

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ KHÍ DUNG BẰNG HEPARIN KẾT HỢP VỚI PULMICORT VÀ N-ACETYL CYSTEIN TRÊN BỆNH NHÂN BỎNG HÔ HẤP TẠI KHOA HỒI SỨC CẤP CỨU, BỆNH VIỆN BỎNG QUỐC GIA LÊ HỮU TRÁC

Ngô Tuấn Hưng, Nguyễn Hải An, Nguyễn Như Lâm
Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả khí dung bằng Heparin kết hợp với pulmicort và N-acetylcys trên bệnh nhân bỏng hô hấp tại khoa hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp trên 29 bệnh nhân (BN) bỏng người lớn có bỏng hô hấp tại Khoa Hồi sức cấp cứu/Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác từ tháng 08/2019 - 06/2020, được thông khí nhân tạo.

Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm:

Nhóm 1: Tiến hành khí dung Heparin kết hợp với Pulmicort và N-acetylcystein.

Nhóm 2: Khí dung Pulmicort và N-acetylcystein. So sánh trên các thời điểm ngày 1, ngày 3, ngày 7 sau khí dung.

Kết quả: Sau điều trị, nhóm khí dung có Heparin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm khí dung không có Heparin ($p < 0,05$). Tại ngày thứ ba sau thở máy, tỷ lệ PaO_2/FiO_2 cao hơn và điểm tổn thương phổi thấp hơn đáng kể ở nhóm khí dung có heparin ($p < 0,05$). Trong quá trình điều trị điểm tổn thương phổi ở nhóm khí dung có Heparin không có sự khác biệt ($p > 0,05$), trong khi ở nhóm khí dung không có heparin tăng đáng kể ($p < 0,05$). Giá trị tiêu cầu khác biệt không có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị cả hai nhóm ($p > 0,05$).

Kết luận: Khí dung bằng Heparin kết hợp với Pulmicort và N-acetylcystein cải thiện đáng kể độ giãn nở phổi tĩnh, không làm thay đổi điểm tổn thương phổi.

Từ khoá: bỏng, bỏng hô hấp, Heparin.

ABSTRACT

Object: Evaluating the efficacy of nebulized heparin combined with Pulmicort and N-acetylcysteine in burn patients with inhalation injury in Icu of Le Huu Trac National Burn Hospital.

Methods: A intervention study on 29 adult patients with inhalation injury and mechanical ventilation in the ICU - Le Huu Trac National Burn Hospital from 08/2019 to 06/2020.

The patients were randomized into two groups:

Group 1: Nebulised Heparin combined with Pulmicort and N-acetylcysteine.

Group 2: Nebulised Pulmicort and N-acetylcysteine. Comparing on the 1st, 3rd and 7th days after aerosol.

Results: The results showed that the compliance of the Heparin aerosolized group was statistically significantly higher than that of nebulizer without Heparin ($p < 0.05$). On the 3rd day after mechanical ventilation, the PaO₂/FiO₂ ratio was higher and the lung injury score was significantly lower in the heparin nebulized group ($p < 0.05$). There was no difference in lung injury in the Heparin nebulized group ($p > 0.05$), while in the non-Heparin nebulizer group significantly increased ($p < 0.05$). The platelet value difference was not statistically significant before and after treatment in both groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Nebulization with Heparin combined with Pulmicort and N-acetylcysteine significantly improved compliance, did not change the lung injury score.

Keywords: Burn, inhalation injury, Heparin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bong hô hấp là bệnh lý bong có tỷ lệ tử vong cao, liên quan đến sự xuất hiện và làm tăng tỷ lệ hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) trong bong [1], [2]. Rối loạn tuần hoàn phế quản cùng với sản phẩm độc peroxy nitrite được hình thành từ nitric oxide sau bong hô hấp gây tổn thương, tăng tính thấm màng phế nang - mao mạch.

Tổn thương biểu mô đường hô hấp, tăng dịch tiết đờm cùng với các cục máu đông dẫn đến tắc nghẽn phế quản, xẹp phổi. Liệu pháp khí dung có thể hạn chế được các tác động tiêu cực đó bằng cách đưa thuốc trực tiếp vào phổi. Nhiều nghiên cứu cho thấy Heparin đường khí dung cải thiện oxy hóa máu, giảm hình thành cục máu đông và giảm phù phổi [3], [4], [5]. Mặt khác, khi dùng đường khí dung, Heparin hạn chế hấp thu vào toàn thân và không

gây ra những thay đổi đáng kể các thông số đông máu hoặc số lượng tiểu cầu [6].

Ở Việt Nam, chưa có đánh giá nào về hiệu quả này trên bệnh nhân bong, mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi đánh giá hiệu quả liệu pháp khí dung heparin kết hợp với N-acetylcysteine (NAC) và Budesonide (Pulmicor) trong điều trị bệnh nhân thở máy do bong hô hấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp trên 29 bệnh nhân (BN) bong người lớn có bong hô hấp tại Khoa Hồi sức cấp cứu - Bệnh viện Bỏng Quốc Gia Lê Hữu Trác từ 08/2019 - 06/2020 được thông khí nhân tạo trên 3 ngày. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: **Nhóm 1** tiến hành khí dung Heparin kết hợp với Pulmicort và N-acetylcystein. **Nhóm 2** khí dung Pulmicort và N-acetylcystein. Liệu khí

dung Heprarin 10000 UI/lần, 3 lần/ngày [6]; Pulmicort 500mcg/lần, 3 lần/ngày; N-acetylcystein 300mg/lần, 3 lần/ngày.

Phương pháp chia nhóm: Sử dụng 15 phong bì dán kín có tờ giấy ghi ở trong phong bì là “phân bệnh nhân này vào nhóm 1” và 15 phong bì có tờ giấy ghi “phân bệnh nhân này vào nhóm 2”, và trộn các phong bì này một cách ngẫu nhiên cho vào một cái thùng. Khi gặp một bệnh nhân cần thông khí chúng tôi sẽ bốc một phong bì (chỉ bốc một lần, một phong bì) và tiến hành phân nhóm bệnh nhân theo phong bì bốc được. Nhóm 2 có một bệnh nhân bị loại do thở máy dưới 3 ngày.

So sánh hai nhóm về đặc điểm bệnh nhân gồm: Tuổi, giới, tác nhân bỏng, diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu. Đặc điểm thông khí nhân tạo theo thời điểm gồm: XQ phổi, áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP), tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, độ giãn nở phổi tĩnh (compliance), điểm tổn thương phổi (LIS - lung injury score); thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức cấp cứu.

Các thời điểm nghiên cứu: Thời điểm bắt đầu thông khí nhân tạo (N0), sau thông khí nhân tạo 3 ngày (N3), 7 ngày (N7).

Số liệu được phân tích trên phần mềm Stata 14.0, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2.1. Điểm tổn thương phổi

XQ phổi - tổn thương đông đặc nhu mô phổi	Tỷ lệ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	PEEP cm H ₂ O	Compliance (ml/cm H ₂ O)	Điểm
Không có	≥ 300	≤ 5	≥ 80	0
1/4 trường phổi	225 - 299	6 - 8	60 - 79	1
2/4 trường phổi	175 - 224	9 - 11	40 - 59	2
3/4 trường phổi	100 - 174	12 - 14	20 - 39	3
Toàn bộ trường phổi	< 100	≥ 15	≤ 19	4

Nguồn Allyson M. M. và cộng sự (2017) [7].

3. KẾT QUẢ

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Thông số		Nhóm 1 (n = 15)	Nhóm 2 (n = 14)	p
Tuổi		37,7 $\pm$ 2,7	42,2 $\pm$ 4,6	0,2
Giới, n (%)	Nữ	4 (26,7)	2 (14,3)	0,4
	Nam	11 (73,3)	12 (85,7)	
Diện tích bỏng, % DTCT		56,5 $\pm$ 5,8	57,4 $\pm$ 6,7	0,5
Diện tích bỏng sâu, % DTCT		33,3 $\pm$ 5,0	37 $\pm$ 5,7	0,3
Điểm APACHE II		11,1 $\pm$ 0,8	12,4 $\pm$ 0,8	0,1

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi, giới, các chỉ số tiên lượng giữa hai nhóm.

Bảng 3.2. Diễn biến tỷ lệ PaO₂/FiO₂

Thời điểm	Nhóm 1 (n = 15) Trung vị (Min-Max)	Nhóm 2 (n = 14) Trung vị (Min-Max)	p ¹
Ngày 1	289 (100 - 180)	263 (122 - 608)	0,8
Ngày 3	302 (150 - 506)	203 (54 - 356)	0,02
Ngày 7	245 (141 - 724)	230 (38 - 423)	0,09
p ²	0,74	0,15	

p¹: So sánh hai nhóm

p²: So sánh theo diễn biến cùng nhóm

Nhận xét: Ngày thứ ba sau thở máy, tỷ lệ PaO₂/FiO₂ ở nhóm 1 tăng và cao hơn đáng kể so với nhóm 2 (p < 0,05). Đến ngày thứ 7 không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Theo diễn biến điều trị ở cả hai nhóm không có sự khác biệt về tỷ lệ PaO₂/FiO₂.

Bảng 3.3. Diễn biến Compliance

Thời điểm	Nhóm 1 (n = 15) (Min ± SD)	Nhóm 2 (n = 14) (Min ± SD)	p ¹
Ngày 1	41 ± 3,8	39,1 ± 3,4	0,4
Ngày 3	40,1 ± 2,4	31,9 ± 2,5	0,01
Ngày 7	40,3 ± 3,3	29,2 ± 2,3	0,01
p ²	0,95	0,08	

p¹: So sánh hai nhóm

p²: So sánh theo diễn biến cùng nhóm

Nhận xét: Theo diễn biến điều trị không có sự khác biệt ở cả hai nhóm về compliance. Trong khi tại thời điểm ngày 3 và ngày 7, compliance ở nhóm 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2 (p < 0,05).

Bảng 3.4. Diễn biến điểm tổn thương phổi (LIS)

Thời điểm	Nhóm 1 (n = 15) Trung vị (Min-Max)	Nhóm 2 (n = 14) Trung vị (Min-Max)	p ¹
Ngày 1	4 (1 - 7)	4 (1 - 6)	0,8
Ngày 3	3 (1 - 7)	6,5 (2 - 15)	0,02
Ngày 7	5 (1 - 9)	5,5 (2 - 15)	0,06
p ²	0,58	0,01	

p¹: So sánh hai nhóm

p²: So sánh theo diễn biến cùng nhóm

Nhận xét: Tại thời điểm ngày thứ 3 và ngày thứ 7 sau thở máy LIS ở nhóm 1 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2 (p < 0,05). Trong quá trình điều trị LIS ở

nhóm 1 không có sự khác biệt ($p > 0,05$), trong khi ở nhóm 2 tăng đáng kể ($p < 0,05$).

Bảng 3.5. Diễn biến tiêu cầu huyết thanh

Thời điểm	Nhóm 1 (n = 15) Trung vị (Min -Max)	Nhóm 2 (n = 14) Trung vị (Min-Max)	p ¹
Ngày 1	93 (20 - 164)	119 (37 - 310)	0,04
Ngày 3	78 (15 - 255)	142 (12 - 481)	0,03
Ngày 7	68 (17 - 309)	125,5 (21 - 481)	0,01
p ²	0,9	0,9	

p¹: So sánh hai nhóm

p²: So sánh theo diễn biến cùng nhóm

Nhận xét: Tại tất cả các thời điểm nghiên cứu tiêu cầu nhóm 1 thấp hơn đáng kể so với nhóm 2 ($p < 0,05$). Nhưng khi so sánh diễn biến cùng nhóm, giá trị tiêu cầu khác biệt không có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị cả hai nhóm.

Bảng 3.6. Kết quả điều trị

Thông số		Nhóm 1 (n = 15)	Nhóm 2 (n = 14)	p
Thời gian thở máy, ngày*		17,4 ± 3,8	16 ± 3,0	0,4
Thời gian nằm hồi sức, ngày*		20 (16 - 82)	31 (17 - 38)	0,4
Kết quả, n (%)	Sống	7 (46,7)	5 (35,7)	0,6
	Tử vong	8 (53,3)	9 (64,3)	

* Tính cho bệnh nhân sống (nhóm 1, n = 7; nhóm 2, n = 5)

DTCT: Diện tích cơ thể

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian thở máy, thời gian nằm ICU và kết quả điều trị giữa hai nhóm.

4. BÀN LUẬN

Bong hô hấp gây ra các tổn thương đường khí đạo, giảm oxy hoá máu, làm tăng thêm 20% nguy cơ tử vong trên bệnh nhân bong [8]. Co thắt phế quản, rối loạn tuần hoàn mao mạch phế quản, tắc nghẽn phế quản lớn là những nguyên nhân chính góp phần quan trọng gây rối loạn chức năng thông khí phổi (mất một phần hoặc toàn bộ thông khí phế nang), tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Tổn thương biểu mô đường

hô hấp, tăng dịch tiết đờm cùng với các các tế bào viêm và fibrin dẫn đến tắc nghẽn phế quản, xẹp phổi. Trong đó vai trò của fibrin đặc biệt quan trọng, sự hiện diện của nó tạo thành các khối cứng trong đường thở, khó loại bỏ bằng động tác ho hay hút qua ống nội khí quản. Do vậy, dự phòng hoặc làm tan sự lắng đọng fibrin trong đường thở là rất quan trọng trong điều trị bong hô hấp [9].

Thuốc chống đông máu dạng khí dung (Heparin) kết hợp với N-acetylcystein và Pulmicort đã được đề xuất làm giảm sự lắng đọng fibrin trong đường thở, tuy nhiên có sự khác biệt giữa các báo cáo, nhiều tác giả cho thấy Heparin đường khí dung cải

thiện oxy hóa máu, giảm hình thành cục máu đông, giảm phù phổi, không làm nặng thêm tình trạng tổn thương phổi [3], [4], [5]; cũng có tác giả báo cáo khí dung bằng Heparin không cải thiện tỷ lệ PaO_2/FiO_2 [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.2, bảng 3.3 cho thấy ở ngày thứ ba sau thở máy, tỷ lệ PaO_2/FiO_2 , compliance nhóm khí dung có Heparin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm khí dung không có Heparin ($p < 0,05$); đến ngày thứ 7 sau thở máy, chỉ còn compliance cao hơn đáng kể ở nhóm khí dung có Heparin ($p < 0,05$) trong khi PaO_2/FiO_2 không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Theo diễn biến điều trị, không có sự khác biệt ở cả hai nhóm về tỷ lệ PaO_2/FiO_2 và compliance.

Điểm tổn thương phổi được tính dựa trên 4 thông số: Sự đông đặc phổi, tỷ lệ PaO_2/FiO_2 , PEEP và compliance [7]. Điểm càng cao sự tổn thương phổi càng lớn, tối đa 16 điểm. Kết quả bảng 3.3 thất tại thời điểm ngày thứ nhất, không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Sau điều trị, khi so sánh giữa hai nhóm, nhóm khí dung không có Heparin điểm tổn thương phổi cao hơn nhóm khí dung có Heparin, cao hơn có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau thở máy 3 ngày ($p < 0,05$).

Theo diễn biến điều trị, nhóm khí dung không có Heparin, điểm tổn thương phổi tăng đáng kể ($p < 0,05$), trong khi nhóm khí dung có heparin không có sự khác biệt.

Một trong những biến chứng hay gặp phải khi dùng Heparin là làm tăng nguy cơ chảy máu. Điều này cũng có sự khác biệt giữa các báo cáo, nhiều báo cáo nhận định khi dùng heparin đường khí dung, Heparin hạn chế hấp thu vào toàn thân và không

gây ra những thay đổi đáng kể các thông số đông máu hoặc số lượng tiểu cầu [4], [6]; bên cạnh đó, cũng có tác giả cho rằng sử dụng Heparin làm tăng nguy cơ chảy máu vết thương, tăng thời gian APTT [10].

Kết quả của chúng tôi tại bảng 3.5 thấy, tại tất cả các thời điểm nghiên cứu nhóm khí dung không có Heparin đều cao hơn đáng kể nhóm khí dung có Heparin ($p < 0,05$), nhưng ở cả hai nhóm đều không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu trước và sau điều trị.

Nguyên nhân có thể do, tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều là các bệnh nhân bông nặng (diện tích bông trung bình: nhóm khí dung có Heparin là $56,5 \pm 5,8$; nhóm khí dung không có Heparin là $57,4 \pm 6,7$), bông hô hấp kèm theo biến chứng sốc bông khi vào viện, (giảm tiểu cầu là một triệu chứng của bệnh nhân sốc bông). Do đó, chúng tôi đề xuất cần nghiên cứu với một số lượng bệnh nhân lớn hơn để đánh giá nguy cơ chảy máu khi sử dụng heparin đường khí dung.

5. KẾT LUẬN

Khí dung bằng Heparin kết hợp với Pulmicort và N-acetylcystein cải thiện đáng kể độ giãn nở phổi tĩnh, không làm thay đổi điểm tổn thương phổi. Điểm tổn thương phổi tăng so với thời điểm ban đầu thở máy ở nhóm khí dung không có Heparin ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149 (3), 818-824.

2. **Bhadade R., De Souza R., Harde M.et al.** (2011). Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS. *Journal of postgraduate medicine*, 57 (4), 286.
3. **Enkhbaatar P., Cox R. A., Traber L. D.et al.** (2007). Aerosolized anticoagulants ameliorate acute lung injury in sheep after exposure to burn and smoke inhalation. *Critical care medicine*, 35 (12), 2805-2810.
4. **Tasaki O., Mozingo D. W., Dubick M. A.et al.** (2002). *Effects of Heparin and Lisofylline on Pulmonary Function Following Smoke Inhalation Injury in an Ovine Model*, ARMY INST OF SURGICAL RESEARCH FORT SAM HOUSTON TX,
5. **Holt J., Saffle J. R., Morris S. E.et al.** (2008). Use of inhaled heparin/N-acetylcystine in inhalation injury: does it help? *Journal of burn care & research*, 29 (1), 192-195.
6. **Elsharnouby N. M., Eid H. E., Abou Elezz N. F.et al.** (2014). Heparin/N-acetylcystine: an adjuvant in the management of burn inhalation injury: a study of different doses. *Journal of critical care*, 29 (1), 182. e181-182. e184.
7. **McIntire A. M., Harris S. A., Whitten J. A.et al.** (2017). Outcomes following the use of nebulized heparin for inhalation injury (HIHI Study). *Journal of burn care & research*, 38 (1), 45-52.
8. **Sterner J. B., Zanders T. B., Morris M. J.et al.** (2009). Inflammatory mediators in smoke inhalation injury. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*, 8 (1), 63-69.
9. **Enkhbaatar P., Herndon D. N., Traber D. L.** (2009). Use of nebulized heparin in the treatment of smoke inhalation injury. *Journal of burn care & research*, 30 (1), 159-162.
10. **Glas G. J., Horn J., Binnekade J. M.et al.** (2020). Nebulized heparin in burn patients with inhalation trauma-safety and feasibility. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (4), 894.