

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ LUPUT BAN ĐỎ HỆ THỐNG CÓ ĐỢT CẤP TỔN THƯƠNG THẬN BẰNG METHYLPREDNISOLON ĐƯỜNG TĨNH MẠCH LIỀU CAO

PHẠM HUY THÔNG, PHAN QUANG ĐOÀN

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống có đợt cấp tổn thương thận bằng methylprednisolon đường tĩnh mạch liều cao. **Đối tượng và phương pháp:** 30 bệnh nhân SLE có đợt cấp tổn thương thận được điều trị bằng methylprednisolon đường tĩnh mạch liều cao 500mg/ngày trong 3 ngày liên tiếp sau đó được điều trị tiếp tục bằng methylprednisolon đường uống liều 32mg/ngày rồi giảm liều dần. **Kết quả:** Sau 1 tháng điều trị tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 14,28%, đáp ứng một phần 50%. Sau 3 tháng điều trị tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 32,14%, đáp ứng một phần 35,71%. Chỉ số SLEDAI giảm từ 18,15±3,44 điểm xuống còn 8,96±3,42 điểm sau 3 tháng điều trị ( $p < 0,01$ ).

**Từ khóa:** methylprednisolon đường tĩnh mạch liều cao.

## SUMMARY

**Objective:** Evaluating the effectiveness of intravenous pulse methylprednisolone (MP-PT) in the treatment of SLE with renal flare.

**Methods:** Thirty SLE patients with renal flare were treated with three high dose intravenous methylprednisolon pulse and followed by low dose oral methylprednisolon.

**Results:** At 1 month after 14.28 % of patients had complete remission, 50% of patients had partial remission. At 3 months after 32.14% of patients had complete remission, 35.71% patients had partial remission. SLEDAI decreased from 18.15±3.44 points to 8.96±3.42 points ( $p < 0.01$ ).

**Keywords:** methylprednisolon pulse therapy.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương thận là tổn thương nội tạng hay gặp nhất ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống (SLE) chiếm tỷ lệ 20%-60% tùy từng nghiên cứu. Biểu hiện tổn thương thận có ý nghĩa đặc biệt trong tiên lượng bệnh luput ban đỏ hệ thống. Bệnh có thể có những đợt kịch phát nặng xen kẽ những đợt bệnh ổn định dài hay ngắn. Trong những đợt kịch phát, biểu hiện thận có thể là hội chứng cầu thận cấp, hội chứng thận hư (HCTH) có hoặc không có kết hợp với suy thận. Ở giai đoạn bệnh ổn định biểu hiện tổn thương thận thường là protein niệu dai dẳng về sau tiến triển thành suy thận và bệnh thận giai đoạn cuối cho dù có hay không được điều trị đầy đủ[4].

Về điều trị đợt cấp tổn thương thận thường được chỉ định điều trị bằng corticosteroid liều cao (40-60mg prednisolon hoặc tương đương) hoặc methylprednisolon đường tĩnh mạch liều cao cách quãng 500-1000mg/ngày trong 3 ngày (pulse therapy) sau đó tiếp tục điều trị bằng liều thấp 0.5-1mg

prednisolon/kg/ngày rồi giảm liều dần khi bệnh ổn định[4]. Ở nước ngoài đã có nhiều nghiên cứu sử dụng methylprednisolon đường tĩnh mạch liều cao (sau đây chúng tôi gọi MP-PT) để điều trị luput ban đỏ hệ thống có đợt cấp tổn thương thận thu được những kết quả khả quan. Ở trong nước chưa có nghiên cứu nào sử dụng MP-PT để điều trị SLE có đợt cấp tổn thương thận vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu sau đây: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống có đợt cấp tổn thương thận bằng methylprednisolon đường tĩnh mạch liều cao.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân SLE có đợt cấp tổn thương thận được theo dõi điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2010 đến 8/2011.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:** Chẩn đoán luput ban đỏ hệ thống theo bảng tiêu chuẩn chẩn đoán SLE của Hội Thấp khớp học Hoa kỳ (ACR) chỉnh sửa năm 1997[4].

Đợt cấp tổn thương thận được xác định khi có một trong các tiêu chuẩn sau[7]:

Giảm chức năng thận: giảm độ thanh thải creatinin >25% trong vòng 3-6 tháng.

Hội chứng thận hư: Phù, protein niệu >3.5g/24 giờ, giảm albumin máu, tăng lipid máu.

Tăng protein niệu >2g/ngày trong vòng 3-6 tháng.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

- Mỗi bệnh nhân có một bệnh án riêng theo mẫu nghiên cứu

- Bệnh nhân vào viện được khám để đánh giá các triệu chứng lâm sàng, khám các chuyên khoa liên quan (nếu có chỉ định) và tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng để thiết lập chẩn đoán luput ban đỏ hệ thống và tổn thương thận theo các tiêu chuẩn đã nêu ở phần đối tượng nghiên cứu.

- Sau khi thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và đồng ý tham gia nghiên cứu các bệnh nhân được điều trị bằng MP-PT liều 500mg/ngày (tương đương 10mg/kg cân nặng/ngày). Thuốc được pha với 100 ml dung dịch glucose 5% truyền tĩnh mạch qua bơm tiêm điện trong thời gian 1-3 giờ, 1 lần/ngày trong 3 ngày liên tiếp sau đó chuyển sang dùng medrol đường uống 32mg / ngày (0,6 mg/kg/24giờ) rồi giảm liều khi bệnh ổn định theo cách 7-10 ngày giảm 10% liều đang dùng.

- Đánh giá đáp ứng theo Chan T M và Mok C C với 3 mức độ như sau[5],[7]:

**Đáp ứng hoàn toàn:** Protein niệu <0,5g/24h, Albumin máu >30g/l, Creatinin bình thường, xét nghiệm cận nước tiểu bình thường.

**Đáp ứng một phần:** Protein niệu cải thiện  $\geq 50\%$  so với trước điều trị, creatinin máu ổn định, xét nghiệm cận nước tiểu ổn định. Protein niệu từ 0,5g – 2,9g/24h.

**Không đáp ứng:** Protein niệu cải thiện <50% so với trước điều trị, xét nghiệm cận nước tiểu thể hiện tình trạng hoạt động. Biểu hiện hội chứng thận hư kéo dài.

- Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SLEDAI sau một tháng, 3 tháng điều trị.

## KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

### 1. Tổng hợp kết quả điều trị bằng MP-PT

Bảng 1: Hiệu quả đáp ứng sau 1 tháng, 3 tháng điều trị MP-PT.

Thời gian điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng
Mức độ đáp ứng		
Đáp ứng hoàn toàn (%)	14.28	32.14
Đáp ứng một phần (%)	50	35.71
Không đáp ứng (%)	35.71	32.14

Kết quả bảng 1 cho thấy sau 1 tháng điều trị bằng MP-PT kết hợp với methylprednisolon liều thấp, đáp ứng hoàn toàn đạt được ở 14,28% số bệnh nhân, đáp ứng một phần đạt 50% số bệnh nhân, không đáp ứng có 35,71% số bệnh nhân. Sau 3 tháng điều trị tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn là 32,14%, đáp ứng một phần 35,71%, không đáp ứng 32,14% bệnh nhân và có 2 bệnh nhân bỏ không tham gia nghiên cứu từ sau tháng thứ 2. Trong số các bệnh nhân không đáp ứng có 2 bệnh nhân độ suy thận tăng phải chỉ định chạy thận nhân tạo đây là hai bệnh nhân đã suy thận ngay từ khi vào viện với nồng độ creatinin máu là 147  $\mu\text{mol/l}$  và 382  $\mu\text{mol/l}$ . Các bệnh nhân này đã được chỉ định điều trị liệu pháp miễn dịch phối hợp sau khi đánh giá đáp ứng sau 1 tháng điều trị nhưng vẫn không đạt được sự đáp ứng cần thiết. Bertoni và cộng sự (1993)[5] nghiên cứu trên 13 bệnh nhân luput thận hoạt động điều trị bằng MP-PT theo dõi trong thời gian 21 tháng, 12/13 bệnh nhân đạt được sự đáp ứng trong đó có 11/12 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 1 bệnh nhân đáp ứng một phần. Kanno Atsuhiko và cộng sự (2007)[8] khảo sát 52 bệnh nhân viêm thận luput điều trị bằng MP-PT 29 bệnh nhân đạt đáp ứng và 23 bệnh nhân không đáp ứng. Ginzler và cộng sự (2005)[6] nghiên cứu trên 69 bệnh nhân viêm thận luput hoạt động điều trị bằng cyclophosphamide đường tĩnh mạch ngắt quãng 1 lần/ tháng (sau đây gọi là CP-PT) sau 6 tháng điều trị có 24 bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu, trong 42 bệnh nhân được theo dõi tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 9,5%, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần 40,5%, không đáp ứng là 50%. So với các nghiên cứu điều trị bằng MP-PT kết quả của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng hoàn thấp hơn của Bertoni và cộng sự, tỷ lệ không đáp ứng của tác giả này cũng thấp hơn của chúng tôi điều này có thể giải thích là do trong nghiên cứu của Bertoni và cộng sự thời gian theo dõi dài hơn của chúng tôi, trong quá trình theo dõi điều trị tác giả có sử dụng thêm liều

methylprednisolon hàng tháng cho những bệnh nhân chưa đạt được sự đáp ứng do đó tỷ lệ không đáp ứng của nghiên cứu này thấp hơn của chúng tôi. So sánh với kết quả của Kanno Atsuhiko và cộng sự tỷ lệ không đáp ứng của chúng tôi thấp hơn.

So sánh hiệu quả đáp ứng sau 1 tháng với sau 3 tháng (bảng 1) chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng rõ rệt trong khi tỷ lệ không đáp ứng giảm rất ít. Chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân đã đáp ứng một phần với liều tấn công MP-PT có thể đạt được sự đáp ứng hoàn toàn khi tiếp tục điều trị duy trì methylprednisolon liều thấp, những bệnh nhân không đáp ứng với liều tấn công MP-PT không đạt được sự đáp ứng với điều trị tiếp tục bằng methylprednisolon liều thấp, đối với những bệnh nhân này cần phải cân nhắc chỉ định thêm MP-PT liều 1 lần/tháng hoặc phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác để đạt được sự đáp ứng. Điều chúng tôi băn khoăn sau khi thực hiện nghiên cứu này là tỷ lệ bệnh nhân không đạt được sự đáp ứng còn cao (32,14%), tuy nhiên so sánh với nghiên cứu sử dụng CP-PT của Ginzler và cộng sự [6] (tỷ lệ không đáp ứng của chúng tôi còn thấp hơn (32,14% so với 50%) trong khi cyclophosphamide đã được chứng minh là có hiệu quả lâu dài đối với viêm thận luput mặc dù khi sử dụng liệu pháp này người bệnh phải chịu một gánh nặng tác dụng phụ do thuốc gây nên. Theo quan điểm của chúng tôi việc lựa chọn liệu pháp đầu tiên cho bệnh nhân luput thận hết sức linh hoạt: đối với những bệnh nhân đã có kết quả sinh thiết thận nên chỉ định liệu pháp phối hợp MP-PT và CP-PT ngay từ đầu cho những bệnh nhân viêm thận hoạt động có tổn thương mô bệnh học class III và class IV trở lên, đối với những bệnh nhân viêm thận hoạt động chưa có kết quả sinh thiết thận nên lựa chọn liệu pháp ban đầu là MP-PT đơn thuần sau 3 tháng theo dõi nếu không đạt được sự đáp ứng thì chỉ định liệu pháp phối hợp. Ở trong nước chưa có ai nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị MP-PT trên nhóm bệnh nhân SLE có đợt cấp tổn thương thận.

### 2. Đánh giá hiệu quả điều trị bằng chỉ số SLEDAI

Bảng 2. Thay đổi chỉ số SLEDAI trước và sau điều trị.

Chỉ số SLEDAI	Trước điều trị (n <sub>0</sub> =30)		Sau điều trị 1 tháng (n <sub>1</sub> =26)		Sau điều trị 3 tháng (n <sub>3</sub> =26)	
	n0	%	n1	%	n3	%
SLEDAI $\leq 10$	0	0	18	69,2	16	61,5
SLEDAI > 10	30	100	8	30,8	10	38,5
$\bar{X} \pm SD$	18,15 $\pm$ 3,44		9,15 $\pm$ 3,21		8,96 $\pm$ 3,42	
p			P1/0 < 0.001		P3/0 < 0.001 P3/1 > 0.05	

Kết quả bảng 2 cho thấy trước điều trị 100 % bệnh nhân có chỉ số hoạt động bệnh (SLEDAI) > 10 điểm. Sau điều trị 1 tháng tỷ lệ bệnh nhân có SLEDAI > 10 điểm là 30,8%, sau 3 tháng điều trị con số này là 38,5%. Giá trị trung bình SLEDAI giảm có ý nghĩa

thống kê sau 1 tháng điều trị, 3 tháng điều trị với  $p < 0.01$ . Giá trị trung bình SLEDAI sau 3 tháng điều trị là  $8,96 \pm 3,42$  điểm dưới mốc 10 điểm.

SLEDAI là một chỉ số được các nhà chuyên môn thống nhất sử dụng để đánh giá tổng thể sự hoạt động của bệnh dựa vào hình thức cho điểm theo các biểu hiện bệnh ở 9 hệ thống cơ quan bị tổn thương. Chỉ số SLEDAI  $> 10$  được coi là bệnh hoạt động mạnh cần phải tăng liều hoặc thay đổi liệu pháp.

Một số nghiên cứu trong nước có đánh giá chỉ số SLEDAI cho kết quả như sau: Nguyễn Công Chiến (2006)[1] nghiên cứu trên 35 bệnh nhân SLE có tổn thương nội tạng và điều trị bằng MP-PT, chỉ số SLEDAI trung bình trước điều trị là  $16,17 \pm 4,45$  điểm, sau 4 tuần điều trị điểm số giảm còn  $7,72 \pm 3,05$  điểm ( $p < 0,05$ ). Nguyễn Văn Đĩnh (2011)[2] nghiên cứu điều trị bằng CP- PT cho 33 bệnh nhân lupus có HCTH theo dõi 6 tháng giá trị SLEDAI trung bình trước điều trị là  $25,36 \pm 5,64$  điểm, sau 6 tháng điều trị SLEDAI trung bình giảm xuống còn  $10,61 \pm 4,43$  điểm. Trần Đăng Quyết và cộng sự (2010) [3] nghiên cứu sự thay đổi SLEDAI trên 34 bệnh nhân SLE cho thấy sau điều trị chỉ số SLEDAI giảm từ 21.29 xuống còn 5.03 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.001$ . Kết quả của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước. Các nghiên cứu nước ngoài sử dụng MP-PT để điều trị cho nhóm bệnh nhân lupus thận hoạt động chúng tôi không thấy theo dõi chỉ số SLEDAI.

#### KẾT LUẬN

- Sau 1 tháng điều trị tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 14,28%, đáp ứng một phần 50%, không đáp ứng 35,71%. Sau 3 tháng điều trị tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 32,14%, đáp ứng một phần 35,71%, không đáp ứng 32,14%.

- Sau 3 tháng điều trị 61,5% bệnh nhân có chỉ số SLEDAI giảm xuống dưới 10 điểm. SLEDAI trung bình

trước điều trị là  $18,15 \pm 3,44$  điểm, sau 1 tháng điều trị  $9,15 \pm 3,21$  điểm, sau 3 tháng điều trị  $8,96 \pm 3,42$  điểm giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,01$ .

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Chiến. (2006). Đánh giá hiệu quả điều trị Methylprednisolon truyền tĩnh mạch ngăn ngày kết hợp prednisolon đường uống trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. *Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội* 39-85.
2. Nguyễn Văn Đĩnh. (2011). Đánh giá hiệu quả của cyclophosphamid (Endoxan) trong điều trị tấn công lupus ban đỏ hệ thống có hội chứng thận hư. *Luận Văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, Hà Nội*.
3. Trần Đăng Quyết, Nguyễn Thái Dũng. (2010). áp dụng chỉ số sledai trong theo dõi điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống *Y dược học quân sự số 9*.
4. ACR. (1999). Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults.. *Arthritis Rheum, Sep(42(9)), 1785-1796*.
5. Bertonni, M., Brugnolo, F., Bertonni, E., Salvadori, M., Romagnani, S. & Emmi, L. (1994). Long term efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone pulses in active lupus nephritis. A 21-month prospective study. *Scand J Rheumatol, 23(2), 182-86*.
6. Ginzler, E. M., Dooley, M. A., Aranow, C., Kim, M. Y., Buyon, J., Merrill, J. T., et al. (2005). Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med, Nov 24(353(21)), 2219-2228*.
7. Joel Schiffenbauer., E. C., Vibeke Strand. (2004). Systemic lupus erythematosus. Evidence-based Rheumatology, 97-101.
8. Kanno, A. H., O. Yusa, N. Taguma, Y. (2007). Predictive factors of clinical outcome in patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated early by intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Renal Failure, 29(1), 41-47*.