

DOI: 10.59715/pntjimp.4.2.2

Sử dụng thuốc trên bệnh thận mạn

Nguyễn Phan Phương Nhi

Khoa Khoa học cơ bản - Y học cơ sở, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP.HCM

Tóm tắt

Bệnh thận mạn là một bệnh lý nghiêm trọng, triệu chứng giai đoạn đầu có thể mơ hồ, khó phát hiện, gây chậm trễ trong việc nhận biết và chữa trị, đồng thời dễ dẫn đến nguy cơ tử vong. Bệnh thận mạn đặc biệt nguy hiểm đối với bệnh nhân mắc kèm nhiều bệnh lý khác. Do đó, việc sử dụng thuốc đối với bệnh nhân bệnh thận mạn đang là vấn đề được quan tâm đặc biệt. Uống thuốc không đúng cách có thể dẫn đến những biến chứng nguy hiểm, đe dọa tính mạng của người bệnh.

Từ khóa: Bệnh thận mạn, sử dụng thuốc.

Abstract

Drug use in chronic kidney disease

Chronic kidney disease is a serious disease, early symptoms can be vague, difficult to detect, delay in recognition and treatment, and easily lead to death. Chronic kidney disease is especially dangerous for patients with many other diseases. Therefore, the use of drugs for patients with chronic kidney disease is a matter of special concern. Taking the wrong medication can lead to dangerous, life-threatening complications.

Keywords: Chronic kidney disease, medication use.

Ngày nhận bài:

03/12/2022

Ngày phân biên:

15/8/2023

Ngày đăng bài:

20/10/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Phan Phương Nhi

Email: nhinpp@pnt.edu.vn

ĐT: 0388 907 295

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khi sử dụng bất kỳ loại thuốc nào để điều trị bệnh cũng tiềm ẩn nguy cơ xảy ra những tác dụng không mong muốn của thuốc. Đặc biệt, đối với người bị bệnh thận, nguy cơ này cao hơn rất nhiều nên bản thân bệnh nhân cần lưu ý một số vấn đề cần thiết để tránh gây hại cho thận và các cơ quan khác trong cơ thể.

Thận là con đường thải trừ thuốc quan trọng nhất trong cơ thể vì phần lớn thuốc được loại khỏi cơ thể qua đường này. Thận giúp đào thải thuốc và các chất chuyển hóa độc tính gây hại cho cơ thể. Khi bị bệnh thận, chức năng thận bị suy giảm, vì vậy sử dụng thuốc ở người bị bệnh thận có ba nguy cơ: Thứ nhất, thuốc gây độc cho thận làm suy giảm chức năng thận nặng hơn. Thứ hai, thuốc được thải trừ chậm sẽ bị tích lũy trong

cơ thể, gây tăng tác dụng không mong muốn của thuốc và dễ nhiễm độc thuốc. Thứ ba, rối loạn nội môi do suy thận gây ra làm cho dễ bị nhiễm độc thuốc ngay cả ở liều đã được tính toán coi như phù hợp.

Các thuốc gây độc trực tiếp cho thận có thể gây suy thận cấp hoặc làm bệnh thận nặng lên như: kháng sinh (đặc biệt là những nhóm kháng sinh aminoglycosid, nhóm quinolon, nhóm vancomycin, nhóm cyclin...). Các kháng sinh kháng nấm như amphotericin B, ketoconazol, itraconazol, fluconazol...), các thuốc cản quang, các hóa chất trị ung thư...

Các thuốc không gây độc trực tiếp lên thận nhưng gây thiếu máu thận làm giảm mức lọc cầu thận gây suy thận chức năng, nhưng nếu dùng kéo dài sẽ gây suy thận thực thể bao gồm các thuốc hạ huyết áp, khi dùng quá liều gây tụt huyết áp nghiêm trọng làm

thiếu máu thận và làm suy giảm mức lọc cầu thận, đặc biệt là nhóm thuốc ức chế men chuyển (ACEI) và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB). Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) loại tác dụng không chọn lọc lên COX2 như: indomethacin, diclofenac, ibuprofen, tenoxicam... ức chế tổng hợp prostaglandin là yếu tố gây giãn mạch dẫn đến thiếu máu thận.

Ngoài tác dụng độc với thận, ở người có bệnh thận tùy theo mức độ suy giảm chức năng thận làm giảm đào thải thuốc, do đó thuốc bị tích lũy trong cơ thể gây ra các tác dụng không mong muốn trên các cơ quan khác hoặc rối loạn nội môi do suy thận gây ra có thể làm dễ bị nhiễm độc thuốc. Ví dụ, giảm kali máu làm dễ nhiễm độc digoxin. Bệnh nhân có hẹp động mạch thận, khi dùng nhóm thuốc ức chế men chuyển có thể gây suy thận cấp. Bệnh nhân suy thận nặng, có thiếu niệu hoặc vô niệu, nếu dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu làm rối loạn nhịp tim... Do đó, việc sử dụng thuốc trên lâm sàng hết sức quan trọng đối với bệnh nhân bệnh thận mạn để góp phần giảm thiểu các tác động không mong muốn của thuốc.

2. TỔNG QUAN

2.1. Định nghĩa bệnh thận mạn theo KDIGO 2012

Bệnh thận mạn là những bất thường về cấu trúc và chức năng thận kéo dài trên 3 tháng, ảnh hưởng lên sức khỏe của bệnh nhân.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 dựa vào một trong hai tiêu chuẩn sau [1]:

- Triệu chứng tổn thương thận kéo dài > 3 tháng (có 1 hoặc nhiều biểu hiện sau: Có albumin trong nước tiểu; bất thường cận lắng nước tiểu; bất thường điện giải hoặc các bất thường khác do rối loạn chức năng ống thận; bất thường về mô bệnh học thận; xét nghiệm siêu âm phát hiện bất thường cấu trúc thận; ghép thận).

- Giảm GFR (Glomerular filtration rate: độ lọc cầu thận) < 60 ml/phút/1,73 m² da kéo dài > 3 tháng.

Bệnh thận mạn, theo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 được phân thành những giai đoạn sau:

Bảng 1: Phân giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [4]

Phân loại GFR	Thuật ngữ	GFR (ml/phút/1,73 m ²)
G1	Tổn thương thận với GER bình thường hoặc cao	≥ 90
G2	Tổn thương thận với GER giảm nhẹ	60 - 89
G3a	GER giảm nhẹ đến trung bình	45 - 59
G3b	GER giảm trung bình đến nặng	30 - 44
G4	GFR giảm nặng	15 - 29
G5	Suy thận	< 15

Bảng 1 cho thấy tiên lượng mức độ nguy cơ dẫn đến bệnh thận mạn theo GFR. Bệnh thận mạn được gọi là tiến triển nhanh khi mất ≥ 5 ml/phút/1,73 m² da mỗi năm (theo KDIGO 2012) [5]. Với những bệnh nhân bệnh thận mạn, trong việc điều trị bằng thuốc cần hết sức cẩn trọng. Việc chọn thuốc cần tránh các thuốc có độc tính cao với thận, tránh kết hợp nhiều thuốc độc cho thận. Hiệu chỉnh liều thuốc theo chức năng thận: tính liều lượng, khoảng cách giữa các lần dùng, thời gian dùng thuốc. Theo dõi biến chứng thận bằng lâm sàng và xét nghiệm để xử lý kịp thời, lưu ý trong việc sử dụng thuốc điều trị các biến chứng.

2.2. Một số thuốc có khả năng gây độc tính trên thận

2.2.1. Yếu tố liên quan đến thuốc

2.2.1.1. Đầu tiên là hiệu ứng miễn dịch thuốc xảy ra với những bệnh nhân viêm ống thận mô kẽ. Cơ chế gây bệnh ống thận - mô kẽ không phải do nhiễm độc thận vì thuốc điều trị mà do nhu mô thận quá mẫn cảm với thuốc sử dụng. Các nhà khoa học cho rằng cơ chế gây bệnh là do miễn dịch - dị ứng vì trên thực tế chỉ có một số ít người dùng thuốc bị suy thận cấp dù sử dụng liều lượng thuốc cao hay thấp [2]. Khi dùng các loại thuốc khác có cấu trúc hóa học tương tự cũng bị tai biến tương đương. Bệnh nhân có nhiều biểu hiện dị ứng đi kèm như: sốt,

đau khớp, nổi mẩn ở da, tổn thương gan, tăng bạch cầu ái toan; có phản ứng miễn dịch dương tính với dấu hiệu miễn dịch thể dịch, kháng thể lưu hành, tăng IgE huyết tương, miễn dịch tế bào, thử nghiệm biến đổi nguyên bào lympho, di chuyển bạch cầu, mất hạt bạch cầu kiềm... Nếu sinh thiết nhu mô thận để xét nghiệm mô tế bào thấy có sự hiện diện đặc hiệu của miễn dịch - dị ứng. Trên lâm sàng ghi nhận khởi phát bệnh bắt đầu đột ngột, đi tiểu ra máu đại thể lúc đầu, thận to ra, ít khi diễn biến đến tình trạng suy thận mạn. Những loại thuốc có thể gây nên bệnh ống thận - mô kẽ do miễn dịch - dị ứng càng lúc càng nhiều nhưng chủ yếu tập trung vào 2 nhóm thuốc kháng sinh beta-lactam và thuốc chống viêm không steroid [6]. Đối với thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam, những đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở trên thấy rõ nhất khi sử dụng methicilin nên hiện nay đã cấm dùng; tuy nhiên trên thực tế các thuốc nhóm beta-lactam khác cũng có thể gây ra bệnh lý này như: ampicilin, amoxicilin, carbenicilin, oxacilin và các cephalosporin... Đối với thuốc chống viêm không steroid cũng có thể gây bệnh ống thận - mô kẽ theo cơ chế miễn dịch - dị ứng; đặc điểm lâm sàng chung cho các bệnh thận do miễn dịch - dị ứng của nhóm thuốc này là xảy ra muộn, có khi xảy ra trong thời gian 18 tháng sau khi bắt đầu dùng thuốc, có thể kèm theo hội chứng thận hư. Ngoài ra, các loại thuốc rifampicin, cimetidin và allopurinol... cũng dễ gây nên bệnh thận do miễn dịch - dị ứng.

2.2.1.2. Thuốc cản quang là nguyên nhân gây ra tình trạng hoại tử ống thận cấp do thuốc có chứa iod gây độc thận. Tuy nhiên, nguy cơ thấp hơn đối với các thuốc cản quang thế hệ mới hơn, nó là các thuốc không ion hóa và có áp lực thẩm thấu thấp hơn các thuốc thế hệ cũ với áp lực thẩm thấu khoảng 1400 đến 1800 mOsm/kg. Ví dụ, các thuốc thế hệ 2 có áp lực thẩm thấu thấp (ví dụ, iohexol, iopamidol, ioxaglate) có áp lực thẩm thấu khoảng 500 đến 850 mOsm/kg, vẫn còn cao hơn áp lực thẩm thấu của máu. Iodixanol, thuốc cản quang thế hệ mới đầu tiên có áp lực thẩm thấu khoảng 290 mOsm/kg tương đương với áp suất lực thẩm thấu máu. Cơ chế gây độc chính xác của các thuốc cản quang hiện chưa được biết rõ nhưng được cho là có sự kết hợp giữa tác động gây co mạch thận và tác

động gây độc tế bào trực tiếp, có thể thông qua sự hình thành các dạng oxy phản ứng, gây hoại tử ống thận cấp [11].

2.2.1.3. Các thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) như ibuprofen, aspirin... có liên quan đến thận rõ rệt và thường có khả năng hồi phục sau khi ngưng dùng thuốc. Mặc dù loại tai biến này có thể xảy ra ở những người khỏe mạnh nhưng nó thường gặp hơn ở những đối tượng có nguy cơ cao như người già, người bị thiếu dịch, bị mắc các bệnh tim, bệnh thận, hoặc khi điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu và các thuốc có nguy cơ gây độc cho thận như cyclosporine, gentamycin... Về cơ chế, các thuốc chống viêm giảm đau không steroid ức chế quá trình sản xuất prostaglandin ở thận, dẫn đến co mạch máu ở thận và giảm lượng máu đến thận, hậu quả gây suy giảm chức năng thận.

2.2.1.4. Về kháng sinh, colistin (còn được gọi là polymycin B) là kháng sinh điển hình gây độc tính trên thận. Đặc điểm đầu tiên dẫn đến độc tính trên thận là sự tái hấp thu ở ống lượn gần của polymyxin. Trong quá trình này, có sự tích lũy nội bào đáng kể của thuốc, qua trung gian thụ thể nội tiết (endocytic receptor), megalin cũng như các chất vận chuyển khác. Sự tích tụ của polymyxin dẫn đến chết tế bào theo chương trình (cell apoptosis) do thuốc, từ đó dẫn đến suy giảm chức năng thận và tổn thương mô bệnh học. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng các ống thận bị giãn và hoại tử ống thận xảy ra theo kiểu phụ thuộc vào liều và thời gian tiếp xúc với polymyxin [5].

Kế đến là kháng sinh aminoglycoside, kháng sinh này không được chuyển hóa trong cơ thể mà được đào thải nguyên dạng, hầu hết qua thận. Cơ chế gây bệnh là do có một phần kháng sinh aminoglycoside sau khi được đào thải ra nước tiểu lại được hấp thu trở lại và gắn vào tế bào ống lượn gần của thận, dẫn đến hoại tử ống thận. Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm độc thận do kháng sinh aminoglycoside là việc dùng thuốc kéo dài, nồng độ thuốc trong máu cao (> 2mg/lít), dùng các đợt điều trị aminoglycoside gần nhau (cách nhau dưới 2 tháng), người lớn tuổi, suy dinh dưỡng, thiếu dịch trong cơ thể, bệnh gan tiến triển, mắc bệnh thận từ trước, thiếu hụt kali và magie trong máu hoặc dùng cùng với các thuốc gây độc thận khác như amphotericin B, cyclosporine, các

thuốc chống viêm giảm đau... Gentamicin là thuốc có nguy cơ gây độc thận cao nhất trong nhóm aminoglycoside. Tất cả các kháng sinh thuộc nhóm aminoglycoside đều có khả năng gây nhiễm độc thận. Trên lâm sàng, nhiễm độc thận do các kháng sinh aminoglycoside thường biểu hiện là tình trạng thiếu niệu hoặc vô niệu do hoại tử ống thận cấp tính. Xét nghiệm có trụ hạt ở trong nước tiểu, nồng độ creatinine trong máu thường bắt đầu tăng sau điều trị 5 - 10 ngày nhưng có thể sớm hơn khi có nhiễm khuẩn, tụt huyết áp hoặc dùng cùng các tác nhân gây độc thận khác.

2.2.1.5. Amphotericin B - một thuốc kháng nấm toàn thân có hoạt phổ rộng, tuy nhiên độc tính trên thận khiến việc sử dụng thuốc này bị hạn chế. Độc tính trên thận do amphotericin B liên quan đến nhiều cơ chế. Amphotericin B gây co mạch mạnh, làm giảm lưu lượng máu tới thận, giảm mức lọc của cầu thận và dẫn đến tổn thương thận do thiếu máu cục bộ. Amphotericin B cũng gây độc trực tiếp trên màng tế bào ống thận và cầu thận do làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, dẫn đến thất thoát các thành phần của nguyên sinh chất và gây ly giải tế bào. Tỷ lệ suy thận (giảm mức lọc cầu thận khoảng 40%) có thể lên đến 80% ở bệnh nhân điều trị bằng amphotericin B. Cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về phản ứng có hại năm 2015 ghi nhận 81 báo cáo về phản ứng suy thận trên tổng số 1525 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến amphotericin B. Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của thuốc của Việt Nam từ năm 2010 đến nay cũng ghi nhận 2 trường hợp suy thận liên quan đến amphotericin B. Các bệnh nhân này đều có nồng độ creatinin huyết thanh tăng dần trong quá trình sử dụng amphotericin B. Sau khi ngừng thuốc, các biến cố bất lợi này đều được cải thiện [3], [9].

2.2.1.6. Thuốc không tan trong nước tiểu hình thành tinh thể, lâu dần sẽ gây tổn thương thận, đặc biệt là nguy cơ sỏi thận và các biến chứng nhiễm trùng.

2.2.1.7. Một số tương tác thuốc hình thành uromodulin. Uromodulin (còn được gọi là protein Tamm-Horsfall) là một glycoprotein được sản xuất trong các tế bào hình ống và ống lượn xa, bài tiết vào lòng ống [2], [5]. Bệnh nhân bị bệnh thận mạn đặc trưng bởi xơ hóa

kẽ và teo ống có nồng độ uromodulin thấp hơn. Do đó, uromodulin có thể đại diện cho khối lượng thận còn nguyên vẹn hơn là chức năng thận. Nồng độ uromodulin trong huyết tương là một dấu hiệu mạnh mẽ cho khối lượng thận còn nguyên vẹn và cho phép xác định giai đoạn đầu của bệnh thận mạn.

2.2.1.8. Tích lũy thuốc nội bào khi dùng thuốc liều cao, kéo dài nguy cơ gây suy thận mạn. Điển hình là các thuốc điều trị bệnh tâm thần như Litium carbonat, thuốc chống ung thư cisplatin. Một số thuốc có sự cạnh tranh vận chuyển tại thận như probenecid cạnh tranh bài tiết ở ống thận với penicillin nên làm chậm thời gian đào thải của penicillin, do đó làm tăng nồng độ thuốc trong tế bào.

2.2.1.9. Một số thuốc gây độc thận trực tiếp, hoại tử ống thận: hóa chất chống ung thư như cisplatin dùng liều cao có thể gây suy thận cấp và làm hạ magnesium máu; thuốc ciclosporin là loại thuốc giảm miễn dịch có thể gây suy thận cấp qua cơ chế giảm lọc cầu thận; thuốc gây mê có fluor cũng có thể gây suy thận cấp vì fluor qua gan sẽ bị chuyển hóa thành những hợp chất độc đối với thận...

2.2.1.10. Tăng tiếp xúc thuốc với thận thông qua liều và thời gian điều trị hay qua đường truyền tĩnh mạch về lâu dài cũng gây ảnh hưởng đến thận.

2.2.2. Yếu tố nguy cơ của bệnh nhân

Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân bao gồm: yếu tố về tuổi: người lớn tuổi tiến triển bệnh thận mạn nhanh hơn người trẻ; giới tính: nữ giới thường có nguy cơ ảnh hưởng của thuốc lên thận nhiều hơn nam giới. Những người có tiền sử phản ứng dị ứng với thuốc; bị thiếu hụt thể tích dịch như nôn mửa, tiêu chảy, sử dụng thuốc lợi tiểu, ... Những bệnh nhân bị rối chuyển hóa (hạ kali máu, hạ magie máu, pH nước tiểu acid/kiềm); những bệnh nhân bị tổn thương thận cấp, bệnh thận mạn, hội chứng thận hư, xơ gan tiến triển, vàng da tắc nghẽn ... Những bệnh nhân có sự thay đổi về dược lý di truyền trong việc vận chuyển thuốc tại thận, sự thay đổi trong việc chuyển hóa thuốc qua CYP 450... đều có nguy cơ bị ảnh hưởng của thuốc lên thận rất nhiều.

2.2.3. Những tổn thương lâm sàng trên thận điển hình khi dùng một số thuốc ở bệnh nhân có bệnh thận mạn và cách sử dụng thuốc để hạn chế độc tính trên thận

2.2.3.1. *Tổn thương thận cấp (AKI)*

Tổn thương thận cấp được chẩn đoán khi có bất kỳ những dấu hiệu sau đây [5]:

- Tăng creatinine huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL (26,52 μ mol/L) trong 48 giờ.

- Tăng creatinine huyết thanh $\geq 1,5$ lần so với giá trị nền trong 7 ngày trước đó.

- Thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong 6 giờ.

Vancomycin là thuốc điển hình gây tổn thương thận cấp. Định nghĩa độc tính trên thận của vancomycin là nồng độ creatinin huyết thanh tăng ít nhất 0,5 mg/dL hoặc tăng 50% hoặc tăng cao hơn 50% so với mức creatinin nền sau vài ngày sử dụng vancomycin trong ít nhất hai lần đo và không có nguyên nhân rõ ràng nào khác.

Vancomycin được thải trừ chủ yếu thông qua lọc cầu thận và thải trừ chủ động bởi ống thận. Cơ chế chính xác của độc tính trên thận do vancomycin chưa được hiểu rõ, tuy nhiên

những nghiên cứu cho rằng việc sử dụng kháng sinh gây tác dụng oxy hóa trên ống lượn gần dẫn đến giảm tưới máu tại ống thận. Thuốc cũng có thể cản trở chức năng tái hấp thu bình thường của tế bào biểu mô ống lượn gần và thay đổi chức năng ty thể của những tế bào trên. Tỷ lệ độc tính trên thận dao động đáng kể từ 5% đến 43% phụ thuộc vào tiêu chuẩn của nghiên cứu [6], [13], [14].

Một số biện pháp hạn chế độc tính trên thận của vancomycin (xem Bảng 2). Vancomycin gây tổn thương thận cấp và cũng có thể gây hoại tử ống thận cấp.

2.2.3.2. *Hoại tử ống thận cấp (ATN)*

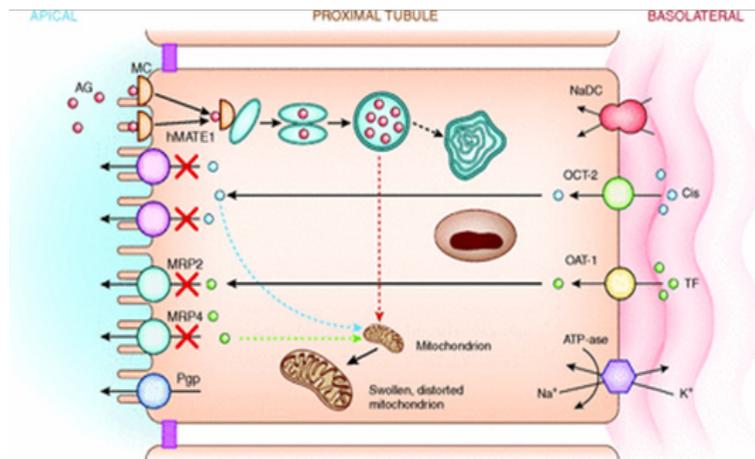
Những thuốc điển hình gây hoại tử ống thận cấp thường gặp: kháng sinh (aminoglycosid, vancomycin, colistin...), kháng nấm (amphotericin B), thuốc cản quang, thuốc ức chế calcineurin... Một số biện pháp hạn chế hoại tử ống thận cấp (Bảng 2):

Bảng 2. Một số biện pháp hạn chế ATN

Nhóm thuốc	Thuốc	Biện pháp hạn chế ATN
Kháng sinh	Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, amikacin)	- Liều dùng một lần hàng ngày. - Hiệu chỉnh liều theo eGFR. - Nên sử dụng tobramycin hơn là gentamicin nếu có thể.
	Vancomycin (+/- piperacillin-tazobactam)	- Hiệu chỉnh liều theo eGFR. - Theo dõi nồng độ thuốc. - Tránh kết hợp với piperacillin-tazobactam - Sử dụng thuốc thay thế.
	Colistin	- Hiệu chỉnh liều theo eGFR. - Tránh sử dụng thuốc kéo dài. - Sử dụng thuốc thay thế.
Kháng nấm	Amphotericin B	- Sử dụng thuốc dạng lipid hoặc liposomal. - Truyền dịch tinh thể đẳng trương.
Thuốc cản quang	Thuốc cản quang iod hóa	- Truyền dịch tinh thể đẳng trương. - Sử dụng thuốc cản quang đẳng trương hoặc nhược trương.
Ức chế calcineurin	Cyclosporin, tacrolimus	Theo dõi nồng độ thuốc.

Ở người trưởng thành, tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) dựa theo công thức: MDRD hoặc CKD-EPI. Khi dùng thuốc cần lưu ý: nếu eGFR < 60 ml/phút/1,73m² hoặc có tổn thương thận cấp (AKI): yêu cầu dùng thuốc trước 48 giờ và đánh giá lại 48 giờ sau thủ thuật dựa trên creatinine những thuốc sau: NSAIDs, metformin, lợi tiểu, ACEI/ARB và tránh dùng lại thuốc cản quang iod trong 72 giờ tới. Cần bù dịch với NaCl 0,9% hoặc NaHCO₃ đẳng trương 3 - 12 giờ trước và 12 - 24 giờ sau thủ thuật, có thể cân nhắc N-Acetylcystein 600 - 1200 mg uống × 2 lần/ngày trước và sau thủ thuật.

Hoại tử ống thận cấp do Aminoglycosid: Aminoglycosid đi vào tế bào biểu mô ống thận nhờ tính hấp dẫn với màng phospholipid tích điện âm, thông qua receptor megalin-cubilin (MC). Sau đó, Aminoglycosid được phân huỷ trong các bọc lysosome. Nó gây tổn thương, phá vỡ lysosome, làm giải phóng lysozyme và gây tổn thương ty thể, hoại tử tế bào (Hình 1) [15].



Hình 1: Cơ chế gây tổn thương ống thận cấp do Aminoglycosid [15]
AG: Aminoglycoside; Cis: cisplatin; TF: tenofovir

- Dự phòng: Điều chỉnh liều thuốc theo GFR, theo dõi nồng độ thuốc. Điều chỉnh các rối loạn điện giải (hạ kali, hạ magie máu), tối ưu hóa thể tích dịch. Dùng liều Aminoglycosid 1 lần/ngày. Giới hạn thời gian dùng Aminoglycosid 7 - 10 ngày. Cân nhắc và hạn chế sử dụng trên bệnh nhân có nguy cơ cao.

- Chẩn đoán: Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ; sử dụng Aminoglycosid ≥ 7 - 10 ngày; suy chức năng thận nhanh chóng; xét nghiệm nước tiểu thấy trụ hạt nâu bùn; sinh thiết thận hình ảnh hoại tử ống thận cấp.

Hoại tử ống thận cấp do Amphotericin B: Amphotericin B gây co mạch mạnh (co mạch hệ thống và co tiểu động mạch đến thận), làm giảm lưu lượng máu tới thận, giảm mức lọc của cầu thận và dẫn đến tổn thương thận do thiếu máu cục bộ. Amphotericin B cũng gây độc trực tiếp trên màng tế bào ống thận và cầu thận do làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, dẫn đến thất thoát các thành phần của nguyên sinh chất và gây ly giải tế bào (Hình 2) [12].

- Lâm sàng: Giảm chức năng thận, giảm kali máu, giảm magie máu, nhiễm toan chuyển hóa (do nhiễm toan ống thận), tiểu nhiều (do đề kháng với hormone chống bài niệu).

- Phòng ngừa: 3 lít dung dịch nước muối uống hoặc 1 lít dung dịch nước muối truyền tĩnh mạch mỗi ngày (bắt đầu ít nhất 1 ngày trước khi dùng amphotericin B và trong quá trình điều trị), có thể gây hại cho những bệnh nhân có quá tải natri/quá tải dịch từ trước, giảm chức năng thất trái. Cần theo dõi chức năng thận, điện giải thường xuyên.

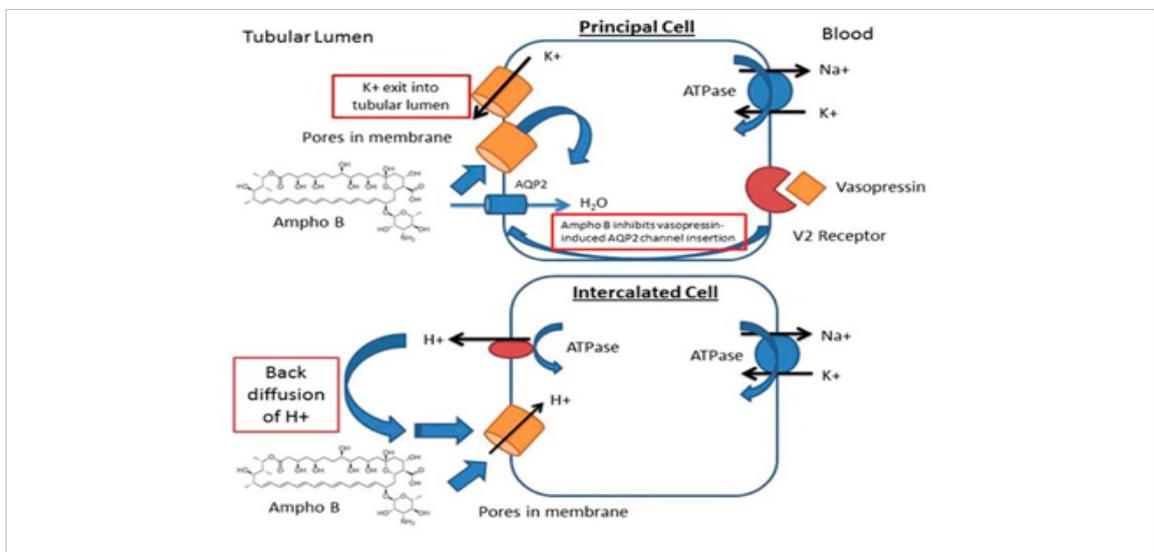
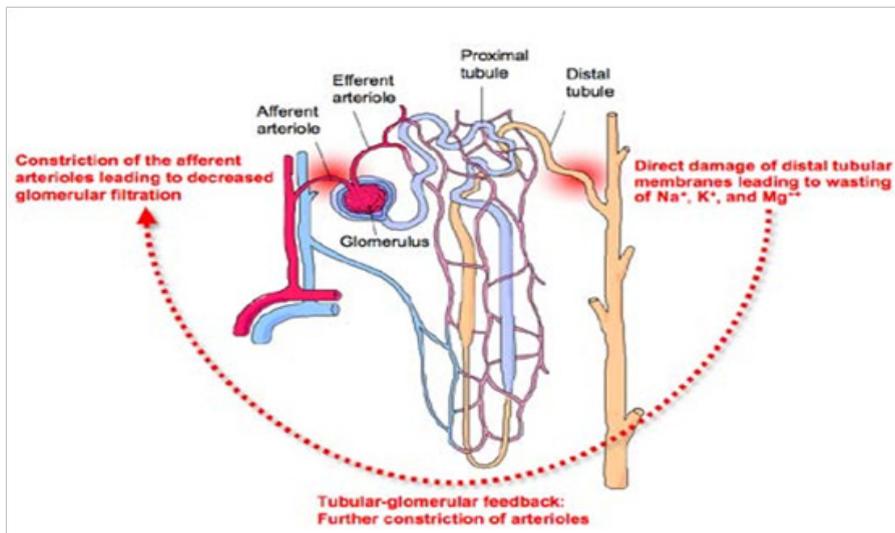


Figure 1. | Effects of amphotericin B on distal tubule function. In the principal cell, amphotericin can have multiple effects, including increasing cell membrane permeability through the insertion of pores into the membrane that leak potassium into the tubular lumen and lead to hypokalemia. Amphotericin B also inhibits vasopressin-induced insertion of aquaporin 2 (AQP-2) channels into the luminal cell membrane. This leads to the development of concentrating defects and polyuria. In the intercalated cell, amphotericin B also creates pores in the cell membrane, which allow back diffusion of hydrogen ions into the cell with impairment of distal tubular acidification and the development of a nonanion gap acidosis. K⁺, potassium; Na⁺, sodium; V2 receptor, vasopressin type 2 receptor.

Hình 2: Cơ chế gây hoại tử ống thận cấp do Amphotericin B [12]

2.2.3.3. Viêm mô kẽ ống thận cấp (AIN)

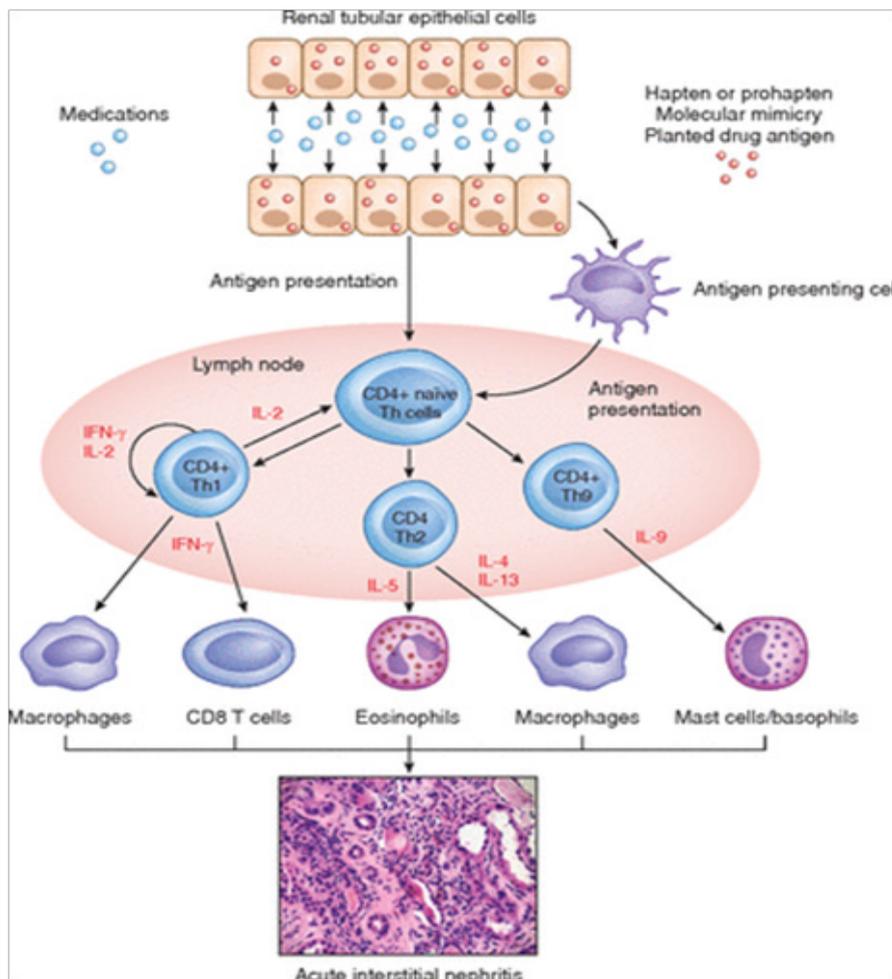
Cơ chế bệnh sinh: thuốc hoặc chất chuyển hóa của chúng có thể kích thích phản ứng miễn dịch thông qua các quá trình khác nhau. Chúng có thể liên kết với màng đáy hình ống và hoạt động như hapten hoặc prohaptent. Thuốc có thể bắt chước một kháng nguyên thường có trên màng đáy hình ống hoặc mô kẽ, do đó tạo ra phản ứng miễn dịch nhắm vào kháng nguyên này. Thuốc cũng có thể liên kết với màng đáy hình ống hoặc lắng đọng trong mô kẽ, hoạt động như một kháng nguyên được cấy vào. Các tế bào đuôi gai và tế bào hình ống trình diện kháng nguyên cho các tế bào T hỗ trợ chưa có CD4⁺, kích thích sự hình thành các tập hợp con khác nhau của các tế bào T hỗ trợ. Sau đó, các tế bào này tạo ra các cytokine khác nhau như IL và IFN, thu hút một số tế bào (đại thực bào, bạch cầu ái toan, tế bào T CD8 và tế bào mast/basophils) đến ống kẽ thận. Những tế bào này có thể tham gia vào sự phát triển của viêm thận kẽ cấp tính (Hình 3) [15].

Nguyên nhân: Do tổn thương thận cấp, bệnh thận cấp hoặc bệnh thận mạn tiến triển hoặc do nguyên nhân không rõ; mù niệu vô khuẩn hoặc trụ bạch cầu trong nước tiểu; tăng eosinophil hoặc phát ban; thuốc liên quan đến AIN (Bảng 3).

Điều trị: Ngưng các thuốc gây ra. Corticosteroid hiệu quả vẫn còn tranh cãi (nên bắt đầu sớm hoặc ngay sau khi chẩn đoán để giảm nguy cơ suy thận mạn tính, tốt nhất là trong 1-2 tuần, liều steroid: methylprednisolone liều pháp xung tĩnh mạch 250 mg mỗi ngày trong 3 ngày liên tiếp, sau đó sử dụng prednisone đường uống 0,5-1 mg/kg/ngày hoặc 1 mg/kg prednisone uống mỗi ngày giảm dần trong 4-6 tuần). Nguy cơ đường huyết kiểm soát kém, tăng nguy cơ nhiễm trùng khi dùng corticoid nên cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích khi dùng.

Bảng 3. Các thuốc gây viêm mô kẽ ống thận cấp

Nhóm thuốc	Thuốc
Kháng sinh	B-lactam (penicillin, cephalosporins), kháng sinh sulfamid (trimethoprim-sulfamethoxazole, sulfadiazine), fluoroquinolones, rifampin.
Thuốc kháng acid	Ức chế bơm proton, chẹn histamin H2.
Giảm đau	NSAIDs
Liệu pháp miễn dịch, liệu pháp kháng tăng sinh mạch, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng virus, thuốc chống động kinh, các thuốc khác (allopurinol, mesalamine ...)	



Hình 3: Cơ chế gây viêm mô kẽ ống thận cấp do thuốc [15]

2.2.3.4. Tổn thương thận do thuốc liên quan đến huyết động học

Các thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAIDs) ức chế quá trình sản xuất prostaglandin ở thận, làm co tiểu động mạch đến ở thận và giảm lượng máu đến thận, hậu quả gây suy giảm chức năng thận.

Các thuốc ức chế men chuyển (ACEI), thuốc ức chế angiotensin II (ARB) làm giãn tiểu động mạch đến và đi, đặc biệt là tiểu động mạch đi. Điều này làm cho áp lực trong cầu thận giảm xuống đột ngột và áp suất lọc giảm (ACEI/ARB không làm giảm lưu lượng máu thận trực tiếp nhưng giảm áp lực tưới máu cầu thận do đó gây giảm chức năng thận cấp tính). Sử dụng ACEI/ARB cần được theo dõi sát sao và tuân thủ một số nguyên tắc sau:

- Đối với bệnh nhân có bệnh thận mạn mới sử dụng ACEI/ARB, mức lọc cầu thận có thể giảm tới 30% và ổn định trong vòng hai tháng đầu tiên của trị liệu, đây cũng được coi là mức giảm có thể chấp nhận được.

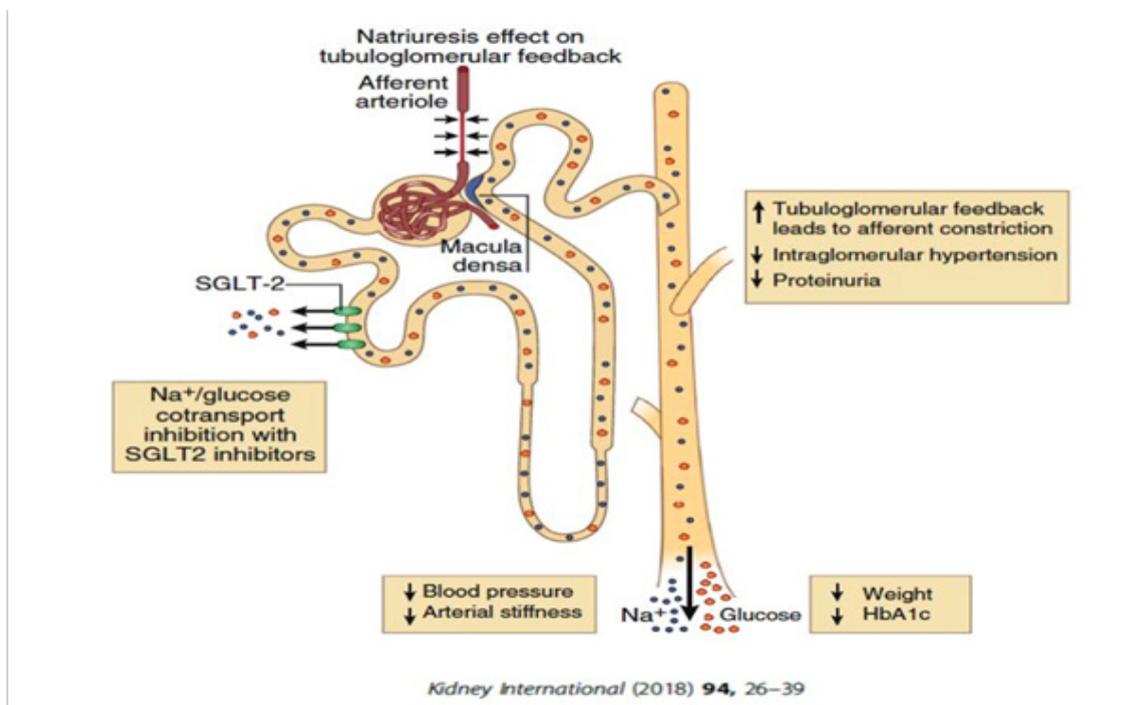
- Tầm soát hẹp động mạch thận trước khi sử dụng thuốc.

- Kiểm tra nồng độ kali máu và chức năng thận thường xuyên. Ngưng sử dụng thuốc nếu chức năng thận suy giảm > 30% sau 4 tuần điều trị.

- Hạn chế sử dụng phối hợp ACEI/ARB với các thuốc có thể làm nặng hơn tình trạng suy thận hoặc kali máu như NSAIDs, thuốc lợi tiểu (đặc biệt là lợi tiểu giữ kali).

Có nhiều nghiên cứu cho thấy rằng ngừng ức chế hệ renin - angiotensin (RAS) ở bệnh nhân bệnh thận mạn tiến triển có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong và các biến cố tim mạch có hại lớn, nhưng sẽ giảm được nguy cơ bắt đầu điều trị thay thế thận sớm.

Đối với bệnh nhân bệnh thận mạn có kèm theo bệnh lý đái tháo đường. Nếu bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri - glucose 2 (SGLT2i) thì trong những tuần đầu điều trị SGLT2i (Hình 4), mức lọc cầu thận của bệnh nhân có thể giảm (do giảm áp lực trong cầu thận) nhưng sẽ trở về mức bình thường sau khoảng 12-16 tuần [10].



Hình 4: Quá trình tăng bài tiết ion natri (Na⁺) trong nước tiểu tại ống thận khi sử dụng nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri - glucose 2 (SGLT2i) [10]

2.3. Một số lưu ý về chỉnh liều thuốc theo chức năng thận

Hiệu chỉnh liều thuốc dựa vào công thức ước tính chức năng thận [7]:

- Cockcroft-Gault ước tính CrCl (ml/phút):

$$\text{CrCl (ml/phút)} = [(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}] \times (0,85 \text{ nếu là nữ}) / [(72 \times \text{SCr})]$$

Nhiều nhà lâm sàng làm tròn SCr lên 1mg/dl khi khối lượng cơ của người bệnh thấp.

(TBW: cân nặng thực, IBW: cân nặng lý tưởng, ABW: cân nặng hiệu chỉnh).

- CKD-EPI ước tính GFR (ml/phút/1,73m²).

- MDRD ước tính GFR (ml/phút/1,73m²) không chính xác ở những bệnh nhân có GFR > 60 ml/phút/1,73m².

Cần bắt đầu hiệu chỉnh liều lượng của thuốc khi độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút.

Trường hợp cụ thể: hiệu chỉnh liều Gabapentin đối với người bệnh suy giảm chức năng thận, liều thích hợp cần hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin (CrCl), được khuyến cáo như sau (Bảng 4):

Bảng 4. Hiệu chỉnh liều Gabapentin đối với người bệnh suy giảm chức năng thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Điều chỉnh liều duy trì	Liều duy trì tối đa
> 79	Không cần chỉnh liều	3600 mg/ngày, chia 3 lần
50 - 79	Không cần chỉnh liều	1800 mg/ngày, chia 3 lần
30 - 49	Giảm 50% liều	900 mg/ngày, chia trong khoảng 2-3 lần
15 - 29	Giảm 75% liều	600 mg/ngày, chia trong khoảng 1-2 lần
< 15	Giảm 90% liều	300 mg/ngày, trong 1 liều

Giảm liều cho phép giảm nồng độ thuốc trong máu nên tránh được nguy cơ tăng độc tính nhưng lại có thể không đạt được nồng độ điều trị mong muốn. Do vậy, với một số loại thuốc, trước khi giảm liều nếu xét thấy cần có hiệu quả ngay thì phải đưa “liều tải” còn gọi là liều nạp (loading dose). Liều tải thường bằng liều dùng cho người bệnh không suy thận. Ví dụ về chế độ liều vancomycin trong nhiễm trùng MRSA nặng ở bệnh nhân lọc máu ngắt quãng (IHD) sử dụng quả lọc có tính thẩm thấp và cao như sau:

Bảng 5. Liều vancomycin cho quả lọc có tính thẩm thấp và cao ở bệnh nhân nhiễm trùng MRSA nặng [8]

Thời gian của liều	Tính thẩm	Liều nạp (mg/kg)	Liều duy trì (mg/kg)
Sau lọc máu	Thấp	25	7.5
Sau lọc máu	Cao	25	10

Ngoài việc chỉnh liều nạp ở bệnh nhân giảm chức năng thận. Các hướng dẫn điều trị khuyến cáo phương pháp để chỉnh liều duy trì. Có 3 cách thức hiệu chỉnh liều được đưa ra:

- Giảm liều: thường dùng đối với những thuốc có khoảng điều trị hẹp, thuốc có T_{1/2} ngắn và không tăng lên trên bệnh nhân suy thận (ví dụ: kháng sinh Betalactam).

- Tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc: thường dùng đối với những thuốc có phạm vi điều trị rộng. Tác dụng của thuốc phụ thuộc nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt được. Khi cần kéo dài khoảng cách giữa các lần đưa thuốc để tránh độc tính hoặc khi thời gian bán thải của thuốc được tăng lên (ví dụ: kháng sinh Aminoglycosid).

- Hoặc vừa giảm liều vừa tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc. Phương pháp này thường được áp dụng nhiều hơn, lý do chính là nhằm đảm bảo nồng độ điều trị (ví dụ: Digoxin).

Đặc biệt ở những bệnh nhân bệnh thận mạn đa bệnh lý (có kèm thêm các bệnh lý về tim mạch, đái tháo đường...) thì việc hiệu chỉnh liều là vô cùng quan trọng để tránh sự tích lũy của thuốc và độc tính mà thuốc gây ra (Bảng 6, Bảng 7, Bảng 8).

Bảng 6: Hiệu chỉnh liều của một số thuốc ức chế men chuyển (ACEI), thuốc ức chế Angiotensin II (ARB), thuốc chẹn beta - adrenergic trong các bệnh lý tim mạch [5]

Thuốc	Liều bình thường (mg)	Tỷ lệ bài tiết qua thận	Chỉnh liều theo GFR			Thận nhân tạo
			GFR > 50	GFR: 10-50	GFR < 10	
Benazepril	10	20%	100%	75%	25 - 50%	Không chỉnh liều
Captopril	50 - 75	35%	100%	75%	50%	25 - 30%
Enalapril	10 - 20	45%	100%	75%	50%	20 - 25%
Fosinopril	10	20%	100%	100%	75%	Không chỉnh liều
Lisinopril	5 - 10	80%	100%	50 - 75%	25 - 50%	20%
Perindopril	5 - 10	< 10%	100%	75%	50%	25 - 50%
Quinapril	10 - 20	30%	100%	75 - 100%	75%	25%
Ramipril	5 - 10	15%	100%	50 - 75%	25 - 50%	20%
Trandolapril	1 - 2	33%	100%	50 - 100%	50%	Không chỉnh liều
Losartan	50 - 100	13%	100%	100%	100%	Không chỉnh liều
Valsartan	80 - 160	7%	100%	100%	100%	Không chỉnh liều
Candesartan	16 - 32	33%	100%	100%	100%	Không chỉnh liều
Irbesartan	150 - 300	20%	100%	100%	100%	Không chỉnh liều
Atenolol	25 - 100	90%	100%	75%	50%	25 - 50 mg
Bisoprolol	2,5 - 10	50%	100%	75%	100%	1,25 - 2,5 mg
Carvediol	3,125 - 25	2%	100%	100%	100%	Không chỉnh liều
Metoprolol	50 - 100	< 5%	100%	100%	100%	50 mg
Propranolol	40 - 320	< 5%	100%	100%	100%	Không chỉnh liều

Bảng 7: Hiệu chỉnh liều của một số thuốc ức chế SGLT-2 trong bệnh đái tháo đường tuýp 2 [16]

Ức chế SGLT-2	Liều	Chức năng thận đủ điều kiện để đưa vào các thử nghiệm	Liều được FDA chấp thuận
Dapagliflozin	5-10 mg × 1 lần/ngày	- DECLARE-TIMI 58: CrCl ≥ 60 ml/phút - DAPA-HF: eGFR ≥ 30 ml/phút/1,73m ² - DAPA-CKD: eGFR 25-75 ml/phút/1,73m ²	- Không chỉnh liều nếu eGFR ≥ 45 ml/phút/1,73m ² - Không khuyến cáo nếu eGFR < 45 ml/phút/1,73m ² - Chống chỉ định nếu eGFR < 30 ml/phút/1,73m ²
Empagliflozin	10-25 mg × 1 lần/ngày	- EMPA-REG: eGFR ≥ 30 ml/phút/1,73m ² - EMPA-KIDNEY: eGFR 20-90 ml/phút/1,73m ² - EMPEOR-Reduced: eGFR ≥ 20 ml/phút/1,73m ²	- Không chỉnh liều nếu eGFR ≥ 45 ml/phút/1,73m ² - Tránh sử dụng, ngưng thuốc nếu eGFR < 45 ml/phút/1,73m ² dai dẳng

Bảng 8: Hiệu chỉnh liều của một số thuốc ức chế DPP4, Biguanides trong bệnh đái tháo đường tuýp 2 [5]

Nhóm thuốc	Thuốc	Chỉnh liều theo GFR			Thận nhân tạo	Lọc màng bụng
		GFR > 50	GFR: 10-50	GFR < 10		
Phẫu thuật	Sitagliptin	100mg	50mg	25mg	25mg	25mg
	Linagliptin	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
	Vildagliptin	50mg × 2 lần/ngày	50mg	50mg	50mg	50mg
Biguanides	Metformin	100%	Mức lọc cầu thận < 45 ml/phút: không nên bắt đầu dùng Mức lọc cầu thận < 30 ml/phút: chống chỉ định			

3. KẾT LUẬN

Một số thuốc có khả năng gây độc tính trên thận thường gặp trên lâm sàng như colistin, aminoglycosid, thuốc cản quang, NSAIDs, vancomycin... Do đó cần hạn chế dùng những thuốc này trên bệnh nhân bệnh thận mạn và nếu dùng thì cần theo dõi độc tính cũng như thực hiện các biện pháp dự phòng để giảm thiểu độc tính trên thận.

Cần hiệu chỉnh liều thuốc theo chức năng thận để giảm tác dụng phụ của thuốc.

Dược lâm sàng góp phần vào sử dụng thuốc hợp lý trên bệnh nhân bệnh thận mạn bằng việc thông tin thuốc cho nhân viên y tế về độc tính trên thận của thuốc, chỉnh liều thuốc theo chức năng thận và phối hợp theo dõi tác dụng phụ của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Văn Bùi. Sinh lý bệnh: Các bệnh lý Thận - Niệu. Nhà xuất bản Y học; 2007.
2. Nguyễn Tuấn Dũng, Nguyễn Ngọc Khôi. Dược lâm sàng đại cương. Nhà xuất bản Y học; 2019.
3. Nguyễn Ngọc Khôi, Đặng Nguyễn Đoàn Trang. Dược lâm sàng và điều trị. Nhà xuất bản Y học; 2021.
4. Bộ Y tế: Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị một số bệnh Thận - Tiết niệu; 2015.
5. Đỗ Gia Tuyền. Bệnh học nội khoa Thận - Tiết niệu. Nhà xuất bản Y học; 2021.
6. Hoàng Tích Huyền. Tác dụng không mong muốn của thuốc. Nhà xuất bản Y học; 1997.
7. Phan Thị Diệu Hiền, Võ Thị Hà. Điều chỉnh liều thuốc khi suy giảm chức năng thận. <http://bvydhue.com.vn/c240/t240-618/dieu-chinh-lieu-thuoc-khi-suy-giam-chuc-nang-than.html>
8. Nguyễn Trúc Ý Nhi. Vancomycin ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối thẩm phân máu ngắt quãng. <https://www.nhipcauduoclamsang.com/vancomycin-o-benh-nhan-suy-than-giai-doan-cuoi-tham-phan-mau-ngat-quang/>
9. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: A Review. Journal of Chemotherapy. 2000; 12(6):463-470.
10. Shin, Seok Joon, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. PloS one 11.11; 2016: e0165703.
11. Muhammad Asim. Prevention of Iodinated Contrast Induced Acute Kidney Injury (ICIAKI) – What Have We Learnt So Far??. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2009; 20(5):753-765.
12. <https://drfungus.org/knowledge-base/nephrotoxicity/>
13. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. 2008
14. Rosini JM. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. Ann. Pharmacother. 2015; 49:6-13.
15. Mark A. Perazella and Mitchell H. Rosner. Drug-Induced Acute Kidney Injury. CJASN August 2022, 17 (8): 1220-1233. <https://doi.org/10.2215/CJN.11290821>
16. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2020;98(4S):S1-S115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=KDIGO+2020+Clinical+Practice+Guideline+for+Diabetes+Management+in+Chronic+Kidney+Disease>