

LIỀU ĐIỀU TRỊ VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PROPRANOLOL TRÊN BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN BỎNG NẶNG

Phan Quốc Khánh¹, Nguyễn Như Lâm²

¹Bệnh viện Quân Y 4/Quân khu IV

²Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu này là xác định liều điều trị trung bình, các yếu tố ảnh hưởng đến liều điều trị và tác dụng không mong muốn của Propranolol trên 62 bệnh nhân người lớn bỏng nặng. Kết quả cho thấy, để đạt được mục tiêu giảm nhịp tim 15 - 20%, liều điều trị Propranolol là $1,85 \pm 0,52/\text{kg/ngày}$. Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được gồm nhịp tim chậm (1,6%), hạ huyết áp (11,3%), hạ glucose máu (17,74%). Tuổi, giới tính, diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu không ảnh hưởng đến liều Propranolol.

Từ khoá: Bỏng nặng, Propranolol, an toàn,

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the average dose, influence factors and side effects of Propranolol on severely adult burn patients. The results showed that to achieve the goal to reduce heart rate 15 - 20%, the average dose of propranolol was $1.85 \pm 0.52/\text{kg/day}$. Recorded side effects include bradycardia (1.6%), hypotension (11.35%), hypoglycemia (17.74%). Age, gender, burn extent, deep burn area did not influence Propranolol dose.

Keywords: Severe burn, Propranolol, safety, adult

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng chuyển hóa ở bệnh nhân bỏng thường bắt đầu từ ngày thứ ba sau bỏng với mức độ được coi là lớn nhất so với bất kỳ loại chấn thương hay phẫu thuật nào khác. Hậu quả của tăng chuyển hóa là làm

tăng nhu cầu năng lượng, suy giảm miễn dịch, tăng nguy cơ nhiễm trùng, làm chậm quá trình liền vết thương, kéo dài thời gian hồi phục, gia tăng chi phí điều trị, suy đa tạng và tử vong [1]. Propranolol là thuốc chẹn beta không chọn lọc được chỉ định điều trị tăng chuyển hoá sau bỏng, đã được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi và an toàn ở trẻ em bỏng nặng.

Trên bệnh nhân người lớn bỏng nặng đã có một số nghiên cứu nhưng chưa có sự thống nhất về liều lượng, đặc biệt là về tính an toàn khi sử dụng Propranolol [2, 3].

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Như Lâm, Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác

Email: lamnguyenau@yahoo.com

Ngày nhận bài: 01/11/2021; Ngày phản biện:

07/11/2021; Ngày duyệt bài: 30/11/2021

<https://doi.org/10.54804/yhthvb.5.2021.72>

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định liều trung bình, các yếu tố ảnh hưởng và tác dụng không mong muốn của Propranolol trên bệnh nhân người lớn bỏng nặng điều trị tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu trên 62 bệnh nhân người lớn bỏng nặng điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia từ tháng 8 năm 2016 đến tháng 8 năm 2018 với các tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi từ 16 đến 60 tuổi, vào viện trong vòng 72h đầu sau bỏng, diện tích bỏng $\geq 20\%$ diện tích cơ thể. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: Chấn thương hoặc bệnh kết hợp, có chống chỉ định sử dụng thuốc Propranolol (dị ứng với propranolol, nhịp xoang chậm (< 60 nhịp/phút), block nhĩ thấp độ 2 - 3, hen phế quản, hội chứng raynaud, nhược cơ, phụ nữ có thai, cho con bú).

Propranolol biệt dược là Dorocardyl (công ty Domesco) hàm lượng 40mg/viên, được sử dụng theo đường uống hoặc bơm qua sonde dạ dày theo phác đồ của nhóm tác giả Herdon DN và cộng sự 2012 với mục tiêu làm giảm khoảng 15 - 20% nhịp tim so với trước khi dùng Propranolol [4].

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu (n = 62)

Đặc điểm	Trung bình	Min - Max
Tuổi (năm)	35,87 \pm 9,43	17 - 57
Nam/nữ	46/16	
Diện tích bỏng (% DTCT)	50,05 \pm 19,68	20 - 96
Diện tích bỏng sâu (% DTCT)	19,35 \pm 18,30	0 - 74
Thời gian nhập viện sau bỏng (giờ)	6,45 \pm 7,05	1 - 45

DTCT: Diện tích cơ thể.

Thời điểm sử dụng Propranolol từ ngày thứ 3 sau bỏng và kết thúc khi bệnh nhân ra viện hoặc tử vong. Liều khởi đầu 20mg/lần, 3 lần/ngày, theo dõi liên tục tình trạng nhịp tim, huyết áp động mạch để điều chỉnh liều Propranolol: Khi nhịp tim chậm (< 60 lần/phút) hoặc huyết áp tối đa giảm (< 90 mmHg); dừng thuốc trong vòng 16 giờ (bỏ qua lần dùng tiếp theo), sau đó tiếp tục dùng lại với liều bằng một nửa liều ban đầu, tăng dần liều để đạt được mục tiêu giảm 15 - 20% nhịp tim trong 48 giờ tiếp theo. Khi nhịp tim không đạt mục tiêu sau 8 giờ, liều Propranolol tiếp theo được sử dụng là 40mg, theo dõi, điều chỉnh liều Propranolol để đạt được mục tiêu giảm 15 - 20% nhịp tim trong 48 giờ tiếp theo.

Các chỉ tiêu theo dõi, đánh giá bao gồm: Liều dùng Propranolol (cao nhất, thấp nhất, trung bình), thời gian dùng, các tác dụng không mong muốn của Propranolol như chậm nhịp tim (< 60 lần/phút), hạ huyết áp (huyết áp tối đa < 90 mmHg hoặc huyết trung bình < 65 mmHg), co thắt khí phế quản, hạ glucose máu ($< 3,9$ mmo/l) trong vòng 28 ngày sau bỏng. Số liệu được thu thập, xử lý thống kê trên phần mềm Stata 14.0, giá trị p $< 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Nhận xét: Trong số 62 bệnh nhân nghiên cứu có 46 là nam giới, diện tích bông trung bình là $50,05 \pm 19,68\%$ diện tích cơ thể (DTCT), diện tích bông sâu

trung bình là $19,35 \pm 18,30\%$ DTCT. Có 6 bệnh nhân bông hô hấp, thời gian nhập viện đều trước 48 giờ sau bông.

Bảng 2. Liều dùng và thời gian dùng Propranolol

Chỉ tiêu	Trung bình (n = 62)	Min	Max
Liều trung bình (mg/kg/ngày)	$1,85 \pm 0,52$	0,79	3,25
Liều cao nhất (mg/kg/ngày)	$1,97 \pm 0,59$	0,82	3,9
Thời gian dùng (ngày)	$25,83 \pm 13,77$	4	58
Tổng liều (mg/bệnh nhân)	$2866,45 \pm 1768,41$	200	7540

Nhận xét: Liều Propranolol trung bình là $1,85 \pm 0,52$ mg/kg, liều cao nhất là $3,9$ mg/kg/ngày. Thời gian sử dụng thuốc trung bình là $25,83 \pm 13,77$ ngày, ngắn nhất là 4 ngày, dài nhất là 58 ngày.

Nhận xét: Trong quá trình sử dụng Propranolol, có 01 bệnh nhân (1,6%) chậm nhịp tim, 07 bệnh nhân (11,3%) có ít nhất một liều Propranolol gây tụt huyết áp và 11 bệnh nhân (17,74%) có ít nhất 1 liều Propranolol gây hạ glucose máu. Các bệnh nhân này đều ổn định sau khi tạm dừng Propranolol, bổ sung dịch truyền, dinh dưỡng và sử dụng thuốc vận mạch liều thấp. Không có trường hợp nào bị co thắt khí phế quản hoặc các tác dụng không mong muốn khác. Tổng số lần tạm dừng liều Propranolol để điều chỉnh là 07 lần chiếm 11,3%.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn khi dùng Propranolol

Chỉ tiêu đánh giá	Số lượng	Tỷ lệ %
Tụt huyết áp	7	11,9
Nhịp tim chậm	1	1,6
Hạ glucose máu	11	17,7
Co thắt khí phế quản	0	0
Có ít nhất 1 lần tạm dừng	7	11,3

Bảng 4. Liên quan giữa liều Propranolol (mg/kg/d) và một số yếu tố

Chỉ tiêu	Phân nhóm	Liều trung bình	95%CI	p
Giới tính	Nam (n = 46)	$1,84 \pm 0,35$	1,73 - 1,94	0,76
	Nữ (n = 16)	$1,89 \pm 0,86$	1,42 - 2,34	
Tuổi	< 40 (n = 24)	$1,87 \pm 0,57$	1,63 - 2,11	0,87
	40 - 60 (n = 38)	$1,84 \pm 0,50$	1,68 - 2,01	
Diện tích bông	< 50% DTCT (n = 37)	$1,92 \pm 0,35$	1,79 - 2,04	0,25
	$\geq 50\%$ DTCT (n = 25)	$1,76 \pm 0,70$	1,47 - 2,05	
Diện tích bông sâu	< 20% DTCT (n = 33)	$1,93 \pm 0,34$	1,81 - 2,06	0,19
	$\geq 20\%$ DTCT (n = 29)	$1,76 \pm 0,67$	1,50 - 2,01	

Nhận xét: Liều trung bình của Propranolol để đạt được mục tiêu điều trị ở bệnh nhân người lớn không khác nhau

đáng kể giữa các nhóm tuổi, giới tính, diện tích bông, diện tích bông sâu ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Trong y học, Propranolol được chỉ định cho các bệnh nhân tăng huyết áp, đau thắt ngực do xơ vữa động mạch vành, loạn nhịp tim (loạn nhịp nhanh trên thất...), nhồi máu cơ tim, đau nửa đầu, run vô căn, bệnh cơ tim phì đại hẹp đường ra thất trái, u tế bào ưa crom, sau nhồi máu cơ tim cấp, điều trị hỗ trợ loạn nhịp và nhịp nhanh ở người bệnh cường giáp ngắn ngày (2 - 4 tuần), ngăn chặn chảy máu tái phát ở người bệnh tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giãn tĩnh mạch thực quản. Về liều lượng, tùy theo bệnh lý và cũng phải điều chỉnh cho phù hợp.

Ví dụ, trong điều trị tăng huyết áp, liều khởi đầu: 20 - 40mg/lần, 2 lần/ngày, liều thông thường có hiệu quả: 160 - 480mg hàng ngày. Đau thắt ngực: 80 - 320mg/ngày tùy theo cá thể, chia làm 2 hoặc 3, 4 lần trong ngày, thường phối hợp với Nitroglycerin. Loạn nhịp: 10 - 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Tăng năng giáp: Liều từ 10 - 40mg, ngày uống 3 hoặc 4 lần

Bỏ nặng gây rối loạn chức năng nhiều cơ quan, tổ chức cơ thể trong đó có tim mạch. Bỏ làm tăng nhịp tim, tăng cung lượng tim, dẫn đến giảm hiệu quả tiêu thụ ô xy của cơ tim và gây suy tim. Propranolol đã được nghiên cứu và sử dụng cho đối tượng trẻ em bỏ nặng với hiệu quả tốt. Đối với bệnh nhân bỏ người lớn, còn chưa thống nhất liều sử dụng, và có nhiều báo cáo khác nhau về tỷ lệ các tác dụng không mong muốn.

Kết quả điều tra của Lecompte MT và cộng sự năm 2017 trên 83 trung tâm bỏ tại Hoa Kỳ cho thấy, có 60,5% trung tâm bỏ sử dụng Propranolol cho bệnh nhân bỏ, đa số các trung tâm (60,8%) dùng Propranolol ở bệnh nhân bỏ > 20%

DTCT với liều dao động từ 10 - 40mg ở người lớn tuy nhiên 39% số trung tâm cho rằng hiệu quả điều trị của Propranolol là "không chắc chắn" [5].

Về liều lượng Propranolol cho bệnh nhân bỏ người lớn, mục tiêu của các nghiên cứu đặt ra về huyết động đều là giảm nhịp tim xuống 15 - 20% so với trước khi dùng. Các báo cáo cho thấy, để đạt được mục tiêu, liều lượng và chế độ sử dụng Propranolol khác nhau giữa các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của Mohammadi AA và cộng sự, liều Propranolol giao động từ 1 - 1,98mg/kg/ngày, chia làm sáu lần [6].

Trong khi đó, liều Propranolol trong nghiên cứu của Brown DA và đồng nghiệp là 0,46mg/kg/ngày (dao động từ 0,1 đến 3,8mg/kg/ngày) với liều tối đa 0,61 mg/kg/ngày được chia làm 4 lần để đạt mục tiêu điều trị giảm 25% nhịp tim [7].

Trong khi đó, nghiên cứu của Ali A và cộng sự xác định được liều Propranolol trung bình là $3,3 \pm 3,0$ mg/kg/ngày [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, để đạt được mục tiêu giảm nhịp tim 15 - 20%, liều trung bình là $1,9 \pm 0,5$ mg kg/ngày và liều Propranolol cũng không bị ảnh hưởng bởi giới tính, tuổi và mức độ bỏ.

Một trong những vấn đề đáng quan tâm nhất khi sử dụng Propranolol ở bệnh nhân bỏ người lớn là tác dụng không mong muốn. Propranolol đã được sử dụng cho nhiều đối tượng bệnh nhân không bị bỏ với các tác dụng phụ thường gặp bao gồm hạ huyết áp, nhịp tim chậm, hạ đường huyết, co thắt phế quản.

Ngoài ra, Propranolol có thể gây ra các phản ứng đe dọa tính mạng như phù phổi, sốc và block tim hoàn toàn. Trên bệnh nhân bỏ trẻ em, Propranolol được xác

nhận là an toàn trong khi ở bệnh nhân bỏng người lớn còn có những báo cáo khác nhau. Brown DA và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ hạ huyết áp là 72%, tỷ lệ nhịp tim chậm là 15% và phải tạm dừng ít nhất một lần ở 32% bệnh nhân khi dùng Propranolol cho bệnh nhân bỏng người lớn [7].

Trong khi đó Ali A và cộng sự chỉ ra rằng tỷ lệ hạ huyết áp, nhịp tim chậm, thiếu máu cục bộ ở nhóm dùng Propranolol cao hơn không có ý nghĩa so với ở nhóm chúng [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hạ huyết áp là 11,9%, nhịp tim chậm 1,6% và hạ glucose máu là 17,7% sau khi dùng Propranolol. Tỷ lệ hạ đường máu ở các nghiên cứu cũng khác nhau giữa các nghiên cứu. Lý do cho các kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu có thể là do cỡ mẫu, chế độ liều lượng và mức độ bỏng khác nhau giữa các nghiên cứu. Do vậy, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác liều và tính an toàn khi sử dụng Propranolol cho bệnh nhân người lớn bỏng nặng.

5. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng, để đạt mục tiêu giảm nhịp tim 15 - 20% so với ban đầu, liều điều trị trung bình của Propranolol đường uống là $1,85 \pm 0,52$ mg/kg/ngày. Tác dụng không mong muốn chủ yếu là hạ glucose máu (17,74%), tụt huyết áp (11,3%). Liều điều trị không phụ thuộc giới tính, tuổi và mức độ bỏng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jeschke MG.** Postburn hypermetabolism: past, present, and future. *Journal of Burn Care & Research.* 2016; 37(2): 86 - 96.
2. **Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al.** Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *New England Journal of Medicine.* 2001; 345(17): 1223 - 1229.
3. **Manzano-Nunez R, Garcia-Perdomo HA, Ferrada P, et al.** Safety and effectiveness of propranolol in severely burned patients: systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2017; 12: 11.
4. **Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC, et al.** Long-term propranolol use in severely burned pediatric patients: a randomized controlled study. *Annals of surgery.* 2012; 256(3):402 - 411.
5. **LeCompte MT, Rae L, Kahn SA.** A survey of the use of propranolol in burn centers: Who, what, when, why. *Burns.* 2017; 43(1): 121 - 126.
6. **Mohammadi AA, Bakhshaeekia A, Alibeigi P, et al.** Efficacy of propranolol in wound healing for hospitalized burn patients. *J Burn Care Res.* 2009; 30(6):1013 - 1017.
7. **Brown DA, Gibbons J, Honari S, et al.** Propranolol dosing practices in adult burn patients: implications for safety and efficacy. *Journal of Burn Care & Research.* 2016; 37(3): e218 - e226.
8. **Ali A, Herndon DN, Mamachen A, et al.** Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Crit Care* 2015; 19(1): 217.