

HIỆU QUẢ THẢI SẮT TRONG ĐIỀU TRỊ Ở TRÉ EM MẮC β THALASSEMIA TẠI BỆNH VIỆN AN GIANG

Trang Thanh Minh Châu, Trương Thị Mỹ Tiên, Huỳnh Thị Cẩm Nhung,
Huỳnh Thị Phương Lan và Nguyễn Ngọc Rạng
Khoa Nhi Bệnh viện Đa khoa trung tâm An giang

Tóm tắt:

Bệnh β thalassemia là bệnh lý thiếu máu di truyền thường gặp nhất tại Việt nam. Truyền máu và thải sắt liên tục là phương pháp điều trị chủ yếu hiện nay. Mục đích của nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của việc thải sắt với mô hình 3-4 lần/tuần ở bệnh nhi mắc thalassemia. **Thiết kế nghiên cứu:** đoàn hệ tương lai một nhóm. **Địa điểm:** khoa Nhi Bệnh viện An giang. **Đối tượng:** 17 bệnh nhi (12 nam, 5 nữ) tuổi trung bình: 9.4 ± 2.6 , thời gian điều trị trung bình 8.7 ± 1.9 tháng, thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2008 đến tháng 8/2009. **Phương pháp nghiên cứu:** Thải sắt bằng Deferoxamin liều 25-35mg/kg truyền dưới da trong 10 giờ/ngày, 3-4 lần/tuần kết hợp với truyền máu khi hemoglobin < 9gm/dl. **Kết quả:** Lượng ferritin huyết thanh giảm dần sau mỗi 2 tháng điều trị: 4693 ± 3326 , 4308 ± 2745 , 3978 ± 2609 và 3749 ± 2261 ng/ml ($F=4.94$; $p=0.018$). Men gan trước và sau điều trị lần lượt là AST: 77 ± 20 và 56 ± 26 UI/L ($p=0.013$); ALT 83 ± 23 và 56 ± 31 UI/L ($p=0.009$). Nhóm bệnh nhi tuân thủ điều trị có lượng ferritin huyết thanh giảm nhiều hơn ($1773 \pm SE:603$) so với nhóm không tuân thủ ($206 \pm SE:271$). **Kết luận:** Mô hình thải sắt bằng Deferoxamin 3-4 lần/tuần có hiệu quả để điều trị thalassemia đồng thời giúp bệnh nhi dễ tuân thủ với điều trị.

Abstract:

β thalassemia is the most common hereditary disease causing anemia in Vietnam. The mainstay of supportive care for the anemic patient with β thalassemia is blood transfusion and the use of chelation. The aim of this study is to assess the therapeutic modalities of chelation with 3-4 times a week in pediatric patients with β thalassemia.

Study design: prospective cohort

Setting: Pediatric ward of An giang general hospital

Subjects: 17 patients (male 12, female 5), mean age: 9.4 ± 2.6 years old, mean time of therapy: 8.7 ± 1.9 months (from August 08 to August 09)

Chelation with deferoxamine 25-35mg/kg subcutaneous perfusion continuously within 10hrs/day, 3-4 times/week combined with blood transfusion as hemoglobin drops to below 9gm/dl.

Results: Serum ferritin level gradually decreased after 2-month intervals: 4693 ± 3326 , 4308 ± 2745 , 3978 ± 2609 and 3749 ± 2261 ng/ml ($F=4.94$; $p=0.018$). Transaminase level (AST)

before and after treatment was 77 ± 20 and 56 ± 26 UI/L ($p=0.013$) respectively and ALT was 83 ± 23 and 56 ± 31 UI/L ($p=0.009$) respectively. Ferritinemia was more pronounced decrease in patient group with adherence well to therapy ($1773\pm SE:603$ ng/ml vs. $206\pm SE:271$ ng/ml). Conclusion: The therapeutic modalities of chelation with deferoxamine 3-4 times per week is not only effective in treatment but also help the patients with β thalassemia adherent well to therapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Ở Việt Nam tỉ lệ người mang gen β thalassemia thay đổi từ 1,5%-25% tùy theo chủng tộc. [1]. Mỗi năm tại BV Nhi đồng 1 TP Hồ Chí Minh có khoảng 800-1000 bệnh nhi đến khám và điều trị [2]. Theo thống kê của Bệnh viện An giang, số bệnh nhi đến khám và điều trị thalassemia ở khoa Nhi khoảng 200 lượt/năm [3].

Cho đến hiện nay điều trị chủ yếu bệnh β thalassemia vẫn là truyền máu và thải sắt. Thải sắt sớm giúp giảm ứ đọng sắt ở tim, gan và các cơ quan khác giúp cải thiện chức năng tim, phòng ngừa xơ gan và tăng tuổi thọ của bệnh nhi mắc β thalassemia [4,5,6].

Deferoxamine là thuốc thải sắt kinh điển, ít tác dụng phụ nhưng sự tuân thủ điều trị khó khăn vì phải truyền dưới da từ 10-12 giờ mỗi đêm, 5-7 lần mỗi tuần hoặc tối thiểu là 250 lần truyền mỗi năm [4].

Mục đích của nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả việc thải sắt bằng deferoxamine với phác đồ 3 lần mỗi tuần trên bệnh nhi mắc β thalassemia đang điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện An giang.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Đối tượng: gồm các bệnh nhi mắc β thalassemia được chẩn đoán bằng điện di hemoglobin và có lượng ferritin máu > 1000 ng/ml, tuổi từ 3-14 điều trị tại khoa Nhi bệnh viện An giang.

Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ tương lai một nhóm

Cách tiến hành: Các bệnh nhi được thăm khám tổng quát gồm cân, đo chiều cao và ghi nhận các dấu hiệu lâm sàng: da xạm, thiếu máu, gan lách to, tim phồng, thị giác, thính giác, xương khớp. Làm các xét nghiệm tế bào và công thức máu, hemoglobin máu, men gan (AST, ALT), chức năng thận (Urea, creatinin), lượng ferritin huyết thanh

Phác đồ điều trị: Bệnh nhi được truyền dưới da Deferoxamine (DESFERAL) 15-25mg/kg, 3 lần vào thứ 6, 7 và chủ nhật mỗi tuần, mỗi lần truyền dưới da trong 10 giờ. Kết hợp với truyền máu khi bệnh nhân có hemoglobin < 9 g/dL.

Theo dõi các tai biến do thuốc: phản ứng toàn thân, phản ứng tại chỗ tiêm. Định kỳ mỗi 2 tháng thử lại ferritin máu và men gan. Khám định kỳ phát hiện các biến chứng do deferoxamine như giảm thị lực, thính lực hoặc giảm tăng trưởng.

Tuân thủ điều trị được định nghĩa khi trẻ bệnh được thải sắt ≥ 3 lần/tuần

Xử lý thống kê: Dùng phần mềm SPSS 13.0 để xử lý thống kê. Dùng phép kiểm T Student để so sánh 2 trung bình, các biến không có phân phối chuẩn (AST, ALT, ferritin máu) được chuyển thành log trước khi thực hiện phép kiểm T hoặc dùng phép kiểm phi tham số Mann Whitney. Dùng phân tích ANOVA cho thí nghiệm tái đo lường (repeated measures) trong mô hình hồi qui tuyến tính tổng quát, dùng hiệu chỉnh Greenhouse-Geisser nếu phương sai và hiệp biến không đồng nhất (Mauchly's test of sphericity <0.7) để kiểm định sự giảm ferritin theo thời gian điều trị. Các test thống kê có ý nghĩa khi $p<0,05$.

KẾT QUẢ:

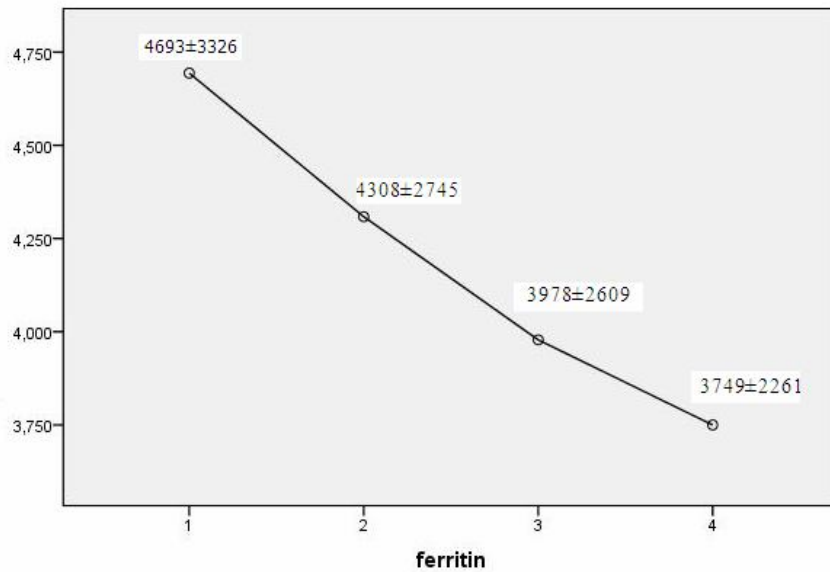
Tổng cộng có 17 bệnh nhi gồm 12 nam 5 nữ, tuổi trung bình 9.4 ± 2.6 tuổi (nhỏ nhất 4; lớn nhất 13 tuổi), Cân nặng trung bình: $21,9 \pm 5,6$ kg (nhẹ nhất: 13kg; nặng nhất: 38,5kg) và chiều cao trung bình 121 ± 13 cm (thấp nhất: 90cm; cao nhất 130cm). Thời gian điều trị trung bình: $6,8 \pm 1,9$ tháng (ngắn nhất: 3.3; dài nhất: 10 tháng) Các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.

Lâm sàng và Xét nghiệm	Giá trị
Gan to	15 (88%)
Lách to	
Đã cắt lách	3 (17%)
Độ 1-2	6 (35%)
Độ 3-4	8 (47%)
Số bạch cầu /mm ³	8057 ± 4057 (9320-23000)
Số BC đa nhân trung tính	3934 ± 1930 (1314-9890)
Urea ($\mu\text{mol/L}$)	$4,0 \pm 1,5$ (1,8-7,3)
Creatinine (mmol/L)	$59,1 \pm 22,9$ (26,0-94,0)
AST (UI/L)	80 ± 25 (27-120)
ALT (UI/L)	83 ± 28 (18-119)
Hemoglobin (mg/dl)	$6,8 \pm 1,9$ (3.3-10.0)
Ferritine (ng/ml)	4693 ± 3326 (1346-12869)

* Các số liệu trong ngoặc đơn là tỉ lệ % hoặc trị số nhỏ nhất và lớn nhất của mỗi thông số

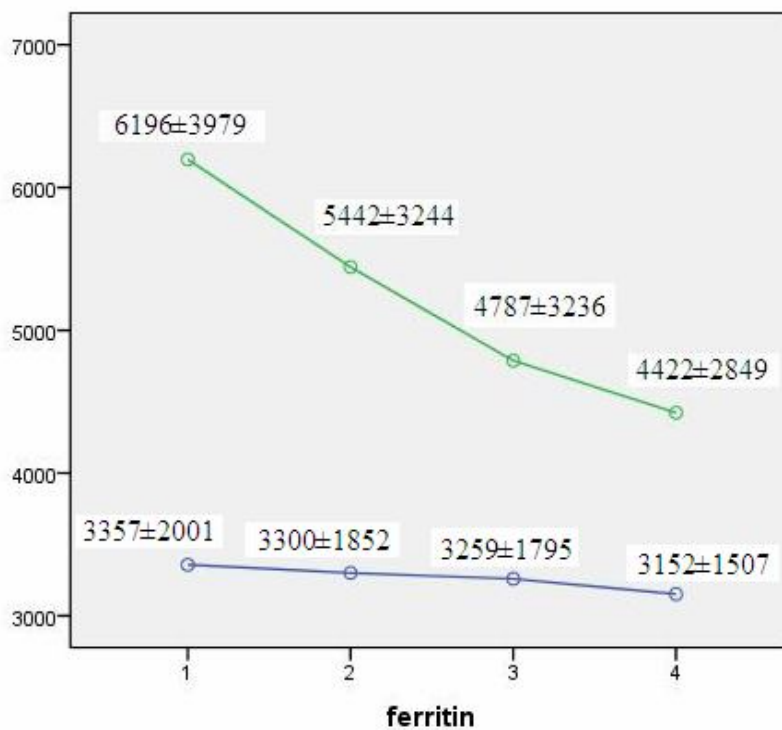
Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình của 17 bệnh nhân tại thời điểm 0, 2, 4 và 6 tháng được trình bày ở biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Nồng độ ferritin huyết thanh (ng/ml) tại 4 thời điểm (0,2,4 và 6 tháng)

Nhận xét: Nồng độ ferritin huyết thanh giảm dần sau mỗi 2 tháng với $F=4,944$ và $p=0.018$.

So sánh giữa lượng ferritin sau 6 tháng giữa nhóm tuân thủ và không tuân thủ điều trị được trình bày trong biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Lượng ferritin tại 4 thời điểm (0, 2, 4 và 6 tháng) của 2 nhóm

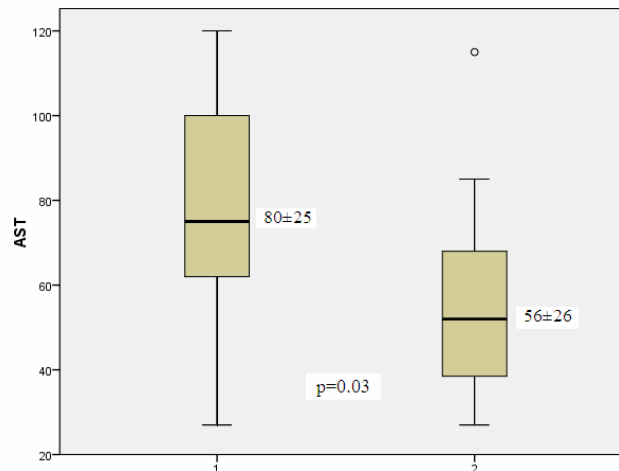
Ghi chú: Nhóm tuân thủ (đường ở trên); nhóm không tuân thủ (đường ở dưới)

Nhóm tuân thủ điều trị (n=8) có lượng ferritin trung bình cao hơn ($6196 \pm 3979 \text{ ng/ml}$) lúc khởi đầu điều trị so với nhóm không tuân thủ (n=9) ($3357 \pm 2001 \text{ ng/ml}$). Sau 6 tháng điều trị lượng ferritin huyết thanh nhóm tuân thủ giảm nhiều hơn so với nhóm không tuân thủ điều trị, nhưng sự khác biệt chưa có nghĩa thống kê ($p=0,140$)

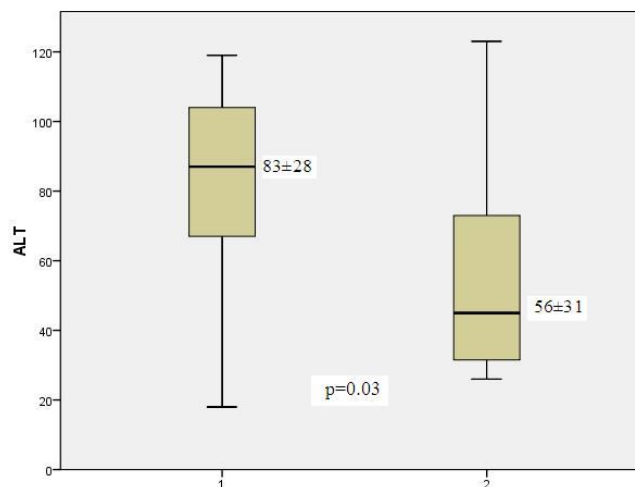
Tai biến điều trị: Không có trường hợp nào bị tai biến điều trị toàn thân, chỉ có 3 trường hợp có phản ứng viêm nhẹ tại chỗ tiêm.

Khám mắt: có 1 em bị hoàng điểm sậm màu với thị lực 9/10. Khám tai: có 1 em bị giảm thính lực do giảm tiếp nhận (độ 1). Cả 17 em đều có chức năng thận bình thường. Có 6/17 (35,3%) có chiều cao thấp hơn và 5/17 (29,4%) có cân nặng thấp so với tuổi..

Trị số men gan AST, ALT trước và sau điều trị được trình bày trong biểu đồ 3 và 4.



Biểu đồ 3. Trị số AST (UI/L) trước và sau điều trị ($p=0,03$)



Biểu đồ 4. Trị số ALT (UI/L) trước và sau điều trị ($p=0,03$)

BÀN LUẬN:

Việt nam là một trong những nước có tỉ lệ mang gen β -thalassemia khá cao [1], nhưng chúng ta chưa có con số thống kê cụ thể về số bệnh nhi mắc β thalassemia có biểu hiện lâm sàng thiếu máu, tăng ferritin máu cần được chữa trị. Tại Bệnh viện An giang nhiều năm trước đây vẫn tiếp nhận điều trị bệnh nhi β thalassemia nhưng chủ yếu chỉ truyền máu, không có các thuốc thải sắt, nên hiệu quả điều trị kém. Trong những năm gần đây nhờ có đầy đủ trang bị như máy tiêm truyền và thuốc thải sắt Desferal (cung cấp bởi Bảo hiểm Y tế) vì vậy số bệnh nhi được điều trị bằng deferoxamine tăng dần. Tuy nhiên việc tuân thủ điều trị khó khăn vì bệnh nhi phải truyền dưới da liên tục 10 giờ/ngày trong 5 ngày/1 tuần làm ảnh hưởng sinh hoạt bình thường và việc học hành của trẻ. Vì vậy, chúng tôi áp dụng mô hình điều trị 3 lần/tuần trong những ngày trẻ nghỉ học (thứ 6, thứ 7, chủ nhật) và thử đánh giá hiệu quả của việc thải sắt và sự hồi phục chức năng của các cơ quan. Kết quả cho thấy lượng ferritin giảm dần sau mỗi 2 tháng và sau thời gian điều trị ($6,8 \pm 1.9$ tháng) lượng ferritin giảm khoảng 30 % so với lượng ferritin trước khi điều trị (từ 4693 ± 3326 xuống còn 3749 ± 2261 ng/ml). Theo tổng hợp nhiều công trình nghiên cứu của tác giả Mourad và cộng sự (2003) dùng Desferal có hoặc không có kết hợp thuốc thải sắt đường uống thì lượng ferritin máu giảm khoảng 30-40% so với trị ban đầu sau 6-12 tháng điều trị. Cụ thể nhóm chỉ truyền Desferal sau 12 tháng điều trị, lượng ferritin giảm từ 5506 ± 635 ng/ml xuống còn 3998 ± 604 ng/ml. Mức giảm ferritin của nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự với mức giảm này.

Nghiên cứu này còn nhiều hạn chế vì chúng tôi không đủ điều kiện để theo dõi sự hồi phục của chức năng tim, cũng không đo được lượng sắt trong gan qua sinh thiết, tuy nhiên theo dõi lượng men gan định kỳ chúng tôi thấy sau 6 tháng điều trị lượng men gan (AST, ALT) trở về gần mức bình thường (AST= 56 ± 26 ; ALT: 56 ± 31 UI/L) có thể do lượng sắt tích tụ trong gan đã được cải thiện.

So sánh với nhóm tuân thủ và không tuân thủ (điều trị không liên tục hoặc không đủ 3 lần/tuần), mặc dù lượng ferritin nhóm không tuân thủ giảm rất ít sau 6 tháng điều trị so với nhóm tuân thủ, tuy nhiên nhóm không tuân thủ có lượng ferritin trung bình trước điều trị thấp. Lượng ferritin máu ở nhóm tuân thủ giảm nhiều hơn so với nhóm không tuân thủ nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,14$).

Chúng tôi không trình bày chi tiết lượng máu cần truyền mỗi tháng cho mỗi bệnh nhân trong nghiên cứu này, nhưng có nhận xét chung lượng máu cần truyền giảm dần sau 6 tháng điều trị nhờ hiệu quả của việc thải sắt.

Các bệnh nhi đều dung nạp tốt với Desferal chưa thấy các tai biến xảy ra chỉ có 3 trường hợp có phản ứng viêm nhẹ tại chỗ tiêm, có 1 trường hợp giảm thính lực nhẹ mà chúng tôi chưa xác định được là do tác dụng phụ của deferoxamine hoặc trẻ đã bị giảm thính giác

trước khi điều trị; có 1 trường hợp giảm thị lực 9/10 có thể do tích tụ chất sắt ở hoàng điểm hơn là do tác dụng phụ của deferoxamine. Có 6/17 (35,3%) em có chiều cao thấp so với tuổi và 5/17 (29,4%) có cân nặng thấp so với tuổi [8], nói chung tỉ lệ này không cao hơn nhiều so với mức suy dinh dưỡng trong cộng đồng.

Tóm lại, với thời gian điều trị trung bình $6,8 \pm 1,9$ tháng cho 17 bệnh nhi mắc β thalassemia với một mô hình điều trị thải sắt 3 lần mỗi tuần, giúp các em dễ tuân thủ điều trị, giảm đáng kể lượng ferritin máu và cũng đã có hiệu quả bước đầu cải thiện tình trạng sức khỏe và nâng cao chất lượng cuộc sống cho các em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Svasti ML, Hieu TM, Munkongdee T, Winichagoon P, Van Be T, Van Binh T, Fucharoen S. Molecular analysis of beta-thalassemia in South Vietnam. *Am J Hematol.* 2002 Oct;71(2):85-8.
2. Lâm Thị Mỹ. 2009. Website BV Nhi Đồng I: <http://www.nhidong.org.vn/Default.aspx>
3. Thống kê hàng năm tình hình bệnh tật và tử vong của Bệnh viện An giang.
4. Rund D. and Rachmilewitz E.2000. New trends in the treatment of b-thalassemia. *Critical Reviews in Oncology:Hematology* 33 (2000) 105–118
- 5.Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997 Feb 1;89(3):739-61.
6. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2003 Apr;121(1):187-9.
7. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol.* 2006 May;85(5):315-9.
8. Hằng số sinh học người Việt nam thập kỷ 90. Bộ Y tế Việt nam, 2002.