CHUYÊN ĐỀ

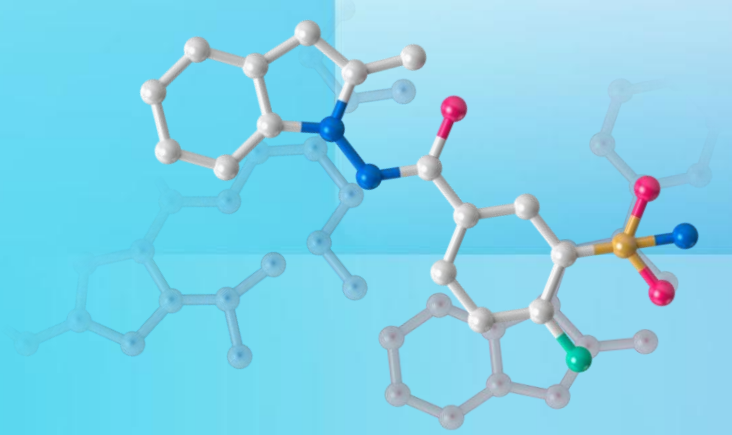
CÓ HAY KHÔNG RỐI LOẠN ĐIỆN GIẢI TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG LỢI TIỂU INDAPAMIDE SR

ThS.BSNT. Nguyễn Minh Kha

BM Nội Tổng Quát, ĐH Y Dược TP. HCM

Khoa Nội Tim mạch, BV Chợ Rẫy

SERV-INDE-27-02-2025



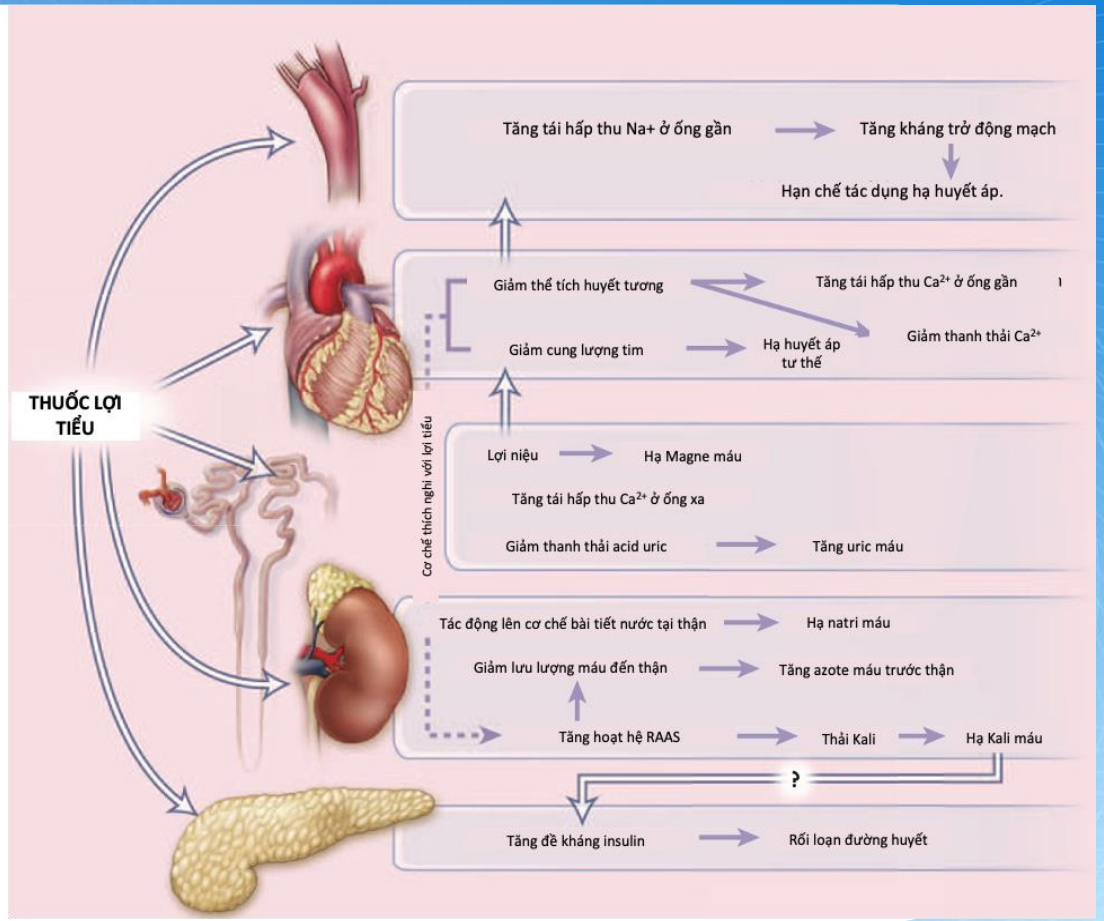
TỔNG QUAN

- Thiazide và Thiazide-like là một trong những nhóm thuốc đầu tay được khuyến cáo trong điều trị tăng huyết áp [1], [2].
- Thuốc lợi tiểu được chứng minh hạ huyết áp hiệu quả đồng thời qua đó làm giảm các biến cố tim mạch[3].
- Indapamide là lợi tiểu thuộc nhóm Thiazide-like. Tác dụng hạ huyết áp của indapamide là kết quả của sự giãn cơ trơn mạch máu và hoạt động lợi tiểu. [4]

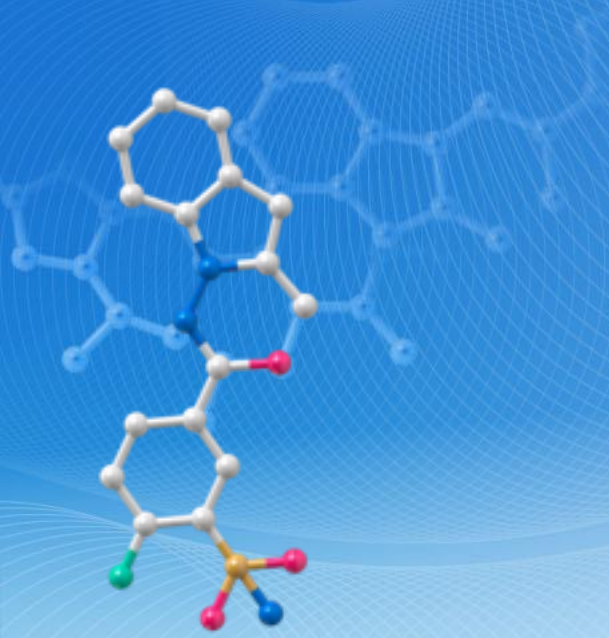
[1] European Heart Journal (2024) 45, 3912–4018; [2] Hypertension (2017) 71:1269–1324; [3] J Am Heart Assoc 7:e009326; [4] Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: A review of its use in the treatment of hypertension. Drugs 2006; 66: 257-71.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA NHÓM THUỐC LỢI TIỂU

- Hạ kali, hạ natri, tăng acid uric và tăng ure máu là các tác dụng phụ thường gặp [1].
- Trong đó, Các rối loạn điện giải về hạ Kali và Natri máu khi sử dụng lợi tiểu Indapamide được quan tâm hơn cả.



[1] N Engl J Med 361:2153–2164; ;



1. Tác dụng phụ hạ Kali máu

TỶ LỆ MỚI MẮC HẠ KALI MÁU NẶNG Ở BỆNH NHÂN SỬ DỤNG INDAPAMIDE

Thông qua bài báo: **"Tỷ lệ mới mắc hạ kali máu nặng ở bệnh nhân sử dụng indapamide"**, xin giới thiệu đến quý đồng nghiệp:

1. **Tỷ lệ mới mắc hạ kali máu nặng ở bệnh nhân sử dung indapamide.**
2. **Các yếu tố liên quan đến hạ kali máu nặng ở bệnh nhân sử dung indapamide.**
3. **Sự khác biệt của các dạng bào chế (Phóng thích nhanh và chậm) lên biến cố hạ kali máu nặng.**

> Intern Emerg Med. 2023 Mar;18(2):549-557. doi: 10.1007/s11739-023-03209-8. Epub 2023 Jan 30.

Incidence of severe hypokalaemia in patients taking indapamide

Ziying Lin [1], Bernard Man Yung Cheung [2 3 4], Vicka Tang [1], Man Fung Tsoi [5]

Affiliations + expand

PMID: 36715848 DOI: 10.1007/s11739-023-03209-8

Abstract

Background: Diuretics are commonly used for the treatment of hypertension. Yet, hypokalaemia is a well-recognised adverse effect. We conducted a retrospective study to evaluate the incidence of severe hypokalaemia, defined as requiring hospitalisation, among patients on indapamide.

Methods: We searched a territory-wide database, Clinical Data Analysis and Reporting System of the Hong Kong Hospital Authority. We traced all hypertensive patients who had been prescribed indapamide in 2007-2016 and all admissions due to hypokalaemia in 2007-2018. Factors associated with hospitalisation were studied using multivariable logistic regression.

Results: During the period studied, 62,881 patients were started on indapamide and 509 (0.8%) were hospitalised for hypokalaemia. 53% of these hospitalisations occurred within the first year of treatment, and half of those in the first year occurred during the first 16 weeks. Female sex (adjusted OR, 1.75; 95%CI, 1.45-2.12) and immediate-release formulation (adjusted OR, 1.41; 95%CI, 1.14-1.75) were associated with hospitalisation. In the multivariable model, advanced age was not a significant predictor. There were no deaths during hospitalisation and the median length of hospital stay was one day.

Thomas JR. A review of 10 years of experience with indapamide as an antihypertensive agent. Hypertension. 1985;7(6 Pt 2):II152-II156

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

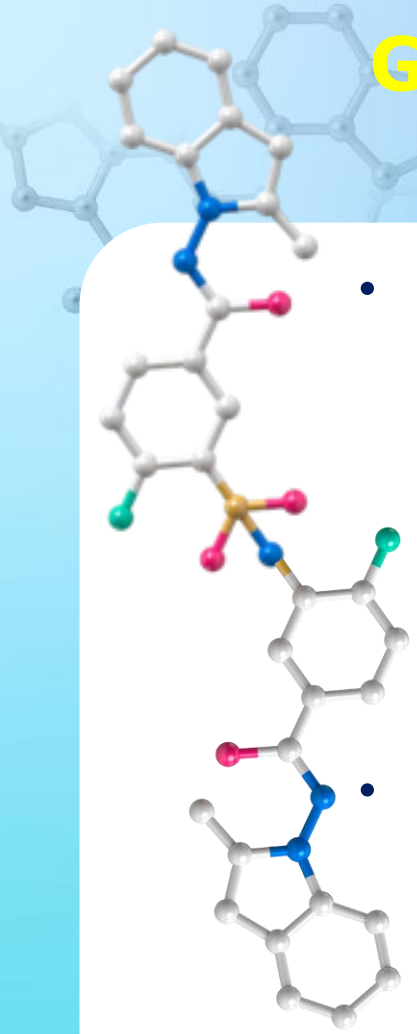
- **Thiết kế: Nghiên cứu hồi cứu.**
- **Dữ liệu từ hệ thống Phân tích và Báo cáo Dữ liệu Lâm sàng (CDARS) của Cơ quan Y tế Hồng Kông.**
- **Thời gian theo dõi: 2007-2018.**
- **Đối tượng: Bệnh nhân tăng huyết áp sử dụng indapamide.**
- **Định nghĩa hạ kali máu nặng: Cần nhập viện (chẩn đoán ICD-9 mã 276.8).**
- **Loại trừ bệnh nhân sử dụng các thuốc lợi tiểu khác.**
- **Các yếu tố thu thập: Tuổi, giới tính, dạng thuốc, thời gian điều trị.**

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

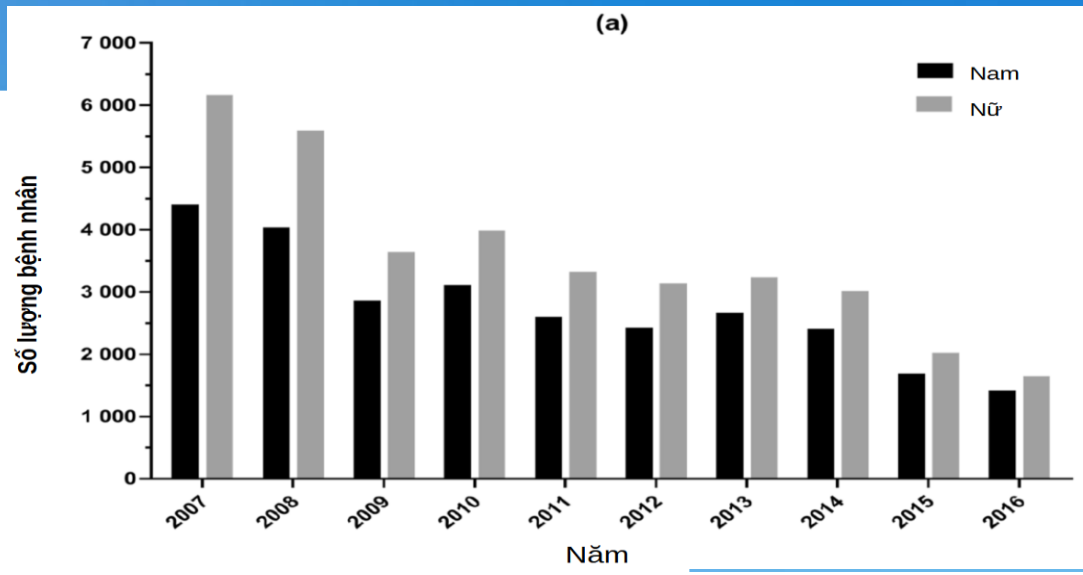
- Tổng số bệnh nhân: 62.881 người.
- Tỷ lệ nhập viện do hạ kali máu: 0,8% (509 người).
- Tỷ lệ mới mắc: 3,5 trên 1.000 năm-người.
- Hơn 50% ca nhập viện xảy ra trong năm đầu tiên điều trị, đặc biệt trong 16 tuần đầu.

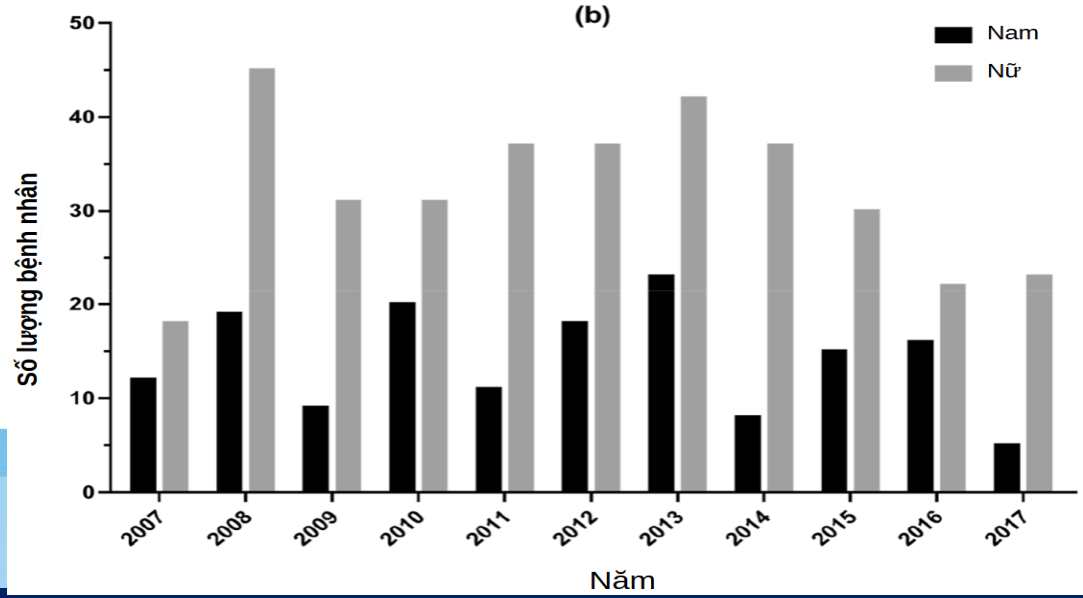
Đặc trưng	Nhập viện (n = 509)	Không nhập viện (n = 62.372)	Giá trị P
Tuổi điều trị ban đầu, năm			
Phân nhóm			
< 45	26 (5,1)	3.294 (5,3)	0,42
45–64	205 (40,3)	25.979 (41,7)	
65–79	181 (35,6)	22.937 (36,8)	
≥ 80	97 (19,1)	10.162 (16,3)	
Trung vị	67 (57, 77)	66 (56, 76)	
Tuổi nhập viện, năm	69 (58, 79)	NA	NA
Giới tính, n (%)			
Nam	156 (30,6)	27.200 (43,6)	< 0,001
Nữ	353 (69,4)	35.172 (56,4)	
Dạng bào chế indapamide, n (%)			
2,5mg phóng thích nhanh	400 (78,6)	44.768 (71,8)	0,001
1,5mg phóng thích chậm	109 (21,4)	17.604 (28,2)	
Thời gian điều trị, năm			
Phân nhóm			
< 1	268 (52,7)	26.290 (42,2)	< 0,001
1–2	152 (29,9)	17.603 (28,2)	
3–4	54 (10,6)	9.042 (14,5)	
≥ 5	35 (6,9)	9.437 (15,1)	
Trung vị	0,9 (0,3, 2,1)	1,4 (0,4, 3,5)	
Thời gian nằm viện, ngày	1 (1, 2)	NA	NA
Tử vong khi nhập viện, n (%)	0	NA	NA

GIỚI NỮ LÀ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA HẠ KALI MÁU NẶNG



- Bệnh nhân nữ thường được kê thuốc lợi tiểu hơn (hình a) [1] vì được cho là có lợi với tình trạng giữ muối nước, phù chân và đặc biệt là tránh tác dụng quái thai của ức chế hệ RAAS.
- Trong nghiên cứu này, bệnh nhân nữ có nguy cơ hạ kali cao hơn nam giới (hình b) và phù hợp với các nghiên cứu trước đây [1-3].

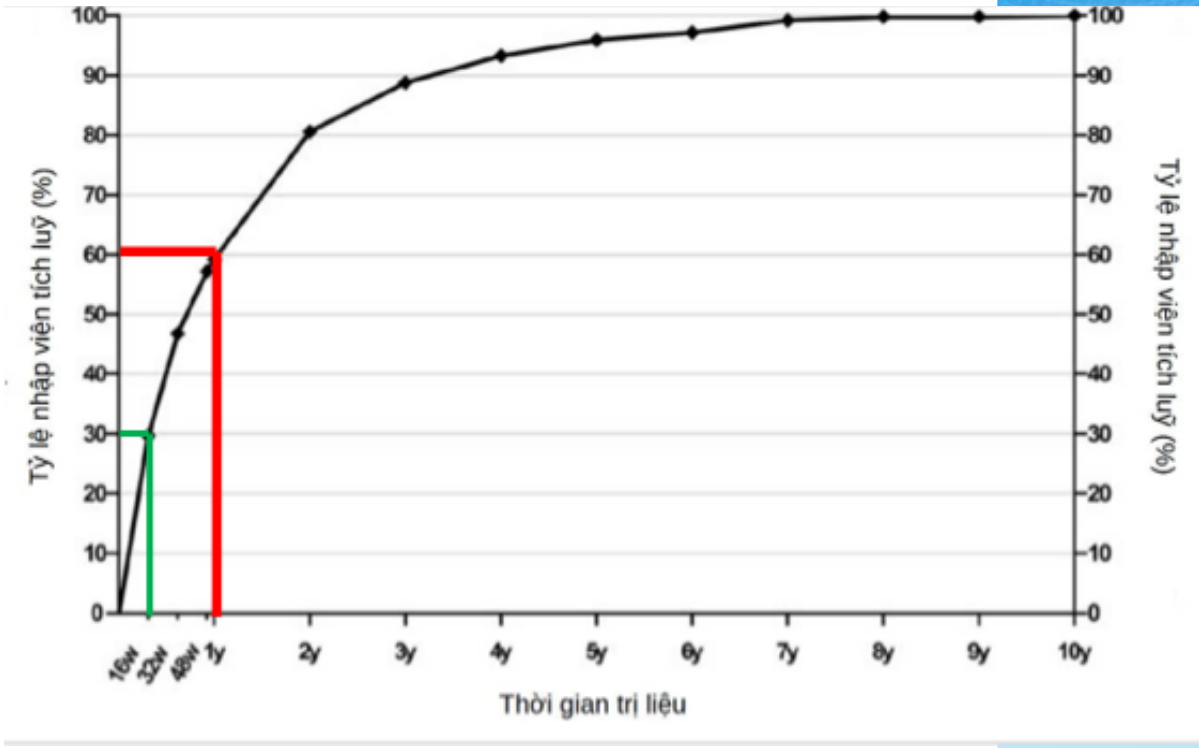




[1] Intern Emerg Med. 2023 Mar;18(2):549-557; [2] Int J Cardiol 245:277–284; [3] Br J Clin Pharmacol 71(1):95–104

HẠ KALI MÁU NẶNG THƯỜNG XẢY RA TRONG NHỮNG TUẦN ĐẦU SỬ DỤNG

- **53% ca nhập viện xảy ra trong năm đầu tiên điều trị, đặc biệt 50% trong số đó xảy ra 16 tuần đầu [1].**
- **Các nghiên cứu khác cho hầu hết các bệnh nhân bị hạ kali trong 12 ngày đầu khởi trị với lợi tiểu [2].**
- **Theo dõi điện giải đồ quan trọng trong những tuần đầu khởi trị và định kì với khoảng thời gian xa hơn.**



[1] Intern Emerg Med. 2023 Mar;18(2):549-557; [2] Br J Clin Pharmacol 61(1):87–95 .

LỚN TUỔI KHÔNG PHẢI LÀ NỖI LO SỢ CỦA HẠ KALI MÁU

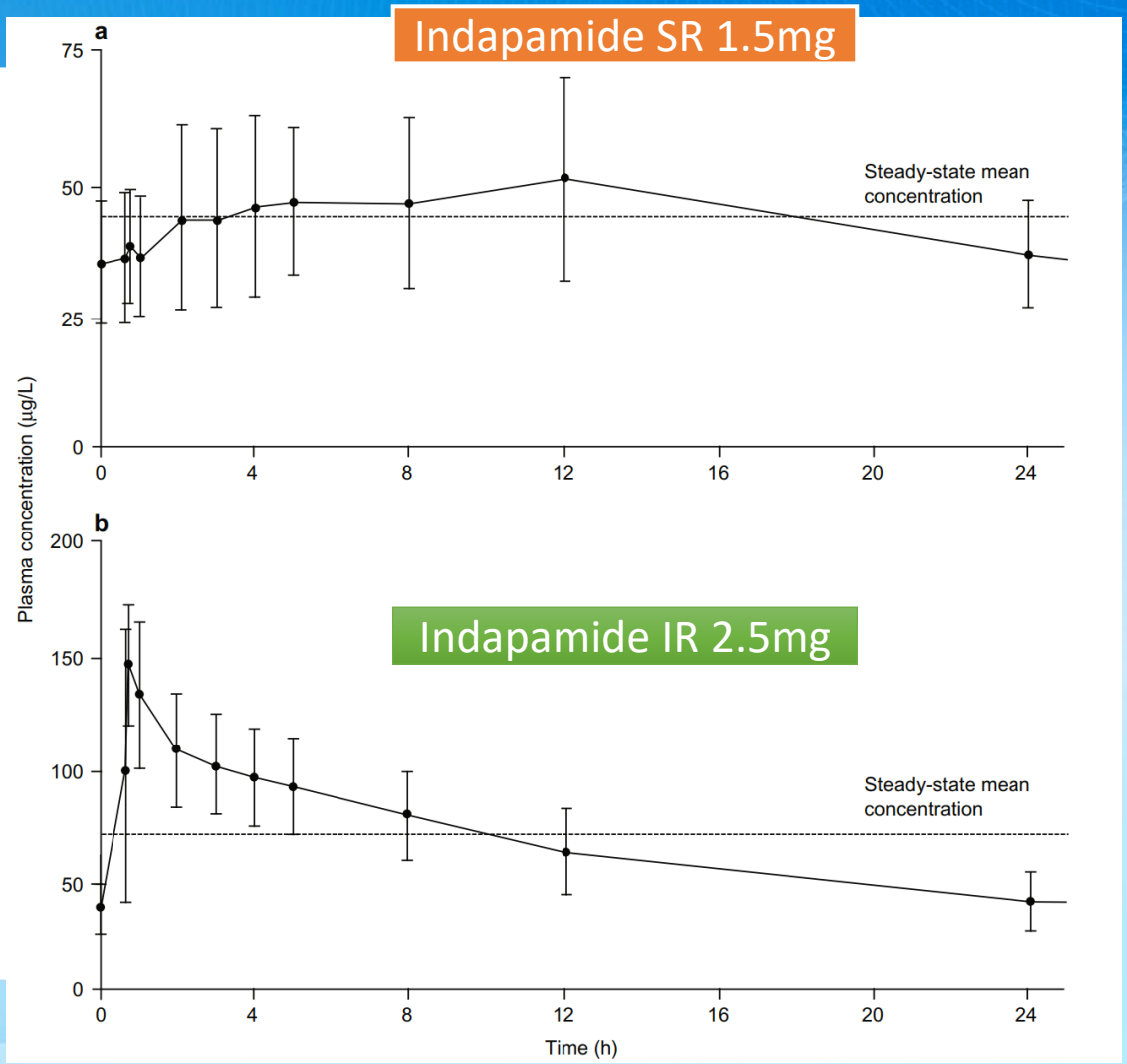
- **Không có mối liên quan giữa tuổi và biến cố hạ kali máu nặng kể cả trước và sau khi hiệu chỉnh *(P > 0.05)* [1].**
- **Kết quả này một lần nữa ủng hộ kết quả của nghiên cứu HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial): Indapamide hiệu quả và an toàn ngay cả bệnh nhân rất cao tuổi [2].**
- **Ngoài ra, khi so sánh với hydrochlorothiazide, indapamide hạ áp tốt hơn và không khác biệt về tác dung phụ hạ kali [3].**

	Tỷ số chênh chưa hiệu chỉnh (95% khoảng tin cậy)	Giá trị *P*	Tỷ số chênh hiệu chỉnh (95% khoảng tin cậy)[a]	Giá trị *P*
Tuổi điều trị ban đầu, năm				
< 45	1 (Tham khảo)	0,44	1 (Tham khảo)	0,92
45–64	1,00 (0,66–1,51)		0,97 (0,64–1,45)	
65–79	1,00 (0,66–1,51)		0,94 (0,62–1,42)	
≥ 80	1,21 (0,78–1,87)		1,02 (0,66–1,59)	

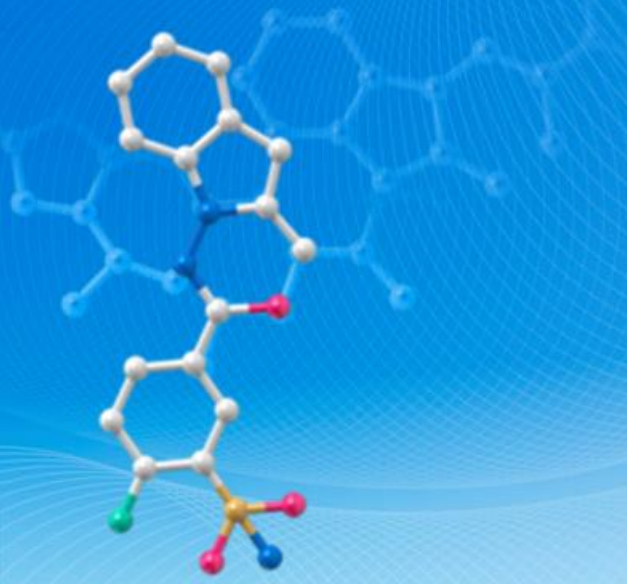
[1] Intern Emerg Med. 2023 Mar;18(2):549-557;
[2] N Engl J Med 358(18):1887–1898;
[3] Hypertension 65(5):1041–1046

INDAPAMIDE SR GIÚP GIẢM NGUY CƠ HẠ KALI MÁU NẶNG

- **Indapamide dạng phóng thích nhanh (IR) gây ra tình trạng hạ kali máu nhiều hơn so với dạng phóng thích chậm (SR).**
- **Dạng SR được giới thiệu từ năm 1997, giảm liều indapamide từ 2.5mg xuống 1.5mg nhưng hiệu quả hạ áp vẫn giữ nguyên và nồng thuốc trong máu ổn định hơn dạng IR [2].**



[1] Intern Emerg Med. 2023 Mar;18(2):549-557; [2] Drugs 2000; 59 Suppl. 2: 27-38

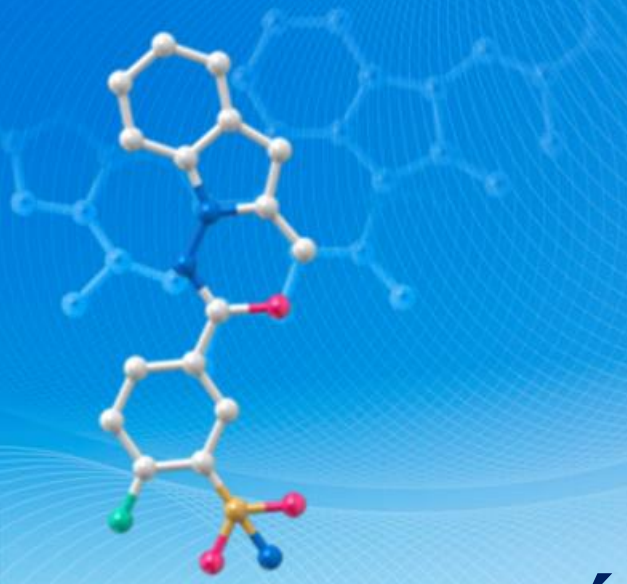


2. Tác dụng phụ hạ Natri máu

1. **Hạ natri máu nghiêm trọng, được định nghĩa là nồng độ natri trong huyết thanh dưới 125 mmol/L, hiếm khi xảy ra với chỉ một vài báo cáo ca bệnh được công bố trước đây.** [1] **Trong những trường hợp này, hạ natri máu dao động trong khoảng từ 103 đến 117 mmol/L.**

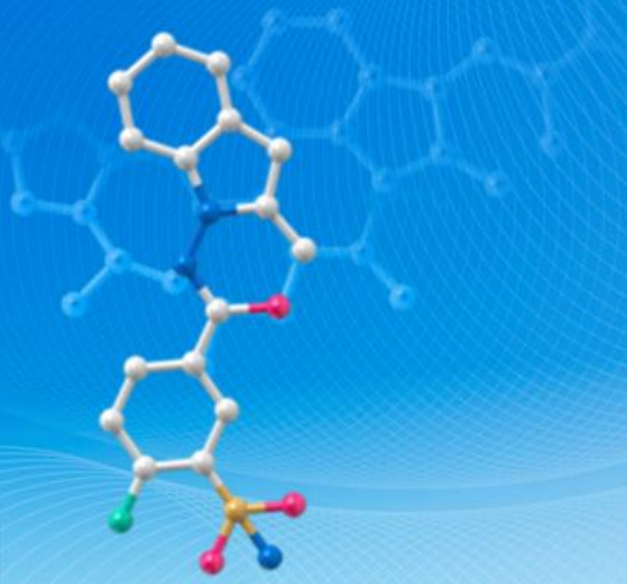
ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN CÓ NGUY CƠ CAO HẠ NATRI MÁU

1. Bệnh nhân có tiền sử hạ Natri, Kali máu
2. Thể trạng kém (Nhiều bệnh đi kèm (> 5), ốm yếu, ăn uống kiêng khem dẫn đến thiếu Na+; K+)
3. Thói quen uống nhiều nước
4. Dùng kèm các thuốc như thuốc chống trầm cảm (SSRI, Benzodiazepin), thuốc nhóm NSAID, amiloride/spironolactone.
5. Giới tính nữ
6. Đái tháo đường týp 2



3. Rối loạn điện giải trên nhóm sử dụng PH với Indapamide SR

No	Nghiên cứu	Thiết kế	Kết quả về độ dung nạp
1	The EFFICIENT Study	**196 bệnh nhân** trước đây không được kiểm soát bằng liệu pháp đơn trị CCB (BP >140/90 mm Hg) hoặc trước đây không được điều trị tăng huyết áp vô căn độ 2 hoặc 3 (BP>160/100 mm Hg), được dùng **SPC Inda SR/Amlo 1,5/5 mmHg trong 45 ngày.**	Sau 45 ngày, không có thay đổi nào có liên quan về mặt lâm sàng trong các thông số xét nghiệm so với ban đầu. **Một số ít bệnh nhân (n = 3 [2%]) báo cáo tác dụng phụ và hầu hết (n = 194 [99%]) tuân thủ điều trị.**
2	The NESTOR trial	**107 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên** được điều trị với PH thuốc (**53 indapamide SR/amlodipine** so với 54 enalapril/amlodipine)	**Chỉ có 2 bệnh nhân bị hạ kali máu (<3,4 mmol/L) trong nhóm indapamide SR/amlodipine.** Cả hai phác đồ điều trị đều trung tính về mặt chuyển hóa, không thấy tác dụng nào lên chuyển hóa lipid hoặc glucose.
3	Dominiczak study	**233 bệnh nhân** được phân ngẫu nhiên vào **nhóm IndSR/Aml** và 232 bệnh nhân vào nhóm Aml/Val.	**Cả hai phương pháp điều trị đều được dung nạp tốt, phù hợp với hồ sơ an toàn của từng tác nhân**. 2 bệnh nhân đã báo cáo một tác dụng phụ nghiêm trọng: ung thư thận và hạ kali máu



4. Phòng ngừa rối loạn điện giải hạ Natri/Kali máu.

PHÒNG NGỪA HẠ NATRI/KALI MÁU

1. Sử dụng liều thấp các thuốc lợi tiểu Thiazide

2. Loại trừ các nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao hạ Natri máu và sử dụng liệu pháp thay thế bằng các nhóm thuốc khác.

3. Cẩn trọng với nhóm bệnh nhân đang dùng thuốc ảnh hưởng đến cân bằng nước như SSRI (thuốc chống trầm cảm), NSAID, amiloride/spironolactone.

4. Kiểm tra định kì các chỉ số điện giải đối với những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu. (trong giai đoạn đầu và định kì 3 tháng)

5. Cần đánh giá cẩn thận các triệu chứng gợi ý giảm nồng độ natri/kali ngay sau khi kê đơn thuốc thiazid và thường xuyên trong quá trình điều trị (các triệu chứng thần kinh, mất ổn định, thường xuyên ngã, giảm sự chú ý).

KẾT LUẬN

1. Indapamide là lợi tiểu thiazide-like được khuyến cáo là một trong những lựa chọn đầu tay trong điều trị tăng huyết áp theo ESC 2024.
2. Hạ Kali/Natri máu nặng cần nhập viện là tác dụng phụ hiếm gặp của indapamide SR.
3. Theo dõi điện giải đồ khi khởi trị và định kì sau đó giúp phát hiện sớm hạ Kali/Natri máu.
4. Cần loại trừ các nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao gặp tác dụng phụ hạ Kali/Natri máu và sử dụng điều trị thay thế.
5. Dạng phóng thích kéo dài Indapamide SR giúp giảm thiểu nguy cơ rối loạn điện giải và các tác dụng phụ khác.