



ISSN 1859 - 1663

JPM **4 (1069)**
2018

TẠP CHÍ Y HỌC THỰC HÀNH

JOURNAL OF PRACTICAL MEDICINE



Năm thứ sáu ba Số 4 (1069) 2018. Bộ Y tế xuất bản và phát hành hằng tháng
The 63rd year No. 4 (1069) 2018. Ministry of health publishes and releases monthly

Bộ trưởng Bộ Y tế

Tổng Biên tập

PGS. TS. Nguyễn Thị Kim Tiến

Phó Tổng Biên tập

TS. Nguyễn Vĩnh Hưng

Thư ký Tòa soạn

Ths. Bùi Nam Trung

Ban Biên tập:

GS. TS. Lê Ngọc Trọng
GS. TS. Ngô Quý Châu
GS. TS. Hà Văn Quyết
GS. TSKH. Nguyễn Văn Dịp
GS. TSKH. Hà Huy Khôi
GS. TS. Trần Đức Thọ
GS. TS. Nguyễn Việt Tiến
GS. TS. Nguyễn Anh Trí
PGS. TS. Ngô Văn Toàn
PGS. TS. Nguyễn Quốc Tuấn
PGS. TS. Phan Văn Tường
PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Liên
PGS. TS. Lương Ngọc Khuê
PGS. TS. Trần Quý Tường
PGS. TS. Phạm Thúc Hạnh
TS. Vũ Văn Du
TS. Nguyễn Bảo Ngọc

Trình bày:

Nguyễn Thái, Hải Yến

Tòa soạn: 138A Giảng Võ - HN

ĐT: 04.38460728; 04.37368092

Fax: 04.38464098;

E-mail: info@yhth.vn

Banbientap@yhth.vn

Website: www.yhth.vn

Văn phòng đại diện phía Nam

109A Pasteur - Quận 1, TP. HCM

* Giấy phép số: 108/GP-BVHTT

Cấp ngày 29-3-2001

ISSN 1859-1663

* Giấy phép sửa đổi, bổ sung
thăng ra 2 kỳ

số: 256/GP-SĐBS-GPHĐBC

ngày 7/6/2004

* In tại: Công ty TNHH Thương mại
Dịch vụ In và Quảng cáo Phong Linh

* In xong và nộp lưu chiểu 4/2018

Giá 50.000đ

- TRẦN LAN ANH,
NGUYỄN THỊ QUYÊN,
NGUYỄN MINH SƠN,
LÊ VINH GIANG ⇒ Tỷ lệ tăng huyết áp ở người dân từ 40 tuổi trở lên và một số yếu tố liên quan tại huyện Văn Yên tỉnh Yên Bái năm 2016 3
- NGUYỄN THỊ THANH
HUYỀN,
NGUYỄN THU HƯƠNG,
NGUYỄN THỊ HƯƠNG BÌNH ⇒ Thực trạng nhiễm sán lá nhỏ tại một số điểm nghiên cứu của hai tỉnh Bình Định và Bắc Giang, giai đoạn 2016 - 2017 7
- LÊ VIỆT ÁNH,
TRẦN NGÂN HÀ,
VŨ ĐÌNH HÒA,
NGUYỄN DUY TÂN,
LÊ DOÃN TRÍ,
BẠCH QUỐC KHÁNH,
NGUYỄN HOÀNG ANH ⇒ Tầm soát tổn thương gan do hóa chất ở bệnh nhân bệnh máu ác tính tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 11
- LÊ THANH THỦY ⇒ Khảo sát tình hình kê đơn sử dụng thuốc điều trị ngoại trú cho bệnh nhân dịch vụ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 16
- NGUYỄN THỊ KIM QUYÊN ⇒ Một số yếu tố liên quan đến sự hiểu biết của bà mẹ dân tộc ít người về bệnh tiêu chảy ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Khoa Nhi Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk 20
- PHẠM BÌNH NGUYỄN,
VŨ TRƯỜNG KHANH,
ĐÀO VĂN LONG ⇒ Giá trị phương pháp nội soi phóng đại có nhuộm màu crystal violet trong chẩn đoán polyp đại trực tràng 22
- NGUYỄN BẢO NGỌC,
NGUYỄN THỊ HÒA,
ĐỖ MINH SINH ⇒ Thực trạng chất lượng môi trường nước mặt tại làng nghề tái chế nhôm Bình Yên tỉnh Nam Định 27
- ĐẬU THỊ HẰNG ⇒ Mối liên quan chỉ số abi với tổn thương động mạch vành và tai biến mạch não 29
- NGUYỄN THỊ HỒNG
NGUYỄN ⇒ Biện pháp xây dựng phong cách làm việc theo tư tưởng Hồ Chí Minh cho điều dưỡng viên Khoa Khám bệnh ở Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 31
- NGUYỄN KHÁNH LONG,
NGUYỄN ĐÌNH PHÚC,
HOÀNG PHONG MỸ ⇒ Bước đầu đánh giá thay đổi phần mềm khuôn mặt nhìn nghiêng sau phẫu thuật chỉnh hình đẩy lùi xương hàm dưới trên bệnh nhân sai khớp cắn loại III 34
- HOÀNG THỊ VÂN LAN,
NGUYỄN THỊ THU HƯƠNG,
ĐỖ THỊ TUYẾT MAI,
NGUYỄN THỊ THU HƯỜNG ⇒ Thực trạng kiến thức, hành vi về phòng bệnh còi xương do thiếu vitamin D của bà mẹ có con dưới 12 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi tỉnh Nam Định 37
- PHẠM THỊ HƯƠNG LEN,
NGUYỄN LÊ TUẤN ANH,
NGUYỄN THÙY LINH,
LÊ THỊ HƯƠNG ⇒ Tình trạng dinh dưỡng và biến chứng sau phẫu thuật trên bệnh nhân phẫu thuật đường tiêu hóa tại khoa ngoại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2016-2017 39
- ĐỖ THỊ BÍCH NGỌC,
NGUYỄN THỊ THANH MAI,
HÀ THỊ HUYỀN,
BÙI NGỌC LAN ⇒ Khảo sát tình trạng lo âu ở cha mẹ có con mắc bệnh ung thư tại Bệnh viện Nhi Trung ương 42

phương hướng thực hiện dự án phòng chống giun sán Quốc gia đến năm 2010", *Báo cáo Hội nghị khoa học toàn quốc chuyên ngành SR-KST-CT, giai đoạn 2001-2005, tập II*, tr. 7-12.

5. Ngô Văn Thanh, Vũ Hồng Cường và Nguyễn Văn Đề (2014), "Thực trạng nhiễm sán lá truyền qua cá nước ngọt ký sinh trên người tại 4 xã ven biển huyện Nga Sơn, Thanh Hóa, năm 2013", *Báo cáo Hội nghị Khoa học Nghiên cứu sinh lần thứ XX*, Hà Nội, tr. 138 - 139.

6. Phan Thị Vân, Bùi Ngọc Thanh (2013), *Sán lá lây truyền qua cá tại Việt Nam*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, 87 tr.

7. Cai X. Q., Yu H. Q., Bai J. S. et al (2012), "Development of a TaqMan based real-time PCR assay for detection of *Clonorchis sinensis* DNA in human stool samples and fishes", *Parasitol Int.*, 61(1), pp. 183-186.

8. De Nguyen Van (2004), "Fish-borne trematodes in Vietnam", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 35(Supple 1), pp. 299-301.

9. Giboda M. et al (1991), "Current status of food-borne parasitic zoonoses in Laos", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 22, pp. 56-61.

10. Keiser J., Utzinger J., (2009), "Food-Borne Trematodiasis", *Clinical Microbiology Reviews*, 22(3), pp. 466-483.

11. Lun Z. R., Gasser R. B., Lai D. H. et al (2005), "Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China", *Lancet Infect Dis.*, 5(1), pp. 31-41.

12. Sithithaworn P., Haswell-Elkins M. (2003), "Epidemiology of *Opisthorchis viverrini*", *Acta Trop.*, 88(3), pp. 187-194.

13. Sithithaworn P., Andrews R. H., De N. V. et al (2012), "The current status of opisthorchiasis and clonorchiasis in the Mekong Basin", *Parasitology international*, 61(1), doi. 10.1016/j.parint.2011.08.014.

14. Toledo R., Esteban J. G. (2016), "An update on human echinostomiasis", *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 110(1), pp. 37-45.

15. Waikagul J., Thaeckham U., (2014), *Approaches to Research on the Systematics of Fish-Borne Trematodes*, Elsevier Science, 130p.

16. Young-Il Jeong, Hee-Eun Shin, Sang-Eun Lee, Hyeng-Il Cheun, Jung-Won Ju, Jung-Yeon Kim, Mi Yeoun Park, Shin-Hyeong Cho (2016), "Prevalence of *Clonorchis sinensis* infection among Residents along 5 Major Rivers in the Republic of Korea". *Korean J. Parasitol.* Vol.54, No.2: 215-219

TẦM SOÁT TỔN THƯƠNG GAN DO HÓA CHẤT Ở BỆNH NHÂN BỆNH MÁU ÁC TÍNH TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

LÊ VIỆT ÁNH¹, TRẦN NGÂN HÀ², VŨ ĐÌNH HÒA², NGUYỄN DUY TÂN³,
LÊ DOẢN TRÍ³, BẠCH QUỐC KHÁNH³, NGUYỄN HOÀNG ANH²
¹Bệnh viện Đại học Quốc gia Hà Nội, ²Trường Đại học Dược Hà Nội
³Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tầm soát biến cố bất lợi trên gan thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng trên bệnh nhân bệnh máu ác tính sử dụng hóa chất và phân tích đặc điểm biến cố bất lợi trên gan nghi ngờ do hóa chất trên những bệnh nhân có bất thường chức năng gan. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hồi cứu. Ca tổn thương gan được lựa chọn theo Quy tắc Hy (Hy'law). Thang RUCAM được sử dụng để đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan. **Kết quả và kết luận:** Có 23 bệnh nhân nghi ngờ gặp tổn thương gan do hóa chất trên tổng số 112 bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường, chiếm tỷ lệ 20,5%, tương ứng 1,1% tổng số bệnh nhân bệnh máu ác tính nhập viện mới năm 2016. Cytarabin, filgrastim, hydroxyurea, mercaptopurin là các thuốc được ghi nhận có liên quan đến tổn thương gan nhiều nhất. Tổn thương gan phần lớn ở mức độ nặng và đe dọa tính

mạng, thường xuất hiện trong vòng 1 tháng, đa số bệnh nhân không xác định được thời gian hồi phục. Nghiên cứu cho thấy một tỷ lệ không lớn nhưng cần lưu ý tổn thương gan do hóa chất, từ đó góp phần đánh giá và đưa ra hướng xử trí phù hợp ở đối tượng bệnh nhân này.

Từ khóa: Tổn thương gan, hóa chất điều trị ung thư, bệnh máu ác tính.

SUMMARY

CHEMOTHERAPY-INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Purpose: This study revised data of new patients with haematological malignancies at National Institute of Hematology and Blood Transfusion to determine incidence of chemotherapy-induced liver injuries from laboratory database and the descriptions of chemotherapy-induced liver injuries. **Subject and methods:** Descriptive-retrospective study. Using liver lab tests data, Hy'law cases were defined by patterns of elevated liver laboratory tests suggestive of drug-induced liver injuries (DILI). RUCAM scale was used to Assess DILI causality. **Results and conclusion:** Of 112 patients with abnormal liver lab tests, 23 suspected

Chịu trách nhiệm: Lê Việt Anh
Email: anhlv.pharma@gmail.com
Ngày nhận: 05/2/2018
Ngày phân biên: 08/3/2018
Ngày duyệt bài: 28/3/2018
Ngày xuất bản: 25/4/2018

chemotherapy-induced liver injuries (20.5%) case were identified. The incidence DILI by chemotherapy among new diagnosed patients with haematological malignancies in 2016 was 23/2132 (1.1%). The most common drug relate to liver injury was cytarabine, filgrastim, hydroxyurea, mercaptopurin. Most of cases were defined as serious and life-threatening, with lag time of less than one month and the time to be resolved was unidentified for the most of patients. The study has suggested a low incidence of chemotherapy-induced liver injuries, thereby contributing to the evaluation and appropriate management in these patients.

Keywords: liver injury, chemotherapy, haematological malignancies.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư máu hay còn gọi là bệnh máu ác tính là một loại ung bướu ác tính thường gặp, chiếm 5% tỷ lệ phát bệnh ung thư. Đến nay, hóa chất vẫn là một lựa chọn đầu tay trong điều trị ung thư máu. Bên cạnh đảm bảo hiệu quả điều trị một trong những vấn đề được quan tâm nhất trong việc sử dụng hóa chất là độc tính trên người bệnh ung thư, trong đó có tổn thương gan do thuốc. Việc phát hiện tổn thương gan trên lâm sàng thường dễ bị bỏ sót, triệu chứng có khi không đặc hiệu hoặc bị che lấp, khi phát hiện thì thường đã tổn thương nặng. Vì vậy, việc phát hiện và đánh giá tổn thương gan thông qua các chỉ số cận lâm sàng được coi là phương pháp hữu hiệu có độ nhạy cao và được áp dụng rộng rãi trên thế giới[1].

Để phát hiện và làm rõ mối quan hệ giữa sử dụng hóa chất điều trị ung thư với các biến cố bất lợi trên gan xuất hiện trên người bệnh ung thư máu, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Tầm soát biến cố bất lợi trên gan thông qua kết quả xét nghiệm chức năng gan trên bệnh nhân bệnh máu ác tính sử dụng hóa chất và phân tích đặc điểm biến cố bất lợi trên gan nghi ngờ do hóa chất trên những bệnh nhân có bất thường chức năng gan tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh án của bệnh nhân mới được chẩn đoán lần đầu mắc bệnh máu ác tính có sử dụng hóa chất tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương trong năm 2016. Lựa chọn các bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bao gồm aspartate aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), bilirubin toàn phần (TBL).

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, các xét nghiệm AST, ALT, TBL được truy xuất từ phần mềm lưu trữ dữ liệu kết quả xét nghiệm cận lâm sàng trên phần mềm xét nghiệm của viện. Thông tin từ bệnh án được lấy theo mẫu phiếu thu thập thông tin bao gồm: Các thông tin hành chính, xét nghiệm enzym gan và các giá trị xét nghiệm khác, diễn biến lâm sàng và các thuốc bệnh nhân sử dụng trong thời gian nằm viện.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân nhập viện mới từ 01/01/2016 đến 31/12/2016 được chẩn đoán mắc

bệnh máu ác tính có xét nghiệm chức năng gan AST, ALT, TBL.

- Định nghĩa tổn thương gan: bệnh nhân có ALT (hoặc AST) > 3N và TBL > 2N. Trong đó N là giới hạn trên bình thường[2]

- Tiêu chuẩn bổ sung: loại những bệnh nhân đã có tổn thương gan ở thời điểm nhập viện.

- Quy trình tầm soát:

Tại khoa Dược: Từ danh sách bệnh nhân nhập viện mới từ ngày 01/01/2016 đến ngày 31/12/2016, lọc danh sách bệnh nhân có bệnh máu ác tính theo mã Phân loại quốc tế về bệnh tật 10 (ICD 10). Lấy thông tin xét nghiệm ALT, AST, TBL của bệnh nhân trong vòng 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện. Sau đó, tiến hành tầm soát dựa trên định nghĩa tổn thương gan, tiêu chuẩn bổ sung.

Tại phòng lưu trữ hồ sơ bệnh án: Thu thập bệnh án, truy xuất thông tin, tiếp tục sàng lọc đối tượng bệnh nhân có điều trị hóa chất theo thông tin từ bệnh án.

Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan: Nghiên cứu sử dụng thang RUCAM cập nhật năm 2015 để đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan xảy ra trên bệnh nhân [3]. Mỗi thuốc nghi ngờ sẽ được cho điểm theo 7 tiêu chí: thời gian bắt đầu dùng thuốc/ngừng thuốc, diễn biến ALT/ALP (Alkaline Phosphatase) sau ngừng thuốc, yếu tố nguy cơ, thuốc dùng đồng thời, nguyên nhân khác có thể gây tổn thương gan, thông tin về tổn thương gan do thuốc được ghi nhận trong y văn, diễn biến của tổn thương gan khi tái sử dụng thuốc nghi ngờ (nếu có). Căn cứ vào tổng điểm của 7 tiêu chí để quy kết mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan theo 5 mức: “chắc chắn là DILI” (≥9 điểm), “có khả năng là DILI” (6-8 điểm), “có thể là DILI” (3-5 điểm), “không nghĩ đến DILI” (1-2 điểm) hoặc “loại trừ DILI” (≤0 điểm). Những thuốc mới dùng sau thời điểm xét nghiệm men gan bất thường sẽ không được đưa vào đánh giá theo thang RUCAM cập nhật năm 2015 vì các thuốc này không có khả năng liên quan đến tổn thương gan.

2.2. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Số lượng bệnh nhân được nhận định nghi ngờ có tổn thương gan thỏa mãn định nghĩa tổn thương gan và các tiêu chí đưa ra trong nghiên cứu.

- Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa hóa chất điều trị ung thư và tổn thương gan trên những bệnh nhân có tổn thương gan theo thang RUCAM cập nhật năm 2015.

- Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất (những trường hợp được đánh giá ở mức “có thể”, “có khả năng” và “chắc chắn” theo thang RUCAM cập nhật năm 2015 được coi là tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư).

- Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư theo thang RUCAM cập nhật năm 2015: phân loại mức độ nặng của tổn thương gan theo thang phân loại của WHO [4], thời gian tiềm tàng, thời gian hồi phục.

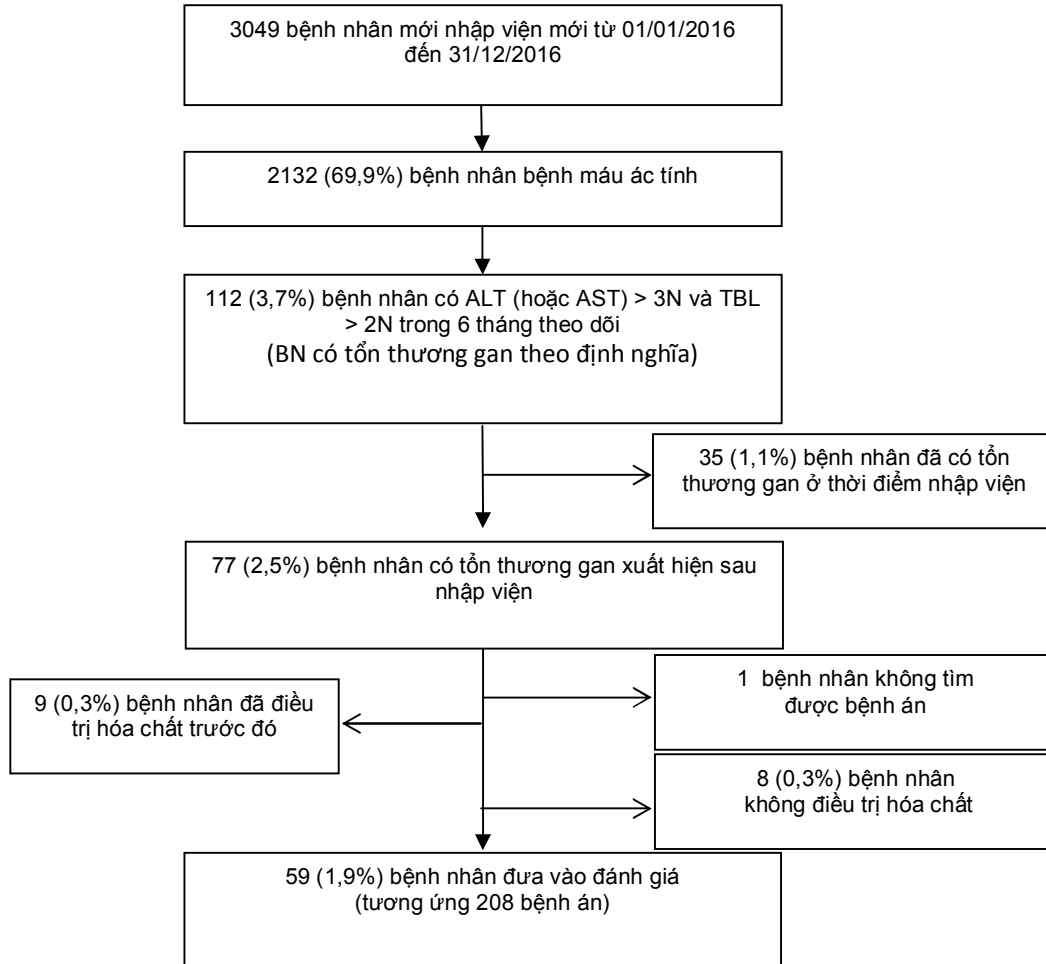
- Đặc điểm hóa chất điều trị ung thư gây tổn thương gan theo thang RUCAM cập nhật năm 2015: Phân loại thuốc theo nhóm tác dụng dược lý dựa trên mã ATC của thuốc.

2.3. Xử lý dữ liệu: Dữ liệu được mã hóa, nhập liệu và xử lý bằng phần mềm Excel Office 2010. Kết quả

được xử lý thống kê mô tả và tính toán theo tỷ lệ phần trăm.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan



Hình 2: Kết quả tầm soát tổn thương gan

Từ 01/01/2016 đến 31/12/2016 có tổng số 3049 bệnh nhân nhập viện mới, bệnh nhân này được lọc theo chẩn đoán theo mã ICD 10 sàng lọc bệnh nhân có bệnh máu ác tính. Kết quả xét nghiệm men gan của các bệnh nhân này được lấy từ phần mềm xét nghiệm của Viện, loại những kết quả xét nghiệm nằm ngoài khoảng thời gian theo dõi 6 tháng kể từ thời điểm nhập viện. Theo định nghĩa tổn thương gan, 2020 bệnh nhân bị loại, còn 112 bệnh nhân thỏa mãn định nghĩa tổn thương gan. Những bệnh nhân này được tiếp tục sàng lọc theo tiêu chuẩn bổ sung, kết quả có 77 bệnh nhân thỏa mãn được đưa vào danh sách bệnh nhân thu thập bệnh án. Trong quá trình thu thập bệnh án của 77 bệnh nhân, có 1 trường hợp không tìm được hồ sơ bệnh án, loại trừ 9 bệnh nhân điều trị hóa chất trước khi nhập viện (đã phát hiện và điều trị bệnh máu ác tính trước khi nhập viện). Trong 67 bệnh nhân

còn lại tiếp tục loại trừ thêm 8 bệnh nhân không sử dụng hóa chất trong toàn bộ quá trình điều trị. Như vậy, sau quá trình sàng lọc, kết quả có 59 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ % (n=59)
<i>Tuổi</i>		
Tuổi trung bình: 44,3 ± 21,5		
Giá trị lớn nhất: 8 Giá trị nhỏ nhất: 3 tuổi		
<i>Giới tính</i>		
Nam	39	66,1
<i>Khoa phòng</i>		
Bệnh máu tổng hợp 1	1	1,7
Bệnh máu tổng hợp 2	12	20,3
Bệnh máu trẻ em	7	11,9
Điều trị hóa chất	34	57,6
Ghép tế bào gốc	5	8,5

Chẩn đoán bệnh chính		
Bệnh bạch cầu tủy (C92)	33	55,9
Bệnh bạch cầu dạng lympho (C91)	12	20,3
U Lympho toả rộng không Hodgkin (C83)	10	17,0
Hội chứng loạn sản tủy xương (D46)	2	3,4
Đau tủy và các bursơ tương bào (C90)	1	1,7
Bệnh xơ tủy cấp (C94.5)	1	1,7

Trong 59 bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn với 39 bệnh nhân nam, chiếm 66,1%. Độ tuổi trung bình là $44,3 \pm 21,5$, trong đó 39,0% bệnh nhân trên 55 tuổi – là đối tượng nằm trong nhóm yếu tố nguy cơ về tuổi của tổn thương gan do thuốc theo thang RUCAM. Khoa điều trị hóa chất và Khoa bệnh máu tổng hợp là 2 khoa có lượng bệnh nhân nhiều nhất, tỷ lệ lần lượt là 57,6% và 20,3%. Nhóm bệnh chính của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu chủ yếu là bệnh bạch cầu tủy (50,9%) và u lympho toả rộng không Hodgkin (17,0%).

Có tất cả 161 loại thuốc, trong đó có 30 hóa chất điều trị ung thư được sử dụng trên 59 bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan. Số thuốc trung bình được sử dụng trong thời gian theo dõi là 31,5 thuốc/bệnh nhân trong đó số hóa chất điều trị ung thư trung bình được sử dụng là 4,0 hóa chất/bệnh nhân. Các hóa chất điều trị ung thư được sử dụng phổ biến nhất ở các bệnh nhân nói trên là filgrastim (54,2%), cytarabin (52,5%), hydroxyurea (47,5%), daunorubicin (37,3%) và cyclophosphamid (32,2%).

2. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và tổn thương gan

Trong 30 thuốc điều trị ung thư của 59 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, 04 thuốc được loại trừ do không thỏa mãn tiêu chuẩn đánh giá của thang RUCAM, còn lại 26 thuốc điều trị ung thư (86,7%), tương ứng 163 cặp thuốc – tổn thương gan được đưa vào đánh giá cho kết quả 54 cặp thuốc – tổn thương gan (chiếm 33,1%), tương ứng 23 bệnh nhân được đánh giá là có mối liên quan giữa thuốc điều trị ung thư và tổn thương gan (bảng 2).

Bảng 2: Kết quả đánh giá tổn thương gan do hóa chất điều trị ung thư

Điểm	Mức đánh giá	Số cặp thuốc – tổn thương gan	Tỷ lệ % (n = 163)
≤ 0 điểm	Loại trừ DILI	28	17,2
1 - 2 điểm	Không nghi đến DILI	81	49,7
3 - 5 điểm	Có thể là DILI	52	31,9
6 - 8 điểm	Có khả năng là DILI	2	1,2
> 9 điểm	Chắc chắn là DILI	0	0,0

3. Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư trên tổng số bệnh nhân xét nghiệm

chức năng gan bất thường là 23 bệnh nhân/112 bệnh nhân, chiếm 20,5%.

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư trên tổng số bệnh nhân bệnh máu ác tính nhập viện mới năm 2016 là 23 bệnh nhân/2132 bệnh nhân/năm, chiếm 1,1%.

4. Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất

Đặc điểm tổn thương gan được đánh giá trên 23 bệnh nhân có các cặp thuốc - tổn thương gan đánh giá ở mức “có thể” và “có khả năng”. Đặc điểm tổn thương gan bao gồm: mức độ tổn thương gan theo phân loại của WHO[4], thời gian tiềm tàng và thời gian hồi phục của tổn thương gan được mô tả trong bảng 3.

Bảng 3: Đặc điểm tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=23)
<i>Mức độ tổn thương gan theo WHO</i>	
Mức độ 1 (nhẹ): ALT hoặc AST 1,25N - 2,5N	0
Mức độ 2 (trung bình): ALT hoặc AST 2,6N - 5N	5
Mức độ 3 (nặng): ALT hoặc AST 5,1N - 10N	8
Mức độ 4 (đe dọa tính mạng): ALT hoặc AST > 10N	10
<i>Thời gian tiềm tàng*</i>	
≤ 1 tuần	11
1 tuần đến 1 tháng	16
≥ 1 tháng	4
<i>Thời gian hồi phục**</i>	
Sau 0-1 tuần	1
Sau 1 tuần-1 tháng	2
Sau 1 tháng	3
Không rõ***	17

Ghi chú: N là giới hạn trên bình thường

* Thời gian tiềm tàng là thời gian từ khi bắt đầu sử dụng thuốc đến khi xuất hiện biến cố.

**Thời gian hồi phục là khoảng thời gian từ khi enzym gan đạt đỉnh đến khi enzym gan trở về bình thường (nhỏ hơn giới hạn trên bình thường).

***Không rõ: 10 bệnh nhân tiếp tục tăng men gan ở thời điểm ngừng theo dõi; 07 bệnh nhân ngừng điều trị trước thời gian 6 tháng theo dõi, ở thời điểm ngừng điều trị men gan vẫn chưa hồi phục.

Mức độ tổn thương gan phần lớn ở mức độ nặng và đe dọa tính mạng (18/23 bệnh nhân nghi ngờ có DILI). Có 8/23 bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng điển hình của tổn thương gan như vàng mắt, vàng da. Thời gian tiềm tàng thường trong vòng một tuần đến một tháng và dài nhất là 54 ngày gặp ở mercaptopurin. Trong nghiên cứu, đa số bệnh nhân (17/23) không rõ thời gian hồi phục chức năng gan, trong đó có 10 bệnh nhân vẫn tiếp tục tăng men gan ở thời điểm ngừng theo dõi, 7 bệnh nhân men gan chưa hồi phục nhưng không tiếp tục điều trị. Có 3 bệnh nhân hồi phục ở thời gian sau 1 tháng, muộn nhất là sau 58 ngày. 1 trường hợp chỉ tăng men gan thoáng qua, hồi phục trong vòng 1 tuần.

5. Đặc điểm thuốc điều trị ung thư gây tổn thương gan

Các thuốc điều trị ung thư nghi ngờ gây tổn thương gan được trình bày trong bảng 4.

Bảng 5: Đặc điểm thuốc gây tổn thương gan

Nhóm thuốc	Thuốc	Số cặp thuốc – Tổn thương gan	Tỉ lệ % (n=54)
Tác nhân alkyl hóa (L01A)	Cyclophosphamid	4	7,4
	Melphalan	1	1,9
	Busulfan	1	1,9
Kháng chuyển hóa (L01B)	Cytarabin	10	18,5
	Mercaptopurin	5	9,2
	Methotrexat	3	5,6
	Fludarabin	1	1,9
Alkaloid tự nhiên (L01C)	Etoposid	2	3,7
	Vincristin	1	1,9
Kháng sinh điều trị ung thư (L01D)	Daunorubicin	3	5,6
	Doxorubicin	1	1,9
	Mitoxantron	1	1,9
Thuốc điều hòa miễn dịch (L03A-L04A)	Filgrastim	7	13,0
	Mycophenolat	1	1,9
	Azathioprin	1	1,9
	Lenalidomid	1	1,9
Các nhóm thuốc điều trị ung thư khác (L01X)	Hydroxyurea	5	9,2
	Rituximab	3	5,6
	Cisplatin	1	1,9
	Tretinoin	1	1,9
	Bortezomib	1	1,9

Nhóm thuốc kháng chuyển hóa là nhóm thuốc được ghi nhận gây tổn thương gan nhiều nhất (19/54 cặp thuốc - tổn thương gan). Tương ứng thuốc được ghi nhận gây tổn thương gan nhiều nhất là cytarabin (10/54 cặp thuốc – tổn thương gan), tiếp theo là filgrastim (7/54 cặp thuốc – tổn thương gan), mercaptopurin (5/54 cặp thuốc – tổn thương gan) và hydroxyurea (5/54 cặp thuốc – tổn thương gan). Trong đó mercaptopurin được ghi nhận có liên quan đến tổn thương gan ở cả 5/5 bệnh nhân sử dụng thuốc.

BÀN LUẬN

Tổn thương gan do thuốc là một vấn đề được nhắc đến khá nhiều hiện nay, đối với đối tượng người bệnh ung thư có điều trị hóa chất vấn đề tổn thương gan do hóa chất càng được quan tâm hơn. Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa thuốc và tổn thương gan như nghiên cứu tại bệnh viện Hữu Nghị năm 2016 [5], nghiên cứu tại bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng năm 2017 [6]. Tuy nhiên các nghiên cứu tập trung theo hướng sàng lọc tất cả các thuốc nói chung, chưa có nghiên cứu phân tích riêng mối liên quan giữa tổn thương gan và hóa chất điều trị ung thư. Trên bối cảnh đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát tỉ lệ gặp tổn thương gan do hóa chất trên đối tượng người bệnh ung thư máu mới mắc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với đối tượng bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc bệnh máu ác tính, tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất trên tổng số bệnh nhân có bất thường chức năng gan là 20,5% cao hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đó tại Pháp năm 2000 [7], Tây Ban Nha năm 2010 [8] và Australia năm 2013 [9] với tỷ lệ tương ứng là 6,8%, 6,8% và 6,4%; và các nghiên cứu tại Việt Nam tại bệnh viện Hữu Nghị 2016 (6,0%) [5], nghiên cứu tại

bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng (6,2%) [6] điều này có thể giải thích do nghiên cứu của chúng tôi tập trung đánh giá ở nhóm thuốc điều trị ung thư – nhóm thuốc có nguy cơ cao gây tổn thương gan và nhóm đối tượng được sàng lọc xét nghiệm đánh giá tổn thương gan thu hẹp hơn - ở những bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính.

Các thuốc được ghi nhận gây tổn thương gan nhiều nhất là cytarabin (10/54 cặp thuốc – tổn thương gan), filgrastim (7/54 cặp thuốc – tổn thương gan), mercaptopurin (5/54 cặp thuốc – tổn thương gan), hydroxyurea (5/54 cặp thuốc – tổn thương gan). Điều này có thể liên quan đến mức độ sử dụng thuốc phổ biến trên bệnh nhân, trong đó các thuốc sử dụng phổ biến nhất là filgrastim, cytarabin, hydroxyurea và daunorubicin. Trong điều trị bệnh máu ác tính cytarabin có mặt trong hầu hết các phác đồ điều trị bệnh nhân bệnh bạch cầu tủy tiêu chuẩn như “3+7”, “cytarabin liều cao”, “2+5”, “cytarabin liều trung bình” đây cũng là nhóm bệnh phổ biến nhất trong mẫu nghiên cứu; filgrastim đóng vai trò là một thuốc điều hòa miễn dịch; hydroxyure và mercaptopurin chủ yếu sử dụng điều trị triệu chứng hoặc điều trị duy trì sau các đợt điều trị tấn công bằng hóa chất.

Mức độ tổn thương gan theo WHO ở mức nặng và đe dọa tính mạng là 18/23 bệnh nhân (chiếm 78,3%), trong đó đỉnh ALT tăng cao nhất là 7938 U/l/ml (gấp 198,5 lần giới hạn trên bình thường). Tỷ lệ này thấp hơn ở nghiên cứu tại Bệnh viện Hữu Nghị 2016 là 90,9% [5] và nghiên cứu ở Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng 2017 là 93,3% [6]. Điều này có thể liên quan đến định nghĩa tổn thương gan khác nhau giữa các nghiên cứu và việc phân loại mức độ tổn thương gan chủ yếu dựa vào chỉ số ALT. Ở các nghiên cứu trước

bệnh nhân đưa vào nghiên cứu được lựa chọn theo định nghĩa ALT > 5N, trong khi đó ở nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân được xác định có tổn thương gan bắt đầu từ giá trị ALT (hoặc AST) > 3N kết hợp TBL > 2N, vì vậy việc đánh giá mức độ tổn thương gan chủ yếu theo chỉ số ALT có thể ở mức độ nhẹ hơn. Trong số các bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương gan do hóa chất chỉ có 8/23 bệnh nhân có biểu hiện vàng mắt, vàng da, tỉ lệ này có cao hơn so với nghiên cứu tại bệnh viện Hữu Nghị năm 2016 (chỉ 1/7 bệnh nhân có vàng da, vàng mắt) [5] nhưng vẫn ở mức thấp cho thấy khả năng phát hiện tổn thương gan dựa trên triệu chứng lâm sàng còn hạn chế.

Thời gian tiềm tàng xuất hiện tổn thương gan thường trong vòng 01 tháng, thuốc có thời gian tiềm tàng dài nhất là mercaptopurin kéo dài 54 ngày. Kết quả này tương tự với nghiên cứu tại bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng năm 2017 mercaptopurin cũng được ghi nhận là thuốc có thời gian tiềm tàng dài nhất - kéo dài 53 ngày [6]. Thời gian tiềm tàng ngắn từ 24 đến 72 giờ đều gặp ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ở các đợt tái điều trị.

Nghiên cứu thực hiện theo mô hình tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm trên nhóm hóa chất điều trị ung thư đã thu được những kết quả bước đầu. Trong quá trình thực hiện, nghiên cứu gặp phải một số khó khăn do tính chất hồi cứu, không can thiệp nên nhiều trường hợp không có đầy đủ thông tin đánh giá theo RUCAM, thêm vào đó hóa chất điều trị ung thư thường được sử dụng phối hợp theo phác đồ nên có thể dẫn đến đánh giá thấp mức độ liên quan thuốc - tổn thương gan và khó xác định thuốc là nguyên nhân của tổn thương gan. Tuy còn nhiều hạn chế về quy mô tiến hành và chất lượng dữ liệu nhưng những kết quả thu được của nghiên cứu hy vọng sẽ là tiền đề cho những nghiên cứu đầy đủ hơn về tổn thương gan do hóa chất, góp phần xác định chế độ điều trị tối ưu cho bệnh nhân ung thư trên lâm sàng.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ gặp tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất điều trị ung thư trên tổng số bệnh nhân có xét nghiệm

chức năng gan bất thường là 20,5%, tương ứng 1,1% tổng số bệnh nhân bệnh máu ác tính nhập viện mới năm 2016. Cytarabin, filgrastim, hydroxyurea và mercaptopurin là các thuốc được ghi nhận có mối liên quan đến tổn thương gan nhiều nhất. Tổn thương gan nghi ngờ do hóa chất phần lớn ở mức độ nặng và đe dọa tính mạng, thường xuất hiện trong vòng 1 tháng, khả năng hồi phục thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ishak KG**, *Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease*. Gastroenterol Clinical North American, 1995. 24(4): p. 759-786.
2. **Robles-Diaz. et al**, *Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury*. Gastroenterology, 2014. 147(1): p. 109-118.
3. **Danan G, Teschke R**, *RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update*. International Journal of Molecular Sciences, 2015. 17(1).
4. **WHO**, *WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events*. 2003.
5. **Trần Thị Ngọc và cs**, *Tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại Bệnh viện Hữu Nghị*. Tạp chí Nghiên cứu Dược & Thông tin Thuốc, 2016. 4+5(7): p. 148-155.
6. **Trương Thị Tuyết Hương, Trần Anh Vũ** (2017), *Tầm soát tổn thương gan do thuốc ở bệnh nhân điều trị nội trú thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng*. Đề tài NCKH cấp cơ sở, Bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng.
7. **Andrade R.J. et al**, *Spanish Group for the Study of Drug-induced Liver Disease, Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period*. Gastroenterology, 2005. 129(2): p. 512-521.
8. **Ramirez E. et al**, *A pharmacovigilance program from laboratory signals for the detection and reporting of serious adverse drug reactions in hospitalized patients*. Clinical pharmacology and therapeutics, 2010. 87(1): p. 74-86.
9. **Sistanizad M., Peterson GM.**, *Drug-induced liver injury in the Australian setting*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2013. 38(2): p. 115-120.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH KÊ ĐƠN SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ CHO BỆNH NHÂN DỊCH VỤ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

LÊ THANH THÙY
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm: Lê Thanh Thùy
Email: lethanhthuycxh@gmail.com
Ngày nhận: 23/2/2018
Ngày phản biện: 20/3/2018
Ngày duyệt bài: 01/4/2018
Ngày xuất bản: 25/4/2018

TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá các chỉ số kê đơn điều trị ngoại trú và tính hợp lệ của đơn thuốc theo quy định của bộ y tế. Hồi cứu 1200 đơn thuốc ngoại trú cho bệnh nhân dịch vụ tại các phòng khám của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 tháng 6 năm 2016. Kết quả số đơn có từ 1-4 thuốc chiếm 30,08%, số đơn từ