

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG THẢI GHÉP, TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC CHỐNG THẢI GHÉP VÀ BIẾN CHỨNG SAU GHÉP THẬN

Võ Tam¹, Lê Thị Hồng Vân¹, Nguyễn Thị Lộc²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Ghép thận là một phương pháp điều trị hiệu quả nhất trong điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Thận để ghép có thể từ người cho sống hay chết não. Những nghiên cứu đã chứng tỏ rằng ghép thận làm giảm tỷ lệ tử vong và chất lượng sống hơn so với lọc máu chu kỳ. HLA là xét nghiệm cơ bản nhất của ghép thận. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tình hình sử dụng thuốc và ức chế miễn dịch, những tác dụng phụ của thuốc và các biến chứng sau ghép thận. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 66 bệnh nhân được ghép thận tại Bệnh viện TW Huế từ tháng 11/2013 đến tháng 09/2014. Nghiên cứu theo phương pháp ghép ca mô tả cắt ngang kết hợp tiến cứu. **Kết luận:** Có 3 bệnh nhân phải ghép cấy và 4 bệnh nhân phải ghép mạn. Biến chứng chỉ gặp ở nhóm bệnh nhân sau ghép 1 năm là đái tháo đường, tiêu chảy, thủy đậu, giảm tiểu cầu. Tăng acid uric máu gặp 39,4%, viêm gan do thuốc 12,1%. Sau ghép thận, có 13,6% nhiễm trùng đường tiểu, không có trường hợp nào suy tim.

Từ khóa: ghép thận, ức chế miễn dịch, biến chứng.

Abstract

STUDY THE STATUS USING IMMUNOSUPPRESSANTS, SIDE EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSANTS AND COMPLICATIONS ON RENAL TRANSPLANTATION PATIENTS

Vo Tam¹, Le Thi Hong Van¹, Nguyen Thi Loc²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue Central Hospital

Renal transplantation is the most effective therapy in treatment the end stage renal disease. Donated kidney can be transplanted from living donors or brain dead donors renal transplantation reduces the mortality and life quality versus hemodialysis. HLA gene is the most basic examination in renal transplantation. **Objectives:** to study the status of using the immunosuppressants, side effects of immunosuppressants and complications on renal transplantation patients. **Materials and Methods:** 66 patients at Hue Centre Hospital from 11/2013 - 9/2014 . A Cross-sectional and prospective study. **Results and conclusions:** 3 patients had acute renal rejection and 4 patients had chronic renal rejection. The complications in the groups transplanted over 1 years were diabetes, diarrhea, varicella, thrombopenia. Hyperuricemia was 39.4%, drugs hepatitis was 12.1%. After renal transplantation, were 13.6% had urinary infections, no case of heart failure was dominated.

Key words: renal transplantation, immunosuppressants, complications.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận được xem là phương pháp điều trị thay thế thận suy giai đoạn cuối hiệu quả nhất. Ghép thận là đỉnh cao tiến bộ của y học nói chung

và của ngành thận học, niệu học, miễn dịch học nói riêng. Nhờ những hiểu biết về cơ chế thải ghép và những phát minh các thuốc giảm miễn dịch mới, ghép thận có nhiều thành công. Theo Wolfe thì sau

- Địa chỉ liên hệ: Võ Tam, email: votamdhy@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2015.3.5

- Ngày nhận bài: 10/4/2015 * Ngày đồng ý đăng: 22/5/2015 * Ngày xuất bản: 10/7/2015

3 đến 4 năm sau ghép thận thì tỷ lệ tử vong giảm bớt 68% so với lọc máu chu kỳ. Trên 50 năm kể từ thành công hai trường hợp ghép thận ở Boston của Joseph Murray giữa những anh chị em sinh đôi khác trứng, trên thế giới đã có trên 400.000 trường hợp ghép. Cùng với sự ra đời của các loại thuốc miễn dịch mới như Cyclosporin A vào những thập niên 1980 đã cải thiện đáng kể tỷ lệ thải ghép ở bệnh nhân ghép thận. Theo tác giả Sobl Mohamed A. tỷ lệ thận ghép sống là 90-95% sau năm thứ nhất và 60-70% sau năm thứ năm và tỷ lệ này sẽ càng tăng hơn nữa với sự ra đời các thuốc ức chế miễn dịch mới. Ở Việt Nam từ 1992 đã tiến hành ghép thận và tại Bệnh viện Trung ương Huế đã tiến hành ghép thận từ năm 2001 đến nay đã có nhiều kết quả đáng kể. Hiện nay cũng chưa có nhiều đề tài nghiên cứu về tình hình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trên bệnh nhân ghép thận. Việc lựa chọn cặp ghép phù hợp cũng như sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hợp lý sẽ làm tăng tỷ lệ thành công của việc ghép thận [1], [3], [6].

Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu tình hình sử dụng thuốc chống thải ghép, tác dụng phụ của thuốc chống thải ghép và biến chứng ở những bệnh nhân sau ghép thận” nhằm hai mục tiêu sau:

1. *Tìm hiểu tình hình sử dụng thuốc chống thải ghép sau ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Huế.*

2. *Khảo sát tác dụng phụ của thuốc chống thải ghép và biến chứng sau ghép thận.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 66 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối, đã được ghép thận trước và trong thời gian nghiên cứu, tại Bệnh viện Trung ương Huế. Những bệnh nhân này được theo dõi và điều trị sau ghép tại Bệnh viện Trung ương Huế.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Các bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối được ghép thận và theo dõi điều trị sau ghép liên tục tại Bệnh viện Trung ương Huế.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những trường hợp ghép thận tại nước ngoài

được theo dõi tái khám tại Bệnh viện Trung ương Huế.

- Những bệnh nhân không theo dõi liên tục sau ghép.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu cắt ngang kết hợp tiến cứu.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11/2013 đến tháng 9/2014.

- Địa điểm nghiên cứu: tại Khoa Nội Thận - Cơ xương khớp BVTƯ Huế.

- Trước ghép: tất cả các bệnh nhân nhận thận và người hiến thận đều được tuyển chọn chặt chẽ, đầy đủ trước ghép theo quy trình ghép thận của Bộ Y tế quy định.

- Phác đồ dùng thuốc chống thải ghép:

+ Trước lúc phẫu thuật: Cyclosporin A (CsA) : liều 4mg/kg/ngày, 2 ngày trước mổ, Mycophenolate mofetil (MMF) 1g/ngày 2 ngày trước mổ

+ Trong lúc phẫu thuật: Methylprednison (solumedrol): 250mg truyền tĩnh mạch, Basiliximab (Simulect) 20mg truyền tĩnh mạch.

+ Sau ghép:

• CNI + Azathioprin + Prednisolon

• CNI + Mycophenolate mofetil (Cellcept) + Prednisolon

+ Calcineurin inhibitors (CNI) gồm:

- Cyclosporin A (CsA) : liều 7mg/kg/ngày bằng đường uống và theo dõi C0,C2 để chỉnh liều thuốc.

- Tacrolimus (T) liều trung bình 3-4mg/ngày và theo dõi nồng độ thuốc để chỉnh liều thuốc.

+Methylprednison (solumedrol): J1: 125mg tiêm tĩnh mạch; J2-J16: prednisolon (P) uống liều 0,3mg/kg và giảm liều dần theo phác đồ 0,25mg/kg/ngày từ ngày thứ 16-30; 0,17mg/kg/ngày vào tháng thứ 2 và thứ 3 sau đó giảm liều.

+ Mycophenolate mofetil (MMF) 1g/ngày hoặc azathioprine (AZA) 2mg/kg/ngày sử dụng sau ghép như lúc ghép và điều chỉnh liều lượng chủ yếu theo dõi chức năng gan và công thức bạch cầu.

Simulect sử dụng liều như khi ghép vào ngày thứ 4 sau ghép.

Ghi nhận các tác dụng phụ (dạ dày ruột, tiêu chảy, phì đại lợi...) cũng như biến chứng có thể gặp sau ghép.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Tuổi và giới của người nhận thận

Bảng 3.1. Tuổi và giới tính của người nhận thận

Giới	$\bar{X} \pm SD$	Tuổi lớn nhất	Tuổi nhỏ nhất	n	%
Nam	38,19 $\pm$ 12,38	63	18	54	81,8
Nữ	39,50 $\pm$ 12,07	65	21	12	18,2
Tổng	38,42 $\pm$ 12,24	65	18	66	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 38,42 $\pm$ 12,24. Tuổi lớn nhất là 65 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 18 tuổi. Tuổi trung bình của nam và nữ khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nam giới chiếm đa số 81,8%.

3.2. Tình hình sử dụng thuốc chống thải ghép sau ghép thận

3.2.1. Phác đồ điều trị thuốc ức chế miễn dịch sau ghép

Bảng 3.2. Phác đồ thuốc ức chế miễn dịch sau ghép

Phác đồ	n	%
CsA-AZA-P	2	3,0
CsA-MMF-P	57	86,4
T-MMF-P	7	10,6
Tổng số	66	100

Nhận xét: Phác đồ CsA-MMF-P là phác đồ sử dụng nhiều nhất chiếm tỷ lệ 86,36%, CsA-AZA-P là phác đồ ít được sử dụng nhất.

3.2.2. Chức năng thận và nồng độ một số chất sau ghép 6 tháng

Bảng 3.3. Chức năng thận và nồng độ một số chất sau ghép

Chỉ số	Nhóm Cyclosporine	Nhóm Tacrolimus	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Ure (mmol/L)	6,39 $\pm$ 1,63	5,80 $\pm$ 1,47	>0,05
Creatinin (μ mol/L)	120,42 $\pm$ 27,54	100,14 $\pm$ 21,49	>0,05
MLCT (ml/phút/1,73 m ²)	55,78 $\pm$ 13,45	64,32 $\pm$ 12,51	>0,05
CHO (mmol/L)	5,73 $\pm$ 1,59	5,39 $\pm$ 0,48	>0,05
TRI (mmol/L)	3,58 $\pm$ 1,35	3,14 $\pm$ 0,90	>0,05
HDL-C (mmol/L)	1,48 $\pm$ 0,48	1,47 $\pm$ 0,44	>0,05
LDL-C (mmol/L)	3,04 $\pm$ 1,66	2,44 $\pm$ 0,53	>0,05
A.uric (μ mol/l)	391,78 $\pm$ 90,93	388,14 $\pm$ 75,32	>0,05
Glucose (mmol/L)	5,64 $\pm$ 1,07	5,95 $\pm$ 0,59	>0,05
ASAT (U/L)	23,07 $\pm$ 12,81	29,00 $\pm$ 9,54	>0,05
ALAT (U/L)	21,69 $\pm$ 14,49	21,29 $\pm$ 5,41	>0,05

Nhận xét: Chức năng thận và các chỉ số sinh hóa máu giữa hai nhóm điều trị với Cyclosporin và Tacrolimus không có khác biệt ý nghĩa thống kê.

3.2.3. Tác dụng phụ của thuốc chống thải ghép, biến chứng sau ghép thận

Bảng 3.4. Tác dụng phụ của thuốc chống thải ghép

Biến chứng	≤ 1 năm		> 1 năm		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Viêm loét DD-TT	2	4,7	2	8,7	4	6,1	$>0,05$
Tiêu chảy	0	0	3	13,04	3	4,5	
Phì đại lợi	0	0	2	8,7	2	3,0	
Đái tháo đường	0	0	1	4,35	1	1,5	
Tăng acid uric máu	13	30,2	13	56,5	26	39,4	$> 0,05$
Viêm gan do thuốc	4	9,3	4	17,4	8	12,1	$> 0,05$
Giảm bạch cầu	0	0	1	4,34	1	1,5	
Giảm tiểu cầu	0	0	2	8,7	2	3,0	
Thủy đậu	0	0	1	4,34	1	1,5	
Tổng số	43		23		66		

Nhận xét: Tăng acid uric máu, viêm gan do thuốc, viêm loét dạ dày khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm ghép ≤ 1 năm và nhóm trên 1 năm. Tỷ lệ tăng acid uric máu chung là 39,4%. Những biến chứng chỉ gặp ở nhóm trên 1 năm là đái tháo đường, tiêu chảy, phì đại lợi, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thủy đậu.

3.2.4. Một số biến chứng sau ghép

Bảng 3.5. Một số biến chứng sau ghép

Triệu chứng	Tỷ lệ	
	n	%
Phù	3	4,5
Nhiễm trùng đường tiểu	9	13,6
Viêm phổi	2	3,0
Suy tim	0	0

Nhận xét: Sau ghép có 9 (13,6%) bệnh nhân nhiễm trùng đường tiểu trong đó có những trường hợp vi khuẩn đa kháng thuốc, không còn bệnh nhân nào biểu hiện lâm sàng suy tim.

3.2.5. Vấn đề thải ghép

Bảng 3.6. Tỷ lệ thải ghép

Thải ghép	n	%
Thải ghép tối cấp	0	0
Thải ghép cấp	3	4,5
Thải ghép mạn	4	6,1

Nhận xét: Trong 66 bệnh nhân được ghép thì có 3 (4,5%) bệnh nhân thải ghép cấp sau khi được điều trị với methylprednisolone thì chức năng thận đã hồi phục sau đó. 4 bệnh nhân thải ghép mạn chủ yếu ở nhóm ghép trên 2 năm.

4. BÀN LUẬN

- Tình hình sử dụng thuốc chống thải ghép

Hai thuốc trong nhóm CNI có tỷ lệ sử dụng khác nhau, Cyclosporine (Neoral) được dùng nhiều với 57/66 (86,36%) bệnh nhân còn Tacrolimus (Prograf) ít được sử dụng hơn (7/66 trường hợp). Trong nghiên

cứu của chúng tôi thì BMI, huyết áp và nồng độ của các chất giữa nhóm dùng Cyclosporine và Tacrolimus chưa thấy có sự khác biệt thống kê. Tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa [2].

So sánh với một số tác giả về nồng độ một số chất trong huyết thanh như bảng sau:

Bảng 4.1. So sánh nồng độ một số chất theo thuốc

Chỉ số	Chúng tôi		Nguyễn Thị Hoa	
	Cyclosporine	Tacrolimus	Cyclosporine	Tacrolimus
Creatinin (μmol/L)	120,42 ± 27,54	100,14 ± 21,49	127,4 ± 29,1	106,8 ± 35,1
MLCT	55,78 ± 13,45	64,32 ± 12,51	66,7 ± 17,4	71,7 ± 21,0
Cholesterol (mmol/L)	5,73 ± 1,59	5,39 ± 0,48	5,06 ± 1,34	4,99 ± 1,86
Triglycerid (mmol/L)	3,58 ± 1,35	3,14 ± 0,90	1,97 ± 0,79	2,29 ± 1,32
HDL-C (mmol/L)	1,48 ± 0,48	1,47 ± 0,44	1,3 ± 0,42	1,39 ± 0,53
LDL-C (mmol/L)	3,04 ± 1,66	2,44 ± 0,53	2,88 ± 1,1	2,67 ± 1,38
Acid uric	391,78 ± 90,93	388,14 ± 75,32	441,9 ± 83,9	383,1 ± 82,3
Glucose (mmol/L)	5,64 ± 1,07	5,95 ± 0,59	4,88 ± 0,93	4,85 ± 1,2
ASAT (U/L)	23,07 ± 12,81	29,00 ± 9,54	28,5 ± 30,9	30,4 ± 18,3
ALAT (U/L)	21,69 ± 14,49	21,29 ± 5,41	23,3 ± 20,6	31,3 ± 24,1

Theo Almawi và Kakiske thì Tacrolimus là giảm có ý nghĩa đợt thải ghép cấp, mất chức năng thận ghép so với sử dụng cyclosporine. Theo Kakiske thì tỷ lệ đái tháo đường sau ghép ở nhóm Tacrolimus (12-20%) cao hơn ở nhóm sử dụng CsA (2-4%), tăng cholesterol máu cao hơn ở nhóm sử dụng CsA (14,5-31,9%) so với Tacrolimus (7,8-17,5%). Trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù nồng độ trung bình của creatinin máu ở nhóm dùng cyclosporine cao hơn nhóm dùng Tacrolimus nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê do số lượng dùng Tacrolimus còn quá ít, do đó cần những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn nữa [4], [7], [8].

CNI vẫn là nhóm thuốc chống thải ghép cơ bản trong điều trị chống thải ghép dù hiện nay đã ra đời nhiều nhóm thuốc mới, tỷ lệ sử dụng phác đồ với CNIs là 94%. Tên gọi xuất phát từ cơ chế tác động của thuốc, calcineurin là một phosphatase phụ thuộc calcium và calmodulin, thuốc CNIs ức chế calcineurin bằng cách cạnh tranh khi gắn

với phân tử nội bào (Cyclosporine - cyclophilin và Tacrolimus - FKBP12) ức chế phosphatase kích hoạt calcineurin. Kết quả là ức chế quá trình chuyển mã của IL-2 và hoạt hoá tế bào lympho T.

- **Độc tính trên thận của nhóm thuốc CNI (Cyclosporine, Tacrolimus)** đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu theo những cơ chế như làm tăng sản xuất các yếu tố gây co tiểu động mạch đến (endothelin, thromboxane), giảm tạo các yếu tố giãn mạch (prostacylin, prostaglandin E₂, NO) và hoạt hóa hệ Renin - Angiotensin (trực tiếp hoặc gián tiếp) [5]. Điều này phần nào giải thích cho sự gia tăng nồng độ creatinin huyết thanh theo thời gian sau ghép, tỷ lệ bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m² là 37,5% và 2 trường hợp thải ghép mạn trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhiều nghiên cứu tổng hợp cho thấy Tacrolimus có ưu điểm hơn CsA trong chống thải ghép, ít tác dụng phụ tuy nhiên không cải thiện thời gian sống [4].

- **Biến chứng lâm sàng khác nhau tùy theo thuốc chống thải ghép**, phì đại lợi hay gặp khi

điều trị với CsA (5,3 - 6,2% và 8,7 - 9,7%) so với Tacrolimus (0,5 - 1,3% và 0 - 0,5%), biến chứng về tiêu hoá hay gặp do Tacrolimus như tiêu chảy 22 - 44%, táo bón 31 - 35%, nôn 13 - 29%. Trong nghiên cứu của chúng tôi phì đại lợi tỷ lệ 4,04%, tiêu chảy 3,03%. THA sau ghép là khá cao do 93,9% bệnh nhân sau ghép có sử dụng thuốc điều trị THA cao hơn với tổng kết từ nhiều nghiên cứu của tác giả Bertram LK (41 - 82%) [7].

5. KẾT LUẬN

Trong khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 11 năm 2013 đến tháng 9 năm 2014 trên 66 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đã được ghép thận và điều trị sau ghép tại Khoa Nội Thận – Cơ xương khớp, Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Phác đồ CsA-MMF-P là phác đồ sử dụng

nhiều nhất chiếm tỷ lệ 86,4%, C-AZ-P là phác đồ ít được sử dụng nhất

- BMI, huyết áp, chức năng thận, men gan, bilan lipid, acid uric, đường máu không thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm Tacrolimus-Mycophenolate mofetil-Prednisolone và CyclosporinA-Mycophenolate mofetil-Prednisolone.

- Những biến chứng chỉ gặp ở nhóm trên 1 năm là đái tháo đường, tiêu chảy, phì đại lợi, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thủy đậu. Tỷ lệ tăng acid uric máu là 39,4%, viêm gan do thuốc là 12,1%.

- Sau ghép có 9 (13,6%) bệnh nhân nhiễm trùng đường tiểu trong đó có những trường hợp vi khuẩn đa kháng thuốc, không còn bệnh nhân nào biểu hiện lâm sàng suy tim.

- Trong 66 bệnh nhân được ghép thì có 3 (4,5%) bệnh nhân thải ghép cấp, 4 bệnh nhân thải ghép mạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Chất (2008), Ghép thận, Bệnh thận, *Nhà xuất bản y học*, tr.277-287.
2. Nguyễn Thị Hoa, Phạm Thiện Ngọc (2010), “Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ homocystein và lipid huyết thanh ở bệnh nhân ghép thận trên 3 năm”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, tr.46-54.
3. Võ Tam (2009), “Ghép thận”, Giáo trình nội khoa sau đại học bệnh thận tiết niệu, *Nhà xuất bản đại học Huế*, tr.268-276.
4. Almawi Wassin Y. et al (2000), “Clinical and mechanistic difference between FK506 (Tacrolimus) and Cyclosporin”, *Nephrol Dial Transplant*, 15, pp.1916-1918.
5. Bennett William M. et al (1996), “Chronic cyclosporine nephropathy: The Achilles’ heel of immunosuppressive therapy”, *Kidney international*, 50, pp.1089-1100.
6. Brezinske Barbara et al (2013), “Factors associated glucose metabolism disorders after renal transplantations”, *Endokrynologia Polska*, 64, pp.21-25.
7. Kasiske Bertram L. et al (2000), “Recommendations for the outpatient surveillance of renal”, *J Am Soc Nephrol*, 11, pp.1 - 86.
8. Kerman RH (2000), “Immunogenetics, Histocompatibility and Crossmatching for kidney transplantation”, *Principles and practice of renal transplantation*, pp.1-10.