

5. Phan Thị Bích Hạnh (2017), Tình Trạng Dinh Dưỡng và Khẩu Phần Thực Tế Của Bệnh Nhân Ung Thư Đường Tiêu Hóa Có Điều Trị Hoá Chất Tại Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội., Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
6. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D. và cộng sự. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr, 38(1), 1-9.
7. Xu L., Shi M., Huang Z. và cộng sự. (2022). Impact of malnutrition diagnosed using Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria on clinical outcomes of patients with gastric cancer. J Parenter Enteral Nutr, 46(2), 385-394.
8. Chu Thị Tuyết (2013), Hiệu Quả Dinh Dưỡng Toàn Diện Cho Bệnh Nhân Phẫu Thuật ổ Bụng-Tiêu Hóa Mở Có Chuẩn Bị Tại Khoa Ngoại Bệnh Viện Bạch Mai, Luận án tiến sĩ, Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương.

## THỰC TRẠNG KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC INFLIXIMAB VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Nguyễn Thị Như Hoa<sup>1,2</sup>, Nguyễn Duy Hiệp<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** 1. Xác định tỷ lệ không đáp ứng với thuốc infliximab trong điều trị viêm cột sống dính khớp. 2. Khảo sát một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng với infliximab ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu trên 74 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn New York sửa đổi (1984) và có chỉ định điều trị bằng thuốc infliximab theo tiêu chuẩn ASAS/EULAR 2016 tại Trung tâm Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc infliximab: 41,9%, trong đó tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát: 6,8% và không đáp ứng thứ phát: 35,1%. Nhóm bệnh nhân không đáp ứng thứ phát với infliximab có tỷ lệ không tuân thủ điều trị: 65,4%, cao hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân có đáp ứng với thuốc: 37,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Không đáp ứng với infliximab trong điều trị viêm cột sống dính khớp: 41,9%, chủ yếu là không đáp ứng thứ phát. Nhóm bệnh nhân không đáp ứng với infliximab có tỷ lệ không tuân thủ điều trị cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có đáp ứng với infliximab.

**Từ khóa:** Viêm cột sống dính khớp, thuốc infliximab, kháng trị với thuốc

### SUMMARY

#### CURRENT STATUS OF NON RESPONSE TO INFLIXIMAB IN ANKYLOSING SPONDYLITIS MANAGEMENT

**Aims:** To determine the prevalence of non-response to infliximab and other factors related to the non-response to infliximab in Ankylosing spondylitis patients. **Subjects and methods:** longitudinal,

descriptive study in patients received infliximab in Ankylosing spondylitis at Bach Mai Hospital from August 2018 to August 2022. **Results:** In this study of 74 patients (87,8% male,  $29,4 \pm 11,8$  years of age) ankylosing spondylitis patients in the study, which included primary lack of response PLR (5; 6,8%), secondary lack of response SLR (26; 35,1%) and responders (43; 58,1%). The secondary non-responders had a greater prevalence of medication non-adherence than the responders to infliximab. **Conclusions:** Non-response to infliximab in Ankylosing spondylitis patients: 41,9%. The secondary non-responders had a greater prevalence of medication non-adherence than the responders to infliximab. **Keywords:** infliximab, lack of response (PLR), secondary lack of response (SLR), Ankylosing spondylitis.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhóm bệnh viêm khớp cột sống mạn tính chủ yếu ở cột sống, khớp cùng chậu, khớp háng và có thể ở các khớp ngoại vi. Nếu không được điều trị sớm và kịp thời, người bệnh nhanh chóng bị biến dạng cột sống và các khớp ngoại vi, làm giảm chất lượng cuộc sống [1]. Infliximab là một kháng thể đơn dòng IgG thể khảm (25% axit amin có nguồn gốc từ chuột, 75% axit amin có nguồn gốc từ người), thuộc nhóm thuốc kháng TNF- $\alpha$ , được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân VCSĐK có mức độ hoạt động bệnh cao kéo dài, thất bại với điều trị cơ bản [2]. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu khẳng định hiệu quả và tính an toàn của thuốc infliximab trên bệnh nhân VCSĐK [3]. Tuy nhiên tỉ lệ không đáp ứng với infliximab ở bệnh nhân VCSĐK dao động 25- 42% [4,5]. Kháng trị với thuốc infliximab bao gồm không đáp ứng nguyên phát và không đáp ứng thứ phát, nguyên nhân có thể do bệnh nhân (di truyền, lỗi sống) hoặc

<sup>1</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Quốc gia Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Như Hoa

Email: nhuhoanguyen83@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2023

Ngày duyệt bài: 30.11.2023

do bệnh (giai đoạn hoạt động bệnh, thể bệnh), do thuốc (dược lực học, tính sinh miễn dịch) và chiến lược điều trị (phác đồ dùng thuốc, liệu pháp phối hợp). Nghiên cứu của Runsheng Wang năm 2022 gồm 1899 bệnh nhân trong 10 thử nghiệm lâm sàng, cho thấy không đáp ứng với thuốc kháng TNF- $\alpha$  trong VCSDK liên quan: giới tính nữ, tuổi lớn hơn, BMI cao, thời gian mắc bệnh dài, HLA-B27 (-), CRP ban đầu thấp. Ở Việt Nam, đã có nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc infliximab trong điều trị bệnh VCSDK [6]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về tình trạng không đáp ứng với thuốc infliximab ở bệnh nhân VCSDK. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Xác định tỷ lệ không đáp ứng với thuốc infliximab và một số yếu tố liên quan đến tình trạng không đáp ứng trong điều trị viêm cột sống dính khớp.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

#### Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân  $\geq 16$  tuổi.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VCSDK theo tiêu chuẩn New York sửa đổi (1984)\*
- Bệnh nhân VCSDK có chỉ định điều trị với thuốc infliximab
- Thời gian theo dõi tối thiểu 24 tuần đối với bệnh nhân có đáp ứng với infliximab
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án và các chỉ tiêu nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc Infliximab

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu.

**Cỡ mẫu:** Chọn mẫu toàn bộ.

#### Các chỉ số nghiên cứu:

- Tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc sinh học: tuổi, giới, đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo điểm ASDAS- CRP, HLA B27.

- Bệnh nhân có tuân thủ, không tuân thủ điều trị thuốc infliximab [7]:

➢ Tuân thủ điều trị: Bệnh nhân đến khám và điều trị đúng hẹn theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

➢ Không tuân thủ điều trị: Bệnh nhân không đến khám theo hẹn để dùng thuốc, bệnh nhân tự ý bỏ thuốc, tự ý giãn liều, giảm liều không theo chỉ định của bác sĩ.

➢ Bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt: Số lượt tuân thủ điều trị chiếm  $\geq 80\%$  tổng số lượt điều trị, nếu  $<80\%$ : bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

- Đáp ứng điều trị: Bệnh nhân có ASDAS-CRP

sau điều trị  $<1,3$  (bệnh không hoạt động). Hoạch hiệu số ASDAS-CRP trước và sau điều trị:  $\Delta$ ASDAS-CRP  $\geq 1,1$ .

- Không đáp ứng nguyên phát: 12 tuần điều trị với thuốc infliximab: Hiệu số ASDAS-CRP trước và sau điều trị:  $\Delta$ ASDAS-CRP  $< 1,1$ .

- Không đáp ứng thứ phát: bệnh nhân đã đạt được đáp ứng ban đầu điều trị, nhưng bị tái phát hoạt động sau đó khi đang tiếp tục duy trì điều trị với thuốc kháng TNF- $\alpha$ : ASDAS-CRP  $\geq 2,1$

**Quy trình nghiên cứu:** Các bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu được khám lâm sàng, làm xét nghiệm cần thiết, đặc biệt là sàng lọc lao, viêm gan B, viêm gan C khi bắt đầu điều trị thuốc infliximab và mỗi 6 tháng một lần; sàng lọc nhiễm khuẩn ở từng lần vào viện điều trị, thu thập số liệu vào bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Infliximab: Liều lượng 200mg/lần. Bảo quản 2 – 8°C. Thuốc được pha với 250ml dung dịch muối đẳng trương, truyền tĩnh mạch chậm. Liệu trình truyền: tuần thứ 0 (truyền lần đầu), tuần thứ 2 (truyền lần 2), tuần thứ 6 (truyền lần 3) và sau đó mỗi 8 tuần truyền lại một lần

- Thời điểm T0: Thời điểm bắt đầu điều trị với thuốc infliximab

- Thời điểm 12 tuần (T12): Xác định bệnh nhân kháng trị nguyên phát với infliximab. Các bệnh nhân này dừng theo dõi.

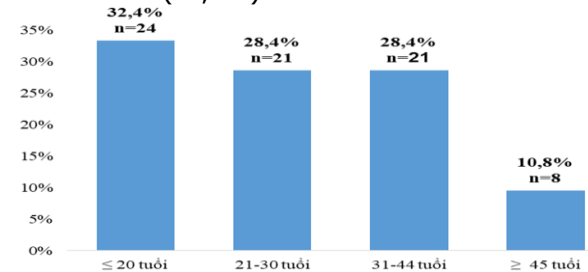
- Thời điểm Tn: thời điểm xuất hiện kháng trị thứ phát hoặc thời điểm dừng điều trị với thuốc infliximab.

**Phương pháp phân tích thống kê:** Số liệu nghiên cứu được nhập vào máy tính và phân tích được tiến hành dựa trên phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng so sánh tỉ lệ bằng test Khi bình phương, test Fisher's exact; so sánh trung bình bằng phương pháp kiểm định ANOVA.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc infliximab của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- Nghiên cứu gồm 74 bệnh nhân VCSDK được điều trị bằng infliximab với bệnh nhân nam chiếm đa số (87,8%).



**Biểu đồ 3.1: Đặc điểm về tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở thời điểm bắt đầu**

**điều trị với infliximab (n=74)**

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của các bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị với infliximab là: 29,4 ± 11,8 (tuổi), chủ yếu ở độ tuổi ≤ 20 tuổi (chiếm 32,4%)

**Bảng 3.1: Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc infliximab của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đáp ứng với thuốc infliximab	Số bệnh nhân (n=74)	Tỷ lệ %
Có đáp ứng	43	58,1
Không đáp ứng nguyên phát	5	6,8
Không đáp ứng thứ phát	26	35,1

**Nhận xét:** Có 31/74 bệnh nhân VCSDK không đáp ứng với thuốc infliximab (chiếm tỷ lệ 41,9%).

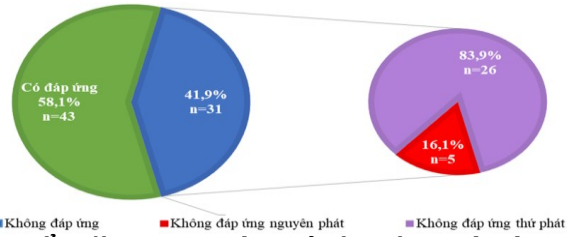
**Bảng 3.2: Mối liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân VCSDK tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc infliximab và sự không đáp ứng thứ phát với thuốc**

Yếu tố	Đáp ứng (n=43)	Không đáp ứng thứ phát (n=26)	p
Giới nam: n (%)	37 (86,0%)	23 (88,5%)	1
Tuổi (năm) (X ± SD)	28,4 ± 12,6	32,2 ± 10,4	0,21
Thời gian mắc bệnh (năm) (X ± SD)	4,6 ± 6,5	4,4 ± 5,8	0,93
Tổn thương khớp ngoại vi: n (%)	35 (81,4%)	21 (80,8%)	1
HLA B27 (+): n (%)	35 (89,2%)	21 (85%)	0,69
ASDAS-CRP (X ± SD)	3,5 ± 0,8	3,3 ± 0,6	0,34
Không tuân thủ điều trị: n (%)	16 (37,2%)	17 (65,4%)	0,03
Phối hợp MTX: n (%)	18 (41,9%)	5 (19,2%)	0,07

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân không đáp ứng thứ phát với infliximab có tỷ lệ không tuân thủ điều trị cao hơn rõ rệt so với nhóm có đáp ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu gồm 74 bệnh nhân VCSDK được điều trị bằng infliximab với bệnh nhân nam chiếm đa số (87,8%). Tuổi trung bình của các bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị với infliximab là: 29,4 ± 11,8 (tuổi), chủ yếu ở độ tuổi ≤ 20 tuổi (32,4%). Tỷ lệ không đáp ứng với thuốc infliximab trong điều trị viêm cột sống dính khớp: 41,9%, bao gồm không đáp ứng nguyên phát (6,8%) và không đáp ứng thứ phát (35,1%), kết quả cũng tương đồng như nghiên cứu của Atul Deodhar và cộng sự năm 2017[4], tổng hợp 21 nghiên cứu liên quan cho thấy sau 2 năm, tỉ lệ kháng trị khoảng 25 – 42%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân không đáp ứng thứ phát chiếm 83,9% số bệnh nhân không đáp ứng với infliximab, cao hơn so với nghiên cứu của Mansour Alazmi năm 2018 [5], với 249 bệnh nhân viêm khớp cột sống điều trị bằng thuốc kháng TNF-α, bệnh nhân không đáp ứng thứ phát chiếm 60% số bệnh nhân không



**Biểu đồ 3.2: So sánh tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát và thứ phát với infliximab ở bệnh nhân VCSDK (n=74)**

**Nhận xét:** Tỷ lệ không đáp ứng thứ phát với infliximab cao hơn rõ rệt so với không đáp ứng nguyên phát.

**3.2 Các yếu tố liên quan đến sự không đáp ứng với thuốc infliximab trong viêm cột sống dính khớp**

đáp ứng. Một số nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ không đáp ứng thứ phát trong điều trị với infliximab cao do có liên quan đến khả năng sinh kháng thể chống lại infliximab, trong nghiên cứu của Plasencia C và cộng sự năm 2012 điều trị infliximab lâu dài trên 94 bệnh nhân bệnh VCSDK, cho thấy kháng thể kháng infliximab được phát hiện ở 24 (25,5%) bệnh nhân, thường xảy ra sau 6 tháng điều trị bằng thuốc infliximab và liên quan đến tình trạng không đáp ứng với thuốc [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân không đáp ứng thứ phát với infliximab có tỷ lệ không tuân thủ điều trị cao hơn rõ rệt so với nhóm có đáp ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Qua đó ta có được mối liên hệ: liệu việc không tuân thủ điều trị làm tăng tỉ lệ kháng trị thứ phát có phải một phần thông qua cơ chế xuất hiện kháng thể kháng thuốc?

Bên cạnh đó, chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa giới, tuổi, thời gian mắc bệnh, tổn thương khớp ngoại vi, HLA B27 (+), phối hợp với methotrexat với tình trạng không đáp ứng với infliximab ở bệnh nhân VCSDK.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai

với số lượng bệnh nhân không lớn, và chưa thực hiện được định lượng kháng thể kháng infliximab, nồng độ infliximab trong máu để có cái nhìn tổng quan, chính xác hơn về không đáp ứng, đặc biệt là không đáp ứng thứ phát với infliximab ở bệnh nhân VCSDK. Hi vọng trong thời gian tới, sẽ có các nghiên cứu đa trung tâm với số lượng bệnh nhân lớn hơn và trong thời gian dài hơn để đánh giá đúng thực trạng không đáp ứng với thuốc kháng TNF- $\alpha$  trong điều trị VCSDK ở nước ta.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 74 bệnh nhân được chẩn đoán Viêm cột sống dính khớp theo tiêu chuẩn ACR 1984 sửa đổi (New York) và được điều trị bằng thuốc infliximab tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc infliximab: 41,9%, trong đó tỷ lệ không đáp ứng nguyên phát: 6,8% và không đáp ứng thứ phát: 35,1%.

- Nhóm bệnh nhân không đáp ứng thứ phát với infliximab có tỷ lệ không tuân thủ điều trị: 65,4%, cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có đáp ứng với thuốc: 37,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ulus Y, Akyol Y, Bilgici A, Kuru O.** Association of work instability with fatigue and emotional status in patients with ankylosing spondylitis: comparison with healthy controls. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(4):1017-1024. doi:10.1007/s10067-018-4366-x

2. **Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al.** 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(10):1285-1299. doi:10.1002/acr.24025
3. **Liu W, Wu Y hao, Zhang L, et al.** Efficacy and safety of TNF- $\alpha$  inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32768. doi:10.1038/srep32768
4. **Deodhar A, Yu D.** Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3): 343-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.005
5. **Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N.** Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9):1393-1399. doi:10.1002/acr.23465
6. **Wang R, Dasgupta A, Ward MM.** Predicting Probability of Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Individual Patients With Ankylosing Spondylitis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3): e222312. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2312
7. **Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J.** Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):128. doi:10.1186/s13075-019-1908-9
8. **Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, et al.** Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1955-1960. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828

# KHẢO SÁT BIẾN CHỨNG XUẤT HUYẾT TRÊN BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT Ổ BỤNG SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG TRONG DỰ PHÒNG THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH TẠI KHOA NGOẠI TIÊU HÓA BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

Vy Thị Thanh Xuân<sup>1</sup>, Phạm Hồng Thắm<sup>2</sup>, Ngô Quang Duy<sup>2</sup>, Nguyễn Ngọc Phúc<sup>1</sup>, Mai Huỳnh Như<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Tần suất gặp biến chứng xuất huyết khi sử dụng thuốc chống đông trong dự

phòng VTE ở bệnh nhân phẫu thuật ổ bụng tại khoa ngoại tiêu hóa bệnh viện Nhân Dân Gia Định. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, thực hiện trên 69 hồ sơ bệnh án, phù hợp tiêu chuẩn nghiên cứu, được điều trị tại khoa Ngoại Tiêu Hóa bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong khoảng thời gian 1/2021-6/2022. **Kết quả:** tỷ lệ xuất huyết chiếm 7,2% với thời gian trung bình sử dụng kháng đông đến khi xuất huyết là 3,2 ngày. Tỷ lệ xuất huyết da chiếm 4,2%, chảy máu đường tiêu hóa chiếm 1,5%, tụ máu vết thương chiếm 1,5% trong đó nhóm sử dụng kháng đông enoxaparin có tỷ lệ xuất

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện nhân dân Gia Định

Chịu trách nhiệm chính: Mai Huỳnh Như

Email: mnhhu@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2023

Ngày duyệt bài: 4.12.2023