

**BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT-XÔ
KHOA DƯỢC**



SỐ 2 -2021

**Bản tin THÔNG TIN THUỐC
& DƯỢC LÂM SÀNG**



TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ

Điểm tin Uptodate.com

Vắc xin để ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2019

Vắc xin để ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 được coi là cách tiếp cận hứa hẹn nhất để kìm chế đại dịch và đang được phát triển mạnh mẽ. Vào cuối năm 2020, một số loại vắc xin đã có sẵn để sử dụng ở các nơi khác nhau trên thế giới. Đến nay, có hơn 100 loại ứng viên vắc xin đang được thử nghiệm trên người và hơn 180 loại đang được thử nghiệm tiền lâm sàng. Tổ chức Y tế Thế giới duy trì một danh sách cập nhật các ứng cử viên vắc xin đang được đánh giá. Xem cập nhật chi tiết tại đường link <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccin>.

Tại Hoa Kỳ, vắc-xin COVID-19 mRNA BNT162b2 (vắc-xin Pfizer-BioNTech COVID-19) và mRNA 1273 (vắc-xin Moderna COVID-19) và vắc-xin véc tơ adenovirus COVID-19 Ad26.COV2.S (vắc-xin Janssen COVID-19) đã được phê duyệt khẩn cấp để sử dụng cho người từ 18 tuổi trở lên; BNT162b2 cũng được phép sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi. Mỗi loại vắc xin mRNA được tiêm hai liều tiêm bắp cách nhau vài tuần; vắc xin vectơ adenovirus của Janssen là một liều tiêm bắp duy nhất.

Các thử nghiệm lớn có đối chứng với giả dược đã chứng minh hiệu quả của những vắc xin này trong việc ngăn ngừa COVID-19, đặc biệt trong việc giảm mức độ nặng/nguy kịch của bệnh. Tác dụng ngoại ý tại chỗ và toàn thân (đau, sốt, mệt mỏi, nhức đầu) là phổ biến nhưng thường không nặng. Ad26.COV2.S có liên quan đến nguy cơ rất thấp hình thành huyết khối kèm giảm tiểu cầu, nhưng lợi ích của vắc xin vượt trội hơn nguy cơ hiếm gặp này.

Nguy cơ giảm tiểu cầu miễn dịch do vắc-xin với một số vắc-xin COVID-19

Các trường hợp huyết khối giảm tiểu cầu cực kỳ hiếm đã được báo cáo ở những người được tiêm một trong hai loại vắc xin COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 [AstraZeneca] hoặc Ad26.COV2.S [Janssen/Johnson & Johnson]). Tác dụng phụ này có biểu hiện tương tự như giảm tiểu cầu do heparin (HIT), được gọi là giảm tiểu cầu do vắc xin (VITT hoặc huyết khối kèm hội chứng giảm tiểu cầu [TTS]).

Tỷ lệ mắc VITT vẫn chưa được xác định chính xác, nhưng dường như cực kỳ hiếm. Các nghiên cứu ghi nhận chỉ một số lượng nhỏ trường hợp VITT trong số hàng chục triệu người được tiêm chủng. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất được báo cáo từ Na Uy, trong đó 5 trường hợp được báo cáo trong số khoảng 130.000 người được tiêm chủng ChAdOx1 nCoV-19, cho thấy tỷ lệ mắc bệnh là 1 trên 26.000. Một

báo cáo ban đầu từ Trung tâm Kiểm soát Dịch bệnh Hoa Kỳ đã xác định được 15 trường hợp trong số khoảng 8 triệu người được tiêm chủng Ad26.COV2.S, cho thấy tỷ lệ mắc bệnh là 1 trong 533.333. Các yếu tố nguy cơ đối với VITT vẫn chưa được biết. Giới tính nữ và độ tuổi trẻ hơn được cho rằng là các yếu tố nguy cơ có thể có dựa trên các báo cáo ban đầu, nhưng các mối liên quan này có thể bị sai lệch do đặc điểm nhân khẩu học của các nhóm được tiêm chủng sớm.

Ngày 22/04/2021, Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 1966/QĐ-BYT hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội chứng giảm tiểu cầu, huyết khối sau tiêm vắc xin COVID-19. Liệu pháp xử trí hiện nay chủ yếu bằng các thuốc chống đông máu không phải heparin và globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch liều cao (IVIG). Xem nội dung chi tiết tại https://kcb.vn/wp-content/uploads/2021/04/Huong-dan-chan-doan-dieu-tri-theo-tuyen-tong-hop-ban-hanh_1.signed.pdf.

Liệu trình thứ hai của IVIG không có lợi cho bệnh nhân mắc hội chứng Guillain-Barré nghiêm trọng

Đối với những bệnh nhân mắc hội chứng Guillain-Barré được điều trị ban đầu bằng IVIG có biểu hiện xấu đi hoặc không cải thiện, khuyến cáo không dùng tiếp IVIG vì nguy cơ bất lợi mà không mang lại thêm lợi ích.

Đối với những bệnh nhân mắc hội chứng Guillain-Barré (GBS) nặng và các triệu chứng xấu đi hoặc không cải thiện sau một đợt dùng globulin miễn dịch đường tĩnh mạch (IVIG), đôi khi vẫn được dùng một đợt lặp lại, mặc dù lợi ích không chắc chắn. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 93 bệnh nhân GBS, những bệnh nhân được chỉ định điều trị IVIG đợt 2 (được dùng 2-4 ngày sau khi hoàn thành liệu trình đầu tiên) có biến cố tương tự nhưng gặp nhiều tác dụng phụ hơn bao gồm cả biến chứng huyết khối tắc mạch, so với nhóm không tiếp tục dùng liệu trình IVIG đợt 2. Dựa trên những dữ liệu này, khuyến cáo không nên dùng IVIG đợt 2 cho bệnh nhân GBS.

Độ an toàn tim mạch của febuxostat so với allopurinol trong điều trị Gout

Trước đây, một thử nghiệm trên gần 6200 bệnh nhân gout và có các bệnh lý tim mạch mắc kèm cho thấy febuxostat làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân so với allopurinol. Gần đây, thử nghiệm FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial - FAST) thực hiện trên 6100 bệnh nhân cho thấy nguy cơ kết cục an toàn tim mạch ở nhóm dùng febuxostat thấp hơn không đáng kể so với nhóm dùng allopurinol trong thời gian theo dõi trung bình khoảng 4 năm. Chỉ một phần ba số bệnh nhân trong FAST có tiền sử biến cố tim mạch; những trường hợp còn lại có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch nhưng không có tiền sử mắc bệnh. Cơ quan Quản lý Thuốc Châu Âu - cơ quan đề xuất nghiên cứu - vẫn chưa có quan điểm mới về các cảnh báo của mình, tiếp tục

khuyến cáo không kê đơn febuxostat ở những bệnh nhân có tiền sử các biến cố tim mạch trừ khi không có lựa chọn điều trị nào khác.

Kiểm soát nhịp cho rung nhĩ sớm, nguy cơ cao

Đối với bệnh nhân rung nhĩ (AF) mới được chẩn đoán có nguy cơ cao bị biến chứng tim mạch và đặc biệt nếu bệnh nhân có triệu chứng, khuyến cáo liệu pháp kiểm soát nhịp thay vì kiểm soát tần số, liệu pháp này có thể được bắt đầu trong vòng 12 tháng kể từ khi khởi phát bệnh.

Trong điều trị rung nhĩ (AF), lợi ích toàn bộ từ liệu pháp kiểm soát nhịp hơn là kiểm soát tần số chưa có chứng minh rõ ràng. Thử nghiệm EAST-AFNET 4 lựa chọn ngẫu nhiên gần 2800 bệnh nhân AF sớm (được định nghĩa là AF được chẩn đoán ≤ 12 tháng trước khi nhập viện) và có nguy cơ cao bị biến chứng tim mạch sử dụng liệu pháp kiểm soát nhịp sớm bằng thuốc chống loạn nhịp hoặc đốt điện (catheter ablation), hoặc liệu pháp kiểm soát tần số cho hầu hết bệnh nhân.

Nguy cơ cao được xác định là tuổi > 75, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ trước đó, hoặc đáp ứng hai trong số các tiêu chí sau: tuổi > 65, giới tính nữ, suy tim, tăng huyết áp, tiểu đường, bệnh mạch vành nặng, bệnh thận mãn tính, hoặc phì đại thất trái. Sau thời gian theo dõi trung bình 5,1 năm, nhóm được chỉ định kiểm soát nhịp có tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch thấp hơn (1,0 so với 1,3%) và đột quỵ (0,6 so với 0,9%) so với nhóm được chỉ định kiểm soát tần số.

Dựa trên những kết quả này, hiện nay khuyến cáo bắt đầu sớm chiến lược kiểm soát nhịp cho hầu hết các bệnh nhân AF sớm đáp ứng các tiêu chí về nguy cơ cao như đã xác định trong thử nghiệm. Trước đây, khuyến cáo ưu tiên kiểm soát tần số cho nhiều bệnh nhân trong số này, đặc biệt với bệnh nhân lớn tuổi và có ít triệu chứng.

Các thuốc kiểm soát nhịp và kiểm soát tần số tim trong danh mục thuốc Bệnh viện:

Thuốc kiểm soát nhịp:

Amiodaron: Amiodaron 200mg, Amiodaron 150mg/1.5ml

Thuốc kiểm soát tần số:

Nhóm chẹn beta:

- Metoprolol: Betaloc zok 25mg, 50mg; Betaloc 50mg; Egilok 50mg; Sunprolomet 50mg
- Atenolol: Atenolol 50mg
- Bisoprolol: Bisoprolol 5mg
- Nebivolol: Nebilet 5mg

Nhóm chẹn kênh calci:

- Diltiazem: Tihasan 60mg, Bidiazem 60mg

Các glycosid digitalis:

- Digoxin: DIGOXIN-RICHTER 0.25mg, Digoxin 0.5mg/2ml

Những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn (CKD) cần lọc máu đối mặt với nguy cơ tử vong và bệnh tật do tim mạch rất cao. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy thuốc đối kháng aldosteron có thể là một lựa chọn điều trị đầy hứa hẹn cho nhóm bệnh nhân CKD. Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng và tác hại tiềm tàng của thuốc đối kháng aldosteron đối với nhóm bệnh nhân này vẫn chưa được xác định.

Mục tiêu của nghiên cứu

Tổng quan này nhằm đánh giá lợi ích và tác hại của thuốc đối kháng aldosteron, cả không chọn lọc (spironolacton) và chọn lọc (eplerenon), so với đối chứng (giả dược hoặc điều trị tiêu chuẩn) ở những người bị bệnh thận mạn cần chạy thận nhân tạo (HD) hoặc thẩm phân phúc mạc (PD).

Kết quả chính của nghiên cứu

Phân tích dữ liệu từ 16 nghiên cứu (14 RCT song song và hai RCT bắt chéo) với tổng số 1446 người tham gia. 13 nghiên cứu so sánh spironolacton với giả dược hoặc điều trị tiêu chuẩn và một nghiên cứu so sánh eplerenon với giả dược. So với đối chứng, thuốc đối kháng aldosteron có thể làm giảm nguy cơ tử vong (do bất kỳ nguyên nhân nào) đối với những người bị bệnh thận mạn cần lọc máu (9 nghiên cứu, 1119 người tham gia: RR 0,45, 95% CI 0,30 đến 0,67; $I^2 = 0\%$; mức độ bằng chứng vừa phải). Thuốc đối kháng aldosteron có thể làm giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch (6 nghiên cứu, 908 người tham gia: RR 0,37, 95% CI 0,22 đến 0,64; $I^2 = 0\%$; mức độ bằng chứng trung bình) và bệnh tim mạch và mạch máu não (3 nghiên cứu, 328 người tham gia: RR 0,38, 95% CI 0,18 đến 0,76; $I^2 = 0\%$; mức độ bằng chứng trung bình). Trong khi thuốc đối kháng aldosteron có thể làm tăng nguy cơ nữ hóa tuyến vú so với nhóm chứng (4 nghiên cứu, 768 người tham gia: RR 5,95, 95% CI 1,93 đến 18,3; $I^2 = 0\%$; mức độ bằng chứng trung bình), thuốc đối kháng aldosteron có thể gây ra ít hoặc không có sự khác biệt đối với nguy cơ tăng kali máu (9 nghiên cứu, 981 người tham gia: RR

Ở những người mắc bệnh thận mạn cần lọc máu dùng thuốc đối kháng aldosteron so với nhóm chứng, có ít hơn 72 trường hợp tử vong do mọi nguyên nhân trên 1000 người tham gia (95% CI 47 đến 98) với số cần điều trị để có thêm kết quả có lợi (NNTB) là 14 (95 % CI 10 đến 21) và nữ hóa tuyến vú là 26 trường hợp trên 1000 người tham gia (95% CI 15 đến 39) với số cần điều trị có thể gặp kết cục có hại (NNTH) là 38 (95% CI 26 đến 68).

1,41, 95% CI 0,72-2,78; $I^2 = 47\%$; mức độ bằng chứng thấp). Thuốc đối kháng aldosteron có ảnh hưởng nhỏ đến khối lượng thất trái ở những người tham gia lọc máu (8 nghiên cứu, 633 người tham gia: SMD -0,42, 95% CI -0,78 đến 0,05; $I^2 = 77\%$).

Kết luận của tác giả

Với mức độ bằng chứng trung bình, thuốc đối kháng aldosteron có thể làm giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và mạch máu não ở những bệnh nhân CKD cần lọc máu. Nhóm dùng thuốc có nguy cơ gặp tác dụng phụ gây nữ hóa tuyến vú cao hơn so với nhóm chứng. Hiện đang có ba nghiên cứu lớn đang được thực hiện, hy vọng sẽ cung cấp những bằng chứng chắc chắn hơn.

QUY TẮC 6R TIẾP CẬN VẤN ĐỀ ĐỘC TÍNH THẬN DO THUỐC

Awdishu L, Mehta RL. *The 6R's of drug induced nephrotoxicity*. BMC Nephrol. 2017;18(1):124. doi:10.1186/s12882-017-0536-3

Mở đầu

Độc tính trên thận do thuốc ngày càng được ghi nhận là nguyên nhân đáng kể gây nên bệnh thận bao gồm tổn thương thận cấp tính (AKI) và bệnh thận mạn tính (CKD). Thuốc có thể gây độc tính trên cả cầu thận và ống thận và có thể dẫn đến thay đổi chức năng thận cấp tính hoặc mạn tính. Tuy nhiên, chưa có định nghĩa tiêu chuẩn về bệnh thận do thuốc (DIKD), dẫn đến những thách thức trong việc ghi nhận và báo cáo. Các biểu hiện lâm sàng của DIKD thường không được ghi nhận, đặc biệt là trong trường hợp dùng thuốc ngắn ngày. Điều này đặt ra những khó khăn trong việc đánh giá tỷ lệ mắc, mức độ nghiêm trọng và hậu quả lâu dài của DIKD.

Các nghiên cứu thuần tập hồi cứu về AKI cho thấy tần suất gặp độc tính trên thận do thuốc khoảng 14-26% trong quần thể người trưởng thành. Độc tính trên thận là một mối quan tâm ở nhi khoa với 16% các trường hợp AKI nhập viện chủ yếu được quy cho một loại thuốc. Tỷ lệ thực sự của rối loạn chức năng ống thận có thể cao hơn vì chỉ các trường hợp liên quan đến sự thay đổi creatinin huyết thanh (Scr) mới được ghi nhận. Tuy nhiên, việc sử dụng thường xuyên một số loại thuốc, chẳng hạn như tenofovir, đã dẫn đến sự chú ý nhiều hơn đến tổn thương ống thận với tần suất được ghi nhận là 12-22% nhóm dùng thuốc trong

các nghiên cứu thuần tập. Tổn thương cầu thận ít gặp hơn và hầu hết là các báo cáo case hoặc loạt case. Tuy nhiên, các thuốc hóa trị mới đang ngày càng có mối liên quan với dạng độc tính này. Với những khó khăn trong dịch tễ học và kết cục của DIKD, nhóm tác giả đề xuất một công cụ mới để tiếp cận vấn đề độc tính thận do thuốc, tập trung vào: Đánh giá nguy cơ (Risk), Nhận biết sớm (Recognition), Xử trí có mục tiêu (Response), Hỗ trợ thận kịp thời (Renal support) và Phục hồi chức năng (Rehabilitation) cùng với Nghiên cứu phát triển (Research) (phương pháp 6R).

Đánh giá nguy cơ

Để đánh giá nguy cơ gây độc thận, các câu hỏi chung có thể được áp dụng cho từng loại thuốc nghi ngờ. Nguy cơ có thể dự đoán được dựa trên đặc tính dược lý đã biết của thuốc là gì? Tác dụng phụ đã biết là gì, các yếu tố nguy cơ góp phần và mốc thời gian điển hình gây tổn thương? Nếu nguy cơ đã được biết, thì làm thế nào để sử dụng thông tin này trên lâm sàng để dự đoán nguy cơ với một bệnh nhân cụ thể (ví dụ như có bảng điểm nguy cơ lâm sàng với độc tính thận của thuốc cản quang). Thông tin này được sử dụng như thế nào để giảm thiểu nguy cơ?

Các tác dụng ngoại ý do thuốc gây ra có thể được phân loại thành hai phân loại: phản ứng phụ thuộc vào liều lượng và phản ứng đặc ứng. Các phản ứng phụ thuộc vào liều có thể dự đoán được từ đặc tính dược lý đã biết của thuốc. Ví dụ, nguy cơ gây độc thận do aminoglycosid tăng khi nồng độ đáy của thuốc cao và thời gian điều trị kéo dài. Trong khi đó, viêm thận kẽ do thuốc ức chế bơm proton là một phản ứng đặc ứng không thể đoán trước, khó có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ tiến triển DIKD bao gồm: các yếu tố thuộc về người bệnh, các yếu tố thuộc về bệnh và các yếu tố thuộc về quá trình điều trị (Bảng 1). Các yếu tố nguy cơ phổ biến bao gồm tuổi tác, liều dùng một lần và/hoặc liều tích lũy, có mắc CKD nền và sử dụng đồng thời các thuốc độc thận. Với các bệnh nhân nằm viện, đánh giá hồi cứu về DIKD hầu như luôn luôn chỉ ra các thuốc độc thận khác được kê đồng thời với thuốc nghi ngờ (ví dụ ketorolac được kê cho bệnh nhân dùng gentamicin và vancomycin). Giảm thiểu những phơi nhiễm này có thể giúp giảm nguy cơ DIKD.

Cần đánh giá chức năng thận trong quá trình sử dụng thuốc và giúp giảm nguy cơ gặp DIKD. Giá trị Scr huyết thanh trong một số trường hợp có thể thấp hơn do giảm khối lượng cơ, liên quan đến tuổi tác hoặc bệnh mắc kèm (loạn dưỡng cơ, gai đôi cột sống...). Điều này đặt ra khó khăn khi đánh giá chức năng thận bằng cách sử dụng các công thức ước tính. Hiện tại, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ủng hộ việc sử dụng Cockcroft Gault hoặc MDRD để tính liều lượng thuốc.

Nhận biết DIKD và xác định thuốc liên quan đến DIKD

Hiện tại, không có định nghĩa tiêu chuẩn về DIKD và tỷ lệ độc tính thận thay đổi tùy thuộc vào định nghĩa được sử dụng và thuốc nghi ngờ. Các loại thuốc phổ biến gây ra DIKD bao gồm thuốc kháng sinh, thuốc chống thải ghép, thuốc kháng vi-rút, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng và hóa trị liệu.

Hầu hết các nghiên cứu xác định độc tính trên thận khi tăng 0,5 mg/dL hoặc tăng 50% Scr trong khoảng thời gian 24–72 giờ và phơi nhiễm với thuốc tối thiểu 24–48 giờ. Tuy nhiên, tăng 50%

Để cải thiện việc nhận biết DIKD trong y văn, một hội đồng chuyên gia đã được thành lập để xây dựng các định nghĩa dựa trên sự đồng thuận. Chúng tôi đề xuất rằng DIKD biểu hiện ở một trong bốn kiểu hình: AKI, rối loạn cầu thận, rối loạn ống thận, hoặc sỏi thận/tinh thể niệu. Biểu hiện lâm sàng của mỗi kiểu hình dựa trên các tiêu chí chính và phụ. Chúng tôi đề nghị rằng ít nhất một tiêu chí chính phải được đáp ứng cho tất cả thuốc nghi ngờ gây DIKD. Đối với mỗi định nghĩa kiểu hình, các yếu tố quan trọng sau đây từ các tiêu chí nhân quả của Bradford-Hill phải được đáp ứng:

1. Việc phơi nhiễm với thuốc phải trước ít nhất 24 giờ xảy ra DIKD.
2. Cần có sự hợp lý về mặt sinh học với thuốc nghi ngờ, dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc đã biết; đặc điểm chuyển hóa và sinh miễn dịch.
3. Cần thu thập toàn bộ dữ liệu (bao gồm bệnh mắc kèm, dùng đồng thời với thuốc độc thận, thuốc cản quang, phẫu thuật, huyết áp, lượng nước tiểu...) xung quanh thời gian phơi nhiễm với thuốc để xác định nguy cơ đồng thời và các nguy cơ khác gây độc cho thận.
4. Mọi liên quan chặt chẽ giữa loại thuốc và tình trạng tổn thương thận phải dựa trên thời gian phơi nhiễm với thuốc và thời gian khởi phát tổn thương.

Scr có thể có độ đặc hiệu không cao đối với DIKD vì bệnh nền đang được điều trị cũng như các yếu tố nguy cơ AKI khác có thể có liên quan đến độc tính thận. Trong tình trạng chức năng thận không ổn định hoặc những bệnh nhân được điều trị liệu pháp thay thế thận, rất khó để nhận ra DIKD. Ví dụ: nếu một bệnh nhân bị bệnh nặng tiến triển AKI từ nhiễm trùng huyết, có thể khó nhận biết liệu thuốc kháng sinh có gây thêm tổn thương cho thận hay không. Khó để chẩn đoán DIKD bởi thực tế là cơ chế của tổn thương thận và khoảng thời gian bắt đầu gây tổn thương thận khác nhau tùy theo loại thuốc và một số loại thuốc gây tổn thương với nhiều cơ chế. Ví dụ: NSAIDs có thể dẫn đến AKI do thay đổi huyết động hoặc viêm kẽ thận cấp tính (AIN), hoặc protein niệu do tổn thương cầu thận.

Theo KDIGO, sự tiến triển của DIKD có thể được chia thành cấp tính (1-7 ngày), bán cấp tính (8-90 ngày) và mạn tính (> 90 ngày) sau khi phơi nhiễm với thuốc. Cách tiếp cận này cho phép phân loại, theo dõi thời gian và kết quả của tổn thương.

Scr tham chiếu được sử dụng để xác định DIKD phải là giá trị càng gần thời điểm xảy ra DIKD càng tốt để phù hợp với định nghĩa của AKI nhưng có thể không phải lúc nào cũng có sẵn như trong trường hợp bệnh nhân cấp cứu. Trong trường hợp này, chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng Scr thấp nhất trong vòng 90 ngày kể từ ngày ghi nhận DIKD từ tham chiếu Scr. Người ta thừa nhận rằng CKD là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với sự phát triển của DIKD. Bệnh thận tiềm ẩn ảnh hưởng đến việc nhận biết DIKD. Nên sử dụng giá trị Scr trước 90 ngày kể từ lúc ghi nhận DIKD để xác định bệnh nhân có CKD trước đó hay không.

Xử trí

Điều trị nhiễm độc thận phụ thuộc vào kiểu hình, mức độ nghiêm trọng của tổn thương và tình trạng bệnh lý nền mà thuốc đã được kê đơn. Quyết định để ngừng hoặc giảm liều lượng thuốc nghi ngờ cần cân nhắc cẩn thận giữa rủi ro và lợi ích. Trong phản ứng type A, giảm liều có thể đủ để giảm thiểu tổn thương (ví dụ: vancomycin hoặc gentamicin). Với DIKD type B, là phản ứng đặc ứng, cần phải ngừng thuốc nghi ngờ và giám sát chặt chẽ. Tổn thương nặng hoặc phản ứng type B thường đòi hỏi thời gian điều trị kéo dài và có thể không hồi phục hoàn toàn.

Khi DIKD đã được xác định, nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân bao gồm đánh giá hàng ngày về Scr và lượng nước tiểu. Các yếu tố nguy cơ

đồng thời đối với tổn thương thận cần được điều chỉnh như hạ huyết áp, tăng đường huyết, thiếu máu, tương tác thuốc... Điều chỉnh liều theo chức năng thận nên được thực hiện cho các loại thuốc khác mà bệnh nhân đang dùng. Nếu có TDM (theo dõi nồng độ thuốc trong máu), nên thực hiện và tiếp tục ngay cả sau khi ngừng thuốc trong trường hợp nồng độ vượt quá ngưỡng điều trị được ghi nhận trong thời gian tổn thương. Hội chẩn với dược sỹ cho thấy giúp cải thiện việc đạt được nồng độ mục tiêu và cải thiện tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng. Ngoài ra, DIKD thường do nhiều loại thuốc gây ra và việc xác định quan hệ nhân quả có thể khó khăn. Ngừng tạm các thuốc nghi ngờ và thử dùng lại sau đó có thể hỗ trợ thẩm định và đánh giá quan hệ nhân quả.

Hỗ trợ thận

Nhu cầu hỗ trợ thận để điều trị DIKD thấp (Bảng 1). Việc sử dụng liệu pháp thay thế thận cho DIKD có thể được sử dụng để loại bỏ thuốc nghi ngờ và giảm thiểu tổn thương đang diễn ra; ngoài ra, lọc máu có thể được sử dụng để hỗ trợ chức năng thận hồi phục sau đó.

Quyết định bắt đầu điều trị thay thế thận thường chỉ dành cho những trường hợp nặng hoặc các trường hợp có thể giảm thiểu độc tính của thuốc thông qua việc loại bỏ bằng thẩm phân (ví dụ: vancomycin, aminoglycosid). Loại bỏ thuốc bằng thẩm phân phụ thuộc vào đặc tính của thuốc bao gồm trọng lượng phân tử, mức độ liên kết protein, thể tích phân bố và các đặc điểm của phương pháp lọc máu bao gồm loại màng, tốc độ dòng chảy, dịch thẩm tách và thời gian lọc.

Phục hồi chức năng thận

Hầu hết các trường hợp nhiễm độc thận là cấp tính, không giảm bài niệu và hồi phục khi ngừng thuốc (ví dụ như aminoglycosid) (Bảng 1). Tuy nhiên, đối với một số loại thuốc, hỗn hợp các kiểu tổn thương làm quá trình hồi phục phức tạp hơn. Trong trường hợp cisplatin, độ lọc cầu thận suy giảm có xu hướng hồi phục trong khi rối loạn chức năng ống có thể kéo dài. Các vấn đề lâm sàng cần xem xét bao gồm theo dõi tại các phòng khám cấp cứu AKI chuyên biệt và lặp lại đánh giá chức năng thận để xác định khả năng hồi phục, hạn chế tái phơi nhiễm với thuốc nghi ngờ và sử dụng thông tin từ các lần theo dõi nồng độ thuốc trong máu trước đây một cách thích hợp (TDM) để hạn chế các biến cố bất lợi trong tương lai. Ví dụ, phần mềm TDM có thể được sử dụng để xác định liều lượng thích hợp ban đầu cho kháng sinh dựa trên các thông số dược động học. Tuy nhiên, nếu một

bệnh nhân đã trải qua AKI từ một kháng sinh trong quá khứ và thông tin tương đối gần đây, các ước tính thông số dược động học trong quá khứ cho bệnh nhân cụ thể đó nên được sử dụng để hướng dẫn tính liều lượng khuyến cáo trong tương lai.

Nghiên cứu

Nghiên cứu về dịch tễ học của DIKD hiện tại bị hạn chế do thiếu các định nghĩa đồng thuận DIKD. Tổn thương thận cấp tính là đa yếu tố và các yếu tố nguy cơ được xác định đối với quần thể khác nhau. Các yếu tố rủi ro đối với DIKD thay đổi theo loại thuốc; tuy nhiên, chúng ta có thể xác định



các yếu tố nguy cơ phổ biến đối với các nhóm dân số dễ bị tổn thương, chẳng hạn như tuổi cao hơn hoặc tiền sử mắc bệnh suy thận. Thông thường, thiếu xác nhận mô học về độc tính của thuốc. Quyết định sinh thiết bệnh nhân cần đánh giá rủi ro/lợi ích và trọng tâm là câu hỏi liệu sinh thiết có thay đổi quản lý bệnh nhân? Đa số các bác sĩ lâm sàng chọn ngừng một loại thuốc nghi ngờ hơn là sinh thiết. Tuy nhiên, do thiếu các công cụ xác thực cho đánh giá quan hệ nhân quả, dữ liệu kết quả sinh thiết từ các trường hợp hàng loạt case gặp độc tính của thuốc sẽ góp phần đáng kể vào lĩnh vực nghiên cứu này. Mô hình nghiên cứu tịnh tiến về độc tính trên thận do thuốc xác định các thông số dược động học, thuốc chất vận chuyển và dấu ấn sinh học tổn thương thận đã được phát triển nhưng không có nghiên cứu tiến cứu xác nhận các mô hình này. Quan trọng, nghiên cứu về các chiến lược phòng ngừa và xử trí với độc tính trên thận còn hạn chế. Cần tăng cường các nghiên cứu dược động học trên các quần thể dễ bị tổn thương, như cũng như các nghiên cứu về nồng độ thuốc đích có liên quan đến hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, nghiên cứu về liều lượng thuốc trong AKI bị hạn chế. Cần thêm thông tin về ước tính chức năng thận trong AKI, tác động của chức năng ống thận và chuyển hóa thuốc trong AKI và thay đổi dược động học trong AKI. Tăng cường các nghiên cứu về lĩnh vực này sẽ giúp giảm thiểu rủi ro và tăng khả năng phục hồi sau tổn thương thận.

Kết luận

Tóm lại, quy tắc 6R cho DIKD giúp bác sĩ lâm sàng tiếp cận toàn diện hơn về DIKD và quan trọng hơn là nhận ra những điều chưa biết và hạn chế của chăm sóc lâm sàng hiện tại.

Bảng 1. Tóm tắt 5R của một số thuốc nghi ngờ

Nguy cơ			Nhận biết	Xử trí	Hỗ trợ	Hồi phục
Yếu tố người bệnh	Yếu tố bệnh	Quá trình điều trị				
Aminoglycosid/ AKI						
Tuổi	Đái tháo đường Giảm thể tích máu Sepsis Rối loạn chức năng gan Hạ Kali máu Hạ Magie máu	Thời gian sử dụng Loại Aminoglycosid Tần suất liều Nồng độ đáy > 2 mcg/mL Thời điểm dùng Các thuốc độc thận dùng đồng thời (vancomycin) Có sử dụng thuốc cản quang	12.2% bệnh nhi dùng gentamicin 11.5 – 60% ở người lớn dùng aminoglycosid	Dự phòng: Chế độ liều 1 lần/ngày Xem xét sử dụng tobramycin thay vì gentamicin do tỷ lệ độc tính thận thấp hơn. Tránh dùng từ nửa đêm đến 7 giờ sáng	Không có sự khác biệt về nhu cầu hỗ trợ thận ở nhóm dùng gentamicin so với nhóm không dùng gentamicin trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (8% so với 6%)	4.6% tử vong trong một nghiên cứu thuần tập trên 201 bệnh nhân nặng 51% hồi phục trong vòng 21 ngày sau AKI liên quan đến aminoglycosid Nghiên cứu thuần tập trên bệnh nhân nặng, tử vong ở nhóm AKI so với nhóm không mắc AKI là 44.5% so với 29.1%.
Acyclovir/ Sỏi thận/ AKI						
Trẻ lớn Béo phì	Giảm thể tích tuần hoàn hoàn CKD	Tốc độ truyền nhanh Phụ thuộc liều Thời gian điều trị dài Thời gian nằm viện dài Dùng kèm thuốc độc thận	12 – 48% bệnh thận tinh thể với các trường hợp truyền liều bolus nhanh 0.27% AKI ghi nhận liên quan đến acyclovir đường uống 3.1 – 10.3% trẻ em dùng acyclovir tĩnh mạch tiến triển AKI	Dự phòng: Bù đủ dịch Truyền chậm Điều chỉnh liều trong CKD Điều trị: Ngừng thuốc Bù dịch Lọc máu		
Thuốc ức chế Calcineurin (cyclosporin, tacrolimus) - AKI/Viêm cầu thận						
Đa hình gen CYP3A4, ACE, TGF-β, và	MDR1,		42% ở BN ghép tạng không phải thận	Giảm liều Calcineurin thiếu		

CCTRS				Liệu pháp thay thế calcineurin bằng thuốc ức chế mTor		
Cisplatin - AKI/Bệnh ống thận						
Tuổi	CKD	Thuốc kết hợp thuốc độc thận khác	58% ở trẻ em 43.5% ở người lớn	Giảm thiểu phơi nhiễm thuốc độc thận dùng đồng thời		49% giảm GFR, 71% glucose niệu, 67% protein niệu với trường hợp dùng kéo dài
Chủng tộc người Mỹ gốc Phi						
Colistin/ AKI						
Tuổi			48% ở BN thừa cân hoặc béo phì	Giảm thiểu thuốc độc thận dùng đồng thời		80% tiến triển suy thận theo phân loại RIFLE
Béo phì				Cân nhắc thuốc thay thế		Tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong 30 ngày khác biệt không có ý nghĩa thống kê
Ifosfamid - AKI/ Bệnh ống thận						
Tuổi	CKD	Liều tích lũy	50% bệnh nhi ung thư	Giảm thiểu các thuốc độc thận dùng kèm	Không cần lọc máu	Tổn thương không hồi phục
	Cắt bỏ thận	Cách dùng thuốc				
	Ung thư di căn thận					
Thuốc chẹn bơm proton (PPI) - AKI						
Tuổi > 60		Người đang dùng nguy cơ cao hơn người đã từng dùng	8 -32 trên 100.000 bệnh nhân mỗi năm	Ngừng thuốc	Không cần lọc máu	Tự hồi phục sau khi ngừng thuốc
		Dùng đồng thời với các thuốc độc thận (kháng sinh hoặc lợi tiểu)		Xem xét đợt điều trị bằng corticoid		
Sulfamethoxazol/Trimethoprim						
Không	Đái tháo đường CKD	Dùng đồng thời với các thuốc độc thận	11 -22% gặp AKI	Ngừng thuốc	1% cần lọc máu	Hồi phục hoàn toàn trong vòng 30 ngày
		Thuốc cản quang				
Tenofovir - Bệnh ống thận						
			12 - 22% gặp tổn thương ống lượn	Dự phòng: Sàng lọc protein máu	< 2% cần lọc máu	16% tăng nguy cơ CKD Có thể hồi phục hoàn toàn

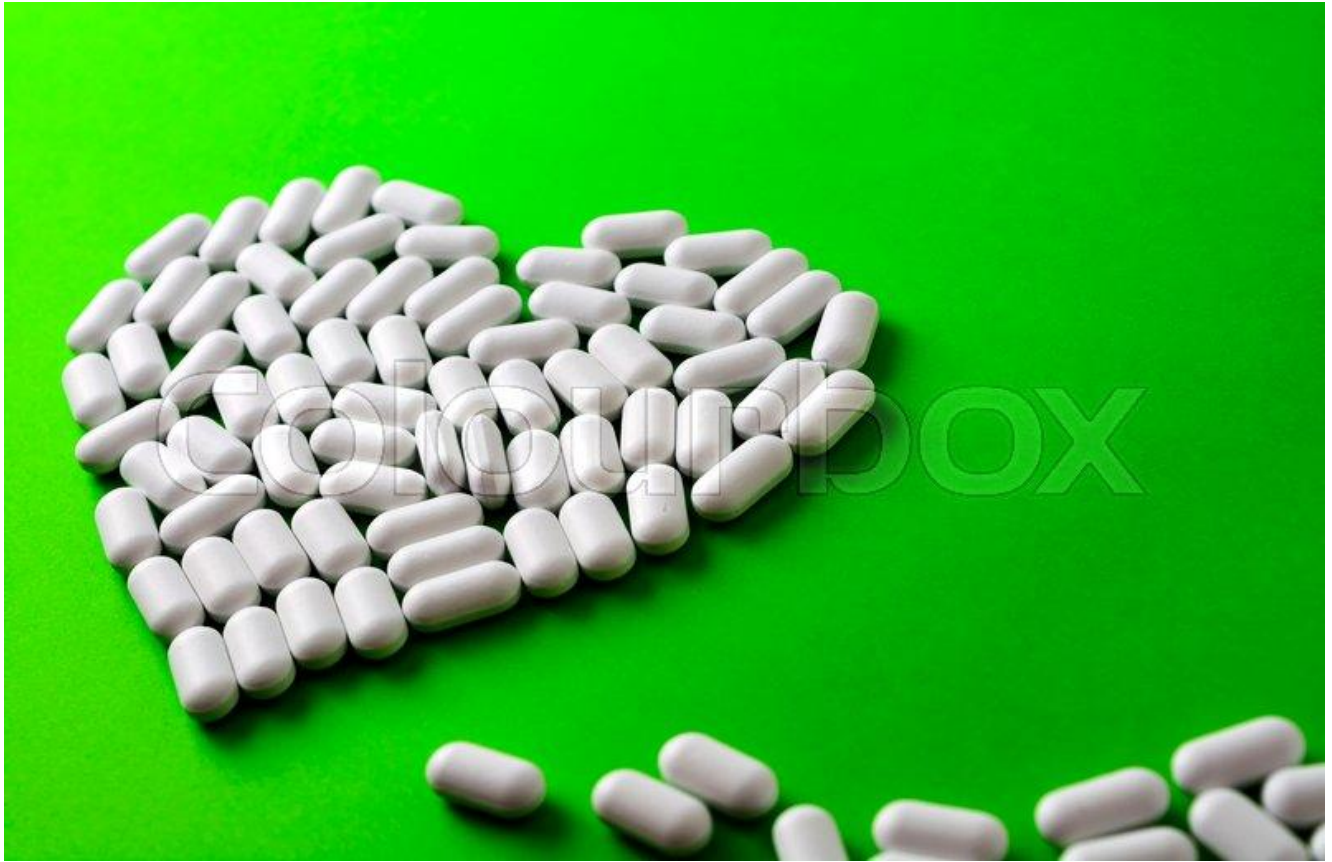
			xa 0.5% gặp một biến cố trên thận 0.3% suy thận 0.3 - 2% gặp hội chứng fanconi	niệu, glycose niệu trong phân tích nước tiểu, Scr, phosphate huyết thanh 2 lần/năm ở bệnh nhân có eGFR < 90 ml/phút/1.73m ²	hoặc một phần trong vào vài tháng đến 1 năm
--	--	--	---	--	---

Vancomycin - AKI

Tuổi	Sốc nhiễm trùng	Nồng độ đáy > 15ng/ml	5 -43%	Đề xuất theo dõi nồng độ thuốc trong máu và tư vấn được lâm sàng. Duy trì nồng độ đáy < 15 ng/ml	Lọc máu 0 - 7.1%	Hồi phục 21 - 72.5%
Béo phì	Hạ huyết áp CKD Ung thư	Liều > 4 g/ngày Thời gian điều trị Dùng đồng thời thuốc độc thận (ACEI, acyclovir, aminoglycosid, amphotericin, colistin, piperacillin/tazobactam, thuốc vận mạch)		Liều duy trì < 4g/ngày Cân nhắc chuyển đổi kháng sinh như telavacin, linezolid. Tránh kết hợp piperacillin/tazobactam. Hạn chế dùng đồng thời với các thuốc độc thận khác.		Tử vong 45%

Thuốc ức chế VEGF - Bệnh lý cầu thận

		Phụ thuộc liều	21 - 63% trường hợp tăng huyết áp Các báo cáo case về bệnh lý thận	Giảm liều Thuốc ức chế enzym angiotensin và các nitrat điều trị protein niệu và tăng huyết áp Ngừng thuốc		33% hồi phục sau khi ngừng thuốc
--	--	----------------	--	---	--	----------------------------------



Mọi ý kiến đóng góp và yêu cầu thông tin thuốc xin gửi về:

ĐƠN VỊ DƯỢC LÂM SÀNG

KHOA DƯỢC - BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT-XÔ

Điện thoại: 024 3972 2232 Máy lẻ 5275

Email: duoclamsanghn@googlegroups.com