2. **Nguyễn Bá Đức, Đào Ngọc Phong** (2008), Dịch tễ học bệnh ung thư, 19 – 21, Nhà xuất bản Y học.
3. **Mutch D G, Orlando M, Goss T et al** (2007), Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer, J Clin Oncol, 25(19), 2811-8.
4. **Đồng Chí Kiền, Lê Thanh Đức** (2021), Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát kháng platinum bằng phác đồ liposomal doxorubicin tại bệnh viện K, Tạp chí Y học Việt Nam, 2(156), 156-159.
5. **Coleman R L, Brady W E, McMeekin D S et al** (2011), A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study, Gynecol Oncol, 122(1), 111-5.
6. **Donovan H S, Ward S E, Sereika S M et al** (2014), Web-based symptom management for women with recurrent ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial of the WRITE Symptoms intervention, J Pain Symptom Manage, 47(2), 218-30.
7. **Đặng Tiến Giang** (2017), Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tái phát tại bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al** (2006), Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG, J Clin Oncol, 24(29), 4699-707.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI ĐANG LỌC MÁU CHU KỲ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA LONG AN

Nguyễn Thị Thanh Bình[1], Nguyễn Ngọc Khôi[2], Nguyễn Như Hồ[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm sử dụng thuốc điều trị thiếu máu và hiệu quả trong 6 tháng trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ**. Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên bệnh nhân bị suy thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kì tại Đơn vị lọc thận – Bệnh viện đa khoa Long An và có sử dụng thuốc điều trị thiếu máu trong thời gian từ 01/01-31/12/2020. **Kết quả:** Trong số 111 bệnh nhân, có 44,1% là nam giới. Độ tuổi trung bình của mẫu là 55,9±1,5 tuổi. Tất cả được chỉ định tác nhân kích thích hồng cầu (ESA) đường tĩnh mạch với liều phổ biến là 6000 UI/tuần và 13,2% phối hợp thêm sắt đường uống. Có 29,7% bệnh nhân đạt mức Hgb mục tiêu từ 10-11,5 g/dL. Tỉ lệ bệnh nhân có mức RBC và Hct đạt mục tiêu lần lượt là 9,9% và 12,6%. **Kết luận:** Việc điều trị thiếu máu cho bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ chưa được tối ưu.

Từ khóa: thiếu máu, tác nhân kích thích hồng cầu (ESA), bệnh thận giai đoạn cuối, lọc máu chu kì.

SUMMARY

TREATING ANEMIA IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE UNDERGOING PERIODIC HEMODIALYSIS AT LONG AN GENERAL HOSPITAL

Objective: To investigate the characteristics of drug treatments for anemia and their effectiveness in patients with peiodic hemodialysis during a period of 6 months. **Materials and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted on patients with end-stage chronic renal failure undergoing dialysis and were being treated with anemia medications at the Renal dialysis Unit of Long An General Hospital between 1/1-31/12/2020. **Result:** Of 111 patients, 44.4% were male and the mean age was 55.9±1.5 years. All patients received intravenous erythropoietin stimulating agents (ESA) at a common dose of 6000 IU/week and 13.2% of cases were combined with oral iron. A percentage of 29.7% of patients reached the target Hgb level from 10 to 11.5 g/dL. Patients with target RBC and Hct levels accounted for 9.9% and 12.6%, respectively. **Conclusion:** Anemia treatment for end-stage renal disease patients udergoing peiodic hemodialysis were still not optimal.

Keywords: anemia, erythropoiesis-stimulating agent (ESA), iron, end-stage renal disease, dialysis.

[1]*Bệnh viện Đa khoa Long An*
[2]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Như Hồ
Email: nhnguyen@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.4.2023
Ngày phản biện khoa học: 22.5.2023
Ngày duyệt bài: 14.6.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là một trong các biến chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân (BN) bệnh thận mạn (BTM), và trở nên trầm trọng hơn vào giai đoạn cuối. Thiếu máu cũng liên quan đến tăng tỉ lệ mắc bệnh tim mạch, tăng nguy cơ nhập viện, thời gian nằm viện và tử vong do bệnh tim mạch[1] . Nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng này là do thận giảm hoặc không còn sản xuất erythropoietin, là một hormon kích thích sản sinh ra hồng cầu từ tủy xương. Vì vậy vấn đề điều trị thiếu máu được xem là một trong những mục

tiêu quan trọng đối với BN BTM giai đoạn cuối. Chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với mục tiêu khảo sát đặc điểm sử dụng thuốc điều trị thiếu máu và hiệu quả trong 6 tháng trên BN lọc máu chu kỳ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. BN được chẩn đoán BTM đang lọc máu chu kì và sử dụng thuốc điều trị thiếu máu từ ngày 01/01/2020 đến ngày 31/12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn. BN được theo dõi các chỉ số xét nghiệm huyết học mỗi 3 tháng điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ. Phụ nữ có thai, BN có các bệnh lý mắc kèm gồm ung thư, AIDS, các bệnh lý bất thường về hệ tạo máu, cường cận giáp, đa u tủy xương.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả, lấy mẫu hồi cứu.

Cỡ mẫu: Tất cả bệnh án thoả tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ.

Nội dung khảo sát: Ghi nhận thông tin từ dữ liệu hồ sơ bệnh án, bao gồm:

- Đặc điểm chung của BN bao gồm tuổi, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể, bệnh mắc kèm, tần suất lọc máu
- Mức độ thiếu máu dựa trên nồng độ Hgb (g/dL) (theo WHO, 2011) [2]
- Đặc điểm sử dụng thuốc điều trị thiếu máu ghi nhận mỗi tháng bao gồm loại thuốc, liều dùng, đường dùng, phối hợp thuốc hỗ trợ.
- Hiệu quả điều trị được đánh giá thông qua sự thay đổi các chỉ số huyết học sau mỗi 3 tháng (T3 - T0, T6 - T3, T6 - T0 với T0, T3, T6 là thời điểm ghi nhận kết quả xét nghiệm lúc bắt đầu nghiên cứu, sau tháng thứ 3 và sau tháng thứ 6).

Hiệu quả cũng được đánh giá thông qua tỉ lệ bệnh nhân có các chỉ số công thức máu đạt mức mục tiêu. Theo KDIGO 2012, Hgb mục tiêu là 10-11,5 g/dL và không vượt quá 13 g/dL [3]. Các giá trị mục tiêu khác cần đưa về mức bình thường như sau:

Giá trị (đơn vị)	Nam	Nữ
RBC (M/µL)	4,2 – 5,7	3,8 – 5,0
Hct (%)	40 - 50	35 – 43
MCV (fL)	82,5 – 98	82,5 – 98

- Biến cố bất lợi trong quá trình điều trị.

Phân tích số liệu. Phần mềm Excel 2016 và Minitab được sử dụng để xử lý số liệu. Các biến định tính được biểu diễn bằng tần số và tỉ lệ. Các biến định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (phân phối chuẩn) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị) (phân phối không chuẩn). Dùng phép kiểm paired T – test để so sánh kết quả các chỉ số của công thức máu tại các thời điểm T0, T3 và T6. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu. Trong thời gian nghiên cứu, có 111 BN đang lọc máu chu kì được chỉ định thuốc điều trị thiếu máu. Tất cả BN đều suy thận giai đoạn V và được chỉ định lọc máu chu kì 3 lần/tuần.

Bảng 7. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu (n=111)

	Tần số	Tỉ lệ %
Giới tính: Nam giới	49	44,1
Tuổi (trung bình ± SD) (năm)	55,9±1,5	
Chiều cao (cm)	158,4±1,2	
Cân nặng (kg)	55,4±1,1	
BMI (kg/m^2)	20,9(18,7-24,2)	
Bệnh mắc kèm		
Tăng huyết áp	79	71,2
Đái tháo đường	10	9
Bệnh tim mạch khác (*)	30	27
Thuốc dùng kèm		
Chẹn kênh calci	70	63
Lợi tiểu quai	66	59,5
Chủ vận alpha-2 trung ương	36	32,4
Ức chế men chuyển	36	32,4
Nitrat	34	30,6
Khoáng chất và vitamin	26	23,4

(*) Bệnh tim mạch khác như bệnh tim thiếu máu cục bộ, đau thắt ngực, bệnh động mạch ngoại biên…

Nhận xét: Bệnh nhân nam ít hơn nữ (44,1% so với 55,9%). Thể trạng trung bình trong khoảng bình thường (18,5-23 kg/m^2). Bệnh mắc kèm thường gặp nhất là nhóm bệnh tim mạch. Phân loại mức độ thiếu máu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Phân loại mức độ thiếu máu theo WHO năm 2011 (n = 111)

Mức độ thiếu máu theo Hgb (g/dL)	Nam (n=49)	Nữ (n=62)	Tổng số
Nhẹ (nam: 11,0-12,9; nữ 11,0-11,9)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Vừa (nam 8,0-10,9; nữ 8,0-10,9)	24 (21,6%)	30 (27%)	54 (48,6%)
Nặng (nam <8,0; nữ <8,0)	24 (21,6%)	31 (28%)	55 (49,6%)
Không thiếu máu (nam ≥13; nữ ≥12)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,9%)

Hầu hết BN thuộc nhóm thiếu máu vừa và

nặng (98,2%)

3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc điều trị thiếu máu. Toàn bộ BN đều được sử dụng ESA đường tĩnh mạch để điều trị thiếu máu. Tỉ lệ BN được bổ sung acid amin và sắt đường uống thấp (41,4% BN có dùng kèm thêm acid amin và 13,5% sắt đường uống). Không ghi nhận BN sử dụng sắt đường tĩnh mạch. Liều ESA tính theo tuần sử dụng trong mỗi tháng được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3: Phân bố bệnh nhân theo liều ESA sử dụng trong mỗi tháng (UI/tuần)

Thời điểm	Liều dùng/tuần					
	Không dùng	2000 UI	4000 UI	6000 UI	8000 UI	12000 UI
	Tần số (tỉ lệ %)					
Tháng đầu tiên	0 (0)	9 (8,1)	23 (20,7)	58 (52,3)	5 (4,5)	16 (14,4)
Tháng thứ hai	0 (0)	6 (5,4)	20 (18)	66 (59,5)	4 (3,6)	15 (13,5)
Tháng thứ ba	0 (0)	5 (4,5)	21 (18,9)	67 (60,4)	6 (5,4)	12 (10,8)
Tháng thứ tư	0 (0)	5 (4,5)	15 (13,5)	70 (63,1)	8 (7,2)	13 (11,7)
Tháng thứ năm	2 (1,8)	2 (1,8)	20 (18)	65 (58,6)	8 (7,2)	14 (12,6)
Tháng thứ sáu	3 (2,7)	1 (0,9)	22 (19,8)	63 (56,8)	5 (4,5)	17 (15,3)

Liều trung bình trong một lần dùng là 45,1 ± 1,7 UI/kg. Đa số BN được chỉ định liều 6000 UI/tuần, chiếm tỉ lệ 52,3% đến 63,1%.

Hiệu quả sử dụng ESA

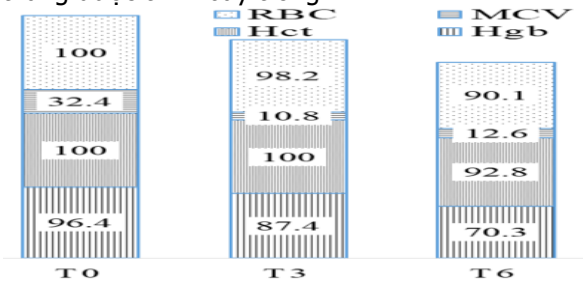
Đánh giá hiệu quả điều trị thông qua sự thay đổi các chỉ số huyết học sau 3 tháng điều trị so với ban đầu (T3 – T0), giữa tháng thứ 3 và tháng thứ 6 (T6 – T3) và sau 6 tháng điều trị so với ban đầu (T6 – T0).

Bảng 4. Hiệu quả sử dụng ESA

Chỉ số	T0	T3	T6	Thay đổi giữa các thời điểm		
	Trung bình ± SD			T3 – T0	T6 – T3	T6 – T0
RBC (M/µL)	2,7±0,5	3,0±0,5	3,3±0,5	0,3	0,3	0,6
Hgb (g/dL)	7,9±1,4	8,7±1,3	9,3±1,6	0,8	0,6	1,4
Hct (%)	23,8±3,8	26,2±3,8	29,0±4,5	2,4	2,8	5,2
MCV (fL)	84,4±5,9	88,7±6,1	91,1±5,8	4,3	2,4	6,7

Các chỉ số công thức máu đều tăng lên có ý nghĩa thống kê sau mỗi 3 tháng (p<0,05).

Tỉ lệ BN chưa đạt mục tiêu điều trị qua 6 tháng được trình bày trong hình 1.



Hình 1: Tỉ lệ các chỉ số công thức máu chưa đạt mục tiêu tại các thời điểm nghiên cứu (n=111)

Hct:hematocrit, Hgb: hemoglobin, MCV: thể tích trung bình hồng cầu, RBC: hồng cầu

Nhận xét: Tại thời điểm T0, tất cả BN có chỉ số Hct, hồng cầu không nằm trong khoảng giá trị bình thường. Hầu hết BN (96,4%) có Hgb nằm ngoài khoảng 10-11,5 g/dL. Tỉ lệ các chỉ số công thức máu trong khoảng mục tiêu tăng lên sau mỗi 3 tháng, tuy nhiên vẫn còn thấp (0,9% đạt mục tiêu hồng cầu, 0,8% với Hct và 29,7% với Hgb ở tháng thứ 6).

Biến cố bất lợi trong quá trình điều trị. Trong thời gian khảo sát, nghiên cứu ghi nhận 25 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 22,5%, có xảy ra biến cố bất lợi trong quá trình điều trị với 14 người bị dị ứng (12,6%), 4 trường hợp đau đầu (3,6%), 4 BN có hội chứng giả cúm (2,7%) và 4 BN bị rối loạn giấc ngủ (3,6%). Các chỉ số về tiểu cầu và điện giải đồ không ghi nhận bất thường. Không ghi nhận bệnh nhân nào phải ngưng sử dụng ESA do tác dụng phụ của thuốc.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành trên 111 BN BTM giai đoạn cuối đang lọc máu chu kì, có sử dụng thuốc điều trị thiếu máu và được theo dõi trong vòng 6 tháng.

Độ tuổi trung bình là 55,9 ± 1,5. Tuổi càng cao tỉ lệ mắc BTM càng tăng, sau 45 tuổi mỗi năm độ lọc cầu thận giảm 1%. Trọng lượng khô trung bình 55,4±1,1 kg. Cân nặng là một trong những yếu tố quan trọng phản ánh tình trạng dinh dưỡng và chỉ số khối cơ thể của BN. Đa số BN mắc tăng huyết áp (71,2%). Ngoài ra còn có 9% BN bị đái tháo đường. Đây là những bệnh lý có thể dẫn đến chức năng thận suy giảm. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, BN chủ yếu thiếu

máu ở mức độ vừa (48,6%) và nặng (49,6%). Như vậy, đối với BN BTM giai đoạn cuối cần chạy thận nhân tạo, việc chỉ định các biện pháp điều trị thiếu máu là cần thiết.

Đặc điểm sử dụng thuốc điều trị thiếu máu. Tất cả BN được điều trị ESA, ngoài ra kết hợp thêm với acid amin (41,4%) hoặc sắt đường uống (13,2%). Không có BN được chỉ định sắt tĩnh mạch trong khi theo nghiên cứu của Đỗ Thị Hòa và cộng sự (2020) tại bệnh viện Thận Hà Nội, đa số BN được bổ sung sắt đường tĩnh mạch [4]. Đường tĩnh mạch đường nên ưu tiên hơn nhằm tránh nguy cơ xảy ra hội chứng bất sản hồng cầu đơn thuần liên quan đến việc sử dụng erythropoietin alpha có sử dụng albumin huyết thanh người làm chất bảo quản trên BN mắc bệnh thận mạn tính [1]. Liều dùng ESA hàng tuần từ 2000 UI – 12000 UI tùy theo tình trạng thiếu máu của BN, liều phổ biến nhất là 6000UI/tuần.

Các thuốc dùng kèm được sử dụng nhiều nhất là thuốc trị tăng huyết áp như nhóm chẹn kênh calci dihydropyridin, ức chế men chuyển, chủ vận alpha do đa số BN có bệnh nền là tăng huyết áp. Thuốc lợi tiểu quai cũng thường được dùng để giảm phù cho BN BTM giai đoạn cuối.

Hiệu quả sử dụng ESA. Theo hướng dẫn của KDIGO năm 2012 trên BN lọc máu, điều trị thiếu máu bằng ESA cần duy trì nồng độ Hgb trong khoảng 10-11,5 g/dL và không khuyến cáo Hgb >13g /dL vì tăng nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch [3].

Sau 6 tháng điều trị, các chỉ số Hgb, RBC, Hgb, Hct đều tăng lên có ý nghĩa thống kê tương ứng với tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị tăng ở tháng theo dõi thứ 6. Tuy nhiên sự thay đổi vẫn còn tương đối thấp, so với các nghiên cứu khác [5-6]. Theo nghiên cứu của tác giả Vương Tuyết Mai tại bệnh viện Saint Paul sau 12 tháng điều trị bằng ESA, tỉ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị với mức Hb từ 10-11,5 g/dL dao động từ 19,2-44,4% [5]. Nguyên nhân có thể do sự khác nhau giữa các cá thể BN, chất lượng lọc máu, cơ sở vật chất trang thiết bị cũng như phương pháp điều trị thiếu máu. Trong nghiên cứu hiện tại, tỉ lệ BN có mức độ thiếu máu nặng chiếm 49,6% nên có thể BN đã bị đề kháng với điều trị ESA. Bên cạnh đó việc bổ sung sắt còn khá ít, chỉ 13,5% BN được sử dụng sắt đường uống và không có BN dùng đường tiêm. Việc hạn chế sử dụng sắt đường uống có thể do bệnh nhân than phiền gặp phải các tác dụng bất lợi trên đường tiêu hoá như miệng có vị kim loại, buồn nôn, táo bón, tiêu phân đen… làm giảm sự tuân thủ dùng thuốc. Do đó bổ sung sắt đường tĩnh mạch được xem là an toàn, đem lại hiệu quả tối ưu trong điều trị thiếu máu bằng ESA [1,7]. Bên cạnh đó, với BN được lọc máu chu kì, có sự mất dinh dưỡng trực tiếp trong quá trình lọc kèm theo hội chứng urê máu cao khiến BN không có cảm giác thèm ăn dẫn đến nguy cơ suy dinh dưỡng. Tuy nhiên tỉ lệ bổ sung đạm dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch còn thấp (41,4%). Điều này dẫn đến tình trạng kém đáp ứng với điều trị thiếu máu bằng ESA.

Tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị. ESA không làm thay đổi các chỉ số về tiểu cầu và điện giải đồ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Hòa và cộng sự (2020) tại bệnh viện Thận Hà Nội [4].

V. KẾT LUẬN

Sau 6 tháng, nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ BN đạt mức Hgb, RBC và Hct mục tiêu tương đối thấp. Việc sử dụng sắt đường tiêm nên được cân nhắc ở BN suy thận mạn lọc máu chu kì.

Y đức. Nghiên cứu đã được Hội đồng thuốc và điều trị BV ĐK Long An cho phép thực hiện đề tài và công bố kết quả nghiên cứu theo quyết định số 356/BVĐKLA-HĐTĐT ngày 19/01/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quyết định số 3931/QĐ-BYT** (21/09/2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều tri một số bệnh thận - tiết niệu, Bộ y tế, chủ biên, tr. 129-152.
2. **McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D. và các cộng sự.** (2009), "Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005", Public Health Nutr. 12(4), tr. 444-54.
3. **KDIGO** (2013), "KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease", Kidney Int Suppl. 3, pp. pp. 1-150.
4. **Đỗ Thị Hòa, Nguyễn Thị Tuyết Trinh, Nguyễn Thị Liên Hương và Phan Tùng Lĩnh** (2020), "Đánh giá thực trạng sử dụng thuốc tạo hồng cầu trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kì tại bệnh viện Thận Hà Nội", Tạp chí khoa học Việt Nam: nghiên cứu y dược. 36(1), tr. 65-74.
5. **Vương Tuyết Mai, Hoàng Hà Phương và Vũ Thanh Hiếu** (2016), "Khảo sát tình tình sử dụng erythropoeitin ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu chu kì", Y học TP. Hồ Chí Minh. 20(No 1), tr. 402-407.
6. **Bùi Thị Hương Quỳnh, Hà Nguyễn Y Khuê, Võ Duy Thông và Nguyễn Bách** (2018), "Khảo sát tỷ lệ và các yếu tố liên quan đến tình trạng kém đáp ứng với yếu tố kích thích tạo hồng cầu (ESA) ở bệnh nhân điều trị bằng thay thế thận tại bệnh viện Thống Nhất", Y Học TP. Hồ Chí Minh. 22(5), tr. 400 - 405.
7. **Locatelli, F.** (2011), "Iron treatment and the treat trial", NDT Plus. 4(Suppl 1), tr. i3-i5.