

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



MAI ĐỨC THẢO

**NGHIÊN CỨU NGUY CƠ XUẤT HIỆN
HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU CHI DƯỚI
LÀN DA VÀ KẾT QUẢ DỰ PHÒNG BẰNG
HEPARIN TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP
Ở BỆNH NHÂN HỒI SỨC CẤP CỨU**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

MAI ĐỨC THẢO

**NGHIÊN CỨU NGUY CƠ XUẤT HIỆN
HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU CHI DƯỚI
LÀN ĐẦU VÀ KẾT QUẢ DỰ PHÒNG BẰNG
HEPARIN TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP
Ở BỆNH NHÂN HỒI SỨC CẤP CỨU**

Chuyên ngành : Hồi sức cấp cứu chống độc

Mã số : 62720122

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. ĐẶNG QUỐC TUẤN

HÀ NỘI - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Mai Đức Thảo, nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức cấp cứu và chống độc, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 18 tháng 06 năm 2019

Người viết cam đoan

Mai Đức Thảo

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

- BN : Bệnh nhân
- ĐMP : Động mạch phổi
- HA : Huyết áp
- HCHHK : Hội chứng hậu huyết khối
- HKTMS : Huyết khối tĩnh mạch sâu
- HKTMSCD : Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới.
- HSCC : Hồi sức cấp cứu
- NMP : Nhồi máu phổi
- SA : Siêu âm
- TC : Tiểu cầu
- TDD : Tiêm dưới da
- TLPTT : Trọng lượng phân tử thấp
- TM : Tĩnh mạch
- TTHKTM : Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
- TTP : Thuyên tắc phổi
- XH : Xuất huyết

Tiếng Anh

- ACCP : American College of Chest Physicians
Trường môn Lồng ngực Hoa Kỳ
- BMI : Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
- CTEPH : Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
(Tăng áp lực động mạch phổi mạn tính)
- COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease
(Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
- DVT : Deep Vein Thrombosis (Huyết khối tĩnh mạch sâu)

- GFR : Glomerula Filtration Rate (Độ lọc cầu thận)
- HIT : Heparin Induced Thrombocytopenia (Giảm tiểu cầu do Heparin)
- ICU : Intensive care Unit (Đơn vị chăm sóc tích cực)
- JNC : Joint National Commission (Ủy ban Liên Quốc gia)
- LDUH : Low-Dose Unfractionated Heparin
(Heparin không phân đoạn liều thấp)
- LMWH : Low Molecular Weight Heparin
(Heparin trọng lượng phân tử thấp)
- RR : Relative Risk (Nguy cơ tương đối)
- WHO : World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế Giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Giải phẫu học hệ thống tĩnh mạch chi dưới và bệnh HKTMS	3
1.1.1. Một số khái niệm.....	4
1.1.2. Sự hình thành huyết khối tĩnh mạch sâu	5
1.1.3. Biểu chứng của bệnh HKTMS	7
1.2. Dịch tễ học HKTMS trên thế giới và Việt Nam.	9
1.2.1. Dịch tễ học HKTMS trên thế giới và Việt Nam.	9
1.2.2. Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân nội khoa nằm viện	11
1.2.3. Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nằm khoa hồi sức cấp cứu nội khoa.....	12
1.3. Một số yếu tố nguy cơ HKTMS ở bệnh nhân HSCC.....	14
1.3.1. Bệnh nhân thở máy và HKTMS.....	15
1.3.2. Đợt cấp bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn và HKTMS	16
1.3.3. Nhồi máu cơ tim, suy tim và HKTMS	16
1.3.4. Nhiễm trùng và HKTMS.....	18
1.3.5. Suy thận và HKTMS	18
1.3.6. Catheter tĩnh mạch trung tâm và HKTMS	18
1.3.7. Thuốc vận mạch và HKTMS	19
1.3.8. Dùng thuốc an thần và HKTMS.....	19
1.4. Sự phối hợp giữa các yếu tố nguy cơ.....	20
1.5. Chẩn đoán HKTMS	20
1.5.1. Lâm sàng	20
1.5.2. Cận lâm sàng	23
1.5.3. Chẩn đoán phân biệt.....	24
1.6. Dự phòng HKTMS.....	25
1.6.1. Các biện pháp dự phòng HKTMS.....	26

1.6.2. Hiệu quả dự phòng HKTMS ở bệnh nhân HSCC	34
1.6.3. Phương pháp dự phòng HKTMS bằng thuốc đối với bệnh nhân HSCC...	36
1.6.4. Dự phòng huyết khối bằng phương pháp cơ học ở bệnh nhân HSCC ..	37
1.6.5. So sánh dự phòng HKTMS bằng thuốc và bằng phương pháp cơ học..	38
1.6.6. Tính an toàn và tiện lợi của heparin TLPTT	39
1.6.7. Chiến lược dự phòng HKTMS ở khoa HSCC.....	39
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	42
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	45
2.2.3. Các quy trình, kỹ thuật trong nghiên cứu.....	46
2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	54
2.2.5. Các phương tiện sử dụng trong nghiên cứu	58
2.2.6. Xử lý số liệu	59
2.2.7. Khía cạnh đạo đức của đề tài	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Đặc điểm nhóm BN nghiên cứu.....	61
3.1.1. Đặc điểm về giới	61
3.1.2. Đặc điểm về tuổi	62
3.1.3. Đặc điểm BN tham gia nghiên cứu	64
3.1.4. Tình trạng giảm một số yếu tố kháng đông sinh lý.....	70
3.2. Các yếu tố nguy cơ HKTMSCD ở nhóm BN nghiên cứu	72
3.2.1. Tỷ lệ HKTMSCD trong nhóm nghiên cứu	72
3.2.2. Tỷ lệ BN theo bảng điểm nguy cơ dự đoán HKTMS PADUA...	73
3.2.3. Các yếu tố nguy cơ đang phơi nhiễm.....	74
3.2.4. Các yếu tố nguy cơ mắc phải	75
3.2.5. Mối liên quan giữa tuổi, giới và HKTMSCD	76

3.2.6. Mỗi liên quan giữa BMI, hút thuốc và HKTMSCD	77
3.2.7. Mỗi liên quan giữa các thông số huyết học, đông máu và HKTMSCD.....	78
3.2.8. Mỗi liên quan giữa bệnh vào HSTC và HKTMSCD	79
3.2.9. Mỗi liên quan giữa D-Dimer và HKTMSCD.....	80
3.2.10. Mỗi liên quan giữa điểm nguy cơ HKTMSCD Padua và HKTMSCD.....	81
3.2.11. Mỗi liên quan giữa điểm APACHE II và HKTMSCD	83
3.2.12. Mỗi liên quan giữa HKTMSCD và một số kháng đông sinh lý	83
3.2.13. Liên quan giữa số yếu tố kháng đông sinh lý giảm và tỷ lệ bị HKTMSCD	84
3.2.14. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố nguy cơ và HKTMSCD	85
3.3. Hiệu quả của điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Enoxaparin.....	89
3.3.1. Tỷ lệ HKTMSCD mới mắc.....	89
3.3.2. Thời điểm phát hiện HKTMSCD và dự phòng.....	90
3.3.3. Mỗi liên quan giữa tử vong và dự phòng HKTMSCD.....	90
3.3.4. Hiệu quả dự phòng ở nhóm BN có nguy cơ trên BN bị HKTMSCD	91
3.3.5. Tính an toàn của điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Enoxaparin .	93
Chương 4: BÀN LUẬN	95
4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	95
4.1.1. Giới.....	95
4.1.2. Tuổi	95
4.1.3. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu	96
4.1.4. Nguy cơ dự báo HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và không dự phòng.....	98
4.1.5. Nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng.....	99
4.1.6. Đặc điểm một số xét nghiệm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu giữa nhóm dự phòng và không dự phòng	99

4.2. Các yếu tố nguy cơ HKTMSCD ở bệnh nhân HSCC.....	100
4.2.1. Tuổi và HKTMSCD	100
4.2.2. Giới tính và HKTMSCD	101
4.2.3. Hút thuốc và HKTMSCD.....	102
4.2.4. Chỉ số khối cơ thể (BMI) và HKTMSCD	102
4.2.5. Mối liên quan giữa bệnh khi vào điều trị tại khoa HSCC và HKTMSCD	103
4.2.6. Phân tích hồi quy đa biến các nguy cơ HKTMSCD	117
4.3. Hiệu quả của điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Enoxaparin.....	118
4.3.1. HKTMS mới mắc.....	118
4.3.2. Tỷ lệ tử vong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	122
4.3.3. Tính an toàn của dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin trên bệnh nhân HSTC	123
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ	
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tỉ lệ HKTMS ở bệnh nhân HSCC không được điều trị dự phòng ...	12
Bảng 1.2:	Tỉ lệ HKTMS ở bệnh nhân HSCC được điều trị dự phòng	13
Bảng 1.3:	Các yếu tố nguy cơ HKTMS ở bệnh nhân HSCC	15
Bảng 1.4:	Bảng điểm Well's dự đoán HKTMS chi dưới	22
Bảng 1.5:	Hiệu quả dự phòng HKTMS ở bệnh nhân HSCC	35
Bảng 1.6:	Nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên dự phòng HKTMS bằng phương pháp cơ học ở bệnh nhân HSCC	38
Bảng 2.1:	Mô hình tiên lượng Padua	43
Bảng 2.2:	Bảng đánh giá BMI theo chuẩn dành riêng cho người châu Á ..	56
Bảng 3.1:	Đặc điểm về giới và dự phòng	61
Bảng 3.2:	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo các nhóm tuổi	62
Bảng 3.3:	Độ tuổi trung bình BN BV Bạch Mai và dự phòng	63
Bảng 3.4:	Độ tuổi trung bình BN BV Hữu Nghị và dự phòng	63
Bảng 3.5:	Đặc điểm chung BN nghiên cứu với dự phòng HKTMS	64
Bảng 3.6:	Phân nhóm BMI theo chuẩn cho người Châu Á	64
Bảng 3.7:	Đặc điểm lâm sàng của BN khi vào khoa HSTC	65
Bảng 3.8:	Các yếu tố nguy cơ dự báo HKTMS	66
Bảng 3.9:	Phân loại nguy cơ dự báo HKTMS theo thang điểm PADUA ...	67
Bảng 3.10:	Nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE	68
Bảng 3.11:	Đặc điểm cận lâm sàng BN nghiên cứu	69
Bảng 3.12:	Đặc điểm giảm một số yếu tố kháng đông sinh lý	70
Bảng 3.13:	Tình trạng giảm yếu tố kháng đông và dự phòng	71
Bảng 3.14:	Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm và dự phòng	71
Bảng 3.15:	Số BN bị HKTMSCD với dự phòng ở nhóm BN nghiên cứu	72
Bảng 3.16:	Tỷ lệ BN theo bảng điểm nguy cơ dự đoán HKTMS Padua	73
Bảng 3.17:	Tỉ lệ các yếu tố nguy cơ đang phơi nhiễm	74
Bảng 3.18:	Tỉ lệ các yếu tố nguy cơ mắc phải	75
Bảng 3.19:	Mối liên quan giữa tuổi, giới và HKTMSCD	76

Bảng 3.20:	Mối liên quan giữa BMI, hút thuốc và HKTMSCD	77
Bảng 3.21:	Mối liên quan giữa các thông số huyết học, đông máu và HKTMSCD	78
Bảng 3.22:	Mối liên quan giữa bệnh vào HSTC và HKTMSCD.....	79
Bảng 3.23:	Mối liên quan giữa D-Dimer và HKTMSCD	80
Bảng 3.24:	Mối liên quan giữa thang điểm Padua và HKTMSCD.....	81
Bảng 3.25:	Điểm cắt điểm Padua trong nghiên cứu.....	81
Bảng 3.26:	Mối liên quan giữa điểm APACHE II và HKTMSCD.....	83
Bảng 3.27:	Mối liên quan giữa một số kháng đông sinh lý và HKTMSCD	83
Bảng 3.28:	Liên quan giữa kháng đông sinh lý giảm và HKTMSCD	84
Bảng 3.29:	Phân tích hồi quy đơn biến các yếu tố nguy cơ và HKTMSCD....	85
Bảng 3.30:	Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ và HKTMSCD	86
Bảng 3.31:	Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ và HKTMSCD theo thời gian	87
Bảng 3.32:	Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ HKTMSCD trong nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng	88
Bảng 3.33:	Tỉ lệ HKTMSCD mới mắc và dự phòng	89
Bảng 3.34:	Thời điểm phát hiện HKTMSCD và dự phòng	90
Bảng 3.35:	Mối liên quan giữa tử vong và dự phòng.....	90
Bảng 3.36:	Mối liên quan nhóm tuổi và dự phòng ở BN bị HKTMSCD	91
Bảng 3.37:	Liên quan giữa các nhóm bệnh với dự phòng trên BN bị HKTMSCD....	92
Bảng 3.38:	Tỉ lệ tử vong ở nhóm BN bị HKTMSCD và nhóm không bị	93
Bảng 3.39:	BN giảm tiểu cầu và dự phòng	93
Bảng 3.40:	Thay đổi creatinin với dự phòng.....	94
Bảng 4.1:	Tỉ lệ các nhóm bệnh vào khoa HSTC ở các nghiên cứu	98
Bảng 4.2:	Tỉ lệ HKTMS mới mắc trong các nghiên cứu dự phòng.....	119
Bảng 4.3:	So sánh tỉ lệ HKTMSCD mới mắc của các nghiên cứu khi dùng dự phòng bằng heparin TLPTT	120
Bảng 4.4:	Tỉ lệ giảm tiểu cầu trong các nghiên cứu dự phòng	125

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm.....	70
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ BN dự phòng, BN bị HKTMSCD của BN trong nghiên cứu.....	73
Biểu đồ 3.3: Đường cong độ nhạy độ đặc hiệu điểm cắt điểm Padua < 4 & ≥ 4	82
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ HKTMSCD mới mắc và dự phòng.....	89

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1.	Sơ đồ tĩnh mạch chi dưới bên phải.....	4
Hình 1.2.	Huyết khối trong lòng tĩnh mạch sâu	5
Hình 1.3:	Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch hàng năm theo tuổi và giới tính	9
Hình 2.1.	Các tư thế, vị trí khảo sát tĩnh mạch chi dưới thực hiện trong nghiên cứu của chúng tôi	52
Hình 2.2.	Các lớp siêu âm cắt ngang không ép và có ép ở các tĩnh mạch bình thường và tĩnh mạch có huyết khối.....	53
Hình 2.3.	Máy siêu âm Philip envisor C	57
Hình 2.4.	Đầu dò Linear (L12-3)	57
Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu.....	44

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh huyết khối tĩnh mạch (HKTМ) là bệnh mạch máu thường gặp, chỉ sau nhồi máu cơ tim cấp tính và đột quy. Trên lâm sàng HKTМ biểu hiện 2 dạng đó là huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS) và thuyên tắc phổi (TTP) [1]. Huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS) là hiện tượng huyết khối làm tắc nghẽn một phần hay toàn bộ tĩnh mạch sâu, là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng do các biến chứng cấp tính và lâu dài mà bệnh lý này mang lại. Có nhiều trường hợp bệnh nhân bị HKTMS nhưng không được chẩn đoán và điều trị vì không có triệu chứng lâm sàng, những trường hợp này huyết khối có thể âm thầm lan rộng dẫn đến gây tắc mạch hoặc gây biến chứng TTP mà không có dấu hiệu báo trước. TTP là biến chứng nghiêm trọng nhất của HKTМ, TTP là nguyên nhân phổ biến gây tử vong đột ngột nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời [2], [3], [4]. Triệu chứng lâm sàng TTP thường không điển hình, có thể không có triệu chứng do bị bệnh khác che lấp, dễ nhầm với các bệnh khác đặc biệt ở bệnh nhân hồi sức cấp cứu (HSCC) [5]. Do đó nhiều trường hợp tử vong do TTP mà không được chẩn đoán hoặc chẩn đoán tử vong do nguyên nhân khác. Theo tác giả Stein Paul D và cộng sự khi khám nghiệm tử thi các trường hợp bệnh nhân tử vong khi đang nằm nội trú tại Mỹ cho thấy có đến 37,3% trường hợp tử vong là do TTP, trong số đó có đến 70% không được chẩn đoán TTP và những bệnh nhân này thường kèm các bệnh khác [6].

Bệnh nhân hồi sức cấp cứu nội khoa (HSCCNK) là những bệnh nhân đang bị mắc bệnh nặng, đe dọa tính mạng cần phải điều trị tích cực, cần phải hỗ trợ bằng máy móc thiết bị, cần phải theo dõi chặt chẽ và chăm sóc toàn diện như: sốc nhiễm khuẩn, sốc tim, suy đa tạng, hội chứng suy hô hấp cấp, rối loạn đông máu... Bệnh nhân HSCCNK có nhiều yếu tố nguy cơ bị HKTMS và TTP, có những nguy cơ có từ trước khi vào khoa HSCC như bất động, nhiễm khuẩn, ung thư, tuổi cao, suy tim, suy hô hấp và tiền sử bị

HKTM. Có những nguy cơ xuất hiện khi vào khoa HSCC như: nằm bất động, thở máy, dùng thuốc an thần, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, chạy thận nhân tạo, nhiễm khuẩn, dùng thuốc vận mạch...[2], [3]. Chẩn đoán, điều trị HKTMS, TTP trên bệnh nhân HSCCNK rất khó khăn, chẩn đoán muộn và dễ bỏ sót vì không có xét nghiệm đặc hiệu. Ngay cả khi chẩn đoán ra nhưng không còn cơ hội điều trị hoặc phức tạp vì bệnh nặng, suy đa tạng, rối loạn đông cầm máu và gây đột ngột tử vong mà không tiên lượng được.

Bệnh HKTM là có thể dự phòng được chính vì vậy việc dự phòng HKTM là rất cần thiết và quan trọng, nhưng hiện nay việc dự phòng HKTM chưa được quan tâm đúng mức, tỷ lệ dự phòng chưa cao, cách dùng chưa thống nhất, bệnh nhân được dự phòng HKTM chưa đúng và chưa đủ [1].

Trên thế giới và ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về bệnh HKTM: các yếu tố nguy cơ, chẩn đoán, điều trị và dự phòng nhưng chủ yếu ở trên bệnh nhân ngoại khoa, bệnh nhân tim mạch, bệnh nhân nội khoa và sản khoa. Nghiên cứu về bệnh HKTM trên bệnh nhân HSCC còn ít. Các dấu hiệu của bệnh không phải lúc nào cũng rõ, phương tiện chẩn đoán không phải trung tâm nào cũng có hoặc không phải lúc nào cũng thực hiện ngay được. Do đó, với mong muốn nghiên cứu để hiểu rõ thực trạng và mức độ nguy hiểm của bệnh lý này trên bệnh nhân HSCC tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu nguy cơ xuất hiện huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới lần đầu và kết quả dự phòng bằng Heparin trọng lượng phân tử thấp ở bệnh nhân hồi sức nội cấp cứu”*** nhằm mục tiêu sau:

- 1. Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới lần đầu ở bệnh nhân điều trị tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Hữu Nghị.**
- 2. Nhận xét kết quả dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới bằng Heparin trọng lượng phân tử thấp (Enoxaparin) ở nhóm bệnh nhân trên.**

Chương 1

TỔNG QUAN

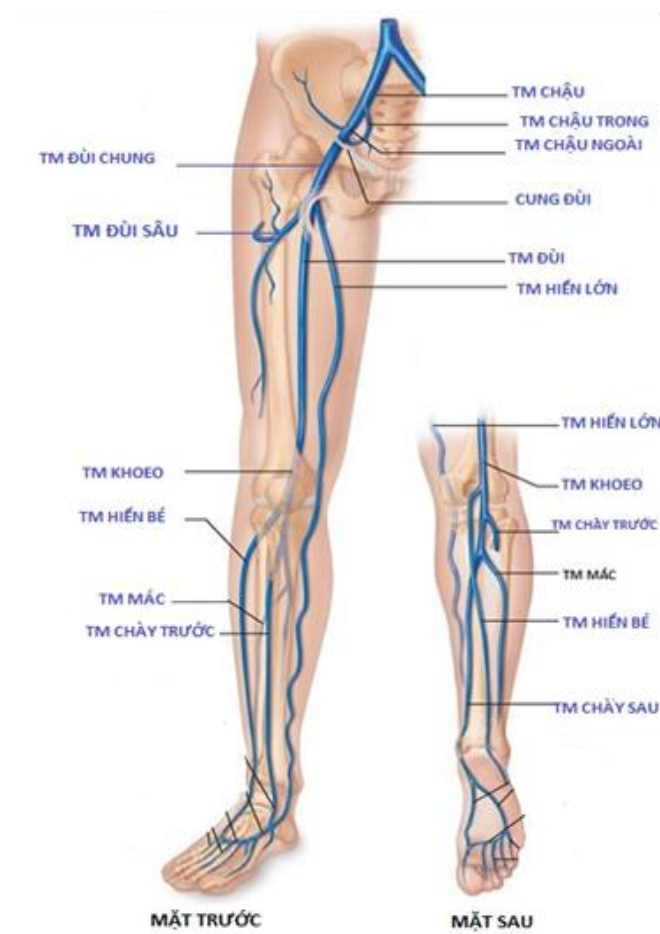
1.1. Giải phẫu học hệ thống tĩnh mạch chi dưới và bệnh HKTMS

Hệ thống tĩnh mạch chi dưới bao gồm mạng lưới tĩnh mạch nông nằm ngay dưới da. Tĩnh mạch sâu nằm sâu bên trong các lớp cơ ở chân. Máu chảy từ các tĩnh mạch nông vào tĩnh mạch sâu qua các tĩnh mạch xuyên nhỏ. Các tĩnh mạch nông và tĩnh mạch xuyên có hệ thống van một chiều giúp cho máu chảy theo một chiều về tim.

Mạng lưới tĩnh mạch nông vận chuyển khoảng 10% lượng máu tĩnh mạch chi dưới trở về tim. Mạng lưới tĩnh mạch này bao gồm tĩnh mạch hiển lớn, tĩnh mạch hiển bé và các nhánh phụ.

Mạng lưới tĩnh mạch sâu vận chuyển 90% lượng máu tĩnh mạch chi dưới trở về tim. Tĩnh mạch sâu chi dưới đi cùng với động mạch cùng tên bao gồm tĩnh mạch mào, tĩnh mạch chày trước, tĩnh mạch chày sau, tĩnh mạch khoeo, tĩnh mạch đùi nông, tĩnh mạch đùi sâu, tĩnh mạch đùi chung.

Tĩnh mạch xuyên gắn kết với các tĩnh mạch nông và các tĩnh mạch sâu. Van tĩnh mạch giúp máu lưu thông một chiều từ tĩnh mạch nông vào tĩnh mạch sâu và trở về tim. Van tĩnh mạch tạo nên do sự xếp nếp của lớp nội bì thường có hai lá, bờ tự do của van hướng về tim, có từ 100 đến 200 van ở mỗi chân. Van tập trung nhiều ở hợp lưu của các tĩnh mạch và ở phần xa của chi dưới, giảm dần ở đoạn đùi và chày [7].



Hình 1.1. Sơ đồ tĩnh mạch chi dưới bên phải

Nguồn: theo Nguyễn Văn Trí (2012) [8]

1.1.1. Một số khái niệm [9]

1.1.1.1. Huyết khối

Huyết khối là tình trạng bệnh lý do sự phát động và lan rộng bất hợp lý của phản ứng đông cầm máu của cơ thể, dẫn đến hình thành cục máu đông trong lòng mạch (bán tắc hay tắc mạch hoàn toàn lòng mạch).

1.1.1.2. Huyết khối tĩnh mạch sâu

Là tình trạng hình thành cục máu đông gây tắc một phần hoặc hoàn toàn một hoặc nhiều tĩnh mạch (TM).

1.1.1.3. Huyết khối tĩnh mạch nông chi dưới

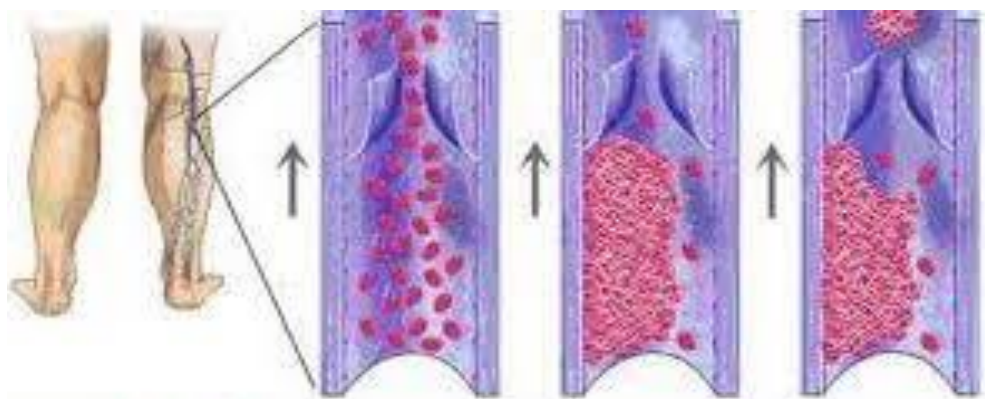
Là huyết khối xảy ra ở hệ TM nông, liên quan đến TM hiển lớn (TM hiển trong), TM hiển nhỏ (TM hiển ngoài).

1.1.1.4. Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Là thuật ngữ chung của hai thể lâm sàng của cùng một bệnh là tắc ĐMP và HKTMS các chi. Vì HKTMS hình thành trước trong các TM sâu ở chân, sau đó các phần tử từ HK bong ra, đi theo tĩnh mạch chủ dưới (TMCD) vào buồng tim phải và làm tắc nhánh ĐMP.

1.1.2. Sự hình thành huyết khối tĩnh mạch sâu

HKTMS xảy ra khi có sự thành lập huyết khối trong lòng tĩnh mạch sâu, có thể gây tắc nghẽn một phần hay toàn bộ tĩnh mạch. Sự hình thành huyết khối thường do nhiều yếu tố phối hợp, trong đó ba yếu tố chính được Virchow mô tả là tình trạng tăng đông, tổn thương lớp nội mạc và ứ trệ tuần hoàn [10], [11].



Hình 1.2. Huyết khối trong lòng tĩnh mạch sâu

Nguồn: theo Dauzat M. (1997) [12].

Dòng máu TM chảy chậm kết hợp với tình trạng tăng đông hoặc chấn thương tại chỗ thúc đẩy thành lập huyết khối chủ yếu gồm fibrin và hồng cầu. Một cách điển hình, *cục máu đỏ* gặp trong huyết khối tĩnh mạch khác với *cục máu trắng* chủ yếu gồm tiểu cầu và fibrin gặp trong huyết khối động mạch.

Bất động là sự kiện hàng đầu, vì làm giảm dòng máu do giảm co cơ. Tình trạng “ngưng trệ” này dẫn đến ứ máu trong các khoang trong cơ, đặc biệt ở bắp chân, kích hoạt quá trình tăng đông do ứ cục bộ các yếu tố đông máu đã hoạt hóa và các chất hoạt hóa quá trình đông máu và đồng thời tiêu thụ các chất ức chế quá trình đông máu [11], [13].

1.1.2.1. Diễn tiến tự nhiên của huyết khối tĩnh mạch sâu

Huyết khối tĩnh mạch chi dưới thường diễn tiến âm thầm, chỉ có 20-40% bệnh nhân có xuất hiện triệu chứng. Huyết khối mới hình thành ở đoạn gần đây gây tăng áp lực tĩnh mạch đưa đến sung huyết, tăng nhạy cảm ở chi làm sưng toàn bộ chi do tắc nghẽn dòng chảy một cách đột ngột. Khi huyết khối đã được tổ chức hoá, nó dính chặt vào thành tĩnh mạch và co nhỏ lại, phần còn lại có thể cuốn theo dòng máu và là nguồn gốc của thuyên tắc phổi. Khoảng 50% huyết khối ở vùng này nếu không được điều trị sẽ đưa đến thuyên tắc phổi [14].

Huyết khối tĩnh mạch hình thành ở đoạn xa của chi ít có biến chứng nguy hiểm hơn so với đoạn gần. Hầu hết huyết khối ở đoạn này thường ít triệu chứng nhưng chúng có thể phát triển về phía trên gây nên biến chứng nghiêm trọng.

Biến chứng cấp tính nguy hiểm nhất của huyết khối tĩnh mạch chi dưới là thuyên tắc động mạch phổi, nếu huyết khối lớn làm tắc các nhánh động mạch phổi lớn gây thuyên tắc phổi lớn, nguy cơ tử vong rất cao. Đa số các trường hợp huyết khối gây lấp mạch phổi có nguồn gốc từ huyết khối tĩnh mạch chi dưới. Đối với những trường hợp tắc các nhánh nhỏ thường ít có triệu chứng lâm sàng nhưng hậu quả lâu dài sẽ gây xẹp phổi và tăng áp động mạch phổi.

Tắc nghẽn tĩnh mạch chi dưới kéo dài do huyết khối dẫn đến suy van tĩnh mạch và làm tăng áp lực tĩnh mạch mạn tính, gây nên hội chứng hậu huyết khối và cũng là nguyên nhân của huyết khối tái phát, có đến 28% BN HKTMS sẽ dẫn đến hội chứng hậu huyết khối trong 5 năm [15].

1.1.2.2. Các vị trí thường gặp của huyết khối tĩnh mạch sâu

Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới có thể ở đoạn xa khi chỉ ảnh hưởng các tĩnh mạch vùng bắp chân (tĩnh mạch sâu bắp chân) hay ở đoạn gần khi ảnh hưởng các vùng trên gối (từ tĩnh mạch khoeo trở lên).

Huyết khối tĩnh mạch sâu thường khởi đầu ở bắp chân. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng đều là huyết khối tĩnh mạch đoạn gần. Chỉ 20-30% bệnh nhân có triệu chứng là huyết khối đoạn xa.

Phân biệt huyết khối đoạn gần và đoạn xa đơn độc rất quan trọng. Điều này là do hầu hết các biến chứng thuyên tắc huyết khối xảy ra đều liên quan đến huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn gần. HKTMS đoạn xa đơn độc thường không gây triệu chứng và ít gây thuyên tắc phổi trên lâm sàng. Trong diễn tiến của huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn xa, 20-25% các trường hợp không điều trị với Heparin sẽ lan rộng đến đoạn gần và nếu có điều trị thì tỉ lệ này là 10%. Thông thường, quá trình lan rộng diễn ra trong vòng 7 ngày kể từ khi khởi phát [16].

1.1.3. Biến chứng của bệnh HKTMS

Biến chứng cấp tính nguy hiểm nhất của huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMS) là thuyên tắc động mạch phổi (ĐMP), nếu huyết khối lớn làm tắc các nhánh động mạch phổi lớn gây thuyên tắc trên diện rộng, nguy cơ tử vong rất cao. Khoảng 90% huyết khối gây tắc ĐMP có nguồn gốc từ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (HKTMSCD). Đối với những trường hợp tắc các nhánh nhỏ thường ít có triệu chứng lâm sàng nhưng hậu quả lâu dài gây xẹp phổi, tăng áp lực động mạch phổi. 50% bệnh nhân HKTMSCD có thuyên tắc ĐMP mà không có triệu chứng, 70% bệnh nhân thuyên tắc ĐMP có HKTMSCD. Tắc

ngheñ tĩnh mạch chi dưới kéo dài do huyết khối dẫn đến suy van tĩnh mạch và làm tăng áp lực tĩnh mạch mạn tính, gây nên hội chứng hậu huyết khối và cũng là nguyên nhân của huyết khối tái phát, có đến 28% BN HKTMS sẽ dẫn đến hội chứng hậu huyết khối trong 5 năm [17].

1.1.3.1. Thuyên tắc phổi cấp: Khoảng 50-60% số trường hợp HKTMS dẫn tới TTP cấp, nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân TTP lớn hơn nhiều so với nhóm HKTMS. Bên cạnh đó khả năng tái phát trong nhóm TTP gấp 3 lần so với nhóm HKTMS. TTP cấp gây trở ngại cho việc lưu thông tuần hoàn tưới máu và trao đổi khí ở phổi. Áp lực động mạch phổi tăng khi động mạch phổi bị tắc nghẽn > 30-50% tổng diện tích mặt cắt ngang của động mạch phổi. Khi có TTP dẫn đến tăng tiết các chất trung gian hóa học, giải phóng tromboxan A2 và serotonin gây co mạch, hậu quả là tăng sức cản mạch phổi sau. Suy tim phải do tình trạng quá tải áp lực được coi là nguyên nhân chính gây tử vong ở TTP [18].

1.1.3.2. Tăng áp phổi do huyết khối thuyên tắc mạn tính (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension-CTEPH): là một biến chứng của thuyên tắc phổi cấp, nguyên nhân do huyết khối xơ hóa gây tắc nghẽn động mạch phổi lớn kết hợp với các tổn thương bệnh lý mạch máu nhỏ, khi áp lực động mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg với áp lực mao mạch phổi hít ≤ 15 mmHg; và có ít nhất một khiếm khuyết được phát hiện khi chụp xạ hình thông khí/ tưới máu phổi (perfusion CT scanning) hoặc tắc nghẽn thân ĐMP, hoặc ĐMP thùy, nhánh, dưới nhánh trên kết quả chụp cắt lớp vi mạch đa dãy động mạch phổi. Tỷ lệ bị CTEPH dao động từ 0,4% đến 9,1%, có liên quan chặt chẽ với tiền sử HKTMS. Nguyên nhân do tắc nghẽn, xơ vữa không giảm trong các động mạch phổi lớn, kết hợp với bệnh lý mạch máu nhỏ ở một số bệnh nhân làm tăng sức cản mạch phổi (pulmonary vascular resistance PVR) gây tăng áp phổi tiến triển, suy tim phải dẫn đến BN tử vong. CTEPH nếu không được điều trị, nó có tiên lượng xấu. Nghiên cứu những năm 1980, tỷ lệ tử vong trong 3 năm đầu đối với CTEPH là > 50% [19].

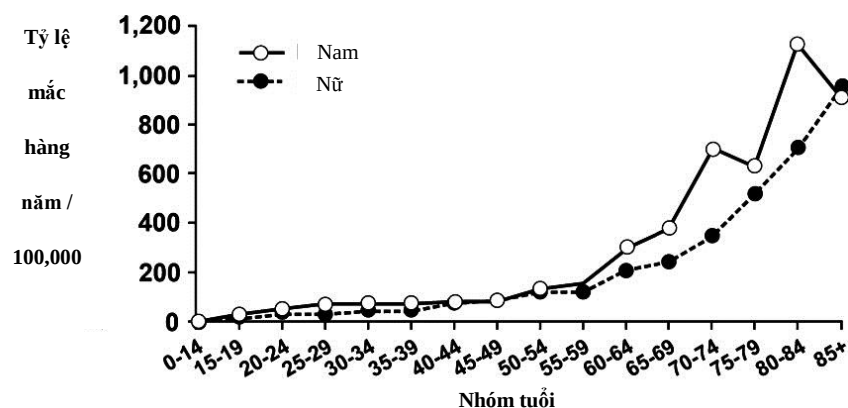
1.1.3.3. Hội chứng hậu huyết khối

Hội chứng hậu huyết khối (HCHHK) là những triệu chứng của suy tĩnh mạch mạn tính (đau, phù, loạn dưỡng, loét) xuất hiện thứ phát sau khi bị HKTMSCD. Là biến chứng mạn tính hàng đầu của HKTMSCD. HCHHK xuất hiện ở 20-50% trong 2 năm bệnh nhân bị HKTMSCD và làm suy giảm chất lượng cuộc sống của họ. Hội chứng này xảy ra cả khi đã điều trị chống đông. 5-10% HCHHK nặng và trầm trọng và tăng theo tuổi. HKTMSCD gây ra phản ứng viêm, tổn thương van TM, tắc TM tồn lưu do HK dẫn đến dòng trào ngược, tăng ALTm dẫn đến ứ đọng TM, biến đổi vi tuần hoàn, viêm gây ra phù, loạn dưỡng, loét [15].

1.2. Dịch tễ học HKTMS trên thế giới và Việt Nam.

1.2.1. Dịch tễ học HKTMS trên thế giới và Việt Nam.

Bệnh HKTMS là một bệnh lý thường gặp. Hàng năm trên thế giới tỉ lệ HKTMS mới mắc dao động từ 0,5/1000-2/1000 người. Bệnh HKTMS tăng theo tuổi và tỷ lệ nam: nữ = 1,2 : 1. Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn một chút ở phụ nữ trong các năm sinh đẻ, trong khi tỷ lệ mắc bệnh sau tuổi 45 nói chung ở nam giới cao hơn [20].



Hình 1.3: Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch hàng năm theo tuổi và giới tính [20]

Tại Mỹ, số ca HKTMS mới mắc mỗi năm có khoảng 100.000 đến 300.000 trường hợp, số người tử vong do HKTMS nhiều hơn số người tử vong do AIDS và ung thư cộng lại. Mỗi năm có khoảng 2 triệu người bị

HKTMS, trong đó có khoảng 600.000 trường hợp bị TMP, khoảng 60.000 người tử vong, chi phí điều trị mỗi ca HKTMS trung bình 12.000 - 15.000 đô la, năm 2014 Mỹ đã phải chi cho điều trị HKTMS khoảng 7-10 tỷ đô la [21], [22]. Tỷ lệ mới mắc HKTMS ở người châu Âu là 117-117,7 mỗi 100.000 người/ năm [23], [24]. Nghiên cứu 6 nước ở Châu Âu gồm: Pháp, Anh, Italy, Đức, Thụy Điển và Tây Ban Nha hàng năm có khoảng 465.715 trường hợp bị HKTMS, trong đó có 295.982 trường hợp TMP (63,55%), 370.012 trường hợp tử vong có liên quan đến HKTMS (79,45%) [25]. Tại Anh chi phí cho HKTMS khoảng 343 - 382 triệu USD, chi phí còn tăng lên do các biến chứng của HKTMS. Điều trị dự phòng có hiệu quả giảm tử vong do HKTMS [26]. Nghiên cứu tại Châu Á cho thấy, tỷ lệ HKTMS trên bệnh nhân của châu lục này tương đương với bệnh nhân châu Âu. Năm 1998, tại Hồng Kông đã khảo sát về bệnh lý HKTMS và cho biết tỷ lệ mới mắc HKTMS trên những bệnh nhân nhập viện là 2,7/10.000 bệnh nhân, tương tự như báo cáo của tác giả Malaysia năm 1990 thực hiện tại Kuala Lumpur là 2,8/10.000 bệnh nhân nhập viện. Trong năm 1992, Kueth và cộng sự nghiên cứu tại Singapore cho thấy tỷ lệ mới mắc trên những bệnh nhân nhập viện là 7,9/10.000 bệnh nhân. Tỷ lệ HKTMS trong dân số thường được ước lượng thấp hơn so với tỷ lệ bệnh thật sự. Nhiều nghiên cứu tử thi tiết cho thấy khoảng 80% các trường hợp HKTMS và thuyên tắc không được chẩn đoán, thậm chí cả khi chúng gây ra những cái chết đột ngột. Vì thế, tỷ lệ hiện mắc HKTMS trong dân số chắc chắn cao hơn nhiều [23], [27].

Ở nước ta chưa có nghiên cứu nào thống kê về tỷ lệ HKTMS trên dân số cả nước. Theo thống kê số bệnh nhân vào điều trị tại Viện Tim mạch Việt Nam trong những năm gần đây cho thấy tỷ lệ HKTMS tăng lên: từ tháng 6 năm 1996 đến tháng 12 năm 2000 có 148 bệnh nhân bị HKTMS nhập viện, 3 năm tiếp theo tỷ lệ HKTMS tăng lên là 163 bệnh nhân nhập viện [28].

1.2.2. Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân nội khoa nằm viện

Tỷ lệ HKTMS trên bệnh nhân nội khoa khá cao, nhiều nghiên cứu tử thiết cho thấy 70-80% các trường hợp tử vong trong bệnh viện do thuyên tắc phổi không có liên quan đến phẫu thuật mà do bệnh nhân nội khoa. Tại Hoa Kỳ, hằng năm có hơn 200.000 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị HKTMS, trong đó có đến 36% các trường hợp là bệnh nhân nội khoa [23]. Heijboer H và cộng sự đã nghiên cứu trên 625 bệnh nhân HKTMS trong 15 năm cho thấy tỷ lệ HKTMS ở bệnh nhân nhập viện vì bệnh nội khoa cấp tính và phẫu thuật hầu như bằng nhau (22% - 24%). Meyer Michel Samana và cộng sự thực hiện nghiên cứu về hiệu quả dự phòng HKTMS trên 1.102 bệnh nhân nội khoa cho thấy tỷ lệ HKTMS trên nhóm không được điều trị dự phòng là 14,9%. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy, tỷ lệ HKTMS trên bệnh nhân nội khoa không có dự phòng huyết khối thay đổi từ 10% đến 26% [27].

HKTMS không triệu chứng ở bệnh nhân nội khoa có tỷ lệ cao. Emmanuel Oger Luc Bressollette và cộng sự nghiên cứu 211 bệnh nhân nội khoa nội trú, tất cả bệnh nhân được siêu âm tĩnh mạch 2 lần. Lần thứ nhất thực hiện ngay lúc nhập viện. Lần thứ hai thực hiện sau đó 5 ngày, cho thấy tỷ lệ HKTMS không triệu chứng là 17% [24]. HKTMS ở BN đột quỵ 55%, HKTMS ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim là 24%, trên bệnh nhân suy tim tỷ lệ HKTM là 40% và tăng đến 100% trên bệnh nhân có tổn thương tuỷ sống [26].

Tại Việt Nam, Đặng Vạn Phước và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trên 304 bệnh nhân nằm viện vì bệnh nội khoa cấp tính tại các bệnh viện lớn trong thành phố cho thấy tỷ lệ HKTMS không triệu chứng là 28%. Trong đó, hai yếu tố nguy cơ nền nổi bật là bất động (92,8%) và tuổi > 65 (64,7%) [29]. Năm 2004 nghiên cứu PROVE (Prospective Registry On Venous thromboembolic Event) nghiên cứu các yếu tố nguy cơ HKTMS, nghiên cứu 3527 bệnh nhân ở 254 trung tâm tại 19 nước Châu Á trong đó có Việt Nam tham gia cho thấy: HKTMS không hiếm gặp và đang gia tăng tại Việt Nam, bệnh nội khoa:

58,5% (41/70 BN), can thiệp phẫu thuật: 13% (9/70BN), chấn thương không phẫu thuật: 9% (6/70BN), mang thai, sau sinh: 23% (16/70BN) và dự phòng tốt hơn điều trị [30].

1.2.3. Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nằm khoa hồi sức cấp cứu nội khoa

Các nghiên cứu về HKTMS trong HSTC cho thấy tỷ lệ HKTMS trên bệnh nhân hồi sức cấp cứu không được dự phòng HKTMS thì tỷ lệ mắc HKTMS là từ 13-31%, còn trên bệnh nhân được dự phòng HKTMS thì tỷ lệ bị HKTMS còn từ 5,4-23,6% tùy theo từng nhóm bệnh khác nhau kèm theo [3].

Bảng 1.1: Tỷ lệ HKTMS ở bệnh nhân HSCC không được điều trị dự phòng [3]

Tác giả năm	Thiết kế NC	Đối tượng	PP chẩn đoán HKTMS	Số BN	HKTMS (%)
Moser và CS. 1981	Thuần tập tương lai	HSCC hô hấp	Quét fibrinogen gắn I trong 3-6 ngày	23	13
Cade và CS. 1982	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có mù	HSCC chung	Quét fibrinogen gắn I trong 4-10 ngày	59	29
Kapoor và CS. 1999	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có mù	HSCC	Siêu âm Doppler mạch có nén lúc vào và 3 ngày 1 lần	390	31
Fraisse và CS. 2000	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có mù	COPD nặng, thở máy > 48 giờ	Siêu âm Doppler mạch có nén hàng tuần và chụp mạch	85	28

Bảng 1.2: Tỷ lệ HKTMS ở bệnh nhân HSCC được điều trị dự phòng [3]

Tác giả năm	Thiết kế NC	Đối tượng	PP chẩn đoán HKTMS	PP dự phòng	Số BN	HKTMS (%)
Ibrahim và CS 2002	Thuần tập	HSCCNK, thời máy > 7 ngày	Siêu âm Doppler mạch có nén hàng tuần	UFH TDD 5000 UI x 2 lần/ngày	110	23,6
Cook và CS. 2005	Thuần tập	HSCC nội - ngoại khoa	Siêu âm Doppler mạch có nén 48 giờ sau khi vào viện, 2 lần 1 tuần và khi có triệu chứng LS	UFH TDD 5000 UI x 2 lần/ngày	261	9,6
PROTECT 2011	Thử nghiệm LS ngẫu nhiên có mù	HSCC nội - ngoại khoa	Siêu âm Doppler mạch có nén 48 giờ sau khi vào viện, 2 lần 1 tuần và khi có triệu chứng LS	UFH TDD 5000 UI/ Dalteparin 5.000 UI/ cộng với giả được	3764	5,4

Phần lớn bệnh nhân trong HSCC có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS. Tỷ lệ thực sự của HKTMS trong số này dao động từ 5% đến 33% tùy thuộc vào từng nhóm bệnh kèm theo. Mặc dù có nhiều phương pháp để chẩn đoán bệnh, tuy nhiên chẩn đoán sớm trường hợp HKTMS thường khó, dễ nhầm lẫn do các triệu chứng lâm sàng không đầy đủ và đặc hiệu, bị che lấp do các bệnh khác của bệnh nhân. Vì vậy dễ bỏ sót, không chẩn đoán, thậm chí còn xem nhẹ bệnh HKTMS, cho rằng tỉ lệ bệnh thấp, chỉ chú ý việc điều trị bệnh chính, không điều trị dự phòng HKTMS dẫn đến các biến chứng ảnh hưởng đến tính mạng, điều trị tốn kém và gây tử vong [3], [31].

Joynt GM và cộng sự nghiên cứu tỉ lệ HKTMS trên bệnh nhân nội khoa nằm ở khoa chăm sóc tích cực tại Trung Quốc, chẩn đoán bằng siêu âm doppler cho thấy tỉ lệ HKTMS là 19%, trong đó chỉ có 27% bệnh nhân có

triệu chứng lâm sàng của HKTMS, 73% bệnh nhân có HKTMS mà không có triệu chứng. Thomas ST Li và cộng sự đã nghiên cứu tại khoa HSCC bệnh viện Hồng Kông, trong thời gian nghiên cứu 9 tháng bằng cách siêu âm 80 bệnh nhân thì có 15 bệnh nhân (19%) bị HKTMS (khoảng tin cậy 95%, 14-23%), trong đó có 9/15 (60%) bệnh nhân bị HKTMS dưới khớp gối [32].

Tại Việt Nam, Phạm Anh Tuấn khảo sát 58 bệnh nhân nằm tại khoa Hồi sức tích cực (ICU) tại bệnh viện Trung Vương có 13 trường hợp có huyết khối. Tỷ lệ mắc HKTMS trên bệnh nhân điều trị khoa ICU khá cao là 22,4%. Huyết khối tĩnh mạch sâu phát hiện ở 1 chân nhiều hơn 2 chân (77,5% so với 22,5%), huyết khối có thể xuất hiện ở nhiều vị trí khác nhau trong hệ thống tĩnh mạch: tĩnh mạch đùi (75%), tĩnh mạch chậu (35%); 85% các trường hợp huyết khối là tắc bán phần, 15% tắc hoàn toàn. Siêu âm Doppler mạch máu lần 1 phát hiện 17,5% bệnh nhân có huyết khối, lần 2 phát hiện thêm 5,2% bệnh nhân có huyết khối [33]. Huỳnh Văn Ân và cộng sự đã nghiên cứu trên 54 bệnh nhân điều trị tại khoa chăm sóc tích cực BV Nhân dân Gia Định cho thấy tỷ lệ HKTMS khá cao 46% sau 1 tuần và tăng thêm 17% số còn lại sau 2 tuần [34].

1.3. Một số yếu tố nguy cơ HKTMS ở bệnh nhân HSCC

Bệnh nhân vào điều trị tại khoa HSCC là những bệnh nhân rất nặng, chức năng các cơ quan bị suy cần phải hỗ trợ bằng các phương tiện máy móc, thuốc... nguy cơ tử vong cao nếu không được chẩn đoán, điều trị và thường là tuyên cuối của tất cả các khoa khác, do đó các BN này có đầy đủ các mặt bệnh, có đủ các yếu tố nguy cơ HKTMS nói chung như: tuổi, bất động, béo phì, tiền sử bản thân hoặc gia đình bị HKTMS... Khi vào khoa HSCC bệnh nhân có thể có thêm các nguy cơ: bất động, an thần, catheter tĩnh mạch trung tâm, thận nhân tạo, thở máy, nhiễm khuẩn...

Bảng 1.3. Các yếu tố nguy cơ HKTM ở bệnh nhân HSCC [3]

Yếu tố nguy cơ HKTM chung	Yếu tố nguy cơ mắc phải trong HSCC
Tuổi	Nhiễm khuẩn
Tiền sử HKTM	Dùng thuốc vận mạch
Tiền sử ung thư	Suy hô hấp/ suy tim
Bất động	Dùng thuốc an thần
Béo phì	Thở máy
Có thai	Suy thận giai đoạn cuối
Chấn thương, chấn thương cột sống	Catheter TM trung tâm
Phẫu thuật gần đây	Nhồi máu cơ tim
Đột quỵ	

Ở bệnh nhân HSCC có thể có nhiều yếu tố nguy cơ và các yếu tố nguy cơ này có xu hướng tích lũy. Hơn 80% BN bệnh nội khoa cấp tính có từ 2 yếu tố nguy cơ TTHKTM trở lên. Tuổi cao, nhiễm trùng hô hấp nặng và suy tim là 3 yếu tố nguy cơ HKTM thường gặp nhất [35]. Hiện nay nhiều yếu tố nguy cơ đối với HKTMS đã được nhận biết rõ và tỷ lệ HKTMS có tương quan với số yếu tố nguy cơ. Ở BN không có yếu tố nguy cơ, tỷ lệ HKTMS là 11%. Ở BN có 3 yếu tố nguy cơ, tỷ lệ này là 50%. Tại Việt Nam, tỷ lệ HKTMS ở nhóm BN nội khoa có nguy cơ là 28,3% [36].

1.3.1. Bệnh nhân thở máy và HKTMS

Bệnh nhân thở máy, có tình trạng máu trở về tim giảm, tuần hoàn hô hấp ứ trệ, bên cạnh đó bệnh nhân thường được dùng an thần để bất động đã làm tăng nguy cơ thuyên tắc HKTMS. Emad H và cộng sự (2002) nghiên cứu 110 bệnh nhân cần thông khí cơ học > 7 ngày, tất cả bệnh nhân đều được dự phòng HKTMS cho thấy 26/110 bệnh nhân (23,6%) bị HKTMS, thời gian thở máy ở nhóm bệnh nhân HKTMS kéo dài hơn [37].

1.3.2. Đợt cấp bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn và HKTMS

Đợt cấp bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn làm tăng nguy cơ HKTMS do bất động, do viêm, do tiền sử hút thuốc, tình trạng tăng đông và thường kèm theo suy tim. Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong trong vòng 1 năm ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn có HKTMS là cao hơn nhóm không bị HKTMS (61.9% vs. 31.8%, $p = 0.013$) [38]. Kim và cộng sự (2014) nghiên cứu 3690 bệnh nhân bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn giai đoạn GOLD II-IV cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm bị HKTMS có chỉ số BMI cao, hút thuốc, sử dụng oxy nhiều hơn, điểm chất lượng cuộc sống tồi hơn, khó thở và suy hô hấp nhiều hơn nhóm bệnh nhân không bị HKTMS. Khi phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ, BMI, tràn khí màng phổi, bệnh mạch ngoại biên, và suy tim sung huyết làm tăng đáng kể tỷ lệ chênh lệch của HKTMS [39]. Phân tích gộp các nghiên cứu đăng tải trên Medline từ 1966-2003, ghi nhận HKTMS chỉ dưới xảy ra khoảng 5 - 29% bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính phải nhập viện. Tại Việt Nam, tỷ lệ HKTMS ở BN đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là 36,4% [40].

1.3.3. Nhồi máu cơ tim, suy tim và HKTM

Nhồi máu cơ tim có mối liên quan với HKTMS, nguy cơ mắc HKTMS ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim nằm viện khoảng 20% trong đó chỉ có 2% là có triệu chứng. Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp thường có yếu tố nguy cơ khác phối hợp như tuổi cao, bất động tại giường và tình trạng ứ trệ tuần hoàn do suy tim ứ huyết, do đó chưa chứng minh được nhồi máu cơ tim đơn thuần là yếu tố nguy cơ độc lập của HKTMS. Suy tim ứ huyết dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch, kết hợp với tình trạng bất động của BN suy tim, làm tăng tình trạng ứ đọng máu tĩnh mạch, giảm lượng máu từ tâm thất, giảm huyết áp, độ đặc máu cao, đa hồng cầu thứ phát dẫn đến HKTM [41].

Nghiên cứu SIRIUS (2004) thực hiện trên nhóm bệnh nhân nội khoa ngoại trú không có bệnh phổi mạn, cho thấy suy tim mạn tính có liên quan độc lập với TTHKTM (OR 2,93; khoảng tin cậy (KTC) 95%: 1,55-5,56). Tỷ lệ HKTMS của BN suy tim NYHA III/IV không được dự phòng là 14,6% [42]. Suy tim là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTM và nguy cơ HKTM tăng rõ rệt khi phân suất tống máu thất trái giảm. Ở bệnh nhân có phân suất tống máu < 20%, nguy cơ HKTM tăng đến 38,3 lần (OR 38,3; KTC 95%: 9,6-152,5). Những kết quả này chứng minh sự cần thiết việc sử dụng thuốc chống đông máu ở những bệnh nhân suy tim [43].

Nghiên cứu THE PRINCE (thromboEmbolism prevention in cardiopulmonary disease with enoxaparin) (1999) thực hiện trên 665 BN nhập viện có bệnh hô hấp hoặc suy tim nặng, khoảng 1/2 BN có suy tim NYHA III/IV. BN được dự phòng HKTM bằng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin không phân đoạn. Tỷ lệ TTHKTM là 8,4-10,4%. Kết quả cho thấy BN suy tim NYHA III và IV có nguy cơ HKTM cao hơn BN suy hô hấp [44].

Nghiên cứu tại Nhật bản cho thấy tỷ lệ mắc DVT ở bệnh nhân suy tim là 11,2%, và tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở những bệnh nhân suy tim NYHA IV (NYHA II: 4,4%, NYHA III: 4,8%, NYHA IV: 25,5%, $p < 0,01$). Như vậy nguy cơ HKTM tương quan với mức độ nghiêm trọng của suy tim [45].

Nghiên cứu INCIMEDI (2010), nghiên cứu đa trung tâm tại Việt Nam, thực hiện trên 503 BN nhập viện vì bệnh lý nội khoa cấp tính: nhiễm trùng cấp (62%), suy hô hấp cấp (39%), tai biến mạch máu não (nhũn não) cấp (24%), suy tim cấp (20%) và nhồi máu cơ tim cấp (2%). Có 79% BN trong tình trạng bất động, 9% bị béo phì, 3% bị giãn TM, 2% có thai hoặc sau sinh và 1% dùng liệu pháp hormone thay thế. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ HKTMS không có triệu chứng ở BN nội khoa nhập viện là 21%. Tỷ lệ HKTMS ở nhóm BN suy tim nặng (NYHA III/IV) là 24,5% [46].

1.3.4. Nhiễm trùng và HKTMS

Nhiễm trùng cấp là yếu tố nguy cơ độc lập của TTHKTM. Nghiên cứu MEDENOX, nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng với giả dược cho thấy nhiễm trùng cấp là yếu tố nguy cơ độc lập của TTHKTM ở bệnh nội khoa nằm viện [42]. Nhiễm trùng làm tăng đông máu, thay đổi chức năng nội mạc mạch máu do đó ảnh hưởng đến tình trạng lưu thông máu. Nhiễm trùng luôn đi kèm hiện tượng viêm, nhiều nghiên cứu cho thấy những bệnh lý viêm không nhiễm trùng như viêm đại tràng, viêm khớp dạng thấp cũng làm tăng nguy cơ HKTMS. Bên cạnh đó BN nhiễm khuẩn nặng còn có các yếu tố nguy cơ gây HKTMS khác như thông khí cơ học, catheter nội mạch, các nguy cơ hoạt hóa quá trình đông máu (ví dụ tiểu cầu, yếu tố nội mạch, các yếu tố đông máu), làm giảm fibrin máu. BN nhập HSCC, số lượng bạch cầu $> 13\text{G/l}$, tụt huyết áp, thiếu máu tổ chức và cần dùng thuốc vận mạch cũng là nguy cơ dẫn đến HKTMS [1], [47].

Tại Việt Nam, tỷ lệ HKTMS ở bệnh nhân nhiễm trùng cấp là 28,9% [48].

1.3.5. Suy thận và HKTMS

Hasan M và cộng sự (2013) đã nghiên cứu 798 bệnh nhân, 27.2% suy thận cấp, 10.1% suy thận mạn. Heparin không phân đoạn được dùng tương tự nhau trong 5 nhóm, Heparin TLPTT được dùng ít hơn. 7,6% bệnh nhân chức năng thận bình thường bị HKTMS, 7,8% bệnh nhân suy thận cấp bị HKTMS, 2,6% bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối bị HKTMS. Suy thận cấp và suy thận mạn giai đoạn cuối không phải yếu tố nguy cơ độc lập trong bệnh nhân HSCC [49].

1.3.6. Catheter tĩnh mạch trung tâm và HKTMS

Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm là một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân HSCC bị HKTMS, đặc biệt khi đặt catheter tĩnh mạch đùi, thường xuất hiện HKTMS sau 1 ngày và không có triệu chứng [50]. Huyết khối liên quan đến catheter đa số là không có triệu chứng, thường xuất hiện trong 30 ngày đầu,

khoảng 11% có thể dẫn đến tắc động mạch phổi, 15-30% dẫn đến hội chứng hậu huyết khối. Tỷ lệ huyết khối với catheter tĩnh mạch dưới đòn là 2-10%, tỷ lệ này tăng lên 10-69% với catheter tĩnh mạch đùi và 40-56% với catheter tĩnh mạch cảnh trong [51], [52]. Tại khoa HSCC, catheter TM trung tâm là yếu tố nguy cơ HKTMs và thường gặp ở những bệnh nhân lớn tuổi, thường gặp ở catheter tĩnh mạch đùi, khi catheter được đặt trong một tình huống khẩn cấp, trường hợp đặt catheter khó, sai vị trí và ở những bệnh nhân không được điều trị heparin [51]. Trong HSCC, những BN bị HKTMs có catheter nguy cơ nhiễm trùng huyết cao gấp 2,62 ($p = 0,011$). Nhiễm khuẩn huyết có thể gây ra tình trạng tăng đông và hình thành huyết khối đặc biệt ở những BN có đặt catheter TM trung tâm [53], [54].

1.3.7. Thuốc vận mạch và HKTMs

Trong HSCC thường xuyên sử dụng thuốc vận mạch vì sốc, suy tim nặng... Sử dụng thuốc vận mạch là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMs (tỷ số nguy cơ 2.8, độ tin cậy 95% khoảng tin cậy 1,1-7,2) [55]. HKTMs là bệnh thường gặp ở BN nằm điều trị tại khoa HSTC mặc dù đã điều trị dự phòng bằng heparin TLPTT tiêm dưới da, cơ chế có thể do giảm sự hấp thu của heparin tiêm dưới da liên quan đến sự co mạch của các mạch máu ngoại vi. Cơ chế này giải thích các hoạt động yếu tố anti-Xa thấp hơn sau khi dự phòng huyết khối bằng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) ở những bệnh nhân bị bệnh nặng đang dùng thuốc vận mạch [56].

1.3.8. Dùng thuốc an thần và HKTMs

Trong việc chăm sóc và điều trị BN HSCC, thuốc an thần và giảm đau thường được sử dụng, đặc biệt hay sử dụng ở bệnh nhân sốc, nhồi máu cơ tim, thông khí nhân tạo, phẫu thuật, thủ thuật, bệnh nhân ung thư... với mục đích bất động, thở theo máy, giảm đau. Khi BN bất động hoặc giảm vận động kéo dài dẫn đến ứ trệ tuần hoàn là điều kiện thuận lợi để khởi động quá trình đông máu. Mặt khác thuốc an thần còn gây tăng prolactin máu, tăng antiphospholipid trên màng tế bào dẫn đến tăng kết tập tiểu cầu. HKTMs càng dễ xuất hiện ở trên bệnh

nhân có bệnh nền là yếu tố nguy cơ gây HKTMs ở những bệnh nhân tại khoa HSTC như: tuổi cao, ung thư, suy tim, nhiễm khuẩn, thiếu dịch, sốc. Tuy nhiên thuốc an thần không phải là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMs [57-58].

1.4. Sự phối hợp giữa các yếu tố nguy cơ

Đa số bệnh nhân nằm viện vì bệnh lý nội khoa cấp tính có nhiều yếu tố nguy cơ TTHKTMs, các yếu tố nguy cơ này có xu hướng tích lũy. Bệnh nhân có yếu tố tăng đông hoặc có tiền sử huyết khối/ thuyên tắc sẽ bị gia tăng nguy cơ HKTMs. Người ta nhận thấy tỉ lệ HKTMs có tương quan với số yếu tố nguy cơ. Ở bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ, chẩn đoán HKTMs 11%, ở bệnh nhân nghi ngờ chẩn đoán HKTMs 20-30% và ở bệnh nhân có 3 yếu tố nguy cơ, có tỉ lệ này tăng lên tới 50%. Một số nghiên cứu đã xác nhận tỉ lệ HKTMs gia tăng tỉ lệ thuận với số yếu tố nguy cơ [59].

Năm 2012 ACCP đưa ra mô hình tiên lượng PADUA để tiên lượng nguy cơ HKTMs cho bệnh nhân nội khoa nằm viện, điểm PADUA ≥ 4 điểm: có nguy cơ cao bị HKTMs, điểm PADUA < 4 điểm: có nguy cơ thấp bị HKTMs [2].

1.5. Chẩn đoán HKTMsCD

HKTMsCD thường gây triệu chứng cấp tại chỗ sưng, đỏ và đau ở chân bị huyết khối, lâu dài HKTMsCD gây hội chứng hậu huyết khối, suy TM, loét hoại tử. Về toàn thân HKTMsCD có thể gây TTP, tăng áp ĐM phổi mạn.

1.5.1. Lâm sàng [60]

a. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng HKTMsCD không đặc hiệu, có thể có những biểu hiện sau ở bên chân bị huyết khối:

Đau: Có thể đau vùng cẳng chân và/hoặc vùng đùi, vị trí thay đổi, xuất hiện tự nhiên, đau tăng khi sờ.

Hoặc chỉ có cảm giác như bị bó chặt hoặc thấy nặng chân, cảm giác căng tức chân.

b. Triệu chứng thực thể: Khám và so sánh ở cả hai chân

- Tím nhẹ bàn chân, thay đổi màu sắc da, hoặc nổi ban đỏ.
- Sưng to một bên chân.
- Tăng nhiệt độ tại chỗ một bên chân.
- Phù mắt cá chân.
- Giảm sự du đưa thụ động, tăng trương lực cơ một bên chân.
- Giãn tĩnh mạch nông.
- Đau dọc đường đi của tĩnh mạch khi sờ nắn.

- Viêm mô tế bào: Viêm mô tế bào là một chẩn đoán lâm sàng bao gồm nhóm các triệu chứng đỏ, sưng phù, tăng nhạy cảm khu trú ở một vùng da và mô dưới da kèm theo triệu chứng toàn thân sốt hay mệt mỏi khó chịu.

- Dấu hiệu Hopmans: Duỗi thẳng chân bệnh nhân, gấp đột ngột bàn chân. Nếu xuất hiện đau vùng bắp chân tức Hopman (+).

- Nghiệm pháp bóp khối cơ sau cẳng chân: Bóp nhẹ vào khối cơ sau cẳng chân từ sau ra trước. Nếu có HKTMS vùng cẳng chân thì bệnh nhân thường có cảm giác đau.

Các triệu chứng mạn tính: Hội chứng hậu huyết khối, suy tĩnh mạch, loét hoại tử chi.

Triệu chứng toàn thân có tắc ĐMP hoặc tăng áp phổi mạn tính.

Có thể sốt nhẹ, mạch nhanh.

Triệu chứng lâm sàng của HKTMS thường không điển hình. Do vậy, dựa vào bảng điểm nguy cơ của bệnh nhân, các dấu hiệu, triệu chứng để phân tầng nguy cơ, có 3 mức: nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao.

Bảng 1.4. Bảng điểm Well's dự đoán HKTMS chi dưới [62]

Well's score		Điểm
<i>Yếu tố nguy cơ</i>		
Ung thư hoạt động (đang điều trị hoặc trong vòng 6 tháng trước)		+ 1
Liệt, yếu cơ hoặc gàn đây phải bất động chi dưới		+ 1
Nằm liệt giường hơn 3 ngày trong vòng 4 tuần nay hoặc đại phẫu trong vòng 12 tuần nay có gây mê hoặc tê tại chỗ		+ 1
<i>Dấu hiệu lâm sàng</i>		
Đau khu trú dọc theo phân bố của hệ tĩnh mạch sâu		+ 1
Sưng toàn bộ chi dưới		+ 1
Bấp chân sưng hơn 3 cm so với bên không có triệu chứng (đo dưới lồi củ chày 10cm)		+ 1
Phù mềm ấn lõm ở chân có triệu chứng		+ 1
Tĩnh mạch ngoài biên bàng hệ		+ 1
Tiền căn ghi nhận HKTMS		+ 1
Chẩn đoán khác có khả năng bằng hoặc lớn hơn chẩn đoán HKTMS		-2
Tổng điểm	Khả năng HKTMS	Tần suất hiện
< 2	Ít có khả năng	5,5%
≥ 2	Có khả năng	27,9%
Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
< 1	1 - 2	≥ 3
5,0%	17%	53%

Sử dụng các dấu hiệu lâm sàng phân tầng nguy cơ (bảng 1.5), bệnh nhân có nguy cơ thấp có giá trị chẩn đoán HKTMS âm tính 96% (99% nếu D dimer cũng âm tính). Chẩn đoán dương tính ở những bệnh nhân có nguy cơ cao là ít hơn 75%, chính vì vậy cần phải có xét nghiệm khác nữa để chẩn đoán xác định bệnh nhân HKTMS cấp tính [61].

1.5.2. Cận lâm sàng

a. Xét nghiệm D-Dimer đối với HKTMS

Quá trình hoạt hoá đông máu hình thành thrombin, nó phân tách fibrinogen thành fibrinopeptid A và B rồi thành những đơn phân tử fibrin, cuối cùng polymer hoá thành fibrin hoà tan. Cùng lúc, thrombin hoạt hoá yếu tố XIIIa giúp ổn định fibrin hoà tan. Plasmin hoạt hoá từ plasminogen hoạt động, bắt đầu thoái hoá fibrin và tạo ra D-dimer [62]. Đối với chẩn đoán HKTMS xét nghiệm có độ nhạy và giá trị tiên đoán âm tính cao, trường hợp xác suất lâm sàng thấp khi siêu âm bình thường và D-dimer âm tính hầu như chắc chắn loại trừ được HKTMS. D-dimer có độ đặc hiệu thấp do đó xét nghiệm D-dimer dương tính không chẩn đoán xác định DVT. Dương tính giả được thấy ở những bệnh nhân có khối u ác tính, chấn thương, phẫu thuật gần đây, nhiễm trùng, có thai, đang chảy máu [63].

b. Siêu âm doppler.

Siêu âm doppler là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn cho việc chẩn đoán HKTMS vì tính sẵn có, tiện lợi, không xâm lấn, ít tốn kém, di động, có thể làm tại giường bệnh, làm nhiều lần và không độc hại cho cả thầy thuốc và bệnh nhân hơn so với các phương pháp khác. Ở những bệnh nhân có triệu chứng, siêu âm doppler chẩn đoán HKTMS có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 98%. Trên BN không triệu chứng với độ nhạy 54%, độ đặc hiệu 91%, giá trị tiên đoán dương 83%, giá trị tiên đoán âm 69% [4]. Tuy nhiên, siêu âm doppler phụ thuộc vào người làm siêu âm, độ nhạy thấp ở những bệnh nhân không có triệu chứng và hạn chế phát hiện huyết khối đoạn xa, khó khăn phân biệt giữa HKTMS cấp tính và mãn tính, bệnh nhân béo phì, tĩnh mạch sâu vùng ngực, bụng và hạ vị do không có khả năng đè nén các tĩnh mạch với đầu dò siêu âm, siêu âm cũng hạn chế chẩn đoán HKTMS ở những vị trí mạch máu có loét, có vết thương, băng bó, bột cố định [64].

c. Chụp tĩnh mạch có thuốc cản quang

Chụp tĩnh mạch có thuốc cản quang là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán của HKTMS, có thể thấy vị trí, mức độ hẹp, tắc và khiếm khuyết của mạch. Hình ảnh cắt cụt, tĩnh mạch không liên tục, hoặc dòng tăng có thể nghi ngờ về sự hiện diện của HKTMS. Tuy nhiên chụp mạch là phương pháp thăm dò xâm lấn và phải sử dụng chất cản quang có khả năng gây hại, hạn chế thăm khám tại giường, tốn kém do đó, hiện nay đã được thay thế bằng các xét nghiệm không xâm lấn [65].

d. Các phương pháp CLS chẩn đoán khác:

Các phương pháp CLS chẩn đoán HKTMS khác ít sử dụng hơn bao gồm: Chụp cộng hưởng từ mạch (magnetic resonance venography - MRV) CT xoắn ốc dành cho những trường hợp nghi thuyên tắc ĐM phổi, có thể thu được hình ảnh CT của các tĩnh mạch sâu (tĩnh mạch đồ CT gián tiếp). Hiện nay kỹ thuật này đang được dùng để chẩn đoán TTP một cách đơn giản hoá và rút ngắn thời gian thực hiện. Độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp cắt lớp tĩnh mạch thay đổi từ 97% - 100%. Nó còn cho biết tình trạng tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch chậu [66].

1.5.3. Chẩn đoán phân biệt [67]

Với một số bệnh lý có dấu hiệu lâm sàng tương tự HKTMSCD, như:

- Viêm mô tế bào: hay gặp ở BN bị suy tĩnh mạch chi dưới, tắc mạch bạch huyết, đái tháo đường. BN có biểu hiện nhiễm trùng, BC máu tăng, siêu âm mô mềm và siêu âm TM giúp chẩn đoán.

- HKTMS nông chi dưới: thường gặp sau tiêm truyền, hoặc ở người bị suy tĩnh mạch chi dưới. Siêu âm Doppler TM chi dưới để chẩn đoán.

- Vỡ kén Baker: là nang dịch nằm trong hố khoeo, có thể thông vào khớp. BN bị sưng, đau đột ngột bắp chân. Siêu âm thấy dịch trong mô mềm bắp chân.

- Tụ máu trong cơ: thường gặp sau chấn thương, hoặc ở người có rối loạn đông máu (xơ gan, quá liều thuốc chống đông...). BN đau đột ngột, có thể bầm tím ngoài da, siêu âm TM không thấy huyết khối, siêu âm mô mềm nghĩ đến tụ máu.

- Tắc mạch bạch huyết: siêu âm TM không có huyết khối.

- Phù do thuốc: không đau, siêu âm TM không có huyết khối.

1.6. Dự phòng HKTMS

Hầu hết các bệnh nhân nằm điều trị trong khoa HSCC có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ HKTM và tắc mạch phổi. Các yếu tố nguy cơ này có thể xuất hiện từ trước khi vào khoa HSCC như: chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn, bệnh lý ác tính, đột quy, tuổi cao, suy tim, suy hô hấp, tiền sử HKTM, có thai, dùng các loại thuốc nội tiết.... Bên cạnh đó, có những nguy cơ xuất hiện trong thời gian nằm điều trị tại khoa HSCC: bất động kéo dài, nhiễm trùng, tổn thương thành mạch do đặt catheter tĩnh mạch trung tâm hoặc can thiệp xâm lấn khác, thuốc an thần liệt cơ, thông khí nhân tạo, lọc máu... Mức độ nguy cơ HKTM ở những bệnh nhân HSCC cũng phụ thuộc vào căn bệnh của BN dẫn đến BN phải vào điều trị tại khoa HSCC [68]. Tuy nhiên, hiện nay chưa có một xét nghiệm cận lâm sàng nào có giá trị để dự báo sự xuất hiện HKTM đối với các BN này do đó việc chẩn đoán HKTM hết sức khó khăn, khi chẩn đoán ra thì thường đã muộn. Chính vì vậy, bệnh HKTM làm tăng gánh nặng bệnh tật, chi phí tốn kém, nguy hiểm tính mạng và bỏ sót chẩn đoán. Mặt khác, các bệnh nhân khoa HSCC thường có nguy cơ chảy máu cao, liên quan đến chấn thương, phẫu thuật, xuất huyết tiêu hóa, giảm tiểu cầu, suy thận...khi chẩn đoán ra việc điều trị hết sức khó khăn, phức tạp và phải tuân thủ chỉ định, chống chỉ định, theo dõi đông chảy máu. Hiện nay, các labo xét nghiệm đông máu tại nước ta chưa đầy đủ ở tất cả các tuyến nên việc chẩn đoán và điều trị lại càng trở lên khó khăn hơn. Vì vậy, dự phòng HKTM là hết sức quan trọng và phải có chiến lược dự phòng HKTM cụ thể [3].

1.6.1. Các biện pháp dự phòng HKTMS [69]

1.6.1.1. Biện pháp cơ học

Biện pháp cơ học là biện pháp dự phòng HKTMS được dùng cho các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (như sau phẫu thuật thần kinh, sau xuất huyết nội sọ) hoặc ở bệnh nhân đang có hiện diện của một tổn thương chảy máu như xuất huyết do loét đường tiêu hóa hoặc dị dạng mạch máu đường tiêu hóa, bệnh nhân có chống chỉ định dùng dự phòng HKTMS bằng thuốc. Cần chuyển dự phòng bằng thuốc kháng đông khi bệnh nhân hết chống chỉ định và giảm nguy cơ xuất huyết

a. Tập vận động, vận động liệu pháp

Tập vận động cần áp dụng cho tất cả các bệnh nhân có thể đi lại được vì là biện pháp đơn giản, chi phí thấp, cải thiện được tình trạng ứ trệ tuần hoàn và cả tình trạng sức khỏe bản thân người bệnh.

Vận động liệu pháp cần áp dụng đối với các bệnh nhân nằm lâu tại giường, ít hoặc không đi lại được do bệnh, vì suy kiệt ở giai đoạn cuối của bệnh hoặc vì tác dụng phụ của phương pháp điều trị cần vận động thụ động hoặc kê cao chi dưới.

b. Quần băng chun, đeo tất áp lực y khoa

Việc quần băng chun hay đeo tất áp lực y khoa (áp lực 30 - 40 mmHg) với áp lực tăng dần từ gốc đến ngọn chi có tác dụng tăng lưu lượng máu trong các tĩnh mạch, ngăn cản sự ứ trệ tuần hoàn tĩnh mạch giúp làm giảm sự hình thành huyết khối.

Thao tác nhẹ nhàng, tránh dập nát mô mềm

Biện pháp cơ học không làm tăng nguy cơ chảy máu.

c. Bơm hơi áp lực ngắt quãng

Bơm hơi áp lực ngắt quãng ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch bằng cách tăng cường lưu lượng máu trong các tĩnh mạch sâu ở chân, do đó ngăn cản sự

ứ trệ tĩnh mạch. Nó cũng làm giảm plasminogen activator inhibitor-1, do đó làm tăng hoạt động tiêu sợi huyết nội sinh. Thời gian bơm hơi phồng (11-12 giây) và thời gian xẹp (60 giây).

Băng ép khí nén ngắt quãng hầu như không có tác dụng phụ trên bệnh nhân, do đó nên được sử dụng ở các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao mà thuốc chống đông không được sử dụng. Tuy nhiên băng ép khí nén liên tục chống chỉ định ở những bệnh nhân có thiếu máu cục bộ chi dưới do bệnh mạch máu ngoại biên.

1.6.1.2. Biện pháp dùng thuốc kháng đông

Thuốc kháng đông có thể dùng để dự phòng HKTMS bằng đường tiêm hoặc đường uống. Theo ACCP (2012) khuyến cáo dự phòng HKTMS bằng heparin TLPTT hay heparin không phân đoạn (mức 1B) cho các BN suy tim sung huyết, bệnh hô hấp nặng hoặc những bệnh nhân bất động tại giường và có từ một yếu tố nguy cơ HKTMS trở lên như bệnh ác tính, bệnh lý thần kinh cấp, bệnh viêm ruột, nhiễm trùng, tiền sử thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.

1.6.1.3. Heparin chưa phân đoạn (UFH) [70]

Heparin chưa phân đoạn (hay còn gọi là heparin tự nhiên, heparin tiêu chuẩn) là một mucopolysaccharid sulfat tự nhiên có khối lượng phân tử lớn (5000 đến 30000 dalton). Heparin trên thị trường được chiết xuất và tinh chế từ màng nhày ruột lợn hoặc phổi của bò. Heparin không qua được nhau thai nên có thể sử dụng cho phụ nữ có thai. Thuốc có thời gian bán thải ngắn nên cần tiêm thuốc 2 đến 3 lần/ngày.

a. Cơ chế chống đông của heparin: Bình thường antitrombin III trong huyết tương phản ứng chậm chạp với thrombin và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hóa và làm mất tác dụng của các yếu tố này. Khi có mặt của heparin, heparin tạo phức hợp với antitrombin III, phức hợp này thúc đẩy nhanh phản ứng giữa antitrombin với trombin và các yếu tố đông máu. Kết

quả là các yếu tố chống đông được hoạt hóa nhanh, làm mất khả năng chuyển fibrinogen thành fibrin. Do vậy, heparin có hoạt tính chống đông tức thời, mạnh, không chỉ phụ thuộc vào nồng độ heparin mà còn phụ thuộc vào nồng độ antithrombin và các yếu tố đông máu. Các xét nghiệm heparin huyết tương được sử dụng để đo hoạt tính của heparin [70].

b. Chỉ định:

- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu trong giai đoạn cấp: bao gồm tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim có hoặc không có sóng Q, đau thắt ngực thể không ổn định, tắc động mạch ngoài não và một số trường hợp rối loạn đông máu.

- Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và/hoặc động mạch trong phẫu thuật, đối với các bệnh nhân nằm lâu ngày sau bệnh lý cấp tính (nhất là sau nhồi máu cơ tim, suy tim, sau tai biến mạch máu não do thiếu máu cục bộ kèm theo liệt chi dưới ở bệnh nhân suy thận nặng).

- Dự phòng đông máu trong lọc máu ngoài thận hoặc các trường hợp lọc máu ngoài cơ thể.

c. Chống chỉ định

✓ Chống chỉ định tuyệt đối:

- Với tất cả các chế độ liều (bao gồm cả điều trị và dự phòng):

- + Bệnh nhân có tiền sử giảm tiêu cầu nặng typ II (giảm tiêu cầu gây ra do heparin) khi sử dụng heparin không phân đoạn hoặc heparin TLPTT.

- + Bệnh nhân có bệnh lý chảy máu bẩm sinh.

- Với liều điều trị:

- + Bệnh nhân có tổn thương cơ quan dễ bị chảy máu.

- + Bệnh nhân có tình trạng chảy máu hoặc nguy cơ chảy máu liên quan đến rối loạn huyết động.

+ Bệnh nhân bị chảy máu nội sọ. Ngoài ra, không bao giờ được thực hiện gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống trong lúc đang sử dụng phác đồ heparin ở liều điều trị.

✓ Chống chỉ định tương đối:

- Với liều điều trị:

+ Bệnh nhân bị tai biến mạch não do thiếu máu cục bộ tiến triển ở giai đoạn cấp, có hoặc không có rối loạn ý thức (với tai biến mạch não do tắc mạch, thời gian chờ là 72 giờ).

+ Bệnh nhân có viêm nội tâm mạc cấp (trừ trường hợp sử dụng các thiết bị hỗ trợ).

+ Bệnh nhân tăng huyết áp chưa được kiểm soát.

- Với liều dự phòng: trong 24 giờ đầu sau khi chảy máu nội sọ.

d. Liều dung: Heparin không phân đoạn 5000 đơn vị/ lần x 2-3 lần/ ngày

e. Đường dùng: Tiêm dưới da.

Tuy nhiên, khi dùng heparin không phân đoạn vẫn có biến chứng chảy máu và giảm tiểu cầu. Khi sử dụng trên những BN có nguy cơ chảy máu (loét dạ dày, giãn tĩnh mạch thực quản...) cần thận trọng. Trong thời gian sử dụng phải theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu, khi có dấu hiệu tụt tiểu cầu phải dừng thuốc ngay.

1.6.1.4. Heparin trọng lượng phân tử thấp (TLPTT) [71]

Heparin TLPTT là hỗn hợp không đồng nhất của các mucopolysaccharid sulfat được sản xuất bằng con đường bán tổng hợp và có khối lượng phân tử trung bình là 5000 dalton, do có kích thước nhỏ nên thuốc chỉ có tác dụng ức chế yếu tố Xa. Heparin TLPTT có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) dài nên chỉ cần tiêm 1-2 lần/ngày.

Heparin TLPTT có nhiều ưu điểm hơn so với heparin không phân đoạn:

- Heparin TLPTT gắn với protein plasma ít hơn nên tác dụng chống đông có thể dự báo đúng hơn, không cần xét nghiệm theo dõi điều trị.
- Gắn với đại thực bào ít hơn, thải trừ chủ yếu qua thận, thời gian bán hủy dài hơn nên chỉ cần tiêm dưới da 1-2 lần/ ngày mà liều lượng ít thay đổi.
- Gắn với tiểu cầu ít hơn nên ít gây giảm tiểu cầu hơn.

a. Chỉ định:

- Phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch.
- Hội chứng mạch vành cấp.
- Huyết khối động mạch, dự phòng đông máu tuần hoàn ngoài cơ thể trong quá trình lọc máu.

b. Chống chỉ định:

✓ Chống chỉ định tuyệt đối

- Tiền sử giảm tiểu cầu do heparin TLPTT hoặc heparin không phân đoạn. Hiện đang chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu do rối loạn đông máu.
- Tổn thương các cơ quan dễ chảy máu.
- Chảy máu nội sọ.
- Gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống.
- Suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Trong trường hợp này, heparin không phân đoạn dạng calciparin là thuốc duy nhất có thể dùng.

✓ Chống chỉ định tương đối:

- Tai biến mạch máu não do thiếu máu cục bộ trong giai đoạn cấp tính.
- Viêm nội tâm mạc cấp.
- Suy giảm chức năng thận mức độ từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).

c. Thận trọng khi sử dụng

- Tìm kiếm các dấu hiệu xuất huyết: Trong trường hợp chảy máu, phải làm rõ nguyên nhân và có biện pháp điều trị.

- Đánh giá chức năng thận: Trước khi bắt đầu điều trị bằng heparin TLPTT, nhất thiết phải đánh giá chức năng thận, đặc biệt là với bệnh nhân trên 75 tuổi. Tính độ thanh thải creatinin dựa trên công thức Cockcroft:

$$\text{Độ thanh thải creatinin (ml/ph)} = \frac{\{140 - \text{tuổi (năm)}\} \times \text{cân nặng (kg)}}{0,814 \times \text{creatinin huyết thanh (micromol/l)}}$$

(với phụ nữ, nhân kết quả với 0,85).

Một số biệt dược được sử dụng trên thị trường là Lovenox (Enoxaparin), Fragmin (Dalteparin), Fraxiparin (Nadroparin).

d. Liều dùng: 40mg (4.000 đơn vị anti-Xa, 0.4 ml), 1lần/ ngày (theo ACCP)

e. Đường dùng: tiêm dưới da.

f. Thời gian: tiêm đến khi bệnh nhân đi lại được trung bình khoảng 10 ngày.

1.6.1.5. Fondaparinux

Fondaparinux là thuốc kháng trombin mới, ức chế chọn lọc yếu tố Xa, bản chất là pentasaccharide - cấu trúc có liên quan đến vị trí gắn của antitrombin của heparin. Thuốc này được lựa chọn đặc biệt khi bệnh nhân bị giảm tiểu cầu do heparin.

- Liều dùng: Fondaparinux 2,5mg một lần / ngày (0,5ml).

- Đường dùng: tiêm dưới da.

- Thời gian dùng: cho đến khi bệnh nhân đi lại được, trung bình 5-9 ngày.

1.6.1.6. Thuốc kháng vitamin K [72]

Thuốc kháng vitamin K ngăn chặn gián tiếp chu trình đông máu bằng cách cạnh tranh với vitamin K (yếu tố II, VII, IX và X). thời gian tác dụng của thuốc kháng vitamin K tương đối dài, tác dụng chống đông có thể vẫn còn ngay cả khi đã ngừng điều trị. Thuốc kháng vitamin K liên kết mạnh với albumin. Do đó, có thể xảy ra tương tác với các thuốc khác do cạnh tranh liên kết albumin trong huyết tương, hoặc tác động lên chuyển hóa ở gan, làm tăng nguy cơ chảy máu. Thuốc kháng vitamin K có tính thân lipid nên có thể qua được nhau thai, nguy cơ xảy ra dị tật, tình trạng hồng phôi hoặc bào thai liên quan đến tất cả các thuốc kháng vitamin K. Do đó, khi sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, cần khuyến cáo nghiêm ngặt bệnh nhân phải sử dụng biện pháp tránh thai. Ở phụ nữ mang thai, chỉ sử dụng thuốc kháng vitamin K trong trường hợp không thể sử dụng được heparin. Warfarin và acenocoumarol vào được sữa mẹ với một lượng nhỏ và không có tác dụng bất lợi nào được ghi nhận ở trẻ sơ sinh bú mẹ

a. Chỉ định thuốc kháng vitamin K

- Dự phòng các biến chứng huyết khối trong các bệnh tim mạch có nguy cơ nghẽn mạch, bao gồm: Rung nhĩ, bệnh van hai lá, đặt van nhân tạo, đặc biệt là van cơ học.

- Dự phòng huyết khối sau nhồi máu cơ tim biến chứng, sau khi đã sử dụng heparin.

- Thuốc cũng được sử dụng trong điều trị và dự phòng tái phát huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi sau khi đã dùng heparin.

b. Chống chỉ định sử dụng các thuốc kháng vitamin K:

Bệnh nhân bị chảy máu hoặc tổn thương cơ quan có thể gây chảy máu, như mới bị loét dạ dày - tá tràng, bệnh nhân vừa phẫu thuật thần kinh, mắt

hoặc làm thủ thuật chọc dò sâu. Bệnh nhân mới bị tai biến mạch máu não, bệnh nhân tăng huyết áp ác tính, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng.

Các thuốc kháng vitamin K có khoảng điều trị hẹp. Nguy cơ chảy máu khi quá liều là tác dụng không mong muốn hay gặp nhất của nhóm thuốc này, đặc biệt do tác dụng của các thuốc kháng vitamin K có sự thay đổi lớn giữa các cá thể và ngay trên cùng một BN. Ngược lại, trong trường hợp dùng không đủ liều, nguy cơ huyết khối có thể xảy ra. Do đó, cần tư vấn cho BN và theo dõi các chỉ số sinh học, các xét nghiệm đông máu để theo dõi hiệu quả của thuốc và hạn chế nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến việc điều trị.

Nhiều loại thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K thông qua cạnh tranh liên kết với protein huyết tương hoặc quá trình chuyển hoá thuốc được thực hiện bởi các isoenzym cytochrom P450. Do đó, cần phải theo dõi và điều chỉnh liều để kiểm soát chỉ số INR theo mục tiêu.

Hiện tại chưa có nghiên cứu nào dùng warfarin điều trị dự phòng huyết khối ở BN HSTC.

1.6.1.7. Các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới:

Hiện nay đã có các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới là các thuốc ức chế trực tiếp các yếu tố đông máu: Dabigatran ức chế yếu tố IIa, Rivaroxaban và Apixaban ức chế yếu tố Xa. Mặc dù việc sử dụng những thuốc này tương đối đơn giản, không cần hiệu chỉnh liều và không yêu cầu theo dõi các chỉ số sinh học. Tuy nhiên, trong quá trình sử dụng vẫn cần giám sát nguy cơ chảy máu. Do không theo dõi được các chỉ số sinh học nên khó phát hiện được quá liều. Hơn nữa, khác với heparin hay những thuốc kháng vitamin K, hiện tại Việt Nam chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho các thuốc chống đông đường uống mới [73].

a. Chỉ định: Các thuốc chống đông đường uống mới được chỉ định trong những trường hợp sau:

- Dự phòng nguyên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân người lớn sau phẫu thuật chỉnh hình theo chương trình ở hông hoặc đầu gối (dabigatran 75 và 110 mg, rivaroxaban 10 mg, apixaban 2,5 mg).

- Dự phòng tai biến mạch não và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân người lớn bị rung nhĩ không liên quan đến van tim kèm theo một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau:

+ Tiền sử tai biến mạch não, thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc tắc mạch hệ thống.

+ Suy tim đã có biểu hiện triệu chứng, từ giai đoạn II trở lên theo Hội Tim New York (NYHA) hoặc có phân số tống máu thất trái $< 40\%$.

+ Tuổi ≥ 75 .

+ Tuổi ≥ 65 có mắc kèm một trong các bệnh sau: đái tháo đường, bệnh mạch vành hoặc tăng huyết áp động mạch.

b. Chống chỉ định: Chống chỉ định những thuốc chống đông đường uống mới trong các trường hợp:

- Bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút) đối với dabigatran.

- Bệnh nhân đang có chảy máu lâm sàng tiến triển rõ rệt.

- Bệnh nhân suy gan hoặc có bệnh gan nặng kết hợp với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu rõ rệt trên lâm sàng.

- Chưa có dữ liệu sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

1.6.2. Hiệu quả dự phòng HKTMS ở bệnh nhân HSCC

Điều trị dự phòng HKTMS ở bệnh nhân HSCC đã làm giảm tỷ lệ HKTMS. Trên thế giới đã có những nghiên cứu chứng minh, có các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, so sánh dự phòng HKTMS bằng heparin với giả dược cho thấy tỷ lệ HKTMS ở nhóm có dự phòng là thấp hơn so với nhóm giả dược bất kể các thuốc dự phòng huyết khối được sử dụng là heparin không phân đoạn hay heparin trọng lượng phân tử thấp (bảng 1.5).

Theo ACCP (2012) khuyến cáo dự phòng huyết khối để phòng thuyên tắc huyết khối ở bệnh nhân khoa HSCC (IA: khuyến cáo mạnh với các bằng chứng rõ ràng). Sự bỏ sót không dự phòng HKTMS trong vòng 24 giờ đầu nhập HSTC có liên quan làm tăng nguy cơ tử vong tại HSTC.

Bảng 1.5: Hiệu quả dự phòng HKTMS ở bệnh nhân HSCC

Tác giả (năm)	Đối tượng	n	PP chẩn đoán	Đối chứng	Can thiệp	HKTMS			Tắc ĐMP		
						Đối chứng	Can thiệp	P	Đối chứng	Can thiệp	P
Cade 1982 [74]	BN HSCC chung	119	Quét fibrinogen gắn Iod phóng xạ 125 vào ngày thứ 4-10	Placebo	Heparin không phân đoạn 5,000 UI TDD 2 lần/ngày	NR/NR (29%)	NR/NR (13%)	<0.05			
Samama et al 1999 [75]	BN nội khoa nặng	579	Siêu âm mạch có ép hoặc chụp mạch ngày 6 và 14	Placebo	Enoxaparin 40mg	43/288 14.9%	16/291 5.5%	< 0.001			
Kapoor et al. 1999 [76]	BN HSCC nội khoa	791	SÂ mạch có ép lúc nhập viện, nhắc lại sau 3 ngày	Placebo	Heparin không phân đoạn 5,000 UI TDD 2 lần/ngày	122/390 (31%)	44/401 (11%)	<0.001			
Fraisse et al. 2000 [77]	BN Đ/C COPD thở máy >48 hours	223	SÂ mạch có ép hàng tuần và chụp mạch cản quang trước ngày 21	Placebo	Nadroparin 70 UI anti-factor Xa/kg, 1 lần/ngày	24/85 (28%)	13/84 (15.5%)	<0.045			
PROTECT 2011 [77]	BN HSCC nội và ngoại	3764	SA mạch có ép lúc nhập viện và nhắc lại 2 lần/tuần, và trường hợp có triệu chứng lâm sàng	Heparin không phân đoạn 5,000 UI TDD 2 lần/ngày	Dalteparin 5,000 UI TDD 1 lần/ngày cộng với placebo	96/1,873 (5.1%)	109/1,873 (5.8%)	0.57	43/1,873 (2.3%)	24/1,873 (1.3%)	0.01

1.6.3. Phương pháp dự phòng HKTМ bằng thuốc đối với bệnh nhân HSCC

Ở những bệnh nhân phẫu thuật tổng quát và bệnh nhân nội khoa, điều trị dự phòng HKTМ bằng heparin trọng lượng phân tử thấp và heparin không phân đoạn có hiệu quả và an toàn như nhau [78], [79]. Ở những bệnh nhân suy tim hoặc bệnh hô hấp nặng dự phòng HKTМ bằng enoxaparin 40 mg x 1 lần / ngày hiệu quả tương tự dùng heparin không phân đoạn 5000 UI x 3 lần / ngày [44].

Nghiên cứu PROTECT là nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên trên 3.764 bệnh nhân HSCC, so sánh điều trị dự phòng HKTМ bằng heparin không phân đoạn với heparin trọng lượng phân tử thấp, trừ những bệnh nhân có nguy cơ bị chảy máu rất cao, trong đó có 90% bệnh nhân thở máy. BN nghiên cứu được phân ngẫu nhiên: 1 nhóm dùng 5,000 dalteparin tiêm dưới da 1 lần / ngày cùng với giả được mỗi ngày một lần, 1 nhóm dùng 5000 UI heparin không phân đoạn tiêm dưới da 2 lần / ngày. Dùng siêu âm doppler mạch có ép để chẩn đoán HKTMS trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, và sau đó siêu âm lại hai lần một tuần hoặc trong trường hợp lâm sàng nghi ngờ. Cho kết quả, tỉ lệ HKTMS không có sự khác biệt giữa 2 nhóm: dùng dalteparin (5.1%) so với 5.8% ở nhóm dùng heparin không phân đoạn ($p = 0.57$). Tuy nhiên, tỷ lệ nhồi máu phổi ở nhóm dùng dalteparin (1,3%) thấp hơn so với nhóm dùng heparin không phân đoạn (2,3%) ($p = 0,01$) [77]. Cook và cộng sự (2013) đã nghiên cứu và phân tích 7 thử nghiệm ngẫu nhiên với 7.266 bệnh nhân dự phòng HKTМ với heparin không phân đoạn so với placebo cho thấy điều trị dự phòng làm giảm tỉ lệ bị HKTМ có ý nghĩa ($p < 0,0001$). Khi so sánh với điều trị dự phòng bằng heparin trọng lượng phân tử thấp cho thấy tỉ lệ bị HKTMS tương đương nhau, nhưng tỉ lệ nhồi máu phổi ở nhóm dùng dự phòng bằng heparin trọng lượng phân tử thấp, thấp hơn khi dùng điều trị dự phòng bằng

heparin chưa phân đoạn có ý nghĩa thống kê và tỉ lệ chảy máu và tử vong là tương đương nhau giữa 2 nhóm [80]. Như vậy việc điều trị dự phòng HKTM là có hiệu quả và heparin TLPTT hiệu quả hơn heparin chưa phân đoạn. Theo ACCP (2012) khuyến cáo sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin không phân đoạn dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân HSCC với nguy cơ HKTM trung bình và heparin trọng lượng phân tử thấp đối với những bệnh nhân HSCC có nguy cơ HKTM cao (chấn thương lớn hoặc các bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình) (nhóm IB) [2].

1.6.4. Dự phòng huyết khối bằng phương pháp cơ học ở bệnh nhân HSCC

Khi BN có chống chỉ định dùng thuốc chống đông máu để dự phòng HKTM, chúng ta có thể dùng phương pháp cơ học để dự phòng HKTM như: tất nén áp lực (graduated compression stockings: GCS) hoặc nén khí nén không liên tục (intermittent pneumatic compression: IPC) [81]. Đã có nhiều nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên sử dụng tất nén áp lực hoặc máy nén khí ngắt quãng để dự phòng HKTM ở bệnh nhân HSCC (bảng 1.6) cho thấy hiệu quả của phương pháp dự phòng huyết khối và dự phòng bằng heparin trọng lượng phân tử thấp có hiệu quả hơn phương pháp dự phòng cơ học. Kết hợp giữa tất nén áp lực với máy nén khí ngắt quãng cũng không hiệu quả hơn chỉ dùng tất nén áp lực. Ở bệnh nhân phẫu thuật thần kinh, tất nén áp lực có hiệu quả dự phòng HKTM kém hơn khi kết hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp [82].

Bảng 1.6. Nghiên cứu thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên dự phòng HKTM bằng phương pháp cơ học ở bệnh nhân HSCC

Tác giả (Năm)	Đối tượng	n	PP chẩn đoán	Can thiệp	Tỉ lệ HKTM	p
Kierkegaard and Norgren 1993[83]	BN NMCT >70 years	80	XN fibrinogen gắn Iod	Không tắt áp lực	8 (10%)	0.003
				Có tắt áp lực	0 (0%)	
Elliott et al. 1999[84]	BN chấn thương	149	SÂ doppler mạch có ép vào ngày thứ 8 hoặc trước đó	Máy nén khí ngắt quãng cẳng chân - đùi	4 (6.5%)	0.009
				Máy nén khí ngắt quãng bàn chân	13 (21%)	
Ginzburg et al. 2003[85]	BN chấn thương	442	SÂ doppler mạch có ép trong 24 giờ nhập viện và hàng tuần	Máy nén khí ngắt quãng	6 (2.7%)	0.12
				Heparin TLPTT	1 (0.5%)	
Kurtoglu et al. 2004 [86]	BN chấn thương	120	SÂ doppler mạch có ép lúc nhập viện, hàng tuần và 1 tuần sau khi ra khỏi khoa	Máy nén khí ngắt quãng	4 (6.6%)	0.04
				Heparin TLPTT	3 (5%)	

1.6.5. So sánh dự phòng HKTM bằng thuốc và bằng phương pháp cơ học

Dự phòng HKTM bằng thuốc có hiệu quả hơn dự phòng bằng phương pháp cơ học. Dany Gaspard và cộng sự (2015) nghiên cứu tại Mỹ so sánh nhóm 1 có 329 bệnh nhân dự phòng HKTM bằng thuốc và nhóm 2 có 419 bệnh nhân dự phòng bằng phương pháp cơ học, điểm APACHE II cả 2 nhóm là như nhau ($p = 0,215$) đã cho thấy nhóm 1 có 1 trường hợp bị HKTMS, không có trường hợp nào tắc mạch phổi, nhóm 2 có 12 trường hợp bị HKTMS và 1 trường hợp bị tắc mạch phổi ($p < 0,005$). Như vậy dự phòng bằng thuốc có hiệu quả vượt trội so với dự phòng bằng phương pháp cơ học [82].

1.6.6. Tính an toàn và tiện lợi của heparin TLPTT

Heparin TLPTT có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) dài nên chỉ cần tiêm 1-2 lần/ngày. Heparin TLPTT có nhiều ưu điểm hơn so với heparin không phân đoạn:

- Heparin TLPTT gắn với protein plasma ít hơn nên tác dụng chống đông có thể dự báo đúng hơn, không cần xét nghiệm theo dõi điều trị.
- Gắn với đại thực bào ít hơn, thải trừ chủ yếu qua thận, thời gian bán hủy dài hơn nên chỉ cần tiêm dưới da 1-2 lần/ ngày mà liều lượng ít thay đổi.
- Gắn với tiểu cầu ít hơn nên ít gây giảm tiểu cầu hơn.

Nghiên cứu THE-PRINCE (2003) 665 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 2 nhóm: 1 nhóm sử dụng enoxaparin 40mg x 1 lần/ ngày và 1 nhóm dùng heparin không phân đoạn 5000 ui x 3 lần/ ngày, cả 2 dùng trong 10 ± 2 ngày để dự phòng HKTМ ở bệnh nhân suy tim NYHA III, IV hoặc bệnh phổi nặng cho thấy tỉ lệ bệnh nhân bị HKTМ ở nhóm sử dụng heparin TLPTT là 8,4% thấp hơn so với nhóm sử dụng heparin không phân đoạn 10,4% ($p < 0,015$). Tỉ lệ tử vong, chảy máu và các phản ứng phụ ở nhóm dùng heparin TLPTT ít hơn đáng kể so với nhóm dùng heparin không phân đoạn (45,8% so với 53,8%; $p = 0,044$) [44].

1.6.7. Chiến lược dự phòng HKTМ ở khoa HSCC.

Điều trị dự phòng HKTМ có hiệu quả đã được chứng minh, dự phòng làm giảm tỉ lệ mắc, giảm chi phí và giảm tỉ lệ tử vong. Do đó tất cả các khoa HSCC, từng bệnh viện phải quan tâm có chiến lược dự phòng HKTМ. Năm 2016 hội Tim mạch học Việt Nam có hướng dẫn điều trị dự phòng HKTМ chung, năm 2017 hội HSCC Việt Nam có hướng dẫn thống nhất điều trị dự phòng HKTМ ở bệnh nhân HSCC theo các bước sau [87], [88], [89].

Bước 1: Đánh giá nguy cơ thuyên tắc HKTМ của các BN nhập viện dựa vào các yếu tố nguy cơ nền và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân.

Bước 2: Đánh giá các nguy cơ chảy máu, các chống chỉ định của điều trị chống đông.

Bước 3: Tổng hợp các nguy cơ, cân nhắc lợi ích của việc dự phòng và nguy cơ chảy máu khi phải dùng chống đông, đặc biệt chú ý tới chức năng thận, bệnh nhân cao tuổi.

Bước 4: Lựa chọn biện pháp dự phòng, và thời gian dự phòng phù hợp. Nguy cơ HKTM và nguy cơ chảy máu có thể thay đổi hàng ngày trên từng bệnh nhân.

❖ ***Điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Heparin TLPTT [87], [88], [89].*** Theo một phác đồ thống nhất

- Tên thuốc: Heparin TLPT thấp, biệt dược: Lovenox của Công ty Sanofi-Aventis Việt Nam.
- Liều dùng: 40mg (4.000 đơn vị anti-Xa, 0.4 ml), 1lần/ ngày.
- Đường dùng: Tiêm dưới da mỗi ngày một lần, bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi BN vào viện và có chỉ định điều trị dự phòng.
- Thời gian dùng: 10 ± 4 ngày.

Nếu nguy cơ chảy máu cao, các biện pháp cơ học được chỉ định đầu tiên, phối hợp với các thuốc chống đông khi nguy cơ chảy máu giảm đi. Bệnh nhân có nguy cơ HKTM trung bình có thể dự phòng bằng heparin TLPTT hoặc heparin không phân đoạn liều thấp. Nhưng ở bệnh nhân có nguy cơ HKTM cao, heparin TLPTT được khuyến cáo sử dụng vì có hiệu quả dự phòng cao hơn, thuận tiện và ít tác dụng phụ.

Thời gian điều trị dự phòng: trung bình 10 ± 4 ngày, thời gian dự phòng phụ thuộc vào các nguy cơ, trên nguyên tắc vận động sớm, đánh giá lại các nguy cơ HKTM hàng ngày để quyết định thời gian dự phòng. Nghiên cứu EXCLAIM đã chứng minh hiệu quả và sự an toàn của điều trị dự phòng HKTM kéo dài bằng cách sử dụng enoxaparin 28 ± 4 ngày ở 3.983 bệnh nhân HSCC, đã làm giảm tỷ lệ mắc HKTM muộn ở những bệnh nhân này [90].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân vào điều trị tại khoa HSTC bệnh viện Bạch Mai và khoa HSTC bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 01/2015 đến tháng 6/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: khi bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Trên 18 tuổi
- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nằm HSTC (bệnh nhân có rối loạn một hoặc nhiều chức năng sống cơ bản cần được hồi sức tích cực) [91], [92].
- Điểm APACHE II > 18.
- Dự kiến nằm điều trị ≥ 6 ngày, theo dõi đến khi ra khỏi khoa HSTC (tối đa 30 ngày).
- BN hoặc người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang bị HKTMS
- Bệnh nhân đang điều trị thuốc chống đông
- Bệnh nhân có rối loạn đông máu, bệnh về máu
- Bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc chống đông:
 - Tiền sử bị bệnh giảm tiểu cầu do Heparin.
 - Hiện đang chảy máu hay có nguy cơ chảy máu, tổn thương các cơ quan dễ chảy máu.
 - Chảy máu nội sọ.
 - Gây tê ngoài màng cứng hoặc tê tủy sống.
 - Suy thận mức độ nặng: Độ thanh thải Creatinin < 30ml/ phút.
 - Viêm nội tâm mạc.
- Bệnh nhân không đồng ý tiếp tục nghiên cứu
- Bệnh nhân bị mất số liệu

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập và tiến cứu, tất cả các BN có đủ tiêu chuẩn đều được tiến hành nghiên cứu theo các bước thống nhất.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Các BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn, được siêu âm Doppler tĩnh mạch sâu chi dưới có ép trong 24 giờ đầu sau khi nhập khoa HSTC để loại những BN bị HKTMSCD nhưng chưa được chẩn đoán.

Những BN còn lại (không có HKTMSCD) được đưa vào nghiên cứu. Các BN nghiên cứu được theo dõi, khám lâm sàng, ghi nhận các yếu tố nguy cơ, phân tầng yếu tố nguy cơ theo bảng điểm PADUA, chẩn đoán bệnh, BN có dự phòng HKTMS theo đúng phác đồ hay không và siêu âm Doppler tĩnh mạch sâu chi dưới có ép lần 2 vào thời điểm sau 7 ngày:

- Những BN bị HKTMSCD dừng nghiên cứu và phân tích các yếu tố nguy cơ, hiệu quả dự phòng theo mục tiêu nghiên cứu.
- Những BN không bị HKTMSCD tiếp tục theo dõi và Doppler tĩnh mạch sâu chi dưới có ép tại các thời điểm sau 14 ngày, 21 ngày và kết thúc nghiên cứu sau 28 ngày theo quy trình như trên.
- Trong quá trình nghiên cứu khi BN có dấu hiệu HKTMSCD, BN chuyển khoa, BN chuyển viện, BN xin về hoặc tử vong sẽ đánh giá các yếu tố nguy cơ và siêu âm Doppler tĩnh mạch sâu chi dưới có ép ngay thời điểm đó.

Cách phân nhóm: Do dự phòng chưa đồng đều, khi thu thập số liệu những bệnh nhân có dự phòng NCS xếp vào nhóm1 (n1), những bệnh nhân không dự phòng NCS xếp vào nhóm 2 (n2). Từ kết quả 2 nhóm trên, NCS tiến hành phân tích kết quả theo mục tiêu nghiên cứu. Phương pháp dự phòng HKTMSCD theo đúng phác đồ thống nhất của khoa HSCC bệnh viện Bạch Mai và dự phòng trong vòng 24 giờ đầu sau khi BN nhập khoa điều trị.

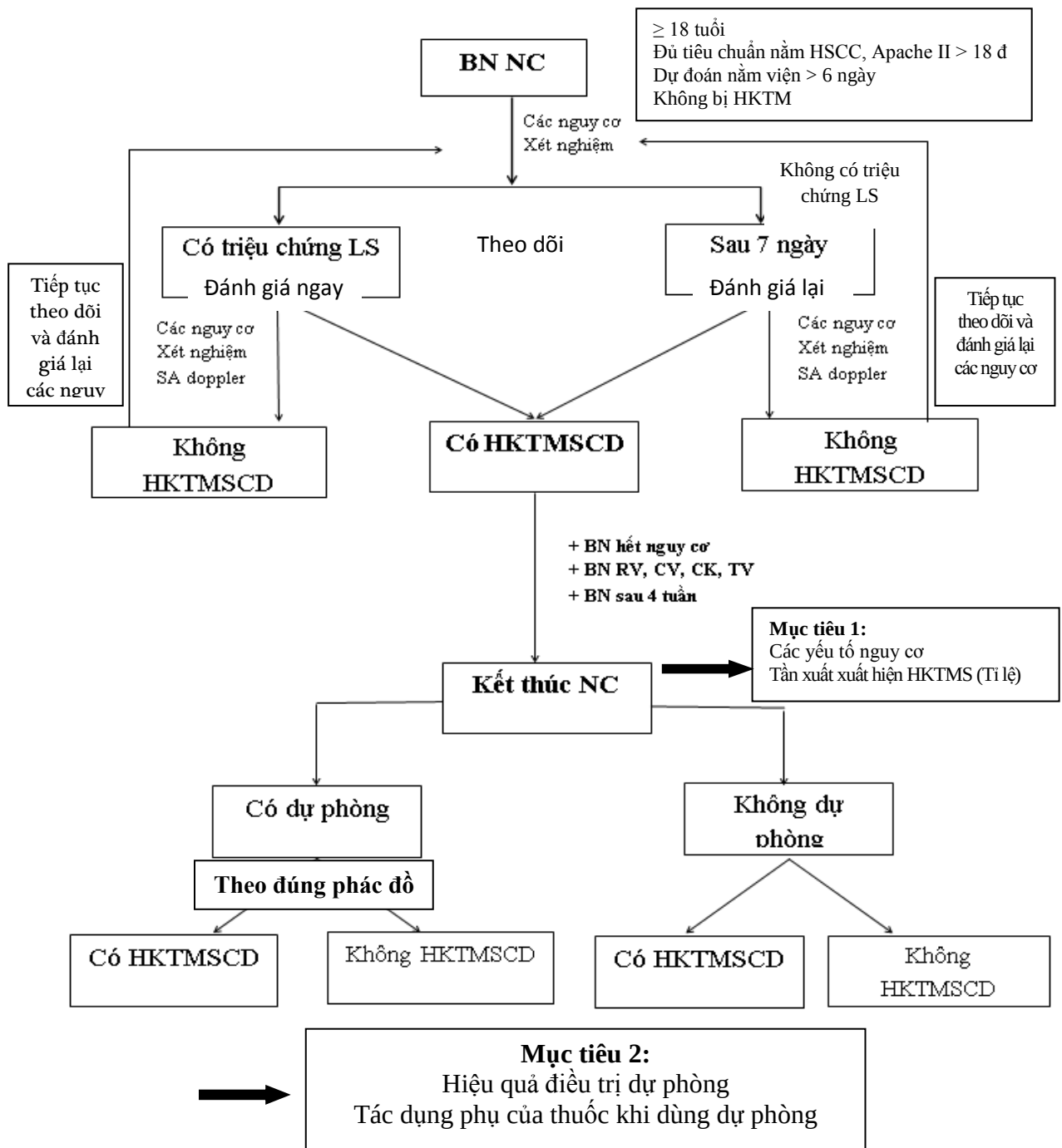
Kết thúc nghiên cứu, NCS so sánh và phân tích giữa 2 nhóm với mục tiêu 1: các yếu tố nguy cơ HKTMSCD, tỉ lệ mắc HKTMSCD, mục tiêu 2:

Hiệu quả dự phòng HKTMSCD bằng Heparin TLPTT, tác dụng phụ của thuốc dự phòng.

Thang điểm PADUA: Năm 2012 ACCP đưa ra thang điểm PADUA để tiên lượng nguy cơ HKTMS cho bệnh nhân nội khoa nằm viện, tổng điểm PADUA ≥ 4 điểm: có nguy cơ cao bị HKTMS, tổng điểm PADUA < 4 điểm: có nguy cơ thấp bị HKTMS [2].

Bảng 2.1. Mô hình tiên lượng Padua [93].

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Ung thư hoạt động	3
Tiền căn thuyên tắc tĩnh mạch (ngoại trừ huyết khối TM nông)	3
Nằm tại giường ≥ 3 ngày	3
Có tình trạng tăng đông đã được biết **	2
Chấn thương và/hoặc phẫu thuật gần đây (≤ 1 tháng)	1
Tuổi ≥ 70	1
Suy tim và/hoặc suy hô hấp	1
Nhồi máu cơ tim cấp hoặc đột quỵ	1
Nhiễm trùng cấp và/hoặc bệnh lý khớp	1
Béo phì (BMI ≥ 30)	1
Đang điều trị hormon thay thế	1
*Bệnh nhân có di căn gần hoặc xa và/hoặc được hoá trị hoặc xạ trị trong vòng 6 tháng	
**Kiểm khuyết antithrombin, protein S, protein C, yếu tố V Leiden, đột biến prothrombin G20210A, hội chứng kháng phospholipid	
Tổng điểm < 4 : Nguy cơ bị HKTMS thấp $\rightarrow$ Không cần điều trị dự phòng	
Tổng điểm ≥ 4 : Nguy cơ bị HKTMS cao $\rightarrow$ Cần điều trị dự phòng	



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.2. *Cỡ mẫu nghiên cứu*

Qua các nghiên cứu trước đây của các tác giả trong và ngoài nước về tỷ lệ mắc HKTMS ở bệnh nhân HSTC ở nhóm BN không dùng dự phòng so với tỷ lệ mắc HKTMS ở nhóm BN có điều trị dự phòng ước tính tỷ lệ mắc HKTMS ở BN HSCC nội khoa không điều trị dự phòng là 14.9% - 31%, tỷ lệ HKTMS ở nhóm được điều trị dự phòng ở BN HSCC nội khoa là 5.5% - 11% [75], [76]. Vì hiện tại ở Việt Nam chưa có công bố về dự phòng HKTMS ở BN HSCC nội khoa, nghiên cứu MEDENOX có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu này, do đó chúng tôi dựa vào tỉ lệ bị HKTMS trong nhóm không điều trị dự phòng và nhóm điều trị dự phòng trong nghiên cứu MEDENOX là 14,9% và 5,5%

Dựa vào công thức tính cỡ mẫu có so sánh giữa điều trị dự phòng và không điều trị dự phòng (tính cỡ mẫu cho 2 tỷ lệ), cỡ mẫu (N) ước tính là:

$$N_1 = N_2 = \frac{\{z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * (1 + \frac{1}{k})} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + (\frac{p_2 * q_2}{k})}\}^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

Trong đó:

- p_1 là tỷ lệ bị HKTMS trong nhóm không điều trị dự phòng = 14,9%
- p_2 là tỷ lệ bị HKTMS trong nhóm điều trị dự phòng = 5,5%
- N_1 là cỡ mẫu nhóm chưa điều trị dự phòng
- N_2 là cỡ mẫu nhóm điều trị dự phòng
- $q_1 = 1 - p_1$
- $q_2 = 1 - p_2$
- $\bar{p} = \frac{p_1 + k p_2}{1 + k}$
- $\bar{q} = 1 - \bar{p}$
- α : Xác suất sai số loại 1 = 0.05

- β : Xác suất sai số loại 2 = 0.2
- $z_{1-\alpha/2}$: hằng số tương ứng với giá trị $\alpha = 0.05$ $z_{1-\alpha/2} = 1.96$
- $z_{1-\beta}$: hằng số tương ứng với giá trị $\beta = 0.2$ $z_{1-\beta} = 0.84$
- k: tỉ lệ cỡ mẫu giữa 2 nhóm: dự phòng và chưa dự phòng = 1
- Lực của nghiên cứu là 80% và khoảng tin cậy là 95%.

Cỡ mẫu cần thiết mỗi nhóm: $N_1 = N_2 = 162$ bệnh nhân

Tổng cộng cỡ mẫu 2 nhóm ít nhất là: $N = 324$ bệnh nhân

2.2.3. Các quy trình, kỹ thuật trong nghiên cứu

Tất cả BN được thực hiện các bước nghiên cứu theo cùng trình tự từ khi BN vào viện, theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục 1). Từ các bệnh án nghiên cứu, tổng kết các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, xác định “có” hay “không có” các yếu tố nguy cơ HKTMs sau:

2.2.3.1. Xác định các yếu tố nguy cơ HKTMs chung [94].

Tuổi

Tiền sử HKTMs

Tiền sử ung thư

Bất động

Béo phì

Có thai

2.2.3.2. Xác định tiền sử bệnh và bệnh nội khoa cấp [94], [23].

Các bệnh nội khoa liên quan đến nguy cơ mắc HKTMs bao gồm:

Nhóm nguyên nhân bệnh nội khoa có rối loạn đông cầm máu

- Giảm tiểu cầu tiên phát hay mắc phải.
- Hội chứng thận hư.
- Rối loạn sinh tủy.
- Lupus ban đỏ hệ thống.

Nhóm bệnh nội khoa liên quan đến ứ trệ tuần hoàn

- Suy tim xung huyết
- Đợt cấp COPD
- Tai biến mạch não mới.
- Nhiễm trùng.

2.2.3.3. Xác định các yếu tố nguy cơ HKTM trong HSTC [23].

- Nhiễm khuẩn
- Dùng thuốc vận mạch
- Suy hô hấp/ suy tim
- Dùng thuốc an thần
- Thở máy
- Suy thận giai đoạn cuối
- Catheter TM trung tâm
- Nhồi máu cơ tim

2.2.3.4. Chẩn đoán HKTMSCD

Xác định các triệu chứng lâm sàng

- Sưng
- Đau
- Nổi tĩnh mạch nông
- Viêm mô tế bào

Khám thực thể phải so sánh hai chân của BN. Khả năng chẩn đoán trên lâm sàng chắc chắn hơn nếu triệu chứng xuất hiện chỉ một bên chân.

Các thông số siêu âm mạch

- HK 1 bên chân, 2 bên chân, vị trí bên phải, bên trái
- Xác định vị trí đầu trên HK: Tầng dưới gối, tầng đùi khoeo, tầng chậu hông, tĩnh mạch chủ dưới.

2.2.3.5. Các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh

a. Thu thập các thông số XN huyết học:

- ❖ Cách lấy mẫu XN huyết học: Lấy 2ml máu vào ống XN huyết học (chống đông bằng EDTA). XN được thực hiện tại Khoa Huyết học và truyền máu. Sử dụng máy đếm tế bào tự động theo nguyên lý quang học, sử dụng nguồn laser bán dẫn để đếm và phân biệt các loại tế bào máu.
- ❖ Các thông số huyết học cần thu nhập: Chỉ số bình thường: ($X \pm SD$) [95]
 - Số lượng hồng cầu (T/l): nam $5,05 \pm 0,76$; nữ $4,66 \pm 0,36$
 - Số lượng bạch cầu (G/l): nam $8,0 \pm 2,0$; nữ $8,1 \pm 2,0$
 - Số lượng tiểu cầu (G/l): nam 236 ± 61 ; nữ 274 ± 63
 - Lượng hemoglobin (g/l): nam 151 ± 6 ; nữ 135 ± 5
 - Hematocrit (l/l): nam $0,44 \pm 0,03$; nữ $0,41 \pm 0,03$

b. Thu thập các thông số XN sinh hóa

- ❖ Cách lấy mẫu XN sinh hóa: Lấy 2ml máu vào ống XN sinh hóa (không chống đông). XN được thực hiện tại khoa Sinh hóa, sử dụng hệ thống máy XN tự động của hãng Roche.
- ❖ Các thông số sinh hóa máu cần thu thập:
 - Ure máu: bình thường 1,7 - 8,3 mmol/l
 - Creatinine máu: định lượng theo phương pháp Jaffe, bình thường: 60 - 120 $\mu\text{mol/l}$.
 - Protein máu: phương pháp so màu, bình thường: 66-87 g/l
 - Albumin máu: phương pháp so màu, bình thường: 34 -48 g/l
 - Cholesterol toàn phần: phương pháp so màu, bình thường: 3,9 - 5,2 mmol/l
 - Triglycerid phương pháp so màu, bình thường: 0,46 - 1,88 mmol/l

- Định lượng CRP (C Reactive Protein), bình thường < 5mg/dl.
- Định lượng NT-proBNP huyết tương để xác định tình trạng suy tim
Bình thường < 500 mg/dl.

c. Thu thập các thông số XN đông máu

- ❖ Lấy 2ml máu TM vào ống chống đông natri citrate 3,8%, tránh tạo bọt, xét nghiệm được thực hiện tại khoa Huyết học và truyền máu.
- ❖ Các thông số XN đông máu cần thu thập [96].

✓ **Xét nghiệm D-Dimer [63]**

- Định lượng D-Dimer: sản phẩm giáng hóa của Fibrin.
- Phương pháp: ngưng kết latex hoặc định lượng miễn dịch enzyme.
- Giá trị bình thường:

Tại BVBM: < 0.48 mg/l FEU, giá trị dương tính khi D-Dimer > 0.5 mg/l FEU

Tại BV HN: < 500 µg/l. giá trị dương tính khi D-Dimer > 500 µg/l.

- ✓ **PT (Prothrombin time):** Máu chống đông bằng natricitrat sẽ phát động quá trình đông máu theo con đường ngoại sinh khi phục hồi canxi và có mặt của thromboplastin.

Kết quả bình thường: tỷ lệ 70-140%, INR 0,8 - 1,2.

PT kéo dài có thể có 3 loại bất thường sau: sự biến đổi của phức hệ prothrombin (Thiếu vitamin K, điều trị kháng vitamin K, suy gan, bệnh lý đông máu do tiêu thụ - DIC), bất thường quá trình tạo fibrin (giảm fibrinogen máu), có heparin trong mẫu máu.

- ✓ **APTT (activated partial thromboplastin time):** Đánh giá đông máu nội sinh, thiếu hụt yếu tố nội sinh, có chất kháng đông lưu hành. Kết quả bình thường: 25-35 giây, tỷ lệ APTT bệnh/ chứng 0,85 - 1,2.

- ✓ **TT (thrombin time):** đánh giá giai đoạn hình thành fibrin. Kết quả được coi là kéo dài khi TT mẫu lớn hơn chứng > 5 giây. Bất thường gặp trong các trường hợp thiếu hụt fibrinogen, có mặt chất ức chế thrombin (heparin), bệnh đa u tủy xương.

- ✓ **Định lượng fibrinogen:** đánh giá mức độ tăng giảm fibrinogen, bình thường 2-4g/l.
- ✓ Định lượng yếu tố Xa
- ✓ Khi có các kết quả xét nghiệm trên sẽ phân tích, nếu có bất thường về rối loạn đông cầm máu, tùy từng trường hợp sẽ làm thêm các XN đánh giá hoạt tính của AT III, PC, PS, plasminogen được thể hiện bằng tỷ lệ% so với bình thường [97], [98].
 - Định lượng antithrombin III (AT III): Thiếu hụt AT III bẩm sinh hay mắc phải làm tăng nguy cơ huyết khối, bình thường tỷ lệ so với giá trị bình thường 70 - 125%, giảm khi AT III < 70%.
 - Định lượng protein C (PC): Thiếu hụt PC bẩm sinh hay mắc phải làm tăng nguy cơ huyết khối, bình thường tỷ lệ so với giá trị bình thường 70 - 140%, giảm khi PC < 70%.
 - Định lượng protein S (PS): Thiếu hụt PS bẩm sinh hay mắc phải làm tăng nguy cơ huyết khối, bình thường tỷ lệ so với giá trị bình thường 60 - 140%, giảm khi PS < 60%.
 - Định lượng plasminogen giảm khi < 80%.
 - Độ ngưng tập tiểu cầu với ADP: để đánh giá ngưng tập tiểu cầu, bình thường độ ngưng tập tiểu cầu đạt 60-75%.

d. Thu thập các thông số chẩn đoán hình ảnh

- BN được đo điện tâm đồ để đánh giá về nhịp tim
- BN được chụp Xquang ngực thẳng xác định chỉ số tim/lồng ngực, hình ảnh phù tổ chức kẽ phổi, phù nhu mô phổi, viêm phổi, tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi.
- BN được chụp CLVT ngực khi có nghi ngờ TMP.

- BN được thực hiện siêu âm Doppler tim màu, ghi nhận các thông số về phân suất tống máu (EF%), các tổn thương (hở, hẹp) van tim 2 lá, van 3 lá, van ĐM chủ và áp lực tâm thu ĐM phổi.
- Ngoài ra có thể chụp mạch, chụp CLVT, chụp cộng hưởng từ trong một số trường hợp lâm sàng có nghi ngờ tắc mạch nhưng ở các vị trí không siêu âm được hoặc siêu âm chưa chẩn đoán xác định được.

2.2.3.6. Siêu âm Doppler tĩnh mạch chi dưới [99]

Trong quá trình khám, theo dõi, điều trị bệnh trong những ngày nằm viện, BN sẽ được siêu âm Doppler TM chi dưới dù có hoặc không có triệu chứng tại chỗ nghi ngờ HKTMS chi dưới.

Hệ thống TM sâu và nông của cả 2 chân được khảo sát bằng đầu dò linear 5 hoặc 7,5 MHz.

Việc xác định HKTMS chi dưới được tiến hành thận trọng và tỉ mỉ từ nếp bẹn tới cổ chân hai bên bằng kỹ thuật siêu âm Doppler TM chi dưới.

BN nằm ngửa và chân cần thăm khám siêu âm phải để trần đến dây chằng bẹn. Tùy tình trạng BN và sự hợp tác của họ để chọn tư thế thích hợp.

Khi khám siêu âm TM đùi, BN nằm ngửa, khớp háng chân cần thăm khám xoay ra ngoài và hơi gấp.

Khi khám siêu âm TM khoeo, BN cần để lộ hố khoeo ở mặt sau-trong của đầu gối, bằng cách gấp gối và xoay khớp háng ra ngoài, cũng có thể cho BN xoay nghiêng một bên hoặc nằm sấp nếu BN có thể hợp tác và không gây nguy hiểm cho BN.



Hình 2.1. Các tư thế, vị trí khảo sát tĩnh mạch chi dưới (chi dưới bên phải) thực hiện trong nghiên cứu của chúng tôi

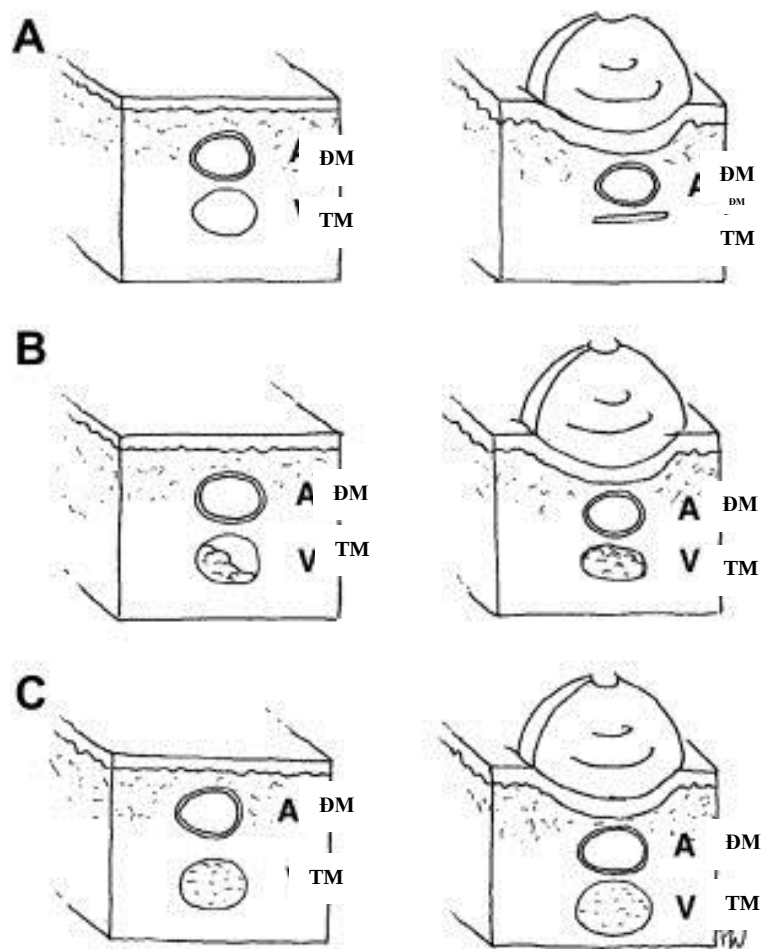
(A) Lốp cắt ngang trong kỹ thuật siêu âm TM đùi với tư thế BN nằm ngửa.

(B) Lốp cắt ngang trong kỹ thuật siêu âm TM khoeo với gối gấp và xoay ngoài.

(C, D) “Kỹ thuật hai tay” để nhìn rõ TM đùi trong ống cơ khép.

Phát hiện huyết khối tĩnh mạch bằng kỹ thuật siêu âm Doppler gồm: dùng đầu dò siêu âm đè ép nhẹ TM, khảo sát dòng chảy trên Doppler màu trên siêu âm 2D. Đôi khi dùng “kỹ thuật hai tay”, dùng tay tự do đẩy đùi vào đầu dò tạo ra lực ép thích hợp (Hình 2.1C và 2.1D).

Ép theo mặt cắt ngang của TM được khảo sát bằng cách dùng đầu dò ép nhẹ mạch máu theo cách khoảng 1cm, trong khi đó quan sát những thay đổi khẩu kính của mạch máu trên màn hình monitor.



Hình 2.2. Các lớp siêu âm cắt ngang không ép và có ép ở các tĩnh mạch bình thường và tĩnh mạch có huyết khối.

- (A) Ép TM bình thường gây xẹp hoàn toàn lòng mạch.
 (B) Ép TM bị huyết khối không tắc gây xẹp một phần lòng mạch.
 (C) Ép TM bị huyết khối hoàn toàn không gây xẹp tĩnh mạch.

* Nguồn: theo Phạm Minh Thông (2012) [99]

Đánh giá toàn bộ theo chiều dài của TM đùi chung, chỗ nối TM đùi-TM hiển lớn, TM đùi sâu, TM đùi nông, đoạn gần của TM đùi sâu, và TM khoeo, TM chày trước, TM chày sau, TM mác. Các TM đó được ghi ảnh theo mặt cắt ngang với áp lực ép đầu dò nhẹ và không ép ở mỗi đoạn 2 tới 3 cm từ TM đùi chung tới nơi chia ba của TM khoeo. Đồng thời cũng khảo sát hệ thống tĩnh mạch nông theo chiều dài của TM hiển lớn và TM hiển bé 2 bên.

Đánh giá huyết khối là mới hình thành hoặc mạn tính (cũ). Nghiên cứu chỉ thu thập các huyết khối mới ở hệ thống tĩnh mạch sâu chi dưới.

Cục huyết khối được đánh giá theo các chỉ tiêu sau:

- Kích thước (mm)
- Vị trí bám của cục huyết khối (bám thành TM hoặc bám chân van TM).
- Huyết khối gây tắc hoàn toàn TM hoặc không.
- Ghi nhận vị trí huyết khối theo vị trí tĩnh mạch của hệ thống tĩnh mạch sâu hoặc nông, bên chân trái hoặc phải.

BN có thể có một hoặc nhiều cục huyết khối, ở một bên chân hoặc cả hai bên chân.

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.4.1. Các chỉ tiêu nghiên cứu mục tiêu 1 [100], [101].

- Tuổi bệnh nhân: Tuổi bệnh nhân được tính bằng cách lấy ngày tháng năm khảo sát trừ cho ngày tháng năm sinh.
- Giới tính: Biến nhị giá, bao gồm 2 giá trị: Nam, Nữ.
- Cân nặng: biến số định lượng được tính bằng đơn vị Kg. Cân nặng bệnh nhân được cân khi bệnh nhân mới vào viện.
- Chiều cao: biến số định lượng được tính bằng đơn vị cm. Chiều cao bệnh nhân được đo khi bệnh nhân mới vào viện.
- Chỉ số khối cơ thể (BMI): biến số định lượng được tính bằng đơn vị Kg/m². Chỉ số khối cơ thể được tính theo công thức:

$$\text{BMI (Kg/m}^2\text{)} = \text{Cân nặng (Kg)} / \{\text{Chiều cao (m)}\}^2$$
- Bất động: bệnh nhân không thể tự đi lại được trong phạm vi 10 mét mỗi ngày trong ít nhất 3 ngày [102].
- Tăng huyết áp: các mức độ theo phân loại của JNC 8 [103].
- Suy hô hấp cấp: khi có biểu hiện lâm sàng suy hô hấp cấp kèm với một trong các tình huống sau [104].

- + Suy hô hấp do tăng CO₂: tăng CO₂ cấp tính (PaCO₂ > 45-55 mmHg), toan hô hấp (pH < 7,35).
- + Suy hô hấp thiếu oxy xảy ra khi trao đổi khí bị suy giảm nghiêm trọng dẫn đến thiếu oxy (PaO₂ < 60mmHg hoặc SaO₂ < 90%).
- Suy tim: (phụ lục 3)
 - + Chẩn đoán suy tim theo Hội Tim mạch Châu Âu 2016 [105].
 - + Phân độ suy tim theo NYHA phân loại chức năng của Hội Tim New York (NYHA-FC - New York Heart Association Functional Classification) [106].
- Nhồi máu não cấp: Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu não [107]
 - + Triệu chứng lâm sàng: nghi ngờ đột quỵ não.
 - + CT Scan sọ não: nhồi máu não.
- Thuyên tắc phổi: chẩn đoán thuyên tắc phổi theo Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam [108].
- Tăng huyết áp: chẩn đoán tăng huyết áp theo JNC 8 [109].
- Đái tháo đường: chẩn đoán đái tháo đường theo Hội Đái tháo đường Mỹ [110] (phụ lục 3).
- Suy thận mạn: chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Thận học Mỹ năm 2012 [111] (phụ lục 3).
- Thấp khớp: chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Mỹ và Liên đoàn chống Thấp khớp Châu Âu năm 2010 [112] (phụ lục 3).
- Béo phì: là kết quả tình trạng dinh dưỡng quá mức, mặc dù những bệnh nhân béo phì có thể có thiếu dinh dưỡng. Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân được đánh giá dựa trên chỉ số khối cơ thể. Theo đề nghị của các chuyên gia Tổ chức Y tế Thế Giới dành cho vùng Châu Á - Thái Bình Dương tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân được phân thành các nhóm như sau.

Bảng 2.2. Bảng đánh giá BMI theo chuẩn dành riêng cho người châu Á

Phân loại	BMI (kg/m²)
Cân nặng thấp (gầy)	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	≥ 23
Tiền béo phì	23 - 24,9
Béo phì độ I	25 - 29,9
Béo phì độ II	≥ 30

** Nguồn: theo Regional Office for the Western Pacific of the World Health Organization (2000) [113]*

- Yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS và phân tầng nguy cơ theo thang điểm PADUA trong nghiên cứu [93], [114]. Theo hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực của Mỹ năm 2012 dựa vào thang điểm PADUA (Padual Prediction Score risk assessment models), Nguy cơ HKTMS của nhóm BN nội khoa cấp tính được phân thành nhóm nguy cơ thấp khi PADUA < 4 và nguy cơ cao khi PADUA ≥ 4.
- Các chỉ số xét nghiệm huyết học, sinh hóa, đông máu và chẩn đoán hình ảnh.

2.2.4.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu cho mục tiêu 2

❖ Chẩn đoán HKTMSCD: Bằng kỹ thuật siêu âm Doppler tĩnh mạch chi dưới có ép [115]. Bằng quy trình siêu âm chẩn đoán HKTMSCD thống nhất, được thực hiện bởi bác sĩ siêu âm có đủ trình độ chuyên môn. Chẩn đoán HKTMS: kết hợp chẩn đoán HKTMS với 3 yếu tố. [116], [117] (phụ lục 2).

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

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

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

Ở cả 2 bệnh viện, các bác sĩ sử dụng máy siêu âm giống nhau trong nghiên cứu là máy siêu âm Philip envisor C (Hình 2.3) sản xuất tại Mỹ, và đầu dò Linear L12-3 (Hình 2.4), tần số 3-12 MHz.



Hình 2.3. Máy siêu âm Philip envisor C Hình 2.4. Đầu dò Linear (L12-3)

❖ Xuất huyết: được ghi nhận trong thời gian dự phòng [118].

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán xuất huyết nặng theo Hội khoa học và chuẩn hóa Quốc Tế về huyết khối và xuất huyết [118]

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

- ❖ Giảm tiểu cầu do Heparin: khi tiểu cầu giảm dưới 150.000 tiểu cầu/ml hoặc giảm ít nhất 50% so với trị số trước khi điều trị có thể kèm theo biến chứng huyết khối động mạch/tĩnh mạch, xảy ra từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 10 sau khi sử dụng Heparin cho lần đầu [119].
- ❖ Tử vong: tử vong do mọi nguyên nhân và do HKTMS được ghi nhận trong thời gian nằm viện.
 - + Chẩn đoán tử vong do bệnh nội khoa cấp tính dựa vào bệnh chính khiến bệnh nhân vào viện, diễn tiến đến tử vong hay biến chứng của bệnh này dẫn đến tử vong (không phải TTP) kết hợp với kết luận từ biên bản họp kiểm thảo tử vong của khoa HSTC.
 - + Chẩn đoán tử vong do TTP : bệnh nhân được chẩn đoán TTP và tử vong (loại trừ bệnh lý khác gây đột tử) kết hợp với kết luận từ biên bản họp kiểm thảo tử vong của bệnh viện.

2.2.5. Các phương tiện sử dụng trong nghiên cứu

- Máy XN huyết học, đông máu, định lượng D-Dimer, SH máu làm tại Khoa Huyết học truyền máu và Khoa sinh hóa BV Bach Mai, BV Hữu Nghị. Labo xét nghiệm của 2 bệnh viện cùng tham gia 1 hệ thống ngoại kiểm chuẩn 1 tháng 1 lần tại labo xét nghiệm trường Đại học Y Hà Nội đảm bảo sự chính xác và khách quan, trường hợp có một số xét nghiệm yếu tố tăng đông bệnh viện Hữu Nghị chưa làm được sẽ mang mẫu XN sang Khoa Huyết học truyền máu của bệnh viện Bạch Mai để làm theo quy trình.

- Siêu âm Doppler tĩnh mạch chi dưới làm tại khoa chẩn đoán hình ảnh BVBM và BVHN (phụ lục 2).

- Các phương tiện khác phục vụ cho quá trình nghiên cứu: máy đo huyết áp, máy truyền dịch, bơm tiêm điện và các phương tiện kỹ thuật khác có tiêu chuẩn chính xác cao.

- Các bảng điểm APACHE II, Wells, PADUA và các bảng kiểm chỉ định, chống chỉ định với thuốc dự phòng HKTMS (phụ lục 4,5,6).

- Bệnh án nghiên cứu (phụ lục 1).

2.2.6. Xử lý số liệu

Thông tin thu thập từ bệnh án nghiên cứu được nhập vào máy tính và phân tích xử lý trên phần mềm SPSS phiên bản 21.0.

Kết quả nghiên cứu được trình bày với độ tin cậy 95%.

- Chúng tôi sử dụng test χ^2 (Chi-square) để so sánh, kiểm định sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ, sử dụng test t-student để so sánh 2 trung bình. Chúng tôi áp dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến để xác định các yếu tố liên quan. Giá trị $p \leq 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

- Phân tích thống kê mô tả áp dụng cho các biến số liên quan đến đặc điểm của BN và của bệnh lý suy tim, các yếu tố nguy cơ.

- Các biến liên tục sẽ được mô tả bằng cỡ mẫu, trung bình.

- Các biến định lượng và rời rạc sẽ được mô tả bằng tần số tương đối và tuyệt đối. Khoảng tin cậy dùng trong nghiên cứu là $> 95\%$.

- Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ của HKTMS được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic.

Đầu tiên, phân tích đơn biến sẽ được xử lý theo nhóm BN có hoặc không có HKTMS trong mẫu dân số nghiên cứu.

Phân tích đa biến sẽ dùng phương pháp hồi quy logistic từng bậc trong đó mỗi biến số có thể đưa vào hay rút ra khỏi mô hình phân tích.

- Giới hạn của việc đưa một biến số vào mô hình phân tích là 0,1. Độ tin cậy của mỗi biến số trong mô hình phân tích là $> 95\%$.

2.2.7. Khía cạnh đạo đức của đề tài

Đây là nghiên cứu quan sát mô tả, không tác động lên người bệnh.

Quá trình tiến hành nghiên cứu không làm chậm trễ hoặc ảnh hưởng đến quá trình điều trị của BN.

Các xét nghiệm và các biện pháp chẩn đoán được thực hiện đúng chỉ định và vì quyền lợi của BN. BN tham gia nghiên cứu không phải đóng phí siêu âm tầm soát HKTMS và phí xét nghiệm trong thời gian nằm viện.

Các thông tin, số liệu thu thập được từ BN chỉ dùng trong mục đích nghiên cứu và được bảo mật, trừ trường hợp cần thông báo cho bác sỹ điều trị để có phương pháp điều trị.

Nghiên cứu chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao chăm sóc sức khỏe người bệnh, không nhằm một mục đích nào khác.

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng duyệt đề cương nghiên cứu của trường Đại Học Y Hà Nội.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/2015 đến 06/2017 tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Hữu Nghị Hà Nội có 538 BN vào điều trị tại khoa HSCC đủ điều kiện nghiên cứu, có 86 BN loại khỏi nghiên cứu vì đang dùng thuốc chống đông, 46 bệnh nhân bị HKTMSCD sau khi làm siêu âm Doppler mạch chi dưới có ép lần đầu, 52 bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu bị mất số liệu. Như vậy còn 354 BN được lựa chọn cho nghiên cứu. Qua nghiên cứu 354 BN chúng tôi ghi nhận những đặc điểm sau:

3.1. Đặc điểm nhóm BN nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về giới

Bảng 3.1: Đặc điểm về giới và dự phòng (N=354)

Giới tính	Mẫu chung N (%)	DỰ PHÒNG		p
		Có n1 (%)	Không n2 (%)	
Nam	266 (75,1)	122 (71,3)	144 (78,7)	0,11
Nữ	88 (24,9)	49 (28,7)	39 (21,3)	
Tổng	354 (100)	171 (100)	183 (100)	

Nhận xét:

- Số BN nam nhiều hơn số BN nữ.
- Tỷ lệ BN nam và nữ trong 2 nhóm dự phòng HKTMS và không dự phòng HKTMS là không khác biệt với $p = 0,11$.

3.1.2. Đặc điểm về tuổi

Tuổi trung bình của 354 BN trong nghiên cứu là $69,1 \pm 17,9$ tuổi (BN có tuổi thấp nhất là 18 tuổi, BN cao nhất là 99 tuổi).

3.1.2.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo các nhóm tuổi

Bảng 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo các nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	Mẫu chung N (%)	DỰ PHÒNG		p
		Có n1 (%)	Không n2 (%)	
≤ 60	102 (28,81)	60 (35,1)	42 (22,9)	0,012
> 60	252 (71,19)	111 (64,9)	141 (77,1)	
≤ 70	150 (42,37)	87 (50,1)	63 (35,0)	0,002
> 70	204 (57,63)	84 (49,9)	120 (65)	
≤ 85	297 (83,90)	145 (84,8)	152 (83,1)	0,657
> 85	57 (16,10)	26 (15,2)	31 (19,9)	

Nhận xét:

- Có 71,2% BN > 60 tuổi (252/354 BN), số BN ≤ 60 tuổi dự phòng HKTMS nhiều hơn nhóm BN > 60 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,012$.
- Theo bảng điểm đánh giá nguy cơ HKTMS Padua, có 57,63% BN > 70 tuổi (204/354 BN), số BN ≤ 70 tuổi dự phòng HKTMS nhiều hơn nhóm > 70 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,002$.
- Theo bảng điểm đánh giá nguy cơ chảy máu ở BN nội khoa IMPROVE, có 297 BN ≤ 85 tuổi (83,90%), có 57 BN > 85 tuổi (16,10%), không có sự khác biệt về dự phòng HKTMS giữa 2 nhóm tuổi với $p = 0,657$.

3.1.2.2. Độ tuổi trung bình nhóm BN BV Bạch Mai và dự phòng

Bảng 3.3: Độ tuổi trung bình BN BV Bạch Mai và dự phòng

Tuổi (năm)	DỰ PHÒNG		p
	Có (n1)	Không (n2)	
$\bar{X} \pm SD$			
57,9 ± 17,9	59,4 ± 18,6	55,1 ± 16,4	0,14
(18 - 97)	(18 - 97)	(19 - 83)	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa 2 nhóm dự phòng HKTMSCD và nhóm không dự phòng HKTMSCD với $p = 0,14$.

3.1.2.3. Độ tuổi trung bình nhóm BN BV Hữu Nghị và dự phòng

Bảng 3.4: Độ tuổi trung bình BN BV Hữu Nghị và dự phòng

Tuổi (năm)	DỰ PHÒNG		p
	Có (n1)	Không (n2)	
$\bar{X} \pm SD$			
80,2 ± 8,8	79,5 ± 8,5	80,5 ± 9,0	0,34
(35 - 99)	(50 - 94)	(35 - 99)	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa 2 nhóm dự phòng HKTMSCD và không dự phòng HKTMSCD với $p = 0,34$.

3.1.3. Đặc điểm BN tham gia nghiên cứu

3.1.3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.5: Đặc điểm chung BN nghiên cứu với dự phòng HKTMS (N=354)

Chỉ số		Mẫu chung N (%)	Dự phòng		p
			Có n1 (%)	Không n2 (%)	
Thời gian bất động trước VV	≤ 1 tuần	50 (14,1)	29 (58,0)	21 (42,0)	0,476
	> 1 tuần	29 (8,2)	13 (44,8)	16 (55,2)	
	Không rõ	46 (13,0)	20 (43,5)	26 (56,5)	
	Không	229 (64,7)	109 (47,6)	120 (52,4)	
Chiều cao (cm)		163,7 ± 5,1 (144,0 - 175,0)	163,9 ± 5,4 (144,0 - 175,0)	163,6 ± 4,8 (146,0 - 175,0)	0,700
Cân nặng (kg)		55,5 ± 6,8 (37,0 - 88,0)	56,2 ± 7,5 (37,0 - 88,0)	54,9 ± 6,1 (39,0 - 78,0)	0,074
BMI (kg/m ²)		20,7 ± 2,3 $\bar{X} \pm SD$ (13,5 - 30,5)	20,9 ± 2,4 (13,6 - 30,4)	20,5 ± 2,2 (15,4 - 30,5)	0,108

Nhận xét:

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng về chiều cao, cân nặng, BMI và thời gian bất động trước khi vào khoa HSCC.

3.1.3.2. Phân nhóm BMI theo chuẩn cho người Châu Á

Bảng 3.6: Phân nhóm BMI theo chuẩn cho người Châu Á (N= 354)

Phân nhóm BMI (kg/m ²)	Mẫu chung N (%)	Dự phòng		p
		Có n1 (%)	Không n 2 (%)	
≤ 23	311 (87,85)	149 (87,1)	162 (88,5)	0,689
> 23	43 (12,15)	22 (12,9)	21 (11,5)	
Tổng	354 (100)	171 (48,3)	183 (51,7)	

Nhận xét:

Theo phân nhóm BMI chuẩn cho người Châu Á, số BN có BMI ≤ 23 chiếm 87,85% (311/354 BN), không có sự khác biệt về BMI giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng HKTMSCD.

3.1.3.4. Đặc điểm lâm sàng BN nghiên cứu khi vào khoa HSTC và dự phòng

Bảng 3.7: Đặc điểm lâm sàng của BN khi vào khoa HSTC (N=354)

Đặc điểm lâm sàng	Mẫu chung N = 354	Dự phòng		p
		Có n1 (%)	Không n 2 (%)	
Ung thư	38	13 (34,2)	25 (65,8)	0,066
Đợt cấp COPD	40	19 (47,5)	21 (52,5)	0,914
Nhồi máu cơ tim	22	16 (72,7)	6 (27,3)	0,018
Suy tim	86	33 (38,4)	53 (61,6)	0,034
Nhiễm trùng	284	135 (47,5)	149 (52,5)	0,559
Viêm tụy	26	11 (48,3)	15 (57,7)	0,525
Hôn mê	34	11 (32,4)	23 (67,6)	0,050
Suy hô hấp	220	104 (47,3)	116 (52,7)	0,618
Cao HA	187	82 (43,8)	105 (56,2)	0,076
ĐTĐ	80	40 (50,0)	40 (50,0)	0,730
NMN cấp	39	19 (48,7)	20 (51,3)	0,830
Dùng thuốc an thần	59	28 (47,5)	31 (52,5)	0,887
Dùng thuốc vận mạch	107	43 (40,2)	64 (59,8)	0,044
Thở máy	155	78 (50,3)	77 (49,7)	0,549

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng về tỷ lệ BN bị nhiễm trùng, suy hô hấp, cao huyết áp, thở máy, dùng thuốc an thần, COPD, ung thư, NMN, ĐTĐ.
- Tỷ lệ BN dùng thuốc vận mạch dự phòng HKTMS ít hơn số BN không dự phòng với $p = 0,044$.
- Tỷ lệ BN suy tim dự phòng HKTMSCD ít hơn nhóm không dự phòng với $p = 0,034$.
- Tỷ lệ BN hôn mê dự phòng HKTMSCD ít hơn nhóm không dự phòng với $p = 0,05$.
- Có 22 BN nhồi máu cơ tim (chiếm 6,2%), trong đó số BN bị nhồi máu cơ tim dùng dự phòng nhiều hơn số không dự phòng với $p = 0,018$.

3.1.3.5. Các yếu tố nguy cơ dự báo HKTMS theo thang điểm PADUA (N=354)

* Các yếu tố nguy cơ dự báo HKTMS

Bảng 3.8: Các yếu tố nguy cơ dự báo HKTMS

Các yếu tố nguy cơ	Mẫu chung N	Dự phòng		p
		Có	Không	
		n1 (%)	n 2 (%)	
Ung thư tiến triển	34	14 (41,2)	20 (58,8)	0,382
Tiền sử TTHKTMS (trừ HKTMS nông)	1	1 (100,0)	0	0,483
Bất động	111	54 (48,6)	57 (51,4)	0,794
Mới bị CT, phẫu thuật (< 1 tháng)	13	5 (38,5)	8 (61,5)	0,469
≥ 70 tuổi	212	88 (41,5)	124 (58,5)	0,002
Suy tim và/hoặc suy HH	265	122 (46,1)	143 (53,9)	0,141
NMCT hoặc NMN cấp	22	16 (72,7)	6 (27,3)	0,018
Nhiễm khuẩn cấp và/ hoặc bệnh CXXK do thấp	284	135 (47,5)	149 (52,5)	0,559
Béo phì (BMI ≥ 30)	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0,733

Nhận xét:

- Có 80,2% BN bị nhiễm khuẩn cấp và/ hoặc bệnh CXK do thấp (284/354 BN), 74,8% BN bị suy tim và/hoặc suy HH (265/354 BN), 31,4% BN bất động (111/354 BN), không có sự khác nhau giữa 2 nhóm về dự phòng và không dự phòng.
- Số BN > 70 tuổi trong nhóm dự phòng ít hơn nhóm không dự phòng với $p = 0,002$.
- Số BN NMCT hoặc NMN cấp được dự phòng nhiều hơn nhóm không dự phòng $p = 0,018$.

*** Tổng điểm nguy cơ dự báo HKTMS theo thang điểm PADUA****Bảng 3.9: Phân loại nguy cơ dự báo HKTMS theo thang điểm PADUA**

Tổng điểm PADUA	Mẫu chung N	Dự phòng		p
		Có n1 (%)	Không n 2 (%)	
< 4	209	102 (48,8)	107 (51,2)	0,822
≥ 4	145	69 (47,6)	76 (52,4)	
Tổng	354 (100,0)	171 (48,3)	183 (51,7)	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có điểm PADUA ≥ 4 và < 4 về dự phòng và không dự phòng HKTMSCD với $p = 0,822$.

3.1.3.6. Nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE ở nhóm BN nghiên cứu

Bảng 3.10: Nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE

Các yếu tố nguy cơ	Mẫu chung N (%)	Dự phòng		p
		Có n1 (%)	Không n 2 (%)	
≥ 85 tuổi	67 (18,9)	27 (40,3)	40 (59,7)	0,145
40 - 84 tuổi	256 (72,3)	127 (49,6)	129 (50,4)	0,427
Thấp khớp	38 (10,7)	14 (36,8)	24 (63,2)	0,134
Ung thư tiến triển	34 (9,6)	14 (41,2)	20 (58,8)	0,382
Nam giới	266 (75,1)	122 (45,9)	144 (54,1)	0,11
Suy thận trung bình (eGFR < 30 → 59 ml/phút/1,73m ²)	48 (13,6)	29 (60,4)	19 (29,6)	0,07
Loét dạ dày tiến triển	-			-
Xuất huyết tiêu hóa trong vòng 3 tháng trước nhập viện	-			-
Suy gan (INR > 1,5)	45 (12,7)	19 (42,2)	26 (57,8)	0,365
Tiểu cầu < 50 G/L	28 (7,9)	13 (46,4)	15 (53,6)	0,814
Catheter TMTT	269 (75,99)	132 (49,1)	137 (50,9)	0,608
Nhập ICU	354 (100)			

Nhận xét:

Các yếu tố nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.1.3.7. Đặc điểm cận lâm sàng ở nhóm BN nghiên cứu

Bảng 3.11: Đặc điểm cận lâm sàng BN nghiên cứu

Đặc điểm		Mẫu chung ($\bar{X} \pm SD$)	Có dự phòng ($\bar{X} \pm SD$)	Không dự phòng ($\bar{X} \pm SD$)	p
Bạch cầu máu (G/l)		14,14 $\pm$ 8,66	14,33 $\pm$ 10,20	13,96 $\pm$ 6,92	0,695
Dung tích hồng cầu		36,25 $\pm$ 25,35	35,34 $\pm$ 11,8	37,10 $\pm$ 33,48	0,513
Tiểu cầu máu (G/l)		210,9 $\pm$ 146,76	204,3 $\pm$ 113,9	217,1 $\pm$ 172,2	0,418
PT (giây)		16,97 $\pm$ 11,68	16,13 $\pm$ 7,49	17,76 $\pm$ 14,53	0,206
PT% (%)		74,57 $\pm$ 24,39	74,11 $\pm$ 24,84	74,99 $\pm$ 24,03	0,744
INR		1,66 $\pm$ 7,29	2,05 $\pm$ 10,47	1,30 $\pm$ 0,44	0,347
aPTT (giây)		35,85 $\pm$ 23,33	36,26 $\pm$ 30,07	35,42 $\pm$ 13,15	0,763
Fibrinogen (g/l)		4,7 $\pm$ 4,3	5,05 $\pm$ 5,97	4,37 $\pm$ 1,56	0,159
D-dimer	BVBM	74,77 $\pm$ 597,37	61,15 $\pm$ 545,67	99,44 $\pm$ 686,10	0,709
	Trung vị	3,77	3,94	3,46	0,942
	5% - 95%	0,62 - 14,67	0,56 - 14,22	0,94 - 15,56	
	BV VX	289,88 $\pm$ 956,63	438,46 $\pm$ 1333,0	216,40 $\pm$ 698,23	0,204
	Trung vị	3,12	3,52	2,5	0,012
	5% - 95%	0,75 - 2030	0,96 - 5000	0,73 - 1750	

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về số lượng BC, TC, PT, INR, aPTT và fibrinogen giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng.
- Định lượng D-Dimer ở BV BM là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng. Định lượng D-Dimer ở BV HN trong nhóm dự phòng cao hơn nhóm không dự phòng.

3.1.4. Tình trạng giảm một số yếu tố kháng đông sinh lý

3.1.4.1. Đặc điểm giảm một số yếu tố kháng đông sinh lý

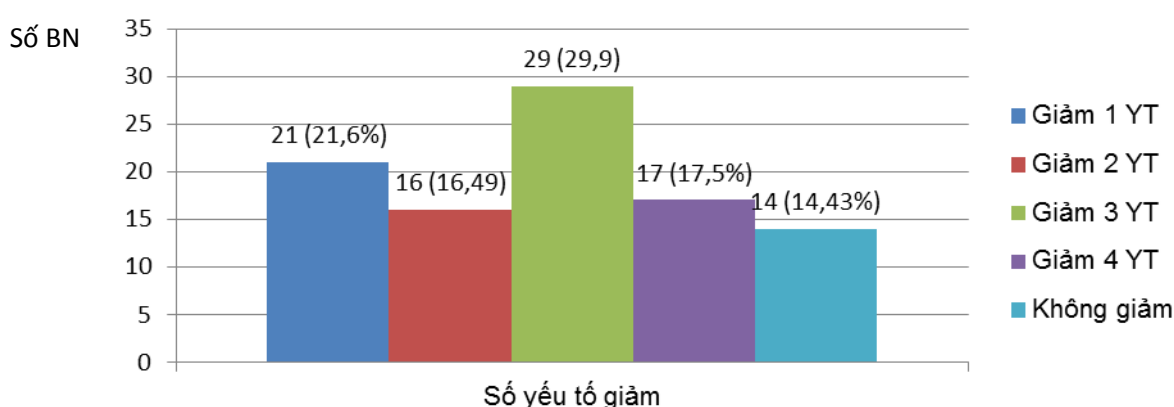
Bảng 3.12: Đặc điểm giảm một số yếu tố kháng đông sinh lý

Yếu tố U'CDM	Trung bình ± SD (%)	Thấp nhất (%)	Cao nhất (%)	Số BN giảm n (%)
Antithrombin III < 70% (n=96)	47,5 ± 16,9	1	69	65 (67,7)
Protein C < 70% (n=97)	40,9 ± 15,4	8	69	59 (60,8)
Protein S < 60% (n=97)	45,5 ± 11,4	20,8	58,9	29 (29,9)
Plasminogen < 80% (n=92)	55,1 ± 16,2	22,7	77,9	55 (63,0)

Nhận xét:

- Số BN giảm Antithrombin III 65/96 BN (chiếm 67,7%)
- Số BN giảm Plasminogen 55/92 BN (chiếm 63%)
- Số BN giảm Protein C 59/97 (chiếm 60,8%)
- Số BN giảm Protein S 29/97 (chiếm 29,9%)

3.1.4.2. Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm



Biểu đồ 3.1: Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm

Nhận xét:

Có 83/97 BN (chiếm 85,57%) có giảm từ 1 đến 4 yếu tố kháng đông sinh lý, trong đó giảm 3 yếu tố 29,9%, giảm cả 4 yếu tố là 17,53%.

3.1.4.3. Tình trạng giảm yếu tố kháng đông sinh lý và dự phòng

Bảng 3.13: Tình trạng giảm yếu tố kháng đông và dự phòng (n=97)

Yếu tố kháng đông sinh lý giảm	Mẫu chung N (%)	Dự phòng		p
		Có n1 (%)	Không n 2 (%)	
Có	83 (85,57)	42 (50,6)	41 (49,4)	0,052
Không	14 (14,43)	11 (78,57)	3 (21,43)	
Tổng	97 (100,0)	53 (54,64)	44 (45,36)	

Nhận xét:

Tỷ lệ BN có yếu tố kháng đông sinh lý giảm là không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng.

3.1.4.4. Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm và dự phòng

Bảng 3.14: Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm và dự phòng

Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm	Số BN n (%)	DỰ PHÒNG		p
		Có n1 (%)	Không n2 (%)	
1	21 (25,30)	10 (47,62)	11 (52,38)	0,771
2	16 (19,28)	9 (56,25)	7 (43,75)	
3	29 (34,94)	16 (55,17)	13 (44,83)	
4	17 (20,48)	7 (41,18)	10 (58,82)	
Tổng	83 (100,0)	42 (50,60)	41 (49,4)	

Nhận xét:

Số yếu tố kháng đông sinh lý giảm giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng không có sự khác biệt.

3.2. Các yếu tố nguy cơ HKTMSCD ở nhóm BN nghiên cứu

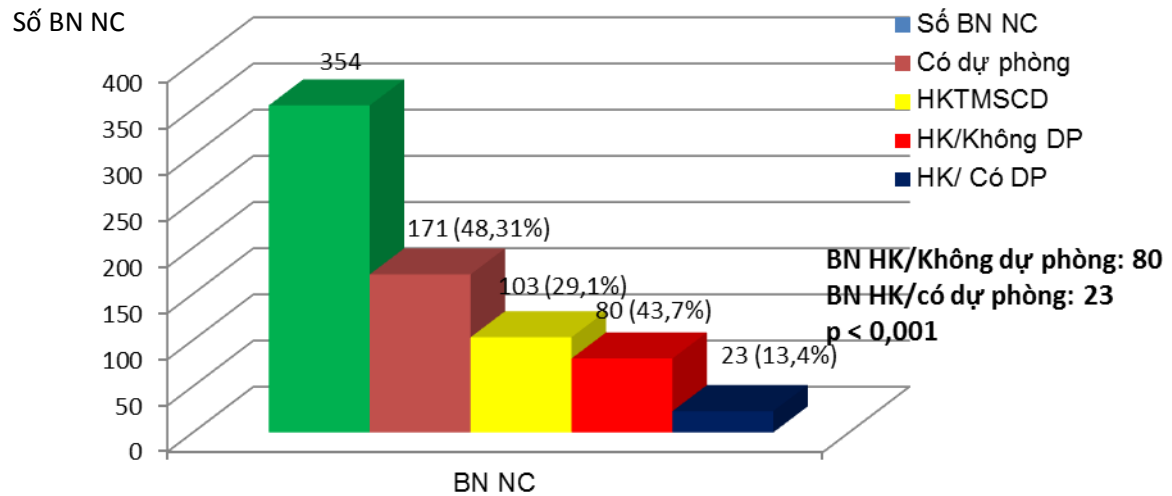
3.2.1. Tỷ lệ HKTMSCD trong nhóm nghiên cứu

Bảng 3.15: Số BN bị HKTMSCD với dự phòng ở nhóm BN nghiên cứu

Thông số	Số BN N (%)	Dự phòng		p
		Có	Không	
		n1 (%)	n 2 (%)	
Có HKTMSCD	103 (29,1)	23 (22,3)	80 (77,7)	<0,001
Không HKTMSCD	251 (70,9)	148 (58,9)	103 (41,1)	
Tổng	354 (100)	171 (48,3)	183 (51,7)	
HKTMSCD kết hợp	20 (19,4)	5 (25,0)	15 (75,0)	0,102
HKTMSCD đơn thuần	83 (80,6)	18 (21,7)	65 (78,3)	
Tổng	103 (100)	23 (22,3)	80 (77,7)	
NMP	16 (4,5)	11 (68,7)	5 (31,3)	0,09
Không NMP	338 (95,5)	160 (47,3)	178 (52,7)	
Tổng	354 (100)	171 (48,3)	183 (51,7)	

Nhận xét:

- BN bị HKTMSCD là 103 BN (chiếm 29,1%), trong đó tỷ lệ BN bị HKTMSCD trong nhóm không dự phòng HKTMSCD cao hơn nhóm có dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.
- Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm HKTMSCD kết hợp và đơn thuần về dự phòng HKTMSCD với $p = 0,102$.
- Có 16 BN (4,5%) nhồi máu phổi, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng.



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ BN dự phòng, BN bị HKTMSCD của BN trong nghiên cứu

3.2.2. Tỷ lệ BN theo bảng điểm nguy cơ dự đoán HKTMS PADUA

Bảng 3.16: Tỷ lệ BN theo bảng điểm nguy cơ dự đoán HKTMS Padua

Số yếu tố nguy cơ	Số BN	
	n	%
0	4	1,1
1	46	13,0
2	110	31,1
3	124	35,0
4	64	18,1
≥ 5	6	1,7
Tổng	354	100,0

Nhận xét:

Theo bảng điểm nguy cơ HKTMS, số BN có ≥ 2 nguy cơ chiếm khá cao 304/354 BN (chiếm 85,87%). Trong đó nhóm BN chiếm tỉ lệ cao nhất là nhóm BN có 3 yếu tố nguy cơ 124/354 BN (35%), tiếp theo là nhóm BN có 2 nguy cơ 110/354 BN (31,1%), nhóm có 4 yếu tố nguy cơ là 64/354 BN (18,1%), nhóm có ≥ 5 nguy cơ có 6/354 BN (1,7%).

3.2.3. Các yếu tố nguy cơ đang phơi nhiễm

Bảng 3.17: Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ đang phơi nhiễm

Các yếu tố nguy cơ đang phơi nhiễm	Số lượng BN	Tỷ lệ (%)
Nhồi máu não cấp	39	11,02
Đợt cấp COPD	40	11,3
Suy Hô hấp	220	62,15
Nhiễm trùng	284	80,23
Bệnh tiêu hóa	26	7,34
Bất động trước khi vào HSCC	111	31,36
Catheter TM trung tâm	269	75,99
Dùng thuốc an thần	59	16,67
Dùng thuốc vận mạch	107	30,23
Thở máy	155	43,79
Tổng số	354	100,0

Nhận xét:

Trong số 354 BN, BN nhiễm trùng chiếm tỉ lệ cao nhất 80,23%, catheter TM trung tâm 75,99%, suy hô hấp 62,15%, thở máy 43,79%, dùng thuốc vận mạch 30,23%, bất động trước khi vào khoa 32,36%, dùng thuốc an thần 16,67%, nhồi máu não cấp 11,02%.

3.2.4. Các yếu tố nguy cơ mắc phải

Bảng 3.18: Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ mắc phải

Các yếu tố nguy cơ mắc phải	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Ung thư	38	10,7
Hội chứng thận hư	30	8,5
Cao HA	187	52,8
Đái tháo đường	80	22,6
Hút thuốc	184	52,0
Tuổi > 60	252	71,2
BMI > 23	43	12,1
Có thai	14	3,9
Tiền sử HKTMS	1	0,3
Có giảm yếu tố ức chế đông máu	83/97	85,57

Nhận xét:

Trong số 354 BN nghiên cứu có 71,2% BN > 60 tuổi, 52% BN hút thuốc, 52,8% BN cao HA, 22,6% BN đái tháo đường, 10,7% BN ung thư. Có 83/97 BN có giảm yếu tố ức chế đông máu.

3.2.5. Mối liên quan giữa tuổi, giới và HKTMSCD

Bảng 3.19: Mối liên quan giữa tuổi, giới và HKTMSCD

Nhóm BN (N = 354)	Nhóm HKTMS (n,%)	Nhóm không HKTMS (n,%)	p	OR(95%CI)
Nam	87 (32,7)	179 (67,3)	0,009	2,2
Nữ	16 (18,2)	72 (81,8)		(1,2 - 4,0)
Tuổi (năm, $\bar{X} \pm SD$)	73,0 $\pm$ 15,6	67,5 $\pm$ 18,6	0,013	
> 60 tuổi	85 (33,7)	167 (66,3)	0,003	2,37
$\leq$ 60 tuổi	18 (17,6)	84 (82,4)		(1,3 - 4,2)
$\leq$ 70 tuổi	34 (22,67)	116 (77,33)	0,022	0,57
> 70 tuổi	69 (33,82)	135 (66,18)		(0,34 - 0,95)
$\leq$ 85	84 (28,28)	213 (71,72)	0,442	0,79
> 85	19 (33,33)	38 (66,67)		(0,42 - 1,54)

Nhận xét:

- Trong nhóm BN bị HKTMSCD tỷ lệ BN nam nhiều hơn BN nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,009$.
- Tuổi trung bình trong nhóm bị HKTMSCD là $73,0 \pm 15,6$ cao hơn nhóm không bị HKTMSCD là $67,5 \pm 18,6$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,013$.
- Tỷ lệ BN > 60 tuổi bị HKTMSCD nhiều hơn tỷ lệ BN bị HKTMSCD $\leq$ 60 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$.
- Nhóm tuổi BN > 70 tuổi có tỷ lệ BN bị HKTMSCD nhiều hơn nhóm BN $\leq$ 70 tuổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,022$.
- Nhóm BN > 85 tuổi cũng có tỷ lệ BN bị HKTMSCD nhiều hơn nhóm BN $\leq$ 85 tuổi, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,442$.

3.2.6. Mối liên quan giữa BMI, hút thuốc và HKTMSCD

Bảng 3.20: Mối liên quan giữa BMI, hút thuốc và HKTMSCD

Nhóm BN (N = 354)	Nhóm HKTMS (n,%)	Nhóm không HKTMS (n,%)	p	OR (95%CI)
BMI (kg/m ² $\bar{X} \pm SD$)	20,4 $\pm$ 2,4	20,8 $\pm$ 2,3	0,143	
BMI (kg/m ²)				
< 23	95 (30,4)	217 (69,6)	0,13	1,86 (0,8 - 4,2)
$\geq$ 23	8 (19,1)	34 (80,9)		
Hút thuốc				
Có	72 (39,1)	112 (60,9)	<0,001	2,88 (1,7 - 4,7)
Không	31 (18,2)	139 (81,8)		

Nhận xét:

- BMI giữa nhóm bị HKTMSCD và không bị HKTMSCD là không có sự khác biệt với $p = 0,143$. Tỷ lệ BN bị HKTMSCD trong nhóm BMI < 23 và ≥ 23 là như nhau với $p = 0,13$.

- Tỷ lệ BN bị HKTMSCD trong nhóm BN hút thuốc nhiều hơn nhóm không hút thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.7. Mối liên quan giữa các thông số huyết học, đông máu và HKTMSCD

Bảng 3.21: Mối liên quan giữa các thông số huyết học, đông máu và HKTMSCD

Thông số ($\bar{X} \pm SD$)	HKTMSCD (n=103)	Không HKTMSCD (n=251)	p
Bạch cầu (G/l)	13,9 $\pm$ 6,7	14,2 $\pm$ 9,3	0,83
Thể tích hồng cầu (%)	33,9 $\pm$ 7,4	37,2 $\pm$ 29,6	0,13
Tiểu cầu (G/l)	236,3 $\pm$ 211,1	200,7 $\pm$ 109,7	0,16
PT (giây)	17,9 $\pm$ 18,1	16,6 $\pm$ 7,5	0,57
PT (%)	76,3 $\pm$ 20,5	73,9 $\pm$ 25,8	0,61
INR	1,23 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 8,7	0,84
aPTT (giây)	35,9 $\pm$ 14,6	35,8 $\pm$ 26,1	0,35
Fibrinogen (g/l)	5,4 $\pm$ 7,2	4,4 $\pm$ 1,9	0,06

Nhận xét:

Trong nhóm BN bị HKTMSCD: BN có số tiểu cầu, lượng fibrinogen, cao hơn nhóm không bị HKTMSCD, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. PT, aPTT, INR, là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm HKTMSCD và không HKTMSCD với $p > 0,05$.

3.2.8. Mối liên quan giữa bệnh vào HSTC và HKTMSCD

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa bệnh vào HSTC và HKTMSCD

Nhóm BN	Nhóm HKTMS (n,%)	Nhóm không HKTMS (n,%)	p	OR (95%CI)
Phù chân Không phù chân	49 (32,9) 54 (26,3)	100 (67,1) 151 (73,7)	0,18	1,37 (0,86 - 2,2)
Rung nhĩ Không rung nhĩ	8 (21,6) 95 (29,9)	29 (69,1) 222 (62,0)	0,29	0,64 (0,3 - 1,5)
Ung thư Không Ung thư	17 (44,7) 86 (27,2)	21 (55,3) 230 (72,8)	0,025	2,2 (1,1 - 4,3)
Tiền sử bị HK Không Tiền sử HK	1 (100,0) 102 (28,9)	0 251 (71,1)	-	-
Đợt cấp COPD Không Đợt cấp COPD	12 (30,0) 91 (28,9)	28 (70,0) 223 (71,1)	0,89	1,05 (0,5 - 2,1)
Nhồi máu cơ tim Không NMCT	4 (18,2) 99 (29,8)	18 (81,8) 233 (70,2)	0,24	0,52 (0,2 - 1,6)
Suy tim Không suy tim	40 (46,5) 63 (23,5)	46 (53,5) 205 (76,5)	<0,001	2,82 (1,68 - 4,77)
Suy thận Không suy thận	13 (27,1) 90 (29,4)	35 (72,9) 216 (70,6)	0,741	0,9 (0,5 - 1,8)
HA cao HA không cao	57 (30,5) 46 (27,5)	130 (69,5) 121 (72,5)	0,544	1,15 (0,7 - 1,8)
Đái tháo đường Không đái tháo đường	22 (27,5) 81 (29,6)	58 (72,5) 193 (70,4)	0,721	0,9 (0,5 - 1,6)
Đột quy Không Đột quy	9 (23,1) 94 (29,8)	30 (76,9) 221 (70,9)	0,380	0,71 (0,3 - 1,5)
Viêm tụy Không Viêm tụy	8 (30,8) 95 (28,9)	18 (69,2) 233 (71,1)	0,845	1,1 (0,5 - 2,6)
Nhiễm trùng Không Nhiễm trùng	86 (30,3) 17 (24,3)	198 (69,7) 53 (75,7)	0,32	1,35 (0,7 - 2,5)
Thở máy Không Thở máy	73 (33,2) 30 (22,4)	147 (66,8) 104 (77,6)	0,03	1,7 (1,1 - 2,8)
Catheter Không Catheter	82 (30,5) 21 (24,7)	187 (69,5) 64 (75,3)	0,307	1,33 (0,8 - 2,3)
Dùng an thần Không dùng an thần	20 (33,9) 83 (28,1)	39 (66,1) 212 (71,9)	0,37	1,31 (0,7 - 2,4)
Dùng vận mạch Không dùng vận mạch	36 (33,6) 67 (27,1)	71 (66,4) 180 (72,9)	0,98	1,36 (0,8 - 2,2)

Nhận xét:

- Tỷ lệ BN ung thư trong nhóm có HKTMSCD cao hơn BN ung thư trong nhóm không bị HKTMSCD với $p = 0,025$.
- Tỷ lệ BN thở máy trong nhóm có HKTMSCD cao hơn nhóm không có HKTMSCD với $p = 0,03$.
- Tỷ lệ BN suy tim trong nhóm HKTMSCD cao hơn trong nhóm BN không bị HKTMSCD với $p < 0,001$.
- Tỷ lệ BN bị HKTMSCD trong nhóm BN dùng vận mạch, an thần, nhiễm trùng, đặt catheter TM trung tâm ... cao hơn nhóm không bị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa.

3.2.9. Mối liên quan giữa D-Dimer và HKTMSCD**Bảng 3.23: Mối liên quan giữa D-Dimer và HKTMSCD**

D- Dimer	HKTMS (n,%)	Không HKTMS (n,%)	p	OR(95%CI)
Dương tính*	47 (29,2)	114 (70,8)	0,906	0,97
Âm tính **	37 (29,8)	87 (70,2)		(0,58-1,62)
Tổng	84 (29,5)	201 (0,5)		

*D-Dimer dương tính: BV BM D-Dimer $> 0,5$ mg/l FEU, BV HN D-Dimer > 500 ng/ml.

**D-Dimer âm tính: BV BM D-Dimer $\leq 0,5$ mg/l FEU, BV HN D-Dimer ≤ 500 ng/ml.

Nhận xét:

- Số BN có D-Dimer dương tính cao hơn nhóm BN D-Dimer âm tính, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,906$.
- Độ nhạy chẩn đoán của D-Dimer = 55,9%, độ đặc hiệu chẩn đoán của D-Dimer = 63,75%.

3.2.10. Mối liên quan giữa điểm nguy cơ HKTMSCD Padua và HKTMSCD

3.2.10.1. Mối liên quan giữa thang điểm Padua và HKTMSCD

Bảng 3.24: Mối liên quan giữa thang điểm Padua và HKTMSCD

Điểm PADUA	HKTMS (n,%)	Không HKTMS (n,%)	p	OR(95%CI)
≥ 4	54 (37,24)	91 (62,76)	0,005	1,94 (1,21-3,10)
< 4	49 (23,44)	160 (76,56)		
Tổng	103 (29,10)	251 (70,90)		

Nhận xét:

Nhóm BN điểm Padua ≥ 4 có tỉ lệ BN bị HKTMSCD cao hơn nhóm BN điểm Padua < 4 . Ngược lại nhóm BN điểm Padua < 4 có tỉ lệ BN không bị HKTMSCD cao hơn nhóm BN điểm Padua ≥ 4 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,005$.

3.2.10.2. Điểm cắt điểm Padua trong nghiên cứu

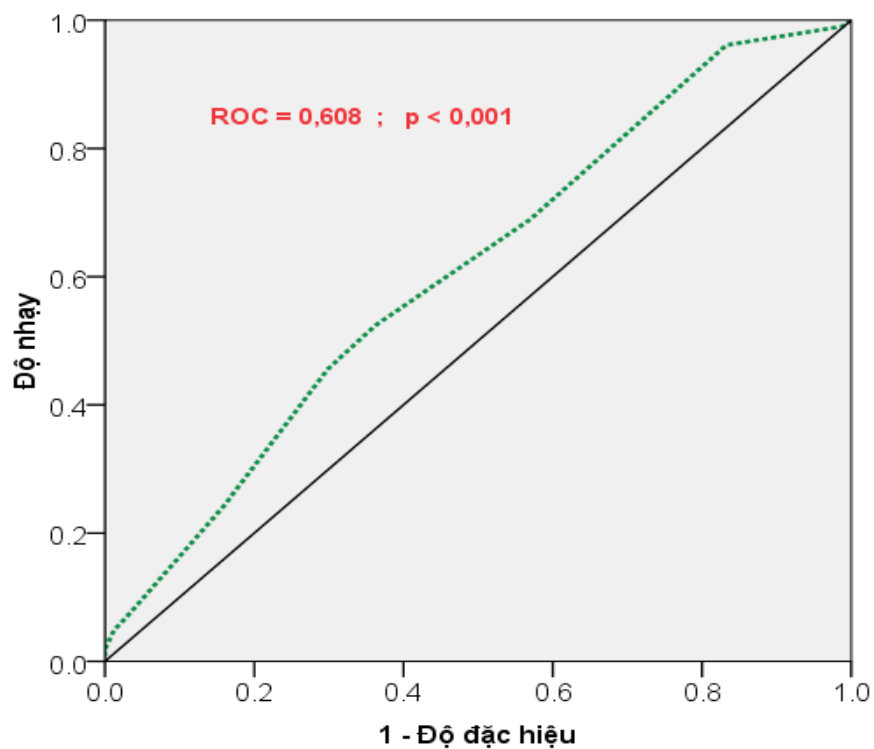
Bảng 3.25: Điểm cắt điểm Padua trong nghiên cứu

Điểm PADUA	NHKTMS (n,%)	Không HKTMS (n,%)	p	OR(95%CI)
≥ 3	71 (33,2)	143 (66,8)	0,037	1,68 (1,03-2,73)
< 3	32 (22,9)	108 (77,1)		
Độ nhạy = 68,9; Độ đặc hiệu = 43,0				
≥ 4	54 (37,2)	91 (62,8)	0,005	1,94 (1,22-3,08)
< 4	49 (23,4)	160 (76,6)		
Độ nhạy = 52,4; Độ đặc hiệu = 63,7				
≥ 5	47 (38,5)	75 (61,5)	0,005	1,97 (1,23-3,16)
< 5	56 (24,1)	176 (75,9)		
Độ nhạy = 45,6; Độ đặc hiệu = 70,1				

Nhận xét:

So sánh tỉ lệ HKTMSCD ở các điểm cắt điểm nguy cơ HKTMS Padua (< 3 & ≥ 3 ; < 4 & ≥ 4 ; < 5 & ≥ 5) cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p tương ứng (0,037; 0,005; 0,005). Tuy nhiên với độ nhạy và đặc hiệu, điểm cắt điểm Padua < 4 & ≥ 4 là phù hợp với độ nhạy 52,4%, độ đặc hiệu 63,7%, $p=0,005$ (OR 1,94; CI 1,22-3,08).

Đường cong độ nhạy độ đặc hiệu điểm cắt điểm Padua < 4 & ≥ 4



***Biểu đồ 3.3: Đường cong độ nhạy độ đặc hiệu
điểm cắt điểm Padua < 4 & ≥ 4***

3.2.11. Mối liên quan giữa điểm APACHE II và HKTMSCD

Bảng 3.26: Mối liên quan giữa điểm APACHE II và HKTMSCD

Tổng điểm APACHE II	Chung N, (%)	HKTMSCD		p
		Có n (%)	Không n (%)	
18-19	102 (28,8)	80 (78,4)	22 (21,6)	0,167
20 - 24	118 (33,3)	75 (63,6)	43 (36,4)	
25 - 29	50 (14,2)	34 (68,0)	16 (32,0)	
30-34	28 (7,9)	21 (75,0)	7 (25,0)	
> 34	56 (15,8)	41 (73,2)	15 (26,8)	

Nhận xét:

Qua nghiên cứu 354 BN, điểm APACHE II từ 20 - 24 điểm gặp nhiều nhất 33,3%, tiếp theo là nhóm 18-19 điểm 28,8%, nhóm > 34 điểm 15,8%, nhóm 25-29 điểm 14,2%, nhóm 30-34 điểm 7,9%. Tuy nhiên không có sự khác biệt về các nhóm điểm giữa nhóm có HKTMSCD và không có HKTMSCD với $p=0,167$.

3.2.12. Mối liên quan giữa HKTMSCD và một số kháng đông sinh lý

Bảng 3.27: Mối liên quan giữa một số kháng đông sinh lý và HKTMSCD

Nhóm		HK	Không HK	p	OR(95%CI)
Các yếu tố		n (%)	n (%)		
ATIII	< 70%	23 (35,4)	42 (64,6)	0,76	1,15 (0,46 - 2,87)
	≥70%	10 (32,3)	21 (67,7)		
Pro C	< 70%	24 (40,7)	35 (59,3)	0,09	2,2 (0,87 - 5,59)
	≥70%	9 (23,7)	29 (76,3)		
ProS	< 60%	12 (41,4)	17 (58,6)	0,32	1,58 (0,64 - 3,92)
	≥60%	21 (30,9)	47 (69,1)		
Plasm	< 80%	22 (40,0)	33 (60,0)	0,2	1,8 (0,72 - 4,5)
	≥80%	10 (27,0)	27 (73,0)		

Nhận xét:

Trong nhóm BN nghiên cứu có 97 BN làm xét nghiệm một số yếu tố kháng đông sinh lý cho thấy: 68% BN có giảm AT III, 61% BN có giảm Pro C, 30% BN có giảm Pro S, 22,4% BN có giảm Plasm. Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có HKTMSCD và nhóm không có HKTMSCD.

3.2.13. Liên quan giữa số yếu tố kháng đông sinh lý giảm và tỷ lệ bị HKTMSCD

Bảng 3.28: Liên quan giữa kháng đông sinh lý giảm và HKTMSCD

Nhóm Số yếu tố giảm	HKTMSCD n (%)	Không HKTMSCD n (%)	p
0	3 (16,7)	15 (83,3)	0,24
1	7 (33,3)	14 (66,7)	
2	6 (40,0)	9 (60,0)	
3	8 (30,8)	18 (69,2)	
4	9 (52,9)	8 (47,1)	

Nhận xét:

Trong 97 BN làm xét nghiệm định lượng một số yếu tố kháng đông sinh lý có 17,5% BN có giảm 4 yếu tố, 26,8% giảm 3 yếu tố, 15,5% giảm 2 yếu tố, 21,6% giảm 1 yếu tố, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm: có HKTMSCD và nhóm không có HKTMSCD.

3.2.14. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố nguy cơ và HKTMSCD

3.2.14.1. Phân tích hồi quy đơn biến

Bảng 3.29: Phân tích hồi quy đơn biến các yếu tố nguy cơ và HKTMSCD

Các yếu tố		Có HKTMSCD		Không HKTMSCD		OR(95%CI)	p
		n	%	n	%		
Tuổi	> 60	85	33,7	167	66,3	2,37 (1,33 - 4,24)	0,003
	≤ 60	15	17,6	84	82,4		
Giới	Nam	87	32,7	179	67,3	2,2 (1,2 - 4,0)	0,009
	Nữ	16	18,2	72	81,8		
Hút thuốc	Có	72	39,1	112	60,9	2,88 (1,7 - 4,8)	<0,001
	Không	1	18,2	139	81,8		
Suy tim	Có	40	46,5	46	53,5	2,82 (1,68 - 4,77)	<0,001
	Không	63	23,1	205	76,5		
Suy hô hấp	Có	70	33,2	147	66,8	1,7 (1,1-2,8)	0,03
	Không	30	22,4	104	77,6		
Ung thư	Có	17	44,7	21	55,3	2,2 (1,1-4,3)	0,025
	Không	86	27,2	230	72,8		
Padua	≥ 4	54	37,24	91	62,76	1,94 (1,21-3,10)	0,005
	< 4	49	23,44	160	76,56		
Thở máy	Có	73	33,2	147	66,8	1,72 (1,04 - 2,83)	0,03
	Không	30	22,4	104	77,6		

Nhận xét:

Qua phân tích hồi qui đơn biến, chúng tôi chọn các biến số: tuổi >60, giới, hút thuốc, suy tim, suy hô hấp, ung thư, điểm Padua, thở máy có $p < 0,05$ để đưa vào phân tích hồi qui đa biến.

3.2.14.2. Phân tích hồi quy đa biến

Bảng 3.30: Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ và HKTMSCD

Các yếu tố	OR (95% CI)	p
Tuổi > 60	1,64 (0,85 – 3,18)	0,141
Giới	1,02 (0,46 - 2,26)	0,957
Hút thuốc	2,57 (1,32 - 5,01)	0,006
Suy tim	2,92 (1,63 - 5,23)	<0,001
Suy hô hấp	1,43 (0,71 - 2,86)	0,315
Ung thư	1,37 (0,58 - 3,27)	0,474
Pardua (≥ 4)	2,72 (1,13 - 6,58)	0,026
Thở máy	1,31 (0,69 - 2,51)	0,411

Nhận xét:

Qua phân tích hồi qui đa biến, chúng tôi ghi nhận BN tuổi > 60, hút thuốc, suy tim, điểm Padua ≥ 4 là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMSCD.

Bảng 3.31: Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ và HKTMSCD theo thời gian

Các yếu tố nguy cơ	Ngày thứ 7		Ngày thứ 14		Ngày thứ 21	
	HR(95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Tuổi > 60	1,868 (0,97-3,61)	0,063	1,934 (1,09-3,45)	0,025	1,902 (1,07-3,39)	0,029
Giới	1,551 (0,70-3,43)	0,279	1,062 (0,54-2,09)	0,863	1,061 (0,54-2,09)	0,864
Hút thuốc	1,262 (0,69-2,31)	0,451	1,578 (0,90-2,78)	0,114	1,614 (0,92-2,84)	0,097
Suy tim	0,527 (0,25-1,12)	0,094	0,429 (0,21-0,86)	0,018	0,480 (0,25-0,94)	0,032
Suy hô hấp	1,294 (0,70-2,41)	0,416	1,350 (0,78-2,35)	0,289	1,287 (0,74-2,23)	0,368
Ung thư	1,148 (0,60-2,19)	0,674	1,129 (0,62-2,04)	0,689	1,212 (0,68-2,16)	0,513
Pardua (≥ 4)	1,751 (1,07-2,86)	0,025	1,575 (1,02-2,44)	0,041	1,598 (1,03-2,47)	0,035
Thở máy	1,036 (0,58-1,84)	0,904	0,994 (0,60-1,66)	0,982	1,004 (0,60-1,67)	0,989

Nhận xét:

Qua phân tích hồi qui đa biến theo thời gian, chúng tôi ghi nhận BN tuổi >60, suy tim là những yếu tố nguy cơ đối với HKTMSCD ở thời điểm sau 14 ngày và sau 21 ngày. Điểm Padua ≥ 4 là những yếu tố nguy cơ đối với HKTMSCD ở thời điểm sau 7 ngày vào viện.

Bảng 3.32: Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ HKTMSCD trong nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Các yếu tố	OR (95% CI)		p1*	p2**
	Dự phòng	Không dự phòng		
Tuổi > 60	2,82 (0,75 – 10,62)	2,50 (0,98 – 6,38)	0,125	0,045
BMI $\geq$ 23	0,50 (0,05 – 4,62)	1,80 (0,56 – 5,77)	0,541	0,324
Nam giới	0,97 (0,31 – 3,08)	1,35 (0,42 – 4,40)	0,96	0,613
Hút thuốc	0,48 (0,14 – 1,61)	5,33 (2,07 – 13,75)	0,235	0,001
Suy tim	0,3 (0,07 – 1,24)	0,23 (0,08 – 0,62)	0,097	0,004
Suy hô hấp	2,29 (0,54 – 9,78)	1,14 (0,47 – 2,72)	0,26	0,773
Ung thư	0,48 (0,07 – 3,30)	1,40 (0,48 – 4,10)	0,456	0,535
Pardua $\geq$ 4	6,31 (1,20 – 33,08)	4,09 (1,18 – 14,21)	0,029	0,026
Bất động	0,71 (0,15 – 3,43)	0,23 (0,06 – 0,85)	0,676	0,028
Nhiễm trùng	1,23 (0,35 – 4,34)	1,14 (0,46 – 2,79)	0,743	0,778
Thở máy	0,63 (0,16 – 2,48)	1,92 (0,81 – 4,57)	0,510	0,138

p1*: Dự phòng; p2**: Không dự phòng

Nhận xét:

Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ HKTMSCD trong nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng: điểm PADUA $\geq$ 4 là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa đối với HKTMSCD trong cả nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. Tuổi > 60, hút thuốc, suy tim, PADUA $\geq$ 4, bất động trước khi vào khoa HSCC là yếu tố nguy cơ đối với HKTMSCD trong nhóm không dự phòng.

3.3. Hiệu quả của điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Enoxaparin

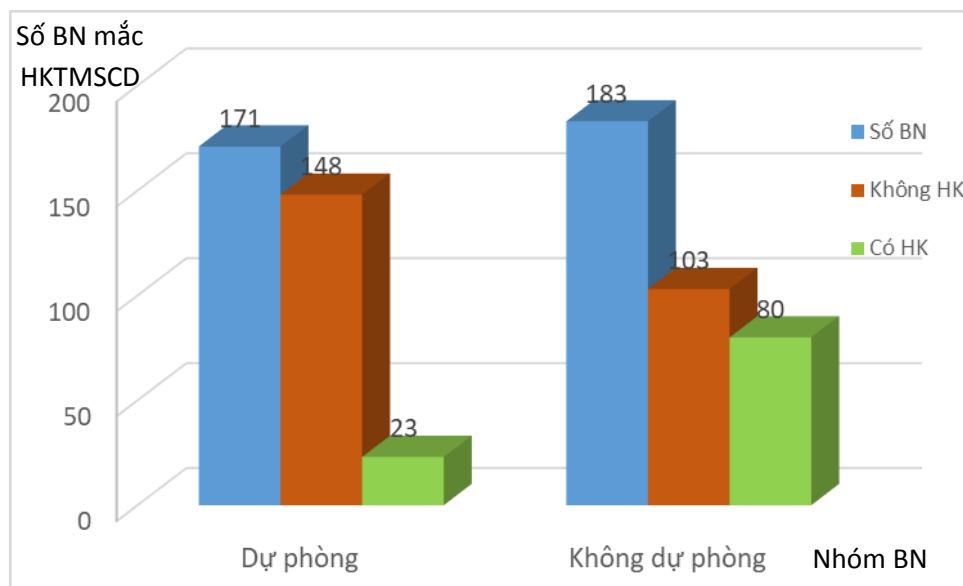
3.3.1. Tỷ lệ HKTMSCD mới mắc

Bảng 3.33. Tỷ lệ HKTMSCD mới mắc và dự phòng

Dự phòng	Số BN (N,%)	HKTMSCD (n,%)	Không HKTMSCD	p	RR (95%CI)
Có	171 (48,3)	23 (13,4)	148 (86,6)	< 0,001	0,38 (0,26 - 0,55)
Không	183 (51,7)	80 (43,7)	103 (56,3)		
Tổng	354 (100,0)	103 (29,1)	251 (70,9)		

Nhận xét:

Trong nhóm BN có dự phòng, tỉ lệ mắc mới HKTMSCD là 13,4% (23/171 BN), nhóm không dự phòng có tỉ lệ mắc mới là 43,7% (80/183 BN), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ HKTMSCD mới mắc và dự phòng

3.3.2. Thời điểm phát hiện HKTMSCD và dự phòng

Bảng 3.34: Thời điểm phát hiện HKTMSCD và dự phòng

Thời điểm phát hiện HKTMSCD	BN HKTMSCD (n=103)	Dự phòng		p
		Có	Không	
Sau 7 ngày	83	18 (78,26)	65 (81,25)	<0,001
Sau 14 ngày	19	4 (17,39)	15 (18,75)	<0,001
Sau 21 ngày	1	1 (4,35)	0	-
Sau 28 ngày	0	0	0	

Nhận xét:

- Thời điểm xuất hiện HKTMSCD chủ yếu vào thời điểm 7 ngày đầu sau khi vào viện 83/103 BN (80,58%), BN dùng dự phòng có tỉ lệ bị HKTMSCD thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Thời điểm sau 14 ngày vào viện có 19/103 BN bị HKTMSCD (18,45%), nhóm BN dùng dự phòng có tỉ lệ bị HKTMSCD thấp hơn nhóm không dự phòng với $p < 0,001$.

- Chỉ có 1 trường hợp bị HKTMSCD phát hiện ở thời điểm T3 và ở BN không dự phòng.

3.3.3. Mối liên quan giữa tử vong và dự phòng HKTMSCD

Bảng 3.35: Mối liên quan giữa tử vong và dự phòng

Dự phòng	Số BN (N,%)	Tỉ lệ tử vong (n,%)	Không tử vong (n,%)	p	RR (95%CI)
Có	171 (48,3)	10 (5,9)	161 (94,1)	0,002	0,49 (0,28-0,84)
Không	183 (51,7)	30 (16,4)	153 (83,6)		
Tổng	354 (100,0)	40 (11,3)	314 (88,7)		

Nhận xét:

Qua nghiên cứu 354 BN có 40 BN tử vong (11,3%), trong đó nhóm BN có dự phòng có tỉ lệ tử vong thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$.

3.3.4. Hiệu quả dự phòng ở nhóm BN có nguy cơ trên BN bị HKTMSCD

3.3.4.1. Hiệu quả dự phòng ở các nhóm tuổi trên BN bị HKTMSCD

Bảng 3.36: Mối liên quan nhóm tuổi và dự phòng ở BN bị HKTMSCD

Nhóm tuổi	BN HKTM n = 103	DỰ PHÒNG		p	OR
		Có n1 (%)	Không n2 (%)		
Tuổi > 60	85 (82,52)	19 (22,35)	66 (77,65)	0,990	1,01 (0,27 - 4,69)
Tuổi > 70	69 (66,99)	14 (20,29)	55 (79,71)	0,479	0,71 (0,25 - 2,12)
Tuổi > 80	37 (36,92)	8 (21,62)	29 (78,37)	0,897	0,94 (0,31 - 2,71)
Tuổi >85	19 (18,45)	3 (15,79)	16 (84,21)	0,6	0,448 (0,10 - 2,43)

Nhận xét:

Nghiên cứu 103 bệnh nhân bị HKTMSCD, số BN nhóm < 60 tuổi chiếm 17,48%, đa số BN > 60 tuổi, trong đó nhóm tuổi 60-70 chiếm 15,53% (16/103 BN), nhóm tuổi 70-80 chiếm 29,13% (30/103 BN), nhóm tuổi 80-85 chiếm 17,47% (18/103 BN), > 85 tuổi chiếm 18,45% (19/103 BN) số BN theo các nhóm tuổi có dự phòng bị HKTMSCD thấp hơn nhóm không dự phòng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

3.3.4.2. Hiệu quả dự phòng ở các nhóm bệnh trên BN bị HKTMSCD

Bảng 3.37: Liên quan giữa các nhóm bệnh với dự phòng trên BN bị HKTMSCD

Nguyên cơ		BN HKTM n = 103	DỰ PHÒNG		p	OR
			Có n1 (%) 23(22,3)	Không n2 (%) 80 (77,7)		
Giới	Nữ	16 (15,53)	8 (50,0)	8 (50,0)	0,0038	4,8 (1,32 - 17,11)
	Nam	87 (84,47)	15 (17,24)	72 (82,76)		
Hút thuốc		72 (69,9)	7 (9,72)	65 (90,28)	<0,001	0,1 (0,03 - 0,32)
Suy tim		40 (38,8)	9 (22,5)	31 (77,5)	0,973	1,01 (0,34 - 288)
Suy hô hấp		73 (70,87)	15 (20,55)	58 (79,45)	0,498	0,711 (0,24 - 2,23)
Ung thư		17 (16,50)	3 (17,65)	14 (82,35)	0,71	0,62 (0,12 - 2,92)
Padua ≥ 4		54 (52,43)	17 (31,48)	37 (68,52)	0,019	3,29 (1,08 - 11,17)
Thở máy		52 (50,49)	11 (21,15)	41 (78,85)	0,772	0,87 (0,31 - 2,45)

Nhận xét:

Nghiên cứu 103 BN bị HKTMSCD cho thấy các nhóm bệnh trong nhóm dự phòng bị HKTMSCD thấp hơn nhóm không dự phòng, trong đó giới tính BN là nam, BN có hút thuốc, BN có điểm Padua ≥ 4 có dự phòng bị HKTMSCD thấp hơn nhóm không dự phòng là có ý nghĩa.

3.3.4.3 Mối liên quan giữa tử vong và BN bị HKTMSCD

Bảng 3.38: Tỷ lệ tử vong ở nhóm BN bị HKTMSCD và nhóm không bị

Bệnh nhân	Tử vong		p	OR
	Có n1 (%)	Không n2 (%)		
Có HKTM	17 (16,5)	86 (83,5)	0,048	1,96
Không HK	23 (9,16)	228 (90,84)		(0,93 - 4,03)
Tổng	40 (11,3)	314 (88,70)		

Nhận xét:

Qua nghiên cứu 354 BN vào điều trị tại khoa HSCC có 40/354 BN tử vong (11,3%), trong nhóm BN có HKTMSCD có 17/103 BN (16,5%) tử vong cao hơn số BN tử vong trong nhóm không HKTMSCD 23/251BN (9,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,048$.

3.3.5. Tính an toàn của điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Enoxaparin

3.3.5.1. Tỷ lệ BN giảm tiểu cầu và dự phòng

Bảng 3.39: BN giảm tiểu cầu và dự phòng

Dự phòng	Số BN	Giảm TC (n,%)	Không giảm TC (n,%)	p	OR (95%CI)
Có	171 (48,3)	13 (7,6)	158 (92,4)	0,836	0,96
Không	183 (51,7)	15 (8,2)	168 (91,8)		(0,63 - 1,45)
Tổng	354 (100,0)	28 (7,9)	326 (92,1)		

Nhận xét:

Số lượng BN giảm tiểu cầu chiếm 7,9% (28/354). Tỷ lệ BN có giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,836$.

3.3.5.2. Tỷ lệ BN bị dị ứng và dự phòng

Nghiên cứu 354 BN, trong đó có 48,3% BN dự phòng HKTM chúng tôi không có bệnh nhân nào trong nhóm dự phòng bị dị ứng.

3.3.5.3. Tỷ lệ BN bị xuất huyết và dự phòng

Trong số BN dự phòng không có BN nào bị xuất huyết nặng.

3.3.5.4. Tỷ lệ BN thay đổi creatinin máu với dự phòng

Bảng 3.40: Thay đổi creatinin với dự phòng

Dự phòng	Số BN (N)	Creatinin (≥ 120)	Creatinin (<120)	p	RR (95%CI)
Có	171 (48,3)	12 (7,0)	159 (93,0)	0,54	1,14
Không	183 (51,7)	10(5,5)	173 (94,5)		(0,77 - 1,69)
Tổng	354 (100,0)	21 (5,9)	333 (94,1)		

Nhận xét:

Tỷ lệ BN tăng creatinin máu > 120 mmol/l ở nhóm có dự phòng cao hơn nhóm không dự phòng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chương 4

BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu này việc điều trị dự phòng HKTMS trên BN HSCC chưa triển khai đồng đều và thống nhất. Tháng 7/2017 hội HSCC&CD Việt Nam mới có hướng dẫn dự phòng thuyên tắc HKTMS ở BN hồi sức tích cực [89]. Do đó, qua nghiên cứu 354 BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, có 171 BN dự phòng HKTMS (chiếm 48,3%), 183 BN không dự phòng HKTMS (chiếm 51,7%).

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Giới

Tỷ lệ giới trong nghiên cứu là nam giới 75,1%, nữ 24,9% (bảng 3.1), tỷ lệ này trong nghiên cứu của MirMohammad Miri (2017) là nam 58.18%, nữ 41.82% [68], tác giả Phạm Tuấn Anh: nam 45%, nữ 55% [33], tác giả Đặng Vạn Phước: nam 53,9%, nữ 46,1%. Các nghiên cứu cho thấy số BN nam cao hơn BN nữ, số BN nam trong nghiên cứu cao hơn nhiều so với các nghiên cứu, có thể do đặc thù BN Bệnh viện Hữu Nghị chủ yếu là nam giới do đó tỉ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

4.1.2. Tuổi

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $69,1 \pm 17,9$ tuổi, tuổi thấp nhất 18 tuổi, tuổi cao nhất 99 tuổi. BN vào điều trị tại khoa HSTC là đa dạng về tuổi. Tuổi trung bình cao, đây là đối tượng có nhiều bệnh kèm theo, nhiều yếu tố nguy cơ có HKTMS và chảy máu (bảng 3.2). Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Samama (1999) là $73,1 \pm 10,8$ [75]. Lawall và cộng sự (2014) nghiên cứu 102 BN hồi sức tích cực ở Đức, tuổi trung bình đối với nam là $71,4 \pm 11,4$ và $75,9 \pm 14,0$ đối với nữ [120]. Leizorovicz (2004) nghiên cứu

1848 bệnh nhân ở pháp có độ tuổi trung bình là $68.5 \pm 11,1$ [121]. Như vậy so với các tác giả nước ngoài, bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi trẻ hơn. Độ tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu tương tự độ tuổi trung bình qua các nghiên cứu tại Việt Nam, tác giả Phạm Tuấn Anh (2010) nghiên cứu 58 BN tại khoa HSCC nội khoa, tuổi trung bình là 76 ± 12 [33], tác giả Đặng Vạn Phước (2010): $69,4 \pm 14,1$ tuổi [29].

Độ tuổi trung bình BN nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai là $57,9 \pm 17,9$ tuổi, thấp hơn so với độ tuổi trung bình BN nghiên cứu tại bệnh viện Hữu Nghị là $80,2 \pm 8,8$ tuổi, do đặc thù đối tượng bệnh nhân ở bệnh viện Hữu nghị nhiều tuổi hơn nhưng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng ($p > 0,05$).

Nhóm tuổi được phân dựa theo tuổi nguy cơ của thang điểm PADUA và thang điểm IMPROVE. Theo thang điểm PADUA, “>70 tuổi” là yếu tố có 1 điểm dự báo nguy cơ HKTMS. Ở nhóm dự phòng, yếu tố “>70 tuổi” chiếm tỉ lệ 41,18%, tỉ lệ này ở nhóm không dự phòng là 58,82%. Theo thang điểm IMPROVE, yếu tố “>85 tuổi” là yếu tố có 3,5 điểm dự báo nguy cơ xuất huyết. Ở nhóm dự phòng, yếu tố “>85 tuổi” chiếm tỉ lệ 45,61%, tỉ lệ này ở nhóm không dự phòng là 54,39%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các nhóm tuổi giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). Theo thang điểm PADUA, nhóm “>70 tuổi” chiếm tỉ lệ cao (57,63%) và xét theo thang điểm IMPROVE, nhóm “> 85 tuổi” chiếm tỉ lệ thấp (16,10%), góp phần làm tăng nguy cơ HKTMS và ít nguy cơ xuất huyết (bảng 3.2).

4.1.3. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tỉ lệ các đặc điểm chung ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các đặc điểm của bệnh nhân giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). (bảng 3.5).

Chỉ số khối của cơ thể trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Trong nghiên cứu, chỉ số khối cơ thể trung bình của mẫu là $20,7 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ phù hợp với chỉ số khối cơ thể trung bình của bệnh nhân nội khoa nằm viện thường gặp ở Việt Nam. Nếu phân loại dinh dưỡng theo Tổ chức Y tế Thế Giới dành cho người Châu Á [113], nghiên cứu này có 12,15% bệnh nhân béo phì. Tỷ lệ bệnh nhân béo phì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng. Tỷ lệ bệnh nhân béo phì trong nghiên cứu thấp hơn so với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước có thể tuổi BN trong mẫu nghiên cứu là những bệnh nhân người Việt Nam cao tuổi, do chủng tộc. Trong nước, tỉ lệ béo phì ở nghiên cứu của tác giả Phạm Anh Tuấn là 22,4% [33]. Ở các nước phương Tây, tỉ lệ béo phì ở nghiên cứu của tác giả Samama M: 19,6%, [27], tác giả Lazoroviz: 30,6% [121].

Thời gian bất động của nhóm BN nghiên cứu trước khi vào khoa HSCC: Trong số BN nghiên cứu có 14,1% BN bất động ≤ 1 tuần trước khi vào khoa HSCC, 8,2% BN bất động > 1 tuần, bất động là nguy cơ 3 điểm theo bảng điểm PADUA dự đoán HKTMS. Bất động làm giảm dòng chảy của mạch máu, đặc biệt tại các van tĩnh mạch dẫn đến viêm và tăng đông [122]. Bệnh nhân vào điều trị tại khoa HSCC là những bệnh nhân rất nặng và thường phải bất động, những BN đã điều trị ở các khoa khác tiến triển xấu phaiar chuyển khoa HSTC như: nhiễm khuẩn, suy hô hấp, suy tim, thở máy...nhưng chưa được dự phòng HKTMS. Đây cũng là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ HKTMS ở bệnh nhân HSCC, ngay cả khi bệnh nhân được dự phòng HKTMS [75].

Tỉ lệ các nhóm bệnh vào khoa HSTC: không có sự khác biệt giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng với $p > 0,05$. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, nhóm bệnh nhân nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất: 80,2%, suy hô hấp 62,1%, cao huyết áp 52,8%, thở máy 43,8%, dùng thuốc vận mạch 30,2%, suy tim 19,5%, dùng thuốc an thần 16,7%, đợt cấp bệnh phổi tắc

ngheñ mản tĩn 11,3%, nhòĩ máu não 11%, ung thư 10,7%. So sánh với một số tác giả nước ngoài, tỉ lệ bệnh nhân nhiễm trùng, suy hô hấp, ung thư trong nhóm nghiên cứu cao hơn. So với nghiên cứu của tác giả Phạm Anh Tuấn thì tương đương nhau (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Tỉ lệ các nhóm bệnh vào khoa HSTC ở các nghiên cứu

Nhóm bệnh	Leizorovicz (2004) N=1833 [121]	Kakkar AK (2011) N = 4136 [123]	T.F.Wang (2014) N=366 [1]	P.A.Tuấn (2012) N = 58 [33]	Nghiên cứu này N= 354
Nhiễm khuẩn	37,5%	56,5%	17,75%	100%	80,2%
Suy tim	51,3%	31,4%	13,93%	22,41%	24,3%
Ung thư	5,7%	5,8%	16,93%	5,17%	10,7%
Suy hô hấp	30,6%	-	17,75%	81,03%	62,1%

4.1.4. Nguy cơ dự báo HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và không dự phòng

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

Tỉ lệ các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ của các yếu tố dự báo nguy cơ HKTMS theo thang điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng với $p > 0,05$. Theo thang điểm PADUA, 100% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có nguy cơ HKTMS, nhóm bệnh nhân “ ≥ 70 tuổi”, nhóm bệnh nhân suy hô hấp, suy tim, nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn chiếm tỉ lệ cao, góp phần tăng thêm điểm PADUA, tăng nguy cơ HKTMS trong dân số nghiên cứu (bảng 3.8).

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

Tỉ lệ các tổng điểm PADUA ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các tổng điểm PADUA giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). Số bệnh nhân có nguy cơ cao bị HKTMS trong mẫu nghiên cứu là 40,9% bệnh nhân, có tổng điểm PADUA ≥ 4 .

4.1.5. Nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng

Tỉ lệ yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng tương đồng với tỉ lệ này ở mẫu chung. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ của từng yếu tố nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p > 0,05$). Yếu tố “nam giới” chiếm 75,1% nhưng là yếu tố 1 điểm, yếu tố “catheter tĩnh mạch trung tâm” là yếu tố 2 điểm chiếm 75,99%. Các yếu tố dự báo nguy cơ xuất huyết theo thang điểm IMPROVE cao như: yếu tố “ ≥ 85 tuổi”, “giảm tiểu cầu < 50 G/L” “suy gan”, “suy thận” là yếu tố có điểm cao theo thang điểm IMPROVE nhưng có tỉ lệ thấp (bảng 3.10).

4.1.6. Đặc điểm một số xét nghiệm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu giữa nhóm dự phòng và không dự phòng

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ một số xét nghiệm giữa 2 nhóm dự phòng và không dự phòng là không có sự khác biệt với $p > 0,05$ (bảng). Các xét nghiệm bao gồm: số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, prothrombin, aPTT, fibrinogen, D-dimer (bảng 3.10).

Tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng giảm yếu tố ức chế đông máu là khá cao trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu: 85,57%, trong đó số bệnh nhân có giảm từ 2 đến 4 yếu tố ức chế đông máu là 63,92% (bảng 3.13). Số bệnh nhân thiếu

antithrombin III là 67,7%, thiếu plasminnogen là 63%, thiếu protein C là 60,8%, thiếu protein S là 29,9%. Bệnh nhân có giảm cả 4 yếu tố chiếm 17,53%. Tỉ lệ giảm các yếu tố ức chế đông máu là không có sự khác biệt giữa nhóm dự phòng và không dự phòng $p > 0,05$ (bảng 3.12). Ở Việt nam hiện tại chưa có nghiên cứu nào về tình trạng giảm các yếu tố ức chế đông máu trên bệnh nhân HSCC, đây là đối tượng bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ mắc HKTMs: tuổi cao, bất động, nhiều bệnh phối hợp vì vậy cần nghiên cứu thêm trên đối tượng bệnh nhân HSCC [124]. So sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, tỉ lệ giảm các yếu tố ức chế đông máu trong nghiên cứu cao hơn nhiều [125].

4.2. Các yếu tố nguy cơ HKTMsCD ở bệnh nhân HSCC

Qua nghiên cứu 354 bệnh nhân có 103 bệnh nhân bị HKTMsCD (29,1%), có 48,31% bệnh nhân được dự phòng, số bệnh nhân bị HKTMsCD trong nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong số 103 bệnh nhân bị HKTMsCD có 19,4% bệnh nhân bị HKTMsCD phối hợp với HKTMs vị trí khác (bảng 3.15). So với các nghiên cứu nước ngoài về HKTMs trong HSTC cho thấy tỉ lệ HKTMs trên bệnh nhân hồi sức cấp cứu không được dự phòng HKTMs thì tỷ lệ mắc HKTMs trong nghiên cứu là cao hơn, còn trên bệnh nhân được dự phòng HKTMs thì tỉ lệ bị HKTMs trong nghiên cứu là có tỉ lệ tương đương 13,45% [3].

4.2.1. Tuổi và HKTMsCD

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân có tuổi > 60 tuổi là 71,19%. Tỉ lệ bị HKTMsCD trong nhóm > 60 tuổi cao hơn nhóm ≤ 60 tuổi 2,37 lần có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Khi phân tích nhóm tuổi theo yếu tố nguy cơ dự đoán HKTMs theo bảng điểm PADUA, số bệnh nhân bị HKTMsCD trong nhóm bệnh nhân > 70 tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân ≤ 70 tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo bảng điểm nguy cơ xuất huyết

IMPROVE, số bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm bệnh nhân > 85 tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân < 85 tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Như vậy nguy cơ HKTMSCD tăng dần theo tuổi, còn theo nguy cơ xuất huyết tăng theo tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, yếu tố nguy cơ HKTMS tăng mạnh theo tuổi, nhóm bệnh nhân < 40 tuổi bệnh nhân bị HKTMS khoảng 1/10.000 người/mỗi năm, nhưng với nhóm tuổi > 75 tuổi, tỉ lệ HKTMS tăng lên 1/100 người/ mỗi năm [126]. Nghiên cứu MEDENOX, tác giả Alikhan và cộng sự cho thấy tuổi > 75 là yếu tố nguy cơ độc lập HKTMS trên bệnh nhân nội khoa nặng cấp tính [42]. So với các tác giả trong nước, kết quả của nghiên cứu tương tự như tác giả Phạm Anh Tuấn, bệnh nhân bị HKTMS ở nhóm bệnh nhân > 75 tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân < 75 tuổi [33]. HKTMS ít gặp ở trẻ em và thanh niên, nguy cơ mắc huyết khối gia tăng theo tuổi, tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc huyết khối tĩnh mạch càng cao. Có nhiều lý giải cho nguy cơ huyết khối tăng theo tuổi. Có ý kiến cho rằng do tình trạng nhiều bệnh lý phối hợp ở người cao tuổi, kèm theo sự giảm trương lực cơ, tình trạng kém vận động và những thay đổi thoái hóa ở hệ mạch [42].

4.2.2. Giới tính và HKTMSCD

Trong nghiên cứu số bệnh nhân nam bị HKTMSCD (32,7%) cao hơn số bệnh nhân nữ bị HKTMSCD (18,2%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu MEDENOX, tỉ lệ nam giới bị HKTMS thấp hơn nữ giới (12,8%: 10,7%) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [42]. Bệnh HKTMS có xu hướng tăng dần theo tuổi, sau 45 tuổi thì tỉ lệ bị HKTMS ở nam giới cao hơn [20]. Tác giả Chen F nghiên cứu 783 bệnh nhân ở Trung Quốc cho thấy HKTMS chân phải ở nam giới cao hơn nữ giới [127]. Ở Việt Nam hiện tại chưa có số liệu nghiên cứu về tỉ lệ giới tính bị HKTMS ở bệnh nhân HSCC.

4.2.3. Hút thuốc và HKTMSCD

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hút thuốc và HKTMS với OR 2,88; KTC 95%: 1,7 - 4,7; $p < 0,001$. Hút thuốc làm tăng nguy cơ đối với TTHKTM. Hút thuốc là nguy cơ độc lập đối với TTHKTM ở nam và nữ tuổi trung niên [128]. So với người không bao giờ hút thuốc, nguy cơ tương đối gây TTHKTM là 1,17 (KTC 95%: 1,09-1,25) đối với người có hút thuốc, 1,23 (KTC 95%: 1,14-1,33) đối với người đang hút, và 1,10 (KTC 95%: 1,03-1,17) đối với người đã ngưng hút [129]. Hút thuốc làm cho các tế bào máu trở nên dễ kết dính hơn so với bình thường. Nó cũng gây hại cho niêm mạc mạch máu → cục máu đông dễ hình thành hơn. Hút thuốc làm tăng hàm lượng fibrinogen huyết tương, kể đến fibrinogen huyết tương tăng có thể góp phần làm tăng tỷ lệ TTHKTM. Sự liên quan giữa liều-tác động giữa số điều thuốc đã hút và nồng độ fibrinogen huyết tương đã được nghiên cứu công bố. Ngược lại, ngưng hút thuốc sẽ nhanh chóng làm giảm fibrinogen huyết tương [130].

4.2.4. Chỉ số khối cơ thể (BMI) và HKTMSCD

Theo Who, các nước Châu Á tỉ lệ mắc bệnh và tử vong có liên quan với chỉ số BMI, vòng bụng thấp hơn các nước Châu Âu, do đó bệnh nhân quá cân khi BMI $> 23 \text{ kg/m}^2$, béo phì khi BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ [113]. Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy sự liên quan giữa BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ và HKTMSCD với OR 1,86; KTC 95%: 0,8 - 4,2; $p > 0,05$. Đối với các nước phương tây, người béo phì BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ có nguy cơ TTHKTM ít nhất là gấp đôi người bình thường (BMI 20-24,9 kg/m^2). Nguy cơ tương đối của HKTMS của BN béo phì so với BN không béo phì là 2,50 (KTC 95%: 2,49-2,51). Nữ béo phì có nguy cơ tương đối HKTMS cao hơn nam béo phì là 2,75 (KTC 95%: 2,74-2,76) so với 2,02 (KTC 95%: 2,01-2,04). Béo phì có tác động mạnh nhất ở cả nam và nữ tuổi < 40 . Béo phì là yếu tố nguy cơ đối với TTHKTM ở cả nam lẫn nữ.

Béo phì còn liên quan đến HKTM tái phát, Eichinger và cộng sự theo dõi 1107 bệnh nhân trong trung bình 46 tháng sau khi chấm dứt điều trị HKTM nguyên phát. Họ tìm thấy tần suất VTE tái phát là 9,3% (95% CI, 6,0% - 12,7%) ở những bệnh nhân có BMI bình thường và 17,5% (95% CI, 13,0% - 22,0%) trong số những bệnh nhân bị béo phì [131]. Thừa cân là yếu tố nguy cơ tái phát TTHKTM. Béo phì có nguy cơ cao nhất, nguy cơ tái phát cao gần gấp 2 đối với người có BMI 40 kg/m². So với người cân nặng bình thường, người thừa cân có nguy cơ tái phát cao hơn 30% và người béo phì có nguy cơ tái phát cao hơn 60% [132]. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu ghi nhận béo phì không phải là yếu tố nguy cơ của TTHKTM, nghiên cứu MEDENOX cho thấy liên quan giữa béo phì và HKTM là không có ý nghĩa thống kê [42]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11,86% bệnh nhân có BMI > 23 kg/m², bệnh nhân bị HKTMSCD 19,1%. Tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Anh Tuấn, bệnh nhân có BMI > 23 kg/m² là 13,79% và mối liên quan giữa béo phì và HKTM không có ý nghĩa thống kê [33].

4.2.5. Mối liên quan giữa bệnh khi vào điều trị tại khoa HSCC và HKTMSCD

Chúng tôi khảo sát 354 BN vào điều trị tại khoa HSTC có đủ tiêu chuẩn lựa chọn, tất cả bệnh nhân đều không có triệu chứng gợi ý của bệnh lý HKTMSCD. 354 bệnh nhân được siêu âm Duplex lần thứ nhất phát hiện 83 BN bị HKTMSCD chiếm tỉ lệ 23,45% (83/354). Sau một tuần, chúng tôi tiến hành siêu âm Duplex lần thứ hai 253 BN không có HKTMSCD lần đầu (đã loại ra 18 BN không thực hiện được siêu âm lần 2 do tử vong và xin về) phát hiện 19 BN bị HKTMSCD chiếm tỉ lệ 7,51% (19/253). Sau một tuần tiếp theo, chúng tôi tiến hành siêu âm Duplex lần thứ ba 221 bệnh nhân không có HKTMSCD lần 2 (đã loại ra 13 BN không thực hiện được siêu âm lần 3 do tử vong và xin về), phát hiện 1 bệnh nhân bị HKTMSCD chiếm tỉ lệ 0,45%

(1/221). Sau 1 tuần tiếp, chúng tôi tiến hành siêu âm Duplex lần thứ tư với 215 bệnh nhân không có HKTMSCD lần 3 (đã loại ra 5 BN không thực hiện được siêu âm lần 4 do tử vong và xin về) không phát hiện thêm trường hợp nào bị HKTMSCD. Như vậy, qua 4 lần siêu âm màu Duplex, chúng tôi phát 103 ca mắc HKTMSCD. Theo công thức Kaplan Bayer: $1 - (1 - P_1) \times (1 - P_2) \times (1 - P_3) \times (1 - P_4)$, tỉ lệ chung bị HKTMS trong dân số nghiên cứu của chúng tôi là 29,51%.

Trong 354 BN vào điều trị tại khoa HSTC có đủ tiêu chuẩn lựa chọn, có 284 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng cấp (80,2%), 220 bệnh nhân suy hô hấp (62,1%), bệnh nhân cao HA 187 bệnh nhân (52,8%), 155 bệnh nhân thở máy (43,8%), 107 bệnh nhân dùng thuốc vận mạch (30,2%), 69 bệnh nhân suy tim (19,5%), 80 bệnh nhân đái tháo đường (22,6%), 59 bệnh nhân dùng thuốc an thần (16,7%), 39 bệnh nhân bị nhồi máu não (11%), 38 bệnh nhân ung thư (10,7%), 34 bệnh nhân hôn mê (9,6%)...

4.2.5.1. *Mối liên quan giữa nhiễm trùng và HKTMSCD*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 80,22% bệnh nhân nhiễm trùng cấp (284/354), tỉ lệ bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch trong nhóm nhiễm trùng 30,28% (86/284) cao hơn nhóm không bị nhiễm trùng 24,28% (17/70), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi khác với kết quả của một số tác giả nước ngoài, nhiễm trùng cấp là yếu tố nguy cơ độc lập của TTHKTM. Theo tác giả Alikhan trong nghiên cứu MEDENOX, nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng với giả dược cho thấy nhiễm trùng cấp là yếu tố nguy cơ độc lập của TTHKTM ở bệnh nội khoa nằm viện[42]. Nghiên cứu SIRIUS trên nhóm bệnh nhân nội khoa ngoại trú cho thấy nhiễm trùng cấp là cơ nguy cơ HKTMS với nguy cơ là 1,95 (OR = 1,95) với khoảng tin cậy 95% là 1,31 - 2,93[133]. Nhiễm trùng

đường hô hấp, đường tiết niệu, da, nhiễm trùng trong ổ bụng và nhiễm khuẩn được chẩn đoán tại bệnh viện hoặc được điều trị trong cộng đồng có liên quan đến nguy cơ VTE tăng gấp đôi. Nhiễm trùng là nguy cơ HKTMS [47]. Tác giả Kaplan đã nghiên cứu trên bệnh nhân vào HSTC vì nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn cho thấy tỉ lệ HKTM là 37,2% (KTC 95%, 28,3-46,8), tất cả bệnh nhân được điều trị dự phòng [134]. Ở Việt Nam theo nghiên cứu của tác giả Đặng Văn Phước và cộng sự thì tỉ lệ HKTMS không triệu chứng trên 233 bệnh nhân nhiễm trùng cấp khá cao là 27,9%. Điều đáng lưu ý là trong nhóm bệnh này bệnh nhân có kèm nhiều bệnh phối hợp, tới 88% trường hợp có hơn 3 bệnh [46]. Hướng dẫn quốc tế về quản lý nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn đã khuyến cáo điều trị dự phòng HKTM cho tất cả bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn với mức độ IB [135].

4.2.5.2. Mối liên quan giữa suy hô hấp và HKTMSCD

Trong nghiên cứu có 62,15% bệnh nhân suy hô hấp (220/354), tỉ lệ bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm bệnh nhân suy hô hấp 33,18% (73/220) cao hơn nhóm bệnh nhân không suy hô hấp 22,39% (30/134) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$. So sánh với các tác giả trên thế giới, kết quả này tương tự kết quả của tác giả Alikhan R trong nghiên cứu MEDENOX suy hô hấp cấp là nguy cơ HKTM với $p = 0,02$ [42]. Nhiễm trùng hô hấp có liên quan mạnh mẽ với HKTM [136]. Ở trong nước theo tác giả Phạm Anh Tuấn, tỉ lệ bệnh nhân bị HKTMS trong nhóm suy hô hấp cũng cao hơn nhóm không bị suy hô hấp nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Tác giả Huỳnh Văn Ân nghiên cứu 54 bệnh nhân ở khoa HSTC bệnh viện nhân dân Gia Định, có 98% bệnh nhân suy hô hấp cấp (53/54), tỉ lệ HKTMSCD trong nhóm có suy hô hấp và không suy hô hấp không có sự khác biệt [34], có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong nhóm bệnh nhân suy hô hấp.

4.2.5.3. *Mối liên quan giữa suy tim và HKTMSCD*

Suy tim là một yếu tố nguy cơ của HKTMSCD, tình trạng suy tim nhất là suy tim phải gây ứ trệ tuần hoàn ngoại vi dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch, tăng đông máu dẫn đến hình thành huyết khối, kết hợp với tình trạng bất động của BN suy tim, làm tăng tình trạng ứ đọng máu tĩnh mạch, giảm lượng máu từ tâm thất, giảm huyết áp, độ đặc máu cao, đa hồng cầu thứ phát dẫn đến HKTMS [41]. Nếu bệnh nhân nhập viện vì suy tim mà không điều trị dự phòng huyết khối thì HKTMS xảy ra ở 10 - 22%, Bệnh nhân bị suy tim và HKTMS có tiên lượng xấu hơn so với bệnh nhân suy tim không bị HKTMS và tăng tỷ lệ tử vong. Các yếu tố khác liên quan đến suy tim và làm tăng nguy cơ HKTMS bao gồm sử dụng máy tạo nhịp, cấy máy khử rung và đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm [137]. Trong nghiên cứu nhóm bệnh nhân bị HKTMSCD, số BN suy tim chiếm 46,5% cao hơn nhóm BN không bị HKTMSCD, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Nghiên cứu SIRIUS (2004) thực hiện trên nhóm bệnh nhân nội khoa ngoại trú không có bệnh phổi mạn, cho thấy suy tim mạn tính có liên quan độc lập với TTHKTMS (OR 2,93; khoảng tin cậy (KTC) 95%: 1,55-5,56). Tỷ lệ HKTMS của BN suy tim NYHA III/IV không được dự phòng là 14,6% [42]. Suy tim là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMS và nguy cơ HKTMS tăng rõ rệt khi phân suất tống máu thất trái giảm. Ở bệnh nhân có phân suất tống máu $< 20\%$, nguy cơ HKTMS tăng đến 38,3 lần (OR 38,3; KTC 95%: 9,6-152,5). Những kết quả này chứng minh sự cần thiết việc sử dụng thuốc chống đông máu ở những bệnh nhân suy tim [43]. Nghiên cứu tại Nhật bản cho thấy tỷ lệ mắc DVT ở bệnh nhân suy tim là 11,2%, và tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở những bệnh nhân suy tim NYHA IV (NYHA II: 4,4%, NYHA III: 4,8%, NYHA IV: 25,5%, $p < 0,01$). Như vậy nguy cơ HKTMS tương quan với mức độ nghiêm trọng của suy tim [45]. Tại Việt Nam tác giả Huỳnh Văn Ân nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ HKTMS trên bệnh nhân suy tim mạn ghi nhận tỷ lệ HKTMS chỉ dưới ở BN suy tim

mạn tính mức độ III/IV (theo NYHA) là 42,6% và có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ suy tim NYHA IV và HKTMS. BN suy tim NYHA IV có nguy cơ HKTMS cao rõ rệt so với BN suy tim NYHA III (OR 5,13; KTC 95%: 2,30-11,45) với $p=0,0001$. Qua phân tích hồi qui đa biến, tác giả cho thấy mức độ suy tim NYHA IV là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMS chi dưới (OR 4,51; KTC 95%: 1,86-10,94; $p=0,001$) [138]. Chẩn đoán và điều trị bệnh nhân được chẩn đoán bị suy tim kết hợp HKTM là khó khăn. Một khi bệnh nhân này xuất hiện các triệu chứng suy tim (ví dụ như khó thở, sốc tim, tăng áp lực tĩnh mạch cảnh), các triệu chứng suy tim có thể làm lu mờ bệnh HKTM và cản trở chẩn đoán. Hơn nữa, TTP làm tăng sức cản mạch máu phổi và hậu quả của tâm thất phải thông qua một số cơ chế, bao gồm tắc nghẽn vật lý và thiếu oxy máu, làm suy giảm chức năng tim [45].

4.2.5.4. Mối liên quan giữa ung thư và HKTMSCD

Bệnh nhân ung thư có nguy cơ lớn mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch, dẫn đến tăng tỷ lệ mắc bệnh và gánh nặng kinh tế. Nguyên nhân có thể do khối u chèn ép gây tắc tĩnh mạch hoặc xâm lấn trực tiếp vào thành mạch. Bên cạnh đó, nhiều tiền chất cần thiết cho quá trình đông máu sẽ gia tăng trong tiến trình của bệnh như fibrinogen máu, tăng yếu tố VIII. Ngoài ra, các biện pháp can thiệp như đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm, hóa trị, xạ trị và phẫu thuật cũng làm tăng nguy cơ huyết khối. Hóa trị làm tăng nguy cơ mắc HKTM lên gấp ba lần, nguyên nhân có thể do sự giảm hoạt tính Antithrombin trong huyết tương [139]. Trong nghiên cứu có 44,73% bệnh nhân (17/38) trong nhóm ung thư bị HKTMSCD cao hơn số BN bị huyết khối trong nhóm không ung thư (27,21%) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$ (OR 2,2 CI (1,1-4,3). HKTMS là thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư, nghiên cứu MEDENOX cho thấy tiền sử ung thư hoặc đang bị ung thư liên quan có ý nghĩa thống kê với HKTM (OR 1,62; KTC 95%; 0,93-2,75) [42]. Bloom và cộng sự, so sánh 3220 bệnh nhân với HKTM đầu tiên với 2131 đối chứng, nhận thấy rằng bệnh

nhân mắc ung thư có khả năng mắc HKTMs cao gấp gần bảy lần so với nhóm chứng (OR 6,7 (CI 5,2 - 8,6)) [140]. Tại Việt Nam theo Nguyễn Nhật Mai nghiên cứu 675 bệnh nhân HKTMSCD có 16% bệnh nhân ung thư [141]. Tác giả Phạm Anh Tuấn nghiên cứu 55 bệnh nhân tại khoa HSTC, bệnh nhân bị HKTMSCD trong bệnh nhân ung thư (33%) cao hơn nhóm không bị ung thư (22%) [33]. Bệnh nhân ung thư có nguy cơ mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch tăng gấp 4 - 5 lần. Ung thư buồng trứng, não và tuyến tụy là một trong số những người có nguy cơ mắc HKTMs cao nhất. Nguy cơ mắc HKTMs cao hơn nhiều ở những bệnh nhân mắc bệnh di căn, phẫu thuật ung thư có liên quan đến tỷ lệ mắc VTE 30%. Hóa trị cho bệnh nhân ung thư là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMs. Điều trị dự phòng HKTMs ở bệnh nhân ung thư phải luôn luôn được xem xét khi có các yếu tố nguy cơ: can thiệp, bệnh nhân nhập viện hoặc phẫu thuật và tất cả bệnh nhân ở giai đoạn di căn [139].

4.2.5.5. *Mối liên quan giữa thở máy và HKTMSCD*

Bệnh nhân thở máy có tình trạng máu trở về tim giảm, tuần hoàn hô hấp ứ trệ, bên cạnh đó bệnh nhân thường được dùng an thần để bất động đã làm tăng nguy cơ thuyên tắc HKTMs. Trong nghiên cứu, nhóm bệnh nhân bị HKTMSCD, số BN thở máy chiếm 70,87 % (73/103 BN) cao hơn số bệnh nhân không bị HKTMSCD, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0.003$ với OR=1,7, KTC 95% CI (1,1 - 2,8). Emad H và cộng sự (2002) nghiên cứu 110 bệnh nhân cần thông khí cơ học > 7 ngày, tất cả bệnh nhân đều được dự phòng HKTMs cho thấy 26/110 bệnh nhân (23,6%) bị HKTMs, thời gian thở máy ở nhóm bệnh nhân HKTMs kéo dài hơn [37]. Minet và cộng sự nghiên cứu 176 bệnh nhân thở máy có 33 bệnh nhân (18,75%) bị tắc mạch phổi được chẩn đoán bằng chụp cắt lớp vi tính, trong đó có 20 bệnh nhân (60,61%) không có nghi ngờ lâm sàng về thuyên tắc phổi. Phân tích hồi quy đa biến, các yếu tố nguy cơ độc lập đối với thuyên tắc phổi là giới tính nam, chỉ số

khối cơ thể cao, tiền sử ung thư, tiền sử bệnh HKTMS, hôn mê và số lượng tiểu cầu cao. Khi siêu âm Doppler mạch có ép 176 bệnh nhân, có 35 bệnh nhân (19,9%) bị HKTMS bằng siêu âm nén, trong đó 20 bệnh nhân (57,1%) bị HKTMSCD và 24 bệnh nhân (68,6%) liên quan đến ống thông tĩnh mạch trung tâm. Trong số 33 bệnh nhân tắc mạch phổi, 11 bệnh nhân (33,3%) có liên quan đến HKTMS. Nguy cơ tắc mạch phổi tăng lên do HKTMSCD (tỷ lệ chênh lệch 4.0; khoảng tin cậy 95% 1.6-10) [142]. Tại Việt Nam hiện tại chưa có nghiên cứu nào về HKTMS trên bệnh nhân thở máy tại khoa HSTC.

4.2.5.6. Mối liên quan giữa đợt cấp bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn và HKTMSCD

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm bệnh nhân đợt cấp COPD 12/40 bệnh nhân (30%) cao hơn số bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm không đợt cấp COPD là 91/314 bệnh nhân (28,98%) với OR = 1,05 KTC 95% CI (0,5-2,1), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kim và cộng sự (2014) nghiên cứu 3690 bệnh nhân bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn giai đoạn GOLD II-IV cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm bị HKTMS có chỉ số BMI cao, hút thuốc, sử dụng oxy nhiều hơn, điểm chất lượng cuộc sống tồi hơn, khó thở và suy hô hấp nhiều hơn nhóm bệnh nhân không bị HKTMS. Bệnh nhân đợt cấp COPD có tỉ lệ bị HKTMS cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Khi phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ, BMI, tràn khí màng phổi, bệnh mạch ngoại biên, và suy tim sung huyết làm tăng đáng kể tỷ lệ chênh lệch của HKTMS [39]. Tỷ lệ mắc nhồi máu phổi trên bệnh nhân đợt cấp COPD khá cao, theo tác giả Akpina (2014) nghiên cứu 172 bệnh nhân đợt cấp COPD có đến 29,1% bệnh nhân bị nhồi máu phổi. Tại Việt Nam, theo tác giả Nguyễn Văn Trí (2010) tỷ lệ HKTMS ở BN đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là 36,4% [40]. Đặng Vạn Phước nghiên cứu 304 bệnh nhân nội khoa cấp tính có 34,6% bệnh nhân đợt cấp COPD nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [29].

4.2.5.7. Mối liên quan giữa đặt catheter TM trung tâm và HKTMSCD

Đặt catheter TM trung tâm là thủ thuật thường gặp trong HSTC khi cần hồi sức, truyền thuốc, nuôi dưỡng. Trong nghiên cứu tỉ lệ đặt catheter TM trung tâm khá cao chiếm 75,99% (269/354) bệnh nhân vào HSTC, trong đó bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm có đặt catheter là 30,5% (82/269) cao hơn số bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm không đặt catheter 24,3% với $OR = 1,33$ KTC 95%, CI (0,8-2,3), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Đặt catheter TM trung tâm là một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân HSCC bị HKTMS, đặc biệt khi đặt catheter TM đùi, thường xuất hiện HKTM sau 1 ngày và không có triệu chứng [50]. Huyết khối liên quan đến catheter phụ thuộc vào vị trí đặt, kích thước catheter, đa số là không có triệu chứng, thường xuất hiện trong 30 ngày đầu, khoảng 11% có thể dẫn đến tắc động mạch phổi, 15-30% dẫn đến hội chứng hậu huyết khối. Tỉ lệ huyết khối với catheter TM dưới đòn là 2-10%, tỉ lệ này tăng lên 10-69% với catheter TM đùi và 40-56% với catheter TM cảnh trong [51] [52]. Tại khoa HSCC, catheter TM trung tâm là yếu tố nguy cơ HKTM và thường gặp ở những bệnh nhân lớn tuổi, thường gặp ở catheter tĩnh mạch đùi, khi catheter được đặt trong một tình huống khẩn cấp, trường hợp đặt catheter khó, sai vị trí và ở những bệnh nhân không được dự phòng. Theo Altawan và cộng sự tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch chi trên liên quan đến đặt catheter tĩnh mạch trung tâm từ 3-20% và không có triệu chứng chiếm tỉ lệ cao 61,9% [51] [143]. Ở Việt Nam hiện tại chưa có nghiên cứu nào về huyết khối trên bệnh nhân có đặt catheter.

4.2.5.8. Mối liên giữa dùng thuốc an thần và HKTMSCD

Trong việc chăm sóc và điều trị BN HSCC, thuốc an thần và giảm đau thường được sử dụng, đặc biệt hay sử dụng ở bệnh nhân sốc, nhồi máu cơ tim, thông khí nhân tạo, phẫu thuật, thủ thuật, bệnh nhân ung thư... với mục đích bất động, thở theo máy, giảm đau. Trong nghiên cứu có đến 16,67% dùng

thuốc an thần, trong đó có 33,9% bệnh nhân bị HKTMSCD, cao hơn số bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm không dùng 1,3 lần với KTC 95%, CI (0,7-2,4), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cao hơn tác giả Barbani F khi nghiên cứu 380 bệnh nhân hồi sức có dùng an thần, tỉ lệ HKTMS là 6,05%, không có sự khác biệt về tỉ lệ HKTMS giữa 2 nhóm có dùng an thần và không dùng. Đặc biệt chú ý bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc an thần kéo dài trên 3 tháng có nguy cơ bị HKTM tăng gấp đôi (OR 1.97; 95% CI 1.66-2.33) [57]. Khi BN bất động hoặc giảm vận động kéo dài dẫn đến ứ trệ tuần hoàn là điều kiện thuận lợi để khởi động quá trình đông máu. Thuốc an thần còn gây tăng prolactin máu, tăng antiphospholipid trên màng tế bào dẫn đến tăng kết tập tiểu cầu. HKTM càng dễ xuất hiện ở trên bệnh nhân có bệnh nền là yếu tố nguy cơ gây HKTM ở những bệnh nhân tại khoa HSTC: tuổi cao, ung thư, suy tim, nhiễm khuẩn, thiếu dịch, sốc. Tuy nhiên thuốc an thần không phải là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTM [58].

Tại Việt Nam hiện tại cũng chưa có nghiên cứu nào về mối quan hệ giữa dùng an thần và HKTM trên bệnh nhân HSTC.

4.2.5.9. Mối quan hệ giữa dùng thuốc vận mạch và HKTMSCD

Thuốc vận mạch là thuốc được dùng nhiều trong HSTC, đặc biệt trong trường hợp sốc, trụy tim mạch, suy tim nặng. Trong nghiên cứu có 30,23% bệnh nhân dùng thuốc vận mạch, trong đó có 33,6% (36/107) bệnh nhân bị HKTMSCD, bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm có dùng vận mạch cao hơn nhóm không dùng thuốc vận mạch 1,36 lần (OR 1,3; 95% CI 0,8-2,2), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo Cook D dùng thuốc vận mạch là một trong những yếu tố nguy cơ độc lập đối với nguy cơ HKTM (OR 2,8; 95%; CI 1,1-7,2) [55]. Cơ chế có thể do giảm sự hấp thu, sinh khả dụng, sự phân bố của heparin tiêm dưới da liên quan đến sự co mạch của các mạch máu ngoại vi. Cơ chế này giải thích nồng độ yếu tố anti-Xa thấp hơn sau khi dự phòng huyết khối bằng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) ở

những bệnh nhân bị bệnh HSTC đang dùng thuốc vận mạch so với nhóm không dùng vận mạch [56]. Có những nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân HSTC có dùng vận mạch, truy tìm mạch thì nồng độ, tác dụng của LMWH thấp, điều đó có thể giải thích tỉ lệ bệnh nhân bị HKTMS còn cao trong nhóm có dự phòng [144]. Hiện tại ở Việt nam chưa có nghiên cứu nào về mối quan hệ giữa dùng thuốc vận mạch và HKTMS trên bệnh nhân HSTC.

4.2.5.10. Mối liên quan giữa nhồi máu não và HKMSCD

Nhồi máu não cũng là một bệnh thường gặp trong HSTC, những bệnh nhân này thường rất nặng do hôn mê sâu, bất động kéo dài, rối loạn hô hấp phải can thiệp thở máy, bội nhiễm viêm phổi, truy tìm mạch phải dùng thuốc vận mạch, ăn uống kém, mất nước. Trong nghiên cứu có 11,02% bệnh nhân nhồi máu não, số bệnh nhân bị HKTMSCD trong 2 nhóm nhồi máu não và không nhồi máu não là không có sự khác biệt. Kết quả của nghiên cứu thấp hơn kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước, có thể do đối tượng bệnh nhân bị nhồi máu não vào khoa HSTC là những trường hợp nặng, số lượng còn ít. Theo Kelly và cộng sự (2004) có đến 63% bệnh nhân HKTM, 20% bệnh nhân thuyên tắc động mạch phổi sau nhồi máu não nếu không dự phòng [145]. Pizza (2014) Nghiên cứu 2488 bệnh nhân, có trong nhóm bệnh nhân đột quỵ có 16,7% bệnh nhân bị HKTM, nhóm không đột quỵ có 6,9% bệnh nhân bị HKTM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [146]. Tại Việt Nam theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Trí và cộng sự (2016) trên 139 bệnh nhân NMN cấp không có triệu chứng lâm sàng của HKTMS. Tỉ lệ hiện mắc HKTMS không triệu chứng trên bệnh nhân NMN nằm viện là 20.14%, tỉ lệ mới mắc là 15.27%. Phân tích đa biến, bất động là yếu tố nguy cơ độc lập của HKTMS không triệu chứng ở bệnh nhân NMN nằm viện (OR = 6.416, KTC 95%: 1.397 - 29.463, $p = 0.017$) [94]. Nguyễn Trung Hiếu (2010), nghiên cứu trên 57 bệnh nhân nhồi máu não cho thấy tỉ lệ mới mắc huyết khối tĩnh mạch là 14%, trong đó tăng trong nhóm có nguy cơ: > 70 tuổi, bất động, béo phì và hút thuốc. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào về bệnh này trên bệnh nhân HSTC.

4.2.5.11. Mối liên quan giữa HKTMSCD và một số thông số huyết học và đông máu.

- **Tăng bạch cầu:** Bạch cầu góp phần vào sinh bệnh học huyết khối thông qua các cơ chế kích hoạt và tương tác với tiểu cầu và tế bào nội mô. Carobbio đã nghiên cứu 439 bệnh nhân cho thấy tăng số lượng bạch cầu có liên quan đến huyết khối với $RR = 2.3$, khoảng tin cậy 95% CI (1.4-3.9) $P = .001$, khi điều trị giảm bạch cầu cũng làm giảm tỉ lệ huyết khối [147]. Ở những bệnh nhân ung thư có hóa trị liệu, tăng bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu trung tính, có liên quan mạnh mẽ với sự gia tăng nguy cơ HKTM và tử vong [148]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 71,75% (254/354) bệnh nhân tăng bạch cầu $> 10 \text{ G/l}$, số bệnh nhân bị HKTMSCD không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bạch cầu $> 10 \text{ G/l}$ và nhóm $\leq 10 \text{ G/l}$ với $p > 0,05$. Ở Việt Nam hiện tại chưa có nghiên cứu nào về mối quan hệ giữa tăng bạch cầu và HKTM trên bệnh nhân HSTC.

- **Tiểu cầu:** Cục huyết khối tĩnh mạch bao gồm lớp fibrin, tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu. So với huyết khối động mạch, số lượng tiểu cầu trong huyết khối tĩnh mạch ít hơn. Trước đây người ta cho rằng huyết khối tĩnh mạch nguyên thủy không có tiểu cầu, và đã bỏ qua vai trò của tiểu cầu trong các nghiên cứu về TTHKTM. Gần đây, người ta đã xác nhận tiểu cầu cũng có vai trò nhất định. Trong các lớp của huyết khối tĩnh mạch có tiểu cầu; tiểu cầu bị hoạt hóa là chất xúc tác quan trọng tạo ra thrombin nội sinh và ngoại sinh, và từ đó tạo ra fibrin. Gần đây, người ta phát hiện thụ thể glycoprotein 6 của tiểu cầu trong một nghiên cứu về gen là yếu tố nguy cơ mới của TTHKTM. Kế đến, dùng aspirin có thể giảm nguy cơ TTHKTM lần đầu hoặc tái phát [149]. Tăng tiểu cầu là yếu tố nguy cơ độc lập HKTM trên bệnh nhân ung thư [150]. Trong nghiên cứu chúng tôi thấy bệnh nhân có tiểu cầu $> 400 \text{ G/l}$ là 2,82%, số bệnh nhân bị HKTMSCD ở nhóm có tiểu cầu $> 400 \text{ G/l}$ cao hơn nhóm có tiểu cầu $\leq 400 \text{ G/l}$, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- **Giảm các yếu tố ức chế đông máu:** Hệ thống ức chế đông máu bao gồm các chất ức chế hoạt hóa tiểu cầu, các chất ức chế hoạt hóa đông máu và hệ thống tiêu sợi huyết. Tình trạng tăng đông xảy ra khi cân bằng này bị phá vỡ và nghiêng về phía huyết khối do tăng hoạt hóa đông máu hoặc do thiếu chất ức chế đông máu, thiếu yếu tố tiêu sợi huyết dẫn đến HKTMs [151]. Trong nghiên cứu này chúng tôi định lượng các yếu tố Antithrombin III, Protein S, Protein C và Plasminogen, qua nghiên cứu 97 bệnh nhân, tỉ lệ giảm các yếu tố ức chế đông máu khá cao: 81,44% (79/97) bệnh nhân. Số bệnh nhân bị HKTMsCD có giảm cả 4 yếu tố ức chế đông máu chiếm 52,9%, giảm 3 yếu tố 30,8%, giảm 2 yếu tố 40,1%, giảm 1 yếu tố 33,3%. Như vậy tỉ lệ bệnh nhân có giảm các yếu tố đông máu ở bệnh nhân HSTC là khá cao, tuy nhiên chưa có sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có HKTMsCD. So sánh với các tác giả trong nước kết quả này tương đương kết quả nghiên cứu của Huỳnh Thị Thanh Trang và cộng sự (2010), nghiên cứu 46 BN HKTMs, tuổi $63,43 \pm 16,3$, số BN giảm 36,36% [152]. Kết quả của chúng tôi cao hơn Mehrdad Payande (2011) có 20% bệnh nhân HKTMs giảm protein S, Mateo J là 7,27% [125]. Trong nhóm bệnh nhân bị HKTMs số bệnh nhân bị thiếu hụt yếu tố ức chế đông máu cao hơn 3,27 lần so với nhóm không bị HKTMs nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khi phân tích riêng từng yếu tố ức chế đông máu cho thấy trong nhóm bệnh nhân bị HKTMsCD, bệnh nhân có giảm yếu tố ức chế đông máu nhiều hơn bệnh nhân không giảm, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có HKTMsCD và nhóm không có HKTMsCD.

- **Mối liên quan giữa D-dimer và HKTMsCD:** D-Dimer là sản phẩm ly giải của fibrin nội sinh. Nhiều yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc thay đổi độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm D-dimer, bao gồm mức độ huyết khối và hoạt động tiêu sợi huyết, thời gian của các triệu chứng, liệu pháp chống đông máu, bệnh lý do bệnh lý do phẫu thuật hoặc viêm nhiễm,

ung thư, tuổi già, mang thai và thời kỳ hậu sản, và tiền sử HKTMS. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng xét nghiệm D-dimer có độ nhạy cao ($> 95\%$) trong HKTMS cấp tính hoặc thuyên tắc phổi, thường có giá trị cắt là 500 ng/ml hoặc 0,5 mg/l FEU. Xét nghiệm âm tính có tác dụng loại trừ thuyên tắc HKTMS cấp. Giá trị dự báo âm tính = 99%, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc HKTMSCD thấp hoặc trung bình [153]. Trong nghiên cứu chúng tôi thấy có 45,48% bệnh nhân xét nghiệm D-Dimer dương tính, trong đó có 29,2% bệnh nhân HKTMSCD, không có sự khác biệt về bệnh nhân bị HKTMSCD giữa 2 nhóm bệnh nhân D-Dimer dương và âm tính với độ nhạy 55,9%, độ đặc hiệu 43,3%. Kết quả này khác với một số tác giả nghiên cứu trong nước: Theo Đặng Văn Phước nghiên cứu dọc 304 bệnh nhân nội khoa cấp tính thấy rằng nồng độ D-dimer trên nhóm bệnh nhân không có HKTMS là 589 ng/ml. Trên nhóm bệnh nhân có HKTMS, nồng độ D-dimer trung bình là 816 ng/ml ($p < 0,001$). Giá trị ngưỡng của D-dimer trong chẩn đoán HKTMS trên nhóm bệnh nhân nội khoa có nguy cơ là 500ng/ml. độ nhạy = 77,8%, độ chuyên biệt = 42,8%, giá trị tiên đoán dương = 33,2%, giá trị tiên đoán âm = 84,1%, HKTMS được loại trừ hoàn toàn khi nồng độ D-dimer thấp dưới ngưỡng chẩn đoán 500 ng/ml [154]. Tăng D-dimer trong nhiều bệnh khác (DIC, u, đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim, nhiễm trùng, suy thận và gan, bệnh nhân phẫu thuật). Chính vì vậy xét nghiệm D-Dimer là không đặc hiệu cho HKTMS trên bệnh nhân HSTC [155].

- Chúng tôi không ghi nhận có sự liên quan giữa các thông số về chức năng đông máu cơ bản (PT, PT%, INR, aPTT), fibrinogen, hematocrit với HKTMS.

4.2.5.12. Mối liên quan giữa bảng điểm PADUA và HKTMSCD

Đa số bệnh nhân nằm viện vì bệnh lý nội khoa cấp tính có nhiều yếu tố nguy cơ TTHKTM, các yếu tố nguy cơ này có xu hướng tích lũy. Bệnh nhân có yếu tố tăng đông hoặc có tiền sử huyết khối/ thuyên tắc sẽ bị gia tăng nguy

cơ HKTMS. Người ta nhận thấy tỉ lệ HKTMS có tương quan với số yếu tố nguy cơ. Ở bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ, chẩn đoán HKTMS 11%, ở bệnh nhân nghi ngờ chẩn đoán HKTMS 20-30% và ở bệnh nhân có 3 yếu tố nguy cơ, có tỉ lệ này tăng lên tới 50%. Một số nghiên cứu đã xác nhận tỉ lệ HKTMS gia tăng tỉ lệ thuận với số yếu tố nguy cơ. Năm 2012, ACCP đưa ra mô hình tiên lượng Padua, tiên lượng nguy cơ HKTMS cho bệnh nhân nội khoa nằm viện (≥ 4 điểm: nguy cơ cao, <4 điểm: nguy cơ thấp) [93]. Qua nghiên cứu 354 bệnh nhân HSTC chúng tôi nhận thấy có 40,96% bệnh nhân có điểm Padua ≥ 4 , trong đó có 37,24% bệnh nhân bị HKTMSCD (54/145). Tỉ lệ bệnh nhân bị HKTMSCD trong nhóm có điểm Padua ≥ 4 cao hơn nhóm bệnh nhân có điểm Padua < 4 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$ với OR 1,45 KTC 95% CI (1,21-3,1). Khi phân tích 3 điểm cắt với điểm Padua (≥ 3 và < 3), (≥ 4 và < 4), (≥ 5 và < 5) sự khác biệt về tỉ lệ HKTMSCD có ý nghĩa, tuy nhiên với điểm cắt điểm Padua (≥ 4 và < 4) cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối tương đồng (độ nhạy 52,43% và độ đặc hiệu 63,75%).

4.2.5.13. *Mối liên quan giữa điểm APACHE II và HKTMSCD*

Điểm APACHE II đánh giá mức độ nặng, suy các tạng để tiên lượng bệnh ở người lớn trong HSTC, đã chứng minh các mức điểm APACHE II 15-19, 20-24, 25-29, 30-34 và > 34 điểm tương ứng với tỷ lệ tử vong là 25%, 40%, 55%, 75% và 85%. [156]. Trong nghiên cứu tỉ lệ điểm APACHE II từ 18-19 điểm là 28,8%, từ 20-24 điểm là 33,3%, từ 25-29 điểm là 14,2%, từ 30-34 điểm là 7,9% và điểm > 34 điểm là 15,8%, không có sự khác biệt về tỉ lệ HKTMSCD giữa các nhóm điểm. Ở Việt nam chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa điểm APACHE và HKTMS. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Mohammad Miri (2017): 1387 bệnh nhân HSTC, nhóm bệnh nhân bị HKTMS có điểm APACHE II cao hơn nhóm không bị, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa [68].

4.2.6. Phân tích hồi quy đa biến các nguy cơ HKTMSCD

Qua phân tích hồi quy đa biến các nguy cơ đơn biến trong nghiên cứu cho thấy các nguy cơ: BN có hút thuốc, suy tim hoặc điểm Padua ≥ 4 là những yếu tố nguy cơ độc lập HKTMSCD. Nguy cơ huyết khối tăng rõ rệt với tuổi, từ xấp xỉ 1 trên 1000 người mỗi năm đối với người dưới 40 tuổi tăng lên 1 trên 100 người mỗi năm đối với người > 75 tuổi và là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [20]. Kết quả này tương tự nghiên cứu MEDENOX [42]. Tuổi cao làm xơ vữa thành mạch, ứ chệ tuần hoàn, thường kết hợp các bệnh khác... đó là điều kiện thuận lợi cho sự hình thành HKTMS.

Hút thuốc cũng là yếu tố nguy cơ độc lập HKTMSCD, hút thuốc làm tăng HKTMSCD với OR 2,57; KTC 95%: 1,32 - 5,01; $p = 0,006$. So sánh với người không bao giờ hút thuốc, nguy cơ tương đối gây TTHKTM là 1,17 (KTC 95%: 1,09-1,25) đối với người có hút thuốc, 1,23 (KTC 95%: 1,14-1,33) đối với người đang hút, và 1,10 (KTC 95%: 1,03-1,17) đối với người đã ngưng hút [129]. Hút thuốc làm cho các tế bào máu trở nên dễ kết dính hơn so với bình thường. Nó cũng gây hại cho niêm mạc mạch máu $\rightarrow$ cục máu đông dễ hình thành hơn. Hút thuốc làm tăng hàm lượng fibrinogen huyết tương, có thể làm tăng tỷ lệ TTHKTM. Sự liên quan giữa liều-tác động giữa số điều thuốc đã hút và nồng độ fibrinogen huyết tương đã được nghiên cứu công bố. Ngược lại, ngưng hút thuốc sẽ nhanh chóng làm giảm fibrinogen huyết tương [130].

Suy tim là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMSCD, suy tim làm tăng HKTMSCD với OR 2,92 KTC 95% CI (1,63 - 5,23) $p < 0,001$. Tương tự như kết quả nghiên cứu SIRIUS thực hiện trên nhóm bệnh nhân nội khoa ngoại trú không có bệnh phổi mạn, cho thấy suy tim mạn tính có liên quan độc lập với TTHKTM (OR 2,93; khoảng tin cậy (KTC) 95%: 1,55-5,56) [133]. Tại Việt Nam tác giả Huỳnh Văn Ân nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ HKTMS trên bệnh nhân suy tim mạn ghi nhận tỷ lệ HKTMS chỉ dưới ở BN suy tim mạn tính mức độ III/IV (theo NYHA) là 42,6% và có mối liên quan có ý nghĩa

thống kê giữa mức độ suy tim NYHA IV và HKTMS. BN suy tim NYHA IV có nguy cơ HKTMS cao rõ rệt so với BN suy tim NYHA III (OR 5,13; KTC 95%: 2,30-11,45) với $p=0,0001$. Qua phân tích hồi qui đa biến, tác giả cho thấy mức độ suy tim NYHA IV là yếu tố nguy cơ độc lập đối với HKTMS chi dưới (OR 4,51; KTC 95%: 1,86-10,94; $p=0,001$) [138].

Qua kết quả phân tích hồi qui đa biến, nghiên cứu bảng điểm đánh giá nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phân tầng yếu tố nguy cơ Padua (Padua Prediction Score - PPS) là hiệu quả, khi điểm Padua ≥ 4 nguy cơ HKTMSCD tăng 2,72 lần với KTC 95% CI (1,13 - 6,58) $p=0,026$. Kết quả này tương tự như các kết quả khác, ACCP (2012) đã ra hướng dẫn dự phòng HKTMSCD, dựa trên các nghiên cứu và bảng điểm đánh giá nguy cơ HKTMS Padua, tiên lượng nguy cơ HKTMS cho bệnh nhân nội khoa nằm viện (≥ 4 điểm: nguy cơ cao, <4 điểm: nguy cơ thấp) [93], [157].

Qua phân tích hồi qui đa biến theo thời gian (bảng 3.31) chúng tôi ghi nhận BN tuổi >60 , suy tim là những yếu tố nguy cơ đối với HKTMSCD ở thời điểm sau 14 ngày và sau 21 ngày. Điểm Padua ≥ 4 là những yếu tố nguy cơ đối với HKTMSCD ở thời điểm sau 7 ngày vào viện.

Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ HKTMSCD dưới nhóm: Trong nhóm có dự phòng, PADUA ≥ 4 là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa đối với HKTMSCD. Trong nhóm không dự phòng, tuổi >60 , hút thuốc, suy tim, PADUA ≥ 4 , bất động trước khi vào khoa HSCC là yếu tố nguy cơ đối với HKTMSCD (bảng 3.32)

4.3. Hiệu quả của điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Enoxaparin

4.3.1. HKTMS mới mắc

4.3.1.1. Tỷ lệ HKTMS mới mắc

Kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng là 13,4% và ở nhóm không dự phòng là 43,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều trị dự phòng HKTMS trên bệnh nhân HSTC làm giảm tỷ lệ HKTMS mới mắc so với không dự phòng. Kết quả của nghiên

cứu chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu dự phòng trên đối tượng bệnh nhân nội khoa ở phương Tây, dự phòng làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc so với không dự phòng. Dự phòng bằng Enoxaparin làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc có ý nghĩa thống kê. Như vậy, việc dự phòng bằng Enoxaparin có mang lại lợi ích cho bệnh nhân HSTC tại Việt Nam. Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm không dự phòng trong nghiên cứu này (chiếm 43,7%) cao hơn so với nghiên cứu ARTEMIS trên bệnh nhân nội khoa nặng ở phương Tây (chiếm 10,5%) [158]. Tỉ lệ mới mắc trong nhóm dự phòng trong nghiên cứu là 13,4% cao hơn các nghiên cứu ở phương tây như: nghiên cứu MEDENOX 5,5% [42], nghiên cứu PREVENT 2,8% [121], ARTEMIS 5,6% [158] điều này có thể do đối tượng BN khác nhau, BN bị mắc nhiều bệnh khác nhau, thời gian nghiên cứu khác nhau, phương pháp chẩn đoán HKTMS khác nhau. Tác giả Kaplan (2015) nghiên cứu 113 bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn ở khoa HSTC, tất cả đều điều trị dự phòng cho thấy tỉ lệ bị HKTMS là 37.2% (95% CI, 28.3-46.8). Tác giả Fraisse (2000) nghiên cứu 223 bệnh nhân đợt cấp COPD tại pháp cho thấy tỉ lệ mới mắc trên bệnh nhân có dự phòng là 15,5% [77].

Bảng 4.2: Tỉ lệ HKTMS mới mắc trong các nghiên cứu dự phòng

	MEDENOX (%)[75]	PREVENT (%)	FRAISSE (%) [67]	NC này (%)
Không dự phòng	14,9	4,5	28,2	41,7
Có dự phòng	5,5	2,7	15,5	12
P	< 0,001	0,0015	0,045	< 0,001

Tất cả các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4.3: So sánh tỉ lệ HKTMSCD mới mắc của các nghiên cứu khi dùng dự phòng bằng heparin TLPTT

Tác giả (Năm)	Dự phòng	Số BN	PP chẩn đoán (Ngày SA)	HKTMS n (%)	p	RR (95%)
Samama (1999)[75]	Enoxaparin	291	Chụp TM, SA 6-14 ngày	16 (5,5)	0,001	0,37 (0,09-0,62)
	Không	288		43 (14,9)		
Fraisie (2000)[77]	Nodroparin	84	Chụp TM 21 ngày	13 (15,5)	0,045	0,57 (0,30-1,05)
	Không	85		24 (28,2)		
Lazoroviz (2004)[121]	Deltaparin	1518	Siêu âm	42 (2,8)	0,002	0,55 (0,38-0,80)
	Không	1473	14 ngày	73 (5,0)		
CohenAT (2006)[158]	Fondaparin	321	Chụp TM	18 (5,6)	0,029	0,46 (0,37-0,69)
	Không	323	6-14 ngày	34 (10,5)		
NC này	Enoxaparin	150	Siêu âm	18 (12)	0,001	0,33 (0,21-0,51)
	Không	204	7,14,21,30 ngày	85 (41,7)		

Trong nghiên cứu tỉ số nguy cơ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng trong nghiên cứu là 0,33 (RR = 0,33) nhỏ hơn 1 và khoảng tin cậy 95% là (0,21-0,51) không chứa giá trị 1. Nghĩa là, nguy cơ mắc HKTMS ở nhóm dự phòng bằng 33% so với nhóm không dự phòng hay dự phòng bằng Enoxaparin đã làm giảm 67% nguy cơ mắc HKTMS. Tỉ lệ này cao hơn tỉ lệ giảm nguy cơ mắc HKTMS ở nhóm dự phòng trong các nghiên cứu ở phương Tây: giảm 63% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Enoxaparin trong nghiên cứu của tác giả Samama M (RR = 0,37) [75], giảm 43% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Nadroparin trong nghiên cứu của tác giả Fraisse (RR = 0,57) [77], giảm 45% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Deltaparin trong nghiên cứu của tác giả Lazoroviz (RR = 0,55)

[121], và giảm 54% nguy cơ mắc HKTMS khi dự phòng bằng Fondaparinux trong nghiên cứu của tác giả Cohen AT (RR = 0,46) [158]. Điều này có thể do đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu này cao tuổi, có nguy cơ HKTMS cao hơn nên khi dự phòng sẽ giảm nguy cơ mắc HKTMS nhiều hơn các nghiên cứu ở phương Tây. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng bệnh nhân cao tuổi nằm viện có nguy cơ HKTMS được điều trị dự phòng bằng Enoxaparin sẽ có hiệu quả tốt và nghiên cứu này là dữ liệu cho việc dự phòng HKTMS trên đối tượng bệnh nhân là người Việt Nam cao tuổi.

Dự phòng HKTMS làm giảm tỉ lệ HKTMS mới mắc so với không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$). Điều này chứng minh hiệu quả dự phòng bằng thuốc trên bệnh nhân HSTC làm giảm nguy cơ mắc HKTMS, tương đương với các thuốc kháng đông dự phòng khác như Nadroparin trong nghiên cứu của tác giả Fraisse; Deltaparin trong nghiên cứu của tác giả Lazoroviz hay Fondaparinux trong nghiên cứu của tác giả Cohen AT. Do thời gian nghiên cứu ngắn và số bệnh nhân nằm HSTC thường kéo dài, kết hợp nhiều bệnh và vẫn có bệnh nhân bị HKTMSCD sau 3 tuần, dự phòng trên 14 ngày không đủ lớn để có thể khảo sát hiệu quả của Enoxaparin khi dự phòng dài ngày hơn, ví dụ như dự phòng 20 ngày, 30 ngày thì hiệu quả như nào? tác dụng phụ, biến chứng của thuốc? Đây cũng là mặt hạn chế trong nghiên cứu.

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

Mặc dù được dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin nhưng vẫn có 18 trường hợp HKTMS mới mắc. Kết quả khảo sát cho thấy, 18 trường hợp này có những đặc điểm riêng như sau: cả 18 trường hợp đều có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS cùng lúc, 15/18 (83,33%) trường hợp thuộc nhóm “>60 tuổi”, nhiễm trùng 15/18 (83,33%) bệnh nhân, nam giới có 12/18 (66,67%) bệnh nhân, điểm Padua ≥ 4 12/18 (66,67%) bệnh nhân, suy hô hấp 11/18 (61,11%) bệnh nhân, 7/18 (38,89%) bệnh nhân hút thuốc, đây là những yếu tố có liên quan đến HKTMSCD, 18 trường hợp HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng

đều có nguy cơ cao HKTMS. Như vậy ở những bệnh nhân HSTC có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS, bên cạnh việc dự phòng bằng thuốc xem xét cần phối hợp thêm các biện pháp dự phòng không dùng thuốc và siêu âm tầm soát để phát hiện sớm HKTMS.

4.3.2. Tỷ lệ tử vong nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.3.2.1. Tỷ lệ tử vong giữa nhóm dự phòng và không dự phòng

Qua nghiên cứu 354 bệnh nhân HSTC, tính đến ngày kết thúc nghiên cứu, mẫu nghiên cứu có 10 trường hợp tử vong ở nhóm dự phòng (chiếm 6,67%), có 30 trường hợp tử vong ở nhóm không dự phòng (chiếm 14,71%). Tỷ lệ tử vong ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,018$). Tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng, kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu như như Samama M: 4,9% và 6,2% [75], Cohen AT: 3,3% và 6,0% [158]. Kết quả nghiên cứu có 30 bệnh nhân bị HKTMS ở nhóm không dự phòng, theo các nghiên cứu sẽ có khoảng 15 trường hợp dẫn đến TTP (50%) và có thể tử vong.

4.3.2.2. Tỷ lệ tử vong giữa nhóm có HKTMSCD và nhóm không có:

Trong nhóm có HKTMSCD có 16,5% (17/103) bệnh nhân tử vong cao hơn tỷ lệ tử vong ở nhóm không có HKTMSCD 9,16% (23/251) bệnh nhân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,048$. Theo nghiên cứu của Lyman (2018) cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân nội trú không có HKTMS là 5,5%, tỷ lệ tử vong từ nhóm có HKTMS tăng lên 15,0% [159]. Như vậy dùng Enoxaparin dự phòng HKTMS ở bệnh nhân HSTC có thể làm giảm tỷ lệ tử vong, đặc biệt những trường hợp tử vong có HKTMS, TTP.

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

4.3.3. Tính an toàn của dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin trên bệnh nhân HSTC

4.3.3.1. Xuất huyết và dự phòng dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin

Xuất huyết nặng là một biến chứng lo ngại khi dự phòng HKTMS bằng thuốc, đặc biệt là trên bệnh nhân HSTC là nhóm đối tượng bệnh nặng có nhiều bệnh phối hợp, dễ có nguy cơ xuất huyết. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có trường hợp bị xuất huyết nặng trong thời gian nằm viện trong nhóm dự phòng và không dự phòng. Enoxaparin dự phòng trong nghiên cứu không phải là nguyên nhân chính gây xuất huyết nặng. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với kết quả các nghiên cứu ở phương Tây, trường hợp xuất huyết nặng có nhưng chiếm tỉ lệ thấp như: Samama M: 1,7% và 1,1% [75], Fraisse: 5,6% và 2,7% [77], Lazoroviz: 0,5% và 0,2% [121], Cohan AT: 0,2% và 0,2% [158]. Tỉ lệ xuất huyết nặng ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng của các tác giả ở phương Tây không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất huyết nặng giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng với $p > 0,05$. Điều này có thể giải thích: có thể do cỡ mẫu còn bé, do việc lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu và dùng dự phòng theo hướng dẫn của ACCP [160], và số bệnh nhân có nguy cơ HKTMS được dự phòng còn thấp (42,4%) nên tỉ lệ xuất huyết nặng trong nghiên cứu là không có.

Phần lớn các nghiên cứu ở nước ngoài có thời gian dự phòng tương đồng với nghiên cứu này là 6 - 14 ngày. Tỉ số nguy cơ xuất huyết nặng (RR) ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng của nhiều nghiên cứu ở nước ngoài ≥ 1 (như của tác giả Samama M là 1,32; tác giả Lazoroviz là 2,99), khoảng tin cậy 95% chứa giá trị 1. Như vậy, dự phòng HKTMS bằng thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng so với không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Do đó việc đánh giá nguy cơ xuất huyết trước khi dùng dự phòng bằng thuốc là cần thiết.

Trường hợp xuất huyết không nặng chiếm tỉ lệ thấp ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu. Theo dõi trong suốt thời gian nằm viện, có 9 trường hợp xuất huyết không nặng ở nhóm dự phòng, chiếm tỉ lệ 6% và 5 trường hợp xuất huyết không nặng ở nhóm không dự phòng, chiếm tỉ lệ 2,45%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ xuất huyết không nặng giữa nhóm dự phòng và không dự phòng. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu ở nước ngoài ($p > 0,05$). Tất cả các trường hợp xuất huyết không nặng ở cả nhóm dự phòng và không dự phòng là xuất huyết bầm tím tại chỗ tiêm, không có trường hợp nào bị xuất huyết nơi khác.

4.3.3.2. Giảm tiểu cầu và dự phòng dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin

Giảm tiểu cầu được khảo sát trong suốt thời gian nằm viện. Giảm tiểu cầu chiếm tỉ lệ không cao ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu. Có 6 trường hợp giảm tiểu cầu trong nghiên cứu, chiếm tỉ lệ 1,7%: 2 trường hợp ở nhóm dự phòng chiếm tỉ lệ 1,3% và 4 trường hợp ở nhóm không dự phòng chiếm tỉ lệ 1,9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng ($p = 0,651$). Tỉ số nguy cơ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng so với nhóm không dự phòng là $RR = 0,78$ nhỏ hơn 1; khoảng tin cậy 95% (0,3-2,4) chứa giá trị 1. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng. Điều này có nghĩa dự phòng bằng Enoxaparin trong khoảng thời gian 6 - 14 ngày, không làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu so với không dự phòng. Tỉ lệ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu tương đồng với tỉ lệ này trong các nghiên cứu dự phòng ở nước ngoài. Tỉ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng trong nghiên cứu này là 1,3% và 1,9%. Tỉ lệ này trong các nghiên cứu dự phòng của tác giả Samama M là 2,2% và 3,6% [75], nghiên cứu của tác giả Lazoroviz là 0,3% và 0,5% [121]. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm dự phòng và nhóm không dự phòng trong các nghiên cứu.

Enoxaparin không phải là nguyên nhân chính gây giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng trong nghiên cứu. Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Mặt khác, tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng (1,3%) thấp hơn nhóm không dự phòng (1,9%), giảm tiểu cầu chỉ là một triệu chứng ngẫu nhiên trên những bệnh nhân có dự phòng và không dự phòng.

Bảng 4.4: Tỷ lệ giảm tiểu cầu trong các nghiên cứu dự phòng

Tác giả (Năm)	Dự phòng	Số BN	PP chẩn đoán (Ngày SA)	Giảm tiểu cầu n (%)	p
Samama (1999)[75]	Enoxaparin	360	Chụp TM, SA	8 (2,2)	> 0,05
	Không	362	6-14 ngày	13 (3,6)	
Lazoroviz (2004)[121]	Deltaparin	1518	Siêu âm	6 (0,3)	> 0,05
	Không	1473	14 ngày	10 (0,5)	
NC này	Enoxaparin	150	Siêu âm	2 (1,3)	0,651
	Không	204	7,14,21,30 ngày	4(1,9)	

Tỷ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân tử vong: Trong nghiên cứu số bệnh nhân bị giảm tiểu cầu trong nghiên cứu không nhiều. Tỷ lệ giảm tiểu cầu trên nhóm bệnh nhân tử vong là 5% và nhóm không tử vong là 1,3%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ giảm tiểu cầu giữa nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm không tử vong ($p = 0,085$). Như vậy giảm tiểu cầu không phải là nguyên nhân chính gây tử vong trong nghiên cứu.

Tóm lại, dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin trên bệnh nhân HSTC là an toàn, không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng và không làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu.

4.3.3.3. Thay đổi nồng độ creatinine máu và dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin

Enoxaparin là một heparin TLPTT được sản xuất bằng con đường bán tổng hợp và có khối lượng phân tử trung bình là 5000 dalton, sinh khả dụng đạt 98% sau khi tiêm dưới da, chuyển hóa chủ yếu ở gan, thải trừ qua thận, thời gian bán thải khoảng 4 giờ và thời gian duy trì tác dụng 12-24 giờ [71]. Theo dõi và đánh giá chức năng thận được thực hiện trong suốt quá trình điều trị. Trong nhóm có dự phòng HKTMS bằng enoxaparin, số bệnh nhân tăng creatinine máu $> 120 \text{ mmol/l}$ có 8% (12/150), trong nhóm không dự phòng ít hơn 4,4% (9/204), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,158$. Sự thay đổi nồng độ creatinine máu cũng không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân tử vong và không tử vong. Điều này chứng tỏ với liều dự phòng enoxaparin không ảnh hưởng nồng độ creatinine máu ở bệnh nhân HSTC.

Hạn chế của luận án

- Đây là nghiên cứu mô tả, không phải nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên.
- Do bệnh lý bệnh nhân HSCC nội khoa nặng, phức tạp và mắc nhiều bệnh phối hợp do đó còn hạn chế phân tích các yếu tố nguy cơ dưới nhóm do mẫu nghiên cứu chưa lớn.
- Bệnh nhân HSCC nội khoa nằm viện có thời gian bất động kéo dài, nghiên cứu này chưa khảo sát được lợi ích và tình trạng xuất huyết khi điều trị dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin trong thời gian kéo dài.
- Nghiên cứu chưa khảo sát được các biến chứng của HKTMSCD: TTP, tăng ALĐM phổi, hội chứng hậu huyết khối.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 354 bệnh nhân vào điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu, so sánh giữa 2 nhóm có huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới lần đầu và không có huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Một số yếu tố cơ độc lập đối với sự xuất hiện huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới lần đầu trên bệnh nhân Hồi sức cấp cứu đó là: Hút thuốc (OR 2,57; KTC 95%; CI 1,32 - 5,01 $p=0,006$), Suy tim (OR 2,92 CI 1,63 - 5,23; KTC 95%; $p < 0,001$).

- Bảng điểm các nguy cơ dự đoán HKTMS PADUA với điểm cắt ($< 4, \geq 4$) có ý nghĩa trong dự đoán HKTMSCD (OR 2,72; KTC 95%; CI 1.13 - 6,58; $p=0,026$). Có ý nghĩa trong cả nhóm dự phòng và không dự phòng.

- Một số yếu tố khác như: BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, giới tính, suy hô hấp, ung thư, nhiễm trùng, thở máy trong nghiên cứu có ý nghĩa trong phân tích đơn biến nhưng khi phân tích đa biến chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Yếu tố tuổi > 60 có ý nghĩa vào thời điểm ngày thứ 14 sau khi vào viện. Trong nhóm không dự phòng, tuổi > 60 , hút thuốc, suy tim, bất động trước khi vào khoa HSCC là yếu tố nguy cơ độc lập đối với huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới

2. Hiệu quả dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới bằng Enoxaparin:

- Nhóm bệnh nhân có dự phòng bằng Enoxaparin có tỉ lệ mắc huyết khối tĩnh mạch sâu mới thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. (Tỉ lệ HKTMS mới mắc ở nhóm dự phòng: 13,7%, ở nhóm không dự phòng: 43,7%. $p < 0,001$).

- HKTMSCD chủ yếu xuất hiện trong 7 ngày đầu vào viện, 83/103 BN (80,58%), Tỷ lệ bị HKTMSCD trong nhóm dự phòng thấp hơn nhóm không dự phòng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ tử vong trong thời gian nằm điều trị do mọi nguyên nhân trong nhóm dự phòng bằng Enoxaparin thấp hơn nhóm không dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. (Tỷ lệ tử vong ở nhóm dự phòng: 6,7%, nhóm không dự phòng: 14,7%, $p = 0,018$).

- Sử dụng Enoxaparin với liều dự phòng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dùng và không dùng về giảm tiểu cầu (Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm dự phòng: 1,3%, nhóm không dự phòng: 1,9%, $p = 0,651$), không có sự khác biệt về sự thay đổi nồng độ creatinin máu giữa 2 nhóm ($p = 0,158$) và không có trường hợp nào bị xuất huyết nặng.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị sau:

- Bệnh nhân nằm điều trị tại khoa HSCC nội khoa có nhiều yếu tố nguy cơ HKTMS, cần phải đánh giá và sàng lọc và phân tầng các yếu tố nguy cơ. Bảng điểm PADUA với điểm cắt (< 4 , ≥ 4) có ý nghĩa trong dự đoán HKTMS ở bệnh nhân HSCC.

- Kết quả nghiên cứu cho thấy dự phòng HKTMS bằng Enoxaparin đối với bệnh nhân HSCC nội khoa là có hiệu quả. Do đó, tất cả các bệnh viện nên xem xét dự phòng bằng Enoxaparin thường quy đối với bệnh nhân HSCC nội khoa có nguy cơ HKTMS, theo khuyến cáo của Hội Hồi sức cấp cứu và Chống độc Việt Nam.

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

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Mai Đức Thảo, Đặng Quốc Tuấn, Nguyễn Xuân Hiền (2017), “Khảo sát huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới trên bệnh nhân Hồi sức tích cực” *Tạp chí Y học thực hành*, 1050, Tr. 9-13.
2. Mai Đức Thảo, Đặng Quốc Tuấn (2017), “Khảo sát huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới trên bệnh nhân Hồi sức tích cực và dự phòng”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế* - Tập 7, số 2, tr. 74-78.
3. Mai Đức Thảo (2018), “Khảo sát một số yếu tố tăng đông trên bệnh nhân hồi sức tích cực tại Bệnh viện Hữu Nghị”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 464, tr. 46-52.
4. Hoàng Bùi Hải, Mai Đức Thảo, Đặng Quốc Tuấn và cộng sự (2015), “Dự phòng Huyết khối tĩnh mạch sâu/Tắc động mạch phổi ở bệnh nhân hồi sức tích cực Nhân một trường hợp tắc động mạch phổi cấp”, *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 108, Tr. 75-80.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. T.-F. Wang, C. A. Wong, P. E. Milligan và cộng sự (2014). Risk factors for inpatient venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Thrombosis Research*, 133 (1), 25-29.
2. S. R. Kahn, W. Lim, A. S. Dunn và cộng sự (2012). Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141 (2 Suppl), e195S-e226S.
3. C. Minet, L. Potton, A. Bonadona và cộng sự (2015). Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical Care*, 19 (1), 287.
4. D. Morrone và V. Morrone (2018). Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. 48 (5), 365-381.
5. M. A. Crowther, D. J. Cook, L. E. Griffith và cộng sự (2005). Deep venous thrombosis: clinically silent in the intensive care unit. *J Crit Care*, 20 (4), 334-340.
6. P. D. Stein, A. Beemath, F. Matta và cộng sự (2007). Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *The American Journal of Medicine*, 120 (10), 871-879.
7. **N. Q. Quyền** (2011). *Giải phẫu hệ tĩnh mạch chi dưới*, Nhà xuất bản Y học,
8. N. V. Trí (2010). Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu không triệu chứng trên bệnh nhân nội khoa cấp tính. *Tim mạch học Việt Nam*, 5, 12-14.
9. Đ. T. Hương (2015). *Siêu âm hệ tĩnh mạch chi dưới*, Nhà xuất bản Y học,
10. C. T. Esmon (2009). Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*, 23 (5), 225-229.
11. C. N. Bagot và R. Arya (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. *British Journal of Haematology*, 143 (2), 180-190.

12. L. J.-P. Dauzat M., Deklunder G., et al (1997). Diagnosis of Acute Lower Limb Deep Venous Thrombosis with Ultrasound: Trends and Controversies. *Journal of Clinical Ultrasound*, 25 (7), 343-358.
13. R. K. B. Welch H.J., O'Donnell T.F. Jr (2005). Pathophysiology, hemodynamics, and complications of venous disease. *Vascular Surgery: Basic Science and Clinical Correlations*, Second Edition (Edited by Rodney A. White, Larry H. Hollier, Blackwell Publishing), pp. 192-206.
14. H. B. Hải (2013). *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị tắc động mạch phổi cấp*, Đại học Y Hà Nội.
15. S. R. Kahn, J. P. Galanaud, S. Vedantham và cộng sự (2016). Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*, 41 (1), 144-153.
16. N. Yoshimura, Y. Hori, Y. Horii và cộng sự (2012). Where is the most common site of DVT? Evaluation by CT venography. *Jpn J Radiol*, 30 (5), 393-397.
17. S. Z. Goldhaber (2011). Pulmonary Embolism. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*, E. Braunwald, Editor. Saunders: Philadelphia, 1679-1695.
18. K. K. Narani (2010). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism - Prevention, management, and anaesthetic considerations. *Indian J Anaesth*, 54 (1), 8-17.
19. I. M. Lang, R. Pesavento, D. Bonderman và cộng sự (2013). Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 41 (2), 462-468.
20. J. A. Heit, F. A. Spencer và R. H. White (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41 (1), 3-14.
21. M. William H. Geerts, FCCP; Graham F. Pineo, MD; và M. e. a. John A. Heit (2012). Prevention of Venous Thromboembolism. *CHEST*, 126, 338S-400S.

22. S. D. Grosse, R. E. Nelson, K. A. Nyarko và cộng sự (2016). The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*, 137, 3-10.
23. J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr và cộng sự (2000). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 160 (6), 809-815.
24. E. Lechler, W. Schramm và C. W Flosbach (1996). *The Venous Thrombotic Risk in Non-Surgical Patients: Epidemiological Data and Efficacy/Safety Profile of a Low-Molecular-Weight Heparin (Enoxaparin)*,
25. A. T. Cohen, G. Agnelli, F. A. Anderson và cộng sự (2007). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 98 (4), 756-764.
26. D. M. Huse, G. Cummins, D. C. Taylor và cộng sự (2002). Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. *Am J Manag Care*, 8 (1 Suppl), S10-16.
27. M. M. Samama và F. X. Kleber (2006). An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients. *Thromb J*, 4, 8.
28. **N. L. Việt** và **Đ. T. Hương** (2004). *Vai trò của siêu âm Doppler trong chẩn đoán bệnh HKTMSCD*, [Tài liệu chưa xuất bản].
29. N. V. T. Đặng Văn Phước (2010). Tỷ lệ hiện mắc huyết khối tĩnh mạch sâu chưa có triệu chứng trên bệnh nhân nội khoa cấp tính. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (2),
30. A. G. G. Turpie (2004). A Prospective Registry on Venous Thromboembolic Events: Findings from PROVE. *Blood*, 104 (11), 1769-1769.

31. S. C. Duan, Y. H. Yang, X. Y. Li và cộng sự (2010). Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*, 123 (12), 1510-1514.
32. T. S. Li, J. F. Griffith và G. M. Joynt (2009). The incidence of deep venous thrombosis in Chinese medical Intensive Care Unit patients. *Hong Kong Med J*, 15 (1), 24-30.
33. **P. A. Tuấn, P. T. P. Thảo và Đ. C. Phát** (2012). Khảo sát huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân có bệnh lý nội khoa tại khoa Hồi sức tích cực - Chống độc. *Y học TP.HCM*, 16 (4), 1859 - 1779.
34. **H. V. Ân** (2009). Huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân nội khoa tại khoa sản sóc đặc biệt ở bệnh viện Nhân Dân Gia Định. . *Y học TP.HCM*, 13, 127-134.
35. A. G. Turpie và A. Leizorovicz (2006). Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients: a clinical update. *Postgrad Med J*, 82 (974), 806-809.
36. T. T. T. H. Nguyễn Văn Trí (2010). Khảo sát các yếu tố nguy cơ Huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nội khoa cấp tính. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (1), 96-103.
37. H. Gunen, G. Gulbas, E. In và cộng sự (2010). Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 35 (6), 1243-1248.
38. M. Ambrosetti, W. Ageno, A. Spanevello và cộng sự (2003). Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res*, 112 (4), 203-207.
39. V. Kim, N. Goel, J. Gangar và cộng sự (2014). Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 1 (2), 239-249.
40. N. V. Trí và N. T. Chinh (2010). *Khảo sát Huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng siêu âm màu duplex*, Y học TP. Hồ Chí Minh,

41. P. Tien M.H. Ng, M. Fausan Tsai, M. Nudrat Khatri và cộng sự (2010). Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 3, 165–173.
42. R. Alikhan, A. T. Cohen, S. Combe và cộng sự (2004). Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the medenox study. *Archives of Internal Medicine*, 164 (9), 963-968.
43. M. D. Howell, J. M. Geraci và A. A. Knowlton (2001). Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*, 54 (8), 810-816.
44. F. X. Kleber, C. Witt, G. Vogel và cộng sự (2003). Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*, 145 (4), 614-621.
45. R. Zhu, Y. Hu và L. Tang (2017). Reduced cardiac function and risk of venous thromboembolism in Asian countries. *Thromb J*, 15, 12.
46. Đ. V. Phước, P. G. Khải và N. L. Việt (2010). Huyết khối tĩnh mạch sâu: Chẩn đoán bằng siêu âm Duplex trên Bệnh nhân Nội khoa nhập viện. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 56, 24-36.
47. M. Schmidt, E. Horvath-Puho, R. W. Thomsen và cộng sự (2012). Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*, 271 (6), 608-618.
48. N. V. Trí và N. T. P. Lan (2010). *Khảo sát Huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân nhiễm trùng cấp*, Y học TP. Hồ Chí Minh,
49. H. M. Al-Dorzi, A. Al-Heijan, H. M. Tamim và cộng sự (2013). Renal failure as a risk factor for venous thromboembolism in critically ill patients: a cohort study. *Thromb Res*, 132 (6), 671-675.
50. G. M. Joynt, J. Kew, C. D. Gomersall và cộng sự (2000). Deep venous thrombosis caused by femoral venous catheters in critically ill adult patients. *CHEST*, 117 (1), 178-183.

51. J. Merrer, B. De Jonghe, F. Golliot và cộng sự (2001). Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 286 (6), 700-707.
52. M. Esmaeil Hejazi, S. Tekantapeh và F. Ghasemi (2017). *Management of Central Venous Catheter-Related Thrombosis When Causes Superior Vena Cava Syndrome in a Case with Metastatic Breast Cancer: A Case Report*,
53. J. F. Timsit, J. C. Farkas, J. M. Boyer và cộng sự (1998). Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *CHEST*, 114 (1), 207-213.
54. Raad, II, M. Luna, S. A. Khalil và cộng sự (1994). The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA*, 271 (13), 1014-1016.
55. D. Cook, M. Crowther, M. Meade và cộng sự (2005). Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med*, 33 (7), 1565-1571.
56. J. Dorffler-Melly, E. de Jonge, A. C. Pont và cộng sự (2002). Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet*, 359 (9309), 849-850.
57. J. Masopust, R. Maly và M. Valis (2012). Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66 (7), 541-552.
58. F. Barbani, L. Tutino, S. Batacchi và cộng sự (2010). Multidrug sedation as a risk factor for deep vein thrombosis in the intensive care unit. *Critical Care*, 14 (1), P362.
59. F. A. Anderson, Jr. và F. A. Spencer (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 107 (23 Suppl 1), I9-16.
60. N. T. H. Đinh Thị Thu Hương (2012). Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới. *Bài giảng bệnh học nội khoa*, (Nhà xuất bản Y học), 234-238.

61. P. S. Wells, D. R. Anderson và J. Ginsberg (2000). Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost*, 26 (6), 643-656.
62. C. E. Dempfle, S. Zips, H. Ergul và cộng sự (2001). The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemost*, 85 (4), 671-678.
63. P. S. Wells, D. R. Anderson, M. Rodger và cộng sự (2003). Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 349 (13), 1227-1235.
64. J. A. Heit (2005). Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*, 3 (8), 1611-1617.
65. D. A. Sandler, J. F. Martin, J. S. Duncan và cộng sự (1984). Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet*, 2 (8405), 716-719.
66. P. D. Stein, A. Beemath, F. Matta và cộng sự (2007). Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*, 120 (10), 871-879.
67. D. JD (2014). Deep venous thrombosis. *The Merck manual online*,
68. M. M. Miri, R. Goharani và M. Sistanizad (2017). Deep Vein Thrombosis among Intensive Care Unit Patients; an Epidemiologic Study. *Emerg (Tehran)*, 5 (1),
69. H. J. Schunemann, M. Cushman, A. E. Burnett và cộng sự (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*, 2 (22), 3198-3225.
70. H. H. Phương và T. T. Thủy (2013). Sử dụng an toàn và hợp lý heparin không phân đoạn. *Bản tin cảnh giác dược*, 2, 1-3.

71. N. D. Hưng và H. H. Phương (2013). Sử dụng hợp lý và an toàn các heprin trọng lượng phân tử thấp. *Bản tin cảnh giác dược*, 3, 1-4.
72. L. T. T. Hằng và H. H. Phương (2014). Sử dụng hợp lý và an toàn thuốc kháng đông kháng vitamin K. *Bản tin cảnh giác dược*, 2, 1-6.
73. B. Roca và M. Roca (2015). The new oral anticoagulants: Reasonable alternatives to warfarin. *Cleve Clin J Med*, 82 (12), 847-854.
74. J. F. Cade (1982). High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*, 10 (7), 448-450.
75. M. M. Samama, A. T. Cohen, J. Y. Darmon và cộng sự (1999). A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*, 341 (11), 793-800.
76. M. Kapoor, Y. Y. Kupfer và S. Tessler (1999). *Subcutaneous Heparin Prophylaxis Significantly Reduces the Incidence of Venous Thromboembolic Events in the Critically Ill*,
77. F. Fraisse, L. Holzapfel, J. M. Couland và cộng sự (2000). Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (4 Pt 1), 1109-1114.
78. T. I. Dar, K. A. Wani, M. Ashraf và cộng sự (2012). Low molecular weight heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis in Asian general surgical patients: A Kashmir experience. *Indian J Crit Care Med*, 16 (2), 71-74.
79. J. Harenberg, P. Roebuck và D. L. Heene (1996). Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis*, 26 (3), 127-139.

80. W. Alhazzani, W. Lim, R. Z. Jaeschke và cộng sự (2013). Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*, 41 (9), 2088-2098.
81. J. Labarere, J. L. Bosson, M. A. Sevestre và cộng sự (2006). Graduated Compression Stocking Thromboprophylaxis for Elderly Inpatients A Propensity Analysis. *J Gen Intern Med*, 21 (12), 1282-1287.
82. D. Gaspard, K. Vito, C. Schorr và cộng sự (2015). Comparison of Chemical and Mechanical Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Nonsurgical Mechanically Ventilated Patients. *Thrombosis*, 2015,
83. A. Kierkegaard và L. Norgren (1993). Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 14 (10), 1365-1368.
84. C. G. Elliott, T. M. Dudney, M. Egger và cộng sự (1999). Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma. *J Trauma*, 47 (1), 25-32.
85. E. Ginzburg, S. M. Cohn, J. Lopez và cộng sự (2003). Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*, 90 (11), 1338-1344.
86. M. Kurtoglu, H. Yanar, Y. Bilsel và cộng sự (2004). Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg*, 28 (8), 807-811.
87. S. M. Bates, I. A. Greer, S. Middeldorp và cộng sự (2012). VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*, 141 (2 Suppl), e691S-e736S.
88. H. t. m. V. Nam (2016). Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. 50-64.

89. H. H. s. c. c. v. c. đ. V. Nam (2017). *Hướng dẫn dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân hồi sức tích cực*, NXB Y học,
90. R. Hull, S. M Schellong, V. Tapson và cộng sự (2010). *Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial*,
91. G. Smith và M. Nielsen (1999). Criteria for admission. *Bmj*, 318 (7197), 1544-1547.
92. J. L. Nates, M. Nunnally, R. Kleinpell và cộng sự (2016). ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med*, 44 (8), 1553-1602.
93. S. Barbar, F. Noventa, V. Rossetto và cộng sự (2010). A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*, 8 (11), 2450-2457.
94. N. V. Trí và c. s. (2016) (2016). Khảo sát huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới không triệu chứng trên bệnh nhân nhồi máu não nằm viện. *Tạp chí tim mạch học*, 1,
95. Đ. T. Phần (2004). "Một số chỉ số huyết học người Việt Nam bình thường giai đoạn 1995 - 2000",. *Bài giảng huyết học truyền máu*, (Nhà xuất bản y học), tr. 333 - 335.
96. Đ. T. Phần ((2009),). " Đông máu - cầm máu",. *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng*, 2 (Nhà xuất bản y học), tr. 70 - 103.
97. **N. A. Trí** (2002). *Đông máu* Nhà xuất bản Y học,
98. **N. T. Nữ** (2006). *Tăng đông-huyết khối*,
99. **P. M. Thông** (2012). *Siêu âm hệ tĩnh mạch chi dưới*, Nhà xuất bản Y học,
100. J. A. Heit (2015). Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*, 12 (8), 464-474.

101. F. Moheimani và D. E. Jackson (2011). Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN Hematol*, 2011, 124610.
102. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2011,). Hướng dẫn, điều trị, dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch,. Phiên bản rút gọn, , tr. 2 - 25.
103. P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter và cộng sự (2014). 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA*, 311 (5), 507-520.
104. I. Warren Marin Kollef, et al (2012). The Washington Manual of Critical Care. *The Washington manual of Critical Care 2d*, pp.39 - 49.
105. P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker và cộng sự (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37 (27), 2129-2200.
106. C. Bredy, M. Ministeri, A. Kempny và cộng sự (2018). New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 4 (1), 51-58.
107. V. A. N. v. c. sự (213). Mạch máu não & Tai biến mạch máu não. *Thần kinh học*, (Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh), tr 237 -270.
108. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam ((2016),). Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch,. Phiên bản 01, , tr. 1 - 41.
109. C. Armstrong (2014). JNC8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician*, 90 (7), 503-504.
110. A. D. Association ((2016),). “Criteria for type 2 diabetes diagnosis”,. *Diabetes Care*,, 39, ((Suppl),), pp. S1 - S106.

111. D. A. Ferenbach và J. V. Bonventre (2016). Acute kidney injury and chronic kidney disease: From the laboratory to the clinic. *Nephrologie & therapeutique*, 12 Suppl 1 (Suppl 1), S41-S48.
112. C. S. Lau, F. Chia, A. Harrison và cộng sự (2015). APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*, 18 (7), 685-713.
113. **W. H. Organization** và **R. O. f. t. W. Pacific.** (2000). *The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment.* , Sydney : Health Communications Australia. ,
114. L. Depietri, M. Marietta, S. Scarlini và cộng sự (2018). Clinical impact of application of risk assessment models (Padua Prediction Score and Improve Bleeding Score) on venous thromboembolism, major hemorrhage and health expenditure associated with pharmacologic VTE prophylaxis: a "real life" prospective and retrospective observational study on patients hospitalized in a Single Internal Medicine Unit (the STIME study). 13 (4), 527-534.
115. F. Turkstra, P. M. Kuijer, E. J. van Beek và cộng sự (1997). Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 126 (10), 775-781.
116. E. Ekpe (2015). *COLOUR DUPLEX DOPPLER PATTERN OF DEEP VEIN THROMBOSIS*,
117. M. Dauzat, J. P. Laroche, G. Deklunder và cộng sự (1997). Diagnosis of acute lower limb deep venous thrombosis with ultrasound: trends and controversies. *J Clin Ultrasound*, 25 (7), 343-358.
118. S. K. S. Schulman, the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis ((2005).). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. . *J Thromb Haemost*,, 3(4): , 692 - 694. .

119. I. Warren Marin Kollef, et al . ((2012)). Thrombocytopenia in the Intensive Care Unite. . *The Washington manual of Critical Care 2*,, pp.488 - 504. .
120. H. Lawall, R. Oberacker, C. Zemmrich và cộng sự (2014). Prevalence of deep vein thrombosis in acutely admitted ambulatory non-surgical intensive care unit patients. *BMC Res Notes*, 7, 431.
121. A. Leizorovicz, A. T. Cohen, A. G. Turpie và cộng sự (2004). Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 110 (7), 874-879.
122. M. J. Engbers, J. W. Blom, M. Cushman và cộng sự (2014). The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population. *J Thromb Haemost*, 12 (3), 290-296.
123. A. K. Kakkar, C. Cimminiello, S. Z. Goldhaber và cộng sự (2011). Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*, 365 (26), 2463-2472.
124. S. Middeldorp (2011). Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis*, 31 (3), 275-281.
125. M. O. Nakashima và H. J. Rogers (2014). Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*, 49 (2), 85-94.
126. H. Abdel-Razeq (2010). Venous thromboembolism prophylaxis for hospitalized medical patients, current status and strategies to improve. *Ann Thorac Med*, 5 (4), 195-200.
127. F. Chen, J. X. Xiong và W. M. Zhou (2015). Differences in limb, age and sex of Chinese deep vein thrombosis patients. *Phlebology*, 30 (4), 242-248.
128. M. T. Severinsen, S. R. Kristensen, S. P. Johnsen và cộng sự (2009). Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*, 7 (8), 1297-1303.

129. Y. J. Cheng, Z. H. Liu, F. J. Yao và cộng sự (2013). Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 10 (9), e1001515.
130. V. F. Tapson (2005). The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2 (1), 71-77.
131. G. Yang, C. De Staercke và W. C. Hooper (2012). The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med*, 2 (4), 499-509.
132. S. Eichinger, G. Hron, C. Bialonczyk và cộng sự (2008). Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 168 (15), 1678-1683.
133. M. M. Samama (2000). An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*, 160 (22), 3415-3420.
134. D. Kaplan, T. C. Casper, C. G. Elliott và cộng sự (2015). VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *CHEST*, 148 (5), 1224-1230.
135. A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani và cộng sự (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43 (3), 304-377.
136. T. C. Clayton, M. Gaskin và T. W. Meade (2011). Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol*, 40 (3), 819-827.
137. S. M. Dean và W. Abraham (2010). Venous thromboembolic disease in congestive heart failure. *Congest Heart Fail*, 16 (4), 164-169.
138. H. V. Ân (2015). Nghiên cứu lâm sàng, một số yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới ở bệnh nhân suy tim mạn tính *Luận án tiến sỹ Y học - Học viện Quân Y - Bộ Quốc Phòng*,

139. A. Fennerty (2006). Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J*, 82 (972), 642-648.
140. J. W. Blom, C. J. Doggen, S. Osanto và cộng sự (2005). Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 293 (6), 715-722.
141. N. N. Mai (2016). Khảo sát đặc điểm huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới ở bệnh nhân ung thư tại bệnh viện Bạch Mai. *Luận văn Thạc sỹ y học - Đại học y Hà nội*,
142. C. Minet, M. Lugosi, P. Y. Savoye và cộng sự (2012). Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*, 40 (12), 3202-3208.
143. C. Wall, J. Moore và J. Thachil (2016). Catheter-related thrombosis: A practical approach. *J Intensive Care Soc*, 17 (2), 160-167.
144. M. Levi (2010). Adequate thromboprophylaxis in critically ill patients. *Critical Care*, 14 (2), 142.
145. J. Kelly, A. Rudd, R. R. Lewis và cộng sự (2004). Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke*, 35 (10), 2320-2325.
146. G. Piazza, S. Z. Goldhaber, A. Kroll và cộng sự (2014). Venous thromboembolism in patients with prior stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*, 20 (1), 43-49.
147. A. Carobbio, G. Finazzi, V. Guerini và cộng sự (2007). Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*, 109 (6), 2310-2313.

148. G. C. Connolly, A. A. Khorana, N. M. Kuderer và cộng sự (2010). Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res*, 126 (2), 113-118.
149. C. Becattini và G. Agnelli (2014). Aspirin for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Blood Rev*, 28 (3), 103-108.
150. J. L. Sylman, A. Mitrugno, G. W. Tormoen và cộng sự (2017). Platelet count as a predictor of metastasis and venous thromboembolism in patients with cancer. *Converg Sci Phys Oncol*, 3 (2),
151. J. H. Smalberg, M. J. Kruip, H. L. Janssen và cộng sự (2011). Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31 (3), 485-493.
152. H. T. T. Trang, H. Nghĩa và L. B. L. v. c. sự (2010). Khảo sát tăng đông trên bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc mạch. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(2) (51),
153. S. Pulivarthi và M. K. Gurram (2014). Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci*, 6 (10), 491-499.
154. Đ. V. Phước và N. V. Tri (2010). Đánh giá vai trò của D-Dimer trong chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (2), 178-183.
155. P. M. Sathe và U. D. Patwa (2014). D Dimer in acute care. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 4 (3), 229-232.
156. A. G. Rapsang và D. C. Shyam (2014). Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med*, 18 (4), 220-228.
157. H. Zhou, Y. Hu, X. Li và cộng sự (2018). Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model. *J Atheroscler Thromb*, 25 (11), 1091-1104.
158. A. T. Cohen, B. L. Davidson, A. S. Gallus và cộng sự (2006). Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous

thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Bmj*, 332 (7537), 325-329.

159. G. H. Lyman, E. Culakova, M. S. Poniewierski và cộng sự (2018). Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res*, 164 Suppl 1, S112-s118.
160. A. Jaffer, A. Amin, D. Brotman và cộng sự (2008). *Prevention of venous thromboembolism in the hospitalized medical patient*,

PHỤ LỤC

- Phụ lục 1: Bệnh án nghiên cứu**
- Phụ lục 2: Khảo sát HKTMSCD bằng siêu âm Doppler tĩnh mạch có ép**
- Phụ lục 3: Một số tiêu chuẩn chẩn đoán**
- Phụ lục 4: Thang điểm Geneva và thang điểm Wells dự đoán nhồi máu phổi**
- Phụ lục 5: Thang điểm Padua – Phân tầng yếu tố nguy cơ HKTMS**
- Phụ lục 6: The Apache II hệ thống phân loại mức độ nặng của bệnh**
- Phụ lục 7: Một số hình ảnh minh họa**
- Phụ lục 8: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu**

PHỤ LỤC 2

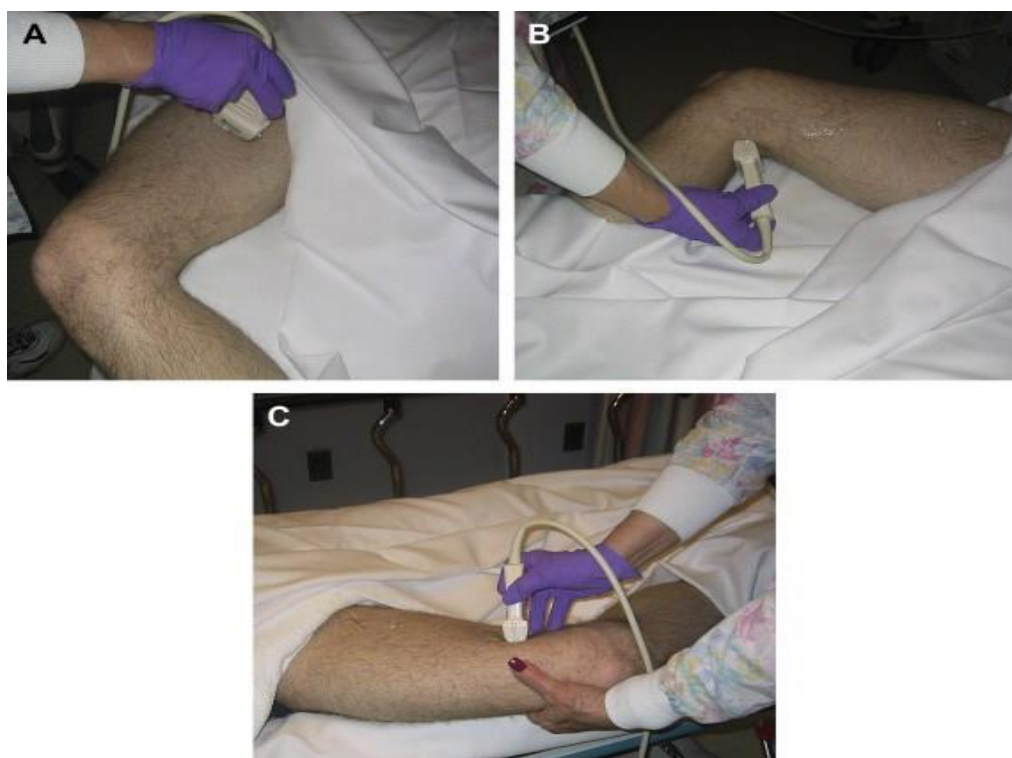
KHẢO SÁT HKTMSCD

BẢNG SIÊU ÂM DOPPLER TĨNH MẠCH CÓ ÉP

1. Phương tiện và cách thức thăm khám

Thăm dò tĩnh mạch chân cần đầu dò phẳng (liner), tần số > 5MHz, cần điều chỉnh vùng hội tụ (focus) vào vùng thăm khám. Có 2 tư thế để thăm khám: nằm và đứng, tại khoa hồi sức tích cực thăm khám BN huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới BN trong tư thế nằm. Lựa chọn đầu dò để đánh giá các tĩnh mạch chi dưới phụ thuộc và thể trạng bệnh nhân và độ sâu các mạch máu cần thăm dò. Khám các tĩnh mạch nông thường dùng đầu dò thẳng tần số cao 5 tới 7,5 MHz. Đối với các tĩnh mạch nông (tĩnh mạch hiển lớn và tĩnh mạch hiển bé), đầu dò 10 MHz là tối ưu. Đối với các bệnh nhân to béo, cần thiết phải dùng đầu dò dẹt quạt tần số thấp (2,5 đến 3,5 MHz). Chỉnh gain thích hợp để đảm bảo các mạch máu không bị các âm nhiễu giả tạo bên trong và huyết khối không bị nhầm với các âm do dòng chảy chậm. Hơn nữa, các thông số Doppler màu phải chỉnh tối ưu để nhạy với dòng chảy chậm, thể tích nhỏ.

Theo các hướng dẫn thực hành chuẩn, siêu âm doppler tĩnh mạch chi dưới nên có siêu âm ép mạch máu, siêu âm màu, siêu âm doppler phổ, cũng với đánh giá độ đàn hồi và nghiệm pháp tăng tốc dòng chảy TM. Một khám xét đầy đủ gồm có đánh giá toàn bộ theo chiều dài của TM đùi chung, chỗ nối TM đùi-TM hiển, TM đùi, đoạn gần của TM đùi sâu, và TM khoeo. Các TM đó được ghi ảnh theo mặt cắt ngang với áp lực ép đầu dò nhẹ và không ép ở mỗi đoạn 2 tới 3 cm từ TM đùi chung tới chỗ chia ba của TM khoeo. Ở bệnh nhân béo phì, ép đầu dò ở ống cơ khép có thể khó. Đôi khi người ta dùng “kỹ thuật hai tay”, dùng tay tự do đẩy đùi vào đầu dò tạo ra lực ép thích hợp (Hình 2C).



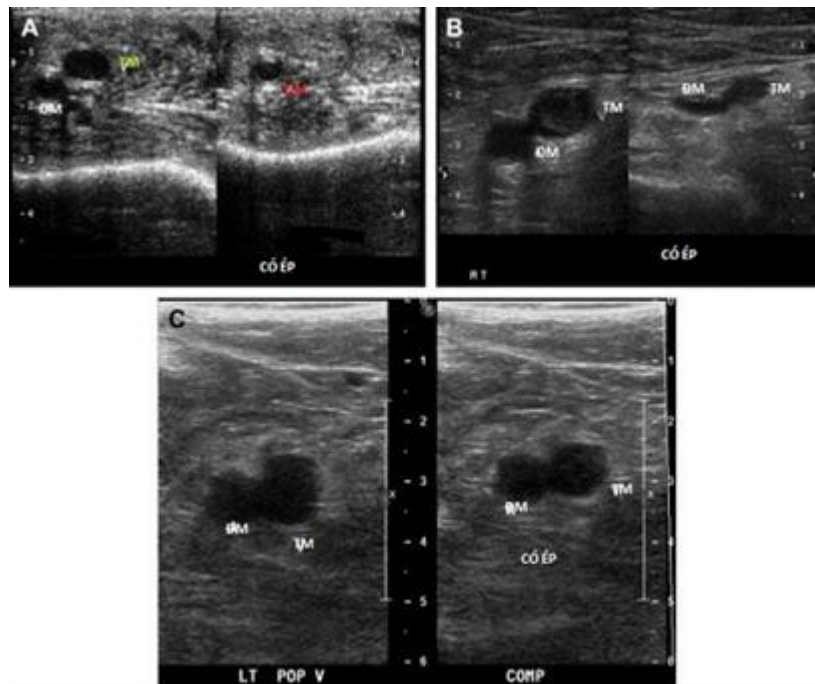
Hình 1: (A) Lốp cắt ngang trong kỹ thuật siêu âm TM đùi với tư thế bệnh nhân nằm ngửa. (B) Lốp cắt ngang trong kỹ thuật siêu âm TM khoeo với gối gấp và xoay ngoài. (C) “Kỹ thuật hai tay” để nhìn rõ TM đùi trong ống cơ khép.

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

2.1. Bước 1: Khảo sát tại vùng bẹn, chú ý 2 điểm:

- Chỗ thông nối TM đùi chung và TM hiển lớn.
- Chỗ chia đôi hai nhánh TM đùi nông và TM đùi sâu.

Mặt cắt ngang tại đường bẹn, TM đùi chung nằm ở trong so với ĐM đùi chung. Sử dụng nghiệm pháp ép đầu dò để xác định TM đùi chung thông nối tốt. Tiếp tục di chuyển đầu dò xuống dưới tìm chỗ nối với TM hiển ngoài và chỗ nối với TM đùi sâu. Đoạn đầu của TM đùi sâu cần được khảo sát. Đầu dò cần xoay sang mặt cắt dọc để khảo sát dòng chảy của đoạn TM này về hình ảnh hai chiều, Doppler màu, Doppler năng lượng và cả phổ Doppler. Nghiệm pháp tăng tốc (bóp nhẹ bắp chân) để xác định dòng chảy hồi lưu. Nghiệm pháp tăng tốc giúp xác định sự thông thương giữa TM khoeo và TM đùi nông.



Hình 2.2: Các ảnh siêu âm cắt ngang chứng minh ép với các TM bình thường và có huyết khối. (A) Ép TM khoeo bình thường thấy lòng TM xẹp hoàn toàn. (B) Ép TM khoeo có huyết khối bán phần không gây tắc thấy lòng TM xẹp một phần. (C) Ép TM khoeo có huyết khối toàn phần ,ép TM không xẹp. A = động mạch khoeo, V = TM khoeo.

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

- Dọc theo đường đi cơ khép: TM đùi đi trong cơ khép.
- Thường có hai TM đùi nông, đi cùng ĐM đùi.

Tiếp tục đưa đầu dò di chuyển theo hướng mặt trong đùi xuống tới đầu gối (mặt cắt ngang và dọc xen kẽ). TM thường nằm sâu hơn ĐM Ở đoạn này, TM đi trong cơ khép, khó ép xẹp và dễ bỏ sót HK nên phải dùng bàn tay đặt dưới vùng đùi làm điểm tựa cho đầu dò ép xuống.

2.3. Bước 3: Hố khoeo, chú ý hai điểm

- TM thường nằm nông hơn ĐM khoeo.
- Thường có hai TM khoeo.

Tại hồ khoeo, TM thường nằm nông hơn ĐM, TM khoeo cũng có thể chia đôi. Kết hợp cả mặt cắt ngang và mặt cắt dọc.

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

TM cẳng chân thường dễ xác định ở đoạn xa.

TM chày sau và TM mác có thể gặp ở mặt cắt ngang tại bờ trong cẳng chân. TM chày sau nằm nông hơn TM mác. TM mác đôi khi khó đề xẹp ở mặt cắt này vì nằm sâu. Mặt cắt dọc có Doppler màu hay năng lượng giúp xác định còn dòng chảy. TM mác có thể cũng có thể thấy được ở mặt cắt mặt ngoài cẳng chân. TM chày trước được nhìn thấy ở mặt trước cẳng chân. TM này thường dễ tìm và ít có huyết khối đơn độc.

2.5. Bước 5: Khảo sát phía trên vùng bẹn (TM chậu - TM chủ dưới) khi cần thiết, ví dụ khi phát hiện HKTMS ở TM đùi. TM chậu nằm sau ruột, nằm sâu hơn và phía trong ĐM chậu. Không thể ép xẹp được TM, nên dùng Doppler màu để xác định dòng chảy. TM chủ dưới cũng có thể khảo sát được. TM chủ dưới nằm bên phải ĐM chủ dưới ở mặt cắt ngang.

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

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

- Mặt cắt ngang giúp để xác định vị trí và số lượng TM.
- Mặt cắt dọc giúp không bỏ sót HK, nhất là khi HK chưa gây tắc hoàn toàn và khảo sát dòng chảy.

3.2. Mặt cắt ngang luôn kết hợp với nghiệm pháp ép đầu dò giúp xác định TM không xẹp hay xẹp một phần do HK

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

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

- Điều chỉnh độ sâu TM trên màn hình.

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

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

- Sử dụng tính năng phóng đại khi cần.

3.5. Kết hợp chẩn đoán HK với 3 yếu tố:

- Khôi cản âm (echo); để ý đến tính di động thường gặp khi HK mới và chưa gây tắc hoàn toàn.

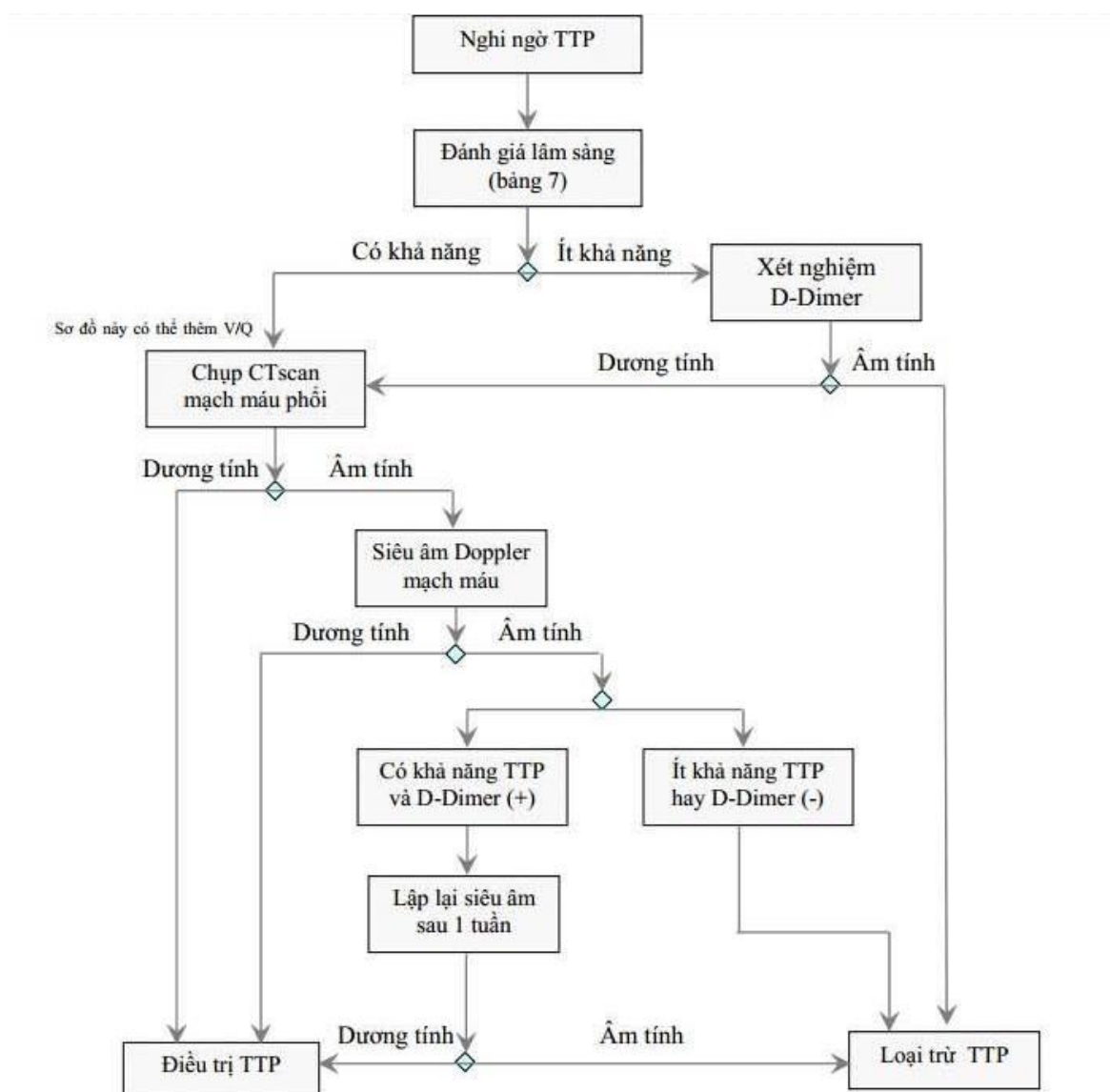
- Hình ảnh khuyết màu khi sử dụng Doppler màu hay Doppler năng lượng.

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

PHỤ LỤC 3

MỘT SỐ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

1. **Chẩn đoán thuyên tắc phổi (TTP):** theo sơ đồ chẩn đoán TTP, khi nghi ngờ TTP (xác suất lâm sàng mắc TTP), chụp CT Scan mạch máu phổi, siêu âm Doppler mạch máu và xét nghiệm D-dimer. Các dấu hiệu lâm sàng gợi ý TTP: nhịp tim nhanh, đau ngực khó thở, ho ra máu...
Nặng → tím tái, hạ HA, dấu hiệu suy tim phải trên ECG.



Sơ đồ chẩn đoán TTP

2. Chẩn đoán tăng huyết áp:

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

3. Chẩn đoán đái tháo đường theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ:

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

(1). HbA1C = 6,5%.

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

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

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

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

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

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

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

4. Chẩn đoán nhồi máu não:

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

- Khởi phát đột ngột, nhanh, biểu hiện các thiếu sót về chức năng thần kinh.
- Các rối loạn chức năng thường khu trú hiếm khi lan tỏa với các triệu chứng tồn tại quá 24 giờ.
- Các khám xét và thăm dò đã loại trừ nguyên nhân sang chấn.

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

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

Tỉ trọng bình thường:

- Chất xám vỏ não: 35 - 40 HU.
- Chất trắng dưới vỏ: 30 - 34 HU.
- Dịch não tủy: 9 - 12 HU.

Tỉ trọng bất thường:

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

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

a. Chẩn đoán suy tim với chức năng thất trái giảm:

- Triệu chứng cơ năng điển hình của suy tim
- Triệu chứng thực thể điển hình của suy tim
- Phân suất tống máu thất trái giảm

b. Chẩn đoán suy tim với chức năng thất trái bảo tồn, cần phải có 4 dấu hiệu sau:

- Triệu chứng cơ năng điển hình của suy tim
- Triệu chứng thực thể điển hình của suy tim
- Phân suất tống máu thất trái bình thường hoặc giảm nhẹ và thất trái không giãn

- Tổn thương cơ tim thích hợp (phì đại thất trái, giãn nhĩ trái) và/hoặc rối loạn chức năng tâm trương thất trái

6. Phân độ suy tim theo NYHA:

Độ Triệu chứng

I - Không có triệu chứng.

II - Có triệu chứng nhẹ (khó thở, tím da môi, mệt mỏi và/hoặc đau ngực và giới hạn hoạt động hằng ngày).

- III - Giới hạn đáng kể những hoạt động hằng ngày kể cả những hoạt động nhẹ hơn thường ngày. Khi nghỉ ngơi hết khó thở.
- IV - Có triệu chứng mệt thường xuyên kể cả khi nghỉ ngơi. Bệnh nhân gần như nằm tại giường.

7. Chẩn đoán suy thận mạn:

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

(1). Chẩn đoán bệnh nhân có suy thận.

- + Nồng độ Ure, Creatinin trong máu tăng.
- + Độ lọc cầu thận dưới 60 ml/phút/1,73m²

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

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

+ Thời gian độ lọc cầu thận dưới 60 ml/phút/1,73m² kéo dài trên 3 tháng.

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

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

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

- + Tiền sử có bệnh thận tiết niệu, hoặc tiền sử có protein niệu.
- + Thiếu máu nặng mà không có nguyên nhân mất máu hoặc các bệnh về máu như suy tủy, bệnh bạch cầu...

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

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

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

Giai đoạn	GFR (ml / phút / 1,73 m²)
1	> 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

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

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

Biểu hiện	Điểm
A. Biểu hiện tại khớp	
1 khớp lớn	0
2-10 khớp lớn	1
1-3 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)	2
4-10 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)	3
>10 khớp (ít nhất phải có 1 khớp nhỏ)	5
B. Huyết thanh (ít nhất phải làm một xét nghiệm)	
RF âm tính và Anti CCP âm tính	0
<i>RF dương tính thấp* hoặc Anti CCP dương tính thấp*</i>	2
<i>RF dương tính cao* hoặc Anti CCP dương tính cao*</i>	3

C. Các yếu tố phản ứng pha cấp (cần ít nhất một xét nghiệm)

CRP *bình thường* và Tốc độ lắng máu *bình thường* 0

CRP *tăng* hoặc Tốc độ lắng máu *tăng* 1

D. Thời gian biểu hiện các triệu chứng

< 6 tuần 0

= 6 tuần 1

Chẩn đoán xác định: khi số điểm = 6/10

* *Dương tính thấp khi = 3 lần giới hạn cao của bình thường*

* *Dương tính cao khi > 3 lần giới hạn cao của bình thường*

HƯỚNG DẪN DỰ PHÒNG HKTMS Ở BỆNH NHÂN HSCC

BẰNG HEPARIN TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP

Theo hướng dẫn của ACCP, điều trị dự phòng HKTM ở bệnh nhân HSCC theo các bước sau: [2]

Bước 1: Đánh giá nguy cơ thuyên tắc HKTM của các BN nhập viện dựa vào các yếu tố nguy cơ nền và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân.

Bước 2: Đánh giá các nguy cơ chảy máu, các chống chỉ định của điều trị chống đông.

Bước 3: Tổng hợp các nguy cơ, cân nhắc lợi ích của việc dự phòng và nguy cơ chảy máu khi phải dùng chống đông, đặc biệt chú ý tới chức năng thận, bệnh nhân cao tuổi.

Bước 4: Lựa chọn biện pháp dự phòng, và thời gian dự phòng phù hợp. Nguy cơ HKTM và nguy cơ chảy máu có thể thay đổi hàng ngày trên từng bệnh nhân.

❖ *Điều trị dự phòng HKTMSCD bằng Heparin TLPTT:*

- Tên thuốc: Heparin TLPT thấp, biệt dược: Lovenox của Công ty Sanofi-Aventis Việt Nam.
- Liều dùng: 40mg (4.000 đơn vị anti-Xa, 0.4 ml), 1lần/ ngày.
- Đường dùng: Tiêm dưới da mỗi ngày một lần, bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi BN vào viện và có chỉ định điều trị dự phòng.
- Thời gian dùng: 10 ± 4 ngày.

PHỤ LỤC 4

THANG ĐIỂM GENEVA VÀ THANG ĐIỂM WELLS

DỰ ĐOÁN NHỒI MÁU PHỔI

Thang điểm Geneva	Điểm	Thang điểm Wells	Điểm
• Tuổi >65	+ 1	• TS HKTMCD hoặc TĐMP	+ 1,5
• Tiền sử TĐMP hoặc VTTM sâu	+ 3	• Mạch > 100	+ 1,5
• Mồ hoặc chấn thương chi dưới trong vòng 2 tuần trước	+ 2	• Mới PT hoặc bất động	+ 1,5
• Ung thư tiến triển	+ 2	• Dấu hiệu HKTM sâu	+ 3
• Đau 1 chân	+ 3	• Ít nghĩ đến chẩn đoán khác	+ 3
• Ho ra máu	+ 2	• Ho ra máu	+ 1
• Nhịp tim 75–94 ck/min	+ 3	• Ung thư	+ 1
• ≥ 95 ck/min	+ 5		
• Chân đau khi ấn hoặc phù 1 bên	+ 4		
Khả năng • Thấp: 0-3 • Vừa: 4-10 • Cao ≥ 11		Cách 1: Cao: > 4 điểm Thấp: ≤ 4 điểm Cách 2: Ít dùng Thấp: < 2 điểm Trung bình: 2- 6 Cao: ≥ 7	

PHỤ LỤC 5
THANG ĐIỂM PADUA - PHÂN TẦNG YẾU TỐ NGUY CƠ HKTMS

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Ung thư hoạt động (Tại chỗ, di căn, điều trị)	3
Tiền sử TTHKTM	3
Giảm vận động/bất động	3
Thrombophilia	3
Chấn thương/Phẫu thuật ≤ 1 tháng	2
Tuổi cao ≥ 70	1
Suy tim/suy hô hấp	1
Nhồi máu cơ tim/nhồi máu não	1
Nhiễm trùng cấp và/hoặc bệnh về khớp	1
Béo phì BMI ≥ 30	1
Đang sử dụng hormone thay thế	1

BN có điểm PADUA ≥ 4 điểm được xếp vào nhóm nguy cơ cao, dưới 4 điểm được xếp vào nhóm nguy cơ thấp.

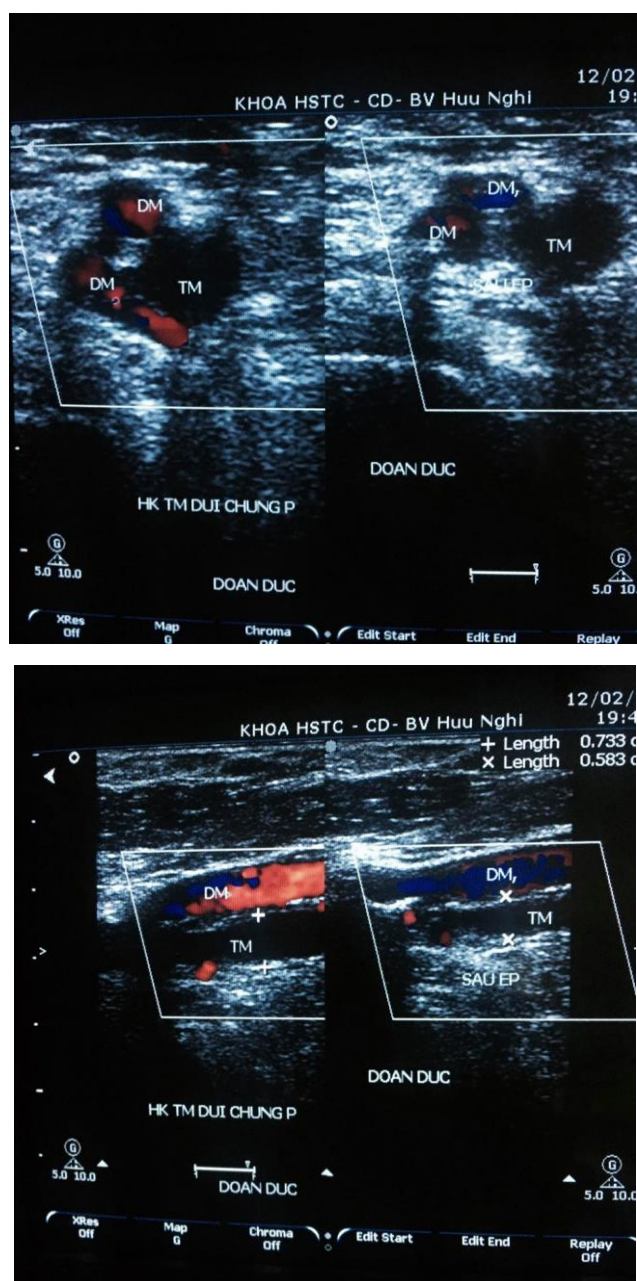
PHỤ LỤC 6

THE APACHE II HỆ THỐNG PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ NẶNG CỦA BỆNH

TEN				TUOI:		Nam/Nữ		SBA:		
TỔNG SỐ ĐIỂM				N1:				N3:		
Biến đổi sinh lý		Phạm vi bất thường cao				Phạm vi bất thường thấp				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	Điểm
Nhiệt độ	≥ 41 ⁰	39-40.9 ⁰		38.5-38.9 ⁰	36-38.4 ⁰	34-35.9 ⁰	32-33.9 ⁰	30-31.9 ⁰	≤ 29.9 ⁰	
HA ĐM trung bình mmHg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nhịp tim (Đáp ứng thất)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Nhịp thở (Không thở máy/ thở máy)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Sự oxy hóa: AaDO ₂ hoặc PaO ₂ (mmHg)										
a. FiO ≥ 0,5 ghi PaO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
b. FiO ₂ < 0,5 ghi PaO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 5560	PO ₂ < 55	
pH động mạch hoặc	≥ 7.7	7.6-7.69		7.57.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
HCO ₂ (tĩnh mạch) nếu không có KMĐM	≥ 5.2	41.51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Na ⁺ huyết thanh mEq/L	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K ⁺ huyết thanh mEq/L	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Oreastinin huyết thanh μmol/L	≥ 309.4	168.300.6	123.76-167.9		53.04-123.76		< 53.04			
Hct %	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Bạch cầu máu (năn/mm)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow Coma Score (GCS)										
Điểm = 15 . GCS										
A. Tổng điểm của 12 điểm trên										
B. Điểm cho tuổi		≤ 44= 0		45-54 = 2		55-64 = 3		65-74 = 5		≥ 75 = 6
C. Điểm cho bệnh mạn tính (xem bảng dưới)										
TỔNG ĐIỂM APACHE II (A + B + C)										
C. Điểm cho bệnh mạn tính: Nếu bệnh nhân có tiền căn suy giảm hệ thống cơ quan nặng hoặc suy giảm miễn dịch như định nghĩa dưới đây, cho điểm như sau: 5 điểm cho những bệnh nhân không phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật cấp cứu 2 điểm cho những bệnh nhân sau phẫu thuật chương trình Tình trạng suy giảm hệ thống cơ quan hoặc suy giảm miễn dịch phải có bằng chứng nhập viện trước và thỏa các tiêu chuẩn sau: Gan: Sinh thiết chứng minh xơ gan và tăng áp cửa, bệnh cảnh của XHTH trên gần đây được cho là do tăng áp cửa, hoặc trước đó có bệnh cảnh của suy gan, bệnh não gan, hôn mê gan. Tim mạch: NYHA 4. Hô hấp: Bệnh phổi hạn chế, tắc nghẽn, hoặc bệnh mạch máu phổi làm hạn chế nặng vận động (vd: không thể leo cầu thang hoặc làm công việc nhà, giảm oxy mạn, tăng CO ₂ , đa hồng cầu thứ phát, tăng áp động mạch phổi > 40mmHg, lệ thuộc máy thở...). Thận: lọc thận mạn. Suy giảm miễn dịch: Bệnh nhân đang điều trị làm giảm khả năng đề kháng với nhiễm trùng (vd: ức chế miễn dịch, hóa trị, xạ trị, steroid liều cao, hoặc bệnh làm giảm khả năng đề kháng với nhiễm trùng: bệnh bạch cầu, lymphoma, AIDS).										
Ý nghĩa điểm APACHE II										
0-4: 4% tử vong		10-14: 15% tử vong			20-24: 40% tử vong			30-34: 75% tử vong		
5-9: 8% tử vong		15-19: 25% tử vong			25-29: 55% tử vong			> 34: 85% tử vong		

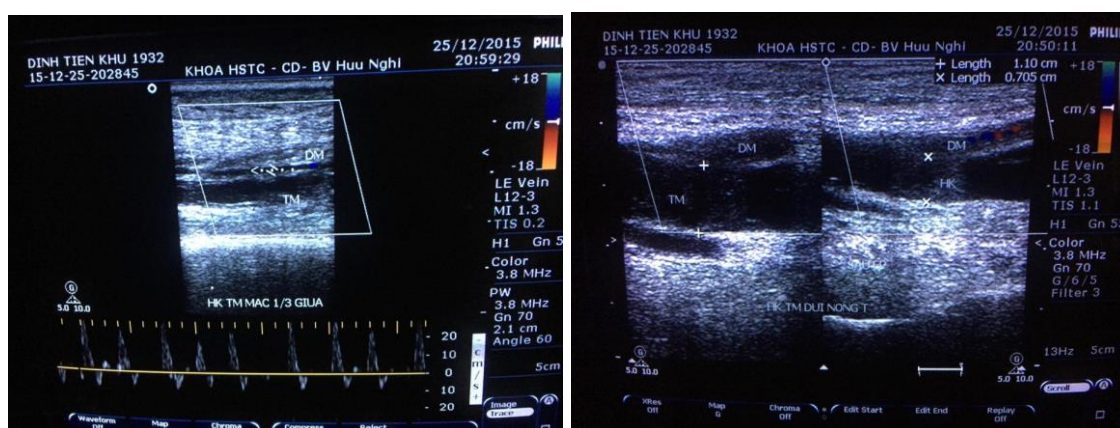
PHỤ LỤC 7

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



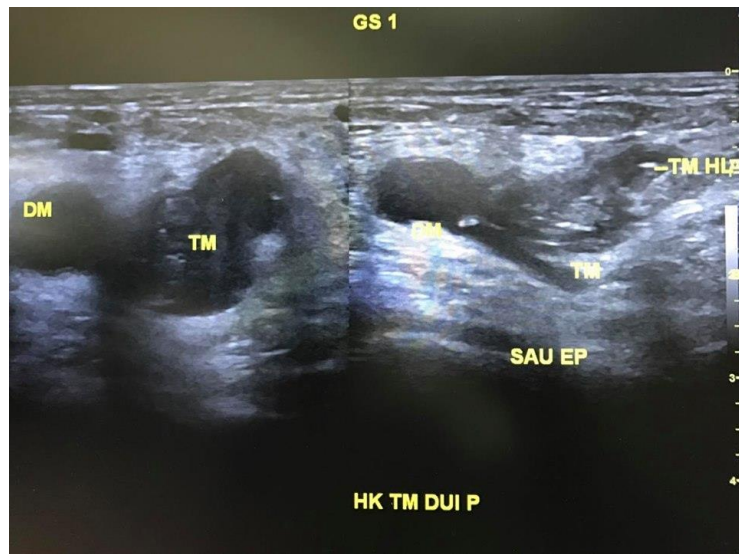
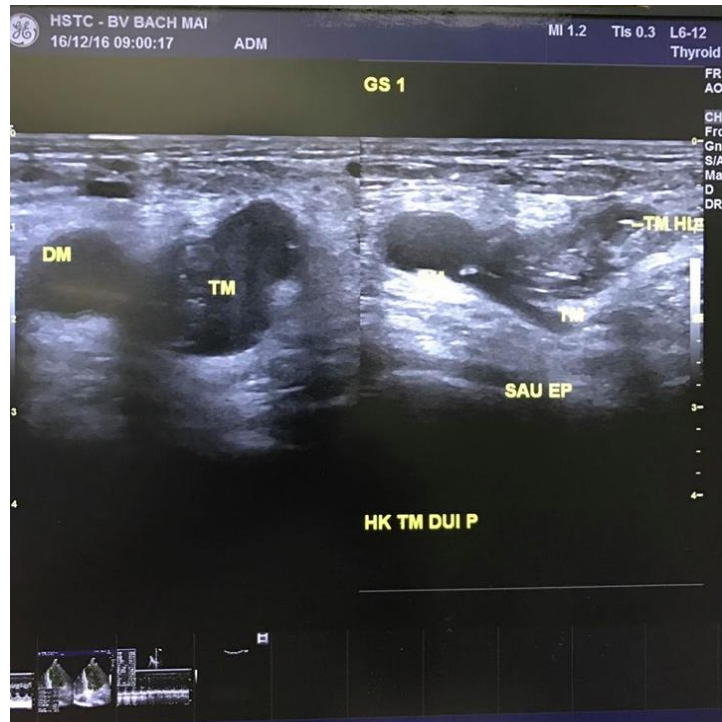
Hình 1: Hình ảnh huyết khối tĩnh mạch đùi chung bên phải

Bệnh nhân Đoàn D., 86 tuổi, Số vào viện: 1602110



Hình 2: Hình ảnh huyết khối tĩnh mạch mức 1/3 giữa và huyết khối tĩnh mạch đùi nông bên trái 1 tuần sau khi vào viện

Bệnh nhân Đinh Tiến Kh., 83 tuổi, Số vào viện: 1520398



Hình 3: Hình ảnh huyết khối tĩnh mạch đùi phải
 Bệnh nhân Nguyễn Văn D., 65 tuổi, Mã lưu trữ: C34/2