

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
BỘ Y TẾ ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN NGỌC ANH**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GIÁP  
HOẠT TÍNH BẰNG METHYLPREDNISOLONE  
KẾT HỢP AZATHIOPRINE**

Chuyên ngành: Nhân khoa  
Mã số: 62720157

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

TP. Hồ Chí Minh – Năm 2017

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS. LÊ MINH THÔNG

PGS. TS. NGUYỄN THỊ BÍCH ĐÀO

Phản biện 1: GS. TS. NGUYỄN HẢI THỦY

Hội Nội tiết Huế - Việt Nam

Phản biện 2: PGS. TS. PHAN VĂN NĂM

Trường Đại học Y Dược Huế

Phản biện 3: T.S VÕ QUANG MINH

ĐHYD TP. Hồ Chí Minh

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường

Họp tại : ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Vào hồi..... giờ ..... ngày.....tháng..... năm 2017

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Bệnh nhãn giáp (thyroid eye disease) là một biểu hiện ngoài tuyến giáp thường gặp nhất của bệnh Graves, với tần số thay đổi từ 13% - 69%, tùy theo từng nghiên cứu. Bệnh cảnh lâm sàng thường bắt đầu từ pha tiến triển với các biểu hiện: phù mi, phù kết mạc, sung huyết kết mạc, co trợn mí, lồi mắt, liệt vận nhãn hoặc chèn ép thần kinh thị. Pha ổn định, tiếp theo pha tiến triển, là sự thoái lui của quá trình viêm, nhưng các dấu hiệu co trợn mí, lồi mắt, liệt vận nhãn vẫn còn. Những tổn thương này thường gây nên biến dạng về mặt, kèm song thị, hoặc mất thị lực, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, dẫn đến nhu cầu cần thiết phải điều trị.

Điều trị ức chế miễn dịch (Glucocorticoid, các thuốc điều hoà miễn dịch) thường được thực hiện sớm trong pha tiến triển của bệnh. Mục tiêu là khống chế phản ứng viêm tự miễn diễn ra trong hốc mắt, qua đó làm thay đổi tiến trình tự nhiên của bệnh theo chiều hướng tốt hơn: giảm viêm mô mềm, cải thiện thị lực và song thị, giảm co trợn mí và giảm lồi mắt.

Glucocorticoid, thuốc dùng để điều trị bệnh nhãn giáp hơn bốn mươi năm qua, hiện nay vẫn là công cụ chủ yếu. Nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy: Methylprednisolone tĩnh mạch xung có hiệu quả hơn và dung nạp tốt hơn Prednisolone uống. Tuy nhiên, do pha tiến triển thường kéo dài từ 6 – 18 tháng, nên cách dùng Methylprednisolone tĩnh mạch xung, cách quãng, trong 3 tháng hiện hành không kiểm soát hoàn toàn được quá

trình viêm. Khoảng 35 – 55% bệnh nhân vẫn còn viêm sau khi kết thúc liệu trình ban đầu là vấn đề nan giải hiện tại.

Đã có những báo cáo khả quan về việc kết hợp Glucocorticoid với Cyclosporine hay Azathioprine, trong điều trị bệnh nhãn giáp tái viêm, để tăng hiệu quả chống viêm, tăng thời gian điều trị phù hợp với thời gian tiến triển của bệnh, và giảm bớt liều Glucocorticoid.

Azathioprine, thuốc điều hoà miễn dịch thuộc nhóm chống chuyển hoá (Antimetabolite Immunosuppressants), thường được sử dụng an toàn với Methylprednisolone xung trong điều trị xơ cứng rải rác [33], [90], viêm mạch máu Wegener [59]. Vài nghiên cứu đã cho thấy: Azathioprine dung nạp tốt hơn Cyclosporine [10], không gây độc thận và không tác dụng phụ tim mạch [84], giá thành lại rẻ hơn, nên có thể coi nó ưu điểm hơn Cyclosporine.

Trong điều trị bệnh nhãn giáp, sự kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine + Prednisolone + xạ trị [34], hoặc Prednisolone + Azathioprine + xạ trị [35] có tác dụng giảm độ viêm, giảm độ nặng, giảm nhu cầu phẫu thuật phục hồi chức năng hơn 4 lần so với liệu pháp Glucocorticoid đơn thuần. Tuy vậy, liệu sự kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine có tốt hơn Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần trong điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính hay không, đến nay, vẫn còn chưa rõ. Do đó, chúng tôi tiến hành “Nghiên cứu điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính bằng Methylprednisolone tĩnh mạch kết hợp Azathioprine” với các mục tiêu sau:

1. So sánh tính hiệu quả, tính an toàn của liệu pháp kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine với liệu

pháp Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển.

2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm trong điều trị bệnh nhãn giáp như: tuổi, giới, hút thuốc lá, thời gian phát hiện bệnh nhãn giáp, TR-Ab, độ viêm lâm sàng, độ lồi mắt, song thị trước điều trị

## **2. Tính cấp thiết của đề tài**

Hiện nay, tại Việt Nam, Glucocorticoid uống thường được sử dụng để điều trị TED hoạt tính. Chưa có báo cáo nào về hiệu quả của Methylprednisolone tĩnh mạch xung. Hiện tại, vẫn chưa có hướng dẫn điều trị nào được đưa ra đối với những bệnh nhãn giáp hoạt tính không kiểm soát được sau 3 tháng điều trị bằng Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần (MP). Sự kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch với Azathioprine (MP+Aza) có tốt hơn Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần hay không vẫn chưa được làm sáng tỏ. Do vậy, kết quả của nghiên cứu này sẽ cung cấp thông tin để trả lời các câu hỏi trên.

## **3. Những đóng góp mới của luận án**

Luận án đã cung cấp những dữ liệu cho thấy: trong điều trị bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển, cả liệu pháp MP và MP + Aza đều có hiệu quả kiểm soát viêm, cải thiện thị lực, cải thiện vận nhãn, cải thiện song thị, giảm độ rộng khe mi, giảm lồi mắt. Tuy nhiên, liệu pháp MP + Aza kiểm soát viêm, cải thiện vận nhãn, cải thiện song thị tốt hơn MP đơn thuần. Liệu pháp MP + Aza cũng có nhiều tác dụng phụ hơn liệu pháp MP đơn thuần. Hầu hết những tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ và biến mất khi

giảm liều Aza. Kết quả này đã góp phần tăng lựa chọn cho những trường hợp TED hoạt tính có viêm mô mềm nặng, song thị nặng, hạn chế vận nhãn nặng, đe dọa mất thị lực, hoặc với những trường hợp vẫn còn hoạt tính sau 6 tuần điều trị với Glucocorticoid đơn thuần. Đó là có thể dùng kết hợp MP+Aza.

#### 4. **Bố cục của luận án**

Luận án dài 116 trang, bao gồm Đặt vấn đề (2 trang), Tổng quan tài liệu (32 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (24 trang), Kết quả (26 trang), Bàn luận (29 trang), Kết luận 2 trang và Kiến nghị 1 trang. Trong luận án có 33 bảng, 17 hình ảnh và 10 hình phụ lục minh họa, 13 biểu đồ, 5 sơ đồ, 138 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt: 8, tiếng Anh: 130).

## **NỘI DUNG LUẬN ÁN**

### **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Phân loại EUGOGO và điều trị bệnh nhãn giáp**

Năm 2008 EUGOGO đã giới thiệu 1 phân loại mới dựa vào khái niệm “độ viêm” lâm sàng và “độ nặng”.

**Độ viêm:** là khái niệm dùng để xác định pha hoạt tính (active) và pha bất hoạt (inactive) của bệnh nhãn giáp. Hiện nay người ta dùng thang đo độ hoạt tính của Mourits: (bảng 1.2)

Bảng 1.2: Thang đo độ viêm lâm sàng (CAS)

	Triệu chứng	Điểm
Đau	Đau tự nhiên sau hậu nhãn cầu.	1
	Đau khi cố gắng liếc mắt.	1
Đỏ	Đỏ mi mắt.	1
	Đỏ kết mạc.	1
Sung	Phù mi mắt.	1
Phù	Phù kết mạc	1
	Sung đỏ nếp gấp kết mạc góc trong	1

Ghi chú: Mỗi dấu hiệu, nếu có, cho 1 điểm. Tổng cộng 7 điểm, nếu CAS  $\geq 3$  gọi là pha tiến triển. CAS: Clinical Activity Score.

**Độ nặng:** của bệnh nhãn giáp được phân loại dựa vào mức độ của các triệu chứng: lồi mắt, co trợn mí, viêm mô mềm, hạn chế vận nhãn, song thị, tổn thương giác mạc, tổn thương thần kinh thị.

Bảng 1.3: Phân độ nặng của bệnh nhãn giáp theo EUGOGO

### Phân độ nặng của bệnh nhãn giáp theo EUGOGO

#### 1. Bệnh nhãn giáp đe dọa mất thị lực gồm:

- Bệnh thần kinh thị do rối loạn chức năng tuyến giáp (Dysthyroid Optic Neuropathy: DON).
- Lồi mắt nặng đe dọa loét giác mạc (NOSPECS 5).

**Điều trị DON:** Glucocorticoid tĩnh mạch xung, sau 2 tuần không đáp ứng: phẫu thuật giảm áp hốc mắt.

#### 2. Bệnh nhãn giáp trung bình - nặng: có ít nhất một trong các dấu hiệu:

- Co trợn mí  $\geq 2$ mm.
- Viêm mô mềm  $\geq$  trung bình; (NOSPECS  $\geq 2b$ )

- 
- Lòii mắt  $\geq 3\text{mm}$  (so với mắt bình thường cùng chủng tộc, giới) (NOSPECS  $\geq 3\text{a}$ )
  - Song thị theo hướng hoặc hằng định (NOSPECS  $\geq 4\text{b}$ )

**Điều trị:** dù không bị đe dọa mất thị lực, nhưng mắt bệnh ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống cần phải xem xét khả năng điều trị ức chế miễn dịch (với thể hoạt tính) hoặc phẫu thuật (giảm áp hóc mắt, phẫu thuật lé, phẫu thuật mi) nếu cần, với thể bất hoạt.

### 3. Bệnh nhãn giáp nhẹ nếu:

- Co trợn mí  $< 2\text{mm}$ .
- Viêm mô mềm nhẹ.
- Lòii mắt  $< 3\text{mm}$  (so với mắt bình thường cùng chủng tộc, giới)
- Song thị thoáng qua hoặc không song thị.

**Điều trị:** dấu chứng mắt chỉ ảnh hưởng nhẹ đến chất lượng cuộc sống, chưa đến mức xem xét điều trị ức chế miễn dịch hoặc phẫu thuật. Chỉ nhỏ nước mắt nhân tạo, uống selenium  $100\mu\text{g}/\text{ngày}$  trong 6 tháng và theo dõi.

---

## 1.2. Điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính

Hiện nay, điều trị bệnh nhãn giáp vẫn dựa chủ yếu vào tính ức chế miễn dịch không đặc hiệu của Glucocorticoid trong pha hoạt tính và phẫu thuật trong pha bất hoạt.

Glucocorticoid đường tĩnh mạch hiệu quả hơn đường uống. Tuy nhiên, về liều lượng, cách dùng, đến nay, chưa có phác đồ tối ưu nào được xác định. Người ta thường dùng Methylprednisolone, liều cho mỗi lần truyền là  $250\text{mg}$  hoặc



500mg hoặc 1000mg (pha với 100ml glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch chậm trong 1 – 2 giờ), trong 3 ngày liên tiếp, hoặc cách ngày, hoặc cách tuần. Thời gian điều trị thông thường là 12 – 16 tuần. Tổng liều từ 4,5 – 12g, tuy nhiên hiện nay người ta khuyến cáo không nên quá 8g.

### **1.3. Hạn chế của Methylprednisolone đơn thuần và giải pháp kết hợp**

Dù sử dụng cách nào thì hiệu quả của Glucocorticoid đơn liệu pháp cũng chỉ đạt từ 50 – 80% lên độ viêm, 38% lên độ nặng. Có khoảng 35% đến 55% bệnh nhân vẫn còn hoạt tính sau khi kết thúc 12 tuần điều trị. Xử lý thế nào đối với những trường hợp này? Nhiều chuyên gia đã cho ý kiến, chủ yếu dựa vào kinh nghiệm rằng, hoặc bổ sung thêm 1 liệu trình Glucocorticoid (uống, tĩnh mạch), hoặc dùng liệu pháp kết hợp (Glucocorticoid + Xạ trị + Azathioprine hay Cyclosporine) hoặc thử nghiệm các thuốc điều trị trúng đích, ví dụ Rituximab.

Ở nước ta, đến nay, cũng chưa có nghiên cứu nào điều trị bệnh nhân giáp hoạt tính bằng Methylprednisolone tĩnh mạch xung đơn thuần hay kết hợp. Do vậy, trong điều trị bệnh nhân giáp hoạt tính, nhu cầu kết hợp Methylprednisolone với các thuốc điều hoà miễn dịch, đặc biệt, đối với Azathioprine, để tăng hiệu quả kiểm soát viêm mà khỏi phải tăng thêm liều Glucocorticoid để tránh tác dụng phụ của nó là cần thiết.

## **Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả những người bị bệnh nhãn giáp hoạt tính mức độ trung bình – nặng và đe dọa mất thị lực đến khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt Tp HCM từ tháng 3 năm 2011 đến tháng 9 năm 2014.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh**

bao gồm những bệnh nhân TED hoạt tính trung bình-nặng, hoặc DON, không có các tiêu chí loại trừ.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn loại trừ**

Loại trừ các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, và bệnh nhân có một trong các vấn đề sau:

- Tuổi < 20 hoặc > 65.
- Có thai hoặc chuẩn bị có thai
- Đái tháo đường không kiểm soát được (HbA1c > 7%).
- Tăng huyết áp không kiểm soát được (huyết áp tâm thu  $\geq$  140mmHg và hoặc huyết áp tâm trương  $\geq$  90mmHg)
- Bệnh van tim, suy tim, nhồi máu cơ tim nặng.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- Có bất thường chức năng gan, thận [ALT > (40 – 100U/L); Creatine > (120 – 180mM/L); Anti-HCV, HBsAg dương tính.
- Bạch cầu < 4.000; Tiểu cầu < 150.000; Hb < 10g/dl.
- Lao đang điều trị; HIV/AIDS; Loãng xương.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng, có nhóm chứng, so sánh kết quả điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính trung bình – nặng và DON:

- Nhóm MP (26 bệnh): Methylprednisolone tĩnh mạch xung đơn thuần
- Nhóm MP + Aza (26 bệnh): Methylprednisolone tĩnh mạch xung kết hợp uống Azathioprine.

### 2.2.2. Quy trình điều trị.

#### 2.2.3.1. Điều trị.

- *Nhóm MP*: Điều trị với Methylprednisolone 500mg (pha với 100l glucose 5%) truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút, trong 3 ngày liên tiếp (gọi là 1 chu kỳ). Liệu trình điều trị gồm 4 vòng, mỗi vòng cách nhau 1 tháng. Tổng liều là 6g.
- *Nhóm MP + Aza*: Điều trị kết hợp: liều lượng và đường dùng Methylprednisolone như nhóm MP, nhưng đồng thời phối hợp Azathioprine uống 2mg/kg/ngày trong 6 tháng.
  - + Đối với những bệnh nhân có biểu hiện chèn ép thần kinh thị, sau vòng đầu tiên, nếu không đáp ứng tiếp tục vòng thứ 2, sau đó dùng prednisolone uống liều 40mg/ ngày giảm dần 10mg mỗi 2 tuần. Nếu thị lực không cải thiện sau 2 tuần, chuyển phẫu thuật giảm áp.
  - + Đối với những bệnh nhân khi kết thúc 4 vòng MP mà vẫn còn hoạt tính, tiếp tục dùng thêm prednisolone uống. Liều khởi đầu 40mg/ ngày, giảm dần 5- 10mg mỗi 2 tuần.

### 2.2.3.2. Điều chỉnh liều và tiêu chí ngưng điều trị

Điều chỉnh liều lượng: Dựa vào công thức máu và xét nghiệm chức năng gan, thận. Tiêu chí ngưng điều trị bao gồm: Tác dụng phụ xảy ra ở mức độ 3, 4 theo CTCAE; bệnh nặng hơn sau 3 tháng điều trị; bệnh nhân không đồng ý điều trị tiếp.

## 2.2.4. Đánh giá kết cục (outcomes)

### 2.2.4.1. Tính hiệu quả

- + *Hiệu quả trên độ hoạt tính*: đánh giá qua so sánh: Tỷ lệ kiểm soát hoạt tính trung bình trong 12 tháng; (2) Thời gian kiểm soát hoạt tính trung bình và (3) điểm hoạt tính trung bình
- + *Hiệu quả trên độ nặng*: được đánh giá tại các thời điểm 6 tháng, 12 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị. Các biến số về độ nặng bao gồm: độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị, thị lực.

*Bảng 2.3: Tiêu chuẩn cải thiện độ nặng của EUGOGO.*

<i><b>Biến số</b></i>	<i><b>Thay đổi yêu cầu</b></i>
Độ rộng khe mi	$\geq 2$ mm
Lồi mắt	$\geq 2$ mm
Song thị	$\geq 1$ mức độ
Vận nhãn	$\geq 15$ độ ít nhất trong 1 hướng
Thị lực	Cải thiện $\geq 2$ dòng của bảng Snellen

### 2.2.4.2. Tính an toàn:

Tác dụng phụ (TDP) của 2 nhóm được chia thành 5 mức độ theo tiêu chí thuật ngữ chung cho TDP (CTCAE) và được so sánh về: (1) Tổng số người bị TDP; (2) Tổng số lượt TDP; (3) Tần số

TDP độ 3, độ 4; (4) Các trường hợp ngưng điều trị vì TDP; (5) Tần số, tỉ lệ các TDP thường gặp

### Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Mô tả đặc điểm của 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của 2 nhóm trước điều trị được mô tả qua bảng 3.1. Theo đó, 2 nhóm tương đồng về tuổi, giới, độ hoạt tính, độ nặng, hút thuốc, TR-Ab trước điều trị.

*Bảng 3.1: Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của 2 nhóm trước điều trị*

<i>Đặc điểm</i>	<i>MP</i> <i>n = 26</i>	<i>MP+Aza</i> <i>n = 26</i>	<i>P</i>
Tuổi, năm: Tr.b (Đlc)	47,5 (9)	45 (13)	0,51 <sup>c</sup>
Giới nữ: n (%)	13 (50%)	13 (50%)	1,0 <sup>a</sup>
T.gian cường giáp, tháng: Tr.v(IQR)	12 (117)	12 (27)	0,7 <sup>d</sup>
Thời gian TED, tháng: Tr.vị (IQR)	5 (9)	4 (6)	0,7 <sup>d</sup>
Hút thuốc lá: n (%)	13 (50%)	9 (34,6%)	0,26 <sup>a</sup>
TSH $\mu$ IU/mL: Tr.vị (IQR)	0,50 (1,68)	0,39 (1,67)	0,28 <sup>d</sup>
FT <sub>4</sub> , ng/dl: Tr.vị (IQR)	1,19 (0,88)	1,35 (4,1)	0,28 <sup>d</sup>
FT <sub>3</sub> pg/mL: Tr.vị (IQR)	3,20 (1,33)	2,69 (1,86)	0,06 <sup>d</sup>
TR-Ab, IU/L: Tr.vị (IQR)	7,85 (7,0)	6,24	0,94 <sup>d</sup>

		(13,6)	
CAS, điểm : Tr.vị (IQR)	4 (2)	4 (1,75)	0,67 <sup>d</sup>
Tỉ lệ hoạt tính	100%	100%	-
Độ rộng khe mi, mm: Tr.b (Đlc)	11 (1)	12 (1)	0,47 <sup>c</sup>
Lỗi mắt, mm: Tr.b (Đlc)	19 (4)	20,5 (3,3)	0,63 <sup>c</sup>
Vận nhãn, độ: Tr.b (Đlc)	256 (30)	240 (45)	0,22 <sup>c</sup>
Liên tục	3 (11,5%)	2 (7,7%)	
Song thị Theo hướng	6 (23,1%)	8 (30,8%)	0,72 <sup>a</sup>
Từng lúc	6 (23,1%)	5 (19,2%)	
Tổn thương giác mạc: ca	0	2	
DON: ca, n (%)	6 (23%)	7 (26,9%)	0,34 <sup>a</sup>
Thị lực (thập phân)	0,2 (0,3)	0,1 (0,3)	0,59 <sup>d</sup>

*Ghi chú: DON: dysthyroid optic neuropathy; Tr.b (Đlc): Trung bình (độ lệch chuẩn); Tr.vị (IQR): Trung vị (IQR); (a):  $\chi^2$  test; (c) t test; (d) Mann-Whitney U test.*

### 3.2. So sánh kết quả điều trị của MP và MP+Aza

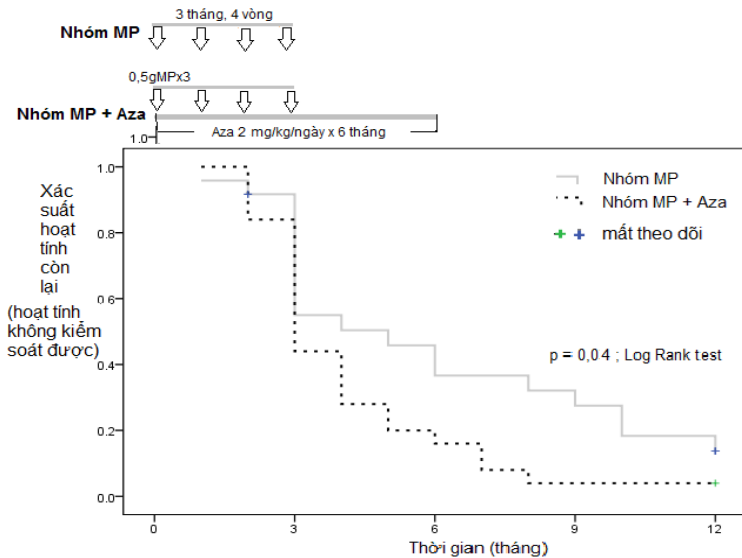
#### 3.2.1. Kết quả trên độ viêm

##### 3.2.1.1. Tỉ lệ kiểm soát viêm

Tỉ lệ kiểm soát viêm = 1 – tỉ lệ không kiểm soát được. Theo đó, xác suất viêm tích tụ còn lại trong tháng thứ 6 là 38% ở nhóm MP và 16% ở nhóm MP + Aza. Nghĩa là: tỉ lệ KSHT lần lượt là 62% và 84%. Tính tương tự, tỉ lệ KSHT lúc 12 tháng của nhóm MP và MP + Aza lần lượt là 86% và 59%.

Bảng 3.2: Bảng ước tính xác suất viêm tích tụ còn lại

	Tháng thứ	Số ca bất hoạt tích tụ	Số ca hoạt tính còn lại	Tỉ lệ hoạt tính tích tụ còn lại	Sai số chuẩn
MP	3	10	12	0,55	0,10
	<b>6</b>	13	8	<b>0,38</b>	0,10
	12	18	3	0,14	0,07
MP +	3	14	11	0,44	0,10
Aza	<b>6</b>	21	4	<b>0,16</b>	0,07
	12	24	0	0,04	0,03



Biểu đồ 3.2: Biểu đồ Kaplan – Meier so sánh tỉ lệ viêm không kiểm soát được của nhóm MP và MP+Aza theo thời gian

Biểu đồ Kaplan – Meier (biểu đồ 3.2) so sánh tỉ lệ kiểm soát viêm của nhóm MP và MP + Aza trong toàn bộ thời gian 12 tháng. Theo đó, Tỉ lệ hoạt tính không kiểm soát được của nhóm điều trị bằng MP cao hơn tỉ lệ của nhóm điều trị bằng MP 1,73 lần, (HR: Harzard Ratio = 1,73; KTC : khoảng tin cậy: 95%: 0,92 – 3,22). Sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ, tỉ lệ này là 3,3 (HR = 3,3; KTC 95%: 1,29 – 8,51; p= 0,01; xem bảng 3.12, trang 81).

3.2.1.2. *Thời gian kiểm soát viêm trung bình:* của nhóm MP và nhóm MP + Aza lần lượt là  $6,1 \pm 0,8$  và  $4,1 \pm 0,4$  (tháng), khác biệt có ý nghĩa (p = 0,04; Log-rank test).

### 3.2.2. Kết quả trên độ nặng

Hiệu quả trên độ nặng đối với: độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị, thị lực, được so sánh trong bảng 3.6.

*Bảng 3.6: So sánh tỉ lệ cải thiện độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị của nhóm MP và nhóm MP + Aza sau điều trị*

	Nhóm MP	Nhóm MP + Aza	p <sup>a</sup>
<b>Độ rộng khe mi: n (%)</b>			
- 6 tháng	3 (11,5)	8 (30,8)	0,09
- 12 tháng	5 (19,2)	12 (46,1)	0,08
<b>Lồi mắt: n (%)</b>			
- 6 tháng	8 (30,8)	12 (46,2)	0,25
- 12 tháng	7 (26,9)	12 (46,2)	0,1
<b>Vận nhãn: n (%)</b>			
- 6 tháng	8 (30,8)	17 (65,4)	<b>0,01</b>



- 12 tháng	8 (30,8)	18 (69,2)	<b>0,00</b>
<b>Cải thiện song thị: n (%)</b>			
- 6 tháng	7 (26,9)	16 (61,5)	<b>0,01</b>
- 12 tháng	8 (30,7)	17 (65,3)	<b>0,01</b>
<b>Thị lực*: n (%)</b>			
- 2 tuần	7(63,6)	9 (81,8)	0,10
- 6 tháng	-	10 (90,9)	-
<b>Cải thiện TES: n (%)</b>			<b>0,01</b>
- 12 tháng	12 (46,2)	22 (84,6)	

*Ghi chú: <sup>(a)</sup>:  $\chi^2$  test. TES: Total eye score: tổng điểm mắt. \*Chi nhóm DON (MP: 11 mắt & MP+Aza: 11 mắt.). Nhóm MP sau 2 tuần có 7/11 mắt (63,6%) cải thiện thị lực; sau 6 tháng, mắt theo dõi 6 mắt (3 ca), chỉ còn 5mắt, trong đó 3 mắt cải thiện. Nhóm MP+Aza: sau 2 tuần có 9/11 mắt (81,8%) cải thiện; sau 6 tháng, có 10/11(90,9%) mắt cải thiện.*

### **3.2.3. So sánh biến chứng của MP và MP+Aza**

Biến chứng điều trị được so sánh ở các bảng 3.9; 3.10; 3.11.

Bảng 3.9 cho thấy, số người bị tác dụng phụ (TDP) trong nhóm MP + Aza là 14 (53,8%), cao hơn số người bị biến cố trong nhóm MP là 8(30,7 %), tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,09$ ). Tổng số lượt TDP của nhóm MP+Aza (30) cũng cao hơn nhóm MP (17). Tuy nhiên, cả 2 nhóm, không có trường hợp nào có TDP nặng trở lên ( $\geq$  độ 3). Mỗi nhóm đều có 1 trường hợp phải ngưng điều trị vì biến chứng viêm loét dạ dày tá tràng mức độ 2, bệnh nhân từ chối điều trị tiếp.

*Bảng 3.9: So sánh các chỉ số TDP chung của nhóm*

<b>Biểu chứng</b>	<b>Nhóm MP</b>	<b>Nhóm MP + Aza</b>	<b>p</b>
Số người bị TDP: n (%)	8 (30,7)	14 (53,8)	0,09
Tổng số lượt TDP: n	17	30	
Ngưng điều trị vì TDP: n (%)	1(4,0)*	1 (4,0)*	
TDP $\geq$ độ 3	0 (0)	0 (0)	

*Bảng 3.10: Tác dụng phụ trên công thức máu và chỉ số sinh hoá*

<b>TDP trên xét nghiệm máu và sinh hóa</b>	<b>Nhóm MP</b>	<b>Nhóm MP + Aza</b>	<b>Ghi chú *</b>
Giảm Bạch cầu: n	Độ 1 0	2	3.500/mm <sup>3</sup>
			3.800/mm <sup>3</sup>
Tăng ALT: n	Độ 1 0	2	60 ; 80 U/L
	Độ 2 0	1	130 U/L
Tăng AST: n	Độ 1 0	2	43; 72 U/L
	Độ 2 0	1	130 U/L
Tăng Creatinine: n	Độ 1 0	1	134mM/L
Tăng đường máu: n	Độ 1 1	0	150mg%

*Bảng 3.11: So sánh các tác dụng phụ thường gặp khác*

<b>Các TDP khác</b>	<b>Nhóm MP</b>	<b>Nhóm MP + Aza</b>	<b>p</b>
Dạ dày tá tràng, n(%)	Độ 1	1 (3,8)	1 (3,8)

	Độ 2	2 (7,7)	4 (15,4)
Đặc điểm Cushing n(%)	Độ 2	3 (11,5)	2 (7,7)
Mất ngủ, n(%)	Độ 1	3 (11,5)	2 (7,7)
Đánh trống ngực, n(%)	Độ 1	3 (11,5)	2 (7,7)
Rụng tóc, n(%)	Độ 1	0 (0)	3 (11,5)
Buồn nôn, n(%)	Độ 1	0 (0)	1(3,8)
Tăng nhãn áp		4 (15,4)	5 (19,2)

### 3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm

*Bảng 3.12: Mô hình COX ước tính ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đến kết quả kiểm soát hoạt tính*

	HR	KTC 95%	p
Tuổi (năm)	0,95	0,91 – 1	0,05
Giới (nam/nữ)	2,3	0,68 – 7,84	0,18
Hút thuốc lá (có/không)	1,98	0,61 – 6,39	0,25
Thời gian phát hiện tổn thương mắt (tháng)	1,01	0,98 – 1,05	0,49
TR-Ab (IU/L)	1,00	0,97 – 1,04	0,86

CAS (điểm)	<b>0,45</b>	0,26 – 0,77	<b>0,00</b>
Độ lồi mắt (mm)	1,16	0,91 – 1,47	0,23
Song thị (có / không)	0,66	0,42 – 1,05	0,08
Nhóm (MP/MP+Aza)	<b>3,31</b>	1,29 – 8,51	<b>0,01</b>

Theo đó, nhóm MP có tỉ lệ hoạt tính không kiểm soát được tính chung 12 tháng cao hơn nhóm điều trị bằng MP + Aza là 3,3 lần. Khác biệt có ý nghĩa thống kê, ( $p = 0,01$ ). Ngoài ra, bệnh nhân có CAS cao hơn 1 điểm (trước điều trị) thì tỉ lệ hoạt tính không kiểm soát sau điều trị sẽ giảm 2,2 lần.

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Tính hiệu quả của MP và MP + Aza.

#### 4.2.1. Hiệu quả lên độ viêm

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ kiểm soát hoạt tính (đạt bất hoạt) sau 6 tháng của nhóm MP và nhóm MP + Aza lần lượt là 63% và 84%. Điều này có nghĩa là vẫn còn 37% ở nhóm MP và 16% ở nhóm MP + Aza vẫn còn ở trạng thái hoạt tính, cần được điều trị. Nhìn chung trong 12 tháng, tỉ lệ còn hoạt tính, của nhóm MP cao hơn nhóm MP + Aza 3,3 lần sau khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ. Chúng tôi cũng tìm được thời gian đạt bất hoạt trung bình khi điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính bằng MP đơn thuần là 6,1 tháng, dài hơn có ý nghĩa so với thời gian 4,1 tháng khi điều trị bằng MP + Aza ( $p = 0,04$ ).

Các nghiên cứu trên thế giới (bảng 4.1) cho thấy: tỉ lệ bệnh nhân bất hoạt sau 1 liệu trình điều trị đối với

Methylprednisolone tĩnh mạch đơn liệu pháp, thay đổi từ 45% - 80%, tùy theo liều lượng từng xung, khoảng cách giữa các xung, tổng liều... Và, so với kết quả của chúng tôi là phù hợp

*Bảng 4.1: So sánh hiệu quả của các loại Methylprednisolone đơn liệu pháp*

<b>Tác giả</b>	<b>Năm công bố</b>	<b>Liệu pháp</b>	<b>% bất hoạt sau 6 tháng</b>
Van Geest & Cs	2008	4 x 500 ivMP <sup>3</sup>	67%
Roy & Cs [111]	2015	4 x 500 ivMP <sup>3</sup>	80%
Tembe & Cs [119]	2010	1 x 1000 ivMP <sup>3</sup> + Pred	75%
	2012	12 x 250 ivMP <sup>1</sup>	45%
Bartalena & Cs		12 x 540 ivMP <sup>1</sup>	65%
		12 x 830 ivMP <sup>1</sup>	60%
Vannucchi & Cs	2014	16 x 500 ivMP <sup>1</sup>	70%
		16 x 830 ivMP <sup>1</sup>	70%
Anh & Cs (MP)	2015	4 x 500 ivMP <sup>3</sup>	63%
		4 x 500 ivMP <sup>3</sup> + Az	84%

MP+Aza

*Ghi chú: 4 x 500 ivMP<sup>3</sup> : Methylprednisolone 500mg tĩnh mạch x 3 ngày liên tiếp, lặp lại 4 lần, mỗi lần cách nhau 1 tháng.*

Ở nhánh điều trị MP + Aza kết hợp, tỉ lệ bất hoạt sau 6 tháng điều trị của nhánh dùng MP + Aza trong nghiên cứu này là 84%, cao hơn tỉ lệ 63% ở nhánh dùng MP đơn thuần, và cũng cao hơn tỉ lệ (thay đổi từ 45 – 80%) của các nghiên cứu khác với liệu pháp MP đơn thuần.

#### 4.2.2. Hiệu quả trên độ nặng

Sau 6 tháng điều trị, mặc dù giữa nhóm MP + Aza và nhóm MP không có sự khác biệt về cải thiện độ rộng khe mi, về giảm độ lồi mắt. Tuy nhiên, nhóm dùng MP + Aza tốt hơn nhóm dùng MP về mức độ cải thiện vận nhãn (65,4% so với 30,8%), cũng như mức độ cải thiện song thị (61,5 so với 26,9%). Khác biệt này có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng (bảng 3.6).

So với các nghiên cứu khác, tỉ lệ cải thiện lồi mắt, độ rộng khe mi, vận nhãn và song thị của chúng tôi ở nhánh MP+Aza cũng cao hơn, trong khi nhánh MP đơn thuần lại có sự tương đồng (bảng 4.3)

*Bảng 4.3: So sánh tỉ lệ cải thiện độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị giữa các nghiên cứu.*

Tác giả	Liệu pháp	Tỉ lệ cải thiện sau 6 tháng			
		khe mi	Lồi mắt	Vận nhãn	Song thị
Kahaly	12x500MP <sup>1</sup>	-	60	46	46*
Bartalena	12x250MP <sup>1</sup>	23	32	21	-
& Cs	12x500MP <sup>1</sup>	19	20	26	-
(2012) [20]	12x830MP <sup>1</sup>	19	21	46	-
Beleslin	6x500MP <sup>2</sup>	68	44	-	42

Chalvaszit & Cs (2014)	1x500MP <sup>1</sup> +Pred+Aza+xạ					65
Anh & cS (2015)	4x500MP <sup>3</sup> 4x500MP <sup>3</sup> +Aza	11,5 30,8	30,8 46,2	30,8 65,4	26,9 61,5	

*Ghi chú: ivMP: Methylprednisolone tĩnh mạch; Pred: prednisolone; Aza:*

- *Hiệu quả trên thị lực*

Hiệu quả lên thị lực của nghiên cứu này của nhánh điều trị MP+Aza là 90% nhất quán với tỉ lệ đã được báo cáo của Meyer và Claridge (100%), cao hơn các tác giả điều trị với liệu pháp MP tĩnh mạch đơn thuần: từ 39% - 77,8%. Sự khác biệt về kết quả cải thiện và bảo tồn thị lực của trong các nghiên cứu, ngoài yếu tố kết hợp MP + Aza + Prednisolone, có thể còn phụ thuộc vào liều lượng, thời gian mà MP được dùng.

### 4.3. Tính an toàn

Trong nghiên cứu này, ngoài những biến chứng thông thường kể trên, không có biến chứng nào mới lạ xuất hiện. Các biến cố thường gặp do Methylprednisolone tĩnh mạch xung như Cushing, đánh trống ngực, đau thượng vị, khó ngủ, tăng nhãn áp gặp đều ở cả 2 nhóm với tần số thấp (bảng 3.10). Tổng số người bị biến cố trong nhóm MP + Aza là 14 (53,8%), cao hơn so với số người bị biến cố trong nhóm MP 8 (30,7%), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa ( $p = 0,09$ ). Tần suất biến chứng cao hơn này chủ yếu là do tác dụng phụ của Azathioprine như giảm bạch

cầu nhẹ, rụng tóc. Nhóm MP + Aza có 2 ca phải ngưng điều trị: 1 vì biến chứng viêm dạ dày tá tràng, 1 do mệt mỏi khó chịu. Nhóm MP cũng có 1 ca ngưng điều trị vì viêm dạ dày tá tràng. Ở nhóm MP + Aza có 1 ca tăng men gan nhẹ (ASAT: 78, ALAT 99) vào tháng thứ 6, 1 ca tăng creatinine nhẹ, 2 ca giảm bạch cầu nhẹ. Tất cả đều trở về bình thường khi giảm liều Azathioprine còn 50mg/ngày sau 1 tháng. Không có nhóm nào xảy ra biến cố nặng. Riêng biến cố tăng nhãn áp thường xảy ra trong quá trình truyền MP và tất cả đều kiểm soát được với thuốc hạ nhãn áp.

#### **4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kiểm soát hoạt tính**

Phân tích hồi qui COX cho thấy, nhóm điều trị bằng MP đơn thuần có nguy cơ không kiểm soát được hoạt tính cao gấp 3,3 lần nhóm điều trị bằng MP + Aza (HR = 3,3; p= 0,01; bảng 3.10). Ngoài ra, mặc dù tất cả các bệnh nhân trước điều trị đều ở pha hoạt tính (CAS  $\geq$  3), nhưng mức độ nặng của CAS cũng được tìm thấy là yếu tố ảnh hưởng thêm vào hiệu quả kiểm soát hoạt tính. Bệnh nhân tăng 1 điểm CAS thì tỉ lệ hoạt tính còn lại (hoạt tính không kiểm soát được) giảm đi 2,2 lần (bảng 3.11). Nghĩa là, bệnh nhân có điểm CAS càng cao (càng viêm nhiều) thì tỉ lệ kiểm soát hoạt tính càng tốt.

Kết quả này cũng nhất quán với kết quả Kahaly [72], và của Roy trong 1 báo cáo mới đây [111]. Một bệnh nhân ở thể viêm, sung huyết, nhất là đến sớm thì rất đáp ứng với Glucocorticoid so với 1 bệnh nhân không phải thể viêm, hoặc viêm ít và đến muộn. Các yếu tố khác như: giới tính, tuổi, hút thuốc lá, mức TR-Ab trong máu, điều trị bằng  $^{131}\text{I}$ , độ nặng và độ hoạt tính của bệnh nhân trước khi điều trị, trong mô hình này,



không thấy ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê. Lý do cho vấn đề này có thể do đây là một thử nghiệm phân bố ngẫu nhiên, nên các yếu tố nguy cơ phân bố đồng đều giữa 2 nhóm.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu điều trị bệnh nhân giáp giai đoạn tiên triển bằng cách so sánh tính hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp MP + Aza với MP chúng tôi rút ra những kết luận sau:

### 1. Hiệu quả điều trị

#### 1.1. Tính hiệu quả

Cả 2 liệu pháp MP và MP + Aza đều có hiệu quả trong kiểm soát hoạt tính. Tuy nhiên, MP + Aza có hiệu quả hơn MP. Sau 6 tháng, nhóm MP có 63%, nhóm MP+Aza có 84% được kiểm soát viêm. Thời gian kiểm soát viêm trung bình của liệu pháp MP là 6 tháng, của MP+Aza là 4 tháng.

Cả 2 liệu pháp MP và MP + Aza đều có hiệu quả trong cải thiện vận nhãn (30 so với 65 %), cải thiện song thị (26 so với 61%), giảm độ rộng khe mi (11 so với 30%), giảm lồi mắt (30 so với 46%). Tuy nhiên, liệu pháp MP + Aza có hiệu quả hơn MP trong cải thiện vận nhãn và cải thiện song thị. Tỷ lệ cải thiện thị lực của MP+Aza là 77%.

#### 1.2. Tính an toàn

Cả 2 liệu pháp MP và MP + Aza trong nghiên cứu này đều có những tác dụng phụ như: Viêm loét dạ dày tá tràng, đặc điểm Cushing, mất ngủ, đánh trống ngực ở mức độ nhẹ và trung bình với tần số thấp (< 5). Không có tác dụng phụ nào ở mức độ nặng.

Liệu pháp MP + Aza có thêm những tác dụng phụ mà MP đơn thuần không có như: tăng men gan, giảm bạch cầu, rụng tóc với tỉ lệ  $\leq 11\%$ . Tất cả những TDP này đều ở mức nhẹ và biến mất khi điều chỉnh liều lượng Azathioprine.

**2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kiểm soát hoạt tính:** là phương thức điều trị và độ viêm lâm sàng trước điều trị.

Điều trị bằng MP đơn thuần có tỉ lệ viêm không kiểm soát được sau 12 tháng cao hơn điều trị kết hợp MP + Aza 3,3 lần.

Cứ tăng 1 điểm CAS trước điều trị, thì tỉ lệ viêm không kiểm soát được giảm 2,2 lần.

### **KIẾN NGHỊ**

1. Liệu pháp kết hợp MP + Aza nên được cân nhắc sử dụng đối với những trường hợp bệnh nhân giáp hoạt tính có: viêm mô mềm nặng, kết hợp song thị và hạn chế vận nhãn nặng, hoặc có đe dọa mất thị lực, đặc biệt, với những trường hợp đáp ứng kém hoặc không đáp ứng sau 6 tuần điều trị bằng liệu pháp MP đơn thuần.
2. Tiếp tục nghiên cứu so sánh hiệu quả cải thiện, bảo tồn thị lực, và nhu cầu phẫu thuật giảm áp của 2 liệu pháp MP và MP + Aza với cỡ mẫu lớn hơn.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN  
QUAN  
ĐẾN ĐỀ TÀI ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Nguyễn Ngọc Anh, Lê Minh Thông, Nguyễn Thị Bích Đào (2015). “Đặc điểm lâm sàng và kháng thể kháng thụ thể TSH của nhóm người bệnh nhãn giáp bình giáp”. *Tạp Chí Y Học Tp. HCM*, tập 18 (1), tr 240 – 245.
2. Nguyễn Ngọc Anh, Lê Minh Thông, Nguyễn Thị Bích Đào (2015). “Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính bằng Methylprednisolone kết hợp azathioprine”. *Tạp Chí Y Học Tp. HCM*, tập 18 (1), tr 246 – 250.