 1 g/kg.** Cân nhắc **than hoạt đa liều** vì có thể tăng khả năng thanh thải theophyllin. (*Clin Pharmacol Ther* 1983;33:351). Chú ý bảo vệ đường thở vì nguy cơ nôn và sặc.
- **Điều trị nôn bằng ondansetron hoặc metoclopramide.** Phenothiazin bị chống chỉ định vì làm hạ ngưỡng co giật.
- **Co giật** thường kháng trị và nên được điều trị đầu tiên với **benzodiazepin**. Nếu

phương pháp này thất bại, cân nhắc chuyển sang **phenobarbital** liều nạp 10 mg/kg với tốc độ 50 mg/phút, sau đó có thể lên đến tổng liều 30 mg/kg với tốc độ 50 mg/phút, tiếp theo là 1 đến 5 mg/kg/ngày để duy trì nồng độ điều trị trong huyết thanh. **Propofol** là giải pháp thay thế hợp lý nếu thất bại. Theo dõi hạ huyết áp.

- **Hạ huyết áp:** bolus dịch tĩnh mạch 20 mL/kg, lặp lại nếu cần. Thuốc vận mạch trực tiếp như **phenylephrine** và **norepinephrin** có thể được thêm vào nếu liều bolus dịch không đủ. Vì hạ huyết áp chủ yếu qua trung gian đồng vận β_2 , **tránh epinephrin**. Cân nhắc thuốc đối kháng β tác dụng ngắn như **esmolol**, có thể đảo ngược sự giãn mạch qua trung gian β_2 . Theo dõi tình trạng co thắt phế quản.
- **Loạn nhịp tim** nên được điều trị bằng thuốc đối kháng β . Sử dụng tác nhân tác dụng ngắn như **esmolol** và theo dõi co thắt phế quản.

Liệu pháp không dùng thuốc khác

Lọc máu hấp phụ (than hoạt hoặc resin) hoặc **lọc máu** được chỉ định cho các trường hợp sau:

- Động kinh khó can thiệp hoặc các biến chứng đe dọa tính mạng, bất kể nồng độ thuốc.
- Theophyllin máu ≥ 100 mg/mL sau **quá liều cấp**.
- Theophyllin máu > 60 mg/mL trong ngộ độc cấp, kèm các triệu chứng xâu đi, hoặc không có khả năng dung nạp than hoạt qua đường miệng.
- Theophyllin > 60 mg/mL trong ngộ độc **mạn tính** không có triệu chứng đe dọa tính mạng.
- Theophyllin máu > 40 mg/mL ở bệnh nhân bị ngộ độc mạn tính và suy tim sung huyết, suy hô hấp, suy gan hoặc tuổi > 60 (*J Med Emerg* 1993;11:415).

Rượu độc, Tổng quan

ĐẠI CƯƠNG

- Nồng độ rượu cao làm tăng độ thẩm thấu do được của huyết tương và do đó làm tăng khoảng trống thẩm thấu. Khoảng trống bình thường < 10 mmol/dL và thay đổi từ -14 cho đến $+10$ mmol/dL (*N Engl J Med* 1984;310(2):102).
- Trong trường hợp có khoảng trống rộng hơn, nồng độ rượu thực trong huyết thanh có thể được ước tính nếu được tiến hành sớm sau khi uống (*BMC Emerg Med* 2008;8:5) với các tính toán sau đây:

$$\text{Nồng độ rượu} = \frac{\text{Khoảng trống}}{\text{áp lực thẩm thấu}} \times \frac{\text{Trọng lượng phân tử rượu}}{10}$$

- Ngay sau khi uống, quá trình chuyển hóa rượu bắt đầu, khoảng trống thẩm thấu giảm và khoảng trống anion tăng (*J Clin Am Soc Nephrol* 2008;3(1):208). Vì vậy,

khoảng trống thẩm thấu chỉ nên được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán ngộ độc rượu và không dùng để kết luận về lượng độc chất thực tế đã được uống.

$$\begin{aligned} \text{Áp lực thẩm thấu} &= 2 \text{Na}^+ + \frac{\text{BUN}}{2,8} + \frac{\text{Glucose}}{18} \\ \text{ước tính} &+ \frac{\text{Nồng độ rượu/Trọng lượng phân tử rượu}}{10} \end{aligned}$$

- Trọng lượng phân tử của mỗi loại rượu được đề cập trong các phần tiếp theo.

ĐIỀU TRỊ

Sau đây là cách xử lý chung với các trường hợp uống phải rượu độc: (*Clin Toxicol 2002;40(4):415*):

- Trong ngộ độc methanol và ethylene glycol: Ngăn chặn sự hình thành chất chuyển hóa độc bằng cách ức chế men alcohol dehydrogenase (Alcohol dehydrogenase-ADH).
- Loại bỏ rượu độc hại và các chất chuyển hóa gây độc khỏi máu.
- Điều chỉnh sự mất thăng bằng kiềm toan.
- Bổ sung các co-factor.

Methanol

ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa

Methanol được sử dụng trong chất chống đông xăng dầu, dịch rửa kính chắn gió, sơn và các chất tẩy, nhiên liệu, chất lỏng trong máy photocopy, dịch ướp xác; được tìm thấy trong rượu đế; và được sử dụng như chất biến tính cho ethanol.

Nguyên nhân

- Hầu hết là có chủ đích với ý định tự tử.
- Nguyên nhân khác phổ biến của ngộ độc là sử dụng methanol thay cho ethanol.

Sinh lý bệnh

Methanol được oxy hóa thành acid formic độc và sản phẩm này gây ra nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion. (*Intern Med 2004;43(8):750*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Giai đoạn sớm:

- Thời gian đầu sau khi uống, có thể có ức chế thần kinh trung ương nhẹ và đau đầu tiến triển, nhưng cũng có thể lờ mờ nặng và say.
- Các triệu chứng ban đầu được gây ra trực tiếp bởi methanol trước khi chúng chuyển hoá.

• Giai đoạn muộn:

- Sau giai đoạn tiềm tàng khoảng 14 đến 18 giờ, toan chuyển hoá tăng khoảng trống anion nặng không kèm theo tăng lactate và nồng độ ketone đáng kể.
- Tích lũy format trong võng mạc và dây thần kinh thị giác gây ra “hình ảnh tuyết rơi” nhìn mờ, khuyết thị trường hoặc mất thị lực hoàn toàn (*Arch Ophthalmol 1991;109(7):1012*).
- Các triệu chứng thần kinh trung ương khác trong giai đoạn muộn là li bì, co giật, sảng và hôn mê. Chảy máu hạch nền với loạn động và giảm động đã được quan sát (*Int J Clin Pract 2004;58(11):1042*).
- Các triệu chứng tiêu hóa bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng và viêm tụy cấp (*Clin Toxicol 2000;38(3):297*).

Bệnh sử

Khai thác bệnh sử về việc uống chất độc gì, thời gian uống, cách uống và số lượng uống.

Khám thực thể

- Đánh giá ý thức và tình trạng hô hấp, tuần hoàn.
- Kiểu thở Kussmaul có thể chỉ ra toan chuyển hoá.
- Khám thị trường có thể thấy ám điểm trung tâm hoặc các khuyết thị trường. Khám đáy mắt thấy sung huyết, phù đĩa thị hoặc teo đĩa thị giác (*Med J Aust 1978;2 (10):483*).

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Hướng đến các nguyên nhân có thể của toan tăng khoảng trống anion:
 - BMP: Tình trạng nhiễm toan, khoảng trống anion, chức năng thận
 - Xét nghiệm ceton niệu
 - Lactat máu
- Đường máu mao mạch.
- Đo áp lực thẩm thấu huyết thanh, nếu nghi ngờ uống phải rượu độc. Trọng lượng phân tử của methanol là 32,04 g/mol.
- Khí máu động mạch hoặc tĩnh mạch (ABG hoặc VBG): Để đánh giá trạng thái kiềm toan và kết quả điều trị.
- Nồng độ Ethanol: Nếu nồng độ ethanol cao trong máu có thể trì hoãn triệu chứng

ngộ độc methanol; nếu tăng ethanol cộng với toan chuyển hóa, nguyên nhân toan chuyển hóa ít liên quan đến ngộ độc rượu độc, vì ethanol đã ức chế men chuyển hóa ADH dẫn đến ức chế chuyển hóa methanol (trừ khi uống phải rượu độc xảy ra trước khi uống ethanol hàng giờ).

- Nồng độ methanol trong huyết thanh: Thường không có săn; do đó ít sử dụng trên lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ

- ABC và chăm sóc hỗ trợ, theo dõi lượng nước tiểu.
- Hạn chế hấp thu qua đường tiêu hóa: Rửa dạ dày qua đường mũi chỉ được chỉ định ở các bệnh nhân đến sớm hơn 30 phút sau khi uống hoặc các bệnh nhân uống lượng lớn methanol trong khi vẫn duy trì được trạng thái tâm thần bình thường.
- **Không sử dụng than hoạt** vì methanol được hấp thụ nhanh qua đường tiêu hóa. Than hoạt có nguy cơ gây hít sặc cao ở các bệnh nhân ngộ độc cấp.
- Natri bicarbonate: Cho 50 mg tĩnh mạch mỗi 4 giờ nếu pH máu động mạch $<7,30$ (*N Engl J Med* 2009;360(21):2216).
 - Kiềm hoá huyết thanh làm giảm acid formic dạng không phân ly, ngăn ngừa hấp thu và độc tính lên thần kinh trung ương.
 - Kiềm hoá nước tiểu làm giảm thanh thải formate. LUU Ý: Tránh quá tải dịch do đưa vào một lượng lớn bicarbonate.
- Liệu pháp Ethanol: Nồng độ EtOH 100 mg/dL có thể ức chế ADH đủ để ngăn chặn sự hình thành các sản phẩm chuyển hóa độc hại.
 - Liều nạp: **7,6 ml/kg dung dịch ethanol 10%** đường tĩnh mạch (liên quan với nồng độ EtOH huyết thanh từ 100 đến 200 mg/dL).
 - Liều duy trì: **0,8 mL/kg/giờ (người không uống rượu), hoặc 2,0 mL/kg/giờ (người có uống), hoặc 2,0 đến 3,3 mL/kg/giờ (thảm tách máu)** dung dịch ethanol 10% theo đường tĩnh mạch (*J Clin Am Soc Nephrol* 2008;3(1):208).
- **Liệu pháp Fomepizole:** 4-Methylpyrazole (Antizol) là một chất ức chế cạnh tranh của ADH được FDA phê chuẩn để điều trị ngộ độc methanol (*Intensive Care Med* 2005;31(2):189).
 - Liều nạp **15 mg/kg tĩnh mạch**, liều duy trì **10 mg/kg tĩnh mạch** mỗi 12 giờ trong 48 giờ, sau đó 15 mg/kg IV mỗi 12 giờ cho đến khi nồng độ methanol <20 mg/dL.
 - Điều chỉnh liều có thể cần thiết ở bệnh nhân thận nhân tạo (*N Engl J Med* 2009; 360(21):2216).
 - Tiếp tục điều trị cho đến khi nồng độ methanol <20 mg/dL và hết toan (*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(6):695).
- Chỉ định: Ethanol hoặc liệu pháp fomepizole nên được bắt đầu sớm nếu:
 - Có bằng chứng mạnh mẽ về việc uống methanol

- Nồng độ Methanol huyết thanh >20 mg/dL
- Khoảng trống thẩm thấu >10 mmol/dL
- pH động mạch <7,3
- CO₂ huyết thanh <20 mmol/L
- Hoặc có toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion không giải thích (*N Engl J Med* 2009;360(21):2216).

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- **Lọc máu** nên được sử dụng ngoài các phương pháp điều trị nói trên để ngăn ngừa độc tính cơ quan đích.
- **Lọc máu** giúp điều chỉnh các bất thường chuyển hóa và loại bỏ methanol chưa được chuyển hóa.
Chỉ định lọc máu: Nồng độ methanol >50 mg/dL, toan máu nặng (bicarbonate <15 mmol/L, pH <7,30), và/hoặc tổn thương thị giác do ngộ độc (*Hum Exp Toxicol* 2005;24(2):55).
- Acid folic 1 mg/kg (lên đến 50 mg) tiêm tĩnh mạch mỗi 4 đến 6 giờ và acid folinic (leucovorin) 1 mg/kg (lên đến 50 mg) tiêm tĩnh mạch mỗi 4 đến 6 giờ giúp tăng cường sự chuyển hóa formate và nên được sử dụng đến khi hết toan chuyển hóa (*Alcoholism* 1980;4(4):378).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Uống kèm ethanol có thể làm trì hoãn sự khởi phát của các triệu chứng đầu tiên bởi vì ái lực của ethanol với ADH cao hơn methanol.
- Liệu pháp ethanol có những nhược điểm lớn; v.d., chế độ chỉnh liều phức tạp, khó hiệu chỉnh liều điều trị, đòi hỏi chăm sóc tích cực, và các tác dụng phụ nghiêm trọng. Mặc dù rất đắt (500 USD/liều), fomepizole đã trở thành thuốc ưu tiên trong điều trị ngộ độc methanol (*Ann Emerg Med* 2009;53(4):451).
- Tất cả các bệnh nhân được truyền ethanol phải được điều trị tại ICU do nguy cơ hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, hạ đường huyết, ức chế thần kinh trung ương và ức chế hô hấp.
- Các bệnh nhân ổn định đã được truyền fomepizole có thể được điều trị ngoài ICU. Các tác dụng phụ của fomepizole thường nhẹ và bao gồm đau đầu, buồn nôn, chóng mặt nhưng không gây an thần (*Alcoholism* 1988;12(4):516; *Lancet* 1999;354(9181):831).
- Báo cáo tất cả các ca ngộ độc methanol cho trung tâm chống độc tại địa phương (1-800-222-1222).
- Mời bác sĩ chống độc lâm sàng sớm.
- Hội chẩn bác sĩ nhãn khoa hoặc thần kinh nếu có dấu hiệu tổn thương thần kinh thị giác hoặc các thiếu sót thần kinh khác.

Ethylen glycol

ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân

- Uống phải hầu hết là có chủ ý với mục đích tự tử.
- Nguyên nhân ngộ độc phổ biến khác là sử dụng ethylene glycol thay cho ethanol.

Sinh lý bệnh

- Ethylene glycol được oxy hóa thành axit glycolic và axit oxalic.
- Sự tích lũy glycolat gây ra toan chuyển hoá tăng khoảng trống anion.
- Sự tích lũy oxalate dẫn đến suy thận cấp (*Clin Toxicol 1986;24(5):389*).

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Giai đoạn thần kinh (30 phút đến 12 giờ):
 - Úc chế thần kinh tương ứng với biến đổi trạng thái tâm thần, ảo giác, thất điểu, nói ngọng, và liệt thần kinh sọ do tác động trực tiếp của ethylene glycol trước khi chuyển hoá.
 - Co giật, hôn mê, úc chế hô hấp và có thể xảy ra trong nhiễm độc nặng.
- Giai đoạn tim mạch (12 đến 24 giờ): Glycolate ảnh hưởng đến hệ tim mạch và gây ra nhịp tim nhanh, tụt huyết áp, suy tim, phổi và ARDS.
- Giai đoạn thận (24 đến 72 giờ sau uống):
 - Acid glycolic tiếp tục chuyển hóa thành axit oxalic. Oxalat là một chất gấp canxi, và sự tích tụ oxalat dẫn đến **giảm canxi máu**.
 - Canxi oxalate có thể kết tủa trong ống thận, sau đó gây hoại tử ống thận cấp với biểu hiện đau mạn sườn và suy thận cấp (*Acta Clin Belg 1999;54(6):351*).
- Trong vòng 4 đến 6 giờ sau khi uống, toan chuyển hoá tăng khoảng trống anion mà không có tăng đáng kể nồng độ lactate và ketone.
- Các triệu chứng tiêu hóa như (buồn nôn, nôn, đau bụng) phổ biến.

Bệnh sử

Khai thác bệnh sử về việc uống loại chất độc, thời gian uống, cách uống và số lượng uống.

Khám thực thể

- Đánh giá ý thức và tình trạng hô hấp, tuần hoàn.
- Kiểu thở Kussmaul chỉ điểm toan chuyển hoá.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Hướng đến các nguyên nhân có thể của toan tăng khoáng trống anion:
 - Xét nghiệm chuyên hóa cơ bản: Tình trạng nhiễm toan, khoáng trống anion, chức năng thận.
 - Xét nghiệm nước tiểu (Urine alkalinization–UA): Ceton, tinh thể oxalat (thường là dấu hiệu muộn trong quá trình nhiễm độc).
 - Lactat máu.
 - **Acid glycolic cũng có thể bị phân tích nhầm thành nồng độ acid lactic cao trên các máy phân tích khí máu tại giường.** Nên xét nghiệm nồng độ huyết thanh với các trường hợp này.
- Đo áp lực thẩm thấu huyết thanh, nếu nghi ngờ uống phải rượu độc. Trong lượng phân tử của ethylene glycol là 62,07 g/mol.
- Khí máu động mạch hoặc tĩnh mạch (ABG hoặc VBG): Để đánh giá trạng thái kiềm toan và kết quả điều trị.
- Nồng độ Ethanol: Nếu tăng, biểu hiện ngộ độc ethylene glycol có thể bị trì hoãn; nếu tăng ethanol kèm có toan hoá, thì toan hoá ít liên quan đến ngộ độc rượu, vì ethanol đã ức chế hoạt động men ADH dẫn đến ức chế chuyển hóa của ethylene glycol thành sản phẩm độc (trừ khi uống phải rượu độc xảy ra trước khi uống ethanol hàng giờ).
- Nồng độ ethylene glycol trong huyết thanh: Thường không có sẵn; do đó, thường ít ý nghĩa trên lâm sàng.
- Nồng độ canxi huyết thanh: Thấp nếu tăng hình thành canxi oxalat.
- Xét nghiệm chức năng thận lặp lại nhiều lần: Nguy cơ tổn thương thận cấp.
- Soi hiển vi nước tiểu: Canxi oxalate có thể thấy được dưới dạng các tinh thể hình phong bì (*Emerg Med J 2007;24(4):310*).
- Xét nghiệm nước tiểu dưới đèn Wood để phát hiện huỳnh quang sau khi uống phải các chất chống đông lạnh: không phải là một công cụ sàng lọc đáng tin cậy (*Am J Emerg Med 2005;23(6):787*).

ĐIỀU TRỊ

- ABC và điều trị hỗ trợ, theo dõi lượng nước tiểu.
- Các biện pháp hạn chế hấp thu qua đường tiêu hoá: Rửa dạ dày qua đường mũi chỉ được chỉ định ở các bệnh nhân đến sớm hơn 30 phút sau khi uống hoặc các bệnh nhân uống lượng lớn ethylene glycol và còn tỉnh táo.
- **Không sử dụng than hoạt** vì ethylene glycol được hấp thụ nhanh qua đường tiêu hoá. Than hoạt có nguy cơ gây hít sắc cao ở các bệnh nhân ngộ độc cấp.
- **Thiamin** (Vitamin B₁) 100 mg tĩnh mạch mỗi 4 đến 6 giờ và **pyridoxine** (Vitamin

- B₆) 50 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 đến 12 giờ tăng cường sự chuyển hóa glycolat và nên sử dụng cho đến khi hết toan chuyển hóa. (*Eur J Emerg Med* 2005;12(2):78).
- Natri bicarbonate: Cho 50 mg tĩnh mạch mỗi 4 giờ nếu pH động mạch <7,30 (*N Engl J Med* 2009;360(21):2216).
 - Kiềm hóa máu làm giảm lượng acid glycolic ở dạng không phân ly, ngăn ngừa hấp thu và độc tính lên thần kinh trung ương.
 - Kiềm hóa nước tiểu giúp gia tăng thanh thải glycolate. LƯU Ý: Tránh quá tải dịch do đưa vào một lượng lớn bicarbonate.
 - Liệu pháp Ethanol: Nồng độ EtOH 100 mg/dL có thể ức chế ADH đủ để ngăn chặn sự hình thành các sản phẩm chuyển hóa độc hại. Xem thảo luận ở phần Điều trị quá liều methanol để chỉnh liều.
 - Liệu pháp Fomepizole:** Xem thảo luận ở phần Điều trị quá liều methanol để chỉnh liều.
 - Chỉ định** liệu pháp ethanol hoặc liệu pháp fomepizole sớm nếu:
 - Có bằng chứng mạnh mẽ về việc uống ethylene glycol
 - Nồng độ ethylene glycol huyết thanh >20 mg/dL
 - Khoảng trống thẩm thấu >10 mmol/dL
 - pH động mạch <7,3
 - CO₂ huyết thanh <20 mmol/L
 - Toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion không giải thích được bằng nguyên nhân khác (*N Engl J Med* 2009;360(21):2216)

Liệu pháp không dùng thuốc khác

- Lọc máu** được chỉ định hỗ trợ cho các điều trị ở trên nhằm ngăn chặn độc tính lên cơ quan đích.
- Lọc máu** điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa và loại bỏ ethylene glycol chưa được chuyển hóa. Chỉ định lọc máu, nồng độ ethylene glycol >50 mg/dL, toan hóa máu nặng (bicarbonate <15 mmol/L, pH <7,30), và/hoặc tổn thương thị giác do độc tính (*Hum Exp Toxicol* năm 2005;24(2):55).

Ethanol

ĐẠI CƯƠNG

- Tốc độ đào thải: 20 đến 25 mg/dL/giờ (động học bậc không, nhanh hơn ở những người uống rượu lâu ngày).
- Ethanol có mặt trong tất cả các đồ uống có cồn, một số chất chiết xuất từ thực phẩm, nước súc miệng, xirô lạnh, nhưng cũng được sử dụng trong công nghiệp như 1 loại dung môi ở dạng biến tính của nó.

Sinh lý bệnh

Ethanol được oxy hóa thành axit acetic (acetat), mà sau đó tiếp tục chuyển hóa thành các chất trung gian không độc.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Úc chế thần kinh trung ương kèm thắt điệu, ngủ gà và lú lẫn là các triệu chứng phổ biến khi nồng độ trong máu >100 mg/dL. Úc chế hô hấp có thể xảy ra ở nồng độ cao hơn (*Emerg Med 1984;2(1):47*).
- Lạm dụng rượu mạn tính gây ra hiện tượng dung nạp và các bệnh nhân có vẻ như không có triệu chứng thậm chí khi nồng độ trong máu cao (*J Emerg Med 1997;15(5):687*).
- Hạ đường huyết là do thay đổi tỷ lệ NADH/NAD⁺ theo hướng hình thành trạng thái khử. Pyruvate sau đó bị đẩy khỏi con đường tân tạo glucose, và tình trạng sản xuất lactate được ưu tiên do tăng NADH. Hạ đường huyết nặng thường gặp ở những người nghiện rượu mạn tính và ở trẻ em.
- Ngộ độc mạn tính gây rối loạn tân tạo glucose nhiều hơn nữa, và tăng hình thành thể ceton (β -hydroxybutyrate), và cuối cùng dẫn đến toan ceton do rượu (*Alcoholic ketoacidosis–AKA*) (*Hum Exp Toxicol 1996;15(6):482*).

Test chẩn đoán

- Xét nghiệm đường máu và bộ xét nghiệm chuyển hóa cơ bản (đặc biệt là ở những người sử dụng rượu mạn tính).
- Định lượng ethanol huyết thanh chỉ có giá trị tham khảo trong việc loại trừ ngộ độc các rượu độc khác ở bệnh nhân hôn mê hoặc rối loạn ý thức.
- Áp lực thẩm thấu huyết thanh (nếu nghi ngờ uống kèm các rượu khác). Trọng lượng phân tử của ethanol là 46,07 g/mol.
- Có thể có toan lactic nhẹ.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị chủ yếu là hỗ trợ; tuy nhiên, lọc máu có thể được chỉ định với nhiễm độc nặng. Liều 100 mg **thiamine** tĩnh mạch sau đó là 50 mL dung dịch dextrose 5% tĩnh mạch với bất kỳ bệnh nhân **hôn mê do rượu** nào.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT

- Ngộ độc mạn có tăng tỷ lệ mắc và tử vong (tổn thương gan và đường tiêu hoá) và toan ceton do rượu.
- Chấn thương sau say rượu và hạ thân nhiệt nặng là bệnh cảnh thường gặp.

- Hội chứng cai rượu ethanol có thể biểu hiện nặng đe doạ tính mạng và đòi hỏi quan tâm đặc biệt.
- Bệnh nhân nên được theo dõi cho đến khi hết các dấu hiệu ngộ độc.

Cyanua

ĐẠI CƯƠNG

Cyanua là một trong những chất độc có tác dụng nhanh nhất và độc nhất từng tồn tại. Cyanua có mùi hạnh nhân đắng; tuy nhiên, chỉ có 50% dân số có thể phát hiện ra mùi này (*Clin Toxicol 1981;18(3):367*).

Nguyên nhân

- Hít phải khói từ các đám cháy hạ tầng là nguyên nhân phơi nhiễm cyanua phổ biến nhất ở Hoa Kỳ và các nước phương Tây.
- Các nguyên nhân khác bao gồm ngộ độc thuốc rửa móng tay nhân tạo, thuốc diệt chuột trước đây, dung dịch mạ điện, dung dịch tạo ảnh, chất phản ứng trong phòng thí nghiệm, laetrite, một số loại thực vật (từ các loài *Prunus*), thực phẩm như sắn, và từ quá trình chuyển hoá của natri nitroprusside.

Sinh lý bệnh

- Cyanua là chất gây ngạt hoá học. Nó gây thiếu oxy ở tế bào bằng cách ức chế phức hệ IV (còn được biết đến là cytochrome oxidase hoặc cytochrome oxidase aa3) trong chuỗi vận chuyển điện tử và do đó ngăn ngừa sự hình thành của adenosine triphosphate (Adenosine triphosphate–ATP).
- Tăng lactat máu xảy ra do ức chế chuyển hoá ái khí.

CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện lâm sàng

- Tất cả các yếu tố: Liều lượng, thời gian tiếp xúc, đường tiếp xúc và nguyên nhân phơi nhiễm đều đóng góp vào mức độ nặng của bệnh. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể không đặc hiệu, do đó các bác sĩ phải có cảnh giác lâm sàng cao để tránh bỏ sót chẩn đoán (*Hum Exp Toxicol 2007;26:191*).
- Tăng nhịp tim, huyết áp và nhịp thở thoáng qua sau bởi tình trạng truy tim mạch và suy hô hấp. Ban đầu, bệnh nhân có thể biểu hiện nhịp tim chậm và tăng huyết áp; sau đó là nhịp tim nhanh và hạ huyết áp trước khi họ bị truy tim mạch.
- Tim và thần kinh trung ương có nhu cầu oxy cao hơn và thường hay bị ảnh hưởng. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm đau đầu, lo lắng, li bì, co giật, hôn mê, suy hô hấp, và truy tim mạch. Cyanua không gây tím.

- Da màu đỏ anh đào là dấu hiệu kinh điển liên quan đến ngộ độc cyanua nhưng không phổ biến. Tĩnh mạch vũng mạc có thể có màu đỏ tươi.

Test chẩn đoán

Xét nghiệm

- Có sẵn xét nghiệm định lượng nồng độ lactat. Tuy nhiên việc xét nghiệm có thể chậm trễ, trên lâm sàng ít giá trị trong điều trị ngộ độc cấp. Những người hút thuốc có thể có tăng nhẹ mức nền so với những người không hút thuốc.
- Do ức chế chuyển hóa ái khí, các bệnh nhân có thể có tăng nồng độ lactat. Ở các nạn nhân ngạt khói, nồng độ lactate lớn hơn 10 mmol/L gợi ý ngộ độc cyanua (*N Engl J Med* 2007;26(3):191).
- Bệnh nhân có thể có tình trạng “động mạch hoá” máu tĩnh mạch vì độ bão hòa oxy trong tĩnh mạch có thể tăng rất cao do ức chế chuyển hóa ưa khí. Mô không sử dụng được oxy nên oxy máu tĩnh mạch gần như máu động mạch nên máu tĩnh mạch đỏ như máu động mạch. Điều này có thể thấy được khi so sánh khí máu động mạch và khí máu tĩnh mạch được lấy mẫu đồng thời.

ĐIỀU TRỊ

Có 2 thuốc giải độc khả dụng với các bệnh nhân ngộ độc cyanua.

- Bộ kit giải độc đặc hiệu cyanua chứa các viên **amyl nitrit** và **natri nitrit**. Các viên này có thể được bẻ vỡ và đặt vào mũi bệnh nhân trong khi chờ lấy đường truyền tĩnh mạch. Natri nitrit (300 mg) được sử dụng dưới dạng dung dịch 3% tiêm tĩnh mạch trong vòng 2 đến 4 phút ở người lớn. Nitrit được cho là gây methemoglobin máu do đó cyanua sẽ ưu tiên gắn vào chúng thay vì chuỗi vận chuyển điện tử. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân ngạt khói, điều này có thể gây nguy hiểm vì họ đã có nồng độ carboxyhemoglobin cao sẵn và sự kết hợp này có thể gây ra thiếu máu chức năng rất nặng. Nitrit cũng có thể làm trầm trọng thêm tụt huyết áp. Phần thứ 2 của giải độc đặc hiệu là **natri thiosulfat** với liều 12,5 g tiêm tĩnh mạch ở người lớn. Thời gian khởi phát của nó chậm hơn nitrit; đôi khi, chúng được sử dụng dự phòng cho các bệnh nhân đang truyền nitroprussid (*Ann Pharmacother* 1992;26(4):515).
- **Hydroxocobalamin** (5 g tiêm tĩnh mạch) là một thuốc giải độc đặc hiệu khác. Nó kết hợp với cyanua để tạo thành cyanocobalamin (vitamin B₁₂) không độc và thải qua nước tiểu. Thuốc có ít tác dụng phụ, biến nước tiểu thành màu đỏ và gây ra biến đổi màu da, cản trở việc đo SpO₂. Thuốc có thể ảnh hưởng một số xét nghiệm như bilirubin, creatinin và glucose huyết thanh (*Crit Rev Toxicol* 2009; 39(7):541).

- Phản còn lại của điều trị là hỗ trợ, bao gồm bù đủ dịch, kiểm soát đường thở, vận mạch và thuốc tăng co bóp cơ tim khi cần (*Hum Exp Toxicol 2007;26:191*).

Carbon monoxid

ĐẠI CƯƠNG

Carbon monoxide (CO) là một chất khí không màu, không mùi, không vị được sinh ra từ quá trình đốt cháy không hoàn toàn các nhiên liệu chứa carbon. Đây là nguyên nhân ngộ độc hàng đầu về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở Hoa Kỳ (*JAMA 1991;266:659*).

Nguyên nhân

Nguồn tiếp xúc phổ biến bao gồm hít phải khói trong các vụ cháy nhà, lò sưởi hoạt động kém và máy phát điện, khí thải xe hơi, khói thuốc lá, xe nâng hàng và các hóa chất như methylen chlorid (*Emerg Med Clin N Am năm 2004;22:985*).

Sinh lý bệnh

- CO gắn với hemoglobin tạo thành carboxyhemoglobin, gây thiếu máu có biểu hiện lâm sàng và dịch chuyển đường cong phân ly oxyhemoglobin về bên trái.
- CO ức chế hô hấp tế bào bằng cách gắn với cytochrome oxidase của ty thể và làm gián đoạn chuỗi vận chuyển điện tử (*J Clin Toxicol 1989;27(3):141*).
- Nồng độ nitric oxid gây giãn mạch cũng tăng lên (chủ yếu thứ phát do hoạt hóa nitric oxide synthase) (*Emerg Med Clin N Am 2004;22:985*).

CHẨN ĐOÁN

Việc chẩn đoán nhiễm độc khí CO là một thách thức vì nhiều dấu hiệu và triệu chứng mơ hồ có thể thay đổi phụ thuộc vào nguồn tiếp xúc của bệnh nhân.

Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân có thể biểu hiện các triệu chứng giống cúm hoặc giống nhiễm virus, bao gồm đau đầu, đau cơ, mệt mỏi, li bì, buồn nôn, nôn và chóng mặt. Nếu các bệnh nhân này tự tách mình khỏi nguồn tiếp xúc, ví dụ như họ rời nhà để đến cơ sở y tế, các triệu chứng có thể cải thiện trước khi họ được đánh giá bởi bác sĩ lâm sàng.
- Tim và thần kinh trung ương có nhu cầu oxy cao hơn và do đó các bệnh nhân có thể biểu hiện đau ngực, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim, ngất, các triệu chứng giống đột quy, co giật, hôn mê, và các triệu chứng tâm thần, thần kinh khác.
- Bệnh nhân có thể có di chứng thần kinh dai dẳng (Persistent neurologic sequelae-PNS), xảy ra tại thời điểm tiếp xúc hoặc di chứng thần kinh muộn (Delayed

neurologic sequelae–DNS), có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào từ 2 đến 40 ngày sau khi tiếp xúc (*Ann Emerg Med* 1995;25:474).

Test chẩn đoán

- Định lượng Carboxyhemoglobin (Hb-CO) hiện đã có thể thực hiện với mẫu máu động mạch hoặc tĩnh mạch (*Ann Emerg Med* 1995;25:4813). Nồng độ lớn hơn 5% ở những người không hút thuốc và lớn hơn 10% ở những người hút thuốc nói chung khẳng định việc có sự tiếp xúc ngoại sinh. Tuy nhiên, không có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ với các triệu chứng và tiên lượng của bệnh nhân.
- Các máy đo CO-oxy cầm tay mới có thể được sử dụng như một phương pháp đo Hb-CO không xâm lấn. Giá trị SpO₂ đo ở ngón tay có thể loại trừ nhầm vì chúng không thể phân biệt được oxyhemoglobine và Hb-CO. Điều này dẫn tới “khoảng lệch” giữa oxy đo được bằng cảm biến đo SpO₂ ở đầu ngón tay với giá trị thực thấy được bằng phương pháp đo CO-oxy.
- Nồng độ Hb-CO cần phải được phân tích dựa trên bệnh cảnh gồm thời gian tiếp xúc và thời điểm bắt đầu liệu pháp oxy. Cả 2 sẽ làm nồng độ “thấp giả tạo”.
- Chụp cắt lớp vi tính sọ não có thể thấy tổn thương 2 bên ở vị trí cầu nhạt.
- Nhiễm toan lactic do chuyển hóa yếm khí trong thiếu oxy.

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị bao gồm cho thở oxy. Oxy 100% được cung cấp qua thiết bị không thở lại sẽ làm giảm thời gian bán thải của CO xuống 60 đến 90 phút. Oxy cao áp (Hyperbaric oxygen–HBO) sẽ giảm thời gian này xuống 20 đến 30 phút. Hầu hết các bệnh nhân sẽ cần phải được vận chuyển đến các trung tâm y tế tuyến trên để điều trị oxy cao áp, do đó, cải thiện PNS hoặc ngăn ngừa DNS và không chỉ làm giảm thời gian bán thải của CO là cơ sở cho việc sử dụng oxy cao áp.
 - Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên ủng hộ sử dụng HBO trong nhiễm độc khí CO (*Ann Emerg Med* 1995;25:474; *N Engl J Med* 2002;347(14):1057) trong khi có nghiên cứu kết luận rằng nó không hiệu quả (*Lancet* 1989;334:414; *Med J Aust* 1999; 170(5):203). Các nghiên cứu này khác nhau về tiêu chuẩn chọn lựa, phác đồ điều trị và đánh giá kết quả.
 - Chỉ định và lợi ích của HBO còn đang tranh cãi và cần nghiên cứu thêm (*Cochrane Database Syst Rev* 2011 ngày 13 tháng 4,(4):CD002041). Chỉ định được gợi ý bao gồm ngất, hôn mê, thiếu hụt thần kinh, PNS, thiếu máu cục bộ cơ tim, toan chuyển hóa nặng, mang thai và CO >25% .
 - HBO có các nguy cơ cao gồm co giật do oxy, chấn thương áp lực, chứng sợ hãi bị giam trong phòng kín và rách màng nhĩ. Ngoài ra, một khi ở trong phòng, tiếp cận bệnh nhân bị hạn chế và phá rung chuyển nhịp không thể tiến hành được.

- Điều trị hô trợ gồm bảo vệ đường thở và hỗ trợ thông khí, thuốc vận mạch khi tụt huyết áp, và điều trị bất cứ tổn thương đi kèm nào khác ví dụ như nếu bệnh nhân bị bỏng khi cháy nhà.

BIẾN CHỨNG

- Nếu bệnh nhân sống sót sau khi tiếp xúc, những biến chứng lâu dài đáng sợ nhất sau khi ngộ độc khí CO là DNS và PNS.
- Các dấu hiệu và triệu chứng của DNS thay đổi và không có một định nghĩa chuẩn. Chúng bao gồm khó chịu, mệt mỏi, nhức đầu, các vấn đề về trí nhớ, liệt, sa sút trí tuệ, bệnh lý thần kinh, loạn thần và mù vỏ não (*Ann Emerg Med* 1995;25:474).

Phụ lục A

Liệu pháp miễn dịch và dự phòng sau phơi nhiễm

Carlos A. Q. Santos, Victoria J. Fraser

GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

- **Liệu pháp miễn dịch chủ động:** thúc đẩy sự phát triển của đáp ứng miễn dịch nguyên phát một cách bền vững (tăng sinh tế bào B, đáp ứng kháng thể, tăng tính nhạy cảm với tế bào T) như tái phơi nhiễm với mầm bệnh dẫn tới phản ứng thứ phát giúp bảo vệ chống lại sự phát triển của bệnh (Bảng A-1).
- **Liệu pháp miễn dịch thụ động:** bao gồm việc sử dụng các globulin miễn dịch (immune globulins-IG) giúp bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng tạm thời. Liệu pháp miễn dịch thụ động thường được sử dụng cho vật chủ với khả năng hạn chế trong tăng đáp ứng miễn dịch nguyên phát sau khi hoạt hóa hệ miễn dịch, ví dụ trường hợp phơi nhiễm với mầm bệnh xảy ra trước khi vật chủ được tiêm vắc-xin hoặc để bảo vệ chống lại bệnh qua trung gian độc tố (Bảng A-2 và A-3).
- **Dự phòng sau phơi nhiễm** cần thực hiện sau khi phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh qua đường máu tại cơ sở y tế (Bảng A-4) và sau khi tiếp xúc với các tác nhân khủng bố sinh học (Bảng A-5).
- **Trách nhiệm của nhân viên y tế** về vấn đề liệu pháp miễn dịch bao gồm
 - Thực hiện theo các hướng dẫn về vắc-xin.
 - Lưu trữ hồ sơ (loại vắc-xin, liều dùng, vị trí và đường dùng, ngày sử dụng vắc-xin, ngày sử dụng liều tiếp theo, nhà sản xuất và số lô sản xuất, tên, chức vụ của người thực hiện).
 - Báo cáo về tác dụng phụ (Hệ thống báo cáo tác dụng phụ của vắc-xin Hoa Kỳ [Vaccine Adverse Events Reporting System–VAERS], <http://vaers.hhs.gov/index> 1-800-822-7967).
- Số điện thoại tư vấn thêm của Phòng tiêm chủng tại Trung tâm Phòng ngừa và Kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ (Centers for Disease Control–CDC) (1-404-639-8225).

Bảng A-1	Tiêu chung cho người trưởng thành ở Hoa Kỳ		
Vắc-xin, Liều dùng	Những người được chỉ định tiêm vắc-xin	Chống chỉ định	Thận trọng
Influenza Vắc-xin cúm bất hoạt ba hóa trị (Trivalent inactivated vaccine–TIV): 0,5 mL IM (tiêm bắp) Vắc-xin cúm sống giảm độc lực (Live attenuate vaccine–LAV) (<i>FluMist</i>) 0,2 mL sử dụng đường mũi trước mỗi mùa cúm hàng năm .	Tất cả mọi người, tiêm trước mỗi mùa cúm hàng năm. Người 6 tháng tuổi, bao gồm phụ nữ mang thai có thể nhận được TIV. Người lớn khỏe mạnh, người không phải phụ nữ mang thai dưới 50 tuổi mà không có các bệnh có nguy cơ cao có thể sử dụng LAV hoặc TIV. Nhân viên y tế chăm sóc những bệnh nhân suy giảm miễn dịch (v.d., người cần được chăm sóc trong môi trường cách ly) nên dùng TIV hơn là LAV. Những người khác nên sử dụng TIV.	TIV và LAV. Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau bất kỳ liều vắc-xin phòng cúm nào trước đó hoặc dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin như protein. LAV: Úc chế miễn dịch, các bệnh mạn tính nhất định như: hen, đái tháo đường, bệnh tim hoặc bệnh thận; mang thai.	Bệnh cấp tính ở mức độ trung bình hoặc nặng có hoặc không có sốt, hội chứng Guillain–Barre (GBS) trong vòng sáu tuần sau khi tiêm phòng phòng cúm trước đó. LAV: dùng kháng virus (amantadine, rimantadine, oseltamivir hay zanamivir) 48 giờ trước khi sử dụng vắc-xin, tránh sử dụng các thuốc kháng virus này trong vòng 14 ngày sau khi sử dụng vắc-xin.

**Tiêm nhắc lại vắc-xin
uốn ván, bạch hầu
(Tetanus, diphtheria–
Td)/Tiêm nhắc lại
vắc-xin uốn ván, bạch
hầu, ho gà (Tetanus
diphtheria, pertussis–
Tdap)**

Td: 0,5 mL IM

Tdap: 0,5 mL IM.

Tất cả mọi người, tiêm nhắc lại 10 năm một lần.

Tdap tiêm 1 lần cho người lớn chưa được tiêm Tdap trước đây hoặc cho người mà không rõ về tình trạng sử dụng vắc-xin thay cho 1 mũi tiêm Td nhắc lại sau 10 năm. Người lớn mà không nhớ các mũi đã tiêm hoặc không tiêm đầy đủ 3 mũi vắc-xin chính với vắc-xin chứa Td nên bắt đầu tiêm hoặc hoàn thành các mũi vắc-xin chính.

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm liều vắc-xin trước đó hoặc dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin.

Đối với Tdap:

Bệnh não (v.d., như hôn mê, giảm nhận thức hoặc co giật kéo dài) không phải do yếu tố khác gây ra trong vòng 7 ngày sau khi sử dụng liều vắc-xin Tdap hoặc vắc-xin độc tố bạch hầu, độc tố uốn ván và ho gà (diphtheria and tetanus toxoids and pertussis–DTP) hoặc vắc-xin bạch hầu, độc tố uốn ván và ho gà không có màng tế bào (diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis–DTaP).

Bệnh cấp tính ở mức độ trung bình hoặc nặng có hoặc không có sốt.

GBS trong vòng sáu tuần sau khi tiêm liều vắc-xin có thành phần độc tố uốn ván trước đó, tiền sử phản ứng quá mẫn với vắc-xin giải độc tố bạch hầu.

Đối với Tdap: Rối loạn thần kinh tiến triển hoặc không ổn định, co giật không kiểm soát được hoặc bệnh não tiến triển cho tới khi phác đồ điều trị được đưa ra và bệnh ổn định.

Bảng A-1	Tiêu chủng cho người trưởng thành ở Hoa Kỳ (Tiếp theo)		
Vắc-xin, Liều dùng	Những người được chỉ định tiêm vắc-xin	Chống chỉ định	Thận trọng
Vắc-xin phòng thủy đậu 0,5 mL SC (tiêm dưới da), 2 mũi. Mùi sau cách mũi trước 4 tới 8 tuần.	Tất cả mọi người chưa có miễn dịch với bệnh. Cân nhắc đặc biệt đối với người có sự tiếp xúc gần người có nguy cơ cao bị bệnh nặng (v.d., người chăm sóc cho bệnh nhân và người trong gia đình có tiếp xúc với người có tình trạng suy giảm miễn dịch) và có nguy cơ cao phơi nhiễm hoặc truyền nhiễm (v.d., giáo viên, nhân viên chăm sóc trẻ, người làm việc và các nhân viên của các cơ sở chính quy, sinh viên các trường đại học, quân nhân, thanh thiếu niên và người lớn sống trong cùng một hộ gia đình với trẻ em, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (không mang thai) và các khách du lịch quốc tế).	Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm phòng liều vắc-xin trước đó hoặc dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin. Suy giảm miễn dịch nghiêm trọng đã được biết đến (v.d., do bệnh lý huyết học và khối u đặc, điều trị bằng hóa chất, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài hoặc những người nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch nghiêm trọng.	Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm phòng liều vắc-xin trước đó hoặc dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin. Suy giảm miễn dịch nghiêm trọng đã được biết đến (v.d., do bệnh lý huyết học và khối u đặc, điều trị bằng hóa chất, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài hoặc những người nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch nghiêm trọng.

Vắc-xin phòng HPV**(Human papillomavirus)**

HPV hóa trị bốn (HPV4):
0,5mL IM, 3 liều, liều

thứ hai và liều thứ ba
được dùng ở thời điểm
2 và 6 tháng sau liều
đầu tiên.

Vắc-xin phòng bệnh Zona

0,65 mg SC một lần.

Nữ giới: Sử dụng cho độ tuổi 11 hoặc 12
và từ 13 tới 26 tuổi nếu chưa được tiêm
vắc-xin trước đó.

Nam giới: sử dụng cho độ tuổi 11 tới 12 và từ
13 tới 21 tuổi nếu chưa được tiêm vắc-xin
trước đó. Nam giới từ 22 tới 26 tuổi có
thể được tiêm vắc-xin; HPV4 được khuyến
cáo ở người nam quan hệ tình dục đồng
giới (men who have sex with men—MSM)
trên 26 tuổi mà chưa tiêm bất kỳ mũi vắc-
xin nào khi họ còn trẻ.

Những người trên 60 tuổi bắt kể họ có tiền
sử nhiễm virus herpes zoster trước đó hay
không.

Phản ứng dị ứng nghiêm
trọng (v.d., sốc phản vệ)
sau khi tiêm phòng liều
vắc-xin trước đó hoặc
dị ứng với bất kỳ thành
phần nào của vắc-xin.

Phản ứng dị ứng nghiêm
trọng (v.d., sốc phản vệ)
sau khi tiêm phòng hoặc
dị ứng với bất kỳ thành
phần nào của vắc-xin.

Suy giảm miễn dịch nghiêm
trọng đã được biết đến
(v.d., như bệnh huyết học
và khối u đặc, điều trị
hóa chất, suy giảm miễn
dịch bẩm sinh, liệu pháp
ức chế miễn dịch kéo dài
hoặc người nhiễm HIV
có suy giảm miễn dịch
nghiêm trọng).

Phụ nữ mang thai.

Bệnh cấp tính ở mức độ vừa
hoặc nặng mà không có sốt.
Phụ nữ mang thai.

Bệnh cấp tính ở mức độ vừa
hoặc nặng mà không có sốt.
Dùng kháng virus đặc hiệu
trong vòng 24 giờ trước khi
tiêm vắc-xin, nếu có thể, hãy
trì hoãn việc sử dụng kháng
vi rút trong vòng 14 ngày
sau khi tiêm vắc-xin.

Vắc-xin, Liều dùng

Vắc-xin phòng sởi, quai bị, rubella (Measles, mumps, rubella—MMR)
0,5 mL SC, một hoặc 2 liều.

Những người được chỉ định tiêm vắc-xin

Người lớn sinh sau năm 1957, trừ khi đã có miễn dịch.
Thành phần phòng sởi/quai bị: Thông thường liều thứ hai của vắc-xin MMR được tiêm ít nhất 28 ngày sau liều thứ nhất, được khuyến nghị cho người lớn là sinh viên các trường đại học, cao đẳng, trung cấp, nghề, người làm việc tại các cơ sở y tế hoặc có kế hoạch đi du lịch nước ngoài. Người đã nhận được vắc-xin sởi bất hoạt (chết) hoặc vắc-xin sởi mà không biết rõ loại nào từ năm 1963 đến 1967 hoặc người đã được tiêm vắc-xin trước năm 1979 với vắc-xin quai bị chết hoặc vắc-xin quai bị không biết rõ loại mà có nguy cơ cao bị nhiễm trùng quai bị. (V.d., nhân viên y tế) nên cân nhắc việc tiêm lại 2 mũi vắc-xin MMR.

Thành phần phòng rubella: Đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, cần phải được xác định có miễn dịch rubella. Nếu không có miễn dịch, phụ nữ mang thai phải được tiêm chủng. Phụ nữ mang thai không có miễn dịch phải tiêm chủng vắc-xin MMR sau khi sinh hoặc chấm dứt thai kỳ và trước

Chống chỉ định

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) với thành phần của vắc-xin.

Suy giảm miễn dịch nghiêm trọng đã được biết đến (v.d., bệnh huyết học và khối u đặc, điều trị hóa chất, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch kéo dài hoặc những người nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch nghiêm trọng).

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Bệnh cấp tính ở mức độ vừa hoặc nặng mà không có sốt. Gần đây (trong vòng 11 tháng) nhận các chế phẩm máu chứa các kháng thể (khoảng thời gian cụ thể phụ thuộc vào chế phẩm).

Có tiền sử bị giảm tiểu cầu hoặc ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Cần làm test da tuberculin (tuberculin skin testing—TST). Vắc-xin sởi ức chế tạm thời hoạt động của tuberculin. Vắc-xin chứa yếu tố phòng sởi có thể được tiêm cùng ngày với TST. Nếu đã tiêm vắc-xin MMR, xét nghiệm nên được trì hoãn ít nhất là 4 tuần sau khi tiêm vắc-xin.

Vắc-xin phòng phế cầu khuẩn (pneumococcal polysaccharide vaccine—PPSV)
0,5 mL IM, 1 hoặc 2 mũi.

Vắc-xin ban đầu: Người lớn 65 tuổi chưa từng được tiêm vắc-xin PPSV; người lớn 65 tuổi có bệnh phổi mạn tính, bệnh gan mạn tính, nghiện rượu, cấy ghép ốc tai điện tử, rò rỉ dịch não tủy, các tình trạng suy giảm hệ miễn dịch và không có khả năng đáp ứng miễn dịch và suy giảm chức năng lách hoặc bị cắt lách, người sống trong viện dưỡng lão hoặc nằm viện lâu, người hút thuốc lá và bị nhiễm HIV.

Tiêm nhắc lại sau 5 năm khi tiêm mũi đầu tiên: Người từ 19 tới 64 tuổi bị suy thận mạn tính hoặc hội chứng thận hư, suy giảm chức năng lách hoặc đã bị cắt lách và người có các tình trạng suy giảm hệ miễn dịch và người 65 tuổi.

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm liều vắc-xin trước đó hoặc dị ứng với thành phần của vắc-xin.

Bệnh cấp tính mức độ vừa hoặc nặng mà không có sốt.

(còn tiếp)

Vắc-xin, Liều dùng	Những người được chỉ định tiêm vắc-xin	Chống chỉ định	Thận trọng
--------------------	--	----------------	------------

Não mô cầu

Vắc-xin não mô cầu liên hợp (meningococcal conjugate vaccine—MCV4)

Vắc-xin não mô cầu polychaccaride (Meningococcal polysaccharide vaccine—MPSV4)

0,5 mL SC, 1 hoặc nhiều mũi.

Viêm gan A

1 mL IM, nhắc lại 6–12 tháng (Havrix) hoặc 6–18 tháng (Vaqta)

Nếu sử dụng Twinrix, 1 mL IM tại thời điểm 0, 1 và 6 tháng; ngoài ra áp dụng vào ngày 0, 7, và 21 tới 30, sau đó nhắc lại vào tháng thứ 12.

Những người được chỉ định tiêm vắc-xin

Một mũi: Các nhà vi sinh vật thường xuyên phơi nhiễm để phân lập vi khuẩn não mô cầu (*Neisseria meningitidis*), quân nhân và người đi du lịch hoặc sống ở quốc gia là vùng dịch tě hoặc dịch tě cao của bệnh viêm màng não do não mô cầu, sinh viên năm đầu tới 21 tuổi sống trong ký túc xá mà chưa được tiêm vắc-xin hoặc sau sinh nhật lần thứ 16.

Hai mũi: Người bị nhiễm HIV.

Tiêm nhắc lại vắc-xin sau 5 năm: Người suy giảm chức năng lách hoặc những người liên tục thiếu hụt các thành phần bổ thể.

Lưu ý: MCV4 được ưu tiên ở người 55 tuổi; MPSV4 khuyến nghị ở người 56 tuổi.

Bất kỳ người nào muốn phòng tránh virus viêm gan A (hepatitis A virus—HAV) và những người sau: MSM; nghiên chích, nhân viên phòng thí nghiệm phơi nhiễm với HAV; có bệnh gan mạn tính đã nhận được yếu tố chống đông máu, khách du lịch tới quốc gia có tỷ lệ mắc HAV cao và trung bình, có tiếp xúc gần gũi với con nuôi được nhận từ các nước có tỷ lệ mắc HAV trung bình và cao trong 60 người đầu sau khi đến.

Chống chỉ định

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm liều vắc-xin trước đó hoặc dị ứng với thành phần của vắc-xin.

Thận trọng

Bệnh cấp tính ở mức độ vừa hoặc nặng mà không có sốt.

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm liều vắc-xin trước đó hoặc dị ứng với thành phần của vắc-xin.

Bệnh cấp tính ở mức độ vừa hoặc nặng mà không có sốt.
Phụ nữ mang thai.

Viêm gan B

1 mL IM (vào cơ delta) ở thời điểm 0, 1, và 6 tháng (Engerix, recombivax);

Nếu sử dụng Twinrix, 1 mL IM tại thời điểm 0, 1 và 6 tháng; ngoài ra áp dụng vào ngày 0, 7, 21 tới 30, và tiêm nhắc lại vào tháng 12.

Với người trưởng thành đang chạy thận nhân tạo hoặc có các tình trạng suy giảm miễn dịch khác: 1 liều 40 g/mL (Recombivax) tiêm làm 3 mũi hoặc 2 liều 20 g/mL dùng đồng thời trong liệu trình 4 mũi ở thời điểm 0, 1, 2 và 6 tháng.

Bất kỳ người nào muốn phòng tránh virus viêm gan B (hepatitis B virus–HBV) và những người sau: có nhiều bạn tình (v.d., có nhiều hơn 1 bạn tình trong vòng 6 tháng trước), người đang muốn khám và điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục (sexually transmitted disease–STD); nghiện chích; đồng tính nam; nhân viên y tế, nhân viên bảo vệ công cộng, người bị đáitháo đường 60 tuổi, người bị đáitháo đường >60 tuổi theo chỉ định của bác sĩ điều trị cần thiết tăng quản lý đường huyết dài hạn tại các cơ sở y tế, có khả năng bị nhiễm viêm gan B và có thể có đáp ứng miễn dịch từ vắc-xin, người bị bệnh thận giai đoạn cuối, người bị nhiễm HIV, người bị bệnh gian mạn tính, sống cùng nhà hoặc có quan hệ tình dục với người bị nhiễm HBV mạn tính, khách du lịch tới quốc gia có tỷ lệ lưu hành HBV cao và trung bình; tất cả người lớn trong các cơ sở sau: cơ sở xét nghiệm và điều trị STD và HIV, cơ sở cung cấp dịch vụ phòng ngừa và điều trị việc lạm dụng thuốc, cơ sở cải tạo, chương trình suy thận giai đoạn cuối, các cơ sở giáo dục cho những người khuyết tật.

Phản ứng dị ứng nghiêm trọng (v.d., sốc phản vệ) sau khi tiêm liều vắc xin trước đó hoặc dị ứng với thành phần của vắc-xin.

Bệnh cấp tính ở mức độ vừa hoặc nặng mà không có sốt.

Bảng A-2**Liệu pháp miễn dịch thụ động**

Bệnh	Chỉ định và liều
Bạch hầu	Khi nghi ngờ mắc bệnh bạch hầu đường hô hấp: sử dụng thuốc giải độc tố bạch hầu (DAT-huyết thanh ngựa) 20.000–120.000 U tiêm tĩnh mạch sau khi được nuôi cấy (dùng cùng với thuốc kháng sinh). Phải tiêm sớm: xấp xỉ 10% nguy cơ quá mẫn và/hoặc bệnh huyết thanh, nếu có tiền sử bị dị ứng từ trước thì nên nói với bác sĩ; cần làm test lấy da với liều pha loãng tỷ lệ 1:100; chuẩn bị sẵn epinephrine. Thường không được khuyến nghị với những người trong cùng một gia đình vì có nguy cơ cao sốc phản vệ, bệnh huyết thanh và hiệu quả tương đương với điều trị dự phòng kháng khuẩn (benzathine penicillin, 1,2 million U IM 1 lần hoặc erythromycin, 500 mg 4 lần mỗi ngày từ 7–10 ngày). Hiện không có sẵn ở thị trường Mỹ, tuy nhiên có thể có tại CDC (404 – 639 – 2889).
Viêm gan A	Sau phơi nhiễm: Trong vòng 14 ngày sau khi tiếp xúc với người có nguy cơ cao (những người sống cùng nhà chưa được tiêm vắc xin hoặc có quan hệ tình dục với người bị nhiễm, công nhân xử lý thực phẩm bị nhiễm; tất cả các nhân viên và trẻ em tại trung tâm chăm sóc ban ngày nơi có từ một trường hợp mắc bệnh hoặc khi các trường hợp xảy ra trong từ 2 hộ gia đình có người thuộc trung tâm; cân nhắc tới các thành viên trong gia đình mà có trẻ tham gia vào trung tâm chăm sóc sức khỏe ban ngày trong thời gian dịch bùng phát [các trường hợp thuộc từ 3 gia đình trở lên] — globulin miễn dịch (immune globulin—IG), 0,02 mL/kg tiêm bắp ¹ hoặc vắc-xin HAV, 1 mL tiêm bắp. Với những người khỏe mạnh từ 12 tháng tuổi tới 40 tuổi, khuyến khích sử dụng vắc-xin HAV.
Viêm gan B	Trước phơi nhiễm: Khuyến khích sử dụng vắc-xin dự phòng (Xem Bảng A-1).
Sởi	Sau phơi nhiễm: Xem Bảng A-7.
Dại	Xem Bảng từ A-6 đến A-9.
Uốn ván	Xem Bảng A-3.
Thủy đậu	Vắc-xin, 0,5 mL SC trong vòng 3 ngày sau khi tiếp xúc (có thể có hiệu quả trong vòng 5 ngày sau tiếp xúc với virus) hoặc globulin miễn dịch thủy đậu – zona (<i>VarizIG</i>), 1 ống (125 U) tiêm bắp cho mỗi 10 kg trọng lượng (tối thiểu là 125 U và tối đa là 625 U) trong vòng 96 giờ sau khi tiếp xúc ^{2,3} .

(còn tiếp)

Bảng A-2**Liệu pháp miễn dịch thụ động (*Tiếp theo*)**

¹Có thể đặt hàng từ các nhà phân phối sau; giao hàng trong vòng 24 giờ: Alternative Site Distributors (1-800-837-5403), bioCare Division, Blood Systems, Inc (1-800-304-3064), Health Coalition (1-800-997-8846), NHS (1-800-221-7180), FFF Enterprise (1-800-843-7477), Nationwide (1-800-997-8846), NHS (1-800-344-6087). Sốc phản vệ đã được báo cáo sau khi tiêm (immunoglobulin-IG) trong những người thiếu hụt IgA.

²Vắc-xin sống (MMR, varicella zoster virút [varicella zoster virus – VZV]) nên được trì hoãn sau khi tiêm IG (3 tháng với MMR, 5 tháng với VZV). Những bệnh nhân đã tiêm MMR trong vòng 2 tuần sau khi tiêm IG hoặc VZV trong vòng 3 tuần trước IG nên tiêm nhắc lại.

³Có sẵn thông qua các giao thức mở rộng tài trợ bởi Cangene Corporation/FFF Enterprises (1-800-843-7477), giao hàng trong vòng 24 giờ.

CDC: Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ; DAT, direct antiglobulin test, xét nghiệm trực tiếp phát hiện kháng thể, HAV: virus viêm gan A; IM: tiêm bắp; IV: tiêm tĩnh mạch; MMR: sởi, quai bị, rubella.

Bảng A-3**Dự phòng uốn ván**

**Tiền sử tiêm
chủng phòng
uốn ván
(Số liều)**

Vết thương sạch, nhỏ

Vết thương khác

Sử dụng Td

Sử dụng TIG^a

Sử dụng Td

Sử dụng TIG

Không biết hoặc
< 3 liều

Có

Không

Có

Có

≥ 3 liều

Chỉ khi liều cuối
cùng nhận
được 10 năm

Không

Không

^a250 U tiêm bắp, dùng đồng thời với Td tiêm ở một vị trí khác.

Td, tetanus-diphtheria, uốn ván-bạch hầu; TIG, tetanus immune globulin, globulin miễn dịch kháng uốn ván.

Bảng A-4

Hướng dẫn sau phơi nhiễm với tác nhân truyền bệnh qua đường máu do yếu tố nghề nghiệp¹

Mầm bệnh**Điều trị**HIV^{2,3}

Với phơi nhiễm NGUY CƠ THẤP (v.d., tổn thương do kim lõi đặc và vết thương nông ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp⁴, hoặc nhất là các tiếp xúc với niêm mạc hoặc không tiếp xúc da với máu, các chất dịch có chứa nhiều máu hoặc bệnh phẩm tiềm ẩn nguy cơ nhiễm trùng khác như dịch não tủy, dịch ối), hai thuốc dự phòng sau phơi nhiễm (postexposure prophylaxis—PEP) trong 4 tuần được khuyến nghị. Các phác đồ thuốc có thể sử dụng bao gồm: (i) Truvada (tenofovir 300 mg phối hợp với emtricitabine 200 mg) một viên mỗi ngày hoặc (ii) Combivir (zidovudine 300 mg phối hợp với lamivudine 150 mg) một viên 2 lần mỗi ngày.

Cho các phơi nhiễm có NGUY CƠ CAO (v.d., bất kỳ phơi nhiễm nào do kim nòng rỗng, bị kim đâm sâu, có máu trên các thiết bị hoặc kim tiêm được sử dụng tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân; chấn thương qua da từ các bệnh nhân có nguy cơ cao⁵, hoặc tiếp xúc diện rộng với với các chất dịch của bệnh nhân có nguy cơ cao⁵), một loại thuốc thứ 3 nên được phối hợp với phác đồ 2 thuốc đã nêu ở trên trong 4 tuần. Các khả năng có thể: (i) Kaletra (lopinavir 200 mg phối hợp với ritonavir 50 mg cho mỗi viên thuốc) 2 viên 2 lần mỗi ngày HOẶC, (ii) atazanavir 300 mg 1 viên nang mỗi ngày kết hợp với ritonavir 100 mg một viên nang mỗi ngày (theo MMWR 2005; 54 (RR09): 1–17).

Hỗ trợ lựa chọn một phác đồ có thể gọi đường dây nóng các bác sĩ lâm sàng tuyến trên cấp quốc gia hoặc một chuyên gia truyền nhiễm.

Với tiếp xúc chất khác (v. d., nước tiểu), điều trị không được khuyến nghị trừ khi có dây lỗ máu.

(còn tiếp)

Bảng A-4

Hướng dẫn sau phơi nhiễm với tác nhân truyền bệnh qua đường máu do yếu tố nghề nghiệp¹ (Tiếp theo)**Mầm bệnh****Điều trị****Viêm gan B**

Với các chấn thương qua da tiếp xúc với máu hoặc các chất dịch chứa máu:

Nhân viên y tế chưa tiêm vắc-xin: tiêm globulin miễn dịch chống virus viêm gan B (hepatitis B immunoglobulin-HBIG), 0,06 mL/kg tiêm bắp, trong vòng 96 giờ sau khi tiếp xúc với VÀ bắt đầu tiêm các mũi vắc-xin viêm gan B.

Đối với nhân viên y tế đã được tiêm vắc-xin viêm gan B: đáp ứng miễn dịch đã biết: không điều trị; không có đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm mũi đầu: HBIG × 1 và bắt đầu tiêm nhắc lại; không có đáp ứng sau khi tiêm nhắc lại: HBIG × 2 liều, mỗi liều cách nhau 1 tháng; đáp ứng kháng thể không rõ: kiểm tra hiệu giá anti-HBs; nếu 10 IU/mL: không cần điều trị; nếu <10 IU/mL: HBIG × 1 và tiêm nhắc lại vắc-xin.

Viêm gan C

Globulin miễn dịch và PEP không có hiệu quả. Cần đảm bảo sự theo dõi bệnh nghề nghiệp với các xét nghiệm đánh giá tình trạng nền và các hậu quả trong quá trình theo dõi.

¹Tất cả các tiếp xúc với máu và chất dịch cơ thể nên được báo cáo với cơ quan quản lý bệnh nghề nghiệp. Các bệnh nhân nên được xét nghiệm HIV (có sự đồng ý), kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (hepatitis B surface antigen-HbsAg) và kháng thể kháng virus viêm gan C (anti-HCV).

²Với việc tiếp xúc với bệnh nhân đã biết bị HIV hoặc có nguy cơ cao bị HIV, dự phòng sau phơi nhiễm nên thực hiện càng sớm càng tốt (hiệu quả nhất là sau từ 1 tới 2 giờ, có ít bằng chứng cho thấy hiệu quả trong việc ngăn ngừa truyền nhiễm sau 24 tới 36 giờ).

³Các thuốc kháng virus khác có thể được chỉ định nếu bệnh nhân tiếp xúc có khả năng cao kháng với các thuốc thành phần trong phác đồ. Nếu điều trị này được sử dụng cho bệnh nhân nghi ngờ bị HIV, có thể dừng thuốc nếu kiểm tra thấy kháng thể HIV của bệnh nhân là âm tính, trừ khi nghi ngờ cao là nhiễm HIV cấp tính.

⁴Không có triệu chứng HIV hoặc tải lượng virus <1.500 bản sao/mL

⁵Triệu chứng nhiễm HIV, AIDS, chuyển đổi huyết thanh cấp tính hoặc tải lượng virus cao.

Bảng A-5**Dự phòng sau phơi nhiễm bằng thuốc với nhóm A khung bối sinh học theo Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ¹**

Mầm bệnh	Điều trị
Bệnh than	Người lớn: Ciprofloxacin 500 mg uống 2 lần mỗi ngày hoặc doxycycline 100 mg uống 2 lần mỗi ngày hoặc levofloxacin 500 mg uống 1 lần mỗi ngày trong 60 ngày và vắc-xin phòng bệnh than (anthrax vaccine absorbed–AVA) các mũi tiêm dưới da: liều đầu tiên tiêm càng sớm càng tốt, liều thứ hai và thứ ba tiêm sau 2 tới 4 tuần sau liều đầu tiên. ²
Độc tố botulinum	Theo dõi sát những người bị phơi nhiễm, điều trị bằng kháng độc tố equine hoặc kháng thể kháng độc tố botulinum có nguồn gốc từ người khi có dấu hiệu đầu tiên của việc mắc bệnh.
Dịch hạch thể phổi	Với các tiếp xúc gần (<2 m), doxycycline, 100 mg uống 2 lần mỗi ngày (xem phía trên về liều dùng cho trẻ em); ngoài ra có thể dùng trimethoprim-sulfamethoxazole, với tác dụng mạnh gấp đôi uống 2 lần mỗi ngày cho người lớn, 4 mg/kg trimethoprime 2 lần mỗi ngày cho trẻ em. Theo dõi cẩn thận đối với triệu chứng sốt hoặc ho, bắt đầu điều trị nhanh chóng bằng streptomycin, 1 g tiêm bắp mỗi 12 giờ, hoặc gentamicin đối với các bệnh nhân có triệu chứng.
Tularemia	Nếu các cơn bệnh được phát hiện trong giai đoạn ủ bệnh: ciprofloxacin hoặc doxycycline đường uống trong 14 ngày (xem ở phần liều dùng ở giai đoạn sớm); nếu không nhận biết được cơn bệnh cho tới khi có nhiều người biểu hiện bệnh, cần theo dõi chặt chẽ những người tiếp xúc, bắt đầu điều trị đường tiêm khi có dấu hiệu đầu tiên của bệnh.
Đậu mùa	Thời điểm lý tưởng để tiêm vắc-xin ³ là trong vòng 3 ngày sau khi tiếp xúc, tiêm vắc-xin 4 đến 7 ngày sau khi tiếp xúc có thể mang lại một vài sự bảo vệ.

¹Khi bị tấn công bởi tác nhân khung bối sinh học, để xem các khuyến nghị mới nhất có thể truy cập vào trang web của CDC: <http://www.cdc.gov>.

²AVA có sẵn ở CDC (<http://www.cdc.gov>) và thông qua các tổ chức y tế trong và ngoài nước.

³Các đánh giá về rủi ro và lợi ích cá nhân nên được thực hiện. Nhìn chung tiêm vắc-xin trong các trường hợp có các tiếp xúc với người bị bệnh đậu mùa được khuyến nghị thậm chí khi có sự hiện diện của các chống chỉ định thông thường (tiền sử hoặc có sự xuất hiện của eczema, viêm da dị ứng; các bệnh cấp tính, mạn tính khác hoặc các tình trạng bong tróc da; suy giảm miễn dịch; mang thai hoặc có ý định mang thai trong vòng 4 tuần đầu, đang cho con bú, trẻ dưới 1 tuổi). Nếu một người đã tiếp xúc mà từ chối việc tiêm vắc-xin phòng bệnh thì chiến lược dự phòng là cần cách ly trong vòng 19 ngày.

Bảng A-6

Chế phẩm sinh học bệnh dại săn có – Hoa Kỳ, 2008

Vắc-xin bệnh dại ở người	Tên sản phẩm	Nhà sản xuất	Liều	Chỉ định
Vắc-xin tế bào lưỡng bội người	Imovax rabies	Sanofi Pasteur Phone: 800 – 822 – 2463 Website: http://www.place.com/	1 mL IM	Trước hoặc sau phơi nhiễm ¹
Vắc-xin tế bào phôi gà tinh chế	RabAvert	Novartis Vaccine và Diagnostics Phone: 800 – 244 – 7668 Website: http://www.rabavert.com	1 mL IM	Trước hoặc sau phơi nhiễm ¹
Globulin miễn dịch kháng dại	Imogam Rabies-HT	Sanofi Pasteur Phone: 800 – 822 – 2463 Website: http://www.vaccine.place.com/products/	20 IU/kg Dùng tại chỗ ²	
	HyperRab S/D	Talecris Biotherapeutics Bayer Biological Products Phone: 800 – 243 – 4153 Website: http://www.talecris-pi.info	20 IU/kg Dùng tại chỗ ²	Chỉ dùng sau khi phơi nhiễm

¹Với dự phòng sau phơi nhiễm, tiêm vắc-xin vào các ngày 0, 3, 7, 14 và 28 cho các bệnh nhân chưa từng được tiêm vắc-xin phòng dại trước đây vào ngày 0, 3 cho những bệnh nhân đã được tiêm vắc-xin phòng dại trước đó. Với dự phòng trước phơi nhiễm, tiêm vào các ngày 0, 7 và 21 hoặc 28.

²Lượng sản phẩm đưa vào càng nhiều càng dễ dàng xâm nhập về mặt giải phẫu vào bên trong và xung quanh vết thương. Sản phẩm còn lại nên được tiêm bắp vào cơ delta hoặc cơ tú đầu (tại vị trí khác với vị trí tiêm vắc-xin để giảm thiểu sự tương tác có thể xảy ra).

Theo Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ. Phòng chống bệnh dại ở người—United states, 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57:1.

Bảng A-7**Bệnh đại hướng dẫn dự phòng trước phơi nhiễm – Hoa Kỳ, 2008****Loại nguy cơ, bản chất của nguy cơ**

Liên tục — sự xuất hiện của virus một cách liên tục, thường ở mức cao, sự phơi nhiễm đặc hiệu có thể không được nhận thấy. Phơi nhiễm do bị cắn, không bị cắn hoặc phơi nhiễm với tác nhân dưới dạng khí lơ lửng trong không trung.

Thường gặp — Sự phơi nhiễm thường xảy ra bất ngờ, với nguồn phơi nhiễm đã được xác nhận, nhưng sự phơi nhiễm cũng có thể không được nhận thấy. Phơi nhiễm do bị cắn, không bị cắn hoặc dưới dạng khí dung (aerosol).

Không thường gặp (Nhiều hơn ở trong quần thể nói chung) — Sự phơi nhiễm gần như luôn luôn xảy ra bất ngờ với căn nguyên đã được xác định. Phơi nhiễm do cắn hoặc không bị cắn.

Hiếm khi (trong quần thể dân cư nói chung) — Sự phơi nhiễm luôn luôn xảy ra bất ngờ với căn nguyên đã được xác định. Phơi nhiễm cắn hoặc không cắn.

Những trường hợp điển hình

Nhân viên phòng thí nghiệm nghiên cứu bệnh đại; nhân viên sản xuất chế phẩm sinh học bệnh đại.

Nhân viên phòng thí nghiệm chẩn đoán bệnh đại, những người ở trong hang động (cavers), bác sĩ thú y và nhân viên, và nhân viên kiểm soát động vật và các loài hoang dã trong khu vực nơi bệnh đại là bệnh dịch của súc vật. Tất cả người thường xuyên tiếp xúc với dơi.

Bác sĩ thú y và nhân viên kiểm soát động vật làm việc với những động vật trên cạn trong khu vực nơi bệnh đại không phổ biến hoặc rất hiếm. Sinh viên thú y. Những du khách thăm quan địa điểm nơi bệnh đại là bệnh dịch của súc vật và đến trực tiếp cơ sở chăm sóc y tế dành cho bệnh nhân đại.

Trong quần thể dân cư nói chung, bao gồm những người trong khu vực nơi bệnh đại là bệnh dịch của súc vật.

Khuyến cáo trước khi xảy ra phơi nhiễm

Dự phòng cơ bản.¹
Kiểm tra huyết thanh mỗi 6 tháng; tiêm vắc-xin liều tăng cường² nếu nồng độ kháng thể dưới mức có thể chấp nhận được.³

Dự phòng cơ bản.¹
Kiểm tra huyết thanh mỗi 2 năm; tiêm vắc-xin tăng cường² nếu nồng độ kháng thể dưới mức có thể chấp nhận được.³

Dự phòng cơ bản.¹
Không kiểm tra huyết thanh hoặc tiêm vắc-xin tăng cường.

Không cần thiết phải tiêm chủng.

(còn tiếp)

Bảng A-7

Bệnh dại hướng dẫn dự phòng trước phơi nhiễm – Hoa Kỳ, 2008 (Tiếp theo)

¹Cơ bản: vắc-xin tế bào lưỡng bội người (Human diploid cell vaccine–HDCV) hoặc vắc-xin tế bào phôi gà tinh chế đã được kiểm tra (purified check embryo cell vaccine–PCECV): 1 mL tiêm bắp (vị trí cơ delta), mỗi ngày một mũi vào các ngày 0, 7 và 21 hoặc 28.

²Tăng cường: HDCV hoặc PCECV: 1 mL tiêm bắp (vị trí cơ delta), duy nhất ngày 0.

³Nồng độ kháng thể tối thiểu có thể chấp nhận là khả năng trung hòa hoàn toàn virus khi pha loãng huyết thanh 1:5 phát hiện bằng test ức chế tập trung huỳnh quang nhanh. Cần tiêm 1 liều tăng cường nếu hiệu giá kháng thể giảm xuống dưới mức này.

Theo Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ. Phòng chống bệnh dại ở người–Hoa Kỳ, 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57:1.

Bảng A-8

Bệnh dại hướng dẫn dự phòng sau phơi nhiễm – Hoa Kỳ, 2008

Loại động vật	Đánh giá và cách xếp nhóm động vật	Những khuyến cáo dự phòng sau phơi nhiễm
Chó, mèo, và chồn sương	Khỏe mạnh và đã được theo dõi 10 ngày	Con người không cần dự phòng trừ khi động vật có dấu hiệu của bệnh dại. ¹
	Mắc bệnh dại hoặc nghi ngờ mắc bệnh dại Không biết (v.d., đã chạy thoát)	Ngay lập tức bắt đầu dự phòng Tham khảo ý kiến nhân viên y tế dự phòng
Chồn hôi, gấu trúc, cáo, và hầu hết các loài ăn thịt, dơi ²	Coi là có bệnh dại trừ khi động vật được chứng minh có các xét nghiệm âm tính ³	Xem xét dự phòng ngay lập tức
Gia súc, động vật gặm nhấm nhỏ (thỏ và thỏ rừng), các loài gặm nhấm lớn (loài Sóc macmot và hải ly), và động vật có vú khác	Xem xét riêng từng cá thể	Tham khảo ý kiến các nhân viên y tế dự phòng. Vết cắn của sóc, chuột đồng, lợn guinea, chuột nhảy, sóc chuột, chuột, chuột nhắt, động vật gặm nhấm nhỏ khác, thỏ và thỏ rừng hầu hết chưa bao giờ bắt buộc điều trị dự phòng sau phơi nhiễm.

(còn tiếp)

Bảng A-8**Bệnh dại hướng dẫn dự phòng sau phơi nhiễm – Hoa Kỳ, 2008
(Tiếp theo)**

¹Trong suốt 10 ngày theo dõi, bắt đầu dự phòng sau phơi nhiễm khi có dấu hiệu đầu tiên mắc bệnh dại ở chó, mèo, hoặc chồn sương đã cắn người. Nếu động vật có dấu hiệu lâm sàng của bệnh dại, nó cần được kiểm tra và tiêu hủy.

²Dự phòng sau phơi nhiễm cần bắt đầu sớm nhất có thể khi có phơi nhiễm với động vật hoang dã này trừ khi động vật sẵn sàng được kiểm tra và cơ sở y tế dự phòng có thể dễ dàng và nhanh chóng làm xét nghiệm kiểm tra hoặc chúng có tế bào não đã xét nghiệm âm tính với dại. Các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tính khẩn cấp của việc ra quyết định liên quan đến việc bắt đầu dự phòng sau phơi nhiễm xảy ra trước khi biết kết quả chẩn đoán bao gồm chủng loại động vật, khái quát vẻ bên ngoài và hành vi của động vật, có khả năng việc chạm trán đã gây ra sự kích động vì sự xuất hiện của con người, và mức độ nghiêm trọng và vị trí của vết cắn. Ngừng vắc-xin nếu xét nghiệm chẩn đoán của phòng thí nghiệm (v.d., các xét nghiệm kháng thể huỳnh quang trực tiếp) cho kết quả âm tính.

³Động vật nên được kiểm tra và tiêu hủy sớm nhất nếu có thể. Việc giữ để theo dõi không được khuyến khích. Theo Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ. Phòng chống bệnh dại ở người–Hoa Kỳ, 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57:1.

Bảng A-9

Bệnh đại danh mục dự phòng sau phơi nhiễm – Hoa Kỳ, 2008

Tình trạng tiêm chủng	Phương pháp điều trị	Chế độ sinh hoạt ¹
Không được tiêm phòng trước đó	Làm sạch vết thương	Tất cả các biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm cần bắt đầu ngay bằng cách lập tức làm sạch kỹ toàn bộ vết thương bằng xà phòng và nước. Nếu có sẵn một chất diệt virut như dung dịch povidone-iodine nên được dùng để tưới quanh vết thương.
	Globulin miễn dịch kháng dại (Rabies immune globulin– RIG)	Liều dùng 20 IU/kg trọng lượng cơ thể. Nếu thuận lợi về mặt giải phẫu, một liều đủ thuốc cần được dùng để thâm nhập vào quanh vết thương và phần thuốc còn lại có thể tiêm bắp tại một điểm xa vị trí đã được tiêm vaccine. Hơn nữa, RIG không được dùng với cùng một bơm kim tiêm với tiêm vaccine. Bởi vì RIG có thể úc chế một cách cục bộ sự sản sinh của kháng thể, không dùng nhiều hơn liều đã được khuyến cáo.
	Vaccine	Vaccine tế bào lưỡng bội người (Human diploid cell vaccine–HDCV) hoặc vaccine tế bào phôi gà tinh chế (purified chick embryo cell vaccine–PCECV) 1 mL tiêm bắp (vùng cơ delta), 3 liều mỗi ngày trong các ngày 0, 3, 7, 14 và 28.

(còn tiếp)

Bảng A-9

Bệnh đại danh mục dự phòng sau phơi nhiễm – Hoa Kỳ, 2008
(Tiếp theo)

Tình trạng tiêm chủng	Phương pháp điều trị	Chế độ sinh hoạt ¹
Trường hợp đã được tiêm phòng trước đó ²	Làm sạch vết thương	Tất cả cách dự phòng sau phơi nhiễm cần bắt đầu ngay bằng cách lập tức làm sạch kỹ toàn bộ vết thương bằng xà phòng và nước. Nếu có sẵn một chất diệt virut như dung dịch povidone-iodine nên được dùng để tưới quanh vết thương.
	RIG	RIG không cần dùng
	Vaccine	HDCV hoặc PCECV 1 mL IM (vùng cơ delta), ³ một liều mỗi ngày vào các ngày 0 và 3.

¹Những phác đồ này được áp dụng cho tất cả các nhóm tuổi, kể cả trẻ em.

²Bất kỳ người nào tiêm sứ đã có 1 phác đồ tiêm phòng đầy đủ trước phơi nhiễm và sau phơi nhiễm với HDCV, PCECV, hoặc vắc-xin dài hấp thụ, hoặc tiêm sứ tiêm chủng trước đó với bất kỳ loại vắc-xin phòng đại nào và có tài liệu ghi nhận về đáp ứng kháng thể với việc tiêm phòng trước.

³Vùng cơ delta là vùng duy nhất có thể chấp nhận đối với việc tiêm chủng ở người trưởng thành hoặc trẻ lớn. Với trẻ nhỏ, vùng mặt bên phía ngoài đùi có thể tiêm. Vắc-xin không bao giờ được tiêm ở vùng mông.

Theo Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ. Phòng chống bệnh đại ở người-Hoa Kỳ, 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57:1.

Phụ lục B

Kiểm soát việc lây nhiễm và khuyến nghị cách ly

Carlos A. Q.Santos, Victoria J. Fraser

GS.TS. Ngô Quý Châu, TS. Vũ Văn Giáp

- **Biện pháp dự phòng tiêu chuẩn** cần phải được thực hiện trên **tất cả bệnh nhân** ở **tất cả các thời điểm** để giảm đến mức tối thiểu nguy cơ lây nhiễm bệnh viện.
- **Thực hiện vệ sinh tay** bằng dung dịch cồn sát khuẩn dạng chà xát hoặc dạng bọt trước và sau khi tiếp xúc với bệnh nhân (bao gồm cả **sau khi** tháo găng tay), sau khi tiếp xúc với môi trường và khi chuyển từ chăm sóc bệnh nhân này sang bệnh nhân khác. Rửa tay với xà phòng và nước cần thực hiện đối với trường hợp tay đã bị nhiễm bẩn rõ ràng và sau khi tiếp xúc với những bệnh nhân đã được xác nhận hoặc nghi ngờ nhiễm *Clostridium difficile*.
- **Đeo găng tay** khi tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết của cơ thể hoặc máu.
- **Mặc áo choàng** khi quần áo có thể tiếp xúc với các chất dịch của cơ thể.
- **Đeo khẩu trang** khi làm các thủ thuật kéo dài bao gồm thực hiện việc chọc dò túi sống (v.d., chụp túi, gây tê ngoài màng cứng, hóa trị liệu nội túi).
- **Đeo khẩu trang và kính bảo vệ mắt** khi có thể bị bắn các chất dịch của cơ thể
- **Thực hiện vệ sinh đường hô hấp và khi ho một cách hợp lý** (áp dụng đối với nhân viên y tế cũng như tất cả các bệnh nhân và gia đình, bạn bè người bệnh đến thăm). Miệng và mũi phải được che lại khi ho, và các chất tiết phải được xử lý đúng cách. Vệ sinh tay phải được thực hiện sau khi tiếp xúc với dịch tiết của đường hô hấp.
- **Xử lý một cách cẩn thận** những dụng cụ sắc nhọn, kim tiêm, băng vết thương, và áo choàng chỉ dùng một lần.
- **Những biện pháp cách ly** đặc biệt cần phải được thực hiện thêm ngoài các biện pháp dự phòng tiêu chuẩn dựa vào phương thức chính của sự lan truyền vi sinh vật trong môi trường chăm sóc sức khỏe.
- **Biện pháp dự phòng lây truyền qua tiếp xúc (contact precautions, dự phòng tiếp xúc)** được dùng khi vi sinh vật có thể được lây truyền qua tiếp xúc trực tiếp giữa bệnh nhân và nhân viên y tế, hoặc qua tiếp xúc giữa bệnh nhân và những đồ vật bị nhiễm. **Ngoài các** biện pháp dự phòng chuẩn, cần phải thực hiện những việc sau:
 - **Chỉ định bệnh nhân ở một phòng riêng để cách ly** nếu có thể. Một nhóm người mắc cùng bệnh được cho phép nếu cần thiết.
 - **Mặc áo choàng và đi găng tay** khi vào trong phòng, tháo bỏ chúng đi trước khi rời khỏi phòng.

- Sử dụng một ống nghe và nhiệt kế riêng.
- Giảm thiểu tối đa tình trạng gây nhiễm môi trường xung quanh trong suốt quá trình vận chuyển bệnh nhân (v.d., bệnh nhân có thể được mặc một chiếc áo choàng).
- **Biện pháp dự phòng lây truyền qua giọt nhỏ (droplet precautions, dự phòng giọt nhỏ)** được dùng khi vi sinh vật có thể lây truyền qua các hạt của dịch tiết đường hô hấp lớn hơn 5 micron. Những hạt nhỏ tồn tại lơ lửng trong không khí trong thời gian nhất định, và sự phơi nhiễm xảy ra dưới 3 feet (1 mét) thường được coi là có thể lây truyền từ người sang người. Ngoài các biện pháp dự phòng theo tiêu chuẩn, cần phải thực hiện những việc sau:
 - **Chỉ định bệnh nhân tới phòng cách ly.** Cửa phải được đóng kín hết mức có thể. Không bắt buộc phòng phải có hệ thống xử lý không khí đặc biệt.
 - **Đeo khẩu trang phẫu thuật** trong khoảng cách 6 tới 10 feet quanh bệnh nhân.
 - **Hạn chế vận chuyển bệnh nhân và hoạt động bên ngoài phòng của bệnh nhân.** Nếu việc vận chuyển bệnh nhân bên ngoài phòng là cần thiết, bệnh nhân phải được đeo khẩu trang phẫu thuật.
- **Biện pháp dự phòng lây truyền qua không khí (airborne precautions, dự phòng không khí)** phải được thực hiện khi vi sinh vật có thể lây truyền bằng các hạt của dịch tiết đường hô hấp nhỏ hơn 5 microns. Những hạt này tồn tại lơ lửng trong không khí trong thời gian dài. Ngoài các biện pháp dự phòng theo tiêu chuẩn, cần phải thực hiện những việc sau:
 - **Chỉ định bệnh nhân tới phòng có áp suất âm.** Cửa vẫn phải đóng kín.
 - **Đeo một mặt nạ phù hợp che kín mũi và miệng với khả năng lọc khuẩn 95%** (v.d., khẩu trang N95) khi vào phòng. Những người nhạy cảm không nên vào trong phòng của người bệnh đã được xác định hoặc nghi ngờ mắc bệnh sởi hoặc thủy đậu.
 - **Hạn chế vận chuyển bệnh nhân và các hoạt động bên ngoài phòng của bệnh nhân.** Nếu việc vận chuyển bệnh nhân bên ngoài phòng là cần thiết, người bệnh phải đeo một chiếc khẩu trang phẫu thuật. Khẩu trang hô hấp cấp cao hơn (v.d., N95) là không bắt buộc đối với người bệnh.

Bảng B-1

Cách ly đối với những lây nhiễm đặc biệt và thời gian cách ly

Sự lây nhiễm/điều kiện	Loại cách ly	Thời gian cách ly, ghi chú
Áp-xe (sự dẫn lưu, chiếm đa số)	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh
<i>Clostridium difficile</i>	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh; adenovirus là phổ biến nhất
Viêm kết mạc (do virus cấp tính)	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh; adenovirus là phổ biến nhất
Bệnh bạch hầu (ở da)	Tiếp xúc	Cho đến khi kết thúc điều trị kháng vi sinh vật và 2 lần nuôi cấy cách nhau 24 giờ âm tính.
Bệnh bạch hầu (ở họng)	Giọt nhỏ	Tương tự bệnh bạch hầu ở da
Viêm gan	Tiếp xúc	Cho đến 1 tuần sau khi có triệu chứng khởi phát
Bệnh mụn rộp do Herpes zoster (niêm mạc da, lan tỏa hoặc nguyên phát, nghiêm trọng)	Tiếp xúc	Cho tới khi tổn thương khô và đóng vảy.
Zona thần kinh (bệnh lan tỏa ở bất kỳ bệnh nhân nào)	Tiếp xúc, không khí	Khoảng thời gian bị bệnh
Metapneumovirus ở người	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh
Bệnh chốc lở	Tiếp xúc	Cho tới 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị.
Bệnh cúm (ở người, theo mùa)	Giọt nhỏ	Hệ miễn dịch có khả năng hoạt động bình thường: 5 ngày ; suy giảm miễn dịch: trong khoảng thời gian bị bệnh*
Bệnh sởi (rubeola)	Không khí	Hệ miễn dịch có khả năng hoạt động bình thường: 4 ngày sau khi bắt đầu phát ban; suy giảm miễn dịch: trong khoảng thời gian bị bệnh*
Viêm màng não (<i>Haemophilus influenzae</i> type b hoặc não mô cầu)	Giọt nhỏ	Cho tới 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị.

(còn tiếp)

Bảng B-1

Cách ly đối với những lây nhiễm đặc biệt và thời gian cách ly
(Tiếp theo)

Sự lây nhiễm/điều kiện	Loại cách ly	Thời gian cách ly, ghi chú
Não mô cầu: sự nhiễm khuẩn, viêm phổi, viêm màng não	Giọt nhỏ	Cho tới 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị
Bệnh đậu mùa khỉ	Không khí, tiếp xúc	Đường thở: cho tới khi bệnh đậu mùa khỉ được xác nhận và loại trừ bệnh đậu mùa; tiếp xúc: cho đến khi tổn thương đóng vảy
Những sinh vật đa kháng thuốc, lây nhiễm hoặc lây nhiễm colonization (v.d., MRSA, VRE, VISA/VRSA, ESBLs, <i>S. pneumoniae</i> kháng thuốc)	Tiếp xúc	Trong thời gian nhập viện và những lần nhập viện trong tương lai
Bệnh quai bị (bệnh quai bị dễ lây lan)	Giọt nhỏ	Cho tới 9 ngày sau khi bắt đầu các triệu chứng*
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	Giọt nhỏ	Khoảng thời gian bị bệnh
Parvovirus B19 (ban đỏ nhiễm khuẩn)	Giọt nhỏ	Bệnh mạn tính, bệnh nhân suy giảm miễn dịch; khoảng thời gian nhập viện; cơn bất sản thoáng qua hoặc bất sản hồng cầu (red-cell crisis): 7 ngày
Chấy rận (chấy ở đầu)	Tiếp xúc	Cho tới 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị
Ho gà (whooping cough)	Giọt nhỏ	Cho tới 5 ngày sau khi bắt đầu điều trị
Bệnh dịch hạch (gây viêm phổi)	Giọt nhỏ	Cho tới 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị
Viêm phổi Adenovirus	Giọt nhỏ, tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh; ở người suy giảm miễn dịch, khoảng thời gian thận trọng dài hơn
<i>Burkholderia cepacia</i> (ở bệnh nhân có bệnh xơ nang kén, bao gồm sự lây nhiễm cư trú)	Tiếp xúc	Không xác định, tránh phơi nhiễm với người khác có bệnh xơ hóa kén; ưu tiên phòng cách ly

(còn tiếp)

Bảng B-1

**Cách ly đối với những lây nhiễm đặc biệt và thời gian cách ly
(Tiếp theo)**

Sự lây nhiễm/điều kiện	Loại cách ly	Thời gian cách ly, ghi chú
Liên cầu khuẩn nhóm A	Giọt nhỏ	Cho tới 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị
Bệnh bại liệt	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh
Loét do ty đè (bị nhiễm trùng)	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh
Virus hợp bào hô hấp	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh; ở những người suy giảm miễn dịch, khoảng thời gian thận trọng dài hơn.
Rhino virus	Giọt nhỏ	Khoảng thời gian bị bệnh; thêm các biện pháp dự phòng tiếp xúc nếu dịch tiết ra nhiều.
Bệnh Ritter (Hội chứng bóng da do tụ cầu)	Tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh
Rubella (bệnh sởi Đức)	Giọt nhỏ	Cho tới 7 ngày sau khi bắt đầu phát ban*; phụ nữ mang thai những người không có miễn dịch với bệnh không nên chăm sóc cho những bệnh nhân này.
Bệnh ghẻ	Tiếp xúc	Cho tới 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị Đối với ghẻ Na Uy: 8 ngày hoặc 24 giờ sau lần điều trị thứ hai bằng thuốc trị ghẻ
Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (Severe acute respiratory syndrome—SARS)	Không khí, giọt nhỏ, tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh cộng thêm 10 ngày sau khi hạ sốt nếu những triệu chứng hô hấp biến mất hoặc đang cải thiện; ưu tiên việc dự phòng đường thở, giọt nhỏ nếu phòng không có sẵn phòng có áp suất âm; bảo vệ mắt (kính bảo vệ mắt chuyên dụng, tấm che mặt)

(còn tiếp)

Bảng B-1

Cách ly đối với những lây nhiễm đặc biệt và thời gian cách ly
(Tiếp theo)

Sự lây nhiễm/điều kiện	Loại cách ly	Thời gian cách ly, ghi chú
Bệnh đậu mùa (variola)	Không khí, tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh; cho tới khi tất cả vảy đã có vỏ cứng và bong ra (3–4 tuần* vaccine trong vòng 4 ngày phòng ngừa phơi nhiễm)
Bệnh lao ngoài phổi, tổn thương rò	Không khí, tiếp xúc	Ngừng các biện pháp dự phòng chỉ khi bệnh nhân có sự cải thiện về lâm sàng, và sự rò tổn thương đã ngừng, hoặc kết quả 3 lần nuôi cấy liên tiếp âm tính của dịch rò từ tổn thương; kiểm tra bằng chứng về lao phổi hoạt động
Bệnh ở phổi hoặc thanh quản, đã xác định	Không khí	Chỉ ngừng các biện pháp dự phòng khi bệnh nhân có tình trạng điều trị hiệu quả, có cải thiện về mặt lâm sàng và bệnh nhân có 3 lần xét nghiệm nhuộm soi đờm liên tiếp lấy vào 3 ngày khác nhau âm tính với trực khuẩn kháng acid
Bệnh ở phổi hoặc thanh quản, nghi ngờ	Không khí	Chỉ ngừng các biện pháp dự phòng khi khả năng nhiễm bệnh lao là không đáng kể và hoặc có một chẩn đoán bệnh khác giải thích các hội chứng lâm sàng hoặc kết quả của 3 lần xét nghiệm nhuộm soi đờm âm tính với trực khuẩn kháng acid (AFB); mỗi mẫu đờm nên được thu thập cách nhau 8–24 tiếng, và có ít nhất 1 lần lấy mẫu vào sáng sớm

(còn tiếp)

Bảng B-1

**Cách ly đối với những lây nhiễm đặc biệt và thời gian cách ly
(Tiếp theo)**

Sự lây nhiễm/điều kiện	Loại cách ly	Thời gian cách ly, ghi chú
Varicella zoster (virus gây bệnh thủy đậu)	Không khí, tiếp xúc	Cho tới khi các tổn thương khô và đóng vảy*; ở những người suy giảm miễn dịch, các biện pháp dự phòng cần kéo dài trong thời gian bị bệnh
Bệnh sốt xuất huyết do virus (Lassa, Ebola, Marburg, sốt virus Crimean-congo)	Giọt nhỏ, tiếp xúc	Khoảng thời gian bị bệnh; ưu tiên phòng riêng cho mỗi bệnh nhân; nhấn mạnh việc sử dụng các dụng cụ sắc nhọn một cách cẩn thận và quy trình làm việc an toàn, vệ sinh tay, màng ngăn bảo vệ khỏi máu và dịch cơ thể khi vào trong phòng bao gồm kính bảo vệ mắt chuyên dụng hoặc tấm che mặt và xử lý chất thải một cách hợp lý; dùng N95 hoặc mặt nạ bảo vệ hô hấp ở mức an toàn cao hơn khi thực hiện phương thức tạo khí dung

*Nhân viên y tế nhạy cảm không nên vào trong phòng nếu đã có người chăm sóc được miễn dịch. AFB, acid-fast bacilli, trực khuẩn kháng axít; CF, cystic fibrosis, xơ nang; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase, beta-lactamase phổ rộng; MRSA, methicillin resistant *staphylococcus aureus*, tụ cầu vàng kháng methicillin; TB, tuberculosis, bệnh lao; VISA, vancomycin-intermediate *staphylococcus aureus*, tụ cầu vàng trung tính với vancomycin; VRE, vancomycin-resistant enterococcus, enterococcus kháng vancomycine; VRSA, vancomycin-resistant *staphylococcus aureus*, tụ cầu vàng kháng vancomycine. Theo Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

Bảng B-2**Cách ly với nhóm A^a tác nhân khủng bố sinh học theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh**

Sự lây nhiễm/ điều kiện	Loại cách ly	Thời gian cách ly, ghi chú
Bệnh than		
Ở da	Tiêu chuẩn	Khoảng thời gian nhập viện; các biện pháp phòng ngừa tiếp xúc nếu có dịch ô ạt.
Do hít vào	Tiêu chuẩn	Khoảng thời gian nhập viện
Ở dạ dày ruột	Tiêu chuẩn	Khoảng thời gian nhập viện
Botulism (bệnh ngộ độc thịt do Clostridium botulinum)	Tiêu chuẩn	Khoảng thời gian nhập viện
Sốt xuất huyết ebola (dùng phát tán vũ khí sinh học)	Tiêu chuẩn, tiếp xúc, không khí	Khoảng thời gian bị bệnh; ưu tiên phòng riêng cho mỗi bệnh nhân
Bệnh dịch hạch	Tiêu chuẩn, giọt nhỏ	Cho tới 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị
Bệnh đậu mùa	Tiêu chuẩn, tiếp xúc, không khí	Cho tới khi tất cả tổn thương đóng vảy cứng và bong ra (3–4 tuần); chỉ có nhân viên y tế đã có miễn dịch mới được chăm sóc bệnh nhân; sau khi tiêm vắc-xin trong vòng 4 ngày
Tularemia	Tiêu chuẩn	Khoảng thời gian nhập viện

^aSáu nhân tố loại A đã được xác định bởi Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh. Tiêu chuẩn để đưa vào loại A là dễ dàng lây lan, truyền từ người sang người, tỷ lệ tử vong cao, tiềm năng gây ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng lớn, có khả năng gây hoảng sợ và bất ổn xã hội, và đòi hỏi hành động đặc biệt cho sự chuẩn bị y tế dự phòng.

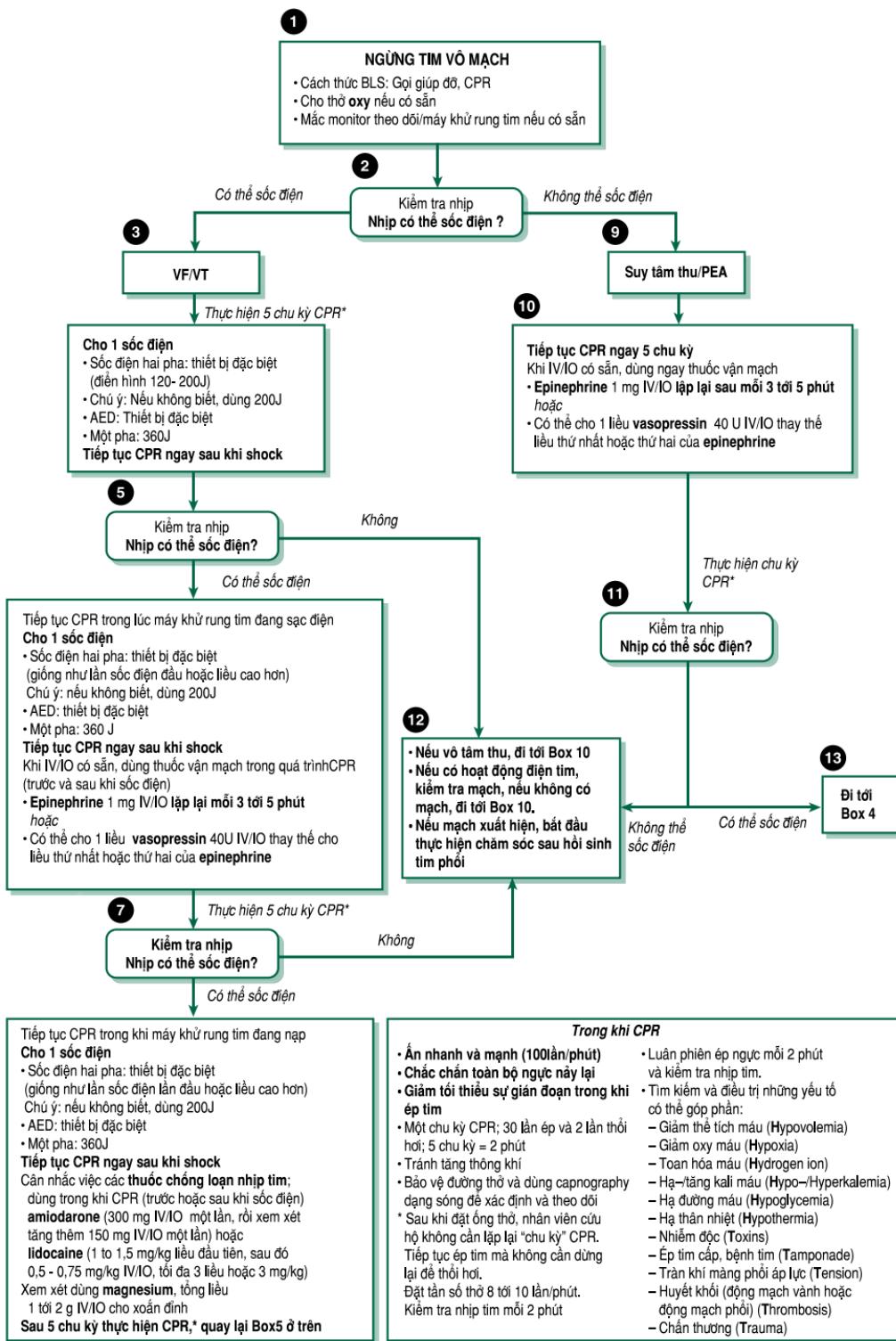
Theo Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

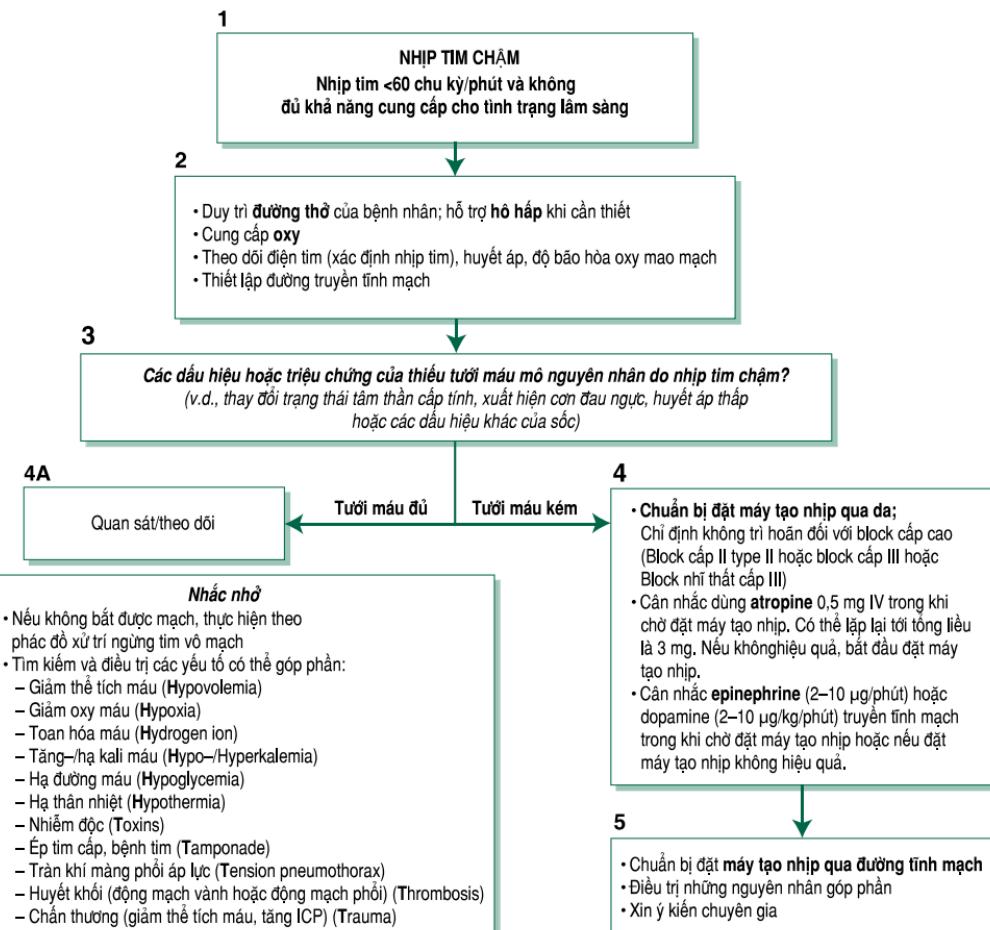
Phụ lục C

Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao (Advanced Cardiac Life Support—ACLS)

Các phác đồ ở các trang kế tiếp.

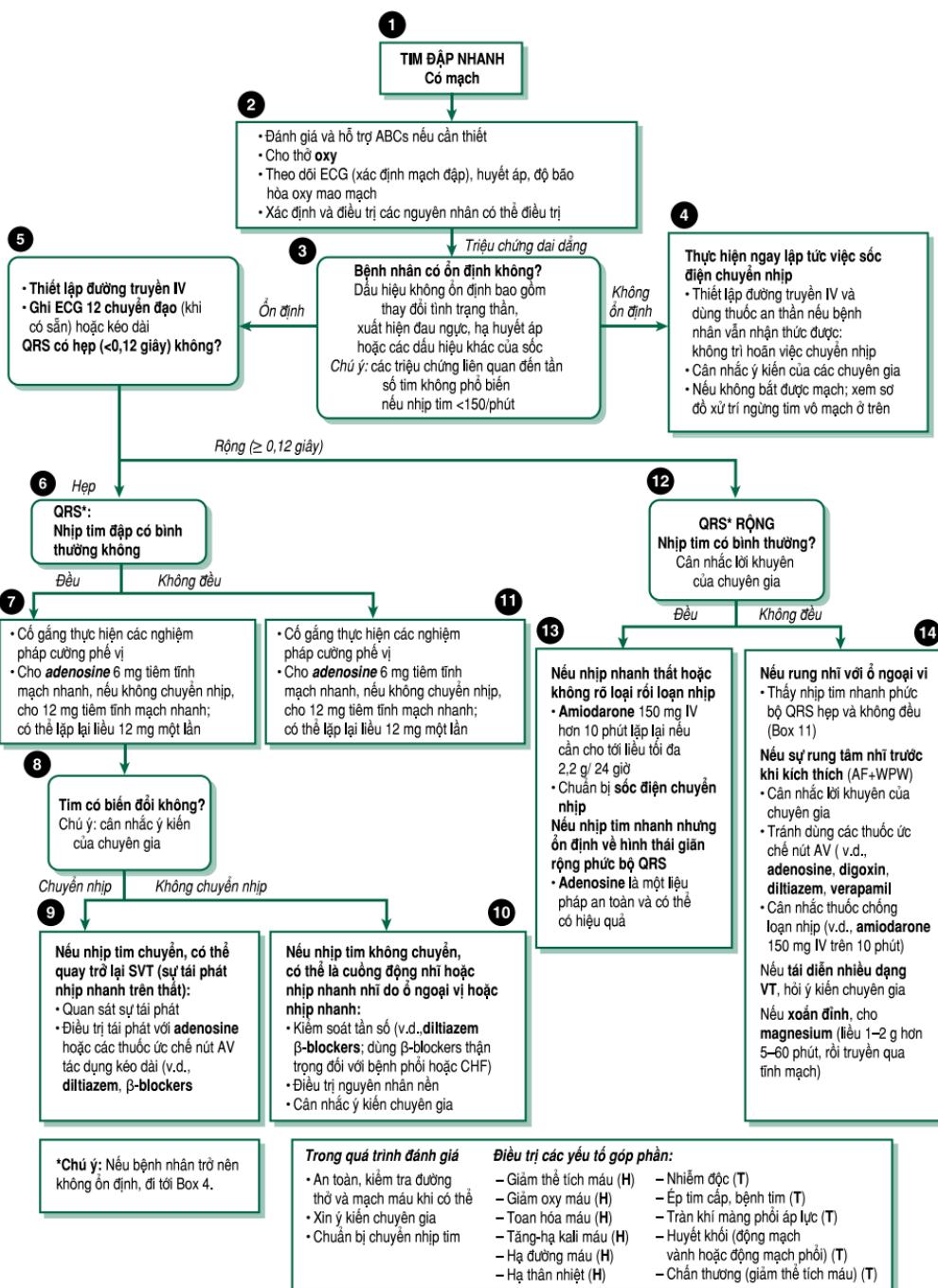
- Hình C-1, Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao
- Hình C-2, Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao xử trí nhịp chậm
- Hình C-3, Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao xử trí nhịp nhanh





Hình C-2. Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao xử trí nhịp chậm. AV, atrioventricular, tâm nhĩ thất; bpm, beats per minute, nhịp trên phút; ECG, electrocardiogram, điện tâm đồ; ICP, intracranial pressure, áp lực sọ não; IV, intravenous, tiêm tĩnh mạch, (*The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2010 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2010;122:S729-S767.*)

Hình C-1. Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao. AED, automated external defibrillator, máy khử rung tim tự động bên ngoài; BLS, basic life support, hồi sức cơ bản; CPR, cardiopulmonary resuscitation, hồi sức tim phổi; IO, intraosseous, tiêm vào xương; IV, intravenous, tiêm tĩnh mạch; PEA, pulseless electrical activity, hoạt động điện vô mạch; VF, ventricular fibrillation, rung tâm thất; VT, ventricular tachycardia, nhịp nhanh thất (*The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2010 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2010;122:S729-S767.*)



Hình C-3. Phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao xử trí nhịp nhanh. AF, atrial fibrillation, rung nhĩ; CHF, congestive heart failure, suy tim sung huyết; WPW, Wolff-Parkinson-White syndrome, hội chứng Wolff-Parkinson-White. (Trong American Heart Association in collaboraion with the International Liaison Committee on Resuscitation,. Guidelines 2010 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2010; 122:S729-S767.)

Chỉ mục (Index)

Số trang có *b* hoặc *h* đi kèm nghĩa là nội dung nằm trong Bảng hoặc Hình.

A

- A1AT, α -1 antitrypsin, 379
A1C, hemoglobin A1c, 48
AAACE, american association of clinical endocrinologists, hội nội tiết học lâm sàng Hoa Kỳ, 1066
AAPCC, american association of poison control centers, hội các trung tâm chống độc Hoa Kỳ, 1257
AASLD, american association for the study of liver diseases, hiệp hội gan mật Hoa Kỳ, 873
A-AVRT, antidromic AVRT, nhịp nhanh vào lại nhĩ thất ngược chiều, 288
Abacavir (ABC), 729b
Abatacept trong viêm khớp dạng thấp, 1160~1161
Abciximab, 168b, 193h, 774, 906
ABCs, assess airway, breathing, and circulation, đánh giá đường thở, hô hấp và tuần hoàn, 1265
ABE, acute bacterial endocarditis, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính, 612
ABG, arterial blood gas, khí máu động mạch, 40,...
ABI, ankle-to-brachial index, chỉ số cổ chân-cánh tay, 1102
Abiraterone trong ung thư tiền liệt tuyến, 1025
ABPA, allergic bronchopulmonary *aspergillosis*, bệnh nhiễm nấm *aspergillus* phế quản phổi, 663
AC, activated charcoal, than hoạt, 1262
Acarbose, 1088, 1084b, 1107
ACC, american college of cardiology, hiệp hội trường tim mạch Hoa Kỳ, 24,...
ACD, anemia of chronic disease, thiếu máu trong các bệnh mạn tính, 954
ACE, angiotensin-converting enzyme, men

- chuyển angiotensin, 104,...
Acebutolol, tăng huyết áp, 100b
ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, 294
ACEIs, ACE inhibitors, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, 154,...
Acetaminophen, 10~11, 177, 856, 906, 994, 1057, 1058, 1164, 1213, 1259
trong ngộ độc, 1263~1268
trong suy gan cấp, 887, 889
Acetazolamide, 537, 547, 551, 593, 976b
Acetylcholine trong ngộ độc, 1308
Acetylcysteine trong tổn thương thận, 564
Ach, Acetylcholine, 1258
Ache, Acetylcholinesterase, 1258
Achr, acetylcholine receptor, thụ thể acetylcholine sau synap, 1228
Acinetobacter, 681, 688, 693, 692, 704
ACIP, advisory committee on immunization practices, ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng, 728
ACLS, advanced cardiac life support, phác đồ hồi sức tim phổi nâng cao, 283,...
ACQ, asthma control questionnaire, câu hỏi kiểm soát hen phế quản, 387
ACS, acute coronary syndrome, hội chứng mạch vành cấp, 125,...
ACT, asthma control test, thử nghiệm kiểm soát hen phế quản, 387
ACTH, adrenocorticotrophic hormone, hormone kích thích thượng thận, 1123
ACTH trong suy thượng thận, 1123
Actinobacillus, 616, 619b
Actinomyces, 629, 660b, 687
ACV, assist-control ventilation, thở máy kiểm soát-hỗ trợ, 347
Acyclovir, 647b, 675, 714, 736b, 750, 752b, 762, 1144~1145

- trong viêm não, 610
 trong viêm thực quản do HSV, 793
 ADA, Adenosine deaminase, 448
 Adalimumab, 809, 1159
 Adamantanes trong cúm, 626
 Adefovir (ADV) trong viêm gan B, 846
 với viêm gan B mạn tính trong HIV-AIDS, 753b
 Adenoma, 1132, 1116, 1116b, 1129, 1134
 Adenosine trong nhịp nhanh thất, 292b, 312
 Adenovirus với nhiễm trùng khớp vô khuân, 1148
 ADH, Alcohol dehydrogenase, 1328
 ADH, Antidiuretic hormone, hormon chống bài niệu, 503
 ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease, bệnh thận đa nang gen trội, 578
 ADR, adverse drug reaction, Phản ứng có hại của thuốc, 473
 Adrenalin trong shock phản vệ, 957
 Adriamycin, 1011, 1043
 ADV, adefovir, 846
 Advair trong phổi tắc nghẽn, 376
 AF, atrial fibrillation, rung nhĩ, 33,...
 AFB, acid-fast bacilli, trực vi khuẩn kháng axit, 1367
 AFB, acid-fast bacteria, vi khuẩn kháng axit, 630
 Afl, atrial flutter, cuồng nhĩ, 281
 AFP trong đánh giá gan, 833~834
 AFP, alpha-fetoprotein, 833,...
 AG, Anion gap, khoảng trống anion, 543
 Aggrastat trong xuất huyết tiêu hóa, 774
 AHA, american heart association, hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ, 24,...
 AHI, apnea hypopnea index, Chỉ số ngưng thở-giảm thở, 420
 AIDS, acquired immunodeficiency syndrome, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, 723
 AIH, autoimmune hepatitis, viêm gan tự miễn, 850
 AIHA, autoimmune hemolytic anemia, thiếu máu tan máu tự miễn, 978
 AIN, acute interstitial nephritis, viêm thận kẽ cấp tính, 556
 AIP, acute interstitial pneumonia, viêm phổi kẽ cấp tính, 427
 AIP, autoimmune pancreatitis, viêm tụy tự miễn, 819
 Ais, aromatase inhibitors, 1011
 AKA, alcoholic ketoacidosis, toan ceton do rượu, 1335
 AKI, acute kidney injury, tổn thương thận cấp tính, 557
 AL, bệnh amyloidosis, 989
 Albendazole, 611, 748
 Albumin, 533, 635, 832, 894, 1096
 trong đánh giá gan, 832
 Albuterol, 376, 382b, 394, 396, 466, 483
 với thuốc có tác dụng giao cảm, 1320
 Aldosterone, 521, 546b, 1123, 1125
 Alemtuzumab trong ghép tạng, 492, 761~762, 1041
 Alendronate trong bệnh Paget, 1137
 ALF, acute liver failure, suy gan cấp tính, 835,...
 Aliskiren trong bệnh thận, 575
 Alitretinoin với Kaposi sarcoma, 748
 ALK1 với tăng áp động mạch phổi, 406b
 Alkyl hóa trong bệnh bạch cầu, 1041
 ALL, acute lymphoblastic leukemia, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, 1036
 Allopurinol, 564, 565, 593, 736b, 1153, 808
 trong hội chứng tiêu u, 1051
 trong viêm gan do thuốc, 856
 Alosetron trong rối loạn tiêu hóa, 813
 ALP, alkaline phosphatase, nồng độ phosphatase, 832
 Alphanate trong bệnh von Willebrand, 925
 ALS, amyotrophic lateral sclerosis, xơ cứng cột bên teo cơ, 1229
 ALT, alanine transaminase, 307,...
 Alteplase, tiêu sợi huyết, 197, 198b, 943
 Aluminium hydroxide trong tiêu u, 1051
 Alvimopan trong liệt ruột, 816
 Alzheimer (bệnh), 1192~1194
 Amantadine, 626, 713, 1223
 Ambrisentan trong tăng áp mạch phổi, 416b
 Amebiasis tiêu chảy ở bệnh nhân HIV, 788
 A-Methyldopa gây rối loạn hòng cầu, 976b

- Amiante với ung thư phổi, 1007
 Amidan dự phòng viêm nội tâm mạc, 619b
 Amikacin, 696
 Amiloride, 103b, 547, 551, 892
 Aminoglycoside, 564, 597, 581, 608 640, 643b, 678, 694~696, 805, 807, 1229
 trong viêm nội tâm mạch, 615
 trong xơ nang phổi, 467
 5–Aminosalicylates trong viêm ruột, 805
 Amiodarone, 132, 318, 878, 1322, 735b, 937
 trong rung nhĩ, 297b, 298b, 305b, 306~307
 trong tuyến giáp, 1111, 1111b, 1114, 1115
 Amip trong tiêu chảy, 786, 1214
 Amitriptyline, 813, 1098, 1288, 1309
 AML, acute myelogenous leukemia, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, 982, 1034
 Amlodipine, 100b, 416b, 1304
 Ammoniac trong ngộ độc, 1284
 Amoxapine trong ngộ độc, 1288
 Amoxicillin, 602, 619b, 666, 674, 682, 688
 trong bệnh Lyme, 667, 1150
 trong sót giảm bạch cầu, 1050
 trong viêm khớp nhiễm khuẩn, 1148
 trong viêm phổi, 628
 với *H. Pylori* trong loét dạ dày, 801, 802
 Amoxicillin-clavulanate, 625, 630, 688
 trong loét, 603, 1104
 trong vết cắn, 675, 676
 Ampc với Carbapenem, 693
 Ampc β -lactamase với ceftaroline, 692
 Amphetamine, 1258, 1260, 1320~1322
 với động kinh, 1197b
 với hội chứng serotonin, 1292
 Amphotericin, 643b, 656b, 660b
 Amphotericin B, 547, 680, 688, 717, 976b
 trong HIV-AIDS, 744, 745, 754b, 755b
 trong nhiễm nấm, 657b~659b, 662, 663, 792
 trong nhiễm trùng catheter, 678
 trong viêm màng não, 607, 608
 trong viêm nội tâm mạc, 617b~619b
 Ampicillin-sulbactam, 638b, 643b, 688, 619b, 630, 636b, 649b, 1104
 trong vết cắn từ người, 676
 trong viêm phổi, 629
 Amyl nitrit với cyanua, 1337
 Amyloidosis, 900, 989
 ANA, antinuclear antibodies, kháng thể kháng nhân, 107,...
 Anagrelide trong tăng tiểu cầu, 917
 Anakira trong viêm khớp dạng thấp, 1160
 Anaphylactic trong viêm nội tâm mạc, 618b
 Anaplasmosis trong nhiễm khuẩn, 668
 Anastrozole trong ung thư vú, 1010
 ANC, absolute neutrophil count, lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối, 660...
 ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies, kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính, 219...
 Androgen, 1111b, 1132
 Angiomax trong huyết khối tĩnh mạch, 942
 Anidulafungin, 656b, 636b, 720
 Antazoline gây rối loạn hồng cầu, 976b
 Anthracycline trong bệnh bạch cầu, 1036
 Anthraquinones trong táo bón, 789
 Anti-D immunoglobulin với tiêu cầu, 907
 Anti-GAD, antibodies to glutamic acid decarboxylase, kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase, 1073
 Anti-Hbe, kháng thể kháng hbeag, 842
 Anti-HCV, kháng thể kháng HCV, 849
 Antineoplastic gây rối loạn hồng cầu, 976b
 Anti-SLA/LP, antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas, kháng nguyên hòa tan được của gan/gan tụy, 861
 Antithrombin cô đặc trong huyết khối, 944
 Antithymocyte globulin với sinh tủy, 1033
 Anti-TNF với lupus do thuốc, 1174
 Antivert trong nôn, buồn nôn, 785
 Antizol với methanol trong ngộ độc, 1330
 Anusol-HC trong trĩ nội, 823
 APA, antiphospholipid antibody, hội chứng kháng phospholipid, 906
 APAP, N-acetyl-para-aminophenol, acetaminophen, 1259...
 APCC, activated prothrombin complex concentrate, phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hoá, 922
 Apixaban, , 938, 947, 1209
 APP, amyloid precursor protein, đột biến gen quy định protein tiền chất amyloid, 1192
 Aprepitant trong buồn nôn, 785, 1054

- APRI, aminotransferase to platelet ratio index, chỉ số aspartate aminotransferase với tiểu cầu, 835
- Apriso trong bệnh viêm ruột, 806
- APRV, airway pressure release ventilation, thông khí xả áp lực thở, 349
- Aptt, activated partial thromboplastin time, thời gian hoạt hóa thromboplastin tàng phân, 198...
- Aptt trong rối loạn đông máu, 903~904
- Áp lạnh (cryoablation), 1020, 1056
- Áp lực dương cuối thì thở ra trong thở máy, 350, 353
- Áp lực thẩm thấu với natri máu, 509, 517
- Áp lực xuyên thành trong huyết động, 366~367
- Áp-xe amidal, 622, 700
- Áp-xe gan do amip, 884~886
- Áp-xe hầu với Clindamycin, 700
- Áp-xe lớn, 602
- Áp-xe mịn nhợt và nhợt độc, 601
- Áp-xe não, 610, 702, 707, 1211, 1248
- Áp-xe ngoài màng tủy với tủy sống, 1218b
- Áp-xe nội tạng trong bệnh cầu thận, 576
- Áp-xe ổ bụng với anidulafungin, 720
- Áp-xe phổi, 456b, 629~630, 700
- Áp-xe quanh trực tràng, 823
- Áp-xe răng với metronidazole, 707
- Áp-xe thận cấp, 566
- Áp-xe trong lây nhiễm cách ly, 1363b
- Áp-xe trong sỏi mật, 822
- Áp-xe trong viêm tụy cấp, 819
- Áp-xe vùng hầu họng, 622, 1238
- Aqueous penicillin G, 687
- AR, aortic regurgitation, hở van động mạch chủ, 270
- ARB, angiotensin receptor blockers, chặn thụ thể angiotensin, 109...
- Arbaclofen placarbil trong trào ngược dạ dày thực quản, 794
- Arcapta trong phổi tắc nghẽn, 376
- ARDS, acute respiratory distress syndrome, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển nhanh, 339...
- Arenaviruses trong nhiễm virus, 685
- ARF, acute renal failure, suy thận cấp, 56
- Arformoterol trong phổi tắc nghẽn, 376
- Argatroban trong giảm tiêu cầu do heparin, 913, 941~942, 774
- Aromatase trong ung thư vú, 1010, 1011
- Arsenic trioxide trong bệnh bạch cầu, 1036
- Artesunate trong sốt rét, 672
- ARVD, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, loạn sản thất phải gây loạn nhịp, 336
- AS, ankylosing spondylitis, viêm cột sống dính khớp lâm sàng, 1166
- AS, aortic stenosis, hẹp van động mạch chủ, 24...
- ASA, acetylsalicylic acid, aspirin, 35...
- 5-ASA, 5-Aminosalicylates, 805
- Asacol trong bệnh viêm ruột, 806
- ASO, antistreptolysin O, kháng thể liên cầu O, 556...
- Asopressin trong ho máu, 461
- Aspart insulin trong đái tháo đường, 1074b
- Aspergilloma trong nhiễm nấm, 659b
- Aspergillosis trong ghép tạng, 770
- Aspergillus, 471, 659b, 662, 718, 719, 720, 1048
- Aspirin, 10, 30, 35, 455, 793, 918, 985, 1066, 1177, 1206, 1209, 1150, 1153 trong đau, 11, 1213 trong bệnh mạch vành, 142, 165, 167, 168b, 1100 trong hen phế quản, 389, 391b, 399, 401 trong loét dạ dày tá tràng, 799, 801 trong ngộ độc, 1260, 1274~1277 trong nhồi máu cơ tim ST chênh lên, 188, 189b, 193h, 201, 206 trong rung nhĩ, 295, 299b, 300b trong xuất huyết đường tiêu hóa, 774, 781
- A.S.P.E.N, american society for parenteral and enteral nutrition, hiệp hội dinh dưỡng đường tĩnh mạch và đường tiêu hóa Hoa Kỳ, 84
- AST, aspartate transaminase, 307,...
- AT, antithrombin, 928, 1202
- Atazanavir (ATV), 732b, 735b
- Atenolol, 100b trong cường giáp, 1117, 1118, 1121
- ATG, antithymocyte globulin, 1033
- ATGAM, horse antithymocyte globulin,

- kháng thể kháng thymocyte từ huyết thanh ngựa, 761
 ATLS, advanced trauma life support, hồi sức chấn thương nâng cao, 1215
 ATN, acute tubular necrosis, hoại tử ống thận cấp, 556
 Atorvastatin, 133b, 735b
 Atovaquone, 670, 672, 743, 762
 ATP III, adult Treatment Program III, 126
 ATP, adenosine triphosphatase, 521,...
 Atracurium trong nội khí quản, 359b
 Atropin, 327, 787, 1055, 1306, 1307, 1316
 với chất đối kháng β -Adrenergic, 1303
 với phospho hữu cơ, 1313~1314
 với thuốc kháng cholinergic, 1258, 1309,
 1310~1311
 Atrovent trong phổi tắc nghẽn, 376
 ATZ/r, atazanavir/ritonavir, 733
 Augmentin với amoxicillin, 688
 Aura, 1195, 1211
 Auto-PEEP trong thở máy, 353
 AV, arteriovenous, động tĩnh mạch, 584
 AV, atriventricular, nhĩ thất
 AVA, anthrax vaccine absorbed, vắc-xin phòng bệnh than, 1354
 AVM, arteriovenous malformation, dị dạng thông động tĩnh mạch, 1202
 AVN, avascular necrosis, hoại tử vô mạch, 972
 AVNRT, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, nhịp nhanh vào lại tại nút nhĩ thất, 281
 AVR, aortic valve replacement, van động mạch chủ, 258
 AVRT, atrioventricular reentrant tachycardia, nhịp nhanh vào lại nhĩ thất, 281,...
 AWS, acute withdrawal syndrome, hội chứng ngừng thuốc cấp tính, 108
 Axit all-trans retinoic với bệnh bạch cầu, 1036
 Axit amin trong dinh dưỡng, 84~85
 Axit aminocaproic trong ho máu, 461
 Axit ascorbic trong làm sạch ruột, 790
 Axit béo thiết yếu, 58, 135~136, 136, 918
 Axit fibric trong triglyceride máu tăng, 135
 Axit folic, 961~962, 974, 1157, 1191~1192,
 1331
 Axit gamma-aminobutyric với dạ dày, 794
 Axit hyaluronic với xương khớp, 1146,
 1165
 Axit-kìm trong hạ kali máu, 523
 Axit mật trong đánh giá gan, 833
 Axit mycophenolic trong ghép tạng, 759
 Axit tranexamic trong mè đay, 497
 Axit uric, 559b, 1051, 1150
 Axit ursodeoxycholic trong sỏi mật, 822
 Axit valproic, 906, 1283~1284
 Axitinib trong ung thư thận, 1022
 Azathioprine, 575, 576, 591, 758~759, 882,
 910, 1172, 1178, 1232
 trong bệnh viêm ruột, 808, 1167
 trong viêm đa cơ và viêm da cơ, 1184
 trong viêm gan tự miễn, 862, 863
 Azilsartan, tăng huyết áp, 101b
 Azithromycin, 468, 623, 627, 640, 648b,
 670, 673, 700, 1099
 trong viêm phổi, 628, 629
 với *H. Pylori* trong loét dạ dày, 801
 Azole, 656b, 662, 679, 718~719
 Aztreonam, 474, 692
 Ấu trùng sán dây lợn ở não, 611
- B**
- Babesia (nhiễm), 670
 Bacillus anthracis, 681, 682
 Baclofen trong trào ngược, 794
 Bacteroides fragilis với Cefuroxime, 690
 Bacteroides spp., trong vết cắn, 676
 Bạch cầu rối loạn, 981~983
 Bạch hầu, 728, 1238, 1350b
 Bạch quả trong rối loạn tiêu cầu, 918
 Bài niệu cuồng bức với ngộ độc, 1262, 1300
 BAL, bronchoalveolar lavage, rửa phế quản
 phế nang, 431,...
 Balsalazide trong bệnh viêm ruột, 806
 Ban, 435, 476, 480, 667, 1036, 1149, 1183
 trong Lupus ban đỏ hệ thống, 1170
 Ban xuất huyết, 906, 908~911, 565, 559b
 Henoch-Schönlein, 572~573
 sau truyền máu, 905b, 914~915, 995
 sờ thấy với hội chứng Cryoglobulin, 1182
 Bàng quang, 1022~1023, 1220

- Bảng điểm
- 4T trong giảm tiêu cầu heparin, 912, 912b
 - CHADS2, trong rung nhĩ, 295
 - Glassgow trong chấn thương đầu, 1215
 - lâm sàng với phát hiện DIC, 929b
 - MELD trong ghép gan, 900
 - Barbiturates, 888, 962, 1197b, 1235
 - trong ngộ độc, 1290, 1297, 1316~1318, 1322, 1324
 - Bari sulfat trong táo bón, 788
 - Barrett thực quản trong trào ngược, 796
 - Bartonella henselae*, 616, 673, 675, 753b
 - Basedow, 962, 1115
 - Basiliximab trong ghép tạng, 761
 - BAV, block atrioventricular, block nhĩ thất, 530
 - Bất động dự phòng chống động, 932, 944
 - Bất sản hồng cầu trong HIV-AIDS, 752b
 - Bầm tím, 901, 923, 1032
 - BBL, β -Adrenergic blockers, thuốc chẹn β giao cảm, 174
 - BE, Barrett's esophagus, Barrett thực quản, 796
 - Beclomethasone với hen phế quản, 397b
 - Belatacept trong ghép tạng, 761
 - Belimumab trong Lupus ban đỏ, 1173
 - Belladonna, 787, 1309
 - Benadryl trong nôn, buồn nôn, 785
 - Benazepril, tăng huyết áp, 101b
 - Bendamustine trong bệnh bạch cầu, 1041
 - Bendroflumethiazide, tăng huyết áp, 102b
 - Benzathine PCN, 688
 - Benzathine penicillin G, 623, 647b, 751
 - Benzene trong ung thư băng quang, 1022
 - Benzodiazepin, 19, 19b, 21, 384, 737, 814, 1192, 1197b, 1259, 1260, 1318~1319
 - trong hội chứng serotonin, 1234, 1294
 - trong uốn ván, 599, 1235
 - trong ngộ độc, 1272, 1276, 1278, 1281, 1283, 1287, 1290, 1292, 1297, 1298, 1300, 1308, 1311, 1314, 1316, 1322, 1324, 1326
 - với flumazenil trong rối loạn ý thức, 1190
 - Benzthiazide, tăng huyết áp, 102b
 - Benztropine, 1309, 1299
 - Benzylpenicillin, trong phản ứng thuốc, 474
 - Béo phì, 389~390, 426, 570, 878, 1203
 - tăng huyết áp, 116~117
 - Béo trong hội chứng Cushing, 1126
 - Betalipoproteine máu trong gan, 878
 - Betaxolol, tăng huyết áp, 100b
 - Bethanechol trong đáy tháo đường, 1099
 - Bevacizumab, 998b, 1008, 1017, 1022
 - Bexarotene trong suy giáp, 1112
 - Bệnh ác tính, 630, 454, 562, 928, 932, 1229
 - trong tắc mạch phổi, 936
 - trong tăng canxi máu, 528~529
 - trong viêm thực quản, 792, 793
 - với huyết khối tĩnh mạch cửa, 883
 - Bệnh Addison, 489b, 962
 - Bệnh Alzheimer, 1192~1194, 1222b
 - Bệnh amyloidosis, 989
 - Bệnh apatit với màng hoạt dịch, 1150, 1151
 - Bệnh bạch cầu, 488b, 489b, 1041~1042
 - cấp, 487, 1034~1036, 1036~1038
 - mạn, 978, 1038~1039, 1039~1041
 - Bệnh Basedow, 1116b, 1118
 - Bệnh Behcet trong rối loạn tủy sống, 1218b
 - Bệnh Brucella với viêm gan dạng u hạt, 886
 - Bệnh cầu thận, 567~569, 570, 575~576, 577
 - nguyên phát, 568~574
 - thứ phát, 574~580
 - Bệnh Celiac, 823~824, 861, 864, 954
 - trong hội chứng ruột kích thích, 813
 - Bệnh còi xương với hạ phosphate máu, 537
 - Bệnh Crohn, 804, 805
 - với viêm khớp, 1167~1168
 - Bệnh cơ, 1145, 1183, 1232
 - Bệnh cơ tim, 233~243, 247, 263, 264, 280, 294, 316, 874
 - trong loạn nhịp chậm, 322
 - trong nhịp nhanh thất, 310
 - Bệnh Cushing, 1126, 1130
 - Bệnh da với tăng bạch cầu ái toan, 486, 1032
 - Bệnh dại, 676, 1350b, 1355b, 1356b~1360b
 - Bệnh do độ cao với tăng áp mạch phổi, 406b
 - Bệnh dị ứng với tăng bạch cầu ái toan, 488b
 - Bệnh dịch hạch, 683~684
 - Bệnh đa dây thần kinh mất myelin tự miễn
 - cấp, 1223~1227, 1225b
 - Bệnh đau đớn chỉ trong tăng tiêu cầu, 916
 - Bệnh đậu mùa, 620, 682~683

- Bệnh động kinh, 1195
 Bệnh đơn dây thần kinh đa ổ, 1225b
 Bệnh gan, 45~48, 831~900, 927
 trong thiếu máu tăng tạo hồng cầu, 670
 trong xuất huyết đường tiêu hóa, 774
 Bệnh gan tim *cũng là* gan sung huyết, 246
 Bệnh Gaucher–bệnh tích lipid, 406b
 Bệnh GAVE trong xơ cứng bì toàn thể, 1175
 Bệnh giả gút, 1141b, 1150, 1151,
 1154~1155
 Bệnh giảm thông khí phế nang, 406b
 Bệnh giang mai, 570, 646~650, 687~688
 với viêm gan dạng u hạt, 886
 Bệnh glanzmann trong rối loạn tiêu cầu, 918
 Bệnh glaucoma trong đái tháo đường, 1094
 Bệnh Grave, 1115 *cũng là* Basedow
 với viêm gan tự miễn, 861
 Bệnh hạ cam, 648b, 650
 Bệnh Hashimoto, 1112, 1122
 Bệnh herpes sinh dục, 645~646, 647b
 Bệnh ho gà, 627
 Bệnh hột xoài, 648b, 650
 Bệnh hồng cầu hình liềm, 931, 962, 971~975
 trong ung thư thận, 1021
 Bệnh Huntington với Parkinson, 1222b
 Bệnh Kawasaki trong viêm mạch, 1179
 Bệnh kẽ thận, 565~566
 Bệnh khối u liên quan HIV-AIDS, 748~749
 Bệnh lậu, 648b
 Bệnh lây từ thú sang người, 672~674
 Bệnh Lyme, 666~667, 1149~1150, 1225b
 với Tetracyclin, 702
 Bệnh mạch máu, 406b, 932, 1101~1102
 Bệnh mạch não, 1194b, 1201~1210
 Bệnh mạch ngoại vi, Lupus ban đỏ, 1171
 Bệnh mạch vành, 125, 131b, 145b, 1114
 và đau thắt ngực ổn định, 139~158
 Bệnh macroglobulin huyết, 1182
 Bệnh mèo cào (Bartonellosis), 673
 Bệnh mô liên kết, 427, 406b
 Bệnh não, 634, 881, 1190
 Bệnh não gan, 889, 893, 896~898, 1019
 Bệnh nang tủy thận trong bệnh thận, 579
 Bệnh nhân béo phì tăng huyết áp, 116~117
 Bệnh nhân (thể tích)
 đẳng thể tích, 504~506
 giảm thể tích, 506~507
 tăng thể tích, 507~509
 Bệnh nhiễm trùng mới nổi, 681~686
 Bệnh nhược cơ, 1227~1232
 Bệnh nhuyễn xương, 1135~1136
 Bệnh Paget, 1136~1137
 Bệnh Parkinson, 1221~1223
 Bệnh phổi, 38~42, 405~472, 546b, 654
 tắc nghẽn mạn tính, 369~384, 391b, 406b
 với tràn khí màng phổi, 1240
 Bệnh rễ thần kinh tủy, 1225b
 Bệnh răng miệng với đau đầu, 1212
 Bệnh sán máng, 406b, 890
 Bệnh sarcoid, 240, 241, 427~437, 890 *cũng là* bệnh cơ tim hạn chế
 Bệnh Schilder trong suy thượng thận, 1124
 Bệnh sốt đốm vùng núi đá, 667~668
 Bệnh Sturge-Weber với động kinh, 1197b
 Bệnh Takayasu trong viêm mạch, 1179
 Bệnh tắc động mạch tăng bạch cầu, 487
 Bệnh tắc mạch, 488b
 Bệnh tăng tế bào mast trong sốc phản vệ, 482
 Bệnh than, 681~682, 1354b
 Bệnh thâm nhiễm bạch cầu lympho, 663, 664
 Bệnh thận, 54~55, 539, 555~592, 799, 930
 cấp do phosphate, 790
 do thuốc cản quang, 150
 đái tháo đường, 574~575, 1096~1098
 IgA/ ban xuất huyết Henoch-Schönlein,
 572~573
 Bệnh thần kinh cơ, 1223~1233
 Bệnh thiếu G6PD, 670, 975~977
 Bệnh thoái hóa tinh bột *cũng là* bệnh cơ tim
 hạn chế, 240
 Bệnh tế bào mast, 486
 Bệnh to đầu chi, 1130, 1064
 Bệnh toxoplasma, 700, 702
 Bệnh trào ngược, 783
 Bệnh truyền nhiễm, 322, 595~597
 Bệnh túi thừa với viêm khớp, 1167~1168
 Bệnh Tularemia, 669~670
 Bệnh tủy thận dạng bọt biển, 579
 Bệnh u hạt và viêm nhiều mạch, 1179
 Bệnh ưa chảy máu, 922
 Bệnh ở da với tăng bạch cầu ái toan, 488b
 Bệnh van tim, 251~277, 619b, 930

- Bệnh viêm ruột, 804~812
 Bệnh võng mạc DM, 1095~1096
 Bệnh von Willebrand (vWD), 774, 922~925
 Bệnh Waldenström, 988~989
 Bệnh Weil với *leptospira*, 673
 Bệnh Whipple trong viêm nội tâm mạc, 616
 Bệnh Wilson, 547, 870~873, 887, 1222b
 Bệnh Woolsorter trong bệnh than, 681
 Bệnh xơ hóa cầu thận khu trú, 569~570
 Bệnh xơ hóa phổi tự phát, 427~437
 Bệnh xương, 580, 583
 chuyên hóa, 1135~1137
 trong dinh dưỡng tĩnh mạch, 88
 Bí đái trong kháng cholinergic, 1258
 Bí tiêu trong đái tháo đường, 1099
 Bí tiêu với thuốc chống trầm cảm, 1289
 Bicalutamide với tiền liệt tuyến, 1025
 Bicarbonate, 566, 1079, 1093, 1249, 1281
 trong bệnh thận, 584, 593
 Bifidobacteria trong rối loạn tiêu hóa, 813
 Biguanide trong đái tháo đường, 1084b
 Biết hóa của khối u, 1002
 Biến thể Miller–Fisher, 1224
 Bilirubin trong đánh giá gan, 833
 BiPAP, bilevel positive airway pressure,
 thở máy áp lực dương hai thùy, 343,...
 Biphosphonate trong tăng canxi máu, 1052
 Bisacodyl trong táo bón, 789, 790
 Bismuth subsalicylate trong tiêu chảy, 787
 Bismuth với *H. pylori* trong loét dạ dày, 801
 Bisoprolol tăng huyết áp, 100b
 Bisphosphonate, 531, 532, 793, 869, 1058,
 1059, 1137, 1145, 1166
 Bivalirudin, 172~174, 173b, 190b, 192,
 193h, 774, 942
Blastomyces, 658b, 661, 718
 Bleomycin, 1004b, 1005b, 1026, 1043, 1056
 Block đường ra nút xoang, 325, 325h
 Block nhĩ thất, 208, 288, 291b, 667
 trong loạn nhịp chậm, 325~327, 326h
 β-blockers với bệnh nhược cơ, 1229
 BLS, basic life support, hồi sức cơ bản, 1371
 BM's, Bone marrow's, hồng cầu của tủy
 xương, 952
 BMI, body mass index, chỉ số khối cơ thể, 3...
 BMP, basic metabolic panel, bilan xét
 nghiệm chuyên hóa cơ bản, 1204,...
 BMPR-II, bone morphogenetic protein
 receptor II, thụ thể protein tạo hình thái
 xương II, 407
 BMS, bare metal stents, stent kim loại
 thường, 178
 B-NHL, B-cell non-Hodgkin's lymphoma,
 u lympho non Hodgkin tế bào B, 1043
 BNP, brain natriuretic peptide, peptide natri
 lợi niệu não, 934
 BNP, B-type natriuretic peptide, peptide lợi
 niệu (chóng bài niệu) loại B, 218,...
 Bộ ba Samter trong phản ứng thuốc, 475
 Bó His trong loạn nhịp chậm, 321
 Bóc màng phổi trong tràn dịch màng phổi,
 451, 453
 Bóc tách nội mạc động mạch cảnh trong
 bệnh mạch não, 1209
 Bóng đổi xung động mạch chủ, 210, 228,
 235, 1304, 1306
 Bóng, 599, 880, 928
 Boceprevir, 851, 851h, 852~853, 853b
 Bordetella pertussis với phế quản, 626
 Borrelia burgdorferi, 666, 1149, 1043
 Bortezomib trong đa u tủy xương, 1047
 Bosentan, 416b, 1177
 Botulinum, 1354b, 1233
 trong khó nuốt nuốt đau, 783
 trong rối loạn vận động thực quản, 798
 Bơm cho ăn qua đường tiêu hóa, 80, 82
 BP, blood pressur, huyết áp, 7,...
 Bpm, beats per minute, nhịp (số lần đập)
 trên phút, 1371
 Brentuximab vedotin trong u lympho, 1043
 Bromocriptine, 1085b, 1234
 Brovana trong phổi tắc nghẽn, 376
 BRTO, balloon-occluded retrograde
 transvenous obliteration, bóng chèn
 tĩnh mạch ngược dòng, 780
Brucella, 616, 674
 Bù dịch, 787, 1077~1078, 1294, 1300, 1303
 trong tăng áp lực thẩm thấu, 1092, 1093
 Budesonide, 376, 396, 397b, 792, 807, 863
 Bụi Jamaica, 882
 Bụi phổi silic với lao phổi, 630
 Bụng trưởng đau, 883, 893, 891

Bumetanide, 102*b*, 892
 BUN, blood urea nitrogen, nitơ urê máu, 47,...
 Bunyavirus với virus sốt xuất huyết, 685
 Buồn ngủ ban ngày, 421, 1112
 Buồn nôn và nôn, 784~785, 989, 1054,
 1055, 1326
 Buồng trứng ung thư, 1029~1030
 Bupropion trong ngộ độc, 1296~1297
 Burkholderia với carbapenem, 693
 Butalbital trong đau đầu, 1213
 Bướu đa nhân tuyến giáp, 1122
 độc, 1115, 1116*b*, 1118
 Bướu đơn nhân độc tuyến giáp, 1118
 Bướu giáp, 1121~1123, 1116, 1122

C

C, cephalosporin, 691
 C1 INH, C1 esterase inhibitor, 482
 C1 INHRP, C1-inhibitor replacement, chất
 ức chế thay thế C1, 496
 Cabazitaxel, 1025
 Cabergolin, 1133
 CABG, coronary artery bypass graft, bắc
 cầu nối động mạch vành, 148,...
 Cách ly, 5~6, 1363*b*~1368*b*
 CAD, coronary artery disease, bệnh lý động
 mạch vành, 23,...
 Caffeine với thuốc tác dụng giao cảm, 1320
 Cám lúa mì trong táo bón, 789
 Cai rượu, 821, 1191~1192
 Cai thở máy, 354~356, 358*b*
 Cai thuốc lá, 371*b*, 812
 Cải đặt lại trung tâm điều hòa thẩm thấu, 511
 Calci, 92, 869, 1114, 1145
 Calcineurin, 910
 Calcitonin, 531, 1052, 1145
 Calcitriol, 528, 535, 584, 1136
 Calcium
 acetate, 535, 583
 carbonate, 535, 583
 chloride, 1303
 gluconat, 527, 534, 540, 566, 1303, 1306
 phosphate, 1056
 CALLA, common acute lymphoblastic
 leukemia, 1037
 cAMP, cyclic adenosine monophosphate, 919

cAMP, cyclic adenosine monophosphate,
 adenosine monophosphate vòng, 1326
 Campylobacter, 753*b*, 786, 1168, 1224
 CA-MRSA, community-associated
 methicillin-resistant staphylococcus
 aureus, tỷ lệ tụ cầu kháng methicillin
 liên quan tới cộng đồng, 601
 Can thiệp mạch vành qua da, 194~196, 942
 c-ANCA, cytoplasmic antineutrophil
 cytoplasmic antibodies, 1180
 Candesartan, tăng huyết áp, 101*b*
 Candical, 655, 636*b*, 643*b*, 656*b*, 718,
 719~720, 762, 770, 792, 1048
 Cannabinoid, 1260
 Canxi clorua, 534, 1306
 Canxi docusate trong táo bón, 789
 Canxi hóa mô mềm, 536
 Canxi máu, 528~535, 1051~1052
 Canxi niệu, 530
 Canxi pyrophotphat, 1150
 CaO₂, arterial oxygen content, hàm lượng
 oxy động mạch, 368
 CAPD, continuous ambulatory peritoneal
 dialysis, thẩm phân phúc mạc liên tục
 ngoại trú, 588
 Capecitabine, 1004*b*, 1005*b*, 1011, 1055
 Capnocytophaga canimorsus với chó cắn, 675
 Capsaicin, 1098, 1164
 Captopril, tăng huyết áp, 101*b*
 Carapenem, 638*b*
 Carbamat ngộ độc, 1258, 1315~1316
 Carbamazepin ngộ độc, 1280~1281
 Carbamazepine, 736*b*, 737, 906, 976*b*,
 1098, 1114
 Carbapenem, 474, 603, 604, 630, 636*b*,
 643*b*, 678, 681, 693, 818
 Carbohydrate, 59, 789, 1106, 1232
 Carbon monoxide, 1212, 338~1340
 Carbon tetrachloride, 856
 Carbonyl iron, 956*b*
 Carboplatin, 1004*b*, 1005*b*, 1030
Cardiobacterium, 616, 619*b*
 Carmustine, 1056
 Carnitine với acid valproic, 1284
 Carteolol, tăng huyết áp, 100*b*
 Carvedilol, tăng huyết áp, 100*b*

- Cascara trong táo bón, 789
 Caspofungin, 679, 719, 744
 Catecholamin, 1304, 1306
 Catheter Swan-Ganz, 232
 Cắt hạch thần kinh với đau do ung thư, 1058
 Cắt lách, 780, 883, 907, 910, 960, 980, 982
 Cân bằng dịch, 353, 503~520
 Cân bằng nước và điện giải, 503~554
 Cân nặng lý tưởng, 58, 59b, 78~79
 Cần sa trong nước tiểu trong ngộ độc, 1260
 Cấp cứu, 248, 339~368, 607, 1049~1054,
 1115, 1121, 1125, 1237~1256
 Cây cỏ ban, 735b, 736b
 Cáy máy khử rung tim, 228, 235, 316~317
 CBC, complete blood cell, tổng phân tích
 tế bào máu (công thức máu toàn phần),
 9,...
 CCB, calcium channel blocker, thuốc chẹn
 kênh canxi, 324,...
 CCHF, Congo-Crimean hemorrhagic fever,
 685
 CCP, cyclic citrullinated peptide, peptit
 citrulline mạch vòng, 1142,...
 CCPD, called continuous cycling peritoneal
 dialysis, thâm phân phúc mạc luân
 chuyển theo vòng, 588
 CCS, Canadian cardiovascular society, hội
 tim mạch Canada, 144
 CCU, coronary care unit, đơn vị chăm sóc
 mạch vành, 201,...
 CD, Crohn's disease, bệnh Crohn, 804
 CDC, centers for disease control and
 prevention, trung tâm kiểm soát và
 phòng chống dịch bệnh Hoa Kỳ, 611,...
 CDI, central diabetes insipidus, đái tháo
 nhạt trung ương, 518
 CDR, clinical dementia rating scale, thang
 điểm lâm sàng suy giảm trí nhớ, 1193
 CEA, carotid endarterectomy, nội mạc động
 mạch cảnh, 1205
 Cefaclor, 690
 Cefadroxil, 690
 Cefazolin, 589, 605, 615, 618b, 619b, 643b,
 678, 690
 Cefdinir, 691
 Cefditoren pivoxil, 691
 Cefepime, 467, 602, 608, 629, 643b, 678,
 691, 1104, 1148
 Cefotaxime, 608, 609, 623, 628, 629, 643b,
 667, 691, 894, 1104
 Cefotetan, 649b, 690~691
 Cefoxitin, 648b, 649b, 676, 690~691
 Cefpodoxime proxetil, 691
 Cefprozil, 690
 Ceftaroline, 602, 680, 692
 Ceftazidim, 474, 589, 602, 643b, 691, 1104
 trong viêm màng não, 608
 Ceftibuten, 691
 Ceftobiprole, 692
 Ceftriaxone, 623, 628, 629, 636b, 638b,
 641, 643b, 648b, 667, 691, 754b, 779,
 894, 1104
 trong viêm khớp nhiễm khuẩn, 1147, 1148
 trong viêm màng não, 607~609
 trong viêm nội tâm mạc, 615, 617b, 619b
 Cefuroxime, 642b, 667, 690
 Celecoxib, 12, 1143
 Cephalexin, 602, 642b, 690, 754b
 Cephalosporin, 467, 474, 589, 597, 603,
 606, 610, 619b, 638b, 640, 643b, 674,
 678, 690~692, 976b, 1099, 1104
 trong viêm màng não, 607, 609
 trong viêm phúc mạc, 636b , 894
 Cephalothin trong lọc màng bụng, 589
 Certolizumab pegol với viêm khớp, 809, 1159
 Cetirizine trong mề đay và phù mạch, 496
 Ceton trong đái tháo đường, 1067
 Cetuximab, 998b, 1013, 1017, 1055
 Cevimeline trong hội chứng Sjögren, 1163
 CF, complement fixation, phản ứng ngưng
 kết bô thể, 661
 CF, cystic fibrosis, xơ nang, 1367
 CFTR, cystic fibrosis transmembrane
 conductance regulator gene, gen điều
 hòa dẫn chất xuyên màng xơ hóa nang,
 462
 CGD, chronic granulomatous disease, bệnh
 u hạt mạn tính, 498
 CGM, continuous glucose monitoring, theo
 đổi đường máu liên tục, 1067
 Chán ăn, 1061, 1326
 Chảy máu, 451, 599, 902, 920, 923, 929,

- 936, 991, 1027, 1028, 1032, 1056
 dạ dày, 781, 1142
 do thuốc, 689, 946~948
 đường tiêu hóa, 634, 773, 800, 923, 954, 1017
 não, 1202, 1210, 1211
 niêm mạc, 901, 906, 923, 968
 trong bệnh bạch cầu, 1036, 1037, 1041
- Chạy thận ngắn quãng trong viêm thận**, 565
- Chậm dần truyền trong thất**, 208
- Chậm làm trống dạ dày**, 826~827
- Chấn thương**, 353, 816, 883, 928, 944,
 1218b, 1125, 1126, 1240
 đầu, 608, 1186b, 1187, 1197b, 1214~1217
- Chất cản quang**, 479, 482, 581
- Chất chủ vận β -adrenergic trong sốc**, 483
- Chất dinh dưỡng vi lượng**, 59
- Chất độc dạng hít với rối loạn ý thức**, 1186b
- Chất đối kháng β -Adrenergic ngộ độc**,
 1301~1304
- Chất đồng vận β trong ngộ độc**, 1258, 1320
- Chất gắn phóng xạ trong đau ung thư**, 1058
- Chất hoạt hoá plasminogen**, 943
- Chất khoáng chính**, 59, 60~73b
- Chất nhuộm với suy thận cấp**, 559b
- Chất tương tự nucleoside**, 843
- Chất ức chế**
- C1 esterase trong mề đay phù mạch, 494
 - chọn lọc COX2 thoái hóa khớp, 1164
 - cholinesterase trong ngộ độc, 1311
 - hệ thống renin-angiotensin, 108~109
 - interleukin trong viêm khớp, 1160
 - miễn dịch, 908, 1182
 - mắc phải các yếu tố đông máu, 928~929
 - neuraminidase trong cúm, 625
 - phosphodiesterase-5, 414
 - thay thế C1, 496~497
 - thrombin, 938
 - yếu tố VIII hoặc IX, 921~922, 929
- β -lactam, 638, 638b
- Chảy rận trong lây nhiễm cách ly**, 1364b
- CHD, coronary heart disease, bệnh mạch
 vành**, 97,...
- Chẹn chọn lọc α giao cảm**, 106~107
- Chèn ép tủy**, 1052~1053, 1217
- Chẹn β** , 238, 239, 243, 255, 384, 389, 884,
 1097
- Chẹn β giao cảm**, 100b, 151, 153b, 174,
 175b, 192~193, 201, 220, 222b, 234,
 295, 301, 312, 318, 327, 547, 918
 tăng huyết áp, 105~106
- Chẹn H₂ trong sốc phản vệ**, 480
- Chẹn kênh canxi**, 100~101b, 107~108, 238,
 255, 416b, 788, 918, 1097, 1177
- loạn nhịp, 301, 312, 319, 327
 với đau thắt ngực, 151, 153, 154b, 174,
 176b
- Chẹn thần kinh cơ trong uốn ván**, 599
- Chẹn thụ thể**
- angiotensin I, tăng huyết áp, 109
 - α -adrenergic trong suy tim, 224
- Chế độ ăn**, 81b, 515, 581, 898
- Chế độ tạo nhịp, máy tạo nhịp**, 329~331
- Chế phẩm sắt**, 956, 956b, 957b
- Chết não trong rối loạn ý thức**, 1191
- CHF, congestive heart failure, suy tim sung
 huyết**, 7,...
- Chi dưới trong huyết khối**, 932~933
- Chì ngộ độc**, 961
- Chỉ dấu viêm gan virus B**, 844b
- Chỉ số BODE trong phổi**, 384, 384b
- Chỉ số cỗ chân-cánh tay trong bệnh mạch
 máu ngoại biên** 1101
- Chỉ số Duke trong bệnh mạch vành**, 148b
- Chỉ số hiệu chỉnh trưởng thành với hồng
 cầu lười**, 953b
- Chỉ số khối cơ thể**, 58b, 75, 76, 78~79, 141
- Chỉnh hình phế quản bằng nhiệt**, 400
- Chlamydia**, 626, 640, 641, 648b, 650, 652,
 699, 700, 702, 703, 704, 788, 1043,
 1148, 1168
- Chlamydophila**, trong viêm phổi, 627
- Chlorambucil** trong bệnh cầu thận, 568,
 569, 571, 1041
- Chloramphenicol**, 608, 668, 684, 703~704,
 961, 976b
- Chlordiazepoxide**, 1190, 1192
- Chloroquine** trong sốt rét, 672
- Chlorothiazide**, 102b, 906
- Chlorpromazine** ngộ độc, 1174, 1297, 1309
- Chlorpropamide** rối loạn hồng cầu, 976b
- Chlorthalidone**, tăng huyết áp, 102b
- Chó cắn**, 675

- Chọc dò, 891
 tuy sống, 646, 1189, 1219
 trong màng phổi, 449~450, 629, 1240
- Chọc dịch não tuy trong đau đầu, 1213
- Chọc hút
 dịch khớp, 1146, 1148, 1149, 1155
 điều trị cỗ trướng, 891~892, 894
 khí trong tràn khí màng phổi, 1243, 1244
- Chol, cholesterol, 122
- Cholecalciferol trong bệnh thận, 583
- Cholesterol, 132~135, 833
- Cholestyramine, 133, 787, 869~870, 1114
- Chóng mặt, 951, 952, 1105, 1338
- Chóng dính màng phổi, 450
- Chóng đồng, 172~174, 173b, 191, 295,
 300b, 882, 913~914, 918, 943~944
 quanh phẫu thuật, 31~35
 thuốc, 884, 936~944
 trong máy tạo nhịp, 329
- Chóng huyết khối, 31~35, 277
- Chóng loạn nhịp, thuốc, 303~305b
- Chóng nôn trong rối loạn tiêu hóa, 813
- Chóng tăng nhu động với bệnh ác tính, 1056
- Chuyển nhịp trong rung nhĩ, 301~302,
 308~309
- Chức năng thông khí, đo trong phổi, 373
- Chứng đọng canxi trong xơ cứng bì, 1174
- CI, cardiac index, chỉ số tim, 247
- Ciclesonide với hen phế quản, 397b
- Cidofovir, 716, 736, 736b, 741, 750, 768, 793
- Cilostazol trong bệnh mạch máu, 1101~1102
- Cimetidine, 795b, 801, 906
- CIN, contrast-induced nephropathy, thuốc
 cản quang, 150
- Cinacalcet trong bệnh thận mạn tính, 584
- CINV, chemotherapy-induced nausea and
 vomiting, tỉ lệ buồn nôn và nôn do hóa
 trị, 1054
- Ciprofloxacin trong gan mật, 638b
- Ciprofloxacin, 579, 602, 603, 608, 619b,
 629, 640, 641, 642b, 648b, 670, 675,
 680, 682, 684, 698, 779, 787, 1104
 trong áp-xe quanh trực tràng, 823
 trong bệnh viêm ruột, 807
 trong viêm túi thừa, 638, 826
 trong viêm tuyến tiền liệt cấp, 644
- trong HIV-AIDS, 743, 753b, 753b, 754b
- Cisplatin, 1004b, 1005b, 1008, 1009, 1023,
 1026, 1013
- Citalopram trong ngộ độc, 1291
- Citrate, 533, 584, 586, 593
- CK, creatine kinase, 564,..
- CKD, chronic kidney disease, bệnh thận
 mạn tính, 556
- CK-MB, creatine kinase - myocardial band,
 men tim, 158
- CK-MB, 161~162, 162b, 182
- Cladribine, 1041, 1042
- Clarithromycin, 132, 700, 735b, 737, 743
 trong viêm phế quản phổi, 627, 628
 với *H. Pylori*, 801, 802
- Clavulanic acid với bạch cầu, 1050
- Clindamycin, 600b, 601, 602, 603, 604, 605,
 619b, 629, 636b, 638b, 640, 649b, 660b,
 666, 670, 675, 682, 700, 743, 1104
 trong viêm họng, 623
 trong viêm xoang, 625
- CLL, chronic lymphocytic leukemia, bệnh
 bạch cầu lympho mạn tính, 978
- CLO, campylobacter-like organism, vi sinh
 vật giống campylobacter, 800
- Clomipramine ngộ độc, 1288
- Clonidine, 103b, 1308, 1306~1308
- Clopidogrel, 35, 171~172, 774, 1101, 1209
 kháng tiêu cầu, 167, 169, 168b
 trong nhồi máu cơ tim, 188, 189b, 193h, 201
- Clorgiline trong ngộ độc, 1285
- Clostridium*, 684, 707, 1233
- Clostridium difficile*, 597~598, 697b, 707,
 786, 788, 1168, 1363b
- Clostridium tetani* trong uốn ván, 598, 1234
- Clotrimazole, 744, 762
- Cloxacillin, 689
- Clozapine, 1222, 1309
- Clozapine ngộ độc, 1299~1300
- CMAP, compound muscle action potential,
 biên độ điện thế hoạt động của cơ, 1230
- CML, chronic myelogenous leukemia, bệnh
 bạch cầu dòng hạt mạn tính, 917
- CML, chronic myeloid leukemia, bệnh bạch
 cầu dòng tủy mạn tính, 982,...
- CMML, chronic myelomonocytic leukemia,

- bệnh bạch cầu dòng hạt đơn mạn tính, 1032
- CMV, cytomegalovirus, 724,...
- CMV, 762, 768, 805, 905b, 991~992, 1048
- CNNA, culture-negative neutrophilic ascites, cỏ trướng kết quả âm tính, 635
- CNS, central nervous system, hệ thống thần kinh trung ương, 15,...
- CO, carbon monoxide, 1338
- CO, cardiac output, cung lượng tim, 247,...
- Cỏ Jimson với kháng cholinergic, 1309
- Co cứng, 598, 1235, 1293, 1295
- Co đồng tử với opiate, 1258, 1272
- Co giật, 598, 611, 693, 973, 1092, 1186b, 1195, 1196, 1247, 1258
- trong ngộ độc, 1274, 1281, 1286, 1289, 1291, 1296, 1302, 1312, 1320, 1323, 1325, 1329, 1332, 1336, 1338
- Co thắt
- màng ngoài tim, 246~247
 - phế quản, 1258, 1315
 - tâm vị, 783, 792, 797, 798, 799
- Cocain, 205, 455, 1197b, 1247, 1258, 1260, 1292, 1320, 1323~1325
- Coccidioides immitis*, 658b, 662, 755b
- Coccidioidomycosis, 718
- Coccidiomycosis, 488b
- Codeine, 14, 1058
- Colazal trong bệnh viêm ruột, 806
- Colchicin ngộ độc, 1152~1153, 1155, 1268~1369
- Colchicin trong tiêu chảy, 786
- Colesevelam hydrochloride, 133, 1085b, 1089~1090
- Colestipol, 133, 670
- Colistin, 681, 704
- Colistinethate sodium, 704
- Combivent trong phổi tắc nghẽn, 376
- Compazine trong nôn, buồn nôn, 784
- COMT, catechol-O-methyl transferase, 1223
- Conivaptan trong hạ natri máu, 515
- Coombs âm tính trong bệnh Wilson, 871
- COP, cryptogenic organizing pneumonia, viêm phế quản tắc nghẽn tổ chức hóa, 427,...
- COPD, chronic obstructive pulmonary disease, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, 14,...
- COPD với tràn khí màng phổi, 1240
- Coronavirus, 626, 686
- Corticoid, 663, 799, 805, 1054, 1231 trong suy hô hấp cấp nặng (SARS), 686
- Corticosteroid, 41, 51~54, 497, 498, 792, 807, 810, 824, 860, 886, 1052, 1057, 1058, 1154~1155
- dạng hít, 375, 396, 397b, 402
- đường toàn thân, 496, 378~379, 381, 398~399
- Corticotropin (ACTH) với tuyến yên, 1129
- Cortisol, 1123, 522, 1126~1127
- Cortisone trong bệnh xương khớp, 1144
- Cortrosyn trong suy thượng thận, 1124
- Corynebacterium diphtheria* với xoang, 624
- Coumadin trong đột quy, 1209
- COX, cyclooxygenase, 11
- COX-1, cyclooxygenase-1, 919
- COX-2, cyclooxygenase-2, 12,...
- Coxiella burnetii* với viêm nội tâm mạc, 616
- Cỏ trướng, 881, 890, 891~892, 893, 1019 trong ung thư buồng trứng, 1029 trong xơ gan, 889
- Cỏ tử cung ung thư, 749, 1026~1028
- Cồn thuốc phiện trong tiêu chảy, 787
- Công thức Cockcroft-Gault với thận, 555
- Công thức Harris-Benedict, 57, 78
- Công thức MDRD với thận, 555~556
- Cột sống, 605, 608, 1166~1167
- Cơn đau hồng cầu hình liềm cấp, 972, 973
- Cơn động kinh, 5, 611, 1195
- Cơn bão giáp với đột quy do nóng, 1247
- Cơn bất sản trong bệnh hồng cầu, 973
- Cơn Porphyria cấp với ý thức, 1186b
- Cơn tan máu té bào hình liềm, 880
- Cơn tetany với hạ magie máu, 541
- Cơn tăng huyết áp, 95~96, 114~115 CP, chest pain, đau ngực, 324
- CPAP, continuous positive airway pressure, thở máy áp lực dương liên tục, 42
- CPE, cardiogenic pulmonary edema, phù phổi do tim, 230
- CPEO, chronic progressive external ophthalmoplegia, liệt vận nhãn ngoài tiến triển mạn tính, 1230
- CPK, creatine phosphokinase, 599,...

- CPM, central pontine myelinolysis, trung tâm câu não, 513
- CPN, central parenteral nutrition, nuôi dưỡng qua hệ tĩnh mạch trung tâm, 84
- CPPD, calcium pyrophosphate dehydrate, 1142
- CPR, cardiopulmonary resuscitation, hồi sức tim phổi, 1254,...
- CPVT, catecholaminergic polymorphic VT, VT đa dạng liên quan hệ giao cảm, 311
- Cr, creatinin, 555,...
- CrCl, creatinine clearance, độ thanh thải creatinine, 305
- Creatinin, 555, 694
- Creon trong viêm tụy mạn, 820
- CRI, chronic renal insufficiency, suy thận mạn tính, 54
- Crizotinib, 999, 1009
- Crôm (Cr3+) dinh dưỡng, 60b
- CRP, C-reactive protein, 1142
- CRRT, continuous renal replacement therapy, liệu pháp thay thế thận liên tục, 586
- CRT, cardiac resynchronization therapy, tái đồng bộ cơ tim
- Cryoglobulin, 841, 849, 572
- Cryptococcus*, 655, 657b, 718, 720, 721, 739, 770
- Cryptosporidium*, 747, 788
- CS, corticosteroid, 395
- CSA, central sleep apnea, ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương, 420
- CsA, cyclosporine, 758
- CSF, cerebral spinal fluid, cerebrospinal fluid, dịch não tủy, 607,...
- C-SFTPC, Surfactant protein, protein C bèle mặt phổi, 428
- CSS, churg–Strauss syndrome, hội chứng Churg–Strauss, 486
- CT, computed tomography, chụp cắt lớp vi tính, 7,...
- CTA, computerized tomographic angiography, chụp mạch cắt lớp vi tính, 261
- CTD, connective tissue disease, bệnh mô liên kết, 1140
- Cung lượng tim theo dõi huyết động, 367
- Cuồng nhĩ, 208, 284, 286, 289
- Cục sân lao tiêm ẩn, 633
- Cúm, 389, 470, 625~626, 627, 661, 673, 762, 908, 1363b
trong suy hô hấp cấp nặng (SARS), 686
trong HIV, 727~728
- Cử động mắt, rối loạn ý thức, 1188~1189
- Cứng bì ngón tay trong xơ cứng bì, 1174
- Cứng khớp, 1139, 1155
- Cước (Chilblain), 1249~1250
- Cường β , 376, 381, 394, 396, 402
- Cường β -adrenergic, 375, 396, 398, 466
- Cường aldosterone trong hạ kali máu, 522
- Cường cận giáp, 528, 529, 531~532, 583, 965, 1096
- Cường cholinergic trong ngộ độc, 1258
- Cường giao cảm, 99, 226~227, 1257~1258, 1285, 128
- Cường giáp, 1115~1121, 1116b, 1122, 1186b, 1197b
- Cường lách trong xơ gan, 889
- Cường muscarinic trong ngộ độc, 1258
- Cường phế vị, 291b
- CVA, cerebrovascular accident, tai biến mạch máu não, 23,...
- CVCs, central venous catheters, catheter tĩnh mạch dưới đòn, 677
- CVD, cardiovascular disease, bệnh tim mạch, 139
- CVD, cerebrovascular disease, bệnh mạch máu não, 324
- CVID, common variable immunodeficiency, suy giảm miễn dịch chung không hàng định, 498
- CVP, central venous pressure, áp lực tĩnh mạch trung ương, 364
- CVS, cyclic vomiting syndrom, hội chứng nôn chu kỳ, 814
- CVVDFH, continuous veno-venous hemodiafiltration, lọc máu liên tục, 586
- Cx, culture, nuôi cấy, 660
- CXR, chest X-ray, Chụp X-quang, 449
- Cyanoacrylate (keo) trong xuất huyết, 780
- Cyanocobalamin trong thiếu máu, 963
- Cyanua ngộ độc, 1336~1338
- Cyclobenzaprine với kháng cholinergic, 1309

- Cyclopentolate với kháng cholinergic, 1309
 Cyclophosphamide, 910, 929, 1004b,
 1005b, 1011, 1041, 1045, 1046, 1172,
 1176, 1178, 1232
 trong bệnh thận, 568, 569, 571, 570, 575
 trong hội chứng phổi-thận, 573, 574
 Cycloserine, 961, 976b
 Cyclospora trong HIV-AIDS, 747
 Cyclosporine, 132, 497, 525, 547, 565, 569,
 570, 591, 760, 810, 863, 910, 969
 trong bệnh nhược cơ, 1232
 trong hội chứng rối loạn sinh túy, 1033
 Cyproheptadine, 1234, 1287, 1294
 Cytarabine, 1004b, 1036
 Cytokine, 533
 Cytomegalovirus, 715~716, 740~741, 788,
 835, 968, 1123, 1224
- D**
- Da, 771 874, 952, 1101, 1134, 1146, 1174,
 1175, 1250, 1258
 nhiễm khuẩn, 692, 690, 698, 700, 701,
 703, 709, 710
 tổn thương, 654, 655, 755b, 804, 1250
 Dạ dày, 74~75, 781, 962, 1015~1016
 Dabigatran, 774, 938, 947~948, 1209
 Dacarbazine, 1004b, 1043
 Daclizumab trong ghép tạng, 761
 Dalfopristin, 615, 618b
 Dalteparin, 940b, 1060
 Danazol, 908
 Dantrolene, 1234, 1248
 Dapsone, 660b, 743, 762, 976b
 Daptomycin, 602, 605, 678, 680, 705
 trong viêm nội tâm mạc, 616, 618b, 619b
 Darbepoetin, 582, 964, 965b, 1055
 Darunavir (DRV), 732b
 Dasatinib, 998b, 1039
 DASH, dietary approaches to stop
 hypertension, chế độ ăn ngăn chặn tăng
 huyết áp, 143
 DAT, direct antiglobulin test, xét nghiệm
 trực tiếp phát hiện kháng thể, 1351
 Dày thất trái, tăng huyết áp, 117
 Dẫn lưu, 251, 822, 886, 1059, 1191, 1243
 Dấu ấn sinh học của tim, 162b
 Dấu hiệu hạ canxi máu, Chvostek,
 Trousseau, tetany, 533
 Dấu hiệu Kussmal, 202, 246
 Dầu trong táo bón, 789
 DBP, diastolic blood pressure, huyết áp tâm
 trường, 24,...
 DBS, deep brain stimulation, kích thích não
 sâu, 1223
 DCCV, DC cardioversion, sốc điện chuyên
 nhịp, 308
 DCIS, ductal carcinoma in situ, ung thư
 biểu mô óng tuyến vú tại chỗ, 1009
 DCM, dilated cardiomyopathy, bệnh cơ tim
 giãn, 223,...
 DCP, des-gamma-carboxyprothrombin, 898
 DDAVP, diamino-8-D-arginine vasopressin,
 desmopressin acetate, 919,...
 DDAVP, 517, 920, 925
 DDD, disease makes a dual chamber
 device, máy tạo nhịp hai buồng, 331
 D-dimer, 904, 933
 DEA, drug enforcement administration, cơ
 quan phòng chống ma túy Hoa Kỳ, 21
 Deferasirox, 875, 960
 Deferoxamine, 875, 960
 Defibrotide trong hội chứng tắc nghẽn
 xoang gan, 883
 Delta genus trong viêm gan D, 853
 Demeclocycline trong hạ natri máu, 515
 Dengue virus, 609, 685
 DES, drug eluting stents, stent bọc thuốc, 178
 Desipramine, 1288, 1309
 Desloratadine, trong mề đay và phù mạch,
 496
 Desmopressin acetate, 519, 520, 567, 919
 Detemir insulin với đái tháo đường, 1074b
 DEXA, dual energy x-ray absorptiometry,
 hấp thụ năng lượng đối quang tuyến, 869
 Dexamethasone, 632, 1052, 1053, 1054,
 1061, 1125, 1126, 1144, 1191, 1220
 trong viêm màng não, 608
 Dexferrum trong thiếu máu, 956, 957b
 Dexlansoprazole ức chế axit, 795b
 Dexmedetomidine, 360b
 Dextran sắt trong bệnh thận mạn tính, 582
 Dextromethorphan viêm phế quản, 627

- Dextrose, 85, 589, 1107, 1125, 1190, 1276, 1302, 1335
- DF, discriminant function, công thức đánh giá chức năng, 859
- DGI, disseminated gonococcal infection, nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa, 652
- DHE, dihydroergotamine, 1213
- DHP, dihydropyridin, 104
- Dị nguyên với hen phế quản, 391*b*
- Dị tật xương trong Thalassemia, 959
- Dị thực trong thiếu máu hồng cầu nhão, 954
- Dị ứng, 473~502, 624, 792, 1212
trong truyền máu, 994
với thuốc, 692, 693, 689, 912
- Dị vật trong tắc nghẽn đường thở trên, 1237
- Diazepam, 1249, 1276
- Diazoxide, 111*b*, 113
- DIC, disseminated intravascular coagulation, đông máu nội mạch rải rác, 904,...
- DIC, 327, 905*b*, 908, 915, 932
- Dịch đặng trướng, 507, 520
- Dịch cổ trướng nhiễm khuẩn, 893
- Dịch hạch, 1354*b*, 1368*b*
- Dịch khớp trong bệnh xương khớp, 1139
- Dịch não tủy, 551, 552, 607, 611, 1205, 1226
- Dịch truyền âm trong hạ thân nhiệt, 1254
- Diclofenac, 856, 906, 976*b*
- Dicloxacillin, 602, 689, 1104
- Dicyclomin trong rối loạn tiêu hóa, 813
- Didanosine, 729*b*, 736*b*
- Dientamoeba fragilis, 488*b*
- Diethylstilbestrol, 976*b*
- Digitalis, 225, 786
- Digoxin, 132, 225, 239, 243, 287, 301, 312, 327, 418, 541
trong rung nhĩ, 297*b*, 295, 301
- Dihydroergotamine trong đau đầu, 1213
- Dihydropyridin, 1177, 1304
- Dilauidid trong viêm tụy cấp, 818
- DILI, drug-induced liver injury, tổn thương gan do thuốc, 855
- Diltiazem, tăng huyết áp, 100*b*, 101*b*, 238, 239, 416*b*, 1174, 1304
trong rung nhĩ, 296*b*, 301
- Dimenhydrinate trong nôn, buồn nôn, 785
- Dinh dưỡng, 57~94, 75~76, 1067~1968
- đường tiêu hóa, 77~84, 1071
- tĩnh mạch, 84~90, 878, 1071
- nhu cầu, 57~75
- DIP, desquamative interstitial pneumonia, viêm phổi kẽ bong biểu mô, 427,...
- Dipentum trong bệnh viêm ruột, 806
- Diphenhydramine, 496, 670, 785, 994, 1299, 1309
trong sốc phản vệ, 480, 483, 957
- Diphenoxylate trong tiêu chảy, 787, 1055
- Diphenylhydantoin với axit folic, 962
- DJD, degenerative joint disease, thoái hóa khớp, 1164
- DIPSS Plus, DIPSS cộng thêm, 987
- DIPSS, Dynamic IPSS, IPSS Năng động, 987
- Dipyridamole trong đột quy, 1209
- Disaccharides không hấp thu, 897
- Disopyramide trong rung nhĩ, 303*b*
- DKA, diabetic ketoacidosis, nhiễm toan ceton đái tháo đường, 1068,...
- DLCO, diffusing capacity for carbon monoxide, khả năng khuếch tán carbon monoxide, 373,...
- DM, dermatomyositis, viêm da cơ, 1183
- DM, diabetes mellitus, đái tháo đường, 498,...
- DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs, thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn biến bệnh, 1146
- DMARD trong viêm khớp dạng thấp, 1156~1158, 1161
- DN, diabetic nephropathy, bệnh thận do đái tháo đường, 574
- DNase, trong xơ nang phổi, 466
- DNS, delayed neurologic sequelae, di chứng thần kinh muộn, 1338
- Dobutamine, 418, 1320, 210, 361, 363
trong suy tim, 227, 227*b*
- Docetaxel, 1004*b*, 1005*b*, 1025, 1011
- DOE, dyspnea on exertion, khó thở khi gắng sức, 324
- Dofetilide trong rung nhĩ, 302, 304*b*, 306
- Dolasetron trong buồn nôn, 1054
- Domperidone, 785, 827
- Donepezil trong bệnh Alzheimer, 1194
- Dopamin, 17, 1111*b*, 1133~1134, 1223, 1300
trong sốc, 210, 361, 363, 364

trong suy tim, 227, 227*b*
Doripenem, 603, 693, 638*b*, 636*b*
Dornase- α , trong xơ nang phổi, 466
DOT, directly observed therapy, liệu pháp kiềm soát trực tiếp, 631
Doxazosin, tăng huyết áp, 103*b*
Doxepin, 497, 670, 813, 976*b*, 1288
Doxercalciferol trong bệnh thận, 584
Doxorubicin, 976*b*, 1004*b*, 1005*b*, 1020, 1023, 1045, 1046
Doxycycline, 602, 605, 625, 640, 641, 647*b*, 648*b*, 649*b*, 666, 667, 668, 670, 672, 674, 682, 684, 703, 751, 753*b*, 793, 1150
trong nhiễm nấm, 660*b*, 666
trong viêm nội tâm mạc, 618*b*
trong viêm phổi cộng đồng, 628
với *H. pylori*, 801
Doxylamine với kháng cholinergic, 1309
D'Penicillamine trong sỏi thận, 593
DPI, Dry powder inhaler, ống hít bột khô, 396
Dramamine trong nôn, buồn nôn, 785
DRE, digital rectal exam, thăm trực tràng, 1024
DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và gây triệu chứng toàn thân, 476
DRI, direct renin inhibitor, thuốc ức chế trực tiếp renin, 110
Dronabinol trong chán ăn và suy kiệt trong ung thư, 1061
Dronedarone trong rung nhĩ, 306
Droperidol với amphetamine trong ngộ độc, 1322
DRV/r, daranavir/ritonavir, 733
DS, double strength, mạnh gấp đôi, 602,...
DtaP, diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis, độc tố uốn ván và ho gà không có màng tế bào, 1343
DTI, direct thrombin inhibitor, chất ức chế thrombin trực tiếp, 913
DTP, diphtheria and tetanus toxoids and pertussis, vắc-xin độc tố bạch hầu, độc tố uốn ván và ho gà, 1343
Duke, chỉ số, 148*b*, 613*b*, 614*b*
Duloxetine, 813, 1165

Dung dịch
dinh dưỡng tĩnh mạch, 84~85
glucose 5% trong tăng natri máu, 519
HCl đẳng trương kiềm chuyển hóa, 551
huyết thanh mặn trong tăng magie, 540
muối, 467, 520, 551, 1125, 1262, 1296
nhược trương trong chấn thương đầu, 1216
tinh thể trong đột quy do nóng, 1249
DuoNeb trong phổi tắc nghẽn, 376
Duy trì hiệu quả lọc máu thấp trong thận nhân tạo, 586
Dự phòng lây nhiễm, 2~6, 762, 1341, 1361~1362
DVT, deep vein thrombosis, huyết khối tĩnh mạch sâu, 33
Dx, diagnosis, chẩn đoán, 523
Dz, disease, dịch bệnh, 660

Đ

Đa hồng cầu, 984, 985, 985*b*
Đa niệu, 529, 562
Đa u tủy xương, 547, 988, 988*b*, 1046~1047, 1051, 1058
Đại dịch cúm gia cầm và cúm lợn, 686
Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, 881, 931, 955
Đái máu, 973
trong bệnh thận, 567, 579, 581, 592
trong ung thư, 1021, 1023, 1024
Đái mủ, 639, 644
Đái tháo đường, 117, 421, 469, 536, 546*b*, 547, 574~575, 606, 788, 792, 826, 849, 874, 879, 917, 1018, 1063~1108, 1145
quanh phẫu thuật, 48~51, 1071~1072
rối loạn cương dương, 1102~1103
type 1, 1063~1064, 1072~1075
type 2, 878, 1064, 1081~1091, 1203
với lao phổi, 630
với suy giảm miễn dịch, 498
Đái tháo nhạt, 516, 517, 520
Đại tràng, 775, 780, 781, 1016~1018
Đáp ứng vận động trong ý thức, 1189
Đau bụng, 597, 636, 638, 639, 653, 818, 820, 828, 883, 1067, 1076, 1329, 1332
trong ung thư, 1016, 1017, 1018, 1019, 1029, 1056
Đau cách hồi trong bệnh mạch máu, 1101

- Đau, chăm sóc bệnh nhân, 10~16
 Đau chí dữ dội trong tăng tiểu cầu, 916
 Đau cương dương vật trong bệnh hồng cầu hình liềm, 971, 972, 974
 Đau dây thần kinh sinh ba với đau đầu, 1211
 Đau do thần kinh, 16, 1057
 Đau do ung thư, 1057~1058
 Đau đà cơ do thấp, 1181~1184
 Đau đà khớp trong nhiễm trùng lâu dài, 652
 Đau đầu, 1105, 1203, 1054, 1187, 1211~1214, 1246, 1336, 1338
 trong thiếu máu, 952
 Đau hạ sườn phải, 821, 881
 Đau họng, 724, 1120
 Đau hổ châu trái trong viêm túi thừa, 825
 Đau hổ thắt lưng trong bệnh thận, 581
 Đau kéo dài, trong đau, 13
 Đau khi nghỉ trong bệnh mạch máu, 1101
 Đau khu trú, gây tê tại chỗ, 16
 Đau khớp, 1139, 1149, 1170, 1182
 trong nốt đơn độc ở phổi, 438
 trong viêm nội tâm mạc, 612, 613
 Đau lưng, 641, 1027, 1052, 1217
 Đau mạn sườn, 592, 1021, 579
 Đau ngực, 6~7, 144, 146b, 179, 206, 791, 797, 971~974, 1007, 1036, 1241, 1321, 1323, 1324, 1338
 khó thở trong thiếu máu tan máu, 979
 khó thở trong tắc mạch phổi, 932
 Đau quặn mật, 635, 821
 Đau thắt ngực, 143, 144, 144b, 175~176b, 280
 ổn định, 139~158, 152h
 không ổn định, 158~178
 Đau thượng vị, 800, 817
 Đau trong hội chứng Guillain–Barré, 1225
 Đau ở bộ phận sinh dục và hậu môn, 645
 Đau vùng thắt lưng, 592, 1166
 Đau xoang, 624
 Đau xương, 1047, 1136, 1137
 Đặt canuyễn sụn nhẫn giáp đường thở, 347
 Đặt nội khí quản với gậy dẫn đường Eishman, 1239~1240
 Đặt sonde dẫn lưu màng phổi, 453
 Đâu mùa, 1354b, 1364b, 1368b
 Đầy hơi trong chậm làm trống dạ dày, 826
 AED, automated external defibrillator, máy khử rung tim tự động bên ngoài, 1371
 Điểm Glasgow viêm gan do rượu, 859, 859b
 Điểm lâm sàng phát hiện DIC, 929b
 Điểm MELD trong ghép gan, 900
 Điểm tiên lượng quốc tế (IPSS) trong hội chứng rối loạn sinh túy, 1033, 1033b
 Điểm tình trạng hoạt động của bệnh nhân ung thư (ECOG), 1002, 1002b
 Điểm về tiêu chuẩn bệnh gan giai đoạn cuối, 900
 Điện cơ trong bệnh nhược cơ, 1230~1131
 Điện tâm đồ
 loạn nhịp chậm, 323
 nhịp nhanh, 282, 286, 287, 288, 313, 315
 trong van tim, 254, 260, 267, 273
 trong nhồi máu cơ tim, 160~161, 182~186, 183b
 giống nhồi máu cơ tim, 186
 Diết trong bệnh Paget, 1137
 Điều trị đích trong ung thư, 997~999, 998b
 Đo đa ký giấc ngủ trong ngưng thở khi ngủ, 423
 Độc chất trong nước tiểu, 1260
 Đói, rối loạn kiềm toan, 546b
 Động kinh, 1192, 1195~1201, 1326, 1051
 ngất, 335
 Động vật hoang dã cắn, 675
 Đối kháng dopamine trong buồn nôn, 785
 Đối kháng thụ thể μ -opioid với liệt ruột, 816
 Đối kháng thụ thể leukotrien, 399, 497
 Đối kháng thụ thể serotonin với nôn, 785
 Đông máu, 460, 568, 901~904, 925~929
 trong suy gan cấp, 887
 nội mạch rải rác (DIC), 685, 774, 928, 981, 991, 1286
 quanh phẫu thuật, 31~35
 Đồng (Cu^{2+}), dinh dưỡng, 60b, 961
 Đồng vận (thuốc), 226~227, 227b
 Đồng vận GLP trong đái tháo đường, 1086b
 Đốt bằng sóng cao tần, 796, 899, 1020
 Đốt điện, 309, 460
 Đột quy, 964, 971, 982, 1197b, 1201, 1202, 1210b, 1247~1249
 do tim, 1099, 1201~1202
 não, 1201~1210, 1207b, 1208b
 Đột tử, 310, 316, 1051

Đơn vị rượu, 858
 Đục thủy tinh thể với đái tháo đường, 1094
 Đụng dập não trong chấn thương đầu, 1214
 Đuối nước, 1244~1246
 Đường hô hấp nhiễm khuẩn, 688, 690, 709
 Đường huyết, 51, 82~83, 86~87, 590, 1066, 1067, 1069, 1210, 1259, 1304
 trong đái tháo đường, 1065, 1066, 1095
 Đường niệu nhiễm khuẩn, 688, 690, 691, 698, 707, 708, 762
 Đường thông cửa-chủ, 892, 896
 Đường tiêu hóa, 773~781, 1014~1020, 1142, 1175, 1176

E

EASD, european association for the study of diabetes, hội nghiên cứu đái tháo đường Âu châu, 1066
 EAT, ectopic atrial tachycardia, nhịp nhanh nhĩ do ổ ngoại vi, 286
 Ebola, 685, 835, 1367b, 1368b
 EBUS, endobronchial ultrasound, nội soi siêu âm, 443
 EBV, *Epstein-Barr virus*, virus *Epstein-Barr*, 724,...
 EBV, 770, 978
E. coli, 638b, 645, 705, 786, 905b
 ECF, extracellular fluid, dịch ngoại bào, 503
 ECG, electrocardiogram, điện tâm đồ, 7,...
Echinocandin, 656b, 679, 719~720
 ECMO, extracorporeal membrane oxygenation, trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể, tim phổi nhân tạo, 184,...
 ECOG, the eastern cooperative oncology group, nhóm hợp tác về ung thư phương Đông, 1002
 Eculizumab, 572, 762, 911
 Eczema trong viêm thực quản, 792
 EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid, chất chống đông axit ethylenediaminetetraacetic, 903
 EEG, electroencephalogram, điện não đồ, 17,...
 EF, ejection fraction, phân suất tổng máu, 148,...
 Efavirenz (EFV), 731b, 736b
 EGD, esophagogastroduodenoscopy, nội soi thực quản dạ dày tá tràng, 775
 EGFR, epidermal growth factor receptor, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, 997
 EGFR với viêm phổi do bệnh ác tính, 1056
 EGFR-TKIs, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, chất ức chế thụ thể tyrosine kinase yếu tố tăng trưởng biểu bì, 1008
Ehrlichia, 668~669, 702, 905b
 EIA, enzyme immunoassay, miễn dịch enzym, 628,...
Eikenella corrodens, 616, 619b, 676
 ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay, phản ứng miễn dịch gắn enzym, 726,...
 ELISA trong giảm tiểu cầu do heparin, 913
 Eltrombopag trong xuất huyết giảm tiểu cầu, 908
 EM, erythema multiforme, hồng ban đa dạng, 476
 EMB, ethambutol, 631
 EMG, electromyography, điện cơ, 1226
 Emtricitabine (FTC), 730b
 ENA, extractable nuclear antigen, kháng nguyên nhân, 410
 Enalapril, tăng huyết áp, 101b
 Enalaprilat, tăng huyết áp, 112b, 113, 224
 Encainide với thuốc kháng retrovirus, 737
 Encephalitozoon intestinalis trong HIV-AIDS, 748
 Enfuvirtide (T-20), 733, 734b
 Enoxaparin, 940b, 945
 Enoxaparin trong nhồi máu cơ tim, 172, 173b, 189b, 191, 192, 193h
Entamoeba histolytica, 707, 786
 Entecavir (ETV) trong viêm gan B, 845
Enterobacter, 705, 638b
 Enterobacteriaceae, 688, 689
 Enterococci, 689, 693, 696, 697, 704~706, 709
Enterococcus, 615, 617b, 638b, 688, 692, 696, 704, 705, 706, 708, 709
Enterocytozoon bieneusi trong AIDS, 748
 Enterovirus, 607, 609, 620, 1148
 Enzyme
 huyết thanh trong đánh giá gan, 832
 tuyên tụy trong viêm tụy mạn, 820

- EoE, eosinophilic esophagitis, viêm thực quản do bạch cầu ưa axit, 792
- EP, electrophysiology, thăm dò điện sinh lý, 248
- Ephedrine, 1321
- Epinephrin, 396, 460, 495, 496, 1304, 1306, 1320
trong sốc, 361, 479, 483
- Epirubicin hóa trị liệu, 1004b, 1005b
- Eplerenone, 103b, 225, 892
- EPO, erythropoietin, 964
- Epoetin, 582, 964, 965b
- Epoprostenol trong tăng áp mạch phổi, 417b
- Eprosartan, tăng huyết áp, 101b
- EPS, electrophysiology study, thăm dò điện sinh lý, 283
- Epstein–Barr*, 748, 905b, 968, 1043, 1224
- Eptifibatide, 168b, 774, 906
- ER, estrogen receptor, thụ thể estrogen, 1009
- ER, extended release, giải phóng mở rộng, 305
- ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, nội soi mật tụy ngược dòng, 637,...
- Ergocalciferol, 583, 1136
- Ergotamine trong đau đầu, 1213
- Erlotinib, 998b, 999, 1008, 1019, 1055
- ERS, erythrocyte sedimentation rate, tốc độ máu lắng cao, 1181
- Ertapenem, 603, 636b, 638b, 693
- Erythromycin, 132, 648b, 699~700, 737, 753b, 775, 816, 827
trong bệnh hồng cầu hình liềm, 975
trong do đái tháo đường, 1098
- Erythropoietin, 919, 1033, 1060
trong thiếu máu, 964, 965, 965b, 966, 967, 1055
- ESA, erythropoiesis-stimulating agent, tác nhân kích thích tạo hồng cầu, 582,...
- ESBL, extended-spectrum β -lactamase, β -lactamase phổ rộng, 692
- Escherichia coli*, 638b, 690, 909
- Escitalopram trong ngộ độc, 1291
- ESLD, end-stage liver disease, bệnh gan giai đoạn cuối, 831
- Esmolol, 112b, 113, 296b, 1327
- Esomeprazole ức chế axit trong trào ngược, 795b
- ESR, erythrocyte sedimentation rate, xét nghiệm như máu lắng, 1204
- ESRD, end stage renal disease, bệnh thận giai đoạn cuối, 54,...
- Estrogen, 532, 878, 919, 932, 1025, 1111b, 1114, 1132
- Eszopiclone trong mất ngủ, lo âu, 21
- ET, essential thrombocytosis, tiêu cầu nguyên phát, 916,...
- Etanercept, 630, 1159
- Ethacrynic acid trong tăng huyết áp, 102b
- Ethambutol, 631, 712, 743, 754b
- Ethanol, 918, 961, 976b, 1232, 1260, 1330, 1334~1336
- Ethylene glycol, 546b
trong ngộ độc, 1332~1334
- Etidronate với bệnh nhuyễn xương, 1136
- Etomidate, 360b, 1124
- Etoposide, 1004b, 1005b, 1009, 1026
- Etravirine, 731b
- ETV, entecavir, 845
- Euflexxa trong thoái hóa khớp, 1165
- EUS, endoscopic ultrasound, siêu âm nội soi, 820,...
- Everolimus, 759~760, 998b, 1022
- Exemestane trong ung thư vú, 1010
- Exenatide với đái tháo đường, 1086b, 1090
- Ezetimibe, 134~135, 584, 879
- F**
- FAB, the French-American-British, hội hợp tác Pháp–Mỹ–Anh, 1031
- Famciclovir, 647b, 715, 750, 752b, 793
- Famotidine ức chế axit, 795b
- fAPV/l, fasamprenavir, 733
- FDA, food and drug administration, cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ, 12,...
- FDG–PET, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, chụp cắt lớp phát xạ positron fluorodeoxyglucose, 442,...
- Febuxostat trong gút, 1153
- FENa, fractional excretion of sodium, phân suất bài tiết Na, 560
- Fenofibrate, 135, 1095

- Fenoldopam, tăng huyết áp, 111b, 113
 Fentanyl, 14, 359b, 737, 1058
 Ferric gluconate trong thiếu máu, 957, 957b
 Ferritin trong thiếu máu, 955
 Ferrlecit trong thiếu máu, 957, 957b
 Ferrous trong thiếu máu, 956b
 Ferumoxytol trong thiếu máu, 957b
 α -Fetoprotein trong đánh giá gan, 833~834
 FEV1, forced ejection fraction volume in 1 second, thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên, 758
 FEV1/FVC, forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity, tỷ lệ thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên/dung tích sống thở mạnh, 373
 Fexofenadine, trong mề đay và phù mạch, 496
 FFP, fresh frozen plasma, huyết tương tươi đông lạnh, 910,...
 FFR, fractional flow reserve, lưu lượng mạch vành, 150
 Fibrate, rối loạn lipid, 132
 Fibrinogen trong rối loạn đông máu, 904
 Fidaxomicin, 598, 787
 Filgrastim với clozapine trong ngộ độc, 1300
 Filoviruses trong sốt xuất huyết, 685
 FIO₂ trong thở máy, 349
 FISH, fluorescent in situ hybridization, kỹ thuật phát huỳnh quang tại chỗ, 867,...
Flavivirus, 848, 685
 Flecainide, 302, 304b, 735b, 737
 Fleet, 790
 Flouroquinolone
 Fluconazole, 643b, 649b, 656b~659b, 679, 718, 744, 745, 755b, 762, 792
 Flucytosine, 657b, 720
 5-Flucytosine với nhiễm nấm, 745
 Fludarabine, 1004b, 1041
 Fludrocortisone, 549, 1098, 1125, 1126
 Flumazenil, 21, 1190, 1319
 Flunisolide với hen phế quản, 397b
 Fluoride với bệnh nhuyễn xương, 1136
 Fluoroquinolone, 533, 590, 597, 604, 606, 629, 638b, 643b, 644, 648b, 652, 697~699, 754b, 779, 787, 818, 1050
 viêm phổi cộng đồng, 628, 629
 trong viêm xoang, 625
- Fluorouracil (5-FU), 1017, 1019
 Fluoxetine, 813, 1291
 Fluphenazine trong ngộ độc, 1297
 Flutamide trong tiền liệt tuyến, 1025
 Fluticasone, 735b, 376, 396, 397b, 792
 Fluvastatin, rối loạn lipid, 133b
 Fluvoxamine ngộ độc, 1291
 FN, febrile neutropenia, sốt giảm bạch cầu, 1049
 FNA, fine needle aspiration, chọc hút bằng kim nhỏ, 1000
 Folate trong giảm tiêu cùu, 905b
 Folfiri, 1017
 Folfox, 1017
 Fomepizole liều pháp, ngộ độc, 1330, 1334
 Fomivirsen tiêm nội nhãn, 741
 Fondaparinux, 172, 173b, 190b, 191, 192, 913, 945, 940b, 941
 Foradil trong phổi tắc nghẽn, 376
 Formoterol, 376, 396, 397b, 466
 Fosamprenavir (fAPV), 732b
 Foscarnet, 533, 716, 741, 750, 793, 768
 Fosfomycin, 642b, 705~706
 Fosinopril, tăng huyết áp, 101b
 Fosphénytoin, 1200, 1277~1279
 FQ, fluoroquinolone, 643
Francisella tularensis, 669, 704
 FSGS, focal segmental glomerulosclerosis, bệnh xơ hóa cầu thận khu trú tống ồ, 569
 FSH, follicle-stimulating hormone, 1129
 FT₄, free T₄, T₄ tự do, 1111
 5-FU, fluorouracil, 1017
 5-FU, 1004b, 1005b, 1055
 Fulvestrant trong ung thư vú, 1010
 Furazolidine với *H. pylori*, 801, 802
 Furosemide, 103b, 232, 563, 892, 1111b
Fusarium với Voriconazole, 719
Fusobacterium, 629, 676
 FVC, forced vital capacity, dung tích sống gắng sức, 765
- G**
- G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase, 727,...
 GABA, γ -Aminobutyric acid, 1258
 Gabapentin, 1058, 1098, 1165

- GABHS, group A β -hemolytic streptococcus, liên cầu khuẩn tan huyết β nhóm A, 599
- GABHS, 600b, 602
- Gadolinium trong bệnh thận, 557
- GAHS, glasgow alcoholic hepatitis Score, điểm Glasgow viêm gan do rượu, 859
- Galantamine trong bệnh Alzheimer, 1194
- Gallium nitrate trong tăng canxi máu, 531
- Gan, 87~88, 246, 307, 701, 765, 766, 831~835, 857, 858, 878, 882~883, 884~886, 886, 887
- huyết khối tĩnh mạch, 881~884
- không do rượu, 877~879
- sinh thiết, 843, 850, 862, 864, 866 875, 876, 878, 879, 883, 886, 899
- to, 881, 882, 884, 885, 898, 988, 1036, 1038, 1041
- trong ngộ độc, 1264, 1265, 1268, 1284
- ung thư biểu mô tế bào, 1019~1020
- Gantry
- huyết tương, 989
- bạch cầu trong tăng giảm bạch cầu, 983
- tiểu cầu trong tăng tiểu cầu, 917
- Ganciclovir, 715, 736, 736b, 741, 762, 793
- Gardasil trong ung thư cổ tử cung, 1027
- GAVE, gastric antrum vascular ectasia, giãn mạch vùng hang vị dạ dày, 890
- Gáy cứng với viêm màng não, 1212
- Gãy xương, 529, 1136
- Găng tay trong lây nhiễm, 1361
- Găng sức, đánh giá khả năng, 26
- Gây dính màng phổi, 453, 1059, 1243
- Gây dị ứng miễn dịch hen phế quản, 401
- Gây mê với tăng thân nhiệt ác tính, 1234
- Gây nôn trong ngộ độc, 1261~1262
- Gây té, 16
- với tăng thân nhiệt ác tính, 1234
- Gây tắc mạch trong ho máu, 461
- Gây dẫn đường Eishman trong hỗ trợ đường thở, 1239~1240
- GBM, glomerular basement membrane, màng đáy cầu thận, 556
- GBS, Guillain–Barré syndrome, hội chứng Guillain–Barré, 1223,...
- GCS, Glasgow coma scale, thang điểm Glasgow, 1187
- G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor, yếu tố kích thích biệt hóa bạch cầu, 1048,...
- GCT, germ cell tumors, khối u tế bào mầm, 1003
- GEB, gum elastic bougie, gây dẫn đường Eishman, 1239
- Gefitinib trong bệnh ác tính, 998b, 999
- Gemcitabine, 1004b, 1005b, 1019, 1023
- Gemfibrozil, 132, 135
- Gemifloxacin, 698
- Gentamicin, 467, 643b, 649b, 670, 674, 678, 684, 695
- trong viêm nội tâm mạc, 615~616, 617b~619b
- GERD, gastroesophageal reflux disease, trào ngược dạ dày thực quản, 146,...
- GFR, glomerular filtration rate, mức lọc cầu thận, 169,...
- GGT, γ -glutamyl transpeptidase, 832
- GH, growth hormone, 1135
- Ghép gan, 846, 857, 860, 865, 867, 872, 873, 876, 877, 879, 882, 889, 896, 900
- trong nhiễm sắc tố sắt di truyền, 875, 876
- trong ung thư gan, 899, 1020
- Ghép phổi, 380, 418~419, 434, 434b, 470
- Ghép tạng, 757~772, 792, 908, 1049
- biến chứng, 768~772
- Ghép tế bào gốc, 908, 960, 969, 986, 1026, 1033, 1036, 1038, 1039, 1045
- Ghép thận, 537, 590~591, 896, 1173
- Ghép tim, 229
- phổi, 418~419
- GI, gastrointestinal, đường tiêu hóa, 7,...
- Giả ephedrine với amphetamine, 1321
- Giả hạ
- canxi máu, 532
- kali máu, 521
- natri máu, 509
- Giả ho máu, trong ho máu, 456
- Giả hội chứng cúm trong dịch hạch, 683
- Giả phình thất trong nhồi máu cơ tim, 211
- Giả tắc đại tràng, 814
- Giả tắc ruột, 814~816, 826
- Giả tăng kali máu, 525, 526
- Giải độc đặc hiệu trong ngộ độc, 1262

- Giải mẫn cảm trong phản ứng thuốc, 477
 Giải phẫu dựa trên điện tâm đồ, 183b
 Giải phẫu hệ thống dẫn truyền, 320~321
 Giảm bạch cầu, 668, 982
 Giảm canxi máu với chậm làm trống dạ dày, 826
 Giảm cân, 800, 820, 824, 879
 Giảm mật độ xương và loãng xương trong HIV-AIDS, 738
 Giảm nhu động ruột, 1258
 Giảm nhu động thực quản, 797
 Giảm tế bào máu do bệnh ác tính, 1055~1056
 Giảm thể tích, 530, 546b, 547, 550
 Giảm thông khí, 341
 Giảm tiểu cầu, 327, 905, 914~915, 915~916, 930, 968, 1041, 1056
 do heparin, 905b, 911~913, 932, 936
 huyết khối, 905b, 908~911
 miễn dịch, 905b, 906~908
 Giảm tưới máu, 341, 982, 1202
 Giãn đồng tử, 1258, 1281, 1286, 1288, 1289, 1320, 1323
 Giãn mạch, 109, 220~227, 234, 274, 414
 Giãn mao mạch, 456b, 1174
 Giãn phế nang với thiếu α 1-Antitrypsin, 876
 Giãn phế quản, 391b, 456b, 462, 464
 thuốc dạng hít, 374~375, 466
 Giãn tĩnh mạch, 780, 819, 889, 890
 Giang mai, 646~650, 688, 788, 1218b
 thần kinh, 646, 648b, 687~688, 751, 1193, 1194b
 trong HIV-AIDS, 750~754
 Giardia, 707, 786
 Giật cơ trong cường cholinergic, 1258, 1293, 1295, 1299
 GISTs, gastrointestinal stromal tumors, khối u mô đệm đường tiêu hóa, 997
 Giun, 488b, 489b
 Glargin insulin với đái tháo đường, 1074b
 Glaucoma với đau đầu, 1212
 Gleevec trong tăng bạch cầu ái toan, 491
 Glibenclamide với đái tháo đường, 1082, 1083b
 Gliclazide, đái tháo đường type 2, 1082
 Glimepiride, 1082, 1083b
 Glipizide, 1082, 1083b
 Globulin, 969, 1181
 Globulin miễn dịch, 620, 838~839, 1184, 1233
 Glolimumab, viêm khớp dạng thấp, 1159
 GLP, glucagon-like peptid, 1086
 Glucagon, 483, 783, 1107, 1303
 Glucocorticoid, 241, 468, 491, 531, 532, 565, 574, 624, 625, 632, 758, 803, 969, 980, 1052, 1095, 1111b, 1118, 1126, 1152, 1155, 1167, 1172, 1176, 1178
 tiêm nội khớp, 1146, 1164, 1168, 1169
 trong đau đa cơ, 1181
 trong bệnh viêm ruột, 807
 trong bệnh xương khớp, 1143~1145, 1146
 trong giảm tiêu cầu, 907, 910
 trong sốc phản vệ, 483
 trong suy thượng thận, 1124, 1125, 1126
 trong viêm cột sống, 1166~1167
 trong viêm khớp, 1161~1162, 1169
 Gluconate sắt trong bệnh thận, 582
 Glucose, 85, 90, 505b, 566, 738, 1106, 1107, 1065, 1134
 Glulisine insulin với đái tháo đường, 1074b
 Gluten, viêm niêm mạc ruột non, 823
 Glyburide với đái tháo đường, 1082, 1083b
 Glycopyrrrolate với kháng cholinergic, 1309
 GN, postinfectious glomerulonephropathy, bệnh thận sau nhiễm khuẩn, 576
 Gold salts gây rối loạn hồng cầu, 976b
 GoLytely trong làm sạch ruột, 790
 Gonadotropin, 1129~1130
 Goserelin trong ung thư vú, 1010, 1025
 GP, glycoprotein, 173
 GPA, granulomatosis with polyangiitis, bệnh u hạt với viêm nhiều mạch, 573
 GPC3, glypican-3, 898
 GPIIb/IIIa, glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa, 167
 GRACE, global registry of acute coronary events, biến cố mạch vành cấp tính, 163
 Granisetron trong buồn nôn, 785, 1054
 GRS, global risk score, điểm nguy cơ toàn bộ, 141
 GU, genitourinary, tiết niệu, 643
 Guanabenz, tăng huyết áp, 103b
 Guanadrel, tăng huyết áp, 107
 Guanethidine, tăng huyết áp, 107

Guanfacine, tăng huyết áp, 103b
 Guanosine trong viêm gan virus B, 845
 Gút, 1141b, 1150, 1151, 1152~1154, 1268
 Gừng trong rối loạn chất lượng tiêu càu, 918
 GVHD, graft-versus-host disease, bệnh mảnh ghép chống vật chủ, 1048

H

H&N, head and neck, vùng đầu và cổ, 1012
 H, hepatic, gan, 305
H. influenza, 624, 973
 H2RA, histamine-2 receptor antagonist, thuốc đối kháng thụ thể histamine-2, 779
 H2RA, 801, 802
 HẠ đường huyết, 1105~1108, 1069, 1186b, 1302, 1335
 với động kinh, 1197b
 với hạ thân nhiệt, 1252
 HẠ cam, 650
 HẠ canxi máu, 532~535, 536, 552, 992, 1197b
 HẠ huyết áp, 111~112b, 113~114, 352~353, 506, 588, 1098, 1246
 ngất, 333, 335, 337
 trong ngộ độc, 1299, 1300, 1301, 1302, 1305, 1289
 HẠ kali máu, 521~524, 546b, 550, 552, 826
 HẠ magie máu, 534, 540~542, 1197b
 HẠ natri máu, 509~516, 1186b, 1197b, 1226
 HẠ oxy máu với rối loạn ý thức, 1186b
 HẠ phosphate máu, 537~539, 552
 HẠ thân nhiệt, 888, 992, 1251~1255, 1317, 1335
 trong đuối nước, 1244
 HAART, highly active antiretroviral therapy, thuốc kháng retrovirus hoạt lực cao, 724
 HACA, human antichimeric antibody, kháng thể kháng khâm ở người, 1161
 HACEK, haemophilus-actinobacillus-cardiobacterium-eikenella-kingella, 613
 HACEK trong viêm nội tạng mạc, 616, 619b
 HẠCH cỗ, 438, 622, 630, 1030, 1042
 HẠCH giao cảm với hội chứng Raynaud, 1177
 HẠCH nách trong ung thư, 1030
 HẠCH to ổ bụng trong bệnh bạch cầu, 1036, 1038, 1040
 HAE, hereditary angioedema, phù mạch di

truyền, 494
Haemophilus, 616, 619b, 623, 650, 699, 700, 709, 754b
 Haloperidol, 17, 1297, 1322
 Halothane với tăng thân nhiệt ác tính, 1234
 HÀNH kinh sớm trong ung thư, 1028, 1029
 HÀNH tây trong rối loạn tiêu càu, 918
 Hantaviruses trong sốt xuất huyết, 685
 Harris-Benedict, trong dinh dưỡng, 57, 78
 HẠT bông Colace trong táo bón, 790
 HẠT Osler, viêm nội tạng mạc, 612, 613
 HẠT sulfur, nhiễm nấm *Actinomyces*, 665
 HẠT thấp dưới da trong viêm khớp, 1155
 HAV, hepatitis A virus, virus viêm gan A, 835
 HẦU họng, 718, 1012
 Hb A1c trong đái tháo đường, 1065, 1067
 HB, heart block, block tim, 305
 Hb, hemoglobin, 951,...
 Hb F, fetal Hb, Hb bào thai, 972
 Hb SC, heterozygous conditions, thể dị hợp khác, 971
 Hb SS, homozygous sickle cell anemia, thiếu máu hồng cầu hình liềm thể đồng hợp, 971
 HbcAg, hepatitis B core antigen, kháng nguyên lõi viêm gan B, 842
 Hb-CO, định lượng carboxyhemoglobin, 1339
 HbeAg, hepatitis B e antigen, virus viêm gan B dương tính, 841
 HBIG (HB Ig), hepatitis B immunoglobulin, globulin miễn dịch viêm gan B, 847
 Hb-MCH, mean cellular, lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu, 952
 HBO, hyperbaric oxygen, oxy cao áp, 1339
 HbsAg, hepatitis B surface antigen, kháng nguyên bề mặt viêm gan B, 842,...
 HBV, hepatitis B virus, virus viêm gan B, 835
 HC, homocysteine, 963
 HCC, Hepatocellular carcinoma, ung thư biểu mô tế bào gan, 833,...
 HCDD, heavy chain deposition disease, bệnh lắng đọng chuỗi nặng, 577
 β-hCG, β human chorionic gonadotropin, 1026
 HCM, hypertrophic cardiomyopathy, bệnh cơ tim phì đại, 146,...
 Hct, hematocrit, 951,...
 HCT, hematopoietic stem cell transplantation,

- ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại, 986
 HCV, hepatitis C virus, virus viêm gan C, 835,...
 HDCV, human diploid cell vaccine, vắc-xin
 tế bào lưỡng bội người, 1357
 HDL, high-density lipoprotein, lipoprotein
 tỷ trọng cao, 107,...
 HDL thấp, 122b, 130~131, 136
 HDV, hepatitis D virus, virus viêm gan D, 835
Helicobacter pylori, 700, 702, 799, 800,
 801, 905b, 906, 954, 1016, 1043, 1142
 phác đồ, 802
 Heliox, 349, 400
 Hemophilia A, 919~921
 Hemophilia B, 921~922
 Hen phế quản, 384~404, 395h, 475, 488b,
 489b, 573, 791, 792, 1142, 1325
 Hẹp động mạch cảnh với đột quy, 1203,
 Hẹp môn vị cấp tính, 784
 Hẹp tâm vị trong ung thư thực quản, 1014
 Hẹp van động mạch chủ, 257~263
 nặng với suy tim mất bù, 261~262
 Hẹp van hai lá, 251~257
 Hẹp van hai lá trong ho máu, 454
 Hepadnavirus trong viêm gan virus B, 840
 Heparin, 55, 243, 525, 568, 586, 590, 774,
 1111b, 1206, 1220
 khống phân đoạn, 34, 189b, 191, 193h,
 938~939, 939b
 trọng lượng phân tử thấp, 34, 939~941,
 940b, 945, 948, 1209, 1060
 trong đông máu, 172, 173b, 928
 trong giảm tiểu cầu, 911~913
 Hepeviridae trong viêm gan E, 854
 Herceptin trong ung thư, 1011, 1016
 Heroin opioid trong ngộ độc, 1273
 Herpes, 607, 645, 788, 1042, 1048
 Herpes sinh dục, 645~646, 675, 714, 749~750
 Herpes zoster, 715
 HES, hypereosinophilic syndrome, hội
 chứng tăng bạch cầu ái toàn tự phát, 486
 Hetastarch 5% trong xuất huyết đường tiêu
 hóa, 778
 HEV, hepatitis E virus, virus viêm gan E, 835
 Hexachlorophene trong tê cổng, 1250
 Hệ thống điểm tiên lượng quốc tế (IPSS)
 trong hội chứng rối loạn sinh túy, 1033,
 1033b
 Hệ thống P450 với thuốc, 735b, 736b, 737
 HF, heart failure, suy tim, 23,...
 HFA, hydrofluoroalkane, 396
 HFE, homozygous for hemochromatosis,
 nhiễm sắc tố sắt, 873
 HfpEF, heart failure with preserved ejection
 fraction, suy tim với phân suất tổng
 máu được bảo tồn, 235
 HGA, human granulocytic anaplasmosis,
 giảm bạch cầu đa nhân, 668
 HH, hereditary hemochromatosis, nhiễm
 sắc tố sắt di truyền, 873
 HHT, hereditary hemorrhagic
 telangiectasia, giãn mao mạch xuất
 huyết di truyền, 438
 HHV-6, human herpesvirus 6, virus herpes
 6 ở người, 905
 HHV-6 trong giảm tiểu cầu, 905b
 HIC, hepatic iron concentration, độ tập
 trung sắt ở gan, 874
 HIDA, hydroxy iminodiacetic acid,
 hydroxy axit iminodiacetic, 820
 Hiện tượng Gallavardin trong hẹp van động
 mạch chủ, 260
 Hiện tượng Raynaud với gan xơ, 864
 Hiệu ứng muscarinic với phospho, 1312
 Hiệu ứng nicotinic với phospho, 1312
 Hình ảnh ruồi bay, đái tháo đường, 1094
 HIPA, Heparin-induced platelet activation,
 hoạt hoá tiểu cầu do heparin, 913
Histoplasma capsulatum, 657b, 661, 745~746
Histoplasmosis, 718, 1123
 HIT, heparin induced thrombocytopenia,
 giảm tiểu cầu do heparin, 172,...
 HITT, heparin induced thrombocytopenia
 and thrombosis, giảm tiểu cầu do
 heparin và huyết khối, 911
 HIV, human immunodeficiency virus, virus
 gây suy giảm miễn dịch ở người, 723
 HIV, 406b, 485, 486, 488b, 489b, 498,
 570, 622, 630, 646, 788, 905b, 906,
 908, 967~968, 982, 1043, 1027, 1218b,
 1225b, 1232, 1352b

- kháng thuốc, 737, 739
 type 1, 723~739
 type 2, 724
HIVAN, HIV-associated nephropathy, bệnh thận liên quan HIV, 578
HL, Hodgkin's lymphoma, u lympho Hodgkin, 1042
HLA, human leukocyte antigen, kháng nguyên bạch cầu người, 757,...
HME, human monocytic ehrlichiosis, bạch cầu đơn nhân, 668
HMG-CoA, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A, chất ức chế hydroxymethylglutaryl-coenzym A, 125
HMWK, high-molecular-weight kininogine, kininogen trọng lượng phân tử cao, 904
HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, ung thư đại trực tràng không polyp di truyền, 1016
Ho, 626, 791
Ho gà, 627, 728, 1364b
Ho ra máu, 438, 454~462, 470, 630, 932
Hóa trị liệu, 498, 785, 882, 1003, 1004b, 1005b, 1010, 1225b
Hóa xạ trị trong bệnh ung thư, 1003
Hoại thư, 600, 819, 971, 972, 974, 1101 sinh hơi, 604
 chi, hội chứng Cryoglobulin, 1182
 da, 476, 948
 Fournier, 604, 693
 ống thận, 563, 559b, 1332
 tổn thương ruột do thiếu máu, 828, 829
Hoại tử xương trong HIV-AIDS, 738
HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn, 280
Homatropine với kháng cholinergic, 1309
Homocystinuria với huyết khối, 931
Hormon chống bài niệu, cân bằng dịch, 503
Hormon liều pháp với tiền liệt tuyến, 1025
Hormon tuyến cận giáp, 528, 530, 533, 535, 537
Hormon tăng trưởng, 1128~1129, 1130, 1134
Hỗ trợ đường thở cấp cứu, 1239~1240
Hỗ trợ tâm thất trong suy tim, 228~229
Hồi sức tim phổi nâng cao, 1369, 1370h, 1371h, 1372h
Hội chứng an thần kinh ác tính, 18, 1223, 1233, 1247, 1299
 với hội chứng serotonin, 1234, 1293
Hội chứng antiphospholipid antibody i, 930
Hội chứng Bartter_Gitelman, 522, 541
Hội chứng Bernard-Soulier, 918
Hội chứng bệnh não hố sau có hồi phục, 1211
Hội chứng bỏng da do tụ cầu, 1365b
Hội chứng Brown-Séquard, 1219
Hội chứng Brugada, 313, 314h, 315h, 316
Hội chứng Budd-Chiari, 881~882, 890, 1019
Hội chứng cai caffeine với đau đầu, 1212
Hội chứng cai rượu, 1191~1192
Hội chứng cận ung thư, 1007, 1218b
Hội chứng chèn ép tủy sống, 1217
Hội chứng chân bị kích thích vận động, 954
Hội chứng Churg-Strauss, 391b, 486, 488b, 489b, 573, 1180
Hội chứng chuyển hóa, 128~129, 129b, 878
Hội chứng CREST, 864, 1174
Hội chứng Cryoglobulin, 1181~1182
Hội chứng Cushing, 1064, 1126~1127, 1145
Hội chứng Digeorge, hạ canxi máu, 532
Hội chứng Down với bệnh bạch cầu, 1034
Hội chứng Dressler, nhồi máu cơ tim, 206
Hội chứng đau cơ tăng bạch cầu, 488b, 489b
Hội chứng đeo găng tím với phenytoin, 1278
Hội chứng đốt bừng trong sốc phản vệ, 482
Hội chứng đốt da trong sốc phản vệ, 482
Hội chứng đốt người với vancomycin, 697
Hội chứng đuôi ngựa, 1219
Hội chứng đường hầm cổ tay, 1162
Hội chứng Fanconi với phosphate máu, 537
Hội chứng Felty, 905b, 1163
Hội chứng Fitz-Hugh-Curtis, 634, 636b, 653
Hội chứng gan phổi trong ghép gan, 900
Hội chứng gan thận, 561, 889, 894~896
Hội chứng Gardner trong sarcoma, 1013
Hội chứng giảm T3/T4, 1110~1111
Hội chứng Goodpasture nang với hội chứng phổi-thận, 573
Hội chứng Guillain-Barré, 1223~1227
 biến chứng, 1227
Hội chứng HELLP, 908, 915
Hội chứng hoàng hôn, 16

- Hội chứng Horner trong đột quy, 1204
 Hội chứng Job với miễn dịch, 499~500
 Hội chứng kháng cholinergic, 1258, 1309
 Hội chứng kháng enzyme tổng hợp, 1232
 Hội chứng kháng phospholipid, 906
 Hội chứng khoang bụng, 562
 Hội chứng khoang với phenytoin, 1278
 Hội chứng khớp thái dương hàm, 1212
 Hội chứng Klinefelter với tinh hoàn, 1025
 Hội chứng Liddle trong hạ kali máu, 522
 Hội chứng Li-Fraumeni với sarcoma, 1013
 Hội chứng loạn dưỡng mỡ, AIDS, 737~738
 Hội chứng Loffler, 485, 488b, 490
 Hội chứng Löfgren trong bệnh sarcoid, 435
 Hội chứng ly giải khối u, 539, 564
 Hội chứng Lynch, 1028, 1029
 Hội chứng mạch vành cấp, 125, 781
 Hội chứng mắt cân bằng trong lọc máu, 588
 Hội chứng ngộ độc, 1257
 Hội chứng ngực cấp với bệnh hồng cầu, 972
 Hội chứng ngừng thuốc, trong huyết áp, 119
 Hội chứng ngưng thở - giảm thở do tắc nghẽn khi ngủ, 389, 419~427
 Hội chứng nhiễm retrovirus cấp, 724, 726
 Hội chứng nhịp nhanh-chậm, 325, 325h
 Hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton, 1229
 Hội chứng nôn chu kỳ, 813
 Hội chứng Ogilvie, 814
 Hội chứng ống cổ tay trong to đầu chi, 1134
 Hội chứng Pancoast, ung thư phổi, 1007
 Hội chứng phổi mạn tính với nitrofurantoin, 708
 Hội chứng phổi-thận, 573~574
 Hội chứng phục hồi miễn dịch, 739
 Hội chứng Plummer-Vinson, 954
 Hội chứng porphyrin biểu hiện ở da, 874
 Hội chứng QT kéo dài, 313, 316, 319
 Hội chứng Raynaud, 1174, 1175, 1176~1177
 Hội chứng Reiter với viêm khớp, 1168
 Hội chứng Reye trong suy gan cấp, 887
 Hội chứng Richter, bệnh bạch cầu, 1040
 Hội chứng rối loạn sinh túy, 961, 965b, 1031~1033
 Hội chứng ruột kích thích, 812
 Hội chứng sa van hai lá, 263
 Hội chứng serotonin, 1223, 1234, 1286, 1292~1294, 1295, 1322
 Hội chứng Sheehan, 1129
 Hội chứng Shulman với tăng bạch cầu, 486
 Hội chứng Shwachman-Diamond, 464
 Hội chứng Sjögren, 547, 1163, 1218b
 Hội chứng SLUDGE, 1312, 1315
 Hội chứng sốc độc tố, 599~601
 tụ cầu, 599~600
 liên cầu khuân, 600~601
 Hội chứng suy hô hấp cấp nặng (SARS), 686
 Hội chứng srsa-kième với canxi máu, 529
 Hội chứng Sweet, rối loạn sinh túy, 1032
 Hội chứng tái nuôi dưỡng, 90~91, 537
 Hội chứng tan máu do ure huyết, 565, 787, 905b, 981
 Hội chứng tắc nghẽn xoang gan, 882~883
 Hội chứng tăng áp lực ổ bụng, 559b
 Hội chứng tăng bạch cầu ái toan, 486~487, 488b, 489b, 491
 Hội chứng tăng chylomicron máu, 124b
 Hội chứng tăng IgE với miễn dịch, 499~500
 Hội chứng tăng sinh túy với tiểu cầu, 918
 Hội chứng tăng tính thấm mao mạch, 482
 Hội chứng thận hư, 498, 567, 569, 571, 891, 932
 Hội chứng tiêu u, 1050~1051
 Hội chứng tĩnh mạch chủ trên, 1007, 1054
 Hội chứng Troussseau, bệnh ác tính, 1060
 Hội chứng trung gian với phospho, 1314
 Hội chứng túy, 1219
 Hội chứng Turner và Klinefelter, 1034
 Hội chứng ure máu tan huyết, 908~911
 Hội chứng vành cấp, 158~178
 Hội chứng VIDAL với phản ứng thuốc, 475
 Hội chứng viêm mạch chảy máu, 456b
 Hội chứng viêm niệu đạo cấp tính, 640
 Hội chứng viêm thận, 567, 571
 Hội chứng viêm tĩnh mạch sau huyết khối, 936
 Hội chứng Von Hippel-Lindau, 1021
 Hội chứng Waldenström, thiếu máu, 978
 Hội chứng Wallenberg trong đột quy, 1204
 Hội chứng Wells với tăng bạch cầu, 486
 Hội chứng X, bệnh mạch vành, 140, 146
 Hội chứng xương đói với phosphate, 537
 Hội chứng Young trong xơ nang phổi, 464
 Hội chứng Zollinger-Ellison, 801, 803

- Hôn mê, 1189~1190, 1238, 1247, 1252, 1258, 1293
 trong rối loạn ý thức, 1185
 trong toan, 552, 1077
 trong ngộ độc, 1258, 1259, 1274, 1281, 1289, 1295, 1298, 1299, 1307, 1317, 1318, 1320, 1323, , 1329 1332, 1336, 1338
- Hồng cầu, 670, 952~953, 1157
 truyền máu chữa trị, 989~990, 992, 1055
- Hở van động mạch chủ, 270~275
 Hở van hai lá, 204~205, 263~270
 biểu hiện lâm sàng, 265~267
- HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal, trực hạ đồi-tuyến yên-thượng thận, 53,...
- HPF, high-power field, hạt mờ trong một vi trường, 786
- HPS, heart protection study, 128
- HPV, human papillomavirus, 1345
- HPV, 1012, 1027
- HR, heart rate, nhịp tim, 253
- HRCT, high-resolution CT, CT độ phân giải cao, 431
- HRM, high resolution manometry, máy đo áp lực thực quản với độ phân giải cao, 783,...
- HRS, hepatorenal syndrome, hội chứng gan thận, 561,...
- HSCT, hematopoietic stem cell transplant, cấy ghép tế bào gốc hệ tạo máu, 1047
- HSPCs, hematopoietic stem and progenitor cells, tế bào gốc hệ tạo máu, 1048
- HSV, herpes simplex virus, virus herpes simplex, 607,...
- HSV, 716, 750
- HSV-1, Herpes simplex virus 1, 749
- HSV-1 trong viêm não, 609
- HSV-2, Herpes simplex virus 2, 749
- HTN, hypertension, tăng huyết áp, 180,...
- Human herpes virus 8 với sarcoma, 748
- Humate-P trong bệnh von Willebrand, 925
- HUS, hemolytic-uremic syndrome, hội chứng xuất huyết (tan máu) do tăng urê huyết, 565,...
- Hút dịch dạ dày trong hạ magie máu, 540
- Hút máu tụ, 1191, 1217
- Hút thuốc lá, 370, 917, 1006~1007, 1203
- Huyết áp, 8~9, 35~36, 95~121, 142
- Huyết động, 366~368, 979
- Huyết khối, 86, 174, 203~204, 243, 277, 406b, 916, 917, 930, 931, 1060, 1218b
 động mạch, 917, 1080
 quanh phẫu thuật, 31~35
 tĩnh mạch, 2~3, 568, 581, 812, 819, 881~884, 890, 913, 930~949, 964, 1226
 trĩ ngoại, 789, 823
 trong thận nhân tạo, 587
 tắc mạch, 295~301, 299b, 912, 1093
 vi mạch, 565, 908, 928
 xoang tĩnh mạch não, 1202
- Huyết niệu, 556 *cũng là* nước tiểu có máu
- Huyết tương, 573, 574, 577
- Huyết tương tươi đông lạnh, 327, 497, 910, 920~921, 926~927, 928, 947, 990
- hVISA, heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*, tụ cầu kháng trung gian với vancomycine, 709
- HVT, hepatic vein thrombosis, huyết khối tĩnh mạch gan, 880
- Hyalgan trong thoái hóa khớp, 1165
- Hydantoins gây rối loạn hồng cầu, 976b
- Hydralazine, 103b, 113, 223, 112b, 1174
- Hydrochlorothiazide, 102b, 976b
- Hydrocodone trong đau, 14, 1058
- Hydrocortisone, 483, 1115, 1144, 1125, 1126
- Hydroflumethiazide, tăng huyết áp, 102b
- Hydromorphone, 14, 973, 1058
- Hydroxocobalamin với cyanua, 1337
- Hydroxychloroquine, 1158, 1171
- Hydroxyurea, 491~492, 917, 960, 974, 985, 986
- Hydroxyzine, 496, 670
- Hyoscyamine trong rối loạn tiêu hóa, 813
- Hypaque trong táo bón, 790
- I&D, cision and drainage, rạch và dẫn lưu ống áp-xe, 601
- IA, internal rearrangement, đau nội tạng, 1140
- IA, invasive aspergillosis, bệnh nấm *aspergillus* xâm nhập, 662

- IABP, intra-aortic balloon pump, bóng bơm trong lòng động mạch chủ, 184,...
- IAP, intra-abdominal pressure, áp lực trong ổ bụng, 562
- IBD, inflammatory bowel disease, bệnh viêm ruột, 74,...
- IBMs, inclusion body myopathies, bệnh lý viêm cơ thể vùi, 1232
- IBS, irritable bowel syndrome, hội chứng ruột kích thích, 812
- Ibuprofen, 468, 976b, 1271~1272
- Ibutilide trong rung nhĩ, 301, 305b
- IBW, ideal body weight, trọng lượng cơ thể lý tưởng, 694
- ICD, implantable cardioverter defibrillator, máy khử rung tim cấy trong cơ thể, 37,...
- ICF, intracellular fluid, dịch nội bào, 503
- Icodextrin trong lọc màng bụng, 589
- ICP, intracranial pressure, áp lực sọ não, 1371
- ICSs, inhaled corticosteroids, corticosteroid dạng hít, 375
- ICU, intensive care unit, đơn vị hồi sức tích cực, 84,...
- Idarubicin hóa trị liệu trong bệnh ung thư, 1004b
- IDLs, intermediate-density lipoproteins, lipoprotein tỷ trọng trung gian, 121
- IDV/r, indinavir/ritonavir, 733
- IE, infective endocarditis, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, 612
- IFG, impaired fasting glucose, rối loạn đường máu lúc đói, 1065
- IFN, interferon, 843,...
- IFN trong viêm gan virus B, 843, 846
- IFN- α , 1182, 846, 850, 854
- Ifosfamide hóa trị liệu trong bệnh ung thư, 547, 1004b, 1005b
- IG, immune globulins, globulin miễn dịch, 1341,...
- Ig, immunoglobulin, globulin miễn dịch, 476,...
- IgE, immunoglobulin E, 473
- IGF-1 máu trong to đầu chi, 1134
- IGF-1, insulin-like growth factor 1, yếu tố tăng trưởng giống insulin 1, 1130
- IgH, immunoglobulin H, globulin miễn dịch H, 1044
- IGRA, interferon gamma release assay, xét nghiệm giải phóng interferon gamma, 633
- IGT, impaired glucose tolerance, rối loạn dung nạp glucose, 1065
- IgVH, immunoglobulin variable heavy, chuỗi nặng Ig, 1040
- IHC, immunohistochemistry, hóa mô miễn dịch, 1009
- IHD, intermittent hemodialysis, chạy thận nhân tạo liên tục, 586
- IL, interleukin, 484
- IL-11 trong giảm tiểu cầu, 1056
- ILD, interstitial lung disease, bệnh phổi kẽ, 410,...
- Iloprost trong tăng áp động mạch phổi, 417b
- ILR, insertable loop recorder, máy ghi điện tâm đồ dính vào cơ thể, 283
- IM, intramuscular, tiêm bắp, 12,...
- Imatinib, 491, 998b, 999, 1014, 1039
- Imipenem, 629, 638b, 643b, 660b, 665, 693 trong áp-xe phổi, 630
trong viêm phế mạc, 636b
- Imipramine, 813, 1288, 1309
- Imiquimod với herpes sinh dục, 750
- Immunoglobulin, 501, 600b, 676, 752b, 968, 1226~1227, 1231, 1235
trong giảm tiểu cầu miễn dịch, 907
- IMS, intermediate syndrome, hội chứng trung gian, 1314
- IMV, intermittent mandatory ventilation, thông khí nhân tạo ngắn quãng, 347
- Indacaterol trong phổi tắc nghẽn, 376
- Indapamide, tăng huyết áp, 102b
- Indinavir (IDV), 732b
- Indinavir, 578, 737
- Indomethacin, 1166, 1169
- INFeD trong thiếu máu, 956, 957b
- Infliximab, 809, 824, 1159
với lao phổi, 630
- INH, isoniazid, 631,...
- Inotropes trong sốc, 361, 363
- INR, international normalized ratio, chỉ số chuẩn hóa quốc tế, 33,...

Insulin, 527, 535~537, 566, 590, 821, 827, 1063, 1064, 1076, 1078, 1092, 1093
 liều cao trong ngộ độc, 1303, 1306
 trong đái tháo đường type 1, 1073~1075
 trong đái tháo đường type 2, 1090~1091
 Integrilin, xuất huyết đường tiêu hóa, 774
 Interferon, 686, 736, 846, 1022
 Interferon- α , 492, 748, 917, 976b, 1174
 Interferon- β trong suy giáp, 1112
 Interleukin-2,
 Intravaginal azoles, 649b
 IO, intraosseous, tiêm vào xương, 1371
 Iod, 1111, 1115~1116, 1111b, 1121, 1112
 dinh dưỡng, 61b
 phóng xạ, 1117, 1118, 1122
 Iodoquinol trong tiêu chảy, 788
 IPF, idiopathic pulmonary fibrosis, bệnh xơ hóa phổi tự phát, 427,...
 Ipratropium, 376, 382b, 394, 1309
 IPSS, international prognostic scoring system, hệ thống điểm tiên lượng quốc tế, 1033
 IR, immediate release, giải phóng ngay lập tức, 305
 IRA, infarct-related artery, động mạch gây ra nhồi máu, 196
 Irbesartan, tăng huyết áp, 102b
 Irinotecan, 1004b, 1005b, 1009, 1017, 1019, 1055
 Iron sucrose trong thiếu máu, 957, 957b
 IRV, inverse ratio ventilation, thông khí tỷ lệ I:E đảo ngược, 348
 ISA, intrinsic sympathomimetic activity, hoạt động giao cảm nội tại, 106
 Isocarboxide trong ngộ độc, 1285
 Isoniazide, 631, 961, 976b, 711, 1174
 Isoproterenol với ngộ độc, 1298, 1304, 1320
Isospora Belli, 488b, 747
 ISR, in-stent restenosis, tái hẹp trong stent, 159
 Isradipine, tăng huyết áp, 101b
 ISTH, international society for thrombosis and hemostasis, Hiệp hội huyết khối và đông máu thế giới, 928
 ITP, immune thrombocytopenia, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, 906
 ITP trong giảm tiểu cầu khi có thai, 915

Itraconazole, 132, 636b, 718, 737, 744, 746, 755b
 Itraconazole trong nhiễm nấm, 661, 663, 664, 657b, 658b, 659b, 792
 IV, intravenous, (tiêm/truyền) vào tĩnh mạch, 2,...
 Ivacaftor trong xơ nang phổi, 468
 IVC, inferior vena cava, tĩnh mạch chủ dưới, 247,...
 IVCD, intraventricular conduction delay, dẫn truyền chậm trong thất, 147,...
 IVIG, intravenous immunoglobulin, 499,...
 IVIg, 908, 915
 IVP, intravenous pyelogram, niệu đồ tĩnh mạch, 645,...
 IVUS, intravascular ultrasound, siêu âm nội mạch, 149

J

JC, John Cunningham, 754
 JC virus trong HIV-AIDS, 752b
 JVP, jugular venous pressure, áp lực tĩnh mạch cổ, 246

K

Kali, 92, 538, 582, 590, 793, 963, 1078~1079, 1093
 chloride với salicylat, 1275~1276
 citrate, 549, 593
 iod, 659b, 664, 1120
 máu, 313, 520~527, 1051, 1096
 Kaolin trong tiêu chảy, 787
 Kaposi sarcoma trong HIV-AIDS, 748
 Kayexalate trong tăng kali máu, 527
 KCH, the King's college hospital, 1265
 KCl pha nước muối sinh lý, trong hạ kali máu, 524
 Kẽ thận (bệnh), 559b, 565~566
 Kẽm, 63b, 961, 868, 872
 Ketoconazol, 132, 525, 737, 762, 1025, 1124
 Ketoprofen trong ngộ độc, 1271~1272
 Ketorolac trong đau, 12
 Kháng aldosteron, 176, 225
 Kháng axit trong trào ngược dạ dày, 794
 Kháng cholinergic, 375, 376, 783, 787, 788, 813

- trong ngộ độc, 1258, 1281, 1289, 1300, 1308~1311
- Kháng histamin**, 496, 670, 737, 785, 918, 994
- Kháng IgE**, liệu pháp trong hen phế quản, 399~400
- Kháng insulin**, 738, 879
- Kháng muscarinic**, 1288, 1309, 1310
- Kháng retrovirus**, 728~737, 752b, 753b
- Kháng sinh đồ** trong bệnh truyền nhiễm, 595
- Kháng vi khuẩn**, 687~703
- aminoglycoside, 694~696
 - carbapenem, 693
 - cephalosporin, 690~692
 - fluroquinolone, 697~699
 - marcrolide và lincosamide, 699~701
 - monobactam, 692
 - penicilin, 687~689
 - sulfonamide và trimethoprim, 701~702
 - tetracyclin, 702~703
 - vancomycin, 696~697
- Kháng vi sinh vật**, hỗn hợp, 703~710
- chloramphenicol, 703~704
 - colistin và polymyxin B, 704
 - fosfomycin, 705~706
 - linezolid, 706~707
 - methenamine, 707
 - metronidazole, 707~708
 - nitrofurantoin, 708
 - quinupristin/dalfopristin, 708~709
 - televancin, 709~710
 - tigecycline, 710
- Kháng vi khuẩn nội bào**, 710~713
- isoniazid, 711
 - rifamycin, 711~712
 - pyrazinamide, 712
 - ethambutol, 712
 - streptomycin, 713
- Kháng virus**, 713~716
- chóng cúm, 713~714
 - chóng herpes, 714~715
 - chóng cytomegalovirus, 715~716
- Kháng nấm(thuốc)**, 717~721
- amphotericin B, 717
 - azole, 718~719
 - echinocandin, 719~720
 - flucytosine, 720~721
- terbinafine**, 721
- Khát**, 506, 1052, 1065
- Khí cụ** trong ngưng thở khi ngủ, 425
- Khí máu** trong ngộ độc, 1259
- Khí phế thũng**, 369, 1240, 1325
- Khí thải xe**, carbon monoxide, 1338
- Khỉ cắn**, trong động vật hoang dã cắn, 675
- Khó nói** trong bệnh nhược cơ, 1228
- Khó nuốt**, 782~784, 783, 796, 797, 792
- Khó thở**, 7~8, 160, 408, 508, 952, 968, 982, 1036, 1076, 1237
- trong phổi, 249, 429, 446, 463, 481, 627, 629, 630, 1007, 1241
 - trong suy tim, 218, 280, 252
- Khó tiêu** trong loét dạ dày tá tràng, 800
- Khoáng chất chính**, dinh dưỡng, 92~93b
- Khoảng trống anion**, 544~545, 547~548
- Khoảng trống delta**, cân bằng kiềm toan, 545
- Khói** các đám cháy, ngộ độc, 1336, 1338
- Khô mắt** và miệng, hội chứng Sjögren, 1163
- Khớp**, 1139, 1147~1149, 1149, 1162
- thoái hóa, 1164~1166
- Khủng bố** hóa học với phospho, 1311
- Khử cực thất sớm (VPD)** trong thất, 209
- Kích động**, 17~18, 1258
- trong ngộ độc, 1286, 1298, 1309, 1312, 1321, 1323
- Kích thích điện** dạ dày trong chậm làm trống dạ dày, 827
- Kiềm chuyển hóa**, 543, 544b, 546b, 550~551
- Kiềm hô hấp**, 543, 544b, 552~553
- Kiềm hóa máu**, 543, 550
- Kiềm hoá nước tiểu**, 564, 1262, 1275, 1276, 1318 , 1330
- Kiểm soát đường thở**, 343~344, 346~347
- nội khí quản, 344~346, 345b
- Kiết sức** do nóng, 1246
- Kieu thở**, 1187~1188, 1329, 1332
- Kingella* với viêm nội tâm mạc, 616, 619b
- Klebsiella*, 591, 638b, 681, 690, 692
- KPC**, klebsiella pneumoniae carbapenemas, 692
- KSHV**, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, virut herpes liên quan với Kaposi sarcoma, 748
- Ký sinh trùng**, 488b, 700 , 770

Kỹ thuật thở T-tube, cai thở máy, 355
 Kytril trong nôn, buồn nôn, 785

L

LA, left atrium, tâm nhĩ trái, 251
 LA, lupus anticoagulant, chất chống đông lupus, 904
 LABAs, long-acting β -adrenergic agonists, thuốc cường β -adrenergic tác dụng kéo dài, 375
 Labetalol, 110~113, 100b, 111b, 115
 Lách, 972, 985b
 to, 890, 917, 954, 959, 986b, 988, 1163
 trong bệnh bạch cầu, 983, 1036, 1038~1041
 β -lactam, 473~474, 565, 603~605, 615,
 618b, 629, 638, 638b, 678, 681, 692
 trong viêm phúc mạc, 636b
 trong áp-xe phổi, 629
 Lactulose, 789, 897
 LAD, left anterior descending, động mạch liên thất trước, 156,...
 LADA, latent autoimmune diabetes in adults, đái tháo đường tự miễn tiêm ản ở người lớn, 1064
 LAE, left atrial enlargement, nhĩ trái giãn rộng, 254
 LAM, lamivudine, 845
 LAM, lymphangioleiomyomatosis, 427
 Lamivudine, 730b, 845, 846
 Lamotrigine ngộ độc, 1282~1283
 Làm cứng đốt sống trong viêm khớp, 1162
 Làm sạch ruột (thuốc), 790~791
 Làm trầy xước màng phổi, 453
 Lạm dụng thuốc, 1186b, 1211
 Lansoprazole ức chế axit, 795b
 Lanthanum carbonate trong bệnh thận, 583
 Lao, 456b, 630~634, 711, 713, 740b,
 741~742, 886, 891, 1123, 1129, 1218b,
 1240
 kê, lao ngoài phổi, 630
 màng bụng, 636b
 màng não, 713
 tiêm ản, 632~634, 809
 LAP, left atrial pressure, áp lực nhĩ trái, 253
 Lapatinib, 998b, 1011, 1055
 LAS, lung allocation score, điểm số phân

bổ phổi ghép, 418,...
 LAV, live attenuate vaccine, vắc-xin sống giảm độc lực, 1342
 Lậu, 648b, 652, 691
 Lậu trong viêm khớp nhiễm khuẩn, 1147
 Lây nhiễm, kiểm soát và cách ly,
 1361~1368, 1363b~1368b
 Lấy huyết khối ngoại khoa trong huyết khối tĩnh mạch, 944~945
 LBBB, left bundle branch block, block nhánh trái, 147,...
 LC1, liver cytosol type 1, kháng thể với bào tương tế bào gan type 1, 861
 LCDD, light chain deposition disease, bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ, 577
 LCH, langerhans histiocytosis, bệnh phổi mô bào, 427
 LCIS, lobular carcinoma in situ, ung thư biểu mô tiêu thùy tại chỗ, 1009
 LCX, left circumflex artery, động mạch mũi trái, 183
 LDH, lactate dehydrogenase, 445,...
 LDL, low-density lipoprotein, lipoprotein tỷ trọng thấp, 29,...
 LDL, 132~135
 L-Dopa, 976b, 1233
 LdT, telbivudine, 846
 Leflunimide, 1158, 1170
 Legionella, 627, 699
 LEMS, Lambert–Eaton myasthenic syndrome, hội chứng nhược cơ Lambert–Eaton, 1229
 Lenalidomide, 986, 1033, 1047
 Lente insulin, đái tháo đường type 1, 1074b
 Lepirudin trong giảm tiểu cầu, 913
Leptospira interrogans, 673~674
 LES, lower esophageal sphincter, nong chủ động cơ thất thực quản dưới, 783
 Lesogaberan trong trào ngược dạ dày, 794
 Letrozole trong ung thư vú, 1010
 Leucovorin, 746, 1017, 1019, 1331
 Leukotriene biến thể trong hen, 399, 402
 Leuprolide, 1010, 1025
 Levalbuterol, 376, 396
 Levamisole với cocaine trong ngộ độc, 1325
 Levetiracetam, 814, 1283

- Levacetirizine, mè đay và phù mạch, 496
- Levodopa trong Parkinson, 1223
- Levofloxacin, 625, 629, 638b, 643b, 698
với *H. Pylori*, 801, 802
- Lệ thuộc thuốc, 15, 19
- LFT, liver function test, test chức năng gan, 218,...
- LGV, lymphogranuloma venereum, bệnh hốt xoài, 650
- LH, luteinizing hormone, 1129
- LHC, left heart catheterization, thông tim trái, 268
- LHRH, luteinizing hormone-release hormone, 1010
- Li bì trong ngộ độc, 1264, 1274, 1282, 1283, 1299, 1310, 1312, 1329, 1336, 1338
- Lialda trong bệnh viêm ruột, 806
- Lidocain, 783, 793, 1056, 1146, 1164
- Lidocain trong ngộ độc, 1290, 1292, 1298, 1322, 1324
- Lidocaine trong tim mạch, 303b, 319
- Liên cầu khuẩn*, 565, 576, 600~602, 600b, 615, 675, 687~688, 690, 700, 1104, 1147
- Liệt, 684, 1196, 1203, 1204, 1219, 1224, 1225b, 1230, 1258, 1314, 1094
- ruột, 814~816
- Tick, 1225b
- Todd, 1196
- Liệu pháp bắc cầu trong chống đông, 33, 34
- Liệu pháp dọn đường trong ghép tạng, 758
- Liệu pháp kháng IgE trong hen, 399~400
- Liệu pháp kháng retrovirus, 728~737
- Liệu pháp kháng tiêu cầu, 165~172
- Liệu pháp lipid, 1303
- Liệu pháp miễn dịch, 1341
- Liệu pháp oxy, 342~343, 379, 381, 468
- Liệu pháp thay thế thận, 584~590
- Liệu pháp ức chế miễn dịch trong Lupus ban đỏ, 1172~1173
- Liken phẳng trong viêm gan C, 849
- LIMA, left internal mammary artery, động mạch vú trong trái, 157
- Linaclootide, 790, 813
- Linagliptin với đái tháo đường, 1085b, 1089
- Lincosamide, 699~701
- Linezolid, 602, 603, 605, 630, 678, 680, 706~707, 906
- Linezolid trong viêm nội tâm mạc, 615, 616, 618b, 619b
- Linezolid trong viêm phổi cộng đồng, 629
- LIP, lymphocytic interstitial pneumonia, viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào, 427
- Lipid, 85, 1066, 1232, 1203, 1303~1304, 1306 rối loạn, 121~138, 738, 819, 879, 1210
- Lipoprotein, 120, 121b, 124b
- Liposomal, 659b, 748
- Liposomal amphotericin, 660b, 664, 746
- Liraglutide với đái tháo đường, 1086b, 1090
- Lisinopril, tăng huyết áp, 101b
- Lispro insulin trong đái tháo đường, 1074b
- Listeria monocytogenes, 607, 608, 687
- Lithium, 516, 982, 1111b, 1112, 1229
trong ngộ độc, 1294~1296
- LKM1, liver/kidney microsome type 1, kháng thể với ty lạp thể của gan/thận type 1, 861
- LMA, laryngeal mask airway, mặt nạ đường thở thanh quản, 343,...
- LMWH, low-molecular-weight heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp, 3,...
- LMWHs trong huyết khối tĩnh mạch, 939~941
- LN, lupus nephritis, bệnh thận do lupus, 575
- Lo âu, 18~22, 546b, 1116
- Loạn dưỡng mỡ trong HIV-AIDS, 737~738
- Loạn dưỡng trương lực cơ trong táo bón, 788
- Loạn khuẩn ruột trong đái tháo đường, 1099
- Loạn nhịp, 90, 206~207, 208~209b, 233, 234, 239, 279~338, 303b~305b, 1252
loạn nhịp chậm, 320~333
loạn nhịp nhanh, 279~320
- Loạn sản thất phái, 310, 313
- Loãng xương, 469, 583, 808, 824, 868~869, 871, 948, 1132, 1145, 1167
- Lọc huyết tương, 915, 1226~1227
- Lọc màng bụng, 585, 588~590
- Lọc máu, 527, 531, 534, 537, 540, 563, 566, 567, 576, 910, 1254, 1262, 1300
suốt đời trong lupus ban đỏ hệ thống, 1173
trong rối loạn chất lượng tiêu cầu, 919
trong ngộ độc, 1262, 1270, 1276, 1296, 1300, 1318, 1322, 1324, 1327, 1331, 1334, 1335

- LOAD, levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, doxycycline, 801
 LOAD với *H. pylori*, 801
Loét
 bàn chân đái tháo đường, 603, 1103~1105
 chân trong bệnh hồng cầu hình liềm, 971, 972, 974
 dạ dày tá tràng, 779, 799~804, 951, 955
 decubitus xương cụt, 605
 do nhiễm trùng và bỏng, 602
 do tỳ đè, 3~5, 1365b
 do tư thế nằm, 603
 gần mòn vị gây tắc nghẽn ở dạ dày, 803
 hai khói miệng trong thiếu máu, 952
 miệng, 1056, 1171
 sinh dục, 647b, 650
 Lomotil trong tiêu chảy, 787, 1055
 Loperamide, 787, 813, 1055, 1099
 Lopinavir (LPV), 732b
 /ritonavir (LPV/r), tương tác thuốc, 735b
 Loratadine, 496, 737
 Lorazepam, 18, 359b, 814, 1190, 1200, 1055
 Lorazepam trong hội chứng cai rượu, 1192
 Losartan, tăng huyết áp, 102b
 Lotronex trong rối loạn tiêu hóa, 813
 Lovastatin, 133b, 735b
 Lồi mắt trong cường giáp, 1115, 1116
 Lơ mơ, 1259, 1284
 Lợi tiểu, 104~105, 226, 238, 243, 255, 261, 418, 522, 884, 892, 1097
 giữ kali, 226, 509, 551
 quai, 226, 508, 515, 531, 541
 thâm thấu, 537, 541
 thiazide, 226, 508, 520, 593
 Loxemi cấp, 918, 928
 Lp(a), lipoprotein(a), 121
 LP, lumbar puncture, chọc dò thắt lưng (tủy sống), 646,...
 LPV/r, lopinavir/ritonavir, 733
 LTBI, latent TB infection, nhiễm lao tiềm ẩn, 632
 LTMs, leukotriene modifiers, leukotriene biến thể, 398
 LTRAs, leukotriene-receptor antagonists, thuốc đối kháng thụ thể leukotrien, 399
 Lú lẩn, 1196, 1215, 1247
 trong ngộ độc, 1278, 1295, 1309, 1312, 1335
 Lubiprostone, 790, 813
 Lupus, 547, 1174, 1228
 ban đỏ hệ thống, 498, 906, 932, 1119, 1170~1174, 1182 , 1218b,
 Luteinizing hormone, 1010, 1129
 Lưỡi to chứng với amyloidosis, 989
 Lưỡi trong tắc nghẽn đường thở, 1237, 1238
 LV, left ventricular, tâm thất trái, 217,...
 LVAD, left ventricular assist device, thiết bị hỗ trợ tâm thất trái, 184,...
 LVE, left ventricular enlargement, giãn thất trái, 267
 LVEDP, left ventricular end-diastolic, áp lực thất trái cuối kỳ tâm trương, 246,...
 LVEF, LV ejection fraction, suy giảm chức năng thất trái, 316
 LVH, left ventricular hypertrophy, phì đại tâm thất trái, 99,...
 LVOT, left ventricular outflow tract, tắc nghẽn đường ra thất trái, 260
 LVOT-VT, left ventricular outflow tract-ventricular tachycardia, nhịp nhanh thất tắc nghẽn đường ra thất trái, 311
 Lymphoma, 788, 886
- M**
- Maalox trong tăng magie máu, 540
 Mạc treo ruột thiếu máu cấp tính, 828
 MAC, mycobacterium avium complex, mycobacterium avium phức hợp, 699,...
 Macroadenoma, 1129, 1130, 1132, 1133~1134
 Macrolid, 376~378, 602, 625, 628, 736b, 737, 743, 753b, 755b
 MADIT, multicenter automatic defibrillator implantation trial, thử nghiệm cấy máy phá rung tự động đa trung tâm, 316
 Magie, 93
 citrate, 540, 789, 790
 máu, 534, 539~542, 1079~1080, 1292, 1298
 sulfate, 400, 534, 1229
 Mag-OX 400 trong hạ magie máu, 541
 MAHA, microangiopathic hemolytic anemia,

- thiếu máu tan máu vi mạch, 908,...
 MALT, mucosa-associated lymphoid tissue, mô dạng lympho liên quan với niêm mạc, 1044
 Màng phổi, dịch, 445~446, 447, 448b
 Mannitol, 888, 1191, 1249
 MAOIs, monoamine oxidase inhibitors, chất ức chế oxy hóa monoamine, 119,...
 MAOI, 1284~1288, 1292
 MAP, mean arterial BP, huyết áp trung bình động mạch, 363
 Maraviroc (MVC), 733, 734b
 Marburg, 685, 1367b
 Marcerolid và lincosamide, 699~701
 Mas, measured anions, lượng anion có thể đo lường được, 544
 MAT, multifocal atrial tachycardi, nhịp nhanh nhĩ đa ổ, 286
 Máu tụ, 1031~1048, 1215
 trong rối loạn đông máu, 902
 tự phát với chảy máu Hemophilia A, 920
 Máy khử rung tim cấy trong cơ thể, 37~38, 241, 316~317
 Máy tạo nhịp, 37~38, 327~332
 Mày đay *cũng là* Mề đay, 476b, 492~497
 Măng-gan (Mn^{2+}), dinh dưỡng, 61b
 Mắt bệnh lý trong hồng cầu hình liềm, 972
 Mắt trong rối loạn ý thức, 1188~1189
 Mắt tổn thương trong bệnh viêm ruột, 804
 Mắt đỏ, sưng và ú máu với hội chứng tĩnh mạch chủ trên, 1054
 Mắt nạ thanh quản, 343, 1240
 Mắt dịch đường tiêu hóa, 546b, 550
 Mắt dịch tổ chức trong thở máy, 352~353
 Mắt kali với thận, 521~522
 Mắt máu, 670, 880, 951~952, 954, 955
 Mắt ngủ, 18~22
 Mắt nước, 516~517, 974, 1092, 1246
 Mắt thể tích khí lưu thông, thở máy, 352
 Mắt thính lực trong hồng cầu hình liềm, 973
 Mắt thị lực với methanol, 1329
 MCD, minimal change disease, bệnh lý cầu thận có tổn thương tối thiểu, 568
 MCL, mantle cell lymphoma, u lympho tế bào vỏ, 1045
 MCs, measured cations, lượng cation có thể
- đo lường được, 544
 MCV, mean cellular volume, thể tích trung bình hồng cầu, 952
 MCV4, meningococcal conjugate vaccine, vắc-xin liên hợp não mô cầu, 1348
 MDAC, multidose activated charcoal, than hoạt đa liều, 1279
 MDI, metered-dose inhaler, dạng hít có định liều, 374
 MDMA, 3,4 -methylene dioxy methamphetamine, 1320
 MDMA với amphetamine, ngộ độc, 1320
 MDP, myeloproliferative disorder, rối loạn tăng sinh tủy, 1034
 MDRD, modification of diet in renal disease, điều chỉnh chế độ ăn uống trong bệnh thận, 555
 MDR-TB, multidrug-resistant forms, đa kháng thuốc, 630
 MDS, myelodysplastic syndrome, hội chứng rối loạn sinh tủy, 961,...
 Meclizine trong nôn, buồn nôn, 785
 MEDICINE, Metabolic, Excessive exercise/exertion, Drugs, Ischemic, Compression/crush, Infection/Inflammatory, Noxious, Electrolyte abnormalities, 1233
 Mefenamic acid với hồng cầu, 976b
 Mefloquine trong sốt rét, 672
 Megestrol acetate trong ung thư, 1061
 Meglitinide trong đái tháo đường, 1087
 MELD, model for end-stage liver disease, tiêu chuẩn bệnh gan giai đoạn cuối, 900
 Melphalan trong bệnh cầu thận, 577
 Memantine trong bệnh Alzheimer, 1194
 Men tim trong nhồi máu cơ tim, 162, 182
 Mèo cắn, 675
 Meperidine trong viêm tụy cấp, 818
 Meperidine, 14, 737, 1292
 Mepolizumab, 492, 792
 Mercaptopropionylglycine với sỏi thận, 593
 6-Mercaptopurine trong viêm ruột, 808
 Meropenem, 603, 608, 629, 630, 636b, 638b, 643b, 693
 Mesalamine trong bệnh viêm ruột, 806, 807
 Mesoridazine trong ngộ độc, 1297

- MET, metabolic equivalents, đương lượng chuyển hóa, 26
- Metaproterenol trong sốc phản vệ, 483
- Metformin, 1065, 1082, 1084_b, 1087~1088 trong gan nhiễm mõi không do rượu, 879
- Methadone, 735_b, 736_b, 737, 1272, 1273 trong đau, 14, 1058
- Methamphetamine với amphetamine, 1320
- Methanol, 546_b, 1328~1332
- Methemoglobin trong suy tim, 224
- Methenamine, 707
- Methicillin trong viêm nội tâm mạc, 615
- Methimazole trong cường giáp, 1119
- Methohexital trong nội khí quản, 360_b
- Methotrexate, 808, 1172, 1004_b, 1005_b, 1023, 1159, 1178, 1184 trong viêm khớp, 1156~1157, 1167, 1169, 1170
- Methyclothiazide, 102_b
- Methyldopa, 103_b, 112_b, 1174
- Methylene blue gây rối loạn hồng cầu, 976_b
- Methylnaltrexone trong táo bón, 790
- Methylparaben trong mề đay, 495
- Methylphenidate trong ung thư, 1060
- Methylprednisolone, 398, 565, 574, 575, 810, 910, 957, 1144, 1146, 1172, 1178, 1220
- 4-Methylpyrazole với methanol, 1330
- Methylxanthine, 381, 400, 402, 1320
- Metoclopramide, 785, 827, 1098, 1132, 1176, 1222, 1233, 1326
- Metolazone, tăng huyết áp, 102_b
- Metoprolol, 100_b, 190_b, 296_b
- Metronidazole, 598, 599, 603, 636_b, 638_b, 648_b, 649_b, 707~708, 787, 788, 807, 818, 897, 1099, 1104, 1176, 1235 trong áp-xe, 610, 823, 885 trong viêm túi thừa, 638, 826 với *H. pylori*, 802
- Mexiletine, 304_b, 319
- Mê sảng, 1185, 1190, 1298
- Mè đay, 480, 481, 492~497
- Mệt mỏi, 954, 1060~1061, 1112, 1116
- MG, myasthenia gravis, bệnh nhược cơ, 1227
- MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance, bệnh lý gamma đơn dòng không có ý nghĩa
- bệnh lý, 987
- MI, myocardial infarction, nhồi máu cơ tim, 3,...
- Micafungin sodium, 720
- Microadenoma, 1126, 1129, 1130, 1132, 1133
- Microsporidia trong HIV-AIDS, 747~748
- Microsporidium, tiêu chảy trong HIV, 788
- Midazolam, 359_b, 737, 1200
- Midodrine trong hội chứng gan thận, 896
- Miễn dịch, 1022, 1144~1145
- chủ động, 599, 1341
 - thụ động, 599, 1341, 1350_b~1351_b
- Miglitol trong đái tháo đường, 1084_b, 1107
- Milrinone, 210, 227, 227_b, 361, 363, 418
- Mineralocorticoid, 517, 527, 549, 550
- Minocycline, 602, 660_b, 703, 1174
- Minoxidil, tăng huyết áp, 103_b
- MIPI, mantle cell lymphoma international prognostic index, bảng tiên lượng u lympho tế bào vỏ quốc tế, 1045
- MiraLax trong táo bón, 790
- Misoprostol trong bệnh xương khớp, 1142
- Mitiglinide trong đái tháo đường, 1083_b
- Mitomycin-C, 565, 1023
- Mitoxantrone hóa trị liệu, 1004_b, 1005_b
- MLD, multilineage dysplasia, đa dòng, 1032
- MM, multiple myeloma, đa u tủy xương, 1046
- MMA, maxillomandibular advancement, kéo hàm trên hàm dưới ra trước, 426
- MMA, methylmalonic acid, axit methylmalonic, 963
- 6-MMP, 6-methyl mercaptourine, 808
- MMR, measles, mumps, rubella, Sởi, quai bị, rubella, 728, 1346, 1351
- MMSE, mini-mental state examination, thang đánh giá tâm thần tối thiểu, 1193
- MN, membranous nephropathy, bệnh cầu thận màng, 568
- MNT, medical nutrition therapy, liệu pháp dinh dưỡng, 1067
- Móng tay hình thù trong thiếu máu, 952, 954
- MOCA, montreal cognitive assessment, 1193
- Moclobemide, 1285, 1288
- Modafinil, 424, 1060
- Moexipril, tăng huyết áp, 101_b
- Mometasone trong hen phế quản, 397_b

- Monobactam, 474, 692
 Montelukast trong hen phế quản, 399
 Moraxella, 624, 709
 Morphine, 14, 176b, 192, 232, 359b, 973, 1058
 Mosapride citrate trong liệt ruột, 816
 Moxifloxacin, 625, 628, 629, 638b, 698
 Mô học trong bệnh ung thư, 1000
 Mô mềm nhiễm khuẩn, 688~691, 710
 Mô hồi với bệnh phổi, 438, 629, 630, 464~465
 Môi ung thư, 771, 1012
 Mô-lip-đen (Molybdenum), dinh dưỡng, 64b
 Mở khí quản, 346, 425, 1239
 Mở sụn nhẫn giáp, kiểm soát đường thở, 346
 MPA, mycophenolic acid, axít
 mycophenolic, 759
 mPAP, mean pulmonary artery pressure, áp
 lực động mạch phổi trung bình, 405
 MPD, myeloproliferative disorders, rối loạn
 tăng sinh tủy, 984
 MPGN, membranoproliferative
 glomerulonephropathy, viêm cầu thận
 màng tăng sinh, 571
 MPNST, malignant peripheral nerve sheath
 tumor, khối u vỏ thần kinh ngoại vi ác
 tính, 1014
 MPSV4, meningococcal polysaccharide
 vaccine, vắc-xin polychaccaride não
 mô cầu, 1348
 MR, magnetic resonance, cộng hưởng từ, 934
 MR, mitral regurgitation, hở van hai lá, 145,...
 MRA, magnetic resonance angiography,
 chụp cộng hưởng từ mạch máu, 557,...
 MRCP, magnetic resonance
 cholangiopancreatography, chụp cộng
 hưởng từ dựng hình mật tụy, 834
 MRI, magnetic resonance imaging, chụp
 cộng hưởng từ, 219,...
 MRI trong nhiễm nấm, 664, 665
 MRS, modified Rankin scale, thang điểm
 Rankin cải tiến, 1208
 MRSA, methicillin resistant staphylococcus
 aureus, tụ cầu vàng kháng methicillin,
 601,...
 MRSA với thuốc, 692, 693, 700, 701, 706
 MRSE, methicillin-resistant staphylococcus
 epidermidis, tụ cầu da kháng
 methicillin, 619
 MS, mitral stenosis, hẹp van hai lá, 231,...
 MSCC, malignant spinal cord compression,
 chèn ép tủy ác tính, 1052
 MSM, men who have sex with men, người
 nam quan hệ tình dục đồng giới, 1345
 MSMDs, mendelian susceptibility to
 mycobacterial diseases, nhạy cảm dạng
 mendel với các bệnh mycobacteria, 498
 MSSA, methicillin-sensitive staphylococcus
 aureus, tụ cầu vàng nhạy với
 methicillin, 688
 MSSA với cephalosporin thế hệ 3, 691
 MSSE, methicillin-sensitive staphylococcus
 epidermidis, tụ cầu da nhạy cảm
 methicillin, 619
 mTOR, Mammalian target of rapamycin,
 tác động đích của rapamycin, 758,...
 Mủ màng phổi, lược đồ xử trí, 451h
 Mucomycosis, 659b, 718
Mucor, 770, 664
 Mụn cóc sinh dục/sùi mào gà, HIV-AIDS, 750
 Mụn trứng cá nặng với tetracycline, 702
 Muối, 467, 581~852, 1098, 1191
 kẽm trong bệnh wilson, 872
 magiê trong táo bón, 789
 Mupirocin trong nhiễm tụ cầu, 680
 MuSK, muscle-specific tyrosine kinase,
 tyrosin kinase đặc hiệu cơ, 1228
 MUSTT, multicenter un-sustained
 tachycardia trial, thử nghiệm nhịp
 nhanh không bền bỉ đa trung tâm, 316
 MVP, mitral valve prolapse, sa van hai lá, 280
 MVR, nitral valve replacement, thay van
 hai lá, 277
 6-MWT, six-minute walk test, test 6 phút đi
 bộ, 410
Mycobacteria, 471, 627, 630, 634, 666,
 711, 754b, 755b, 886, 1148
Mycobacterium avium, 699, 700, 711, 740b,
 742~743, 788, 967~968
Mycobacterium tuberculosis, 636b, 788
 Mycophenolate mofetil, 591, 863, 1172,
 1184, 1232
 Mycophenolate mofetil trong bệnh thận,
 570, 575, 576

Mycophenolate mofetil với viêm mạch, 1178
Mycoplasma, 626, 652, 699, 702~704, 973, 978, 1224, 1364b
 Myoglobin, 162, 162b, 564, 1232, 1234
 Myxedema với cô trướng, 891

N

NA, not applicable, không áp dụng, 13,...
 NAC, N-acetylcysteine, 1266
 NAC với acetaminophen, 1266~1267
 NaCl, 505b, 527, 1246
 Nadolol, tăng huyết áp, 100b
 Nafcillin, 609, 689
 NaHCO₃, 527, 549, 552, 564, 584
 NALFD, nonalcoholic fatty liver disease, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, 877
 Nalidixic acid gây rối loạn hồng cầu, 976b
 Naloxone, 15, 1190, 1273, 1308
 Naltrexone trong ngừa do ú mật, 670
 Nang giả tụy, 819
 Não, 609, 1197b
 mô cầu, 608, 1364b
 -tim, ngất, 333, 334, 337
 NAPQI, N-acetyl-p-benzoquinone imine, 1264
 Naproxen trong ngộ độc, 906, 1271~1272
 Narcotics, 812, 814, 818
 NARES, nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, 484
 NASH, nonalcoholic steatohepatitis, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, 877
 Natalizumab với bệnh viêm ruột, 809~810
 Nateglinide với đái tháo đường, 1083b, 1087
 Natri, 92, 504, 506, 507, 538, 790, 1337
 bicarbonate, 1246, 1262, 1275, 1283,
 1290, 1318, 1330, 1324, 1334
 cromolyn trong hen phế quản, 399
 docusate trong táo bón, 789
 máu, 353, 509~520, 1124
 niệu với thể tích, 506, 508
 Năng lượng nhu cầu dinh dưỡng, 57~58,
 58b, 78~79
 Nấm, 456b, 717~719 721, 886, 1123, 1148
 actinomycetes, 665~666
 actinomycete vùng mặt-cổ, 703
 amanita, 1309

aspergillus, 391b, 662~663
blastomyces, 661~662
candida, 654~655, 677, 679, 718, 719, 774
 cây đèn trong rối loạn tiêu cầu, 918
coccidioides, 662, 739
cryptococcus, 655~660, 744~745
 địa phương với Itraconazole, 718
 đường niệu với Fluconazole, 718
histoplasma, 661, 739
mucor, 664
nocardia, 665
sporotrum, 663~664
 trong ghép tạng, 762, 770
 Nâng chân cao trong huyết khối, 944
 Nâng đầu giường trong trào ngược, 796
 NCEPs, national cholesterol education program's, chương trình hướng dẫn quốc gia về cholesterol, 125
 nCPAP, nasal CPAP, CPAP mũi, 424
 NDI, nephrogenic diabetes insipidus, đái tháo nhạt do thận, 518
 Nebivolol, tăng huyết áp, 100b
 Nefazodone và Statin, rối loạn lipid, 132
Neisseria gonorrhoeae, 634, 640, 641, 652
Neisseria meningitidis, 608, 711, 911
 Nelfinavir (NFV), 732b, 735b
 Neomycin trong bệnh não gan, 897
 Neostigmine, 815~816, 1315
 Nesiritide, 224, 232
 Neumega trong giảm tiêu cầu, 1056
 Nevirapine (NVP), 731b, 736b
 Ngã, chăm sóc bệnh nhân, 5
 Ngáy to trong ngưng thở khi ngủ, 421
 Ngất, 322, 333~337, 336h, 816, 1246~1247
 Nghiệm pháp
 đáp ứng với desmopressin acetate, 519
 đêm, 1226, 1229
 dung nạp glucose, 1065
 Heimlich, 1238, 1239
 “nước đá”, 1231
 ức chế bằng dexamethasone, 1126~1127
 Valsalva, 414
 Nghiện rượu, 537, 540, 546b, 819, 961, 1203
 Ngoại tâm thu nhĩ nhanh, điều trị, 289
 Ngón tay (chi) dùi trống, 372, 464, 1007
 Ngộ độc, 585, 1197b, 1257~1340

- arsen, 1225*b*
 botulinum, 684~685, 1225*b*, 1233
 chì, 954, 1225*b*
 oxy trong thở máy, 354
 rượu, 547
 NGSP, national glycohemoglobin standardization program, chương trình chuẩn hóa quốc gia về glycohemoglobin, 1065
 Ngủ gà với ethanol trong ngộ độc, 1335
 Ngủ gật trong ngưng thở khi ngủ, 421, 422*b*
 Nguyên hồng cầu không lò trong thiếu máu, 961~963
 Nguyên tắc của cấy ghép tế bào gốc, 1047~1048
 Ngứa, 480, 869~870
 Ngực đánh trống trong loạn nhịp nhanh, 280
 Ngực đau, 6~7, 280
 Ngưng thở - giảm thở do tắc nghẽn khi ngủ, 419~427
 Ngừng thở, 1188, 1237~1246
 khi ngủ, 420, 421, 422*b*, 322, 1210, 1237
 với hen phế quản, 391*b*
 Ngừng tim trong tăng magie máu, 540
 1047~1048
 Nhãm cầu vận động trong ý thức, 1188~1189
 Nhân sâm trong rối loạn tiêu cầu, 918
 Nhân tuyến giáp, 1121~1123
 Nhiễm đơn bào trong HIV-AIDS, 746~748
 Nhiễm ký sinh trùng, 962, 485, 488*b*
 Nhiễm sắc tố sắt, 240, 241, 898
 di truyền, 873~876
 Nhiễm tạp khuân, loét, 603
 Nhiễm toan trong đái tháo đường, 539, 585, 1068, 1072
 Nhiễm trùng, 87, 690~691, 670, 975, 978
 catheter, 589, 677~679
 cơ hội trong HIV-AIDS, 739~740
 da, mô mềm và xương, 601~606, 689
 do dẫn lưu não thất, 576
 do muỗi truyền, 670~672
 đường hô hấp dưới, 626~634
 đường hô hấp trên, 622~626, 1238
 đường sinh dục, 639~645
 đường tiết niệu, 581, 639~644
 đường tiêu hóa và dạ dày, 634~637
 gan mật, 635~637, 638
 gây ra bởi độc tố, 597~599
 hệ sinh dục ở bệnh nhân HIV, 788
 hệ thần kinh trung ương, 606~611, 745, 788, 1186*b*, 1197*b*
 huyết, 559*b*, 563, 615, 616, 683, 693, 697*b*, 742, 754*b*, 880, 884, 887, 889, 1186*b*, 1247
 khớp, 1141*b*, 1144, 1148
 liên quan tới chăm sóc y tế, 676~681
 liên quan tới ống thông, 640, 644
 mạn tính, 462, 571
 men nấm âm đạo, 652
 não thất và não thất shunt ổ bụng, 609
 nhu mô thận, 566
 phức tạp ở da và mô mềm, 602~603
 qua đường tình dục, 645~654
 sau ghép tạng, 768~770, 769*b*
 sâu mô mềm, 602
 sinh mủ tái phát, 499~500
 tiêu chảy cấp, 786
 tim mạch, 611~621
 toàn thân, 742, 894
 trong huyết khối tĩnh mạch, 931
 trong thận nhân tạo, 587
 vết thương, 602, 605
 với truyền máu, 991, 992~993
 với đông máu nội mạch rải rác (DIC), 928
 Nhiễm virus nặng trong hen phế quản, 386
 Nhiễm virus West Nile, 1225*b*
 NHL, non-Hodgkin's lymphoma, u lympho không Hodgkins, 1043
 Nhịp chậm
 xử trí hồi sức tim phổi, 1371*h*
 xoang, 208, 323, 325*h*
 Nhịp của máy tạo nhịp tim, 329, 330*h*
 Nhịp nhanh
 thất, 209, 239, 309~320
 trên thất, 280~281, 283~290, 291~292*b*, 312~315, 314~315*h*
 xoang, 208, 286, 289
 xử trí hồi sức tim phổi, 1372*h*
 Nhịp thở trong rối loạn ý thức, 1187~1188
 Nhịp tim, 322, 325*h*, 353, 889, 1051, 1225, 1281, 1305, 1312, 1336
 chậm, 540, 816, 1112, 1252, 1258, 1302, 1307, 1315

- nhanh, 506, 945, 952, 1258, 1293
 trong ngộ độc, 1274, 1286, 1288, 1289,
 1291, 1296, 1298~1300, 1301, 1309,
 1310, 1320, 1323, 1325, 1326, 1332
- Nhip xoang trong rung nhĩ, 301, 302~307
- Nhồi máu
 não, 1186b, 1197b, 1211
 phổi, nhiễm khuẩn, 613
 thận, 971~973, 1123
 tuyến yên sau đẻ, 1129
- Nhồi máu cơ tim, 186, 322, 362~363, 982,
 1099, 1100, 1338
 không ST chênh, 158~178
 quanh phẫu thuật, 22~23
 sau phẫu thuật và theo dõi, 31
 ST chênh lên, 178~213,
- Nhôm hydroxide trong suy giáp, 1114
- Nhu động ruột trong tiêu chảy, 788
- Nhu động thực quản giảm, 792, 797
- Nhu cầu dinh dưỡng, 57~75
- Nhuyễn sụn khí quản với hen phế quản, 391b
- Nhuyễn xương, 1135~1136
- Nhược cơ, 1227~1232
- Niacin, 134, 135 *cũng là* Nicotinic acid
- Nicardipine, 101b, 112b, 113, 1304
- NICM, nonischemic cardiomyopathy, bệnh
 cơ tim không do thiếu máu, 220
- Nicotinic acid, 134 *cũng là* Niacin
- NIF, negative inspiratory force, lực hít vào
 âm tính, 1226
- Niedipine, 101b, 416b, 878, 1304
- Niferex trong thiếu máu hồng cầu nhỏ, 956b
- NIHSS, national institute of health stroke
 scale, thang điểm đánh giá độ quy của
 viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ, 1208
- Nilotinib, 998b, 1039
- Nimodipine, 1209, 1304
- Nisoldipine, 101b
- Nitazoxanide, 747, 801
- Nitrate, 223, 918, 153, 154, 155b
- Nitrites với đau đầu, 1212
- Nitrofurantoin, 642b, 680, 708, 976b
- Nitroglycerin, 110, 111b, 190b, 192, 232,
 779, 783, 823, 1177, 1287, 1322, 1324
 chống thiếu máu, 174, 175b
 trong suy tim, 223
- 5-Nitroimidazole trong áp-xe gan, 885
- Nitroprusside, 232, 1287, 1322, 1324
- Nizatidine ức chế axit trong trào ngược, 795b
- NK-1, neurokinin -1, 785
- Nl, normal, bình thường, 924
- NLPHD, nodular lymphocyte predominant,
 tế bào lympho dạng nốt, 1042
- NMDA, N-methyl-D-aspartate, 1194
- NMS, neuroleptic malignant syndrome, Hội
 chứng an thần kinh ác tính, 1223
- NNRTIs, nonnucleoside reverse
 transcriptase inhibitors, thuốc ức chế
 men sao chép ngược nonnucleoside, 724
- NO, nitric oxide, 348
- NOACs, novel oral anticoagulants, thuốc
 chống đông máu mới đường uống, 947
- Nocardia, 660b, 665, 701~703, 762
- Nofloxacin trong nhiễm trùng đường tiết
 niệu, 642b
- Nonalbicans* với Voriconazole, 719
- Nonbenzodiazepine, trong mất ngủ, 21~22
- Nondihydropyridine trong ngộ độc, 1304
- Nong cơ thắt thực quản, 783, 792, 796
- Non-HDL cholesterol, 130
- Nocardia* với amikacin, 696
- Norepinephrine, 361, 364, 896
- Norepinephrin trong ngộ độc, 1287, 1290,
 1300, 1301, 1306, 1318, 1320, 1327
- Norfloxacin, 643b, 698, 779, 787, 894
- Nortriptyline, 813, 1058, 1214, 1288, 1309
- Nội khí quản, 381, 400~401, 778, 1231,
 1239, 1244, 1245, 1254
 đặt, 344~346, 345b
 gây dẫn đường Eishman, 1239~1240
 rút ống, 356
 thuốc sử dụng, 356~357, 359~360b
 trong ngộ độc, 1270, 1276, 1283, 1290,
 1305, 1317, 1319, 1326
- Nội mạc tử cung ung thư, 1028
- Nội soi đại tràng, 597, 775, 811~812
- Nội tiết tố androgen trong xuất huyết giảm
 tiểu cầu miễn dịch kháng thuốc, 908
- Nỗi mè day, 475, 489b, 1142
- Nôn, 550, 599, 773, 800, 810, 989, 1019,
 1052, 1054~1055, 1125~1126
 trong đáy tháo đường, 1067, 1098~1099

- trong ngộ độc, 1269, 1274, 1295, 1325, 1329, 1332, 1338
 Nôn, buồn nôn, 784~785, 807, 817, 1124, 1187, 1211, 1246, 1291
 trong chậm làm trống dạ dày, 826
 Nồng độ oxy, 339, 341~342
 Nốt đơn độc ở phổi, 437~444
 NPH, neutral protamine hagedorn, insulin
 tác dụng trung bình, 51
 NPH insulin trong đái tháo đường, 1074*b*
 Nplate trong xuất huyết giảm tiểu cầu miễn
 dịch kháng thuốc, 908
 NPO, nothing by mouth, nhịn ăn qua đường
 miệng, 2,...
 NPPV, noninvasive positive pressure
 ventilation, thở áp lực dương không
 xâm nhập, 42
 NPV, negative predictive value, giá trị dự
 báo âm tính thấp, 907
 NRTIs, nucleotide and nucleoside reverse
 transcriptase inhibitors, thuốc ức
 chế sao chép ngược nucleotide and
 nucleoside, 729
 NS, normal saline, nước muối sinh lý, 1298
 NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory
 drug, thuốc chống viêm không steroid,
 7,...
 NSAID, 11~12, 176~177, 193, 793, 796,
 799, 801, 1059, 1152, 1154, 1171,
 1181, 1213
 trong ngộ độc, 1271~1272
 trong xương khớp, 1142~1143, 1148,
 1161, 1164, 1166, 1167, 1169
 NSCLC, non-small cell lung cancer, bệnh
 nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, 997
 NSF, nephrogenic systemic fibrosis, tình
 trạng xơ hóa thận hệ thống, 557
 NSIP, nonspecific interstitial pneumonia,
 viêm phổi kẽ không đặc hiệu, 427,..
 NSTEMI, non-ST-segment MI, nhồi máu
 cơ tim không ST chênh lên, 140
 NSVT, nonsustained ventricular
 tachycardia, nhịp nhanh thất không bền
 bỉ, 234
 NTG, nitroglycerin, 146
 NTM, nontuberculous mycobacteria, vi
- khuẩn lao không điển hình, 630,...
 NT-proBNP, N-terminus ProBNP, 261
 Nuốt đau, 782~784, 1056
 Nuốt khó, 623, 1015
 Nút mạch trong ung thư gan, 899, 1020
 Nút nhĩ thất, 320, 325~327, 326*h*
 Nút xoang, 320, 323, 325*h*
 Nucleoside trong tương tác thuốc, 736*b*
 NuLYTELY trong làm sạch ruột, 790
 Nước bổ sung trong táo bón, 789
 Nước muối lạnh, trong ho máu, 460
 Nước muối sinh lý, 519, 530, 1052, 1298,
 1318
 Nước muối ưu trương trong phù não, 888
 Nước nho ép với kháng retrovirus, 737
 Nước tiểu trong bệnh thận, 556
 Nước trong đẳng thể tích, 504~505
 Nước trong cơ thể, tổng lượng, 503
 Nút chân do ngâm nước, 1250
 Nút hậu môn trong táo bón, 789
 NYHA, New York heart association, hiệp
 hội tim mạch New York, 23,...
 Nystatin, 744, 762, 792
- ## 0
- OA, osteoarthritis, thoái hóa khớp, 1146,...
 O-AVRT, orthodromic AVRT, nhịp nhanh
 vào lại nhĩ thất xuôi chiều, 287
 OCS, oral corticosteroids, corticosteroid
 đường uống, 386
 Octreotide, 580, 779, 787, 896, 1099, 1135
 OD, optical density, đơn vị mật độ quang, 913
 Ofatumumab trong bệnh bạch cầu, 1041
 Ofloxacin, 643*b*, 698, 801
 OGTT, oral glucose tolerance test, nghiệm
 pháp dung nạp glucose, 1065
 25[OH]D, 25-hydroxy vitamin D, 1135
 Olanzapine, 1055, 1300, 1309
 Olmesartan, tăng huyết áp, 102*b*
 Olsalazine trong bệnh viêm ruột, 806
 Omalizumab, 399~400, 402
 Omeprazole, 779, 795*b*, 801, 1142
 Ondansetron, 785, 814, 1054, 1326
 OP, organophosphates, phospho hữu cơ,
 1311
 Opiate, 737, 787, 1258

- OPIDN, OP-induced delayed neurotoxicity, độc tính thần kinh muộn gây ra bởi OP, 1314
- Opioid, 12~16, 13b, 973, 1058, 1059, 1250, 1260, 1272~1274
- Opium trong tiêu chảy, 787
- Oprelvekin trong giảm tiêu càu, 1056
- OS, opening snap, mở van hai lá, 252
- OSA, obstructive sleep apnea, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, 324,...
- OSAHS, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, hội chứng ngưng thở-giảm thở khi ngủ do tắc nghẽn, 419
- OSAS, obstructive sleep apnea syndrome, hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, 408
- Oseltamivir, 625, 714
- OsmoPrep trong làm sạch ruột, 790
- Oxacillin, 600b, 605, 609, 615, 616, 618b, 619b, 678, 689, 1104
- Oxaliplatin, 1004b, 1005b, 1017, 1019
- Oxazepam trong hội chứng cai rượu, 1192
- Oxazolidinone, 706
- Oxcarbazepine trong ngộ độc, 1280~1281
- Oxy, 400, 1249, 1253, 1254, 1339
liệu pháp, 379, 381, 468
- Oxycodone, trong đau, 14, 1058
- Ô bụng nhiễm khuẩn, 710, 688, 689, 691, 693, 698, 707, 884
với huyết khối tĩnh mạch cửa, 883
- P**
- PA, pernicious anemia, thiếu máu ác tính, 962
- PA, pulmonary angiography, chụp mạch phổi, 935
- PA, pulmonary artery, động mạch phổi, 349
- PAC, pulmonary artery catheters, ống thông động mạch phổi, 361
- Paclitaxel, 748, 1004b, 1005b, 1011, 1030
- PaCO₂, arterial carbon dioxide tension, phân áp CO₂ trong máu động mạch, 339
- PACs, premature atrial complexes, ngoại tâm thu nhĩ, 286
- PAH, pulmonary arterial hypertension, tăng huyết áp động mạch phổi, 405
- PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1, thuốc ức chế hoạt hóa plasminogen-1, 198
- Palifermin trong viêm niêm mạc, 1056
- Palonosetron trong buồn nôn, 1054
- 2-PAM, Pralidoxime, 1314
- Pamidronate trong đau do ung thư, 531, 1052, 1058, 1137, 1166
- p-Aminosalicylic acid gây rối loạn hồng cầu, 977b
- p-ANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, kháng thể tế bào chất chống bạch cầu trung tính, 805,...
- Pancrease trong viêm tụy mạn, 820
- Pancuronium, trong nội khí quản và thở máy, 359b
- Panitumumab trong đích bệnh ác tính, 998b
- Pantoprazole ức chế axit trong trào ngược, 795b
- PaO₂, arterial oxygen tension, phân áp O₂ trong máu động mạch, 339
- PAOP, pulmonary artery occlusive pressure, áp lực động mạch phổi bít, 363
- Paracetamol ngộ độc, 1263~1268
- Parainfluenza trong viêm phế quản cấp, 626
- Paravirut B19 trong thiếu máu, HIV, 968
- PARENTERAL nutrition, dinh dưỡng tĩnh mạch, 84
- Paricalcitol trong bệnh thận mạn tính, 584
- Parkinson, 1221~1223
- Paromomycin trong tiêu chảy, 788
- Paroxetine, 813, 1291
- Paroxysmal AF, rung nhĩ kịch phát, 290
- PARP, Poly-ADP-ribose phosphorylase, 1030
- Parvovirus, 752b, 1148, 1364b
- PASP, pulmonary artery systolic pressure, huyết áp động mạch phổi tâm thu, 255,...
- Pasteurella multocida, 675, 687, 702
- Pazopanib trong ung thư thận, 1022
- PBC, primary biliary cirrhosis, xơ gan mật nguyên phát, 832,...
- PBP, penicillin binding proteins, penicillin gắn protein, 687
- PBP2a, penicillin binding protein 2a, 692
- PCA, patient-controlled analgesia, điều chỉnh thuốc giảm đau ở từng bệnh nhân, 818
- PCC, prothrombin complex concentrate, phức hợp prothrombin có đặc, 922
- PCECV, purified check embryo cell

- vaccine, vắc-xin tế bào phôi gà tinh chế đã được kiểm tra, 1357
- PCI thì đầu trong nhồi máu cơ tim, 194~196
- PCI, percutaneous coronary intervention, can thiệp động mạch vành qua da, 149,...
- PCN, penicillin, 619,...
- PCP, Phencyclidine, 1260
- PCP, *pneumocystis jiroveci* pneumonia, viêm phổi do *pneumocystis jiroveci*, 743
- PCR, polymerase chain reaction, phản ứng khuếch đại chuỗi, 595,...
- PCWP, pulmonary capillary wedge pressure, áp lực giường mao mạch mõi, 268
- PD, peritoneal dialysis, thẩm phân phúc mạc, 584,...
- PDA, posterior descending artery, động mạch liên thất sau, 320
- PDE4, phosphodiesterase 4, 375,...
- PDE-5 I, phosphodiesterase-5 inhibitor, chất ức chế phosphodiesterase-5, 415
- PE, pulmonary embolism, tắc mạch phổi, 930
- PEA, pulseless electrical activity, hoạt động điện vô mạch, 1371
- Pectin trong tiêu chảy, 787
- PEEP trong thở máy, 350
- PEEP, positive end-expiratory pressure, áp lực dương cuối kỳ thở ra, 348,...
- PEF, peak expiratory flow, lưu lượng đỉnh thở, 386
- PEG, polyethylene glycol, 790
- Peg-IFN/RBV, peginterferon/ribavirin, 851
- Pegloticase trong gút, 1154
- Pegvisomant trong to đầu chi, 1135
- Pegylated interferon- α với viêm gan, 752b, 753b
- Pemetrexed, 1004b, 1005b, 1008
- Penbutolol, tăng huyết áp, 100b
- Penicillamine, 570, 872, 976b, 1174
- Penicillin, 467, 474, 597, 600b, 604, 615, 617b, 619b, 640, 648b, 666, 682, 687~689, 918, 976b
- G, 615, 629, 648b, 660b, 667, 674, 751, 1233, 1235
- V, 602, 623, 660b, 688
- VK trong bệnh hồng cầu hình liềm, 974
- Pentamidine, 391b, 744, 762
- Pentasa trong bệnh viêm ruột, 806
- Pentasaccharide biến chứng chảy máu, 947
- Pentobarbital trong động kinh, 1200
- Pentostatin trong bệnh bạch cầu, 1042
- Pentoxifylline, 860, 879
- PEP, postexposure prophylaxis, thuốc dự phòng sau phơi nhiễm, 1352
- Peptide lgi niệu, 218, 224, 232, 261, 945
- Pepto-Bismol với *H. pylori*, 802
- Permanent AF, rung nhĩ mạn tính, 290
- Perphenazine ngộ độc, 1297
- Persistent AF, rung nhĩ dai dẳng, 290
- PET, position emission tomography, chụp cắt lớp phát xạ positron, 241,...
- Petrolatum trong ngứa do ứ mật, 670
- PEX, plasma exchange, trao đổi huyết tương, 910
- PF4, platelet factor 4, phức hợp yếu tố 4 tiêu cầu, 911
- PFA-100 trong rối loạn đông máu, 903
- PFT, pulmonary function test, thăm dò chức năng phổi, 40,...
- PH, pulmonary hypertension, tăng áp động mạch phổi, 266,...
- Phản hồi sinh học trong táo bón, 791
- Phản ứng
- chéo trong truyền máu chữa trị, 991
 - có hại của thuốc, 473~478
 - huyết thanh trong viêm gan virus B, 841
 - tan máu muộn trong truyền máu, 993
- Phản vệ, 476b, 994, 1238
- Phản xạ gân xương, 1112, 1224
- Phát ban, 492
- Phân, 773
- lỏng ra máu trong viêm loét đại tràng, 804
 - mỡ, 786, 820, 867, 868
- Phân loại
- Coomb trong phản ứng thuốc, 475, 476b
 - Killip trong nhồi máu cơ tim cấp, 180h, 196
 - Mallampati trong ngưng thở khi ngủ, 422, 422b
- Phenazopyridine với hồng cầu, 976b
- Phencyclidine trong ngộ độc, 1260~1261
- Phenelzine trong ngộ độc, 1285,
- Phenobarbital, 737, 1125, 1276, 1318, 1327
- Phenolphthalein trong táo bón, 789

- Phenothia trong ngộ độc, 1297~1299
 Phenothiazine, 784, 1132
 Phentolamine, 112b, 1287, 1322, 1324
 Phenylbutazone với hồng cầu, 976b
 Phenylephrine trong ngộ độc, 1327
 Phenylketon niệu với động kinh, 1197b
 Phenytoin, 319, 736b, 737, 906, 1111b,
 1114, 1125, 1249
 ngộ độc, 1277~1279
 Phế cầu khuẩn, 608, 621, 754b, 762
 Phình động mạch
 chủ trong giám tiêu cầu, 905b
 não, 579, 1202
 Phình mạch do nấm, 613
 Phình tách động mạch chủ, huyết áp, 115
 Phình thành tim trong nhồi máu cơ tim, 211
 Phòng có áp suất âm trong lây nhiễm, 1362
 Phosphate, 1079~1080, 790
 máu, 536~539, 1136
 Phospho, 93, 535~539, 581~583, 856, 1051,
 1135, 1258
 hữu cơ, ngộ độc, 1311~1313
 máu với canxi máu, 530, 533, 534
 Phosphodiesterase type 5 trong rối loạn
 cương dương do đái tháo đường, 1102
 Phối hợp thuốc trong đái tháo đường, 1091
 Phổi, 38~42, 405~472, 488b, 679, 683, 704
 biến chứng, 819, 1245
 kẽ, 427~437
 nốt đơn độc, 437~444
 tắc nghẽn, 369~384, 376~377b, 379, 380
 tăng áp động mạch phổi, 405~419
 thải ghép cấp tính, 764~765
 thăm dò chức năng, 389, 410~411, 431
 tổn thương cấp với truyền máu, 994~995
 tràn dịch, 445~454
 trong nhiễm nấm, 662, 663, 664~666, 703
 ung thư, 1006~1009
 xơ nang, 462~471
 Phù, 567, 881
 gai thị trong đau đầu, 1212
 Phù mạch, 476b, 475, 480, 486, 489b,
 492~497, 488b, 1237
 mà không nổi mề đay, 494, 495
 Phù mặt và quanh mắt trong suy giáp, 1112
 Phù não, 1080~1081, 1093, 1210, 1244
 trong suy gan cấp, 887~889
 Phù niêm, 1115, 1116, 1252
 Phù phổi, 340b, 367~368, 453, 1245, 1332
 do tim, 230~232
 Phù thai trong Thalassemia, 959
 Phụ khoa, 691
 ung thư, 1026~1030
 Phức bộ miễn dịch, 476b, 980
 Phức hợp prothrombin cô đặc, 327, 922,
 926~927
 Phức hợp sắt gắn polysaccharide, 956, 956b
 Phương trình Henderson-Hasselbalch trong
 rối loạn kiềm toan, 542
 Physostigmine, 1310, 1315
 PICA, posterior inferior cerebellar artery,
 động mạch tiểu não sau dưới, 1204
 Picornavirus trong viêm gan virus A, 838
 PID, pelvic inflammatory disease, bệnh
 viêm vùng chậu hông, 653
 PID, primary immunodeficiencies, suy
 giảm miễn dịch nguyên phát, 497
 PIE, pulmonary infiltrates with
 eosinophilia, hội chứng thâm nhiễm
 phổi với tăng bạch cầu ái toan, 485
 pIFN, pegylated interferon alpha, 845
 pIFN, 851, 852
 Pilocarpine trong hội chứng Sjögren, 1163
 PiM, protease inhibitor M, ức chế men tiêu
 protein, 876
 Pindolol, tăng huyết áp, 100b
 Pioglitazone, 1084b, 1088~1089
 Piperacillin, 643b, 689
 Piperacillin/tazobactam, 629, 630, 636b,
 638b, 643b, 689, 1104
 Pi, protease inhibitor, ức chế men tiêu
 protein, 731
 Pitavastatin, rối loạn lipid, 133b
 PiZZ, biến thể thiếu Pi, 876
 PJC, juxtacardiac pressure, áp lực cạnh tim,
 363
 PK, prekallikrein, 904
 Plasmapheresis trong ngứa do ứ mật, 670
 Plasmodium trong sốt rét, 671, 672
 Platinum trong ung thư, 1008, 1013
 Plavix trong xuất huyết đường tiêu hóa, 774
 PLEDs, periodic lateralized epileptiform

- discharges, 1189
 PM, polymyositis, viêm đa cơ, 1183
 PMBV, percutaneous mitral balloon valvotomy, phương pháp nong van hai lá bằng bóng qua da, 254
 PMF, primary myelofibrosis, xơ tủy nguyên phát, 984
 PMI, perioperative myocardial infarction, nhồi máu cơ tim quanh phẫu thuật 22
 PML, progressive multifocal leukoencephalopathy, bệnh lý chất tráng não đa ô tiến triển, 810,...
 PMN, polymorphonuclear leukocytes, bạch cầu đa nhân, 894
 PMN, polymorphonuclear neutrophils, tế bào đa nhân trung tính, 635
 PMR, polymyalgia rheumatica, đau đa cơ do thấp, 1181
Pneumocystis, 574, 701, 1042, 1048, 1145
 Pneumovax trong suy giảm miễn dịch, 501
 PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, đái huyết sắc tố niệu kích phát về đêm, 931
 PNS, persistent neurologic sequelae, di chứng thần kinh dai dẳng, 1338
 PO, per os, by mouth, oral, đường uống, 596
 Polydeoxyribonucleotide trong hội chứng tắc nghẽn xoang gan, 883
 Polyethylene glycol, 790, 1262, 1275, 1296, 1305
 Polymer glucose trong lọc màng bụng, 589
 Polyp mũi, 401, 624
 Polythiazide, tăng huyết áp, 102b
 Porphyria với động kinh, 1197b
 Porphyrin cấp từng cơn với hội chứng Guillain–Barré phân biệt, 1225b
 Posaconazole, 656b, 718, 744
 post-TURP, posttransurethral resection of the prostate syndrome, sau cắt tiền liệt tuyến qua niệu đạo, 512
 Potassium chloride trong lọc màng bụng, 590
 Povidone-iodine trong tê cổng bê mặt, 1250
 PPCM, peripartum cardiomyopathy, bệnh cơ tim chu sản, 216,...
 PPE, personal protective equipment, thiết bị bảo hộ cá nhân đặc biệt, 1313
 PPI, proton pump inhibitor, ức chế bơm proton, 170,...
 PPI, 794, 798, 803
 PPI với *H. pylori*, 801, 802
 PPM, permanent pacemaker, máy tạo nhịp tim vĩnh viễn, 324
 PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccine, vắc-xin phòng phè câu khuẩn, 1347
 PR, progesterone receptor, thụ thể progesterone, 1009
 Pralidoxime, 1313~1314, 1316
 Pramipexole trong Parkinson, 1223
 Pramlintide với đái tháo đường, 1086b, 1090
 Prasugrel, kháng tiểu cầu, 168b, 169~170, 188, 189b, 201
 Pravastatin, 133b, 735b, 737
 Praziquantel trong áu trùng sán ở não, 611
 Prazosin, 103b, 1177
 PRBC, packed red blood cells, khói hồng cầu, 362
 Prednisolone, 819, 860, 1057
 Prednisone, 382b, 398, 574, 590, 632, 743, 744, 807, 808, 824, 907, 908, 910, 929, 980, 1144, 1045, 1046, 1161, 1172, 1178, 1181, 1182, 1183, 1231
 trong bệnh thận, 565, 569~571, 573, 575~577, 591, 1125
 trong sốc phản vệ, 480
 trong viêm gan tự miễn, 862, 863
 Pregabalin, 820, 1098
 PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome, hội chứng bệnh não hô sau có hồi phục, 1211
Prevotella spp., 624, 629
 Primaquine, 672, 976b, 700, 743
 PRN, pro re nata, as needed, bổ sung khi cần thiết, 2,...
 Probenecid gây rối loạn hồng cầu, 688, 716, 977b, 1154
 Probiotic trong rối loạn tiêu hóa, 813
 Procain penecillin G, 688
 Procainamide, 303b, 976b, 1174
 Procaine penicillin, 648b
 Prochlorperazine, 784, 814, 1055, 1222, 1297
 Proguanil trong sốt rét, 672
 Prokinetic, 785, 827

- Prolactin máu, 1128~1129, 1130, 1132~1134
 Promacta trong xuất huyết giảm tiêu cầu, 908
 Promethazine, 784, 1233, 1309
 Promotility trong xơ cứng bì toàn thể, 1176
 Propafenone trong rung nhĩ, 302, 304b
 Propanolol, tăng huyết áp, 100b
 Prophy-lactic trong hen phế quản, 401
 Propionibacterium với não thất, 609
 Propofol, 360b, 1200, 1290, 1297, 1322, 1324, 1327
 Propoxyphene opioid trong ngộ độc, 1272
 Propranolol, 296b, 1121, 1214, 1302, 1303
 Propylthiouracil, 1118, 1119, 1121
PROSPER, prospective study of pravastatin in the elderly, nghiên cứu thuần tập của pravastatin ở người cao tuổi, 132
 Prostaglandin trong hội chứng Raynaud, 1142, 1177
 Prostanoids trong tăng áp mạch phổi, 414
 Protamine sulfate trong huyết khối, 938
 Protein, 58, 59b, 78~79, 498, 576~577, 590 niệu, 556, 559b, 577, 578
Proteus, 591, 645, 690, 704, 708
Providencia với colistinethate sodium, 704
 Prucalopride trong táo bón, 790
 PSA, prostate-specific antigen, kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến, 1024,...
 PsA, psoriatic arthritis, viêm khớp vảy nến, 1140
 PSC, primary sclerosing cholangitis, viêm xơ đường mật nguyên phát, 832,...
Pseudomonas, 589, 609, 629, 681, 689, 691, 692, 693, 695, 698, 704, 705, 708, 1148
 PSG, polysomnography, đo đa ký giấc ngủ qua đêm, 423
 PSV, pressure support ventilation, thông khí hỗ trợ áp lực, 348
 Psyllium trong táo bón, 789
 PT, prothrombin time, thời gian prothrombin, 181,...
 PT, 833, 903
 PT/INR, thời gian prothrombin/tỷ số chuẩn hóa quốc tế, 1208
 PTC, percutaneous transhepatic cholangiography, dựng hình đường mật trong gan qua da, 834
 PTH, parathyroid hormone, hormon tuyến cận giáp, 528
 PTH-rP, parathyroid hormone-related protein, protein liên quan hormone cận giáp, 1051
 PTHrPs, PTH related peptides, khối u tiết peptide giống PTH, 529
 PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder, bệnh tăng sinh lympho bào sau ghép tạng, 767
 PTP, posttransfusion purpura, ban xuất huyết sau truyền máu, 914
 PTT, partial prothrombin time, thời gian prothrombin từng phần, 181,...
 PTU, propylthiouracil, 1118
 PUD, peptic ulcer disease, loét dạ dày tá tràng, 779,...
 Pulmozyme trong xơ nang phổi, 466
 Purine trong bệnh viêm ruột, 808
 PV, polycythemia vera, đa hồng cầu, 984
 PVC, premature ventricular contractions, ngoại tâm thu thất, 1326
 PVD, peripheral vascular disease, bệnh lý mạch máu ngoại biên, 139,...
 PVE, prosthetic valve endocarditis, viêm nội tâm mạc do van giả, 612
 PvO₂, mixed venous oxygen tension, áp lực trao đổi oxy máu tĩnh mạch, 341
 PVR, pulmonary vascular resistance, sức cản mạch phổi, 253,...
 PVT, portal vein thrombosis, huyết khối tĩnh mạch cửa, 883
 Pyradoxine trong lao phổi, 631
 Pyrazinamide, 631, 712, 961, 976b
 Pyridostigmine, 1231, 1315
 Pyridoxine, 632, 872, 961, 1287, 1333, 1334
 Pyrimethamine, 700, 746, 962
 PZA, pyrazinamide, 631
 PZI, protamine zinc insulin, 1074
 PZI insulin trong đái tháo đường, 1074b

Q

- Quá liều, 1257~1263
 Quá tải tuần hoàn, 90, 566, 567, 585, 994
 Quai bị, 728, 1148

- Quanh phẫu thuật, 22~56, 245, 249, 1071~1072
 Quetiapine, 1190, 1222, 1300~1301, 1309
 Quinacrine, 788, 976b
 Quinapril, tăng huyết áp, 101b
 Quinethazone, tăng huyết áp, 102b
 Quinidine, 303b, 672, 735b, 737, 786, 793, 906, 977b, 1174
 Quinine, 670, 672, 700, 906, 977b, 1229
 Quinolone, 894, 1229
 Quinupristin, 615, 618b
 Quinupristin/Dalfopristin, 680, 708~709
- R**
- R, renal, qua thận, 305
 RA, refractory anemia, thiếu máu dai dẳng, 1031
 RA, rheumatoid arthritis, viêm khớp dạng thấp, 446,...
 RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system, hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, 217
 Radon với ung thư phổi, 1007
 RADT, rapid antigen detection testing, test phát hiện kháng nguyên nhanh, 622
 RAEB, refractory anemia with excess blasts, thiếu máu dai dẳng tăng tế bào non (blasts), 1031
 RAEB-t, refractory anemia with excess blasts in transformation, thiếu máu dai dẳng tăng blast chuyển dạng, 1031
 Raloxifene, 532, 1111b
 Raltegravir, 733, 734b
 Ramelteon trong mất ngủ, lo âu, 21~22
 Ramipril, tăng huyết áp, 101b
 Ranitidine, 496, 795b
 Ranolazine trong bệnh mạch vành, 155
 RAP, right atrial pressure, áp lực nhĩ phải, 412
 Rapamycin, 591, 1022
 RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts, thiếu máu dai dẳng tăng nguyên hồng cầu sắt vòng, 1031
 Rasburicase, 564, 1051
 Rậm lông, 1126, 1145
 RBBB, right bundle branch block, block nhánh phải, 186,...
- RBC, red blood cells, tế bào hồng cầu, 556,...
 RB-ILD, respiratory bronchiolitis interstitial lung disease, viêm tiểu phế quản phổi kẽ, 427,...
 RCA, right coronary artery, động mạch vành phải, 183,...
 RCC, renal cell carcinoma, ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng, 1021
 RCM, restrictive cardiomyopathy, bệnh cơ tim hạn chế, 233
 RCRI, revised cardiac risk index, chỉ số nguy cơ tim sửa đổi, 26,...
 RDI, respiratory disturbance index, chỉ số rối loạn hô hấp, 420
 RDW, red cell distribution width, dải phân bố kích thước hồng cầu, 952
 Regular insulin trong đái tháo đường, 1074b
 REM, rapid eye movement, pha chuyển động mắt nhanh, 423,...
 ReoPro trong xuất huyết đường tiêu hóa, 774
 Repaglinide với đái tháo đường, 1087, 1083b
 RERAs, respiratory effort related arousals, gắng sức hô hấp liên quan khi thức, 420
 Reserpine, tăng huyết áp, 103b, 107
 Reteplase, thuốc tiêu sợi huyết, 197, 198b
 Reticularis livedo, 930
 Retrovirus, 723
 RF, rheumatoid factor, yếu tố dạng thấp, 1142,...
 RFA, radiofrequency ablation, đốt nhiệt bằng sóng cao tần, 797,...
 rFVIIa, recombinant factor VIIa, yếu tố VIIa tái tổ hợp, 918
 RHC, right heart catheterization, thông tim phải, 250,...
 Rhinovirus, 626, 1365b
 Rhizopus trong nhiễm nấm mucor, 664
 Rhodococcus equi trong HIV-AIDS, 753b
 RI, reticulocyte index, chỉ số hồng cầu lưỡi, 953
 Ribavirin, 685, 736, 736b, 752b, 851, 852, 1182
 Rickettsia, 620, 667, 702, 704, 886, 905b
 RIF, rifampin, 631
 Rifabutin, 711), 735, 735b, 736b, 737, 742, 743, 802

- Rifampicin trong HIV-AIDS, 753~755*b*
 Rifampin cũng là Rifampicin, 602, 606,
 608, 609, 668, 674, 680, 711, 735*b*,
 736*b*, 737, 906, 937, 977*b*, 1114, 1125
 trong lao phổi, 631
 trong ngừa do ú mật, 670
 trong viêm nội tâm mạc, 616, 619*b*
 Rifamycin, 711~712, 736*b*, 737
 Rifapentine với thuốc ức chế protease, 735*b*
 Rifaximin, 598, 897
 RIG, rabies immune globulin, globulin
 miễn dịch kháng dại, 1359
 Rilpivirine, 731*b*, 736*b*
 Rimantadine, 626 713
 Ringers lactated, 505*b*, 778, 1262
 RIS, immune reconstitution syndrome, hội
 chứng phục hồi miễn dịch, 739
 Risedronate trong bệnh Paget, 1137
 Risperidone trong ngộ độc, 1132, 1300~1301
 Ritonavir (RTV), 732*b*
 Rituximab, 574, 762, 908, 910, 929, 980,
 1041, 1045, 1160, 1172, 1184, 1232
 trong bệnh cầu thận, 568
 trong viêm mạch hoại tử, 1178
 Rivaroxaban, 937~938, 947, 1209
 Rivastigmine trong bệnh Alzheimer, 1194
 RLQ, right lower quadrant, góc phần tư
 phía bên phải, 639
 RMSF, rocky mountain spotted fever, bệnh
 sốt đốm vùng núi đá, 667
 RNS, repetitive nerve stimulation, kích thích
 dây thần kinh lặp lại nhiều lần, 1230
 ROD, renal osteodystrophy, loạn dưỡng
 xương do thận, 580
 Rối loạn
 cảm giác, 684, 1224
 chảy máu di truyền, 919~925
 chức năng tạng ghép mạn tính, 767~768
 điện giải với động kinh, 1197*b*
 hậu môn trực tràng, 823
 huyết học và điều trị truyền máu, 951~996
 kinh nguyệt trong tăng prolactin máu, 1132
 lắng động/rối loạn protein máu, 576~577
 lưu trữ lysosomal với giảm tiêu cầu, 905*b*
 mật tụy, 816~822
 ống tiêu hóa, 791~816
 thăng bằng kiềm toan, 542~553
 tâm thần, 871, 887
 thần kinh, 788, 909
 thần kinh cơ, 1232~1233, 1233~1235
 thần kinh trung ương, nôn, buồn nôn, 784
 thị lực trong đái tháo đường, 1094
 tiền đình với vitamin B12, 962
 tiêu hóa, 784, 812~814, 1271
 trí nhớ trong bệnh Alzheimer, 1192, 1193,
 1194*b*
 vận động thực quản, 797~799
 vận ngôn, 871, 1229
 ý thức, 16~18, 896, 1092, 1185~1194
 Romiplostim trong xuất huyết, 908
 Rong kinh trong bệnh von Willebrand, 923
 Ropinirole trong Parkinson, 1223
 Rosvastatin, rối loạn lipid, 133*b*
 r-PA, reteplase , 197
 RPGN, rapidly progressive
 glomerulonephritis, viêm cầu thận tiến
 triển nhanh, 564
 RPR, rapid plasma reagin, xét nghiệm
 nhanh chẩn đoán giang mai, 607,...
 RR, relative risk, nguy cơ tương đối, 943
 RSV, respiratory syncytial virus, virus hợp
 bào hô hấp, 387
 RTA, renal tubular acidosis, toan hóa ống
 thận, 522, 546
 RTA1, distal (type 1) RTA, Toan hóa ống
 thận do ống lượn xa, 547
 RTA2, proximal (type 2) RTA, Toan hóa
 ống thận do ống lượn gần, 547
 RTA4, distal hyperkalemic (type 4) RTA,
 Toan hóa ống thận do tăng kali máu ở
 ống lượn xa, 547
 rt-PA, recombinant tissue plasminogen
 activator, hoạt hoá plasminogen tái tổ
 hợp, 197,...
 rt-PA đường tĩnh mạch trong đột quy, 1206,
 1207*b*, 1208*b*
 RTV(r), ritonavir, 733
 Rubella, 728, 1148, 1365*b*
 Run, 871, 1221, 1222*b*, 1284
 với hội chứng serotonin, 1234, 1292, 1293
 Rung giật nhăn cầu trong ngộ độc, 1278,
 1281, 1282, 1295

- Rung nhĩ, 255~256, 290~309, 1116
với nhịp nhanh trên thất, 284, 286
- Rung thất, 209, 310
- Rụng tóc với colchicin trong ngộ độc, 1269
- Ruột trong dinh dưỡng, 59, 74~75, 83~84
- RUQ, right upper quadrant, góc phần tư
phía trên bên phải, 635,...
- Rút máu tĩnh mạch trong đa hòng cầu, 985
- Ruxolitinib trong xơ tuỷ nguyên phát, 986
- Rửa
- dạ dày trong ngộ độc, 1261~1262
 - phế quản trong bệnh phổi kẽ, 431
 - ruột toàn bộ trong ngộ độc, 1262
- Rượu, 495, 816, 860, 962, 1014, 1019,
1197b, 1199, 1251, 1318
độc, 1327~1328
- RV, right ventricle, tâm thất phải, 250,...
- RVEDP, right ventricular end-diastolic, áp
lực cuối thời kỳ tâm trương thất phải, 246
- RVF, Rift valley fever, sốt thung lũng Rift,
685
- RVMI, right ventricular myocardial
infarction, nhồi máu cơ tim thất phải, 181
- RVOT-VT, right ventricular outflow tract-
VT, VT tự phát bắt nguồn từ đường ra
thất phải, 311
- RVSP, right ventricular systolic pressure,
áp lực tâm thu thất phải, 246
- Rx, treatment, điều trị, 167
- S**
- Sa sút trí tuệ, 1194b, 1221, 1222, 1222b
trong bệnh Alzheimer, 1192, 1193, 1194b
- Sa van hai lá trong loạn nhịp nhanh, 280
- SA, sinoatrial, nút xoang, 288
- SAAG, serum-to-ascites albumin gradient,
chênh lệch nồng độ albumin trong huyết
thanh và trong dịch cổ trường, 881
- Sán máng trong ung thư bàng quang, 1022
- Sản giật, 112b, 118~119, 908, 915, 930, 981
với động kinh, 1197b
- SABA, short-acting β -agonist, thuốc cường
 β tác dụng ngắn, 377
- SAC, standardized assessment of
concussion, bảng đánh giá chấn động
chuẩn hóa, 1215
- Salicylate, 546b, 1111b, 1143, 1260
trong ngộ độc, 1274~1277
- Salmeterol trong hen, 466, 396, 376, 397b
- Salmonella, 754b, 786, 788, 973, 1168
- SAM, systolic anterior motion, chuyển động
về phía trước trong thùy tâm thu, 237
- SANRT, sinoatrial nodal reentrant tachycardia,
nhip nhanh vào lại nút xoang nhĩ, 288
- SaO₂, arterial oxygen saturation, độ bão hòa
oxy trong máu động mạch, 339
- Saquinavir (SQV), 732b, 737
- Sarcoidosis trong bệnh phổi kẽ, 427~437
- Sarcoidosis, 406b, 565, 886, 1218b, 1225b
- Sarcoma, 771, 788, 931, 1013~1014
- Sarin với phospho hữu cơ trong ngộ độc, 1311
- SARS trong lây nhiễm cách ly, 1365b
- SARS, severe acute respiratory syndrome,
hội chứng suy hô hấp cấp nặng, 686,...
- Saxagliptin với đái tháo đường, 1085b, 1089
- Sắt, 61b, 788, 793, 956, 957b, 1055, 1114
- Sảy thai, 930, 931, 1174
- SBE, subacute bacterial endocarditis, viêm
nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn, 612
- SBP, spontaneous bacterial peritonitis, viêm
phúc mạc nguyên phát hoặc tự phát do
vi khuẩn, 634,...
- SBP, systolic blood pressure, huyết áp tâm
thu, 24,...
- SC, subcutaneous, tiêm dưới da, 13,...
- SCD, sickle cell diseases, bệnh hồng cầu
hình liềm, 971
- SCD, sudden cardiac death, đột tử do tim,
310,...
- Scedosporium apiospermum* với
voriconazole, 719
- Scombrotoxicosis trong sốc phản vệ, 482
- Scopolamine, 783, 1258, 1309
- SCORE, systemic coronary risk evaluation,
bệnh mạch vành hệ thống, 141
- SCT, stem cell transplantation, ghép tế bào
gốc, 960
- ScvO₂, central venous blood oxygen
saturation, độ bão hòa oxy máu tĩnh
mạch trung tâm, 364
- Secnidazole trong áp-xe gan do amip, 885
- Serevent trong phổi tắc nghẽn, 376

- Serotonin, 1213, 1234
Serratia, 704, 708
 Sertraline, 813, 1291
 Sevelamer carbonate trong bệnh thận, 583
 Sê-len (SeO_4^{2-}), dinh dưỡng, 62b
 SFU, sulfonylurea, 1069, 1086
Shigella, 786, 788, 1168
 Shunt, 340b, 341
SIADH, including syndrome of inappropriate diuretic hormone, hội chứng tiết hormone lợи niệu không phù hợp, 1226
SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp, 440
 Sildenafil, 416b), 735b, 737, 1102, 1177
SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation, thông khí nhân tạo ngắn quãng đồng thời, 347
 Simvastatin, 133b, 735b, 1095
 Sinemet trong Parkinson, 1223
 Sinh máu ngoài tủy, 905b, 959
 Sinh non trong hội chứng antiphospholipid antibody, 930
 Sinh tủy rối loạn, 931, 918, 1031~1033
 Sinh vật đơn bào với metronidazole, 707
 Sipuleucel-T trong ung thư tiền liệt tuyến, 1025
 Sirolimus trong ghép tạng, 759~760
 Sitagliptin với đái tháo đường, 1084b, 1089
 Sitaxsentan trong tăng áp mạch phổi, 417b
SJS, Stevens-Johnson syndrome, hội chứng Stevens-Johnson, 475
SLE, systemic Lupus erythematosus, Lupus ban đỏ hệ thống, 251,...
SLED, sustained low efficiency dialysis, duy trì hiệu quả lọc máu thấp, 586
SSL, small lymphocytic lymphoma, u lympho tế bào lympho nhỏ, 1045
 Slow-Mag trong hạ magie máu, 542
SLUDGE, Salivation-Lacration-Urination-Defecation-Gastrointestinal [GI] distress- Emesis, 1258
SM, Smith, 1171
SM, streptomycin, 631
SMA, smooth muscle antibodies, kháng thể kháng cơ trơn, 861
SMART, salmeterol multicenter asthma research trial, nghiên cứu thử nghiệm đa trung tâm về Salmeterol ở bệnh nhân hen, 402
SMBG, Self monitoring of blood glucose, tự theo dõi đường máu, 1066
SND, sinus node dysfunction, rối loạn chức năng nút xoang, 324
SNRIs, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrine, 1214
SNRIs trong đau đầu dự phòng, 1214
SNS, sympathetic nervous system, hệ thần kinh giao cảm, 1311
SOB, shortness of breath, khó thở, 324
 Sodium nitroprusside, 224, 110, 111b, 115
 Sodium polystyrene sulfonate trong tăng kali máu, 527
Sỏi, 591, 592
 mật, 821~822, 692, 816, 864, 971, 972 , 974
 ống mật chủ, 821, 822
 thận, 529, 562, 591~592
 Somatostatin, 896, 1135
 Sóng “đại bác” A trong loạn nhịp nhanh, 281
 Sorafenib, 899, 998b, 1020, 1022
SOS, sinusoidal obstruction syndrome, hội chứng tắc nghẽn xoang, 882
 Sotalol, 304b, 318, 1301, 1303
Sốc, 358~366, 362b, 546b, 880
 điện, 308~309, 316
 giảm thể tích, 361~362
 nhiễm trùng, 364~366, 365h
 phản vệ, 475, 476b, 478~483, 957, 1142
 phân bô, 364~366
 tim, 207, 210, 184h, 362~363
 với đông máu nội mạch rải rác (DIC), 928
Sốt, 9~10, 252, 565, 587, 606, 609, 612, 622, 625, 627, 644, 669, 670, 674, 685, 810, 991, 993, 1192, 1197b, 1212, 1367b
 đau đầu, đau cơ, 668, 671, 685
 đốm vùng núi đá, 667~668
 giảm bạch cầu, 691, 703, 703, 715, 1049~1050
 Lassa trong nhiễm virus sốt xuất huyết, 685

- phát ban Rocky Mountain, 703
 Q trong viêm nội tâm mạc, 616
 rét, 670, 671~672, 905b, 975, 1248
Rickettsia, 667, 668
 vẹt, 703
 xuất huyết, 685, 1368b
 Sợ lạnh trong suy giáp, 1112
 Sợ nóng trong cường giáp, 1116
 Sởi, 728, 835, 1350b, 1363b
 SPECT, single photon emission computed tomography, chụp cắt lớp vi tính tưới máu phát xạ đơn photon, 1194
 Spectinomycin với lây qua đường tình dục, 648b
 SPEP, serum protein electrophoresis, điện di protein huyết thanh, 556,...
 Spiriva trong phổi tắc nghẽn, 376
 Spirochetes với chloramphenicol, 704
 Spironolactone, 103b, 225, 551, 892
 SPN, solitary pulmonary nodule, nốt đơn độc tại phổi, 437
Sporothrix schenckii trong nhiễm nấm sporotrum, 663
Sporotrichosis với Itraconazole, 718
 SPS, sodium polystyrene sulfonate, 55
 SQV/r, saquinavir/ritonavir, 733
 SR, sustained release, giải phóng kéo dài, 305
 SRA, serotonin release assay, định lượng sự tiết serotonin, 913
 SS, single strength, 643
 SSKI, supersaturated potassium iodide, kali iodide quá bão hòa, 1120
 SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor, chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, 337,...
 SSRI, 820, 1214, 1291~1292
 SSTIs, skin and soft tissue infections, nhiễm trùng ở da và mô mềm, 601
 ST, sinus tachycardia, nhịp nhanh xoang, 286
Staphylococci, 587, 690, 696, 699, 705, 706
Staphylococcus aureus, 623, 624, 629, 675, 677, 709, 1104
Staphylococcus aureus, 616, 645, 677, 692, 704, 705
 Statin, 29, 176, 177~178, 261, 568, 584, 590, 796, 879
 trong rối loạn lipid, 132~133, 133b
 Stavudine (d4T), 730b
 STD, sexually transmitted disease, bệnh lây truyền qua đường tình dục, 1349
 STEMI, ST-segment elevation MI, nhồi máu cơ tim có ST chênh lên, 140
Stenotrophomonas, 689, 693, 701
 Steroid, 574, 575, 576, 982, 1216, 1232
 Stimate trong chảy máu Hemophilia A, 920
Streptococci, 691, 705, 706, 690, 699, 709
Streptococcus, 615, 623, 624, 627, 629, 676, 709, 973, 1364b
 Streptokinase, thuốc tiêu sợi huyết, 197, 198b
 Streptomycin, 617b, 631, 632, 669, 684, 713
 Stress, đánh giá tình trạng, 28
 Strongyloides stercoralis, trong tăng bạch cầu ái toan, 488b
 STS, society of thoracic surgeons, hội phẫu thuật lồng ngực, 156
 Succinylcholine, 359b, 1234
 Sucralfate, 793, 801, 1114
 Sucrose sát trong bệnh thận mạn tính, 582
 SUDEP, sudden death in epilepsy, đột tử trong cơn động kinh, 1199
 Sulbactam, 617b, 618b
 Sulfacetamide gây rối loạn hồng cầu, 976b
 Sulfadiazine, 702, 701, 746
 Sulfamethoxazole, 574, 579, 701, 937, 976b
 Sulfanilamide gây rối loạn hồng cầu, 977b
 Sulfapyridine gây rối loạn hồng cầu, 977b
 Sulfasalazine, 806, 962, 1157~1158, 1167, 1169, 1170
 Sulfinpyrazone trong gút, 1154
 Sulfite, 401, 482
 Sulfonamide, 474~475, 597, 665, 701~702, 906, 977b
 Sulfonylurea với đái tháo đường, 1082, 1083b
 Sumatriptan với hội chứng nôn chu kỳ, 814
 Sunitinib, 998b, 1022, 1055, 1112
 Supartz trong thoái hóa khớp, 1165
 Súp mì mắt trong bệnh nhược cơ, 1228, 1229
 Sút cân, 438, 630, 1116, 1124
 Suy dinh dưỡng, 498, 630, 867
 Suy đa phủ tạng, 599, 661, 928
 Suy gan, 561, 896, 918, 960, 1186b, 1197b, 1264, 1265, 1268
 cấp, 839, 841, 849, 862, 871, 887~889, 900

Suy giảm miễn dịch, 487, 497~501, 498, 607, 624, 654, 661, 662, 663, 665, 693, 792, 1043
 ở người, HIV-AIDS, 498, 723~754
 Suy giáp, 788, 1112~1115, 1118, 1120, 1123, 1132, 1186^b, 1193, 1194^b
 Suy hô hấp, 339~342, 540, 668, 1077, 1220, 1224, 1229, 1237, 1241, 1244
 cấp, 566, 686, 1093, 1249
 nặng lên trong thở máy, 351~352
 trong sốc phản vệ, 480
 trong ngộ độc, 1233, 1270, 1283, 1301, 1314, 1315, 1317, 1332, 1335, 1336
 với opioid, 1272
 Suy kiệt trong ung thư, 1061
 Suy nhau thai trong hội chứng antiphospholipid antibody, 930
 Suy sinh dục, 874, 960
 Suy thận, 406^b, 562, 573, 634, 668, 819, 894, 891~892, 909, 1047, 1247, 1182, 1186^b
 cấp, 56, 887, 1142, 1249, 1332
 mạn, 54~55, 117, 537, 630, 770, 1132
 thiếu máu, 964~965
 trong bệnh thận, 558, 559, 567, 575, 576, 579, 580, 982, 989
 Suy thượng thận, 51~54, 364~366, 1123~1126, 1131, 1252
 Suy tim, 117~118, 215~232, 233, 235~236, 246, 258, 456^b, 533, 538, 559^b, 616, 880, 891, 952, 964, 1099, 1116, 1332
 phải, 408~409, 436
 sung huyết, 90, 281, 338, 391^b, 580, 960, 1302
 tâm thu, 338, 406^b
 tâm trương, 235, 406^b
 trái, 445, 454
 Suy tủy trong rối loạn sinh tủy, 1031, 1032
 Suy tụy với vitamin B12, 962
 Suy tuyến cận giáp, 532, 536
 Suy tuyến tụy, 469, 820
 Suy tuyến yên, 1129, 1130~1131
 Sữa magiê trong táo bón, 789
 Sức khỏe tim mạch lý tưởng, 143^b
 SV, stroke volume, thể tích tống máu, 265
 SVC, superior vena cava syndrome, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, 1007
 SvO₂, mixed venous oxygen saturation, độ

bão hòa oxy máu tĩnh mạch pha trộn, 342
 SVR, systemic vascular resistance, sức cản mạch máu hệ thống, 221,...
 SVT, superficial vein thrombophlebitis, huyết khối tĩnh mạch nông, 945
 SVT, supraventricular tachycardia, nhịp nhanh trên thất, 1326
 SVTs, supraventricular tachyarrhythmias, nhịp nhanh trên thất, 283
 Symbicort trong phổi tắc nghẽn, 376
 Synvisc trong thoái hóa khớp, 1165

T

T₃, triiodothyronine, 1111
 T₄, thyroxine, 1111
 TA, temporal arteritis, bệnh viêm động mạch thái dương, 1181
 Tái động bộ cơ tim, 235, 338
 Tái thông mạch, 30
 vành, 125, 155~157, 163, 177~178
 Tái tưới máu mạch vành, 194~201, 195^b, 228
 Táo bón, 788~791, 1052, 1055
 Tabun với phospho hữu cơ, 1311
 TACE, transarterial chemoembolization, nút động mạch gan bằng hóa chất, 899
 TACO, transfusion-associated circulatory overload, quá tải tuần hoàn do truyền máu, 994
 Tacrolimus trong ghép tạng, 591, 760~761, 565, 863, 910
 Tacrolimus, 810, 1232
 Tadalafil, 416^b, 1102
 Taenia solium trong ấu trùng sán, 611
 Tai biến mạch máu não cấp, 973, 974, 1252
 Tam chứng Beck, 249
 Tam chứng Charcot, 635, 821
 Tamoxifen, 1010, 1011, 1111^b
 Tan máu, 670, 907, 951, 954, 961, 962, 971, 972, 975
 TARE, transarterial radioembolization, nút mạch xạ trị, 899
 TAVR, Transcatheter aortic valve replacement, Thay van động mạch chủ qua da, 262
 Taxane trong ung thư vùng đầu và cổ, 1013
 Tắc hẹp môn vị, nôn, buồn nôn, 784

- Tắc mạch, 406*b*, 565, 971
 khí, 364, 1218*b*
 ối, 364, 931
 phổi, 86, 364, 456*b*, 930, 931, 934~936, 945
 với tiêu sợi huyết, 943
- Tắc mật cấp tính, 635, 821
- Tắc nghẽn đường thở, 462, 1237~1239
- Tắc nghẽn đường tiết niệu, 547, 559*b*, 581
- Tắc nghẽn ống tụy trong viêm tụy mạn, 821
- Tắc nghẽn ở dạ dày, 803
- Tắc ruột, 469, 810, 1055, 1225
- Tắc tĩnh mạch gan, 882~883
- Tăng áp cửa-phổi trong ghép gan, 900
- Tăng áp động mạch phổi, 405~419, 406*b*, 436
 trong bệnh hồng cầu, 971, 972, 974
- Tăng áp lực nội sọ, 655, 888, 1053, 1187, 1211
- Tăng áp lực thẩm thấu, 509, 1068, 1091~1094
- Tăng áp lực tĩnh mạch cửa, 778, 779, 780, 884, 886, 889, 890, 891, 905*b*
- Tăng bạch cầu, 484~492, 981, 982
- Tăng canxi máu, 435, 528~532, 535, 816, 819, 826, 1051~1052, 1186*b*
- Tăng carbonic, 1186*b*, 1212
- Tăng cholesterol, lipid rối loạn, 122*b*, 123*b*
- Tăng đông máu, 883, 931, 932, 1060
- Tăng đường huyết, 509, 590, 738, 819, 826, 1070, 1145, 1186*b*, 1197*b*, 1326
- Tăng hoạt hóa vitamin D, 529
- Tăng huyết áp, 8~9, 35~36, 95~121, 406*b*, 908, 936, 981, 1258
 trong bệnh tim mạch, 97, 117~118, 261
 trong thận, 117, 579~582, 852, 1021, 1127
 trong ngộ độc, 1286, 1312, 1320
 với thuốc, 100~103*b*, 104~108, 109~113, 111~112*b*, 113~114
- Tăng kali máu, 524~527, 566, 567, 585, 892
 trong truyền máu cấp cứu, 992
- Tăng lipid máu, 122*b*, 122, 123*b*, 917
- Tăng magie máu, 539~540
- Tăng marcroglobulin máu, 988~989
- Tăng mỡ máu, 584, 590
- Tăng natri máu, 516~520, 518*b*, 1186*b*
- Tăng phosphate máu, 536~537
- Tăng prolactin máu, 1132~1134
- Tăng sinh tủy, 984~987, 1034
- Tăng thân nhiệt, 1234, 1258, 1274, 1286, 1293, 1298, 1310, 1320, 1322, 1323, 1324
 ác tính, 1234, 1233, 1247
- Tăng thông khí, 391*b*, 888, 1188, 1276, 1290
- Tăng tiết hormone, 1127, 1130
- Tăng tiêu sợi huyết trong bệnh gan, 327
- Tăng tiêu cầu, 916~917
- Tăng triglyceride máu, 122*b*, 129~130, 135~136, 816
- Tăng trương lực cơ, thần kinh cơ, 1233~1235
- Tăng urê huyết, 546*b*, 585, 1197*b*
- Tần suất cho ăn, qua đường tiêu hóa, 79
- Tập thể dục, 869, 879, 1065, 1068
- Tất áp lực, 944, 1098
- TB, tuberculosis, bệnh lao, 438, ...
- TBG, thyroxine-binding globulin, globulin gắn thyroxine, 1109, ...
- TBI, traumatic brain injury, chấn thương sọ não, 1214
- TBIs, tick-borne infections, bệnh do tiết túc truyền, 666
- TBW, total body water, tổng lượng nước trong cơ thể, 503
- TCA, tricyclic antidepressants, thuốc chống trầm cảm ba vòng, 10, ...
- TCA, 813, 814, 815, 820
 với hội chứng serotonin, 1292
- TCC, transitional cell carcinoma, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, 1021
- TCT, thrombin clotting time, thời gian đông máu thrombin, 948
- Td, Tetanus, diphtheria, uốn ván, bạch hầu, 1343
- Tdap, Tetanus diphtheria, pertussis, uốn ván, bạch hầu, ho gà, 1343
- TDF, Tenofovir, 845
- TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine, 754
- TdP, Torsades de pointes, xoắn đinh, 305
- TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase, 1037
- TEE, total daily energy expenditure, tổng năng lượng tiêu hao hàng ngày, 57
- TEE, transesophageal echocardiogram, siêu âm tim qua thực quản, 182, ...
- Telaprevir, 851, 852*b*, 853, 853*b*
- Telavancin, 602, 680

- Telbivudine (LdT), 846, 753*b*
 Televancin, 709~710
 Telmisartan, tăng huyết áp, 102*b*
 Temozolomide hóa trị liệu, 1004*b*, 1005*b*
 Temsirolimus, 998*b*, 1022
 TEN, toxic epidermal necrolysis, hoại tử da do độc tố, 475
 Tenecplase, thuốc tiêu sợi huyết, 197, 198*b*
 Teniposide gây rối loạn hồng cầu, 976*b*
 Tenofovir (TDF), 730*b*, 736*b*, 578, 845
 Terazosin, tăng huyết áp, 103*b*
 Terbinafine, 721
 Terbutaline trong hen phế quản, 396
 TERC, telomerase RNA component, đột biến trong đoạn kết thúc RNA, 428
 Teriparatide với glucocorticoids trong bệnh xương khớp, 1145
 Terlipressin, 779, 896
 TERT, telomerase reverse transcriptase, sao chép ngược đoạn kết thúc, 428
 Test cosyntropin trong suy thượng thận, 1124
 Test gắng sức, 146~149, 148*b*, 202, 254, 260, 267~268, 283
 Test lây da, 474, 477, 482
 Testosterone, 1102, 1131
 Tetanospasmin độc tố trong uốn ván, 1234
 Tetracycline, 597, 702~703, 647*b*, 668, 976*b* trong đáy tháo đường, 1099
 với *H. pylori*, 802
 Tetrahydrocannabinolic acid trong nước tiểu, 1260
 Tê công, 1250~1251
 Tế bào CD4, 723, 726
 Tế bào gốc, 1033, 1047~1048
 trong bệnh bạch cầu, 1036, 1038, 1039
 Tế bào học trong ung thư, 1000, 1025~1026
 TF, tissue factor, yếu tố mô, 902
 TG, triglyceride, 122
 6-TG, 6-Thioguanine, 808
 Thác động máu, 902
 Thái ghép (tạng), 488*b*, 763~772, 786
 Thái sắt liệu pháp, 960, 974
 Thalassemia, 874, 958~960
 Thalidomide, 748, 779, 1047, 1112
 Than hoạt trong ngộ độc, 1262, 1266, 127, 12720, 1275, 1282~1283, 1284, 1287, 1290, 1292, 1303, 1300, 1305, 1326
 Than hoạt đa liều trong ngộ độc, 1275, 1278, 1281, 1296, 1318, 1326
 Thang điểm Child-Pughn, bệnh gan, 46
 Thang điểm Epworth trong thở, 421, 422*b*
 Thang điểm Glasgow, rối loạn ý thức, 1187
 Thang điểm MELD bệnh gan, 46
 Thang điểm nguy cơ TIMI, 180*h*, 196
 Thang điểm Rockall, xuất huyết, 776*b*
 Thang điểm tiên lượng quốc tế (IPSS), 987
 Thăng bằng kiềm toan rối loạn, 542~553
 Thâm nhiễm phổi, 484~485, 491, 488*b*, 489*b*
 Thận, 555~594, 763~764, 764*b*, 770, 972~973, 989, 1020~1022, 1175, 1176
 giảm chức năng mạn tính, 580~584
 nhân tạo, 232, 565, 586~588, 896
 với các thuốc, 696, 697, 704, 717, 989
 Thấp tim, 251, 258, 264, 688
 THCA, tetrahydrocannabinolic acid, 1260
 Thèm ăn khoáng chất, cát, đá, đất sét, 954
 Theophyllin, 378, 381, 737, 1320, 1325~1327
 Thiamin, 1186*b*, 1191, 1190, 1333, 1335
 Thiazide (lợi tiểu), 226, 520, 582
 Thiazolidinediones, 879, 1084*b*, 1088
 Thienopyridines, trong quanh phẫu thuật, 35
 Thiếu máu, 43~45, 264, 908, 982, 951~953, 965*b*, 967~968, 976~977*b*, 1034, 1039, 1041, 1207*b*, 1208*b*
 ác tính, 962, 1228
 bất sản, 841, 905*b*, 968~969, 976~977*b*
 cấp, 951~952
 cơ tim, 7, 117, 139~214, 174~176, 192~193
 cục bộ, 828, 928
 do thuốc, 976~977*b*, 980~981
 do tăng huyết tế bào máu, 969~981
 hồng cầu, 954~969, 969~970
 não, 1186*b*, 1201, 1202, 1203, 1211
 nguyên hồng cầu sắt, 960~961, 976~977*b*
 tan máu, 406*b*, 476*b*, 861, 871, 874, 909, 908, 978~980, 981, 1040
 trong bệnh thận, 567, 580, 582~583, 964~965, 1021, 1096
 trong các bệnh, 83, 774, 800, 824, 828~829, 874, 880, 887, 955*b*, 965*b*, 966, 975~977, 977*b*, 986*b*, 1201~1202, 1212, 1017, 1031, 1047, 1055

- Thiếu oxy, 546*b*, 974, 1197, 1212
 Thiếu sắt, 954, 964
 Thiếu vitamin, 498, 532~533, 774, 867, 925~927
 Thionamides trong cường giáp, 1117, 1118, 1119
 Thiopental, 359*b*, 977*b*
 Thioridazine, 977*b*, 1297
 Thiothixen, 1297
 Thoái hóa khớp, 1137, 1164~1166
 Thoát vị đĩa đệm trong tủy sống, 1218*b*
 Thoát vị não, rối loạn ý thức, 1187, 1222*b*
 Thông động tĩnh mạch trong tủy sống, 1218*b*
 Thông khí, 341
 áp lực, chế độ máy thở, 355, 348~349
 khoảng chênh, 340
 không xâm nhập, 381, 383*b*, 468
 nhân tạo, 347~348, 349~351, 355, 358*b*, 400~401
 phút trong thở máy, 340~341, 350
 thở ra tối đa, 340~341
 xâm nhập trong phổi tắc nghẽn, 381, 383*b*
 Thông số huyết động, sốc, 362*b*
 Thông tim, 232, 247~248, 250, 254~255, 260~261, 268, 274, 412, 413
 Thở khó, 7~8, 475, 1237
 Thở không đồng bộ trong thở máy, 352
 Thở kiệu Kussmaul, 1076
 Thở máy, 342, 343, 347~358, 424~425, 1240, 1245, 1283, 1305, 1319, 1326
 thuốc sử dụng, 359~360*b*
 Thở oxy, 342, 342~343, 778, 1243, 1244, 1254
 Thở từng cụm trong rối loạn ý thức, 1188
 Thời điểm trong đột quy, 1203
 Thủng
 ruột trong lọc màng bụng, 589
 trong loét dạ dày tá tràng, 803
 túi mật trong sỏi mật, 822
 vách liên thất trong nhồi máu cơ tim, 212
 Thuốc an thần, 888, 918, 1222, 1233, 1258~1259
 Thuốc cảm quang trong tuyến giáp, 559*b*, 564, 1088, 1111, 1111*b*, 1115
 Thuốc cầm máu tại chỗ trong ho máu, 460, 461
 Thuốc chẹn chọn lọc α , 106~107, 1308
 Thuốc chẹn kênh canxi, 107~108, 151, 153, 154*b*, 174, 176*b*, 815
 trong ngộ độc, 1304~1306, 1322, 1324
 Thuốc chẹn thụ thể angiotensin, 101~102*b*, 109, 494, 879, 1308
 trong bệnh thận, 573, 575, 578, 579, 582
 Thuốc chen β , 28~29, 105~106, 151, 153*b*, 174, 175*b*, 384
 trong hen phế quản, 389
 Thuốc chống co giật, 16, 735, 736*b*, 737
 Thuốc chống cúm, 713~714
 Thuốc chống đông máu, 173*b*, 418, 455, 565, 586, 799, 884, 936~944, 945~948
 Thuốc chống động kinh, 814, 1058, 1197*b*, 1216~1217
 Thuốc chống loạn nhịp, 737, 1301
 Thuốc chống loạn thần ngộ độc, 1297, 1309
 Thuốc chống nấm, 717~721, 737
 Thuốc chống nôn, 814, 1233, 1272
 Thuốc chống Parkinson, 1309
 Thuốc chống trầm cảm ba vòng, 798, 918
 ngộ độc, 1197*b*, 1260, 1288~1290, 1309
 trong đau, 16, 1058, 1214
 Thuốc chống vi khuẩn nội bào, 710~713
 Thuốc chống viêm giảm đau không steroid, 389, 479, 495, 525, 547, 565, 580, 607, 774, 951, 1057, 1140~1143, 1213
 ngộ độc, 475, 1271~1272
 trong rối loạn chất lượng tiểu cầu, 918
 Thuốc chứa nhôm với nhuyễn xương, 1136
 Thuốc co mạch, 361, 483, 1258
 Thuốc cường β , 375, 466, 566
 tác dụng kéo dài, , 376, 396, 398, 402
 tác dụng ngắn, 376, 381, 394, 396
 Thuốc diệt côn trùng ngộ độc, 1311
 Thuốc điều hòa miễn dịch, 498, 1145
 Thuốc điều hòa thần kinh, 798, 813, 820
 Thuốc đối kháng glycoprotein IIB/IIIA, 774
 Thuốc đối kháng leukotrien trong hen, 399, 497
 Thuốc đồng vận, 232, 226~227, 227*b*
 trong đái tháo đường type 2, 1085*b*, 1090
 Thuốc gắn axit mật, 787, 1085*b*
 Thuốc gây bỏng trong viêm thực quản, 793
 Thuốc gây nghiện đường tĩnh mạch, 570
 Thuốc gây thiếu máu tan máu, 978, 980~981
 Thuốc gây tổn thương thận cấp, 562, 563

- Thuốc giảm đau, 559*b*, 815, 820, 906, 1235, 1250
 Thuốc giảm cholesterol máu, 155, 1232
 Thuốc giãn cơ, 798, 1309
 Thuốc giãn đồng tử với cholinergic, 1309
 Thuốc giãn mạch, 103*b*, 109, 414, 416~417*b*
 Thuốc giãn phế quản, 374~375, 393, 396, 466
 Thuốc hạ huyết áp, 100~103*b*, 113~114, 1308
 đường tĩnh mạch, 109~113, 111~112*b*
 Thuốc hạ sốt, 10
 Thuốc kháng acid, 539, 786
 Thuốc kháng cholinergic, 375, 376, 815, 1223
 ngô độc, 1247, 1308~1311
 Thuốc kháng cholinesterase, 1231
 Thuốc kháng cytokin, 1158
 Thuốc kháng cytomegalovirus, 715~716
 Thuốc kháng histamin, 22, 483, 496, 815
 với kháng cholinergic, 1258, 1309
 Thuốc kháng ngưng tập tiêu cầu, 1209
 Thuốc kháng retrovirus, 729~734, 735
 Thuốc kháng thụ thể endothelin, 414
 Thuốc kháng tiêu cầu, 34~35, 165~172, 946
 Thuốc kháng TNF, 1166, 1168, 1169, 1170
 Thuốc kháng vasopressin với natri máu, 515
 Thuốc kháng vi khuẩn, 687~703
 Thuốc kháng vi sinh vật, 687~722
 hỗn hợp, 703~710
 Thuốc kháng virus, 578, 713~716
 Thuốc kháng vitamin K, 32~33
 Thuốc kháng yếu tố Xa, 937~938
 Thuốc kích thích thụ thể giao cảm, 103*b*, 107
 Thuốc lá, 370, 800, 801, 1014, 1021, 1022
 cai, 142~143, 371*b*, 374, 812
 với đái tháo đường, 1100, 1101
 Thuốc làm sạch ruột, 790~791
 Thuốc lợi tiểu, 102~103*b*, 104~105, 236,
 508~509, 520, 525, 882, 1308
 quai, 531, 892
 Thuốc nhuận tràng, 539, 786, 789~790, 1262
 Thuốc nội tủy trong bệnh bạch cầu, 1038
 Thuốc phiện, 495, 788, 1258, 1272~1274
 Thuốc phủ niêm mạc trong thực quản, 793
 Thuốc tác dụng giao cảm, 1247, 1319~1320
 Thuốc tăng tiết insulin không phải SFU, 1083*b*
 Thuốc thông mũi trong viêm xoang, 624
 Thuốc tránh thai với các thuốc, 735*b*, 737,
 881, 1210
 Thuốc trừ sâu ngộ độc, 1311, 1315
 Thuốc ức chế axit, 793, 795*b*, 800, 818
 Thuốc ức chế bơm proton, 170, 565, 591,
 735*b*, 736*b*, 779
 Thuốc ức chế catechol-O-methyl
 transferase trong Parkinson, 1223
 Thuốc ức chế chọn lọc COX-2, 1143, 1161,
 1166, 1169, 1171, 1271~1272
 Thuốc ức chế cholinesterase trong bệnh
 Alzheimer, 1194
 Thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-
 IV), 1084*b*, 1089
 Thuốc ức chế dopamine trong Parkinson, 1222
 Thuốc ức chế Glycoprotein IIb/IIIa,
 170~171, 188~191
 Thuốc ức chế H₂, 735*b*, 736*b*
 Thuốc ức chế HIV hòa màng, 733, 734*b*
 Thuốc ức chế HMG-CoA, 132~133, 176,
 202, 568, 590
 Thuốc ức chế men chuyển angiotensin,
 101*b*, 201, 221~223, 222*b*, 234, 243,
 261, 318, 391*b*, 494, 525, 1308
 bệnh mạch vành, 154, 155, 176
 bệnh thận, 568, 573, 575, 578, 579, 582
 trong đái tháo đường, 1095, 1097
 Thuốc ức chế men cyclooxygenase-2, 12
 Thuốc ức chế men sao chép ngược, 729,
 729*b*~730*b*, 731, 731*b*, 735*b*, 736*b*
 Thuốc ức chế men tích hợp, 733, 734*b*
 Thuốc ức chế miễn dịch, 432, 433, 568,
 591, 1178, 758, 808, 824, 910, 969
 trong bệnh xương khớp, 1145~1146
 Thuốc ức chế phosphodiesterase, 378, 227,
 414
 Thuốc ức chế protease, 132, 731~733,
 732*b*~733*b*, 735*b*
 Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin, 918,
 1214, 813
 Thuốc ức chế thần kinh cơ, 1232
 Thuốc ức chế thrombin trực tiếp, 774, 913
 Thuốc ức chế trào ngược, 794
 Thuốc ức chế trực tiếp renin, huyết áp, 109
 Thuốc ức chế yếu tố hoại tử u, 1158~1160
 Thuốc ức chế α-glucosidase, 1084*b*, 1088
 Thuốc vận mạch, 1212, 1320

- Thuốc với rối loạn ý thức, 1186b
 Thuốc với tăng bạch cầu ái toan, 488b
 Thụt lactulose trong bệnh não gan, 897
 Thụt trong táo bón, 790, 791
 Thủy đậu, 728, 752b, 762, 1350b, 1367b -zona, 714, 1145
 Thùy trước tuyến yên, 1128~1135
 Thừa dịch trong tăng thể tích, 508
 Thừa sắt trong Thalassemia, 960
 Thức ăn nhiều purin trong gút, 1153
 Thực quản ung thư, 1014~1015
 Thyrotropin (TSH) trong tuyến yên, 1129
 Thyroxine (T₄), 1109, 1110, 1113~1114, 1115
 TIA, transient ischemic attack, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, 23,...
 TIBC, total iron binding capacity, khả năng gắn sắt toàn thể, 955
 Ticagrelor, 168b, 170, 188, 189b, 190, 201
 Ticarcillin-clavulanate trong viêm phúc mạc, 636b
 Ticarcillin/axit clavulanic, 638b, 676, 689, 1104
 Ticlopidine trong xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, 906
 Tiếng Korotkoff trong tăng huyết áp, 98
 Tiền liệt tuyến, 698
 ung thư, 1023~1025, 1052, 1058
 Tiền sản giật, 908, 915, 930, 981
 tăng huyết áp, 118~119
 Tiền tăng huyết áp, 95
 Tiêm chủng, 380, 598, 599, 1173, 1342b~1349b
 trong cúm, 626
 Tiêm corticosteroid trong thoái hóa khớp, 1161~1162, 1164, 1165
 Tiếp xúc trong lây nhiễm, 1361~1362
 Tiết ADH, 510~511
 Tiết niệu, 701, 705, 1020~1026
 Tiêu bản máu ngoại vi, 546b, 670, 953, 978, 979
 Tiêu chảy, 83, 565, 597, 599, 674, 785~788, 786, 804, 812, 824, 883, 1099 1293, cấp, 785, 786
 mạn tính, 540, 747, 785, 786~787
 trong bệnh ác tính, 1055, 1056
 trong hội chứng ure máu tan huyết, 909
 trong ngộ độc, 705, 989, 1269, 1295
 ở bệnh nhân HIV, 788
 Tiêu chuẩn Duke viêm nội tâm mạc, 613b~614b
 Tiêu cơ vân, 132, 1093, 1232~1233, 1249, 1293, 1294
 trong tổn thương thận cấp, 564
 Tiêu sợi huyết, 882, 942~943, 1203
 trong nhồi máu cơ tim, 191, 196~200, 199b
 Tiêu u hội chứng, 1050~1051
 Tiêu xương tổn thương, 654
 Tiêu cầu, 902~903, 905~919, 928, 1056, 1142
 truyền máu chữa trị, 990, 991
 Tiêu
 gấp trong đái tháo đường, 1099
 khó, 639, 640, 1023
 không tự chủ với đái tháo đường, 1099
 máu trong chảy máu hemophilia A, 920
 nhiều, 1052, 1065
 TIG, tetanus immune globulin, globulin miễn dịch kháng uốn ván, 1351
 Tigecycline, 638b, 681, 710
 Tim dấu ấn sinh học, 162b
 Tim mạch, 22~31, 25h, 143b, 367
 thải ghép cấp tính, 765
 Tim phổi nhân tạo, 1290, 1306
 TIMI, thrombolysis in myocardial infarction, huyết khối trong nhồi máu cơ tim, 164
 Timolol với tăng huyết áp, 100b
 Tinh dịch có máu trong tiền liệt tuyến, 1024
 Tinh hoàn ung thư, 1025~1026
 Tĩnh mạch cổ nỗi trong hẹp van hai lá, 254
 Tinidazole, 788, 649b, 885
 Tinzaparin trong huyết khối tĩnh mạch, 940b
 Tiotropium trong phổi tắc nghẽn, 376
 Tipranavir (TPV), 733b, 735b
 TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, đường thông cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (nối thông cửa chủ), 780,...
 Tirofiban, 168b, 774, 906
 TIV, trivalent inactivated vaccine, vắc-xin cúm bất hoạt ba hóa trị, 1342
 TKI, tyrosine kinase inhibitor, thuốc ức chế thụ thể tyrosine kinase đường uống, 997
 TLC, therapeutic lifestyle change, thay đổi lối sống, 126

- TLS, tumor lysis syndrome, hội chứng tiêu u, 1050
- TMA, Thrombotic microangiopathy, huyết khối mao mạch, 565, 908
- TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole, 602, ...
- TNF, tumor necrosis factor, yếu tố hoại tử khối u, 630, ...
- TNK-tPA, tenecplase, 197
- TNM, Tumor, lymph Node, and Metastasis, khối u, hạch, và di căn xa, 1001
- To đầu chi, 1134~1135
- Toan ceton, 546b, 548, 1076~1081, 1252
- Toan chuyển hóa, 354, 536, 543, 544b, 547~550, 566, 567, 584, 1096, 1244, 1246
- Toan có khoảng trống anion, 546~547
- Toan hóa máu, 543
- Toan hóa ống thận, 547, 549, 864, 871, 1135
- Toan hô hấp, 551~552, 543, 544b
- Toan không có khoảng trống anion, 547
- Toan lactic, 546b, 548, 738, 1080, 1087
- Tobramycin, 467, 643b, 695
- Tocilizumab trong viêm khớp, 1160
- Tỏi trong rối loạn tiêu cầu, 918
- Tolbutamide gây rối loạn hồng cầu, 976b
- Tolmetin gây rối loạn hồng cầu, 977b
- Tolvaptan, 515, 580
- Topical, 656b
- Topiramate trong đau đầu dự phòng, 1214
- Topotecan trong bệnh ung thư, 1004b, 1005b
- Torcemide, tăng huyết áp, 103b
- Toxocara canis* trong tăng bạch cầu, 488b
- Toxoplasma*, 701, 740b, 746~747
- Tốc độ dòng hit vào trong thở máy, 350
- Tối ưu hóa chức năng tim, 367
- Tổn thương do nhiệt, 1246~1249
- Tổn thương ngâm nước (nứt chân), 1250
- Tổn thương ruột do thiếu máu, 828~829
- tPA, tissue plasminogen activator, yếu tố hoạt hóa plasminogen mô, 1207
- TPMT, thiopurine methyltransferase, 808
- TPN, total parenteral nutrition, dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch, 1071
- TPO-R, thrombopoietin receptor, thụ thể thrombopoietin, 908
- TPV/r, tipranavir/ritonavir, 733
- TRALI, transfusion-related acute lung injury, tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu, 43, ...
- Tramadol, 15~16, 1058, 1164
- Tràn dịch màng bụng, 634, 891
- Tràn dịch màng ngoài tim, 248~251
- Tràn dịch màng phổi, 445~454, 590, 1059~1060
- Tràn dịch màng tinh hoàn, 1025
- Tràn dịch não, 1186b, 1194b, 1211
- Tràn khí màng phổi, 470, 1240~1244
- Tràn khí trong thở máy, 353
- Trandolapril, tăng huyết áp, 101b
- Trạng thái động kinh, 1195, 1196, 1200h
- Tranylcypromine trong ngộ độc, 1285
- Trào ngược dạ dày thực quản, 389, 391b, 791~797, 799, 1014, 1176
- TRAP, tartrate-resistant acid phosphatase, acid phosphatase kháng tartrase, 1041
- Trastuzumab trong bệnh ác tính, 998b, 999, 1011
- Trazodone trong mất ngủ, lo âu, 21
- Trầm cảm, 962, 1060
- TRBC, tagged red blood cell, kỹ thuật đánh dấu hồng cầu, 777
- Treponema* trong bệnh giang mai, 646
- Treprostinil trong tăng áp động mạch phổi, 417b
- Trĩ, 823, 955
- Triamcinolone, 397b, 1146
- Triamterene, 103b, 547, 892
- Triazolam với thuốc kháng retrovirus, 737
- Trichinella trong tăng bạch cầu ái toan, 488b
- Trichlormethiazide tăng huyết áp, 102b
- Trichomonas*, 649b, 707, 652
- Trientine trong bệnh Wilson, 872
- Trifluoperazine trong ngộ độc, 1297
- Trifluridine trong HIV-AIDS, 750
- Triglyceride máu tăng, điều trị, 135~136
- Trihexyphenidyl với kháng cholinergic, 1309
- Triệt đốt bằng sóng cao tần, 288, 317
- Trimethaphan camsylate tăng huyết áp, 115
- Trimethobenzamide trong nôn, buôn nôn, 784
- Trimethoprim, 701, 743, 962
- Trimethoprim-sulfamethoxazole, 603, 605, 625, 638, 641, 642b, 644, 680, 701, 743,

- 747, 754*b*, 762, 787, 1144~1145, 1050
trong viêm mạch hoại tử, 1178
trong viêm màng não, 607, 608
trong viêm mô tế bào, 601, 602
Trimipramine trong ngộ độc, 1288
Triptans trong đau đầu, 1213
Troches clotrimazole, 792~793
Tropheryma whippelii, 616, 701
Tropicamide với kháng cholinergic, 1309
Troponin, 162*b*
Trụy tim mạch, 887, 1312, 1320, 1323, 1336
Trụy tuân hoàn trong chọc hút cỗ trướng, 892
Truyền dịch tích cực, 483, 1051, 1052,
 1308, 1313, 1324
Truyền hồng cầu, 979, 1055
Truyền máu, 177, 507, 919, 974, 966, 969,
 986, 992~993, 1033
 chữa trị, 991, 992, 989~995
Truyền tiêu cầu, 908, 910, 915, 918, 919
 trong bệnh ác tính, 1056
 trong bệnh gan, 327
Trực khuẩn mủ xanh, 754*b*, 609, 679
Trực khuẩn ruột gram âm với áp-xe phổi, 629
Trực khuẩn than, 681~682
Trục renin-angiotensin-aldosterone, 526
Trục tràng, 775, 823
 ung thư, 1016~1018
 β -tryptase trong sốc phản vệ, 482
TSCI, traumatic spinal cord injury, tốn
 thương tủy sống do chấn thương, 1217
TSH, thyroid-stimulating hormone,
 hormone kích thích tuyến giáp, 324,...
TSH với tuyến giáp, 1112, 1113, 1117
TSI, thyroid-stimulating immunoglobulin, 1121
TSS, toxic shock syndrome, hội chứng
 shock độc tố, 599
TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1, hội
 chứng shock độc tố toxin-1, 599
TST, tuberculin skin testing, test da
 tuberculin, 632,...
TT, thrombin time, thời gian thrombin, 904
TT trong rối loạn đông máu, 903~904
TTE, transthoracic echocardiogram, siêu
 âm tim qua thành ngực, 182,...
TTKG, trao đổi qua ống thận, Transtubular
 potassium gradient, 523
TTNA, transthoracic needle aspiration,
 chọc hút bằng kim qua thành ngực, 443
TTP, thrombotic thrombocytopenic
 purpura, ban xuất huyết giảm tiểu cầu
 huyết khối, 565,...
TTP trong giảm tiểu cầu khi có thai, 915
TTP/HUS, thrombotic thrombocytopenic
 purpura/hemolytic uremic syndrome,
 ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết
 khối /hội chứng tan huyết tăng ure máu,
 1005
TTS, transdermal therapeutic system, hệ
 thống điều trị thẩm thấu qua da, 104
Tụ cầu, 599~600, 600*b*, 605, 606, 609, 615,
 616, 618~619*b*, 621, 675, 676, 690,
 697*b*, 709
Tụ cầu trắng, 677, 678
Tụ cầu vàng, 609, 677, 678, 679, 973, 1170,
 1147, 1149
Tụ cầu với methicillin, 601, 627, 630, 629,
 679, 680, 688, 689, 690, 697*b*, 709
Tụ máu, 1215, 1218*b*
Tủa lạnh (Cryoprecipitate), 327, 920~921,
 925, 928, 991
Túi thừa, 825~826, 779, 780
Tularemia (bệnh), 669~670, 1354*b*, 1368*b*
TUR, transurethral resection, cắt qua niệu
 đạo, 1023
Tụt huyết áp, 945, 952, 1218*b*, 1124, 1125
 trong ngộ độc, 1298, 1307, 1320, 1325,
 1332
 với suy thận cấp, 559*b*
Tủy sống rối loạn chức năng cấp tính, 1217~1221
Tủy xương rối loạn, 984~987, 982
Tụy thải ghép cấp tính, 766~767
Tụy ung thư, 1018~1019
Tuyến cận giáp, 528, 529, 532
Tuyến giáp, 307, 1109~1111, 1121, 1295
 nhân đơn độc ung thư, 1122~1123
 suy chức năng, 1112~1115
Tuyến thượng thận, 1144, 1123~1128
Tuyến ức trong nhược cơ, 1228, 1229, 1232
Tylenol acetaminophen trong ngộ độc, 1263
TZD, thiazolidinedione, 1082

U

U ác tính trong bệnh cầu thận, 569, 570
 U bất thường trong ghép gan, 900
 U đa u tủy xương, 1046~1047
 U đặc với bạch cầu ái toan, 489b
 U hạt, 573, 661, 905b
 hạt Wegener, 573, 1178
 U hắc tố, 1052, 1053
 U lympho, 748~749, 799, 824, 849, 978,
 1051, 1052, 1059, 1123, 1182
 Hodgkin, 1042~1043
 non Hodgkins, 1043~1046, 771
 U mạch, 406b, 489b, 753b
 U não, 1186b, 1197b
 U nấm do aspergilloma ở phổi, 662, 663
 U phổi nguyên phát với hội chứng tĩnh
 mạch chủ trên, 1054
 U, tắc mật, 821
 U tiết
 ACTH với hội chứng Cushing, 1126
 gastrin trong loét dạ dày tá tràng, 799, 803
 U trung biểu mô với tràn dịch phổi, 1059
 U trung thất trước trong bệnh bạch cầu, 1038
 U tủy thượng thận trong tăng huyết áp, 36
 U tủy trong hội chứng Cryoglobulin, 1182
 U tuyến
 trong tăng canxi máu, 528
 thượng thận, 1126, 1127~1128
 U với đau đầu, 1211
 U xơ cùi thần kinh với động kinh, 1197b
 U xương trong tăng canxi máu, 529
 UA, unstable angina, đau thắt ngực không
 ổn định, 140
 UA, urinalysis, nước tiểu, 639
 UA, urine alkalization, xét nghiệm nước
 tiểu, 1333
 UAG, urine anion gap, khoảng trống anion
 nước tiểu, 548
 Uas, unmeasured anions, lượng anion
 không thể đo lường được, 544
 UC, ulcerative colitis, viêm loét đại tràng
 chảy máu, 804
 Ucs, unmeasured cations, lượng cation
 không thể đo lường được, 544
 UDCA, ursodeoxycholic acid, 865

UDCA trong gan nhiễm mỡ không do rượu,
 879
 UF, ultrafiltration, siêu lọc, 585
 UFH, unfractionated heparin, heparin
 không phân đoạn, 3,...
 UFH, LMWH biến chứng chảy máu, 947
 UFH trong huyết khối tĩnh mạch, 938~939
 UIP, usual interstitial pneumonia, viêm
 phổi kẽ thông thường, 427
 UIV, intravenous urography, chụp X-quang
 hệ tiết niệu có cản quang đường tĩnh
 mạch, 557
 UKPDS, united kingdom prospective
 diabetes study, nghiên cứu triển vọng
 đái tháo đường Anh Quốc, 1095
 Ultralente insulin với đái tháo đường, 1074b
 Ung thư, 770, 905b, 1001, 1002, 1030
 bàng quang, 1022~1023, 1058
 biểu mô, 528, 981, 1030
 tế bào gan, 900, 898~899, 1019~1020
 buồng trứng, 1029~1030
 cô tử cung, 749, 1026~1028
 đại trực tràng, 955, 1016~1018, 1184
 đau, 1057~1058
 đường mật trong viêm đường mật, 866
 đường tiêu hóa, 1014~1020
 dạ dày, 799, 1015~1016
 gan, 771, 876, 877, 878, 889
 hạch tăng bạch cầu ái toan, 487
 máu, 1031~1048
 nội mạc tử cung, 1028
 phổi, 1006~1009, 1051, 1052, 1053, 1058,
 1059
 phụ khoa, 1026~1030
 phúc mạc với cô trướng, 891
 sinh dục tiết niệu, 1020~1026
 tế bào mầm, 1025~1026, 1030
 thận, 1020~1022, 1058
 thực quản, 796, 1014~1015
 tiền liệt tuyến, 1023~1025, 1184
 tinh hoàn, 1025~1026
 trong ghép tạng, 771
 tụy, 1018~1019
 vỏ thương thận, 1127, 1128
 vú, 1009~1012, 1051~1053, 1058, 1059,
 1184

- vùng đầu và cổ, 1012~1013
UNOS, united network for organ sharing, mạng lưới nội tạng Hoa Kỳ, 899
Uốn ván, 598~599, 728, 1234, 1350b, 1351b
UEPEP, urine protein electrophoresis, điện di protein nước tiểu, 557,...
UPPP, uvulopalatopharyngoplasty, tạo hình vòm miệng-lưỡi gà, 425
Ure máu cao, 55, 918~919, 1252
Ureaplasma urealyticum, 640, 652
Uricase trong gút, 1153~1154
Uricosuric trong gút, 1153, 1154
URL, upper rate limit, giới hạn trên của tần số, 312
UroMag trong hạ magie máu, 542
URR, urea reduction ratio, tỉ suất giảm ure, 587
Ursodeoxycholic acid trong gan mật, 865, 867
US, ultrasound, siêu âm, 913,...
UTI, urinary tract infection, nhiễm trùng đường tiết niệu, 556,...
UV, ultraviolet, tia cực tím, 870
Út mật, 839, 856, 857, 863, 864, 865, 867~870, 876
Úc chế calcineurin trong ghép tạng, 760
Úc chế hô hấp, 546b, 1258
Úc chế men alcohol dehydrogenase, 1328
Úc chế men MAO trong thai nghén, 118~119
Úc chế P2Y12 trong nhồi máu cơ tim, 170, 188
Úc chế receptor 5HT3 trong buồn nôn, 1054
Úc chế thay thế C1 trong mè đay, 496~497
Úc chế tủ xương với methotrexate, 1157
Úc chế tyrosine kinase, 491, 1039
Úc chế β giao cảm trong cường giáp, 1117
- ## V
- Vã mồ hôi, 1105, 1258, 1293
trong ngộ độc, 1286, 1312, 1323
VAD, ventricular assist devices, thiết bị hỗ trợ tâm thất, 228
VAERS, vaccine adverse events reporting system, hệ thống báo cáo tác dụng phụ của vắc-xin, 1341
Valacyclovir, 647b, 715, 736b, 750, 752b, 793
Valganciclovir, 715, 736, 736b, 741, 762, 768, 793
Valproate trong động kinh, 1200
Valproic acid trong đau đầu dự phòng, 1214
Valsartan, tăng huyết áp, 102b
Van tim, 275~277, 276, 616, 620, 981
Vancomycin, 495, 589, 598, 600b, 602, 603, 604, 605, 629, 643b, 678, 682, 696~697, 753b, 787, 906, 1104, 1147
trong não, 607, 608, 609, 610
trong sốc phản vệ, 479, 480
trong viêm nội tâm mạc, 615, 616, 617b, 618b, 619b
với tụ cầu kháng methicillin, 630, 680
Vàng da, 570, 839, 857, 862, 864, 866, 881, 884, 979, 1018, 1019, 1120
VAP, ventilator-associated pneumonia, viêm phổi liên quan đến máy thở, 353
Vardenafil trong rối loạn cương dương do đái tháo đường, 1102
Varicella zoster trong lây nhiễm cách ly, 1367b
Vasopressin, 361, 460, 503, 515, 516
trong hội chứng gan thận, 896
trong xuất huyết đường tiêu hóa, 779
VATS, video-assisted thoracoscopic surgery, phẫu thuật nội soi lồng ngực, 431
Vảy nến với viêm khớp, 1169~1170
Vắc xin
HPV, 728, 1345b
bệnh dại, 1355b
cúm, 975, 1342b
HAV, 838, 1348b
HBV, 854, 975, 846~847, 1349b
não mô cầu, 1348b
phế cầu khuẩn, 908, 975, 1347b
bệnh Zona, 1345b
sởi, quai bị, rubella, 1346b
thủy đậu, 1344b
uốn ván, bạch hầu, 1343b
uốn ván, bạch hầu, ho gà, 1343b
VBGs, khí máu tĩnh mạch, venous blood gases, 1259
VC, vital capacity, dung tích sống, 1126
VCD, vocal cord dysfunction, rối loạn chức năng dây thanh, 389
VDRL, venereal disease research laboratory, nghiên cứu bệnh hoa liễu, 646

- Vecuronium trong nội khí quản và thở máy, 359b
- VEGF, vascular endothelial growth factor, yếu tố tăng trưởng nội mạc, 1096
- Veillonella* spp. với viêm xoang, 624
- Venofer trong thiếu máu, 957, 957b
- Venom trong thiếu máu, tạo hồng cầu, 670
- Verapamil, 101b, 201, 238, 239, 297b, 1117, 1132, 1214, 1304
- Vết cắn, 675~676
- Vết nứt hậu môn, 823
- Vết thương phẫu thuật với nhiễm tụ cầu, 599
- VF, ventricular fibrillation, rung tâm thất, 1371
- VF/VT, ventricular tachycardia/fibrillation, rung thất/nhip nhanh thất, 207
- Vi khuẩn gram âm, 587, 679, 689, 690~693, 697b, 699, 703~705, 707, 709, 710, 754b
- Vi khuẩn gram âm và dương, 589, 693, 694, 711
- Vi khuẩn gram dương, 681, 691, 696, 698, 700, 705, 706, 709
- Vi khuẩn hiếu khí gram âm, 677, 691, 692, 698
- Vi khuẩn hiếu khí, 691, 700, 704, 707
- Vi khuẩn kỵ khí, 629, 690, 694, 688, 689, 691, 693, 698, 700, 710
- Vi khuẩn nội bào, 696, 710~713, 711, 712
- Vi khuẩn sinh urê trong sỏi thận, 591
- Viconazole trong nhiễm nấm toàn thể, 659b
- Viêm âm đạo, 599, 649b, 651~654, 707
- Viêm bàng quang, 640, 641, 642b
- Viêm bao hoạt dịch nhiễm khuẩn, 1149
- Viêm các khớp nhỏ trong bệnh Lyme, 667
- Viêm cầu thận, 565, 571~572, 577, 841, 849, 876, 1182
- Viêm cân mạc hoại tử, 604, 700
- Viêm chậu hông, 648b
- Viêm cột sống dính khớp, 1166~1167
- Viêm cổ tử cung, 648b, 652~653
- Viêm cơ, 600, 1145, 1232
- Viêm cơ tim, 620, 667
- Viêm da, 476b, 486, 488b, 599, 600, 604, 667, 824
cơ, 1183, 1185~1184, 1232
- Viêm dạ dày, 488b, 909, 951, 1055
- Viêm đa động mạch nút với viêm mạch, 1179
- Viêm đa cơ, 1182, 1185~1184, 1228, 1232
- Viêm đa khớp đối xứng, 1155
- Viêm đa mạch, 841, 1180
- Viêm đa rễ thần kinh trong não, 671
- Viêm đại tràng, 707, 805, 810, 824, 828, 697b
giả mạc, 597, 701, 785, 786
- Viêm đài-bé thận với suy thận cấp, 559b
- Viêm động mạch thái dương, 1179, 1181, 1211
- Viêm đốt sống ở bệnh viêm ruột, 1167
- Viêm đơn khớp, 667, 1032
- Viêm đường hô hấp, 369, 663
- Viêm đường mật, 819, 821, 822, 884
thấp, 635~637, 638b
- Viêm đường ruột với đường mật, 866
- Viêm gan, 674, 689, 835, 849, 876, 877,
880, 886, 968, 1119
do rượu, 857, 858
do thuốc, 855~857
nhiễm mỡ không do rượu, 877~878, 889
tự miễn, 861~863, 887, 1019
virus, 570, 766, 835~855, 837b
- Viêm gan A, 727, 762, 836b, 837~839,
837b, 1350b
- Viêm gan B, 727, 768, 770, 836b, 837b,
840~848, 844b, 898, 1019, 1148,
1350b, 1353b
với hội chứng Cryoglobulin, 1182
- Viêm gan C, 571, 752b, 768, 770, 836b,
837b, 848~853, 898, 905b, 1019, 1353b
với hội chứng Cryoglobulin, 1182
- Viêm gan D, 836b, 837b, 853~854
- Viêm gan E, 836b, 837b, 854~855
- Viêm giác mạc trong hội chứng Guillain–
Barré, 1226
- Viêm họng, 622~623, 688, 690, 698, 699
Ludwig trong tắc nghẽn đường thở, 1238
- Viêm kết mạc, 1168, 1169, 1363b
- Viêm khí phế quản herpetic với hen, 391b
- Viêm khô kết giác mạc với gan, 864
- Viêm khớp, 573, 674, 691, 871, 874, 1134,
1139~1184, 1147~1149, 1150, 1168
dạng thấp, 498, 547, 861, 1155~1163,
1180, 1182, 1228
- nhiễm khuẩn, 652, 1163, 1146, 1147~1149
phản ứng, 1168~1169

- trong lupus ban đỏ hệ thống, 1170
 trong nốt đơn độc ở phổi, 438
 ở bệnh viêm ruột, 804, 1167~1168
 vẩy nến, 1169~1170
 viêm kết mạc và viêm niệu đạo, 1168
 Viêm loét đại tràng, 804, 805, 861, 866
 với viêm khớp, 1167~1168
 Viêm lưỡi, nuốt khó với hội chứng Plummer-Vinson, 955
 Viêm mạch, 406b, 476b, 486, 488b, 489b, 568, 573, 908, 930, 981, 1119, 1211da, 1032, 1180
 hoại tử, 849, 1177~1181
 Viêm màng bồ đào, 435, 1167
 Viêm màng hoạt dịch, 861, 1146, 1147~1149, 1150~1155
 Viêm màng não, 606~609, 654, 655, 657b, 659b, 674, 691, 704, 718, 721, 908, 1186b, 1211, 1225b, 1247, 1363b, 1364b
 lao ngoài phổi, 630, 632
 trong HIV-AIDS, 745, 755b
 do herpes simplex, 714
 mủ, 608, 697b, 911
 Viêm màng ngoài tim, 206, 585, 620~621
 co thắt, 245~248
 lao ngoài phổi, 630, 632
 Viêm mào tinh hoàn, 641
 Viêm miệng do herpes, 714
 Viêm mô, 486, 488b, 601~602, 1104
 hoại tử, 603~604
 mõi dưới da, 876
 quanh tuyến tụy, 816
 Viêm mủ màng phổi, 447, 454, 629, 822
 Viêm mũi, 464, 488b, 489b, 624~625, 792
 xoang trong hen phế quản, 389
 Viêm nang lông, 486, 488b
 Viêm não, 609~610, 1186b, 1211, 1248
 màng não, 667, 670~671
 trong HIV-AIDS, 752b
 Viêm nắp thanh quản với hen, 391b
 Viêm niêm mạc, 783, 1049, 1056
 Viêm niệu đạo, 698, 648b, 1168
 Viêm nội tâm mạc, 610, 612, 617~619b, 621b, 674, 697b, 698, 705, 711
 với hội chứng cryoglobulin, 1182
 nhiễm khuẩn, 252, 264, 576, 611~620
 Viêm phế quản, 391b, 454, 456b, 626~627, 690, 691, 699, 701
 phổi dị ứng, 488b, 662, 663
 Viêm phổi, 391b, 445, 454, 485, 488b, 626, 683, 669, 674, 690, 691, 700, 701, 703, 762, 805, 1218b, 1240, 1244, 1364b
 bệnh viện, 679, 689
 cấp, 456b, 662
 cộng đồng, 627~629, 688, 691, 692, 698, 699, 703, 710
 do điều trị bệnh ác tính, 1056~1057
 do hít sặc, 700, 797, 799, 819
 trong HIV-AIDS, 739, 740b, 743~744, 753b, 754b
 trong bệnh phổi kẽ, 427~428
 trong hội chứng suy hô hấp cấp nặng (SARS), 686
 trong nhiễm nấm, 655, 661, 665
 trong thở máy, 353~354
 Viêm phúc mạc, 634~635, 636, 718, 720, 822
 do vi khuẩn nguyên phát, 562, 889, 893~894
 lao ngoài phổi, 630
 trong lọc màng bụng, 589, 590
 Viêm quầng, 602
 Viêm ruột thừa, 639, 691
 Viêm ruột với viêm khớp, 1167~1168
 Viêm tai giữa, 688, 690, 691, 699, 701
 Viêm tắc tĩnh mạch nông, 931, 1060
 Viêm thanh quản, 622, 623, 791, 1238
 Viêm thành mạch dị ứng, 572~573, 1180
cũng xem Bệnh thận IgA
 Viêm thận, 568, 572, 576, 691, 698, 805
 trong hội chứng phổi-thận, 573
 trong viêm nội tâm mạc, 612, 613
 kẽ, 488b, 559b, 563, 565~566
 -bề thận, 566, 644~645
 Viêm thần kinh thị với đau đầu, 1212
 Viêm thực quản, 792~793
 Viêm trung thất xơ hoá, 406b, 931
 Viêm trực tràng~đại tràng trong hột xoài, 650
 Viêm túi mật cấp tính, 635~637, 638b, 821, 822
 Viêm túi thừa, 637~638, 825~826
 Viêm tủy xương, 603, 605~606, 1217
 lao ngoài phổi, 630

- Viêm tụy, 464, 803, 805, 808, 816~821, 883, 1329
 Viêm tuyến giáp, 962, 1112, 1116, 1116b tự miễn, 861, 1228
 Viêm tuyến thượng thận tự miễn, 1123
 Viêm tuyến tiền liệt, 640~641, 644, 701
 Viêm võng mạc do CMV trong HIV-AIDS, 715, 716, 739, 741
 Viêm vùng chậu hông, 653~654, 691
 Viêm xoang, 391b, 470, 624~625, 688, 691, 699, 701, 1212
 Viêm xơ đường mật, 804, 821, 865~867
 Viêm xương xơ nang hóa, 529, 583
 Vildagliptin với đái tháo đường, 1085b, 1089
 Vinblastine trong u lympho Hodgkin, 748, 1023, 1043
 Vincristine hóa trị liệu trong bệnh ung thư, 910, 1004b, 1005b, 1045, 1046
 Vinorelbine hóa trị liệu, 1004b, 1005b
Viridans streptococci, 615, 617b
 Virus cúm, 713, 714
 Virus Epstein-Barr, 835
 Virus Hepatitis, 835, 906, 1348, 1349
 Virus herpes, 714, 835
 Virus JC trong viêm khớp dạng thấp, 1160
 VISA, vancomycine-intermediate staphylococcus aureus, tụ cầu vàng trung tính với vancomycin, 692,...
 Visicol trong làm sạch ruột, 790
 Vitamin, 60~73
 Vitamin A (Retinol), 65b, 868
 Vitamin B1 (Thiamine), 67b, 1253, 1333
 Vitamin B12 (Cobalamin), 70, 905b, 961, 962, 1193, 1194b
 Vitamin B2 (Riboflavin), 68b
 Vitamin B3 (Niacin), 68b
 Vitamin B5 (Pantothenic acid), 68
 Vitamin B6 (Pyridoxine), 69, 631, 1333, 1334
 Vitamin B7 (Biotin), 69
 Vitamin B9 (Acid folic), 69
 Vitamin C (Acid ascorbic), 70
 Vitamin D (Ergocalciferol), 534, 535, 66b, 536, 583, 868, 869, 1096, 1135, 1136, 1145
 Vitamin E (α , γ) (Tocopherol), dinh dưỡng, 67b, 879, 868
 Vitamin K (Phylloquinone), 327, 67b, 868, 926, 926b, 946
 VKA, vitamin K antagonists, thuốc kháng vitamin K, 32
 VLDLs, very low-density lipoproteins, lipoprotein tỷ trọng rất thấp, 121
 VOC, vaso-occlusive complications, biến chứng tắc mạch, 971
 Voglibose với đái tháo đường, 1084b, 1088
 Võng mạc tăng sinh với bệnh hông cầu, 975
 Voriconazole, 636b, 658b, 719, 736b, 744
 Vô sinh, 653, 1132
 VPA, Valproic acid, 1283
 V/Q, ventilation/perfusion, thông khí/tưới máu, 7,...
 VRE, vancomycine-resistant enterococcus, enterococcus kháng vancomycine, 696,...
 VRSA, vancomycine-resistant staphylococcus aureus, tụ cầu vàng kháng vancomycine, 692,...
 VSD, ventricular septal defect, thông liên thất, 178,...
 VT, ventricular tachycardia, nhịp nhanh thất, 279,...
 VTE, venous thromboembolism, huyết khối tĩnh mạch, 2,...
 Vú to ở nam giới, 892, 1025
 Vú ung thư, 1009~1012
 Vùng dưới đồi rối loạn, 1129, 1132, 1248
 VVC, vulvovaginal candidiasis, nhiễm trùng nấm *candida* âm đạo, 652
 vWD, von Willebrand disorder, bệnh von Willebrand, 903
 vWF, von Willebrand factor, yếu tố von Willebrand, 901,...
 vWF:Ag, von Willebrand factor antigen, kháng nguyên yếu tố von Willebrand, 903
 vWF:Rco, von Willebrand factor Ristocetin cofactor, đồng yếu tố Ristocetin, 903
 VZV, 714, 716
 VZV, varicella-zoster virus, thủy đậu-zona, 714,...
W
 Warfarin, 132, 133, 295, 299b, 418, 568, 737, 774, 914, 936~937, 946, 948, 1060,

1206, 1209
 biến chứng chảy máu, 946~947
 WBC, white blood cell, bạch cầu, 556,...
 WCT, wide-complex tachycardia, nhịp nhanh phức bộ QRS giãn rộng, 284
 WD, Wilson's disease, bệnh Wilson, 862
 WEANS NOW trong cai thở máy, 356, 357b
 West Nile virus trong viêm não, 609, 671
 WHO, world health organization, tổ chức y tế thế giới, 75,..
 Wilate trong bệnh von Willebrand, 925
 WinRho trong giảm tiêu cầu miễn dịch, 907
 WMA, wall motion abnormality, vận động thành tim bất thường, 167
 WNV, West Nile virus, virus West Nile, 609
 WPW, Wolff-Parkinson-White, 285,..

X

Xạm da, 1124, 1126
 Xanthine trong hội chứng tiêu u, 1051
 XDR-TB, extensively drug resistant TB, bệnh lao kháng thuốc, 630
 Xếp đốt sống với glucocorticoids, 1145
 Xoa xoang cảnh, 291b
 Xoắn đỉnh, 541, 1292
 Xoắn khuỷu, 673~674, 703
 Xopenex trong phổi tắc nghẽn, 376
 Xơ cứng bì, 792, 826, 864, 1174~1176
 Xơ cứng cột bên teo cơ với bệnh cơ, 1229
 Xơ cứng rải rác trong rối loạn tủy sống, 1218b
 Xơ cứng toàn thân với táo bón, 788
 Xơ gan, 246, 498, 559b, 580, 634, 874, 876, 877, 878, 883, 889, 890, 898, 900, 1019
 do rượu, 857, 858, 898
 mặt tiền phát, 863~865, 866
 Xơ hóa van động mạch chủ, 258
 Xơ nang phổi, 462~471
 Xơ phổi với tràn khí màng phổi, 1240
 Xơ tủy, 905b, 985, 986, 986b
 Xơ tuyến tụy với α_1 -Antitrypsin, 876
 Xơ vữa mạch, 120~121, 1201
 Xuất huyết, 55, 563, 567, 573, 828, 884, 916, 917, 928, 1202
 đường tiêu hóa, 354, 773~781, 803, 890
 dưới da, 901, 917
 giảm tiêu cầu, 905b, 906, 907~908, 981

não, 1186b, 1197b
 nội sọ, trong viêm nội tâm mạc, 612, 613
 tiêu hóa, 562, 781, 801, 819, 825, 881, 889, 894, 948, 1019
 Xuất viện, bệnh nhân nội trú, 2
 Xung trong loạn nhịp tim nhanh, 279, 280
 Xương, 1136, 1137, 1145
 nhiễm khuỷu với Rifampin, 711
 với Trimethoprim/sulfamethoxazole, 701

Y

Y lệnh của bệnh viện, 1~2
 Ý thức, 16~18, 1185~1194, 1252, 1293
 Yersina, 683, 704, 786, 1168
 Yếu cơ, 1136, 1224, 1232, 1233, 1314
 trong bệnh nhược cơ, 1227, 1228, 1229

Z

Zafirlukast trong hen phế quản, 399
 Zaleplon trong mất ngủ, lo âu, 21
 Zanamivir, 626, 714
 Zidovudine, 730b, 736b
 Zileuton trong hen phế quản, 399
 Ziprasidone, 1300~1301
 Zofran trong nôn, buồn nôn, 785
 Zoledronate trong tăng canxi máu, 531
 Zoledronic, 1058, 1052, 1137
 Zolpidem, 21, 384
 Zona, 714, 1363b
 Zonisamide với hội chứng nôn chu kỳ, 814
 Zygomycose trong nhiễm nấm, 663

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC HUẾ
07 Hà Nội, Huế
Điện thoại: 054 383 4486; Fax: 054 381 9886

Chịu trách nhiệm xuất bản

Giám đốc: NGUYỄN THANH HÀ

Chịu trách nhiệm nội dung

Tổng biên tập: HOÀNG ĐỨC KHOA

Biên tập viên

NGUYỄN THANH PHƯƠNG THẢO

Biên tập kỹ thuật

TÔN NỮ QUỲNH CHI

Trình bày, minh họa, bìa

ĐOÀN THỊ HẰNG

Sửa bản in

CAO HUY ÁI

Soạn chỉ mục

CAO HUY ÁI

Đối tác liên kết xuất bản

Cao Huy Ái, Công ty Cổ phần Cao Trần
Số 10, ngõ 27 phố Vĩnh Tuy, Quận Hai Bà Trưng, Hà Nội

CẨM NANG ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

In 3.000 bản, khổ 16x24 cm, tại Công ty Cổ phần in Sao Việt, 40/9 phố Ngụy Như Kon Tum, Nhân Chính, Thanh Xuân, Hà Nội. Số đăng ký xuất bản: 4125 – 2015/CXBIPH/02 – 48/ĐHH. Quyết định xuất bản số: 114/QĐ/ĐHH–NXB, cấp ngày 23 tháng 12 năm 2015. In xong và nộp lưu chiểu quý II/2016.

TRUYỀN THÔNG ĐƯỢC TIẾP NỐI...

Cẩm nang

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

The Washington Manual of Medical Therapeutics

34TH EDITION

Hemant Godara, MD

Angela Hirbe, MD

Hannah Otepka, MD

Aron Rosenstock, MD

Michael Nassif, MD

GS.TS. Ngô Quý Châu - Chủ biên bản tiếng Việt

Nguồn kiến thức được tin cậy nhất thế giới

Cuốn sách y bán chạy nhất trên thế giới

Cẩm nang điều trị nội khoa, ấn bản lần thứ 34, cung cấp các kiến thức cập nhật mới cho người đọc cần tìm theo cách không tốn thời gian, tra cứu tức thì. Dễ mang theo, dễ tra, dễ tìm, đầy đủ và toàn diện, cuốn Cẩm nang này trình bày sinh lý bệnh và phương pháp điều trị dựa trên chứng cứ cập nhật mới dưới dạng sách thực hành, những yếu tố đó đã làm nên một cuốn sách tra cứu cần-là-có-ngay được trọng vọng của đội ngũ bác sĩ nội trú, sinh viên Y khoa, giảng viên và giới Y khoa khắp nơi trên thế giới.

Với tâm huyết của tập thể giáo sư, tiến sĩ, bác sĩ Bộ môn Nội tổng hợp trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai và các Bệnh viện hàng đầu khác, cuốn sách đã được biên dịch, chuyển ngữ sang tiếng Việt để các bác sĩ Việt Nam có cơ hội nhanh chóng nắm bắt các kiến thức mới nhất về bệnh học, chẩn đoán, xử trí và lựa chọn thuốc theo những khuyến cáo mới nhất. Cách trình bày logic, ngắn gọn, dễ hiểu hy vọng sẽ hấp dẫn và bổ ích cho quý các thầy thuốc.

Mở cuốn sách này ra bạn sẽ...

Hiểu lý do tại sao *Cẩm nang Washington®* là nguồn kiến thức cần-là-có-ngay quan trọng nhất cho đội ngũ bác sĩ nội trú và giảng viên trên toàn thế giới.

Ấn bản gốc tiếng Anh được xuất bản bởi Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC HUẾ

Trân trọng giới thiệu



Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

ISBN 604-912-532-5



Giá: 600.000 VNĐ