

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**TRẦN QUANG TUYẾN**

**KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN  
GIỮA HLA-B\*1502 VỚI PHẢN ỨNG DA  
TRÊN BỆNH NHÂN ĐỘNG KINH**

Chuyên ngành: Thần Kinh

Mã số: 62720147

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:

**Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh**

Người hướng dẫn khoa học:

**PGS.TS. CAO PHI PHONG**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường  
hợp tại: Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Vào hồi.....giờ.....ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

# GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

## 1. Mở đầu

Kháng nguyên bạch cầu người (HLA) từ lâu đã được biết đến là thành phần quan trọng trong phản ứng miễn dịch. Với sự tiến bộ nhanh chóng, khoa học ngày càng đi sâu vào phát hiện sự đa dạng phức tạp của hệ thống HLA với hơn 21000 loại HLA khác nhau được ghi nhận. Đối với bệnh động kinh, HLA-B\*1502 ban đầu được ghi nhận là có mối liên hệ chặt chẽ với phản ứng da nghiêm trọng do sử dụng carbamazepine. Đây được xem là phát hiện quan trọng vì phản ứng da gây ra bởi thuốc chống động kinh lại là phản ứng ngoại ý rất thường gặp, có thể khiến bệnh nhân phải ngừng thuốc hay thay đổi phác đồ điều trị và có thể để lại hậu quả rất nghiêm trọng cho người bệnh. Chính vì thế, việc khảo sát tỉ lệ alen HLA-B\*1502 tại các khu vực khác nhau trở thành một yêu cầu cần thiết có ảnh hưởng trực tiếp đến việc lựa chọn thuốc cũng như kết quả điều trị trong thực hành lâm sàng.

Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy sự hiện diện của alen này có thể có liên quan đến phản ứng da do các thuốc chống động kinh khác như lamotrigine, phenytoin, oxcarbazepine ở nhiều khu vực trên thế giới như Trung Quốc, Thái, Indonesia, Malaysia. Tại Việt Nam, vấn đề này vẫn chưa thật sự được nghiên cứu rộng rãi. Do đó, để làm sáng tỏ câu hỏi “Có mối liên quan giữa HLA-B\*1502 với phản ứng da trên bệnh nhân động kinh không?”, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Khảo sát mối liên quan giữa HLA-B\*1502 với phản ứng da trên bệnh nhân động kinh”.

## 2. Mục tiêu nghiên cứu

- Xác định tỉ lệ bệnh nhân động kinh mang alen HLA-B\*1502.
- Xác định tỉ lệ phản ứng da do thuốc chống động kinh.

- Đánh giá mối liên hệ giữa HLA-B\*1502 với phản ứng da do các thuốc chống động kinh phổ biến.

### **3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

- Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân sống tại Việt Nam được chẩn đoán và điều trị động kinh.
- Phương pháp nghiên cứu: đoàn hệ tiến cứu.

### **4. Tính cấp thiết của đề tài**

Mối liên quan chặt chẽ của phản ứng da nghiêm trọng khi sử dụng carbamazepine với HLA-B\*1502 đã đưa đến khuyến cáo phải thử HLA-B\*1502 trước khi sử dụng thuốc này từ FDA vào năm 2007. Tuy nhiên alen này còn cho thấy có thể đóng vai trò quan trọng trong phản ứng da do nhiều loại thuốc chống động kinh phổ biến khác trên cộng đồng người gốc Châu Á. Tại Việt Nam, ngoài kết quả ban đầu về liên quan giữa phản ứng da nghiêm trọng do carbamazepine trên người Việt Nam ở những bệnh nhân mang HLA-B\*1502 do tác giả Nguyen đã công bố, chúng ta cũng cần làm rõ nguy cơ phản ứng da ở mức độ nghiêm trọng lẫn không nghiêm trọng do các thuốc chống động kinh được sử dụng phổ biến khác tại Việt Nam trên nhóm bệnh nhân mang HLA-B\*1502. Từ đó đóng góp cho quá trình thực hành lâm sàng trong việc lựa chọn thuốc chống động kinh an toàn cho bệnh nhân.

### **5. Những đóng góp mới của luận án**

Đây là nghiên cứu khá bao quát về phản ứng da do các loại thuốc chống động kinh phổ biến, cũng như đánh giá mối liên hệ của chúng với sự có mặt của alen HLA-B\*1502 ở người bệnh. Nghiên cứu cho thấy các thuốc chống động kinh như lamotrigine, phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepine có nguy cơ phản ứng da trên bệnh nhân. Trong đó sự tồn tại của HLA-B\*1502 là khá phổ biến ở bệnh nhân động kinh, đồng thời alen này làm tăng khả năng phản ứng da ở các

thuốc chống động kinh có cấu trúc vòng thơm, đặc biệt là đối với lamotrigine.

## **6. Bố cục luận án**

Luận án gồm 126 trang, Mở đầu 3 trang, Tổng quan tài liệu 35 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 18 trang, Kết quả 31 trang, Bàn luận 37 trang, Kết luận và Kiến nghị 2 trang. Luận án có 57 bảng, 5 biểu đồ, 5 hình, 122 tài liệu tham khảo, trong đó có 12 tài liệu tiếng Việt.

# **CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

## **1.1 Tổng quan động kinh và phản ứng da do thuốc chống động kinh**

Động kinh không những là một trong những bệnh thần kinh được biết đến lâu đời nhất mà còn thuộc nhóm bệnh lý thần kinh phổ biến nhất, ảnh hưởng 0,5-1% dân số. Ước tính có khoảng 50 triệu người trên thế giới bị ảnh hưởng bởi động kinh, trong đó các nước đang phát triển chiếm đến 80% tổng số bệnh nhân. Không chỉ ảnh hưởng đến thể chất và tâm lý cho người bệnh và gia đình mà động kinh còn để gánh nặng không nhỏ về mặt kinh tế khi chiếm đến 1% gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Bệnh nhân động kinh có tỉ lệ tử vong cao hơn 3 lần so với dân số chung, trung bình tuổi thọ của những bệnh nhân bị rút ngắn đi từ 2-10 năm.

### **Tổng quan thuốc chống động kinh**

Cho đến hiện nay, thuốc chống động kinh vẫn là phương pháp điều trị chính cho loại bệnh lý này. Năm 1993 chúng ta có khoảng từ 7 đến 8 loại thuốc chống động kinh chính thì đến nay thêm 17 thuốc chống động kinh mới đã được chấp thuận và dần được đưa ra thị trường; ví như 3 thuốc mới được chấp thuận gần đây là brivaracetam,

cannabidiol và stiripetol, song song đó thì ezogabine bị rút khỏi thị trường do có nhiều độc tính. Chính vì thuốc chống động kinh ngày càng phong phú, nảy sinh nhu cầu cần thêm các hướng dẫn mới như lựa chọn thuốc ban đầu, lựa chọn thuốc và đa trị liệu hợp lý.

### **Phản ứng có hại của thuốc**

Phản ứng có hại của thuốc xảy ra ở rất nhiều mức độ khác nhau, từ không ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng sống và kết quả điều trị, cho đến rất nghiêm trọng phải nhập viện điều trị hoặc thậm chí tử vong. Trong các phản ứng có hại của thuốc thì 70% là phản ứng trên da, thậm chí một số nghiên cứu cho kết quả gần như tất cả các trường hợp ADR đều liên quan đến da. Phản ứng trên da rất đa dạng và thường nhẹ, thời điểm xuất hiện các phản ứng cũng rất khác nhau, thường dao động từ 30 phút sau dùng thuốc và có thể kéo dài đến 8 tuần. Sau thời điểm 8 tuần thì hầu như việc sử dụng thuốc không có mối liên quan với phản ứng da nghiêm trọng nữa. Trong đó nổi bật gặp ở khoảng 65% bệnh nhân (50-90% là nổi ban toàn thân sau từ 3-20 ngày sau khi điều trị). Thông thường phản ứng da thường tự hồi phục trong vài ngày sau ngưng thuốc, hoặc thậm chí có thể tự khỏi ở những bệnh nhân sử dụng thuốc tiếp tục. Những nghiên cứu gần đây cho thấy ADR do thuốc chống động kinh khá thường gặp, xảy ra ở 2 giới, cả người lớn lẫn trẻ em với tỉ lệ khoảng 5,4% - 8%. Phản ứng này khá đa dạng, từ những phản ứng sớm như ngứa ngáy, choáng váng, rối loạn tiêu hóa hay thậm chí làm nặng thêm cơn động kinh đến những phản ứng muộn như rối loạn hành vi, rối loạn nhận thức, trầm cảm, loãng xương.

Trên thực tế, để xác định thực tế liên quan giữa sử dụng thuốc và phản ứng da không phải là việc dễ dàng. Một nghiên cứu tại nước Ý cho thấy trong 666 trường hợp được ghi nhận khả năng phản ứng da do thuốc chống động kinh thì chỉ 5% ca được cho là có quan hệ chắc

chấn, 60% ca ở mức rất có thể và 34% ở mức độ có thể. Nghiên cứu kéo dài 10 năm của tác giả Wong thực hiện tại Singapore với 104 372 bệnh nhân phản ứng da do thuốc cho thấy chỉ 0,5% trường hợp mỗi liên quan nhân quả ở mức độ chắc chắn, đa phần các trường hợp còn lại (97,1%) đều chỉ ở mức độ có thể. Chính vì thế, FDA cũng không yêu cầu phải có đầy đủ tất cả các yếu tố đánh giá mối quan hệ nhân quả này trong thực hành lâm sàng.

## **1.2 Đặc điểm chung kháng nguyên bạch cầu người**

### **1.2.1 Lịch sử phát triển và sơ lược hệ thống HLA**

Kháng nguyên bạch cầu người bắt đầu được đề cập đến từ khoảng đầu thế kỷ thứ 19. Tiếp đó P.Gover cùng với George Snell xác định được một vùng gen mã hóa cho kháng nguyên phù hợp tổ chức chính được đặt tên là phức hợp nhóm phù hợp tổ chức chính hay phức hợp nhóm phù hợp mô (Major Histocompatibility Complex, MCH). Vào khoảng 1958, Jaen Dausset cùng một số tác giả khác kháng nguyên bạch cầu người tương ứng có liên quan đến việc thải loại ghép được gọi là HLA. Từ đó nhiều nghiên cứu về cấu trúc phân tử, chức năng sinh học, các kỹ thuật phân tích, xác định HLA, mối liên hệ giữa hệ HLA với một số bệnh tật đã được thực hiện và có vai trò ứng dụng to lớn trong y học, pháp y.

#### **Đặc điểm chung**

HLA-B\*1502 là alen thuộc lớp Ia của phân tử HLA (lớp này bao gồm HLA-A, -B, -C) . Các alen HLA-B\*1502 hoạt động trong cơ thể theo cơ chế đồng trội, nghĩa là dù con thừa hưởng một hoặc hai alen HLA-B\*1502 thì vẫn có thể biểu hiện đặc tính của alen này trên lâm sàng. Di truyền của các alen trong hệ thống HLA tuân theo định luật Mendel, khi cha hoặc mẹ có mang một loại alen HLA thì khả năng con sẽ được di truyền alen đó từ 50% - 100%.

## **Phương pháp xác định HLA-B\*1502**

Do tính rất phong phú của phân tử nhóm phù hợp mô nên để định danh HLA tương đối phức tạp hơn so với định nhóm máu, các kỹ thuật chính được sử dụng là kỹ thuật huyết thanh và kỹ thuật sinh học phân tử. Trong đó kỹ thuật sinh học phân tử có thể sử dụng phương pháp giải trình tự vùng gen exon 2 và 3 của gen. Tuy nhiên phương pháp này có giá thành khá cao nên khó áp dụng rộng rãi; ngoài ra chúng ta còn có thể sử dụng phương pháp Real-time PCR với giá thành phù hợp hơn. Phương pháp này khuếch đại vùng đặc hiệu cho phân tử HLA với chuỗi phản ứng polymerase (PCR). Sản phẩm này đem lai ghép với các môi đặc hiệu cho các biến thể alen, từ đó phân ra nhiều biến thể hơn so với kỹ thuật huyết thanh. Tại Khoa Sinh Học Phân Tử Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh, kỹ thuật Real-time PCR được sử dụng để khảo sát HLA-B\*1502 thông qua bộ kit PG 1502 Detection Kit. Đây là bộ kit do công ty PHARM I-GEN sản xuất với độ nhạy hơn 99% và độ đặc hiệu là 98,35% và được chấp thuận bởi Khoa Sức Khỏe Đài Loan (Department of Health, Taiwan).

### **1.3 Mối liên quan HLA-B\*1502 với phản ứng da do thuốc chống động kinh**

Hiện nay, cơ chế chính xác về phản ứng da do thuốc nói chung và thuốc chống động kinh nói riêng với sự tham gia của các alen HLA khác nhau trong cơ thể mỗi bệnh nhân vẫn chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên nhiều cơ chế được đề nghị nhằm giải thích hiện tượng thuốc đóng vai trò là kháng nguyên gây hoạt hóa hệ thống miễn dịch từ đó gây tổn thương mô đích. Cơ chế hapten, tương tác dược lý và giả thiết thay đổi các peptid là các cơ chế được nhiều tác giả chấp nhận để giải thích phản ứng này ở mức độ phân tử.

## **1.4 Tình hình nghiên cứu về HLA-B\*1502 và ADR do thuốc chống động kinh trong và ngoài nước**

### **1.4.1 Trong nước**

Năm 2015, nhóm tác giả tại Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội, Bệnh Viện Bạch Mai và các đồng nghiệp tại Sydney đã công bố nghiên cứu với mục tiêu xác định tỉ lệ HLA-B\*1502 trên nhóm bệnh nhân phản ứng da nặng do sử dụng carbamazepine, đưa ra kết luận bệnh nhân có mang HLA-B\*1502 sẽ có khả năng phản ứng da nặng (SJS/TEN) cao gấp 33,78 lần so với không có alen này.

Tiếp đó 2 tác giả Lương Bắc An và Châu Quốc Vinh nghiên cứu về HLA-B\*1502 ở khu vực phía Nam ghi nhận tỉ lệ alen này lần lượt là 24,6% và 27,1%.

### **1.4.2 Ngoài nước**

Nhu cầu nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ của phản ứng có hại trên da khi sử dụng thuốc chống động kinh ngày càng cấp thiết, trong đó carbamazepine là một trong những thuốc được nhiều tác giả trên thế giới được quan tâm đầu tiên do được sử dụng trong một thời gian kéo dài và cũng ghi nhận tần suất phản ứng da cao nhất trong các thuốc có cấu trúc vòng thơm. Đến năm 2004, tác giả Chung và cộng sự công bố nghiên cứu thực hiện tại Đài Loan cho kết quả toàn bộ các bệnh nhân phản ứng da nghiêm trọng do carbamazepine đều có mang alen HLA-B\*1502, khi so sánh với nhóm chứng không có phản ứng da thì chỉ có 3% mang gen này (OR=2504, KTC 95% 126 - 49522) . Kết quả của nghiên cứu này là một trong những bước tiên phong chứng minh sự tương quan chặt chẽ giữa phản ứng da nặng khi sử dụng thuốc chống động kinh với HLA-B\*1502 ở một sắc dân Châu Á, từ đó tạo nền móng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Tiếp đó, nhiều nghiên cứu về mối liên quan HLA-B\*1502 với phản ứng da được tiến hành tại nhiều quốc gia; kết quả là vào năm 2007 FDA đã khuyến cáo phải thử alen này trước khi sử dụng carbamazepine với bệnh nhân gốc Châu Á.

Tóm lại có thể thấy phản ứng da do thuốc chống động kinh cũng như vai trò của HLA trong phản ứng này là một vấn đề ngày càng được quan tâm ở trên thế giới cũng như ở nước ta. Tuy nhiên các nghiên cứu có kết quả không giống nhau ở các vùng địa lý và dân cư khác nhau, ngoài ra các nghiên cứu có xu hướng tập trung ở một hay một số ít loại thuốc chống động kinh chứ chưa đánh giá hàng loạt thuốc chống động kinh phổ biến cũng như không chú ý nhiều đến phản ứng da không nghiêm trọng. Điều này khả năng đến từ sự phức tạp về nguồn gốc của các dân tộc ở từng vùng, cũng như khó khăn trong việc theo dõi biểu hiện đa dạng của phản ứng da đối với nhiều loại thuốc chống động kinh được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân trên lâm sàng.

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1 Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu

### **2.2 Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân sống tại Việt Nam được chẩn đoán và điều trị động kinh.

### **2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 9 năm 2019.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh Viện Chuyên Khoa Ngoại Thần Kinh Quốc Tế.

## **2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu**

### **2.4.1 Tiêu chí chọn mẫu**

Bệnh nhân Việt Nam điều trị ngoại trú, nội trú và thỏa mãn các tiêu chí sau:

- Bệnh nhân được chẩn đoán động kinh trên lâm sàng, có sự hỗ trợ của các phương tiện khác như EEG, hình ảnh học khi cần (tiêu chuẩn chẩn đoán ILAE 2014).
- Có dùng ít nhất 1 loại thuốc chống động kinh.
- Được bác sĩ điều trị chỉ định xét nghiệm HLA-B\*1502; bệnh nhân có kết quả HLA-B\*1502 (+) được xem là nhóm phơi nhiễm, HLA-B\*1502 (-) là nhóm không phơi nhiễm.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu (trường hợp bệnh nhân dưới 16 tuổi hoặc chậm phát triển có sự đồng ý của người giám hộ hợp pháp đi cùng).

### **2.4.2 Tiêu chí loại trừ**

- Bệnh nhân đang chẩn đoán phân biệt cơn động kinh và các cơn khác không phải động kinh.
- Bệnh nhân đang có các bệnh lý thần kinh đang tiến triển cấp tính khác như đột quỵ cấp, viêm nhiễm thần kinh trung ương giai đoạn tiến triển, bệnh lý u não đang tiến triển, bệnh lý thoái hóa thần kinh.
- Bệnh nhân không theo dõi đủ 2 tháng đối với một loại thuốc chống động kinh thì thuốc chống động kinh đó không được ghi nhận (ngoại trừ trường hợp bệnh nhân phải ngừng thuốc vì phản ứng da).

### **2.4.3 Xác định cỡ mẫu**

Kết cục chính nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên hệ giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do thuốc chống động kinh. Chọn mẫu

tiến hành theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, các bệnh nhân được lựa chọn theo trình tự thời gian, không phân biệt tuổi, giới tính, thời gian bị bệnh. Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong khoảng thời gian nghiên cứu được thu thập vào nghiên cứu.

Cỡ mẫu tối thiểu cần cho mục tiêu 1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 220 bệnh nhân

Cỡ mẫu tối thiểu cần cho mục tiêu 2 trong nghiên cứu của chúng tôi là 144 bệnh nhân.

Mục tiêu 3: Cỡ mẫu tối thiểu cho bệnh nhân thuộc nhóm mang và không mang HLA-B\*1502 là 57 bệnh nhân và tổng số bệnh nhân tối thiểu ở cả 2 nhóm là 114 bệnh nhân.

Vậy cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu của chúng tôi là 220 bệnh nhân, trong đó mỗi nhóm bệnh nhân mang và không mang HLA-B\*1502 có ít nhất 57 bệnh nhân

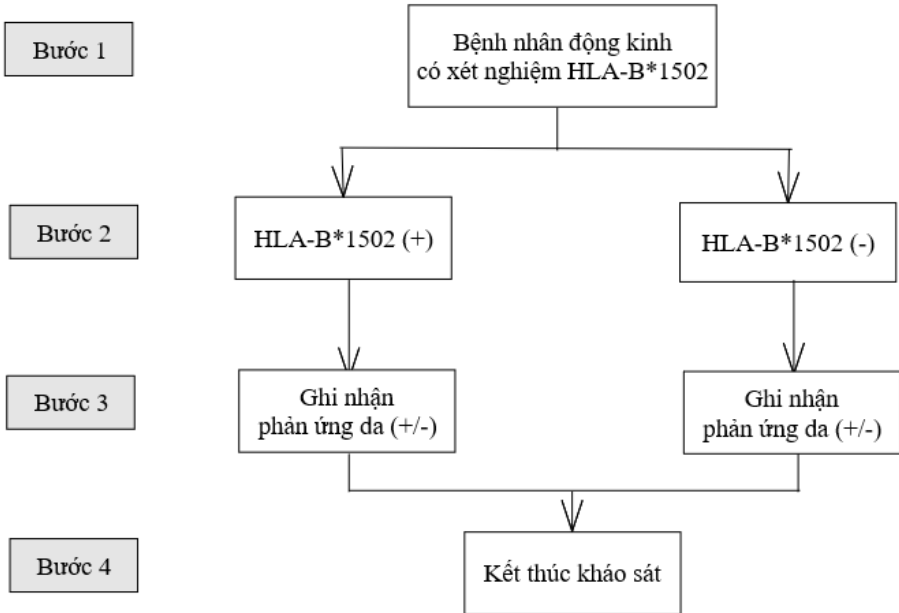
## **2.5 Xác định các biến số và định nghĩa biến**

**Biến số nền:** được trình bày chi tiết trong luận án hoàn chỉnh

### **Biến số kết cục:**

- Kết quả alen HLA-B\*1502: theo kết quả của Trung Tâm Y Sinh Học Phân Tử TPHCM, kết quả HLA-B\*1502 được ghi nhận âm tính hoặc dương tính.
- Phản ứng da do thuốc chống động kinh được xác định khi bệnh nhân phát ban trên da do sử dụng thuốc chống động kinh, dựa trên định nghĩa của Hội Da Liễu Hoa Kỳ. Mối liên hệ giữa phản ứng da và thuốc chống động kinh dựa trên Thang đánh giá mối quan hệ giữa thuốc nghi ngờ và ADR của Bộ Y Tế 2013 (Thang đánh giá này tiếp tục sử dụng trong tài liệu về ADR được Bộ Y Tế ban hành năm 2022).

## 2.6 Quy trình nghiên cứu



Hình 2.1 Sơ đồ nội dung nghiên cứu

## 2.7 Phương pháp và công cụ đo lường và thu thập số liệu

Kết quả HLA-B\*1502: thực hiện trên phương pháp Real-time PCR với bộ kit PG 1502 Detection. Đây là bộ kit do công ty PHARM I-GEN sản xuất với độ nhạy hơn 99% và độ đặc hiệu là 98,35% và được chấp thuận bởi Khoa Sức Khỏe Đài Loan (Department of Health, Taiwan).

Phản ứng da do thuốc chống động kinh được xác định khi bệnh nhân phát ban trên da do sử dụng thuốc chống động kinh, dựa trên định nghĩa của Hội Da Liễu Hoa Kỳ.

Mối liên hệ giữa phản ứng da và thuốc chống động kinh dựa trên Thang đánh giá mối quan hệ giữa thuốc nghi ngờ và ADR của Bộ Y Tế 2013 (WHO).

Mức độ phản ứng da: phản ứng da được đánh giá là nghiêm trọng khi thỏa định nghĩa của Bộ Y Tế (WHO).

### **2.8 Phương pháp phân tích số liệu**

- Các số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.
- Kiểm định sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .
- Kiểm định Mann-Whitney được dùng để so sánh tuổi trung vị ở nhóm phản ứng da và không phản ứng da, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi mức ý nghĩa  $< 0,05$ .
- Phân tích đa biến bằng hồi qui Poisson đa biến số và trình bày dưới dạng RR cùng khoảng tin cậy 95%.

### **2.9 Đạo đức trong nghiên cứu**

- Đây là nghiên cứu quan sát mô tả, không can thiệp, không ảnh hưởng đến sức khỏe cũng như chẩn đoán của người tham gia. Nghiên cứu được thực hiện trên cơ sở tuân thủ khuyến cáo Helsinki và đã được hội đồng y đức của Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh thông qua ((số 149/ĐHYD-HĐ ngày 5 tháng 5 năm 2017).
- Trước khi được nhận vào nghiên cứu, các bệnh nhân đều được giải thích kỹ về mục đích nghiên cứu, lợi ích khi tham gia nghiên cứu, quyền từ chối tham gia nghiên cứu và chỉ nhận vào nghiên cứu khi bệnh nhân và/hoặc người giám hộ đồng ý và ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu.
- Trong quá trình nghiên cứu, cũng như các bệnh nhân khác, đối tượng tham gia nghiên cứu được theo dõi chặt chẽ về diễn tiến bệnh, kịp thời phát hiện các ADR và báo cáo cho nhóm điều trị của bệnh viện để có hướng xử lý thích hợp.

## **CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **1.1 Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 259 bệnh nhân động kinh, trong đó có 145 nam và 114 nữ. Tuổi trung bình là  $20,83 \pm 13,79$ , tuổi, nhỏ nhất 1 tuổi, lớn nhất 71 tuổi. Bệnh nhân được chẩn đoán có cơn cục bộ và toàn thể chiếm đa phần (lần lượt là 52,1% và 42,9%), cơn không phân loại chiếm tỉ lệ thấp nhất là 5%. Có 54 bệnh nhân kháng thuốc chiếm tỉ lệ 20,8%.

### **1.2 HLA-B\*1502 trong nhóm bệnh nhân động kinh**

Trong 259 bệnh nhân động kinh thì tỉ lệ dương tính chiếm 25,9%, phần lớn còn lại là bệnh nhân không mang alen này.

### **1.3 Đặc điểm thuốc chống động kinh và phản ứng da do thuốc**

#### **1.3.1 Số loại thuốc chống động kinh đã sử dụng**

Trong 259 bệnh nhân thì bệnh nhân sử dụng 2 hoặc 3 thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất (29,7% và 27%), kế đến là bệnh nhân sử dụng 1 hoặc 4 thuốc (16,6% và 13,9%); chỉ có 1 bệnh nhân sử dụng 7 thuốc (0,4%) và 1 bệnh nhân sử dụng 9 thuốc (0,4%); không bệnh nhân nào sử dụng 8 hoặc 10 thuốc.

Phân loại thuốc chống động kinh theo cấu trúc hóa học

Theo cấu trúc hóa học: vòng thơm: 3,9%, không vòng thơm: 31,3%, cả 2 loại cấu trúc: 64,8%.

#### **1.3.2 Số bệnh nhân phản ứng da đối với từng loại thuốc chống động kinh**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 6 /10 thuốc gây ra phản ứng da cho bệnh nhân. Trong 2 thuốc thuốc có tỉ lệ phản ứng da cao >10% thì lamotrigine đứng đầu, kế đến là phenytoin; oxcarbazepine cũng là tác nhân của khá nhiều trường hợp phản ứng da với tỉ lệ 8,2%, carbamazepine 5,6%. Đối với 2 thuốc valproate và levetiracetam tuy

cũng gây phản ứng da nhưng chỉ chiếm tỉ lệ chỉ khoảng 1% bệnh nhân. Trong 4 thuốc không ghi nhận phản ứng da thì topiramax có số lượt sử dụng tương đối nhiều, còn phenobarbital, gabapentin và pregabalin chỉ được sử dụng < 10 bệnh nhân.

Trong 259 bệnh nhân động kinh trong nhóm nghiên cứu, thì số bệnh nhân phản ứng da là 12,4% (32/259). Nếu tính trên 732 lượt sử dụng thuốc thì tỉ lệ phản ứng da là 4,8% (35/732) (3 bệnh nhân phản ứng da đồng thời 2 thuốc).

### **Mức độ phản ứng da**

Trong 32 bệnh nhân phản ứng da thì phản ứng da không nghiêm trọng chiếm phần lớn, phản ứng da nghiêm trọng gồm 2 trường hợp (6,3%) đều do lamotrigine.

### **Phản ứng da cùng lúc 2 loại thuốc chống động kinh**

Trong 32 bệnh nhân phản ứng da thì có 3 bệnh nhân phản ứng đồng thời 2 thuốc chống động kinh chiếm tỉ lệ 9,3%. Trong đó phản ứng chéo xảy ra giữa 3 cặp thuốc là carbamazepine và lamotrigine, carbamazepine và oxcarbazepine, lamotrigine và levetiracetam.

### **Giới tính và phản ứng da**

Trong nhóm bệnh nhân nam thì tỉ lệ phản ứng da do thuốc chống động kinh lên đến 16,6%, trong khi đó ở nhóm bệnh nhân nữ thì tỉ lệ này là 7%, sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa nam và nữ có ý nghĩa thống kê ( $p=0,021$ ).

### **Tuổi và phản ứng da**

Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân phản ứng da và không phản ứng da lần lượt là 26,1 và 20,1. Sự khác biệt về tuổi giữa nhóm có và không phản ứng không có ý nghĩa thống kê.

### **1.3.3 Phản ứng da theo phân loại thuốc chống động kinh**

Trong 178 bệnh nhân có sử dụng thuốc chống động kinh có cấu trúc vòng thom có 16,3% bệnh nhân phản ứng da, trong 249 bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh không có cấu trúc vòng thom có 1,6% bệnh nhân phản ứng da, sự khác có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

## **1.4 Mối liên hệ giữa HLA-B\*1502 với phản ứng da do thuốc chống động kinh**

### **HLA-B\*1502 và giới tính**

So sánh về tỉ lệ HLA-B\*1502 trong nhóm bệnh nhân nam và nữ, tỉ lệ HLA-B\*1502 ở bệnh nhân nam lên đến 30,3% trong khi ở giới nữ thì tỉ lệ alen này chỉ là 20,2%; tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### **1.4.1 Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do các thuốc chống động kinh**

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 259 bệnh nhân động kinh. Dựa trên Thang đánh giá mối quan hệ giữa thuốc nghi ngờ và ADR của Bộ Y Tế (Theo WHO), chúng tôi ghi nhận có 32 bệnh nhân phát ban do thuốc chống động kinh với quan hệ nhân quả ở mức độ có khả năng (2 ca), có thể (30 ca), không có ca nào ghi nhận quan hệ nhân quả ở mức độ chắc chắn.

Trong 259 bệnh nhân thì tỉ lệ phản ứng da là 12,4%. Tỉ lệ phản ứng da trong nhóm bệnh nhân mang alen HLA-B\*1502 là 22,4% cao hơn so với nhóm không mang alen này là 8,9%. Sự khác biệt về tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ).

### **1.4.2 Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da theo phân loại cấu trúc thuốc chống động kinh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16,3% bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh có cấu trúc vòng thom bị phản ứng da (nghiêm

trọng và không nghiêm trọng). So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ phản ứng da lần lượt là 43,8% và 10,3%. Tỉ lệ phản ứng da ở nhóm mang alen HLA-B\*1502 cao hơn nhóm không mang alen này, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ )

Có 1,6% bệnh nhân sử dụng thuốc chống động kinh không có cấu trúc vòng thơm bị phản ứng da; tất cả đều là phản ứng da không nghiêm trọng. So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ này lần lượt là 3% và 1,1%, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

#### **1.4.3 Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do từng loại thuốc chống động kinh**

##### **HLA-B\*1502 và mức độ phản ứng da do lamotrigine**

Trong 113 bệnh nhân sử dụng lamotrigine thì tỉ lệ phản ứng da là 16,8%. Tỉ lệ phản ứng da trong nhóm bệnh nhân mang alen HLA-B\*1502 là 45,9% cao hơn so với nhóm không mang alen này là 9%. Sự khác biệt về tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ )

So sánh mức độ phản ứng da không nghiêm trọng giữa 2 nhóm có và không mang HLA-B\*1502, ở nhóm có mang HLA-B\*1502 tỉ lệ bệnh nhân phản ứng da là 40,9%, nhóm không mang alen trên tỉ lệ bệnh nhân phản ứng da là 9%, sự khác biệt 2 giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,002$ ).

So sánh mức độ phản ứng da nghiêm trọng giữa 2 nhóm có và không mang HLA-B\*1502, ở nhóm có mang HLA-B\*1502 tỉ lệ bệnh nhân phản ứng da là 13,3%, nhóm không mang alen không có bệnh nhân nào phản ứng da nghiêm trọng, sự khác biệt 2 giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,046$ )

### **Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do carbamazepine**

Theo khuyến cáo của FDA, phải thử HLA-B\*1502 trước khi chỉ định carbamazepine. Vì vậy trong nghiên cứu không có trường hợp nào dương tính với HLA-B\*1502 có sử dụng carbamazepine.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5,6% ca phản ứng da khi sử dụng carbamazepine, tất cả đều ở mức độ phản ứng da không nghiêm trọng.

### **Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da oxcarbazepine**

Trong 49 bệnh nhân sử dụng oxcarbazepine, phản ứng da do thuốc chiếm 8,2%.

So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ này lần lượt là 8,3% và 8,1%. sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### **Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do phenytoin**

Trong 25 bệnh nhân sử dụng phenytoin, phản ứng da do thuốc chiếm tỉ lệ 16%.

So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ này lần lượt là 28,6% và 11,1%; sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### **Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do valproate**

Trong 165 bệnh nhân sử dụng valproate, phản ứng da do thuốc chiếm tỉ lệ 1,2%.

So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ này lần lượt là 0% và 1,7%; sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### **Mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do levetiracetam**

Trong 198 bệnh nhân sử dụng levetiracetam, phản ứng da do thuốc chiếm tỉ lệ 1%.

So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ này lần lượt là 3,8% và 0%. sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

### **Mối liên quan HLA-B\*1502 và phản ứng da đồng thời 2 thuốc chống động kinh (phản ứng chéo)**

Trong 32 bệnh nhân phản ứng da, có 3 trường hợp (9,4%) phản ứng da đồng thời với 2 loại thuốc chống động kinh là:

Lamotrigine và carbamazepine: 1 ca

Carbamazepine và oxcarbazepine: 1 ca

Lamotrigine và levetiracetam: 1 ca

So sánh tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có và không mang alen HLA-B\*1502 thì tỉ lệ này lần lượt là 6,7% và 11,8%. sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

## **CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**

### **4.1 Tỉ lệ HLA-B\*1502 trên bệnh nhân động kinh**

Tại Việt Nam vào năm 2008, tác giả Hoa cùng cộng sự khảo sát tỉ lệ một số loại HLA trên 170 người Kinh khỏe mạnh trong cộng đồng tại Miền Bắc Việt Nam, riêng với HLA-B\*1502 cho thấy tỉ lệ dương tính khoảng 13,5%. Ở phía Nam Việt Nam, Tác giả Vinh nghiên cứu trên những bệnh nhân dự kiến điều trị bằng carbamazepine và oxcarbazepine thì cho tỉ lệ HLA-B\*1502 là 27,1%.

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu lớn hơn (259 bệnh nhân) so với các nghiên cứu trên, hơn nữa điểm mới của nghiên cứu là thực hiện riêng trên nhóm bệnh nhân động kinh (được chẩn đoán dựa trên

tiêu chuẩn của Liên Hội Chống Động Kinh Thế Giới, có theo dõi để đánh giá chẩn đoán và có sử dụng phương tiện hỗ trợ chẩn đoán động kinh khi cần), đây chính là nhóm bệnh nhân có nhu cầu sử dụng thuốc chống động kinh liên tục và kéo dài nhiều năm. Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỉ lệ HLA-B\*1502 trên 259 mẫu nghiên cứu là 25,9%.

## **4.2 Đặc điểm thuốc chống động kinh và phản ứng da do thuốc**

### **4.2.1 Phản ứng da với từng thuốc chống động kinh**

Nghiên cứu của chúng tôi trên 10 thuốc chống động kinh phổ biến cũng cho thấy phản ứng da do thuốc ở bệnh nhân Việt Nam có phần tương đồng với các tác giả khác trên thế giới với lamotrigine, phenytoin, oxcarbazepine, carbamazepine lần lượt là những thuốc gây phản ứng da cao vượt trội so với những thuốc còn lại, trong đó lamotrigine và phenytoin chiếm tỉ lệ cao nhất, kế đến là oxcarbazepine, kết quả này khá tương đồng với các tác giả khác, cho thấy những thuốc này thường gây phản ứng da không chỉ ở nước ta mà còn ở nhiều vùng khác nhau trên thế giới. Phenobarbital thường được ghi nhận là thuốc có tỉ lệ phản ứng da trung bình, do phenobarbital gây nhiều ADR nên hiện nay thuốc này thường được sử dụng trong những trường hợp cần cắt cơn động kinh nhanh chóng hơn là sử dụng kiểm soát cơn hàng ngày, có lẽ vì thế mà trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân sử dụng thuốc này rất thấp, từ đó chưa ghi nhận trường hợp nào phản ứng da; valproate và levetiracetam gây phản ứng da khá thấp còn topiramate, pregabalin và gabapentin không có trường hợp nào gây phản ứng da cũng tương đối phù hợp với kết quả của các tác giả trên.

### **Giới tính và phản ứng da**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 16,6% bệnh nhân nam và 7% bệnh nhân nữ phản ứng da do sử dụng thuốc chống động kinh, đồng thời sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống

kê ( $p=0,021$ ,  $RR=2,36$   $KTC95\%=1,1-5,05$ ). Nghiên cứu của tác giả Dinh tại Miền Bắc Việt Nam cũng cho kết quả trong nhóm bệnh nhân phản ứng da nặng, tỉ lệ nam và nữ lần lượt là 52,6% và 47,4%. Từ đó cho thấy các nghiên cứu tại Việt Nam, nam giới có thể có xu hướng dễ phản ứng da do thuốc.

### **Tuổi và phản ứng da**

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tuổi trung bình của nhóm phản ứng da cao hơn so với nhóm không phản ứng da (lần lượt là 26,1 và 20,1), khác biệt giữa 2 nhóm không rõ ý nghĩa thống kê ( $p=0,05$ ), tuy nhiên trong phân tích đa biến thì chúng tôi lại nhận thấy có ý nghĩa thống kê ( $p=0,02$ ). Nghiên cứu của tác giả Blaszczyk cũng nhận xét nguy cơ phản ứng da có xu hướng tăng theo tuổi, thể hiện rõ nhất ở nhóm tuổi 18-49 với 2 loại thuốc carbamazepine và phenytoin. Kết quả này thường được lý giải do các yếu tố sinh học như sự suy giảm hoạt động của gan, thay đổi tuần hoàn máu, chuyển hóa thay đổi theo tuổi.

### **4.2.2 Phản ứng da và phân loại thuốc chống động kinh theo cấu trúc**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ phản ứng da của thuốc chống động kinh có cấu trúc vòng thơm khác biệt đáng kể với thuốc không vòng thơm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ ,  $RR=10,14$  ( $KTC95\%=3,63-28,34$ ). Sự chênh lệch tương tự cũng được nhận thấy ở nghiên cứu của tác giả Wang và Alvestad.

Điều này cũng tương đối phù hợp với giả thiết thuốc chống động kinh vòng thơm có thể hình thành hợp chất trung gian arene-oxide, hợp chất này đóng vai trò như hapten nên có xu hướng tương tác với các protein hoặc đại phân tử, từ đó kích phát phản ứng miễn dịch gây ra phản ứng trên da cho bệnh nhân. Nhìn chung có thể thấy, bệnh nhân

sử dụng thuốc chống động kinh có cấu trúc vòng thom có nguy cơ phản ứng da chung tăng đáng kể với sử dụng thuốc không có cấu trúc này.

### **4.3 Môi liên hệ giữa HLA-B\*1502 với phản ứng da các thuốc chống động kinh**

#### **4.3.1 HLA-B\*1502 và phản ứng da do thuốc chống động kinh chung**

Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỉ lệ phản ứng da (ở cả 2 mức độ) của nhóm HLA-B\*1502 và không mang alen này, tương tự như nghiên cứu của Zhang thực hiện tại Thượng Hải và của Man tại Hong Kong, tuy nhiên tỉ lệ phản ứng da có xu hướng thấp hơn so với Zhang và Man. Phân tích sâu hơn về sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi với 2 tác giả trên, chúng tôi khảo sát trên 10 loại thuốc chống động kinh bao gồm carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital, valproate, levetiracetam, topiramate, gabapentin, pregabalin trong đó carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, phenytoin (4/10 thuốc) là những thuốc nguy cơ cao gây phản ứng da trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác trên thế giới, ngoài ra phenobarbital cũng là thuốc được nhiều tác giả ghi nhận là thuốc gây ra phản ứng da ở khá nhiều trường hợp.

#### **4.3.2 HLA-B\*1502 và phản ứng da do thuốc chống động kinh cấu trúc vòng thom**

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả ở nhóm HLA-B\*1502, tỉ lệ phản ứng da do thuốc chống động kinh vòng thom là 43,8%, trong nhóm không mang alen này tỉ lệ phản ứng da là 10,3%, sự khác biệt 2 nhóm cũng có ý nghĩa thống kê như nghiên cứu của Sun. Tuy nhiên do trong nghiên cứu của Sun tập trung đánh giá phản ứng da nghiêm trọng (dẫn đến bệnh nhân phản ứng da nghiêm trọng chiếm đến 47,1% bệnh

nhân phản ứng da), từ đó làm tỉ lệ phản ứng da mỗi nhóm tăng lên so với nghiên cứu của chúng tôi.

### **HLA-B\*1502 và phản ứng da do lamotrigine**

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 113 bệnh nhân có sử dụng lamotrigine, tỉ lệ phản ứng da trong nhóm có mang HLA-B\*1502 lên đến 45,8% và nhóm không mang alen này là 9%, sự khác biệt 2 nhóm có ý nghĩa thống kê. Tác giả Komdee thực hiện tại Bangkok Thái Lan với 65 bệnh nhân cũng cho kết quả gần giống với chúng tôi: trong nhóm HLA-B\*1502 có đến 50% bệnh nhân phản ứng da ở cả mức độ nghiêm trọng lẫn không nghiêm trọng, trong khi ở nhóm không mang alen thì tỉ lệ này là 17%, sự khác biệt 2 nhóm cũng có ý nghĩa thống kê.

#### **4.4 Hạn chế của đề tài**

Nghiên cứu chỉ được thực hiện tại một cơ sở y tế, do đó chưa có đầy đủ tính đại diện cho các vùng miền khác nhau.

Do tuân theo khuyến cáo phải thử HLA-B\*1502 trước khi sử dụng carbamazepine, vì vậy những trường hợp HLA-B\*1502 dương tính đều được bác sĩ điều trị tránh dùng carbamazepine. Việc không sử dụng carbamazepine trên những bệnh nhân mang alen này dẫn đến tỉ lệ phản ứng da do carbamazepine có thể có thể thấp hơn so với thực tế, cũng như cách làm này làm hạn chế tối đa ca phản ứng da nghiêm trọng do carbamazepine, và kết quả là nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào phản ứng da nghiêm trọng do carbamazepine.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại cơ sở y tế chuyên khoa Thần Kinh, bao gồm cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú. Chính vì vậy chúng tôi không phân loại phản ứng da chi tiết như các nghiên cứu lấy mẫu trên bệnh nhân nội trú do các bác sĩ chuyên khoa Da Liễu thực hiện.

## KẾT LUẬN

**1. Tỷ lệ bệnh nhân động kinh mang alen HLA-B\*1502 là 25,9%**

**2. Phản ứng da do thuốc chống động kinh**

Phản ứng do thuốc chống động kinh chiếm tỉ lệ 12,4% số bệnh nhân và 4,8% lượt sử dụng thuốc.

Trong 10 thuốc chống động kinh nghiên cứu, có 6 thuốc ghi nhận phản ứng da như sau: lamotrigine 16,8%, phenytoin 16%, oxcarbamazepine 8,2%, carbamazepine 5,6% (trên nhóm bệnh nhân không mang alen HLA-B\*1502), valproate 1,2%, levetiracetam 1%. Phenobarbital, gabapentin, pregabalin, topiramate đều không ghi nhận phản ứng da do thuốc.

Trong các bệnh nhân phản ứng da:

- Phản ứng da đồng thời 2 thuốc chiếm 9,4%
- Phản ứng da mức độ nghiêm trọng chiếm 6,3% các trường hợp, đều do lamotrigine

**3. Mối liên quan HLA-B\*1502 với phản ứng da và các yếu tố khác**

Tỉ lệ phản ứng da ở nhóm mang HLA-B\*1502 là 22,4%, ở nhóm không mang HLA-B\*1502 là 8,9%, sự khác biệt tỉ lệ phản ứng da ở 2 nhóm có ý nghĩa thống kê. Trong đó, các kết quả có ý nghĩa thống kê là:

- HLA-B\*1502 tăng nguy cơ phản ứng da chung ở 10 thuốc chống động kinh được khảo sát.
- HLA-B\*1502 tăng nguy cơ phản ứng da ở các thuốc chống động kinh thế hệ 2, thuốc chống động kinh cấu trúc vòng thơm, lamotrigine.
- Giới nam, tuổi cao làm tăng nguy cơ phản ứng da do thuốc chống động kinh.

## **KIẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu về HLA-B\*1502 trên cộng đồng động kinh và các yếu tố liên quan, chúng tôi xin đưa ra kiến nghị:

1. Theo dõi phản ứng da khi sử dụng các thuốc chống động kinh, đặc biệt đối với các loại thuốc có nguy cơ cao như lamotrigine, carbamazepine, oxcarbamazepine, phenytoin.
2. Xét nghiệm HLA-B\*1502 trên bệnh nhân dự định sử dụng lamotrigine. Khi alen này dương tính cần tránh sử dụng thuốc trên để hạn chế phản ứng da,
3. Khi HLA-B\*1502 âm tính vẫn cần thận trọng vì vẫn không thể loại trừ hoàn toàn phản ứng da do lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, valproate.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN CỦA TÁC GIẢ

1. Trần Quang Tuyền, Cao Phi Phong, Nguyễn Hữu Công (2020), “Khảo sát tỉ lệ phản ứng da do thuốc chống động kinh”, *Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 24 (1), tr. 214 – 218.
2. Trần Quang Tuyền, Cao Phi Phong, Nguyễn Hữu Công (2021), “Khảo sát mối liên quan giữa HLA-B\*1502 và phản ứng da do thuốc chống động kinh”, *Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 25 (2), tr. 75 – 81.