



**KHOA TIÊU HOÁ**

# **HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH LÝ TIÊU HOÁ THƯỜNG GẶP**

(tài liệu lưu hành nội bộ)

**LƯU Ý: BẢN CHƯA CHÍNH THỨC**

Năm 2017

## MỤC LỤC

1	HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN .....	3
2	HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ DIỆT HELICOBACTER PYLORI.....	11
3	XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ TRÊN KHÔNG DO TĂNG ÁP LỰC TĨNH MẠCH CỬA	20
4	CHỨNG KHÓ TIÊU CHỨC NĂNG.....	31
5	VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TÍNH .....	38
6	VIÊM GAN VIRUS C .....	48
7	HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ XƠ GAN .....	69
8	XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ DO TĂNG ÁP LỰC TĨNH MẠCH CỬA.....	73
9	ĐIỀU TRỊ CỔ TRƯỞNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN.....	80
10	ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG NHIỄM TRÙNG DỊCH CỔ TRƯỞNG .....	84
11	SUY THẬN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN.....	88
12	HÔN MÊ GAN.....	94
13	UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN .....	100
14	BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU .....	110
15	ÁP XE GAN NHIỄM KHUẨN .....	117
16	ĐIỀU TRỊ ÁP XE GAN AMIP.....	125
17	ĐIỀU TRỊ ÁP XE GAN DO SÁN LÁ GAN LỚN.....	127
18	NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG MẬT .....	129
19	VIÊM TUY CẤP.....	134
20	VIÊM TUY MẠN .....	143
21	HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ THẤP .....	153
22	TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ, TỒN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG .....	160
23	VIÊM LOÉT ĐẠI TRỰC TRÀNG CHẢY MÁU .....	171

# 1 HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN

Bác sĩ Nguyễn Thế Phương

## ĐỊNH NGHĨA

- Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) là những triệu chứng khó chịu ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, gây tổn thương hoặc biến chứng, do trào ngược dịch dạ dày lên thực quản, hầu họng, có/không vào đường hô hấp.
- Viêm thực quản trào ngược (EE – erosive esophagitis): các tổn thương trợt phát hiện qua nội soi, có/không xuất hiện các triệu chứng GERD. Mức độ viêm được đánh giá theo phân loại Los Angeles (LA).
- Bệnh trào ngược dạ dày thực quản không tổn thương (NERD): xuất hiện các triệu chứng khó chịu do trào ngược nhưng không có tổn thương niêm mạc thực quản trên nội soi thông thường và đáp ứng với điều trị ức chế acid. Đây là thể lâm sàng thường gặp nhất của GERD.
- Barrett thực quản (BE) là các tổn thương dị sản ruột dạng cột phát hiện trên nội soi và chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Barrett thực quản đoạn ngắn (short-segment BE) khi tổn thương <3cm, thường gặp ở người da vàng, ít nguy cơ ác tính. Barrett thực quản đoạn dài (long-segment BE) khi tổn thương  $\geq$ 3cm, thường gặp người da trắng, có nguy cơ ác tính, là biến chứng của GERD.
- Trào ngược dạ dày ngoài thực quản (extraesophageal GERD) là những triệu chứng xuất hiện ngoài thực quản của GERD bao gồm ho kéo dài, viêm thanh quản mạn, hen phế quản, mòn men răng; hoặc có liên quan với GERD bao gồm viêm hầu họng mạn, viêm xoang, xơ hoá phổi tiên phát, viêm tai giữa tái phát.

## ĐIỀU TRỊ:

### 1.1.1 Nguyên tắc điều trị:

- Thay đổi chế độ sinh hoạt, ăn uống.
- Loại bỏ, giảm bớt các yếu tố nguy cơ.
- Liệu trình điều trị hạ bậc với mục tiêu giảm triệu chứng, tăng chất lượng cuộc sống, ngăn ngừa tái phát và biến chứng.

### 1.1.2 Thay đổi chế độ ăn uống và sinh hoạt:

- Giảm cân nếu có thừa cân hoặc béo phì.
- Không ăn quá no, tránh ăn tối quá muộn.

- Không sử dụng nhiều đồ uống có gas, chocolate, đồ ăn cay nóng, rượu bia, cafe.
- Nằm đầu cao khi ngủ.
- Tránh các yếu tố nguy cơ của GERD nếu có.

### **1.1.3 Các thuốc sử dụng trong điều trị GERD:**

- Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là lựa chọn hàng đầu khi điều trị GERD. PPI thường được dùng trước bữa ăn 30 – 60 phút. Dùng kéo dài có thể tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hoá (*Clostridium difficile*), gãy xương, tăng nguy cơ biến chứng ở bệnh nhân xơ gan. Cần nhắc điều trị diệt *H.Pylori* trước điều trị PPI kéo dài ở BN có viêm teo dạ dày, dị sản ruột.
- Thuốc ức chế thụ thể H<sub>2</sub> của histamin (H<sub>2</sub>RA) dùng đơn độc hoặc phối hợp với PPI và antacid, dùng trước khi ngủ nếu có trào ngược về đêm. Lưu ý tác dụng tăng acid hồi ứng sau khi dùng H<sub>2</sub>RA.
- Thuốc trung hoà acid (antacid, alginate-antacid) thường phối hợp với PPI làm giảm nhanh triệu chứng, hoặc dùng đơn độc với GERD nhẹ.
- Thuốc hỗ trợ vận động (prokinetic): metoclopramide, domperidone không khuyến cáo do có ít bằng chứng chứng minh hiệu quả, và có tác dụng phụ trên tim mạch.
- Baclofen thường sử dụng khi điều trị PPI thất bại, là một thuốc đối vận GABA có tác dụng ức chế sự giãn đột ngột cơ thắt thực quản dưới (LES) qua đó làm giảm trào ngược sau ăn. Nhiều tác dụng phụ: gây buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, mệt mỏi.

### **1.1.4 Các liệu trình điều trị:**

#### **1.1.4.1 Liệu trình điều trị tiêu chuẩn (dài hạn):**

- PPI uống 1 lần/ngày trong 8 -12 tuần.
- PPI uống 2 lần/ngày trong 8 -12 tuần nếu triệu chứng không hết hoặc giảm ít.

#### **1.1.4.2 Điều trị duy trì (ngắn hạn):**

- PPI uống 1 lần/ngày trong 4 tuần.
- Có thể kết hợp với antacid hoặc H<sub>2</sub>RA.

#### **1.1.4.3 Điều trị theo nhu cầu (on-demand therapy):**

- Thường dùng trong 1 tuần hoặc ít hơn với mục tiêu giảm triệu chứng với chi phí tối thiểu.

- Kết hợp PPI uống 1 lần/ngày với antacid hoặc alginate-antacid.
- Kết hợp PPI uống 1 lần buổi sáng với H2RA trước khi ngủ nếu có triệu chứng trào ngược về đêm.

### **1.1.5 Điều trị cụ thể:**

#### **1.1.5.1 Điều trị triệu chứng:**

- Áp dụng cho trường hợp trào ngược nhẹ, triệu chứng xuất hiện <2 lần/tuần.
- Antacid hoặc alginate-antacid khi xuất hiện triệu chứng.
- PPI uống 1 lần/ngày trong 1 tuần.

#### **1.1.5.2 Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản không tổn thương (NERD):**

- Điều trị theo nhu cầu (on-demand therapy).
- Nếu không cải thiện, sử dụng điều trị tiêu chuẩn (standard therapy) PPI 1 lần/ngày trong 8 tuần có/không phối hợp với antacid. Đánh giá lại, nếu đỡ chuyển sang phác đồ duy trì PPI 1 lần/ngày trong 4 tuần và/hoặc điều trị theo triệu chứng.
- Nếu điều trị tiêu chuẩn thất bại (xem mục 2.5.4)

#### **1.1.5.3 Viêm trào ngược dạ dày – thực quản (EE):**

- Điều trị tiêu chuẩn (standard therapy) PPI 1 lần/ngày trong 8 tuần có/không phối hợp với antacid. Có thể lặp lại với liều PPI 2 lần/ngày nếu không hiệu quả.
- Nếu điều trị tiêu chuẩn thất bại (xem mục 1.1.5.4).

#### **1.1.5.4 GERD tái phát:**

- GERD tái phát được định nghĩa trong trường hợp thất bại khi dùng liều PPI 2 lần/ngày với liệu trình điều trị tiêu chuẩn.
- Tối ưu hoá điều trị PPI (xem mục 1.1.5.5)
- Cân nhắc phối hợp thêm Baclofen với liều từ 5 – 20mg 3 lần/ngày. Lưu ý tác dụng phụ gây buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi.

#### **1.1.5.5 Đánh giá đáp ứng điều trị PPI:**

- Đáp ứng hoàn toàn (complete response): Hết triệu chứng sau 8 tuần điều trị tiêu chuẩn.
- Đáp ứng một phần (partial response): Không hết triệu chứng sau 8 tuần điều trị tiêu chuẩn.
- Điều trị thất bại: Không hết triệu chứng sau 8 tuần điều trị PPI 2 lần/ngày

#### 1.1.5.6 Một số lưu ý khi điều trị PPI thất bại:

- Chẩn đoán sai: thường nhầm với chứng ợ nóng chức năng.
- Bệnh nhân không tuân thủ liệu trình điều trị.
- Thời gian uống PPI không thích hợp: tốt nhất uống trước bữa ăn 30 – 60 phút.
- Liều PPI không đủ.
- Sinh khả dụng của thuốc thấp (với những người có genotype chuyển hoá nhanh).
- Trào ngược thực quản – dạ dày – tá tràng, trào ngược không acid, trào ngược dịch mật.
- Chậm làm rỗng dạ dày, tắc nghẽn cơ học dạ dày – tá tràng.
- Tăng nhạy cảm thực quản.
- Rối loạn tâm lý phù hợp.
- Cân nhắc điều trị diệt H.Pylori trước điều trị PPI kéo dài.

#### 1.1.6 Điều trị một số trường hợp, biến chứng của GERD

##### 1.1.6.1 GERD và phụ nữ có thai:

- Thay đổi chế độ ăn uống và sinh hoạt: Chia nhỏ bữa ăn (cách 3h), ăn bữa cuối cách 3h trước khi ngủ. Kê cao gối khi ngủ.
- Antacid: Tránh sử dụng chế phẩm có magie hoặc natri bicarbonat.
- Sucralfate chỉ dùng cho phụ nữ có thai, không có chỉ định trong điều trị GERD ở những đối tượng khác.
- H2RA và PPI : phân loại nhóm B theo FDA, có thể cân nhắc sử dụng vì không đủ bằng chứng chứng minh tác dụng có hại trên phụ nữ có thai.

##### 1.1.6.2 Barrett thực quản:

- Phân loại Barrett thực quản theo phân loại Prague (Xem phụ lục 3).
- Barrett thực quản không có loạn sản hoặc dị sản ruột, cần theo dõi bằng nội soi mỗi 3 – 5 năm.
- Barrett thực quản có loạn sản độ thấp, cần cân nhắc giữa điều trị và theo dõi.
  - + Điều trị: Cắt niêm mạc qua nội soi (EMR, ESD) với tổn thương lồi, đốt (APC, RFA) với tổn thương phẳng – lõm.
  - + Theo dõi: nội soi + sinh thiết mỗi 6 tháng nếu không điều trị.
- Barrett thực quản có loạn sản độ cao: cắt niêm mạc qua nội soi và/hoặc phẫu thuật.

- PPI sử dụng với mục đích giảm triệu chứng và lành niêm mạc, ít ảnh hưởng đến quá trình tiến triển loạn sản niêm mạc.

### 1.1.6.3 GERD ngoài thực quản:

- Chẩn đoán GERD ngoài thực quản còn nhiều khó khăn do hạn chế về thiết bị chẩn đoán tại Việt Nam. Chủ yếu dựa vào đánh giá đáp ứng với điều trị PPI.
- Điều trị GERD ngoài thực quản phụ thuộc vào có/không triệu chứng lâm sàng GERD, có/không viêm thực quản trào ngược (phát hiện qua nội soi).
- Áp dụng điều trị tiêu chuẩn PPI 1 hoặc 2 lần/ngày trong 8 tuần. Nếu thất bại, cần tham vấn chuyên gia để quyết định điều trị tiếp.

### 1.1.7 Chỉ định phẫu thuật GERD:

- Chỉ định phẫu thuật rất hạn hẹp trong điều trị GERD.
- Phẫu thuật được đặt ra trong trường hợp:
  - + Thoát vị hoành khe lớn.
  - + Thất bại điều trị PPI nhiều lần, dị ứng với các thuốc điều trị GERD.
- Cần chẩn đoán loại trừ tất cả các bệnh lý khác trước khi chỉ định phẫu thuật với GERD.

### Tài liệu tham khảo

1. *Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. WGO. Update 10/2015.*
2. Philip O. Katz, Lauren B. Gerson and Marcelo F. Vela. **Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease.** *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328.
3. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. **Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus.** *Gut* 2016;65:1402–1415.
4. Nimish Vakil, Sander V. van Zanten, Peter Kahrilas, John Dent, Roger Jones, and the Global Consensus Group. **The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus.** *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–1920.
5. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, et al. **British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus.** *Gut* 2014;63:7–42.

## PHỤ LỤC

### 1. Phân loại Los Angeles:

Độ	Tổn thương trên nội soi
0	Không có các tổn thương niêm mạc
A	Có ít nhất 1 vết trợt niêm mạc với chiều dài < 5mm, khu trú trên nếp niêm mạc
B	Có ít nhất 1 vết trợt niêm mạc với chiều dài > 5mm nhưng các vết trợt không hội tụ với nhau
C	Các vết trợt hội tụ với nhau song không vòng theo chu vi thực quản
D	Tổn thương trên 75% chu vi lòng thực quản

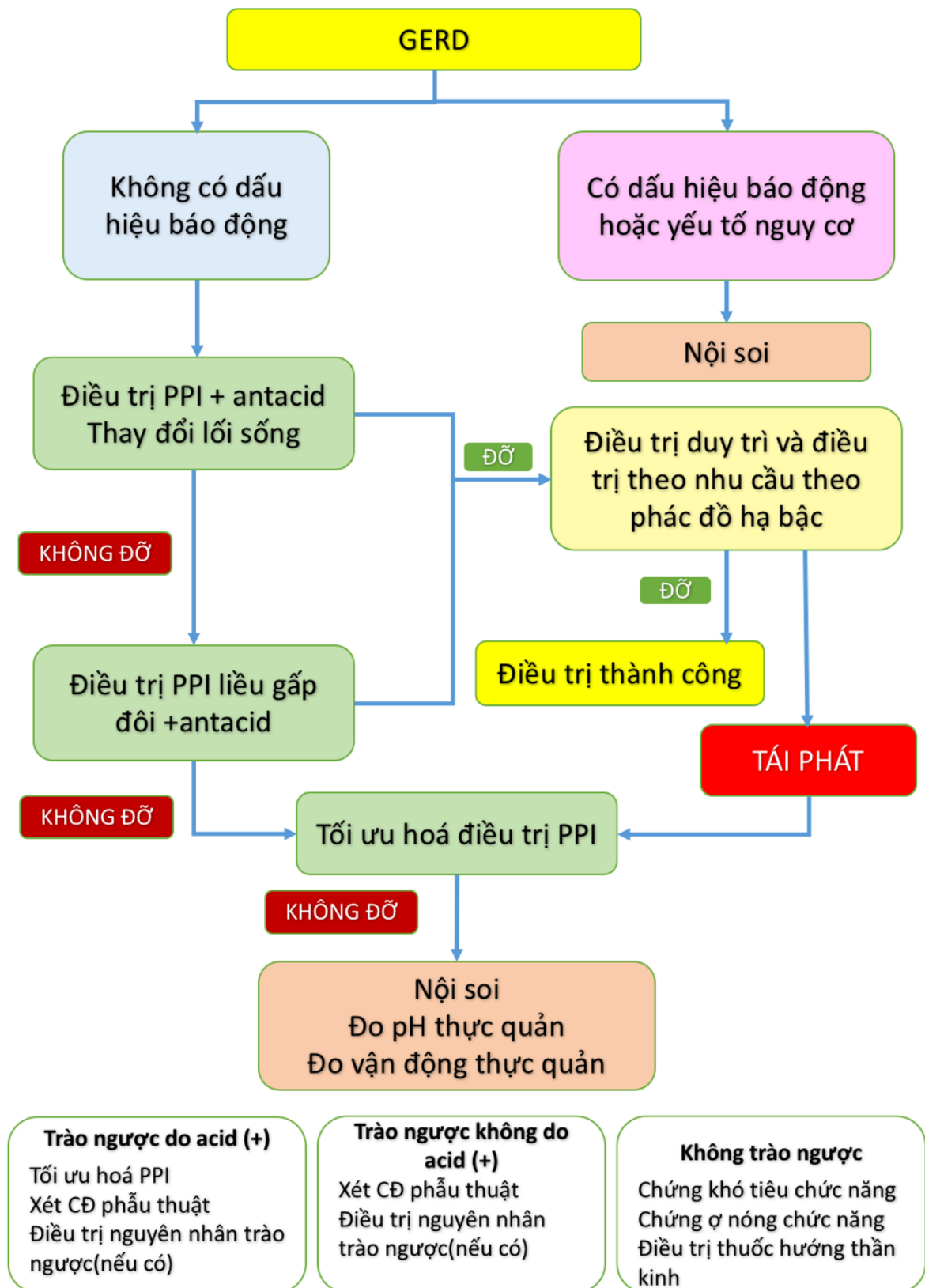
### 2. Phân loại Prague (C&M) Barrett thực quản trên nội soi:



Phân loại Prague áp dụng cho tổn thương Barrett dài  $\geq 1$ cm, được tính bằng chiều cao của tổn thương Barrett từ ranh giới phía dưới (nếp niêm mạc tâm vị) đến ranh giới phía trên theo chu vi (C) và ranh giới phía trên của đoạn Barrett dài nhất (M). VD: Đoạn C dài 2cm, đoạn M dài 5cm, ký hiệu Barrett C2M5.

### 3. Sơ đồ điều trị GERD:





## DANH MỤC VIẾT TẮT

APC:	Đốt đông bằng trường khí trơ argon.
BE:	Barrett thực quản.
EE:	Viêm thực quản trào ngược.
EMR:	Cắt hút niêm mạc qua nội soi.
ESD:	Cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi.
FDA:	Cơ quan thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ.
GABA:	Acid gamma – aminobutyric.
GERD:	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản.
H <sub>2</sub> RA:	Thuốc ức chế thụ thể H <sub>2</sub> của histamin.
LA:	Los Angeles.
LES:	Cơ thắt thực quản dưới.
NERD:	Bệnh trào ngược thực quản không tổn thương
PPI:	Thuốc ức chế bơm proton.

## 2 HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ DIỆT HELICOBACTER PYLORI

Bác sỹ Đào Trần Tiến

*Helicobacter pylori* là tác nhân gây bệnh trên người, lây truyền từ người sang người, gây ra viêm dạ dày cấp, mãn tính, có thể dẫn đến loét dạ dày, viêm teo dạ dày và ung thư dạ dày. Diệt *H.pylori* giúp điều trị viêm dạ dày và có thể thay đổi tiến triển các biến chứng hoặc tái phát của bệnh. Chính vì vậy, nhiễm *H.pylori* được coi là một bệnh nhiễm trùng

### CHỈ ĐỊNH CHẨN ĐOÁN NHIỄM HELICOBACTER PYLORI

Việt Nam nằm trong nhóm nước có tỷ lệ nhiễm *H.pylori* cao, tỷ lệ *H.pylori* kháng thuốc cao, tỷ lệ tái phát sau điều trị cao, trong khi điều trị chưa hợp lý, chiến lược “ xét nghiệm chẩn đoán và diệt *H.pylori* ” để sàng lọc rộng rãi chưa được khuyến cáo tại Việt Nam, khi nào bệnh nhân cần chỉ định chẩn đoán diệt trừ *H.pylori* .

1. **Loét dạ dày tá tràng, hoặc tiền sử loét chưa điều trị**
2. **U Maltoma dạ dày** (tổn thương tại chỗ giai đoạn LuganoI/II)
3. **Dùng aspirin liều thấp, kéo dài**
4. **Dùng NSAIDs, Aspirin khi có tiền sử loét dạ dày – tá tràng**
5. **Chứng khó tiêu:** Cần nhắc chỉ định xét nghiệm và diệt *H.pylori* nếu *H.pylori* dương tính. Nếu sau diệt *H.pylori*, triệu chứng không cải thiện thì là chứng khó tiêu chức năng
6. **Thiếu máu thiếu sắt CRNN, giảm tiểu cầu vô căn:** trong trường hợp tiểu cầu giảm <30 G/L không khuyến cáo diệt *H.pylori*)
7. **GERD cần điều trị duy trì kéo dài bằng nhóm thuốc ức chế bơm proton** nên cân nhắc diệt HP
8. **Tổn thương viêm teo nặng dạ dày ,tiền ung thư dạ dày.** Tổn thương tiền ung thư dạ dày (loạn sản, dị sản ruột) cần theo dõi định kỳ qua nội soi.
9. **Ung thư dạ dày đã điều trị ( phẫu thuật, EMR, ESD)**
10. **Nhóm đối tượng nguy cơ cao:** người có tiền sử gia đình bố mẹ, anh chị em có ung thư dạ dày, đặc biệt trong vùng dịch tễ có ung thư dạ dày cao nếu xét nghiệm có *H.pylori* dương tính nên điều trị diệt trừ *H.pylori* vì giúp dự phòng và giảm tỷ lệ ung thư dạ dày

11. Định kỳ hàng năm theo dõi, xét nghiệm Hpylori cho những đối tượng đã có chỉ định diệt HP

### **CHẨN ĐOÁN NHIỄM HELICOBACTER PYLORI**

Cho đến hiện nay, test thở UBT và test nhanh urease trong nội soi là hai phương pháp tốt nhất và phổ biến nhất để chẩn đoán nhiễm H.pylori

#### **2.1.1 Test nhanh urease**

Là phương pháp xâm nhập, xét nghiệm H.pylori trong quá trình nội soi dạ dày, có độ nhạy (90%), đặc hiệu (95-100%) cao.

- Âm tính giả: XHTH, viêm teo nặng, dị sản ruột
- Sinh thiết 2 vị trí: 1 mảnh hang vị và 1 mảnh thân vị giúp tăng độ nhạy chẩn đoán.

#### **2.1.2 Test thở**

- Test thở 13C-UBT là phương pháp không xâm nhập, độ nhạy (95%) và độ đặc hiệu cao (98,1%)
- Test thở 14C-UBT ưu điểm giá rẻ, không chỉ định: trẻ em, phụ nữ có thai (do phơi nhiễm phóng xạ)

#### **Lưu ý**

- Không sử dụng xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán và theo dõi sau điều trị diệt Hpylori
- Không dùng thuốc kháng sinh, thành phần Bismuth 4 tuần, PPI 2 tuần trước làm test thở hoặc nội soi sinh thiết chẩn đoán H.pylori. Thuốc ức chế H2 ít ảnh hưởng, thuốc trung hoà acid không ảnh hưởng độ nhạy, độ đặc hiệu của phương pháp chẩn đoán

### **ĐIỀU TRỊ DIỆT HELICOBACTER PYLORI**

#### **2.1.3 Phác đồ điều trị ban đầu diệt Helicobacter pylori**

##### **2.1.3.1 Lựa chọn kháng sinh**

Hiện nay, các nghiên cứu tại Việt Nam đều thấy rằng tỷ lệ kháng clarithromycin rất cao, vì vậy cần lựa chọn phác đồ điều trị dành cho nhóm kháng clarithromycin >15%

Trước khi sử dụng kháng sinh, cần hỏi tiền sử dùng thuốc (dị ứng, sử dụng thuốc kháng sinh ...)

**Nhóm kháng clarithromycin cao, kháng metronidazole thấp < 15%**

- Phác đồ khuyến cáo:
  - (1) Phác đồ đồng thời Amoxicillin+ Clarithromycin+ Metronidazole + PPI.  
Thời gian điều trị: 14 ngày
  - (2) Phác đồ 4 thuốc có bismuth + tetracylin + tinidazole + PPI. Thời gian điều trị 14 ngày
- Khuyến cáo Maastrich V: kháng clarithromycin cao làm giảm hiệu quả phác đồ nối tiếp và phác đồ 3 thuốc

### **Nhóm kháng kép clarithromycin và metronidazole cao (>15%)**

- Phác đồ khuyến cáo duy nhất: 4 thuốc bismuth.
- Thời gian điều trị 14 ngày

### **Lựa chọn kết hợp thay thế**

- Không có Bismuth:
  - + Phác đồ levofloxacin, phác đồ kép liều cao (amoxicillin 3g + PPI liều cao)
  - + Phác đồ rifabutin : không nên sử dụng vì tình hình vi khuẩn Lao kháng thuốc
- Không có tetracyclin: Phác đồ phối hợp furazolidone + metronidazole, hoặc amoxicillin + metronidazole
- Các phác đồ có levofloxacin như phối hợp 3 thuốc levofloxacin, phác đồ nối tiếp levofloxacin, phác đồ LOAD có hiệu quả nhưng bằng chứng lâm sàng còn ít.
- Trường hợp kháng kép metronidazole và clarithromycin, hiệu quả phác đồ nối tiếp, phác đồ lai, phác đồ đồng thời bị giảm nhiều

#### **2.1.3.2 Thuốc ức chế bơm proton PPI**

Khuyến cáo nên dùng liều cao 2 lần/ngày làm tăng khả năng diệt H.pylori và nên lựa chọn các PPI ít chuyển hoá qua CYP2C19 để tăng hiệu quả diệt H.pylori

Nên sử dụng các thuốc chính hãng: esomeprazole 40 mg (nexium mups), pantoprazole 40mg (pantoloc), rabeprazole 20mg (pariet)

#### **2.1.4 Phác đồ điều trị cứu vãn khi phác đồ đầu tiên thất bại**

Đối với bệnh nhân nhiễm H.pylori thất bại ở lần điều trị đầu tiên, tránh dùng kháng sinh đã sử dụng trước đó.

- Phác đồ 4 thuốc có bismuth thất bại. Khuyến cáo sử dụng:
  - + Phác đồ có levofloxacin
  - + Phác đồ 4 thuốc

- + Trường hợp kháng quinolon cao, lựa chọn phác đồ phối hợp bismuth với kháng sinh khác
- Phác đồ 4 thuốc không có bismuth thất bại. Khuyến cáo sử dụng:
  - + Phác đồ 4 thuốc có bismuth
  - + Phác đồ có levofloxacin
- Lựa chọn khác : liều cao kép PPI – amoxicillin hoặc phác đồ rifabutin ( chưa được khuyến cáo ở Việt Nam)

### 2.1.5 Phác đồ diệt helicobacter pylori thất bại với 2 lần điều trị

Khi diệt H.pylori vẫn thất bại với 2 lần điều trị nên nuôi cấy vi khuẩn làm kháng sinh đồ đánh giá sự nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh. Chủng kháng clarithromycin, levofloxacin, rifabutine làm giảm hiệu quả của phác đồ 3 thuốc.

- Thất bại với phác đồ clarithromycin (lần 1) – phác đồ 4 thuốc bismuth (lần 2).  
Khuyến cáo:
  - + Phác đồ có levofloxacin
  - + Nếu kháng cao levofloxacin sử dụng phối hợp bismuth với kháng sinh khác, cân nhắc phác đồ rifabutin
- Thất bại với phác đồ 4 thuốc không bismuth (lần 1) – phác đồ quinolon ( lần 2)  
Khuyến cáo: phác đồ 4 thuốc có bismuth
- Trường hợp dị ứng penicillin, đã thất bại với phác đồ 3 thuốc clarithromycin, lựa chọn phác đồ 4 thuốc có bismuth hoặc phác đồ bismuth sửa đổi (PPI-bismuth-tetracycline-furazolidone) .Trong trường hợp thất bại, phác đồ có levofloxacin là phác đồ cứu vãn có hiệu quả. Một số nghiên cứu thay thế fluoroquinolone bằng moxifloxacin, sitafloxacin ( Nhật bản).

### 2.1.6 Yếu tố tiên lượng diệt trừ thành công Helicobacter pylori

#### 2.1.6.1 Yếu tố người bệnh:

- Tuân thủ điều trị là yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng khả năng điều trị thành công đặc biệt các phác đồ phối hợp nhiều thuốc. Vì vậy, khi điều trị cần tư vấn đầy đủ cho bệnh nhân về lợi ích và khó khăn trong điều trị để bệnh nhân tuân thủ tốt khi uống thuốc.
- Yếu tố gen: tính đa hình CYP2C19 khác nhau ở từng chủng tộc, từng cá nhân ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc PPI .Khi xác định kiểu gen CYP2C19 chưa

thể áp dụng trong thực hành lâm sàng, thì lựa chọn PPI thích hợp, hoặc tăng liều PPI sẽ giúp cải thiện hiệu quả điều trị

- Hút thuốc lá, đái tháo đường, sử dụng nhiều kháng sinh là yếu tố tiên lượng nguy cơ điều trị thất bại.

#### **2.1.6.2 Yếu tố liên quan H.pylori**

Là khả năng kháng kháng sinh của H.pylori. Vì vậy, lựa chọn phối hợp kháng sinh đúng phác đồ, sử dụng kháng sinh đủ liều. Không dùng các chế phẩm phối hợp Kyt(PPI + clarithromycin + tinidazole), hoặc kháng sinh không đủ liều

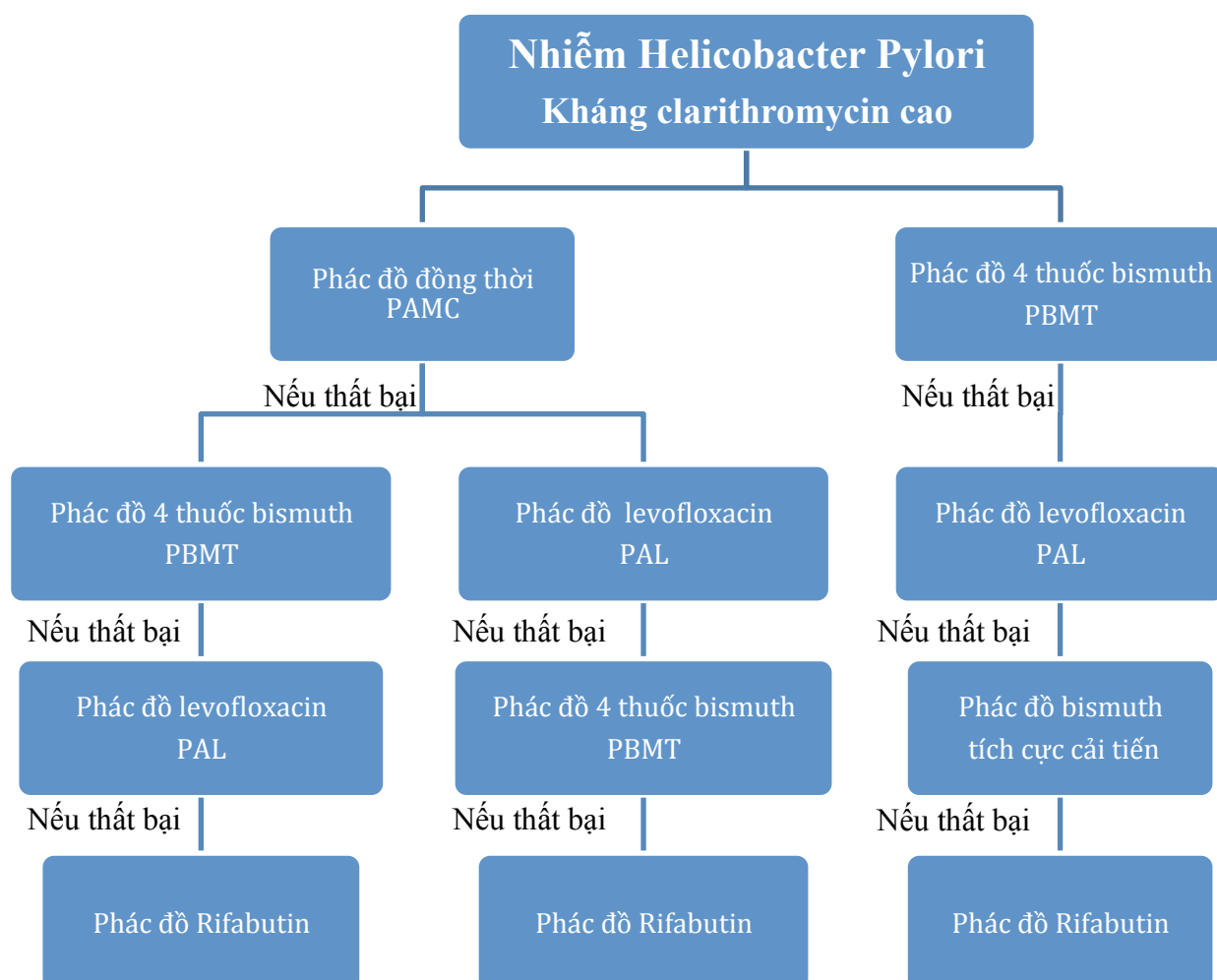
#### **Đánh giá sau điều trị Helicobacter pylori**

- Test thở được khuyến cáo sử dụng đánh giá hiệu quả diệt H.pylori
- Không khuyến cáo nội soi để đánh giá lại sau điều trị diệt H.pylori
- Xét nghiệm kháng nguyên phân cần nhắc thay thế test thở UBT
- Kiểm tra lại sau 4 tuần điều trị

#### **Tài liệu tham khảo**

- 1. William D. Chey, Grigorios I. Leontiadis, (2017) "ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection"*
- 2. Malfertheiner, FMegraud, (2016). "Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report"*
- 3. Malfertheiner, FMegraud, (2012). "Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report"*
- 4. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam (2013)*
- 5. Kentaro Sugano, Jan Tack (2015), "Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis"*
- 6. Carlo A. Fallone, Naoki Chiba, (2016) "The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults"*

## PHỤ LỤC 1



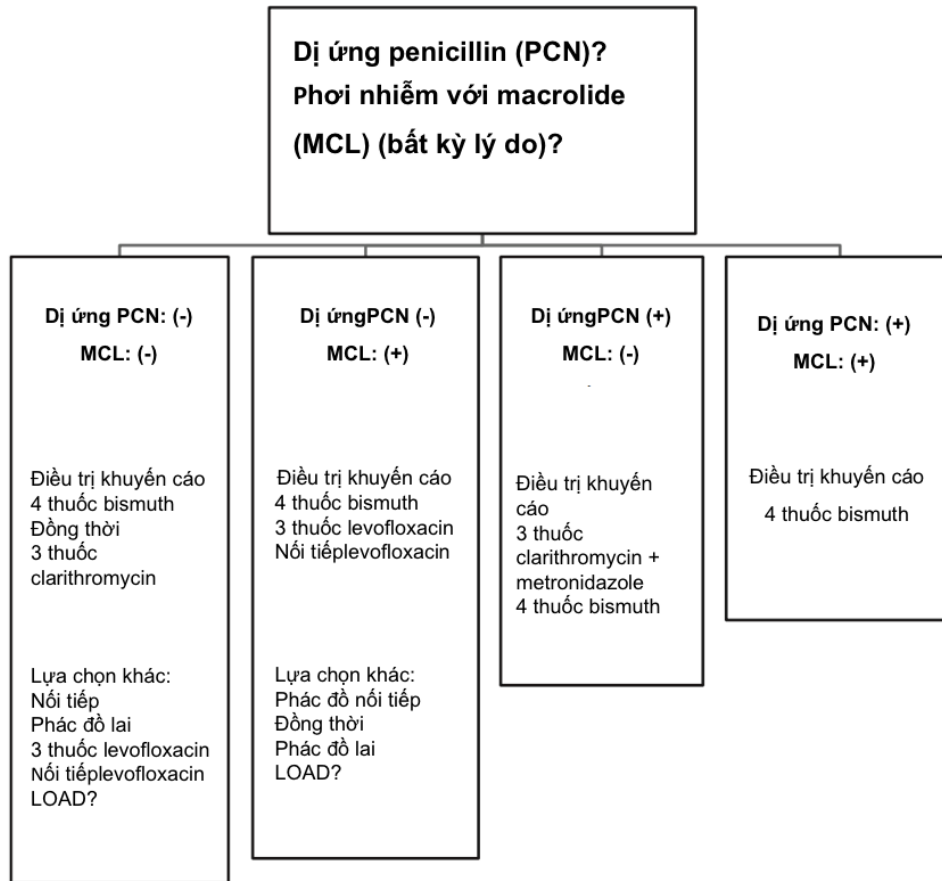
**Sơ đồ. Hướng dẫn lựa chọn phác đồ diệt Helicobacter Pylori  
(tham khảo đồng thuận Toronto)**



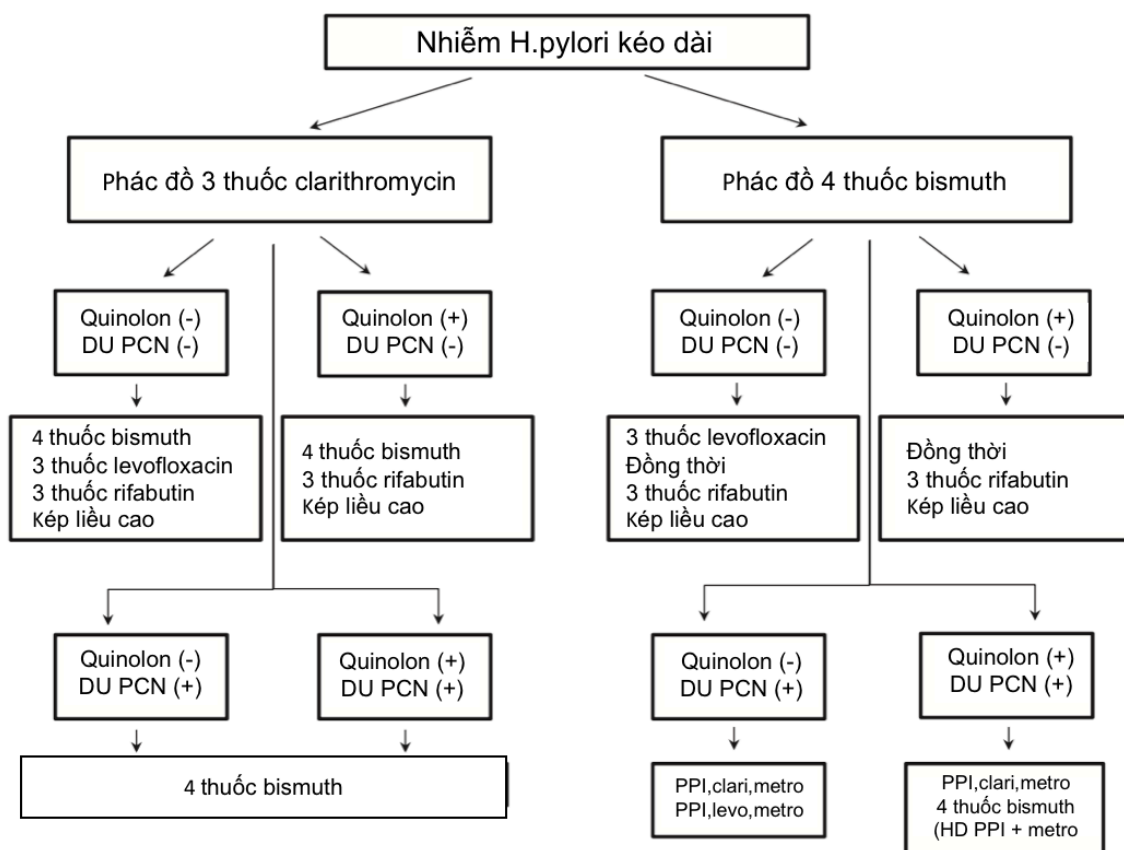
## PHỤ LỤC 2: CÁC PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ H. pylori

<i>Phác đồ điều trị Helicobacter Pylori</i>			
<i>Phác đồ</i>	<i>Thuốc ( liều )</i>	<i>Số lần</i>	<i>Thời gian</i>
<b>3 thuốc</b> <b>Clarithromycin</b> <b>(PAC)</b>	PPI ( liều chuẩn hoặc gấp đôi)	2	14(ngày)
	Clarithromycin (500mg)	2	
	Amoxicillin (1grm) hoặc Metronidazole (500mg)	2	
<b>4 thuốc</b> <b>Bismuth</b> <b>(PBMT)</b>	PPI (liều chuẩn)	2	14
	Bismuth subcitrate (120–300mg)	4	
	Tetracycline (500mg)	4	
	Metronidazole (250–500mg)	2- 4	
<b>Phối hợp đồng thời</b> <b>(PAMC)</b>	PPI	2	14
	Clarithromycin (500mg)	2	
	Amoxicillin (1grm)	2	
	Nitroimidazole (500mg)	2	
<b>Phác đồ nối tiếp</b> <b>(PA/PMC)</b>	PPI +Amoxicillin (1grm)	2	5-7
	PPI,Clarithromycin+Nitroimidazole (500mg)	2	5–7
<b>Phác đồ lai</b> <b>(hybrid)</b>	PPI + Amox (1grm)	2	7
	PPI,Amox,Clarithromycin,Nitroimidazole	2	7
<b>3 thuốc</b> <b>levofloxacin</b> <b>(PAL)</b>	PPI	2	10-14
	Levofloxacin (500mg)	1-2	
	Amox (1grm)	2	
<b>Phác đồ nối tiếp</b> <b>levofloxacin</b>	PPI (chuẩn hoặc gấp đôi) + Amox (1 grm)	2	5-7
	PPI, Amox, Levofloxacin Nitroimidazole (500mg)	2	5–7
<b>LOAD</b>	Levofloxacin (250mg)	1	7-10
	PPI (gấp đôi liều) (omeprazole)	1	
	Nitazoxanide (500mg)-Alinia	2	
	Doxycycline (100mg)	1	

<b>3 thuốc Rifabutin (PAR)</b>	PPI (liều chuẩn)	2	10
	Rifabutin (300mg)	1	
	Amox (1grm)	2	
<b>Phác đồ liều cao kép</b>	PPI (chuẩn hoặc liều gấp đôi)	3-4	14
	Amoxicillin (1grm/ 3 lần750mg/4 lần)	3-4	



**Hình 2 . Lựa chọn phác đồ ban đầu điều trị *H.pylori* theo Hội tiêu hoá Mỹ -ACG 2017**



### Hệ thống phân loại giai đoạn LUGANO u lympho đường tiêu hoá

Giai đoạn	Tổn thương	Phân loại TNM
I	Khu trú đường tiêu hoá (tổn thương tiên phát một hoặc nhiều tổn thương, không liên tục)	(T1,T2,T3)N0M0
II	Liên quan hạch trong ổ bụng II1: tổn thương hạch tại chỗ II2: tổn thương hạch xa	T1-3, N1,M0 T1-3,N2,M0
III	Xâm lấn qua thanh mạc đường tiêu hoá tới các tạng, mô xung quanh	T4,N0,M0
IV	Tổn thương nhiều hạch rải rác hoặc tổn thương hạch qua cơ hoành	T1-4,N3,M0 T1-4,N0-3,M1

## 3 XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ TRÊN KHÔNG DO TĂNG ÁP LỰC TĨNH MẠCH CỬA

Bác sỹ Đào Trần Tiến

Xuất huyết tiêu hóa (XHTH) trên không do tăng áp lực tĩnh mạch cửa là một cấp cứu Nội – Ngoại khoa. Nguyên nhân xuất huyết tiêu hoá do loét dạ dày tá tràng, rách tâm vị, u ống tiêu hoá, dị dạng mạch. Trong đó, loét dạ dày –hành tá tràng là nguyên nhân hay gặp nhất (50-70%) liên quan chủ yếu vi khuẩn *Helicobacter pylori*, hay gặp ở người dùng thuốc chống viêm giảm đau không steroid(NSAIDs) hoặc aspirin kéo dài. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong nội soi và điều trị, tỉ lệ tử vong vẫn cao (6-10%) xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nặng kèm theo hoặc xuất huyết tái phát

### YÊU CẦU XÉT NGHIỆM

Các xét nghiệm cần làm cấp cứu khi tiếp nhận bệnh nhân xuất huyết tiêu hoá trên không do nguyên nhân tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

- Công thức máu cấp
- Đông máu cơ bản cấp, anti HIV, nhóm máu
- Sinh hoá cấp: ure, creatinin, glucose, GOT, GPT, CK, CK-MB, Troponin, điện giải đồ
- Điện tâm đồ
- Thang điểm Rockall, Blatchford, phân loại Forrest giúp tiên lượng, hướng dẫn xử trí

### XỬ TRÍ

**Nguyên tắc:** hồi sức tích cực, đảm bảo hô hấp tuần hoàn, cầm máu và dự phòng chảy máu tái phát

#### 3.1.1 Xử trí trước nội soi can thiệp

##### 3.1.1.1 Hồi sức, bồi phụ thể tích tình trạng tuần hoàn

- Bước đầu tiên xử trí xuất huyết tiêu hoá là bồi phụ thể tích tuần hoàn. Cần đặt 2 đường truyền ngoại vi lớn (18-16G) hoặc đặt catheter tĩnh mạch trung tâm nếu không đặt được đường truyền mạch ngoại vi
- Dịch truyền bắt đầu bằng dung dịch NaCl 0.9% để phục hồi thể tích tuần hoàn. Nếu tổng lượng dịch NaCl 0.9% quá 50ml/kg cân nặng mà vẫn còn dấu hiệu rối

loạn huyết động thì truyền dung dịch keo để duy trì thể tích trong lòng mạch. Nếu không cải thiện, cân nhắc dùng thuốc vận mạch.

- Truyền máu: Mục tiêu : duy trì huyết sắc tố 70-90g/l ở người trẻ tuổi, không có bệnh lý tim mạch. Đối với người >60 tuổi, có bệnh lý tim mạch, hô hấp phải duy trì Hgb >100 g/l.

### **3.1.1.2 Kiểm soát đường thở và tình trạng hô hấp**

- Thở oxy qua sonde mũi (3-6 lit/phút), mask túi
- Nằm nghiêng, đầu thấp
- Đặt nội khí quản bảo vệ đường thở được chỉ định khi bệnh nhân suy hô hấp, nguy cơ trào ngược (nôn máu nhiều, rối loạn ý thức (kích động, bệnh não)
- Tất cả bệnh nhân XHTH cần theo dõi dấu hiệu sinh tồn để đánh giá tình trạng huyết động, hô hấp trên monitor.

### **3.1.1.3 Điều chỉnh bệnh lý phối hợp**

- Bệnh nhân có các bệnh lý kèm theo khác như suy thận, suy gan, suy tim, đái tháo đường phải được điều trị phối hợp.
- Đối với bệnh nhân dùng kháng vitamin K(VKAs) khuyến cáo dùng kháng vitamin K, điều chỉnh INR < 2,5 trước nội soi .Trường hợp huyết động không ổn định, truyền huyết tương tươi đông lạnh.
- Dùng các thuốc chống đông đường uống trực tiếp mới nếu nghi ngờ XHTH, hội chẩn với bác sỹ tim mạch, huyết học
- Dùng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu tạm thời (tham khảo sơ đồ)
- Bệnh nhân giảm tiểu cầu < 50 G/l phải truyền khối tiểu cầu, rối loạn đông máu phải điều chỉnh INR <1,5

### **3.1.1.4 Chỉ định thuốc trước khi nội soi**

- Xuất huyết tiêu hoá không ngừng do tăng áp lực tĩnh mạch cửa khuyến cáo dùng PPI sớm (liều cao, đường tĩnh mạch) khi chưa nội soi, tuy nhiên không trì hoãn nội soi sớm
- Không sử dụng tranexamic acid, somatostatin hoặc octreotide

### 3.1.2 NỘI SOI CAN THIỆP

#### 3.1.2.1 Thời điểm can thiệp

Hiện nay, nội soi can thiệp được khuyến cáo rất sớm (6 - 12h), sớm <24h sau khi nhập viện. Tuy nhiên, ở Bệnh viện Bạch Mai nên nội soi càng sớm càng tốt, sau khi đã hồi sức bệnh nhân ổn định.

Đặc biệt, chỉ định nội soi ngay cho các bệnh nhân có các dấu hiệu sau:

- Nôn máu đỏ tươi hoặc sonde dạ dày ra máu tươi
- Thiếu máu nặng trên lâm sàng
- Huyết động không ổn định (mạch > 100 lần/ phút), hạ HA tư thế hoặc sốc giảm thể tích tuần hoàn

Chống chỉ định tương đối

- Bệnh nhân kích thích, suy hô hấp
- Shock mất máu HA tâm thu < 90 mmHg
- Nghi thủng

Không chỉ định nội soi tiền mê khi Hb < 100 g/l

#### 3.1.2.2 Các phương pháp nội soi cầm máu

- Tiêm cầm máu
  - + Tiêm cầm máu bằng adrenalin (1:10.000) là phương pháp phổ biến ở Việt Nam, chi phí thấp, tác dụng gây chèn ép, co mạch tại chỗ, tuy nhiên tác dụng ngắn
  - + Phương pháp này thường tạo điều kiện thuận lợi để tiến hành các thủ thuật can thiệp tiếp theo
  - + Các chất dùng tiêm cầm máu có thể chất gây xơ: cồn tuyệt đối, polidocanol (tạo huyết khối và tổn thương mô trực tiếp) nên tiêm số lượng ít, nguy cơ hoại tử loét rộng, gây thủng, tiêm chất keo gắn mô (thrombin, fibrin, cyanoacrylate) hiệu quả tốt, giá thành cao
- Dùng nhiệt: gây phù nề, đông protein bằng đầu dò tiếp xúc trực tiếp (đầu dò đơn cực, đa cực) hoặc không tiếp xúc (argon plasma). Chỉ định chảy máu từ các mạch máu nhỏ (0,25mm)
- Cầm máu cơ học:
  - + kẹp clip, thắt vòng cao su cầm máu trực tiếp tại điểm chảy máu. Phổ biến có 3 loại clip: Quick clip (loại xoay được), triclip (clip 3 cạnh) và resolution clip

có thể mở lại khi kẹp chưa đạt. Gần đây, loại clip (OTSC - over the scope clip) được sử dụng để điều trị ổ loét lớn, khó cầm máu, ổ loét biến chứng thủng hoặc rò.

- + Tác dụng tốt trong các trường hợp chảy máu từ mạch máu lớn tuy nhiên các tổn thương mạch máu lớn >2mm cân nhắc phẫu thuật
- Bột xịt cầm máu tại chỗ (hemospray) ít sử dụng, giá thành đắt
- + Ưu điểm: không tiếp xúc, dễ sử dụng, can thiệp các vị trí khó, các tổn thương diện rộng
- + Lưu ý:
  - Cần phối hợp tiêm cầm máu epinephrine với các phương pháp cầm máu khác đặc biệt khi quan sát thấy mạch máu sẽ giảm tỷ lệ tử vong cũng như khả năng can thiệp phẫu thuật
  - Các tổn thương loét ở vị trí khó can thiệp: thân vị phía bờ cong nhỏ, mặt sau hành tá tràng, tâm vị

### 3.1.2.3 Loét dạ dày – hành tá tràng chảy máu

- Đối với ổ loét đang chảy máu (Forrest IA, IB) khuyến cáo phối hợp tiêm cầm máu epinephrine với phương pháp cầm máu khác (kẹp clip, ...), không cầm máu bằng epinephrine đơn thuần
- Đối với ổ loét có điểm mạch (Forrest IIA) khuyến cáo cần tiến hành cầm máu bằng kẹp clip, nhiệt (APC), tiêm xơ đơn thuần hoặc phối hợp với tiêm cầm máu epinephrine
- Đối với ổ loét có cục máu đông (Forrest IIB) phá bỏ cục máu đông (khi bác sỹ nội soi có kinh nghiệm can thiệp cầm máu và đủ trang thiết bị cầm máu). Sau đó xử trí can thiệp nếu thấy điểm mạch hoặc chảy máu
- Đối với ổ loét ít nguy cơ chảy máu tái phát (Forrest IIC, III) không cần can thiệp nội soi cầm máu

### 3.1.2.4 Rách tâm vị

- Nếu vết rách sâu đang chảy máu cần nội soi can thiệp cầm máu bằng phương pháp cơ học (kẹp clip, thắt vòng cao su) hiệu quả hơn tiêm cầm máu (adrenalin)
- Vết rách không chảy máu chỉ cần dùng PPI liều cao

**3.1.2.5 Viêm xuất huyết thực quản dạ dày:** tiên lượng tốt không cần nội soi can thiệp

**3.1.2.6 Tổn thương Dieulafoy:** nội soi cầm máu cơ học (kẹp clip, thắt vòng cao su)

**3.1.2.7 Tổn thương loạn sản mạch (angiodysplasia), vascular ectasia:** thắt vòng cao su, APC, coagasper

**3.1.2.8 U dạ dày chảy máu (adenocarcinoma, U GIST...):** cần cân nhắc phẫu thuật sớm, nội soi can thiệp không mang hiệu quả lâu dài. Can thiệp chỉ để trì hoãn mổ cấp cứu hoặc giảm số lượng truyền máu

**Lưu ý: đối với trường hợp xuất huyết tiêu hóa do rối loạn đông máu, nên cầm máu bằng kẹp clip (+/- tiêm epinephrine)**

### **ĐIỀU TRỊ SAU NỘI SOI**

#### **3.1.3 Thuốc ức chế bơm proton (PPI)**

- Mục đích: duy trì pH dạ dày trên 6.0 giúp nút cầm máu bền vững trong ổ loét không bị ly giải fibrin
- PPI liều cao được chỉ định cho các ổ loét đang chảy máu (Forrest IA, IB) hoặc các ổ loét có điểm mạch (nguy cơ chảy máu tái phát) sau khi đã nội soi can thiệp (Forrest IIA, IIB).
- Đường dùng: tiêm tĩnh mạch bolus 80mg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 8mg/ giờ trong 72 giờ, nếu không chảy máu lại thì chuyển thuốc viên 40mg/ ngày trong 28 ngày.
- Loại PPI sử dụng truyền tĩnh mạch (Esomeprazole 40 mg, Pantoprazole 40mg). Không sử dụng omeprazole
- Đối với các ổ loét đã cầm chảy máu, nguy cơ chảy máu thấp (Forrest IIc, III) thì dùng PPI đường uống, thường dùng liều chuẩn, trước ăn sáng (Esomeprazole 40mg/ ngày, Pantoprazole 40mg/ ngày, Rabenprazole 20mg/ ngày, Lansoprazole 30mg/ ngày và Omeprazole 40mg/ ngày).
- PPI liều gấp đôi liều chuẩn trong phác đồ diệt H. pylori.
- Một số nghiên cứu cho thấy PPI đường uống liều cao cũng hiệu quả như PPI truyền tĩnh mạch đối với các trường hợp xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày – hành tá tràng, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm



### 3.1.4 Thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu

- Bệnh nhân dùng ASA liều thấp dự phòng bệnh lý tim mạch tiên phát có XHTH cần dùng ASA, đánh giá lại nguy cơ/lợi ích của ASA với chuyên gia tim mạch và chỉ dùng lại khi ổ loét liền và phối hợp PPI
- Bệnh nhân dùng ASA liều thấp dự phòng bệnh lý tim mạch thứ phát có XHTH nên dùng lại ASA sau khi nội soi với nguy cơ chảy máu tái phát thấp (FIIC, FIII) . Đối với nhóm nguy cơ chảy máu cao, khuyến dùng lại aspirin sớm trong 1-3 ngày sau nội soi cầm máu, không quá 7 ngày
- Đối với bệnh nhân dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kép có XHTH khuyến cáo nên dùng ASA liều thấp phối hợp PPI. Thảo luận với CK tim mạch về sử dụng lại thuốc chống ngưng tập tiểu cầu thứ 2

### 3.1.5 Warfarin

- Khuyến cáo bắt đầu dùng lại thuốc chống đông sau XHTH nếu bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc lâu dài.
- Thời gian dùng lại thuốc chống đông tùy từng bệnh nhân, khoảng 7-14 ngày sau xuất huyết là an toàn và hiệu quả để dự phòng biến chứng huyết khối đối với hầu hết bệnh nhân.
- Dùng lại sớm hơn trong 7 ngày đầu có thể chỉ định với bệnh nhân nguy cơ huyết khối cao ( rung nhĩ mãn tính với ts huyết khối, CHADS2 điểm $\geq$ 3, van tim cơ học, huyết khối tĩnh mạch sâu gần đây ( trong vòng 3 tháng), hoặc nhồi máu phổi và bệnh nhân có tình trạng tăng đông nặng)

### 3.1.6 Soi đánh giá lại lần 2

Không khuyến cáo nội soi lần 2 thường quy đánh giá ổ loét. Tuy nhiên, cân nhắc nội soi lại khi nghi ngờ chảy máu tái phát:

- Nôn máu đỏ (hoặc sonde dạ dày ra máu) sau khi nội soi > 6 giờ.
- Thiếu máu não:kích thích vật vã
- Huyết động không ổn định: mạch nhanh, tụt huyết áp dù đã bù dịch, máu
- Huyết sắc tố giảm > 20g/ 24h

### 3.1.7 Điều trị khác sau nội soi can thiệp thất bại

#### 3.1.7.1 Phẫu thuật

Hiện nay, phẫu thuật chủ yếu chỉ định trường hợp xuất huyết tiêu hoá do các tổn thương ác tính như K dạ dày (adenocarcinoma), u dưới niêm mạc chảy máu (leiomyoma, U GIST), ít phải phẫu thuật để điều trị XHTH do loét dạ dày tá tràng.

Chỉ định can thiệp phẫu thuật khi:

- Thất bại với điều trị nội khoa: sau 2 lần nội soi can thiệp chuẩn thất bại
- Ổ loét biến chứng: thủng, hẹp tắc ống tiêu hoá
- Mất máu nặng đe dọa tính mạng không cải thiện với hồi sức tích cực

#### 3.1.7.2 Can thiệp mạch

Trường hợp xuất huyết tiêu hoá nặng (truyền > 4 đơn vị máu/24h), huyết động không ổn định (HA < 100, M > 100 hoặc shock), không đáp ứng với điều trị và thất bại với nội soi can thiệp ít nhất 1 lần. Nếu nguy cơ thấp cân nhắc phẫu thuật, nguy cơ cao có thể chập mạch và can thiệp bít tắc mạch máu chảy.

Trường hợp chảy máu tái phát sau phẫu thuật cân nhắc can thiệp mạch

## DỰ PHÒNG CHẢY MÁU TÁI PHÁT

### 3.1.8 Phát hiện và điều trị diệt H. pylori

- Tất cả bệnh nhân xuất huyết tiêu hoá do loét dạ dày – hành tá tràng cần xét nghiệm chẩn đoán nhiễm H.pylori sớm trước điều trị PPI. Nếu có nhiễm H. pylori phải điều trị. Nếu xét nghiệm sớm âm tính (dễ âm tính giả do xuất huyết) cần kiểm tra lại bằng test thở (UBT)
- Áp dụng phác đồ diệt H. pylori dành cho khu vực có kháng Clarithromycin cao (> 15%)

### 3.1.9 Phòng loét do NSAIDs

- Đối với trường hợp loét do dùng NSAIDs nên dùng NSAIDs
- Nếu phải dùng NSAIDs nên phối hợp nhóm ức chế chọn lọc COX-2 và PPI
- Nếu bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch cao phối hợp Naproxel và PPI.
- Cần kiểm tra và diệt HPylori nếu có (trường hợp sử dụng NSAID kéo dài)

### 3.1.10 Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu

- Bệnh nhân dùng ASA liều thấp (phối hợp clopidogrel) cần phối hợp PPI dự phòng vì làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến chứng ở đường tiêu hoá. Các

bệnh nhân cần dùng thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu kéo dài phải được xét nghiệm tìm H. pylori và diệt nếu dương tính

- Không phối hợp Plavix và omeprazole

### 3.1.11 . Bệnh nhân dùng thuốc kháng vitamin K, chống đông mới

- Các thuốc kháng vitamin K hoặc thuốc chống đông đường uống thế hệ mới ( Dabigatran, rivaroxaban, apixaban) không gây tổn thương niêm mạc dạ dày ruột. Chỉ định PPI khi bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày ruột, hoặc có dùng phối hợp thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, NSAIDs.
- Không có tương tác thuốc giữa thuốc chống đông thế hệ mới với PPI. Với nhóm acenocoumarol (warfarin) không nên phối hợp với PPI (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole)

### 3.1.12 Phòng loét do stress: PPI liều chuẩn.

#### Tài liệu tham khảo

1. **Joseph J Y Sung et al, (2011)** “Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding”, *GUT* 2011;60: 1170-1177
2. **Marc Bardou et al,(2012)** “Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding”, *Nature reviews of gastroenterology & hepatology*, Vol. 9, 2012
3. **Maurcie A Cerulli,(2016)** “Upper Gastrointestinal Bleeding Treatment & Management”, <http://emedicine.medscape.com/article/187857-treatment>, updated 5, 2016
4. **Ian M. Gralnek (2015)** “Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline “
5. **Loren Luine, Dennis M. Jensen (2012)** “Management of Patients With Ulcer Bleeding ACG practice guidelines”
6. **Alan N. Barkun (2010)** “International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding” *Annals of Internal Medicine*

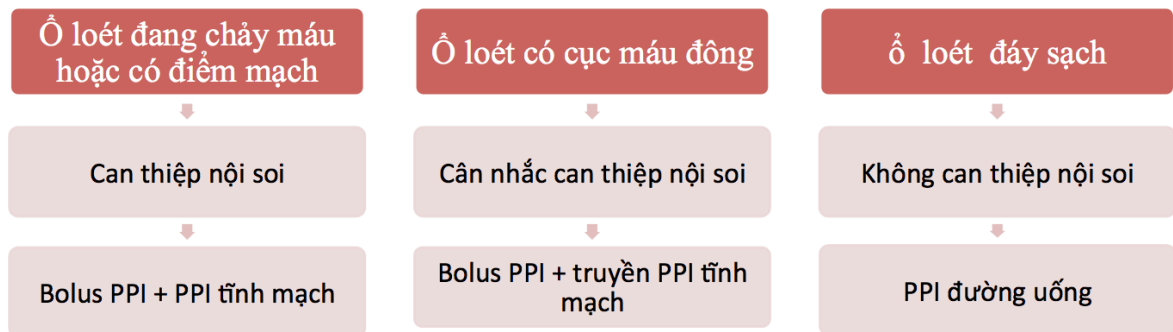
## PHỤ LỤC 1 CÁC THANG ĐIỂM TIÊN LƯỢNG

Điểm AIMS65		Điểm GlasgowBlatchford		Điểm Rockall	
Yếu tố nguy cơ	Điểm	Yếu tố nguy cơ	Điểm	Yếu tố nguy cơ	Điểm
Albumin < 30g/l	1	<b>Urê (mmol/l)</b>		<b>Tuổi</b>	
INR > 1,5	1	6.5 – 8.0	2	< 60	0
Thay đổi ý thức	1	8.0 – 10	3	60-79	1
HATT ≤ 90 mmHg	1	10.0-25.0	4	> 80	2
Tuổi > 65	1	> 25	6	<b>Shock</b>	
Điểm tối đa 5 ≥ 2, nguy cơ cao truyền máu, tử vong		<b>Hemoglobin (g/l) nam</b>		Không shock	0
		120 – 130	1	Mạch > 100, HATT > 100 mmHg	1
		100 – 120	3	HA tối đa < 100 mmHg	2
		< 100	6	<b>Bệnh lý khác kèm theo</b>	
		<b>Hemoglobin (g/l) ở nữ</b>		Không có	0
		100 – 120	1	Suy tim, bệnh tim thiếu máu, bệnh nặng khác	2
		< 100	6	Suy thận, suy gan, K di căn	3
		<b>Huyết áp tâm thu (mmHg)</b>		<b>Chẩn đoán</b>	
		100 – 109	1	Mallory- Weiss	0
		90-99	2	,ko chảy máu, tổn thương	
		< 90	3	Chảy máu khác	1
		<b>Các yếu tố khác</b>		Bệnh ác tính đường tiêu hoá	2
		Mạch > 100 l/ph	1	<b>Bằng chứng chảy máu</b>	
		Đại tiện phân đen	1	Cặn máu đáy ổ loét, hoặc không chảy máu	0
		Ngất xỉu	2	Máu trong ống tiêu hoá trên, cục máu đông, điểm mạch, phun máu	1
	Bệnh gan	2			
	Suy tim	2	<b>Điểm tối đa</b>	<b>11</b>	
	<b>Điểm tối đa</b>	<b>23</b>	<i>Rockall lâm sàng = 0 hoặc Rockall đầy đủ ≤ 2 điểm thì nguy cơ chảy máu tái phát và tỷ lệ tử vong thấp.</i>		
	<i>GBS=0-1nguy cơ thấp nội soi, nhập viện</i>				
	<i>Điểm càng cao nguy cơ chảy máu tái phát càng lớn.</i>				

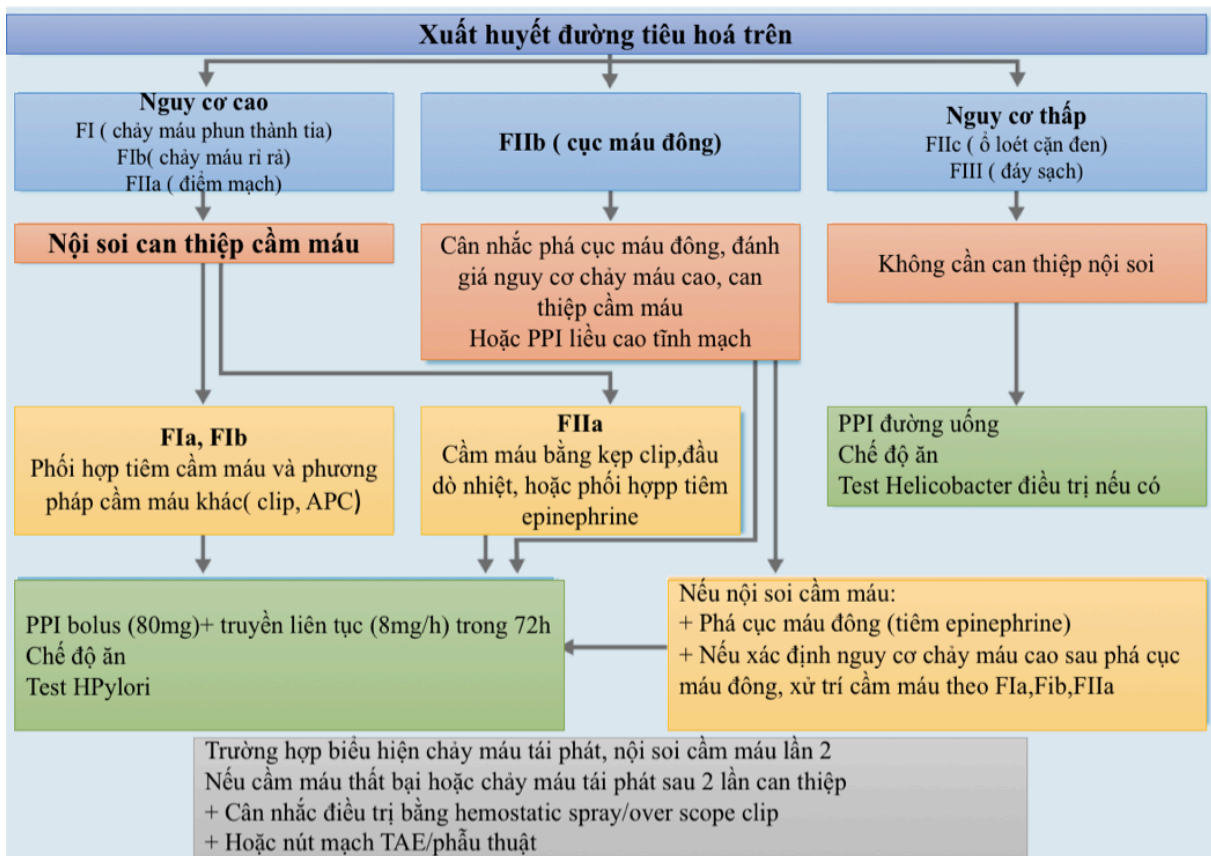
**THANG ĐIỂM FORREST** (Các tỷ lệ là khi không có can thiệp cầm máu trên nội soi)

	Mức độ	Hình ảnh trên nội soi	Chảy máu tái phát %	Tỉ lệ tử vong %
<b>Nguy cơ cao</b>	Ia	Máu phun thành tia	55	11
	Ib	Rỉ máu		
	IIa	Có mạch máu nhưng không chảy máu	43	11
	IIb	Có cục máu đông	22	7
<b>Nguy cơ thấp</b>	IIc	Có cặn đen	10	3
	III	Đáy sạch	5	2

## PHỤ LỤC 2 HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ, NỘI SOI CAN THIỆP XHTH DO LOÉT DẠ DÀY – HÀNH TÁ TRÀNG



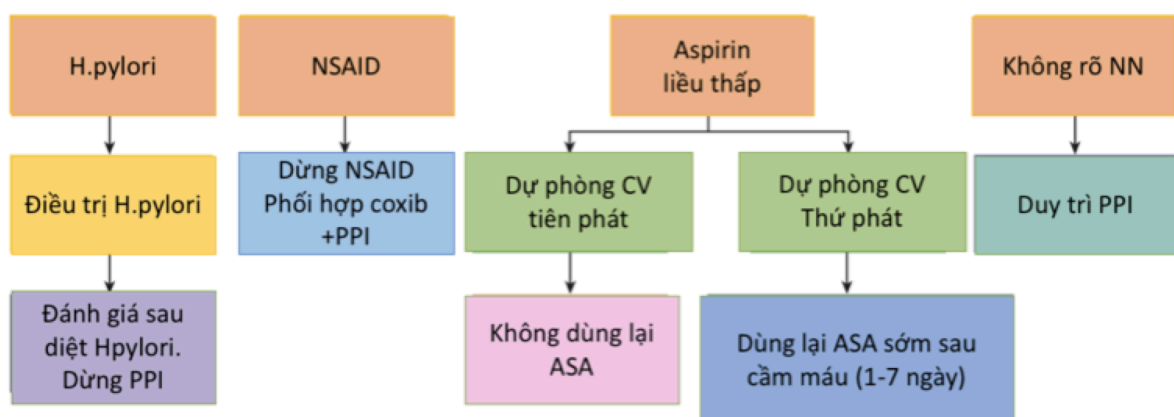
*Hình 3-1: Hướng dẫn xử trí, nội soi can thiệp XHTH do loét dạ dày – hành tá tràng (ACG)*



*Hình 3-2: Sơ đồ hướng dẫn xử trí xuất huyết tiêu hoá do loét dạ dày – hành tá tràng (ESGE)*



Hình 3-3: Hướng dẫn xử trí ở bệnh nhân XHTH có dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu



Hình 3-4: Hướng dẫn dự phòng chảy máu tái phát theo nguyên nhân

## 4 CHỨNG KHÓ TIÊU CHỨC NĂNG

Bác sỹ Nguyễn Thế Phương

### ĐỊNH NGHĨA:

Chứng khó tiêu chức năng (*functional dyspepsia* – FD) là tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày của bệnh nhân, đặc trưng bởi một hoặc các triệu chứng: đầy bụng sau ăn, ăn nhanh no, đau thượng vị, ợ hơi; và không phát hiện triệu chứng bất thường khác trên lâm sàng và các thăm dò cận lâm sàng thường quy.

FD được chia làm 2 thể bệnh tùy thuộc vào triệu chứng lâm sàng nổi trội:

- Thể đầy bụng sau ăn (postprandial distress syndrome – PDS).
- Thể đau thượng vị (Epigastric pain syndrome – EPS).

### CHẨN ĐOÁN:

#### 4.1.1 Chẩn đoán xác định:

Theo tiêu chuẩn ROME IV (2016) (Xem phụ lục 1)

#### 4.1.2 Các dấu hiệu báo động:

- Xuất huyết tiêu hoá.
- Nuốt khó.
- Sụt cân bất thường.
- Nôn kéo dài.
- Thiếu máu thiếu sắt.
- Khối vùng thượng vị.
- XQ cản quang dạ dày bất thường.
- BN >50 tuổi có chứng khó tiêu không đáp ứng điều trị.

#### 4.1.3 Chỉ định nội soi dạ dày với chứng khó tiêu chức năng:

- Có các dấu hiệu báo động.
- BN >45 tuổi có chứng khó tiêu mới xuất hiện.
- Test urease tìm H.Pylori nếu không có các test không xâm nhập tìm H.Pylori.
- Test H.Pylori âm tính và thất bại với điều trị PPI.

#### 4.1.4 H.Pylori và chứng khó tiêu chức năng:

- Nhiễm H.Pylori được coi là bệnh nhiễm trùng vì vậy chứng khó tiêu do H.Pylori không còn được xem là chứng khó tiêu chức năng.



- Ưu tiên điều trị diệt H.Pylori ở BN có chứng khó tiêu nhiễm H.Pylori, nếu triệu chứng không cải thiện sau diệt H.Pylori thành công tiếp tục điều trị tiêu chuẩn chứng khó tiêu chức năng.

### **ĐIỀU TRỊ:**

#### **4.1.5 Nguyên tắc điều trị:**

- Diệt H.Pylori nếu có.
- Thay đổi lối sống, sinh hoạt, giảm stress.
- Điều trị theo triệu chứng nổi trội.

#### **4.1.6 Điều trị cụ thể:**

##### **4.1.6.1 Diệt H.Pylori:** Xem bài Điều trị H.Pylori

##### **4.1.6.2 Thay đổi lối sống:**

- Tránh ăn quá no, để quá đói.
- Bỏ hút thuốc lá, hạn chế rượu bia, cafe, đồ uống có gas.
- Hạn chế thực phẩm nhóm FODMAP, chocolate.
- Hạn chế sử dụng NSAIDs.
- Giảm cân nếu có béo phì.
- Tư vấn giảm căng thẳng, lo lắng.

##### **4.1.6.3 Thuốc:**

- Điều trị theo thể lâm sàng:
  - + Thể EPS: Ưu tiên PPI, một đơn trị liệu kéo dài 2 – 4tuần .
  - + Thể PDS: Ưu tiên prokinetic. Tuy nhiên do các yếu tố nguy cơ nên các prokinetic thường bị hạn chế về thời gian và liều lượng (xem thêm mục 2.4).
- Có thể phối hợp cả PPI và prokinetic.
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng (Amitriptyline) liều thấp được sử dụng khi điều trị PPI/prokinetic thất bại. Tuy nhiên ít hiệu quả với thể PDS. Lưu ý tác dụng phụ gây khô miệng, táo bón, đau đầu.
- Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI) không có hiệu quả với FD.
- Thực phẩm chức năng không khuyến cáo sử dụng trong điều trị FD.
- Liệu pháp tâm lý được xem như là điều trị cứu vãn trong trường hợp điều trị bằng thuốc thất bại.

#### 4.1.6.4 Một số lưu ý khi dùng prokinetic:

- Domperidone chỉ sử dụng liều thấp (<30mg/ngày, <7ngày) do tác dụng phụ trên tim mạch.
- Mosapride có hiệu quả với FD, có thể có tương tác thuốc với PPI.
- Itopride có hiệu quả với FD, ít tác dụng phụ, thời gian sử dụng từ 4-8 tuần.
- Acotinamide là thuốc mới, có hiệu quả cải thiện triệu chứng khó tiêu, nhưng dữ liệu nghiên cứu còn ít.

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Vincenzo Stanghellini et al. **Gastrointestinal Disorders. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction.** *Gastroenterology* 2016;150:1380–1392.
2. NICE clinical guidelines: **Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease.** 2014 (updated 2015).
3. Moayyedi P.M et al. **ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia.** *Am J Gastroenterol.* 2017 Jun 20. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
4. Toshihiro Nishizawa et al. **Functional Dyspepsia: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.** *Journal of General and Family Medicine* 2016, vol. 17, no. 3, p. 204–210.

## PHỤ LỤC 1:

Tiêu chuẩn chẩn đoán chứng khó tiêu chức năng (ROME IV-2016)

### 1.1. Chứng khó tiêu chức năng:

\* Có 1 hoặc hơn các triệu chứng sau:

- Khó chịu do đầy bụng sau ăn.
- Khó chịu do ăn nhanh no.
- Khó chịu do đau thượng vị.
- Khó chịu do ợ hơi.

\* Và: không có bệnh lý thực thể giải thích các triệu chứng trên

Các triệu chứng kéo dài 3 tháng gần nhất và xuất hiện ít nhất 6 tháng trước thời điểm chẩn đoán.

### 1.2. Thở đầy bụng sau ăn (PDS):

\* Có 1 hoặc 2 triệu chứng xuất hiện ít nhất 3 ngày/tuần

- Khó chịu do đầy bụng sau ăn (ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày)
- Khó chịu do ăn nhanh no (không ăn hết khối lượng bình thường vẫn ăn).

Không có bằng chứng về các bệnh lý thực tổn, hoặc rối loạn chuyển hoá giải thích được các triệu chứng trên (phát hiện bằng các thăm khám thường quy, bao gồm cả nội soi)

Các triệu chứng kéo dài 3 tháng gần nhất và xuất hiện ít nhất 6 tháng trước thời điểm chẩn đoán.

\* Lưu ý:

- Đau bụng sau ăn no, ợ hơi, chướng bụng, buồn nôn có thể xuất hiện.
- Có nôn cần tìm nguyên nhân khác.
- Nóng rát sau xương ức(heartburn) không phải là triệu chứng chứng khó tiêu, nhưng thường đi kèm với PDS.
- Các triệu chứng nếu giảm khi đại tiện hoặc trung tiện thường không phải do chứng khó tiêu chức năng.

Một số bệnh lý tiêu hoá khác có thể xuất hiện cùng PDS như GERD, IBS.

### 1.3. Thở đau thượng vị (EPS):

\* Có từ một triệu chứng xuất hiện ít nhất 1 lần/tuần:

- Khó chịu do đau thượng vị (ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày). Và/hoặc
- Khó chịu do ợ hơi (ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày).

Không có bằng chứng về các bệnh lý thực tồn, hoặc rối loạn chuyển hoá giải thích được các triệu chứng trên (phát hiện bằng các thăm khám thường quy, bao gồm cả nội soi)

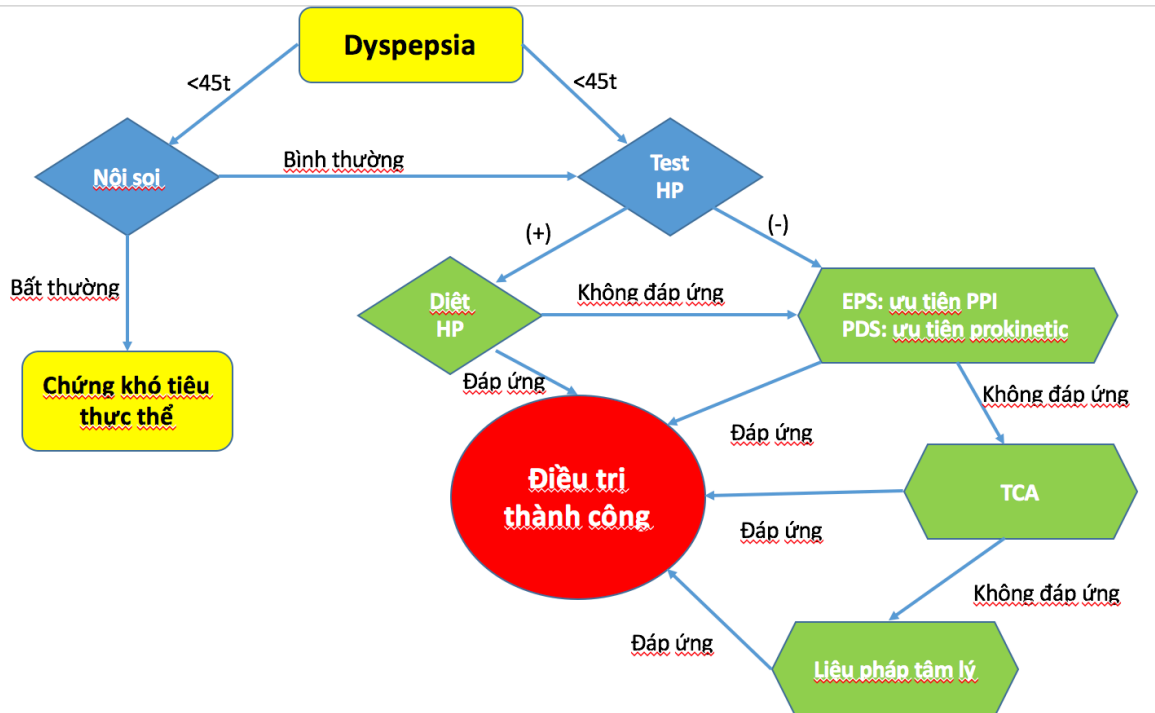
Các triệu chứng kéo dài 3 tháng gần nhất và xuất hiện ít nhất 6 tháng trước thời điểm chẩn đoán.

**\* Lưu ý:**

- Đau có thể tăng hoặc giảm sau ăn, hoặc có thể xuất hiện khi đói.
- Chướng bụng, đầy hơi sau ăn, buồn nôn có thể xuất hiện cùng lúc.
- Nôn kéo dài cần tìm nguyên nhân khác.
- Nóng rát sau xương ức (heartburn) không phải là triệu chứng chứng khó tiêu, nhưng thường đi kèm.
- Triệu chứng đau cần không đạt đủ tiêu chuẩn đau do nguyên nhân đường mật.
- Các triệu chứng nếu giảm khi đại tiện hoặc trung tiện thường không phải do chứng khó tiêu chức năng.

## PHỤ LỤC 2:

### Sơ đồ chẩn đoán và điều trị chứng khó tiêu chức năng



### DANH MỤC VIẾT TẮT

EPS:	Thở đau thượng vị
FD:	Chứng khó tiêu chức năng
FODMAPs:	Fermentable <b>O</b> ligo- <b>D</b> i-Monosacharides And <b>P</b> olyols
GERD:	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản
NAIDs:	Thuốc chống viêm không steroid
IBS:	Hội chứng ruột kích thích
PDS:	Thở đầy bụng sau ăn
PPI:	Thuốc ức chế bơm proton
SSRI:	Thuốc ức chế thụ thể serotonin chọn lọc

## 5 VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TÍNH

BS. Phạm Thị Thu Hiền

### CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- HBsAg (+) trên 6 tháng hoặc HBsAg (+) và Anti HBe – Ig G (+)
- AST, ALT tăng từng đợt hoặc liên tục trên 6 tháng.
- Có bằng chứng tổn thương mô bệnh học tiến triển, xơ gan (xác định bằng sinh thiết gan hoặc các test không xâm nhập) mà không do căn nguyên khác.

### XÉT NGHIỆM

- Xét nghiệm cơ bản: CTM, ĐMCB, sinh hóa máu: urê, creatinin, đường, AST, ALT, GGT, Bilirubin TP, Bilirubin TT, Albumin, AFP
- Xét nghiệm thăm dò virus viêm gan B: Định lượng nồng độ HBV DNA (bằng phương pháp miễn dịch tự động), HBsAg định tính, HBsAg định lượng, HBeAg, Anti HBe
- Các nhóm virus khác: Anti-HCV, HDV, HIV
- Các xét nghiệm đánh giá mức độ xơ hóa gan: Siêu âm gan mật ổ bụng, nội soi dạ dày, sinh thiết gan nếu có nghi ngờ xơ gan, hoặc Fibroscan, fibrotest và chỉ số APRI.
- Định kiểu gen (nếu bệnh nhân nghi ngờ kháng thuốc điều trị)
- Một số trường hợp men gan tăng cao mà không tìm thấy nguyên nhân khác mà HBsAg âm tính, xem xét định lượng HBV DNA

### CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

HbeAg dương tính	HbeAg âm tính
HBV DNA > 10 <sup>5</sup> copies/ml	HBV DNA > 10 <sup>4</sup> copies/ml
ALT > 2 lần GHTBT	ALT > 2 GHTBT
Có tình trạng xơ hóa gan tiến triển xác định bằng sinh thiết hoặc các test không xâm nhập	Có tình trạng xơ hóa gan tiến triển xác định bằng sinh thiết hoặc các test không xâm nhập

- Trường hợp HBVDNA cao, ALT bình thường , HbeAg (+), bệnh nhân > 30 tuổi nên được điều trị.
- Tất cả bệnh nhân xơ hóa gan nặng, xơ gan, ung thư gan có HBV DNA (+).

- BN VGB mạn tính có tiền sử trong gia đình có người mắc K gan và/hoặc xơ gan, có thể xem xét điều trị khi không đầy đủ các điều kiện trên.

### **MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ**

- Men gan bình thường
- Không phát hiện được HBV DNA trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật PCR.
- Chuyển đảo huyết thanh với HbeAg
- Mất HBsAg

### **ĐIỀU TRỊ**

#### **5.1.1 Điều trị chung**

##### **5.1.1.1 Trường hợp có suy gan:**

- Nghỉ ngơi, hạn chế hoạt động thể lực trong đợt bệnh tiến triển
- Thuốc:
  - + Lactulose (Duphalac): 10-45 ml/ngày
  - + Các thuốc hỗ trợ tế bào gan: acid amino chuỗi nhánh (morihepamin, amiloleban...), Silymarin: viên 70 mg, 6 viên/ngày chia 3 lần

##### **5.1.1.2 Trường hợp không có suy gan:**

Chế độ ăn kiêng bia rượu, ăn nhiều rau và hoa quả, nên ăn nhiều chất đạm (Protein) đặc biệt là có nguồn gốc từ thực vật, tránh thuốc có chứa chất sắt.

##### **5.1.2 Thuốc kháng vi rút: Nhóm đồng đẳng nucleoside/nucleotide**

- Nhóm thuốc có nguy cơ kháng thuốc thấp: TDF, TAF, ETV nên được lựa chọn ưu tiên vì hầu hết bệnh nhân phải dùng thuốc uống rất lâu dài.
- Nhóm thuốc có nguy cơ kháng thuốc cao: Lamivudine, Adefovir

##### **5.1.3 Thời gian điều trị và tiêu chuẩn ngừng thuốc**

- Dùng thuốc NUCs thời gian càng dài càng tốt, nếu ngừng thuốc phải theo dõi chặt chẽ để phát hiện tái phát.
- Xem xét ngừng thuốc trong các trường hợp:
  - (1) BN Viêm gan B mạn HBeAg dương tính: ngừng thuốc khi có chuyển đổi HBeAg kèm với HBVDNA âm tính, duy trì được ít nhất 12 tháng
  - (2) BN Viêm gan B mạn HBeAg âm tính: nếu HBsAg vẫn còn dương:
    - + Không xác định được thời điểm ngừng điều trị.
    - + Tuy nhiên có thể xét để cho ngừng thuốc nếu đồng thời có:

- Đã được dùng thuốc tối thiểu 2 năm
- Và đạt HBVDNA âm tính trong 3 lần liên tiếp cách nhau mỗi 6 tháng
- Khi bệnh nhân tuân thủ tốt nhưng không đạt đáp ứng tiên phát sau 3 tháng hay có đáp ứng không đầy đủ sau 6 tháng: chuyển sang thuốc hoạt lực mạnh hơn hay

## **ĐIỀU TRỊ CHO ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**

### **5.1.4 Phụ nữ có thai**

- Nếu phải điều trị: dùng Tenofovir từ tuần thứ 24 -28 của thai kì. **Tiếp tục dùng thuốc sau sinh 12 tuần.**
- Đối với phụ nữ đang điều trị VGVR B mạn muốn có thai đang điều trị ETV thì ngưng trước khi có thai 2 tháng và chuyển Tenofovir.

### **5.1.5 Điều trị thể đồng nhiễm HBV với các vi rút khác**

- Đồng nhiễm VGB và VGC: Lựa chọn điều trị phụ thuộc virus nào hoạt động ưu thế. Trường hợp cả 2 virus cùng hoạt động có thể xem xét điều trị kết hợp cả thuốc DAAs và NUCs.
- Đồng nhiễm B và HIV: dùng phác đồ điều trị 3 thuốc kháng HIV (HAART) chứa TDF và LAM có tác dụng với virus VGB không phụ thuộc số lượng TCD 4 và giai đoạn lâm sàng của HIV

### **5.1.6 BN xơ gan**

- Xơ gan còn bù :
  - + CCD dùng Interferon
  - + Điều trị càng sớm càng tốt.
  - + Nên lựa chọn Tenofovir, entecavir vì tỉ lệ kháng thuốc thấp
  - + TD chức năng thận và khi nghi ngờ toan máu thì xét nghiệm acid lactic máu.
- Xơ gan mất bù: Dùng Tenofovir, entecavir

### **5.1.7 BN HCC có HBsAg (+)**

Điều trị các thuốc có tỉ lệ kháng thuốc thấp Tenofovir hoặc entecavir kéo dài trước, trong và sau điều trị K gan.

### **5.1.8 BN nhiễm HBV được ghép tạng, dùng thuốc giảm miễn dịch hay điều trị hóa chất**

- Sàng lọc nhiễm virus HBV với tất cả các đối tượng trên bằng xét nghiệm HBsAg, anti HBc IgG.



- Xét nghiệm định lượng HBV DNA
- Nên dùng thuốc có tỉ lệ kháng thuốc thấp Tenofovir, entecavir, lamivudin trước khi điều trị hóa chất hoặc UCMD để dự phòng bùng phát virus và duy trì 12 tháng sau khi dùng hóa chất, UCMD.

### 5.1.9 BN nhiễm HBV mạn TS gia đình liên quan đến HCC mà men gan tăng 1-2 lần GHTBT

Nếu HBV-DNA > 10<sup>6</sup> cp/ml, sinh thiết gan hoặc đo độ đàn hồi gan đánh giá độ xơ hóa.

### 5.1.10 1.8.7. BN suy thận Chỉnh liều thuốc NUCs theo mức lọc cầu thận.

#### ĐIỀU TRỊ CHO CÁC TRƯỜNG HỢP KHÁNG THUỐC

Kháng thuốc	Xử trí
Kháng lamivudine	Thêm adefovir hoặc tenofovir or dùng lamivudine chuyển Truvada*
Kháng adefovir	Chuyển sang hoặc thêm entecavir
Kháng entecavir	Chuyển sang tenofovir hoặc Truvada
Kháng Telbivudine	Thêm adefovir hoặc tenofovir or ngừng telbivudine chuyển Truvada
Đáp ứng một phần với TDF	Phối hợp thêm Entecavir hoặc chuyển Entecavir Có thể dùng PEG-IFN trong trường hợp kháng Nucs (nên xác định kiểu gen trước khi quyết định)

#### THEO DÕI

- Tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị: theo dõi AST, ALT, creatinine máu.
- Sau mỗi 3-6 tháng trong quá trình điều trị: theo dõi AST, ALT, creatinine máu, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA, có thể định lượng HBsAg.
- Sau khi ngưng điều trị:
  - + Theo dõi các triệu chứng lâm sàng.
  - + Xét nghiệm sau mỗi 3 - 6 tháng: AST, ALT, HBsAg, HBeAg, antiHBe, HBV DNA để đánh giá tái phát.
- Tầm soát HCC: là đối tượng có nguy cơ cao cần được tầm soát HCC 6 tháng/lần. Tầm soát bằng siêu âm gan và xét nghiệm AFP

## PHÒNG BỆNH :

### 5.1.11 Phòng chủ động:

- Tiêm vắc xin viêm gan vi rút B cho tất cả trẻ em trong vòng 24h sau sinh và các mũi tiếp theo lúc 2, 3 và 4 tháng tuổi theo chương trình tiêm chủng mở rộng.
- Tiêm vắc xin viêm gan vi rút B cho các đối tượng chưa bị nhiễm HBV. Cần xét nghiệm HBsAg và anti-HBs trước khi tiêm phòng vắc xin.
- Tiêm vắc xin viêm gan vi rút B cho nhân viên y tế.

### 5.1.12 Phòng lây truyền từ mẹ sang con:

- Nếu mẹ mang thai có HBsAg (+): Tiêm vắc xin viêm gan vi rút B liều sau sinh cho trẻ theo chương trình tiêm chủng mở rộng và phối hợp với tiêm kháng thể kháng HBV cho trẻ. Nên tiêm cùng thời điểm nhưng ở hai vị trí khác nhau. Sau đó tiêm đầy đủ các liều vắc xin viêm gan vi rút B cho trẻ theo quy định của chương trình tiêm chủng mở rộng.
- Nếu mẹ mang thai có HBV-DNA > 10<sup>6</sup> copies/ml (200.000 IU/mL): Dùng thuốc kháng vi rút (lamivudine hoặc tenofovir) từ 3 tháng cuối của thai kỳ. Xét nghiệm lại HBV DNA sau sinh 3 tháng để quyết định ngừng thuốc hoặc tiếp tục điều trị nếu mẹ đủ tiêu chuẩn điều trị. Theo dõi sát người mẹ để phát hiện viêm gan bùng phát.

### 5.1.13 3. Phòng không đặc hiệu:

- - Sàng lọc máu và chế phẩm máu.
- - Không dùng chung kim tiêm và các dụng cụ xuyên chích qua da khác.
- - Tình dục an toàn.
- - Tránh tiếp xúc với máu và các dịch tiết của bệnh nhân nhiễm HBV.
- - Thực hiện phòng ngừa chuẩn giống các bệnh lây truyền qua đường máu.

#### Tài liệu tham khảo

1. Erwin Kuntz et al. *Chronic hepatitis. Hepatology principles and practice*(2001); 625-649
2. Eugene R. Schiff et al. *Hepatitis B. Schiff's Diseases of the Liver*; 757-793.
3. Lok AS, McMahon BJ. *Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology*(2009);50, 3:1-36.
4. Tadataka Yamada et al. *Hepatitis B virus infection. Textbook of Gastroenterology*(2009); 2112-2139.
5. *Hướng dẫn chẩn đoán điều trị VGB mạn của BHYT năm 2014*
6. *Hướng dẫn chẩn đoán điều trị VGB mạn của EASL năm 2017* [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30185-X/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30185-X/fulltext)

## Phụ lục 1: ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN BẰNG SINH THIẾT GAN VÀ CÁC BIỆN PHÁP KHÔNG XÂM NHẬP

### 1. Bảng điểm Metavir

F0-Không xơ hóa.

F1-Xơ hóa khoảng cửa không có vách ngăn

F2-Xơ hóa khoảng cửa với vài vách ngăn

F3-Nhiều vách ngăn nhưng chưa có xơ gan

F4- xơ gan.

### 2. FibroScan

F0: 1-5 kPa

F1: 5-7 kPa

F2: 7,1-9,5 kPa

F3: 9,6-12,5 kPa

F4: >12,5 kPa

### 3. APRI

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST của bệnh nhân} \times 100}{\text{AST giới hạn trên mức bình thường theo phòng XN}} \div \frac{\text{Tiểu cầu (G/L)}}{100}$$

APRI < 0,5 : F0-F1

APRI 0,5 - 1,0 : F2

APRI 1,0 - 2 : F3

APRI >2 : F4

(AST giới hạn trên mức bình thường theo phòng XN: thường bằng 40 UI/L)

### 4. FIB-4 (Fibrosis -4)

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times \text{ALT (U/L)}}{\text{Tiểu cầu (G/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

FIB-4: < 1,45 : F0-F1

FIB-4: 1,45 - 3,25 : đánh giá thêm bằng Fibroscan

FIB > 3,25 : F2-F4

### 5.

### Phân loại xơ gan theo Child-Pugh

Nội dung	Điểm số		
	1	2	3
Bilirubin toàn phần mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumin huyết thanh g/L ( $\mu\text{mol/L}$ )	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR hoặc Thời gian Prothrombine (giây: s)	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
	< 4	4-6	> 6
Cổ trướng	Không	Nhẹ/trung bình (đáp ứng với lợi tiêu)	Nặng (Không đáp ứng với thuốc lợi tiêu)
Hội chứng não gan	Không	Mức độ I-II (hoặc có thể kiểm soát với thuốc)	Mức độ III-IV (hoặc không phục hồi)

Phân loại: Mức độ A: 5-6 điểm, mức độ B: 7-9 điểm; Mức độ C: 10-15 điểm

Xơ gan mất bù: Child Pugh B hoặc C

## Phụ lục 2: MỘT SỐ KHÁI NIỆM

**Đáp ứng sinh hóa:** giảm ALT về mức bình thường

**Đáp ứng virus:** HBV-DNA không phát hiện bằng PCR

**Đáp ứng bền vững:** Không tái phát sau khi đã ngưng thuốc đặc trị 24 tuần

**Đáp ứng hoàn toàn:** đáp ứng cả về sinh hoá, virus và mất HbsAg

**Đáp ứng mô học:** điểm viêm giảm 2 điểm, không có xơ hoá nặng thêm so với trước điều trị.

**Không đáp ứng tiên phát (không áp dụng cho điều trị interferon):** sau 6 tháng điều trị nồng độ HBV-DNA giảm ít hơn 2 logcopies/ml

**Chuyển đảo huyết thanh với HBeAg:** HBeAg(+) thành (-) và xuất hiện Anti-HBe.

**Chuyển đảo huyết thanh với HBsAg:** HBsAg dương tính thành HBsAg âm tính

**Thất bại điều trị tiên phát:** HBV-DNA chỉ giảm  $< 1\log$  khi đã uống thuốc kháng virus 12 tuần trên bệnh nhân tuân thủ điều trị

**Tái phát:** sau kết thúc điều trị trên 4 tuần nồng độ HBV-DNA tăng  $> 1\log$ copies/ml

**Tái phát lâm sàng:** HBVDNA  $> 10^4$  cps/ml và tăng ALT  $> 2$  GHTBT sau khi đã có đáp ứng virus và ngưng điều trị

**Thất bại điều trị thứ phát :** Bùng phát virus mặc dù tuân thủ điều trị và đã có đáp ứng trước đó

**Bùng phát viêm gan:** Đột ngột tăng ALT lên  $> 5$  GHTBT

**Bùng phát virus:** Mặc dù đang được điều trị mà HBVDNA tăng  $> 1\log$  và được xác nhận lại sau đó trong vòng 4 tuần

**Kháng thuốc:**

- Kháng kiểu gen: Phát hiện có đột biến kiểu kháng thuốc đã biết trên bộ gen HBV
- Kháng kiểu hình: Giảm nhạy cảm in vitro với ức chế của thuốc kèm đột biến gen
  - Kháng chéo: Đột biến kháng thuốc đặc hiệu với 1 loại thuốc dẫn đến giảm nhạy cảm với một loại thuốc khác

## Phụ lục 3: NHÓM THUỐC ĐỒNG ĐẲNG NUCLEOSIDE/ NUCLEOTIDE

### 1. Lamivudine (Epivir-HBV, Zeffix, 3 TC):

**Chỉ định:** CHB nhóm HBeAg(+) và (-), xơ gan còn bù, mất bù do HBV gây ra, trẻ em, bệnh nhân không đáp ứng với điều trị IFNs

**Liều dùng:** Người lớn 100mg/ngày, uống, trẻ em liều 3 mg/kg/ngày

**Ưu điểm :** khả năng hấp thu tốt, mức độ an toàn cao có thể điều trị cho bệnh nhân xơ gan mất bù và phụ nữ có thai, giá thành tương đối rẻ.

**Nhược điểm:** tần xuất đột biến kháng lại lamivudine khá cao với con số kháng gia tăng theo năm khoảng 20%/năm, nếu sau 5 năm điều trị tỷ lệ kháng thuốc 60-70%.

### 2. Adefovir dipivoxi( Hepsera, bis-POM PMEA):

**Chỉ định:** CHB nhóm HBeAg(+) và (-), xơ gan còn bù, mất bù, bệnh nhân không đáp ứng với điều trị IFNs, kháng thuốc với lamivudine.

**Liều dùng:** Người lớn 10mg/ngày, không có khuyến cáo sử dụng ở trẻ nhỏ.

**Ưu điểm:** tỷ lệ kháng thuốc rất thấp trong 2 năm đầu khoảng 3% tăng nhanh sau 5 năm là 29%

**Thời gian dùng thuốc:** khuyến cáo nên dùng lâu dài với nhóm HBeAg(-) và xơ gan, với nhóm HBeAg(+) khuyến cáo dùng thuốc 6 tháng sau khi có chuyển đảo huyết thanh HBeAg và HBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện.

**Tác dụng phụ:** ít, độc tính trên thận khoảng 3% BN, kiểm tra creatinin máu 3 tháng/lần.

### 3. Entecavir ( Baraclude ):

**Chỉ định:** điều trị CHB cả nhóm HBeAg(+) và(-), xơ gan còn bù và mất bù, bệnh nhân kháng thuốc lamivudin, adefovir

**Liều dùng:** 0,5mg/ngày, với bệnh nhân kháng lamivudin liều tăng gấp đôi 1mg/ngày

**Ưu điểm:** ức chế vi rút mạnh và tỷ lệ kháng thuốc rất thấp , sau năm năm điều trị tỷ lệ kháng thuốc 1,2%

### 4. Telbivudine(Tyzeka):

**Chỉ định:** điều trị CHB nhóm HBeAg(+) và(-)

**Liều dùng:** liều 600mg/ngày

**Nhược điểm:** tỷ lệ kháng thuốc khá cao, sau 1 năm tỷ lệ kháng thuốc 5-25%, **thuốc này chưa có ở Việt nam**

#### **5. Tenofovir(Vireal):**

**Chỉ định:** CHB nhóm HBeAg(+) và(-), xơ gan còn bù và mất bù, bệnh nhân kháng thuốc lamivudin, adefovir

Chưa ghi nhận kháng thuốc sau 5 năm điều trị

**Liều dùng:** 300mg/ngày **Tác dụng phụ:** suy thận, hội chứng Fanconi

## 6 VIÊM GAN VIRUS C

Bác sỹ Lưu Thị Minh Diệp

### CHẨN ĐOÁN VIÊM GAN VIRUS C

#### 6.1.1 Chẩn đoán xác định viêm gan virus C cấp:

- Thời gian nhiễm HCV dưới 6 tháng
- HCV RNA (+), anti-HCV (-)
- HCV RNA (+), có chuyển đảo anti HCV từ (-) sang (+)

#### 6.1.2 Chẩn đoán xác định viêm gan virus C mạn

- Anti HCV (+) và HCV RNA (+) hoặc HCV core- Ag (+)
- Thời gian mắc bệnh > 6 tháng, hoặc có biểu hiện xơ hóa gan, xơ gan (sinh thiết: viêm gan mạn và xơ hóa có ý nghĩa, hoặc FibroScan, APRI, FIB-4 có xơ hóa F2- F3, F4 (PHỤ LỤC 2)

### ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C CẤP: lưu ý 15-45% người bệnh nhiễm HCV cấp có thể tự khỏi

- Điều trị hỗ trợ: nghỉ ngơi và điều trị triệu chứng.
- Điều trị đặc hiệu:
  - + Không khuyến cáo điều trị người bệnh nhiễm HCV cấp
  - + Xem xét điều trị khi có những biểu hiện bệnh nặng hơn, đe dọa tính mạng
  - + Theo dõi nếu HCV RNA vẫn (+) sau tuần thứ 12 thì có chỉ định điều trị bằng các thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs) như viêm gan virus C mạn.
    - Genotype 1,4,5,6: kết hợp Sofosbuvir và Ledipasvir
    - Cho mọi genotypes: Sofosbuvir và Daclatasvir
    - Thời gian điều trị: 8 tuần, SVR được đánh giá sau 12, 24 tuần điều trị

### ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RUS C MẠN

#### 6.1.3 Mục tiêu điều trị

- Đạt được đáp ứng virus bền vững: tải lượng HCV RNA dưới ngưỡng phát hiện (< 15 IU/ml) ở tuần thứ 12 (SVR 12) và ở tuần thứ 24 (SVR 24) sau khi kết thúc điều trị.
- Phòng ngừa các biến chứng về gan và các bệnh ngoài gan liên quan đến HCV: viêm gan tiến triển, xơ hóa gan, xơ gan, ung thư gan nguyên phát, biểu hiện ngoài gan nặng và tử vong.
- Dự phòng lây nhiễm HCV trong cộng đồng.



#### 6.1.4 Chỉ định:

- Tất cả các BN mắc bệnh gan mạn tính còn bù hoặc mất bù do HCV: HCV RNA dương tính và antiHCV dương tính, chưa hoặc đã từng được điều trị, nếu không có chống chỉ định thì nên được điều trị.
- Lựa chọn ban đầu là phác đồ các thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs).

#### 6.1.5 Chuẩn bị trước điều trị

- Xét nghiệm tìm các nguyên nhân khác: HBV, rượu
- Xác định kiểu gen của HCV
- Đánh giá mức độ nặng của bệnh gan
  - + Đánh giá tình trạng xơ hóa gan: các phương pháp không xâm nhập (Fibrotest, hoặc Fibroscan, hoặc APRI) hoặc sinh thiết gan.
  - + Không cần đánh giá tình trạng xơ hoá gan nếu như xơ gan rõ.
  - + Đánh giá tình trạng xơ gan bằng thang điểm Child – Pugh.
- Sàng lọc ung thư gan bằng aFP, SA hoặc CT, MRI ổ bụng
- Các xét nghiệm khác:
  - + Công thức máu, urê, creatinin, điện giải đồ
  - + X-Quang phổi, điện tim
  - + Test định tính thử thai với BN nữ trong độ tuổi sinh sản.
- Tư vấn cho bệnh nhân:
  - + Tránh rượu bia
  - + Bệnh nhân phải sử dụng các biện pháp tránh thai trong quá trình điều trị và 6 tháng sau điều trị.
  - + Đường lây nhiễm HCV để phòng lây nhiễm cho cộng đồng và tránh tái nhiễm, Biến chứng của bệnh viêm gan virus C. Hiệu quả, tác dụng không mong muốn của thuốc. Lợi ích của tuân thủ điều trị

#### 6.1.6 Các thuốc điều trị (chi tiết bảng 1 phụ lục 1)

##### 6.1.6.1 Các nhóm thuốc kháng virus trực tiếp ( Direct Acting Antivirals- DAAs):

- Nhóm NS 3/4A: Protease Inhibitors: Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Ritonavir- boosted Paritaprevir, Gazoprevir
- Nhóm NS5A Inhibitor: Ledipasvir, Velpatasvir, Ombitasvir, Elbasvir, Daclatasvir
- Nhóm NS5B Polymerase Inhibitor: Sofosbuvir, Dasabuvir

### 6.1.6.2 Ribavirin (RBV):

- Typ 1, 4, 6: < 75kg: 1000mg/ ngày, > 75kg: 1200mg/ ngày
- Typ 2,3: 800mg/ngày

### 6.1.6.3 Các thuốc kháng virus trực tiếp được cấp phép ở Châu Âu

<b>Tên</b>	<b>Dạng trình bày</b>	<b>Cách dùng (uống)</b>
<b>Sofosbuvir</b>	Viên chứa 400mg sofosbuvir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Sofosbuvir/ledipasvir</b>	Viên chứa 400mg sofosbuvir và 90 mg ledipasvir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Sofosbuvir/velpatasvir</b>	Viên chứa 400mg sofosbuvir và 100 mg velpatasvir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Paritaprevir/ombitasvir/ Ritonavir</b>	Viên chứa 75mg Paritaprevir 12.5 ombitasvir và 50 mg Ritonavir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Dasabuvir</b>	Viên chứa 250 mg dasabuvir	1 viên x 2 lần/ ngày ( sáng hoặc tối)
<b>Grazoprevir/elbasvir</b>	Viên chứa 100 mg Grazoprevir và 50 mg elbasvir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Daclatasvir</b>	Viên chứa 30 hoặc 60 mg daclatasvir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Simeprevir</b>	Viên chứa 150 mg simeprevir	1 viên/ ngày( sáng)
<b>Ribavirin</b>	Viên chứa 200 mg ribavirin	- 2 viên vào buổi sáng và 3 viên vào buổi tối nếu cân nặng < 75 kg - 3 viên vào buổi sáng và 3 viên vào buổi tối nếu cân nặng ≥75 kg

#### **6.1.6.4 Phác đồ điều trị viêm gan virus C mạn ở bệnh nhân không xơ gan**

Xem bảng 2 phụ lục 1

#### **6.1.6.5 Phác đồ điều trị viêm gan virus C mạn ở bệnh nhân xơ gan còn bù Child Pugh A**

Xem bảng 3 phụ lục 1

#### **6.1.6.6 Phác đồ điều trị viêm gan virus C mạn ở bệnh nhân xơ gan mất bù Child Pugh B, C**

Xem bảng 4 phụ lục 1

### **6.1.7 Chống chỉ định**

#### **6.1.7.1 Phác đồ có các thuốc kháng virus trực tiếp (DAAs):**

- Chưa có khuyến cáo điều trị thuốc DAAs cho bệnh nhân < 18 tuổi
- Phụ nữ có thai
- Sofosbuvir thận trọng ở bệnh nhân có suy thận
- Chống chỉ định dùng sofosbuvir ở bệnh nhân dùng amiodaron
- Các thuốc nhóm NS3-4A protease inhibitor như simeprevir, ritonavir- boosted paritaprevir hoặc gazoprevir không sử dụng cho bệnh nhân có xơ gan child B, C hoặc có xơ gan mất bù trước đó.

#### **6.1.7.2 Phác đồ có Ribavirin**

- Chống chỉ định tuyệt đối:
  - + Thiếu máu nặng (hemoglobin < 8,0 g/dL).
  - + Phụ nữ có thai hoặc không dùng biện pháp tránh thai. Đang cho con bú.
  - + Đang mắc các bệnh nặng khác bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng nặng.
  - + Suy tim không kiểm soát được.
  - + Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
- Chống chỉ định tương đối:
  - + Có xét nghiệm bất thường về huyết học: Hemoglobin <10g/dL; bạch cầu trung tính < 1,5 G/L; tiểu cầu < 90 G/L.
  - + Creatinine huyết thanh > 1,5mg/dL (> 132 µg/L).
  - + Bệnh về huyết sắc tố (bệnh hồng cầu hình liềm hoặc thalassemia).
  - + Bệnh mạch vành nặng.

## ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS C Ở MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

### 6.1.8 Người bệnh viêm gan virus C đồng nhiễm HIV

- Điều trị tương tự như người bệnh viêm gan virus C không nhiễm HIV, ưu tiên dùng phác đồ có DAAs (Bảng 2, 3, 4).
- Điều trị ARV trước cho đến khi CD4 > 200 tế bào/mm<sup>3</sup> hoặc tải lượng HIV RNA dưới ngưỡng ức chế (<1000 bản sao/ml) thì bắt đầu chỉ định điều trị viêm gan virus C mạn tính.
- Không dùng phác đồ có ritonavir cho người bệnh chưa được điều trị ARV.
- Khi điều trị HIV và điều trị viêm gan virus C lưu ý tương tác thuốc giữa các thuốc DAAs và thuốc ARV (Phụ lục 3).

### 6.1.9 Người bệnh đồng nhiễm HBV/HCV

- Điều trị viêm gan virus C bằng các DAAs.
- Phối hợp thêm thuốc kháng virus viêm gan B nucleoside analogue nếu HBV DNA ≥ 2000UI/ml ở bệnh nhân có HBeAg (-), hoặc ≥ 20.000UI/ml ở bệnh nhân có HBeAg(+).
- Chú ý tương tác thuốc giữa LDV và TDF có thể tăng độc tính thận. Người bệnh cần được theo dõi chức năng thận thường xuyên nếu có sử dụng đồng thời 2 thuốc này. (Phụ lục 3)

### 6.1.10 Người bệnh có bệnh thận mạn tính (

- Xem bảng 4 phụ lục 1
- Đánh giá mức độ suy thận dựa vào độ thanh thải Creatinin (CrCl):

$$\text{CrCl} \quad = \quad \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)}}{[\text{creatinin/máu (mg\%)} \times 72], \text{ nếu là nữ } \times 0,85}$$

(ml/phút)

- Đơn vị:  $\mu\text{mol/L} \times 0,0113 = \text{mg/dL} = \text{mg\%}$

### 6.1.11 Người bệnh đồng nhiễm lao/HCV

- Điều trị lao tiến triển trước, khi ổn định thì điều trị viêm gan virus C.
- Điều trị viêm gan virus C.
- Khi điều trị lao và điều trị viêm gan vi rút C lưu ý tương tác thuốc giữa các thuốc DAAs và rifampicin (Phụ lục 3).

#### 6.1.12 Người bệnh viêm gan C có ung thư biểu mô tế bào gan:

- Điều trị viêm gan C có làm giảm tái phát HCC ở bệnh nhân sau RF và phẫu thuật khi theo dõi lâu dài chưa rõ ràng. Những bệnh nhân có xơ hóa gan nặng cần được điều trị theo hướng dẫn tùy theo genotype.
- Nhiều báo cáo cho thấy không có bằng chứng điều trị DAAs làm tăng tỷ lệ tái phát HCC ở người bệnh sau RF hoặc phẫu thuật

#### 6.1.13 Bệnh nhân viêm gan virus C mạn có bệnh lý tự miễn:

- Viêm mạch hệ thống do tự kháng thể lạnh có tăng tế bào lympho B : phác đồ điều trị viêm gan C không có INF và thuốc ức chế miễn dịch như Rituximab, kháng thể đơn dòng..
- Có sự liên quan giữa viêm gan virus C và u lympho non Hodgkin dòng tế bào B: phác đồ R- CHOP, Rituximab và phác đồ không có INF
- Có mối liên quan giữa viêm gan virus C và bệnh thận mạn (viêm cầu thận màng, tự kháng thể, viêm thận kẽ): thuốc điều trị virus C và rituximab, lọc huyết tương, corticoid, cyclophosphamide

#### **THEO DÕI TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA ĐIỀU TRỊ:**

#### 6.1.14 Theo dõi tác dụng không mong muốn

- Theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị viêm gan C, ribavirin, điều trị các bệnh kèm theo. Các thuốc DAAs có một số tác dụng phụ nhẹ, thường tự khỏi.
- Đối với người bệnh đang sử dụng các thuốc khác cần lưu ý tương tác thuốc giữa thuốc đang sử dụng với thuốc điều trị viêm gan virus C (Phụ lục 3).

#### 6.1.15 Xử trí tác dụng phụ thiếu máu của ribavirin

- Đối với người bệnh không có bệnh tim mạch:
  - + Hb < 10g/dL: giảm liều ribavirin từ 800- 1200 mg/ngày xuống 600 mg/ngày và có thể dùng thêm erythropoietin, darbepoietin.
  - + Hb 8,5-10g/dL: ribavirin 50% cho đến liều 200mg/ngày.
  - + Hb < 8,5g/dL: ngừng điều trị.
- Đối với người bệnh có tiền sử bệnh tim mạch ổn định: Giảm liều RBV nếu Hb giảm trên 2g/dL trong thời gian điều trị 4 tuần. Nếu sau 4 tuần giảm liều mà Hb < 2g/dL: ngừng điều trị RBV.

## THEO DÕI ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Trong quá trình điều trị cần theo dõi đáp ứng điều trị thông qua các xét nghiệm (Phụ lục 3).

### 6.1.16 Điều trị khỏi:

- Điều trị khỏi bệnh là khi đạt đáp ứng virus bền vững sau 12 tuần kết thúc điều trị (đạt SVR 12). Cần theo dõi sau khi ngưng điều trị 24 tuần bằng định lượng HCV RNA để bảo đảm không tái phát.
- Theo dõi người bệnh sau khi điều trị khỏi:
  - + Theo dõi biến chứng HCC (kể cả người bệnh chưa điều trị), đặc biệt ở người bệnh có độ xơ hóa gan từ F3 trở lên: bằng siêu âm bụng và AFP mỗi 3-6 tháng. Có thể xem xét sử dụng các xét nghiệm: AFP-L3, PIVKA-II để phát hiện sớm HCC.
  - + Người bệnh có nguy cơ tái nhiễm HCV (tiêm chích ma túy) hoặc có tăng men gan trở lại: cần kiểm tra lại xét nghiệm định lượng HCV RNA để phát hiện bệnh tái phát hoặc nhiễm HCV mới.

### 6.1.17 Điều trị lại đối với người bệnh thất bại điều trị (Bảng 6- phụ lục 1).

Trường hợp thất bại điều trị là khi không đạt được đáp ứng virus bền vững ở tuần thứ 12 sau kết thúc điều trị.

- BN thất bại với IFN và ribavirin: điều trị theo genotypes đã đề cập.
- BN genotype 1 thất bại với phác đồ bộ 3(IFN- ribavirin và telaprevir, boceprevir hoặc simeprevir), sẽ được điều trị lại bằng kết hợp: sofosbuvir + ledipasvir, hoặc sofosbuvir + velpatasvir, hoặc sofosbuvir + daclatasvir với ribavirin 12 tuần
- BN thất bại với DAAs, sẽ được điều trị lại với phác đồ không có INF và có dùng ribavirin 12 tuần ( METAVIR F0-F2) hoặc 24 tuần nếu F 3 hoặc xơ gan
- BN thất bại với sofosbuvir đơn độc hoặc sofosbuvir + ribavirin hoặc sofosbuvir+ INF+ ribavirin: được điều trị kết hợp sofosbuvir + ledipasvir ( genotypes 1,4,5,60), sofosbuvir + velpatasvir ( mọi genotypes), ritonavir-paritaprevir, ombitasvir + dasabuvir ( genotype 1), ritonavir- paritaprevir + ombitasvir ( genotype 4), gazoprevir + elbasvir ( genotype 1 hoặc 4: 24 tuần, F0- F2, HCVRNA> 800.000 IU/ml, sofosbuvir + daclastasvir ( mọi genotypes) hoặc sofosbuvir + simeprevir ( genotype 4)

- Genotypes 1 và 4 thất bại với sofosbuvir và simeprevir: điều trị kết hợp sofosbuvir + ledipasvir, sofosbuvir + velpatasvir, sofosbuvir + daclatasvir
- Genotypes 1 và 4 thất bại với NS 5A inhibitor như ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir hoặc daclatasvir: điều trị lại kết hợp sofosbuvir, ritonavir-paritaprevir, ombitasvir hoặc ombitasvir + dasabuvir ( genotype 1). Kết hợp sofosbuvir hoặc ritonavir- paritaprevir+ ombitasvir ( genotype 4). Sofosbuvir, grazoprevir + elbasvir ( genotype 1,4). Sofosbuvir, simeprevir + daclatasvir + ribavirin ( genotype 1,4)- 12 tuần F0-2 hoặc 24 tuần nếu F3 hoặc có xơ gan
- Genotypes 2,3,5,6 thất bại với NS5A inhibitor như ledipasvir, velpatasvir, daclatasvir được điều trị lại kết hợp sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin 24 tuần.

#### 6.1.18 Ngừng điều trị

- Ngừng điều trị khi người bệnh có các tác dụng không mong muốn nặng, đe dọa tính mạng.
- Trường hợp kết quả định lượng HCV RNA trên ngưỡng tại tuần thứ 4 của quá trình điều trị thì cần xét nghiệm định lượng HCV RNA tại tuần thứ 8. Nếu HCV RNA tăng >10 lần ( $> 1 \log_{10}$  IU/ml) ngừng điều trị với phác đồ đang sử dụng. Xem xét chuyển đổi phác đồ điều trị khác hiệu quả hơn.

#### Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế ; “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút C”, Quyết định số 5012/QĐ-BYT (2016)
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. JOURNAL OF HEPATOLOGY
3. AASLD, “Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C” (2016)

PHỤ LỤC 1: CÁC BẢNG

**Bảng 1. Các thuốc điều trị viêm gan vi rút C**

<b>Tên thuốc</b>	<b>Dạng bào chế</b>	<b>Liều dùng</b>
<b>Ribavirin (RBV)</b>	Viên nang 200, viên nén 400 và 500mg	1000 mg cho người dưới 75kg; 1200mg cho người trên 75kg; uống hàng ngày trong 12, 24 tuần tùy phác đồ (giảm liều nếu có tác dụng bất lợi)
<b>Sofosbuvir (SOF)</b>	Viên nén 400mg	1 viên/ngày, uống, buổi sáng (không sử dụng cho người bệnh có mức lọc cầu thận <30ml/phút/1,73m <sup>2</sup> ).
<b>Daclatasvir (DCV)</b>	Viên nén 30mg, 60mg	1 viên/ngày, uống, buổi sang
<b>Sofosbuvir/ Ledipasvir (LDV)</b>	Viên nén chứa 400mg SOF /90mg LDV	1 viên/ngày, uống, buổi sáng, tránh các thuốc kháng a xít
<b>Sofosbuvir/ Velpatasvir (VEL)</b>	Viên nén chứa 400mg SOF /100mg VEL	1 viên/ngày, uống, buổi sang
<b>Paritaprevir (PTV)/ Ombitasvir (OBV)/ Ritonavir</b>	Viên nén chứa: 75mg PTV/12,5mgOBV/ 50mg ritonavir	2 viên/ngày, uống, buổi sáng, uống trong bữa ăn
<b>Dasabuvir (DSV)</b>	Viên nén 250mg	2 viên/ngày, uống, 1 viên buổi sáng, 1 viên buổi chiều, uống trong bữa ăn.
<b>Simeprevir (SMV)</b>	Viên nang 150 mg	1 viên/ngày, uống trong bữa ăn
<b>Grazoprevir (GZR)/elbasvir (EBR)</b>	Viên nén chứa Grazoprevir 100mg /elbasvir 50mg	1 viên/ngày



**Bảng 2. Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C mạn trên người bệnh không xơ gan**

<b>Kiểu gen</b>	<b>SOF/LDV</b>	<b>SOF + DCV</b>	<b>SOF +RBV</b>	<b>GZR/EBR</b>	<b>SOF/VEL</b>	<b>SMV + SOF</b>	<b>PTV/OBV /r + DSV</b>	<b>PTV/OBV /r</b>	
<b>1a</b>	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	12 tuần	12 tuần	12 tuần (+RBV)	Không	
<b>1b</b>	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	12 tuần	12 tuần	12 tuần	Không	
<b>2</b>	Không	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không	
<b>3</b>	Không	12 tuần	24 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không	
<b>4</b>	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần	12 tuần	12 tuần	Không	12 tuần (+RBV)	
<b>5,6</b>	12 tuần	12 tuần	Không	Không	12 tuần	Không	Không	Không	

**Bảng 3. Phác đồ điều trị viêm gan vi rút C mạn trên người bệnh xơ gan còn bù  
(Child Pugh A)**

<b>Kiểu gen</b>	<b>SOF/LD V</b>	<b>SOF + DCV</b>	<b>SOF +RBV</b>	<b>GZR/EB R</b>	<b>SOF/VE L</b>	<b>SMV + SOF</b>	<b>PTV/OB V /r + DSV</b>	<b>PTV/OB V/ r</b>
<b>1a</b>	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần	12 tuần	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần (+RBV)	Không
<b>1b</b>	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần	12 tuần	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	12 tuần (+RBV)	Không
<b>2</b>	Không	12 tuần	16 - 20 tuần	Không	12 tuần	Không	Không	Không
<b>3</b>	Không	24 tuần ± RBV	Không	Không	12 tuần	Không	Không	Không
<b>4</b>	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	12 tuần	12 tuần	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	24 tuần (+RBV)
<b>5,6</b>	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	Không	Không	12 tuần	Không	Không	Không

**Bảng 4. Phác đồ điều trị viêm gan virus C mạn cho người bệnh có xơ gan mất bù (bao gồm suy gan vừa và nặng, Child Pugh B hoặc C)**

	SOF+RBV	SOF/LDV	SOF/DCV	SOF/VEL
Kiểu gen 1,4,5,6		24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)
Kiểu gen 2	16-20 tuần	Không	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	
Kiểu gen 3		Không	24 tuần hoặc 12 tuần (+RBV)	

**Lưu ý:**

- Đối với phác đồ có sử dụng RBV thì khởi đầu với liều 600mg, tăng liều dần theo cân nặng nếu người bệnh dung nạp tốt.
- Điều trị DAAs trên người bệnh xơ gan mất bù cần được theo dõi tại cơ sở điều trị chuyên khoa/đa khoa tuyến tỉnh hoặc tuyến trung ương.

**Bảng 5. Điều trị viêm gan vi rút C ở người bệnh có bệnh thận mạn tính**

Tình trạng	Xử trí
CrCl 50-80 mL/phút	- Điều trị như với mức lọc cầu thận bình thường
CrCl 30-50 mL/phút	- RBV 200-400mg/ngày với kiểu gen 2, 3, 6 - Sử dụng DAAs để điều trị như với mức lọc cầu thận bình thường:
CrCl < 30 mL/phút và lọc máu chu kỳ	RBV 200 mg/ngày cho kiểu gen 2, 3, 6 Chỉ sử dụng các DAAs: + Elbasvir 50mg/Grazoprevir 100mg x 12 tuần cho kiểu gen 1, 4 + OBV/PTV/r+DSV x 12 tuần cho kiểu gen 1b + OBV/PTV/r+DSV + RBV (200mg/ngày) cho kiểu gen 1a
Ghép thận	- Người bệnh đã ghép thận: không có chỉ định điều trị với interferon. - Chuẩn bị ghép thận: điều trị viêm gan C trước ghép thận.

**PHỤ LỤC 2**

**ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN BẰNG SINH THIẾT GAN VÀ CÁC BIỆN  
PHÁP KHÔNG XÂM NHẬP**

*(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BYT ngày tháng năm 2016 của Bộ  
trưởng Bộ Y tế)*

**1. Bảng điểm Metavir**

F0-Không xơ hóa.

F1-Xơ hóa khoảng cửa không có vách ngăn

F2-Xơ hóa khoảng cửa với vài vách ngăn

F3-Nhiều vách ngăn nhưng chưa có xơ gan

F4- xơ gan.

**2. FibroScan**

F0: 1-5 kPa

F1: 5-7 kPa

F2: 7,1-9,5 kPa

F3: 9,6-12,5 kPa

F4: >12,5 kPa

**3. APRI**

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST của bệnh nhân} \times 100}{\text{AST giới hạn trên mức bình thường theo phòng XN}}$$

---

Tiểu cầu (G/L)

APRI < 0,5 : F0-F1

APRI 0,5 - 1,0 : F2

APRI 1,0 - 2 : F3

APRI >2 : F4

(AST giới hạn trên mức bình thường theo phòng XN: thường bằng 40 UI/L)

**4. FIB-4 (Fibrosis -4)**

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times \text{ALT (U/L)}}{\text{Tiểu cầu (G/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

FIB-4: < 1,45 : F0-F1

FIB-4: 1,45 - 3,25 : đánh giá thêm bằng Fibroscan

FIB > 3,25 : F2-F4

## 5. Phân loại xơ gan theo Child-Pugh

Nội dung	Điểm số		
	1	2	3
Bilirubin toàn phần mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumin huyết thanh g/L ( $\mu\text{mol/L}$ )	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR hoặc Thời gian Prothrombine (giây: s)	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
	< 4	4-6	> 6
Cổ trướng	Không	Nhẹ/trung bình (đáp ứng với lợi tiểu)	Nặng (Không đáp ứng với thuốc lợi tiểu)
Hội chứng não gan	Không	Mức độ I-II (hoặc có thể kiểm soát với thuốc)	Mức độ III-IV (hoặc không phục hồi)

Phân loại: Mức độ A: 5-6 điểm, mức độ B: 7-9 điểm; Mức độ C: 10-15 điểm

Xơ gan mất bù: Child Pugh B hoặc C

**PHỤ LỤC 3 CÁC XÉT NGHIỆM CÂN THEO DỐI TRƯỚC, TRONG VÀ SAU ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C MẠN**

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BYT ngày tháng năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thời gian	PegIFN + RBV + SOF						DAA+RBV						DAA					
	CTM, chức năng gan, thận	Chức năng tuyến giáp	Siêu âm bụng, X-quan g phổi, điện tâm đồ, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập)	HCV RNA	HIV, HBsAg, kiểu gen HCV	CTM, chức năng gan, thận	Siêu âm bụng, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập)	HCV RNA *	HIV, HBsAg, kiểu gen HCV	CTM, chức năng gan, thận	Siêu âm bụng, AFP	Đánh giá xơ hóa gan (phương pháp không xâm nhập)	HCV RNA *	HIV, HBsAg, kiểu gen HCV		
Trước điều trị	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Tuần 4	X	X			X		X		X						X			
Tuần 8	X				X*		X		X*						X*			
Tuần 12	X	X	X				X				X	X						
12 tuần sau khi kết thúc điều trị	X	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X			
24 tuần sau khi kết thúc điều trị		X		X	X		X					X						

*Chú thích phụ lục 3:*

*\* Trường hợp HCV RNA trên ngưỡng phát hiện tại tuần thứ 4 của điều trị, cần làm HCV RNA tại tuần thứ 8. Nếu HCV RNA tăng trên  $1\log_{10}IU/ml$ : phải ngừng điều trị*

*- Đối với các trường hợp cần kéo dài thời gian điều trị đến 24 tuần, cần xét nghiệm công thức máu, các chức năng gan, thận mỗi 4 tuần và xét nghiệm HCV RNA định lượng khi kết thúc điều trị ở tuần thứ 24.*

*- Chuyển gửi mẫu máu hoặc bệnh nhân lên tuyến trên để xác định kiểu gen trước khi điều trị đối với cơ sở y tế chưa làm được xét nghiệm này*

### PHỤ LỤC 4

## TƯƠNG TÁC GIỮA THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT C VÀ CÁC THUỐC KHÁC

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BYT ngày tháng năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Thuốc	Thuốc kết hợp	Ảnh hưởng khi kết hợp	Khuyến cáo xử trí
PegIFN/RBV	AZT	Tăng nguy cơ thiếu máu	Thay thế AZT bằng ARV khác
Sofosbuvir (SOF)	Amiodarone	Làm chậm nhịp tim	Chỉ sử dụng amiodarone khi không sẵn có thuốc thay thế và theo dõi chặt chẽ
	Các thuốc kích thích CYP3A: thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, tipranavir	Giảm nồng độ SOF, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng SOF cùng với thuốc chống co giật, rifampicin Không sử dụng SOF cùng với tipranavir
Ledipasvir (LDV)	TDF TDF + PI/r	Tăng độc tính đối với thận	Theo dõi mức lọc cầu thận, không sử dụng LDV cùng TDF nếu mức lọc cầu thận <60ml/phút. Sử dụng LDV cùng TDF+PI/r phải theo dõi độc tính của TDF lên thận
	Các thuốc giảm acid	Giảm hấp thu LDV do đó giảm nồng độ của LDV	Uống SOF/LDV cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách giờ hoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2; cùng giờ với thuốc ức chế proton
Daclatasvir (DCV)	Các thuốc kích thích CYP3A như thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin,	Giảm nồng độ DCV do đó giảm hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng DCV cùng các thuốc chống co giật, rifampicin. Tăng liều DCV lên 90 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang



	carbamazepine, oxcarbazepin); rifampicin, ARV (EFV, NVP)		điều trị phác đồ có các thuốc kích thích CYP3A như EFV.
	Sử dụng SOF/LDV với các thuốc ức chế CYP3A (clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, ATV/r)	Tăng nồng độ DCV.	Giảm liều DCV xuống 30 mg/ngày khi điều trị người bệnh nhiễm HIV đang điều trị phác đồ ARV có ATV/r và các thuốc ức chế CYP3A khác
Velpatasvir (VEL)	Các thuốc giảm acid	Giảm nồng độ VEL	Uống SOF/VEL cách thuốc kháng acid 4 giờ, cách 12 giờ hoặc cùng giờ thuốc đối kháng thụ thể H2; uống cùng với ăn và trước 4 giờ khi uống omeprazole
	Amiodarone	Làm chậm nhịp tim	Không dùng đồng thời. Trường hợp bắt buộc thì cần theo dõi chặt chẽ
	Digoxin	Tăng nồng độ digoxin	Giảm liều digoxin 50%, theo dõi sát điện tâm đồ và nhịp tim
	<b>Chống ung thư</b> topotecan <b>Chống co giật:</b> carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine <b>Kháng mycobacterials:</b> rifabutin rifampicin	Tăng nồng độ topotecan, giảm nồng độ SOF/VEL	Không dùng đồng thời

	rifapentine		
	Efavirenz, nevirapine, etravirine	Giảm nồng độ VEL	Không dùng đồng thời
	Tenofovir (TDF)	Tăng nồng độ TDF	Theo dõi sát chức năng thận
	tipranavir/ritonavir	giảm nồng độ SOF/VEL	Không dùng đồng thời
	Rosuvastatin atorvastatin	Tăng nồng độ rosuvastatin và atorvastatin	Tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, không dùng rosuvastatin quá 10mg. Theo dõi chặt chẽ tình trạng tiêu cơ
Paritaprevir (PTV)/ Ombitasvir (OBV)/ Ritonavir (r)	Các thuốc kích thích CYP3A: thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine); rifampicin,...	Giảm nồng độ OBV + PTV/r +DSV do đó giảm hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với các thuốc kích thích CYP3A;
	Triazolam và midazolam	Tăng tác dụng phụ của Triazolam và midazolam	Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với triazolam và midazolam uống.
	Thuốc tránh thai đường uống có ethinyl estradiol	Có thể làm tăng ALT	Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với thuốc tránh thai có ethinyl estradiol
	Darunavir, EFV, NVP, LPV/r, rilpivirin, tipranavir, etravirine, cobicistat,	Giảm nồng độ OBV/ PTV/r +DSV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng OBV + PTV/r +DSV với darunavir, EFV, NVP, LPV/r, rilpivirin, tipranavir, etravirine, cobicistat,  OBV + PTV/r có hoặc không có DSV không nên sử dụng cho người bệnh không điều trị ARV do nguy cơ kháng ritonavir

Dasabuvir (DSV)	Thuốc kích thích CYP3A (thuốc chống co giật, rifampicin, thuốc ARV nhóm NNRTI,)	Giảm nồng độ DSV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không sử dụng DSV cùng các thuốc kích thích CYP3A (thuốc chống co giật, rifampicin, thuốc ARV nhóm NNRTI,)
	Gemfibrozil.	Tăng nồng độ DSV	Không sử dụng DSV cùng gemfibrozil.
Simeprevir (SMV)	các thuốc kích thích CYP3A (rifampicin, hầu hết thuốc chống co giật)	Giảm nồng độ SMV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV,	Không sử dụng đồng thời SMV với các thuốc kích thích CYP3A
	Các thuốc ức chế CYP3A (clarythomycin, ketoconazole, ritonavir)	Tăng nồng độ SMV	Không sử dụng đồng thời SMV với các thuốc ức chế CYP3A
	SMV tương tác với nhiều thuốc ARV	Giảm nồng độ SMV ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV	Không nên sử dụng SMV với NVP, EFV, PI/r, delavirdine, etravirine, cobicistat.
Elbasvir (EBR)/ Grazoprevir (GZR)	Elbasvir/gazoprevir tương tác với các thuốc kích thích CYP3A ở gan (rifampicin, hầu hết các thuốc chống co giật,...)	Giảm nồng độ elbasvir/gazoprevir ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị HCV.	Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với các thuốc kích thích CYP3A
	Tương tác với các thuốc ức chế CYP3A (clarythomycin, ketoconazole, ritonavir)	Tăng nồng độ elbasvir/gazoprevir	Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với các thuốc ức chế CYP3A
	EFV, etravirine,	Giảm nồng độ Elbasvir/Gazoprevir	Không sử dụng đồng thời elbasvir/gazoprevir với EFV, ATV,

	nevirapine.	vir	LPV, darunavir, tipranavir
	ATV, darunavir, LPV, tipranavir	Có thể gây tăng ALT do tăng nồng độ grazoprevir	

### DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AFP	Alpha fetoprotein
AFP-L3	Alpha fetoprotein -L3
ALT	Alanin aminotransferase
Anti - HCV	Antibodies against hepatitis C virus - Kháng thể kháng vi rút viêm gan C
APRI	AST to Platelet Ratio Index - Chỉ số tỷ số AST/tiểu cầu
ART	Antiretroviral therapy - Điều trị kháng retrovirus
ARV	Antiretrovirals - Thuốc kháng retrovirus
AST	Aspartate aminotransferase
ATV	Atazanavir
CTM	Công thức máu
CrCl	Creatine Clearance- độ thanh thải Creatinine
DAAs	Direct acting antivirals - Các thuốc kháng vi rút trực tiếp
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
ELISA	Enzyme - linked immunosorbent assay - Xét nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn men
EFV	Efavirenz
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis B Virus - Vi rút viêm gan B

HCV	Hepatitis C Virus - Vi rút viêm gan C
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV core-Ag	Kháng nguyên lõi vi rút viêm gan C
HCV RNA	Hepatitis C virus - Ribonucleic acid: RNA của vi rút viêm gan C
Hb	Hemoglobin - Huyết sắc tố
IFN	Interferon
OBV	Ombitasvir
LDV	Ledipasvir
LPV	Lopinavir
NNRTI	Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor - Thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không-nucleoside
PCR	Polymerase Chain Reaction - Xét nghiệm khuếch đại chuỗi polymerase
PegIFN	Pegylated interferon
PI	Protease inhibitor - Thuốc ức chế enzyme protease
PIVKA-II	Prothrombin induced by vitamin K absence-II
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonucleic acid
(r)	Ritonavir
SOF	Sofosbuvir
SMV	Simeprevir
SVR	Sustained virological response - đáp ứng vi rút bền vững

## 7 HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ XƠ GAN

Bác sỹ Vũ Hải Hậu

### XÉT NGHIỆM

#### 7.1.1 Xét nghiệm đánh giá chức năng gan:

- Công thức máu
- Đông máu cơ bản
- Sinh hóa: Ure, creatinin, glucose, protein, albumin, bilirubin, mỡ máu, AST, ALT, GGT, AFP, CRP...), nước tiểu (tổng phân tích nước tiểu, điện giải đồ niệu)
- Siêu âm ổ bụng
- Nội soi dạ dày.

#### 7.1.2 Xét nghiệm thăm dò biến chứng:

- Cổ trướng & nhiễm trùng dịch cổ trướng
- Xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch
- Hội chứng gan thận
- Hôn mê gan
- Hội chứng gan phổi
- Bệnh cơ tim,
- Ung thư gan

#### 7.1.3 Xét nghiệm tìm nguyên nhân:

Không bắt buộc phải làm tất cả các xét nghiệm thăm dò, tùy từng trường hợp cụ thể.

- Virus: HbsAg, antiHCV, HEV IgM nếu vàng da nhiều. Định lượng nồng độ virus nếu có.
- Tự miễn: KTKN, AMA-M2, anti Sm, LKM1, LC1...
- Rối loạn chuyển hóa: sắt (sắt, ferritin), đồng (ceruloplasmin, Cu niệu 24h và Cu máu, khám mắt, chụp MRI sọ não), alpha-1 antitrypsin.
- Các nguyên nhân do mạch máu (hội chứng Budd- Chiari): siêu âm Doppler hệ mạch cửa và hệ mạch trên gan, chụp MsCT hệ mạch cửa và hệ mạch trên gan.

## ĐIỀU TRỊ

### 7.1.4 Mục tiêu:

- Điều trị nguyên nhân
- Phòng ngừa các yếu tố thúc đẩy nặng thêm bệnh gan.
- Điều trị và phòng ngừa các biến chứng.
- Xác định thời gian thích hợp và tối ưu cho ghép gan.

### 7.1.5 Điều trị nguyên nhân

- Xơ gan thường không thể đảo ngược trong giai đoạn tiến triển.
- Một số bệnh gan mạn tính đáp ứng với điều trị ngay cả khi tiến triển xơ gan.
- Điều trị nguyên nhân cần được thực hiện:
  - + Tụ miễn: điều trị corticoid và ức chế miễn dịch
  - + Bỏ rượu, statin: statin có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và tỷ lệ tiến triển mất bù ở bệnh nhân xơ gan rượu.
  - + Viêm gan virus mạn: (xem bài phác đồ điều trị viêm gan B, viêm gan C)
  - + Xơ gan mật tiên phát: ursodeoxycholic acid
  - + Hemochromatosis và Wilson
  - + Phẫu thuật: với nguyên nhân do tổn thương mạch máu.
  - + Cắt lách nếu có hội chứng Banti

### 7.1.6 Phòng ngừa các yếu tố thúc đẩy:

- Tránh các tác nhân thúc đẩy bệnh gan nặng lên:
  - + Rượu
  - + Quá liều các thuốc điều trị (liều cao acetaminophen)
  - + Các thuốc có tác dụng phụ độc với gan: NSAIDs, ức chế men chuyển, PPI, chẹn beta khi xơ gan Child Pugh C.
  - + Một số loại thảo dược
- Tiêm phòng:
  - + Tiêm phòng vắc xin viêm gan A và B.
  - + Tiêm vắc xin phế cầu và cúm hàng năm: cần nhắc.

**7.1.7 Điều trị và phòng ngừa các biến chứng:** xem bài riêng

**7.1.8 MRS**

**7.1.9 Ghép gan**

- Chỉ định tuyệt đối với xơ gan mất bù.
- Xác định bệnh nhân đủ tiêu chuẩn ghép gan.
- Giới thiệu đến trung tâm ghép đánh giá.

### **Tài liệu tham khảo**

**1. Eric Goldberg, MD, Sanjiv Chopra, MD (2011)** “Overview of the complications, prognosis, and management of cirrhosis”, Official reprint from UpToDate, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**2. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM.** “Is liver fibrosis reversible?” *N Engl J Med* 2001; 344:452.

**3. Laurent Castern, Herry Lik Yuen Chan, Marco Arese.** “EASL- ALEH Clinical practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis”, *Journal of Hepatology* 2015 vol.63/237-264



## 8 XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ DO TĂNG ÁP LỰC TĨNH MẠCH CỬA

Bác sỹ Nguyễn Thị Phương

Xuất huyết tiêu hóa cao do tăng áp lực tĩnh mạch cửa (ALTMC) là xuất huyết do vỡ búi giãn tĩnh mạch thực quản, dạ dày hoặc tá tràng mà trong đó phần lớn là do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản.

### XÉT NGHIỆM

#### 8.1.1 Các xét nghiệm cấp:

Các xét nghiệm cần làm cấp cứu khi tiếp nhận bệnh nhân xuất huyết tiêu hoá trên nghi ngờ do nguyên nhân tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

- Công thức máu, đông máu cơ bản.
- Sinh hoá: ure, creatinin, glucose, GOT, GPT, CK, CK-MB, troponin T, Bil TP, điện giải đồ.
- Nhóm máu, HIV.
- Điện tâm đồ.
- Nội soi dạ cấp cứu: càng sớm càng tốt sau khi hồi sức ổn định.

#### 8.1.2 Xét nghiệm đánh giá gan mật (xem bài xơ gan chung)

- Sinh hóa: protein, albumin, GGT, bilirubin TT, aFP.
- Xét nghiệm đánh giá nguyên nhân: sắt, ferritin, ceruloplasmin, virus (HBsAg, anti HCV, HEV IgM nếu có vàng da nhiều).
- Tổng phân tích nước tiểu: nếu cổ trướng làm thêm điện giải đồ niệu.
- Thăm dò hình ảnh: siêu âm ổ bụng, XQ tim phổi (nếu sốt, tràn dịch đa màng), CT Scanner gan mật (nghi ngờ K hóa)...

#### 8.1.3 Mức độ xuất huyết tiêu hóa:

Dấu hiệu	Nhẹ	Trung bình	Nặng
HA tối đa (mmHg)	100	80-99	<80
Mạch	90-100	100-120	>120
Hồng cầu ( T/l )	>3	2-3	<2
Hematocrite (l/l)	0,3-0,4	0,2-0,3	<0,2
Mất máu (% V tuần hoàn)	<20	20-30	>30

#### 1.1.4. Phân độ giãn tĩnh mạch thực quản và tĩnh mạch dạ dày

- Phân độ giãn tĩnh mạch thực quản theo Hội Nội soi Nhật Bản:
  - + Độ I (nhỏ): Giãn tĩnh mạch có kích thước nhỏ, thẳng, xẹp khi bơm hơi.
  - + Độ II (trung bình): Giãn tĩnh mạch ngoằn ngoèo, chiếm < 1/3 lòng thực quản, không xẹp khi bơm hơi.
  - + Độ III (lớn): Giãn tĩnh mạch lớn, nhiều dấu đỏ, chiếm > 1/3 lòng thực quản.
- Phân loại, đánh giá giãn tĩnh mạch dạ dày theo vị trí của Sarin S.K:
  - + Giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày vị trí bờ cong nhỏ (GOV1).
  - + Giãn tĩnh mạch thực quản dạ dày vị trí phình vị (GOV2).
  - + Giãn tĩnh mạch dạ dày đơn độc type 1 (IVG1).
  - + Giãn tĩnh mạch dạ dày đơn độc type 2 (IVG2).
- Phân độ giãn tĩnh mạch dạ dày theo AASLD:
  - + Giãn tĩnh mạch dạ dày nhỏ: Đường kính giãn tĩnh mạch < 5 mm.
  - + Giãn tĩnh mạch dạ dày trung bình: Đường kính giãn tĩnh mạch 5 - 10 mm.
  - + Giãn tĩnh mạch lớn: Đường kính giãn tĩnh mạch > 10 mm.

### ĐIỀU TRỊ

#### 8.1.4 Điều trị XHTH cấp tính

**Nguyên tắc:** hồi sức tích cực, điều trị cầm máu và phòng hôn mê gan

##### 8.1.4.1 Hồi sức

- Tư thế: bệnh nhân đầu thấp, nghiêng mặt.
- Đảm bảo đường thở: đặc biệt đối với BN có tuổi và/hoặc có kèm bệnh lý tim mạch: thở oxy qua xông mũi 3-6 L/phút, đặt nội khí quản: bệnh nhân có nguy cơ trào ngược vào đường hô hấp hoặc có suy hô hấp.
- Bù lại khối lượng tuần hoàn: để ổn định huyết động là ưu tiên hàng đầu.
  - + Đặt đường truyền tĩnh mạch: Ở BN có rối loạn huyết động, đặt 2 đường truyền tĩnh mạch lớn (kích thước 16-18G) hoặc đặt catheter tĩnh mạch trung tâm nếu không thể đặt được đường truyền tĩnh mạch ngoại biên.
  - + Phải chú ý nhận biết các bệnh đi kèm để điều trị thích hợp.
  - + Bồi phụ thể tích: truyền tĩnh mạch đẳng trương 20 ml/kg/giờ. Ở đa số bệnh nhân truyền 1-2 L dịch đẳng trương như glucose 5% (hạn chế NaCl 0,9% vì gây giữ muối và phù to) điều chỉnh được thể tích dịch bị mất.

- + Nếu sau khi đã truyền dịch đẳng trương tới tổng liều 50 mL/kg mà bệnh nhân vẫn còn dấu hiệu sốc cần truyền dịch keo (500-1000 mL) để bảo đảm thể tích trong lòng mạch.
- Chỉ định truyền máu và chế phẩm máu:
  - + Truyền khối hồng cầu:
    - Duy trì Hb 70 - 90 g/l (đối với bệnh nhân xuất huyết tiêu hoá ổn định)
    - Duy trì Hb  $\geq$  100g/l ở bệnh nhân > 60 tuổi hoặc có bệnh lý tim mạch có triệu chứng cơn đau thắt ngực.
  - + Chế phẩm máu:
    - Truyền huyết tương tươi đông lạnh khi fibrinogen < 1g/l, hoặc INR > 1.5.
    - Truyền khối tiểu cầu khi BN đang xuất huyết mà TC < 50G/l.

#### 8.1.4.2 Điều trị cầm máu

- Thuốc giảm áp lực tĩnh mạch cửa: (tác dụng làm co mạch tạng  $\rightarrow$  giảm ALTMC), có thể dùng một trong các thuốc ngay khi nhập viện nếu nghĩ đến XHTH do tăng ALTMC:

Thuốc	Liều lượng	Thời gian
<b>Telipressin</b>	Trong 48 h đầu: 2mg/4h đến khi kiểm soát chảy máu, liều 1mg/4h ngăn ngừa XHTH (thận trọng ở BN >60 tuổi, theo dõi sát Na máu).	2-5 ngày
<b>Octreotide</b>	Bolus 50 $\mu$ g TM (nhắc lại trong giờ đầu nếu tiếp tục XHTH), duy trì truyền tĩnh mạch 50 $\mu$ g/h	2-5 ngày
<b>Somatostatin</b>	Bolus 250 $\mu$ g TM (nhắc lại trong giờ đầu nếu tiếp tục XHTH), duy trì truyền TM 250-500 $\mu$ g/h	2-5 ngày

Dùng thuốc giảm áp lực tĩnh mạch cửa 3 – 5 ngày, nếu phân vàng dùng thuốc.

- Nội soi sớm: trong vòng 12 giờ để tiến hành thắt TMTQ hoặc tiêm histoacryl đối với vỡ tĩnh mạch tại dạ dày, chú ý bảo vệ đường thở (đặt NKQ nếu cần).
- Phối hợp giữa thuốc làm giảm ALTMC và nội soi cầm máu là biện pháp hữu hiệu đối điều trị XHTH do tăng ALTMC.
- Đặt stent kim loại để cầm máu giãn vỡ TMTQ: chỉ định khi thắt búi giãn thất bại.

- Sonde blakemore: áp dụng trong khi chờ các phương pháp điều trị khác (nội soi cầm máu, TIPS) hoặc khi thất TMTQ thất bại (do sẹo, xơ thực quản), thời gian lưu sonde không quá 24h và nhiều biến chứng.
- 10-20% điều trị nội soi và nội khoa thất bại khi đó phải tiến hành TIPS, hoặc phẫu thuật nối cửa – chủ.

#### 8.1.4.3 Điều trị dự phòng biến chứng hôn mê gan

- Kháng sinh: Ceftriaxone tiêm TM 1g/ngày (có thể cephalosporin 3) đối với xơ gan child B, C và nguy cơ kháng quinolon cao hoặc Ciprofloxacin 500mg (2 lần/ngày) hoặc Norfloxacin 400mg (2 lần/ngày) trong 5- 7 ngày với xơ gan child A, nguy cơ kháng quinolon thấp.
- Lactulose đường uống hoặc thụt tháo (chỉnh liều để BN duy trì phân mềm).

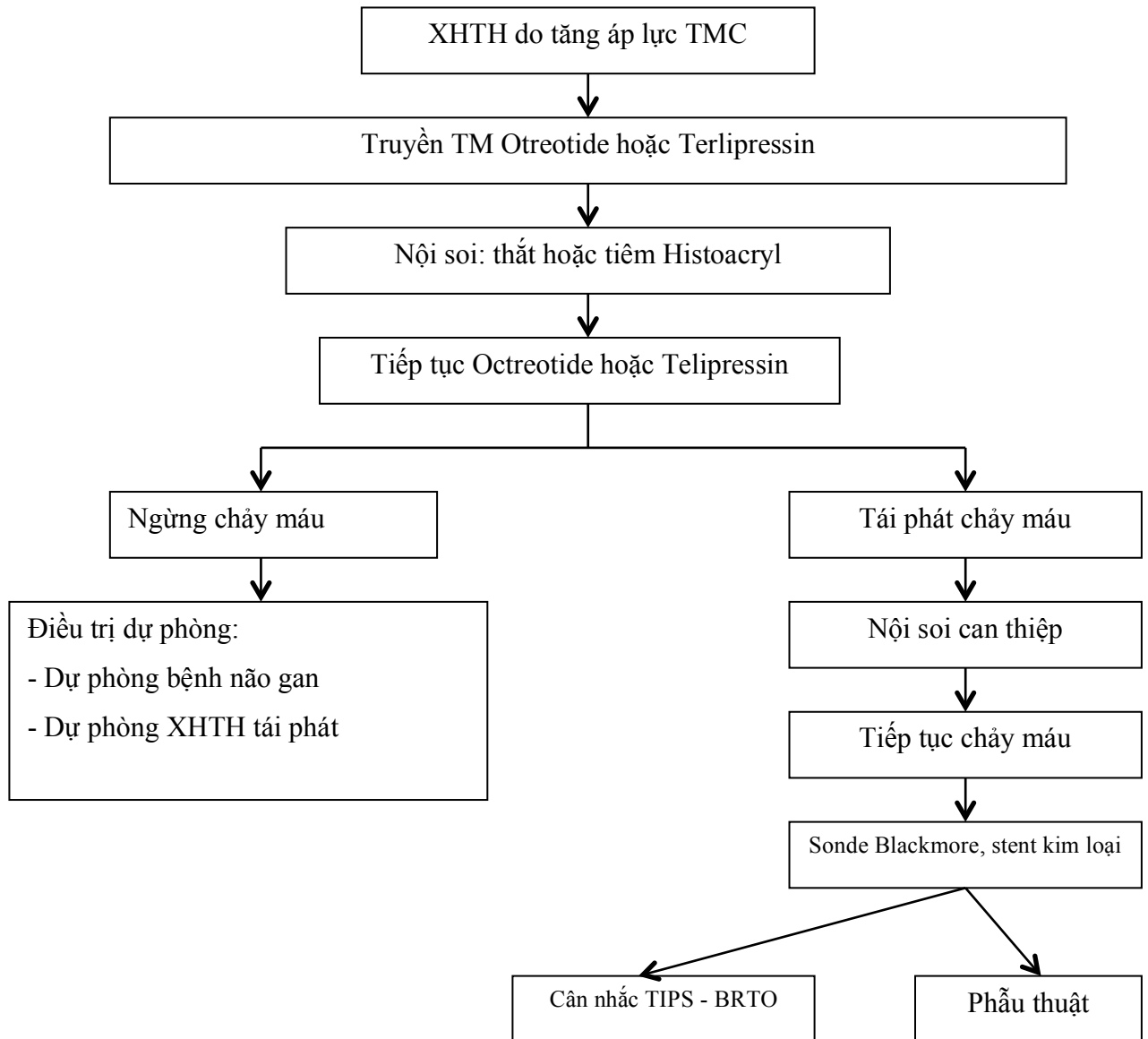
#### 8.1.5 Điều trị dự phòng chảy máu

##### 8.1.5.1 BN đã XHTH: phối hợp thuốc và nội soi can thiệp

- Thuốc: dùng ngay khi BN ngừng chảy máu, kết hợp điều trị giảm ALTMC bằng chẹn beta giao cảm không chọn lọc tăng dần mỗi 2-3 ngày cho tới khi nhịp tim giảm 25% (hoặc nhịp tim duy trì 55- 60 lần/phút, huyết áp tối đa  $\geq 90$ mmHg).
  - + Propranolol: khởi liều 20 – 40 mg, 2 lần ngày
  - + Liều tối đa: 320mg/ ngày (BN không có cổ trướng) và 160mg/ ngày (BN có cổ trướng).
  - + Nadolol: bắt đầu liều 20 - 40 mg/ngày, dùng 1 lần ngày.
  - + Liều tối đa 160mg/ ngày (BN không có cổ trướng), 80mg/ngày (BN có cổ trướng).
  - + Không dùng isosorbid mononitrate đơn thuần vì không có tác dụng, cần phối hợp các thuốc chẹn beta giao cảm không chọn lọc.
  - + Carvedilol: Chỉ định khi các thuốc chẹn beta giao cảm không chọn lọc không có hiệu quả, dự phòng XHTH tiên phát. Liều khởi đầu 3,125 mg x 2 lần/ngày .Liều tối đa 6,25mg x 2 lần/ngày, Không cần theo dõi nhịp tim. Đích: huyết áp tối đa  $\geq 90$ mmHg
  - + Lưu ý khi dùng chẹn beta giao cảm không chọn lọc

- Đánh giá có chống chỉ định chung (bệnh phổi mạn tính, rối loạn nhịp tim chậm (BAV II,III)..
  - Tránh dùng liều cao đối với cổ chướng kháng trị, nhiễm trùng dịch cổ chướng (propranolol < 160 mg/ngày, nadolol < 80 mg/ngày)
  - Cổ chướng kháng trị có suy tuần hoàn nặng (Na máu < 130mmol/l, HA tối đa < 90mmHg, hội chứng gan thận ) nên giảm liều hoặc tạm dừng thuốc. Dừng lại thuốc khi chức năng tuần hoàn cải thiện.
- PPI chỉ sử dụng khi có loét kèm theo.
  - Nội soi thắt tĩnh mạch thực quản (TMTQ): sau 4-8 tuần dự phòng nguy cơ chảy máu lại. Tiến hành thắt TMTQ cho tới khi không còn khả năng thắt được. Sau đó 3- 6 tháng nội soi kiểm tra lại.
  - Tiêm Histoacryl tĩnh mạch dạ dày giãn: giãn TM GOV1 + GOV2: nội soi tiêm xơ + thuốc làm giảm áp lực TMC, giãn TM GOV1 + IGV1: TIPS và BRTO: được ưu tiên, nội soi tiêm xơ chỉ định trong khi chờ hoặc 2 phương pháp này không khả thi. Trong trường hợp có giãn tĩnh mạch vùng tâm vị các búi giãn này liên tục với các búi của TMTQ, tiến hành tiêm histoacryl tại búi giãn vùng tâm vị, sau đó tiến hành thắt triệt để các búi giãn tại thực quản.
  - Đối với giãn tĩnh mạch lạc chỗ (tá tràng, đại tràng, hồi tràng) có biến chứng xuất huyết cần đánh giá hệ thống mạch tại búi giãn và lựa chọn phương pháp cầm

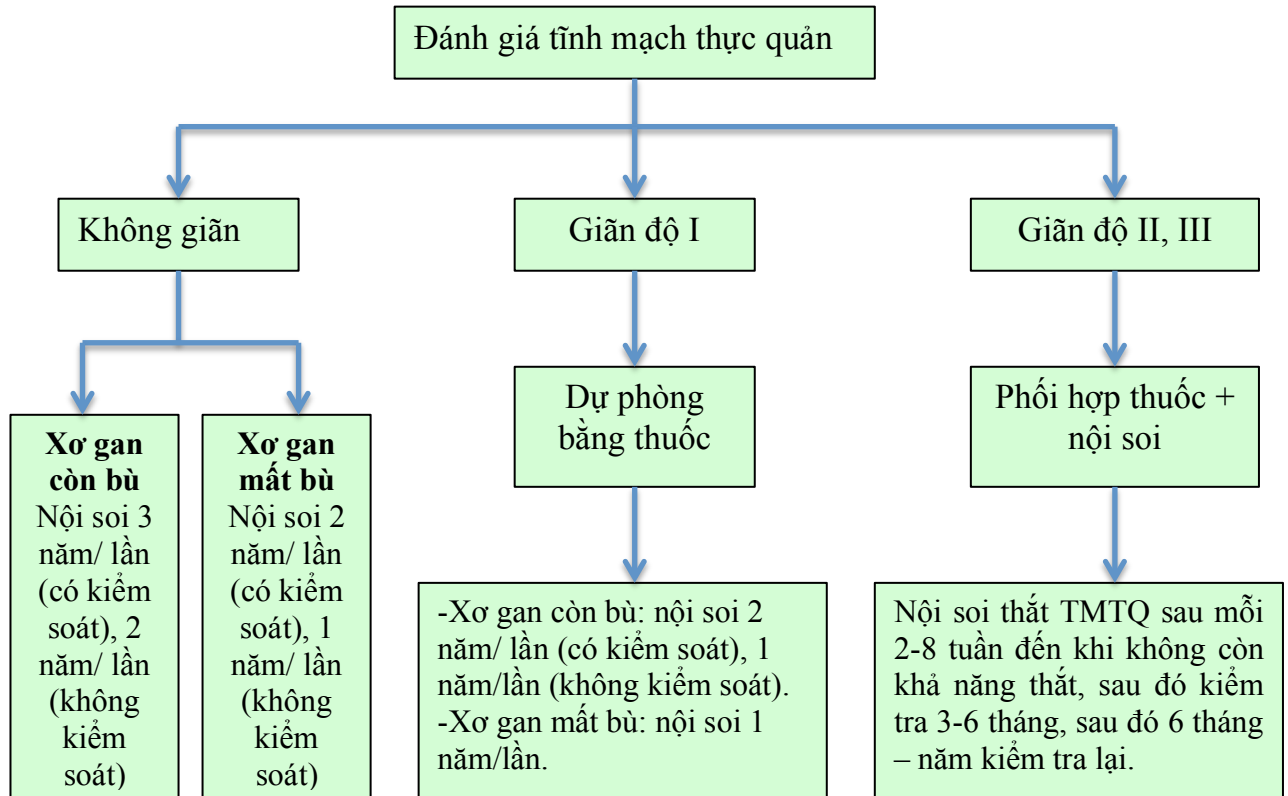
máu: thắt búi giãn, tiêm xơ histoacryl, đặt coil dưới siêu âm nội soi, BRTO, TIPPs



Hình 8-1: hướng dẫn xử trí XHTH cấp do tăng áp lực TMC

#### 8.1.5.2 BN chưa bị XHTH

- Nội soi thực quản dạ dày: phát hiện búi giãn TMTQ, dạ dày phải được tiến hành cho tất cả BN xơ gan.
- Dự phòng ở BN xơ gan có hay không giãn TMTQ (xem hình)
- Có giãn TM dạ dày: dùng chẹn beta giao cảm không chọn lọc hoặc carvedilol dự phòng chảy máu tiên phát.



Hình 8-2: hướng dẫn xử trí giãn tĩnh mạch thực quản

### Tài liệu tham khảo

1. **G Garcia-Tsao, AJ. Sanyal, ND. Grace et al (2007).** Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage. *AASLD PRACTICE GUIDELINES. HEPATOLOGY, Vol. 46, No. 3,:* 922-938
2. **TD. Boyer<sup>1</sup>, ZJ. Haskal (2010).** *AASLD PRACTICE GUIDELINES AASLD Practice Guidelines: The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension. HEPATOLOGY: 1-16*
3. **G G-Tsao, Jbosch 2010.** Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med ;362:823-32.*
4. **G Garcia-Tsao, JG. Abraldes et al (2017):** Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 65, NO. 1, 2017:310-325*

## 9 ĐIỀU TRỊ CỔ TRƯỚNG Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

Bác sỹ Hoàng Mạnh Hùng

### Xét Nghiệm

- Xét nghiệm cơ bản: CTM, ĐMCB, sinh hóa máu, virus, nước tiểu, siêu âm ổ bụng.
- XN bilan viêm: máu lắng, CRP, procalcitonin.
- Cây máu, cây dịch nếu sốt cao.
- XN dịch ổ bụng: xét nghiệm tế bào dịch ổ bụng chạy như CTM, protein dịch, SAAG.
- Điện giải niệu 24h.

### Cổ trướng không biến chứng

#### 9.1.1 Tiếp cận điều trị

Phân loại cổ trướng	Định nghĩa	Điều trị
Độ 1 (ít)	Cổ trướng chỉ xác định được bằng siêu âm	Hạn chế muối hoặc dùng spironolactone đơn độc
Độ 2 (trung bình)	Cổ trướng gây trướng bụng vừa phải	Lợi tiểu kết hợp (furosemid + spironolactone)
Độ 3 (Lớn)	Cổ trướng gây trướng bụng rõ	Chọc tháo kết hợp với lợi tiểu

#### 9.1.2 Chế độ ăn hạn chế muối

- Mỗi ngày khoảng 88 mEq (2000 mg).
- Hạn chế muối đơn độc (không dùng thêm lợi tiểu) chỉ hiệu quả với nhóm nhỏ bệnh nhân có  $\text{Na}^+$  niệu > 78 mEq/ngày.

#### 9.1.3 Hạn chế dịch: ở bệnh nhân có Na máu < 125 mEq/l.

#### 9.1.4 Điều trị lợi tiểu

- Chế độ điều trị
  - + Bắt đầu với liều spironolactone 100 mg và furosemide 40 mg vào buổi sáng.
  - Dùng kết hợp điều trị spironolactone và furosemide tốt hơn điều trị nối tiếp.



- + Ở bệnh nhân có dịch cổ trướng ít, có thể dùng spironolactone đơn độc (100 mg) hoặc dùng kết hợp spironolactone với furosemid với liều thấp (Tỉ lệ 50/20).
- + Sau 3 – 5 ngày nếu không đáp ứng (cân nặng < 0.2 kg/ngày và natri niệu < 78 mmol/l). Liều có thể tăng lên lần lượt 100 mg và 40 mg. Tối đa 400 mg spironolactone và 160 mg furosemide mỗi ngày. Ở bệnh nhân có bệnh thận nhu mô để dự phòng tăng kali máu dùng tỉ lệ spironolactone/furosemide có thể thấp hơn tỉ lệ 100/40 ( ví dụ 100/80 hoặc 100/120).
- + Tránh tiêm tĩnh mạch furosemid vì có thể gây suy thận cấp chức năng và **đái máu**.
- + Dùng furosemide nếu kali máu < 3 mmol/l. Không dùng Spironolactone khi mức lọc cầu thận thấp (Crcl < 30 ml/phút) hoặc tăng kali máu (> 5 mmol/l)
- Theo dõi bệnh nhân:
  - + Bệnh nhân phải được đánh giá điều trị bằng cách cân hàng ngày và xét nghiệm ure máu, creatinin máu, điện giải đồ và điện giải đồ niệu sau 3 – 5 ngày (bảng 1).
  - + Dùng lợi tiểu nếu bệnh nhân tiến triển thành hội chứng não gan, khi Na máu < 125 mEq/L hoặc khi có suy thận tiến triển.

**Bảng 1. Tiêu chuẩn đánh giá điều trị (Theo câu lạc bộ cổ trướng quốc tế)**

Đáp ứng với điều trị:

- Không có phù: tỷ lệ giảm cân nặng cơ thể < 0,5 kg/ngày.
- Phù ngoại vi: tỷ lệ giảm cân nặng cơ thể < 1 kg/ngày.

Đáp ứng kém với điều trị:

- Trong 4 ngày cân nặng trung bình giảm < 200 g/ngày.
- Lượng natri niệu đào thải nhỏ hơn lượng natri đưa vào. (Natri niệu 24h < 78 mmol/l, Na/K < 1).

Đáp ứng quá mức:

- Không có phù: tỷ lệ giảm cân nặng cơ thể > 0,5 kg/ngày trong vài ngày.
- Phù ngoại vi: tỷ lệ giảm cân nặng cơ thể > 1 kg/ngày trong vài ngày.

### 9.1.5 Chọc tháo dịch thể tích lớn

- Nếu bệnh nhân cổ trướng căng hoặc cần giảm áp nhanh ổ bụng có thể chọc tháo 3 - 5 lít.
- Lấy ít hơn 5 lít dịch không ảnh hưởng đến huyết động và sau chọc hút truyền dịch là không cần thiết.
- Khi chọc hút dịch số lượng lớn, truyền albumin 6 – 8 g/l cho mỗi lít dịch chứng minh làm tăng tỉ lệ sống.

#### Cổ trướng kháng trị

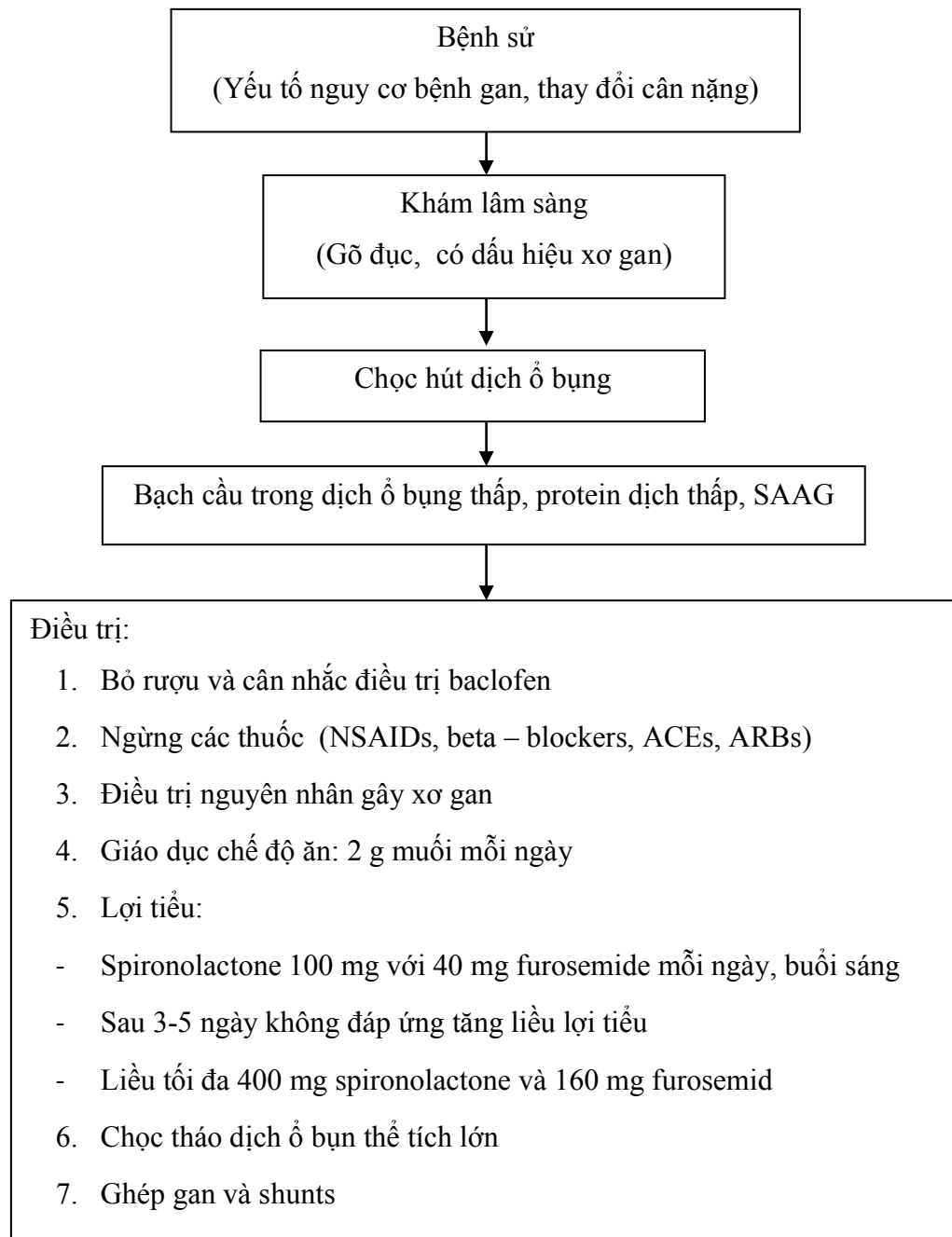
### 9.1.6 Chẩn đoán: khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- Không đáp ứng với chế độ ăn hạn chế muối và dùng tối đa liều lợi tiểu (400 mg spironolactone và 160 mg furosemid mỗi ngày).
- Tái phát nhanh dịch cổ trướng sau điều trị chọc hút dịch ổ bụng dù đã hạn chế muối.
- Xuất hiện các biến chứng liên quan đến thuốc lợi tiểu như hội chứng não gan tiến triển hoặc rối loạn điện giải nặng.

### 9.1.7 Điều trị

- Tiếp tục chế độ ăn hạn chế muối (88 mEq, 2000 mg mỗi ngày). Dùng lợi tiểu nếu Na niệu < 30 mEq mỗi ngày.
- Chọc tháo dịch cổ trướng định kỳ là phương pháp điều trị chính ở bệnh nhân có cổ trướng kháng lợi tiểu (khoảng 8 lít mỗi 2 tuần). Khi chọc hút dịch số lượng lớn, truyền albumin 6 – 8 g/l cho mỗi lít dịch là cần thiết.
- Chọc tháo dịch cổ trướng có thể cải thiện tình trạng khó thở cũng như làm giảm chênh áp tĩnh mạch gan dẫn đến giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.
- Ghép gan là phương pháp điều trị dứt điểm duy nhất bệnh nhân xơ gan có cổ trướng kháng trị trừ khi có chống chỉ định.
- Tạo shunts cửa chủ (TIPS): Ở bệnh nhân kháng lợi tiểu khuyến cáo điều trị chọc tháo dịch ổ bụng định kỳ hơn là làm TIPS vì thường gây hội chứng não gan.

### Sơ đồ: Đánh giá và điều trị cổ trướng ở bệnh nhân xơ gan



### Tài liệu tham khảo

1. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49:2087.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397.
3. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57:1651.
4. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/ascitesupdate2013.pdf> (Accessed on April 23, 2013).

# 10 ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG NHIỄM TRÙNG DỊCH CỎ TRƯỞNG

Bác sĩ Hoàng Mạnh Hùng

## Đại cương

Nhiễm trùng dịch cỏ trướng (NTDCT) phải nghĩ đến ở những bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng sau:

- Sốt.
- Đau bụng.
- Thay đổi tình trạng ý thức.
- Số lượng Bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong dịch  $\geq 250$  cells/mm<sup>3</sup>

## Xét nghiệm

- Xét nghiệm cơ bản: CTM, ĐMCB, sinh hóa, virus, nước tiểu.
- XN bilan viêm: máu lắng, CRP.
- XQ tim phổi, cấy máu nếu sốt cao.
- Xét nghiệm dịch ổ bụng: trước khi dùng kháng sinh.
  - + Cấy dịch (trong chai cấy máu)
  - + Xét nghiệm tế bào dịch ổ bụng chạy như công thức máu
  - + Albumin dịch
  - + Protein dịch

## Điều trị

### 10.1.1 Kháng sinh

- Chỉ định dùng kháng sinh:
  - + Sốt > 37.8 độ C
  - + Đau bụng và hoặc ấn đau.
  - + Thay đổi tình trạng ý thức
  - + Số lượng Bạch cầu đa nhân trung tính trong dịch  $\geq 250$  cells/mm<sup>3</sup>
- Chọn kháng sinh:
  - + Cefotaxime 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 8h. Chỉnh liều khi creatinin > 350 micromol/l) hoặc cephalosporins thế hệ III khác.

- + Levofloxacin có thể dùng nếu bệnh nhân dị ứng với penicillin. Không dùng Fluoroquinolones ở những bệnh nhân đã được dự phòng NTDCT bằng thuốc nhóm này trước đó.
- + Kháng kháng sinh: Nếu kháng Fluoroquinolones thay thế bằng Cefotaxime. Đặc biệt ở những bệnh nhân dùng fluoroquinolons để dự phòng NTDCT. Nếu kháng cephalosporins, levofloxacin có thể được dùng.
- Thời gian điều trị: 5 - 7 ngày, sau đó đánh giá lại bệnh nhân. Ngừng điều trị nếu có cải thiện. Tuy nhiên, nếu sốt hoặc đau bụng kéo dài, chọc hút lại dịch làm xét nghiệm và quyết định tiếp tục hay ngừng điều trị được xác định bởi đáp ứng BCDNTT trong dịch:
  - + Nếu BCDNTT <250 cells/mm<sup>3</sup>, ngừng điều trị.
  - + Nếu BCDNTT lớn hơn giá trị trước điều trị, tìm nguồn nhiễm khuẩn ngoại khoa.
  - + Nếu số lượng BCDNTT tăng nhưng ít hơn giá trị trước điều trị, kháng sinh tiếp tục điều trị cho 48 giờ và chọc hút dịch được lặp lại.
- Chọc lại dịch làm xét nghiệm là không cần thiết, tuy nhiên cần làm lại nếu triệu chứng, chẩn đoán không điển hình hoặc không đáp ứng với điều trị.

### 10.1.2 Albumin

- Suy thận tiến triển ở 30 – 40 % bệnh nhân nhiễm trùng dịch ổ trướng và là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong. Nguy cơ có thể giảm nếu truyền tĩnh mạch albumin (1.5 g/kg cân nặng trong vòng 6h sau chẩn đoán và 1g/kg cân nặng vào ngày thứ 3).
- Truyền albumin khi creatinin > 88 micromol/l, ure máu > 10.7 mmol/L), hoặc bilirubin toàn phần > 68 micromol/l.

### Dự phòng

#### 10.1.3 Chỉ định dự phòng kháng sinh:

- Bệnh nhân xơ gan có xuất huyết tiêu hóa.
- Có tiền sử NTDCT.
- Bệnh nhân xơ gan có protein dịch < 15 g/l cùng với suy thận hoặc suy gan. (suy thận khi creatinin  $\geq$  106 micromol/l, ure máu  $\geq$  8.9 mmol/l, hoặc Na máu  $\leq$  130. Suy gan khí Child – Pugh  $\geq$  9 và bilirubin  $\geq$  51 microl/L).

- Bệnh nhân xơ gan nhập viện có protein dịch < 10 g/l

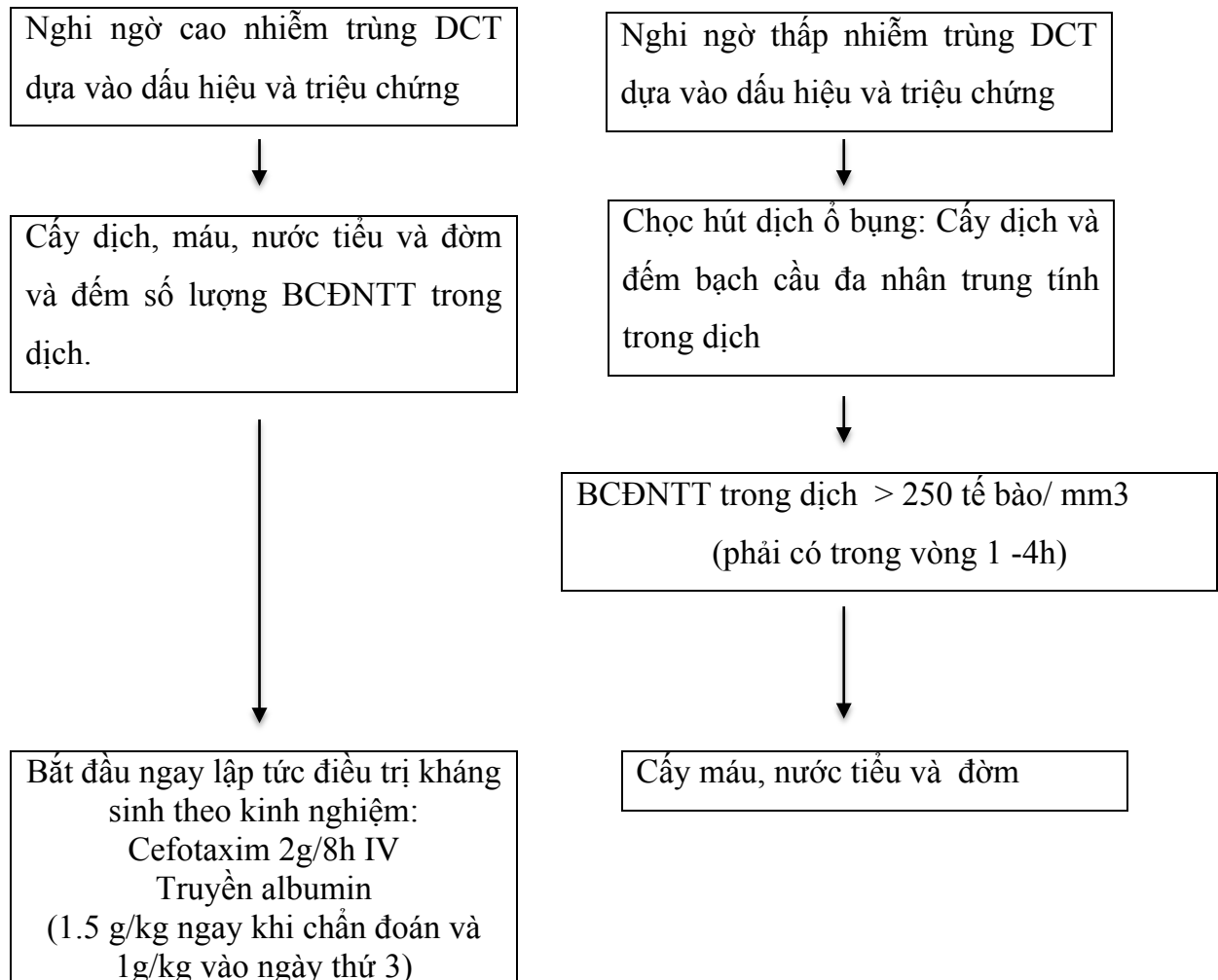
#### 10.1.4 Điều trị dự phòng NTDCT:

- Đối với bệnh nhân có tiền sử NTDCT: dùng trimethoprim – sulfamethoxazol (2 viên mỗi ngày) kéo dài cho bệnh nhân ngoại trú. Có thể thay thế bằng ciprofloxacin 500 mg/ngày hoặc norfloxacin 400 mg/ngày.
- Bệnh nhân nội trú có protein dịch < 10 g/l hoặc 15 g/l nhập viện không phải NTDCT hoặc xuất huyết tiêu hóa: Điều trị bằng ciprofloxacin 500 mg/ngày hoặc norfloxacin 400 mg/ngày) trong thời gian nằm viện.
- Bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C có xuất huyết tiêu hóa: điều trị bằng ceftriaxone (1g tiêm tĩnh mạch chậm/ngày). Khi XHTH ổn định và bệnh nhân ăn uống được chuyển sang đường uống ciprofloxacin 500 mg mỗi 12 giờ hoặc norfloxacin 400 mg 2 lần/ngày. Đối với xơ gan Child A, norfloxacin 2 lần/ngày hoặc ciprofloxacin 500 mg mỗi 12 giờ. Tổng số ngày kháng sinh là 7 ngày.
- Điều trị lợi tiểu.
- Điều trị các nhiễm khuẩn khu trú.
- Hạn chế dùng PPI. Chỉ dùng khi có chỉ định rõ ràng.

#### Tài liệu tham khảo

1. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57:1651.
2. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146:1680.
3. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20:1495.
4. Terg R, Casciato P, Garbe C, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015; 62:1056.
5. Ge PS, Runyon BA. Preventing future infections in cirrhosis: a battle cry for stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:760.

### Sơ đồ: Tiếp cận xử lý nghi ngờ nhiễm trùng dịch cổ trướng



## 11 SUY THẬN Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

Bác sỹ Vũ Hải Hậu

### XÉT NGHIỆM

- Xét nghiệm đánh giá chức năng gan (xem bài xơ gan)
- Đánh giá chức năng thận: ure, creatinin, tính mức lọc cầu thận.
- Nếu BN có biểu hiện nhiễm trùng:
  - + XN bilan viêm: máu lắng, CRP, procalcitonin.
  - + XQ tim phổi, cấy máu nếu sốt cao.
- XN dịch màng bụng: chạy CTM dịch màng bụng, cấy dịch màng bụng trong chai cấy máu, sinh hóa (protein, rivalta).
- Điện giải niệu 24h hoặc mẫu ngẫu nhiên.
- Nội soi dạ dày: đánh giá giãn tĩnh mạch thực quản và giãn tĩnh mạch dạ dày.

### PHÂN LOẠI

#### 11.1.1 Hội chứng gan thận có tổn thương thận cấp tính- HRS-AKI

- Tình trạng suy thận tiến triển nhanh
- Nồng độ creatinin huyết thanh  $\geq 0.3\text{mg/dl}$  ( $26.5 \mu\text{mol/l}$ ) trong 48h hoặc tăng nồng độ creatinin huyết thanh  $\geq 50\%$  so với creatinin nền của bệnh nhân trong vòng 7 ngày (HRS- typ1 là 1 dạng đặc biệt)
- Có thể xuất hiện tự phát, nhưng thường sau các yếu tố thúc đẩy đặc biệt là nhiễm trùng ổ bụng, sốc.
- Tiên lượng xấu
- Khi bệnh nhân được chẩn đoán HRS-AKI thì bệnh nhân được theo dõi theo phụ lục 1
- Nếu chưa đủ tiêu chuẩn để xác định thì tìm các tiêu chuẩn khác của HRS:
  - + Xơ gan có dịch ổ bụng
  - + Chẩn đoán AKI dựa theo tiêu chuẩn ICA
  - + Tình trạng suy thận không cải thiện sau 2 ngày theo dõi với việc dùng lợi tiểu và bù thể tích tuần hoàn với albumin 1g/kg cân nặng.
  - + Không có sốc
  - + Không sử dụng các thuốc độc cho thận trong thời gian gần đây



- + Không có tổn thương cấu trúc của thận: Protein niệu (>500mg/d) và hồng cầu niệu (>50 HC/vi trường) và siêu âm thận bình thường (những bệnh nhân có các tiêu chuẩn này có thể trong tiền sử từng có tổn thương ống thận).

#### 11.1.2 Hội chứng gan thận có suy thận mạn- HRS-CKD

- Thường tiến triển tự phát, kèm theo cổ trướng dai dẳng
- Chẩn đoán khó khăn
- Chẩn đoán khi mức lọc cầu thận giảm < 60ml/p sau 3 tháng điều chỉnh chế độ ăn uống trong bệnh viện HRS-typ2 là 1 dạng đặc biệt).
- Tiên lượng sống ngắn hơn bệnh nhân xơ gan đơn thuần nhưng tốt hơn nhóm HRS-AKI

#### 11.1.3 Đợt cấp suy thận mạn ở bệnh nhân xơ gan

- Phối hợp tiêu chuẩn của HRS-AKI và HRS-CKD
- Nồng độ creatinin huyết thanh > 50% so với creatinin nền của bệnh nhân hoặc  $\geq 0.3\text{mg/dl}$  ( $26.5 \mu\text{mol/l}$ ) trong vòng 48h ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 60ml/ph

### ĐIỀU TRỊ

#### 11.1.4 Điều trị dự phòng

- Nhiễm trùng dịch cổ trướng
  - + Kháng sinh
  - + Truyền albumin vào ngày thứ 1 và thứ 3 của chẩn đoán ( giảm tỷ lệ xuất hiện HRS và tỷ lệ tử vong).
- Điều trị dự phòng nhiễm trùng dịch ổ bụng:
  - + Protein dịch < 10g/l: chưa có tiền sử NT DOB
  - + Protein dịch < 15g/l: tiền sử có NT DOB
- Viêm gan rượu cấp nặng: điều trị pentoxifyline (400mg x3lần/ngày) x 4 tuần
- XHTH (xem bài XHTH do tăng áp lực TMC)
- Suy thượng thận: đang được nghiên cứu
- Các thuốc chống chỉ định:
  - + Lợi tiểu: kháng aldosterol
  - + NSAIDs
  - + Aminoglycoside

- Chẹn beta giao cảm không chọn lọc: theo Banevo VI thì chẹn beta giao cảm không chọn lọc nên ngưng điều trị ở bệnh nhân xơ gan có cổ trướng kháng trị và HATĐ < 90mmHg hoặc Natri máu < 130mmol/l hoặc suy thận cấp

### 11.1.5 Điều trị cụ thể:

#### 11.1.5.1 Thuốc:

- **Terlipressin +Albumin**
  - + Terlipressin: Tiêm tĩnh mạch liều 0.5-1mg/ 4-6 lần/ngày, có thể tăng lên 2mg mỗi lần nếu sau 3 ngày nồng độ creatinin máu không giảm > 25% so với trước điều trị. Albumin: Ngày 1: 1g/kg cân nặng, ác ngày sau là 40g/ngày.
  - + Điều trị nên được tiếp tục cho tới khi đáp ứng. Thời gian điều trị thường 5-14 ngày. Sau 14 ngày nếu không đáp ứng thì dừng
  - + Tác dụng phụ: do dùng terlipressin: đau bụng, tiêu chảy, biểu hiện trên tim và da do thiếu máu cục bộ. Nếu biểu hiện trên tim thì ngừng thuốc ngay. Liệu pháp thay thế: truyền liên tục Terlipressin nhằm hạn chế tác dụng phụ
  - + Đánh giá khả năng đáp ứng sau 3 ngày. Các yếu tố tiên lượng khó đáp ứng: Creatinin máu > 5mg/dl (442  $\mu$ mol/l); Bilirubin máu > 10mg/dl; Áp lực động mạch trung bình < 5mmHg. Nếu không đáp ứng, lựa chọn thay thế là chạy thận hoặc ghép gan
  - + Ít khi tái phát sau khi ngưng điều trị và nếu có tái phát thì tái điều trị với terlipressin vẫn có hiệu quả.
  - + HRS-CKD: liệu pháp dùng terlipressin và albumin có thể cải thiện chức năng thận.
- **Norepinephrine + Albumin**
  - + **Hiệu quả tương đương.** Ít tác dụng phụ, kinh tế hơn
  - + Liều:
    - Norepinephrine: 0.3mg/kg cân nặng tăng liều lên tới 0.5mg/kg cân nặng (khi đạt áp lực động mạch trung bình khoảng 10mmHg)
    - Albumin: tương tự như dùng với terlipressin
- **Midocrine + Octreotid + Albumin**
  - + Midocrine: uống 3 lần/ngày. Liều khởi đầu 7.5mg, có thể tăng liều lên tới 12,5mg.

- + Octreotide: tiêm dưới da 3 lần/ngày. Liều khởi đầu 100µg, có thể tăng liều lên tới 200µg.
- + Albumin: tương tự như phác đồ dùng Terlipressin.

#### 11.1.5.2 TIPS

- Chỉ định cho cả 2 loại HRS
- Ưu tiên cho HRS-CKD có cổ trướng dai dẳng.
- HRS-AKI bị hạn chế dùng TIPS do thường có chống chỉ định: suy gan tiến triển hay hội chứng não gan.

#### 11.1.5.3 Lọc máu

- Áp dụng cho bệnh nhân HRS-AKI chờ ghép gan.
- Nếu bệnh nhân có HRS mà không có ghép gan thì chạy thận cần cân nhắc do việc lọc máu hay không do không cải thiện được tỷ lệ tử vong.

#### 11.1.5.4 Gan nhân tạo (MARS)

- Giúp giảm creatinin máu
- Không giảm tỷ lệ tử vong

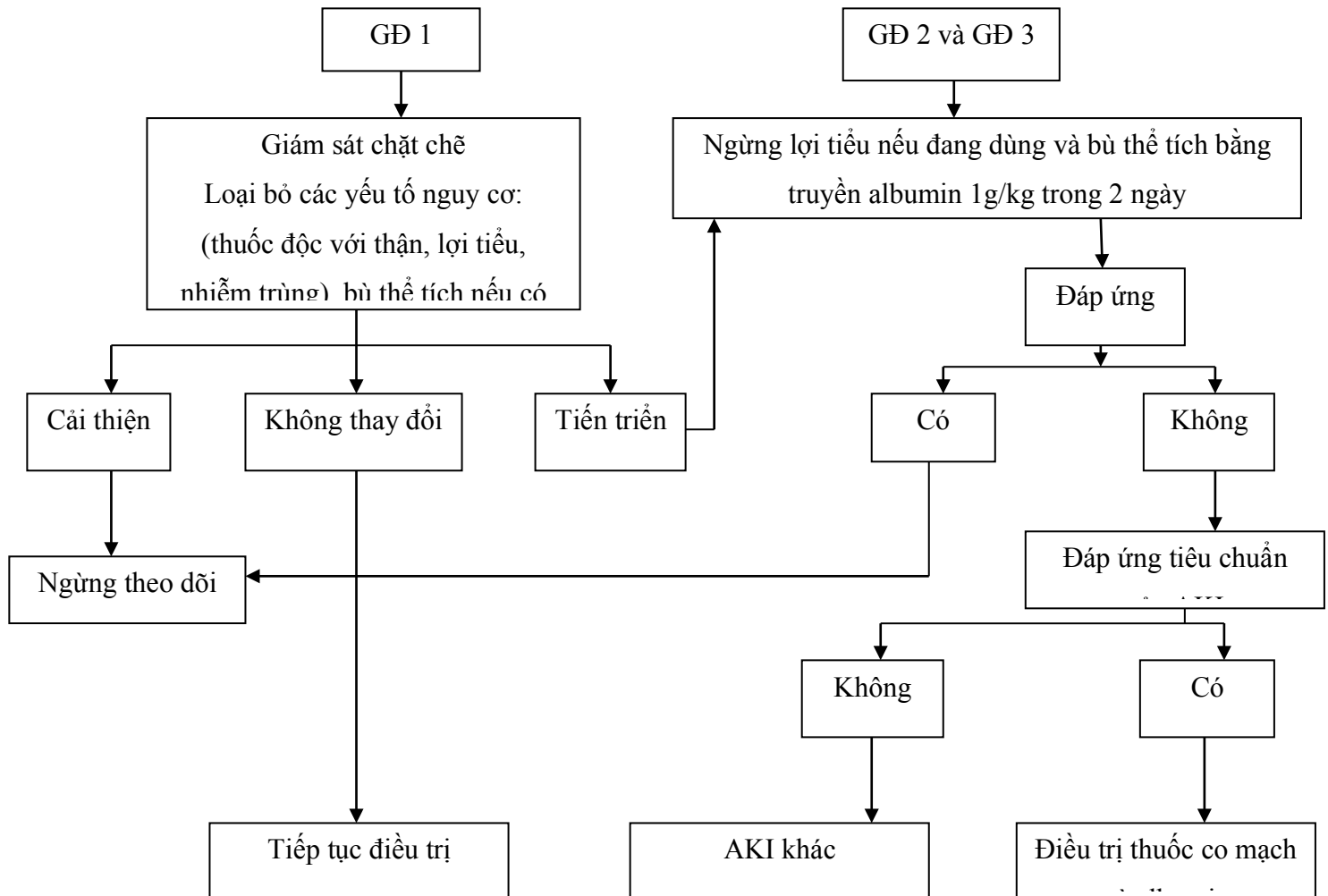
11.1.5.5 **Ghép gan:** Chỉ định cho cả 2 loại HRS nếu bệnh nhân không có chống chỉ định của ghép gan do nó đảo ngược hoàn toàn sinh lý bệnh.

#### Tài liệu tham khảo

1. Troels M.Busk, Flemming Bendtsen & Søren Møller. *Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological and therapeutic aspects*. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 01, Jun 2016.
2. *Hepatorenal syndrome*. *EASL clinical practice guidelines*.
3. Sammuell Chan, Kenneth Au, Ross Francis et al. *An update on Hepatorenal Syndrome*. *Journal of Renal and Hepatic disorders* 2017.
4. Arun J.Sanyal, Thomas D.Boyer, Keith D.Lindor, Norah A.Terrault et al. *Zakim and Boyer's Hepatology: A text book of liver disease*. p262-280, Seventh Edition, 2017.

## PHỤ LỤC

### Quản lý bệnh nhân HRS-AKI dựa theo phân loại ICA-AKI



#### Khái niệm creatinin nền:

- Là giá trị creatinin máu thu được trong 3 tháng trở lại.
- Nếu bệnh nhân có nhiều giá trị creatinin trong vòng 3 tháng trở lại thì lấy giá trị creatinin máu gần nhất với thời điểm nhập viện làm creatinin nền.
- Nếu bệnh nhân không có giá trị creatinin máu trong vòng 3 tháng trở lại thì lấy giá trị creatinin tại thời điểm nhập viện làm creatinin nền.

#### Giai đoạn AKI:

- Gđ 1: tăng creatinin  $\geq 0.3\text{mg/dl}$  ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ ) hoặc tăng từ 1.5-2 lần giá trị nền.
- Gđ 2: tăng từ 2-3 lần so với giá trị nền.

- Gđ 3: tăng trên 3 lần giá trị nền hoặc creatinin máu  $\geq 4.0\text{mg/dl}$  ( $353.6 \mu\text{mol/l}$ ) với mức tăng cấp tính  $> 0.3 \text{ mg/dl}$  hoặc bắt đầu điều trị thay thế thận.

**Khái niệm đáp ứng:**

- Đáp ứng 1 phần: Có giảm creatinin máu nhưng creatinin máu vẫn trên  $265\mu\text{mol/l}$ .
- Đáp ứng đầy đủ: giảm creatinin máu  $< 265 \mu\text{mol/l}$

**Phân loại hội chứng gan thận theo tiêu chuẩn ICA 2007**

- Typ1: Tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu với giá trị  $>226 \mu\text{mol/l}$  trong ít nhất 2 tuần,
- Typ2: Nồng độ creatinin huyết thanh từ  $133-226 \mu\text{mol/l}$

## 12 HÔN MÊ GAN

Bs Lê Thị Vân Anh

**CHẨN ĐOÁN: Tiêu chuẩn vàng là tiêu chuẩn theo West Haven**

### XÉT NGHIỆM:

- XN cơ bản: CTM, sinh hóa, virus, điện tim, siêu âm, đường máu mao mạch.
- Xét nghiệm tìm nguyên nhân khởi phát: Xét nghiệm dịch màng bụng khi nghi ngờ nhiễm trùng, XQ tim phổi, nước tiểu, cấy máu và nước tiểu nếu sốt.
- NH<sub>3</sub> máu tăng (>70 ug/dl, một số trường hợp hôn mê gan NH<sub>3</sub> bình thường).
- CT scanner, MRI sọ não: loại trừ nguyên nhân khác của bệnh não (nghi ngờ).
- Các test nổi số
- Cần khai thác thêm yếu tố : uống thuốc nam, uống thuốc lợi tiểu không kiểm soát, xuất huyết tiêu hóa, các thuốc an thần ...

### ĐIỀU TRỊ

**12.1.1 Điều trị giai đoạn cấp:** Bao gồm hai bước

- (1) Xác định và điều chỉnh các nguyên nhân khởi phát.
- (2) Chiến lược hạ amoniac máu.

**12.1.1.1 Điều chỉnh các nguyên nhân khởi phát:** Là bước đầu tiên

- Điều chỉnh giảm thể tích máu
- Kiểm soát xuất huyết tiêu hóa: truyền máu, can thiệp qua nội soi, cầm máu
- Điều chỉnh giảm kali và/hoặc nhiễm kiềm chuyển hóa
- Thiếu oxy tổ chức
- Ngừng sử dụng các thuốc giảm đau và an thần, các thuốc chống độc với gan như thuốc chống lao, kháng giáp trạng tổng hợp, thuốc nam...
- Kiểm soát đường huyết
- Điều trị nhiễm trùng (gồm cả nhiễm trùng dịch ổ trướng)
- Tắc nghẽn các mạch máu (huyết khối tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa

70-80% bệnh nhân HMG cải thiện sau khi kiểm soát nguyên nhân khởi phát.

**12.1.1.2 Chiến lược hạ amoniac:** Là bước thứ hai

- **Lactulose:** lựa chọn đầu tay, biệt dược (Duphalac, laevolac..)

- + Liều lượng lactulose từ 45-90 g/ngày, 70-80% bệnh nhân cải thiện.
  - + Liều lactulose khởi đầu 25ml/12h, nhằm tạo được tối thiểu phân mềm 2-3 lần hoặc phân lỏng trong ngày. Sau đó liều được điều chỉnh để duy trì phân mềm 2-3 lần/ngày. Liều nên được giảm khi có thể.
  - + Thụt lactulose:
    - Phương pháp nhanh và hiệu quả để loại bỏ ammoniac với trường hợp bệnh nhân có nguy cơ sặc cao.
    - Pha 300ml lactulose (20 gói Duphalac 15ml) với 700ml nước (hoặc glucose 5%) thụt hậu môn và giữ trong một giờ ở tư thế Trendelenburg, thụt tháo lactulose với liều trên cứ mỗi hai giờ cho đến khi tình trạng tinh thần cải thiện.
    - Sau khi tình trạng tinh thần cải thiện nguy cơ sặc ở mức tối thiểu chuyển thụt tháo lactulose sang đường uống.
  - **Ornithine -aspartate:**
    - + Tác dụng kích thích ngưng kết amoniac, trong suy gan cấp hiệu quả giảm amoniac của L-ornithine L-aspartate do kích thích tổng hợp glutamine cơ.
    - + Liều lượng: truyền tĩnh mạch 10-20g/ngày.
- Các bệnh nhân không cải thiện sau 48h thêm các kháng sinh không hấp thu
- **Kháng sinh uống:** theo nguyên tắc thêm vào chứ không thể thay thế lactulose
    - + **Rifaximin:** 550mg x ngày 2 lần, thời gian dùng 6 tháng. Đây là thuốc được lựa chọn số 1 cùng với Lactulose
    - + **Neomycin:** có tác dụng phụ độc với thần kinh, thận nên ngày nay không được khuyến cáo
    - + **Metronidazole:** uống 1g/ngày, tuy nhiên không dùng thời gian kéo dài do độc tính với thần kinh.
    - + **Vancomycin:** làm giảm vi khuẩn Gram âm và kỵ khí trong ruột do đó làm giảm quá trình sản xuất amoniac. Trong trường hợp kháng với Lactulose có thể dùng Vancomycin uống 1 g x 2 lần/ ngày. Thời gian có thể tới 8 tuần. (tuy nhiên các nghiên cứu dùng Vancomycin ở Nhật còn ít nên chưa được khuyến cáo dùng như lactulose).

### 12.1.2 Điều trị dự phòng bệnh não gan

- Dùng lactulose :30-60ml chia 2-3 lần/ngày để duy trì đi phân mềm 2-3 lần/ngày, dùng dài ngày.
- Rifaximin phối hợp với lactulose cho hiệu quả tốt hơn dùng Lactulose đơn độc
- Điều trị dự phòng HMG bằng lactulose và rifaximin không áp dụng cho bệnh nhân HMG sau làm TIPS.

### 12.1.3 Hỗ trợ dinh dưỡng

- Chế độ ăn thiếu Protein sẽ dẫn đến mất protein của cơ và xương.
- Lượng protein đưa vào trong phạm vi 1-2 g/kg/ngày (35-40 kcal/kg). Nên sử dụng các protein có nguồn gốc từ thực vật và bổ sung thêm chất xơ
- Chia nhỏ bữa ăn, các chất bổ sung dinh dưỡng lỏng phân bố đều trong ngày, bổ sung bữa ăn nhẹ vào buổi tối trước khi đi ngủ.
- Hỗ trợ uống acid amin phân nhánh cải thiện có ý nghĩa các bệnh nhân xơ gan có bệnh não gan không dung nạp protein.

### 12.1.4 Các thuốc khác

#### 12.1.4.1 Kẽm

- Kẽm hoạt động tổng hợp Glutamin của cơ , là 1 enzyme quan trọng trong quá trình làm giảm ammonia máu
- Kẽm sulfat : 600 mg/ ngày hoặc Kẽm acetate 600 mg/ ngày
- Kẽm không phòng được HE nhưng góp phần giảm ammonia máu

#### 12.1.4.2 Acetyl – L – Carnitin

Có tác dụng cải thiện test nổi số nhưng không làm giảm ammonia máu nên có vai trò ít

#### 12.1.4.3 Flumazenil

Flumazenil có vai trò trong trường hợp bệnh não gan nặng mà trong tiền sử trước đó có sử dụng thuốc an thần Benzodiazepine.

#### 12.1.4.4 Probiotics

Uống probiotic góp phần hỗ trợ giảm amoniac. Probiotic là tăng tỷ lệ ruột của vi khuẩn ure âm tính bằng cách đó làm giảm sản xuất amoniac ở ruột. Tuy nhiên vai trò không thay thế lactulose



### 12.1.5 Phương pháp hỗ trợ gan

- Trong bệnh suy gan mạn, vai trò của phương pháp hỗ trợ gan để điều trị bệnh não gan chỉ thích hợp với một số ít bệnh nhân, được sử dụng phần lớn ở bệnh nhân có đợt cấp của suy gan mạn.
- Lọc huyết tương không loại bỏ albumin, cho phép loại bỏ các chất độc hòa tan và không hòa tan trong nước gắn với albumin trong máu. Sử dụng các phương pháp hỗ trợ gan điều trị bệnh não gan vẫn còn trong giai đoạn thực nghiệm.

### 12.1.6 Ghép gan

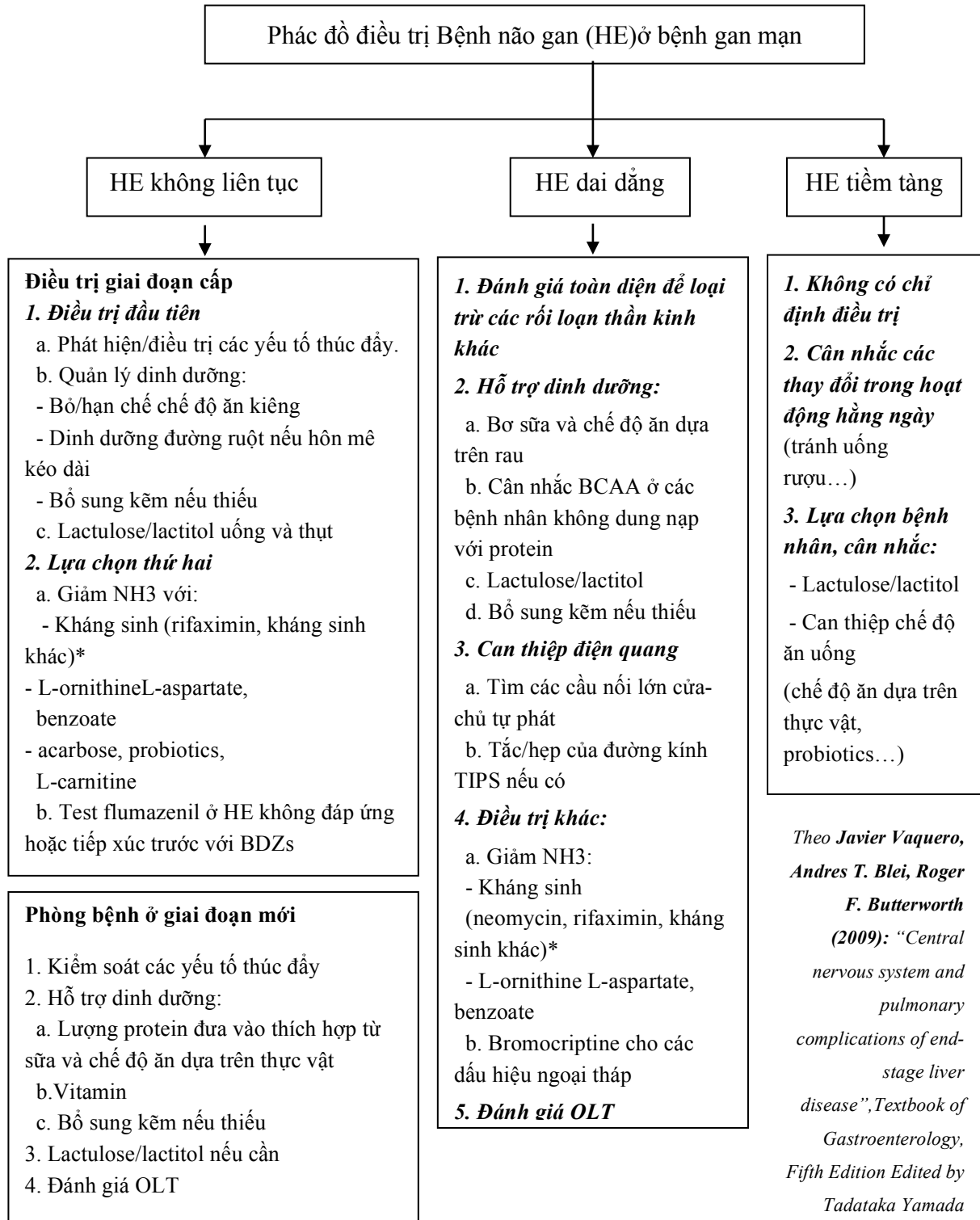
Xuất hiện hôn mê gan ở bệnh nhân xơ gan là yếu tố tiên lượng xấu và cần nhanh chóng đánh giá bệnh nhân cho ghép gan. Lựa chọn ghép gan không nên thực hiện trong giai đoạn cấp của hôn mê gan, chờ cho đến khi yếu tố thúc đẩy được điều chỉnh.

### Tài liệu tham khảo

1. **Javier Vaquero, Andres T. Blei, Roger F. Butterworth (2009):** “Central nervous system and pulmonary complications of end-stage liver disease”; chapter 91, page 2327 – 2335; *Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. ISBN: 978-1-405-16911-0*

2. **Andres T. Blei, Juan Co’rdoba (2001):** “Hepatic Encephalopathy” *ACG guidelines for HE, the American Journal of gastroenterology Vol. 96, No. 7.*

3. **Peter Ferenci, MD (2008)** “Treatment of hepatic encephalopathy”, Official reprint from



*Phác đồ điều trị hôn mê gan. \*neomycine sử dụng lâu dài yêu cầu theo dõi định kỳ để tránh ngộ độc (thận, tai). BCAA, acid amin phân nhánh, BDZ: benzodiazepine, OLT: ghép gan trực tiếp, p.o: uống, TIPS: transjugular intraheptic portosystemic shunt. Bệnh não gan (Hepatic encephalopathy: HE)*

**Tiêu chuẩn West Haven cho phân loại lâm sàng của  
hội chứng não gan**

---

**Giai đoạn 0:** Không nhận ra bất thường

**Giai đoạn I:** Thay đổi nhận thức không đáng kể, hưng phấn hoặc lo lắng

Khả năng tập trung giảm

Khả năng cộng hoặc trừ giảm

**Giai đoạn II:** Thờ ơ

Mất phương hướng về thời gian

Thay đổi tính cách một cách rõ ràng

Hành vi không thích hợp

**Giai đoạn III:** Ngủ gà đến tiền hôn mê nhưng vẫn đáp ứng với kích thích

Lú lẫn

Mất phương hướng nhiều

Có hành vi kỳ quặc

**Giai đoạn IV:** Hôn mê

Các test về tình trạng tâm thần không đáp ứng

---

*Theo Javier Vaquero, Andres T. Blei, Roger F. Butterworth: "Central nervous system and pulmonary complications of end-stage liver disease"; chapter 91, page 2327 – 2335; Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada © 2009 Blackwell Publishing. ISBN: 978-1-405-16911-0*

## 13 UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Bác sỹ Lưu Thị Minh Diệp

### TẦM SOÁT HCC:

#### 13.1.1 Những người cần tầm soát ung thư gan:

- Người có nguy cơ rất cao cần được tầm soát 3 tháng 1 lần: xơ gan do viêm gan virus B hoặc virus C
- Người có nguy cơ cao cần được tầm soát 6 tháng 1 lần: viêm gan virus B, virus C mạn, xơ gan không do virus viêm gan B, C

#### 13.1.2 Các phương pháp tầm soát

- Siêu âm ổ bụng và xét nghiệm AFP
- PIVKAI, AFP-L3 cân nhắc ở một số trường hợp
- 12 tháng cân nhắc chụp CLVT, MRI ở đối tượng có nguy cơ rất cao?

### CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán xác định HCC
- Chẩn đoán giai đoạn xơ gan theo Child Pugh
- Đánh giá tình trạng thể lực PS(Performance Status)
- Chẩn đoán giai đoạn ung thư gan: theo BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System.
- Đánh giá vị trí khối u gan: để cân nhắc lựa chọn các phương pháp điều trị tại chỗ hay phẫu thuật.

#### 13.1.3 Chẩn đoán xác định

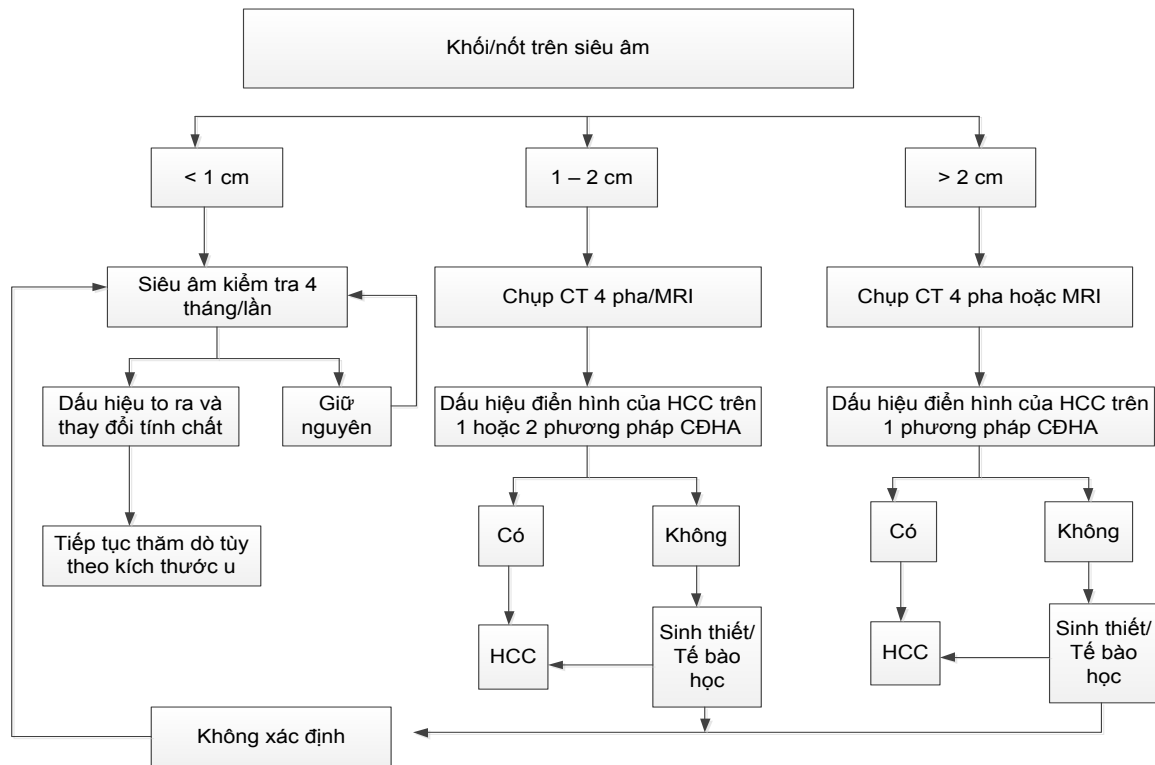
##### 13.1.3.1 Chẩn đoán xác định HCC theo hướng dẫn Bộ Y Tế (2014):

- Bằng chứng giải phẫu bệnh
- CT scan /MRI có hình ảnh điển hình của HCC và AFP  $\geq 400$ ng/ml
- CT scan /MRI có hình ảnh điển hình của HCC, AFP  $\leq 400$ ng/ml – cân nhắc tìm bằng chứng giải phẫu bệnh.

##### 13.1.3.2 Chẩn đoán xác định HCC theo hướng dẫn hội gan mật Châu Âu và Hội Gan mật Mỹ ( có tính chất tham khảo):

- Mô bệnh học hoặc tế bào học là HCC

- Phương pháp không xâm nhập chỉ áp dụng với bệnh nhân **xơ gan** (còn viêm gan mạn???) : CT scan có cản quang, MRI có tiêm đối quang từ: hình ảnh điển hình HCC: ngấm thuốc mạnh thì động mạch và rửa thuốc thì tĩnh mạch và thì muộn.
- +  $u < 2$  cm: CT scan và MRI có tiêm thuốc
- +  $u \geq 2$  cm: CT scan hoặc MRI có tiêm thuốc



*Hình 13-1: Chẩn đoán HCC theo khuyến cáo hội Gan mật Châu Âu 2012*

#### 13.1.4 Các xét nghiệm và thăm dò:

- CTM, ĐMCB
- Sinh hóa máu: ure, glucose, creatinin, Protein, Albumin, Canxi, ALT, AST, GGT, Bilirubin toàn phần, trực tiếp, điện giải đồ, AFP.
- HBsAg, anti HCV, Anti HIV.
- HBV DNA, HBeAg, HBeAb nếu HBsAg dương tính. HCV RNA, HCV genotype nếu anti HCV dương tính.
- Siêu âm Doppler ổ bụng, chụp CT Scan gan 3 pha hoặc MRI gan mật ổ bụng (có pha Diffusion).
- Nội soi dạ dày đánh giá mức độ giãn tĩnh mạch thực quản, phình vị.
- Điện tâm đồ.

- Các bilan di căn nếu có nghi ngờ: Chụp X quang tim phổi, xạ hình xương hoặc CTscan ngực...

### **ĐIỀU TRỊ**

Cơ bản theo hướng dẫn BCLC- vị trí u- AASLD, EALS, JSH

#### **13.1.5 Điều trị chung:**

- Điều trị xơ gan và các biến chứng xơ gan theo phác đồ
- Điều trị viêm gan virus B, C

#### **13.1.6 Phẫu thuật cắt gan:** Chỉ định: BCLC 0-A

- U gan giai đoạn T1, T2. Tốt nhất với  $u \leq 3$  cm,  $\leq 3$  khối, các khối ở cùng một phân thùy gan
- U gan  $\leq 3$  cm nhưng gần mạch máu, đường mật tiên lượng khó RFA thì đều cân nhắc phẫu thuật
- Chưa có xơ gan hoặc child- Pugh A.
- Không có cổ trướng.
- Bilirubin bình thường.
- Chưa có tăng áp lực tĩnh mạch cửa: chưa giãn tĩnh mạch thực quản và dạ dày
- Tiểu cầu  $> 100G/l$
- Không có các bệnh lý nội khoa nặng

#### **13.1.7 Phẫu thuật ghép gan:**

- U gan 3 khối nhưng  $\leq 3$ cm hoặc một khối  $\leq 5$  cm ( tiêu chuẩn Milan)
- Bệnh nhân ở giai đoạn muộn hơn có thể được điều trị hạ bậc để đáp ứng tiêu chuẩn Milan

#### **13.1.8 Phá hủy khối u qua da**

- Phá hủy khối u bằng đốt sóng cao tần ( RFA- radio frequency thermal ablation)
- Tiêm cồn khối u gan (PEI- percutaneous ethanol injection)
- Các phương pháp khác: phá hủy khối u bằng sóng Microwave, đông lạnh, laser...

##### **13.1.8.1 Đốt sóng cao tần (RFA)**

- Chỉ định: khối u không có điều kiện phẫu thuật BCLC 0-A
  - + U gan  $\leq 3$  khối, mỗi khối  $\leq 3$  cm
  - + U gan một khối kích thước 3-5 cm cần được TACE trước

- + U gan ở vị trí khó cân được bơm dịch hoặc kết hợp với PEI
- Chống chỉ định
  - + Khối lớn > 7 cm
  - + RL đông máu: PT < 50%, TC < 70 G/l
  - + Xơ gan Child- Pugh C, bilirubin > 51mmol/l
  - + Huyết khối TMC, TM trên gan, xâm lấn đường mật chính, di căn ngoài gan
  - + Có các bệnh lý nội khoa nặng: đang nhiễm trùng, suy tim, suy thận hoặc có thai
- Kỹ thuật bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi trong khi RF khối u gan: Khối u gan ở vị trí sát vòm hoành, mặt dưới gan, gần thận, ống tiêu hóa... cần được bơm dịch ổ bụng hoặc bơm dịch màng phổi trước khi RF để tránh tổn thương các tạng lân cận. Trước và sau thủ thuật, cần dùng kháng sinh dự phòng đường tĩnh mạch.

### 13.1.8.2 Tiêm cồn qua da ( Percutaneous ethanol injection- PEI)

- Chỉ định: U gan nhỏ ở vị trí khó thực hiện kỹ thuật RFA hoặc được sử dụng phối hợp với RFA
  - + Hiệu quả với u < 2 cm
  - + Tiêm cồn phối hợp với RFA: U gan 1 khối < 3 cm hoặc u gan nhiều khối 3 khối kích thước < 3 cm. Tiêm cồn u gan ở phần u gan không thể điều trị triệt để bằng RF (u gan sát tim, sát các mạch máu lớn)
- Lượng cồn tiêm vào khối u mỗi lần từ 2- 10 ml, tổng lượng cồn được tính theo công thức:  $V \text{ (ml)} = 4/3 \times 3,14 \times (r+0,5)^3$ . (V là thể tích cồn tiêm vào, r là bán kính khối u theo cm).
- Thường dùng cồn 99,5%.Cồn được tiêm vào khối u dưới hướng dẫn của siêu âm. Kim được lưu lại sau tiêm cồn vài phút để giảm đau và tránh rò cồn.
- Có thể tiến hành tiêm cồn nhiều lần vào những vị trí khác nhau của khối u

### 13.1.9 Nút mạch hóa chất (TACE).

Nút mạch hóa chất là phương pháp được sử dụng phổ biến, kết hợp giữa tiêm vào vào động mạch gan các hóa chất có tác dụng gây độc tế bào như 5- FU,

5- FUDR, cisplatin, Doxorubicin thường có trộn với Lipiodol và sau đó là nút động mạch nuôi khối u bằng các chất như gelfoam, coin, polivinyl alcohol.

Gần đây, sử dụng hạt Drug Eluting Bead (TACE - DEB) làm dẫn chất vận chuyển hóa chất chống ung thư và gây tắc mạch cho thấy những kết quả tích cực.

- Chỉ định:
  - + U gan 1 khối < 10 cm
  - + U gan 3 ≤ khối, kích thước ≤ 5 cm
- Chống chỉ định
  - + Khối u > 10 cm
  - + RL đông máu: PT < 50%, TC < 70 G/l
  - + Có xơ gan Child- Pugh C
  - + Di căn xa hoặc xâm lấn vào mạch máu lớn
  - + Huyết khối hoàn toàn TM cửa, trong trường hợp huyết khối một thùy hoặc phân thùy nút mạch không có giá trị vì tăng khả năng suy gan sau nút mạch.
  - + Dị ứng thuốc nút mạch
  - + Khối u không tăng sinh mạch.

#### 13.1.10 Điều trị xạ trị:

- Xạ trị tại chỗ qua đường động mạch: sử dụng hạt vi cầu tải chất phóng xạ qua đường động mạch gan vào khối u.
- Các chất phóng xạ sử dụng: Yttrium- 90, 131I- Lipiodol, Rhenium-188...
- Chỉ định:
  - + BN có CD ghép gan
  - + BN ngoài chỉ định ghép gan chưa có xâm lấn TMC và di căn ngoài gan, điều trị để hạ bậc vào danh sách ghép gan
  - + U gan giai đoạn muộn, huyết khối nhánh TMC
- Chống chỉ định:
  - + Điểm thể lực ECOG > 2
  - + U gan > 10 cm
  - + Huyết khối thân chung TMC, di căn ngoài gan



- + Xơ gan Child Pugh C, tăng ALT/AST nặng, rối loạn đông máu nặng
- + Shunt gan – phổi >20%, bất thường giải phẫu ĐM gan

### 13.1.11 Điều trị toàn thân:

#### 13.1.11.1 Sorafenib:

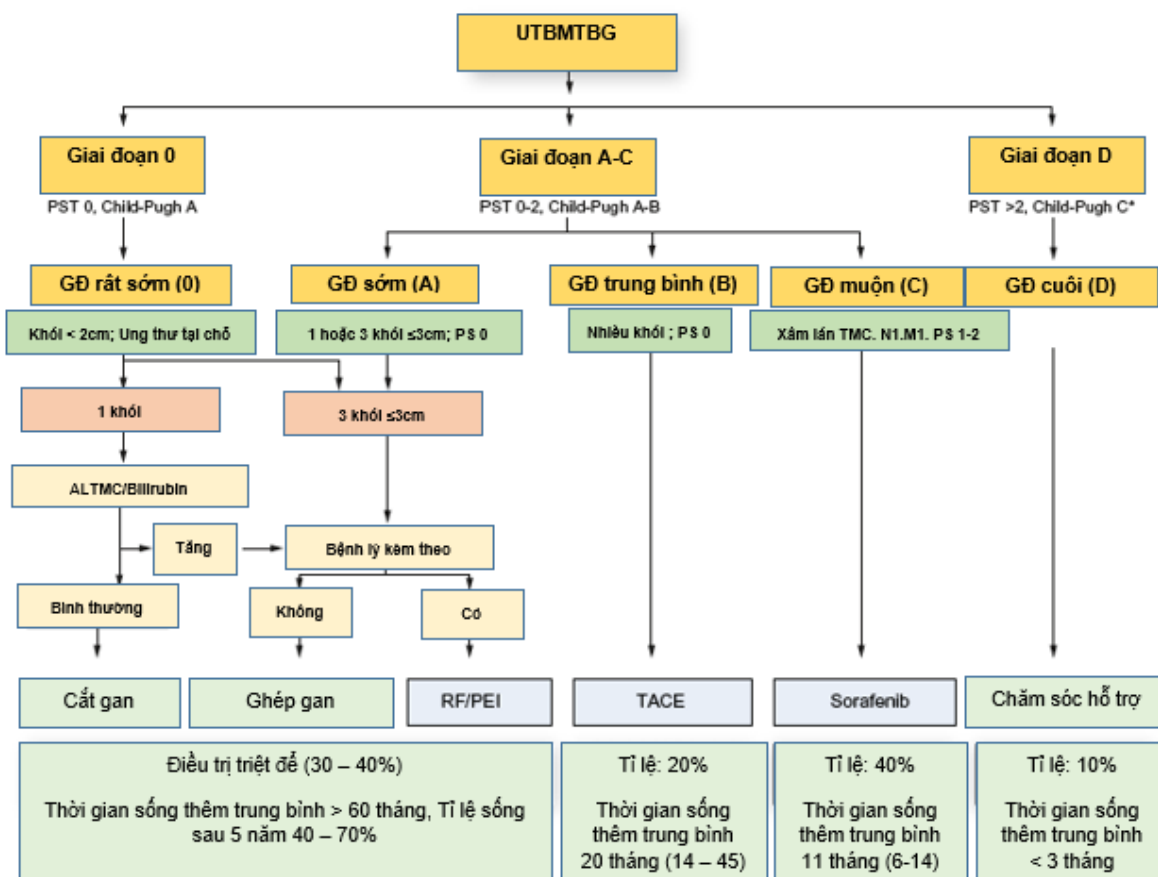
- Chỉ định:
  - + Khối u giai đoạn muộn ( BCLC C)
  - + Các khối u vượt quá chỉ định điều trị tại chỗ
  - + Chức năng gan còn tốt: xơ gan Child- Pugh A
- Liều lượng: 200- 400mg, hai lần trong ngày.

#### 13.1.11.2 Rapamycin, erlotinib, gefitinib, cetuximab, brianib alaniate... đang trong quá trình thử nghiệm

#### ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

- Theo dõi tình trạng thể lực, chức năng gan, AFP, chụp CLVT gan hoặc MRI.
- Đánh giá đáp ứng khối u sau các phương pháp điều trị tại chỗ theo tiêu chuẩn mRECIST ( sau RFA, TACE, PEI): Đánh giá sự thay đổi khối u theo chỉ tiêu đánh giá đáp ứng khối u rắn cải tiến (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors mRECIST) của Hội Gan Mật Hoa Kỳ (AASLD)
  - + Chụp CT scan hoặc MRI: đặc điểm không tăng sinh mạch được dùng để đánh giá hiệu quả TACE và RFA, PEI... Sau RFA đặc điểm không ngấm thuốc thì động mạch của tổn thương là đặc trưng của vùng hoại tử đông.
  - + Thời gian theo dõi: 1 tháng sau RFA. Nếu sau 1 tháng khối u gan hoại tử hoàn toàn thì kiểm tra mỗi 3 tháng trong 2 năm, nếu không có tái phát thì khoảng cách kiểm tra định kỳ là 6 tháng.
  - + Đánh giá trên chụp CT scan hoặc MRI: Khối u gan đã được RF còn ngấm thuốc hoặc chưa đạt được diện hoại tử cần thiết (đường kính vùng hoại tử phải lớn hơn đường kính khối u 1 cm) cần điều trị lại.

## SƠ ĐỒ ĐIỀU TRỊ THEO HƯỚNG DẪN CỦA BCLC



Hình 13-2: Hướng dẫn điều trị theo BCLC

### Tài liệu tham khảo

1. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: *Management of hepatocellular carcinoma* (2012). *Journal of Hepatology*, 56: 908–943
2. AASLD Practice Guideline. Bruix J, Sherman M; *American Association for the Study of Liver Diseases* (2011). *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. *Hepatology*, 53(3): 1020–2
3. M. Kudo. *Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma Differ between Japan, United State, and Europe* (2015). *Liver Cancer* 2015;85-95
4. *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma 2017*. Julie Heimbach, MD, Laura MD and Andrew Zhu. *Hepatology*
5. *Japan Society of Hepatology: Clinical Practice guidelines for hepatocellular carcinoma* (2013 version) Kanehara, Tokyo, Japan 2013
6. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh bằng y học hạt nhân* (ban hành kèm theo Quyết định số 5204/QĐ-BYT ngày 18/12/2014)

## PHỤ LỤC

<b>Hệ thống phân loại Ung thư gan Barcelona (BCLC)</b>				
<b>Giai đoạn</b>	<b>PS</b>	<b>Giai đoạn khối u</b>	<b>Phân độ Okuda</b>	<b>Chức năng gan</b>
<b>A: ung thư sớm</b>				
A1	0	1 khối	I	Không TALTMC, bilirubin bình thường
A2	0	1 khối	I	Có TALTMC, bilirubin bình thường
A3	0	1 khối	I	Có TALTMC, bilirubin bất thường
A4	0	3 khối < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
<b>B: trung bình</b>	0	Khối lớn, nhiều khối	I-II	Child-Pugh A-B
<b>C: tiên triễn</b>	1-2*	Xâm lấn mạch hoặc di căn ngoài gan*	I-II	Child-Pugh A-B
<b>D: cuối</b>	3-4**	Bất kì	III**	Child-Pugh C**

*Giai đoạn A và B: Đáp ứng mọi tiêu chuẩn*

*Giai đoạn C: Ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn \*: PS 1-2 hoặc xâm lấn mạch máu/di căn ngoài gan*

*Stage D: Ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn \*\*: PS 3-4 hoặc giai đoạn Okuda III/Child-Pugh C*

**Bảng phân loại TNM cho HCC ( AJCC 2010)**

<b>Phân loại T</b>	<b>Định nghĩa</b>		
T1	1 khối và không có xâm lấn mạch máu		
T2	1 khối có xâm lấn mạch máu hoặc nhiều khối nhưng không khối nào quá 5 cm		
T3a	Nhiều khối >5 cm		
T3b	1 hoặc nhiều khối, xâm lấn thân TMC hoặc TM gan		
T4	Khối u xâm lấn trực tiếp các tạng lân cận như túi mật hoặc di căn vào phúc mạc tạng		
<b>Giai đoạn</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0
IIIb	T3b	N0	M0
IIIc	T4	N0	M0
Iva	T bất kỳ	N 1	M0
Ivb	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

<b>Thang điểm đánh giá toàn trạng (Performance status – PS)</b>	
Độ 0	Hoạt động thể lực không hạn chế (Karnofsky 90-100)
Độ 1	Hạn chế hoạt động thể lực gắng sức nhưng vẫn có thể hoạt động thể lực nhẹ nhàng hoặc trong điều kiện tĩnh tại (việc nhà nhẹ nhàng, việc văn phòng) (Karnofsky 70-80)
Độ 2	Tự vệ sinh cá nhân nhưng không làm việc được. (Karnofsky 50-60)
Độ 3	Hạn chế trong việc tự vệ sinh cá nhân, phải nằm trên giường hoặc ghé hơn 50% thời gian thức trong ngày. (Karnofsky 30-40)
Độ 4	Hoàn toàn phụ thuộc. Không thể vệ sinh cá nhân. Hoàn toàn nằm trên giường hoặc ghé. (Karnofsky 10-20)

**Đánh giá đáp ứng khối u sau các phương pháp điều trị tại chỗ - tiêu chuẩn mRECIST**

**Tồn thương đích**

- Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.
- Đáp ứng một phần (partial response – PR): giảm ít nhất 30% tổng kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc thì động mạch).
- Bệnh giai đoạn duy trì (stable disease – SD) : giữa giai đoạn đáp ứng một phần và giai đoạn tiên triển
- Bệnh tiến triển (progressive disease – PD): tăng ít nhất 20% kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc)

**Tiêu chuẩn Milan:**

- 1 khối u  $\leq 5$  cm hoặc

## 14 BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU

BS. Lê Thị Vân Anh

### ĐẠI CƯƠNG

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Non alcoholic fatty liver disease - NAFLD) được định nghĩa là tình trạng tích lũy mỡ dưới dạng triglycerid quá mức ở gan (> 5% tế bào gan). NAFLD chia làm 2 nhóm chính: (1) gan nhiễm mỡ không do rượu đơn thuần (non-alcoholic fatty liver - NAFL) hoặc (2) viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis - NASH), đặc trưng bởi quá trình thoái hóa tế bào gan, viêm tiêu thụ có hoặc không kèm xơ hoá quanh khoảng cửa, cuối cùng có thể dẫn đến xơ gan và ung thư gan.

NAFLD và đặc biệt là NASH có mối liên quan rõ rệt với béo phì (béo bụng, béo trung tâm) và hội chứng rối loạn chuyển hóa (rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường typ 2, rối loạn lipid máu), tăng huyết áp.

NASH có nguy cơ cao dẫn đến xơ hóa, xơ gan cao hơn NAFLD và có nguy cơ ung thư gan.

### CHẨN ĐOÁN

#### 14.1.1 Các xét nghiệm cần làm

- XN cơ bản: CTM, ĐMCB, sinh hóa, HBsAg, anti HCV
- HbA1c, mỡ máu, Bilirubin toa, TT, Protein, Albumin, GGT, acid Uric
- Tỷ lệ GOT/ GPT < 1. (10% bn NASH không tăng GOT cũng như GPT)
- Siêu âm bụng
- Chụp cắt lớp vi tính: trong trường hợp cần chẩn đoán phân biệt u gan với gan nhiễm mỡ khu trú.
- Lưu ý là các biện pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm và CT không giúp phân biệt NAFL và NASH.

#### 14.1.2 Sinh thiết gan:

- Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán NAFLD, đặc biệt là chẩn đoán NASH và đánh giá giai đoạn xơ giúp tiên lượng.
- Mô bệnh học dựa trên 2 thang điểm:

- + Mức độ hoạt động của NASH dựa trên % tế bào gan thoái hoá mỡ, mức độ viêm tiêu thụ và tế bào gan trương to dạng bóng (balloon)
- + Mức độ xơ hoá.
- Sinh thiết gan không cần chỉ định cho các bệnh nhân tình cờ phát hiện gan nhiễm mỡ trên siêu âm, không có triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm men gan bình thường.
- Nên sinh thiết gan ở các bệnh nhân:
  - + NAFLD có hội chứng chuyển hoá
  - + Hoặc có điểm xơ hóa cao
  - + Hoặc có các bệnh lý gan khác kèm theo cần phân biệt.

#### 14.1.3 Các phương pháp chẩn đoán không xâm nhập

- NAFLD Fibrosis Score: xem phụ lục 1
  - + Chỉ số  $> 0.85$  gợi ý xơ hoá gan tiến triển, chỉ số  $< -1.455$  loại trừ xơ hoá gan tiến triển với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 60%.
  - + Chỉ số  $> 0.676$  xác định có xơ hoá gan tiến triển với độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 97%.
- HAIR index: xem phụ lục 2.  $\geq 2$  độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 89%
- BAAT index: xem phụ lục 3
- Nhiều tác giả sử dụng các tiêu chuẩn sau:
  - + Vòng bụng  $\geq 102$  cm đối với nam,  $\geq 88$  cm đối với nữ
  - + Đường máu  $\geq 6,1$  mmol/l
  - + Triglycerid máu  $\geq 1,7$  mmol/l
  - + Giảm Cholesterol trọng lượng phân tử cao ( HDL – Cholesterol ):  $< 1$  mmol/l đối với nữ,  $< 0,9$  mmol/l đối với nam
  - + Huyết áp  $\geq 135/ 80$  mmHg
- Cytokeratin – 18 ( CK 18) trong huyết thanh: độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 87% đối với viêm gan nhiễm mỡ.

#### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Để chẩn đoán NAFLD cần phải có bằng chứng về tình trạng nhiễm mỡ gan (trên chẩn đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học) và phải loại trừ được các nguyên nhân thứ phát gây tích lũy mỡ ở gan khác như:

- (1) Bệnh gan nhiễm mỡ do rượu ( uống > 20 g Alcohol/ ngày đối với nữ; > 30 g / ngày đối với nam)
- (2) Viêm gan vi rút C (genotyp 3)
- (3) Viêm gan tự miễn
- (4) Bệnh lý gan do rối loạn chuyển hóa (ứ sắt, ứ đồng, thiếu hụt alpha 1-antitrypsin).
- (5) Thuốc: amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids
- (6) Bệnh gan nhiễm mỡ cấp ở phụ nữ mang thai
- (7) Hội chứng Reye
- (8) Nhịn đói
- (9) Cần lưu ý là NAFLD có thể phối hợp với các bệnh lý ở gan khác như viêm gan vi rút.
- (10) Cần loại trừ các nguyên nhân tăng men gan tạm thời ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần.

### **ĐIỀU TRỊ**

Do NAFL không kèm tình trạng viêm gan có tiên lượng tốt nên điều trị chỉ hạn chế ở các bệnh nhân NASH.

#### **14.1.4 Thay đổi lối sống**

- Giảm cân nặng : đối với người có BMI  $\geq 30$  bằng chế độ ăn giảm calo kết hợp tăng cường hoạt động thể lực.
- + Ăn giảm 25% lượng calo hàng ngày (người bình thường trung bình khoảng 2500 calo/ ngày)
- + Tránh sử dụng acid béo đa và đường fructose có trong thức ăn nhanh và nước giải khát
- + Tăng lượng acid béo không bão hoà có omega 3, omega 6.
- + Trường hợp bệnh nhân béo phì nặng có thể phải áp dụng các biện pháp cơ học khác như nội soi đặt bóng hơi trong dạ dày hoặc phẫu thuật thắt đai dạ dày giảm béo...
- Hạn chế sử dụng rượu, bia.
- Tập thể dục mức độ trung bình, 3 – 4 lần/ tuần (tối thiểu 200 phút/ tuần), đạt được tăng nhịp tim khoảng 60 – 75% mức tối đa theo tuổi.
- Đánh giá lại hiệu quả của thay đổi lối sống sau 6 tháng, nếu vẫn chưa đạt hiệu quả, có thể áp dụng thêm các biện pháp khác như dùng thuốc.



### 14.1.5 Thuốc được khuyến cáo điều trị NASH

#### 14.1.5.1 Thiazolidinedione – thuốc làm giảm đề kháng insulin

Pioglitazone được khuyến cáo sử dụng để điều trị các bệnh nhân NASH có kèm đái tháo đường. Liều được sử dụng từ 30 – 45mg/ ngày.

#### 14.1.5.2 Vitamin E – thuốc chống oxy hoá

Vitamin E với liều 800 đơn vị/ ngày đã được chứng minh làm cải thiện tình trạng mô bệnh học ở bệnh nhân NASH không có đái tháo đường. Thuốc được khuyến cáo dùng ở nữ.

### 14.1.6 Thuốc có thể có tác dụng để điều trị NASH ( không có khuyến cáo nhưng ở một số nghiên cứu có tác dụng )

#### 14.1.6.1 Acid Ursodeoxycholic (UDCA)

Liều dùng: 28 – 35mg/kg cho thấy cải thiện đáng kể và ổn định nồng độ ALT, cải thiện mức độ kháng insulin và thang điểm xơ nhưng không cải thiện về mô bệnh học.

#### 14.1.6.2 Acid béo có omega-3

Acid béo có omega-3 có đặc tính chống viêm, chống ô xy hoá và chống thoái hoá mỡ.

#### 14.1.6.3 Pentoxifilline

Có cải thiện men gan và mô bệnh học giữa nhóm dùng Pentoxifilline so với giả dược.

### 14.1.7 Thuốc không hiệu quả đối với NASH

- Metformin và Statin không làm cải thiện rõ rệt trên mô bệnh học, vì vậy không được khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân NASH.
- Tuy nhiên Statin vẫn được chỉ định để điều trị các tình trạng rối loạn chuyển hoá kèm theo.

### 14.1.8 Điều trị tình trạng rối loạn chuyển hoá

Kiểm soát tốt tình trạng rối loạn đường máu, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác được khuyến cáo nếu có.

### 14.1.9 Phát hiện sớm và xử trí kịp thời các biến chứng của và xơ gan.

Khi NASH tiến triển đến giai đoạn xơ gan, cần sàng lọc phát hiện giãn tĩnh mạch thực quản – dạ dày, ung thư gan định kỳ nhằm phát hiện và xử trí kịp thời các biến chứng này.

**Theo dõi NASH: xem phụ lục 4**

#### Tài liệu tham khảo

1. Claus Niederau (2016), “ NAFLD and NASH ”, *Hepatology*, p 567 - 595
2. EASL–EASD– EASO, *Clinical Practice Guiline for the manegment of non – alcoholic fatty disease, Journal of Hepatology 2016*
3. Naga Chalasani, MD, Zobair Younossi, MD et al (2012), “ The Diagnosis anhd Management of Non – alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association ”, *The Americal Journal of Gastroenterology*
4. Douglas LaBrecque ( 2012), “ Nonalcohlic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis” , *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.*
5. David E. Cohen, Frank A. Anania (2009), “Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy, Mc Graw Hill, p.467-472*
6. Malcolm K. Robinson, Norton J. Greenberger (2009), “Treatment of obesity: The Impact of Bariatric surgery”, *Current Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology & Endoscopy, Mc Graw Hill, p.210-221*
7. E. Kuntz, H. D. Kuntz (2008), “Metabolic disorders and storage diseases”, *Hepatology – Textbook and Atlas, Springer, p.595-605*
8. Shivakumar Chitturi, Geoffrey C. Farrell, Etsuko Hashimoto, Toshiji Saibara, George K.K. Lau and Jose D.Solland (2007), “Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Asia-Pacific Region: Definitions and Overview of Proposed Guidelines”, *J Gastroenterol Hepatol. ;22(6):778-87*
9. Brent A. Neuschwander-Tetri (2006), “NASH”, *Zakim and Boyer’s Hepatology – A textbook of liver disease, Saunders Elsevier p.1031-63*
10. Naga Chalasani et al (2012), “The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association”, *Hepatology, Vol.55, No.6, 2012*
11. Vlad Ratziu (2013), “Pharmacological agents for NASH”, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 10, 676–685*

## PHỤ LỤC

### 1. NAFLD Fibrosis Score:

- Tính theo công thức =  $-1.675 + 0.037 \times \text{tuổi (năm)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{rối loạn dung nạp Glucose/đái tháo đường (nếu có = 1, không = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{số lượng tiểu cầu (x10}^9\text{/l)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}$
- Hoặc có thể tính tự động trên trang web: <http://naflscore.com>) [1]

### 2. HAIR index: Tăng HA, ALT>40U/l, kháng Insulin

(Hypertension, ALT, Insulin resistance)

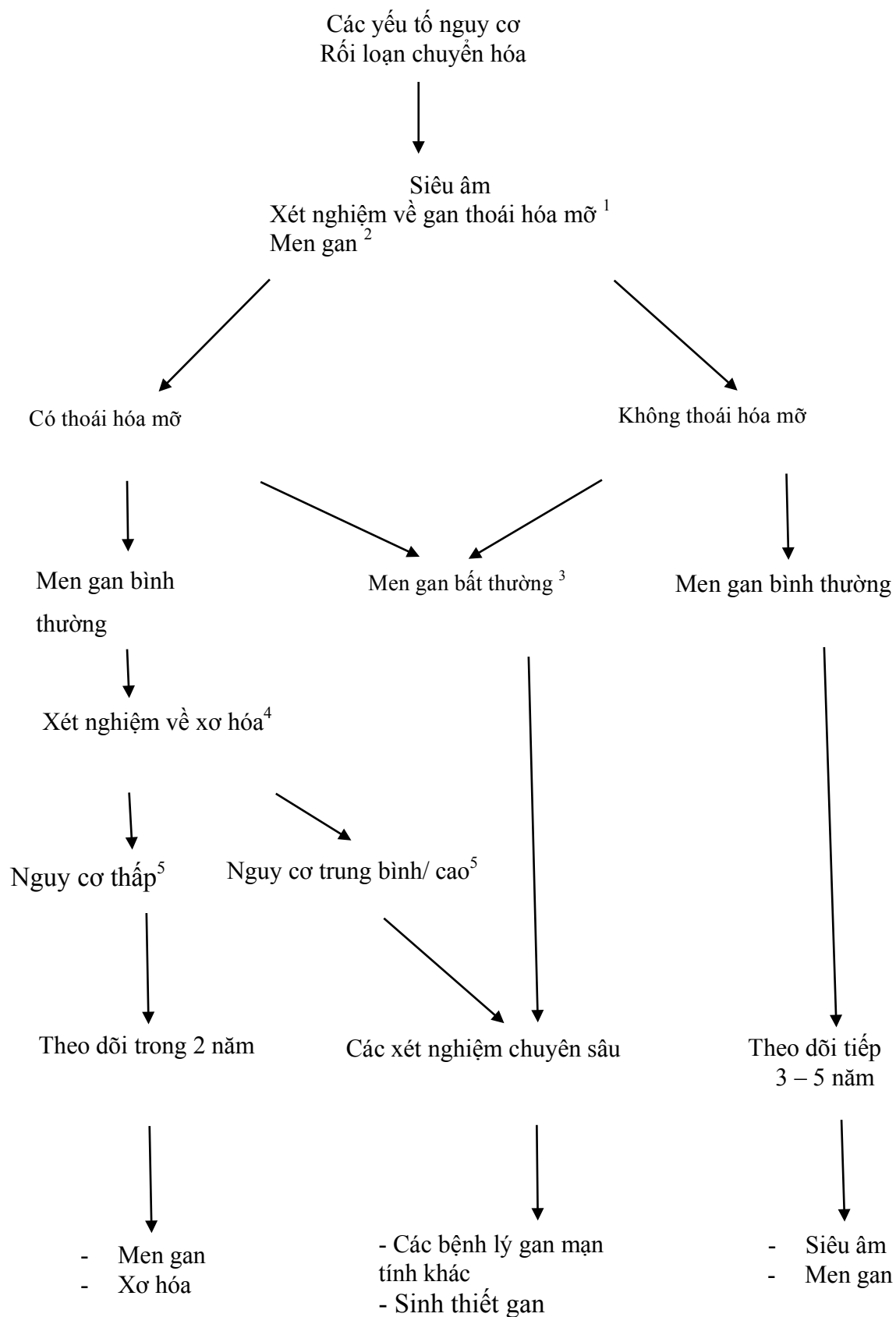
≥ 2 độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 89%

### 3. BAAT index: BMI > 28, tuổi > 50, ALT > 2 x UNL, tăng Triglycerit

(BMI, Age, ALT, Increased Triglycerides)

### 4. Sơ đồ theo dõi NASH

- 1) Các xét nghiệm về thoái hóa mỡ: Fatty Liver Index, Steato test, NAFLD Fat Score
- 2) Xét nghiệm men gan: ALT, AST, GGT
- 3) Tăng bất kỳ ALT, AST hoặc GGT
- 4) Xét nghiệm về xơ hóa: NAFLD Fibrosis Score, Fibrotest, FibroMeter
- 5) Nguy cơ thấp: không có hoặc xơ hóa trung bình
- 6) Nguy cơ trung bình/ cao: có xơ hóa nhiều hoặc xơ gan



## 15 ÁP XE GAN NHIỄM KHUẨN

Bác sĩ Nguyễn Nghệ Tĩnh

Áp xe gan là tình trạng mưng mủ trong nhu mô gan, tổn thương thường hình cầu, có vỏ bọc, viêm mủ và hoại tử trong khối.

### Các xét nghiệm cần làm:

- Bilan viêm: Công thức máu, máu lắng, CRP, procalcitonin (trong trường hợp nhiễm trùng nặng)
- Xét nghiệm cơ bản:
  - + Đông máu cơ bản
  - + Sinh hóa máu: Ure, creatinin, glucose, điện giải đồ, GOT/GPT, Bilirubin TP, bilirubin TT, albumin, HbA1C (đối với bệnh nhân có tiền sử ĐTĐ hoặc đường máu một mẫu cao).
  - + Vi sinh: HIV, HBsAg, Anti HCV.
  - + Cấy máu khi sốt cao > 38,5 độ (trước khi dùng kháng sinh)
  - + Cấy mủ ổ áp xe
  - + Điện tâm đồ
  - + ELISA sán lá gan lớn, amip (trừ trường hợp áp xe gan sau RFA và TACE và khi cần chẩn đoán phân biệt).
- Xét nghiệm giúp định hướng đường vào ổ áp xe:
  - + Tổng phân tích nước tiểu
  - + Siêu âm ổ bụng.
  - + X quang tim phổi
  - + Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng (có thuốc cản quang) cân nhắc nếu cần thiết.
  - + Chụp cộng hưởng từ ổ bụng (có dựng hình đường mật) nếu nghi ngờ áp xe gan có liên quan đến bệnh lý đường mật.
  - + Nội soi đại tràng sau khi điều trị áp xe gan ổn định.

**Điều trị:****15.1.1 Nguyên tắc điều trị**

- Kháng sinh
- Can thiệp dẫn lưu ổ áp xe + phẫu thuật
- Điều trị theo nguyên nhân cụ thể.

**15.1.2 Kháng sinh:**

- Lựa chọn kháng sinh phổ rộng, bắt đầu ngay (trước khi chọc hút áp xe).
- Khi đã định danh vi khuẩn, cân nhắc thay đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ.

**15.1.2.1 Trường hợp nhiễm khuẩn vừa và nhẹ:**

Khi chưa có kết quả kháng sinh đồ, lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm

Thuốc	Liều
<b>Lựa chọn đầu tiên</b>	
Kháng sinh ức chế Beta-lactam/beta-lactamase	
Ampicillin-sulbactam	3g TM mỗi 6h
Piperracillin-tazobactam	3,375 hoặc 4,5g TM mỗi 6h
Ticarcillin-clavulanate	3,1g TM mỗi 4h
Phối hợp KS cephalosporin thế hệ III + metronidazole	
Ceftazidim/cefotaxim phối hợp	3 - 6g TM mỗi 24h (điều chỉnh theo MLCT, xem thêm phụ lục)
Metronidazole	500 mg TM mỗi 8h
<b>Lựa chọn thay thế</b>	
Phối hợp quinolone và metronidazole	
Ciprofloxacin hoặc	400 mg TM mỗi 12h
Levofloxacin kết hợp	500 mg hoặc 750 mg TM mỗi 24h
Metronidazole	500 mg TM mỗi 8h

- Thời gian dùng kháng sinh: Kháng sinh đường tĩnh mạch từ 10 – 14 ngày.

- Sau đó nếu tình trạng lâm sàng ổn định chuyển kháng sinh uống duy trì từ 3 – 4 tuần. Nếu kết quả cấy máu âm tính, lựa chọn kháng sinh uống sau: amoxicillin – clavulanate đơn độc hoặc nhóm quinolone (ciprofloxacin hoặc levofloxacin) phối hợp với metronidazole.

#### 15.1.2.2 Trường hợp nhiễm khuẩn nặng (sepsis, severe sepsis):

- Tiêu chuẩn chẩn đoán sepsis

Nhiễm trùng, các ca bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng có từ 2 trở lên trong số các tiêu chuẩn sau:

Triệu chứng chung:

- Sốt > 38,3 độ
- Hạ thân nhiệt < 36 độ
- Nhịp tim > 90 lần/phút
- Thở nhanh
- Thay đổi ý thức
- Phù rõ hoặc cân bằng dịch dương (> 20ml/kg/24 giờ)
- Tăng glucose máu (đường máu > 140 mg/dl hoặc > 7,7 mmol/l)

Dấu hiệu viêm:

- Tăng bạch cầu > 12.000/ml
- Hoặc giảm bạch cầu < 4000/ml
- Số lượng bạch cầu bình thường nhưng tỷ lệ bạch cầu non > 10%
- CRP > 2 lần bình thường
- Procalcitonin > 2 lần bình thường

Thay đổi huyết động: huyết áp (HA tâm thu < 90 mmHg, HA trung bình < 70 mmHg, hoặc HA tâm thu giảm > 40 mmHg so với bình thường của lứa tuổi đó).

Dấu hiệu rối loạn chức năng tạng

- Giảm oxy máu động mạch (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300)
- Thiểu niệu cấp (nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ ít nhất trong 2 giờ, mặc dù chưa được bù đủ dịch)
- Tăng creatinin > 0,5 mg/dl hoặc 44,2 umol/l

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rối loạn đông máu (INR &gt; 1,5 hoặc aPTT &gt; 60 giây)</li> <li>- Giảm tiểu cầu (số lượng &lt; 100.000/ul)</li> <li>- Bụng trướng (không nghe thấy tiếng nhu động ruột)</li> <li>- Tăng bilirubin máu (bilirubin toàn phần &gt; 4 mg/dl hoặc 70 umol/l)</li> </ul>
<p>Dấu hiệu giảm tưới máu tổ chức</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tăng lactat máu (&gt; 1 mmol/l)</li> <li>- Chậm làm đầy mao mạch (ấn ngón tay vào da nếu da hồng trở lại &gt; 2 giây)</li> </ul>

- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng
  - + Nhiễm khuẩn gây tụt HA
  - + Tăng lactat máu
  - + Thiểu niệu (nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ)
  - + Tổn thương phổi cấp P/F < 250 nếu không có viêm phổi
  - + Tổn thương phổi cấp P/F < 200 nếu có viêm phổi kèm theo
  - + Creatinin > 2.0 mg/dl (hoặc 176,8 umol/l)
  - + Bilirubin > 2 mg/dl (34,2 umol/l)
  - + Tiểu cầu < 100.000 ul/l
  - + Rối loạn đông máu (INR > 1,5)
- Sử dụng kháng sinh
  - + Carbapenem

Imipenem-cilastatin	500 mg TM mỗi 6h
Meropenem	1g mỗi 8h
Doripenem	500 mg TM mỗi 8h
Ertapenem	1g TM một lần/ngày

- + Chú ý :
  - Ertapenem tác dụng hạn chế đối với Acinobacter và Pseudomonas không được lựa chọn đối với nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm trùng bệnh viện
  - Liều kháng sinh phải điều chỉnh theo mức lọc cầu thận.



### 15.1.3 Can thiệp dẫn lưu mũ ổ áp xe qua da ( dưới hướng dẫn siêu âm hoặc CT scanner)

- Tất cả các ổ áp xe gan (kể cả ổ áp xe nhỏ < 3cm) đều phải chọc hút để làm xét nghiệm nuôi cấy tìm vi khuẩn.
- Việc lựa chọn phương pháp can thiệp dẫn lưu mũ ổ áp xe gan được áp dụng linh hoạt trong thực hành lâm sàng, căn cứ vào các yếu tố sau: vị trí, kích thước, đặc điểm ổ áp xe, lâm sàng và theo nhận định của bác sỹ can thiệp.
- Hai phương pháp can thiệp:
  - + Chọc hút ổ áp xe gan qua da
    - Chỉ định đối với ổ áp xe gan đơn độc kích thước < 5 cm.
    - Kích thước kim chọc: 16 – 18G
    - Đánh giá đáp ứng: siêu âm bụng kiểm tra mỗi 2 ngày và chỉ định chọc hút áp xe tiếp nếu kích thước ổ áp xe > 5cm hoặc chuyển sang phương pháp dẫn lưu bằng sonde pigtail.
    - Can thiệp hiệu quả nếu: hết sốt, hết đau bụng, bilan viêm giảm, kích thước ổ áp xe trên siêu âm < 3 cm.
    - Can thiệp thất bại: còn sốt, còn đau bụng, số lượng bạch cầu không giảm, không giảm kích thước ổ áp xe sau 3 lần chọc hút. Những bệnh nhân này cân nhắc dẫn lưu ổ áp xe qua da bằng sonde pigtail.
  - + Dẫn lưu ổ áp xe gan qua da bằng sonde pigtail dưới siêu âm
    - Chỉ định đối với kích thước ổ áp xe đơn độc > 5 cm hoặc ổ áp xe gan nhiều ổ kích thước > 5 cm có thể dẫn lưu nhiều vị trí.
    - Kích thước sonde pigtail: 8 – 14F.
    - Chăm sóc sonde dẫn lưu:
      - Siêu âm kiểm tra sonde dẫn lưu mỗi 2 ngày
      - Bơm rửa sonde dẫn lưu hàng ngày (trường hợp mũ đặc).
      - Thay dây nối với sonde dẫn lưu và chai áp lực âm hàng ngày.
    - Chỉ định rút sonde dẫn lưu khi
      - Lượng dịch hoặc mũ dẫn lưu < 10 ml/24h trong 2 ngày liên tiếp
      - Lâm sàng: không sốt, không đau bụng

- Cận lâm sàng: giảm số lượng bạch cầu, giảm CRP
  - Kích thước ổ áp xe < 3 cm trên siêu âm.
- Can thiệp thất bại:
    - + Ổ áp xe gan vỡ
    - + Chảy máu trong ổ bụng
    - + Lâm sàng, cận lâm sàng không cải thiện sau 7 ngày.

#### 15.1.4 Phẫu thuật

Chỉ định:

- Áp xe gan vỡ
- Viêm phúc mạc toàn thể
- Bệnh lý phối hợp cần phẫu thuật
- Vị trí ổ áp xe khó can thiệp qua da được.
- Phương pháp dẫn lưu áp xe qua da thất bại.

#### 15.1.5 Điều trị áp xe gan theo nguyên nhân (theo đường vào)

##### 15.1.5.1 Áp xe gan đường mật

- Xét nghiệm cần làm:
  - + Tìm dịch mật trong dịch áp xe.
  - + Chụp MRI bụng (có dựng hình đường mật) nhằm xác định:
    - Xem có tắc nghẽn đường mật hay không? Thường là do sỏi ống mật chủ, sỏi đường mật trong gan hoặc hiếm hơn là tắc nghẽn do u.
    - Có bệnh lý đường mật (như: viêm xơ đường mật hoặc viêm đường mật thiếu máu).
- Điều trị:
  - + Giống điều trị áp xe gan chung.
  - + Giải quyết tình trạng tắc nghẽn đường mật (qua nội soi mật tụy ngược dòng)
  - + Trường hợp áp xe gan liên quan đến viêm túi mật cấp
    - Nếu viêm túi mật cấp mức độ trung bình (grade II theo Tokyo 2013): phẫu thuật cắt túi mật cấp + Kháng sinh toàn thân.

- Nếu viêm túi mật cấp mức độ nặng (kèm theo suy tạng, grade III theo Tokyo 2013): dẫn lưu túi mật và ổ áp xe qua da + kháng sinh toàn thân. Sau đó phẫu thuật cắt túi mật.

#### 15.1.5.2 Ung thư áp xe hóa

- Giống điều trị áp xe gan nhiễm khuẩn
- Đánh giá lại ổ áp xe sau điều trị 1 tuần. Một số đặc điểm trên hình ảnh gợi ý ung thư áp xe hóa:
  - + + Vỏ dày
  - + + Ổ áp xe có vách ngăn
  - + + Ổ áp xe thông với đường mật
  - + + Huyết khối tĩnh mạch cửa và/hoặc có khí trong ổ áp xe.

#### 15.1.5.3 Áp xe gan sau can thiệp thủ thuật (TACE, RFA)

Kháng sinh + dẫn lưu ổ áp xe (nếu cần)

#### 15.1.6 Điều trị biến chứng

Áp xe gan có thể gây ra các biến chứng sau:

- Nhiễm khuẩn huyết: điều trị kháng sinh như phân nhiễm khuẩn nặng (phần 2.2.2)
- Tràn mủ màng phổi do ổ áp xe vỡ vào màng phổi: kháng sinh + mở màng phổi dẫn lưu mủ (tham khảo ý kiến BS chuyên khoa hô hấp).
- Vỡ ổ áp xe vào ổ bụng gây viêm phúc mạc toàn thể: chỉ định phẫu thuật.
- Viêm nội nhãn cầu có thể gặp khi áp xe gan do *Klebsiella pneumoniae* ở bệnh nhân đái tháo đường: phối hợp với BS chuyên khoa mắt.

**15.1.7 Dinh dưỡng:** tham khảo thêm ý kiến chuyên khoa dinh dưỡng.

### Tài liệu tham khảo

1. Qu K, Liu C, Wang ZX, et al. Pyogenic liver abscesses associated with non-metastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol* 2012;18(23):2948–55.
2. Sugiyama M, Atomi Y. Pyogenic hepatic abscess with biliary communication
3. Singh O, Gupta S, Moses S, Jain DK. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol* 2009;28(3):88–92
4. Anita Dutta, Sanjay Bandyopadhyay, et al. Management of liver abscess. *Medicine update* 2012. Vol.22: 469 – 475
5. Lardière-Deguelte S, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *Journal of Visceral Surgery* (2015)
6. Marianna G. Mavilia, Marco Molina and George Y. Wu. The Evolving Nature of Hepatic Abscess: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2016 vol. 4 | 158–168.
7. Elias D, Di Pietroantonio D, Gachot B, Menegon P, Hakime A, De Baere T. Liver abscess after radio-frequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(6–7):823–7
8. Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2011;56(3):609–17
9. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226(2):441–51

### Phụ lục: Liệu kháng sinh Cephalosporin thế hệ 3 theo mức lọc cầu thận

Thuốc	Mức lọc cầu thận (ml/phút)		
	>50 (bình thường)	10 – 50	<10
Cefotaxim	1 – 2g mỗi 6h	1 – 2g mỗi 8 – 12h	1 – 2g mỗi 12 – 24h
Ceftriaxon	1 – 2g mỗi 12 – 24h	Không thay đổi	Không thay đổi
Ceftazidime	1 – 2g mỗi 8h	1 – 2g mỗi 12 - 24h	0,5 – 1g mỗi 24 – 48h
Cefepime	1 – 2g mỗi 8 – 12h	0,5 -2g mỗi 12 – 24h	0,25 – 1g mỗi 24h

## 16 ĐIỀU TRỊ ÁP XE GAN AMIP

Bác sỹ Nguyễn Nghệ Tĩnh

Áp xe gan amip là vị trí hay gặp nhất của nhiễm amip ngoài ruột nhưng chỉ xảy ra dưới 1% trường hợp nhiễm *Entamoeba histolytica*. Áp xe gan amip thường có một ổ và thường gặp ở thùy gan phải. Ổ áp xe với đặc trưng thành mỏng, vùng hoại tử trung tâm chứa dịch đặc, dịch màu chocolate. Tỷ lệ kèm theo bội nhiễm vi khuẩn là 15 – 20%. Tỷ lệ tử vong liên quan đến áp xe gan amip 0,2 – 2% ở người lớn và 26% ở trẻ nhỏ.

### Xét nghiệm cần làm:

- Sinh hóa máu: bilirubin, AST, ALT, ALP, CRP.
- Công thức máu, máu lắng.
- Cấy máu nếu bệnh nhân có sốt.
- HIV.
- ELISA amip và sán lá gan lớn.
- Siêu âm ổ bụng
- Chụp CT scanner ổ bụng

### Điều trị

#### 16.1.1 Thuốc

Thuốc	Liều người lớn	Tác dụng phụ
<b>Thuốc diệt amip</b>		
1.Metronidazole hoặc	Uống 500 - 750 mg x 3 lần/ngày trong 7 – 10 ngày 500 mg TTM mỗi 8h trong 5 – 10 ngày (trường hợp không uống được).	Loạn thần, co giật, tổn thương thần kinh ngoại vi
2.Tinidazole	2 g/ngày trong 5 ngày	
<b>Thuốc diệt amip đường ruột</b>		
Intetrix	4 viên/ngày, chia 2 lần, sang – tối. Uống vào đầu bữa ăn. Thời gian điều trị không quá 10 ngày	Tổn thương thần kinh ngoại vi, rối loạn thần kinh thị giác, dị ứng..

### 16.1.2 Chọc hút hoặc dẫn lưu ổ áp xe

- Chỉ định chọc hút ổ áp xe:
  - + Không cải thiện triệu chứng lâm sàng sau điều trị thuốc đơn thuần 48 đến 72 giờ.
  - + Áp xe gan trái
  - + Ổ áp xe lớn dọa vỡ
  - + Khoảng cách ổ áp xe và bao gan < 10 mm
  - + Huyết thanh chẩn đoán amip âm tính
  - + Thất bại điều trị thuốc sau 4 – 5 ngày.
- Dẫn lưu ổ áp xe được chỉ định khi dịch ổ áp xe đặc, phương pháp chọc hút thất bại.

### 16.1.3 Phẫu thuật

- Dẫn lưu qua phẫu thuật rất ít được chỉ định
- Chỉ định:
  - + + Ổ áp xe kích thước lớn, thất bại với phương pháp chọc hút hoặc dẫn lưu qua da
  - + + Lâm sàng diễn biến xấu hơn mặc dù đã được dẫn lưu ổ áp xe qua da
  - + + Ổ áp xe gan vỡ vào ổ bụng gây viêm phúc mạc toàn thể
  - + + Ổ áp xe gan vỡ vào màng phổi, màng tim.

### 16.1.4 Theo dõi

- Thời gian để tổn thương áp xe gan amip biến mất trên siêu âm là 6 – 9 tháng. Vì vậy áp xe gan amip tái phát thường không xảy ra, và không dựa trên hình ảnh siêu âm để quyết định liệu trình điều trị tiếp theo.
- Đánh giá hiệu quả điều trị áp xe gan amip chủ yếu dựa vào lâm sàng.

### Tài liệu tham khảo

1. Anita Dutta, Sanjay Bandyopadhyay, et al. Management of liver abscess. Medicine update 2012. Vol.22: 469 – 475

## 17 ĐIỀU TRỊ ÁP XE GAN DO SÁN LÁ GAN LỚN

Bác sỹ Nguyễn Nghệ Tĩnh

Sán lá gan lớn có hai loài: *Fasciola hepatica* và *Fasciola gigantica*. Ở Việt Nam, loài *fasciola gigantica* gây bệnh chủ yếu. Ở người, sán kí sinh trong gan mật. Sán trưởng thành đẻ trứng theo đường mật xuống ruột và ra ngoài theo phân. Trứng xuống nước nở ra ấu trùng lông và kí sinh trong ốc, phát triển thành ấu trùng đuôi bám vào các loại rau mọc dưới nước. Người ăn thực vật hoặc uống nước có ấu trùng sẽ bị nhiễm sán lá gan lớn. Ấu trùng sán vào dạ dày, xuống tá tràng tự tách vỏ và xuyên qua thành tá tràng vào khoang phúc mạc đến gan, đục thủng bao gan và xâm nhập vào nhu mô gan gây tổn thương gan.

### Xét nghiệm cần làm

- Công thức máu: số lượng bạch cầu ái toan tăng cao
- Bilan viêm: CRP, máu lắng.
- Sinh hóa máu: GOT, GPT, Bilirubin TP, TT
- ĐMCB, HIV
- ELISA phát hiện kháng thể kháng sán lá gan lớn
- Siêu âm ổ bụng
- CT scanner ổ bụng (nếu cần)

### Điều trị

- Không có chỉ định chọc hút hoặc dẫn lưu ổ áp xe.
- Triclabendazole viên 250 mg . Liều 10 mg/kg. Liều duy nhất, uống sau ăn no.
- Điều trị hỗ trợ:
  - + Sử dụng kháng sinh nếu có bội nhiễm
  - + Với các trường hợp có ổ áp xe kích thước > 6cm mà điều trị thuốc không hiệu quả, có thể phối hợp chọc hút ổ áp xe.

### Theo dõi và đánh giá kết quả

- Khám lại sau 3 tháng, 6 tháng điều trị
- Các chỉ số đánh giá sau 3,6 tháng điều trị
  - + Lâm sàng: các triệu chứng giảm hoặc hết.
  - + Số lượng bạch cầu ái toan trở về bình thường hoặc giảm.
  - + Siêu âm gan: kích thước ổ tổn thương gan giảm.

- + Xét nghiệm phân không còn trứng sán lá gan lớn.
- Các triệu chứng trên không giảm: Cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác. Nếu xác định là sán lá gan lớn, cần điều trị bằng Triclabendazole lần thứ 2 với liều 20 mg/kg, chia 2 lần uống cách nhau 12 đến 24 giờ.



## 18 NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG MẬT

Tiến sĩ, Bác sĩ Nguyễn Trường Sơn

### Khái niệm

- Khái niệm: Nhiễm trùng đường mật (NTĐM - biliary infection) là tình trạng viêm đường mật do vi khuẩn, biểu hiện bằng hội chứng sốt, vàng da và đau bụng. Thường gặp ở người có tắc nghẽn đường mật do các nguyên nhân sau: Sỏi mật, giun trong đường mật, ung thư đường mật, u đầu tụy, sau nối mật ruột...
- Một số vi khuẩn hay gặp trong NTĐM:
  - + Vi khuẩn Gram (-): Từ đường ruột: E. coli, Klebsiella, Enterococcus...
  - + Vi khuẩn kỵ khí: Clostridium...
- Nhiễm khuẩn bệnh viện: Là một nhiễm khuẩn mới mà bệnh nhân mắc phải trong quá trình điều trị tại bệnh viện do các tác nhân trong bệnh viện, thường xảy ra sau 48 giờ nhập viện hoặc 30 ngày sau khi xuất viện. Các vi khuẩn thường gặp: Staphylococcus aureus, Enterococcus và Pseudomonas

### Xét nghiệm cận lâm sàng

#### 18.1.1 Các xét nghiệm cấp cứu

- Công thức máu
- Đông máu cơ bản
- Sinh hóa máu: Chức năng gan – thận. Bilan viêm: Procalcitonin hoặc CRP; glucose, điện giải đồ, amylase máu, bilirubin toàn phần.
- Cây máu (trước khi sử dụng kháng sinh)
- Siêu âm bụng

#### 18.1.2 Các xét nghiệm tìm nguyên nhân

- Cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, siêu âm nội soi.

### Chẩn đoán viêm túi mật cấp

- (1) Dấu hiệu viêm vị trí: Dấu hiệu Murphy, đau hạ sườn phải
- (2) Dấu hiệu viêm hệ thống: Sốt, tăng CRP, tăng bạch cầu
- (3) Chẩn đoán hình ảnh: Hình ảnh viêm túi mật cấp

### Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm túi mật cấp

- Gọi ý chẩn đoán: 1 dấu hiệu (1) + 1 dấu hiệu (2)
- Chẩn đoán xác định: 1 dấu hiệu (1) + 1 dấu hiệu (2) + 1 dấu hiệu (3).

#### Chẩn đoán viêm đường mật

#### 18.1.3 Viêm hệ thống

- Sốt  $> 38^{\circ}\text{C}$ , rét run
- Cận lâm sàng: Phản ứng viêm (Bạch cầu  $< 4$  hoặc  $> 10$ , CRP (mg/dl)  $\geq 1$ )

#### 18.1.4 4.2. Ứ mật

- Vàng da (Bilirubin toàn phần  $\geq 2$  mg/dl).
- Bất thường chức năng gan
  - + ALP (IU)  $> 1,5$  lần giá trị bình thường cao (STD)
  - + GGT (IU)  $> 1,5$  lần giá trị bình thường cao (STD)
  - + AST/ALT (IU)  $> 1,5$  lần giá trị bình thường cao (STD)

#### 18.1.5 Chẩn đoán hình ảnh

- Giãn đường mật
- Bằng chứng nguyên nhân tắc mật (hẹp, sỏi, stent...)

#### Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm đường mật

- Gọi ý chẩn đoán: 1 dấu hiệu (4.1) + 1 dấu hiệu (4.2) hoặc (4.3)
- Chẩn đoán xác định: 1 dấu hiệu (4.1) + 1 dấu hiệu (4.2) + 1 dấu hiệu (4.3)

#### Điều trị

#### 18.1.6 Nguyên tắc điều trị chung

- Chọn kháng sinh bài tiết qua đường mật.
- Đảm bảo lưu thông đường mật khi có tắc mật.
- Dinh dưỡng tốt.

#### 18.1.7 Nguyên tắc sử dụng kháng sinh

- Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch trong giờ đầu khi chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn.
- Đánh giá liệu pháp kháng sinh mỗi ngày để xem xét khả năng đáp ứng kháng sinh.
- Dùng theo kháng sinh đồ khi có kết quả kháng sinh đồ.

- Dùng kháng sinh ở những bệnh nhân không còn bằng chứng nhiễm trùng.
- Thời gian dùng kháng sinh 4 – 7 ngày.

### 18.1.8 Điều trị lưu thông đường mật

Mức độ nhẹ sau 24 giờ. Mức độ vừa và nặng cần lưu thông đường mật cấp. Gồm có 3 phương pháp :

- ERCP
- Dẫn lưu đường mật qua da
- Phẫu thuật lưu thông đường mật.

#### Phân độ giai đoạn và hướng dẫn điều trị



### 18.1.9 Những việc cần làm trong 6 giờ đầu

- Đo Lactate máu
- Cấy máu trước khi dùng kháng sinh
- Sử dụng kháng sinh phổ rộng
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm đo CVP
- Truyền dịch 30ml/kg khi tụt HA hoặc sốc

### 18.1.10 Điều trị hỗ trợ:

- Truyền dịch: dùng dịch tinh thể NaCl 0.9 % truyền tối thiểu 30ml/kg. Test truyền dịch : bù dịch nhanh 200ml trong 10 phút đo CVP mỗi 10 phút nếu:
  - + CVP tăng thêm  $< 3$  cmH<sub>2</sub>O → tiếp tục truyền
  - + CVP từ 3-7 cmH<sub>2</sub>O: ngừng truyền và đánh giá lại sau 10 phút
  - + CVP  $> 7$  cmH<sub>2</sub>O: ngưng truyền
- Dùng thuốc vận mạch: khi đã đủ dịch lòng mạch mà HA vẫn tụt. Mục tiêu đưa HA TB lên  $\geq 65$  mmHg.
  - + Noradrenalin liều: 0.01 – 3  $\mu$ g/kg/phút
  - + Nếu không đáp ứng dùng adrenalin: 0.01 – 0.1  $\mu$ g/kg/phút
- Truyền máu: Hb  $< 70$ g/l → mục tiêu: 70-90 g/l
- Truyền TC:
  - + Khi  $< 10$  G/l ( không có yếu tố nguy cơ chảy máu trên LS)
  - + Khi  $< 20$  G/l ( có nguy cơ chảy máu).
  - + Mục tiêu nâng TC:  $\geq 50$  G/l khi có chảy máu hay làm thủ thuật.  $\geq 100$  G/l khi phẫu thuật
- Kiểm soát đường huyết mục tiêu : 8-10 mmol/l
- Suy thận lọc máu nếu có chỉ định: ure  $\geq 30$  mmol/l, K  $\geq 6.5$  mmol/l, PH  $\leq 7.2$ , phù phổi cấp, vô niệu ...
- Dùng thuốc chống đông phòng ngừa huyết khối TM sâu: Heparin TLPT thấp tiêm dưới da mỗi ngày( Lovenox 0.2 ml/ ngày)
- Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày PPI phòng loét do stress: 40 mg/ ngày
- Dinh dưỡng: Tham khảo ý kiến bác sĩ dinh dưỡng

**Bảng hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong viêm đường mật và túi mật**

Mức độ	Nhiễm trùng đường mật cộng đồng				NTBM liên quan đến bệnh viện*
	Viêm đường mật	Mức độ nhẹ	Viêm túi mật	Mức độ trung bình	
Loại kháng sinh					
Nhóm Penicillin	Ampicillin/Sulbactam* không khuyến cáo nếu không có Aminoglycosid	Ampicillin/Sulbactam* không khuyến cáo nếu không có Aminoglycosid	Piperacillin/Tazobactam	Piperacillin/Tazobactam	Viêm túi mật, đường mật liên quan đến bệnh viện; Piperacillin/Tazobactam
Nhóm Cephalosporin	Cefazolin <sup>a</sup> , hoặc cefotiam <sup>a</sup> , hoặc cefuroxim <sup>a</sup> , hoặc ceftriaxon <sup>a</sup> , hoặc cefotaxim <sup>a</sup> ≠ meronidazole <sup>a</sup>	Cefazolin <sup>a</sup> , hoặc cefotiam <sup>a</sup> , hoặc cefuroxim <sup>a</sup> , hoặc ceftriaxon <sup>a</sup> , hoặc cefotaxim <sup>a</sup> ≠ meronidazole <sup>a</sup>	Ceftriaxon <sup>a</sup> , hoặc cefotaxim <sup>a</sup> , hoặc cefazopran, hoặc cefazidim <sup>a</sup> ≠ meronidazole <sup>a</sup>	Cefepime, hoặc cefazopran, hoặc cefazidim <sup>a</sup> ≠ meronidazole <sup>a</sup>	Cefepime, hoặc cefazopran, hoặc cefazidim <sup>a</sup> ≠ meronidazole <sup>a</sup>
Nhóm Carbapenem	Ceftazidole*, ceftoxitin <sup>a</sup> , Flomoxef <sup>a</sup> , Cefoperazole/sulbactam	Ceftazidole*, ceftoxitin <sup>a</sup> , Flomoxef <sup>a</sup> , Cefoperazole/sulbactam	Cefoperazole/sulbactam		
Nhóm Monobactam	Ertapenem	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, ertapenem	Imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, ertapenem
Nhóm Fluoroquinolone	-	-	-	Aztreonam ≠ Meronidazole <sup>a</sup>	Aztreonam ≠ Meronidazole <sup>a</sup>
	Ciprofloxacin, hoặc levofloxacin, hoặc paxifloxacin ≠ meronidazole <sup>a</sup>	Ciprofloxacin, hoặc levofloxacin, hoặc paxifloxacin ≠ meronidazole <sup>a</sup>	Ciprofloxacin, hoặc levofloxacin, hoặc paxifloxacin ≠ meronidazole <sup>a</sup>		
	Moxifloxacin	Moxifloxacin	Moxifloxacin		
<p>* Tình nhạy cảm kháng sinh ở cộng đồng nên được xem xét trước khi dùng</p> <p>Ampicillin/Sulbactam ít tác dụng đến <i>Escherichia coli</i>. Nên không còn được dùng trong hướng dẫn của Bắc Mỹ</p> <p>Fluoroquinolon được khuyến cáo nếu nhạy cảm với tác nhân nhiễm trùng đã được phân lập hoặc bệnh nhân đi ừng với beta lactam. Tránh vi khuẩn gram âm sinh ESBL kháng với Fluoroquinolon.</p> <p>Kháng sinh kỵ khí gồm meronidazole, tinidazole, clindamycin khuyến cáo ở bệnh nhân có nội mật-ruột. Carbapenems, piperacillin/tazobactam, ampicillin/Sulbactam, ceftazidole, ceftoxitin, flomoxef và cefoperazole/sulbactam có hiệu quả với vi khuẩn kỵ khí.</p> <p>Vancomycin khuyến cáo cho <i>Enterococcus spp.</i> ở viêm đường mật, viêm túi mật cộng đồng mức độ nặng, hoặc nhiễm khuẩn đường mật liên quan đến bệnh viện; linezolid hoặc daptomycin cũng được khuyến cáo cho <i>Enterococcus</i> kháng vancomycin, nếu điều trị trước đây đã gồm vancomycin, và hoặc nếu tác nhân này phổ biến ở cộng đồng</p>					

### Tài liệu tham khảo

1. Kiriyaama, S., Takada, T., Strasberg, S. M., et al (2013). *TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos)*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 20 (1), 24-34.
2. Surviving sepsis campaign (2013): *International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Society of critical care medicine*. 41 (2):580- 637.
3. Nezam H. A (2017) <https://www.uptodate.com/contents/acute-cholangitis>

## 19 VIÊM TUY CẤP

Bác sỹ Bùi Quang Thạch

### YÊU CẦU XÉT NGHIỆM, CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

- Công thức máu, đông máu cơ bản.
- Sinh hóa máu cơ bản: glucose, chức năng gan thận (ure, creatinin, bilirubin, ALT, AST), điện giải đồ, men tụy (Lipase, Amylase máu), chẩn đoán nguyên nhân (calci máu, ion canxi, lipid máu (Cholesterol, Triglycerid, LDL, HDL)), tiền lượng (CRP, LDH, protein, albumin).
- Khí máu động mạch, điện tim, chụp XQ phổi thẳng.
- Siêu âm ổ bụng. Tổng phân tích nước tiểu. Cây máu, procalcitonin nếu có nhiễm trùng.
- CT bụng (Chụp CT bụng sau 48 h giá trị tiền lượng). Cân nhắc MRI bụng với phụ nữ có thai.
- ERCP chỉ định trường hợp sỏi OMC điều trị lấy sỏi.
- Các thăm dò khác đánh giá nguyên nhân:
  - + Nội soi dạ dày nếu nghi ngờ -> soi dạ dày cửa sổ bên quan sát vùng bóng vater, túi thừa tá tràng.
  - + Chụp MRI nếu nghi ngờ tụy phân đôi (divisum).
  - + Bệnh nhân > 40 tuổi u tụy nên xem xét nguyên nhân gây viêm tụy cấp: CEA, CA 19-9, chụp MSCT hoặc MRI, siêu âm nội soi.
  - + Siêu âm nội soi (EUS): nghi sỏi nhỏ, u tụy, viêm tụy mạn.
  - + Nếu các thăm dò làm đầy đủ chưa tìm được nguyên nhân, viêm tụy hay tái phát xem xét làm các xét nghiệm di truyền.
  - + Cường cận giáp: canxi toàn phần và ion, hormone tuyến giáp (PTH).

### CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán viêm tụy cấp khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn:
  - (1) Đau bụng điển hình.
  - (2) Tăng amylase và/hoặc lipase máu trên 3 lần (giá trị bình thường) và/hoặc.
  - (3) Hình ảnh viêm tụy trên CDHA.
- Chụp CT bụng có thuốc cản quang và/hoặc MRI tụy chỉ khi chẩn đoán không rõ ràng hoặc lâm sàng không cải thiện trong 48-72h sau khi khởi bệnh.

### **ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU: rất quan trọng**

- Đánh giá tình trạng huyết động ngay khi nhập viện.
- Đánh giá yếu tố nguy cơ (có ở phần phụ lục) để phân tầng bệnh nhân theo nguy cơ cao hoặc nguy cơ thấp.
- Đánh giá mức độ viêm tụy theo phân loại Atlanta sửa đổi (2013).
- Bệnh nhân viêm tụy cấp có suy tạng (có ở phần phụ lục) cần điều trị tại khoa ICU.

### **ĐIỀU TRỊ**

#### **19.1.1 Bù đủ thể tích tuần hoàn**

- Bù dịch sớm và tích cực trong 12-24h (200ml-500 ml/giờ hoặc 5-10 ml/kg). Các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, thận hoặc các yếu tố nguy cơ gây quá tải dịch cần thận trọng, những trường hợp này nên đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.
- Trường hợp thiếu dịch nhiều (triệu chứng mạnh nhanh, hạ huyết áp) cần bù dịch nhanh trong thời gian ngắn (đặt catheter tĩnh mạch trung tâm để bù dịch và theo dõi CVP).
- Nên bù dịch bằng dung dịch Ringer lactat thay thế dịch muối đẳng trương.
- Đánh giá lượng dịch bù mỗi 6h sau khi nhập viện và tiếp tục trong 24-48h sau đó và chú ý đề phòng phù phổi cấp.
- Mục tiêu của bù dịch tích cực:
  - + Nhịp tim < 120l/ph.
  - + Huyết áp trung bình 65-85 mmHg.
  - + Nước tiểu: 0.5 – 1ml/kg/h.
  - + Hematocrit 35-44% trong vòng 48h.
  - + Giảm ure máu.
- Huyết áp trung bình, nước tiểu đã đạt mục tiêu, bù dịch nhanh nên dừng hoặc giảm và điều chỉnh theo mục tiêu.

#### **19.1.2 Dinh dưỡng trong viêm tụy cấp**

- Viêm tụy nhẹ: nên cho ăn qua đường miệng nếu bệnh nhân không nôn hoặc buồn nôn và đỡ đau bụng hoặc bệnh nhân đói. Thức ăn ban đầu thức ăn đặc ít mỡ hoặc ăn lỏng.

- Viêm tụy thể nặng: nuôi dưỡng đường tiêu hoá càng sớm nếu có thể, nên đặt sonde tá tràng hoặc dạ dày để nuôi dưỡng qua đường ruột giúp dự phòng biến chứng nhiễm khuẩn. Nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch chỉ khi nuôi dưỡng qua đường ruột không thực hiện được hoặc không đủ nhu cầu dinh dưỡng.
- Đặt sonde dạ dày hoặc sonde tá tràng để nuôi dưỡng được chứng minh hiệu quả và an toàn như nhau.

### 19.1.3 Kháng sinh

- Kháng sinh chỉ định ở bệnh nhân có nhiễm trùng ngoài tụy như viêm đường mật, nhiễm trùng catheter, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi.
- Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh thường quy điều trị viêm tụy cấp thể nặng hoặc dự phòng nhiễm khuẩn trong viêm tụy hoại tử vô khuẩn.
- Cần nghĩ đến viêm tụy hoại tử nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân có ổ hoại tử tụy hoặc quanh tụy nhưng lâm sàng không cải thiện hoặc tiến triển khi điều trị sau 7-10 ngày nằm viện. Trong trường hợp này nên:
  - + Chọc hút bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn CT bụng hoặc siêu âm để nhuộm soi và cấy vi khuẩn để sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ hoặc.
  - + Sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm.
- Viêm tụy hoại tử nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ có nhiễm khuẩn cần chỉ định kháng sinh nhóm carbapenem, cephalosporin thế hệ III phối hợp metronidazole, quinolon...

### 19.1.4 Vai trò của ERCP

- Bệnh nhân viêm tụy cấp có nhiễm trùng đường mật (nghi do sỏi tắc nghẽn) nên tiến hành làm ERCP sớm trong 24h sau khi nhập viện.
- Trường hợp nghi ngờ sỏi mật nhưng không có viêm đường mật hoặc không có vàng da nên chụp MRI dựng cây đường mật (MRCP) hoặc siêu âm nội soi (hơn là ERCP) để chẩn đoán.

### 19.1.5 Các điều trị hỗ trợ khác

- CD đặt sonde dạ dày dẫn lưu khi có biểu hiện liệt ruột, chướng bụng hoặc nôn nhiều.
- Không phải tất cả các bệnh nhân đều phải đặt sonde dạ dày.



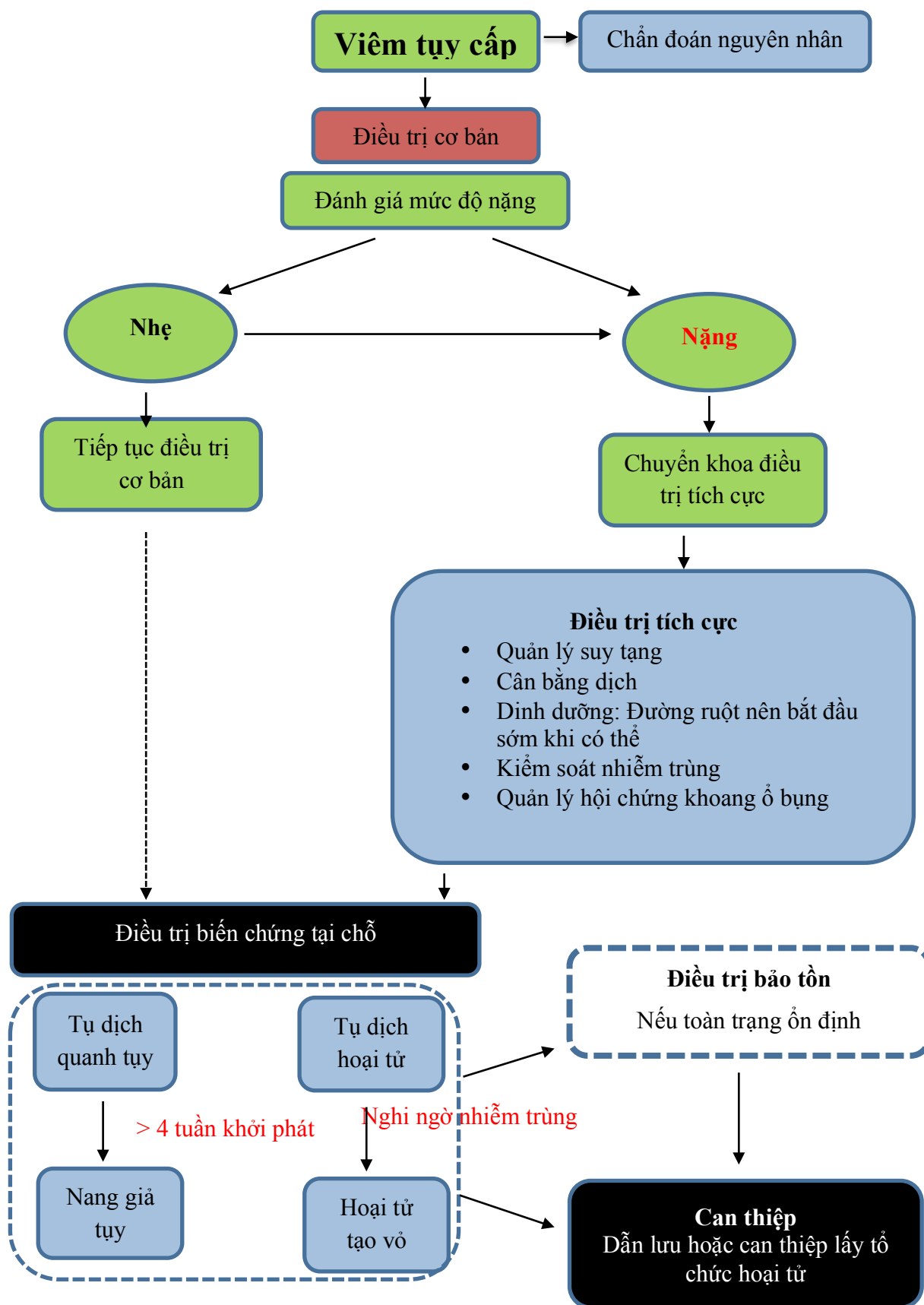
- Điều trị giảm đau: chú trọng giảm đau cho bệnh nhân bằng Perfalgan, fentanyl (nếu đau nhiều có thể sử dụng bơm tiêm điện và khi sử dụng chú ý theo dõi sát tình trạng hô hấp bằng monitor), feldene.
- Dùng thuốc ức chế bơm proton H<sup>+</sup>, PPI khi có tổn thương dạ dày tá tràng do stress.
- Rối loạn điện giải: chú ý bù kali nếu thấp, nếu có suy thận chú ý có tăng kali hay không...
- Điều chỉnh đường máu nếu có tăng cao (có bài riêng).

### **CAN THIỆP BIẾN CHỨNG TẠI CHỖ**

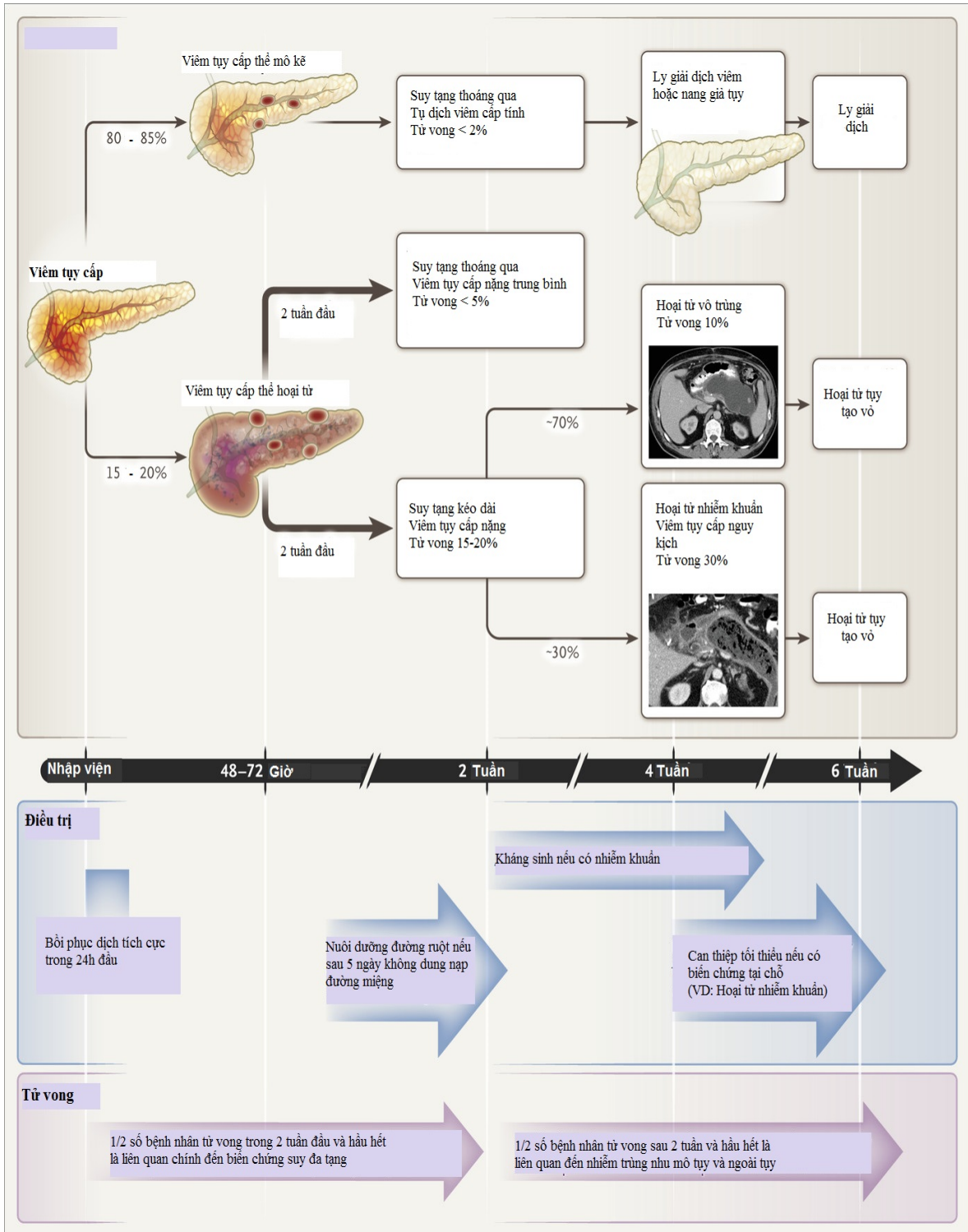
- Viêm tụy cấp hoại tử nhiễm trùng nếu tình trạng lâm sàng xấu đi, dẫn lưu qua da hoặc nội soi nên được tiến hành.
- Thời điểm can thiệp trong viêm tụy cấp hoại tử nhiễm trùng đã xác định hoặc còn nghi ngờ.
  - + Can thiệp dẫn lưu qua da, dạ dày, phẫu thuật cắt ổ hoại tử nên trì hoãn nếu có thể ít nhất 4 tuần để ổ hoại tử tạo vách.
  - + Can thiệp tối ưu nên bắt đầu các thủ thuật ít xâm lấn dẫn lưu qua da (sau phúc mạc) hoặc dẫn lưu qua đường tiêu hóa, nếu thất bại mới phẫu thuật cắt ổ hoại tử.
  - + Nếu dẫn lưu qua da được tiến hành sớm, phẫu thuật cắt ổ hoại tử vẫn nên trì hoãn cho đến khi ổ tụ dịch tạo vách.
- Nang giả tụy khu trú không triệu chứng thường không can thiệp gì và theo dõi.

### **PHẪU THUẬT**

- Bệnh nhân viêm tụy cấp nhẹ do sỏi túi mật cần xem xét phẫu thuật cắt túi mật (dự phòng tái phát).
- Cân nhắc khi áp xe tụy, viêm tụy hoại tử gây chảy máu trong ổ bụng, thủng mà các biện pháp khác không giải quyết được.
- Không can thiệp phẫu thuật: nang giả tụy không triệu chứng, hoại tử tụy hoặc ngoài tụy với bất kỳ kích thước, vị trí và/hoặc lan rộng.



Can thiệp sớm không khuyến cáo: Thường trì hoãn > 4 tuần từ khi khởi phát bệnh



Sơ đồ diễn biến và quản lý viêm tụy cấp

### Tài liệu tham khảo

1. **Tenner S., Baillie J., DeWitt J. và cộng sự (2013).** “American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol*, 108 (9), 1400-1415; 1416.
2. **IAP/APA (2013).** “Evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis”. *Pancreatology*, 13 (4 Suppl 2), e1-15.
3. **Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. và cộng sự (2013).** “Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus”. *Gut*, 62 (1), 102-111.
4. **Yokoe M., Takada T., Mayumi T. và cộng sự (2015).** “Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines”. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 22 (6), 405-432
5. **UK guidelines for the management of acute pancreatitis.** *Gut* 2005; 54(Suppl III):iii1–iii9
6. *N Engl J Med*;375:1972-81.
7. **C D Johnson, M Abu-Hilal (2004).** “Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis”. *Gut*; 53:1340–1344

## PHỤ LỤC

### YẾU TỐ NGUY CƠ NẶNG

Đặc điểm bệnh nhân	Xét nghiệm
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuổi &gt; 55</li> <li>- Béo phì (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>- Thay đổi ý thức</li> <li>- Bệnh kèm theo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ure máu &gt; 20 mg/dl (&gt;7 mmol/l)</li> <li>- Tăng ure máu</li> <li>- Hematocrite &gt; 44 %</li> <li>- Tăng hematocrite</li> <li>- Tăng creatinin</li> </ul>
<b>Đáp ứng viêm hệ thống (SIRS) &gt; 2 tiêu chuẩn</b>	<b>Chẩn đoán hình ảnh</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mạch &gt; 90 lần/phút</li> <li>- Nhịp thở &gt; 20/phút hoặc PaCO<sub>2</sub> &gt; 32mm Hg</li> <li>- Nhiệt độ &gt;38°C hoặc &lt; 36°C</li> <li>- Bạch cầu &gt; 12,000 hoặc &lt; 4,000 tế bào/mm<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tràn dịch màng phổi</li> <li>- Tổn thương thâm nhiễm phổi</li> <li>- Nhiều ổ tụ dịch ngoài tụy</li> </ul>

**Tenner S, Baillie J, DeWitt J. và cộng sự (2013).** “American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol*

### VIÊM TUY CẤP NẶNG: Atlanta và sửa đổi

Tiêu chuẩn Atlanta (1993)	Atlanta sửa đổi (2013)
<b>Viêm tụy cấp nhẹ</b>	<b>Viêm tụy cấp nhẹ</b>
Không có suy tạng	Không có suy tạng
Không có biến chứng tại chỗ	Không có biến chứng tại chỗ
<b>Viêm tụy cấp nặng</b>	<b>Viêm tụy cấp nặng vừa</b>
1. Biến chứng tại chỗ <b>và/hoặc</b>	1. Biến chứng tại chỗ <b>và/hoặc</b>
2. Suy tạng:	2. Suy tạng thoáng qua (<48h)
. Chảy máu tiêu hoá (> 500ml/24h)	<b>Viêm tụy cấp nặng</b>
. Shock: HA tâm thu $\leq 90$ mmHg	Suy tạng dai dẳng > 48h
. PaO <sub>2</sub> $\leq 60\%$	
. Creatinin $\geq 177$ $\mu$ mol/L	

#### Lưu ý:

- Biến chứng tại chỗ: tụ dịch quanh tụy, hoại tử tụy hoặc quanh tụy.
- Suy tạng được đánh giá theo thang điểm Marshal cải tiến:  $\geq 2$  điểm của bất cứ tạng nào được định nghĩa là có suy tạng.
- Suy tạng: Marshal  $\geq 2$  với bất kỳ cơ quan nào **tương đương** [7].
  - (1). Suy tim mạch: HA tâm thu  $\leq 90$ mmHg với không đáp ứng truyền dịch.
  - (2) Suy hô hấp: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg.
  - (3) Suy hệ thần kinh trung ương: điểm hôn mê Glasgow < 13.
  - (4) Rối loạn đông máu: tiểu cầu  $\leq 80$  G/l.
  - (5) Suy thận: creatinin huyết thanh > 170 mmol/l

**BẢNG ĐIỂM TIÊN LƯỢNG CTSI**

<b>ĐỘ</b>	<b>TỔN THƯƠNG</b>	<b>ĐIỂM</b>
A	Tụy bình thường	0
B	Tụy to toàn bộ hoặc khu trú, bờ tụy không đều	1
C	Bất thường nhu mô tụy, thâm nhiễm viêm tổ chức mỡ quanh tụy	2
D	Viêm hoặc Có 1 ổ tụy dịch quanh tụy	3
E	Có $\geq 2$ ổ tụy dịch +/- có khí ở trong tụy hoặc sau phúc mạc	4
<b>Tổn thương</b>		<b>Điểm</b>
Tụy bình thường		0
Hoại tử < 30% nhu mô tụy		2
Hoại tử nhu mô từ 30-50%		4
Hoại tử nhu mô > 50%		6
Điểm mức độ nặng của Balthazar = điểm mức độ viêm + điểm hoại tử. Dưới 6 điểm: VTC thể nhẹ. Trên 6 điểm: VTC thể nặng		

**BẢNG ĐIỂM RANSON**

<b>LÚC VÀO VIỆN</b>		<b>SAU 48 GIỜ</b>		
Tuổi > 55		Giảm hematocrit > 10%.		
Bạch cầu > 16.000 /mm <sup>3</sup>		Tăng ure máu > 50 mg/dl (1,8 mmol/l)		
Đường máu > 200 mg/dl		Canxi máu < 8 mg/dl (2 mmol/l)		
LDH máu > 350 u/l		PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg		
AST (GOT) > 250 u/l		Giảm Bicarbonat > 4 mmol/l (4mEq/l)		
		Lượng dịch thiếu ước tính > 6 lít		
Mức độ ( giá trị tiên lượng )	Điểm	Tỷ lệ áp xe (%)	Điểm	Tỷ lệ tử vong %
Nhẹ	0-2	12.5	<3	1
Vừa	3-5	31.8	3-4	15
Nặng	$\geq 6$	80	5-6	40
			>7	100

## 20 VIÊM TUY MẠN

Bs Hoàng Nam

### ĐẠI CƯƠNG

Viêm tụy mạn tính là tình trạng chức năng tụy bị suy giảm kéo dài do tổn thương nhu mô tụy hay ống tụy.

Viêm tụy mạn là bệnh có tiên lượng xấu, điều trị rất khó khăn. Hậu quả thường gặp của bệnh là hội chứng kém hấp thu và đái tháo đường.

Thăm dò chức năng tụy ngoại tiết bị rối loạn, một số trường hợp có cả rối loạn chức năng tụy nội tiết.

### TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

Hiện nay chẩn đoán viêm tụy mạn giai đoạn sớm vẫn còn là một thách thức với các bác sỹ lâm sàng

#### 20.1.1 Các triệu chứng gợi ý viêm tụy mạn

- Nguyên nhân:
  - + Rượu
  - + Viêm tụy cấp tái phát
  - + Viêm tụy tự miễn
  - + RL chuyển hóa: Tăng calci máu, cường cận giáp trạng, suy thận mạn, tăng mỡ máu.
  - + Bất thường về ống tụy: Tụy chia đôi, rối loạn cơ thắt Oddi, sau chấn thương tụy...
- Triệu chứng lâm sàng
  - + Đau bụng thượng vị lan sau lưng, đau dai dẳng và hay tái phát
  - + Sút cân
  - + Tiêu chảy, phân có váng mỡ
  - + Vàng da, tắc mật...

## 20.1.2 Chẩn đoán hình ảnh

### 20.1.2.1 Chụp bụng không chuẩn bị: Hình ảnh cản quang vùng tụy

### 20.1.2.2 Siêu âm ổ bụng và CT ổ bụng

- Là phương pháp chẩn đoán có giá trị khi bệnh ở giai đoạn muộn hoặc đợt cấp nhưng ít có giá trị chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm
- Giúp chẩn đoán biến chứng của bệnh cũng như chẩn đoán phân biệt với một số bệnh lý khác gây đau bụng
- Dấu hiệu: sỏi tụy, canci hóa nhu mô tụy, giãn ống tụy, tụy teo, nang giả tụy, huyết khối TM lách, giả phình mạch, rò tụy phổi, giãn đường mật...

### 20.1.2.3 MRI đường mật (MRCP, sMRCP)

- Có giá trị hơn CT ổ bụng trong chẩn đoán viêm tụy mạn đặc biệt khi bệnh ở giai đoạn sớm
- Giúp phát hiện những bất thường về giải phẫu đường mật và ống tụy như tụy chia đôi, rò tụy
- Phân độ mức độ nặng của viêm tụy mạn theo tiêu chuẩn Cambridge

### 20.1.2.4 Siêu âm nội soi

- Có giá trị chẩn đoán VTM giai đoạn sớm
- Chọc hút qua siêu âm nội soi giúp chẩn đoán những trường hợp nghi ngờ u tụy
- Chẩn đoán viêm tụy mạn trên EUS dựa theo tiêu chuẩn Rosemont

### 20.1.2.5 ERCP

- Ít dùng để chẩn đoán, chủ yếu là phương pháp điều trị
- Phân độ mức độ nặng của VTM theo tiêu chuẩn Cambridge

## 20.1.3 Xét nghiệm chức năng tụy ngoại tiết:

Xét nghiệm đánh giá trực tiếp (Định lượng thể tích, nồng độ bicarbonat trong dịch tụy, pH) và gián tiếp (Định lượng mỡ, Elastase - 1, chymotrypsin trong phân, trypsinogen trong máu): chưa làm được

## 20.1.4 Yêu cầu xét nghiệm.

- Công thức máu, Đông máu cơ bản
- Sinh hóa máu: Glucose, creatinin, điện giải đồ, acid uric, amylase/ lipase, bilirubin TP/TT, GOT/GPT/GGT, HbA1c, C-peptide, CA 19-9, ALP.



- Các xét nghiệm đánh giá tình trạng dinh dưỡng: protein/albumin/pre-albumin, mỡ máu, calci, sắt, vitamin D, B12, đo mật độ xương...
- Các xét nghiệm tìm nguyên nhân: PTH; ANA, DsDNA, Ig, IgG4
- Nếu bệnh nhân có dịch ổ bụng, dịch màng phổi: chọc dịch xét nghiệm tế bào, sinh hóa (định lượng amylase dịch)
- Soi phân, nội soi dạ dày
- Chẩn đoán hình ảnh
  - + Siêu âm ổ bụng, chụp X- quang bụng không chuẩn bị, X - quang phổi thẳng (khi nghi ngờ có TDMP)
  - + Chụp CT ổ bụng, MRCP
  - + Siêu âm nội soi
  - + ERCP: chỉ làm để điều trị

## **ĐIỀU TRỊ**

### **20.1.5 Nguyên tắc:**

- Chiến lược điều trị phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh, mức độ hoạt động và giai đoạn của bệnh
- Điều trị triệu chứng
- Bổ sung men tụy khi chức năng tụy suy giảm
- Điều trị như viêm tụy cấp khi có đợt cấp
- Phẫu thuật hoặc nội soi can thiệp khi có tắc nghẽn đường mật tụy hoặc khi có biến chứng

### **20.1.6 Điều trị nội khoa**

**20.1.6.1 Khi có đợt cấp của viêm tụy mạn:** điều trị như viêm tụy cấp (xem bài hướng dẫn điều trị Viêm tụy cấp)

#### **20.1.6.2 Chế độ ăn uống:**

- Bỏ rượu và thuốc lá.
- Khi bệnh nhân có tiêu chảy phân mỡ cần phải ăn giảm lượng mỡ, ăn từ 6-7 bữa/ngày. Năng lượng: 40-45 kcal/kg/ngày (Lipid chiếm 30%, 50-70g/ngày), Protein: 1-1.5g/kg/ngày, và ít chất xơ. Trường hợp nặng có thể sử dụng triglycerid chuỗi trung bình 80g/ngày. Bổ sung lượng men tụy đủ
- Khi bệnh nhân bị đái tháo đường: hạn chế đường

- Ăn thức ăn giàu vitamin tan trong dầu (A,D,E, K), sắt, vitamin B12, acid folic.
- Nuôi dưỡng đường ruột (sonde hồng tràng): ăn qua đường miệng không có hiệu quả (BN tiếp tục sút cân); bệnh nhân không ăn qua đường miệng được; biến chứng cấp; trước phẫu thuật
- Nuôi dưỡng tĩnh mạch: tắc ruột; rò tụy; trước phẫu thuật và không nuôi dưỡng qua đường ruột được

### 20.1.6.3 Chế độ dùng thuốc

#### Điều trị giảm đau

- Tùy theo mức độ đau để dùng các thuốc:
  - + Đau nhẹ: Acetaminophen (paracetamol, efferalgan), NSAIDs  
Có thể phối hợp với thuốc giảm đau thần kinh Pregabalin (Lyrica 75mg)
  - + Đau vừa: Opioid nhẹ như codein, tramadol. Có thể phối hợp với paracetamol hoặc NSAIDs
  - + Đau nặng: Opioid mạnh như morphin, fentanyl
- Chú ý: hạn chế sử dụng thuốc giảm đau gây nghiện
- Dùng nhóm thuốc chống trầm cảm 3 vòng như amitriptiline giúp bệnh nhân ngủ ngon hơn đồng thời có tác dụng giảm đau
- Bổ sung men tụy bằng đường uống cũng có tác dụng làm giảm đau trong viêm tụy mạn

#### Bổ sung men tụy

- Chỉ định khi:
  - + Cần chỉ định sớm trước khi bệnh nhân có tiêu chảy phân mỡ
  - + Trước can thiệp phẫu thuật
  - + Bệnh nhân có triệu chứng kém hấp thu hay tiêu hóa kém: đầy hơi, đau hay khó chịu vùng bụng, sút cân, tiêu chảy, phân sống.
- Liều thông thường là 25.000 – 50.000 đơn vị Lipase với mỗi bữa ăn chính, 10.000-20.000 đơn vị Lipase với mỗi bữa ăn phụ, uống trong hoặc ngay sau ăn. Có thể tăng liều lên 2-3 lần nếu triệu chứng không cải thiện.
- Có thể dùng phối hợp thuốc ức chế bài tiết dịch vị (PPI) khi triệu chứng tiêu chảy phân mỡ không giảm.

#### Bổ sung các vitamin tan trong dầu: A,D,E, K

**Bổ sung các yếu tố vi lượng:** sắt, calci, kẽm...

**Bổ sung các chất chống oxy hóa:** Selenium, Beta carotene, vitamin C, methionin

**Dùng kháng sinh:** Dùng kháng sinh khi người bệnh bị nhiễm khuẩn đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân đi phân lỏng mà có biểu hiện nhiễm trùng thì ưu tiên lựa chọn kháng sinh đường ruột: Flagyl 0,25 g x 4 viên/ngày hoặc Ciprobay 0,5 g x 2 viên/ngày

**Dùng Insulin:** khi bệnh nhân bị đái tháo đường: điều trị dò liều theo nồng độ đường huyết.

### 20.1.7 Nội soi can thiệp

Chỉ định điều trị các biến chứng như :

- Nang giả tụy có triệu chứng trên lâm sàng hoặc nhiễm trùng: Ưu tiên đặt stent vào ống tụy chính hoặc dẫn lưu qua dạ dày hoặc tá tràng, tốt nhất là dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi
- Dẫn lưu qua da dưới hướng dẫn của siêu âm chỉ nên chỉ định trong trường hợp cần làm cấp cứu và bệnh nhân có chống chỉ định với nội soi can thiệp hay phẫu thuật
- Điều trị giảm đau ở bệnh nhân viêm tụy mạn có tắc nghẽn ống tụy chính: Cắt cơ oddi, nong, đặt stent, lấy sỏi, tán sỏi qua ERCP
- Với bệnh nhân không có giãn ống tụy: Điều trị giảm đau bằng phương pháp phong bế đám rối thần kinh celiac bằng cồn hoặc corticoid dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi
- Rò tụy : đặt stent tụy
- Tắc mật, nhiễm trùng đường mật : đặt stent đường mật, là phương pháp điều trị tạm thời chờ phẫu thuật hoặc ở bệnh nhân không thể phẫu thuật.

### 20.1.8 3.2 Phẫu thuật:

Chỉ định :

- Giảm đau: trên bệnh nhân có tắc nghẽn ống tụy đã thất bại với điều trị nội khoa và nội soi can thiệp hoặc khi có nghi ngờ ung thư tụy kèm theo hoặc có khối ở đầu tụy
- Ung thư tụy

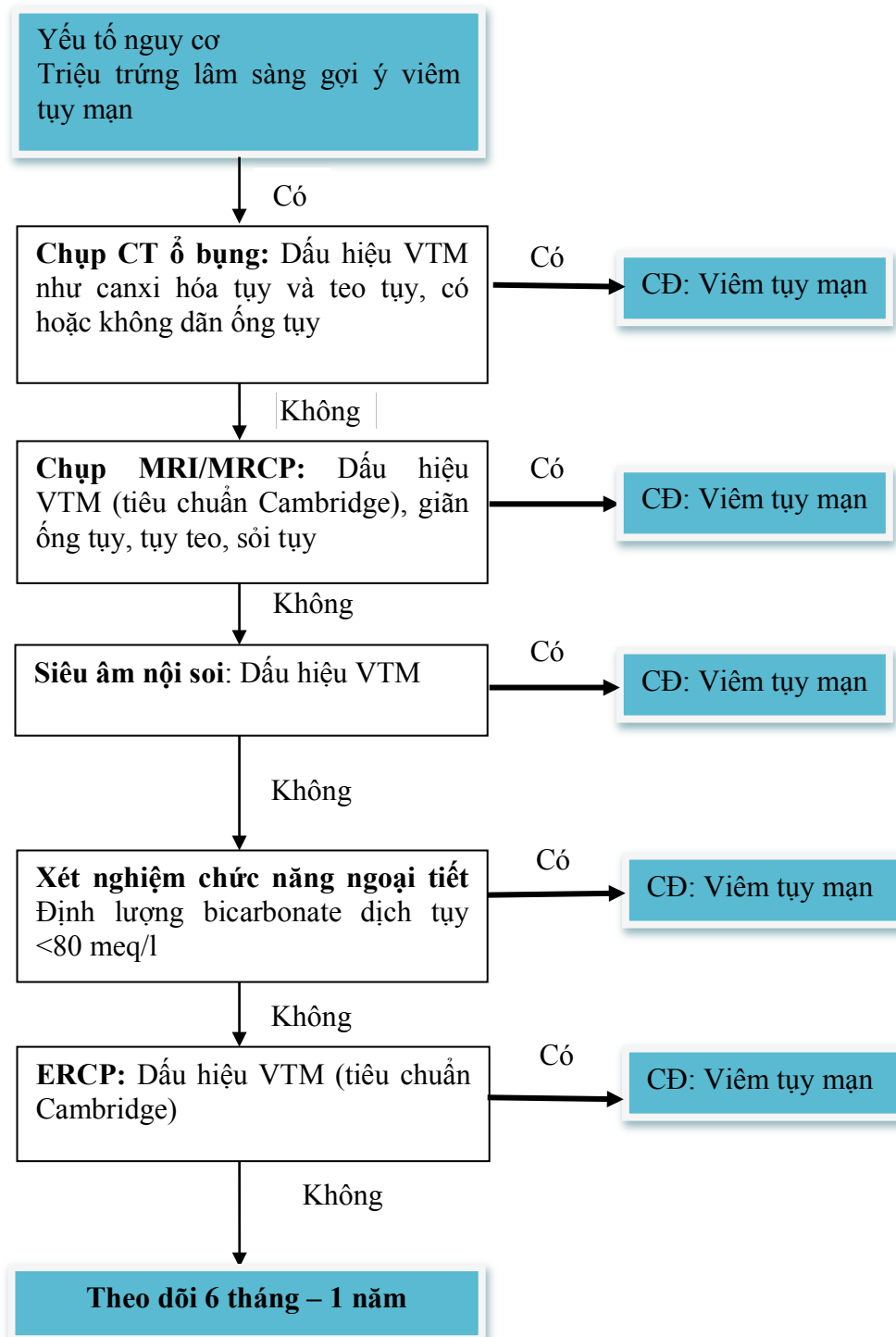
- Nang giả tụy : lớn, nhiều nang giả tụy, nang giả tụy chảy máu. Với nang giả tụy có biến chứng vỡ giả phình mạch : nút mạch là lựa chọn đầu tiên. Nếu thất bại thì chuyển phẫu thuật
- Tắc mật
- Tắc ruột
- XHTH do huyết khối tĩnh mạch lách
- Rò tụy : không đáp ứng điều trị nội khoa và nội soi can thiệp thất bại

### Tài liệu tham khảo

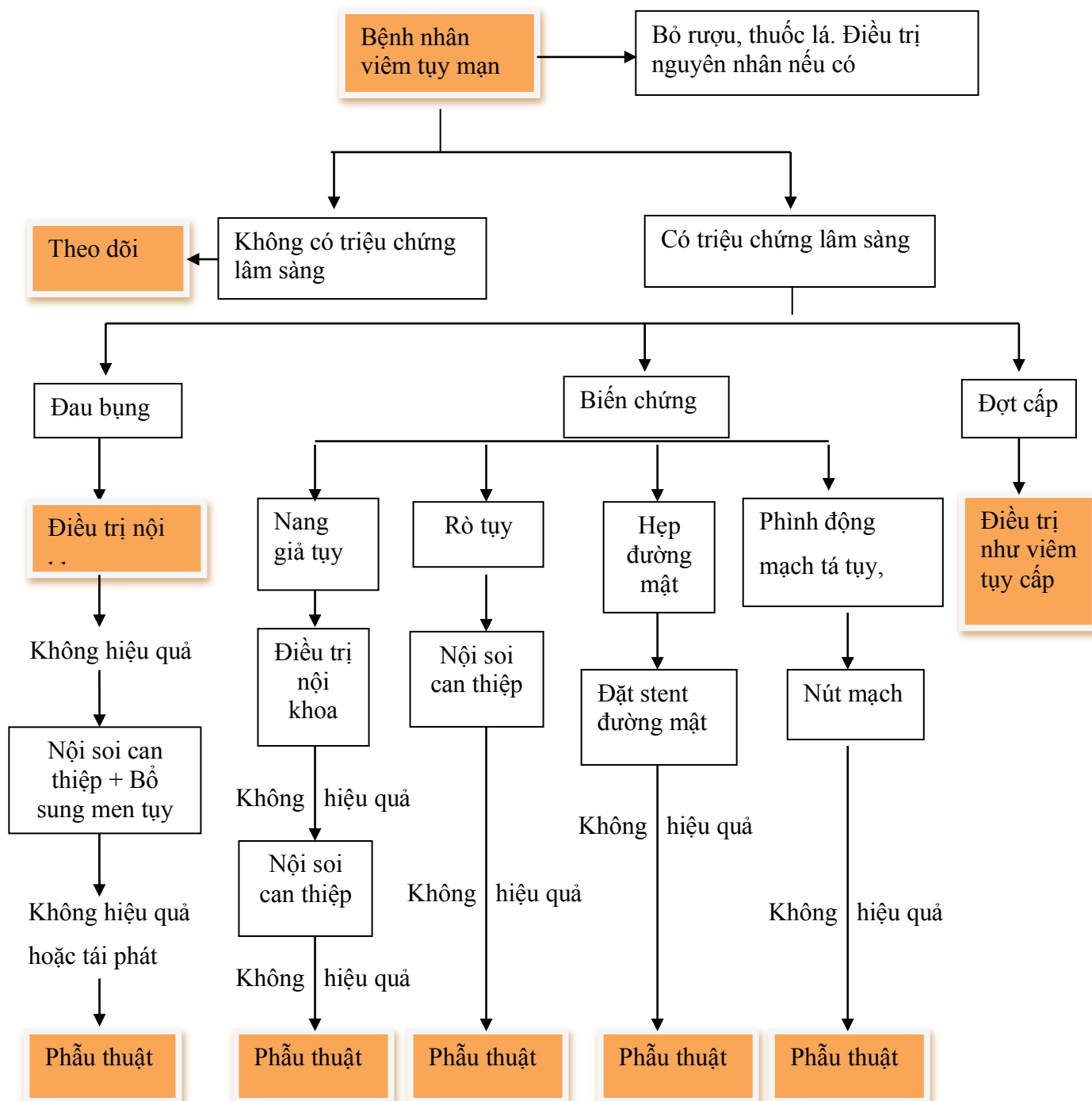
1. **Babak Etemad and David C. Whitcomb**, “Chronic pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments”, *Gastroenterology* 2001;120, 682-707.
2. **C. E. Forsmark**, “Management of the chronic pancreatitis”, *Gastroenterology* 2013, Vol 144, No6, P.1282-1291.
3. **Darwin L. Conwell et al**, “American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis : Evidence – Based Report on Diagnostic Guidelines”, *Pancreas* 2014; 43(8): 1143-1162
4. **E. de - Madaria et al**, “The Spanish Pancreatic Club’s recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment)”, *Pancreatology* 2013, 18-28.
5. **Luca Frulloni et al**, “Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis”, *Digestive and Liver Disease* 2010, 42S, S381- S406.
6. **J.M. Dumonceau et al**, “Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline”, *Endoscopy* 2012;44: 784-796.
7. **Ross C. Smith et al** (2015), “Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency”
8. **Tetsuhide Ito et al**, “Evidence – based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015”, *J Gastroenterol* 2016, 51: 85-92.

## PHỤ LỤC

### Phụ lục 1: Hướng dẫn chẩn đoán viêm tụy mạn (APA 2014)



## Phụ lục 2: Hướng dẫn điều trị Viêm tụy mạn (Hội tụy Nhật Bản)



### Phụ lục 3: Tiêu chuẩn Cambridge

<b>Độ</b>	<b>Ống tụy chính</b>	<b>Dưới nhánh</b>
I	Bình thường	Bình thường
II	Bình thường	Bất thường dưới nhánh cấp 3
III	Bình thường	Bất thường trên nhánh cấp 3
IV	Bất thường	Bất thường trên nhánh cấp 3
V	Bất thường, kết hợp với một trong các dấu hiệu sau: nang >10mm, vôi hóa, tắc hoàn toàn hoặc hẹp nặng ống tụy, tổn thương các tạng lân cận	Bất thường trên nhánh cấp 3

### Phụ lục 4: Tiêu chuẩn Rosemont

	<b>Tiêu chuẩn chính A</b>	<b>Tiêu chuẩn chính B</b>	<b>Tiêu chuẩn phụ</b>	
<b>Nhu mô tụy</b>	Có nốt tăng âm có bóng cản	Tổn thương nhiều thùy dạng tổ ong với các thùy nhỏ cạnh nhau	Nang tụy, dải tăng âm, nốt tăng âm không có bóng cản, tổn thương nhiều thùy với các thùy không nằm cạnh nhau	
<b>Ống tụy</b>	Có sỏi trong ống tụy chính		Giãn ống tụy chính (ở đầu tụy $\geq 3.5\text{mm}$ , hoặc ở đuôi tụy $\geq 1.5\text{mm}$ ), ống tụy chính bờ không đều, giãn ống tụy nhánh $\geq 1\text{mm}$ , tổn thương tăng âm thành ống tụy	
<b>Chẩn đoán chắc chắn VTM</b>		<b>Nghi ngờ VTM</b>	<b>Chưa nghi đến VTM</b>	<b>Bình thường</b>
Tiêu chuẩn chính A + ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ Hoặc tiêu chuẩn chính A + tiêu chuẩn chính B		Tiêu chuẩn chính A + 1-2 tiêu chuẩn phụ Hoặc tiêu chuẩn chính B + ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ Hoặc ít nhất 5 tiêu chuẩn phụ	Không có tiêu chuẩn chính + 3-4 tiêu chuẩn phụ Hoặc 1 tiêu chuẩn chính + 1-2 tiêu chuẩn phụ	Không có tiêu chuẩn chính + 1-2 tiêu chuẩn phụ

### Phụ lục 5

Vitamin	Liều (FDA)
A	800 - 1000 µg
D	10µg (400 UI)
E	7-10mg
K	70 - 140µg
B1	1-1.5mg
B2	1.2-1.7mg
B6	1.9-2.2mg
B12	3µg
C	60mg
Acid folic	400µg

### Phụ lục 6

Yếu tố vi lượng	Liều (FDA)
Calci	1000 - 1200mg
Cu	1.5-3.0mg
Iron	10-15mg
Mg	320-420mg
Mn	2.5µg
Phosphorus	700mg
Se	55-70µg
Zn	12-15mg



## 21 HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ THẤP

Bác sỹ Nguyễn Hoài Nam

### ĐẠI CƯƠNG

- Xuất huyết tiêu hoá thấp: chảy máu cấp hoặc mạn tính từ đại trực tràng.
- Chảy máu cấp: <3 ngày, là chảy máu đại thể, có thể ảnh hưởng huyết động và/hoặc phải truyền máu. Chảy máu mạn: thời gian dài hơn, chảy máu số lượng ít hoặc ngắt quãng, có thể đại thể hoặc vi thể.
- Lâm sàng:
  - o Chảy máu đại thể: phân máu đỏ tươi hoặc máu nâu sẫm. Rất hiếm gặp phân đen (tổn thương ở manh tràng, đại tràng phải). Đôi khi phân máu có thể do XHTH trên nặng (15%). Thường không nặng bằng XHTH trên. 80 – 85% tự cầm.
  - o Chảy máu vi thể (ẩn): thiếu máu thiếu sắt không giải thích nguyên nhân, test tìm hồng cầu ẩn trong phân (+).
- Cần lưu ý khai thác tiền sử: thuốc aspirin hoặc NSAIDs, bệnh lý tim - mạch máu, tiền sử XHTH trước đó, xạ trị ung thư tiền liệt tuyến hoặc tiểu khung, mới nội soi đại tràng hoặc cắt polyp, xơ gan, IBD, bệnh lý rối loạn đông máu, điều trị chống đông
- Nguyên nhân XHTH thấp:
  - o Bất thường giải phẫu: bệnh lý túi thừa (5,2 – 42%)
  - o Bệnh lý mạch máu: loạn sản mạch (1,2 – 4%), tổn thương ruột thiếu máu (7 – 18%), tổn thương trực tràng do tia xạ (9 – 13%), bệnh lý ống hậu môn như trĩ, rò (20%), giãn tĩnh mạch trực tràng
  - o Viêm: nhiễm khuẩn (2,6%), Crohn, VLDTTCM
  - o Bệnh lý ruột do NSAIDs
  - o Khối u (2,9 – 19%)
  - o Sau can thiệp: cắt polyp, sau phẫu thuật (0 – 12,8%)
  - o Nhiễm HIV: giảm tiểu cầu liên quan AIDS, nhiễm cytomegalovirus, herpes simplex, sarcoma Kaposi...

## XỬ TRÍ

### 21.1.1 Phân loại xuất huyết tiêu hoá thấp:

Để hướng dẫn xử trí, nên phân loại BN vào 1 trong 4 nhóm sau:

- (1) nhóm 1: 75 – 90%, đặc trưng chảy máu số lượng ít, có thể tự cầm. Phương pháp chẩn đoán thích hợp là nội soi đại tràng toàn bộ.
- (2) nhóm 2: bệnh nhân chảy máu ngắt quãng mạn tính. Bệnh nguyên khó xác định, phương pháp chẩn đoán thích hợp nhất để nội soi đại tràng. Chụp mạch rất hạn chế vì ít giá trị.
- (3) Nhóm 3: chảy máu nặng từng đợt, khi chảy có thể đe dọa tính mạng nhưng giữa các đợt chảy máu thì huyết động ổn định. Nên nội soi đại tràng cấp cứu nếu được. Nếu không chuẩn bị sạch đại tràng được thì cân nhắc chụp mạch.
- (4) Nhóm 4: chảy máu nặng tiến triển liên tục, có thể tụt huyết áp, thích hợp nhất là chụp mạch cấp cứu hoặc phẫu thuật.

### 21.1.2 Các yếu tố nguy cơ cao tiên lượng xấu (ACG 2016)

- Tình trạng huyết động không ổn định: mạch nhanh, tụt huyết áp, ngắt xiu hoặc rối loạn ý thức
- Chảy máu tiến triển
- Có bệnh lý toàn thân nặng phối hợp
- Tuổi > 60 tuổi
- Tiền sử viêm túi thừa hoặc loạn sản mạch
- Tăng creatinine máu (> 150 $\mu$ mol/ml)
- Thiếu máu (hematocrit ban đầu  $\leq$  35%)

### 21.1.3 Hồi sức tuần hoàn

- Bệnh nhân có tình trạng huyết động không ổn định hoặc chảy máu tiến triển phải được bù dịch bằng đường tĩnh mạch với mục tiêu đưa huyết áp và nhịp tim về mức bình thường trước khi nội soi chẩn đoán và can thiệp.
- Truyền khối hồng cầu để duy trì Hemoglobin > 70g/l. Bệnh nhân chảy máu nhiều, có bệnh toàn thân nặng (đặc biệt bệnh tim thiếu máu) hoặc chưa có khả năng can thiệp điều trị ngay được nên được duy trì hemoglobin > 90g/l.
- Kiểm soát tình trạng rối loạn đông máu:

- + Nội soi can thiệp có thể tiến hành ở BN có INR từ 1,5 – 2,5 trước khi hoặc đồng thời với việc sử dụng các thuốc, chế phẩm làm giảm INR. Các chất này nên được sử dụng trước khi nội soi ở các BN có INR > 2,5.
- + Truyền tiểu cầu nên cân nhắc để duy trì tiểu cầu > 50G/l ở các BN chảy máu nặng và những người cần nội soi can thiệp.
- + Truyền tiểu cầu và plasma tươi nên cân nhắc ở BN cần truyền khối hồng cầu số lượng lớn (> 10 đơn vị khối hồng cầu trong 24 giờ hoặc  $\geq 3$  đơn vị trong 1 giờ). Hiện không rõ nên truyền bao nhiêu? (BN chấn thương: 1:1:1)
- + Ở BN sử dụng các thuốc chống đông, cần hội chẩn đa chuyên khoa (huyết học, tim mạch, thần kinh ...) để quyết định khi nào dừng các thuốc này hoặc khi nào sử dụng các thuốc đối kháng (Idarucizumab cho dabigatran) để cân bằng nguy cơ chảy máu tiến triển với nguy cơ hình thành huyết khối.
- Somatostatin: octreotide đã được báo cáo làm giảm chảy máu từ loạn sản mạch ruột và bệnh lý ruột do tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Chỉ định cho các trường hợp chảy máu nặng tiến triển.

#### 21.1.4 Nội soi tiêu hoá trên

- Chỉ định khi:
  - o Bệnh nhân đại tiện phân máu có tình trạng huyết động không ổn định nên được chỉ định nội soi dạ dày để tìm nguyên nhân ở đường tiêu hoá trên trước.
  - o Các bệnh nhân có nguy cơ XHTH trên: tiền sử loét dạ dày – hành tá tràng, tiền sử bệnh gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa, có dùng thuốc chống đông hoặc chống ngưng tập tiểu cầu.
  - o Bệnh nhân xét nghiệm thấy có tăng tỷ lệ ure:creatinine > 30:1
- Nếu không thể nội soi dạ dày, nên đặt sonde dạ dày bơm rửa để đánh giá khả năng XHTH trên. Lưu ý: không thấy máu cũng không thể loại trừ nguyên nhân đường tiêu hoá trên.

#### 21.1.5 Nội soi đại tràng

##### 21.1.5.1 Thời điểm nội soi

- Ở BN tình trạng lâm sàng có nguy cơ cao hoặc có dấu hiệu đang chảy máu, nên tiến hành làm sạch ruột nhanh ngay sau khi đã hồi sức tuần hoàn. Nội soi đại tràng

cấp (trong vòng 24h) sau khi đã làm sạch đại tràng giúp cải thiện khả năng chẩn đoán và can thiệp.

- Ở bệnh nhân không có nguy cơ cao hoặc không có bệnh lý toàn thân nặng hoặc những người có nguy cơ cao nhưng không có dấu hiệu đang chảy máu, nên nội soi đại tràng có chuẩn bị.

#### **21.1.5.2 Chuẩn bị làm sạch ruột**

- Khi bệnh nhân trong tình trạng huyết động ổn định, nên soi đại tràng sau khi đã chuẩn bị đại tràng sạch bằng uống 4 – 6 lít dung dịch có polyethylene glycol cho đến khi trực tràng sạch phân và máu. Không khuyến cáo nội soi đại tràng hoặc đại tràng sigma mà không chuẩn bị.
- Có thể cân nhắc đặt sonde dạ dày để thuận tiện cho việc uống thuốc làm sạch ruột ở những bệnh nhân nguy cơ cao có chảy máu tiến triển mà không thể uống thuốc được và có nguy cơ thấp bị trào ngược.

#### **21.1.5.3 Nội soi đại tràng chẩn đoán**

- Cần quan sát kỹ niêm mạc đại tràng cả trong lúc đưa dây vào và rút dây ra, phải bơm rửa kỹ để loại bỏ phân và máu bám để xác định vị trí chảy máu.
- Cần đưa dây vào trong đoạn cuối hồi tràng để loại trừ chảy máu từ nguyên nhân ruột non.

#### **21.1.5.4 Nội soi đại tràng can thiệp**

- Nội soi cầm máu nên được tiến hành cho các BN có dấu hiệu hoặc nguy cơ chảy máu cao: đang chảy máu (phun máu thành tia hoặc đùn máu), lộ mạch máu không chảy hoặc có cục máu đông bám.
- Chảy máu từ túi thừa nên cầm máu bằng clip hơn là cầm máu bằng nhiệt, đặc biệt ở vị trí đại tràng phải.
- Chảy máu do loạn sản mạch, nên cầm máu bằng APC
- Chảy máu sau cắt polyp, nên cầm máu bằng clip hoặc cầm máu bằng nhiệt tiếp xúc, có hoặc không có kết hợp tiêm epinephrine.
- Tiêm epinephrine (tỷ lệ pha loãng 1/10.000 hoặc 1/20.000) có thể sử dụng để đạt được hiệu quả cầm máu đang chảy ban đầu và cải thiện tầm nhìn, nhưng nên kết hợp với một biện pháp cầm máu khác để đạt được hiệu quả cầm máu bền vững.

- Thất vòng cao su áp dụng cho chảy máu do trĩ, giãn tĩnh mạch trực tràng hoặc các tổn thương chảy máu cục bộ < 2cm đường kính.

### 21.1.6 Các can thiệp không nội soi

#### 21.1.6.1 Can thiệp mạch:

- Được cân nhắc ở các bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng nguy cơ cao và chảy máu tiến triển, những bệnh nhân đã nội soi đường tiêu hoá trên không thấy bất thường HOẶC không đáp ứng hoàn toàn với hồi sức tuần hoàn đủ để có thể chuẩn bị làm sạch ruột cho nội soi đại tràng cấp cứu.
- Nếu cần phải xác định vị trí chảy máu trước khi can thiệp mạch, cân nhắc chụp mạch cắt lớp vi tính trước.

#### 21.1.6.2 Phẫu thuật

- Hội chẩn ngoại nếu bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng nguy cơ cao và chảy máu tiến triển. Cần cân nhắc liệu có thể thực hiện lại và khả năng thành công của các phương pháp kiểm soát chảy máu trước đó.
- Chỉ định can thiệp (6% các trường hợp)
  - o Huyết động không ổn định mặc dù hồi sức tích cực
  - o Các biện pháp can thiệp khác thất bại
  - o Xác định được nguyên nhân chảy máu là khối u
- Nếu có thể, cần xác định vị trí chảy máu trước khi phẫu thuật cắt đoạn để tránh bỏ sót tổn thương gây chảy máu tái phát.

#### **Các điều trị khác tùy thuộc nguyên nhân**

Sau khi can thiệp cầm máu thành công, các điều trị tiếp theo tùy thuộc từng nguyên nhân.

#### **DỰ PHÒNG CHẢY MÁU TIÊU HOÁ DƯỚI**

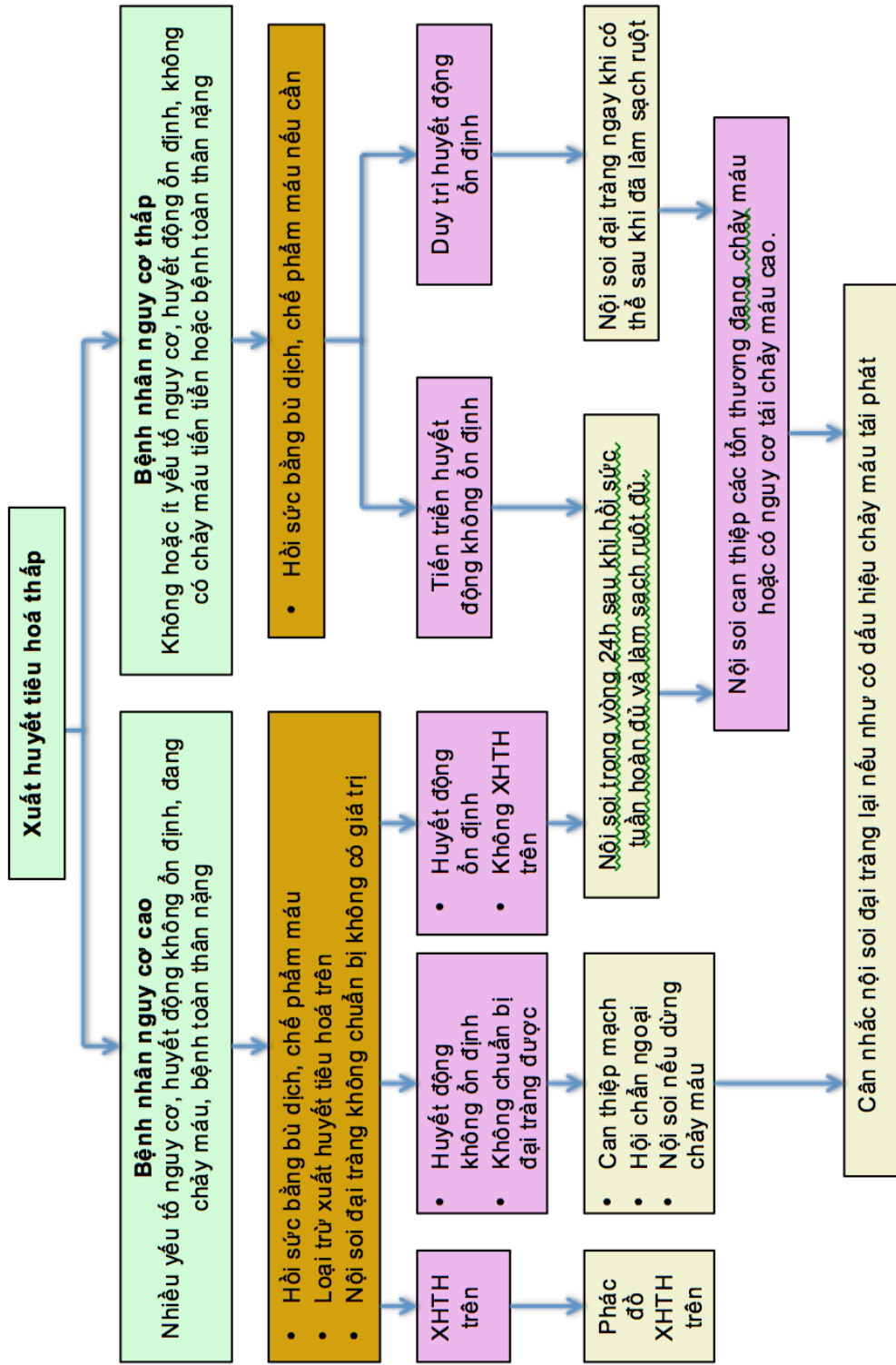
Thuốc NSAIDs không phải Aspirin nên tránh sử dụng ở BN có tiền sử XHTH thấp, đặc biệt nếu do viêm túi thừa hoặc loạn sản mạch.

BN nguy cơ tim mạch cao nhưng có tiền sử XHTH thấp, không nên dùng aspirin để dự phòng tiên phát các biến cố tim mạch. Nếu BN được điều trị dự phòng thứ phát biến cố tim mạch thì Aspirin nên tiếp tục dùng.

### Tài liệu tham khảo

1. Lisa L. Strate and Ian M. Gralnek. ; “**ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding**”, *Am J Gastroenterol* (2016)
2. Jurgen Barnert and Helmut Messmann, “ **Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding**”, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 637–646 (2009)
3. Alberto Tringali, “**Endoscopic Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding**”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* 2015 March 21 4(3): 1486-1500
4. Andrew J. Moss, Hussein Tuffaha and Arshad Malik, “**Lower GI bleeding: a review of current management, controversies and advances**”, *International Journal of Colorectal Disease, Volume 31, Issue 2, pp 175–188* (2016)
5. J.J. Farrell and L.S. Friedman, “**Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding**”, *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1281–1298
6. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, “**The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding**”, *Gastrointestinal endoscopy* 2014, vol 79, No 6, p.875-886
7. Th. M. Mitellas, “**The Diagnosis and Treatment of Lower Gastrointestinal Bleeding from the Surgeon’s View**”, *Hellenic Journal of Surgery* 2010; 82: 1
8. Tai Raphaeli and Raman Menon, “**Current Treatment of Lower Gastrointestinal Hemorrhage**”, *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:219–227

# SƠ ĐỒ HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ THẤP



## 22 TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ, TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Bác sỹ Nguyễn Hoài Nam

### TẦM SOÁT Ở NGƯỜI BÌNH THƯỜNG

#### 22.1.1 Tuổi bắt đầu sàng lọc

- Mọi người từ 50 – 75 tuổi
- Người 76 – 85 tuổi, quyết định sàng lọc phụ thuộc:
  - + Tình trạng sức khoẻ chung (bệnh nhân đủ sức khoẻ để có thể điều trị nếu phát hiện K đại tràng và không có bệnh lý nặng khác làm hạn chế tiên lượng sống)
  - + Kết quả sàng lọc trước
- Không khuyến cáo sàng lọc cho người > 85 tuổi

#### Chiến lược sàng lọc UTĐTT ở các nước châu Á – Thái Bình Dương dựa trên thang điểm nguy cơ

Thang điểm đánh giá nguy cơ ung thư đại trực tràng (Asia Pacific Risk Score). Lưu ý là áp dụng phân tầng nguy cơ **chỉ dành cho các đối tượng không có triệu chứng lâm sàng**.

Thang điểm nguy cơ ung thư đại trực tràng Asia Pacific		
Yếu tố nguy cơ	Tiêu chuẩn	Điểm
Tuổi	50 – 69 tuổi	2
	> 70 tuổi	3
Giới tính	Nam	1
	Nữ	0
Tiền sử gia đình	Họ hàng bậc 1 với người bị CRC	2
Hút thuốc lá	Đang hoặc đã từng hút	1
	Không hút	0
<b>Đánh giá: nguy cơ thấp: 0 – 1; nguy cơ trung bình: 2 – 3; nguy cơ cao: 4 – 7</b>		

- Người có nguy cơ ung thư đại tràng từ trung bình đến cao cần nội soi đại tràng toàn bộ



- Người có nguy cơ đại tràng thấp có thể tiến hành xét nghiệm FIT hàng năm, nếu FIT dương tính thì sẽ tiến hành nội soi đại tràng toàn bộ

### SÀNG LỌC Ở NGƯỜI ĐÃ NỘI SOI ĐẠI TRÀNG 1 LẦN

#### 22.1.2 Tỷ lệ bỏ sót tổn thương của nội soi đại tràng

Bằng nội soi đại tràng toàn bộ ánh sáng trắng thông thường, tỷ lệ bỏ sót tổn thương polyp từ 5% đến 24%.

#### 22.1.3 Ung thư giữa khoảng (interval cancer)

Là ung thư phát hiện được giữa 2 lần nội soi đại tràng. Ung thư giữa khoảng có thể là: (1) tổn thương ung thư mới, (2) tổn thương bị bỏ sót bởi lần nội soi trước, (3) tổn thương đã được cắt bỏ nhưng còn sót và (4) kết quả sinh thiết sai.

Chất lượng của nội soi ban đầu có liên quan đến nguy cơ ung thư giữa khoảng. Nếu nội soi lần đầu chuẩn bị không đạt yêu cầu, US Multi Society Task Force (USMSTF) khuyến cáo soi lại trong vòng 1 năm.

#### 22.1.4 Khuyến cáo của các nước châu Á – Thái Bình Dương

	Kết quả lần soi trước		
	Không polyp	Nguy cơ thấp	Nguy cơ cao <sup>(1)</sup>
Nhật	≤ 3 năm		
Hàn Quốc	5 năm <sup>(2)</sup>		3 năm <sup>(3)</sup>
Australia	10 năm <sup>(4)</sup>	5 năm	3 năm <sup>(5)</sup>

(1) yếu tố nguy cơ cao: có bất kì đặc điểm sau: (i)  $\geq 3$  u tuyến, (ii) có ít nhất 1 u tuyến  $> 10\text{mm}$ , (iii) có u tuyến nhú hoặc ống nhú, (iv) u tuyến có loạn sản độ cao, (v) có polyp răng cưa  $> 10\text{mm}$  (chỉ hướng dẫn của Hàn Quốc)

(2) thời gian sàng lọc có thể ngắn hơn nếu chất lượng lần nội soi trước không cao hoặc có dấu hiệu nguy cơ cao ở lần nội soi trước nữa.

(3) thời gian sàng lọc có thể ngắn hơn nếu chất lượng của lần nội soi trước kém, hoặc dựa vào các dấu hiệu của lần nội soi, cắt polyp không hoàn toàn, tình trạng bệnh nhân, tiền sử gia đình và tiền sử bệnh tật.

(4) nội soi mỗi 10 năm và test phân FOBT ít nhất mỗi 2 năm

(5) Nội soi tiếp trong vòng 1 năm nếu bệnh nhân có  $\geq 5$  u tuyến.

**Do điều kiện thực tế tại Việt Nam, khoa Tiêu hoá thấy việc áp dụng chiến lược sàng lọc UTĐTT của Hàn Quốc là phù hợp nhất.**

### **SÀNG LỌC Ở BỆNH NHÂN ĐÃ PHẪU THUẬT CẮT BỎ UTDTT**

- BN mổ cấp cứu vì UTDTT hoặc BN chưa được soi hết toàn bộ đại tràng (vì u gây tắc nghẽn không nội soi được), cần nội soi đại tràng đánh giá sau 3 – 6 tháng từ khi phẫu thuật.
- BN đã nội soi toàn bộ đại tràng trước khi mổ và đã phẫu thuật cắt UTDTT, cần nội soi đại tràng lại lần 1 sau 1 năm. Nếu kết quả bình thường, sẽ soi lại lần 2 sau 3 năm (năm thứ 4). Nếu kết quả vẫn bình thường, sẽ soi lại sau mỗi 5 năm. Nếu phát hiện ra adenoma, soi lại định kỳ hàng năm.
- Xét nghiệm CEA định kì 3 – 6 tháng/ lần trong 2 năm, sau đó mỗi 6 tháng cho tới 5 năm. CT ngực, bụng hoặc tiểu khung: hàng năm cho tới 5 năm

### **SÀNG LỌC UTĐTT Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT**

#### **22.1.5 Người có tiền sử gia đình UTDTT hoặc polyp đại tràng**

- Nếu họ hàng bậc 1 mắc UTDTT hoặc adenoma tiến triển được chẩn đoán ở độ tuổi < 60 tuổi, cần soi đại tràng ở tuổi thấp hơn 10 tuổi so với thời điểm chẩn đoán bệnh ở họ hàng bậc 1 hoặc khi BN 40 tuổi (tùy điều kiện nào đến trước. Nội soi lại sau mỗi 5 năm.
- Nếu họ hàng bậc 1 mắc UTĐTT, hoặc adenoma tiến triển được chẩn đoán ở tuổi > 60 tuổi, cần nội soi đại tràng khi BN tuổi 40.

#### **22.1.6 Hội chứng đa polyp tuyến gia đình (FAP)**

- Sàng lọc đại trực tràng:
  - + Nội soi đại tràng mỗi 1 – 2 năm, bắt đầu từ 10 hoặc 11 tuổi và liên tục suốt đời ở những người mang gen đột biến
  - + Khi phát hiện có u tuyến, cần nội soi đại tràng hàng năm cho đến khi cắt đại tràng
  - + Phẫu thuật chỉ định khi u tuyến có số lượng lớn, bao gồm u tuyến loạn sản độ cao
- Tầm soát dạ dày:
  - + Nội soi đường tiêu hoá trên bắt đầu khi đa polyp đại trực tràng được phát hiện hoặc khi đến tuổi 25 – 30 (tùy thuộc điều kiện nào đến trước).
  - + Khoảng thời gian theo dõi tùy thuộc phân loại Spigelman
- Ung thư tuyến giáp: siêu âm vùng cổ hàng năm bắt đầu khi 25 – 30 tuổi

- U xơ (desmoid tumor): CT hoặc MRI nếu có yếu tố nguy cơ (tiền sử gia đình u mô bì và vị trí đột biến ở APC)

#### 22.1.7 Hội chứng Lynch (HNPCC – ung thư đại trực tràng không đa polyp di truyền)

- Nội soi đại trực tràng: mỗi 1- 2 năm bắt đầu từ tuổi 20 – 25
- Dạ dày – ruột non: nội soi tiêu hoá trên bắt đầu từ 30 tuổi, nhắc lại mỗi 2 – 3 năm
- Hệ tiết niệu: tổng phân tích nước tiểu hàng năm
- Hệ thần kinh: thăm khám lâm sàng hàng năm
- Tụy: chưa có khuyến cáo vì không đủ dữ liệu
- Tử cung, buồng trứng: lấy mẫu tế bào cổ tử cung và siêu âm đầu dò âm đạo hàng năm sau tuổi 30 – 35 hoặc 5 – 10 năm trước thời điểm chẩn đoán của thành viên nhỏ tuổi nhất trong gia đình mắc ung thư tử cung, buồng trứng. Cần nhắc cắt tử cung, buồng trứng toàn bộ sau khi đã sinh đẻ đủ.

#### 22.1.8 Đối tượng có khả năng mắc hội chứng ung thư di truyền (hereditary cancer syndrome)

- Có > 10 u tuyến trong 1 lần thăm khám: nên nội soi trong vòng 3 năm sau khi cắt polyp, đánh giá khả năng FAP
- Ung thư đại tràng hoặc nhiều polyp tuyến ở một họ hàng bậc 1 dưới 60 tuổi, hoặc có từ 2 họ hàng bậc 1 ở mọi lứa tuổi, hoặc có nhiều trường hợp mắc ung thư có liên quan đến hội chứng Lynch/ HNPCC (CRC, ung thư nội mạc tử cung, buồng trứng, ruột non, tá tràng, dạ dày, khung chậu, thận, tử cung, ung thư mật, tụy, ung thư não (glioblastoma), u tuyến hoặc ung thư tuyến nhầy): nên soi đại tràng mỗi 3- 5 năm từ 40 tuổi hoặc sớm hơn 10 tuổi so với trường hợp trẻ nhất mắc bệnh.

#### 22.1.9 Bệnh lý viêm ruột IBD (viêm loét đại trực tràng chảy máu, Crohn)

- Nội soi đại tràng với sinh thiết để phát hiện loạn sản mỗi 1 – 2 năm, bắt đầu từ 8 - 10 năm sau khi khởi phát triệu chứng
- Sinh thiết bổ sung ở những chỗ hẹp hoặc khối u
- Cắt polyp nếu có

### 22.1.10 Hội chứng Peutz Jeghers

- Nội soi tiêu hoá trên, nội soi đại tràng toàn bộ mỗi 2- 3 năm, bắt đầu sau tuổi thiếu niên
- Tầm soát tổn thương ruột non (chụp ruột non CT, MRI, nội soi viên nang...) mỗi 1 – 3 năm, bắt đầu sau tuổi thiếu niên.
- Sàng lọc u tủy (MRI, SA nội soi) mỗi 1 – 2 năm, bắt đầu tuổi 25 – 30 tuổi.
- Chụp vú (mamography hoặc MRI) hàng năm, bắt đầu từ 25 tuổi
- Khám, siêu âm tinh hoàn hàng năm, bắt đầu từ 10 tuổi
- Siêu âm đầu dò âm đạo hàng năm nếu, bắt đầu từ 18 tuổi (nếu có thể).

### 22.1.11 Hội chứng đa polyp thanh thiếu niên (JPS - Juvenile polyposis syndrome),

- Nội soi đại tràng mỗi 1 – 3 năm, bắt đầu từ 15 tuổi

### 22.1.12 hội chứng đa polyp răng cưa (SPS – serrated polyposis syndrome)

- Nội soi đại tràng toàn bộ mỗi 1- 3 năm

## Tài liệu tham khảo

4. James E. Allison; “**The role of fecal occult blood testing in screening for colorectal cancer**”, *Practical gastroenterology 2007*
5. B. Joseph Elmunzer et al; “**Effect of Flexible Sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**”, *PloS Med 2012;9:e1001352*
6. L. Hol, M. E. van Leerdam; “**Colon tumors and colonoscopy**”, *Endoscopy 2008; 40:843-848*
7. J J Y Sung et al; “**An updated Asia Pacific consensus recommendations on colorectal cancer screening**”, *GUT 2014*
8. Geoffrey Ku et al, “**Management of colon cancer: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012**”, *Lancet Oncol 2012; 13: e470–81*
9. US preventive services task force, “**Screening for colorectal cancer – US preventive services task force recommendation statement**”, *JAMA. 2016;315(23):2564-2575*
10. Yasushi Sano et al, “**Colorectal cancer screening of the general population in East Asia**”, *Digestive Endoscopy 2016; 28: 243–249*
11. Lieberman DA et al. “**Guidelines for Colonoscopy surveillance screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer**”. *Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):844-57.*
12. Douglas K Rex et al, “**American College of Gastroenterology guidelines for Colorectal cancer screening 2008**”, *Am J Gastroenterol 2009; 104:739–750*

13. Takahisa Matsuda et al, “ **Surveillance colonoscopy after endoscopic treatment for colorectal neoplasia: From the standpoint of the Asia–Pacific region**”, *Digestive Endoscopy* 2016; 28: 342–347
14. Eric P. van der Stok et al, “**Surveillance after curative treatment for colorectal cancer**”, *Nature Reviews Clinical Oncology* 14, 297–315 (2017)
15. Douglas K. Rex et al, “**Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi Society Task Force on Colorectal Cancer** “, *Am J Gastroenterol* 2017; doi:10.1038/ajg.2017.174
16. Priyanka Kanth et al, “**Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management**”, *Am J Gastroenterol* 2017; doi:10.1038/ajg.2017.212

## **PHỤ LỤC 1 - CÁC PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG**

Gồm 2 nhóm: (1) các xét nghiệm phân (gFOBT, FIT) và (2) nội soi hoặc CDHA.

### **gFOBT (Guaiac-based faecal occult blood test)**

Xét nghiệm phát hiện hoạt động peroxidase của nhân heme (tự do hoặc gắn trong hemoglobine). Khi có nhân heme, acid guaiac đã được hydrogen peroxide sẽ bị khử oxy để tạo ra màu xanh. Ngoài hemoglobin, heme có mặt ở thịt đỏ, hoặc hiện tượng peroxidase có thể xuất hiện khi có nước hoa quả hoặc các loại rau như củ cải, súp lơ xanh -> gây gFOBT dương tính giả. gFOBT kém nhạy và kém đặc hiệu so với nội soi.

### **FIT (Faecal immunochemical test)**

FIT vượt trội hơn so với gFOBT về cả độ nhạy và độ đặc hiệu. FIT là xét nghiệm định lượng, ngưỡng cut-off 100ng/ml đủ nhạy và đủ đặc hiệu cho UTĐTT. FIT không bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn. Xét nghiệm mới FIT- DNA, hiện chưa áp dụng cộng đồng.

### **Nội soi đại tràng sigma:**

Ưu điểm: (1) chuẩn bị tối thiểu, đơn giản hơn, không phải gây mê và (2) nguy cơ tai biến thấp hơn soi đại tràng toàn bộ. Nhược điểm: (1) không quan sát được đoạn cao đại tràng, (2) nếu phát hiện polyp -> phải soi đại tràng toàn bộ. Phân tích hệ thống của Elmunzer -> soi đại tràng sigma làm giảm tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong do UTĐTT là 18% và 28%, tuy nhiên không là giảm tỷ lệ ung thư đại tràng phải, nếu áp dụng thì cần phối hợp với XN phân.

### **Soi đại tràng toàn bộ**

Kỹ thuật vàng để sàng lọc. Làm giảm nguy cơ UTĐTT từ 53% - 68% Tuy nhiên đây là kỹ thuật xâm nhập, cần chuẩn bị tốt, có thể phải gây mê, có nguy cơ rủi ro biến chứng lớn (< 0.2%) như thủng, chảy máu. -> tùy nguồn lực từng nơi để cân nhắc áp dụng.

**Lưu ý rằng hiệu quả của việc nội soi sàng lọc CRC phụ thuộc vào chất lượng của quá trình nội soi đại tràng toàn bộ.** Chất lượng của nội soi đại tràng phụ thuộc vào chỉ định phù hợp, chuẩn bị ruột sạch, thời gian rút dây soi từ van Bauhin ra

đến hậu môn (> 8 phút), tỷ lệ phát hiện adenoma, khả năng cắt bỏ hoàn toàn các tổn thương tiền ung thư, khoảng thời gian để soi đánh giá lại phù hợp.

### **Chụp đại tràng cắt lớp**

Có thể phát hiện tổn thương polyp  $u > 10\text{mm}$ . Hiện nay chưa đủ dữ liệu nên không khuyến cáo sàng lọc UTĐTT. Chỉ áp dụng cho các trường hợp không thể nội soi đại tràng.

## PHỤ LỤC 2 - CHIẾN LƯỢC SÀNG LỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG CỦA MỸ

Phương pháp	Tần suất	Chú thích
<b>Các xét nghiệm phân</b>		
gFOBT	Hàng năm	Bằng chứng từ các nghiên cứu RCT với mục tiêu đánh giá là tỷ lệ tử vong Nên sử dụng các test phiên bản độ nhạy cao (Hemoccult SENSAs) hơn các thế hệ cũ (Hemoccult II), có thể tiến hành tại nhà
FIT	Hàng năm	Độ chính xác cao hơn gFOBT, có thể làm với một mẫu bệnh phẩm, có thể tiến hành tại nhà
FIT-DNA	1 hoặc 3 năm	Độ đặc hiệu thấp hơn FIT nhưng độ nhạy cao hơn FIT
<b>Các xét nghiệm quan sát trực tiếp</b>		
Nội soi đại tràng	Mỗi 10 năm	Bằng chứng từ các nghiên cứu thuần tập tiến cứu với mục tiêu đánh giá là tỷ lệ tử vong
Nội soi đại tràng sigma	Mỗi 5 năm	Bằng chứng từ các nghiên cứu RCT với mục tiêu đánh giá là tỷ lệ tử vong Nội soi đại tràng sigma ít lợi ích hơn khi kết hợp với FIT hoặc khi so sánh với các chiến lược sàng lọc khác. Kỹ thuật này đang ít áp dụng dần ở Mỹ.
CT đại tràng	Mỗi 5 năm	Hiện vẫn chưa đủ bằng chứng về nguy cơ tiềm tàng của các dấu hiệu ngoài đại tràng có liên quan
Soi ĐT sigma kết hợp FIT	Soi ĐT sigma mỗi 10 năm và FIT hàng năm	Bằng chứng từ nghiên cứu RCT với mục tiêu đánh giá là tỷ lệ tử vong (phân tích dưới nhóm)

Hội tiêu hoá Mỹ (ACG) phân ra 2 loại xét nghiệm: (1) xét nghiệm giúp ngăn ngừa CRC (soi đại tràng) và (2) xét nghiệm giúp phát hiện CRC (FIT). Họ khuyến khích lựa chọn nội soi đại tràng toàn bộ mỗi 10 năm, bắt đầu ở tuổi 50 (45 nếu người Mỹ da đen). Đối với người từ chối nội soi đại tràng, FIT nên được tiến hành hàng năm.



## PHỤ LỤC 3 - KHUYẾN CÁO CỦA MỸ CHO LẦN NỘI SOI ĐẠI TRÀNG TIẾP THEO

**Thời điểm nội soi đại tràng lần 2:** phụ thuộc kết quả lần nội soi đại tràng đầu tiên.

<b>Khuyến cáo USMSTF về khoảng thời gian nội soi đại tràng theo kết quả nội soi lần đầu</b>	
<b>Kết quả nội soi lần đầu</b>	<b>Khoảng thời gian khuyến cáo</b>
Không có polyp	10 năm
Polyp tăng sản nhỏ (<10mm) ở trực tràng và đại tràng sigma	10 năm
1 – 2 u tuyến ống nhỏ (<10mm)	5 – 10 năm
3 – 10 u tuyến ống	3 năm
> 10 u tuyến	< 3 năm
1 hoặc nhiều u tuyến ống $\geq$ 10mm	3 năm
1 hoặc nhiều u tuyến nhung mao	3 năm
U tuyến với loạn sản độ cao	3 năm
Polyp phẳng răng cưa (sessile serrated polyp) < 10mm không có loạn sản	5 năm
Polyp phẳng răng cưa $\geq$ 10mm hoặc có loạn sản hoặc u tuyến răng cưa	3 năm
Hội chứng đa polyp răng cưa	1 năm

*Định nghĩa: Hội chứng đa polyp răng cưa theo WHO: có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:*

- (1) tối thiểu 5 polyp răng cưa từ manh tràng đến đại tràng sigma với trên 2 polyp > 10mm;
- (2) polyp răng cưa bất kì từ manh tràng đến đại tràng sigma và có tiền sử gia đình hội chứng đa polyp răng cưa và (3) > 20 polyp răng cưa mọi kích thước ở toàn bộ đại tràng.

### **Tầm soát sau lần nội soi thứ 2**

<b>NSĐT lần 1</b>	<b>NSĐT lần 2</b>	<b>NSĐT sau</b>
LRA – polyp u tuyến nguy cơ thấp (1-2 polyp u tuyến <1cm)	HRA	3 năm
	LRA	5 năm
	Không polyp u tuyến	10 năm
HRA – polyp u tuyến nguy cơ cao ( $\geq$ 3 polyp u tuyến, polyp u tuyến $\geq$ 1cm, u tuyến nhung mao hoặc loạn sản độ cao)	HRA	3 năm
	LRA	5 năm
	Không polyp u tuyến	5 năm

## PHỤ LỤC 4 - CHIẾN LƯỢC SÀNG LỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG Ở CÁC NƯỚC CHÂU Á

Quốc gia	Tuổi bắt đầu	Chiến lược khuyến cáo		
		FOBT	Soi ĐT sigma	Soi ĐT toàn bộ
Hồng Kông	50	Mỗi 1- 2 năm	Mỗi 5 năm	Mỗi 10 năm
Nhật bản	> 40	Mỗi 1- 2 năm	Nếu FOBT (+)	Nếu FOBT (+)
Hàn Quốc	> 50	1 năm 1 lần	Nếu FOBT (+)	Nếu FOBT (+)
Singapore	> 50 - sớm hơn nếu nguy cơ cao	1 năm 1 lần	Mỗi 5 năm (gợi ý kết hợp FOBT)	Mỗi 10 năm
Đài Loan	> 50	Mỗi 2 năm	Nếu FOBT (+)	Nếu FOBT (+)
Thái Lan	Ko hướng dẫn, BN nguy cơ cao > 50 tuổi	Mỗi 1 – 2 năm nếu được làm	Không rõ	Mỗi 10 năm

## PHỤ LỤC 5 – PHÂN LOẠI SPIGELMAN cho đa polyp tá tràng ở BN có đa polyp tuyến gia đình (FAP)

Tiêu chuẩn	Điểm		
	1	2	3
Số lượng polyp	1 – 4	5 – 20	> 20
Kích thước polyp (mm)	1 – 4	5 – 10	> 10
Mô bệnh học	U tuyến	U tuyến – nhung mao	Nhung mao
Loạn sản	Nhẹ	Trung bình	Cao

Giai đoạn	Điểm	Nội soi tiếp sau
Giai đoạn 0	0	4 năm (tối đa 5 năm)
Giai đoạn I	1 - 4	3 năm (tối đa 5 năm)
Giai đoạn II	5 – 6	2 – 3 năm
Giai đoạn III	7 - 8	6 – 12 tháng (tối đa 1-2 năm)
Giai đoạn IV	9 - 12	6 – 12 tháng (tối đa 1-2 năm)

## 23 VIÊM LOÉT ĐẠI TRỰC TRÀNG CHẢY MÁU

Bác sỹ Nguyễn Thị Thu Hiền

### KHÁI NIỆM

VLĐTT chảy máu là bệnh viêm mạn tính, hay tái phát, có tính chất tự miễn, gây loét và chảy máu đại trực tràng, gây tổn thương lan toả lớp niêm mạc và dưới niêm mạc, vị trí chủ yếu ở trực tràng và giảm dần cho đến đại tràng phải. Chẩn đoán xác định bệnh chủ yếu dựa vào hình ảnh nội soi và là chẩn đoán loại trừ.

### XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

Cần làm để theo dõi trong quá trình điều trị (khi đã chẩn đoán xác định là viêm loét đại trực tràng chảy máu)

#### 23.1.1 XN cơ bản:

- Công thức máu, máu lắng
- Đông máu cơ bản
- Sinh hoá máu:
  - + ure, creatinin, glucose, protein, albumin, GOT, GPT, bilirubin toàn phần và trực tiếp, điện giải đồ, CRP, phosphatase kiềm (phosphatase kiềm cao: là dấu hiệu gợi ý có bệnh gan mật kết hợp)
  - + khám mắt
  - + CEA (sau 8 năm với tổn thương toàn bộ đại tràng, sau 14 năm với tổn thương đại tràng trái)
  - + XN yếu tố vi lượng: sắt, ferritin (nếu BN nặng và kéo dài)...
  - + XN về C. Difficile, CMV – IgM hoặc CMV - PCR hoặc bilan lao nếu nghi ngờ (nhất là những bệnh nhân dùng ức chế miễn dịch lâu ngày)
- HBsAg, Anti HCV, HIV. (nếu cần dùng anti – TNF nên làm thêm Anti HBe IgG và anti HBs)
- Siêu âm ổ bụng
- XQ bụng KCB tư thế đứng (khi nghi ngờ có thủng, tắc ruột hoặc phình giãn đại tràng nhiễm độc)
- Nội soi đại tràng toàn bộ và sinh thiết tổn thương làm MBH.

- Với bệnh nhân đã được dùng corticoid hoặc ức chế miễn dịch kéo dài → làm các XN loại trừ lao (xq tim phổi, AFB đờm ...), XN đánh giá suy thượng thận...

### **ĐIỀU TRỊ**

Tùy theo mức độ nặng và phạm vi tổn thương của bệnh (phụ lục 1,2, 3) mà lựa chọn phương pháp điều trị khác nhau. Ưu tiên điều trị nội khoa.

#### **23.1.2 Điều trị nội khoa:**

- Gồm 2 giai đoạn: tấn công và duy trì (liều và cách dùng thuốc theo phụ lục 4,5).
- Điều trị duy trì: sau giai đoạn tấn công ~ 4 tuần, thuốc có đáp ứng → giảm liều dần các thuốc đến liều thấp nhất có thể duy trì bệnh ổn định. Duy trì bằng pentasa dạng viên hoặc dạng nang đạn đặt.
- Dinh dưỡng: với thể nặng → nhịn ăn, nuôi dưỡng tĩnh mạch

##### **23.1.2.1 Điều trị viêm loét trực tràng (mức độ nhẹ)**

- Tấn công: pentasa tại chỗ (đặt hoặc thụt) + pentasa uống
- Không điều trị duy trì, chỉ khi tái phát 2 lần/năm mới điều trị duy trì
- Không dùng kháng sinh
- Thời gian nội soi lại: trong quá trình điều trị và sau khi dùng thuốc

##### **23.1.2.2 Điều trị viêm loét trực tràng và đại tràng sigma (hoặc mức độ vừa)**

- Tấn công: pentasa uống + pentasa tại chỗ (đặt hoặc thụt) + kháng sinh đường ruột uống → nếu không đáp ứng: kết hợp prednisonlon uống x 10 – 14 ngày → không đáp ứng: kết hợp solumedrol tiêm tĩnh mạch
- Duy trì: thời gian duy trì càng lâu càng tốt

##### **23.1.2.3 Điều trị viêm loét đại tràng phải hoặc toàn bộ đại tràng (mức độ nặng)**

- Tấn công: pentasa uống + prednisolon uống → không đáp ứng: chuyển sang kết hợp solumedrol tiêm tĩnh mạch → không đáp ứng: azathioprin → không đáp ứng: infliximab (remicade) hoặc adalumimab (humira)
- lưu ý phác đồ hạ bậc
- Duy trì: suốt đời.

##### **23.1.2.4 Điều trị phình giãn đại tràng nhiễm độc (hoặc thể tối cấp)**

- Khi đại tràng ngang có đường kính > 6 cm và xuất hiện các triệu chứng nhiễm trùng, nhiễm độc.

- Chẩn đoán phình giãn đại tràng nhiễm độc cần phải được đặt ra khi có đường kính đại tràng ngang > 6cm + 3 trong 5 dấu hiệu sau: sốt > 38.6 độ C, mạch > 120 lần/phút, bạch cầu > 10.000 G/l, thiếu máu < 60 % giá trị bình thường, Albumin < 30 g/l+ 1 trong các dấu hiệu sau: ỉa lỏng, rối loạn điện giải, tụt áp, biến đổi về tinh thần.
- Điều trị:
  - + Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch
  - + Pentasa 4g/ngày + solumedrol tiêm tĩnh mạch 80mg/ngày + kháng sinh tĩnh mạch → không đáp ứng sau 3 – 5 ngày: infliximab truyền tĩnh mạch → không đáp ứng → phẫu thuật

### 23.1.3 Điều trị ngoại khoa: Chỉ định cắt toàn bộ đại tràng khi

- thủng đại tràng
- phình giãn đại tràng nhiễm độc
- chảy máu ồ ạt mà điều trị nội khoa thất bại
- ung thư hoá hoặc loạn sản độ cao

### 23.1.4 Chế độ dinh dưỡng:

- Mức độ nhẹ hoặc vừa: thức ăn mềm, hạn chế chất xơ tạm thời.
- Mức độ nặng:
  - + Nhịn ăn hoàn toàn.
  - + Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch: đảm bảo 2500 kilocalo/ngày
  - + Bổ sung sắt, axit.folic 1mg/ngày nếu dùng thuốc 5 – ASA kéo dài.
  - + Bổ sung vitamin A – D
- điều trị triệu chứng:
  - + bồi phụ nước và điện giải
  - + giảm đau: thận trọng khi dùng NSAID vì làm nặng tổn thương
  - + thuốc cầm ỉa: có thể làm nặng bệnh

#### Theo dõi:

- Sau đợt điều trị tấn công: soi ĐT toàn bộ kiểm tra lại sau 3 – 6 tháng.
- Theo dõi chức năng thận (ure, creatinin, tổng phân tích nước tiểu) khi dùng Pentasa kéo dài.

**Tài liệu tham khảo**

1. *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. M J Carter, A J Lobo and S P L Travis, Gut 2004;*
2. *Ulcerative colitis in adults . Asher Kornbluth, David B. Sachar and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2010;105:500; doi:10.1038 / ajg.2010.52; published online 23 February 2010*
3. *Inflammatory Bowel Disease, Update August 2015; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*
4. *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Gut (2011). doi:10.1136/gut.2010.224154; British Society of Gastroenterology*
5. *Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus; Gastroenterology 2015;148:1035–1058*
6. *Third European Evidence – based Consensus on Diagnosis and management of ulcerative colitis.*

## PHỤ LỤC 1

Phân loại các giai đoạn bệnh trên hình ảnh nội soi theo Baron	
Giai đoạn 0	niêm mạc nhạt màu, các mạch máu mỏng mảnh, thưa thớt.
Giai đoạn 1	niêm mạc lằn sần, có các ban đỏ, các mạch máu chỉ nhìn thấy một phần.
Giai đoạn 3	niêm mạc mất nếp ngang, có những ổ loét đặc trưng, không nhìn thấy mạch, dễ chảy máu khi đèn chạm phải.
Giai đoạn 4	niêm mạc phù nề, xung huyết, mụn, có những ổ loét lớn, chảy máu niêm mạc tự phát là đặc điểm rất quan trọng trong giai đoạn này.

## PHỤ LỤC 2

Phân loại dựa vào phạm vi tổn thương trên nội soi
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Viêm loét trực tràng (proctitis)</i>: tổn thương chỉ ở trực tràng</li> <li>- <i>Viêm loét trực tràng và đại tràng sigma (distal colitis)</i>: tổn thương ở trực tràng đến giữa ĐT sigma .</li> <li>- <i>Viêm đại tràng trái (left – sided colitis)</i>: từ trực tràng lên đến ĐT góc lách nhưng không bao gồm ĐT góc lách.</li> <li>- <i>Viêm đại tràng phải (extensive colitis)</i>: từ trực tràng lên tới ĐT góc gan, không bao gồm manh tràng</li> <li>- <i>Viêm đại tràng toàn bộ (pancolitis)</i>: gồm cả manh tràng.</li> </ul>

### PHỤ LỤC 3

<b>Phân loại mức độ nặng theo Truelove và Witts</b>			
<b>Đặc điểm</b>	<b>Nhẹ</b>	<b>Vừa</b>	<b>Nặng</b>
Số lần đi ngoài/ngày	<4	4-6	>6
Nhiệt độ (độ C)	< 37.5	37.5 -37.8	>37.8
Mạch (lần/phút)	< 90	90 – 100	>100
Máu lắng (mm/h)	< 20	20 – 30	> 30
Albumin (g/l)	>35	30 – 35	< 30
Hemoglobin (g/l)	>115	105 – 115	< 105
Sụt cân (%)	Không	1 – 10	> 10

<b>Phân loại mức độ hoạt động bệnh theo Montreal với UC (cải tiến từ phân loại của silverberg và cs, và satsangi và cs)</b>				
<b>Đặc điểm</b>	<b>S0</b>	<b>S1</b>		<b>Nặng</b>
Số lần đi ngoài/ngày	Không có triệu chứng bệnh	≤ 4	>4	≥ 6
Máu trong phân		Có thể có	Có	Có
Mạch		Tất cả bình thường	Tối thiểu hoặc không có dấu hiệu nhiễm trùng nhiễm độc	>90 lần/phút
> Nhiệt độ				>37.5 độ C
Hemoglobin (g/l)				< 105g/l
Máu lắng (ESR)				>30 mm/h



## PHỤ LỤC 4

<b>Các thuốc điều trị VLDTTCM</b>			
<b>Thuốc</b>	<b>Cách dùng</b>	<b>Liều dùng /ngày</b>	<b>Tác dụng phụ</b>
<b>5 – ASA</b>			
Pentasa viên 0.5g	Uống	1g – 4g /ngày(uống 1 lần hoặc chia 2) Tần công: 8 viên/ngày Sau 3 – 4 tuần điều trị tần công, có đáp ứng thuốc → giảm liều dần đến liều thấp nhất duy trì bệnh ổn định	ỉa lỏng, đau đầu, nôn, ban đỏ, dị ứng, suy thận, thiếu máu hồng cầu to...
Pentasa nang đạn 1g	Đặt hậu môn	1g – 2g chia 1 – 2 lần	
Pentasa chai thụt 1g	Thụt hậu môn	1g – 2g chia 1 – 2 lần	
Pentasa sache (gói 2g)	Uống	2g – 4g /ngày sáng	
<b>Corticoid</b>			
Prednisolone viên 5mg	Uống	Liều tấn công: 40 – 60mg (sáng sau ăn no)	Suy thượng thận, loãng xương, tăng đường huyết, ....
Medrol viên 4mg hoặc 16mg	Uống	Liều tấn công: 32 – 48 mg (sáng sau ăn no)	
Solumedrol ống 40mg	Tiêm tĩnh mạch	Liều tấn công: 40 – 80mg (sáng) →khi lâm sàng đáp ứng chuyển dần sang thuốc viên và giảm liều mỗi 5mg/ 1 tuần đến khi dừng hẳn.	

<b>Thuốc ức chế miễn dịch</b>			
Azathioprin (imurel viên 50mg)	Uống	<b>- 2.5mg/kg/ngày</b> (nên đặt ra dùng Azathioprin khi BN tái phát nặng hoặc tái phát thường xuyên, hoặc yêu cầu từ 2 đợt corticoid trở lên trong vòng 12 tháng hoặc tái phát sau dùng corticoid 6 tuần)	Đau đầu, ỉa lỏng, giảm bạch cầu, đau cơ, hủy hoại tế bào gan....
Cyclosporine			Tăng huyết áp, nhiễm độc thần kinh...
Tacrolimus			Tăng đường máu, tăng huyết áp, nhiễm trùng nặng
<b>Kháng thể đơn dòng (Anti - TNF <math>\alpha</math>)</b>			
lọ 100mg (Infliximab viết tắt IFX) → phối hợp azathiopurin hoặc methotrexat	Pha truyền tĩnh mạch trong 2 giờ (120 phút)	5mg/kg vào tuần 0, 2, 6 → sau đó 5mg/kg mỗi 8 tuần tiếp theo. Cân nhắc tăng lên 10mg/kg nếu không đáp ứng hoặc đáp ứng không hoàn toàn Nếu sau 3 đợt truyền mà không đáp ứng → dùng IFX	Sốt, nhiễm trùng, đau cơ, đau khớp...
Adalimumab (viết tắt ADA) bơm tiêm đóng sẵn 40mg tiêm dưới da	Tiêm dưới da	80mg, 40mg, 40mg tương ứng cho mũi khởi đầu (tuần 0), sau 2 tuần và mỗi 2 tuần Hoặc nếu nặng có thể dùng liều 160mg, 80mg, 40mg tương ứng cho tuần 0, 2 và mỗi 2 tuần tiếp theo	Tác dụng phụ: đau đầu, chóng mặt Tác dụng về dạ dày ruột Dị ứng,

## PHỤ LỤC 5

### MỘT SỐ LƯU Ý KHI DÙNG Anti – TNF

#### **Khi bệnh nhân chấp nhận dùng thuốc:**

- ***Bác sỹ khai thác tiền sử bệnh:***
  - + Phơi nhiễm lao
  - + Viêm gan virus B, C
  - + Nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng mạn tính, tiền sử nhiễm trùng tái phát
  - + Bệnh máu, bệnh ung thư
  - + Bệnh nhân có rối loạn hủy myelin của hệ thống thần kinh trung ương hoặc hệ thống thần kinh ngoại biên
  - + Tiền sử dùng thuốc, tiêm vaccine gần đây
  - + Suy tim sung huyết
  - + Tiền sử dị ứng thuốc
  - + Tiền sử dùng các thuốc sinh học, DMARDs
  - + Tình trạng mang thai
- ***Bác sỹ chỉ định cho bệnh nhân làm các xét nghiệm sàng lọc:***
  - + Công thức máu
  - + Chức năng gan, thận
  - + Viêm gan virus B: HBsAg, HBcAb, HBsAb
  - + Viêm gan virus C: Anti – HCV
  - + HIV
  - + Phản ứng Mantoux, XQ phổi thẳng, xét nghiệm IGRA nếu Mantoux dương tính
  - + Điện tâm đồ, siêu âm tim
  - + Thử thai (bệnh nhân nữ) → nếu muốn có thai dùng thuốc sinh học trước 6 tháng
  - + Bệnh lupus ban đỏ
- Các xét nghiệm trong giới hạn bình thường → tiêm thuốc

- Khi một trong các xét nghiệm về nhiễm lao, nhiễm viêm gan siêu vi B, C hoặc các nhiễm trùng khác dương tính hoặc nghi ngờ → tham khảo quy trình tầm soát nhiễm trùng cơ hội (phụ lục 6)

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy tim mức độ vừa đến nặng độ III/IV theo NYHA
- Dị ứng với Adalimumab hay bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Bệnh lao thể hoạt động, các nhiễm trùng cơ hội và các nhiễm trùng nặng như nhiễm khuẩn huyết

## PHỤ LỤC 6

### QUY TRÌNH TÂM SOÁT NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI

Nên tầm soát lao và viêm gan siêu vi trước khi điều trị bằng thuốc sinh học. khi có chỉ định thuốc sinh học thì tái đánh giá và xem xét kỹ hơn

#### **a. Tầm soát và điều trị lao**

- Lâm sàng:
  - + Lưu ý tiền sử bệnh, tiền căn tiếp xúc lao của bệnh nhân, tiền sử tiêm phòng lao..
  - + Nhận biết các triệu chứng điển hình của lao như: sốt về chiều, ra mồ hôi đêm, sụt cân, ho kéo dài... cũng như một số triệu chứng của lao ngoài phổi
  - + Thăm khám kỹ lâm sàng tại phổi và toàn thân
  - + Khi có nghi ngờ nhiễm lao hoạt động/ tiềm ẩn cần hội chẩn và xin ý kiến của chuyên gia lao
- Cận lâm sàng:
  - + Chẩn đoán hình ảnh: chụp XQ tim phổi
  - + Phản ứng Mantoux hoặc IDR (Tuberculosis Test – TST)
  - + Xem xét test huyết thanh nếu có điều kiện ( Interferon Gamma Release Assay- IGRA, Quantiferon Test)
  - + Vi sinh: nên xem xét tìm BK nuôi cấy trong đờm theo đúng tiêu chuẩn (trường hợp khó có thể lấy đờm hoặc dịch dạ dày, dịch rửa phế quản qua nội soi) khi trên XQ, CT nghi ngờ có tổn thương
- Điều trị
  - + Phải điều trị cả lao hoạt động lẫn lao tiềm ẩn trước khi dùng thuốc sinh học
  - + Nếu nhiễm lao hoạt động thì không dùng methotrexate hoặc tạm ngưng nếu đang dùng
  - + Lao nặng: 5 loại thuốc, có thể kết hợp thêm quinolone trong lao màng não. Theo dõi sát các xét nghiệm sinh hóa để điều chỉnh thuốc và thay đổi phác đồ khi có biểu hiện tác dụng phụ do thuốc chống lao.
  - + Lao tiềm ẩn: điều trị dự phòng với 2 thuốc (INH + Rifampicin) trong 2 tháng, tiếp tục trong 4 tháng hoặc 2 tháng sau khi dùng thuốc sinh học

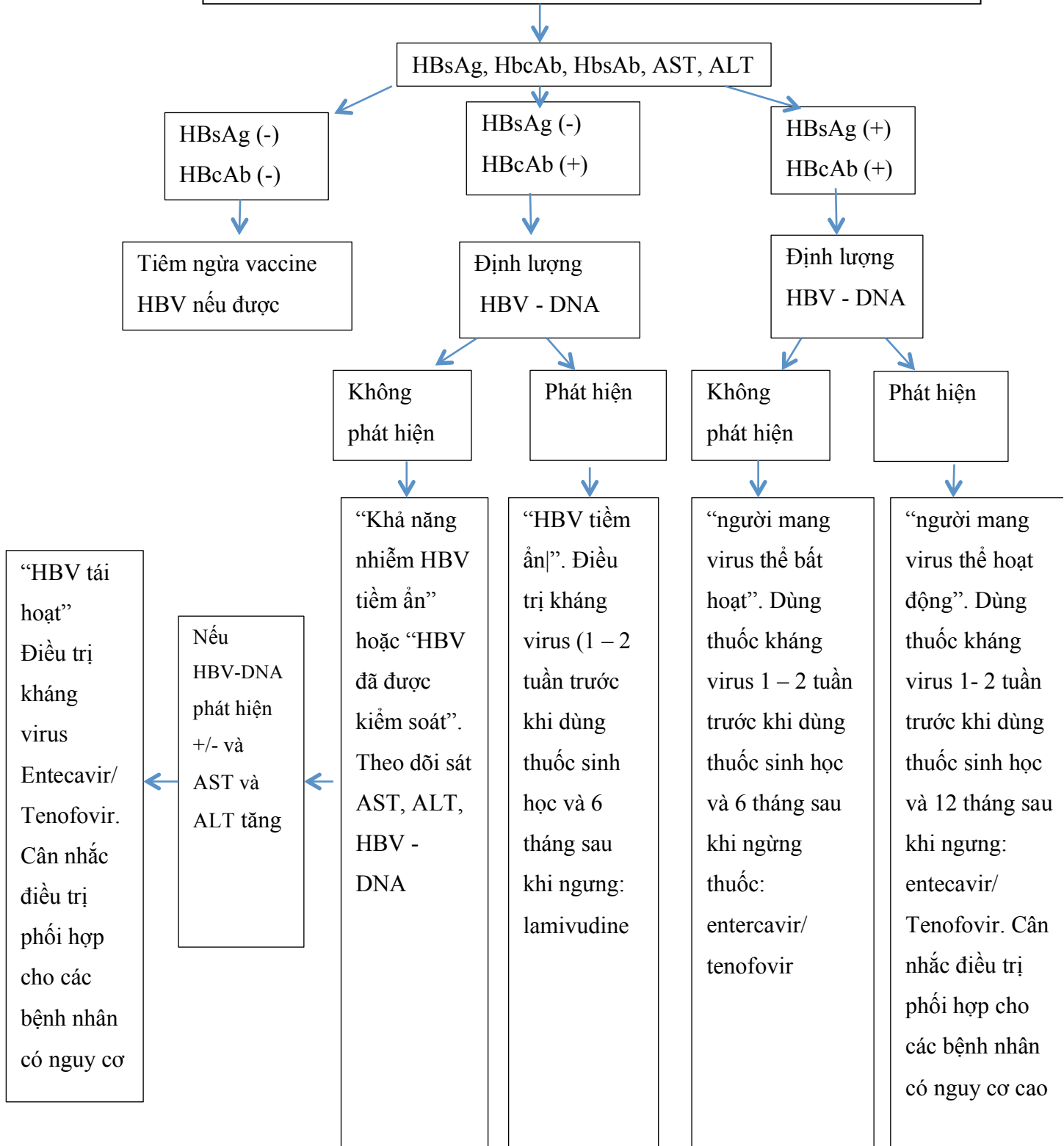
**b. Tầm soát và điều trị viêm gan virus B, C tiềm ẩn**

- Cận lâm sàng:
  - + ALT, AST, chức năng gan
  - + HBsAg, HBcAb, HBsAb, anti – HCV
  - + Nếu HBsAg (+) thì định lượng HBV – DNA, HBeAb
- Điều trị:
  - + Men gan cao/ viêm gan hoạt động: không điều trị thuốc sinh học ngay
  - + Khi bị nhiễm HBV, dù ở thể đang hoạt động hay tiềm ẩn , cần dùng thuốc kháng virus trong 1 – 2 tuần trước khi dùng thuốc sinh học, và cần kéo dài thuốc kháng virus trong suốt thời gian điều trị thuốc sinh học ở bệnh nhân có HBsAg (+),

**c. Các nhiễm trùng khác:**

- Nếu nghi ngờ có nhiễm khuẩn thì làm thêm xét nghiệm pro – calcitonin và phải kết hợp với các triệu chứng lâm sàng để xác định chẩn đoán
- Nếu có dấu hiệu nhiễm trùng nặng, không kiểm soát được bằng các trị liệu kháng sinh tương ứng, cần tạm ngưng thuốc sinh học và tiếp tục điều trị bằng kháng sinh

Đánh giá tình trạng nhiễm HBV cho bệnh nhân trước khi dùng thuốc sinh học



## PHỤ LỤC 7: MỘT SỐ ĐỊNH NGHĨA (theo ECCO 2017)

### 7. 1. Sự khởi phát bệnh:

Tuổi chẩn đoán (A1: < 16 tuổi, A2: 17 – 40 tuổi và A3: > 40 tuổi) có tiên lượng khác nhau. Bệnh nhân được chẩn đoán trước năm 16 tuổi có thời gian khởi phát rầm rộ hơn, nguy cơ phẫu thuật đại tràng cao hơn.

### 7. 2. Hoạt động bệnh:

Hoạt động bệnh trên lâm sàng được phân loại là: thuyên giảm, nhẹ, vừa, nặng.

### 7. 3. Giai đoạn thuyên giảm:

- Thuyên giảm được xác định khi hết các triệu chứng lâm sàng và lành niêm mạc trên nội soi
- Kết hợp bảng lâm sàng và nội soi là thích hợp để làm thử nghiệm lâm sàng. Trong thực hành lâm sàng, thuyên giảm nghĩa là đại tiện  $\leq 3$  lần/ngày không có máu và mót rặn. thuyên giảm được xác định bởi các bảng lâm sàng có độ nhạy là 86 % và độ đặc hiệu 76% và đòi hỏi phải có nội soi đại tràng sigma để xác nhận lành niêm mạc là không cần thiết trong thực hành hàng ngày

### 7. 4. Đáp ứng:

Đáp ứng được xác định khi lâm sàng và nội soi cải thiện, phụ thuộc (với mục đích thử nghiệm lâm sàng) vào bảng điểm hoạt động được sử dụng. Thông thường, đáp ứng nghĩa là giảm chỉ số hoạt động > 30%, cộng với giảm chảy máu trực tràng và hạ bậc thang điểm nội soi

### 7. 5. Tái phát:

Thuật ngữ tái phát được định nghĩa là sự bùng lên triệu chứng ở bệnh nhân đã được coi như cải thiện về lâm sàng. Kết hợp chảy máu trực tràng với sự tăng số lần đại tiện và bất thường niêm mạc khi soi đại tràng sigma là cần thiết để xác định tái phát.

#### Các kiểu tái phát:

- Tái phát sớm: được xác định khi tái phát xảy ra trong khoảng 3 tháng sau khi đạt được sự lui bệnh với liệu pháp điều trị trước. lâm sàng là rất quan trọng để xác định tái phát
- Tái phát không thường xuyên ( ít hơn 1 lần/1 năm)
- Tái phát thường xuyên (> 2 lần/ 1 năm)



- Liên tục: triệu chứng dai dẳng của UC hoạt động, không có khoảng thời gian thuyên giảm. sự lựa chọn thích hợp nhất là xác định bệnh hoạt động liên tục > 5 năm được đề xuất, nhưng dường như thích hợp trong nghiên cứu dịch tễ học, khi thực hành hàng ngày phù hợp với thời gian ngắn hơn. Tiên lượng của các kiểu tái phát cần được xác định rõ
- UC kém đáp ứng steroid: Bệnh hoạt động mặc dù thuốc prednisolone lên tới 0.75mg/kg/ngày và trong khoảng thời gian > 4 tuần → không đáp ứng steroid. Định nghĩa này bao gồm luôn cả Crohn không đáp ứng steroid. Định nghĩa này như được rút ra để giảm bớt thời gian dùng steroid khi đến ngưỡng điều trị liệu pháp sinh học.

#### **7. 6. Khái niệm bệnh phụ thuộc steroid**

Khái niệm bệnh phụ thuộc steroid cung cấp cho bệnh nhân, những người mà không thể giảm liều steroids xuống thấp liều tương đương prednisolone 10mg/ngày trong vòng 3 tháng từ khi bắt đầu dùng steroid không bao gồm bệnh hoạt động tái phát, hoặc những người mà tái phát trong vòng 3 tháng dùng steroid.

#### **7. 7. UC không đáp ứng thuốc ức chế miễn dịch:**

UC không đáp ứng thuốc ức chế miễn dịch: khi bệnh hoạt động hoặc tái phát mặc dù đã sử dụng thiopurine với liều thích hợp trong ít nhất 3 tháng (azathioprine 2 – 2.5 mg/kg/ngày hoặc mercaptopurine 1 – 1.5 mg/kg/ngày). Định nghĩa này giúp lựa chọn giữa liệu pháp sinh học và phẫu thuật

#### **7. 8. Viêm đại tràng xa không đáp ứng:**

Viêm đại tràng xa không đáp ứng: được định nghĩa bằng các triệu chứng dai dẳng vì viêm khu trú ở trực tràng hoặc đại tràng trái, mặc dù điều trị với steroid uống và đặt tại chỗ và 5 – ASA với 4 – 8 tuần. tình huống này miêu tả một vấn đề nan giải thường gặp trên lâm sàng

#### **7. 9. Bệnh nhân mới:**

Bệnh nhân mới: là khi UC hoạt động tại hoặc thời gian ngắn trước chẩn đoán, không có tiền sử điều trị UC trước đó.

7. 10. **Liệu pháp thay thế:** là chỉ các liệu pháp sử dụng thay vì các thuốc thông thường

7. 11. **Liệu pháp thuốc bổ sung:** chỉ các liệu pháp sử dụng thuốc thuốc hỗ trợ...

**BẢNG ĐIỂM MAYO ĐÁNH GIÁ ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRONG UC**

Đặc điểm	Số điểm	Mô tả
Số lần đại tiện	0	Số lần đại tiện bằng số lần bình thường của bệnh nhân
	1	Nhiều hơn bình thường 1 – 2 lần
	2	Nhiều hơn bình thường 3- 4 lần
	3	Nhiều hơn bình thường $\geq 5$ lần
Chảy máu trực tràng	0	Không nhìn thấy máu
	1	Vết máu bám phân nhỏ hơn một nửa số lần đại tiện
	2	Phân lẫn máu rõ ràng ở hầu hết số lần đại tiện
	3	Chỉ có máu chảy
Đặc điểm của nội soi đại tràng sigma	0	Bình thường hoặc bệnh không hoạt động
	1	Bệnh nhẹ (ban đỏ, giảm lưới mạch máu dưới niêm mạc, phù nề nhẹ)
	2	Bệnh vừa (ban đỏ rõ ràng, mất mạng lưới mạch máu dưới niêm mạc, niêm mạc mủn, dễ chảy máu)
	3	Bệnh nặng (chảy máu tự phát, loét)
Đánh giá của bác sỹ khám bệnh	0	Bình thường (không có triệu chứng của viêm đại tràng, bệnh nhân cảm thấy khỏe, và soi đại tràng sigma có điểm là 0) (số lần đại tiện = 0, chảy máu trực tràng = 0, đánh giá chức năng của bệnh nhân = 0, đặc điểm soi đại tràng sigma = 0)
	1	Bệnh nhẹ (triệu chứng và đặc điểm nội soi trực tràng nhẹ) (các chỉ số hầu như là 1 điểm, tần suất đại tiện = 0 hoặc 1, chảy máu trực tràng = 0 hoặc 1, đánh giá chức năng của bệnh nhân = 0 hoặc 1, đặc điểm nội soi đại tràng sigma = 0 hoặc 1)
	2	Bệnh vừa (nhiều dấu hiệu bất thường nguy hiểm hơn và chỉ số thường là 1 hoặc 2, tần suất đại tiện = 1 hoặc 2, chảy máu trực tràng = 1 hoặc 2, đánh giá chức năng của bệnh nhân = 1 hoặc 2, đặc điểm nội soi đại tràng sigma = 1 hoặc 2)
	3	Bệnh nặng (nội soi đại tràng và điểm triệu chứng là 2 -3 và bệnh nhân có thể phải yêu cầu điều trị corticosteroid và có thể phải nhập viện) (các chỉ số hầu hết là 3: tần suất đại tiện = 2 hoặc 3, chảy máu trực tràng = 2 hoặc 3, đánh giá chức năng bệnh nhân = 2 hoặc 3, đặc điểm nội soi đại tràng sigma = 2 hoặc 3)
Đánh giá chức năng của bệnh nhân	0	Bình thường, khỏe
	1	Hơi kém, tạm được
	2	Tồi
	3	Rất tồi

Đánh giá của bác sỹ khám bệnh dựa trên 3 tiêu chuẩn khác nhau là: báo cáo hàng ngày của bệnh nhân về sự không thoải mái ở bụng, cảm giác về sự khỏe mạnh và các nhận xét khác, như là đặc điểm về cơ thể và tình trạng hoạt động của bệnh nhân