

**NGHIÊN CỨU BIỂU HIỆN TỒN THƯƠNG THẦN KINH Ở
BỆNH NHÂN LAO ĐIỀU TRỊ THEO CHƯƠNG TRÌNH
CHỐNG LAO QUỐC GIA**

Nhữ Đình Sơn; Nguyễn Văn Quốc***

TÓM TẮT

Nghiên cứu 55 bệnh nhân (BN) lao điều trị theo Chương trình Chống lao Quốc gia liên tục ≥ 2 tháng thấy: tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao lên hệ thần kinh (TK) gặp 40,0%; tác dụng lên hệ TKTW 23,6%; tác dụng lên cơ quan tiền đình 30,9%; tác dụng lên ốc tai 10,9%; rối loạn thị giác 3,6%. Bệnh lý TK ngoại vi 12,7%. Tác dụng không mong muốn của các thuốc kháng lao lên hệ TK tăng dần theo tuổi và theo thời gian dùng thuốc kháng lao ($p < 0,05$).

* Từ khóa: Bệnh thần kinh; Thuốc kháng lao; Tác dụng không mong muốn.

**STUDY ON CLINICAL CHARACTERISTICS
OF NEUROPATHY IN TUBERCULOSIS PATIENTS
TREATED BY ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN
THE NATIONAL TUBERCULOSIS CONTROL PROGRAM**

SUMMARY

Study on 55 tuberculosis patients in the National Tuberculosis Program, treated by anti-tuberculosis drugs ≥ 2 months, we found: The rate of side effects of anti-tuberculosis on nervous organ was 40.0%: central nervous system 23.6%; vestibular 30.9%; cochlear 10.9%. Visual disorder was 3.6%; peripheral neuropathy 12.7%. Side effects of these drugs on the nervous system increased with age and drug using duration ($p < 0.05$).

* Key words: Neuropathy; Anti-tuberculosis drug; Side effect.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lao là nguyên nhân đứng hàng thứ hai gây tử vong do bệnh truyền nhiễm trên toàn thế giới, sau HIV/AIDS. Hiện nay, lao ảnh hưởng đến 1/3 dân số (khoảng 2,2 tỷ

người) với 9,4 triệu ca mới mắc mỗi năm, gây 2 triệu người tử vong. Việt Nam đứng thứ 13/22 nước có số BN lao cao nhất thế giới, xếp vào loại trung bình cao ở khu vực Tây Thái Bình Dương, là khu vực có mức độ lưu hành lao trung bình của thế giới.

* Bệnh viện 103

* Bệnh viện 17

**Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Chương
PGS. TS. Phan Việt Nga**

Trong điều trị lao, sự phối hợp các loại thuốc kháng lao với nhau rất quan trọng, tùy theo thể bệnh và giai đoạn điều trị mà sự phối hợp cũng như cách sử dụng thuốc có khác nhau. Sự phối hợp này dựa trên cơ sở khoa học và những nghiên cứu ứng dụng lâm sàng. Tuy nhiên, khi sử dụng thuốc kháng lao, thường có nhiều độc tính ảnh hưởng đến cơ thể người bệnh. Một trong số đó luôn được các bác sĩ quan tâm đó là thuốc kháng lao gây tổn thương ở hệ TK chủ yếu gặp ở các nhóm isoniazid (TK ngoại vi), streptomycin (tiền đình, ốc tai), ethambutol (TK thị giác) và hiếm gặp hơn là rifampicin. Tuy nhiên, ở nước ta chưa có nhiều các nghiên cứu về vấn đề này. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Nhận xét đặc điểm lâm sàng tổn thương TK ở BN lao điều trị bằng các thuốc theo Chương trình Chống lao Quốc gia.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

55 BN lao phổi đang điều trị bằng thuốc theo Chương trình Chống lao Quốc gia tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện 103 từ tháng 7 - 2010 đến 6 - 2011.

* *Tiêu chuẩn chọn BN:* BN mắc bệnh lao phổi, đang dùng thuốc theo Chương trình Chống lao Quốc gia, tuổi từ 20 - 59. Thời gian dùng thuốc kháng lao liên tục ≥ 2 tháng.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* có tiền sử chấn thương sọ não hay tử vong. Bị các bệnh lý TK hoặc bệnh mạn tính có khả năng ảnh hưởng đến TK, tâm thần. Dùng các chất ức chế TK, nghiện rượu hay các chất ma túy.

2. Phương pháp nghiên cứu.

* *Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

* *Nội dung nghiên cứu:*

Khám lâm sàng theo bệnh án nghiên cứu, khám nội khoa, khám TK. Nhận xét đặc điểm tổn thương TKTW và ngoại vi ở nhóm nghiên cứu theo phác đồ dùng thuốc, thời gian dùng thuốc và dùng thuốc kháng lao kết hợp với piridoxin.

Chẩn đoán tổn thương TK dựa vào khám lâm sàng (hỏi bệnh, khám khách quan: vận động, cảm giác, phản xạ, dinh dưỡng, chức năng tiền đình, ốc tai...). Các tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương hệ TK theo Daniel D. Trương, Lê Đức Hình, Nguyễn Thị Hùng và CS [2].

* *Phác đồ điều trị:*

Tất cả BN được điều trị bằng thuốc kháng lao theo Chương trình Chống lao Quốc gia theo chiến lược DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*), phù hợp với khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới. Chương trình này sử dụng 4 - 5 loại thuốc kháng lao: rifampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamid (Z), ethambutol (E) và/hoặc streptomycin (S), cụ thể:

- Đối với BN lao phổi và ngoài phổi mới mắc, sử dụng công thức: 2RHZS(E)/6HE hoặc 4RH.

- Đối với BN lao tái phát hoặc bệnh lao nghi có kháng thuốc, sử dụng công thức điều trị lại: 2SRHZE/1HRZE/5R₃H₃E₃.

Thuốc hỗ trợ: piridoxin 0,05 x 4 viên/24 giờ, uống cùng với thuốc kháng lao.

* *Xử lý số liệu:* số liệu được thu thập, xử lý bằng phần mềm SPSS 15.0.

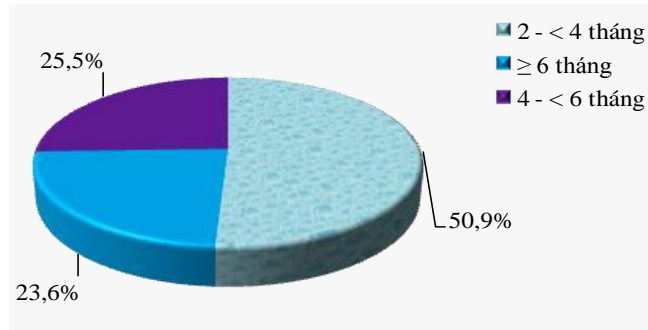
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

* *Đặc điểm về tuổi:*

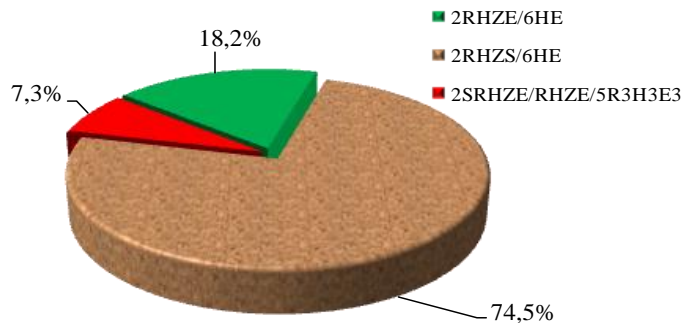
20 - 29 tuổi: 17 BN (30,9%); 30 - 39 tuổi: 10 BN (18,2%); 40 - 49 tuổi: 16 BN (29,1%); 50 - 59 tuổi: 12 BN (21,8%); trung bình: 38,42 ± 12,46 tuổi.

Trong 55 BN, tuổi thấp nhất 20, cao nhất 59 tuổi. Lứa tuổi từ 20 - 29 chiếm tỷ lệ cao nhất (30,9%), lứa tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất từ 30 - 39 (18,2%).



Biểu đồ 1: Phân bố BN lao theo thời gian điều trị.

Thời gian điều trị trung bình 4,22 ± 1,79 tháng. Trong đó, nhóm điều trị từ 2 đến < 4 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (50,9%).



Biểu đồ 2: Phân bố BN theo phác đồ điều trị.

Bảng 1: Thời gian sử dụng isoniazid và ethambutol.

THỜI GIAN (tháng)	ISONIAZID		ETHAMBU TOL	
	n	%	n	%
< 2	0	0	13	29,5
2 - < 4	28	50,9	17	38,7
4 - < 6	14	25,5	7	15,9
≥ 6	13	23,6	7	15,9
Tổng	55	100	44	100

100% BN sử dụng isoniazid, trong đó, 44 BN dùng ethambutol. Thời gian sử dụng isoniazid tương đương với thời gian điều trị.

* Tỷ lệ BN được sử dụng pyridoxine phối hợp (n = 55): không dùng: 1 BN (1,8%); không liên tục: 13 BN (23,7%); liên tục: 41 BN (74,5%).

2. Đặc điểm lâm sàng tổn thương TK ở BN nghiên cứu.

Bảng 2: Biểu hiện lâm sàng tổn thương TK ở nhóm nghiên cứu (n = 55).

TRIỆU CHỨNG	n	%
<i>TKTW</i>	13	23,6
Đau đầu	11	20,0
Suy nhược	7	12,7
Lo lắng	3	5,5
Rối loạn cảm xúc	2	3,6
Rối loạn tiền đình - ốc tai	19	34,5
Tiền đình	17	30,9
Chóng mặt	17	30,9
Buồn nôn, nôn	11	20,0
Rung giật nhãn cầu	1	1,8
Rối loạn thăng bằng	7	12,7
<i>Ốc tai</i>	6	14,5
Ù tai	5	9,1
Giảm thính lực	3	5,5
TK thị giác	2	3,6
Giảm thị lực	2	3,6
Rối loạn màu sắc	0	0
TK ngoại vi	7	12,7
Rối loạn cảm giác	7	12,7
Dị cảm (tê bì, kiến bò...)	6	10,9
Đau thần kinh	1	3,6
Giảm cảm giác nông (xúc giác, đau, nóng lạnh...)	2	3,6
Giảm cảm giác sâu	1	1,8
Giảm, mất phản xạ	10	18,2
Chi trên (gân cơ nhị đầu, tam đầu, trâm quay)	3	5,5
Gối	0	0
Gót	10	18,2
Rối loạn vận động	1	1,8

Trong nhóm nghiên cứu, tác dụng phụ của thuốc kháng lao lên tiền đình - ốc tai có tỷ lệ cao nhất (34,5%).

Bảng 3: Liên quan biểu hiện tổn thương TK với tuổi mắc bệnh.

BIỂU HIỆN TỔN THƯƠNG	20 - 39 TUỔI (n = 27)		40 - 59 TUỔI (n = 28)		p
	n	%	n	%	
TKTW	4	14,8	9	32,1	0,116
Tiền đình - ốc tai	6	22,2	13	46,4	0,054
TK thị giác	0	0	2	7,4	0,244
TK ngoại vi	2	7,4	5	17,9	0,081
Tổn thương TK chung	7	25,9	15	53,6	0,035

Tỷ lệ tác dụng phụ của thuốc kháng lao lên hệ TK tăng theo tuổi. Trong đó, tổn thương từng bộ phận của hệ TK so với tuổi không có sự khác biệt ($p > 0,05$), nhưng tổn thương TK chung có sự khác biệt ($p < 0,05$).

Bảng 4: Liên quan tổn thương TK với thời gian dùng thuốc kháng lao.

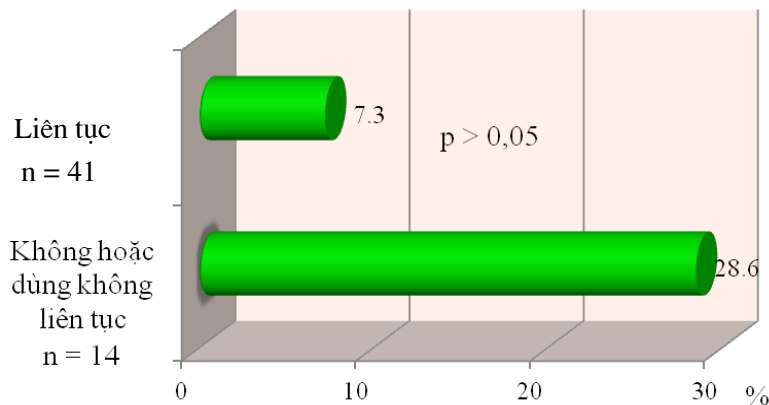
BIỂU HIỆN TỔN THƯƠNG	2 - < 4 THÁNG (n = 28)		4 - < 6 THÁNG (n = 14)		≥ 6 THÁNG (n = 13)		p
	n	%	n	%	n	%	
TKTW	7	25,0	5	35,7	3	23,1	0,827
Tiền đình - ốc tai	8	28,6	6	42,8	5	38,5	0,793
TK thị giác	0	0	0	0	2	15,4	0,055
TK ngoại vi	1	3,6	2	14,3	4	30,8	0,114
Tổn thương TK chung	9	32,1	7	50,0	6	46,2	0,725

Tác dụng lên hệ TKTW và tiền đình - ốc tai không liên quan đến thời gian điều trị ($p > 0,05$). Tác dụng lên TK thị giác chỉ gặp ở nhóm điều trị ≥ 6 tháng. Thuốc ảnh hưởng tới TK ngoại vi tăng theo thời gian điều trị, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 5. Liên quan tổn thương TK với phác đồ điều trị.

BIỂU HIỆN TỔN THƯƠNG	2RHZE/6HE (n = 41)		2RHZE/6HE (n = 10)		2SRHZE/RHZE/5R ₃ H ₃ E ₃ (n = 4)		p
	n	%	n	%	n	%	
TKTW	10	24,4	2	20,0	1	25,0	0,972
Tiền đình - ốc tai	9	22,0	10	100	0	0	0,010
TK thị giác	0	0	0	0	2	50,0	0,001
TK ngoại vi	5	12,2	1	10,0	1	25,0	0,802
Tổn thương TK chung	10	24,4	10	100	3	75,0	0,029

Ở nhóm điều trị bằng phác đồ 2RHZE/6HE, 100% BN bị tác dụng phụ nặng với streptomycin, buộc phải thay thế bằng ethambutol. Ảnh hưởng thuốc kháng lao lên thị giác chỉ gặp ở BN điều trị bằng phác đồ 2SRHZE/RHZE/5R₃H₃E₃.



Biểu đồ 3: Liên quan bệnh lý TK ngoại vi với cách dùng pyridoxine phối hợp.

Ở nhóm không dùng hoặc dùng không liên tục pyridoxine, xu hướng bị tổn thương TK ngoại vi nhiều hơn so với nhóm dùng liên tục, $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $38,42 \pm 12,46$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với thông báo của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2010 về tình hình lao phổi tại Việt Nam năm 2009 [10].

Về phác đồ sử dụng thuốc kháng lao: tỷ lệ

BN lao điều trị theo phác đồ 2RHZE/6HE cao nhất (74,5%), thấp hơn là phác đồ 2RHZE/6HE (18,2%) và 2SRHZE/RHZE/5R₃H₃E₃ (7,3%). Đặc biệt, 100% BN sử dụng isoniazid, trong đó, 44 BN (80%) dùng ethambutol.

Trong điều trị lao, các tác giả khuyến cáo nên dùng phối hợp với pyridoxine (vitamin B6) để góp phần hạn chế tác dụng của thuốc kháng lao lên hệ TK. Trong nghiên cứu này,

tỷ lệ BN sử dụng thuốc pyridoxine liên tục là 74%, 1 BN (1,8%) chỉ dùng pyridoxine trong thời gian nằm viện.

2. Đặc điểm lâm sàng tổn thương TK.

* Tác động thuốc kháng lao lên hệ TK:

Tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao ảnh hưởng lên hệ TK là 40,0%. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Furin, Chhetri, Frieden hay kết luận của Kass và Shandera [3, 4, 5, 7].

* Về ảnh hưởng của thuốc kháng lao lên TKTW:

23,6% BN nghiên cứu gặp các tác dụng phụ lên hệ TKTW. Với biểu hiện: đau đầu, BN có cảm giác đau căng tức đầu, không liên quan đến căng thẳng, xuất hiện từng đợt, có thể thoáng qua và thường xảy ra sau dùng thuốc kháng lao 2 - 3 tuần rồi kéo dài về sau. Suy nhược TK gặp 12,7% BN đã dùng thuốc kháng lao \geq 3 tháng, với biểu hiện mệt mỏi, đau nhức các cơ khớp, rối loạn giấc ngủ, giảm tập trung chú ý, giảm trí nhớ. Ít gặp hơn là thay đổi tính tình (5,5%), lo âu (3,6%). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết luận của Frieden và Gholami [4, 6].

* Tác động thuốc kháng lao lên tiền đình - ốc tai:

19 BN (34,5%) bị ảnh hưởng đến tiền đình - ốc tai. Trong đó, tác dụng phụ lên tiền đình (30,9%) cao hơn ốc tai 2,83 lần (10,9%). Các triệu chứng thường gặp là chóng mặt, buồn nôn và/hoặc nôn (20,0%), rối loạn thăng bằng, 1,8% có dấu hiệu rung giật nhãn cầu xoay, ù tai, giảm thính lực tăng dần. Kết quả này. Phù hợp với Shin [9], Kass và Shandera [7].

* Tác động thuốc kháng lao lên thị giác:

Nghiên cứu này chỉ gặp 2 BN (3,6%) có biểu hiện nhìn mờ, kiểm tra thị lực thấy

giảm đều thị lực hai bên, các triệu chứng nhìn mờ xuất hiện sau > 7 tháng điều trị lao, 2 BN này trước đây đã dùng ethambutol 6 tháng và nay lại điều trị tiếp theo phác đồ 2SRHZE/1RHZE/5R₃H₃E₃, sau 2 và 4 tháng điều trị tiếp tục, có biểu hiện nhìn mờ. Không gặp trường hợp nào rối loạn màu sắc. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Furin [6] và Chhetri [3].

* Tác động thuốc kháng lao lên TK ngoại vi:

Chúng tôi gặp 12,7% BN bị bệnh lý TK ngoại vi. Tất cả đều thấy rối loạn cảm giác chủ quan, 1,8% có biểu hiện đau nhức các đầu ngón tay - chân, cảm giác như kim châm, 10,9% thấy dị cảm với biểu hiện chủ yếu là tê bì ngón chi hơn là gót chi và thân mình, chi dưới nặng hơn chi trên và thường đối xứng, 3,6% BN thấy cảm giác như kiến bò. Không gặp trường hợp nào giảm phản xạ gối, teo cơ hay rối loạn cơ vòng. 1 BN thấy yếu chi dưới hơn trước, tuy nhiên, BN vẫn sinh hoạt bình thường, khám thấy yếu các cơ chi dưới, chủ yếu là ngón chi. Ngoài ra, 10 BN (18,2%) giảm hoặc mất phản xạ gân xương. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Furin (20%), cao hơn tổng hợp của Kass và Shandera (1 - 10%), phù hợp với nghiên cứu của Chhetri (11,03%) và Shin (13%) [3, 5, 7, 9].

Tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao lên hệ TK tăng theo tuổi mắc bệnh ($p < 0,05$), có xu hướng tăng theo thời gian điều trị, nhưng không có ý nghĩa thống kê, không có sự khác biệt giữa các phác đồ điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Chhetri và Schaberg [3, 8]. Còn theo Quốc Bảo (2009): isoniazid gây tác động lên TK ngoại vi ở 10 - 20% BN, đặc biệt ở những người dùng liều cao, kéo dài, kết hợp nghiện rượu. Tác giả cũng cho rằng ethambutol cũng gây viêm dây TK ngoại vi, nhưng chủ yếu là dây thị giác, gây rối loạn nhìn màu sắc [1].

Chúng tôi chưa tìm thấy nhiều tài liệu trong nước có kết quả tương tự, các nghiên cứu trước đây thường đánh giá tác dụng không mong muốn nói chung, không đi sâu vào tác dụng trên hệ TK. Vì vậy, kết quả của chúng tôi chỉ là bước đầu, cần có nghiên cứu dọc trước và sau điều trị, với khoảng thời gian khác nhau để có kết luận chính xác hơn. Hơn nữa, chúng ta không thể không cho BN dùng vitamin B6 phối hợp để đánh giá được toàn diện những tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ tác dụng phụ của thuốc kháng lao lên hệ TK là 40,0%, trong đó:

- Tác dụng lên hệ TKTW là 23,6% với biểu hiện chính đau đầu (20%), suy nhược TK (12,7%).

- 30,9% BN bị ảnh hưởng lên cơ quan tiền đình với biểu hiện: chóng mặt (30,9%), rối loạn thăng bằng (12,7%). Tác dụng lên ốc tai 10,9%; trong đó có ù tai, giảm thính lực.

- 3,6% BN giảm thị lực, không có trường hợp nào rối loạn nhìn màu.

- Tổn thương TK ngoại vi thấy ở 12,7% BN. Biểu hiện chủ yếu là rối loạn cảm giác; trong đó, có dị cảm, giảm cảm giác nông, giảm hoặc mất phản xạ gân gót, yếu hai chi dưới.

Tác dụng phụ của thuốc kháng lao lên hệ TK tăng dần theo tuổi cũng như theo thời gian dùng thuốc kháng lao ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quốc Bảo. <http://www.benhoc.com/content/1536-thuoc-chong-lao,thuoc-dieu-tri-phong.html>. 2009.

2. Daniel D. Trương, Lê Đức Hình và CS. Thành kinh học lâm sàng. Nhà xuất bản Y học. 2004.

3. Chhetri A K, Saha A. et al. A study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in DOTS therapy in Western Nepal, Pokhara. Journal Pak Med Assoc. 2008, 58 (10), pp.531-536.

4. Frieden T, Espinal M, Harries A, et al. Toman's Tuberculosis case detection, treatment, and monitoring - questions and answers. Geneva: World Health Organization. 2004, pp.110 121, 152-161.

5. Furin J. J. et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2001, 5 (7), pp.648-655.

6. Gholami K., Kamali E., Hajiabdolbagh M. and Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. Pharmacy Practice. 2006, 4 (3), pp.134-138.

7. Kass J. S, Shandera W. X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. CNS Drugs. 2010, 24 (8), pp.655-667.

8. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factor for side-effects of isoniazid, rifapicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir Journals. 1996, (9), pp.2026-2030.

9. Shin S S et al. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2003, 7 (4), pp.347-353.

10. WHO. WHO report 2010 global tuberculosis control, Geneva: World Health Organization. 2010.

