

SỰ THAY ĐỔI FERRITIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA ĐIỀU TRỊ BẰNG DEFERIPRONE TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TW TỪ 2018-2020

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

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Đánh giá tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân thalassemia. 2. Đánh giá hiệu quả thải sắt ở bệnh nhân thalassemia điều trị bằng thuốc Deferiprone thông qua xét nghiệm ferritin huyết thanh.

Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu mô tả, hồi cứu. Nghiên cứu trên 84 bệnh nhân Thalassemia từ 10 tuổi trở lên có quá tải sắt điều trị tại viện Huyết học-Truyền máu TW từ 1/2018 đến 12/2020 được sử dụng Deferiprone trong thời gian nghiên cứu. Những bệnh nhân này được khám lâm sàng, đánh giá tác dụng phụ của thuốc, thể tích máu truyền, lượng thuốc dùng, kiểm tra xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, ferritin huyết thanh, chức năng gan, thận hàng tháng trong suốt thời gian nghiên cứu.

Kết quả: 84 bệnh nhân nghiên cứu với tuổi trung bình 30,2 (10-67) tuổi. Tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt; 39,3% quá tải sắt mức độ nặng; 60,7% quá tải sắt mức độ trung bình. Sau 3 năm điều trị bằng Deferiprone với liều trung bình 44,2 mg/kg/ngày và truyền máu 103,7 ml/kg/năm thu được kết quả: 95,4% BN có giảm nồng độ Ferritin, 4,6% Bn bị tăng Ferritin. Nồng độ Ferritin trung bình giảm dần qua các năm:

Nhóm NTDT giảm được 469,9 ng/ml sau 1 năm; giảm 951,9 ng/ml sau 3 năm. Nhóm TDT giảm được 545,2 ng/ml sau 1 năm, giảm 1033,3 sau 3 năm. Tính chung giảm được 518 ng/ml sau 1 năm, sau 3 năm giảm được 1004,3 ng/ml.

Kết luận: Deferiprone có hiệu quả thải sắt trong việc giảm ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Thalassemia có quá tải sắt đồng thời truyền máu định kỳ. Thuốc an toàn, ít tác dụng phụ và được dung nạp tốt.

SUMMARY

IRON CHELATION BY DEFERIPRONE IN THALASSEMIA PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2018 TO 2020

Objective: 1. To evaluate iron overload in Thalassemi patients by serum ferritin. 2. To value iron chelation efficiency in Thalassemia patients treated with Deferiprone through serum ferritin test.

Methods: Descriptive, retrospective study design. We conducted a study on 84 Thalassemia patients aged 10 years and older with iron overload treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2018 to December 2020 who used Deferiprone during the study period. These patients were clinically examined, evaluated monthly volume of blood transfused, amount of drug administered, complete blood count, serum ferritin, liver and kidney function and drug side effects, a during throughout the study period.

¹*Viện Huyết học – Truyền máu TW*

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Hồng

SĐT: 0986.202.052

Email: hongdvtv.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2022

Ngày duyệt bài: 18/10/2022

Results: 84 patients in the study with the average age of patients were 30,2 years old (10-67). All patients were iron overloaded; 39,3% were severe iron overload; 60,7% were moderate iron overload. After 3 years of Deferiprone treatment with an average dose of 44.2 mg/kg/day and blood transfusion 103,7 ml/kg/year, the result: 95,4% patients had reduced serum ferritin levels, 4,6% patients had increased serum ferritin. The median serum ferritin decreased year by year: in the NTDT group, median serum ferritin decreased by 469,9 ng/ml after 1 year; 951,9 ng/ml after 2 years. In the TDT group median serum ferritin reduced by 545,2 ng/ml after 1 year, and 1033,3 ng/ml after 3 years. Overall, reduction in median serum ferritin was 518 ng/ml after 1 year and 1004,3 ng/ml after 3 years.

Conclusion: Deferiprone is an effective chelation agent in reducing serum ferritin in thalassemia patients with iron overload who undergo regular blood transfusion. The drug is safe and well tolerated.

Keywords: Thalassemia, iron overload, deferiprone.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh thiếu máu di truyền phổ biến nhất trên thế giới do giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi globin dẫn đến tình trạng thiếu máu. Người mắc bệnh phải truyền máu định kỳ cả đời gây nên hậu quả là quá tải sắt, nếu người bệnh không được thải sắt tốt sẽ dẫn đến nhiều biến chứng nặng nề cho tim mạch, gan, tuyến nội tiết. Theo cảnh báo của liên đoàn Thalassemia thế giới, quá tải sắt là nguyên nhân chính gây tử vong cho bệnh nhân Thalassemia (khoảng 70%) [1].

Điều trị thải sắt cho bệnh nhân Thalassemia là quá trình liên tục, suốt đời

với người bệnh truyền máu định kỳ. Hiệu quả thải sắt phải được theo dõi trong thời gian dài. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **Sự thay đổi ferritin huyết thanh ở bệnh nhân Thalassemia điều trị thải sắt bằng Deferiprone tại viện Huyết học – Truyền máu TW từ năm 2018 -2020** với mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Đánh giá tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia thông qua chỉ số ferritin huyết thanh.
2. Đánh giá hiệu quả thải sắt ở bệnh nhân Thalassemia điều trị bằng thuốc Deferiprone thông 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 1/2018 - 31/12/2020.

- Cách chọn mẫu và cỡ mẫu: chọn tất cả bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, có 84 bệnh nhân thalassemia có truyền KHC, chỉ thải sắt bằng Deferiprone trong suốt thời gian nghiên cứu, từ 10 tuổi trở lên. Các bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và có theo dõi dọc.

2.2.2. Các chỉ số nghiên cứu: Lâm sàng: Tuổi; Giới tính; Cân nặng; buồn nôn, nôn, đau khớp, mẩn ngứa. **Xét nghiệm:** Nồng độ Hb trung bình, bạch cầu, tiểu cầu, ferritin huyết thanh. Số ml KHC máu đã truyền (tính theo máu toàn phần); Liều lượng thuốc/kg/ngày.

2.2.3. Một số tiêu chuẩn đánh giá

- a. Tiêu chuẩn chẩn đoán quá tải sắt

Bảng 2.1. Đánh giá mức độ ứ sắt bằng ferritin [2]

Ferritin huyết thanh (ng/ml)	Mức độ quá tải sắt
< 600	Bình thường
600 – 1.000	Nhẹ
1.000 – 2.500	Trung bình
≥ 2500	Nặng

2.2.4. Một số kỹ thuật, phương pháp xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (phân tích các chỉ số Hb, MCV, MCH) được thực hiện tại khoa Tế bào tổ chức học, Viện Huyết học - Truyền máu TW. Lấy máu tĩnh mạch khi bệnh nhân mới vào viện, làm trên máy đếm tế bào tự động ADVIA 2120i của hãng Siemens.

- Các xét nghiệm hóa sinh được thực hiện tại khoa Sinh hóa, Viện Huyết học - Truyền máu TW. Các chỉ tiêu sinh hóa thông thường được xét nghiệm trên máy Olympus AU 2007 (Beckman Counter, Mỹ).

2.3. Phác đồ điều trị Deferipron

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị thải sắt khi có 1 trong 3 tiêu chuẩn:

▪ Ferritin trên 800ng/ml hoặc và LIC >5mg/g hoặc sau 10 - 20 lần truyền máu.

+ Điều trị bằng Deferipron với liều 50 – 75 mg/kg/ngày, Thuốc dùng hàng ngày, uống ngày chia 3 lần

+ Ngừng điều trị khi ferritin < 300 ng/ml hoặc LIC < 3 mg/gdw.

- Đánh giá kết quả điều trị: BN được làm các XN tại thời điểm trước và sau điều trị.

+ Ferritin huyết thanh làm trước điều trị, sau đó mỗi tháng/lần.

+ Đánh giá kết quả điều trị bước đầu qua sự thay đổi các chỉ số ferritin, so sánh hiệu quả giữa nhóm TDT và NTDT.

2.4. 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		n (%)
Tuổi trung bình	30,2 (10 – 67)	
Giới tính	Nam	35 (41,7)
	Nữ	49 (58,3)
Thể bệnh	TDT	30 (35,7)
	NTDT	54 (64,3)
	Alpha Thal	20 (23,8)
	Beta Thal	10 (11,9)
	Beta Thal /HbE	54 (64,3)

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 30,2 tuổi; nhóm bệnh nhân không phụ thuộc truyền máu là 64,3%. Các thể bệnh là α -thal, β -thal và β -thal/HbE với tỷ lệ là 23,8%, 11,9% và 64,3%.

3.2. Đặc điểm về quá tải sắt và tích lũy sắt của bệnh nhân**3.2.1. Đặc điểm mức độ quá tải sắt trước điều trị**

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

Mức độ quá tải sắt	TDT (n, %)	NTDT (n, %)	Chung (n,%)
Không (< 300 ng/ml)	0	0	0
Nhẹ (300 < 1000 ng/ml)	0	0	0
Trung bình (1000–2500 ng/ml)	23 (76,7)	28 (51,9)	51 (60,7)
Nặng (> 2500 ng/ml)	7 (23,3)	26 (48,1)	33 (39,3)
Tổng	30 (100)	54 (100)	84 (100)

Tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt từ mức độ trung bình đến nặng, nhóm BN bị QTS mức độ trung bình chiếm 60,7% và nặng chiếm tỷ lệ cao 39,3%.

3.2.2 Đặc điểm thể tích KHC qua các năm điều trị.

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

Nhóm V ml/kg/năm	TDT (n= 30)	NTDT (n= 54)	Chung (n=84)
Năm 1	127,6 (89- 198)	105,7 (78- 178)	113,5 (78- 198)
Năm 2	115,1 (90- 176)	102,5 (80- 167)	106,9 (80- 176)
Năm 3	106,1 (89- 156,1)	99,2 (76- 189)	101,6 (76- 189)
TB 3 năm	116,3 (91- 170)	102,5 (78- 162)	107,3 (78- 170)

Thể tích máu truyền trung bình 3 năm từ 101,6 đến 113,5 ml/kg/năm. Nhóm TDT thể tích máu truyền lớn hơn nhóm NTDT.

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

mg sắt/kg/ngày Năm	TDT	NTDT	Chung
	$\bar{X} \pm SD$ (min – max) (n= 30)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max) (n= 54)	$\bar{X} \pm SD$ (min – max) (n=84)
Năm 1 (1)	0,35 (0,24- 0,54)	0,28 (0,22- 0,46)	0,31 (0,21- 0,54)
Năm 2 (2)	0,31 (0,25- 0,48)	0,27 (0,21- 0,63)	0,29 (0,22-0,48)
Năm 3 (3)	0,29 (0,24- 0,43)	0,28 (0,21- 0,49)	0,27 (0,21-0,63)
TB 3 năm	0,31 (0,25-0,47)	0,27 (0,21- 0,44)	0,29 (0,21-0,47)
p	(1,2); (1,3): 0,000	(1,2); (1,3): 0,000	(1,2); (1,3): 0,000

Sự tích lũy mg sắt/kg/ngày ở nhóm bệnh nhân TDT cao hơn nhóm NTDT, trung bình 3 năm là 0,31 mg/kg/ngày và nhóm chung 0,29 mg/kg/ngày, sự tích lũy sắt giảm dần theo năm điều trị giữa các nhóm.

3.2.3 Đặc điểm dùng thuốc thải sắt của nhóm nghiên cứu

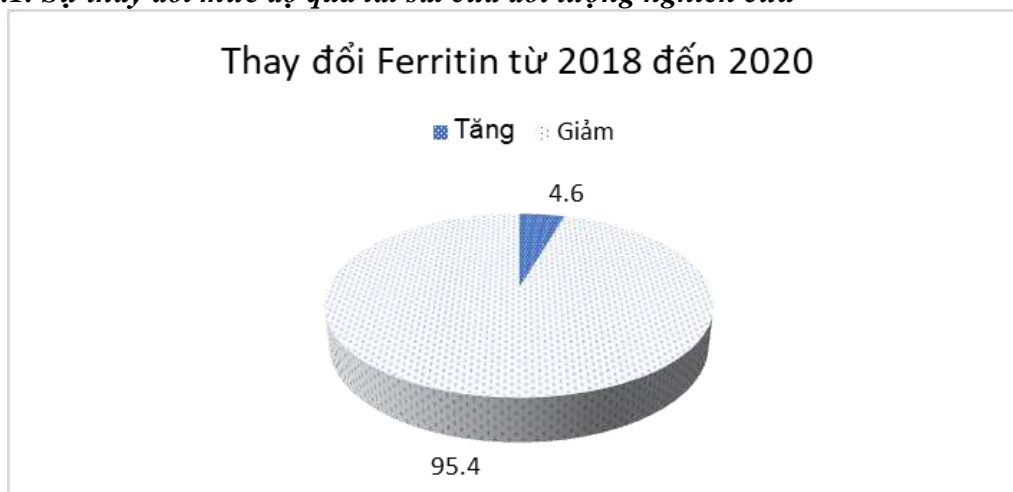
Bảng 3.5. Liều thuốc Deferipron trung bình (mg/kg/ngày) trong 3 năm

Nhóm bệnh Năm	TDT (n = 30)	NTDT (n = 54)	Chung (n = 84)
Năm 1	43,2 (34- 55)	43 (29,7- 59,5)	43,1 (29,7-59)
Năm 2	45,1 (33- 51)	45,4 (35,4- 52,1)	45,3 (33,4-52,1)
Năm 3	44,8 (37- 54)	53,3 (41-54)	50,3 (37-53)
TB 3 năm	44,2 (33,8- 54,5)	45,3 (32- 54,8)	44,2 (32,5-54,7)

Liều thuốc Deferipron trung bình trong 3 năm điều trị của toàn bộ đối tượng nghiên cứu là 44,2 mg/kg/ngày, ở nhóm TDT là 44,2 mg/kg/năm, NTDT là 45,3 mg/kg/năm.

3.3. Đánh giá hiệu quả của thuốc thải sắt

3.3.1. Sự thay đổi mức độ quá tải sắt của đối tượng nghiên cứu



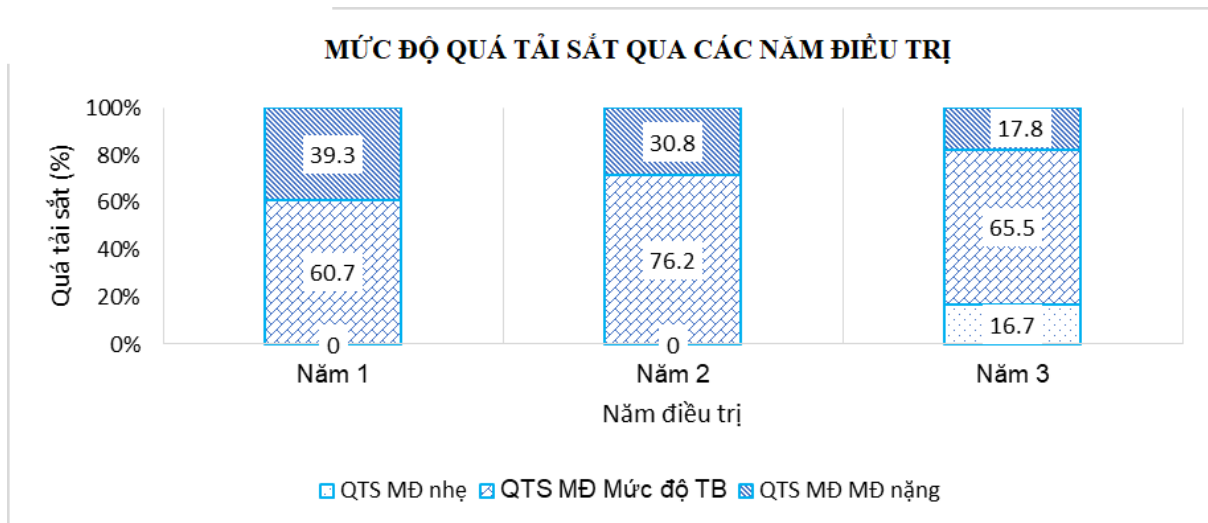
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ số BN có thay đổi ferritin huyết thanh giữa năm 1 với năm 3.

Trong 84 BN nghiên cứu, có 95,4% bệnh nhân ferritin giảm, 3,6% BN bị tăng ferritin sau 3 năm điều trị.

Bảng 3.6. Sự thay đổi Ferritine huyết thanh của nhóm TDT và NTDT

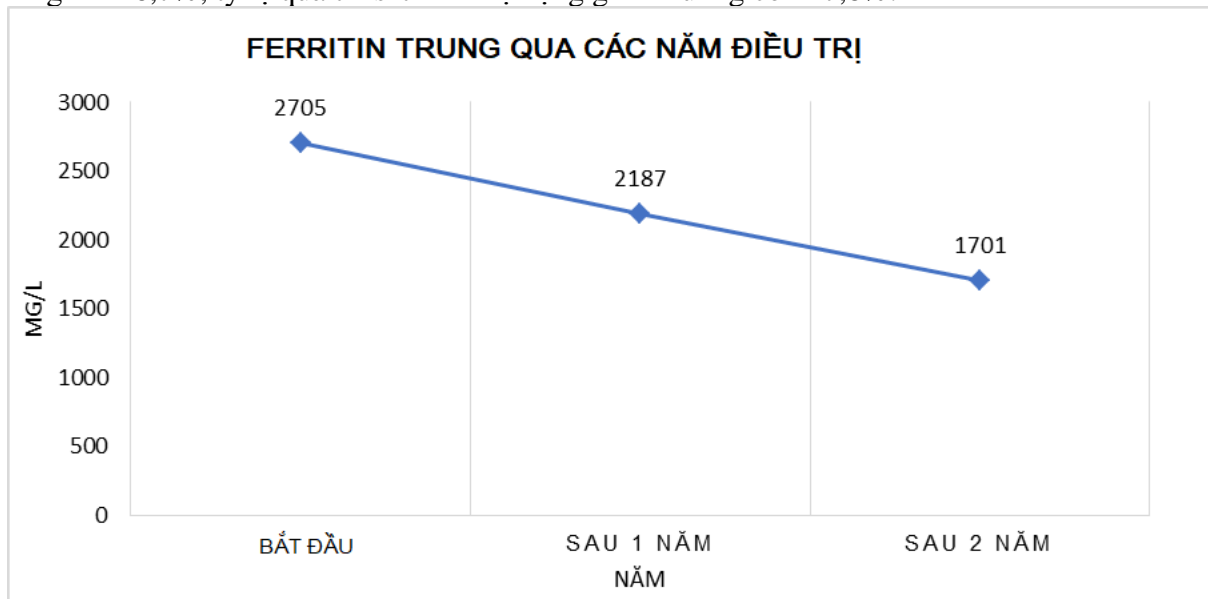
Ferritin (ng/ml)	Nhóm TDT (n= 30)	Nhóm NTDT (n = 54)	Nhóm chung (n= 84)
	\bar{X} (min – max)	\bar{X} (min – max)	\bar{X} (min – max)
Năm 1 (1)	2874,4 (1634 - 6707)	2401,3 (1457- 4576)	2705,6 (1457-6707)
Năm 2 (2)	2329,3 (1132 - 6012)	1931 (1019- 4034)	2187,2 (1019-6012)
Năm 3 (3)	1841,2 (502- 5064)	1449,3 (690- 3630)	1701,3 (502-5062)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 2	545,2 (100- 1531)	469,9 (136- 824)	518,3 (100-1531)
Δ^* trung bình Ferritin năm 1 và năm 3	1033,3 (1232- 2410)	951,9 (194,3- 1820)	1004,3 (1232-2410)
p	P (1,2) < 0,05 P (1,3) =< 0,05 P Δ (1,2) < 0,05 P Δ (1,3) < 0,05	P (1,2) < 0,05 P (1,3) =< 0,05 P Δ (1,2) < 0,05 P Δ (1,3) < 0,05	P (1,2) < 0,05 P (1,3) =< 0,05 P Δ (1,2) < 0,05 P Δ (1,3) < 0,05

Nhóm bệnh nhân TDT và NTDT giảm ferritin qua các năm điều trị, Delta ferritin trung bình nhóm chung sau điều trị 1 năm giảm 518,3 ng/ml, sau 2 năm giảm được 1004,3 ng/ml. Δ^* : Hiệu số ferritin



Biểu đồ 3.2 Mức độ quá tải sắt qua các năm điều trị

Mức độ quá tải sắt sau các năm điều trị có xu hướng tốt, có sự dịch chuyển tỷ lệ mức độ quá tải sắt sau các năm điều trị. Sau 3 năm điều trị tỷ lệ bệnh nhân quá tải sắt mức độ nhẹ tăng lên 16,7%, tỷ lệ quá tải sắt mức độ nặng giảm xuống còn 17,8%.



Biểu đồ 3.3: Ferritin trung bình qua các năm điều trị

Ferritin trung bình giảm dần sau các năm điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 với năm 2 và năm 3 với P là $0,01 < 0,05$

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng thừa sắt ở bệnh nhân thalassemia là hậu quả của việc truyền máu nhiều lần và tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa. Nhóm bệnh nhân thalassemia phụ thuộc

truyền máu, do phải truyền máu thường xuyên (2- 5 tuần/lần) ngay từ khi còn rất nhỏ tuổi, do đó bệnh nhân rất nhanh chóng bị quá tải sắt. Ở nhóm bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu (mức độ trung bình,

mức độ nhẹ), tình trạng thiếu oxy tổ chức kéo dài và hiện tượng tăng sinh hồng cầu ở tủy xương đã ức chế gan tổng hợp hepcidin. Heparin giảm sẽ làm tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa [3], [4],[5] để lại hậu quả hết sức nặng nề. Chính vì vậy quá tải sắt ở bệnh nhân Thalassemia cần được điều trị tích cực để hạn chế các biến chứng liên quan đến quá tải sắt [6].

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Theo khuyến cáo của liên đoàn Thalassemia thế giới, thuốc deferipron được sử dụng tốt nhất cho bệnh nhân bị quá tải sắt từ 10 tuổi trở lên [7]. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 30,2 tuổi trong đó nhỏ tuổi nhất là 10 tuổi và lớn tuổi nhất là 67 tuổi, các bệnh nhân này được đánh giá đủ tiêu chuẩn trước khi dùng thuốc. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này đa số là học sinh và người đi làm nên việc được phát thuốc tự uống tại nhà đã giúp cho bệnh nhân vừa được điều trị vừa đảm bảo nhu cầu đi học, đi làm.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này bao gồm các thể bệnh Beta Thalassemia/HbE (64,3%), Beta Thalassemia 11,9% và Alpha Thalassemia (23,8%). Thể phụ thuộc truyền máu là 35,7% và nhóm không phụ thuộc truyền máu chiếm tỷ lệ cao (64,3%), Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi cũng bao gồm tất cả các thể bệnh với tỷ lệ tương tự như tỷ lệ các thể bệnh chung cho tất cả các bệnh nhân tại trung tâm Thalassemia năm theo Nguyễn Thị Thu Hà năm 2020 [8].

4.2. Đặc điểm quá tải sắt và đánh giá hiệu quả của thuốc điều trị quá tải sắt.

Theo khuyến cáo của Liên đoàn Thalassemia thế giới, bệnh nhân thalassemia mức độ nặng cần được truyền từ 100 đến 200

ml/kg/năm và mỗi 1 ml khối hồng cầu (KHC) chứa 1 mg sắt. Như vậy, sau một năm truyền máu, cơ thể sẽ bị nhận thêm một lượng sắt tích lũy gấp hai lần lượng sắt của người bình thường và gây ra tình trạng thừa sắt [9]. Với thể không phụ thuộc truyền máu mặc dù lượng máu truyền không nhiều nhưng tình trạng bệnh nhân Thalassemia bị tăng hấp thu sắt ở đường tiêu hóa nên vẫn gây nên tình quá tải sắt.

Theo bảng 3.2: tất cả bệnh nhân đều có quá tải sắt mức độ trung bình đến nặng, tỷ lệ quá tải sắt mức độ trung bình là 60,7%, nặng là 39,3%. Nhóm TDT: Bệnh nhân quá tải sắt mức độ nặng là 23,3%, mức độ trung bình là 76,7%. Nhóm NTDT có quá tải sắt mức độ nặng là 48,1%, mức độ trung bình là 51,9%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà năm 2013-2014 trên 229 bệnh nhân có 98,7% bệnh nhân có quá tải sắt.

TDT là nhóm bệnh nhân nặng thuộc thể Beta Thalassemia major và Beta Thalassemia/HbE mức độ nặng, thường tuổi thọ trung bình thấp từ 10-15 tuổi. Nhóm NTDT mặc dù truyền máu ít hơn nhưng độ tuổi trung bình cao hơn, nên tỉ lệ bệnh nhân NTDT có quá tải sắt mức độ nặng cao hơn.

Theo bảng 3.3 thể tích máu trung bình cần truyền trong 3 năm của bệnh nhân nhóm TDT là 116,3 m³/kg/năm, nhóm NTDT là 102,5 ml/kg/năm, tính chung 107,3 ml/kg/năm. Với lượng máu truyền như vậy ta có thể tính được lượng sắt tích lũy theo năm. Vì cứ 1ml khối hồng cầu nguyên chất có 1,08 mg sắt, Theo đó tính được lượng sắt trung bình tích lũy hàng ngày của bệnh nhân do truyền máu theo bảng 3.4 là 0,31 (0,21 -

0,54) mg/kg/ngày trong năm đầu và sau 3 năm lượng sắt tích lũy hàng ngày do truyền máu của bệnh nhân giảm xuống 0,27.

Lượng tích lũy sắt do truyền máu ở nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu cao hơn nhóm không phụ thuộc truyền máu, cụ thể năm đầu nhóm TDT là 0,35 (0,24 -0,54) mg/ngày, bệnh nhân NTDT là 0,28 (0,22-0,46). Sau 3 năm điều trị thì lượng sắt tích lũy ở nhóm TDT là 0,31 (0,25 – 0,47) mg/kg/ngày, NTDT là 0,27 (0,21 – 0,44) mg/kg/ngày, tính chung là 0,29 (0,21– 0,47) mg/kg/ngày, và cũng giảm dần sau các năm điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm và giữa các năm.

Người bình thường, mỗi ngày có khoảng từ 1 đến 2 mg sắt được hấp thu từ đường ruột. Bệnh nhân thalassemia, do hepcidine giảm, nên lượng sắt hấp thu từ đường tiêu hóa tăng, có thể gấp tới trên 5 lần người bình thường [3], [4], [5] . Nhóm bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu, mặc dù rất ít truyền máu, nhưng mỗi ngày hấp thu từ 3 đến 4 mg sắt thì chỉ sau 1 năm lượng sắt tích lũy thêm khoảng 1.000 mg, lượng sắt tích lũy vào gan là $0,38 \pm 0,49$ mg Fe/g gan trọng lượng khô. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà năm 2013-2014 trên 229 bệnh nhân cho kết quả 98,7% bệnh nhân có quá tải sắt. Và cũng theo tác giả Nguyễn Thị Hồng Hoa và cộng sự nghiên cứu trên 88 bệnh nhân từ 1/2015 đến 6/2019 tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt từ nhẹ đến nặng. Với tình trạng quá tải sắt như vậy thì bệnh nhân gặp rất nhiều biến chứng như tim mạch, nội tiết, biến dạng xương...

Điều trị thải sắt là phương pháp điều trị cơ bản và xuyên suốt trong cuộc đời bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.5 liều thuốc trung bình mỗi năm ở 2 nhóm TDT và NTDT khá tương đồng từ 43,4 mg/kg/ngày đến 53,3 mg/kg/ngày, liều trung bình trong 3 năm của cả 2 nhóm là 44,2 mg/kg/ngày là chưa đủ so với khuyến cáo của Liên đoàn Thalassemia. Do bệnh nhân có biểu hiện đau khớp khi dùng liều khuyến cáo 75mg/kg/ngày và bệnh nhân chưa đi đều được đúng lịch hẹn khám do vậy không được uống thuốc đủ 365 ngày/năm. Theo biểu đồ 3.1 trong 84 bệnh nhân nghiên cứu từ năm 2018 đến hết năm 2020 thì có 95,4% bệnh nhân có hiệu quả giảm ferritin huyết thanh, chỉ có 1 tỷ lệ nhỏ 4,6% bệnh nhân có tăng ferritin huyết thanh, các bệnh nhân có ferritin tăng đều thuộc nhóm phụ thuộc truyền máu và có lượng máu truyền trên 180 ml/kg/năm. Như vậy hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt với thuốc thải sắt deferiprone và hạn chế được các biến chứng.

Hiệu quả của việc dùng thuốc thải sắt: theo bảng 3.6 cho thấy sự thay đổi ferritin trung bình giữa các nhóm và tính chung giảm dần sau các năm điều trị. Ở nhóm TDT ferritin năm 1 là 2874,41 ng/ml đến năm 3 còn 1841,2 ng/ml, delta ferritin giữa năm 1 và năm 2 là 545,2 ng/ml và delta ferritin năm 1 với năm 3 là 1033,3 ng/ml sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm NTDT, ferritin trung bình năm 1 là 2404,3 đến năm 3 còn 1449,3 ng/ml, delta ferritin năm 1 với năm 2 là 469,9 ng/ml và delta ferritin năm 1 với năm 3 là 951,9 ng/ml. Tính chung ferritin cũng giảm dần qua các năm, delta ferritin giữa năm 1 với năm 2 là 518,3 ng/ml, năm 1

với năm 3 là 1004,3 ng/ml. Ferritin ở năm 3 giảm nhiều hơn so với năm 2 là do quá trình thải sắt được liên tục, bệnh nhân đáp ứng tốt đã mang lại hiệu quả đáng kể.

Cũng theo biểu đồ 3.3 hiệu quả quá tải sắt thể hiện ở sự dịch chuyển mức độ quá tải sắt qua các năm, năm đầu không có bệnh nhân nào không có quá tải sắt mức độ nhẹ đến năm 3 quá tải sắt mức độ nhẹ tăng lên 16,7%. Quá tải sắt mức độ nặng dịch chuyển sang nhóm quá tải sắt mức độ trung bình, nhóm quá tải sắt mức độ nặng năm đầu là 39,3 giảm xuống còn 30,8% ở năm 2 và năm 3 còn 17,8%. Ferritin trung bình qua các năm giảm đáng kể; năm đầu là 2705 ng/ml đến năm 2 còn 2187 ng/ml và giảm xuống 1701 ng/ml ở năm 3, sự giảm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu ngẫu nhiên theo dõi tác dụng của Deferiprone thông qua xét nghiệm ferritin huyết thanh đã được báo cáo từ những năm 1990 Pennell 2006, Ha 2006, Gomber 2004, Maggio 2002, Olivieri 1997). Phân tích gộp cho thấy sự giảm ferritin huyết thanh có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 6 tháng. Trong các nghiên cứu này, nồng độ ferritin huyết thanh giảm đáng kể ở những bệnh nhân có giá trị ban đầu trên 2500 $\mu\text{g/L}$ (Viprakasit 2013, Olivieri 1995, Al-Refaie 1992, Agarwal 1992). Trong một nghiên cứu của Vip 2013 gần đây từ Thái Lan, chỉ ra rằng 45% bệnh nhân thalassemia trẻ em (tuổi > 2) có nồng độ ferritin huyết thanh giảm đáng kể sau 1 năm với liều trên 79 mg / kg / ngày (Viprakasit 2013). Trong nghiên cứu này, Ferritin huyết thanh ban đầu là yếu tố chính dự đoán hiệu quả lâm sàng; bệnh nhân có Ferritin ban đầu > 3.500 $\mu\text{g/L}$ có

ferritin giảm đáng kể nhất sau 1 năm. Kết quả trên cũng tương tự với tác giả George J Kontoghiorghes, Katia Neocleous và Annita Kolnagou (2003) và M.A. Tanner, R. Galanello (2007) lợi ích của dùng Deferiprone rất nhiều đặc biệt là những trường hợp quá tải sắt trong tim, thuốc đem lại hiệu quả cao khi phối hợp cùng với Deferoxamin [10].

V. KẾT LUẬN

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

❖ Tình trạng quá tải sắt ở BN tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu: tất cả các bệnh nhân đều có quá tải sắt; 39,3% QTS mức độ nặng; 60,7% QTS mức độ trung bình.

❖ Sau 3 năm điều trị bằng Deferiprone với liều trung bình 44,2 mg/kg/ngày và truyền máu 103,7 ml/kg/năm thu được kết quả:

✓ 95,4% BN có giảm nồng độ Ferritin, 4,6% BN bị tăng Ferritin.

✓ Nồng độ Ferritin trung bình giảm dần qua các năm: Nhóm NTDT giảm được 469,9 ng/ml sau 1 năm; giảm 951,9 ng/ml sau 3 năm. Nhóm TDT giảm được 545,2 ng/ml sau 1 năm, giảm 1033,3 sau 3 năm. Tính chung giảm được 518 ng/ml sau 1 năm, sau 3 năm giảm được 1004,3 ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali Taher, E Vichinsky, Khaled Musallam, Maria-Domenica Cappellini, et al. (2014).** Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT).
2. **TIF, Hướng dẫn xử trí lâm sàng bệnh Thalassemia. 2008,** Hồ Chí Minh: NXB Y học.

3. **Sara Gardenghi, Maria F Marongiu, Pedro Ramos, Ella Guy, et al. (2007).** Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 109, p. 5027-5035.
4. **Toshihiko Tanno, Natarajan V Bhanu, Patricia A Oneal, Sung-Ho Goh, et al. (2007).** High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nature medicine.* 13, p. 1096-1101.
5. **Khaled M Musallam, Ali T Taher, Lorena Duca, Claudia Cesaretti, et al. (2011).** Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with β thalassemia intermedia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 47, p. 232-234.
6. **Vip Viprakasit, Chan Lee-Lee, Quah Thuan Chong, Kai-Hsin Lin, et al. (2009).** Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *International journal of hematology.* 90, p. 435-445.
7. **E Vichinsky Ali Taher, Khaled Musallam và các cộng sự,** Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2014.
8. **Nguyễn Thị Thu Hà (2020).** Một số đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân Thalassemia điều trị tại viện Huyết học - Truyền máu TW. Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học về bệnh Thalassemia. Tập 502- tháng 5.2021, p. 151-158.
9. **Maria-Domenica Cappellini, Alan Cohen, John Porter, Ali Taher, et al.,** Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 2014: Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus.
10. **MA Tanner, R Galanello, Cv Dessi, GC Smith, et al. (2007).** A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 115, p. 1876-1884.