

trạng hôn nhân, cụ thể những người đã kết hôn và sống chung với bạn đời của mình, có chất lượng giấc ngủ tốt hơn so với nhóm độc thân. Dựa trên kết quả của nghiên cứu cũng như phỏng vấn cụ thể các bệnh nhân, chúng tôi cho rằng việc một người sống cùng với bạn đời sẽ có khả năng tuân thủ điều trị tốt hơn so với sống độc thân. Cụ thể, đa số các bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu phải uống nhiều lần thuốc trên ngày, việc sống độc thân sẽ dễ dẫn đến quên thuốc trong khi bạn đời sẽ là đối tượng nhắc nhở sử dụng thuốc hàng ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuân thủ điều trị cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của người bệnh động kinh.

Chúng tôi sử dụng thang điểm Morisky 8 để phân nhóm Có hoặc không có tuân thủ điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan rõ rệt giữa tuân thủ điều trị và chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân động kinh. Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu của Kemeriya Adem (2019)<sup>8</sup>. Việc tuân thủ điều trị động kinh giúp việc kiểm soát cơn động kinh tốt hơn, từ đó gián tiếp giúp cải thiện chất lượng giấc ngủ, đặc biệt là trên các bệnh nhân có cơn động kinh thường xuất hiện vào ban đêm. Tuy nhiên, chúng tôi cũng chưa loại trừ những bệnh nhân tuân thủ điều trị dùng thuốc cũng có khả năng sử dụng thuốc hỗ trợ giấc ngủ nhiều hơn.

## V. KẾT LUẬN

- Điểm PSQI ở người trưởng thành mắc bệnh động kinh là  $6,54 \pm 4,35$ , khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với điểm chất lượng giấc ngủ ở nhóm chứng.

- Các yếu tố liên quan đến chất lượng giấc ngủ bao gồm lo âu, trầm cảm, sự tuân thủ điều trị và tình trạng hôn nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hướng NV**, "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng rối loạn nhận thức và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân động kinh là người trưởng thành.," Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội. 2012.
2. **Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O**. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among US and Canadian neurologists. *Epilepsy & Behavior*. 2014;35:13-18.
3. **Neves GSL, Noé RA, da Mota Gomes M**. Sleep quality and quality of life in patients with epilepsy in a public teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2016;51(2)
4. **Chen N-C, Tsai M-H, Chang C-C, et al**. Sleep quality and daytime sleepiness in patients with epilepsy. *Acta Neurol Taiwan*. 2011;20(4):249-56.
5. **Staniszewska A, Mąka A, Religioni U, Olejniczak D**. Sleep disturbances among patients with epilepsy. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017:1797-1803.
6. **Im H-J, Park S-H, Baek S-H, et al**. Associations of impaired sleep quality, insomnia, and sleepiness with epilepsy: A questionnaire-based case-control study. *Epilepsy & Behavior*. 2016;57:55-59.
7. **Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, Bazil CW**. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia*. 2006;47(7):1176-1183.
8. **Adem K, Kassew T, Birhanu A, Abate A**. Sleep quality and associated factors among peoples with epilepsy who have a follow-up at Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2019: an institutional based cross-sectional study. *Psychiatry journal*. 2020;2020:1-9.

## ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG LÊN HUYẾT ĐỘNG CỦA NORADRENALIN KẾT HỢP VASOPRESSIN Ở BỆNH NHÂN SỐC NHIỄM KHUẨN

Lưu Quang Thùy<sup>1</sup>, Phạm Văn Danh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả lên huyết động khi kết hợp Noradrenalin (NE) với Vasopressin/Terlipressin (AVP/TP) ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn (SNK). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can

thIỆP, ngẫu nhiên, đơn trung tâm trên 29 bệnh nhân SNK, các bệnh nhân SNK dùng NE liều  $\geq 0.1\text{mcg/kg/phút}$  trong 1 giờ liên tục sẽ được sử dụng AVP (0.03U/phút) hoặc TP (40mcg/h) truyền liên tục, NE nhân mở chuẩn độ để đạt huyết áp mục tiêu. Các điểm cuối đánh giá là so sánh các chỉ số huyết động trước và sau khi phối hợp thuốc (AVP/TP) và tác dụng phụ ghi nhận. **Kết quả:** Sau khi phối hợp thuốc NE với AVP/TP, có sự cải thiện thông số huyết động bao gồm tăng huyết áp trung bình, giảm tần số tim, tăng chỉ số sức cản mạch hệ thống SVRI và giảm liều NE phải dùng. Tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng sau phối hợp AVP/TP là 6.8%, không khác biệt so với tỷ lệ tác dụng phụ ở các nghiên cứu dùng NE đơn độc trước đây

<sup>1</sup>Bệnh viện Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Quang Thùy

Email: drluoquangthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.10.2023

Ngày duyệt bài: 10.11.2023

( $p=0.79$ ). **Kết luận:** Phối hợp sớm NE với AVP/TP giúp cải thiện huyết động: tăng SVRI, tăng huyết áp trung bình, giảm tần số tim, và không có sự khác biệt về tỉ lệ gặp tác dụng phụ so với dùng NE đơn độc so với các nghiên cứu trước đây.

**Từ khóa:** sốc nhiễm khuẩn, vận mạch, Vasopressin, Noradrenalin, huyết động.

**Viết tắt:** AVP: Vasopressin, TP: Terlipressin, NE: Noradrenalin, SNK: sốc nhiễm khuẩn.

## SUMMARY

### ASSESSING THE IMPACT OF NORADRENALINE COMBINED WITH VASOPRESSIN IN SEPTIC SHOCK PATIENTS ON HEMODYNAMICS

**Objective:** This study aimed to evaluate the hemodynamic effectiveness of combining Noradrenaline (NE) with Vasopressin (AVP) or Terlipressin (TP) in septic shock patients. **Methods:** A single-center, randomized intervention study was conducted on 29 septic shock patients. Patients receiving NE at a dose of  $\geq 0.1$  mcg/kg/minute for one continuous hour were either administered AVP (0.03 U/minute) or TP (40 mcg/hour) continuously. NE dosage was titrated to achieve the target blood pressure. Hemodynamic parameters were compared before and after the administration of the combination therapy (AVP/TP), and adverse effects were recorded.

**Results:** After combining NE with AVP/TP, there was an improvement in hemodynamic parameters, including an increase in mean blood pressure, a decrease in heart rate, an increase in systemic vascular resistance index (SVRI), and a reduced NE dose required. The rate of serious adverse effects after combining AVP/TP was 6.8%, which was not significantly different from the rate of adverse effects observed in previous studies using NE alone ( $p=0.79$ ).

**Conclusion:** Early combination therapy of NE with AVP/TP improves hemodynamics by increasing SVRI, elevating mean arterial pressure, and reducing heart rate, with no significant difference in the rate of adverse events compared to NE monotherapy as observed in previous studies.

**Keywords:** septic shock, vasoactive, Terlipressin, Vasopressin, Noradrenaline, hemodynamics.

**Abbreviations:** AVP: Vasopressin, TP: Terlipressin, NE: Noradrenaline, SS: septic shock.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn là một trong những nguyên nhân gây tử vong tại bệnh viện nhiều nhất với tỉ lệ tử vong từ 40-60%.<sup>1</sup> Trong đó tử vong sớm thường liên quan đến tình trạng tụt huyết áp kháng trị do đặc trưng của sốc nhiễm khuẩn (SNK) là tình trạng giãn mạch nghiêm trọng. Quản lý huyết động ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn chủ yếu bao gồm truyền dịch và sử dụng các loại thuốc vận mạch, trong đó Noradrenalin (NE) là đầu tay được khuyến cáo.<sup>2</sup> Tuy nhiên phản ứng viêm gây rối loạn đáp ứng với Catecholamin kết hợp tình

trạng "thiếu hụt tương đối" Vasopressin trong SNK khiến bệnh nhân cần liều rất cao Noradrenalin để đạt được huyết áp mục tiêu, điều này làm tăng các tác dụng phụ nghiêm trọng và tăng tỉ lệ tử vong. Vasopressin (AVP) do vùng dưới đồi tiết ra, có tác dụng co mạch thông qua receptor V1. Thử nghiệm VANISH đã chứng minh sử dụng sớm AVP ở bệnh nhân SNK giúp giảm tỉ lệ phải điều trị thay thế thận, trong khi thử nghiệm VASST khi so sánh NE đơn độc với kết hợp NE + AVP cho kết luận cải thiện tỉ lệ sống còn ở nhóm bệnh nhân SNK ít nghiêm trọng hơn (liều NE  $< 15$ mcg/phút, 26.5% so với 35.7%  $p=0.05$ ). Terlipressin (Triglycyl Lysine-Vasopressin) (TP) là một chất tổng hợp, đồng vận của AVP, được chuyển hóa thành AVP dưới tác dụng của Endopeptidase. TP có một số ưu điểm như tác dụng chọn lọc lên receptor V1 hơn (tỉ lệ tác dụng V1/V2 của TP và AVP lần lượt là 2.2 và 1), gây co mạch và cải thiện các thông số huyết động, giảm các tác dụng phụ liên quan đến kích thích receptor V2 (như giải phóng NO giãn mạch thêm), thời gian tác dụng kéo dài 6 giờ (so với AVP là 10 phút) giúp hạn chế nguy cơ tụt huyết áp "rebound" sau dùng thuốc. Một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân SNK dùng kết hợp TP đã cho kết quả cải thiện các thông số huyết động như tăng huyết áp trung bình (MAP), sức cản mạch hệ thống (SVRI), giảm tần số tim (HR), cải thiện lưu lượng nước tiểu và thanh thải creatinin.<sup>3</sup> Một nghiên cứu tổng quan hệ thống khác từ 9 nghiên cứu RCT dùng AVP và TP cho kết quả: kết hợp AVP/TP khi so sánh với NE đơn độc làm giảm tỉ lệ tử vong với RR = 0.87 ( $p=0.04$ ).<sup>4</sup> Tuy nhiên các dữ liệu hiện có là chưa đủ để đưa ra những khuyến cáo mạnh mẽ trong việc sử dụng AVP/TP ở bệnh nhân SNK. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá tác dụng lên huyết động cũng như tính an toàn của việc sử dụng kết hợp sớm NE với AVP/TP ở bệnh nhân SNK.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là một nghiên cứu can thiệp, ngẫu nhiên, đơn trung tâm từ tháng 4 năm 2023 đến hết tháng 9 năm 2023 tại khoa Hồi sức tích cực 2 – Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi, được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, có điểm SOFA  $> 4$  điểm, được đặt PICCO theo dõi huyết động liên tục. Sốc nhiễm khuẩn được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của SEPSIS-3.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân có thai và

cho con bú; bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng vành cấp, thiếu máu mạc treo ruột cấp và mạn tính, Raynaud, có bệnh lý co thắt mạch khác; bệnh nhân đã sử dụng AVP/TP trước thời điểm nghiên cứu; bệnh nhân không được làm PiCCO hoặc nhiễm trùng nghi ngờ do PiCCO.

**Quy trình nghiên cứu:** TP và NE được pha với Glucose 5% thành dung dịch có nồng độ 20mcg/ml với TP và 100mcg/ml với NE. Bệnh nhân được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn được hồi sức theo hướng dẫn "gói 1 giờ" của SSC 2021 bao gồm cấy máu, xét nghiệm lactat, dùng kháng sinh, hồi sức dịch, sử dụng NE để duy trì huyết áp trung bình mục tiêu (thường mục tiêu MAP  $\geq$ 65mmHg, tuy nhiên có thể cá thể hóa ở một số đối tượng bệnh nhân khác nhau). Bệnh nhân được nhập ICU sớm nhất có thể, thiết lập hệ thống PiCCO, đo các thông số huyết động và bù dịch theo hướng dẫn của GEDI trên PiCCO; đánh giá chức năng cơ quan tại thời điểm T0. Khi bệnh nhân SNK bù dịch tương đối đầy đủ (chỉ số GEDI  $\geq$ 700 trên PiCCO) và phải dùng NE liều  $\geq$ 0.1mcg/kg/phút trong ít nhất 1 giờ liên tục, bắt đầu phối hợp thuốc (TP 40mcg/giờ); NE giảm dần được chuẩn độ mỗi 3-5 phút để đạt huyết áp mục tiêu; Dobutamin được dùng nếu CI  $<$ 2.5ml/phút/m<sup>2</sup> hoặc ScvO<sub>2</sub>  $<$  70% và chuẩn độ dựa trên mục tiêu CI  $>$  2.5ml/phút/m<sup>2</sup>. Đo các chỉ số huyết động MAP, HR, CI, SVRI, GEDI, ELWI, CFI, lactat, ScvO<sub>2</sub> tại các thời điểm 6 giờ, 24 giờ, 48 giờ sau phối hợp AVP/TP. TP được dùng liên tục trong 24 giờ hoặc có tác dụng phụ nghiêm trọng thì ngừng truyền. Tiếp tục các điều trị cần thiết khác. Các tác dụng phụ nghiêm

trọng cũng được theo dõi và thống kê.

29 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Các dữ liệu được thu thập dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  sd (mean  $\pm$ -sd) tại các thời điểm nghiên cứu. So sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu để tìm sự khác biệt về đáp ứng điều trị. Các giá trị được so sánh giữa thời điểm T0 và các thời điểm tiếp theo trong mỗi nhóm và so sánh giữa 2 nhóm nghiên cứu với nhau (t-test), p  $<$ 0.05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu có cỡ mẫu gồm 29 bệnh nhân với đặc điểm lâm sàng chung như bảng 1.

**Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng chung của nhóm nghiên cứu**

Tuổi (năm)	65.31 $\pm$ 14.49
Nam/Nữ	18/11 (62.1% nam)
Điểm SOFA thời điểm bắt đầu nghiên cứu	11.59 $\pm$ 2.03
BMI	21.42 $\pm$ 3.12
Tỉ lệ thở máy	29/29(100%)
Ngày nằm ICU (ngày)	13.21 $\pm$ 11.53
Ngày thở máy (ngày)	9.17 $\pm$ 8.12
Tỉ lệ điều trị thay thế thận (lọc máu)	10/29 ( 35%)
Tác dụng phụ	2/29(6.8%)
Tử vong	13/29 (44.8%)

**Nhận xét:** nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tình trạng sốc nhiễm trùng nặng, suy đa tạng với điểm SOFA thời điểm bắt đầu nghiên cứu là 11.59 $\pm$ 2.03. Tỉ lệ thở máy, tỉ lệ tử vong đều rất cao.

**Bảng 2: So sánh một số chỉ số huyết động trước và sau khi dùng AVP/TP ở bệnh nhân SNK**

	Noradrenalin + Dobutamin	+ Terlipressin			Dùng Terlipressin
		T1= 0 giờ	T2= 6 giờ	T3= 24 giờ	T4=48 giờ
Nhịp tim(L/P)	120.79 $\pm$ 14.65	111.14 $\pm$ 13.77	104.52 $\pm$ 15.13*	97.38 $\pm$ 14.52*	96.14 $\pm$ 12.67*
HATB(mmHg)	62.34 $\pm$ 7.87	69.69 $\pm$ 13.11	78.07 $\pm$ 13.82*	81.00 $\pm$ 12.37*	80.41 $\pm$ 13.58*
CI ( L/p/m <sup>2</sup> )	4.18 $\pm$ 0.78	4.19 $\pm$ 0.75	4.00 $\pm$ 0.69*	3.72 $\pm$ 0.62*	3.66 $\pm$ 0.58*
SVRI	1428 $\pm$ 451	1484 $\pm$ 427	1873 $\pm$ 382*	1905 $\pm$ 427*	1964 $\pm$ 452*
GEDI	763 $\pm$ 121	800 $\pm$ 131	787 $\pm$ 128	795 $\pm$ 105	783 $\pm$ 101
ELWI	9.03 $\pm$ 2.97	9.38 $\pm$ 3.31	9.38 $\pm$ 2.99	9.28 $\pm$ 2.88	9.04 $\pm$ 2.90
CFI	4.98 $\pm$ 1.22	4.98 $\pm$ 1.26	4.66 $\pm$ 0.96*	4.51 $\pm$ 0.94*	4.30 $\pm$ 0.91*
Lactat (mmol/L)	5.61 $\pm$ 2.83	5.00 $\pm$ 2.37	3.69 $\pm$ 2.11*	2.91 $\pm$ 1.59*	2.77 $\pm$ 1.46*
ScvO <sub>2</sub> (%)	79.93 $\pm$ 7.15	79.31 $\pm$ 5.07	79.07 $\pm$ 4.90	77.17 $\pm$ 5.62*	76.79 $\pm$ 5.12*
Dobutamin (mcg/kg/p)	0.17 $\pm$ 0.93	1.47 $\pm$ 3.02	2.41 $\pm$ 4.09	2.33 $\pm$ 4.00	1.55 $\pm$ 3.16
Terlipressin (mcg/h)	0	0	40.0 $\pm$ 0	37.24 $\pm$ 10.32	0

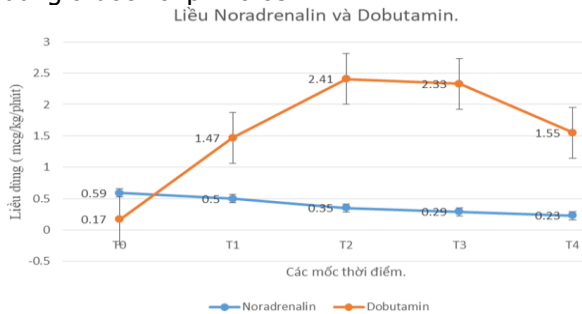
Sử dụng kiểm định Paired-Sample T Test giữa nhóm T1 với các nhóm T2, T3, T4.

\* p $<$ 0.05 so khi kiểm định so sánh trung

binh giữa các nhóm T2, T3, T4 với nhóm T1.

**Nhận xét:** Bệnh nhân sau khi dùng TP: có sự tăng chỉ số sức cản mạch hệ thống SVRI;

tăng huyết áp trung bình và giảm tần số tim có ý nghĩa thống kê (với  $p < 0.05$ ) tại các thời điểm 6 giờ, 24 giờ và 48 giờ sau dùng thuốc. Các thông số về tình trạng dịch như GEDI và EWLI không có sự khác biệt trước và trong suốt quá trình dùng thuốc cũng như sau dùng thuốc. ( $p > 0.05$ ). Chỉ số tim CI và CFI giảm nhẹ sau khi dùng TP tại các thời điểm T2, T3, T4. ( $p < 0.05$ ). Nồng độ Lactat huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm T2, T3, T4 so với thời điểm chẩn đoán và trước khi dùng TP ( $p < 0.05$ ). Chỉ số ScvO2 khá cao tại T1 79.31% và ScvO2 giảm nhẹ ở các mốc thời điểm 24 giờ và 48 giờ sau dùng thuốc với  $p < 0.05$ .



**Hình 1: Liều dùng của NE và Dobutamin trước và sau khi dùng Terlipressin**

**Nhận xét:** liều NE phải sử dụng giảm tại các thời điểm T2, T3, T4 so với thời điểm T1 ngay trước khi sử dụng TP ( $p < 0.05$ ). Dobutamin có xu hướng tăng liều sau khi dùng TP, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. ( $p > 0.05$ ).

**Bảng 3: Các tác dụng phụ**

Tác dụng phụ	n/29	%
Nhồi máu cơ tim cấp	0	0
Rối loạn nhịp tim nghiêm trọng	1	3.4%
Thiếu máu mạc treo cấp tính	0	0
Hạ Natri máu	0	0
Thiếu máu đầu chi nghiêm trọng	1	3.4%
Tiêu chảy	0	0
Khác:	0	0
<b>Tổng</b>	<b>2</b>	<b>6.8%</b>

**Nhận xét:** chỉ có 2/29 (6.8%) bệnh nhân có tác dụng phụ nghiêm trọng (co mạch ngoại vi nghiêm trọng và rối loạn nhịp tim) phải dùng truyền TP sau 12 giờ sử dụng. 27/29 (93.2%) bệnh nhân không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào.

**IV. BÀN LUẬN**

Đây là một nghiên cứu về việc đánh giá hiệu quả lên huyết động và chức năng cơ quan của việc sử dụng kết hợp AVP/TP với NE trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Đặc điểm chung bệnh nhân được mô tả ở bảng 1. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tình trạng suy đa tạng, điểm SOFA

rất cao và tỉ lệ thở máy 100%, vì vậy tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu cũng ở mức rất cao là 44.8%, tương đương với nghiên cứu của Liu và cộng sự (2018) về sử dụng TP ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.<sup>5</sup>

Nghiên cứu chỉ ra rằng khi dùng kết hợp thuốc (AVP/TP) – trong nghiên cứu này chúng tôi dùng TP (40mcg/h) – có tác dụng: tăng huyết áp trung bình, giảm tần số tim, tăng chỉ số sức cản mạch hệ thống (SVRI) và giảm liều NE phải dùng trong suốt thời gian nghiên cứu. Đặc trưng của SNK là tình trạng giãn mạch nhiều và tăng tính thấm thành mạch. Thông số SVRI là thông số đánh giá trực tiếp tình trạng mạch và SVRI thường giảm thấp (biểu hiện của giãn mạch) và là nguyên nhân gây tụt huyết áp trong SNK. Trong khi huyết áp trung bình quyết định áp lực tưới máu cơ quan, tần số tim quyết định thời gian tâm trương mà tim được tưới máu vành. Vì vậy trong SNK, ngoài mục tiêu nâng huyết áp trung bình  $\geq 65\text{mmHg}$  (trong đa số trường hợp);<sup>2</sup> giảm tần số tim cũng là mục tiêu quan trọng làm giảm nguy cơ thiếu tưới máu cơ tim, loạn nhịp tim nặng và tổn thương cơ tim. TP sau khi được truyền vào cơ thể sẽ được chuyển hóa thành AVP, AVP/TP tác dụng kích thích receptor V1, giảm tình trạng “thiếu hụt tương đối” AVP, gây co mạch với biểu hiện trực tiếp là tăng chỉ số SVRI tại các thời điểm sau phối hợp thuốc và hiệu quả cuối cùng là tăng huyết áp trung bình. Mặt khác, khi dùng TP/AVP, thông qua receptor V1 ở não làm tăng kích thích thụ thể thần kinh phế vị và giảm trương lực giao cảm, và kết quả là giảm nhịp tim đã ghi nhận trong các nghiên cứu của Westphal hay nghiên cứu của O’Brien trước đây.<sup>6</sup> Theo kết quả nghiên cứu này, sau dùng TP, cả sức cản mạch hệ thống SVRI và huyết áp trung bình đều tăng có ý nghĩa thống kê, còn tần số tim thì giảm đáng kể (với  $p < 0.05$ ) tại các thời điểm 6 giờ, 24 giờ và 48 giờ. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu TELIVAP của Morelli và cộng sự.<sup>7</sup>

Chỉ số tim CI và chỉ số đánh giá co bóp tim CFI: Các chỉ số CFI và CI có giảm nhẹ sau dùng thuốc TP. Nguyên nhân được giải thích do tình trạng cường phế vị và giảm trương lực giao cảm do kích thích receptor V1 ở não, và dường như sự giảm nhẹ CI không ảnh hưởng đến tưới máu cơ quan. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Leone và cộng sự.<sup>3</sup>

Nhu cầu các thuốc vận mạch- trợ tim: trong nghiên cứu, NE được sử dụng nhằm mở trong suốt thời gian truyền thuốc TP để đạt mục tiêu về huyết áp trung bình. Thời điểm bắt đầu thêm

thuốc thứ 2 là TP, liều NE là  $0.50 \pm 0.29$  mcg/kg/phút. Theo kết quả ghi nhận, liều dùng NE giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.05$ ) tại các thời điểm sau dùng TP 6 giờ, 24 giờ và 48 giờ. Nhu cầu dùng Dobutamin dường như không có khác biệt. Không có hiện tượng tăng liều NE sau khi kết thúc truyền thuốc như một số nghiên cứu về AVP. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Morelli và cộng sự, giảm nhu cầu Catecholamin, giảm tình trạng kháng Catecholamin và không gây tụt huyết áp "rebound" như AVP.<sup>8</sup>

Đánh giá huyết động vi tuần hoàn, chúng tôi lựa chọn Lactat và ScvO<sub>2</sub> để đại diện đánh giá trong nghiên cứu này. Ở góc độ sinh lý, AVP và TP tác dụng lên thụ thể V<sub>2</sub>, giải phóng NO gây giãn mạch và cải thiện vi tuần hoàn hơn so với NE. Nghiên cứu Mac Leone và cộng sự (Shock 2004) cho kết quả giảm nồng độ Lactat huyết thanh ( $p < 0.01$ ) trong suốt thời gian dùng TP.<sup>3</sup> Tuy nhiên ở các nghiên cứu hiện tại, không có sự cải thiện các thông số vi tuần hoàn ở cả 3 nhóm: dùng đơn độc NE; NE + AVP; NE + TP. Nguyên nhân được giải thích do các chất trung gian giãn mạch thông qua V<sub>2</sub> bị rối loạn chức năng do giải phóng quá mức sản phẩm của NO gây giãn mạch trong bối cảnh sốc nhiễm trùng. Một nghiên cứu của Morelli và cộng sự so sánh cải thiện vi tuần hoàn bằng cách đo lưu lượng dòng chảy dưới lưỡi (MFI) ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn sau dùng TP, AVP và NE. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tưới máu vi tuần hoàn ở các nhóm.<sup>8</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số Lactat và ScvO<sub>2</sub> đều giảm có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 24 giờ và 48 giờ sau dùng thuốc. Kết quả này tương tự kết quả của Leone và cộng sự (2004) và kết quả của nghiên cứu Morelli giai đoạn sớm. Những cải thiện này được giải thích liên quan đến các yếu tố khác (như tình trạng dịch, thời gian, huyết động đại tuần hoàn, và diễn biến bệnh) hơn là do trực tiếp TP.<sup>8</sup>

Tỉ lệ gặp tác dụng phụ 6.8% liên quan đến co mạch đầu chi nghiêm trọng và loạn nhịp tim. Kết quả này thấp hơn khá nhiều so với tỉ lệ 30% gặp các tác dụng phụ co mạch nghiêm trọng trong nghiên cứu của Liu và cộng sự (2018). Hầu hết các tác dụng phụ trong nghiên cứu của Liu và cộng sự xuất hiện trong 24 giờ đầu, và không có dữ liệu về tình trạng dịch của bệnh nhân trước khi sử dụng thuốc, lý giải một phần nguyên nhân của tỉ lệ cao tác dụng phụ là do thiếu dịch

và dùng vận mạch liều cao (TP liều lên tới 160mcg/h) trong nghiên cứu. Tỉ lệ tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ tương đương với tỉ lệ tác dụng phụ khi dùng NE đơn độc trong các nghiên cứu khác như VANISH. (8.3%) ( $p = 0.77 > 0.05$ ). Kết quả này gợi ý rằng khi phối hợp với TP liều thấp (40mcg/h), truyền liên tục tình mạch, thì không làm tăng các tác dụng phụ hơn so với dùng NE đơn độc.

## V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân SNK, TP kết hợp NE giúp làm tăng chỉ số sức cản mạch hệ thống SVRI; tăng huyết áp trung bình, giảm tần số tim và giảm nhu cầu NE phải sử dụng. Có sự giảm nhẹ chỉ số tim CI và chỉ số co bóp cơ tim CFI sau dùng TP.

Tỉ lệ tác dụng phụ khi kết hợp NE với TP không khác biệt so với dùng NE đơn độc ở bệnh nhân SNK. ( $p = 0.77 > 0.05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312(1):90-92. doi:10.1001/jama.2014.5804
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021;49(11):e1063. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
3. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock*. 2004; 22(4): 314-319. doi:10.1097/01.shk.0000136097.42048.bd
4. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Critical Care*. 2012;16(4):R154. doi:10.1186/cc11469
5. Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1816-1825. doi:10.1007/s00134-018-5267-9
6. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *The Lancet*. 2002;359(9313):1210-1212. doi:10.1016/S0140-6736(02)08225-9
7. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009;13(4):R130. doi:10.1186/cc7990
8. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care*. 2011;15(5):R217. doi:10.1186/cc10453