KẾT QUẢ GIẢM MẪN CẢM THUỐC CHỐNG LAO HÀNG 1 GÂY DỊ ỨNG TRÊN DA

Nguyễn Hoài Bắc[1], Hoàng Tuấn[1, 2], Nguyễn Mạnh Thế[1] và Nguyễn Kim Cương[1, 2] ✉

[1]Bệnh viện Phổi Trung ương

[2]Trường Đại học Y Hà Nội

Dị ứng thuốc chống lao hàng 1 là một thách thức trong quá trình điều trị lao. Tuy nhiên có rất ít nghiên cứu thực hiện để đánh giá hiệu quả của giảm mẫn cảm thuốc lao. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của phương pháp giảm mẫn cảm thuốc chống lao hàng 1 đường uống. Nghiên cứu được tiến hành trên 81 bệnh nhân lao phổi có chẩn đoán dị ứng thuốc lao, nhập viện tại khoa Lao hô hấp bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2019. Loại trừ bệnh nhân sốc phản vệ, dị ứng nặng, hội chứng SJS, Lyell, DRESS; có tình trạng co thắt đường thở không kiểm soát (FEV1 < 70%). 81 bệnh nhân được làm test kích thích để nhận dạng thuốc gây dị ứng, trong đó 52 bệnh nhân với tổng cộng 63 lần được giảm mẫn cảm theo phác đồ. 41 bệnh nhân (78,5%) thực hiện giảm mẫn cảm 1 thuốc, 11 bệnh nhân (21,5%) giảm mẫn cảm 2 thuốc. Tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công lần lượt từ cao tới thấp: EMB 87,5% (14/16 lần); INH 80% (8/10 lần); PZA 75% (12/16 lần); RIF 70,6% (12/17 lần). Tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công chung cho tất cả các thuốc 79,4%. Thuốc kháng histamin được sử dụng 36 lần (57,1%), corticoid + kháng histamin được sử dụng 9 lần (14,3%). 18 bệnh nhân (28,3%) không sử dụng kèm thuốc chống dị ứng khi giảm mẫn cảm. 39 bệnh nhân (75%) giảm mẫn cảm thành công, sử dụng được đủ phác đồ điều trị và 13 bệnh nhân (25%) thay thế phác đồ điều trị. Tóm lại, giảm mẫn cảm thuốc lao theo phác đồ có tỉ lệ thành công cao.

Từ khóa: dị ứng thuốc lao, ADR, giảm mẫn cảm

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng thuốc là một trong những tác dụng không mong muốn - phản ứng bất lợi do thuốc (ADR). Biểu hiện dị ứng thuốc đa dạng, tổn thương nhiều cơ quan và khác nhau về thời gian và mức độ trầm trọng của bệnh. Nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam, phản ứng quá mẫn do thuốc điều trị lao dẫn tới ngừng điều trị hoặc thay đổi liệu pháp điều trị vào khoảng 4 - 5% bệnh nhân điều trị lao.[1,2] Dị ứng thuốc chống lao biểu hiện ở nhiều mức độ, có thể tự ổn định, cho tới những trường hợp nặng như Shock phản vệ, các hội chứng Lyell, Steven - Johnson, hoặc gây viêm gan cấp, hoại tử tế bào gan, góp phần tăng nguy cơ kháng thuốc chống lao trong cộng đồng.[3] Một số ít nghiên cứu trên thế giới đã đề cập đến vấn đề nhận dạng thuốc gây dị ứng và giảm mẫn cảm, tuy nhiên tại Việt Nam thì hầu như chưa có nghiên cứu cụ thể. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả giảm mẫn cảm thuốc chống lao hàng 1 gây dị ứng trên da tại bệnh viện Phổi Trung ương.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Kim Cương,
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: cuongoc@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 10/10/2020
Ngày được chấp nhận: 03/12/2020

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu cắt ngang 81 bệnh nhân tuổi ≥ 18, được chẩn đoán lao phổi tại bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 6 năm 2019, có phản ứng dị ứng trên da. Loại trừ bệnh nhân sốc phản vệ, dị ứng nặng, hội chứng SJS, Lyell, DRESS; có tình trạng co thắt đường thở không kiểm soát (FEV1 < 70%); bệnh nhân

có thai; bệnh nhân có tình trạng bệnh nền nặng (suy tim, suy thận, suy gan) 81 bệnh nhân này được phân loại theo các mức độ dị ứng (Bảng 1).[4]

Bảng 1. Các mức độ dị ứng trên da

	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Phản ứng của da - nổi ban	Ban chấm khu trú	Ban chấm, nốt sẩn rải rác hoặc ban sởi	Ban chấm, nốt sẩn rải rác hoặc ban dạng sởi với các nốt phỏng nước hoặc tổn thương loét bề mặt niêm mạc giới hạn tại một vị trí	Các tổn thương lan rộng hoặc toàn thân hoặc hội chứng Stevens - johnson, hoặc hội chứng Lyell
Phản ứng dị ứng toàn thân cấp tính	Nổi mày đay khu trú nhưng không cần chỉ định can thiệp y khoa	Nổi mày đay khu trú nhưng cần chỉ định can thiệp y khoa hoặc phù mạch không cần chỉ định can thiệp y khoa	Nổi mày đay toàn thân hoặc phù mạch cần chỉ định can thiệp y khoa hoặc bị co thắt phế quản nhẹ	Phản vệ hoặc co thắt phế quản nặng đe dọa tính mạng hoặc phù thanh quản, tổn thương viêm cầu thận/ hội chứng thận hư, viêm mạch lupus
Ngứa	Ngứa không gây hoặc ít gây ảnh hưởng tới các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Ngứa gây ra hạn chế hoạt động của chi hoặc gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Ngứa gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Không áp dụng
Sốt	37,7 - 38,6 ^{o}C	38,8 - 39,3^{o}C	39,4 - 40,5^{o}C	> 40,5^{o}C

Sau khi điều trị hết các phản ứng dị ứng, tiến hành nhận dạng thuốc gây dị ứng bằng test kích thích (Bảng 2). Test kích thích được cho là dương tính khi: Tổn thương da dạng mày đay (sẩn phù màu hồng đường kính tử vài mm đến vài cm, ranh giới khá rõ, hình tròn hoặc hình bầu dục), ngứa nhiều kèm theo các dấu hiệu khác: đau bụng, khó thở, đau khớp, chóng mặt, buồn nôn, sốt cao, giá trị men gan tăng > 2 lần giá trị bình thường; phù hợp về thời gian xảy ra phản ứng dị ứng5. Nếu test kích thích dương tính, điều trị khỏi tổn thương dị ứng, sau đó tiến hành giảm mẫn cảm theo phác đồ. Test kích thích được cho là âm tính khi không có các biểu hiện ngoài da. 81 bệnh nhân được làm test kích thích để nhận dạng thuốc gây dị ứng, trong đó 52 bệnh nhân với tổng cộng 63 lần được giảm mẫn cảm theo phác đồ.

Bảng 2. Hướng dẫn thực hiện nhận dạng thuốc gây dị ứng bằng test kích thích

Thứ tự thuốc	Liều 1 (ngày 1)	Liều 2 (ngày 2)	Liều 3 (ngày 3)	Liều 4 (ngày 4)
EMB	100mg	400mg	800mg - 1200mg	800 - 1200mg
INH	50mg	100mg	300mg	300 mg
RIF	75mg	150mg	300 - 450mg	450 - 600mg
PZA	250mg	1000g	1500 - 2000mg	1500 - 2000mg
TEST KÍCH THÍCH VỚI 4 ĐƠN CHẤT ÂM TÍNH TIẾN HÀNH TEST KÍCH THÍCH VỚI RHZ,RH				
RHZ	312,5mg	625mg	1875 - 2500mg	1875 - 2500mg
RH	125mg	250mg	750 - 1000mg	750 - 1000mg

Giảm mẫn cảm áp dụng đối với trường hợp đã xác định được thuốc lao là căn nguyên gây nên tình trạng dị ứng và là những thuốc quan trọng trong phác đồ điều trị. Chống chỉ định tuyệt đối ở bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ, dị ứng nặng, phản ứng độc tế bào miễn dịch, bệnh da có bọng nước như hội chứng Steven - Johnson, Lyell, DRESS. Không thực hiện ở bệnh nhân có tình trạng co thắt đường thở không kiểm soát.

Liều lượng: Bắt đầu bằng liều 1/10 000 – 1/100 liều điều trị. Tăng gấp đôi liều sau mỗi 15 - 20 phút, tiến hành cho tới khi đạt liều điều trị[6]. Trong quá trình giảm mẫn cảm có thể xuất hiện các phản ứng dị ứng. Mức độ dị ứng phụ thuộc vào liều, tuy nhiên các phản ứng thường nhẹ hơn so với ban đầu và có thể tự mất đi sau khi tạm dừng giảm mẫn cảm mà không cần dùng các thuốc chống dị ứng. Bảng giảm mẫn cảm thuốc lao được xây dựng dựa trên nguyên tắc và đồng thuận của hội dị ứng châu Âu năm 2010.[7]

Bảng 3. Giảm mẫn thuốc Ethambutol

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên ethambutol 400mg vào 400ml nước cất, được dung dịch (A)			Giờ thực tế	Đã thực hiện
1	8:00	0, mg	Lấy 1 ml (A) pha vào 10 ml nước cất, được dung dịch (B)	Uống 1 ml (B)		
2	8:15	0,5 mg		Uống 5 ml (B)		
3	8:30	1 mg	1 ml (A)			
4	8:45	2 mg	2 ml (A)			
5	9:00	3 mg	3 ml (A)			
6	9:15	6 mg	6 ml (A)			
7	9:30	12 mg	12 ml (A)			
8	9:45	25 mg	25 ml (A)			
9	10:00	50 mg	50 ml (A)			
10	10:15	100 mg	100 ml (A)			

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên ethambutol 400mg vào 400ml nước cất, được dung dịch (A)		Giờ thực tế	Đã thực hiện
11	10:30	200 mg	200 ml (A) (uống hết chỗ còn lại của dung dịch A)		
12	10:45	400 mg	Uống cả viên 400 mg (đối với liều 800 mg – 2 viên)		
13	11:00	400 mg	Uống cả viên 400 mg (đối với liều 1200mg - 3 viên)		
14	**Ngày hôm sau: Chia tổng liều làm hai lần cách nhau 12**h				

Bảng 4. Giảm mẫn thuốc Isoniazid

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Isoniazid 300 mg vào 300 ml nước cất, được dung dịch (A)			Giờ thực tế	Đã thực hiện
1	8:00	0,1 mg	Pha 1 ml (A) vào 10 ml nước cất, được dung dịch (B)	Uống 1 ml (B)		
2	8:15	0,5 mg		Uống 5 ml (B)		
3	8:30	1,0 mg	1 ml (A)			
4	8:45	2,0 mg	2 ml (A)			
5	9:00	4,0 mg	4 ml (A)			
6	9:15	8,0 mg	8 ml (A)			
7	9:30	16 mg	16 ml (A)			
8	9:45	32 mg	32 ml (A)			
9	10:00	50 mg	50 ml (A)			
10	10:15	100 mg	100 ml (A)			
11	Pha 1 viên 300 mg vào 60 ml nước cất, được dung dịch (C)					
12	10:30	100 mg	20 ml dung dịch (C) (dừng lại với tổng liều 300mg - 1 viên)			
13	Ngày hôm sau: Tiếp tục 150mg mỗi 12h					

Bảng 5. Giảm mẫn thuốc Rifampicin

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Rifampicin 300mg vào 300ml nước cất, được dung dịch (A)			Giờ thực tế	Đã thực hiện
1	8:00	0,1 mg	Pha 1ml (A) với 9ml nước cất, được dung dịch (B)	Uống 1ml (B)		
2	8:15	0,5 mg		Uống 5ml (B)		
3	8:30	1,0 mg	1 ml (A)			
4	8:45	2,0 mg	2 ml (A)			
5	9:00	4,0 mg	4 ml (A)			
6	9:15	8,0 mg	8 ml (A)			

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Rifampicin 300mg vào 300ml nước cất, được dung dịch (A)		Giờ thực tế	Đã thực hiện
7	9:30	16 mg	16 ml (A)		
8	9:45	32 mg	32 ml (A)		
9	10:00	50 mg	50 ml (A)		
10	10:15	100 mg	100 ml (A)		
11	Pha 1 viên Rifampicin 300mg vào 60 ml nước cất, được dung dịch (C)				
12	10:30	100 mg	20 ml (C)		
13	10:45	150 mg	30 ml (C) (dừng lại với tổng liều 450mg – 1,5 viên)		
14	Pha 1 viên 300mg Rifampicin với 60ml nước cất, được dung dịch (D)				
15	11:00	150 mg	30 ml (D) (dừng lại với tổng liều 600mg - 2 viên)		
16	Ngày hôm sau chia tổng liều thành 2 lần, mỗi lần cách nhau 12h				

Bảng 6. Giảm mẫn thuốc Pyrazinamid

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Pyrazinamid 500mg vào 50ml nước cất. Lấy 25ml hỗn hợp đó pha vào 475ml nước cất		Giờ thực tế	Đã thực hiện
1	8:00	0,5 mg	1 ml		
2	8:15	2,5 mg	5 ml		
3	8:30	5 mg	10 ml		
4	8:45	10 mg	20ml		
5	9:00	20 mg	40ml		
6	9:15	40 mg	80ml		
7	9:30	80 mg	160ml		
8	Pha 3 viên Pyrazynamid 500mg vào 500 ml nước cất				
9	9:45	90 mg	30 ml		
10	10:00	150 mg	50 ml		
11	10:15	300 mg	100 ml		
12	10:30	350 mg	117 ml		
13	10:45	450 mg (Dừng lại với tổng liều 1500mg – 3 viên)	150ml		
14	11:00	500 mg (dừng lại với tổng liều 2000 mg – 4 viên)	Uống cả viên không pha		
15	Ngày hôm sau: Chia tổng liều làm hai lần cách nhau 12h				

2. Xử lý số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu phiếu nghiên cứu, xử lí theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 21.0. Sử dụng test χ^2 so sánh các tỉ lệ, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được trình bày trước hội đồng khoa học và đao đức thuộc bệnh viện Phổi Trung ương. Bệnh nhân tự nguyện tham gia và ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu. Toàn bộ thông tin của bệnh nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

Bảng 7. Kết quả test kích thích

Loại thuốc test kích thích	Test kích thích dương tính	Test kích thích âm tính	Không test kích thích	Tổng số
INH	11 (13,5%)	70 (86,5%)	0 (0%)	81
RIF	23 (28,4%)	58 (71,6%)	0 (0%)	81
ETH	16 (19,7%)	64 (79%)	1 (1,4%)	81
PZA	18 (22,2%)	61 (75,3%)	2 (2,5%)	81
Turbezid	11 (13,6%)	7 (8,6%)	63 (77,8%)	81
Turbe	1 (1,2%)	6 (7,4%)	74 (91,4%)	81
Tổng	80	266	346 lần test	

Kết quả test kích thích với INH: dương tính 11 bệnh nhân chiếm 13,5%, âm tính 70 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 86,5%. Kết quả test kích thích với RIF: dương tính 23 bệnh nhân chiếm 28,4%, âm tính 58 bệnh nhân chiếm 71,6% . Kết quả test kích thích EMB: dương tính 16 bệnh nhân chiếm 19,7%, âm tính 64 bệnh nhân chiếm 79%. Kết quả test kích thích PZA: dương tính 18 bệnh nhân tỷ lệ 22,2%, âm tính 61 bệnh nhân chiếm 75,3%. Kết quả test kích thích Tuberzid (RHZ): dương tính 11 bệnh nhân chiếm 13,6%, âm tính 7 bệnh nhân chiếm 8,6%. Kết quả test kích thích Tuber (RH): dương tính 1 bệnh nhân chiếm 1,2%, âm tính 6 bệnh nhân chiếm 7,4%. Như vậy trong các thuốc đơn chất, thuốc gây dị ứng nhiều nhất là RIF, tiếp theo là PZA, EMB và INH có tỉ lệ gây dị ứng thấp nhất.

Bảng 8. Kết quả giảm mẫn cảm

Loại thuốc GMC	GMC thành công		GMC thất bại		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
H	8	80	2	20	10	100
R	12	70,6	5	29,4	17	100
E	14	87,5	2	12,5	16	100
Z	12	75	4	25	16	100
RHZ	4	100	0	0	4	100
Tỷ lệ chung	50	79,4	13 20,6		63	100

Trong số 63 lần giảm mẫn cảm, tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công với EMB chiếm tỉ lệ cao nhất 87,5% (14/16 lần); tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công với INH là 80% (8/10 lần); tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công PZA 75% (12/16 lần). Tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công RIF chiếm tỉ lệ thấp nhất 70,6% (12/17 lần). Tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công chung cho tất cả các thuốc 79,4%.

Bảng 9. Tỉ lệ các thuốc chống dị ứng sử dụng giảm mẫn cảm

Loại thuốc chống dị ứng sử dụng GMC	n	%
Kháng histamin	36	57,1
Corticoid	0	0
Kháng histamin+corticoid	9	14,3
Không sử dụng thuốc chống dị ứng	18	28,6

Thuốc kháng histamin được sử dụng 36 lần chiếm tỉ lệ 57,1%, corticoid kết hợp kháng histamin được sử dụng 9 lần chiếm tỉ lệ 14,3%. 18 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 28,3% không sử dụng kèm thuốc chống dị ứng khi giảm mẫn cảm.

Bảng 10. Tỉ lệ số thuốc giảm mẫn cảm

Giảm mẫn cảm 1 thuốc		Giảm mẫn cảm 2 thuốc		Tổng
n	%	n	%	
41	78,5	11	21,5	52

Trên 52 bệnh nhân giảm mẫn cảm có 41 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 78,5% thực hiện giảm mãn cảm 1 thuốc, 11 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 21,5% giảm mẫn cảm 2 thuốc

Bảng 11. Kết quả sau giảm mẫn cảm

Thành công		Thay thế thuốc		Tổng
n	**%**	**n**	**%**	
39	75	13	25	52

Trên 52 bệnh nhân giảm mẫn cảm có 39 bệnh nhân giảm mẫn cảm thành công, sử dụng được đủ phác đồ điều trị chiếm tỉ lệ 75% và 13 bệnh nhân thay thế phác đồ điều trị chiếm tỉ lệ 25%.

IV. BÀN LUẬN

Giảm mẫn cảm là thủ thuật làm thay đổi đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân với một thuốc và tạo ra dung nạp tạm thời cho phép bệnh nhân bị dị ứng có thể dùng thuốc một cách an toàn. Mặc dù cơ chế giảm mẫn cảm trong quá mẫn muộn vẫn chưa rõ ràng, sự hoạt hóa tế bào T đặc hiệu đã được các tác giả nhắc tới trong giảm mẫn cảm thuốc lao. Giảm mẫn cảm thuốc lao đối với bệnh nhân dị ứng không qua trung gian IgE và không có thuốc thay thế được tiến hành rất thận trọng tại bệnh viện chúng tôi. Các phản ứng dị ứng xuất hiện sau khi giảm mẫn cảm hầu hết đều không nghiêm trọng, đa số đều có biểu hiện ban đỏ. Theo guideline của hội dị ứng, hen và miễn dịch Hoa Kì, chống chỉ định giảm mẫn cảm đối với một số trường hợp dị ứng nặng (SJS, TEN...). Tuy nhiên trên thế giới đã có một vài nghiên cứu tiến hành giảm mẫn cảm đối với những trường hợp này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi loại trừ

những trường hợp dị ứng nặng bởi nguy cơ lớn hơn rất nhiều so với lợi ích khi tiến hành thủ thuật.

Các bệnh nhân có chỉ định giảm mẫn cảm thuốc lao có biểu hiện dị ứng trên da mức độ 2 và mức độ 3. Các tỷ lệ thành công trên các loại thuốc đơn chất cụ thể như sau: INH thành công chiếm 80%, RIF tỷ lệ thành công chiếm 70,6%, EMB tỷ lệ thành công chiếm 87,5%, PZA tỷ lệ thành công chiếm 75%. Như vậy tỷ lệ thành công trên các bênh nhân có biểu hiện di ứng trên da trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao. Đây là một trong số ít các nghiên cứu giảm mẫn cảm thuốc lao thành công bằng phác đồ giảm mẫn cảm nhanh. Nhìn chung, hầu hết các nghiên cứu đều là báo cáo ca bệnh, một số ít là báo cáo chuỗi ca bệnh từ 10 đến 46 bệnh nhân theo phác đồ giảm mẫn cảm nhanh hoặc giảm mẫn cảm chậm. Nghiên cứu của Kobashi Y. và cộng sự (2019) báo cáo tỉ lệ thành công khi giảm mẫn cảm thuốc lao là 78,2% với phác đồ giảm mẫn cảm chậm. Nghiên cứu của Matz J. và cộng sự (1994) tiến hành giảm mẫn cảm nhanh trên 10 bệnh nhân với tỉ lệ thành công 100%[8]. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự như Bernard Yu (2014), tiến hành giảm mẫn cảm trên 9 bệnh nhân, tỉ lệ giảm mẫn cảm thành công INH 78%.[9] Nghiên cứu Siripassorn (2018), tỉ lệ chung giảm mẫn cảm thành công các thuốc chống lao hàng 1 là 78,9%.[1] Trong nghiên cứu của chúng tôi 63 lần thực hiện giảm mẫn cảm ở 52 bệnh nhân có chỉ định giảm mẫn cảm. Trong đó thuốc kháng histamin được sử dụng 36 lần chiếm tỉ lệ cao nhất 57,1%, corticoid kết hợp kháng histamin được sử dụng 9 lần chiếm tỉ lệ 14,3%. 18 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 28,3% không sử dụng kèm thuốc chống dị ứng khi giảm mẫn cảm. Điều này cho thấy việc sử dụng kèm thuốc kháng histamin trong giảm mẫn cảm là cần thiết ở những bệnh nhân test kích thích dương tính có tổn thương da mức độ 2, mức độ 3. Với những bệnh nhân test kích thích dương tính tổn thương da mức độ 1 có thể tiến hành sử dụng kèm thuốc chống dị ứng hoặc thực hiện giảm mẫn cảm không sử dụng thuốc chống dị ứng. Tuy nhiên, hiện tại trên thế giới vẫn chưa có sự đồng thuận của các chuyên gia về vấn đề sử dụng thuốc kháng histamin hay corticoid trong quy trình giảm mẫn cảm.

Trong số 52 bệnh nhân tiến hành giảm mẫn cảm nhưng thực hiện giảm mẫn cảm 63 lần do có 11 bệnh nhân thực hiện giảm mẫn cảm 2 thuốc và 41 bệnh nhân giảm mẫn cảm 1 thuốc. Điều này cho thấy bệnh nhân không chỉ dị ứng với 1 loại thuốc mà có thể dị ứng với nhiều hơn 2 loại thuốc nên việc giảm mẫn cảm tiến hành nhiều lần với các loại thuốc hoặc nhiều lần với 1 loại thuốc khiến thời gian điều trị kéo dài.

Trong số 54 bệnh nhân dị ứng với duy nhất 1 loại thuốc chống lao, có 41 bệnh nhân được giảm mẫn cảm, số bệnh nhân thành công là 31 (75,6%). Trong 13 bệnh nhân dị ứng với 2 loại thuốc, có 11 bệnh nhân được giảm mẫn cảm, số bệnh nhân giảm mẫn cảm thành công là 8 (72,7%). Tổng cộng, trên 52 bệnh nhân giảm mẫn cảm có 39 bệnh nhân giảm mẫn cảm thành công, sử dụng được đủ phác đồ điều trị chiếm tỉ lệ 75% và 13 bệnh nhân thay thế phác đồ điều trị chiếm tỉ lệ 25%. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy hiệu quả việc giảm mẫn cảm, thực hiện test kích thích chiếm tỉ lệ thành công cao 75%. Giảm mẫn cảm thành công giúp người bệnh sử dụng lại được phác đồ điều trị thuốc lao hàng 1, giảm tỉ lệ kháng thuốc, giảm chi phí điều trị khi phải điều trị thay thế thuốc.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy quy trình giảm mẫn cảm là một lựa chọn đối với những bệnh nhân điều trị lao bị dị ứng thuốc, kể cả những bệnh nhân dị ứng sớm hay dị ứng uống muộn sau 2 - 4 tuần dùng thuốc và không có thuốc nào thay thế.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế: không đánh giá căn nguyên gây dị ứng

thuốc qua các xét nghiệm đặc hiệu; chưa khai thác thông tin về kết quả điều trị lao đối với bệnh nhân giảm mẫn cảm; quy trình giảm mẫn cảm không thể áp dụng đối với toàn bộ bệnh nhân lao bị dị ứng thuốc, cần cá thể hóa quy trình đối với những bệnh nhân bị dị ứng nặng.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ điều trị bệnh lao gồm nhiều thuốc phối hợp do đó khi xảy ra phản ứng dị ứng rất khó khăn trong chẩn đoán thuốc gây ra phản ứng. Giảm mẫn cảm thuốc lao theo phác đồ có tỉ lệ thành công cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siripassorn K, Ruxrungtham K, Manosuthi W. Successful drug desensitization in patients with delayed - type allergic reactions to anti - tuberculosis drugs. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* Mar 2018;68:61 - 68.

2. Nguyễn Văn Đoàn. Nghiên cứu dị ứng thuốc chống lao trên bệnh nhân lao điều trị nội trú tại viện lao và bệnh phổi trung ương. *Tạp chí nghiên cứu y học.* 2005;4:52 - 57.

3. Nguyễn Văn Đoàn. *Dị ứng thuốc.* Nhà xuất bản Y học; 2009.

4. Nguyễn Viết Nhung, Nguyễn Trọng Thông. *Cẩm nang hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị lao.* Nhà xuất bản thanh niên; 2016.

5. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* Sep 2003;58(9):854 - 863.

6. Bộ y tế. Quyết định về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao. 2018.

7. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy.* Nov 2010;65(11):1357 - 1366.

8. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Mar 1994;149(3 Pt 1):815 - 817.

9. Thong BY - H, Chia FL - A, Tan S - C, et al. A retrospective study on sequential desensitization - rechallenge for antituberculosis drug allergy. *Asia Pac Allergy.* 2014;4(3):156 - 163.

Summary

OUTCOMES OF DRUGS DESENSITIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC REACTIONS TO FIRST LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Delayed drug hypersensitivity to first-line anti-tuberculosis medication is a challenge during TB treatment. However, very few studies have been conducted to evaluate the effectiveness of desensitization. Our research is to evaluate the outcomes of the desensitization therapy in the treatment of first-line anti-tuberculosis drugs hypersensitivity. This was a cross-sectional study of 81 pulmonary tuberculosis patients with signs and symptoms of hypersensitivity reactions, hospitalized and treated at the Department of Respiratory Tuberculosis of the National Lung Hospital from August 2018 to June 2019. Excluded from the study were patients with anaphylaxis, severe allergy, SJS, Lyell syndrome, DRESS and uncontrolled obstructive airway (FEV1 < 70%). Drug provocation test

was performed to determine the culprit, which were desensitized with rapid and graded challenge protocols. 41 patients (78.5%) were performed desensitization with only one drug, 11 patients (21.5%) were performed desensitization with 2 drugs. The rate of successful desensitization from high to low respectively: EMB 87.5% (14/16); INH 80% (8/10); PZA 75% (12/16); RIF 70.6% (12/17). The overall rate of successful desensitization for all drugs was 79.4%. Antihistamines were used in 36 turns (57.1%), corticosteroids associated with antihistamines were used in 9 turns (14.3%). 39 patients (75%) were successfully desensitized. In conclusion, desensitization therapy to multiple antituberculosis medications for delayed drug hypersensitivity was safe and successful.

Keywords: allergic reactions to anti-tuberculosis drugs, ADR, desensitization.