

NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI MỘT SỐ CHỈ SỐ SINH HOÁ ĐỂ ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG GAN THẬN TRONG 1 THÁNG ĐẦU ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC CHỐNG LAO Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI AFB(+)

LÊ THỊ LUYẾN - Vụ Khoa học Đào tạo, Bộ Y tế
ĐỖ THỊ HẠNH TRANG - Trường ĐH Dược Hà Nội

TÓM TẮT

Tác dụng không mong muốn của các thuốc chống lao thường xảy ra ngay trong những tuần đầu điều trị, biểu hiện bằng những triệu chứng lâm sàng và sự biến đổi nhiều chỉ số sinh học trong đó có các chỉ số sinh hoá. Nghiên cứu này được tiến hành trên 60 bệnh nhân lao phổi AFB(+) điều trị tại Bệnh viện lao và bệnh phổi trung ương, kết quả cho thấy: 80% bệnh nhân tăng các chỉ số transaminase ngay trong tuần đầu điều trị và ở 1 tháng điều trị vẫn duy trì chỉ số này ở mức cao. Bilirubin toàn phần và creatinin máu ít biến động trong tháng đầu điều trị. Chỉ số acid uric máu ngay sau 1 tuần điều trị và ở 1 tháng điều trị vẫn tăng chiếm > 70% số bệnh nhân. Chưa thấy có mối liên quan rõ ràng giữa chỉ số acid uric máu và biểu hiện đau khớp khi điều trị bằng thuốc chống lao.

Từ khoá: thuốc chống lao, lao phổi AFB (+).

SUMMARY

Study on the change of liver and renal functions through some biochemical parameters in smear-positive pulmonary TB patients during the first month of antituberculous treatment

A study on 60 patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis at National Hospital of Tuberculosis and Respiratory Diseases. It revealed that:

- More than 80% had elevation of hepatic transaminase enzymes right in the first week of treatment. After a month of treatment, the percentage of patients who had elevation of hepatic enzymes was not reduced when compared with that after a week of treatment.

- During the first month of treatment, there was little change in serum total bilirubin and creatinin. Their values didn't exceed normal limits.

- The percentage of patients who had elevation of uric acid after a week and a month of treatment was rather high (71.7% and 75%, respectively).

- Most of adverse effects are mild. Cutaneous syndrome and arthralgia are more common during the first month of chemotherapy. The relationship between elevated serum uric acid levels and arthralgia has not been confirmed.

Keywords: smear-positive.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bệnh lao là đa hoá trị liệu, vì vậy hay xảy ra các tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị, trong đó ảnh hưởng lớn tới chức năng gan, thận^[4]. Các tác dụng không mong muốn phần lớn thường xảy

ra trong những tuần đầu điều trị. Trong thực tế điều trị hiện nay, các xét nghiệm cận lâm sàng liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc chưa được thực hiện thường xuyên và có hệ thống, cũng như việc theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc chỉ dừng lại ở việc xử trí khi triệu chứng xảy ra. Ở Việt Nam, đã có một số ít nghiên cứu về tác dụng làm thay đổi một số chỉ số sinh hoá của thuốc chống lao^[2,3] nhưng chưa nghiên cứu nào về biến đổi các chỉ số sinh hoá ngay trong tháng đầu bệnh nhân sử dụng thuốc. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm những mục tiêu sau:

1. Đánh giá mức độ ảnh hưởng của thuốc chống lao đến một số chỉ số sinh hoá thường gặp liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc: SGOT, SGPT, bilirubin, creatinin, acid uric trong tháng đầu điều trị.

2. Góp phần tìm hiểu tác dụng không mong muốn biểu hiện trên lâm sàng của thuốc chống lao và mối liên quan với những biến đổi về chỉ số sinh hoá.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Số lượng bệnh nhân

60 bệnh nhân lao phổi điều trị nội trú tại Bệnh viện Lao và bệnh phổi Trung ương

1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đối tượng nghiên cứu

a. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán lao phổi người lớn AFB(+) theo tiêu chuẩn của WHO và Chương trình chống lao quốc gia.^[1]

- Bệnh nhân có chức năng gan thận bình thường trước điều trị.

- Điều trị bằng thuốc chống lao do Chương trình chống lao quốc gia cung cấp

- Người bệnh dùng thuốc có kiểm soát

b. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có bệnh phổi hợp khác phải điều trị bằng thuốc

- Phụ nữ có thai và cho con bú

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Loại hình nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu

2.2. Nội dung nghiên cứu và phương pháp tiến hành

a. Đánh giá sự biến đổi một số chỉ số sinh hoá trong quá trình điều trị:

Các chỉ số sinh hoá nghiên cứu bao gồm: SGOT, SGPT, bilirubin toàn phần, creatinin máu, acid uric máu. Phân loại mức độ biến đổi các chỉ số trên sau 1

tuần và 1 tháng điều trị bằng thuốc chống lao dựa vào chỉ số bình thường của labo sinh hoá, Bệnh viện lao và bệnh phổi Trung ương.

+ Xác định có tăng khi trị số của chúng cao hơn so với trước điều trị

+ Mức độ tăng: trị số đo được trong giới hạn hay vượt quá giới hạn bình thường.

- Phân loại mức độ biến đổi chỉ số bilirubin, transaminase dựa theo tiêu chuẩn của G. Danan^[5]:
Kết luận có tổn thương gan khi SGPT $\geq 2N$ và/ hoặc bilirubin kết hợp $\geq 2N$ (N - giá trị giới hạn bình thường)

- Đánh giá suy thận theo tiêu chuẩn của E. Rothschild^[6] khi có một trong các tình huống sau:

+ Creatinin máu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$.

+ Độ thanh thải creatinin $\leq 50 \text{ mmol/phút}$

b. Ghi nhận những tác dụng không mong muốn biểu hiện trên lâm sàng trong quá trình điều trị: vàng da, vàng mắt, sốt, rối loạn tiêu hoá, đau các khớp, viêm dây thần kinh ngoại biên, ù tai, chóng mặt, điếc, nghe kém, hội chứng da, giảm thị lực, gan to...

Tìm mối liên quan giữa biểu hiện lâm sàng với sự biến đổi một số chỉ số sinh hoá.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng toán thống kê y học, chương trình EXCEL 6.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

a. Tuổi và giới.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tuổi cao nhất là 91, tuổi thấp nhất là 17, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là: $47,7 \pm 16,8$.

Trong các nhóm tuổi, 41,6% bệnh nhân lứa tuổi 31-50 thuộc nhóm tuổi lao động. Bệnh nhân > 60 tuổi cũng chiếm tỷ lệ không nhỏ (30%).

Trong 6 bệnh nhân nghiên cứu có 47 bệnh nhân nam và 17 bệnh nhân nữ, nam giới nhiều hơn nữ xấp xỉ 2,5 lần.

b. Thể lao và phác đồ điều trị.

Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu có 28 bệnh nhân mắc lao mới, chiếm 46,7% (điều trị theo phác đồ 2SRHZ/6HE) và 32 bệnh nhân tái trị, chiếm 53,3% (điều trị theo phác đồ 2SRHZE/RHZE/5(RHE)₃). Như vậy, 28 bệnh nhân lao mới trong tháng đầu điều trị bằng 4 thuốc: streptomycin (S), isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z), 32 bệnh nhân tái trị được chỉ định điều trị bằng 5 thuốc: 4 thuốc trên như bệnh nhân lao mới và ethambutol (E).

c. Thuốc điều trị và liều dùng.

Trong tháng đầu điều trị (thuộc giai đoạn tấn công), các thuốc được sử dụng hàng ngày với liều lượng trung bình trên thực tế như sau:

Bảng 1. Liều lượng thuốc trung bình bệnh nhân sử dụng:

Tên thuốc	Liều tối ưu của WHO (mg/kg)	Liều trung bình thực tế bệnh nhân sử dụng
-----------	-----------------------------	---

		(mg/kg)
Isoniazid (H)	4 - 6	$6,27 \pm 1,07$
Rifampicin (R)	8 - 12	$9,32 \pm 1,71$
Pyrazinamid (Z)	20 - 30	$30,61 \pm 4,95$
Ethambutol (E)	15 - 20	$16,05 \pm 4,24$
Streptomycin (S)	12 - 18	$15,97 \pm 1,95$

Trong số 5 thuốc chống lao được sử dụng: streptomycin, ethambutol, rifampicin có liều trung bình nằm trong khoảng liều tối ưu của WHO^[1], nhưng isoniazid và pyrazinamid có liều trung bình hơi tăng so với liều tối ưu quy định.

2. Sự biến đổi các chỉ số transaminase (SGOT, SGPT)

Các thuốc chống lao rifampicin, isoniazid, pyrazinamid đều có tác dụng không mong muốn là gây viêm gan. Trong nghiên cứu này, tất cả những bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đều có các chỉ số sinh hoá trong giới hạn bình thường trước khi điều trị bằng thuốc chống lao. Sự biến đổi của các chỉ số SGOT, SGPT, bilirubin (các chỉ số được sử dụng để đánh giá tổn thương gan) trong tháng đầu bệnh nhân dùng thuốc chống lao được trình bày trong bảng 2 và 3.

Bảng 2: Mức độ biến đổi các chỉ số SGOT, SGPT so với trước khi điều trị:

Mức độ biến đổi	Sau 1 tuần điều trị				Sau 1 tháng điều trị			
	SGOT		SGPT		SGOT		SGPT	
	Số bn	Tỷ lệ %	Số bn	Tỷ lệ %	Số bn	Tỷ lệ %	Số bn	Tỷ lệ %
Tăng $\geq 2N$	3	5,0	2	3,3	1	1,7	0	0
Tăng < 2N	47	78,3	46	76,7	50	83,3	48	80,0
Không tăng	10	16,7	12	20	9	15,0	12	20,0
Tổng số	60	100	60	100	60	100,0	60	100,0

Sau một tuần điều trị, $\geq 80\%$ bệnh nhân có tăng SGOT và SGPT, nhưng đa số bệnh nhân (>70%) có mức tăng men gan <2N. Có 3 bệnh nhân tăng SGOT >2N và 2 bệnh nhân tăng SGOT >2N. Sau một tháng điều trị số bệnh nhân có men gan tăng so với trước khi điều trị vẫn chiếm tỷ lệ cao như sau một tuần điều trị (85% và 80%). Tuy nhiên, chỉ còn 1 bệnh nhân có SGOT > 2N. Điều này chứng tỏ sau một tháng điều trị thuốc chống lao vẫn ảnh hưởng đến men gan nhưng mức độ ảnh hưởng đã giảm đi so với thời điểm sau một tuần điều trị.

3. Sự biến đổi chỉ số bilirubin toàn phần

Bilirubin toàn phần cũng là một trong những chỉ số được dùng để đánh giá chức năng gan. Trong tháng đầu điều trị bằng thuốc chống lao, mức độ biến đổi của chỉ số bilirubin toàn phần được thể hiện qua bảng 3

Bảng 3. Mức độ biến đổi chỉ số bilirubin toàn phần so với trước khi điều trị:

Mức độ biến đổi	Sau một tuần điều trị		Sau một tháng điều trị	
	Số bn	Tỷ lệ %	Số bn	Tỷ lệ %
Tăng $\geq 2N$	0	0	0	0
Tăng $< 2N$	29	48,3	35	58,3
Không tăng	31	51,7	25	41,7
Tổng số	60	100,0	60	100,0

Sau một tháng điều trị, số bệnh nhân có bilirubin toàn phần tăng lên so với trước khi điều trị chiếm tỷ lệ cao hơn so với thời điểm sau một tuần điều trị (58,3% so với 48,3%) nhưng trị số bilirubin vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

4. Sự biến đổi chỉ số creatinin máu

Hầu hết các thuốc chống lao đều được đào thải qua thận. Creatinin máu phản ánh tương đối chính xác khả năng lọc của thận. Chúng tôi theo dõi sự biến đổi của chỉ số creatinin máu qua các lần xét nghiệm và thu được kết quả sau:

Bảng 4. Mức độ biến đổi của chỉ số creatinin máu trong quá trình điều trị so với trước điều trị:

Mức độ biến đổi creatinin máu	Sau một tuần điều trị		Sau một tháng điều trị	
	Số bn	Tỷ lệ %	Số bn	Tỷ lệ %
Tăng creatinin	31	51,7	32	53,3
Không tăng creatinin	29	48,3	28	46,7
Tổng số	60	100,0	60	100,0

Sau khi dùng thuốc một tuần và một tháng, >50% số bệnh nhân có creatinin máu tăng so với trước điều trị. Tuy nhiên trong các lần xét nghiệm, không có bệnh nhân nào có creatinin máu tăng vượt quá giá trị bình thường của labo.

5. Sự biến đổi chỉ số acid uric.

Trong các thuốc chống lao, pyrazinamid ức chế bài tiết urat qua thận, gây tăng acid uric máu. Theo dõi sự thay đổi nồng độ acid uric máu trong tháng đầu điều trị kết quả thu được như trong bảng 5.

Bảng 5: Mức độ biến đổi nồng độ acid uric máu so với trước điều trị:

Mức độ biến đổi acid uric	Sau một tuần điều trị		Sau một tháng điều trị		
	Số bn	Tỷ lệ %	Số bn	Tỷ lệ %	
Tăng	trong giá trị bt	19	31,7	18	30,0
	> giá trị bt	24	40,0	27	45,0
Không tăng		17	28,3	15	25,0
Tổng số		60	100,0	60	100,0

Sau một tuần điều trị, số bệnh nhân có tăng acid uric máu so với trước khi điều trị chiếm tỷ lệ cao 71,7%. Sau một tháng điều trị tỷ lệ này có tăng lên (75%) nhưng mức độ tăng không đáng kể. Số bệnh nhân có nồng độ acid uric máu vượt quá giá trị bình thường chiếm > 40% qua các lần xét nghiệm.

6. Những tác dụng không mong muốn của thuốc biểu hiện trên lâm sàng.

Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu, tác dụng không mong muốn của thuốc chống lao biểu hiện trên lâm sàng trong tháng đầu điều trị gặp với tỷ lệ 33,3%. Các triệu chứng biểu hiện và tần xuất gặp như sau:

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn của thuốc biểu hiện trên lâm sàng ở tháng đầu điều trị:

Triệu chứng	Số bn	Tỷ lệ %	Triệu chứng	Số bn	Tỷ lệ %
Vàng da, vàng mắt	0	0%	Điếc, nghe kém	0	0%
Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy	2	3,3%	Hội chứng da (mẩn ngứa, phát ban)	11	18,3%
Đau các khớp	6	10,0%	Giảm thị lực	1	1,7%
Viêm dây thần kinh ngoại biên	3	5,0%	Gan to	0	0%
Ù tai, chóng mặt	1	1,7%	Sốt	3	5,0%

Các tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng nhìn chung biểu hiện ở mức độ nhẹ. Biểu hiện hay gặp nhất là ngứa. Trong số 11 bệnh nhân có triệu chứng này, 3 bệnh nhân nổi ban đỏ khắp người sau khi dùng thuốc chống lao ngay trong những ngày đầu điều trị, phải tạm ngừng các thuốc chống lao đến khi hết cảm giác ngứa; có 3 bệnh nhân phải ngừng hẳn streptomycin trong quá trình điều trị. Số bệnh nhân còn lại chỉ thấy ngứa nhẹ ngay sau khi dùng thuốc vài giờ và hết dần trong những lần dùng thuốc tiếp theo.

Số bệnh nhân bị đau các khớp chiếm 10%, tuy nhiên mức độ biểu hiện nhẹ, thường gặp trong 2 tuần đầu dùng thuốc.

BÀN LUẬN

1. Sự biến đổi các chỉ số transaminase, bilirubin toàn phần và biểu hiện lâm sàng.

Đối chiếu với những tác dụng không mong muốn biểu hiện trên lâm sàng cho thấy: mặc dù một số chỉ số sinh hóa liên quan đến tổn thương gan là SGOT, SGPT, bilirubin có sự biến đổi trong tháng đầu điều trị (có 3 bệnh nhân tăng SGOT >2N và 2 bệnh nhân tăng SGOT >2N) nhưng chưa gây ra các biểu hiện triệu chứng tổn thương gan trên lâm sàng: vàng da, vàng mắt, gan to. Kết quả này có thể liên quan đến những bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu có chức năng gan bình thường trước điều trị, khi khai thác tiền sử không thấy những yếu tố nguy cơ viêm gan cao như: tiền sử bệnh gan, nghiện rượu. Tuy nhiên, đây chỉ là những kết quả trong tháng đầu điều trị, cần theo dõi những biểu hiện này trong những tháng tiếp theo, vì thuốc chống lao phải điều trị lâu dài.

2. Sự biến đổi chỉ số acid uric máu và biểu hiện đau khớp.

Tăng acid uric máu vượt quá giới hạn bình thường

chiếm >40% qua các lần xét nghiệm là cơ sở để xem xét đến tình trạng đau khớp của một số bệnh nhân trong thời gian điều trị vì nguyên nhân đau khớp trong khi dùng thuốc lao thường được cho rằng do tăng acid uric máu. Trong số những bệnh nhân có chỉ số acid uric máu tăng cao vượt quá giá trị bình thường chỉ có 5 bệnh nhân có biểu hiện đau khớp trên lâm sàng, trong số đó 2 bệnh nhân đã có tiền sử đau khớp từ trước khi điều trị thuốc chống lao, 3 bệnh nhân xuất hiện đau khớp và có chỉ số acid uric cao hơn giá trị bình thường khi điều trị bằng thuốc chống lao. Tuy nhiên, có 2 bệnh nhân mặc dù chỉ số acid uric rất cao (>700 $\mu\text{mol/ml}$) nhưng vẫn không có biểu hiện đau khớp, 1 bệnh nhân có xuất hiện đau khớp khi điều trị nhưng không có biểu hiện tăng acid uric máu. Như vậy, chưa thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng tăng acid uric máu với biểu hiện đau khớp do dùng thuốc chống lao.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số sinh hoá trên 60 bệnh nhân lao phổi AFB (+) điều trị bằng thuốc chống lao trong tháng đầu tiên, chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

- Các chỉ số SGOT và SGPT tăng ngay từ tuần đầu điều trị ở >80% bệnh nhân và tiếp tục tăng sau một tháng điều trị, những chỉ số này tăng trong khoảng <2N.

- Bilirubin toàn phần và creatinin máu ít biến động trong tháng đầu điều trị và vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

- Tỷ lệ bệnh nhân có acid uric máu tăng so với trước điều trị tại các thời điểm sau một tuần (71,7%) và sau một tháng điều trị (75%) tương đối cao. Chưa có mối tương quan rõ ràng giữa triệu chứng đau khớp và mức độ tăng acid uric máu.

- Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều xảy ở mức độ nhẹ. Hay gặp nhất là ngứa và đau khớp. Có 3 bệnh nhân dị ứng thuốc phải ngừng sử dụng streptomycin.

Các kết quả nghiên cứu trên đây mới chỉ đánh giá các chỉ số sinh hoá thay đổi trong 1 tháng đầu điều trị, do đó cần phải tiến hành theo dõi các chỉ số này trong những tháng tiếp theo để phát hiện những tác dụng không mong muốn của thuốc trong suốt liệu trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế - Chương trình chống lao quốc gia - Viện lao và bệnh phổi (1999), *Hướng dẫn thực hiện chương trình chống lao quốc gia*, Viện lao và bệnh phổi.

2. Nguyễn Văn Đông (1997), *Nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc chống lao tới một số chức năng gan, thận ở phác đồ có và không có Rifampicin*, Luận án thạc sĩ y học, Học viện Quân y.

3. Trần Văn Thắng (1999), *Nghiên cứu khả năng âm hoá AFB trong đờm và ảnh hưởng đến transaminase ở bệnh nhân lao phổi mới được điều trị bằng thuốc chống lao của XNDPTU II sau 2 tháng tấn công*, Luận án thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

4. American Society of Health - system Pharmacists (2002), *AHFS Drug information 2002*, p. 65-79, 482-526.

5. Danan G (1992), *Une anomalie des tests hépatique dans Guide pratique de pharmacovigilance*, p. 4 - 5

6. Rothchild E (1992), *Une insuffisance rénal aigue dans Guide pratique de pharmacovigilance*, p. 83 - 97.