

5. **Hedayat Jafari, Dariush Ghasemi-Semeskandeh, Amir Hossein Goudarzian et al** (2021). Depression in the Iranian Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Aging Research*, 2021, 1-9.
6. **Jun Zhang, Yingying Zhang, Zhenggang Luan et al** (2020). A study on depression of the elderly with different sleep quality in pension institutions in Northeastern China. *BMC Geriatrics*, 20 (374), 1-7.
7. **Lin Z and Chen F** (2018). Evolving parent-adult child relations: location of multiple children and psychological well-being of older adults in China. *Public Health*, 158, 117-123.

ÁP DỤNG XÉT NGHIỆM ACT TRONG ĐIỀU CHỈNH LIỀU HEPARIN Ở BỆNH NHÂN TIM PHỔI NHÂN TẠO

Nguyễn Anh Tuấn^{1,2}, Nguyễn Quốc Linh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nhận xét giá trị của xét nghiệm ACT tại giường trong điều chỉnh liều Heparin ở bệnh nhân được thực hiện kĩ thuật ECMO tại bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 67 bệnh nhân ECMO từ tháng 9 năm 2019 đến tháng 9 năm 2020 tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai được điều chỉnh liều Heparin bằng xét nghiệm ACT tại giường. **Kết quả nghiên cứu:** Xét nghiệm ACT tương quan kém với liều Heparin và aPTT với r lần lượt là 0.14 và 0.17 p < 0.05, ACT tương quan trung bình với CT INTEM với r 0.44 và p < 0.05. **Kết luận:** Bệnh nhân ECMO được điều chỉnh liều heparin bằng xét nghiệm ACT có tỉ lệ đạt đích cao. Xét nghiệm ACT tương quan mức độ trung bình với CT INTEM.

Từ khóa: xét nghiệm ACT tại giường, ECMO.

SUMMARY

USE OF ACTIVATED CLOTTING TIME (ACT) TO ADJUST UNFRACTIONATED HEPARIN DOSE IN EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

Objective: To evaluate the value of bedside ACT test in adjusting the dose of Heparin in patients undergoing ECMO technique at Bach Mai hospital. **Subjects and methods:** 67 ECMO patients from September 2019 to September 2020 at the Intensive Care Unit of Bach Mai Hospital were adjusted Heparin dose by bedside ACT test. **Research results:** ACT test correlates poorly with dose of Heparin and aPTT with r 0.14 and 0.17 p < 0.05, respectively, ACT has a mean correlation with CT INTEM with r 0.44 and p < 0.05. **Conclusion:** ECMO patients with heparin dose adjusted by the ACT test had a high target rate. The ACT test is moderately correlated with the CT INTEM.

Keywords: bedside ACT test, ECMO.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể - Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) ngày càng được áp dụng rộng rãi để hỗ trợ tim, phổi hoặc cả hai nhằm đảm bảo trao đổi oxy cũng như lưu lượng tuần hoàn cho cơ thể. Khi máu tiếp xúc với vòng tuần hoàn ngoài cơ thể sẽ kích hoạt hệ thống đông máu, vì vậy sử dụng thuốc chống đông trong ECMO là vấn đề hết sức quan trọng nhằm kéo dài tuổi thọ của màng nhưng vẫn phải đảm bảo giảm các nguy cơ chảy máu. Bên cạnh đó bệnh nhân ECMO luôn nằm trong bệnh cảnh nặng nề, có rất nhiều rối loạn suy tạng kèm theo trong đó có rối loạn về đông máu nên việc sử dụng thuốc chống đông là rất khó khăn, đòi hỏi phải duy trì một sự cân bằng tinh tế giữa việc phòng ngừa huyết khối và tránh biến chứng chảy máu [1]. Thuốc chống đông được hầu hết các trung tâm sử dụng trong quá trình chạy ECMO là heparin không phân đoạn nhưng vấn đề sử dụng và theo dõi heparin trong ECMO còn nhiều tranh cãi. Hiện nay chưa có phác đồ thống nhất, ở mỗi trung tâm thì phác đồ sử dụng heparin lại khác nhau. Hiện tại khoa hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai bắt đầu triển sử dụng ACT trong theo dõi sử dụng heparin trong ECMO bằng phác đồ UMC. Nhận xét được hiệu quả của phác đồ trên là hết sức cần thiết để phục vụ cho thực hành lâm sàng. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Nhận xét giá trị của xét nghiệm ACT tại giường trong điều chỉnh liều Heparin ở bệnh nhân được thực hiện kĩ thuật ECMO tại bệnh viện Bạch Mai.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 67 bệnh nhân ECMO từ tháng 9 năm 2019 đến tháng 9 năm 2020 tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai được điều chỉnh liều Heparin bằng xét nghiệm ACT tại giường.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn. Bao gồm các

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Anh Tuấn

Email: bstuanccbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.12.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.2.2023

Ngày duyệt bài: 28.2.2023

bệnh nhân được điều trị bằng kỹ thuật VV-ECMO và VA-ECMO tại Khoa Hồi sức tích cực-Bệnh viện Bạch Mai sử dụng xét nghiệm ACT tại giường để điều chỉnh liều heparin.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp bệnh nhân dưới 16 tuổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp.

2.2.2. Tiến hành.

Các bệnh nhân được điều trị bằng kỹ thuật VV-ECMO và VA-ECMO tại Khoa Hồi sức tích cực-Bệnh viện Bạch Mai sử dụng xét nghiệm ACT tại giường để điều chỉnh liều heparin. Theo dõi các xét nghiệm liên quan trong quá trình bệnh nhân được hỗ trợ tim phổi nhân tạo.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Các thông tin lâm sàng, chẩn đoán bệnh lý chỉ định ECMO

- Đặc điểm cận lâm sàng: tương quan xét nghiệm ACT với liều Heparin, aPTT, CT INTEM.

2.2.4. Các mốc thời điểm thu thập số liệu. Từ thời điểm bệnh nhân đặt canuyn ECMO đến thời điểm bệnh nhân kết ECMO.

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

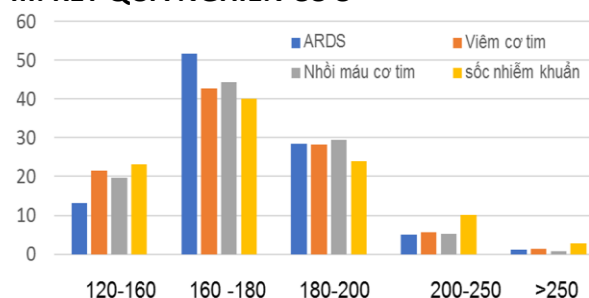
Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, tỷ lệ %, mức độ tương quan r và p<0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các quy trình kỹ thuật và phác đồ sử dụng trong nghiên cứu được hội đồng đạo đức, khoa Hồi sức tích cực và bệnh viện Bạch Mai thông qua.

- Các thông tin thu thập được của BN chỉ được dùng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 3.1. Phân bố kết quả ACT theo nhóm bệnh (n=67)

Nhận xét: - Tỷ lệ đạt đích ACT cao (71,7%), trong đó nhóm giá trị 160 -180s chiếm tỉ lệ lớn nhất (46,8%)

- Tỷ lệ giá trị ACT dưới ngưỡng điều trị là 22,4%, tỉ lệ ACT vượt ngưỡng điều trị là 5,9%

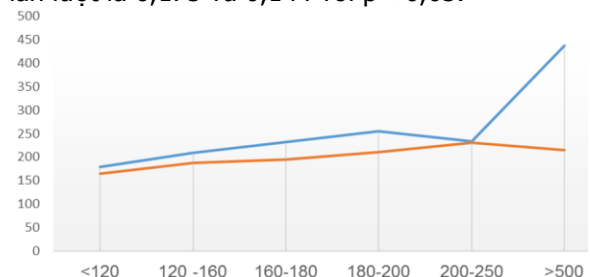
- Phân bố giá trị ACT giữa các nhóm là tương đương và tương đương với phân bố chung

p< 0,05



Biểu đồ 3.2. Phân bố giá trị aPTT và liều Heparin so với ACT

Nhận xét: Giá trị ACT đo được tương quan kém với giá trị aPTT và liều Heparin duy trì với R lần lượt là 0,175 và 0,144 với p< 0,05.



Biểu đồ 3.3. Phân bố giá trị CT HEPTEM và CT INTEM so với ACT

Nhận xét: CT-INTEM có tương quan với ACT với R 0,44 p <0,05, đặc biệt ở nhóm ACT >200 với R = 0,66 và p = 0,025

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 9/2019 đến hết tháng 9/2020 có 67 bệnh nhân chạy ECMO thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được chọn vào mẫu nghiên cứu

4.1. Giá trị ACT khi chạy ECMO. Trong nghiên cứu của chúng tôi tác dụng chống đông của Heparin được theo dõi và điều chỉnh theo xét nghiệm ACT tại giường với giá trị đích ACT duy trì từ 160 – 180s ở nhóm bệnh nhân có chảy máu và đích ACT từ 180 -200s với nhóm bệnh nhân không chảy máu. Thì tỉ lệ đạt đích điều trị cao lên tới 71,4% cho thấy ưu thế của xét nghiệm ACT tại giường có kết quả chỉ trong thời gian vài phút từ đó nhanh chóng đưa ra được quyết định điều chỉnh liều Heparin để nhanh chóng đạt được đích mong muốn, so với nghiên cứu của Phạm Đăng Thuần (2016) theo dõi sử dụng heparin bằng xét nghiệm aPTT tại khoa chung tôi thì tỉ lệ đạt đích điều trị chỉ đạt 38,5% [2]. Điều này có thể được giải thích do aPTT được làm trong phòng xét nghiệm, thời gian từ thời điểm lấy mẫu đến thời điểm nhận kết quả và đưa ra quyết định điều chỉnh liều Heparin dao

động từ 30 phút đến 60 phút, như vậy kết quả tại thời điểm lấy mẫu và thời điểm điều chỉnh chống đông có thể không tương đồng gây khó khăn trong đạt đích điều trị khi sử dụng các xét nghiệm này. Theo một cuộc khảo sát quốc tế năm 2013 ở 187 trung tâm ECMO trên toàn thế giới thì có tới 97% trung tâm sử dụng xét nghiệm ACT, chỉ có 94% trung tâm sử dụng xét nghiệm APTT để theo dõi và điều chỉnh liều heparin [3].

Mặc dù tỉ lệ đạt đích điều trị cao (71,4%) tuy nhiên nhóm giá trị ACT phân bố chủ yếu ở nhóm đích thấp (160-180s) chiếm 46,8% và giá trị ACT <180 chiếm tới 69,2%. Kết quả này phù hợp với kết quả phân bố aPTT khi có tới 58,8% giá trị aPTT đo được < 45s. Điều này có thể giải thích do tỉ lệ chảy máu trong quá trình ECMO lên tới 76,1% cho nên đích ACT được đặt ở mức thấp (160-180s). Nhưng trong nghiên cứu này cũng cho thấy, tỉ lệ chảy máu hầu hết ở nhóm chảy máu nhẹ, tỉ lệ chảy máu nặng chỉ chiếm 10,7%, và vị trí chảy máu chủ yếu ở chân catheter, arline (46/67 trường hợp) và chân canuyl ECMO (31/67 trường hợp), các trường hợp trên đều có thể giải quyết tình trạng chảy máu bằng các biện pháp cơ học như băng ép, hoặc khâu cầm máu, cho nên việc giảm đích theo dõi ACT ở nhóm bệnh nhân này có vẻ như chưa phù hợp.

Khi phân tích tương quan giữa liều Heparin và giá trị ACT đo được tại cùng thời điểm chúng tôi nhận thấy chúng tương quan rất yếu với $R = 0,144$ và $p < 0,05$, kết quả này phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Atallah (2014) [4] cũng như nghiên cứu của Prakash (2016) [5] đều cho thấy liều heparin tương quan kém với ACT thậm chí kể cả aPTT, và liều heparin chỉ tương quan tốt với hoạt độ kháng anti Xa. Điều này có thể được giải thích do cơ chế chống đông của Heparin là cơ chế gián tiếp thông qua tác dụng của AT III và phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác nhau, như hoạt độ AT III, các yếu tố đông máu, chất lượng và số lượng tiểu cầu..., cho nên tác dụng chống đông của heparin rất thay đổi ở các bệnh nhân khác nhau, thậm chí thay đổi ở chính mỗi bệnh nhân trong từng thời điểm khác nhau, liều heparin duy trì khuyến cáo dao động rất lớn 7,5 -20 UI/Kg/h, [6]. Việc theo dõi điều chỉnh liều dựa trên các xét nghiệm theo dõi tác dụng chống đông máu của heparin như ACT, aPTT, hay ROTEM.

4.2. Tương quan giữa liều Heparin và xét nghiệm APTT với xét nghiệm ACT. Khi phân tích tương quan giữa hai biến ACT và aPTT cho thấy kết quả chỉ ra rằng chúng có tương

quan rất yếu với $R = 0,175$ và $p < 0,05$, tương tự như đối với liều Heparin kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Atallah (2014) cũng như nghiên cứu của Prakash (2016) [4], [5]. Mặc dù cả ACT và aPTT đều đánh giá con đường đông máu nội sinh, tuy nhiên ACT lại đo thời gian hình thành cục máu đông của máu toàn phần cho nên bị ảnh hưởng bởi tình trạng mất máu, số lượng và chất lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen, các yếu tố đông máu, tình trạng hạ nhiệt độ, những tình trạng này lại thường xuyên xảy ra trong ECMO. Còn aPTT được làm bằng huyết tương và thực hiện trong phòng xét nghiệm được chuẩn hóa, cho nên có thể loại bỏ được các sai số mà xét nghiệm ACT gặp phải. Tuy nhiên bất lợi của aPTT do thời gian trung bình từ khi lấy máu xét nghiệm đến thời điểm điều chỉnh liều heparin theo APTT là tương đối chậm ($4,2 \pm 1,0$ giờ). Điều này đã ảnh hưởng lớn đến việc điều chỉnh liều heparin vì sau 4,2 giờ thì kết quả APTT của bệnh nhân có thể đã thay đổi. Sở dĩ việc điều chỉnh heparin theo kết quả APTT chậm là do các xét nghiệm APTT trong nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện được tại giường mà phải gửi đi thực hiện tại Khoa Huyết học. Do đó mất rất nhiều thời gian cho quá trình gửi mẫu và nhận kết quả xét nghiệm, hơn nữa thời gian thực hiện xét nghiệm APTT cũng phải mất 30-60 phút. Vì vậy hiện nay hầu hết các trung tâm ECMO trên thế giới đã chuyển sang sử dụng xét nghiệm ACT để theo dõi và điều chỉnh liều heparin trong ECMO. Xét nghiệm này được thực hiện ngay tại giường và cho kết quả sau vài phút nên rất thuận tiện cho việc theo dõi và điều chỉnh heparin.

4.3. Tương quan giữa liều Heparin và xét nghiệm INTEM, HEPTEM với xét nghiệm ACT. Khi phân tích tương quan giữa ACT và CT INTEM chúng tôi nhận thấy chúng có tương quan ở mức độ trung bình với $R = 0,44$ $p < 0,05$, đặc biệt khi phân tích ở nhóm ACT cao >200, ACT và CT INTEM có tương quan tốt với $R = 0,66$ $p = 0,025$, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Prakash (2016) [5] bên cạnh đó dựa trên biểu đồ 3.5 ta có thể thấy trong tất cả các nhóm giá trị ACT CT INTEM đều lớn hơn CT HEPTEM hay CT INTEM/ CTHEPTEM >1 cho phản ánh tác dụng chống đông của heparin mà không phải một rối loạn đông máu nội sinh nào khác, đặc biệt ở nhóm ACT cao >200s có thể thấy sự khác biệt rõ rệt giữa CT INTEM và CT HEPTEM cảnh báo tình trạng quá liều heparin. Từ kết quả tương quan tốt giữa ACT và CT INTEM đặc biệt ở nhóm giá trị ACT cao >200 ta có thể thấy có khả

năng lượng giá được tác dụng chống đông của Heparin, cũng như cảnh báo tình trạng quá liều Heparin rất tốt khi ACT >200s. Sự tương quan của ACT và CT INTEM có thể được giải thích dựa trên cơ chế của hai xét nghiệm, cùng đo thời gian hình thành cục máu đông của máu toàn phần dựa trên con đường đông máu nội sinh. ROTEM là một xét nghiệm được làm trong phòng xét nghiệm của khoa Huyết học, đã được chuẩn hóa và loại bỏ các yếu tố nhiễu, cũng như cho ta một bức tranh tổng thể về quá trình đông máu, ACT tương quan tốt với CT INTEM là một chỉ dấu tốt cho thấy ACT có khả năng để sử dụng trong theo dõi sử dụng heparin. Bệnh cách đó mạch dù ROTEM là một xét nghiệm tương đối lý tưởng cho ta bức tranh tổng thể về tình trạng đông máu của bệnh nhân, đặc biệt trên bệnh nhân ECMO tình trạng đông máu rất phức tạp, có nhiều rối loạn đông máu kèm theo. Tuy nhiên ROTEM là 1 xét nghiệm có chi phí tương đối cao so với ACT cho nên không thể dùng để theo dõi liên tục cho bệnh nhân, ở khoa hồi sức tích cực, chúng tôi chỉ làm ROTEM 1 ngày/lần hoặc trong trường hợp có chảy máu nặng. Bên cạnh đó hiện tại xét nghiệm này vẫn phải thực hiện ở trung tâm Huyết học, cho nên thời gian gửi, nhận kết quả, cũng như phản ứng còn dài nên việc theo dõi chỉnh liều Heparin là rất khó. Cho nên ACT là một chỉ số phù hợp nhất hiện tại để theo dõi và chỉnh liều Heparin trên lâm sàng, đặc biệt giúp dự báo tốt tình trạng quá liều chống đông trên lâm sàng như đã phân tích ở trên.

V. KẾT LUẬN

Kết quả xét nghiệm ACT với một số xét nghiệm đông máu khác

- Tỷ lệ đạt đích ACT trong điều trị là 71,7%, trong đó khoảng giá trị 160-180 chiếm nhiều nhất (46,8%), trong khi nhóm đạt đích với aPTT chỉ chiếm 19,9%.

- Có tương quan yếu giữa giá trị ACT đo được với aPTT và liều Heparin Duy trì với R lần lượt là 0,175 và 0,144 $p < 0,05$.

- ACT có mức độ tương quan trung bình với CT INTEM ($R = 0,44$ $p < 0,05$), tương quan tốt với CT INTEM ở khoảng ACT >200 ($R = 0,66$ $p = 0,025$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Buck M. L.** (2005). Control of Coagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 10 (1), 26-35.
2. **Phạm Đăng Thuận.** Nhận xét hiệu quả phác đồ chống đông bằng heparin trong kỹ thuật tim phổi nhân tạo tại giường, Luận văn thạc sĩ Y học 2016; Tạp chí Y Học Việt Nam, Hà Nội.
3. **Bembea MM, Annich G, Rycus P, et al.** Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;14:e77.
4. **Atallah S, Liebl M, Fitousis K, et al.** Evaluation of the activated clotting time and activated partial thromboplastin time for the monitoring of heparin in adult extracorporeal membrane oxygenation patients. *Perfusion* 2014;29:456-61. doi:10.1177/0267659114524264
5. **Prakash S, Wiersema UF, Bihari S, et al.** Discordance between ROTEM® clotting time and conventional tests during unfractionated heparin-based anticoagulation in intensive care patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Anaesthesia Intensive Care* 2016;44:85-92. doi:10.1177/0310057X1604400113
6. **Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A.** ECMO-extracorporeal life support in adults. *Springer* 2014.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG CỨNG CHỨA CAO CHUẨN HÓA TỪ LÁ SEN HỒNG (NELUMBO NUCIFERA GAERTN.)

Đặng Quỳnh Trân¹, Nguyễn Thanh Sĩ¹,
Huỳnh Huỳnh Anh Thi¹, Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sen là một trong số ít dược thảo mà tất cả các bộ phận dùng của đều có giá trị sinh học

¹Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ

Email: dcmvtho@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2023

Ngày duyệt bài: 6.3.2023

cao. Cây sen có ở khắp mọi miền nước ta suốt từ Nam đến Bắc, nhưng nơi nổi tiếng nhất và trồng phổ biến là ở vùng Đồng Tháp Mười thuộc tỉnh Đồng Tháp và An Giang. Bên cạnh đó, lá sen từ lâu đã là một dược liệu rất thông dụng trong dân gian, được dùng làm thuốc trong y học cổ truyền và được đưa vào Dược điển một số nước. Trong y học hiện đại, nhiều nghiên cứu cho thấy lá sen là một loại dược liệu chứa nhiều alkaloid có tác dụng sinh học, trong đó có nuciferin là thành phần đã được chứng minh các hoạt tính sinh học in vivo như: an thần, giảm cholesterol trong máu, ức chế sự