

## BSCKII. Lê Thị Đĩnh -

### GIỚI THIỆU

Công dụng của thuốc phát hiện bệnh nhân bệnh thận mãn là tình trạng khá phổ biến của bệnh nhân bệnh thận mãn và nặng hơn khi bệnh nhân bệnh thận mãn tiến triển. Nó ảnh hưởng đến 40% người mắc bệnh thận mãn (CKD = Chronic Kidney Disease) giai đoạn 3 và 82% người mắc bệnh CKD giai đoạn 4. Việc quản lý và điều trị sớm bệnh công dụng của thuốc phát hiện bệnh nhân bệnh thận mãn là cấp thiết để bảo vệ sức khỏe toàn diện của bệnh nhân và giảm biến chứng mô mềm và mạch máu. Dưới đây là phần thảo luận về sinh lý bệnh và cách điều trị, bao gồm cả các lựa chọn thuốc và phác đồ điều trị với bệnh công dụng của thuốc phát hiện bệnh nhân bệnh thận mãn.

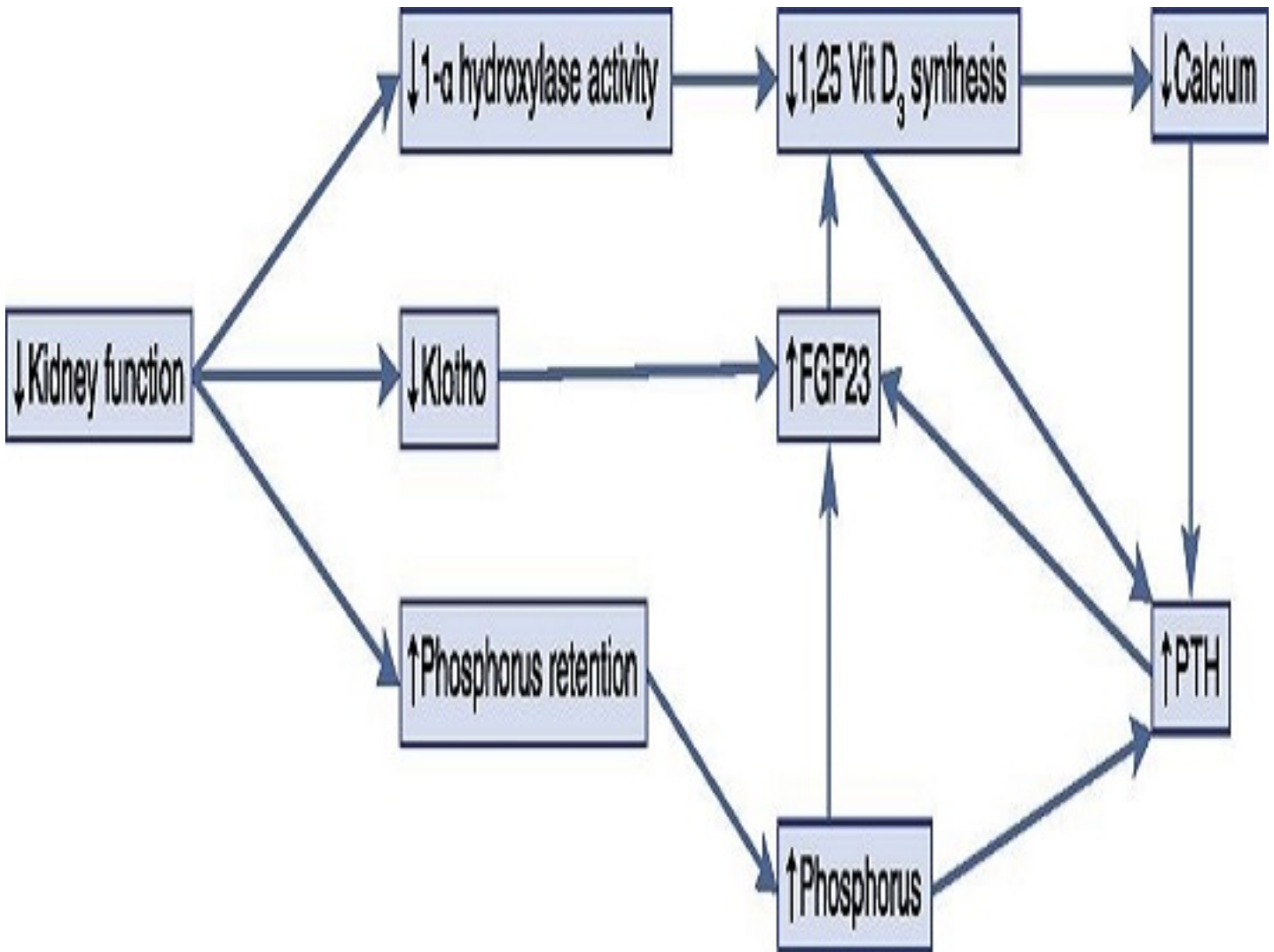
### BỆNH NHÂN

Một bệnh nhân nam, 61 tuổi mắc bệnh bệnh thận mãn giai đoạn 4, bệnh thận đa nang chiếm ưu thế trên nhiễm sắc thể thường và tăng huyết áp được đánh giá theo quản lý chuyển hóa khoáng. Creatinine máu của bệnh nhân 2,6 mg / dl, canxi máu 9,2 mg / dl, phospho máu 4,2 mg / dl, albumin là 4,1 g / dl, hormone tuyến cận giáp (PTH) 228 pg / ml và 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] 18 ng / ml.

### SINH LÝ BỆNH CỦA CÔNG DỤNG CỦA THUỐC PHÁT HIỆN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN

Hình 1 minh họa rằng sinh lý bệnh của công dụng của thuốc phát hiện bệnh nhân bệnh thận mãn suy giảm, nồng độ phosphate được giảm xuống, dẫn đến giảm bài tiết phosphate. Phosphate được giảm kích thích tế bào xương và nguyên bào xương thông qua tăng nồng độ nguyên bào sụn-23 (FGF23), một trong những hormone liên quan đến việc duy trì cân bằng nội môi phosphate. FGF-23 liên kết với thụ thể 1 yếu tố tăng trưởng nguyên bào sụn, và khi có mặt của thụ thể cốt lõi  $\alpha$ Klotho của thụ thể, FGF23 làm giảm nồng độ chuyển phosphate phức tạp natri loại II NaPi2a và NaPi2c trong ống lượn gần của thận, do đó ức chế tái hấp thu phosphate và thúc đẩy phosphate niệu. Không may, cũng có sự giảm số lượng thụ thể Klotho với CKD tiến triển; do đó, hiệu quả của FGF23 / Klotho để điều chỉnh chuyển hóa phosphate bị hạn chế, và khi bệnh nhân bệnh thận mãn tiến triển, có sự phát triển của tình trạng tăng phosphate máu quá mức, dẫn đến kích thích sự xuống FGF23 niệu của bệnh nhân. Ngoài ra, cả 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25

(OH) 2D] và PTH đều làm tăng sản xuất FGF23.



Hình 1: Sinh bệnh học của bệnh nhân suy thận mạn

FGF23 cũng làm giảm sản xuất 1,25 (OH) 2D thông qua cách ức chế 1-α-hydroxylase (CYP27B1) và kích thích sản phẩm phân hủy 1,25 (OH) 2D bằng cách kích thích 24-hydroxylase (CYP24A1). Bởi vì 1,25 (OH) 2D thúc đẩy quá trình hấp thụ canxi và phosphate ruột, nên chuỗi liên quan này dẫn đến giảm hấp thu các khoáng chất này ruột. Nếu giảm canxi và calcitriol trong huyết thanh giảm đáng kể cảm nhận bởi các thụ thể vitamin D và các thụ thể cảm nhận canxi của các tế bào tuyến cận giáp, dẫn đến tăng sinh tế bào và tăng sản xuất PTH. Ngoài ra, tăng phosphat máu cũng ức chế trực tiếp các thụ thể cảm nhận canxi và cũng kích thích sản xuất

PTH. Mặc dù FGF23 liên kết với thụ thể Klotho-FGF23 trong tuyến cận giáp để ức chế PTH, nhưng Klotho bị giảm và ức chế năng thụ thể xuống đi, và do đó, khả năng giảm nồng độ PTH của FGF23 bị mất. PTH thúc đẩy quá trình tiêu xương và việc giải phóng canxi và photphat và tăng biểu hiện của CYP27B1 ở các ống thận nhằm cải thiện duy trì nồng độ canxi huyết thanh bình thường. Việc giải phóng phosphat liên tục và giảm calci huyết động dẫn đến sự gia tăng bệnh và tử vong trong số bệnh nhân suy thận, và cuối cùng, chúng dẫn đến tăng số lượng tuyến cận giáp làm tăng thêm cơ chế của quá trình phát triển. Khi tăng số lượng tuyến cận giáp tử vong và các nút phát triển, có sự mất cân bằng hai thụ thể cảm nhận vitamin D và canxi gây mất điều hòa âm tính số lượng suy thận dẫn đến cơ chế của quá trình phát triển ba.

### XUẤT TRI

Chúng tôi khuyến khích nghiên cứu nên tập trung vào việc quản lý số lượng và phòng ngừa bệnh của quá trình cận giáp. Nồng độ phosphate cao có liên quan đến các biến chứng sinh hóa của quá trình cận giáp phát triển; do đó, giảm nồng độ phosphate trong huyết thanh bằng cách giảm khẩu phần ăn có thể được sử dụng như một chiến lược điều trị. Theo nghiên cứu quản lý tại phòng khám CKD với chế độ kiêng và Nicotinamide cho thấy nồng độ của bệnh CKD giai đoạn 3B – 4 khi sử dụng chế độ kiêng phosphate phát triển nicotinamide, một chất chuyển đổi của phosphate tự nhiên, không giảm đáng kể nồng độ phosphate hoặc FGF23 trong huyết thanh trong 1 năm khi dùng một mình hoặc kết hợp. Do đó, cần có thêm dữ liệu để đánh giá vai trò của chế độ kiêng phosphate điều trị với nồng độ phosphate, FGF23 và PTH trong huyết thanh ở bệnh nhân CKD và phosphate máu bình thường.

Do đó, nghiên cứu chính sẽ là điều trị chế độ kiêng 25 (OH) D. Điều trị này ban đầu có thể được tiếp cận với việc sử dụng các hợp chất không hoạt động, ergocalciferol (vitamin D2) và cholecalciferol (vitamin D3). Ergocalciferol có nguồn gốc tự nhiên và cholecalciferol có nguồn gốc tổng hợp. Sử dụng các hợp chất này sẽ dẫn đến tăng 25 (OH) D, tức là tăng 1,25 (OH) 2D. Điều trị này sau đó sẽ kích thích thụ thể vitamin D trên tuyến cận giáp để ngăn chặn sự xuất hiện PTH. Khi chức năng thận suy giảm, khả năng tổng hợp PTH của các hợp chất này cũng giảm theo. Điều trị bằng ergocalciferol dẫn đến bình thường hóa nồng độ 25 (OH) D trong tuần hoàn với giảm 13% PTH ở bệnh nhân giai đoạn 3. Tuy nhiên, không có sự giảm PTH có ý nghĩa thống kê đối với bệnh nhân giai đoạn 4. Một nghiên cứu khác sử dụng cholecalciferol liều cao trong 12 tuần dẫn đến sự gia tăng giảm nồng độ phosphate ở bệnh nhân 25 (OH) D liều hành với sự giảm nồng độ PTH, so với việc giải quyết trong đó nồng độ 25 (OH) D liều hành với liều điều trị và có 16% tăng PTH. Có vẻ như, khi chức năng thận suy giảm, nồng độ 25 (OH) D cao hơn có thể được yêu cầu để ngăn chặn sự gia tăng PTH. Do đó, nghiên cứu bệnh nhân CKD tử vong trong trường hợp không có tăng calci huyết, có thể điều trị với 1,25 (OH) 2D hoặc một chất ức chế PTH.

## Cơ chế tác dụng của thuốc điều trị bệnh nhân bệnh thận mãn tính

Viết bởi Biên tập viên

Thứ 7, 13 Tháng 1 2021 21:03 - Lần cập nhật cuối Thứ 7, 13 Tháng 1 2021 21:13

Calcitriol là một chất chuyển hóa của vitamin D không chứa cacbon có hoạt tính sinh học được sử dụng trong điều trị bệnh nhân bệnh thận phát triển. Nó làm giảm nồng độ PTH và ngăn ngừa tăng nồng độ canxi máu. Việc kích hoạt các thụ thể vitamin D cũng làm tăng canxi huyết thanh, kích hoạt các thụ thể cảm nhận canxi trong tuyến cận giáp, làm giảm sản xuất PTH nội sinh. Calcitriol thường được bắt đầu khi việc bổ sung vitamin D không còn đủ. Không giống như ergocalciferol và cholecalciferol, calcitriol ngăn chặn PTH bất kể giai đoạn CKD. Hàm lượng của calcitriol bao gồm bổ sung 25 (OH) D huyết thanh không hiệu quả và kích thích CYP24A1 và FGF23, sẽ làm giảm nồng độ 25 (OH) D nội sinh. Ngoài ra, calcitriol và các chất chuyển hóa của vitamin D khác có thể gây tăng calci máu, tăng calci niệu và tăng phosphat máu, có thể dẫn đến vô hiệu hóa mạch máu. Do đó, chúng tôi khuyến cáo nên sử dụng calcitriol như một liệu pháp bắt đầu cho bệnh nhân bệnh thận không thể kiểm soát được bằng ergocalciferol hoặc cholecalciferol với sự theo dõi nồng độ tăng calci huyết thanh và tăng phosphat huyết thanh. Các chất chuyển hóa của vitamin D khác bao gồm doxercalciferol và paricalcitol. Những chất chuyển hóa này cũng làm giảm sản xuất PTH nội sinh giống như calcitriol, có nguy cơ gây ra tăng canxi huyết thanh và tăng phát triển trong máu. Trong nghiên cứu so sánh duy nhất, không có sự khác biệt về sự phát triển của tăng calci huyết thanh và tăng phosphat máu ở ba liều điều trị của vitamin D là sử dụng calcifediol phóng thích kéo dài [25 (OH) D], đã được chứng minh làm tăng hiệu quả của nồng độ 25 (OH) D và 1,25 (OH) 2D lưu hành trong khi giảm mức PTH. Tác dụng này được mong đợi không phụ thuộc vào giai đoạn suy thận, và sự phát triển của tăng calci huyết thanh cũng như những điều kiện đi kèm với bệnh nhân giảm được.

Các lựa chọn khác để điều trị bệnh nhân bệnh thận kháng trị bao gồm thuốc calcimetic (thuốc bắt đầu chuyển hóa canxi lưu hành trong máu), chuyển hóa nội sinh cinacalcet, kích hoạt các thụ thể cảm nhận canxi và tăng cường hiệu quả canxi huyết thanh để giảm sản xuất và giải phóng PTH, dẫn đến giảm nồng độ PTH trong vòng vài giờ. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng điều trị bệnh nhân bệnh thận phát triển bằng thuốc calcimimetics có thể làm giảm sản xuất sinh học các tế bào tuyến cận giáp và sau đó ngăn chặn sự tăng nồng độ tuyến cận giáp (2). Tuy nhiên, calcimetics có thể gây hạ calci huyết thanh và trong bệnh thận mãn tính, có thể dẫn đến tăng phosphat máu. Do đó, calcimetics hiện không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân bệnh thận phát triển và suy thận.

Nếu bệnh nhân bệnh thận không đáp ứng với điều trị nội khoa thì có thể chuyển đến phẫu thuật cắt tuyến cận giáp. Chỉ định phẫu thuật tuyến cận giáp cho bệnh nhân bệnh thận phụ thuộc thích hợp bao gồm mức PTH huyết thanh > 800 pg / ml không chuyển hóa điều trị nội khoa, nồng độ tuyến cận giáp tăng nồng độ có kích thước > 500 mm<sup>3</sup>, hoặc các tuyến có đường kính > 1 cm (11). Điều quan trọng là phải theo dõi bệnh nhân bệnh thận này vì bệnh nhân bệnh thận phát triển có thể trở lại do chức năng của mô còn lại hoặc mô được cấy ghép tiếp theo hoạt động nội sinh. Những lợi ích tiềm năng của việc cắt bỏ tuyến cận giáp bao gồm giảm nguy cơ gãy xương, tăng mật độ khoáng chất của xương, cải thiện tình trạng ngứa ngáy và chất lượng cuộc sống (2,11). phosphat huyết thanh với calcitriol và paricalcitol.

Bệnh nhân này đã được điều trị bằng calcifediol phóng thích kéo dài 30 mg trong 6 tháng. Các

## Công dụng của vitamin D trong bệnh nhân bệnh thận mạn

Viết bởi Biên tập viên

Thứ 7, 13 Tháng 1 2021 21:03 - Lần cập nhật cuối Thứ 7, 13 Tháng 1 2021 21:13

---

xét nghiệm máu đã cho kết quả creatinin 2,8 mg / dl với canxi là 9,6 mg / dl, phosphate là 4,0 mg / dl, albumin là 3,9 g / dl, PTH là 144 pg / ml và vitamin D là 68 ng / ml.

### KẾT LUẬN

Công dụng của vitamin D phát quan trọng là phòng ngừa tiến triển của bệnh nhân CKD để ngăn ngừa bệnh xương do mất canxi và duy trì sự toàn vẹn của máu. Ban đầu, điều trị với vitamin D hoặc ergocalciferol hoặc cholecalciferol, dù các liệu pháp này thường không làm giảm hiệu quả PTH trong các giai đoạn sau của CKD. Nếu tình trạng vitamin D vẫn còn, có thể phải dùng thêm calcifediol phóng thích kéo dài. Nếu PTH vẫn tăng sau khi 25 (OH) D được điều chỉnh, có thể thêm thuốc chống vitamin D như các thuốc theo dõi chặt chẽ khả năng tăng calci huyết và tăng phosphat máu. Nếu không thành công trong việc điều trị với vitamin D hoặc công dụng của vitamin D, cần suy nghĩ về việc thay thế. Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo đánh giá kết quả lâm sàng, chứng minh rằng gây xương, bệnh tim mạch và tử vong, là cần thiết để xác định phác đồ điều trị tốt nhất cho công dụng của vitamin D phát trong bệnh thận mạn.

Nguồn: Clinical Journal of the American Society of Nephrology, July 2020, 15 (7) 1041-1043;  
DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.1341119>