

Hiệu quả điều trị hạ Natri máu của Tolvaptan trên bệnh nhân suy tim

Huỳnh Lê Trọng Tường, Phạm Thanh Phong, Trần Diệu Hiền

Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Suy tim là một vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn và là gánh nặng y tế cho xã hội. Tình trạng giảm Natri máu là một trong các yếu tố chính dự đoán khả năng tái nhập viện của bệnh nhân suy tim sung huyết [1]. Điều trị tối ưu tình trạng hạ Natri máu giúp giảm những biến cố, tỷ lệ tử vong và chi phí chăm sóc ở bệnh nhân suy tim sung huyết [2, 3]. Tolvaptan là một chất đối kháng thụ thể V_2 vasopressin, có tác dụng làm giảm đáng kể trọng lượng cơ thể và phù nề, đồng thời làm tăng nồng độ Natri trong huyết thanh mà không dẫn đến mất cân bằng điện giải hoặc xấu đi chức năng thận [4, 5].

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị hạ Natri máu của Tolvaptan trên bệnh nhân suy tim.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang tiến cứu quan sát 62 bệnh nhân suy tim hạ Natri máu <125 mmol/L không cải thiện với các thuốc điều trị suy tim chuẩn như: ức chế men chuyển, ức chế thụ thể Angiotensin II, lợi tiểu quai, kháng aldosterol, digoxin, ức chế beta, ... nhập viện tại Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2019.

Kết quả: Sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan 15mg, mức Natri máu trung bình từ $119 \pm 3,2$ mmol/L tăng lên $139 \pm 3,0$ mmol/L ($p=0.001$), số ngày trung bình để Natri máu đạt mức bình thường là 03 ngày, cân nặng và mức độ suy tim NYHA giảm có ý nghĩa với $p=0,03$ và $p=0,02$.

Kết luận: Tolvaptan có hiệu quả trong điều trị hạ natri máu, làm giảm cân nặng và giảm mức độ suy tim NYHA có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân suy tim nhập viện.

Từ khóa: Tolvaptan, hạ Natri máu, suy tim nhập viện.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn và là gánh nặng y tế cho xã hội. Bệnh nhân suy tim thường nhập viện với tình trạng sung huyết, quá tải khối lượng và quá tải tuần hoàn, trong đó tỷ lệ hạ Natri máu chiếm 8 – 27%. Tình trạng giảm Natri máu là một trong các yếu tố chính dự đoán khả năng tái nhập viện của bệnh nhân suy tim sung huyết [1]. Điều trị tối ưu tình trạng hạ Natri máu giúp giảm những biến cố, tỷ lệ tử vong và chi phí chăm sóc ở bệnh nhân suy tim sung huyết [2, 3].

Tolvaptan là một chất đối kháng thụ thể V_2 vasopressin, làm giảm đáng kể trọng lượng cơ thể và phù nề, đồng thời làm tăng nồng độ Natri trong huyết thanh mà không dẫn đến mất cân bằng điện giải hoặc xấu đi chức năng thận [4, 5]. Tại Việt Nam chưa thấy công bố nào về vấn đề điều trị hạ Natri máu ở bệnh nhân suy tim với Tolvaptan. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Hiệu quả điều trị hạ Natri máu của Tolvaptan ở bệnh nhân suy tim” với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị hạ Natri máu của Tolvaptan trên bệnh nhân suy tim.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân suy tim có hạ Natri máu dưới 125 mEq/L, không cải thiện với điều trị suy tim chuẩn với các thuốc: ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể Angiotensin II, lợi tiểu quai, kháng aldosterone, digoxin, ức chế beta; nhập viện tại Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đa Khoa Trung ương Cần Thơ từ 01/2019 đến 12/2019.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân suy tim được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ESC cập nhật 2016 [6].

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân hạ Natri máu có biến chứng thần kinh.

- Bệnh nhân suy thận mạn vô niệu.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân hạ Natri máu do các nguyên nhân khác chưa loại trừ được.
- Bệnh nhân dị ứng với các thành phần của Tolvaptan.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang tiến cứu quan sát.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: 62 bệnh nhân thỏa tiêu chí chọn mẫu và không nằm trong tiêu chí loại trừ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Mức Natri máu trước và sau điều trị

Giá trị	Trước điều trị	Sau điều trị 7 ngày	p
Natri máu (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	119 ± 3,2	139 ± 3,0	0,001

* **Nhận xét:** Sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan, nồng độ Natri máu tăng trở về giá trị bình thường với mức ý nghĩa p=0,001.

Bảng 2. Số ngày trung bình để đạt mức Natri máu bình thường

Nồng độ Natri máu (mmol/L)	≥ 135
Số ngày điều trị trung bình (ngày)	3
Số ngày điều trị cao nhất (ngày)	7
Số ngày điều trị thấp nhất (ngày)	2

* **Nhận xét:** Số ngày trung bình cần để đưa mức Natri máu về giá trị bình thường khá thấp: 03 ngày.

Bảng 3. So sánh các giá trị trước và sau điều trị

Giá trị	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Cân nặng (kg)	61 ± 11,0	50 ± 11,2	0,03
Độ NYHA III/IV	24 (75,0%)	4 (12,50%)	0,02
Liều Furosemide mỗi ngày (mg)	80 - 100	40 - 60	>0,05

* **Nhận xét:** Sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan, cân nặng và độ NYHA III/IV giảm có ý nghĩa, riêng việc giảm liều lợi tiểu quai hàng ngày không có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

Sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan 15mg, mức Natri máu trung bình của nhóm bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi tăng lên từ $119 \pm 3,2$ mmol/L đến $139 \pm 3,0$ mmol/L. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Như chúng ta đã biết, tình trạng hạ Natri máu là yếu tố dự đoán độc lập tình trạng tăng biến cố và tỷ lệ tử vong trong ST. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng ở bệnh nhân nhập viện với ST cấp, hạ Natri có liên quan độc lập với tỷ lệ sống còn ngắn hạn và dài hạn thấp, thời gian nằm viện dài và tăng tỷ lệ tái nhập viện [7]. Tình trạng hạ Natri máu trong nghiên cứu của chúng tôi được ghi nhận với nồng độ thấp nhất 113mmol/L và cao nhất là 123mmol/L. Mặc dù đã được điều trị suy tim tối ưu đến mức có thể nhưng nồng độ Natri máu vẫn không cải thiện. Tuy nhiên, vấn đề này đã được giải quyết hiệu quả với Tolvaptan. Theo ghi nhận trong quá trình nghiên cứu, chỉ với 15mg Tolvaptan mỗi ngày, trung bình sau 03 ngày thì nồng độ Natri máu đã trở về mức bình thường. Số ngày điều trị để Natri máu đạt mục tiêu cao nhất là 07 ngày và thấp nhất chỉ 02 ngày sau khi dùng thuốc. Hiệu quả điều trị này góp phần đáng kể trong việc cải thiện triệu chứng cũng như tiên lượng ở bệnh nhân.

Trong nghiên cứu SALT, hiệu quả điều trị của Tolvaptan trên tình trạng hạ Natri máu đạt được sau 04 ngày sử dụng với liều lượng 15mg/ngày [8]. Tác giả S. Patra cùng cộng sự trong nghiên cứu của mình đã cho thấy sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan liều 15mg, nồng độ Natri máu tăng từ $121 \pm 3,2$ mEq/L đến 136 ± 3 mEq/L [9].

Một nghiên cứu lớn hơn về Tolvaptan là EVEREST, được tiến hành ở 4133 bệnh nhân suy tim tâm thu nội trú. Nghiên cứu ghi nhận có mức giảm rõ rệt trọng lượng cơ thể 7 ngày sau xuất viện. Trong quá trình theo dõi trung bình 9,9 tháng, nồng độ Natri được nâng lên rõ rệt ở những bệnh nhân hạ Natri máu. Dù vậy, Tolvaptan không có tác động gì lên tỷ lệ tử vong dài hạn hay tử vong do suy tim. Có 537 bệnh nhân (25.9%) ở nhóm sử

dụng Tolvaptan và 543 (26.3%) ở nhóm placebo tử vong (HR = 0.98, 95%CI: 0.87-1.11, $P = 0.68$). Tỷ lệ tử vong do tim mạch và tỷ lệ nhập viện vì suy tim gộp lại xảy ra ở khoảng 42% bệnh nhân nhóm dùng Tolvaptan và 40.2% ở nhóm placebo (HR = 1.04, 95%CI: 0.95-1.14, $P = 0.55$) [10]. Cần chú ý rằng nghiên cứu EVEREST không phải thực hiện riêng biệt ở bệnh nhân suy tim có hạ Natri máu, những người có nhiều lợi ích khi dùng Tolvaptan. Một phân tích mới đây về bệnh nhân suy tim có hạ Natri máu lấy từ nghiên cứu EVEREST ($n = 475$) ghi nhận rằng, Tolvaptan có liên quan với tình trạng Natri ổn định hơn, giảm cân nhiều hơn và giảm khó thở lúc xuất viện hơn so placebo ($P < 0.05$). Tolvaptan không cải thiện tiên lượng dài hạn so với placebo ở tất cả bệnh nhân hạ Natri máu. Dù vậy, việc sử dụng Tolvaptan ở bệnh nhân có hạ Natri máu nhiều (< 130 mEq/L; $n = 92$) giúp giảm rõ rệt gánh nặng bệnh tật và tỷ lệ tử vong sau xuất viện ($P = 0.04$), đặc biệt khi dùng sớm. Một nghiên cứu mới cho thấy sử dụng liều đơn độc Tolvaptan ở bệnh nhân suy tim ($n = 28$) tăng hiệu quả nồng độ Natri máu ($P < 0.001$). Hơn nữa, dung tích nước tiểu 24h cũng tăng rõ rệt ($P < 0.001$) [11].

Sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan, cân nặng và độ NYHA III/IV giảm có ý nghĩa thống kê, riêng việc giảm liều lợi tiểu quai hàng ngày không có ý nghĩa thống kê. Với cơ chế cạnh tranh trên thụ thể Vasopressin V2 tại thận, Tolvaptan khi được sử dụng sẽ làm tăng thanh thải nước tự do từ đó làm giảm tình trạng sung huyết, giảm phù, giảm cân nặng và cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân suy tim. Việc sử dụng Tolvaptan trong một nghiên cứu ở 254 bệnh nhân suy tim ổn định cho thấy hiệu quả làm giảm cân nặng và tăng lượng nước tiểu. Tương tự, trong nghiên cứu ACTIV in CHF 319 bệnh nhân suy tim tâm thu nội trú được sử dụng Tolvaptan có giảm rõ rệt khối lượng cơ thể trong 24h mà không làm thay đổi nhịp tim, huyết áp, không tăng tỷ lệ hạ kali máu và không làm xấu đi chức năng thận. Đáng chú ý rằng, một phân tích hậu nghiệm ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận hoặc sung

huyết nặng còn ghi nhận giảm tỷ lệ tử vong trong 60 ngày khi dùng Tolvaptan.

Tương tự, nghiên cứu EVEREST ghi nhận có mức giảm rõ rệt trọng lượng cơ thể 7 ngày sau xuất viện. Trong quá trình theo dõi trung bình 9,9 tháng, nồng độ Natri được nâng lên rõ rệt ở những bệnh nhân hạ Natri máu [10]. Một phân tích mới đây về bệnh nhân suy tim có hạ Natri máu lấy từ nghiên cứu EVEREST ($n = 475$) ghi nhận rằng Tolvaptan có liên quan với tình trạng Natri ổn định hơn, giảm cân nhiều hơn và giảm khó thở lúc xuất viện hơn so placebo ($P < 0.05$) [11].

5. KẾT LUẬN

Sau 07 ngày điều trị với Tolvaptan 15mg, mức Natri máu trung bình của nhóm bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi tăng lên từ $119 \pm 3,2$ mmol/L đến $139 \pm 3,0$ mmol/L ($p=0,001$), cân nặng và độ NYHA III/IV giảm có ý nghĩa thống kê ($p=0,03$ và $p=0,02$). Trung bình sau 03 ngày điều trị với Tolvaptan thì nồng độ Natri máu đã trở về mức bình thường. Số ngày điều trị để Natri máu đạt mục tiêu cao nhất là 07 ngày và thấp nhất chỉ 02 ngày sau khi dùng thuốc.

ABSTRACT

THERAPEUTIC EFFECT OF TOLVAPTAN IN HYPONATREMIA IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Background: Heart failure is a major public health problem and a medical burden on society. Hyponatremia is one of the major predictors of the likelihood of re-hospitalization in patients with congestive heart failure. Optimal treatment of hyponatremia helps to reduce events, mortality and care costs in patients with congestive heart failure. Tolvaptan is a vasopressin V2 receptor antagonist that significantly reduces body weight and edema while increasing serum sodium levels without leading to electrolyte imbalance or deterioration of function kidney.

Objectives: Evaluate the therapeutic effect of Tolvaptan in hyponatremia in patients with heart failure.

Materials and methods: A prospective cross-sectional study observes 62 patients with heart failure have hyponatremia < 125 mmol/L after used standard heart failure drugs such as ACE inhibitors, Angiotensin II receptor inhibitors, loop diuretics, aldosterone, digoxin, beta-blocker... hospitalized at the Cardiovascular Center of Can Tho Central Hospital from January 2019 to December 2019.

Results: After 7 days of treatment with Tolvaptan 15 mg, the average blood sodium level from 119 ± 3.2 mmol/L increased to 139 ± 3.0 mmol/L ($p = 0.001$), the average number of days for blood sodium to reach the normal level was 03 days, weight and degree of heart failure NYHA decreased significantly with $p = 0.03$ and $p = 0.02$.

Conclusion: Tolvaptan was effective in the treatment of hyponatremia, weight loss, and NYHA statistically significant reductions in heart failure in hospitalized heart failure patients.

Keywords: Tolvaptan, hyponatremia, hospitalized heart failure.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Oren, R.M., *Hyponatremia in congestive heart failure*. Am J Cardiol, 2005. 95(9a): p. 2b-7b.
2. Omar, H.R., R. Charnigo, and M. Guglin, *Prognostic Significance of Discharge Hyponatremia in Heart Failure Patients With Normal Admission Sodium (from the ESCAPE Trial)*. Am J Cardiol, 2017. 120(4): p. 607-615.
3. Vishram-Nielsen, J.K. and F. Gustafsson, *Vasopressin and Vasopressin Antagonists in Heart Failure*. Handb Exp Pharmacol, 2017. 243: p. 307-328.
4. Kinugawa, K., et al., *Efficacy and safety of Tolvaptan in heart failure patients with volume overload*. Circ J, 2014. 78(4): p. 844-52.
5. Watanabe, K., et al., *Short-term effects of low-dose Tolvaptan on hemodynamic parameters in patients with chronic heart failure*. J Cardiol, 2012. 60(6): p. 462-9.
6. ESC, *Corrigendum to: '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2017.
7. Gheorghide, M., et al., *Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial*. Arch Intern Med, 2007. 167(18): p. 1998-2005.
8. Schrier, R.W., et al., *Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia*. 2006. 355(20): p. 2099-2112.
9. Patra, S., et al., *Short term efficacy and safety of low dose tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure with hyponatremia: a prospective observational pilot study from a single center in South India*. 2014. 15(1): p. 1.
10. Cavalcante, J.L., S. Khan, and M. Gheorghide, *EVEREST study: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008. 6(10): p. 1331-8.
11. Payvar, S., et al., *Association of low body temperature and poor outcomes in patients admitted with worsening heart failure: a substudy of the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial*. Eur J Heart Fail, 2013. 15(12): p. 1382-9.