

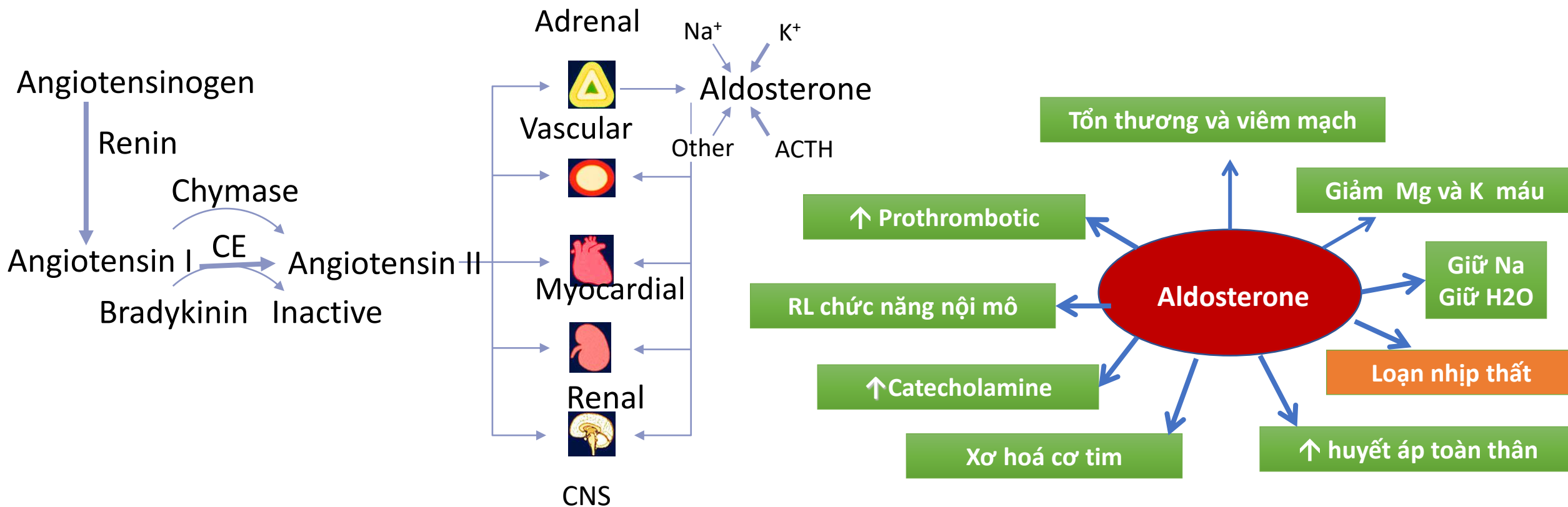
Vai trò Kháng Aldosterone trong điều trị Suy tim và Tăng huyết áp kháng trị

BS CK2 HUỖNH ĐÌNH LAI
TRUNG TÂM TIM MẠCH
BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG



HỆ THỐNG RAA & TÁC DỤNG BẤT LỢI CỦA ALDOSTERONE

Aldosteron là Hormone do vỏ thượng thận tiết ra, tác dụng trên ống thận, chuyển hóa tại gan.



➡ Ngoài thận, Aldosterone còn tác động trên các thụ thể tại mạch máu, cơ tim, hệ TKTW...

SPIRONOLACTONE: TÁC DỤNG TIM MẠCH

- Spironolactone là thuốc kháng Aldosterone mạnh
- Cấu trúc tương tự Aldosteron
- Tác động bằng cách ngăn cạnh tranh với những thụ thể ở các vị trí trao đổi Natri-Kali của ống lượn tại thận

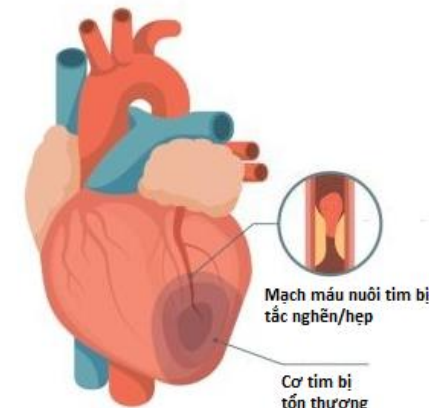
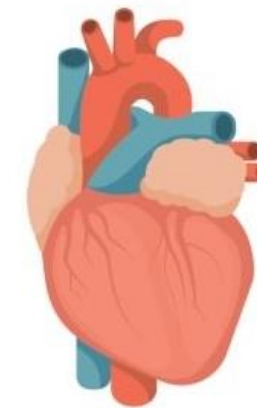
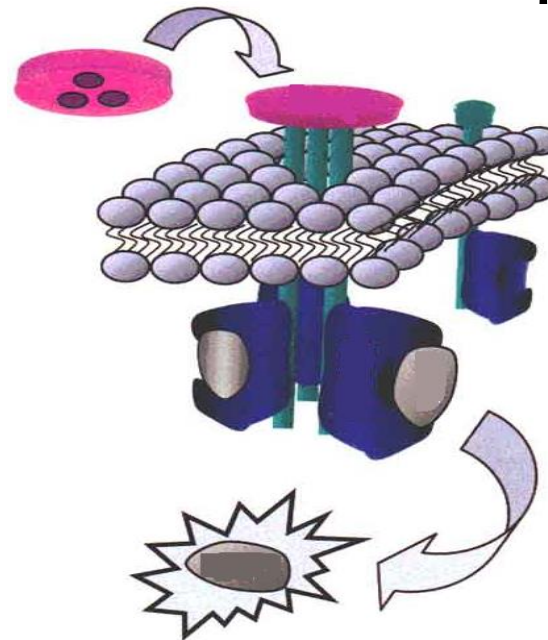
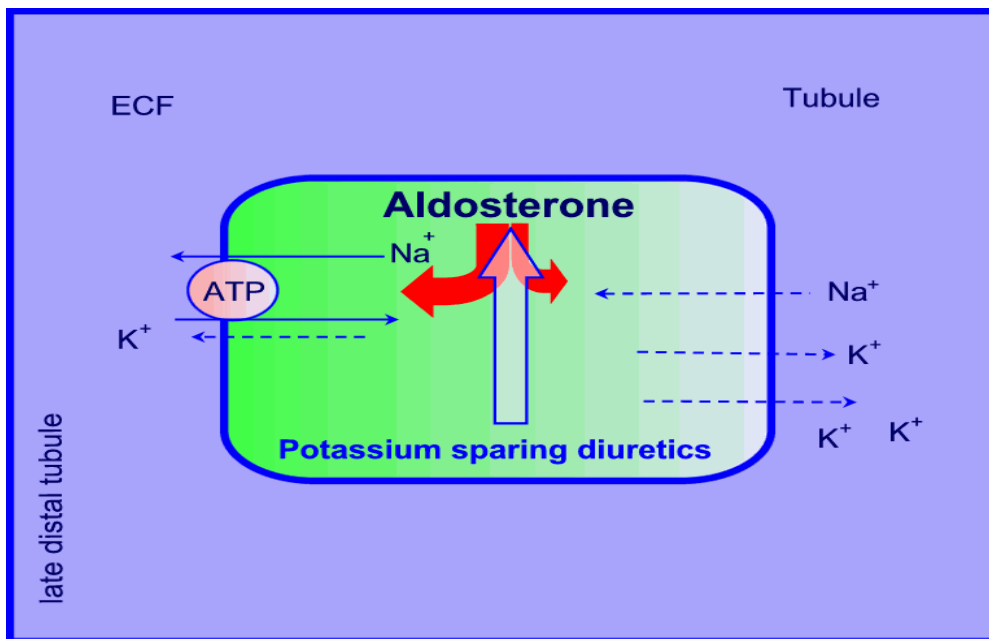
Lợi tiểu kháng aldosterone/ lợi tiểu giữ Kali

CHỈ ĐỊNH

♦ **Suy tim** tâm thu, sung huyết, mãn tính

♦ Trong điều trị **Tăng huyết áp**

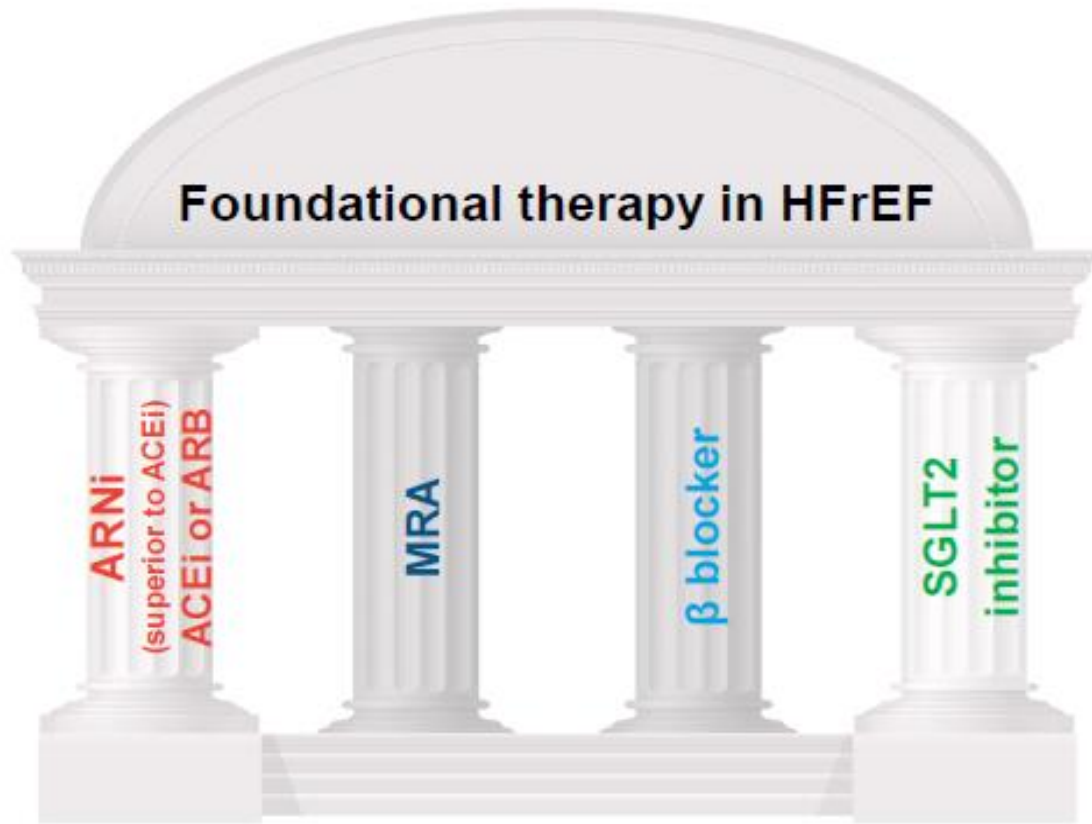
♦ Trong điều trị Bệnh tim TMCB



Tim khỏe mạnh

Suy tim

Điều trị nền tảng suy tim EF giảm hiện nay



ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2
Adapted from Bhatt DL, et al. *Cell Metab* 2019;30:847–849

Khẳng định qua các chứng cứ:

ACEIs/ARB/ ARNI

BB/MRA/SGLT2 i

Diuretics, Digoxin, Hydralazine - Nitrate
Ivabradine

Vai trò Lợi tiểu trong điều trị Suy tim

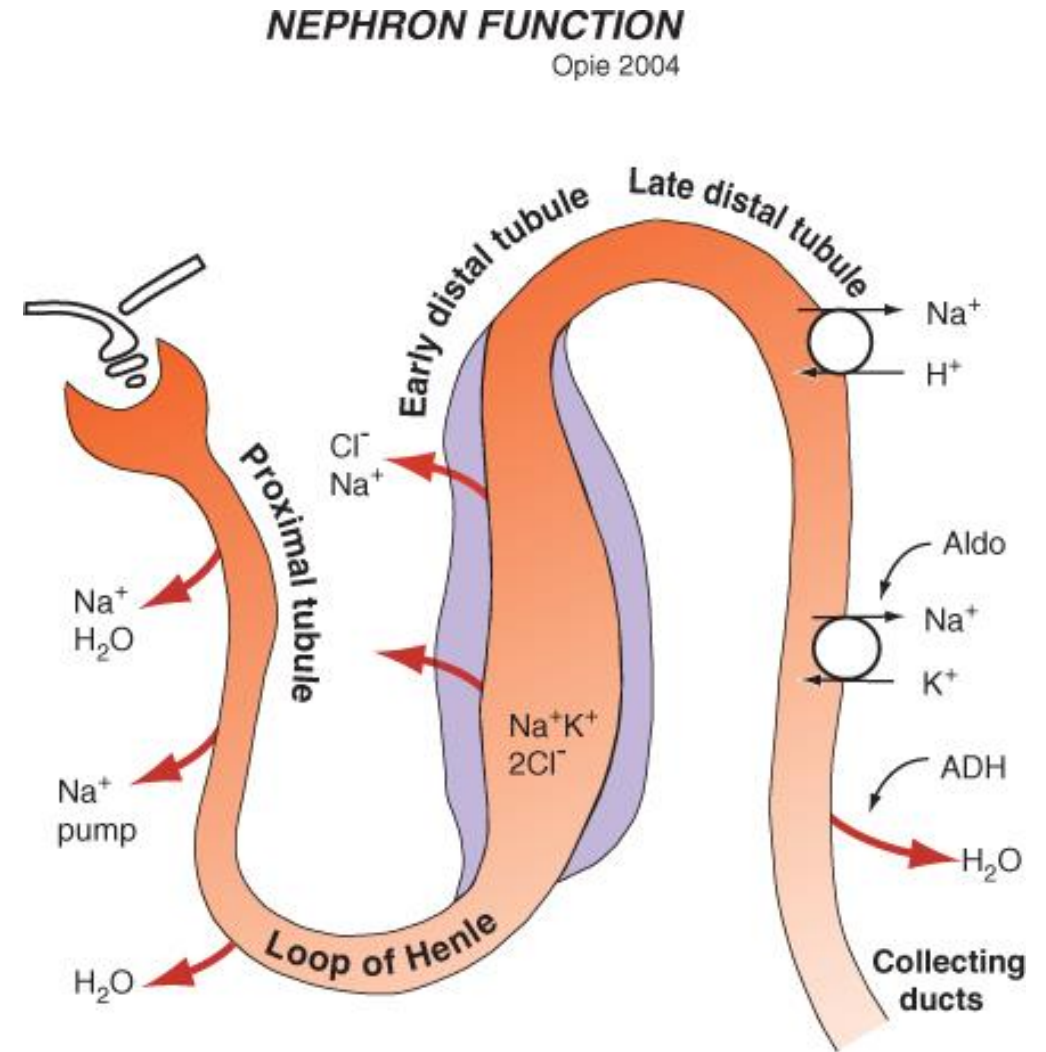
- ♦ Vai trò không thay thế được của lợi tiểu trong điều trị suy tim sung huyết và phù phổi cấp.
- ♦ Nguy cơ tử vong do loạn nhịp khi dùng lợi tiểu mất Kali lâu dài
- ♦ Phối hợp Spironolactone liều thấp (25mg/ngày) với điều trị chuẩn suy tim sung huyết giúp giảm tử vong

Spironolacton: Thực tế lâm sàng điều trị suy tim

Phân loại:
Nhóm lợi tiểu giữ Kali

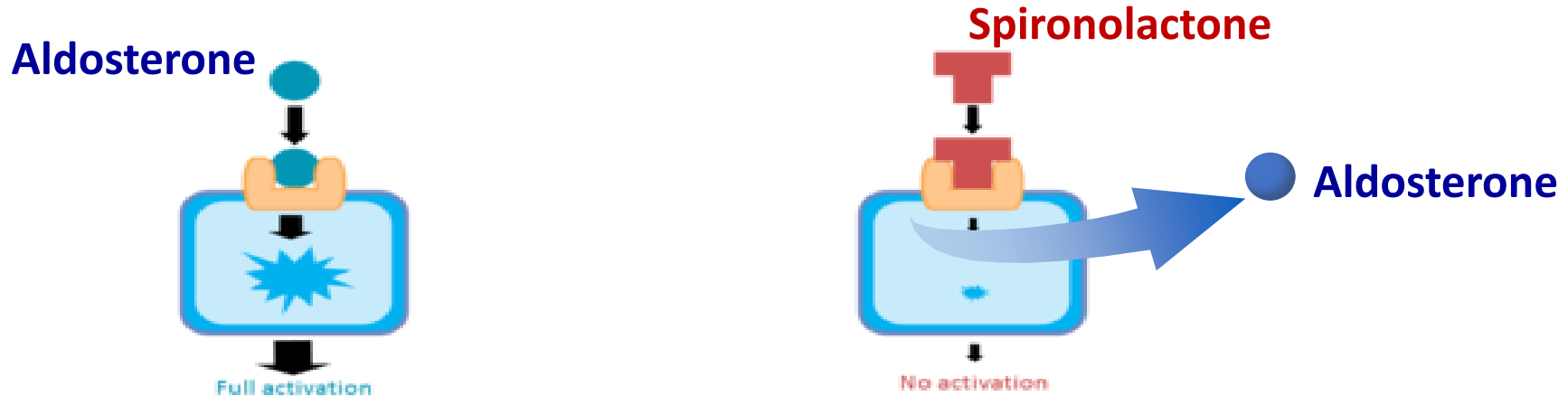
Ít quan tâm tới tác dụng
kháng Aldosterone

Nhiều nơi còn **hạn chế**
ứng dụng trong lâm sàng



Copyright 2005 Elsevier Science

Spironolactone & tác động đối kháng Aldosterone



SPIRONOLACTON

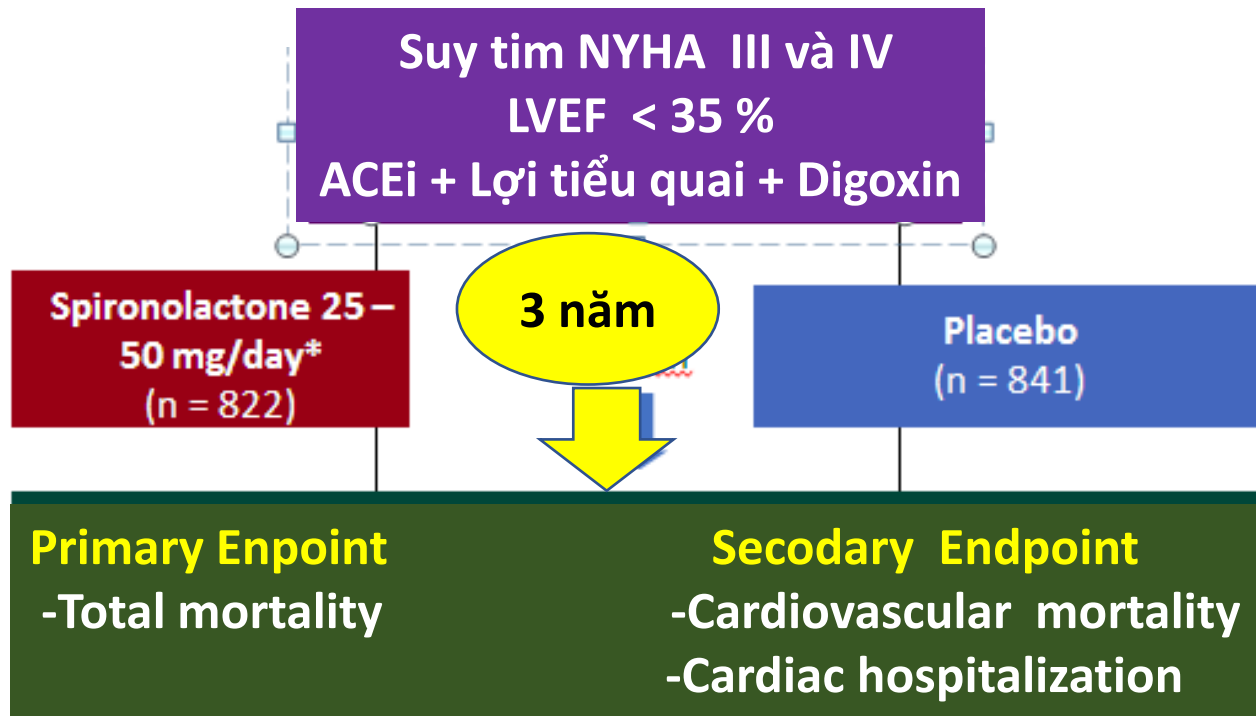
- Mất K^+ , Mg^{++}
 - Giữ Na^+ , nước
 - \uparrow hoạt giao cảm
 - \uparrow huyết áp
 - Phì đại, xơ hóa tim, mạch máu
- Suy tim
→ Bệnh mạch máu

- Lợi tiểu giữ K^+
- Giảm phù
- Hạ huyết áp
- Bảo vệ tim, mạch máu
- Lợi ích trong điều trị xơ gan

SPIRONOLACTON: HIỆU QUẢ TRÊN TIM MẠCH

- Nghiên cứu RALES (n = 1663)
 - Nghiên cứu SOLVD (n = 6797)
- N/c: Long-term, dose dependent effects of SP on left ventricular function and exercise tolerance in patients with **chronic heart failure**. (n = 106)

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU RALES

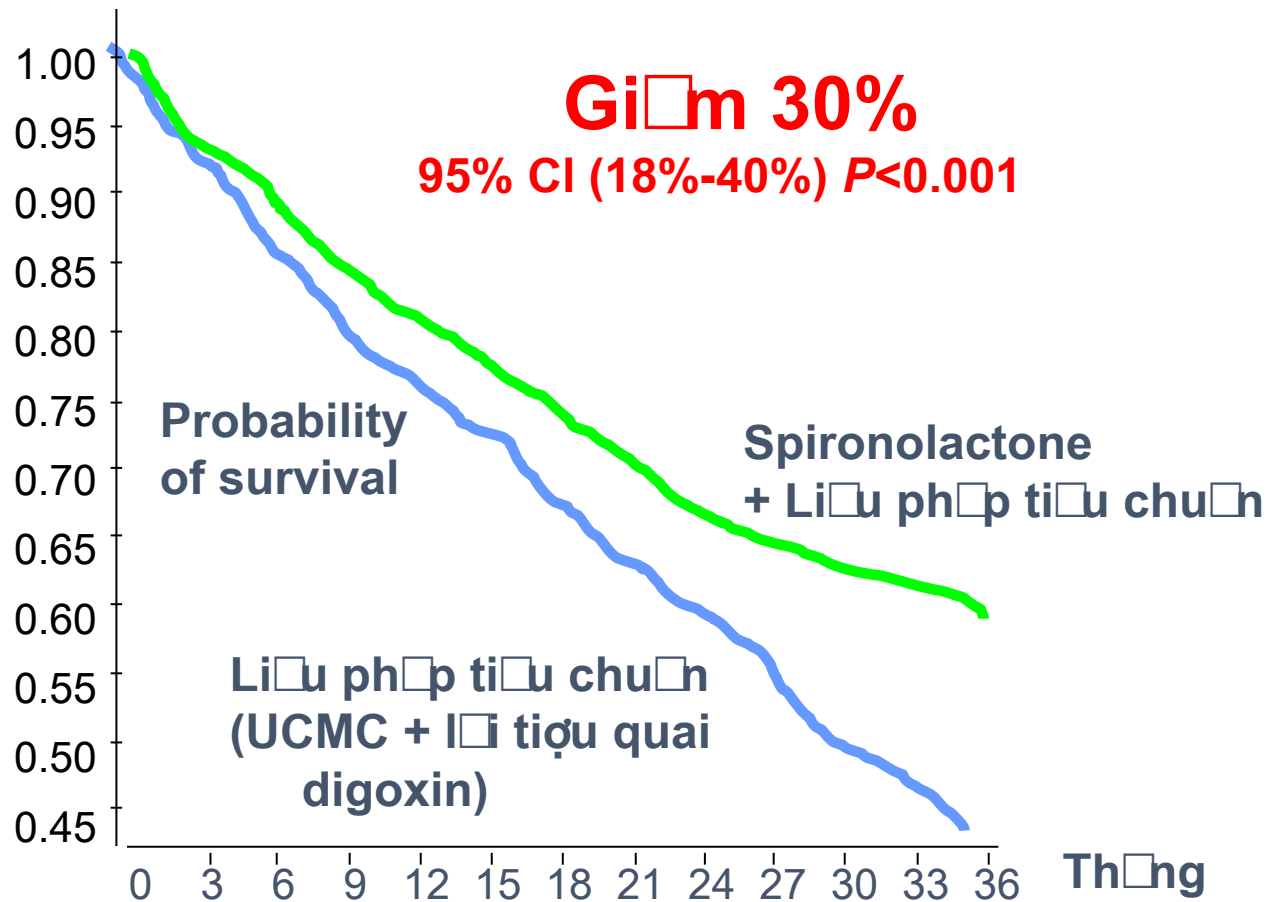


Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717. *Protocol used a starting dose of 25 mg/day whereas the mean daily dose was 25 mg.

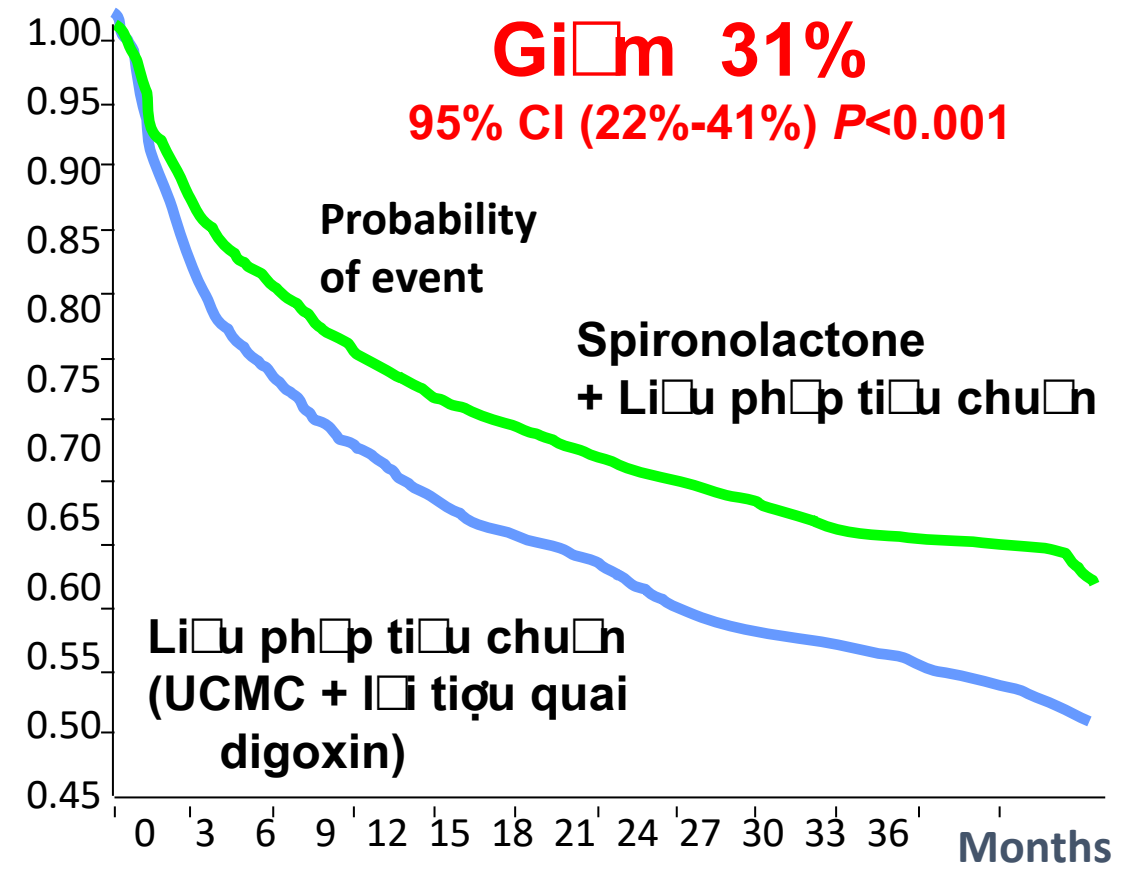


KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU RALES:

Tử vong do mức nguy hiểm nhân

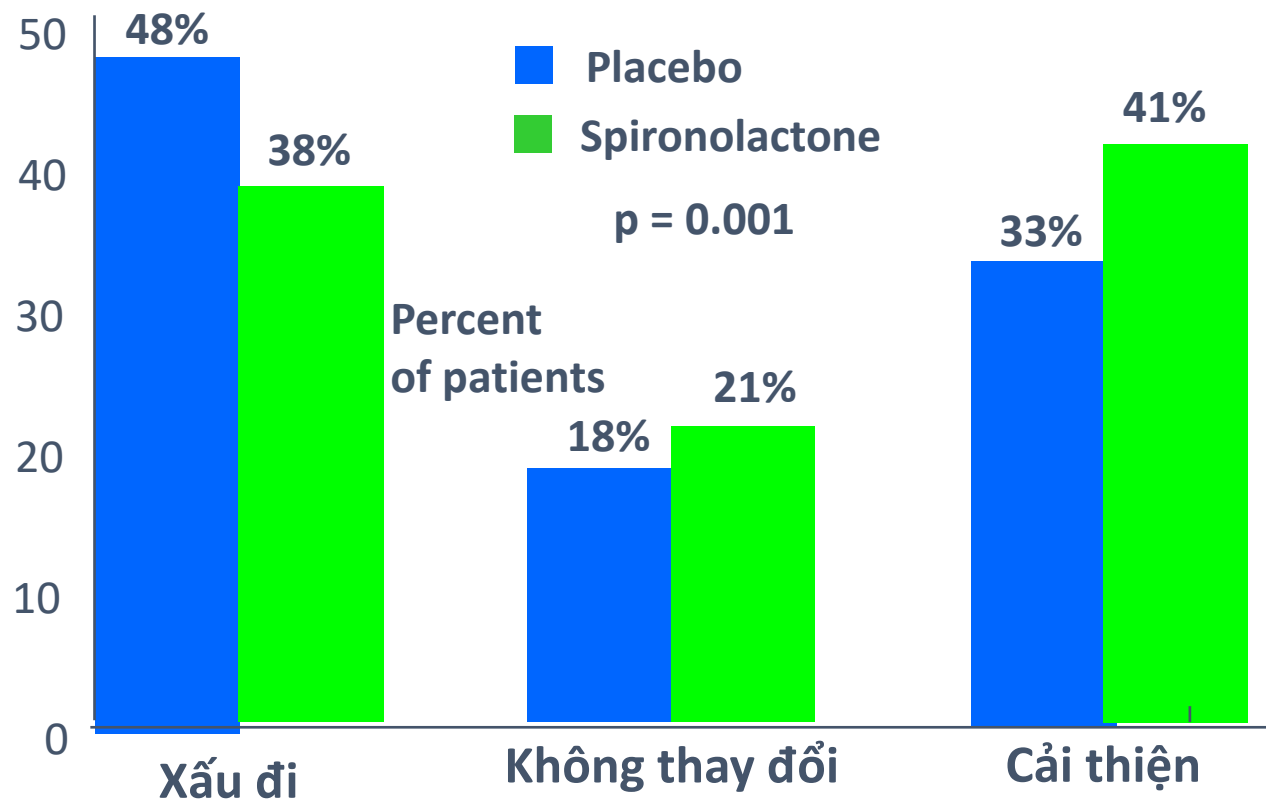


Tử vong do tim mạch và/hoặc nhập viện

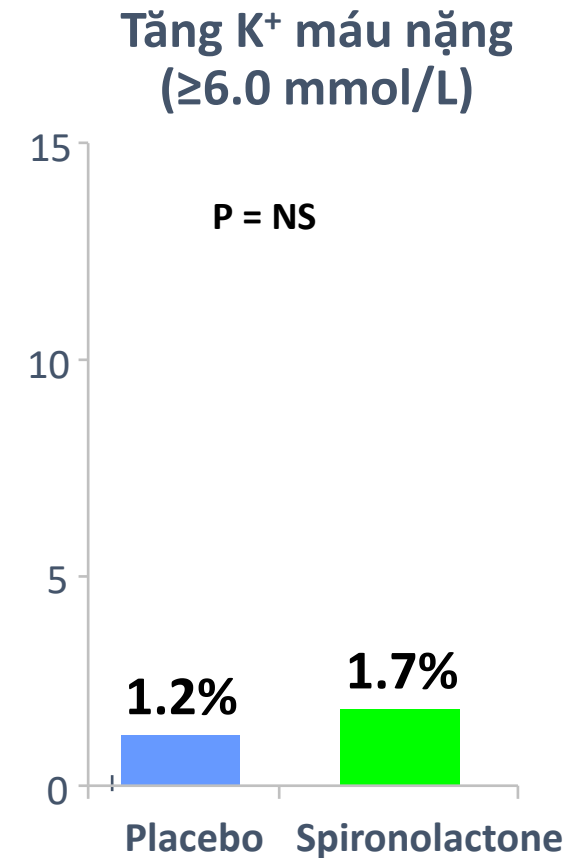
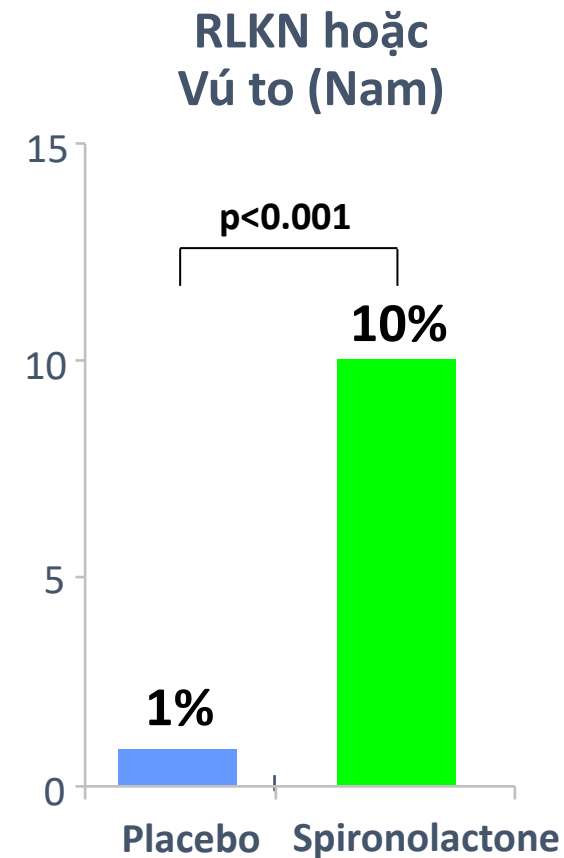


Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. *N Engl J Med*, 1999;341:709-717.

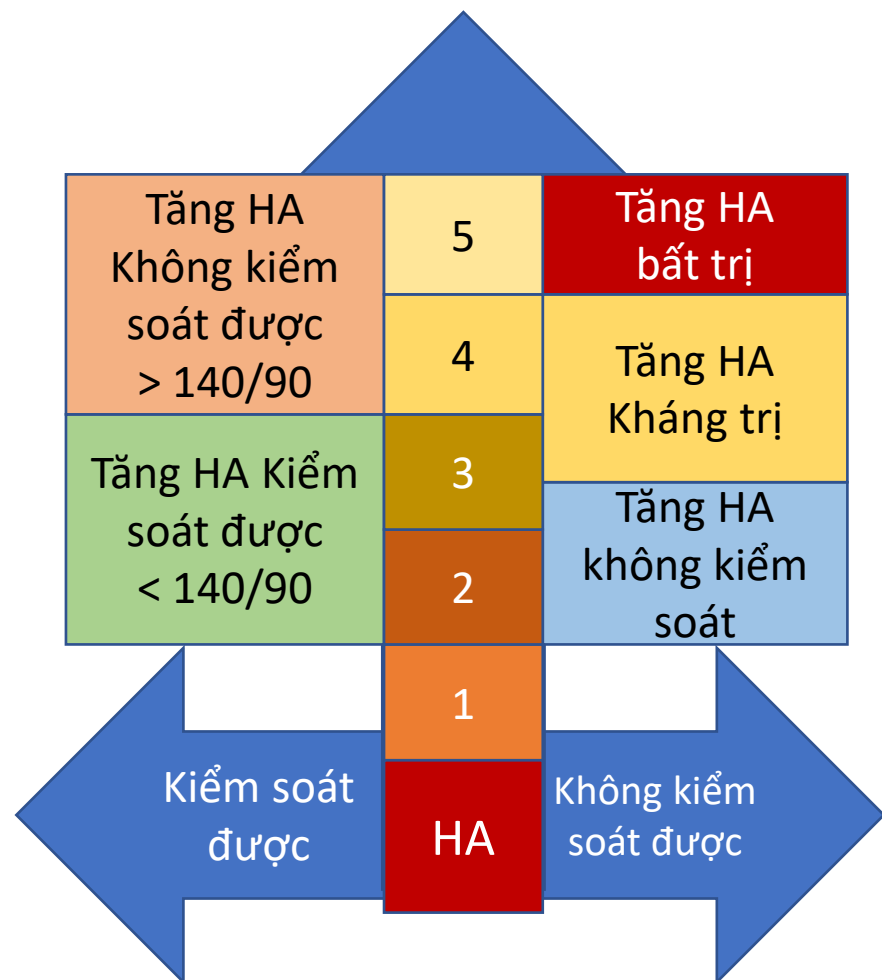
Spironolactone cải thiện độ NYHA trước và sau điều trị so với giả dược



Spironolacton an toàn khi sử dụng



SPIRONOLACTONE: TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP KHÁNG TRỊ



Xác định kháng trị: HA phòng khám > 140/90mmHg, dùng đủ liều 3 loại thuốc bao gồm 1 thuốc lợi tiểu

Loại trừ giả kháng trị: đảm bảo đo HA chính xác, tuân thủ điều trị đúng, loại trừ tăng HA áo choàng trắng

Xác định chuyển đổi lối sống, giảm yếu tố nguy cơ: béo phì, ít vận động, ăn mặn, lạm dụng rượu bia, hút thuốc lá...

Ngưng hoặc giảm tối đa các chất giao thoa làm tăng HA

Sàng lọc nguyên nhân gây tăng HA thứ phát

Điều trị thuốc: thêm Spironolacton 25- 50mg/ ngày, hoặc lợi tiểu khác, hoặc thuốc chẹn alpha hoặc chẹn beta

Tham khảo chuyên gia

Đặc điểm tăng HA kháng trị, nguyên nhân thứ phát và các yếu tố thuận lợi

Đặc điểm bệnh nhân THA kháng trị	Nguyên Nhân THA kháng trị thứ phát	Thuốc và các chất có thể làm THA
Đặc điểm dân số <ul style="list-style-type: none"> • Người lớn tuổi (> 75 tuổi) • Béo phì • Người da đen thường gặp hơn • Quá tải muối • HA cơ bản cao lâu dài không kiểm soát được 	Các nguyên nhân thường gặp <ul style="list-style-type: none"> • Cường aldosterone nguyên phát • Bệnh mạch thận do VXDM • Rối loạn giấc ngủ • Bệnh thận mạn 	Thuốc sử dụng <ul style="list-style-type: none"> • Thuốc ngừa thai • Các thuốc cường giao cảm (V.d. giảm sung huyết, chống cảm cúm) • Thuốc kháng viêm không steroid • Cyclosporin • Erythropoietin • Steroids (e.g. prednisolone, hydrocortisone) • Một số thuốc ung thư
Bệnh lý phối hợp <ul style="list-style-type: none"> • TTCQĐ: DTT và/hoặc Bệnh thận mạn Đái tháo đường • Bệnh lý VXDM Cứng ĐM và THA tâm thu đơn độc 	Nguyên nhân ít gặp <ul style="list-style-type: none"> • U tủy thượng thận • Bệnh loạn sản cơ sợi Hẹp eo ĐMC • Bệnh Cushing Cường tuyến cận giáp 	Không do thuốc uống <ul style="list-style-type: none"> • Thuốc gây nghiện (V.d. cocaine, amphetamines, anabolic steroids) • Dùng quá nhiều cam thảo • Thảo dược (V.d. cây ma hoàng)

SPIRONOLACTON đảo ngược tác dụng bất lợi của Aldosterone, giảm giữ nước, hiệu quả trong điều trị THA kháng trị

SPIRONOLACTON



Ăn nhiều Natri

Giữ nước thứ phát

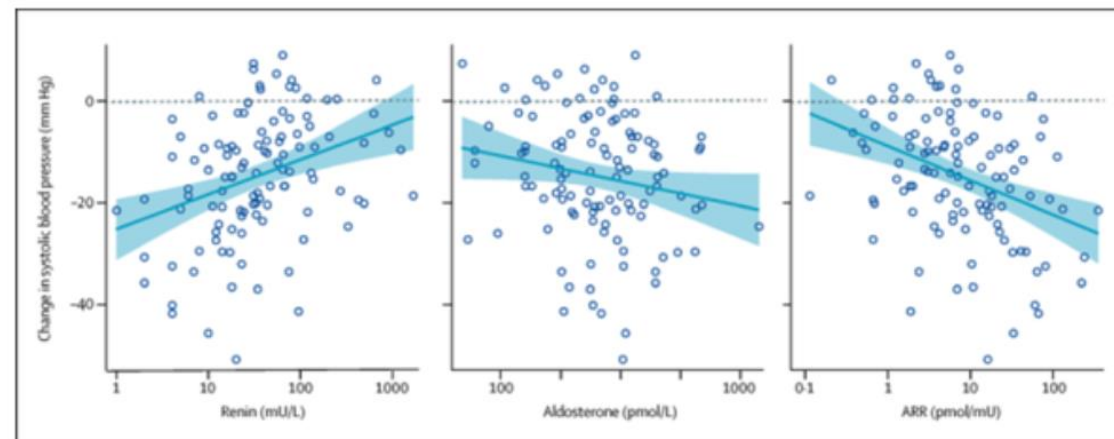
Dư thừa Aldosteron

THA
kháng trị

- Thải natri và lợi tiểu.
- Đảo ngược tình trạng giữ nước của aldosterone.
- Giảm đáng kể thể tích dịch trong lòng mạch

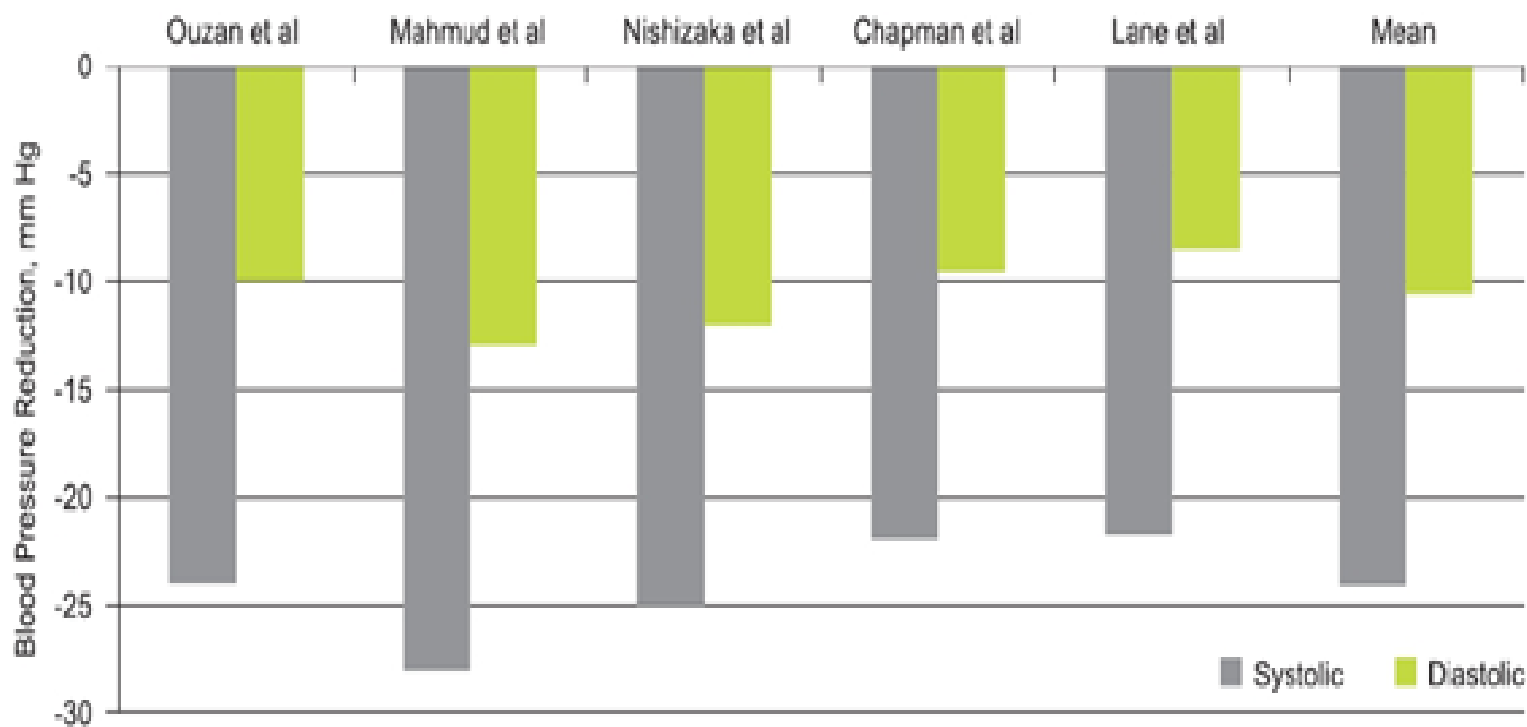
Tăng Aldosterone và THAKT

- ♦ Tăng aldosterone chiếm $\approx 20\%$ trong THA kháng trị
- ♦ Thừa aldosterone gây thừa cân, béo phì, thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh THA kháng trị.
- ♦ Tỷ lệ aldosterone-renin là chỉ số mạnh biểu thị tình trạng quá tải dịch, khi renin giảm tiết và tỷ lệ aldosterone-renin cao cho thấy sự quá tải thể tích.



Hình 3. Mối liên hệ giữa nồng độ nền của renin, aldosterone huyết thanh và tỉ lệ tập trung của renin và aldosteron huyết thanh với huyết áp tâm thu tại nhà khi sử dụng spironolacton trong nghiên cứu PATHWAY-2 (Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm Based Therapy). Adapted from Williams et al.⁵² Copyright ©2018, The Authors. Published by Elsevier Ltd (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Spironolactone làm giảm HA ở bệnh nhân THA kháng trị qua các nghiên cứu



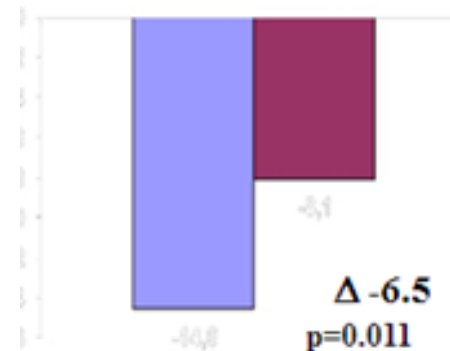
*Adapted from a review Published in 2007 in Pimenta and al. , Curr Hypertension Review 2007,31, 673-588.

*Pimenta E. IJKD 2011;5:215-27

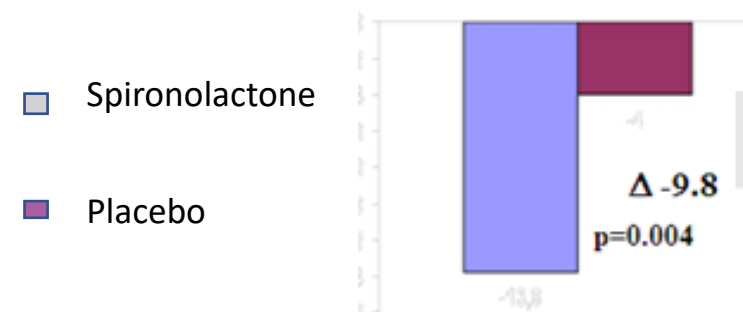
NGHIÊN CỨU ASPIRANTS

Thêm 25mg spironolacton điều trị tăng HA kháng trị (n- 110) đa trung tâm hồi cứu, ngẫu nhiên, mù kép, chứng- placebo

Giảm HA T Tr 24h

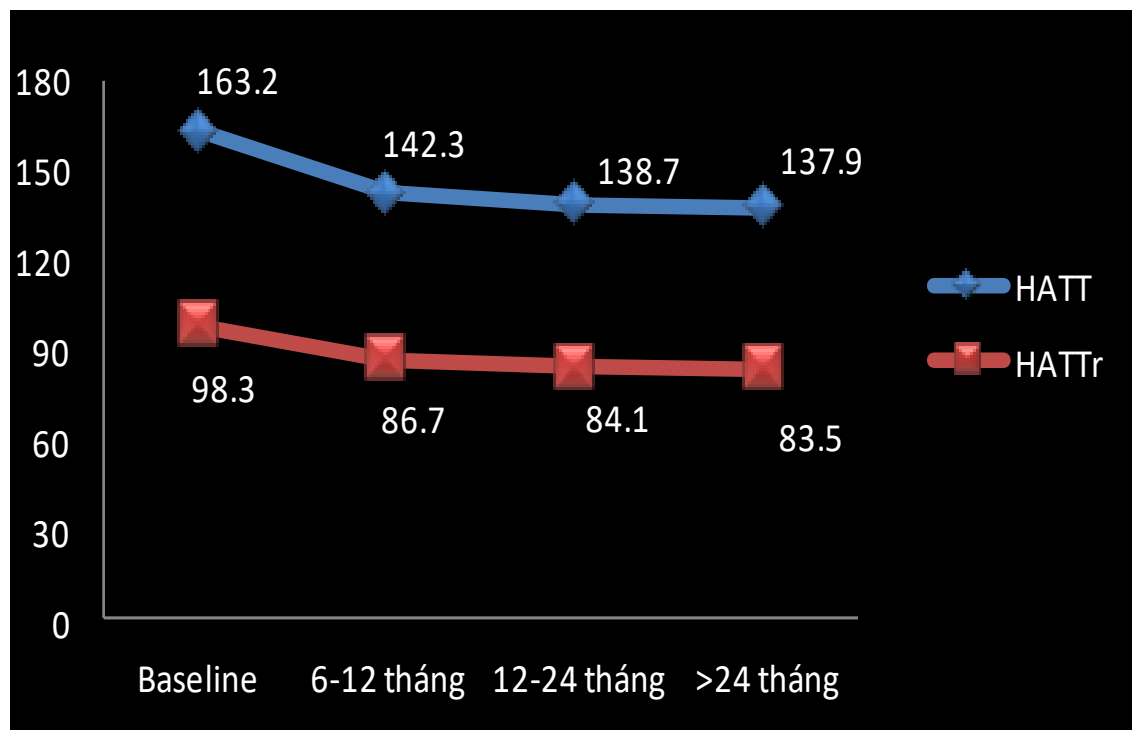


Giảm HA T Th 24 h



Vaslavik J. et al . Hypertension 2011, 57, 1069- 75.

Spironolacton hiệu quả hạ HA ổn định theo thời gian điều trị



Khoa ăi trưŋg Huy ăp, Bănh Viă Broussais, Paris – Phăp
Am J Cardiol 1987; 60: 820 - 825

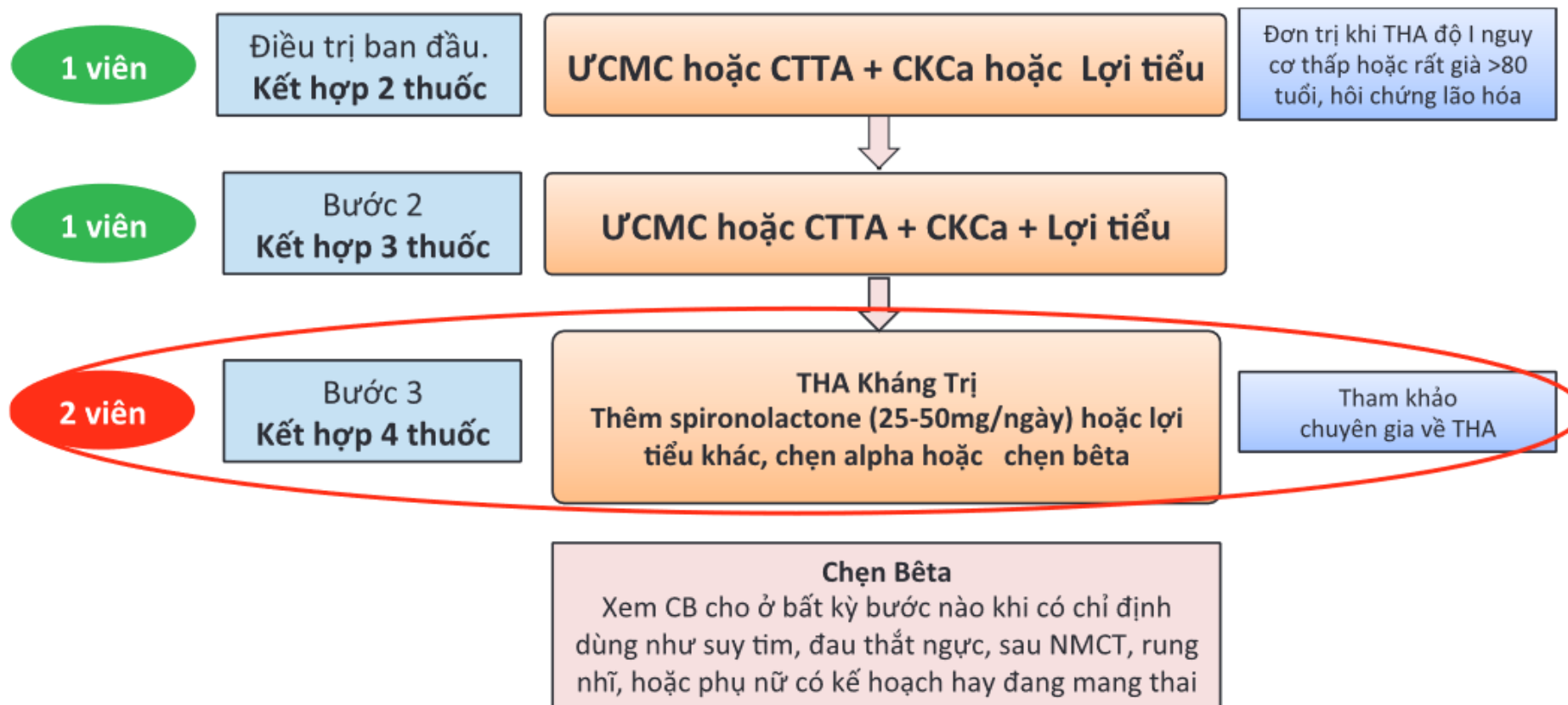
**Chỉ số Kali huyết trong giới hạn
bình thường khi sử dụng liều 25-100mg**

Tháng	Chỉ số ban đầu	6 - 12	12 - 24	>24
Creatinine ($\mu\text{mol/liter}$)	$76,6 \pm 15,4$	$88,3 \pm 17,3^*$	$86,4 \pm 18,3^*$	$91,5 \pm 20,0^*$
Potassium (mmol/liter)	$3,5 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,3^*$
Uric acid ($\mu\text{mol/liter}$)	$295,1 \pm 66,5$	$308,3 \pm 82,6$	$323,7 \pm 71,0$	$315,3 \pm 81,7$
Glucose (mmol/liter)	$5,3 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,8$
Cholesterol (mmol/liter)	$6,5 \pm 1,0$	$6,2 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,9$

*N/c: Efficacy and Tolerance of Spironolactone in Essential **Hypertension** (n = 182)*



Phác đồ điều trị Tăng Huyết áp kháng trị



Phác đồ điều trị này cũng thích hợp dùng cho bệnh nhân THA có tổn thương cơ quan đích, bệnh mạch não, ĐTD hoặc Bệnh động mạch ngoại vi

ISH vs European Guidelines

	ESC-ESH 2018	ISH 2020
Lifestyle Interventions	Smoking cessation, healthy diet/drinks, reduce salt, alcohol moderation, weight control and regular exercise	Same as ESC-ESH Optimal: In addition, stress reduction and avoid air pollution
Initial Drug Treatment	Dual therapy single pill combination (SPC) for most patients - Usually A+C or A+D Beta-blockers when indicated Other Drugs for Specific indications	Optimal: Ideally A+C SPC for most, or C+D in Black patients. Other drugs same as ESC-ESH Essential: As above if possible, or any available drugs proven to lower BP
Further Drug Treatment	Triple therapy: A+C+D, ideally as SPC Four drugs (Resistant Hypertension) e.g. spironolactone, or other drugs if needed	Optimal: Same as ESC-ESH Essential: As above if possible, or any available drugs proven to lower BP

KẾT LUẬN

- Spironolacton là thuốc lợi tiểu kháng aldosterone mạnh có nhiều ứng dụng trong điều trị nhiều bệnh lý, trong đó có suy tim sung huyết và THA kháng trị
- Khuyến cáo 2021 đồng thuận lợi tiểu kháng aldosterone, UCMC, chẹn thụ thể AGII, ARNI, chẹn beta, SGLT2i là thiết yếu trong điều trị suy tim.
- Spironolacton (25-50mg/ngày) được khuyến cáo thêm vào như một thuốc thứ 4 có hiệu quả trong điều trị THA kháng trị theo ESC 2018.