Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

LIỆU PHÁP LỢI TIỂU

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa các thuốc lợi tiểu và sinh lý hình thành nước tiểu.

2. Phân loại được các nhóm thuốc lợi tiểu chính, các cơ chế và nơi tác dụng của chúng.

3. Trình bày được các chỉ định và chống chỉ định của các thuốc lợi tiểu.

4. Trình bày được các tác dụng phụ và tai biến khi dùng thuốc lợi tiểu.

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Lợi tiểu là những thuốc có khả năng làm tăng sự đào thải nước ở thận và các chất khác trong nước tiểu chủ yếu là muối Natri. Điều trị lợi tiểu nhằm mục đích giảm phù ở mọi khu vực trong đó quan trọng nhất là khoang nội mạch, gây hạ huyết áp, giảm áp lực ở một số phủ tạng.

2. Quá trình hình thành nước tiểu

Sự hình thành nước tiểu sau cùng ở bàng quang là kết quả của một quá trình lọc ở cầu thận, tái hấp thu và bài tiết ở ống thận.

2.1. Lọc ở cầu thận

Bình thường máu đến tất cả các cầu thận ở người lớn là 1200-1300ml/phút, tức là khoảng 1800 lít/24 giờ và sau khi qua cầu thận, 1/10 số lượng máu này được lọc ra thành dịch lọc cầu thận hay còn gọi là nước tiểu nguyên thuỷ (gần bằng 180lít/24 giờ). Thành phần của nước tiểu nguyên thuỷ gần giống như trong huyết tương, chỉ khác là không có một số chất có trọng lượng phân tử lớn như protein và lipid. Lọc ở cầu thận là một hiện tượng thụ động phụ thuộc vào áp lực máu và áp lực thủy tỉnh ở nang Baoman.

2.2. Hiện tượng tái hấp thu, bài tiết ở ống thận

- Ống lượn gần: gần 50-85% Natri và gần toàn bộ Kali được tái hấp thu theo cơ chế chủ động mà năng lượng được cung cấp bởi ATPase. Nước được tái hấp thu thụ động theo Natri nên nước tiểu ở đây đẳng trương.

- Quai Henlé: sự tái hấp thu rõ nét hơn. Nước tiểu ở nhánh xuống quai Henlé tăng áp lực thẩm thấu do sự tái hấp thu nước ở đoạn này nhiều hơn tái hấp thu Natri, vì vậy nước tiểu ở đây ưu trương, nhất là ở đỉnh quai Henlé. Ở nhánh lên của quai Henlé tái hấp thu Natri mạnh nên nước tiểu lại nhược trương.

- Ở ống lượn xa: có sự tái hấp thu Na^+, Cl- và Bicarbonate. Sự tái hấp thu qua trao đổi với ion H+ (được giải phóng từ tế bào ống thận dưới tác động của men anhydrase carbonique) và qua trao đổi với K+ (vai trò của aldostérone).

Một cách khái quát, sự tái hấp thu Na^+ chịu ảnh hưởng của

- Điều kiện huyết động tại chỗ và tuần hoàn chung: nếu giảm dòng huyết tương ở thận gây nên ứ Na^+.

- Nội tiết tố: aldostérone, ADH.

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

II. PHÂN LOẠI CÁC THUỐC LỢI TIỂU

Có nhiều cách phân loại các nhóm thuốc lợi tiểu theo vị trí tác dụng, cơ chế tác dụng, cấu trúc hoá học,... dưới đây, chúng tôi giới thiệu cách chia các thuốc lợi tiểu ra 4 nhóm dựa theo vị trí tác dụng

1. Nhóm lợi tiểu gần *(diurétiques proximaux)*: là nhóm có tác dụng ức chế men Anhydrase Carbonique (Acétazolamide) và các thuốc lợi tiểu thẩm thấu (Mannitol).

Nhóm lợi tiểu này không dùng để điều trị các tình trạng phù do nguyên nhân từ thận và không dùng để điều trị tăng huyết áp.

2. Nhóm lợi tiểu quai: Furosemide (Lasilix) Bumetamide (Burinex) Pietamide (Eurélix), acide Étacrynic, nhóm này có tác dụng ức chế tái hấp thu Natri ở nhánh lên của quai Henlé.

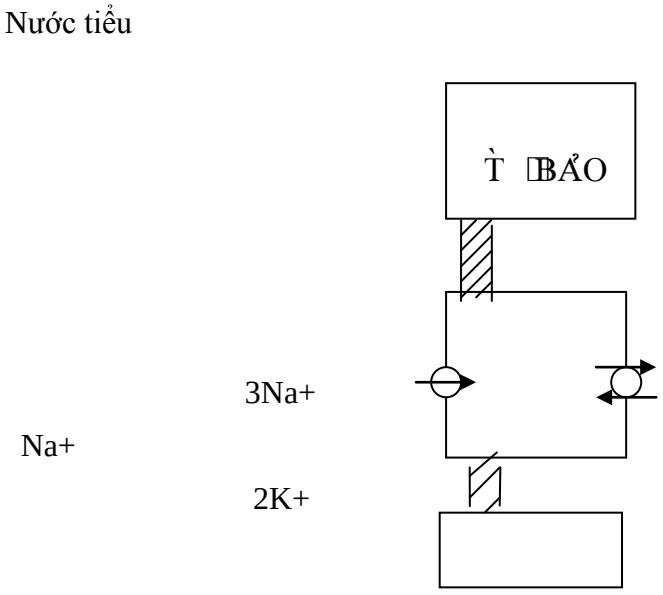
3. Nhóm lợi tiểu Thiazides: là những dẫn xuất của Benzothiazide và những lợi tiểu nhóm Sulfamide: Hydrochrothiazide (Esidrex), Chlortalidone (Hygroton), Indapamide (Fludex). Nhóm này có tác dụng ức chế tái hấp thu Natri trên phần đầu (phần gần) của ống lượn xa.

4. Lợi tiểu của ống góp: gồm các thuốc: Triamtérène (Teriam), Amiloride (Modamide) và các thuốc kháng Aldosterone (Aldactone) chúng có tác dụng chung là đối kháng sự trao đổi Natri/Kali

III. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CÁC THUỐC LỢI TIỂU

1. Cơ chế hấp thụ Natri

Tất cả các tế bào vận chuyển Na đều có bơm phụ thuộc Na/K ATPase trên màng. Các bơm này đóng vai trò chủ đạo trong vận chuyển Na. Tác dụng của chúng được tóm tắt trong sơ đồ sau



Hình 1. Cơ chế tái hấp thu Na trong ống thận

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Quá trình tái hấp thu Na gồm 2 bước

-Na đi vào tế bào thông qua 1 kênh có ở trên màng tế bào phía trên đầu.

-Vận chuyển Na xuyên qua màng phía đáy nhờ bơm Na/K ATPase.

2. Cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu quai

- NaCl được lọc ở trong lòng ống thận đi vào các tế bào nhánh lên quai Henle qua trung gian 1 chất tải đồng vận Na- K - 2 Cl nằm ở màng phía đầu của tế bào. Năng lượng cho việc vận chuyển này được cung cấp bởi Gradient điện thế thích hợp của Na (ngoài độ thấp của nội bào, điện tích âm của tế bào).

- Các lợi tiểu quai ức chế trực tiếp sự tái hấp thu của Na, K, Cl, nhờ tranh chấp với vị trí Cl của chất tải, các thuốc nhóm này cho phép thải 20-25% lượng Na được lọc (trong ống thận). Các thuốc lợi tiểu này đồng thời có 1 tác dụng lên đào thải Canxi (ức chế tái hấp thu Nacl đua đến ức chế tái hấp thu Calci)

3. Cơ chế tác dụng của lợi tiểu nhóm Thiazide

- Ở ống lượn xa, Na đi vào tế bào nhờ vào chất tải NaCl nằm ở tế bào phía đầu.

- Các chất Thiazide ức chế trực tiếp tái hấp thu của NaCl bằng cách tranh chấp vị trí Cl của chất tải, chúng kích thích 1 cách gián tiếp lên sự tái hấp thu Ca.

- Tác dụng của của nhóm thuốc này thường yếu, chỉ cho phép đào thải 5- 10% lượng Na được lọc (trong ống thận)

4. Cơ chế tác dụng của lợi tiểu giữ Kali

Liên quan đến phần vỏ của ống góp.

- Na đi vào tế bào qua kênh Na biểu mô trên màng tế bào. Năng lượng được cung cấp bởi Gradient của Na. Sau đó Na được bài tiết phía màng ở đáy của tế bào thông qua 1 bơm phụ thuộc Na- K- ATPase.

- Aldosterone làm tăng số lượng kênh Na và số lượng các bơm phụ thuộc Na-K-ATPase.

- Các thuốc lợi tiểu giữ Kali (như Amiloride) ức chế trực tiếp các kênh Na trong khi Spironolactone đối kháng với tác dụng của Aldosterone.

- Tác dụng thải Na của nhóm thuốc này thấp, cho phép bài tiết 1-3% lượng Na được lọc (trong ống thận)

5. Cơ chế tác dụng nhóm lợi tiểu gần

- Mannitol lợi tiểu theo cơ chế thẩm thấu.

- Acetazolamid ức chế ở ống lượn gần và cả ống lượn xa men anhydrase carbonique theo phản ứng:

$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\alpha} H_2CO_3 \xrightleftharpoons{\beta} H^+ + HCO_3^-$$

α: cần anhydrase carbonique

β: không cần anhydrase carbonique

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

IV. CHỈ ĐỊNH CỦA CÁC THUỐC LỢI TIỂU

1. Các bệnh tim mạch

1.1. Phù phổi cấp: chỉ định thuốc lợi tiểu ở bệnh lý này là các loại lợi tiểu nhanh, mạnh (như Furosémid).

1.2. Suy tim toàn bộ, suy tim phải với phù nề và tràn dịch.

1.3. Tăng huyết áp: nhất là tăng huyết áp ở người lớn tuổi, thuốc lợi tiểu được chọn lựa là các lợi tiểu họ Thiazid, lưu ý khi phối hợp thuốc lợi tiểu với các nhóm thuốc khác gây hạ huyết áp sẽ tăng hiệu quả lên rất nhiều.

1.4. Viêm màng ngoài tim cấp và mạn.

2. Nội tiết, sản khoa và các bệnh dinh dưỡng

2.1. Đái tháo nhạt: có chỉ định sử dụng các thuốc lợi tiểu muối.

2.2. Hội chứng phù chu kỳ vô căn (hội chứng Mach) với triệu chứng tăng đột ngột trọng lượng trong thời kỳ kinh nguyệt như nhức đầu, thay đổi tính tình, táo bón. Trong hội chứng này thường gặp tăng aldostérone thứ phát nên loại Spironolactone và Triamtérène là có chỉ định tốt.

2.3. Nhiễm độc thai nghén có phối hợp hoặc không có với tăng huyết áp: khi sử dụng lợi tiểu cần lưu ý có thể gây nhiễm độc với thai nhi và ngay cả cho người mẹ nhất là các nhóm thiazid.

2.*4. Tăng canxi niệu vô căn phối hợp với sỏi tiết niệu*. Tăng canxi niệu được giảm bởi một số thiazid như hydrofluméthiazide (Léodrine) và Benzothiazide (Fovane).

3. Bệnh lý gan

Phù, cổ trướng do xơ gan và trong một số bệnh viêm gan bán cấp.

4. Các bệnh lý thận

Trong viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mạn tính, suy thận cấp, suy thận mạn.

Đối với hội chứng thận hư điều trị thuốc lợi tiểu phải cẩn thận vì có thể làm giảm thêm thể tích máu gây suy thận cấp chức năng.

Nhìn chung, đối với nhóm bệnh lí thận, thuốc lợi tiểu nhóm Furosémid có chỉ định rộng rãi vì ít độc và tác dụng nhanh, mạnh nhất là chỉ trong suy thận cấp. Khi suy thận có tăng Kali máu thì lợi tiểu "tiết kiệm Kali" là chống chỉ định.

5. Bệnh phổi: Tâm phế cấp, tâm phế mạn có kèm suy tim phải.

6. Phù với tăng tiết dịch do ung thư

V. LIỀU LƯỢNG CÁC THUỐC LỢI TIỂU CHÍNH

1. Lợi tiểu thủy ngân

Vì nhóm này gây nhiều tai biến nên ngày nay ít dùng. Chỉ còn những dẫn xuất của thủy ngân hữu cơ là còn dùng như Novurit (Mecuropylline) ống 0,3g, liều dùng 1/2 đến 2 ống/ngày.

2. Loại ức chế men anhydrase carbonique

Acetazolamid (Diamox, dạng viên 125mg, 250mg, 500mg: liều lượng 250mg-500mg/ngày.

Dichlorophenamide (DARANIDE), viên 50mg, liều lượng 200mg/ngày.

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

Các thuốc trong nhóm này thường được sử dụng để điều chỉnh rối loạn toan kiềm trong suy hô hấp mạn, làm giảm áp lực nhãn cầu của bệnh Tăng nhãn áp (Glaucome), trong bệnh động kinh.

3. Loại thuốc lợi tiểu muối: Là nhóm thuốc tăng đào thải Natri, Kali. Là một trong những nhóm thuốc được sử dụng với mục đích lợi tiểu nhiều nhất hiện nay, gồm:

3.1. Các Thiazides: là loại sulfamide lợi tiểu vì trong cấu trúc của chúng có gốc sulfonamide. Trong nhóm thuốc này có nhiều biệt dược, chỉ kể tên một số thường dùng:

- Chlorothiazide (Diuril) viên 0,5mg, liều lượng 1-2viên/ngày

- Hydrochlorothiazide (Hypothiazide) viên 25mg, liều lượng 2-3viên/ngày. Là loại thuốc thường được dùng trong điều trị tăng huyết áp.

- Clopamid (Brinaldix) viên 20mg, liều lượng 1-2viên/ngày

3.2. Các thuốc nhóm lợi tiểu quai (quai Henlé: bao gồm:

- Furosemide (Lasix - Lasilix) viên 40mg, ống 20mg: là thuốc có chỉ định khá rộng rãi vì tác dụng nhanh (uống sau 45 phút, tiêm tĩnh mạch sau 10 phút) và mạnh.

- Acid Étacrynique (Edecrine) viên 50mg, ống 50mg. Với đường dùng tĩnh mạch, thuốc có tác dụng nhanh sau 1/2 giờ tiêm và kéo dài 6-8 giờ.

4. Spironolactone

Đơn thuần như Aldactone viên 50mg, liều lượng 2-6viên/ngày. Liều duy trì 2 viên/ngày. Spironolactone phối hợp với Thiazide như Aldactazine (Spironolactone 25mg + Altizide 15mg) liều lượng 3-4 viên/ngày, liều duy trì 1-2 viên.

Cần lưu ý hiệu quả ức chế aldostérone kéo dài nhiều ngày sau khi ngưng thuốc cho nên có thể gây tai biến nặng nề do mất nước nếu liệu trình không chấm dứt đúng lúc.

5. Triamtérène

Đơn thuần như Teriam viên 100mg, liều tấn công 2-3 viên/ngày, liều duy trì 1 viên trong ngày hoặc 2 ngày.

Triamtérène phối hợp với Thiazide như cyclotériam (triamtérène 150mg + cyclothiazide 3mg)

6. Amiloride

Cũng là loại lợi tiểu giữ Kali biệt dược Modamide viên 5mg, liều lượng 1-4viên/ngày.

7. Các nhóm thuốc khác có tác dụng gây lợi tiểu

7.1. Các Corticoides: Thường có khả năng gây lợi tiểu sau 3-4 ngày điều trị, ban đầu là lợi tiểu đơn thuần tiếp theo là lợi tiểu thẩm thấu với bài tiết Kali và Natri có thể gây giảm Kali đáng kể.

7.2. Lợi tiểu thẩm thấu

- Mannitol 10-20% x 500-1000ml chuyền tĩnh mạch trong 24 giờ, có thể phối hợp với một thuốc lợi tiểu muối hoặc kháng aldostérone. Thường chỉ định trong phù não, thiểu vô niệu sau phẫu thuật, ngộ độc nặng đề đào thải độc chất nhất là thuốc Barbiturate.

Chống chỉ định trong suy tim, suy gan, suy thận mạn tính nặng.

VI. TÁC DỤNG PHỤ, TAI BIẾN CHUNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

1. Tai biến dị ứng và nhiễm độc

http://vietnam12h.com

Công ty Hóa Chất Xây Dựng Phương Nam

1.1. Nổi mẫn da, nôn oẹ, đầy bụng: thường gặp do các thuốc lợi tiểu Thiazide có gốc Sulfonamide.

1.2. Viêm gan do thuốc.

1.3. Điếc: thường do các thuốc lợi tiểu quai: Étacrynique, Furosemide.

1.4. Những tác dụng về nội tiết: do Spironolactone.

2. Các rối loạn về nước điện giải

- Kiềm chuyển hóa với mất Kali: gặp trong phần lớn các thuốc lợi tiểu trừ Spironolactone, Triamtérène.

- Giảm Kali máu biểu hiện bằng mệt mỏi, co cứng cơ, yếu cơ, có thể dẫn đến hội chứng giả liệt, táo bón và gây các rối loạn về điện tâm đồ, các biến chứng này có thể dự phòng bằng cho thêm Kali uống nhất là trong điều trị suy tim, cổ trướng do xơ gan...

- Tăng Kali máu có thể gặp khi dùng kéo dài các loại lợi tiểu kháng Aldostérone như Spironolactone, Triamtérène. Không bao giờ phối hợp hai loại này cùng lúc.

- Mất muối, mất nước ngoại bào trầm trọng và giảm thể tích máu cấp khi dùng các thuốc lợi tiểu nhất là khi dùng các loaüi lợi tiểu mạnh lên quai Henlé như Furosemide, Acide Étacrynique. Trong trường hợp giảm thể tích máu nặng cần hồi phục lại thể tích máu bằng dịch truyền đẳng trương (NaCl 9o/oo, Glucose 5%), bằng huyết tương.

- Mất nước nội bào: thường xảy ra sau khi dùng các loại lợi tiểu thẩm thấu kéo dài (Manitol ưu trương) nguy cơ dẫn đến rối loạn tri giác và hôn mê với tiên lượng trầm trọng nếu không điều trị kịp thời.

- Nhược trương huyết tương: xảy ra khi điều trị thuốc lợi tiểu mà kiêng muối nghiêm ngặt nhưng lại không hạn chế nước thường gặp ở những bệnh nhân suy tim, xơ gan; biểu hiện với triệu chứng phù, rối loạn tri giác, đôi khi lên cơn co giật.

3. Các rối loạn về chuyển hóa

- Tác dụng tăng đường huyết của các loại lợi tiểu có gốc Sulfonamide: do hạ Kali máu và do rối loạn giải phóng Insuline của tế bào béta tụy. Thuốc có thể làm nặng hơn bệnh đái tháo đường, gây ra đái tháo đường ở những người đái tháo đường tiềm tàng, gây rối loạn dung nạp Glucoza khi sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài.

- Tăng Acid uric máu: gây ra những cơn Goutte khi sử dụng thuốc lợi tiểu muối, thuốc lợi tiểu quai. Ngược lại Triamtérène làm tăng đào thải Acid uric niệu.

4. Tóm tắt các chống chỉ định

- Trong suy tim không dùng các loại lợi tiểu thẩm thấu

- Trong cổ trướng do xơ gan không dùng loại thủy ngân và Acetazolamide.

- Trong đái tháo đường không dùng loại lợi tiểu muối và Acetazolamide.

- Trong suy thận không dùng lợi tiểu thủy ngân và muối.

- Nếu có tăng Kali máu không dùng Spironolactone. Triamtérène.

http://vietnam12h.com