

lo lắng đạt 5,49 (SD =±3,31) min 3,8 và max 6 và tổng điểm CLCS là 27,43 (SD =±3,31) cao hơn so với nghiên cứu tại Pakistan đạt 4,78 (SD =±1,75) với min 1 và max 7 và tổng điểm CLCS là 23,92 (SD =±7,68).[2] Và thấp hơn so với nghiên cứu của tại Brazil năm 2012 có tổng điểm CLCS là 25,69 (SD =±9,99).[4]

V. KẾT LUẬN

Điểm trung bình CLCS của người bệnh xơ gan trong nghiên cứu là 4,71 (SD =±0,69). Đặc biệt dấu mệt mỏi của người bệnh xơ gan cần phải được quản lý chặt chẽ hơn vì trong nghiên cứu này điểm số mệt mỏi thấp nhất trong các thành phần điểm của chất lượng cuộc sống người bệnh xơ gan (Mean = 4,26; SD =± 0,94).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Thế Anh, (2019)**. "Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư thanh quản trước và sau phẫu thuật", Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
2. **Parkash, O., Iqbal, R., Jafri, F., Azam, I., & Jafri, W. (2012)**. Frequency of poor quality of life and predictors of health related quality of life in

cirrhosis at a tertiary care hospital Pakistan. BMC research notes, 5, 446. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-446>

3. **Janani, K., Jain, M., Vargese, J., Srinivasan, V., Harika, K., Michael, T., & Venkataraman, J. (2018)**. Health-related quality of life in liver cirrhosis patients using SF-36 and CLDQ questionnaires. Clinical and experimental hepatology, 4(4), 232–239. <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.80124>
4. **Souza, N. P., Villar, L. M., Garbin, A. J., Roviada, T. A., & Garbin, C. A. (2015)**. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. The Brazilian journal of infectious disease: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, 19(6), 590–595. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.08.003>
5. **GBD 2017 Cirrhosis Collaborators (2020)**. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The lancet. Gastroenterology & hepatology, 5(3), 245–266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
6. **WHO (2018)**. **Liver cirrhosis (15+)**, age-standardized death rates by country. Nguồn tài liệu <https://apps.who.int/gho/data/view.main.53420>

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ENDOXAN TÍNH MẠCH LIỀU CAO Ở BỆNH NHÂN LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG ĐỢT CẤP CÓ TỔN THƯƠNG THẬN CÓ THAY THỂ HUYẾT TƯƠNG TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Trần Bích Ngọc¹, Đỗ Gia Tuyền^{1,2}, Nguyễn Gia Bình³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi lâm sàng, xét nghiệm sau điều trị endoxan tính mạch liều cao 6 tháng ở bệnh nhân (BN) lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) đợt cấp có tổn thương thận kết hợp thay thể huyết tương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 55 BN LBĐHT được điều trị từ 10/2014-6/2018 tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch mai. Sau khi thay thể huyết tương 3 lần BN được điều trị bằng endoxan truyền tĩnh mạch liều cao 500mg/kg/m²da hàng tháng trong 6 tháng, kết hợp methylprednisolon. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả, tiền cứu. **Kết quả:** Sau điều trị: điểm SLEDAI giảm từ 24,1±5,5 xuống 11,5±6,1; p<0,00001. Nồng độ kháng thể kháng DsDNA giảm từ 163,9±131,8 xuống 75,3±76,1

IU/ml; p=0,005. Về thận: mức lọc cầu thận (MLCT) đã tăng từ 27,6±20,6 lên 67,6±37,7 ml/p/1,73m²da; p<0,0001. Đáp ứng thận hoàn toàn là 10,9%, đáp ứng không hoàn toàn là 49,1%. **Kết luận:** đây là phác đồ điều trị mang lại hiệu quả, an toàn và có thể áp dụng trong điều kiện của nước ta.

Từ khóa: lupus, thay thể huyết tương, endoxan

SUMMARY

THE OUTCOME OF CONCURRENT TREATMENT WITH 6-MONTH HIGH DOSE INTRAVENOUS ENDOXAN AND PLASMA EXCHANGE FOR LUPUS NEPHRITIS FLARE IN NEPHRO-UROLOGY DEPARTMENT, BACH MAI HOSPITAL

Objectives: evaluate the change in clinical, laboratory in patients with lupus nephritis flare to concurrent treatment with plasma exchange and high dose intravenous endoxan. **Participants:** 55 patients with lupus nephritis flare were given treatment from October 2014 to June 2018 in Bach mai Hospital. The standard regimen includes 3 sessions of plasma exchange, followed by monthly intravenous endoxan (500mg/m² BSA) for 6 months in combination with prolonged steroid. **Methods:** prospective study

¹Trung tâm Thận Tiết niệu-lọc máu, Bệnh viện Bạch mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Bích Ngọc

Email: tranbichngoc76@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.5.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.6.2021

Ngày duyệt bài: 5.7.2021

Outcomes: After 6 months, mean SLEDAI score decreased from 24.1±5.5 to 11.5±6.1 (p < 0.00001). Serum anti ds-DNA antibodies level decreased from 163.9±131.8 IU/mL to 75.3±76.1 IU/mL (p =0.005). Mean eGFR increased from 27.6±20.6 to 67.6±37.7 ml/min/1.73m². Complete renal response was 10.9%, partial renal response 49.1%. **Conclusions:** This treatment was efficient, safe and could be appropriate to apply in Vietnam.

Keywords: lupus nephritis, plasma exchange, cyclophosphamid

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống là một trong các bệnh miễn dịch hay gặp nhất trong các bệnh tự miễn, hay gặp ở người phụ nữ trẻ, và biểu hiện đa cơ quan [1, 2]. Biểu hiện thận thường gặp và cũng là yếu tố tiên lượng nặng. Hiện nay, phác đồ thuốc được khuyến cáo là cyclophosphamid (Endoxan) hoặc mycophenolat mophetil (Cellcept) kết hợp với corticoide liều cao [3]. Ngoài ra, bệnh nhân có thể được lọc bỏ các kháng thể bất thường, giúp cải thiện triệu chứng nhanh và tăng khả năng đáp ứng với thuốc [4]. Tại Việt nam hiện nay chưa có báo cáo đầy đủ về kết quả và tính an toàn của phương pháp điều trị này, do đó kết quả nghiên cứu của chúng tôi sẽ góp phần là sáng tỏ vấn đề trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 55 bệnh nhân LBDHT được lựa chọn theo tiêu chuẩn sau: trên 15 tuổi, có kèm theo tổn thương thận với protein niệu 24h ≥ 500mg, hồng cầu niệu dương tính, có thể có trụ niệu, có thể có suy chức năng thận. Thời gian từ 10/2014 đến 6/2018, tại khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch mai. Bệnh nhân được đánh giá hoạt động lupus theo thang điểm SLEDAI, sinh thiết thận cho BN đủ điều kiện. Sau khi được thay thế huyết tương BN được điều trị bằng thuốc endoxan liều cao truyền tĩnh mạch. Tiêu chuẩn loại trừ là BN đang có nhiễm trùng

Bảng 3.2. Một số thay đổi xét nghiệm sau điều trị endoxan

Đặc điểm lâm sàng	Trước điều trị	Sau truyền endoxan 3	Sau điều trị	p
ANA (+) n(%)	53 (96,4)	45 (81,8)	45 (81,8)	p ₀₋₃ = 0,33; p ₀₋₆ = 0,33 p ₃₋₆ <0,0001
DsDNA(+) n(%)	38 (69,1)	25 (45,5)	24 (43,6)	p ₀₋₃ = 0,03; p ₀₋₆ = 0,009 p ₃₋₆ <0,0001
Protein niệu (g/24h)	9,19 ± 7,71	3,61 ± 2,82	2,55 ± 2,37	p ₀₋₃ <0,0001; p ₀₋₆ <0,0001 p ₃₋₆ =0,004
MLCT ml/ph/1,73m ² da	37,6± 20,6	59,3±29,7	67,6± 37,3	p ₀₋₃ <0,0001; p ₀₋₆ <0,0001 p ₃₋₆ =0,002

Nhận xét: Sau điều trị nồng độ kháng thể kháng DsDNA, protein niệu 24h giảm và MLCT tăng rõ rệt so với trước điều trị, khác biệt có nghĩa thống kê với p<0,0001.

cấp hoặc mạn tính nặng, dị ứng với huyết tương hoặc thuốc cyclophosphamid.

Phương pháp nghiên cứu: Áp dụng phác đồ endoxan truyền tĩnh mạch liều cao 500mg/kg/m² da cơ thể, tháng 1 lần trong 6 tháng liên tục. Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ được hướng dẫn các biện pháp tránh thai, theo dõi tác dụng không mong muốn. Số liệu thu thập được xử lý trên phần mềm Stata 12.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

55 BN trong nghiên cứu, 50 nữ và 5 nam (tỷ lệ 10/1), tuổi trung bình 32,86±10,47, sinh thiết thận 48 BN (4 class III, 38 class IV, 3 class V).

Bảng 3.1. Thay đổi lâm sàng sau điều trị endoxan

Đặc điểm lâm sàng	Trước điều trị n(%)	Sau endoxan lần 3 n(%)	Sau điều trị endoxan 6 lần n(%)
Co giật, đau đầu lupus	9 (16,4)	1 (1,8)	0 (0)
Viêm mạch	4 (7,3)	1 (1,8)	0 (0)
Viêm khớp	17 (30,9)	0 (0)	0 (0)
Ban cánh bướm	27 (49,1)	1 (1,8)	2 (3,6)
Loét niêm mạc	2 (3,6)	0 (0)	0 (0)
Rụng tóc	13 (23,6)	0 (0)	0 (0)
Viêm màng thanh dịch	47(38,2)	2 (3,6)	1 (1,8)
Sốt > 38 độ C	11 (20,0)	0 (0)	0 (0)
SLEDAI	21,4± 5,5	12,9±5,3	11,5±6,1

Nhận xét: Sau điều trị tất cả các triệu chứng theo thang điểm SLEDAI đều thuyên giảm so với trước điều trị, trong đó điểm SLEDAI đã giảm khoảng 10 điểm và sự khác biệt có ý nghĩa với p<0,0001.

Bảng 3.3. Đánh giá mức độ đáp ứng thận sau điều trị

Thời điểm	Đáp ứng thận		
	Hoàn toàn	Không hoàn toàn	Không đáp ứng
Sau endoxan lần 3	5 (9,09)	20 (36,36)	30 (54,55)
Sau điều trị	6 (10,91)	27 (49,09)	22 (40,00)

Nhận xét: Sau điều trị 60% bệnh nhân có đáp ứng thận (đáp ứng hoàn toàn 10,9%; đáp ứng không hoàn toàn 49,1%), 40% bệnh nhân không có đáp ứng.

Bảng 3.4. Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong điều trị endoxan

Tác dụng không mong muốn	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Buồn nôn, nôn trong truyền	15	27,27
Sốt hoặc co giật	2	3,64
Vô kinh sau truyền	5	9,10
Nhiễm khuẩn (viêm phổi/ NKTN/zona)	8	14,55

Nhận xét: Trong quá trình truyền endoxan BN có xuất hiện các triệu chứng nôn, buồn nôn (27,27%), sốt >38 độ (1 BN; 1,82%), co giật (1 BN; 1,82%), nhiễm khuẩn do vi khuẩn (7 BN; 12,72%) gồm viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN), zona thần kinh (1 BN; 1,82%). Sau truyền endoxan xuất hiện vô kinh (9,1%). Không có BN đái máu, xơ phổi, ung thư thứ phát. Không có BN tử vong.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu có 55 BN, nữ/nam là 10/1, tuổi trung bình 32,86±10,47. Sau điều trị hầu hết các biểu hiện lâm sàng đều thuyên giảm, tương tự nhận xét trong các nghiên cứu các tác giả nước ngoài [1, 2]. Bên cạnh đó, mức độ dương tính của kháng thể kháng DsDNA giảm, p<0,0001. Về thận, protein niệu 24h đã giảm dần trong 6 tháng với khác biệt p<0,001; trung bình xuống dưới ngưỡng thận hư làm cho đáp ứng thận tăng dần. Tuy nhiên, đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi 10,9%, thấp hơn một số nghiên cứu khác có thể do có thay đổi về tiêu chuẩn đánh giá về đáp ứng protein niệu [2, 5]. Tỷ lệ có đáp ứng thận gồm đáp ứng hoàn toàn và không hoàn toàn đạt mức 60%, kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu trên thế giới [6, 7]. Bệnh nhân không đáp ứng là 40% với đặc điểm bệnh lupus diễn biến nhiều năm, tổn thương mô bệnh học thận mức độ nặng, điểm mạn tính cao, theo khuyến cáo cần thay đổi phác đồ hoặc phối hợp thêm thuốc [5].

Khía cạnh an toàn về thuốc, nghiên cứu này

thấy ít tác dụng nghiêm trọng phù hợp với khuyến cáo [8]. Hơn nữa, chúng tôi cũng đã áp dụng hướng dẫn sử dụng thuốc như truyền kết hợp với Uromitexan, uống nhiều nước và đi tiểu thường xuyên để tránh chảy máu bàng quang. Bệnh nhân gặp nhiễm khuẩn và zona thần kinh (14,55%), gồm nhiễm khuẩn phổi và nhiễm khuẩn tiết niệu đã được điều trị ổn định. Vô kinh sau điều trị là 9,1%. Các bất thường khác không ghi nhận như xơ phổi, ung thư hay tử vong.

V. KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy sau điều trị bệnh nhân đã cải thiện rõ rệt các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, miễn dịch và chỉ số hoạt động SLEDAI. Trong đó thay đổi về chỉ số SLEDAI, DsDNA giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê. Protein niệu 24h giảm, mức lọc cầu thận tăng sau điều trị có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ đáp ứng thận đạt 60% (đáp ứng hoàn toàn 10,9%, đáp ứng một phần 49,1%), không đáp ứng 40%, tương tự với các nghiên cứu trên thế giới. Thuốc endoxan đường tĩnh mạch liều cao có ít tác dụng không mong muốn và dễ áp dụng cho BN trong điều kiện của nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Liệu, Đ.T.**, Nghiên cứu đối chiếu lâm sàng và mô bệnh học ở bệnh nhân viêm thận do bệnh lupus ban đỏ hệ thống. 2001, Học viện Quân Y: Hà Nội.
2. **Chairat Shayakul, L.O.-a.-y., Phisit Chirawong, et al**, Lupus nephritis in Thailand: Clinicopathologic Findings and Outcome in 569 patients. American Journal of Kidney Diseases, 1995. 26(2): p. 300-307.
3. **Fanourakis A, e.a., 2019** Update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA/EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis, 2020. 79: p. 713-723.
4. **Pagnoux, c.**, Plasma exchange for lupus erythematosus. Transfus Apher Sci, 2007. 36: p. 187-193.
5. **Zihong Liu, H.Z.e.a.**, Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis. A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. doi:10.7326/M14-1030, 2014.
6. **Lewis EJ, H.L., Lan SP, Rohde RD, Lachin JM.**, A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. N Engl J Med., 1992. 326: p. 1373-9.
7. **Leyla Gadakchi, e.a.**, Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Versus Intravenous Pulse Cyclophosphamide as Induction Therapy in Proliferative Lupus Nephritis. Iranian Journal of Kidney Diseases, 2018. Volume 12(5): p. 288-92.
8. **Ramaswamy Subramanian, H.P.**, Vinod Ravindra, Safety of Cyclophosphamide Therapy in Autoimmune Rheumatic Diseases. Indian Journal of Rheumatology, 2019. 14: p. 127-35.