

THÔNG TIN THUỐC

(V/v Cung cấp thông tin thuốc theo nguồn <http://canhgiacduoc.org.vn>)

Kính gửi: Các khoa, phòng

Khoa Dược – TTT – VTYT xin gửi đến quý đồng nghiệp thông tin về:
**TƯƠNG TÁC GIỮA SPIRONOLACTON VÀ CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN
HỆ RENIN – ANGIOTENSIN: QUẢN LÝ NGUY CƠ TRONG THỰC HÀNH
LÂM SÀNG**

Tăng kali máu được xác định khi nồng độ kali máu $\geq 5,0$ mmol/L. Nồng độ kali máu $> 7,0$ mmol/L cần xử trí cấp cứu y khoa ngay do nguy cơ ngừng tim. Thuốc là một trong các nguyên nhân chính làm tăng nồng độ kali máu, với cơ chế rất đa dạng như giảm thải trừ kali qua thận, thay đổi vận chuyển kali qua màng hoặc do bổ sung kali.... Việc sử dụng đồng thời các thuốc này làm tăng nguy cơ tăng kali máu trên bệnh nhân. Tuy nhiên, trong một số trường hợp bệnh lý như suy tim, việc phối hợp các thuốc cùng có nguy cơ gây tăng kali máu, bao gồm spironolacton và các thuốc tác động trên hệ renin - angiotensin (thuốc ức chế men chuyển - ACEi hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin - ARB) lại nằm trong hướng dẫn điều trị và được sử dụng phổ biến trên lâm sàng do lợi ích đem lại cho người bệnh. Vì vậy, trên các đối tượng này, việc tăng cường giám sát kali và chức năng thận trong quá trình sử dụng thuốc đóng vai trò quan trọng để dự phòng các hậu quả bất lợi do tăng kali máu gây ra.

Bằng chứng từ y văn

Spironolacton được khuyến cáo kết hợp với ACEi/ARB ở bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm do cải thiện tỷ lệ tử vong và giảm nguy cơ nhập viện do suy tim. Khuyến cáo này được đưa ra dựa trên kết quả từ một thử nghiệm lâm sàng lớn đánh giá hiệu quả của spironolacton (nghiên cứu Randomised Aldactone Evaluation Study - RALES) trên bệnh nhân suy tim phân độ III hoặc IV theo thang phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA). Nghiên cứu này cho thấy, khi phối hợp với phác đồ nền sử dụng ACEi, spironolacton giúp giảm 30% nguy cơ tử vong do diễn tiến của suy tim hoặc đột tử có nguyên nhân liên quan đến tim mạch so với placebo. Tỷ lệ nhập viện do tình trạng xấu đi của suy tim cũng giảm 35% ở nhóm sử dụng spironolacton so với nhóm sử dụng placebo. Thêm vào đó, ở nhóm spironolacton, các triệu chứng suy tim cũng cải thiện rõ rệt hơn. Trong nghiên cứu RALES, tỷ lệ tăng kali máu nghiêm trọng (nồng độ kali máu ≥ 6 mmol/L) tương đối thấp (1% ở nhóm chứng so với 2% ở nhóm dùng spironolacton, $p = 0,42$).

Tuy nhiên, con số thực tế của tình trạng tăng kali máu trong thực hành đáng quan ngại hơn rất nhiều. Một nghiên cứu tại Mỹ và Canada sau đó đã cho thấy, sau công bố của thử nghiệm RALES, tỷ lệ sử dụng spironolacton tăng đột biến, kéo theo tỷ lệ nhập viện do tăng kali máu tăng từ 2,4/1000 năm 1994 lên 11,0/1000 bệnh nhân năm 2001 ($p < 0,001$). Sự tăng này cũng có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong, từ 0,3 lên 2/1000 bệnh nhân ($p < 0,001$). Đáng chú ý, trong cùng giai đoạn, tỷ lệ nhập viện do suy tim cũng như tử vong do mọi nguyên nhân đều không giảm. Kết quả này ghi nhận trên nhóm bệnh nhân cao tuổi, sử dụng spironolacton liều trung bình là 25 mg/ngày, đang điều trị bằng ACEi trước đó có nhập viện hoặc không nhập viện do suy tim. Một nghiên cứu bệnh - chứng sử dụng dữ liệu

bảo hiểm y tế tại Đức cũng cho thấy nguy cơ tăng kali máu khi phối hợp spironolacton và ACEi/ARB nặng nề hơn rất nhiều so với trong các thử nghiệm lâm sàng. Theo đó, nguy cơ tăng kali máu tăng rõ rệt ở bệnh nhân suy tim có sử dụng spironolacton so với người không sử dụng spironolacton, với tỷ suất chênh (OR) = 13,59 (95%CI: 11,63 - 15,88). Con số này là 11,05 (95%CI: 9,13-13,36) ở nhóm khi có thông tin về phân độ suy tim theo NYHA. Đặc biệt, nguy cơ này tăng lên ở người trên 70 tuổi và sử dụng ngắn hạn spironolacton. Ở Anh, từ tháng 1/1998 đến tháng 12/2015 ghi nhận 70 báo cáo ADR về tăng kali máu ở bệnh nhân sử dụng đồng thời spironolacton và ACEi hoặc ARB, trong đó, 3 trường hợp tử vong. Trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong năm 2022 cũng ghi nhận 2 trường hợp tăng kali máu trên bệnh nhân sử dụng phối hợp spironolacton và ACEi/ARB, với mức tăng kali máu lần lượt là 5,9 mmol/L và 7,2 mmol/L.

Biện pháp quản lý tương tác thuốc

Rõ ràng, phối hợp spironolacton và ACEi/ARB đem lại nhiều lợi ích cho người bệnh nhưng cũng tiềm ẩn nguy cơ tăng kali máu nguy hiểm của phối hợp này. Việc tăng cường giám sát kali máu, chức năng thận và kiểm soát các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân đóng vai trò quan trọng. Trong đó, các yếu tố thuộc về bệnh nhân gây tăng kali máu cần lưu ý bao gồm: tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường, giảm thể tích tuần hoàn và đặc biệt là suy thận nặng (creatinine huyết thanh > 221 μ mol/L (> 2,5 mg/dL) hoặc có mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m²).

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp gần đây tổng hợp 20 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) về phối hợp ACEi/ARB với spironolacton đã cho thấy, việc sử dụng spironolacton với ACEi/ARB làm tăng kali máu khoảng 0,2 mmol/L (95%CI: 0,12 - 0,26) so với nhóm sử dụng ACEi/ARB đơn độc. Tuy nhiên, một số bệnh nhân trong các RCT xuất hiện tăng kali máu \geq 5,5 mmol/L bị rút khỏi thử nghiệm, từ đó, thông tin không được đưa vào nghiên cứu gốc cũng như nghiên cứu tổng quan, dẫn đến hạn chế trong kết quả phân tích gộp ở trên. Vì vậy, mặc dù mức tăng của nồng độ kali máu được báo cáo chỉ ở mức vừa phải nhưng nồng độ kali máu và chức năng thận của bệnh nhân vẫn cần được theo dõi thường xuyên, đặc biệt khi bắt đầu phối hợp các thuốc.

Về liều dùng của spironolacton, ở bệnh nhân cần thận trọng về chức năng thận và nguy cơ tăng kali máu nên được khởi đầu với liều thấp của spironolacton (12,5 mg). Trong trường hợp phối hợp với các thuốc ACEi hoặc ARB, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả của spironolacton. Theo một số chuyên gia, để hạn chế nguy cơ tăng kali máu nặng, mức liều của spironolacton chỉ nên giới hạn ở 25 mg/ngày. Đặc biệt, trên bệnh nhân suy tim đang sử dụng phối hợp spironolacton và ACEi/ARB nên tránh sử dụng thêm các thuốc khác có cùng nguy cơ gây tăng kali máu (ví dụ: bổ sung kali clorid, thuốc lợi tiểu giữ kali như amilorid, thuốc chống viêm không steroid, trimethoprim...).

Tóm lại, mặc dù phối hợp spironolacton và ACEi/ARB được sử dụng phổ biến trong điều trị suy tim nhưng vẫn cần đánh giá cẩn thận các yếu tố nguy cơ (tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường, giảm thể tích tuần hoàn, suy thận nặng) và theo dõi chặt chẽ kali máu cũng như chức năng thận của bệnh nhân để hạn chế hậu quả bất lợi do tương tác này gây ra.

Nguồn: <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/273>

DUYỆT LÃNH ĐẠO



BS CKII. Nguyễn Văn Ninh

P.KHN

BS. CKII. Lâm Hoàng Thống

TỔ THÔNG TIN

DS. Võ Thanh Huyền