

THÔNG TIN THUỐC THÁNG 12/2020

THẬN TRỌNG VỀ NGUY CƠ TỔN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Thời gian gần đây, tỷ lệ tổn thương thận cấp (AKI) ở người cao tuổi có xu hướng gia tăng, trong đó một trong những nguyên nhân chính là do độc tính trên thận của thuốc. Đây là hệ quả của sự kết hợp giữa tính nhạy cảm với tổn thương thận và việc sử dụng thuốc có xu hướng gia tăng ở người cao tuổi [1]. Một số nhóm thuốc liên quan đến tăng tỷ lệ tổn thương thận bao gồm thuốc ức chế hệ renin angiotensin, kháng sinh và các thuốc hóa trị liệu. Bài viết này sẽ đề cập đến các thuốc ức chế men chuyển (ACEI), thuốc chẹn thụ thể angiotensinII (ARB), thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và thuốc lợi tiểu, là những thuốc được kê đơn phổ biến và thường được sử dụng đồng thời [2]. Do các biện pháp điều trị tổn thương thận do thuốc còn hạn chế và bệnh nhân cần được chăm sóc hỗ trợ, nên việc phát hiện sớm tình trạng nhiễm độc thận cũng như áp dụng các biện pháp dự phòng đóng vai trò quan trọng. Vì vậy, cần giới hạn việc phơi nhiễm với các thuốc có độc tính trên thận (bảng 1) để làm giảm tỷ lệ AKI ở người cao tuổi [1]. Nội dung bài viết sẽ tập trung vào việc nâng cao nhận thức về vấn đề quan trọng này và cung cấp thêm thông tin giúp giảm thiểu nguy cơ AKI mắc phải trong cộng đồng

Bảng 1: Các thuốc và bệnh lý liên quan đến tổn thương thận cấp [8,12 -14]

Các thuốc có độc tính trên thận có thể trực tiếp gây tổn thương thận cấp:

Kháng sinh aminoglycosid (ví dụ: gentamicin, tobramycin, amikacin)

Amphotericin B

NSAID (ví dụ: các thuốc ức chế không chọn lọc COX-2 [như ibuprofen, naproxen, sulindac] và thuốc ức chế chọn lọc COX-2 [celecoxib])

Cyclosporin

Tacrolimus

Thuốc ức chế men chuyển (bảng 2)

Thuốc chẹn thụ thể angiotensin-II (bảng 2)

Khác: thuốc cản quang

Các thuốc có thể gây độc tính trên thận hoặc tổn thương thận cấp trước thận:

Thuốc lợi tiểu (bảng 2)

Thuốc điều trị tăng huyết áp

Tình trạng suy giảm cung lượng tim

Suy tim sung huyết

Nhồi máu cơ tim

Sốc nhiễm khuẩn

Hạ huyết áp

Các nguyên nhân gây giảm thể tích lòng mạch:

Xuất huyết

Mất nước

Mất dịch tiêu hóa

Định nghĩa và chẩn đoán

Tổn thương thận cấp (acute kidney injury -AKI) bao gồm toàn bộ các loại tổn thương thận, từ những thay đổi nhỏ ở chức năng thận đến bệnh thận giai đoạn cuối cần áp dụng liệu pháp thay thế thận. AKI có ý nghĩa đầy đủ hơn thuật ngữ cũ là suy thận cấp (acute renal failure). Theo Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng về Tổn thương Thận Cấp của KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), chẩn đoán AKI cần đạt một trong các tiêu chí sau [3]:

- Tăng creatinin huyết thanh (SCr) ít nhất 0,3 mg/dL (27 micromol/L) trong vòng 48 giờ,
- Tăng creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ lần so với giá trị ban đầu trong vòng 7 ngày trước đó, hoặc
- Lượng nước tiểu ít hơn 0,5 mL/kg/giờ trong ít nhất 6 giờ.

Cơ chế gây tổn thương thận có thể do ảnh hưởng của huyết động, độc tính trên ống thận hoặc cầu thận, và viêm thận kẽ. Những nguyên nhân tiềm tàng dẫn đến AKI bao gồm:

- Nguyên nhân trước thận (như giảm tưới máu thận).
- Nguyên nhân tại thận (ví dụ: tác động trực tiếp ở thận).
- Nguyên nhân sau thận (như tắc nghẽn đường niệu).

Các tác nhân thường gặp

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng thuốc ức chế men chuyển có thể gây AKI có hồi phục ở người bệnh tăng huyết áp, suy tim sung huyết và bệnh thận; các bệnh nhân này thường được kê đơn thuốc lợi tiểu đồng thời với thuốc ức chế men chuyển [5]. Thêm vào đó, cả thuốc lợi tiểu và NSAID đều được sử dụng rộng rãi, và việc dùng đồng thời các thuốc này là vấn đề thường gặp ở người cao tuổi. Sử dụng NSAID cho bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu có thể làm giảm hiệu quả của thuốc lợi tiểu và có nguy cơ gây suy tim sung huyết. Với người bệnh cao tuổi, sử dụng NSAID đồng thời với thuốc lợi tiểu có thể làm tăng 2 lần nguy cơ nhập viện do suy tim sung huyết, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim sung huyết nặng.

Cơ chế cân bằng nước và điện giải cũng suy giảm ở người bệnh cao tuổi và các bệnh nhân này thường gặp tình trạng mất nước nặng hơn với lượng dịch bị mất tương đương với người trẻ tuổi. Đây là vấn đề cần được chú ý liên quan đến việc dùng thuốc lợi tiểu ở người cao tuổi. AKI trước thận có nguyên nhân do thay đổi huyết động ở cầu thận dẫn đến giảm mức lọc cầu thận (GFR) mà không gây tổn thương nhu mô thận [2]. Mất nước hoặc xuất huyết dẫn đến suy giảm thể tích lòng mạch là nguyên nhân phổ biến gây AKI trước thận và là một yếu tố nguy cơ ở người cao tuổi.

Hơn nữa, các NSAID, ACEI và ARB có thể gây AKI chức năng do các thuốc này tác động vào cơ chế tự điều chỉnh của thận [8]. Như đã được đề cập, các ACEI, ARB, NSAID và thuốc lợi tiểu (bảng 2) được kê đơn phổ biến và thường được chỉ định đồng thời [2]. Phối hợp 2 hoặc 3 loại thuốc này có liên quan đến tăng tỷ lệ AKI trước thận.

Prieto-García và cộng sự đã công bố một nghiên cứu về tác động qua lại phức tạp giữa các NSAID, ACEI/ARB và thuốc lợi tiểu, khi dùng đơn độc và phối hợp trong phác đồ kết hợp 2 hoặc 3 loại thuốc. Các nhà nghiên cứu cũng đánh giá khả năng tiềm tàng của việc phối hợp này đối với thay đổi cơ chế cân bằng trong kiểm soát huyết áp (áp lực tưới máu

thận) và mức lọc cầu thận dẫn đến tăng nguy cơ tổn thương thận cấp do nguyên nhân kết hợp giữa hạ huyết áp và thay đổi cơ chế tự điều chỉnh của thận. Nhóm tác giả đã đưa ra một mô hình khái quát hơn về tổn thương thận cấp trước thận dựa trên mô hình đa liên hệ, chỉ ra một số yếu tố cần thiết để làm giảm tốc độ lọc thực một cách hiệu quả. Trong số các phối hợp thuốc dẫn đến giảm tưới máu trong đó cơ chế tự điều chỉnh của thận không được thực hiện đầy đủ hoặc bị bất hoạt [2], nghiên cứu phát hiện phối hợp 3 thuốc có liên quan đến AKI trước thận cùng với một số yếu tố nguy cơ khác

Bảng 2: Các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin-II và thuốc lợi tiểu [14-16]

Thuốc ức chế men chuyển (ACEI)
Benazepril
Captopril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Moexipril
Perindopril
Quinapril
Ramipril
Trandolapril
Thuốc chặn thụ thể angiotensin-II
Azilsartan
Candesartan
Eprosartan
Irbesartan
Losartan
Olmesartan
Telmisartan
Valsartan
Thuốc lợi tiểu (nhóm thiazid, thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu giữ kali)
• Ví dụ về thuốc lợi tiểu thiazid đường uống:
Clorothiazid
Clorthalidon
Hydrochlorothiazid
Indapamid
Metolazon
• Ví dụ về thuốc lợi tiểu quai:
Bumetanid
Acid ethacrynic
Furosemid
Torsemid
• Ví dụ về thuốc lợi tiểu giữ kali:
Amilorid
Eplerenon

AKI do thuốc cản quang

Các thuốc cản quang được dùng trong chẩn đoán hình ảnh, như các muối chứa iod của acid benzoic tan trong nước, có thể gây ra AKI do thuốc cản quang. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến AKI do thuốc cản quang bao gồm tuổi cao, bệnh thận mạn, đái tháo đường, mất nước, dùng đồng thời với thuốc có độc tính trên thận, và dùng thuốc cản quang liều cao. Việc sử dụng thuốc cản quang không ion hóa bị hạn chế ở bệnh nhân có nguy cơ cao (do chi phí cao), trong khi độc tính trên thận của thuốc cản quang ion hóa ở những bệnh nhân này tỏ ra nghiêm trọng hơn so với bệnh nhân có nguy cơ thấp.

Cần nhắc khi quyết định liều dùng của thuốc

Đánh giá chức năng thận: Đánh giá chức năng thận của bệnh nhân dựa trên biểu hiện lâm sàng (ví dụ: các triệu chứng như tiêu chảy, ngứa, vô niệu xen kẽ với đa niệu; hoặc các biểu hiện như căng tĩnh mạch cổ, ran ổ, suy tư thể vận động, hạ huyết áp tư thế), xét nghiệm cận lâm sàng (như tăng creatinin huyết thanh [SCr], tăng urea nitrogen máu [BUN], tỷ lệ BUN:SCr >20:1, tăng kali máu, nhiễm toan chuyển hóa); các thông số liên quan đến nước tiểu (độ thẩm thấu niệu, nồng độ natri niệu, khối lượng riêng của nước tiểu, tỷ lệ creatinin trong nước tiểu và huyết tương, phân suất thải natri) [8]. Trong khi nồng độ creatinin huyết thanh đơn độc không được dùng để đánh giá chức năng thận, và thiếu độ nhạy cảm trong phát hiện AKI, thì xu hướng thay đổi creatinin hoặc tăng cấp tính creatinin huyết thanh có thể phù hợp trong đánh giá lâm sàng bệnh nhân và hỗ trợ phát hiện AKI [8, 10]. Creatinin huyết thanh và BUN tăng trong trường hợp suy giảm chức năng thận, nên việc theo dõi creatinin huyết thanh và BUN và so sánh với giá trị ban đầu có thể giúp xác định chức năng thận của bệnh nhân đang tiến triển xấu đi hoặc đã được cải thiện hơn. So với creatinin huyết thanh, BUN là chỉ dấu kém nhạy hơn trong đánh giá AKI. Hơn nữa, một số tình trạng khác cũng có thể làm tăng BUN như xuất huyết tiêu hóa hoặc chế độ ăn chứa quá nhiều protein. Giảm lượng nước tiểu là dấu hiệu có độ nhạy cao hơn so với tăng creatinin huyết thanh đối với AKI giai đoạn đầu, mặc dù biểu hiện này không xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân. Ngoài ra, lượng nước tiểu được bài xuất trong AKI thường không có khác biệt rõ ràng giữa các loại tổn thương trước thận, tại thận và sau thận [4].

Thay đổi dược động học của thuốc:

Cần xem xét những thay đổi về dược động học của thuốc để lựa chọn chế độ điều trị hợp lý cho bệnh nhân, trong đó cần lưu ý các vấn đề:

- Do hiện tượng giữ nước trong AKI, thể tích phân bố thuốc có thể tăng lên.
- Giảm bài xuất thuốc và các chất chuyển hóa qua thận.
- Có thể giảm độ thanh thải ngoài thận của một số thuốc.

Khác: Trong AKI, cần xem xét vấn đề suy giảm thể tích dịch ngoại bào và độc tố thận, các thông số chẩn đoán liên quan đến nước tiểu, và đo thể tích bàng quang tồn dư để xác định tình trạng tắc nghẽn [4]. Tránh sử dụng thuốc cản quang chứa iod đường tĩnh mạch trong chẩn đoán hình ảnh [4].

Nếu bệnh nhân không đáp ứng với các biện pháp điều trị khác, trong trường hợp cần thiết, cần thẩm tách hoặc lọc máu với trường hợp phù phổi, tăng kali máu, nhiễm toan chuyển hóa hoặc các triệu chứng liên quan đến ure máu [4].

Biện pháp dự phòng và giảm thiểu nguy cơ

Có thể giảm thiểu nguy cơ tổn thương thận cấp trên bệnh nhân thông qua các biện pháp:

- Duy trì cân bằng dịch bình thường.
- Tránh phơi nhiễm với các chất có độc tính trên thận (bao gồm cả thuốc cản quang) nếu có thể.
- Thực hiện các biện pháp dự phòng, như truyền dịch hoặc dùng thuốc, khi cần sử dụng thuốc cản quang hoặc liệu pháp hủy tế bào.

AKI nghiêm trọng ở bệnh nhân nặng

AKI luôn được nhấn mạnh là hội chứng có khả năng đe dọa tính mạng xảy ra chủ yếu trên bệnh nhân nội trú và gây khó khăn trong điều trị bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nặng [8]. Bản chất phức tạp của các bệnh lý nặng thường yêu cầu phải dùng nhiều loại thuốc để điều trị, trong đó nhiều thuốc có thể gây tổn thương thận khi dùng đơn độc hoặc phối hợp [11]. Việc sử dụng thuốc có độc tính trên thận được coi là nguyên nhân gây ra khoảng 25% các trường hợp AKI nghiêm trọng ở những bệnh nhân nặng. Trong khi hoại tử ống thận cấp là biểu hiện tổn thương thận phổ biến nhất do phơi nhiễm với các chất độc thận, các loại suy thận khác cũng đã được ghi nhận. Để dự phòng AKI ở bệnh nhân nặng, cần có chiến lược toàn diện nhằm tránh gây độc tính trên thận, bao gồm tránh phơi nhiễm với các chất gây độc tính trên thận nếu có thể và ngừng sử dụng ngay lập tức các thuốc nghi ngờ gây độc tính trên thận trong trường hợp có biểu hiện rối loạn chức năng thận [11].

Kết luận

Dược sĩ có thể góp phần nâng cao nhận thức và tư vấn cho bác sĩ nên tránh phối hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin-II, thuốc lợi tiểu và NSAID (bao gồm thuốc ức chế COX-2) nếu có thể, thông qua đào tạo hoặc cung cấp tài liệu chuyên môn về

Thông tin thuốc. Đồng thời, dược sĩ có thể giúp hỗ trợ tăng cường theo dõi, chăm sóc bệnh nhân trong trường hợp sử dụng thuốc ức chế men chuyển và NSAID cho bệnh nhân suy thận; tư vấn cho bác sĩ về hiệu chỉnh liều dùng của thuốc cho bệnh nhân cũng như xây dựng chiến lược điều trị phù hợp nhằm giảm thiểu nguy cơ AKI do thuốc

TÀI LIỆU THAM KHẢO nguồn cảnh giác dược

1. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging*.2017; 34(10):729-741.
2. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther*.2016; 167:132-145.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:1-138.
4. Malkina A. Acute kidney injury (AKI). U p d a t e d A u g u s t 2 0 1 9 www.merckmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/acute-kidney-injury/acute-kidney-injury-aki. Accessed July 19, 2020.
5. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, et al. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol*.1994;42(3): 170-174.
6. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*.1998; 158:1108-1112.
7. Lee JK, Mendoza DM, Mohler MJ, et al. Geriatrics. In: Chisholm -

- Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, et al, eds. Pharmacotherapy: Principles & Practice, 5th ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2019:7-18.
8. Stamatakis MK. Acute kidney injury. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, et al, eds. Pharmacotherapy: Principles & Practice, 5th ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2019:395-406.
9. Berl T, Combs S. Water metabolism in chronic kidney disease. In: Kimmel PL, Rosenber ME, eds. Chronic Renal Disease. San Diego: Elsevier, Inc; 2015:367-374.
10. Cardone KE. Chronic Kidney Disease MTM Data Set. In: Hardin HC, eds. Medication Therapy Management: A Comprehensive Approach. 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2018:263-282.
11. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. 2008;36(4 Suppl):S216-S223.
12. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:962-967.
13. Sadfar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B. Medicine(Baltimore). 2010;89:236-244.
14. Hamilton RJ, ed. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2020:118,125-129,306.
15. WebMD. Diuretics. www.webmd.com/heart-disease/guide/medicine-ace-inhibitors #1. Accessed July 13, 2020.
16. Mayo Clinic: ACE inhibitors and heart disease. www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/indepth/diuretics/art-20048129. Accessed July 13, 2020

Sa Đéc, ngày 17 tháng 12 năm 2020

Ds. Nguyễn Văn Tỷ