

TƯƠNG TÁC GIỮA SPIRONOLACTON VÀ THUỐC ỨC CHẾ HỆ RENIN-ANGIOTENSIN TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM: NGUY CƠ TĂNG KALI MÁU ĐE ĐỌA TÍNH MẠNG

Trần Thúy Ngân

Tương tác thuốc là một vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng. Bệnh nhân tim mạch có khả năng gặp tương tác thuốc cao và nhạy cảm với hậu quả của tương tác thuốc do đa số bệnh nhân đều cao tuổi và được điều trị bằng nhiều loại thuốc [1]. Một khảo sát trên 165 bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch của một bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh cho thấy 70,3% số bệnh án đưa vào khảo sát có tương tác liên quan đến 45 cặp tương tác thuốc - thuốc khác nhau. Số tương tác có ý nghĩa lâm sàng chiếm 58,5% tổng số bệnh án; trong đó, một trong những cặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng đáng chú ý là tương tác giữa spironolacton và thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin [2]. Đây là tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học dẫn đến hậu quả tăng kali máu với mức độ tương tác nghiêm trọng và thời gian tiềm tàng xuất hiện chậm [3].

Spironolacton được chỉ định trong điều trị suy tim sung huyết. Thuốc ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa làm tăng thải trừ natri và làm giảm bài tiết kali gây tăng kali máu. Các thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin là thuốc quan trọng cho bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim. Các thuốc này cũng làm giảm bài tiết aldosteron, từ đó gây tăng kali máu [4], [5]. Ngoài ra, những bệnh nhân cần điều trị bằng các thuốc này thường có sẵn các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm suy thận, đái tháo đường, giảm khối lượng tuần hoàn (gây suy giảm chức năng thận, từ đó dẫn đến tăng kali máu), ... Tỷ lệ tăng kali máu ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1 là 1/1000-1/100 [4].

Một tổng kết tại Anh trong giai đoạn từ tháng 01/1998 đến tháng 12/2015 đã ghi nhận 82 báo cáo rối loạn kali máu trên bệnh nhân sử dụng phối hợp spironolacton cùng một thuốc ức chế men chuyển (63 báo cáo) hoặc chẹn thụ thể AT1 (25 báo cáo); trong đó có 70 trường hợp có mô tả tăng kali máu. Tổng kết này cũng ghi nhận 3 trường hợp bệnh nhân tử vong có sử dụng phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển. Số báo cáo ghi nhận biến cố liên quan đến việc sử dụng đồng thời spironolacton và thuốc ức chế men chuyển bắt đầu tăng từ năm 1999, đạt đỉnh trong giai đoạn 2001-2005 và tăng trở lại trong

vòng 2 năm gần đây (2014-2015). Sự tăng trở lại gần đây số lượng các báo cáo liên quan đến phối hợp spironolacton và 2 thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin được cho là liên quan đến gia tăng tỷ lệ sử dụng phối hợp thuốc này sau khi Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đưa ra khuyến cáo năm 2014 về việc hạn chế phối hợp các thuốc cùng tác dụng trên hệ renin-angiotensin. Khuyến cáo của EMA được đưa ra sau khi rà soát dữ liệu từ một số nghiên cứu lớn trên những bệnh nhân tim mạch hoặc đái tháo đường typ 2 cho thấy việc phối hợp thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận hoặc hạ huyết áp so với sử dụng từng thuốc đơn độc. Mặt khác, lợi ích của phối hợp thuốc này chỉ vượt trội so với nguy cơ trên nhóm bệnh nhân suy tim trong trường hợp không có liệu pháp thay thế. Ngoài ra, số lượng các báo cáo liên quan đến phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 tăng lên cũng được cho là do cán bộ y tế đã quan tâm biết đến nhiều hơn, từ đó tăng tỷ lệ báo cáo về tương tác thuốc này [4], [6].

Để giảm thiểu nguy cơ tăng kali máu do tương tác giữa spironolacton và thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1, cán bộ y tế cần lưu ý:

- Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu trên bệnh nhân suy tim bao gồm suy giảm chức năng thận, tuổi cao, mắc kèm đái tháo đường và sử dụng liều spironolacton >25 mg/ngày.

- Thận trọng cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin trong điều trị suy tim do nguy cơ tăng kali máu nghiêm trọng, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận và khi liều dùng spironolacton vượt quá 25 mg/ngày.

- Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp spironolacton và thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1, cần dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả.

- Thường xuyên theo dõi nồng độ kali máu và chức năng thận của bệnh nhân.

- Khi xảy ra tăng kali máu, việc ngừng tạm thời một thuốc có thể có hiệu quả giúp giảm kali. Nếu nồng độ kali vẫn cao trên 5,5 mmol/l, nên ngừng tất cả các thuốc có khả năng gây

tăng K⁺.

- Đặc biệt chú ý trên bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền tim, việc tăng nhẹ kali máu ở những bệnh nhân này cũng có thể gây ngừng tim.
- Tăng cường báo cáo các phản ứng có hại

tăng kali máu liên quan đến spironolacton, thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể AT1 và phối hợp các thuốc này cho Trung tâm Quốc gia/Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc [4], [7], [8], [9].

Tài liệu tham khảo:

1. Opie LH (2000), "Adverse cardiovascular drug interactions", *Current Problems in Cardiology*, 25:622-676.
2. Nguyễn Hoàng Anh và cộng sự (2012), "Đánh giá tương tác thuốc bất lợi trên bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang", *Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc*, 3(3):90-94.
3. Truven Health Analytics, Micromedex 2.0, <https://www.micromedexsolutions.com/>, accessed on 10 March 2016.
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Drug Safety Update, "Spironolacton and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia", 17 February 2016.
5. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXBY học, Hà Nội.
6. European Medicines Agency (EMA), Renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents, "Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS)", 23 May 2014.
7. Pharmaceutical Press, Stockley's Drug Interactions [online], <http://www.medicinescomplete.com>, accessed on 10 March 2016.
8. Biff F. Palmer, M.D (2004), Current Concepts, "Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system", *The New England Journal of Medicine*, 351:585-592.
9. Akshay Desai, MD, MPH (2008), Editorial, "Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system balancing risk and benefit". *Circulation*, 118:1609-1611.