

TÌNH HÌNH SỬ DỤNG CILOSTAZOL TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

Phạm Hồng Thắm^{1,2}, Nguyễn Hoàng Hải², Nguyễn Cấp Tăng²,
Trần Đoàn Minh Thy², Trần Mạnh Hùng³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh động mạch chi dưới (BĐMCD) liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ đoạn chi, các bệnh lý tim mạch và gia tăng tỷ lệ tử vong. Cải thiện triệu chứng bệnh là một trong những mục tiêu điều trị chính của BĐMCD, trong đó, Cilostazol là thuốc cải thiện triệu chứng và gia tăng khoảng cách đi bộ ở người bệnh có đau cách hồi.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm bệnh nhân BĐMCD và phân tích việc sử dụng thuốc điều trị BĐMCD trong đó có thuốc cilostazol.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang dữ liệu 1.105 đơn thuốc ngoại trú trên bệnh nhân có chẩn đoán BĐMCD từ tháng 01/2020 đến tháng 01/2021.

Kết quả: Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $68,0 \pm 9,8$ tuổi. Yếu tố nguy cơ phổ biến nhất ở bệnh nhân BĐMCD là tăng huyết áp với tiền sử bệnh tim mạch thường gặp là bệnh mạch vành và suy tim. Tình trạng hẹp động mạch đa số xảy ra ở cả 2 chân với 46,7% bệnh nhân đã hẹp mạch máu > 50% và 33,3% bệnh nhân tắc mạch

hoàn toàn. Naftidrofuryl là thuốc điều trị đặc hiệu BĐMCD được sử dụng nhiều nhất (chiếm tỷ lệ 54,9%), tiếp sau đó là cilostazol (29,2%) và pentoxifyllin (6,9%).

Kết luận: Cần tầm soát sớm bệnh nhân có nguy cơ BĐMCD, đặc biệt trên các đối tượng có nguy cơ hút thuốc lá, thói quen vận động. Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của cilostazol trên BĐMCD đều cho thấy hiệu quả điều trị, cải thiện kết cục, do đó cần khuyến cáo xây dựng hướng dẫn nhằm tăng cường thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Bệnh động mạch chi dưới, cilostazol.

SUMMARY

INVESTIGATION ON CILOSTAZOL USE IN LOWER EXTREMITY ARTERY DISEASE AT NHAN DAN GIA DINH HOSPITAL

Background: Lower extremity artery disease (LEAD) is associated with increased risk of amputation, cardiovascular morbidity and mortality. Improvement of symptoms is one of the main LEAD treatment goals. Cilostazol is an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with claudication.

Objective: This study aimed to characterize patients with LEAD and analyze the use of drugs on LEAD treatment in which cilostazol is a drug mentioned my many guidelines.

Materials and methods: A retrospective descriptive cross-sectional study based on 1.105

¹Khoa Dược – Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

²Khoa Dược – Bệnh viện Nhân dân Gia Định

³Khoa Dược – Đại học Y Dược TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Thắm

SĐT: 0919559085

Email: hongthamndgd@gmail.com

Ngày nhận bài: 6/2/2023

Ngày phản biện khoa học: 24/2/2023

Ngày duyệt bài: 1/6/2023

outpatients prescriptions between January 2020 and January 2021.

Results: The mean age of the outpatients and inpatients was $68,0 \pm 9,8$ years. The most popular risk factor in patient with LEAD is hypertension. The most common risk factor in patients was hypertension with a history of cardiovascular disease, often coronary artery disease and heart failure. The majority of arterial stenosis occurred in both legs with 46.7% of patients with stenosis $> 50\%$ and 33.3% of patients with complete occlusion. Specific treatment in patients with LEAD were naftidrofuryl (54,9%), cilostazol (29,2%) and pentoxifylline (6,9%).

Conclusion: Early screening of patients at risk for LEAD is essential, especially in those at risk who smoke and exercise habits. Studies evaluating the effect of cilostazol on LEAD have shown therapeutic efficacy and improved outcomes, so guidelines should be developed to enhance clinical practice.

Keywords: Lower extremity artery disease, cilostazol

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch ngoại biên (BĐMNB) ngày càng gây ra nhiều gánh nặng cho toàn cầu. Ước tính trên thế giới có trên 200 triệu người mắc, tập trung chủ yếu ở các nước đang hoặc kém phát triển. Ở Mỹ có 8,5 triệu người trên 40 tuổi mắc bệnh, làm suy giảm chất lượng cuộc sống đáng kể và có nguy cơ tử vong. Ở Việt Nam, thống kê của Viện Tim mạch năm 2010 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân BĐMNB nội trú có xu hướng tăng dần, do đó cần tập trung nhiều hơn vào việc phòng ngừa và quản lý bệnh này¹.

BĐMNB thường xảy ra chủ yếu ở chi dưới và được gọi là bệnh động mạch chi dưới (BĐMCD), bệnh diễn tiến âm thầm nhưng nguy hiểm. Mặc dù các tổn thương cấu trúc

và chức năng của động mạch đã được chứng minh bằng nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau, nhưng xơ vữa động mạch được coi là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra bệnh BĐMCD². Cải thiện triệu chứng trên bệnh nhân là mục tiêu quan trọng, bên cạnh đó cần phòng ngừa các yếu tố nguy cơ nhằm ngăn chặn tiến triển bệnh giúp ngăn ngừa biến chứng trầm trọng nhất là phải cắt đoạn chi hay các biến cố tim mạch. Trong những thập kỷ gần đây, các chuyên gia y tế đã xây dựng các hướng dẫn điều trị nhằm tối ưu hóa việc trị liệu và ngăn ngừa các biến chứng cho bệnh nhân³.

Cilostazol là liệu pháp tối ưu nhất trong điều trị triệu chứng BĐMCD nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa tiến triển bệnh. Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Mỹ 2016, cilostazol là lựa chọn đầu tay trong điều trị triệu chứng cho BĐMCD⁴. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu về BĐMCD được thực hiện theo hướng sàng lọc trên những bệnh nhân có sẵn bệnh lý nền để tìm ra tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán mắc BĐMCD^{2,3}. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc cũng là một phần rất quan trọng trong điều trị BĐMCD nhưng chúng tôi nhận thấy vẫn chưa có nghiên cứu về khía cạnh này. Xuất phát từ mong muốn cung cấp thông tin về đặc điểm bệnh nhân BĐMCD và tình hình sử dụng của cilostazol trên bệnh nhân BĐMCD, nhằm góp phần kiểm soát bệnh tốt hơn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu sau khảo sát tình hình điều trị BĐMCD và việc sử dụng cilostazol trong điều trị BĐMCD tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang, hồi cứu dựa trên dữ liệu thu thập từ đơn thuốc ngoại trú của bệnh nhân có chẩn

đoán và điều trị bệnh động mạch chi dưới bằng thuốc từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 01 năm 2021 tại phòng khám ngoại trú bệnh viện Nhân dân Gia Định.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Đơn thuốc ghi rõ chẩn đoán là bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh động mạch ngoại biên chi dưới trên đối tượng 18 tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ: đơn thuốc không truy xuất được không đủ các thông tin cần thiết.

Các thông tin thu thập phân tích bao gồm: đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm điều trị

Xử lý số liệu

Biến liên tục được thể hiện bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu dữ liệu phân phối chuẩn hoặc bằng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu dữ liệu không theo phân phối chuẩn. Biến phân loại được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm (%). Các phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0.

Y đức

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Nhân dân Gia Định theo quyết định số 32/HĐĐĐ-NDGD, ngày 12 tháng 04 năm 2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

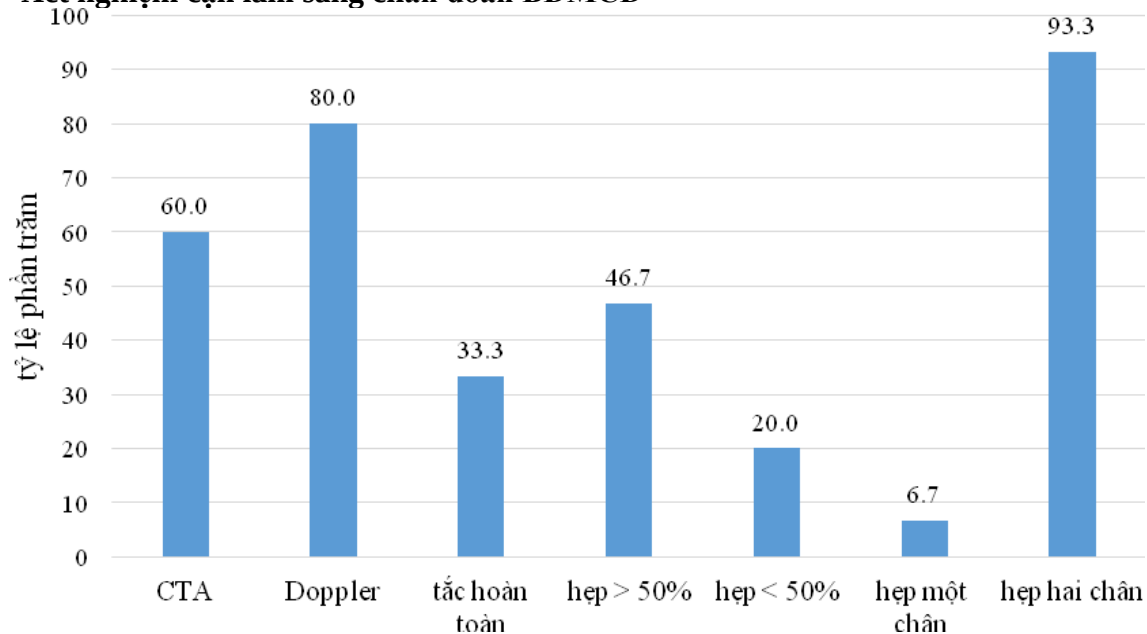
Từ tháng 1/2020 đến 1/2021 tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định, chúng tôi đã khảo sát 1.105 đơn thuốc của 382 bệnh nhân BDMCD ngoại trú thỏa mãn các tiêu chí chọn mẫu với kết quả được trình bày như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n=382)

Đặc điểm		Bệnh nhân ngoại trú N = 382	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Tuổi trung bình	68,0 ± 9,8	
Giới tính	Nam	201	52,6
	Nữ	181	47,4
Yếu tố nguy cơ	Tăng huyết áp	298	78,0
	Đái tháo đường	156	40,8
	Rối loạn lipid máu	265	69,4
	Bệnh thận mạn	18	4,7
	Suy tĩnh mạch	100	26,2
Tiền sử bệnh tim mạch	Bệnh mạch vành	162	42,4
	Nhồi máu não	23	6,0
	Loạn nhịp	18	4,7
	Suy tim	14	3,7
Huyết áp tâm thu		125,7 ± 12,4 mmHg	
Huyết áp tâm trương		73,3 ± 6,2 mmHg	
HbA1c		7,9 ± 1,9	
LDL-C		98,5 ± 25,8 mg/dl	
Tiền sử can thiệp chi dưới		30	7,9
Can thiệp nội mạch		12	3,1
Phẫu thuật bắt cầu		2	0,5
Đoạn ngón/chi		16	4,2

Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân BDMCD ngoại trú trong nghiên cứu của chúng tôi là $68,0 \pm 9,8$ tuổi. Tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất trong các yếu tố nguy cơ được khảo sát với 78,0%.

Xét nghiệm cận lâm sàng chẩn đoán BDMCD



Biểu đồ 1. Các xét nghiệm lâm sàng chẩn đoán BDMCD

Xét nghiệm được thực hiện nhiều nhất là siêu âm doppler với tỷ lệ 80,0%, CTA chiếm 60,0% và không có trường hợp nào được đo chỉ số ABI. Có đến 46,7% bệnh nhân đã hẹp mạch máu > 50% và 33,3% bệnh nhân tắc mạch hoàn toàn. Tình trạng hẹp mạch máu chủ yếu xảy ra ở cả 2 chân với tỷ lệ 93,3%.

Thuốc điều trị đặc hiệu trên bệnh nhân BDMCD

Bảng 2. Thuốc chỉ định điều trị BDMCD

Thuốc	Liều (mg/ngày)	Số đơn thuốc (%) (N = 1120)	Tổng số (%)
Cilostazol	100	105 (32,1)	327 (29,2)
	200	219 (67,0)	
	300	3 (0,9)	
Naftidrofuryl	200	107 (17,4)	615 (54,9)
	400	466 (75,8)	
	600	40 (6,5)	
Pentoxifyllin	400	13 (16,9)	77 (6,9)
	800	51 (66,2)	
	1.200	13 (16,9)	

Naftidrofuryl là thuốc điều trị đặc hiệu BDMCD được sử dụng nhiều nhất, chiếm tỷ lệ 54,9%, tiếp sau đó là cilostazol (29,2%) và pentoxifyllin (6,9%). Về liều lượng thường được sử dụng, naftidrofuryl chủ yếu sử dụng ở liều 400 mg/ngày với tỷ lệ 75,8%, cilostazol liều 200 mg/ngày chiếm 67% và pentoxifyllin liều 800 mg/ngày chiếm 66,2%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân BDMCD

Độ tuổi trung bình bệnh nhân BDMCD là $68,0 \pm 9,8$ tuổi. Điều này có thể do bệnh nhân tuổi cao thông thường đã mắc bệnh trong một thời gian dài và thể trạng suy yếu, nguy cơ dễ dẫn đến tình trạng bệnh nặng hơn và nguy cơ nhập viện điều trị. Nghiên cứu của Jones (2017) cũng ghi nhận độ tuổi trung vị là 66,0, tứ phân vị là 60,0 và 72,0². Các nghiên cứu của nhiều tác giả khác cũng cho kết quả độ tuổi trung bình khá cao, dao động từ 68,8 – 70,8 tuổi^{3,4}.

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,1, tỷ lệ này cũng tương đồng với một số nghiên cứu dịch tễ trên thế giới như nghiên cứu Hassan (2021) và nghiên cứu Long CA (2020) với tỷ lệ nam/nữ lần lượt là 1,3; 1,2^{5,7}. Dù các số liệu các nghiên cứu có sự chênh lệch về giới tính nhưng đa phần kết quả cho thấy xu hướng mắc BDMCD đều nghiêng về nam giới. Theo báo cáo toàn cầu của WHO về xu hướng sử dụng thuốc lá năm 2000-2025 phiên bản thứ ba cho thấy trong năm 2018 tỷ lệ nam giới chiếm đến 82% tổng số người hút thuốc lá trên thế giới. Thuốc lá là một yếu tố nguy cơ gây BDMCD do đó điều này rất phù hợp để giải thích lý do

nam giới có xu hướng mắc BDMCD cao hơn từ các nghiên cứu trên.

Các chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân như chỉ số huyết áp tâm thu trung bình là $125,7 \pm 12,4$ mmHg, huyết áp tâm trương trung bình là $73,3 \pm 6,2$ mmHg so với mức huyết áp <140/90 mmHg theo khuyến cáo của ESC 2017 thì các chỉ số huyết áp nêu trên nằm trong giới hạn bình thường², chỉ số HbA1c trung bình là $7,9 \pm 1,9$ gần chạm ngưỡng khuyến cáo <8% theo ADA 2020⁶. Chỉ số LDL-C là $98,5 \pm 25,8$ mg/dl cao hơn so mức khuyến cáo <70 mg/dl theo ESC 2017². Chúng tôi nhận định nguyên nhân các chỉ số cận lâm sàng này đạt được mức khuyến cáo hay không phần lớn là do việc sử dụng thuốc để kiểm soát các bệnh lý tương ứng. Nhìn chung, việc sử dụng statin ở mức liều trung bình – thấp có thể đã gây ảnh hưởng đến mục tiêu kiểm soát chỉ số LDL-C.

Trong nghiên cứu này chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào được đo ABI mặc dù đây là xét nghiệm không xâm lấn được khuyến cáo thực hiện đầu tiên để chẩn đoán BDMCD². Lý do có thể là vì các khoa điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu không có trang bị thiết bị đo ABI, mặc khác với bệnh nhân tiên lượng nặng thì bác sĩ có xu hướng tiến tới thực hiện ngay siêu âm doppler để xác định chính xác hơn tình trạng tắc mạch nhằm có hướng xử trí kịp thời. Siêu âm doppler được thực hiện nhiều hơn CTA vì đây là xét nghiệm hình ảnh cần thực hiện trước tiên để xác nhận BDMCD, các xét nghiệm CTA và/hoặc MRA chỉ định sau đó để xác định đặc điểm của tổn thương nhằm có kế hoạch can thiệp phù hợp².

Có 46,7% bệnh nhân hẹp động mạch >50% và 33,3% bệnh nhân tắc mạch hoàn toàn cho thấy phần lớn bệnh nhân ở vào giai đoạn nặng. Tỷ lệ 93,3% bệnh nhân tắc mạch trên cả 2 chân cùng cổ thêm nhận định rằng bệnh nhân BDMCD khi nhập viện thường đã ở giai đoạn nặng của bệnh, điều này dẫn đến một tỷ lệ khá cao bệnh nhân phải tiến hành can thiệp chi dưới. Trên thực tế việc đọc kết quả xét nghiệm và đi đến can thiệp trên lâm sàng còn phụ thuộc vào đánh giá của bác sĩ điều trị về vị trí tắc mạch và khả năng có thể tái thông dựa trên tình trạng của bệnh nhân.

Xét về lựa chọn sử dụng thuốc điều trị, AHA 2016 và hướng dẫn đồng thuận Châu Á - Thái Bình Dương trong điều trị BDMCD khuyến cáo cilostazol có hiệu quả trong điều trị triệu chứng và cải thiện khoảng cách đi bộ ở bệnh nhân BDMCD, pentoxifylline không có hiệu quả điều trị BDMCD, naftidrofuryl không được nhắc đến⁷. Trong khi đó, hướng dẫn điều trị BDMCD của ESC 2017 có dẫn chứng dữ liệu lâm sàng của cilostazol, naftidrofuryl và pentoxifylline nhưng không đưa vào khuyến cáo điều trị vì hiệu quả chưa rõ ràng và lo ngại tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc². Vì vậy, nếu xét theo các hướng dẫn trên thì cilostazol có ưu thế hơn so với naftidrofuryl và pentoxifylline. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cilostazol được sử dụng để điều trị BDMCD với tỷ lệ là 29,2%, tương tự như một nghiên cứu khác của Long (2020) trên 13.885 bệnh nhân BDMCD thì tỷ lệ này cũng chỉ khoảng 15%⁷.

Về liều lượng sử dụng, theo thông tin kê toa thì liều điều trị BDMCD của cilostazol và naftidrofuryl lần lượt là 200 mg/ngày và 600 mg/ngày. Theo đó, tỷ lệ đơn thuốc sử dụng

đúng liều lượng theo thông tin kê toa của cilostazol là 67%, và naftidrofuryl chỉ là 6,5%. Cũng như các phân tích về lựa chọn cilostazol, việc có đến 32,1% đơn thuốc sử dụng cilostazol liều thấp hơn khuyến cáo có thể do bác sĩ lo ngại về tác dụng phụ khi sử dụng cilostazol. Naftidrofuryl có tỷ lệ kê đơn cao nhất nhưng chỉ có 6,5% dùng đúng liều trên thông tin kê toa. Điều này có thể do liều dùng của naftidrofuryl khác nhau dựa vào chỉ định. Liều naftidrofuryl 400 mg/ngày được dùng cho chỉ định suy giảm nhận thức và rối loạn thần kinh cảm giác mạn tính ở người lớn tuổi, hội chứng Raynaud; liều 600 mg/ngày được chỉ định cho BDMCD. Pentoxifylline được dùng với liều khuyến cáo là 1.200 mg/ngày, tuy nhiên thông tin kê toa của thuốc cũng cho thấy việc dùng liều 800 mg/ngày cũng có thể cho hiệu quả tương tự và liều lượng này được sử dụng khi bệnh nhân không dung nạp tốt với liều 1.200 mg/ngày, vì vậy 83,1% đơn thuốc có liều lượng pentoxifylline phù hợp.

Một điểm lưu ý về thời gian sử dụng thuốc của cilostazol là uống trước ăn 30 phút hoặc 2 giờ sau khi ăn. Chúng tôi không ghi nhận được đơn thuốc ngoại trú nào có chỉ dẫn bệnh nhân về thông tin này. Vì vậy, cần thông tin đến bác sĩ chỉ định về thông tin kê toa của cilostazol để có hướng dẫn bệnh nhân sử dụng phù hợp. Cho đến hiện tại chỉ có thử nghiệm BASIL 1 (2005) là nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên so sánh giữa 2 phương pháp tái thông mạch máu chi dưới gồm can thiệp nội mạch và phẫu thuật bắt cầu. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị của 2 phương pháp, can thiệp nội mạch chỉ ưu thế hơn về chi phí⁸. Tuy nhiên ngày

nay đã có nhiều phương pháp can thiệp nội mạch hiện đại hơn được sử dụng và do đó thử nghiệm BASIL 2 đang được thực hiện để tiếp tục so sánh các phương pháp can thiệp nội mạch hiện đại và phẫu thuật bắt cầu⁸. Với những nỗ lực này, các phương pháp can thiệp chi dưới cho bệnh nhân BDMCD hứa hẹn sắp có thêm nhiều thông tin giá trị và theo đó chất lượng chăm sóc bệnh nhân BDMCD hi vọng cũng sẽ cải thiện trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

BDMCD gây nên hậu quả nặng nề cho người bệnh, cần sử dụng hợp lý các xét nghiệm cận lâm sàng để tầm soát và chẩn đoán kịp thời BDMCD. Việc kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ và sử dụng thuốc hợp lý để kiểm soát triệu chứng cũng như tối ưu các bệnh lý kèm theo là rất quan trọng trong hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đinh Thị Thu Hương và cộng sự.** Khuyến cáo 2010 của hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch chi dưới Hội Tim mạch học Việt Nam. 2010; Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh:163 - 192.
2. **Aboyans V et al.** 2017. ESC on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European heart journal. 2018;39 (9):763-816.
3. **Lê Thị Lan Hương và cộng sự.** Khảo sát bệnh động mạch chi dưới bằng chỉ số mắt cá chân – cánh tay trên bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành. Y Học TP Hồ Chí Minh. 2018;22(1)
4. **Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al.** Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. Circulation. 2017;135(3):241-250.
5. **Hassan A, Abugroun A, Daoud H, et al.** Impact of Gender Differences on Outcomes of Peripheral Artery Disease Intervention (from a Nationwide Sample). The American Journal of Cardiology. 2021;141:127-132.
6. **Association AD.** Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes care. 2020;43 (Suppl 1):S98-S110.
7. **Long CA, Mulder H, Fowkes FGR, et al.** Incidence and Factors Associated With Major Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the EUCLID Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. Jul 2020;13(7):e006399. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006399
8. **Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al.** Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. Journal of vascular surgery. 2010;51(5):5S-17S.