

THEO DÕI HIỆU QUẢ THẢI SẮT BẰNG DEFERASIROX TRONG 5 NĂM Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2016-2020

Nguyễn Thị Thu Hà¹, Đặng Thị Vân Hồng¹, Vũ Thị Hương¹

TÓM TẮT

Quá tải sắt là biến chứng thường gặp và là nguyên nhân chính gây tổn thương các cơ quan trong cơ thể và có thể dẫn đến tử vong ở bệnh nhân thalassemia [1]. Điều trị thải sắt là phương pháp duy nhất để giảm lượng sắt trong cơ thể của bệnh nhân, tuy nhiên việc điều trị cần phải liên tục trong suốt cuộc đời người bệnh. **Mục tiêu:** 1. Mô tả tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia bằng ferritin huyết thanh. 2. Đánh giá hiệu quả thải sắt bằng thuốc Deferasirox ở bệnh nhân Thalassemia. **Phương pháp:** Thiết kế nghiên cứu mô tả, hồi cứu. Nghiên cứu trên 84 bệnh nhân Thalassemia từ 6 tuổi trở lên, có quá tải sắt điều trị tại Viện Huyết học-Truyền máu TW từ 1/2016 đến 12/2020 được điều trị bằng Deferasirox trong thời gian nghiên cứu. Chỉ số nghiên cứu: Ferritin huyết thanh, Hb khi BN vào viện, lượng thuốc dùng, thể tích máu truyền, chức năng gan, thận ít nhất 3 tháng một lần. **Kết quả:** có 84 bệnh nhân nghiên cứu với tuổi trung bình là 14,7 tuổi (7-46); nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu (TDT) là 76,2%. Bệnh nhân β -Thalassemia và β -thalassemia/HbE chiếm 91,7%. Tình trạng quá tải sắt của BN tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu: 39,3% quá tải sắt mức độ nặng,

50% quá tải sắt trung bình và 10,7% quá tải sắt nhẹ. Sau 5 năm điều trị thải sắt bằng Deferasirox với liều lượng trung bình là 15,1 mg/kg/ngày và lượng máu được truyền trung bình là 65,7 ml/kg/ngày. **Kết quả:** 87% BN có giảm nồng độ Ferritin, 13% BN bị tăng Ferritin. Tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt mức độ nặng giảm từ 39,3% xuống 21,4%, quá tải sắt mức độ trung bình giảm từ 50% xuống 36,9%, có 9,5% BN đạt được nồng độ ferritin trong giới hạn bình thường. **Kết luận:** Deferasirox có hiệu quả thải sắt trong việc giảm ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Thalassemia có quá tải sắt và duy trì truyền máu định kỳ.

SUMMARY

IRON CHELATION WITH DEFERASIROX IN THALASSEMIA PATIENTS AT VIETNAM NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION DURING 5 YEAR'S FOLLOW-UP FROM 2016 TO 2020

Iron overload is a leading cause of morbidity and mortality in patients with thalassemia and related complications at the important organs. Iron chelation therapy is the only method to reduce iron overload in thalassemia patients, but treatment should be continued throughout the patient's life. **Objective:** 1. To determine iron overload in thalassemia patients by serum ferritin; 2. To evaluate long term iron chelation efficiency in thalassemia patients treated with Deferasirox. **Methods:** Descriptive, retrospective study. We conducted a study on 84 thalassemia

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà
SĐT: 0985.826.986

Email: nguyenthuhanihb@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

patients aged from 6 years with iron overload treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2016 to December 2020 who were treated by Deferasirox during the study period. These patients were clinically examined, evaluated monthly serum ferritin, Hb, transfused blood volume, drug dose, drug side effects, liver and kidney function throughout the study period. **Results:** 84 patients in this study with the average age of 14.7 years old (7-46); Blood transfusion dependent patients contributed 76.2% and β -Thalassemia and β -Thalassemia/ HbE accounted for 91,7%. Iron overload status of patients at the beginning of the study was 39.3% severe iron overload, 50% moderate iron overload and 10.7% mild iron overload. After 5 years of iron chelation therapy with Deferasirox with an average dose of 15.1 mg/kg/day and a mean blood transfusion of 65.7 ml/kg/day, the results: Ferritin levels was decreased in 87% of patients and increased in 13% of patients. The proportion of patients with severe iron overload decreased from 39,3% to 21,4%, moderate iron overload decreased from 50% to 36,9%, and 9,5% of patients had no iron overload. The average ferritin concentration decreased gradually over the years, with the figure of the transfusion-dependent Thalassemia (TDT) group reduced to 1215 ng/ml while that of non transfusion-dependent thalassemia (NTDT) group reduced to 884 ng/ml. The average of both groups decreased to 1136 ng/ml.

Conclusion: Deferasirox is effective in reducing serum ferritin in thalassemia patients who suffer from iron overload as well as undergo regularly blood transfusion.

Keywords: Thalassemia, iron overload, deferasirox

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh tan máu di truyền do

thiếu hoặc mất tổng hợp một loại chuỗi globin. Thể bệnh thalassemia thường gặp là α -Thalassemia, β -Thalassemia và thể phối hợp Beta Thalassemia/HbE. Hai nguyên chính làm tăng lượng sắt trong cơ thể bệnh nhân thalassemia là do truyền máu và do cơ thể tăng hấp thu từ đường tiêu hóa. Lượng sắt thừa sẽ lắng đọng tại các tổ chức trong cơ thể và là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong ở BN thalassemia nếu không được điều trị thải sắt. Phương pháp điều trị chính hiện nay là truyền máu, thải sắt. Tại Việt Nam, việc truyền máu đã có nhiều tiến bộ trong những năm qua và số lượng bệnh thalassemia được điều trị thải sắt ngày càng tăng. Hiện nay có 3 loại thuốc thải sắt được dùng cho bệnh nhân Thalassemia trong đó Deferasirox được coi là lựa chọn hàng đầu để thải sắt. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: **Theo dõi hiệu quả thải sắt của Deferasirox trong 5 năm ở bệnh nhân Thalassemia điều trị tại viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn năm 2016 đến 2020**

Với 2 mục tiêu sau:

1. Mô tả tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia bằng ferritin huyết thanh.
2. Đánh giá hiệu quả thải sắt ở bệnh nhân Thalassemia điều trị bằng thuốc Deferasirox trong thời gian 5 năm liên tục qua xét nghiệm ferritin huyết thanh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 84 bệnh nhân thalassemia điều trị tại TT Thalassemia từ 1/2016 - 12/2020, bệnh nhân có truyền máu và chỉ thải sắt bằng deferasirox trong thời gian nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mang thai, nhiễm khuẩn, bệnh nhân dưới 6 tuổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

o Nghiên cứu hồi cứu và theo dõi dọc.

2.2.2. Các chỉ số nghiên cứu

- Chỉ số lâm sàng: tuổi, giới, cân nặng.
- Xét nghiệm
 - + Nồng độ Hb trung bình khi vào viện
 - + Nồng độ ferritin huyết thanh tại các khoảng thời gian mỗi 6 tháng điều trị
 - + Nồng độ sắt huyết thanh tại các khoảng thời gian mỗi 6 tháng điều trị
 - + Nồng độ men gan: GOT, GPT, chức năng thận.
 - + Số ml KHC máu đã truyền (tính theo máu toàn phần)
 - + Lượng thuốc đã dùng (mg)

2.3. Thuốc Deferasirox (DFX)

- Chỉ định
 - ✓ Người bệnh đã nhận trên 10 đơn vị hồng cầu khô.
 - ✓ Ferritin huyết thanh ≥ 500 ng/ml và người bệnh có nguy cơ tăng tích lũy sắt như tiếp tục phải truyền máu.

✓ Xét nghiệm MRI gan, tim có bằng chứng quá tải sắt (LIC > 5 mg/g).

- Tiêu chuẩn ngừng điều trị khi ferritin huyết thanh < 300 ng/ml hoặc LIC < 3 mg/gdw.

- Liều lượng và cách dùng: Liều lượng thuốc khởi đầu từ 10 - 15 mg/kg/ngày, tùy theo mức độ quá tải sắt có thể dùng liều tối đa đến 40 mg/kg/ngày với trường hợp quá tải sắt nặng.

2.4. Chỉ số nghiên cứu và kỹ thuật xét nghiệm

Lượng huyết sắc tố: thực hiện trên Máy đếm tế bào tự động, tại khoa Tế bào Tổ chức học.

Ferritin huyết thanh thực hiện trên máy sinh hoá tự động Olympus AU 640, tại khoa Sinh hóa.

2.5. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán

- Tiêu chuẩn chẩn đoán thể bệnh, mức độ bệnh thalassemia: Theo hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia quốc tế [1],[2]

- Tiêu chuẩn chẩn đoán quá tải sắt: Theo hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia quốc tế [1],[2]

Bảng 2.1. Chỉ số ferritin huyết thanh theo các mức độ quá tải sắt

Ferritin huyết thanh (ng/ml)	Mức độ quá tải sắt
≤ 600	Bình thường
601 - 1000	Nhẹ
1001 - 2500	Trung bình
> 2500	Nặng

2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS, excell.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Các biến số	Đặc điểm		n (%)
Tuổi trung bình (Min – Max)	Chung 14,7 (7-46)	TDT 12,5 (6-26)	NTDT 21,8 (12-46)
Giới tính	Nam:		34 (40,5)
	Nữ:		50 (59,5)
Thể bệnh	TDT		64 (76,2)
	NTDT		20 (23,8)
	Alpha-thal		7 (8,3)
	Beta-thal và Beta-thal/HbE		77 (91,7)

- TDT: Phụ thuộc truyền máu. NTDT: Không phụ thuộc truyền máu.

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 14,7 tuổi; tỷ lệ bệnh nhân phụ thuộc truyền máu là 76,2% và không phụ thuộc truyền máu là 23,8%. Nhóm bệnh nhân Beta Thalassemia là 91,7%.

3.2. Đặc điểm quá tải sắt của bệnh nhân khi bắt đầu nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm mức độ quá tải sắt trước điều trị

Mức độ quá tải sắt (ng/ml)	TDT (n, %)	NTDT (n, %)	Chung (n,%)
Không (< 600 ng/ml)	0	0	0
Nhẹ 600 < 1000 ng/ml)	7 (10,9)	2 (10)	9 (10,7)
Trung bình (1000–2500 ng/ml)	35 (54,7)	7 (35)	42 (50)
Nặng (> 2500 ng/ml)	22 (34,4)	11 (55)	33 (39,3)
Tổng	64 (100)	20 (100)	84 (100)

Tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt từ mức độ nhẹ đến nặng, mức độ quá tải sắt trung bình chiếm tỷ lệ 50%, mức độ nặng là 39,3%.

3.3. Đặc điểm điều trị truyền máu và thải sắt

Bảng 3.3. Đặc điểm thể tích máu truyền trung bình 5 năm (ml KHC/kg/năm)

Nhóm V (ml/kg/năm)	TDT (n,%)	NTDT (n,%)	Chung (n,%)
< 50	3 (4,7)	5 (25)	8 (9,5)
50 -100	32 (50)	13 (65)	45 (53,5)
100 - 150	22 (34,4)	2 (10)	24 (28,6)
150 - 200	6 (9,4)	0 (0)	6 (7,1)
> 200	1 (1,6)	0 (0)	1 (1,2)
Tổng	64 (100)	20 (100)	84 (100)
V KHC TB trong 5 năm (ml/kg/năm)	80,3 (36,5 – 131)	58,4 (29,2 – 118,2)	65,7 (29,2 – 131)

Thể tích máu truyền trung bình 5 năm là 65,7 ml/kg/năm, mức 50 - 100 ml/kg/năm chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,5%. Nhóm TDT có 34,4% BN truyền 100 -150 ml/kg/năm, 50% BN truyền 50 – 100 ml/kg/năm.

Bảng 3.4. Lượng sắt tích lũy trung bình do truyền máu mỗi năm (mg/kg/ngày)

mg sắt /ngày Năm	TDT	NTDT	Chung
	$\bar{X} \pm SD$ (min – max)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max)
Năm 1 (1)	0,16 ± 0,03 (0,05 - 0,18)	0,08 ± 0,029 (0,046 - 0,17)	0,09 ± 0,02 (0,046 - 0,17)
Năm 2 (2)	0,11 ± 0,02 (0,05 - 0,15)	0,079 ± 0,03 (0,04 - 0,18)	0,088 ± 0,03 (0,04 - 0,17)
Năm 3 (3)	0,11 ± 0,029 (0,06 - 0,15)	0,08 ± 0,03 (0,04 - 0,17)	0,085 ± 0,03 (0,04 - 0,18)
Năm 4 (4)	0,109 ± 0,03 (0,05 - 0,015)	0,08 ± 0,03 (0,04 - 0,16)	0,087 ± 0,03 (0,04 - 0,17)
Năm 5 (5)	0,108 ± 0,033 (0,05 – 0,16)	0,076 ± 0,03 (0,04 - 0,17)	0,084 ± 0,035 (0,04 - 0,16)
TB 5 năm	0,11 (0,05 – 0,162)	0,08 (0,04 – 0,18)	0,09 (0,04 – 0,18)

Sự tích lũy sắt ở nhóm bệnh nhân TDT là 0,11 mg sắt/kg/ngày, nhóm NTDT là 0,08 mg sắt/kg/ngày.

Bảng 3.5. Đặc điểm về liều lượng Deferasirox (mg/kg/ngày) trung bình trong 5 năm

Liều thuốc (mg/kg/ngày)	TDT (n,%)	NTDT (n,%)	Chung (n,%)
< 20	50 (78,1)	13 (65)	63 (75)
≥ 20	14 (21,9)	7 (35)	21 (25)
Tổng	64 (100)	20 (100)	84 (100)

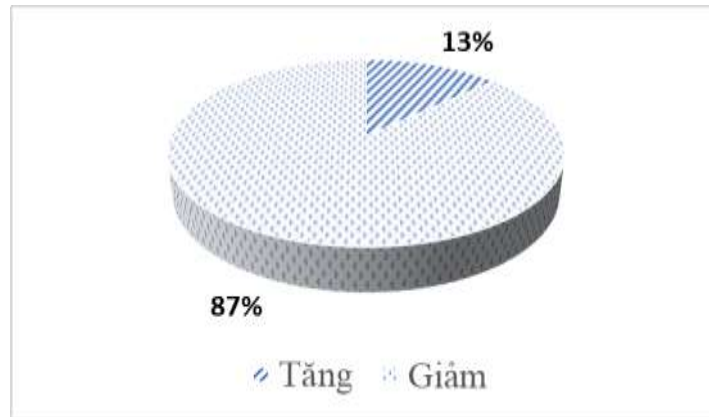
Liều thuốc trung bình trong 5 năm điều trị của nhóm nghiên cứu với 75% bệnh nhân được sử dụng với liều < 20 mg/kg/ngày, 25% dùng liều > 20 mg/kg/ngày.

Bảng 3.6. Liều thuốc Deferasirox trung bình (mg/kg/ngày) trong 5 năm

Nhóm bệnh	TDT	NTDT	Chung
Liều thuốc mg/kg/ngày	14,3 (5-30)	16,7 (10 -30)	15,1 (5- 30)

Liều thuốc trung bình trong 5 năm điều trị của nhóm TDT là 14,3 mg/kg/ngày, NTDT 16,7 mg/kg/ngày, tính chung: 15,1 mg/kg/ngày.

3.4. Theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt



Biểu đồ 3.1 Tỷ lệ số BN có thay đổi ferritin huyết thanh sau 5 năm

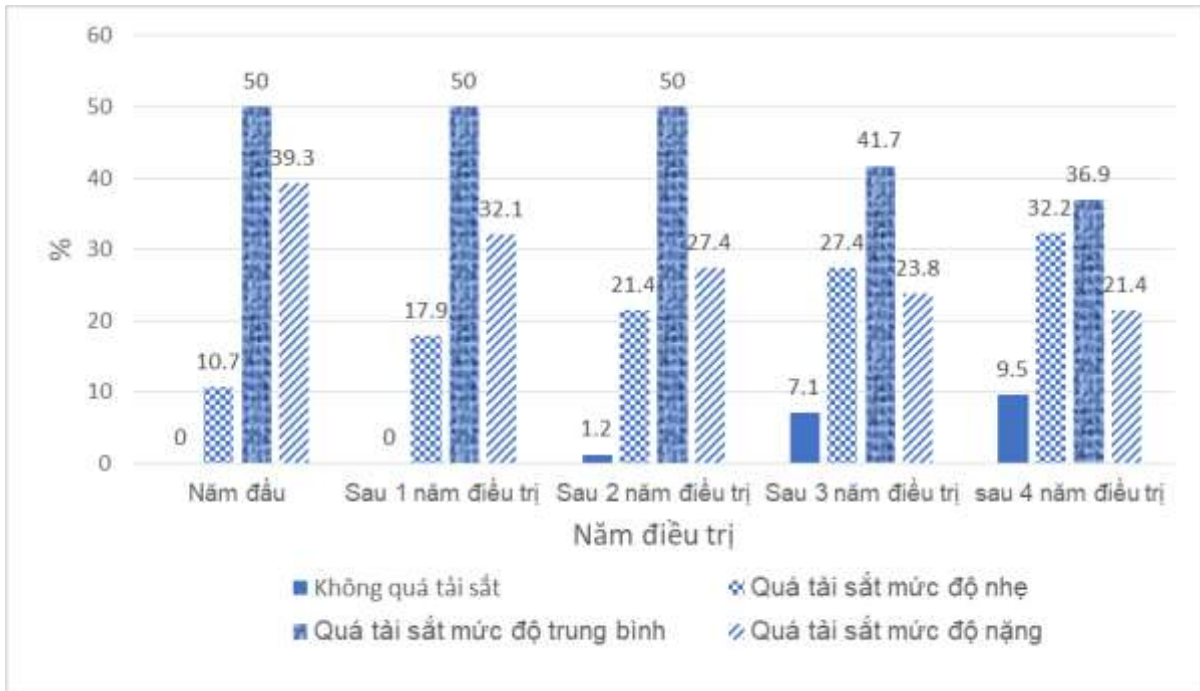
Sau 5 năm, có 87% bệnh nhân giảm nồng độ ferritin huyết thanh và có 13% bệnh nhân tăng nồng độ ferritin huyết thanh.

Bảng 3.7 Sự thay đổi Ferritin huyết thanh ở nhóm TDT và NTDT

Năm	Ferritin (ng/ml)	Nhóm TDT (n=64)	Nhóm NTDT (n = 20)
		\bar{X} (min – max)	\bar{X} (min – max)
Năm 1 (1)		2554,9 (586 – 7891)	2499,8 (762 - 7718)
Năm 2 (2)		2307,1 (570 – 5905)	2029,6 (521 – 6445)
Năm 3 (3)		2268,7 (569 – 8234)	1946,6 (760 -6876)
Năm 4 (4)		2232,1 (500 – 6015)	1772,9 (658 – 7852)
Năm 5 (5)		1790,6 (344 – 4919)	1736,1 (483 – 7642)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 5		1215 (24 – 6506)	884 (27 – 2449)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 5 của 2 nhóm		1136 (24 – 6481)	
p		P (1,2) > 0,05 P (1,3) > 0,05 P (1,4) < 0,01 P (1,5) < 0,001	P (1,2) > 0,05 P (1,3) > 0,05 P (1,4) < 0,05 P (1,5) < 0,05

Δ^* : Hiệu số nồng độ ferritin năm 1 và năm 5.

Sau 5 năm, nồng độ ferritin huyết thanh trung bình giảm được 1.136 ng/mL, nhóm TDT giảm được 1.215 ng/ml; nhóm NTDT giảm được 884 ng/ml, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 4 và năm 1 với năm 5 với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân theo các mức độ quá tải sắt qua các năm điều trị

Mức độ quá tải sắt qua các năm điều trị có xu hướng tốt lên, giảm tỷ lệ mức độ quá tải sắt nặng, tăng tỷ lệ bệnh nhân có quá tải sắt nhẹ và không bị quá tải sắt. Sau 5 năm điều trị đã có 9,5% không quá tải sắt, mức độ quá tải sắt nặng giảm 39,3% xuống còn 21,4%.



Biểu đồ 3.3: Nồng độ ferritin huyết thanh (ng/mL) trung bình qua các năm điều trị

Ferritin trung bình có xu hướng giảm dần sau các năm điều trị. Năm 1: 2541 ng/ml, năm thứ 5: 1847 ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 4 và năm 5 với P là $0,01 < 0,05$. Một tỷ lệ nhỏ có ferritin tăng qua các năm điều trị.

Bảng 3.8. Đặc điểm lượng sắt tích lũy và liều lượng thuốc

Đặc điểm	Giảm nồng độ ferritin (n = 73)	Tăng nồng độ ferritin (n=11)
Lượng sắt tích lũy trung bình trong 5 năm (mg sắt/kg/năm)	0,09	0,12
Liều lượng thuốc trung bình đã điều trị (mg/kg/ngày)	14,8	17,2

Với lượng sắt tích lũy 0,09 mg/kg/năm và liều thuốc 14,8 mg Deferasirox/kg/ngày vẫn có hiệu quả giảm được ferritin huyết thanh.

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng thừa sắt ở bệnh nhân là hậu quả chủ yếu của việc truyền hồng cầu thường xuyên và có thể dẫn đến lượng sắt tích lũy thêm lên đến 10 g mỗi năm [1]. Thừa sắt cũng có thể do tăng hấp thu sắt ở ruột, đặc biệt ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian mặc dù ít truyền máu nhưng vẫn tăng tích lũy sắt [1].

4.1 Đặc điểm chung và mức độ quá tải sắt của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả ở bảng 3.1 cho thấy 84 bệnh nhân nghiên cứu có tuổi trung bình 14,7 tuổi, dao động từ 7 đến 47 tuổi. Ở lứa tuổi này có đặc điểm là vẫn phải đi học, đi làm nên việc điều trị dùng thuốc Deferasirox uống 1 lần/ngày đã giúp bệnh nhân có tuân thủ điều trị tốt hơn và vẫn có thể học tập và làm việc. Nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu (TDT) là 76,2% có độ tuổi trung bình là 12,5 (6-26) tuổi, nhóm bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu (NTDT) chiếm 23,8% có độ tuổi cao hơn, trung bình là 21,8 (12-46) tuổi. Nhóm β -thalassemia và β -thalassemia/HbE chiếm 91,7%.

Theo bảng 3.2 tất cả 84 bệnh nhân đều có quá tải sắt từ mức độ nhẹ đến nặng, mức độ quá tải sắt trung bình chiếm tỷ lệ 50%, mức độ nặng là 39,3%. Nhóm TDT có 54,7% quá tải sắt mức độ trung bình và 34,4% quá tải

sắt nặng. Nhóm NTDT có 35% quá tải sắt mức độ trung bình và 55% quá tải sắt nặng. Bệnh nhân NTDT mặc dù không truyền máu nhiều như nhóm TDT nhưng nhóm bệnh nhân này có độ tuổi cao hơn nên ngoài quá tải sắt do truyền máu thì bệnh nhân đã có thời gian bị tích lũy sắt do tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa.

4.2. Đặc điểm điều trị truyền máu và thải sắt

Truyền máu là phương pháp điều trị cơ bản đối với bệnh nhân thalassemia, việc truyền máu phải thực hiện định kỳ, tùy theo thể bệnh của người bệnh mà tần suất truyền máu khác nhau, với nhóm bệnh nhân TDT được khuyến cáo định kỳ 2 – 5 tuần/ đợt [2]. Nhóm bệnh nhân NTDT thì tần suất truyền máu thưa hơn phụ thuộc vào tính cá thể của người bệnh [1]. Cứ 1ml khối HC nguyên chất có 1,08mg sắt, do đó với thể máu trung bình bệnh nhân đã được truyền trong 5 năm là 65,7 ml KCH/kg/năm thì lượng sắt bệnh nhân bị tích lũy thêm trung bình trong 5 năm là 0,09 mg/kg/ngày (bảng 3.3 và 3.4). Nhóm TDT có 34,4% BN truyền 100 -150 ml/kg/năm, 50% BN truyền 50 – 100 ml/kg/năm, trung bình là 80,3 ml KHC/kg/năm, lượng sắt tích lũy trung bình trong 5 năm là 0,11 mg sắt/kg/ ngày. Nhóm bệnh nhân NTDT có 65% được truyền trung bình 50 - 100ml KHC/kg/năm, 25% bệnh nhân

được truyền dưới 50 ml/kg/năm, lượng sắt tích lũy trung bình trong 5 năm là 0,08 mg sắt/kg/ngày (bảng 3.3 và 3.4).

Deferasirox là thuốc thải sắt đường uống với thời gian bán hủy dài 8-16 giờ, cho phép sử dụng một lần/ngày. Thuốc được hấp thu nhanh và có sinh khả dụng khoảng 70%. Thuốc được đào thải chủ yếu qua phân (84% liều dùng) sau khi được chuyển hóa bằng quá trình glucuronid hóa và bài tiết qua mật. Liều cao nhất của deferasirox được FDA và hầu hết các cơ quan y tế chấp thuận là 40 mg/kg/ngày [5],[6]. Mặc dù liều lượng thuốc Deferasirox thông thường cho BN thalassemia là 20 – 30mg/kg/ngày, tuy nhiên phần lớn người bệnh sống xa bệnh viện và điều kiện sống còn nhiều khó khăn, nên không thể đi khám và điều trị đúng hẹn, vì vậy liều lượng thuốc trung bình hàng ngày cho cả năm thấp hơn khuyến cáo nhiều. Kết quả ở bảng 3.5, 3.6 cho thấy liều thuốc Deferasirox trung bình mà bệnh nhân thực tế được dùng rất thấp, ở nhóm TDT là 14,3 mg/kg/ngày (từ 5 đến 30 mg/kg/ngày), nhóm NTDT là 16,7 mg/kg/ngày (từ 10 đến 30mg/kg/ngày). Nhóm TDT có 78,1% bệnh nhân được điều trị với liều dưới 20 mg/kg/ngày/năm, 21,9% bệnh nhân được điều trị với liều > 20mg/kg/ngày. Nhóm NTDT có 65% bệnh nhân được điều trị với liều < 20mg/kg/ngày và 35% bệnh nhân được điều trị với liều > 20mg/kg/ngày.

Theo dõi bệnh nhân trong 5 năm liên tục từ 2016 đến 2020, 84 bệnh nhân thalassemia vừa được truyền máu và thải sắt bằng Deferasirox, chúng tôi ghi nhận có 73 bệnh nhân (87%) giảm được nồng độ ferritin huyết thanh và có 11 bệnh nhân bị tăng ferritin huyết thanh (biểu đồ 3.1). Khi tính chung nồng độ Ferritin huyết thanh trung bình của tất cả bệnh nhân nghiên cứu thì có xu hướng

nồng độ Ferritin giảm dần sau các năm điều trị. Cụ thể nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ở thời điểm đầu bắt đầu nghiên cứu, sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 2.541ng/ml, 2.221ng/ml, 2.141ng/ml, 2.122ng/ml và 1.847ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê từ sau 3 năm điều trị. Sau 4 năm điều trị, nồng độ ferritin huyết thanh nhóm TDT giảm được 1.215 ng/ml, nhóm NTDT giảm được 885 ng/mL, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 4 và năm 1 với năm 5 với $p < 0,05$. Đánh giá về mức độ quá tải sắt của nhóm bệnh nhân sau các năm điều trị cũng có xu hướng tốt lên: cụ thể khi bắt đầu nghiên cứu có 39,3% bệnh nhân quá tải sắt nặng, 50% quá tải sắt mức độ trung bình, 10,7% quá tải sắt nhẹ. Sau 5 năm, 9,5% bệnh nhân không còn quá tải sắt, tỷ lệ bệnh nhân có quá tải sắt nhẹ tăng lên 32,2%, tỷ lệ bệnh nhân quá tải sắt mức độ nặng giảm từ 39,3% xuống còn 21,4%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu khác. Như theo nghiên cứu nhân mở, kéo dài 1 năm, ESCALATOR thời điểm trước nghiên cứu ferritin huyết thanh trung bình là 3356ng/ml, sau 1 năm điều trị bằng deferasirox, ferritin huyết thanh trung bình giảm được 341ng/ml và phần lớn bệnh nhân (78,1%) dùng liều trên 20mg/kg /ngày, chủ yếu là 30 mg/kg/ngày [6]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2017 đánh giá sau 1 năm điều trị Deferasirox với liều $18,5 \pm 3,6$ mg/kg/ngày Ferritin huyết thanh giảm được 625,5 ng/ml [7]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa năm 2015, 33bệnh nhân Thalassemia phụ thuộc truyền máu được điều trị bằng Deferasirox với liều $20,9 \pm 1,9$ mg/kg/ngày trong 1 năm, ferritin huyết thanh từ 2926 ± 1610 ng/ml đã giảm được 485 ± 1102 ng/ml [8].

Tìm hiểu mối liên quan giữa hiệu quả giảm nồng độ ferritin với lượng sắt tích lũy do truyền máu và liều lượng thuốc Deferasirox trên 2 nhóm bệnh nhân có giảm và tăng nồng độ ferritin. Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy ở nhóm có hiệu quả thải sắt tốt, lượng sắt tích lũy thêm là 0,09 mg sắt/kg/ngày và liều lượng thuốc trung bình là 14,8mg/kg/ngày, trong khi ở nhóm hiệu quả kém thì lượng sắt tích lũy thêm trung bình là 0,12mg sắt/kg/ngày và liều lượng thuốc trung bình là 17,2 mg/kg/ngày. Biểu đồ 3.3 cho thấy nhóm hiệu quả tốt, nồng độ ferritin huyết thanh giảm từ 2.541 ng/ml xuống còn 1.847ng/ml, nhóm không có hiệu quả thì nồng độ ferritin tăng từ 2.341 lên 2.491ng/mL.

Như vậy, mặc dù bệnh nhân thalassemia vẫn bị tích lũy thêm sắt do cần phải truyền máu và liều lượng thuốc thải sắt điều trị không đạt được theo khuyến cáo nhưng nồng độ ferritin huyết thanh vẫn giảm dần và giảm có ý nghĩa sau 5 năm điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận ở trên chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

❖ Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt nặng là 39,3%, mức độ trung bình là 50% và mức độ nhẹ là 10,7%.

❖ Sau 5 năm điều trị thải sắt bằng Deferasirox với liều trung bình 15,1 mg/kg/ngày kết quả:

✓ 87% bệnh nhân có giảm nồng độ ferritin huyết thanh, 13% bệnh nhân bị tăng ferritin huyết thanh.

✓ Tỷ lệ bệnh nhân bị quá tải sắt mức độ nặng giảm từ 39,3% xuống 21,4%, quá tải sắt mức độ trung bình giảm từ 50% xuống 36,9%, có 9,5% bệnh nhân đạt được ferritin trong giới hạn bình thường.

✓ Nồng độ Ferritin trung bình giảm dần qua các năm, nhóm TDT giảm được 1215

ng/ml, nhóm NTDT giảm được 884 ng/ml, trung bình cả 2 nhóm giảm 1136 ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali Taher, E Vichinsky, Khaled Musallam và các cộng sự. (2014)**, "Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT)".
2. **Maria-Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter và các cộng sự. (2014)**, Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus.
3. **James P Kushner, John P Porter và Nancy F Olivieri (2001)**, "Secondary iron overload", ASH Education Program Book, **2001(1)**, tr. 47-61.
4. **Ali Taher, Hussain Isma'eel và Maria D Cappellini (2006)**, "Thalassemia intermedia: revisited", Blood Cells, Molecules, and Diseases, **37(1)**, tr. 12-20.
5. **Hanspeter Nick, Pierre Acklin, René Lattmann và các cộng sự. (2003)**, "Development of tridentate iron chelators: from desferrithiocin to ICL670", Current medicinal chemistry, **10(12)**, tr. 1065-1076.
6. **Preeti Chaudhary và Vinod Pullarkat (2013)**, "Deferasirox: appraisal of safety and efficacy in long-term therapy", Journal of blood medicine, **4**, tr. 101.
7. **Nguyễn Thị Thu Hà (2017)**, "Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen globin và theo dõi điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2013 - 2016", Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
8. **Nguyễn Thị Hồng Hoa và et. (2015)**, "Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị thải sắt bằng Deferasirox trên bệnh nhân Thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền máu - Huyết học HCM", Tạp chí Y học Việt Nam, **Tập 19 - Số 4**.