

## Sử dụng Corticoid trong phác đồ chống thải ghép sau ghép thận tại Bệnh viện 103

Bùi Văn Mạnh\*

### TÓM TẮT

Nghiên cứu tác dụng của corticoid ở 75 bệnh nhân (BN) ghép thận tại Bệnh viện 103, nhận thấy: cùng với các thuốc chống thải ghép khác, corticoid có vai trò quan trọng đối với duy trì chức năng thận ghép. Ở những BN chức năng thận ghép ổn định, sau khi ngừng sử dụng corticoid 31,2% BN có protein niệu xuất hiện lại. Dùng corticoid kéo dài gây ra nhiều tác dụng không mong muốn như: viêm, loét dạ dày-tá tràng; xuất huyết tiêu hóa (9,2%); rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường (7,8%); góp phần gia tăng tỷ lệ nhiễm trùng sau ghép (viêm phổi nặng: 3,9%, nhiễm trùng đường tiết niệu: 26%, lao phổi và thanh quản: 4%). Cần cân nhắc chặt chẽ tiếp tục hay ngừng corticoid sau ghép.

\* Từ khóa: Corticoid; Ghép thận; Chống thải ghép.

## Using Corticoid in anti-rejection regime after kidney transplantation at 103 Hospital

### SUMMARY

Study on 75 kidney transplant recipients using corticoid at 103 Hospital, the results showed: steroid still played an important part in maintaining graft function with other immunosuppressive agents. For patients with stable graft function, after steroid withdrawal at 1 year, proteinuria recurred (31.5%). Long-term using of steroid caused many side effects: gastrointestinal complication (9.2%), impaired glucose tolerance and diabetic mellitus (7.8%), contributed to develop infections (pneumoniae: 3.9%, urinary tract infection: 26.0%, tuberculosis: 4.0%). To maintain or withdraw steroid after kidney transplantation should be taken into careful consideration.

\* Key words: Steroid; Kidney transplantation; Anti-rejection.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Corticoid là thuốc kinh điển được sử dụng trong điều trị chống thải ghép từ khi kỹ thuật ghép tạng ra đời. Trong ghép thận, corticoid thường sử dụng phối hợp với các thuốc chống thải ghép khác. Bên cạnh tác dụng điều trị, việc sử dụng kéo dài corticoid có thể gây ra một số tác dụng không mong

muốn. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm:

- Đánh giá tác dụng của corticoid trong phác đồ chống thải ghép đ-ợc áp dụng tại Bệnh viện 103.

- Theo dõi những tác dụng không mong muốn của thuốc ở những BN ghép thận sử dụng corticoid kéo dài.

\* Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: PGS. TS. Hoàng Trung Vinh

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU****1. Đối tượng nghiên cứu**

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

75 BN sau ghép thận sử dụng prednisolone trong phác đồ chống thải ghép tại Bệnh viện 103 từ tháng 1 - 2000 đến 6 - 2010.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + BN mới ghép thận < 2 tháng.
- + BN mới đến theo dõi < 1 tháng (mặc dù đã ghép > 2 tháng).
- + BN sử dụng prednisolone dưới 2 tháng (phải ngừng thuốc vì các lý do khác nhau).
- + BN không theo dõi thường xuyên theo kế hoạch.

**2. Phương pháp nghiên cứu.**

- Thiết kế nghiên cứu: tiền cứu, mô tả, theo dõi dọc.

- Phương pháp nghiên cứu:

+ Phác đồ dùng thuốc chống thải ghép sau ghép thận theo quy trình của Bộ Y tế: cyclosporine - cellcept - corticoid [1].

\* Những BN được ghép thận tại Bệnh viện 103 sử dụng corticoid đường tiêm như sau:

- Trong mổ: solumedrol 500 mg, tiêm tĩnh mạch chậm.
- Sau mổ: solumedrol 500 mg, tiêm tĩnh mạch chậm, lúc 18 giờ cùng ngày.

Sau đó, cứ 2 ngày giảm 1/2 liều, đến khi còn 40 mg, chuyển sang dùng prednisolone dạng uống, giảm dần liều, đến tháng thứ 6 trở đi, duy trì 10 mg/ngày. Từ năm thứ 2, nếu chức năng thận ghép ổn định, protein niệu (-), ngừng uống prednisolone.

+ Thông số nghiên cứu: creatinin máu; glucose máu; protein niệu; hệ số thanh thải creatinin; các biến chứng: thải ghép cấp, nhiễm trùng, giảm chức năng thận ghép.; thời gian sử dụng prednisolone; thời gian ngừng sử dụng prednisolone; tác dụng không mong muốn thường gặp; mất chức năng thận ghép; tử vong và nguyên nhân gây tử vong.

- Xử lý số liệu: theo phương pháp toán thống kê y học.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

*Bảng 1: Tuổi và giới của BN ghép thận.*

ĐỘ TUỔI	NAM	NỮ	CỘNG
< 20	1	0	1
20 - 40	29	11	40
40 - 60	22	9	31

> 60	2	1	3
Cộng	54	21	<b>75</b>
Tuổi TB (năm)	38,7 ± 12,9 (17 - 65)		

BN đ- ợc ghép thận chủ yếu là nam; tuổi trung bình của BN ghép thận không cao (38,7 ± 12,9 tuổi).

\* Thời gian theo dõi sau ghép thận:

75 BN (100%) theo dõi trong 1 tháng; 1 - 6 tháng: 71 BN (97,7%), 6 -12 tháng: 60 BN (80%), 12 - 24 tháng: 55 BN (73,3%), 24 - 60 tháng: 48 BN (64%), > 60 tháng: 20 BN (26,7%). Nh- vậy, số l- ợng BN đ- ợc theo dõi ≥ 60 tháng còn ít (26,7%).

Bảng 2: Creatinin máu và hệ số thanh thải creatinin sau ghép thận (HSTTCr).

THỜI GIAN SAU GHÉP	n	CREATININ MÁU (μmol/l)	HSTTCr (ml/phút)
1 tháng	75	117,9 ± 55,1	53,6 ± 16,9
6 tháng	71	122,6 ± 23,8	54,5 ± 15,9
12 tháng	60	124,7 ± 50,6	53,1 ± 17,1
24 tháng	55	123,1 ± 45,5	52,8 ± 17,0
60 tháng	20	223,2 ± 211,7	50,3 ± 22,5

Trong 2 năm đầu sau ghép, giá trị trung bình của creatinin máu gần nh- bình th- ờng. Từ năm thứ 5, creatinin máu tăng lên rõ rệt. Sau 5 năm ghép thận, HSTTCr vẫn ở mức khoảng 50 ml/phút, không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với tháng đầu sau ghép ( p > 0,05).

Bảng 3: Protein niệu sau ghép thận.

THỜI GIAN SAU GHÉP THẬN	PROTEIN NIỆU (-)		PROTEIN NIỆU (+)	
	n	%	n	%
1 tháng	55	73,3	20	26,7
6 tháng	50	87,0	10	13,0
12 tháng	52	86,7	8	13,3
24 tháng	46	83,6	9	16,4
60 tháng	12	60,0	8	40,0

Sau ghép thận, vẫn còn nhiều BN có protein niệu. Tỷ lệ BN xuất hiện protein niệu khá cao sau 5 năm ghép thận (40%).

\* Lý do ngừng corticoid sau ghép:

19 BN (25,3%) nghiên cứu ngừng corticoid sau ghép, trong đó 16 BN (21,3%) do chức năng thận ghép ổn định, protein niệu (-), 3 BN (4%) do đái tháo đ- ờng, viêm loét dạ dày-tá tràng.

*Bảng 4: Protein niệu sau khi ngừng corticoid.*

SỐ BN NGỪNG CORTICOID	PROTEIN NIỆU SAU NGỪNG THUỐC			
	(+)	%	(-)	(%)
16	11	68,8	5	31,2

Trong số 16 BN ngừng sử dụng corticoid, trong đó, 5 BN (31,2%) protein niệu xuất hiện nên phải dùng lại prednisolone.

*Bảng 5: Kết quả theo dõi sau ghép.*

TÌNH TRẠNG BN	n	(%)	
BN bị thải ghép cấp	12	16	
Thận ghép còn hoạt động tốt	62	82,7	
Thận mất chức năng	Đang lọc máu	4	5,4
	Ghép lại lần 2	2	2,7
Tử vong	7	9,2	

9/62 BN chức năng thận ghép vẫn hoạt động tốt.

*\* Nguyên nhân gây tử vong:*

Trong số 7 BN tử vong: 5 BN ghép thận tại Trung Quốc (3 BN bị viêm gan B, C sau ghép và 2 BN bị viêm phổi nặng), 1 BN suy đa tạng và 1 BN không rõ nguyên nhân.

*\* Tác dụng không mong muốn của corticoid:*

Đau thượng vị, loét dạ dày-tá tràng: 6 BN (7,9%), xuất huyết tiêu hóa do loét dạ dày - tá tràng: 1 BN (1,3%), đái tháo đ- ờng tr- ớc ghép: 2 BN (2,7%), đái tháo đ- ờng + rối loạn dung nạp glucose sau ghép: 6 BN (7,9%), nhiễm cytomegalo virus (CMV): 1 BN (1,3%), viêm gan B, C: 4 BN (5,2%), viêm phổi nặng: 3 BN (3,9%), viêm phế quản các mức độ: 20 BN (26%), lao phổi + thanh quản: 3 BN (3,9%), nhiễm nấm nhiều cơ quan: 1 BN (1,3%), nhiễm trùng đường tiết niệu: 20 BN (26%), vể mặt Cushing: 45 BN (60%), viêm nang lông, trứng cá: 23 BN (30,7%), chứng rậm lông: 21 BN (41,3%).

Những tác dụng không mong muốn th- ờng gặp là viêm loét dạ dày-tá tràng, viêm phế quản-phổi, nhiễm trùng đ- ờng tiết niệu. Các tác dụng không mong muốn khác nh- vể mặt Cushing, viêm nang lông, trứng cá, chứng rậm lông gặp khá phổ biến, nh- ng cũng giảm nhanh khi giảm thấp liều corticoid.

## BÀN LUẬN

### 1. Vai trò của corticoid trong chống thải ghép sau ghép thận.

Khi chưa có cyclosporine (CsA), corticoid được dùng phối hợp với azathioprine để phòng chống đào thải tạng ghép. Việc sử dụng corticoid liều thấp chỉ có hiệu quả chống thải ghép tốt khi liều azathioprine phối hợp > 2 mg/kg/ngày [2]. Khi cyclosporine ra đời, corticoid được

sử dụng với liều thấp, có hoặc không dùng kèm azathioprine. Sử dụng corticoid liều thấp cho phép dùng CsA với liều thấp hơn so với dùng CsA đơn thuần, do vậy có thể làm giảm tính độc của thuốc đối với thận, nhất là ở những tuần đầu sau ghép [3].

Ngừng corticoid tương đối an toàn. Ở BN đã ghép thận > 1 năm, chức năng thận ghép tốt, tỷ lệ thải ghép cấp rất thấp [5, 6]. Tuy vậy, ngừng corticoid sớm ngay sau ghép làm cho tỷ lệ thải ghép cao, sau đó phải sử dụng lại [3].

Một số tác giả cho rằng nếu dùng liên tục CsA và prednisolone, chức năng thận ghép tốt hơn với những BN ghép thận > 5 năm, chức năng thận không tốt, không nên ngừng corticoid. Sử dụng corticoid cách ngày một lần là một phương án đ- ợc lựa chọn, nhưng có thể làm tăng tỷ lệ thải ghép cấp ở bệnh nhi ghép thận [3].

Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng tacrolimus trong phác đồ chống thải ghép có thể ngừng corticoid sớm hơn mà vẫn đảm bảo an toàn. Sola E. và CS [6] thấy: sau 2 năm không có sự khác biệt về tỷ lệ thải ghép cấp, creatinin máu và hệ số thanh thải creatinin giữa nhóm dùng và không dùng prednisolone. Trong khi đó, Pascual M. và CS sử dụng phác đồ tacrolimus + cellcept + corticoid, nhưng ngừng corticoid ngay sau tuần đầu lại thấy tỷ lệ thải ghép cấp cao (25%), nhưng không BN nào mất chức năng thận ghép [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 19/75 BN (25,3%) ngừng sử dụng prednisolone ở các thời điểm khác nhau sau ghép (hầu hết > 1 năm). Sau khi ngừng thuốc: 5/16 BN (31,2%) có chức năng thận ổn định phải sử dụng lại corticoid vì protein niệu xuất hiện lại. Sau khi dùng lại prednisolone, không trường hợp nào hết hoàn toàn protein niệu. Những trường hợp xuất hiện protein nhiều ở giai đoạn muộn nguyên nhân chủ yếu do bệnh thận ghép mạn tính.

## **2. Tác dụng phụ khi sử dụng corticoid kéo dài.**

- Ảnh hưởng trên đường tiêu hóa: nghiên cứu này cho thấy: 9,3% BN có biểu hiện ảnh hưởng của corticoid đến đường tiêu hóa, trong đó, 1 BN bị loét dạ dày-tá tràng và 1 BN xuất huyết tiêu hóa sau khi ghép thận. Do vậy, việc sử dụng kèm thuốc ức chế ion H<sup>+</sup> hoặc ức chế bơm proton H<sup>+</sup> khi dùng corticoid là cần thiết để làm giảm tác dụng không mong muốn đến đường tiêu hóa, nhất là ở giai đoạn đầu khi liều corticoid còn cao.

- Ảnh hưởng trên glucose máu: mặc dù phác đồ điều trị ức chế miễn dịch có nhiều tiến bộ, nhưng tỷ lệ BN đái tháo đường sau ghép khá cao (10 - 46%). Nếu corticoid sử dụng đồng thời cùng tacrolimus thì tỷ lệ đái tháo đường càng tăng và bệnh đái tháo đường có sẵn nặng hơn. Trong nghiên cứu này, 1 BN (1,3%) bị đái tháo đường sau ghép, phải dùng insulin; 5 BN (6,5%) bị rối loạn dung nạp glucose máu sau ghép, trong đó 2 BN sau khi ngừng prednisolone, glucose máu trở lại bình thường; 2 BN bị đái tháo đường trước khi ghép thận, nhưng sau ghép, BN vẫn phải dùng insulin hàng ngày với tình trạng glucose máu được kiểm soát tốt.

- Ảnh hưởng đến khả năng bị nhiễm trùng: việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch nói chung làm cơ thể BN dễ bị nhiễm trùng, như: lao, viêm gan, nhiễm trùng hô hấp, tiết niệu. Chúng tôi gặp 3 trường hợp (3,9%) viêm phổi nặng phải thở máy, 1 BN (1,3%) bị nhiễm CMV (cytomegalo virus), sau đó tử vong.

Tỷ lệ nhiễm lao sau ghép tạng chiếm 1 - 15%, việc chẩn đoán nói chung còn gặp nhiều khó khăn. 3 BN (4%) bị lao sau ghép, trong đó, 2 BN lao phổi và 1 BN lao thanh quản. Các

BN này được sử dụng phác đồ REHZ, hiệu quả tốt. Tuy nhiên, sự tương tác giữa thuốc chống thải ghép với thuốc chống lao sẽ gia tăng tỷ lệ thải ghép, dẫn tới mất chức năng thận ghép.

Điều đáng nói ở đây là nhiễm trùng do viêm phế quản-phổi, lao, viêm gan và nhiễm trùng đường tiết niệu xảy ra sớm sau ghép và hầu hết gặp ở nhóm BN được ghép thận từ người chết não tại Trung Quốc. Điều này, có thể do việc tuyển chọn người cho và nhận khi ghép thận từ người chết não chưa được kỹ so với BN nhận thận từ người sống cho thận.

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu tác dụng chống thải ghép của corticoid ở 75 BN ghép thận, chúng tôi nhận thấy: cùng với thuốc chống thải ghép khác, corticoid vẫn quan trọng trong việc duy trì chức năng thận sau ghép. Ở những BN protein niệu (-), chức năng thận ghép ổn định sau ghép > 1 năm, sau khi ngừng sử dụng corticoid thấy 31,2% BN có protein niệu xuất hiện lại. Việc dùng corticoid kéo dài gây nhiều tác dụng không mong muốn như: viêm loét dạ dày-tá tràng, xuất huyết tiêu hóa (9,2%), rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường (7,8%), góp phần gia tăng tỷ lệ nhiễm trùng sau ghép (viêm phổi nặng: 3,9%, nhiễm trùng đường tiết niệu: 26%, lao phổi và thanh quản: 4%). Việc tiếp tục hay ngừng corticoid sau ghép cần xem xét kỹ lưỡng

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế - Hội đồng tư vấn chuyên môn ghép tạng. Quy trình ghép thận từ người sống cho thận. Hà Nội. 2002, tr.64-67.
2. Colm C. Magee, Manuel Pascual. Update in renal transplantation-A review article. Arch Intern Med. 2004, Vol 164, pp.1373-1385.
3. Gabriel Danovitch et al. Handbook of kidney transplantation. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
4. Manual Pascual, Tom Theruvat, Tatsuo Kawai et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med. 2002, 346 (8), pp.580-590.
5. Philip F. Halloran. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004, 351 (16), pp.2715-2279.
6. Sola E. et al. Low-dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant recipients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. Transplantation Proceedings, 2002, Vol 34, pp.1689-1690.