

AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TOLVAPTAN TRÊN BỆNH NHÂN HẠ NÁTRI MÁU NẶNG CẤP ĐẲNG TÍCH HOẶC THỪA THỂ TÍCH**Lê Thị Thu Trang¹; Nguyễn Hải Thủy²**¹Bệnh viện Đa Khoa Hoàn Mỹ Vạn Phúc - Bình Dương²Trường Đại học Y Dược Huế

DOI: 10.47122/vjde.2022.51.13

ABSTRACT***Efficacy and Safety of Tolvaptan therapy in the patients with severe acute euvolemic or hypervolemic hyponatremia***

Objective: Evaluating the effectiveness and side effects of Tolvaptan in the patients with severe acute euvolemic and hypervolemic hyponatremia. **Methodology:** Randomized controlled trial in 42 patients with severe acute euvolemic or hypervolemic hyponatremia, randomly. These patients are divided into 2 groups: 20 patients following classic treatment and 22 patients managed by Tolvaptan with or without NaCl 0.9 %. **Results:** The classic treatment group required many managements, including maximum water restriction, average amount of NaCl 0.9% perfusion (500ml bottle) was 6.60 ± 1.5 ; medians of 3% NaCl perfusion (100ml bottle) and Furosemide (20mg ampoule) were 6.00 (5.00 – 7.00) and 1.00 (0.00 – 2.00) respectively, while the Tolvaptan group needed neither water restriction nor 3% NaCl nor Furosemide. The average amount of NaCl 0.9% (500ml bottle) used in the Tolvaptan group was 2.45 ± 1.34 less than in the classic group (6.60 ± 1.5), $p < 0.001$. The length (hour) of treatment to achieve the serum sodium target in both groups was greater than the expected duration: the median in the classical treatment group was 36.00 (24.00 - 46.00) compared with 22.00 (18.50 – 33.50), $p = 0.001$; The median treatment duration in the Tolvaptan group was 24.00 (23.50 - 35.00) vs 22.00 (20.00 - 35.00), $p = 0.016$. The real treatment duration of the Tolvaptan group was lower than that of the classic treatment group ($p = 0.027$). The median time needed to improve the symptoms of vomiting and fatigue was 03 h and 12 h in the Tolvaptan group, lower than in the classic

treatment group (06 h and 22 h), $p = 0.002$ and 0.001 , respectively. As regards the side effects of treatment: Edema and hypokalemia were only seen in the classical treatment group with the rate of 20% and 55%, in contrast, Tolvaptan group did not develop the edema or hypokalemia, whereas 81.8% of patients of this group had polyuria, ($p = 0.003$ and $p < 0.001$). During the study, there were no patients with hypernatremia that exceeded the threshold evoking the risk of demyelination. The main dose of Tolvaptan was 7.5mg and 11.25mg (accounting for 45.5% and 36.4%), 13.6% used the 15mg dose and only 4.5% used the 18.75mg dose. Average urine flow (ml/h) of Tolvaptan group at the time of 03h; 06h; 12h and 24h was: 205.00 ± 61.00 ; 225.45 ± 52.44 ; 195.91 ± 48.17 and 167.27 ± 41.19 , respectively. The average increase in serum sodium (mmol/L) of Tolvaptan group at the time of 03h; 06h; 12h and 24h was respectively 2.32 ± 0.78 ; 4.50 ± 0.67 ; 8.18 ± 1.44 and 13.68 ± 1.62 . **Conclusion:** Using of Tolvaptan in management of severe acute euvolemic or hypervolemic hyponatremia is simpler and easier to be tolerated than that of classic method (without water restriction, hypertonic NaCl or furosemide). The initial dose of 7.5 mg Tolvaptan, which is titrated by a small dose of 3.75mg each 03 hours to a maximum of 18.75 mg, has shown to be safe and effective.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của Tolvaptan trên bệnh nhân hạ Na máu nặng cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích. **Phương pháp nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên. Đối tượng là 42 bệnh nhân (BN) hạ Na máu nặng cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: 20 BN

điều trị theo phương pháp kinh điển và 22 BN điều trị bằng Tolvaptan có thể thêm NaCl 0,9%. Chẩn đoán hạ Na máu nặng đẳng tích hoặc thừa thể tích theo tiêu chuẩn BYT VN. Phương pháp điều trị hạ Na máu kinh điển theo hướng dẫn của BYT VN. Phương pháp sử dụng Tolvaptan trong điều trị hạ Na máu dựa theo các khuyến cáo của Hoa Kỳ. **Kết quả:** Nhóm điều trị kinh điển phải áp dụng nhiều biện pháp để điều trị, gồm: Hạn chế tối đa lượng nước uống vào; lượng NaCl 0,9% (chai 500ml) CTM trung bình là $6,60 \pm 1,5$; Trung vị lượng NaCl 3% (chai 100ml) CTM và Furosemide (ống 20mg) là 6,00 (5,00 – 7,00) và 1,00 (0,00 – 2,00) trong khi nhóm sử dụng Tolvaptan thì không cần hạn chế uống, không sử dụng NaCl 3%, không sử dụng Furosemid. Lượng NaCl 0,9% (chai 500ml) CTM trung bình sử dụng ở nhóm Tolvaptan là $2,45 \pm 1,34$ ít hơn so với nhóm kinh điển ($6,60 \pm 1,5$); $p < 0,001$. Thời gian (h) điều trị đạt mục tiêu Na máu của cả 2 nhóm đều lớn hơn thời gian kỳ vọng: Trung vị ở nhóm điều trị kinh điển là 36,00 (24,00 - 46,00) so với 22,00 (18,50 – 33,50), $p = 0,001$; Trung vị ở nhóm có Tolvaptan là 24,00 (23,50 - 35,00) so với 22,00 (20,00 – 35,00), $p = 0,016$. Trong đó thời gian điều trị thực của nhóm có Tolvaptan thấp hơn nhóm điều trị kinh điển ($p = 0,027$). Trung vị thời gian cải thiện dấu hiệu nôn ói và cải thiện dấu hiệu mệt mỏi là 03h và 12h ở nhóm có Tolvaptan, thấp hơn ở nhóm điều trị kinh điển (06h và 22h), $p = 0,002$ và $0,001$. Về tác dụng phụ của điều trị: Phù và hạ Kali máu chỉ gặp ở nhóm điều trị kinh điển với tỷ lệ 20% và 55%, ngược lại nhóm có Tolvaptan không có BN nào bị phù hoặc hạ Kali máu trong khi có đến 81,8% BN tiểu nhiều, ($p = 0,003$ và $p < 0,001$), cả hai nhóm không có BN nào bị tăng Na máu theo thời gian vượt quá kỳ vọng gây nguy cơ hủy Myelin. Liều Tolvaptan chủ yếu là 7,5mg và 11,25mg (chiếm tỷ lệ 45,5% và 36,4%), 13,6% dùng liều 15mg và chỉ 4,5% dùng liều 18,75mg. Lưu lượng nước tiểu (ml/h) trung bình của nhóm Tolvaptan tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là: $205,00 \pm 61,00$; $225,45 \pm 52,44$; $195,91 \pm 48,17$ và $167,27 \pm 41,19$.

Mức tăng Na máu (mmol/L) trung bình của nhóm Tolvaptan tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là $2,32 \pm 0,78$; $4,50 \pm 0,67$; $8,18 \pm 1,44$ và $13,68 \pm 1,62$. **Kết luận:** Sử dụng Tolvaptan trong điều trị hạ Na máu nặng cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích đơn giản, hiệu quả và dễ dung nạp hơn phương pháp điều trị kinh điển (do: không cần hạn chế uống nước, không sử dụng NaCl ưu trương và không sử dụng Furosemid). Liều Tolvaptan khởi đầu 7,5mg, tăng liều nhỏ 3,75mg mỗi 03h, liều tối đa 18,75mg cho thấy an toàn và hiệu quả.

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thu Trang

Ngày nhận bài: 15/10/2021

Ngày phản biện khoa học: 15/12/2021

Ngày duyệt bài: 10/1/2022

Email: tranghsc@yahoo.com.vn

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hạ natri (Na) máu là một vấn đề lâm sàng quan trọng gặp ở 15 – 30% bệnh nhân (BN) nội viện, do nhiều nguyên nhân. Điều trị hạ Na máu khá phức tạp vì phụ thuộc nhiều vào các yếu tố cân bằng áp lực thẩm thấu máu và tình trạng thể tích ngoại bào.

Nồng độ Na máu không luôn luôn phản ánh tổng lượng Na của cơ thể, vì vậy việc điều trị hạ Na máu không phải luôn luôn là cung cấp Na [1]; [5]; [6]; [10].

Trước đây, việc điều trị hạ Na máu đẳng tích hoặc thừa thể tích chủ yếu dựa trên nền tảng hạn chế nước vào, sử dụng thuốc lợi tiểu quai và cung cấp Na, nhưng hiện nay các thuốc kháng thụ thể Vasopressin (phổ biến là Tolvaptan) đã được khuyến cáo có tác dụng tốt. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này, với mục tiêu Đánh giá kết quả của Tolvaptan trên bệnh nhân hạ Na máu nặng cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích.

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 42 bệnh nhân (BN) hạ Na máu nặng đẳng tích hoặc thừa thể tích được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm theo số thứ tự chọn vào NC, như sau:

- Nhóm can thiệp: Gồm 22 bệnh nhân (BN) mang số thứ tự chẵn điều trị với Tolvaptan.

- Nhóm đối chứng: Gồm 20 BN mang số thứ tự lẻ điều trị theo phương pháp kinh điển.

- Loại trừ các đối tượng:

+ Tăng áp lực thẩm thấu máu liên quan các chất có độ thẩm thấu cao khác Na (hạ Na máu giả), gồm: Glucose máu ≥ 300 mg/dl; và hoặc Triglyceride ≥ 700 mg/dl ($\geq 6,8$ mmol/L); và hoặc Protein ≥ 08 g/dl [8].

+ Rối loạn chuyển hóa toan kiềm; Suy tuần hoàn; Suy gan; Tăng men gan ≥ 02 lần bình thường; Rối loạn tri giác.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên

Đạo đức nghiên cứu:

Tolvaptan đã được BYT Việt Nam và nhiều nước trên thế giới khuyến cáo sử dụng trong điều trị hạ Na máu [2]; [10]. - BN (hoặc thân nhân) được tư vấn về lợi ích và nguy cơ của Tolvaptan, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Các biến số nghiên cứu:

- Về chẩn đoán hạ Na máu: Nồng độ Na máu; Triệu chứng lâm sàng hạ Na máu: Chán ăn; Mệt mỏi; Nôn hoặc buồn nôn; Đau đầu.

- Về điều trị: Liều lượng Tolvaptan; Liều lượng NaCl 0,9%; Liều lượng NaCl 3%; Liều lượng Furosemid; Lưu lượng nước tiểu; Mục tiêu lâm sàng: Không cải thiện (0); Cải thiện không đầy đủ: Cải thiện rõ nét nhưng chưa hết hẳn (1); Cải thiện tốt: Hết hẳn triệu chứng lâm sàng (2); Mục tiêu Na (Là mục tiêu Na kỳ vọng theo thời gian): Không đạt (0); Đạt không đầy đủ (1); Đạt (2).

- Về biến chứng của điều trị: Quá tải thể tích; Mất thể tích; Tăng Na máu; Tăng Kali máu; Hạ Kali máu; Biến chứng hủy myelin.

Các kỹ thuật nghiên cứu:

Phương pháp chẩn đoán hạ Na máu nặng [1]; [2]: Na máu < 125 mmol/L

Phương pháp chẩn đoán thể tích ngoại bào đẳng tích hoặc thừa thể tích:

- Bằng cách loại trừ các trường hợp giảm thể tích tuần hoàn

- Phương pháp chẩn đoán giảm thể tích ngoại bào [1]; [2]; [4]; [8]

+ Dựa vào dấu hiệu lâm sàng: Giảm độ đàn hồi da (được đánh giá tốt nhất ở thân trên); Khát; Khô màng niêm mạc; Tiểu ít; Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp; các dấu hiệu sốc...

+ Dựa vào các dấu hiệu nghi ngờ giảm thể tích ngoại bào liên quan bệnh cảnh lâm sàng: Uống không đủ, điều trị lợi tiểu; rối loạn thận hoặc thượng thận; tiêu chảy; nôn ói;...

Phương pháp điều trị hạ Na máu kinh điển [1]; [2]; [6]; [10]:

- Hạn chế nước vào $< 300-500$ ml/24h tùy tình trạng thừa thể tích ngoại bào

- Cho lợi tiểu quai Furosemide

- Cung cấp Na: Chuyển tĩnh mạch (CTM) NaCl 0,9% và hoặc NaCl 3%.

- Mục tiêu: Tăng Na máu theo khuyến cáo [1]; [6]; [10]: Tăng lên 03 mmol/L trong 03h đầu, tiếp tục tăng thêm 0,5 mmol/L trong mỗi giờ tiếp theo cho đến đạt Na máu 135 mmol/L. Tính toán mức mục tiêu Na máu theo thời gian; Tính toán tổng thời gian kỳ vọng đạt được mục tiêu Na máu sau cùng (135mmol/l).

- Tổng số mmol Na dự định cung cấp tại từng thời điểm được tính theo công thức:

0,6 X Trọng lượng cơ thể (kg) X (nồng độ Na cần đạt – nồng độ Na của BN)

Phương pháp điều trị hạ Na máu có sử dụng Tolvaptan [3]; [5]; [6]; [10]:

- Cách sử dụng Tolvaptan: Thay vì liều khởi đầu dùng 1 lần 15mg/ngày có thể tăng liều đến 30mg/ ngày đến tối đa 60mg/ngày. Để tránh biến chứng tăng Na máu cấp chúng tôi chỉ sử dụng liều thấp đầu tiên 7,5mg (1/2 viên 15mg), theo dõi chặt lượng nước tiểu, định lượng Na máu sau mỗi 03h. Nếu chưa đạt nồng độ Na theo khuyến cáo thì tăng liều mỗi 3,75mg (1/4 viên 15mg) sau mỗi 03h; Liều tối đa 30mg/ngày.

- Cho BN uống nước theo nhu cầu, không hạn chế uống.

- Kết hợp thêm NaCl 0,9% CTM trong trường hợp BN tiểu nhiều nhằm đảm bảo cân bằng Bilan nước vào ra và điều chỉnh theo tình trạng thể tích ngoại bào ban đầu của người bệnh.

- Mục tiêu: Giống phương pháp điều trị kinh điển.

- Ngừng điều trị Tolvaptan nếu:
- + Tình trạng hạ Na máu về mặt lâm sàng và hoặc xét nghiệm không cải thiện sau 06h và hoặc nặng lên nhanh chóng.
- + Tăng Na máu vượt quá mức mục tiêu theo thời gian
- + Có biểu hiện tác dụng phụ nặng của Tolvaptan

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. So sánh các biện pháp điều trị giữa hai nhóm

Biện pháp	Nhóm điều trị	Điều trị kinh điển	Điều trị có Tolvaptan	P
Hạn chế uống: n (%)		20 (100,00)	0 (0,00)	< 0,001
NaCl 0,9% (chai 500ml) X ± 2SD		6,60 ± 1,50	2,45 ± 1,34	< 0,001
Nacl 3% (chai 100ml) [Trung vị (KTPV)]		6,00 (5,00 – 7,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	< 0,001
Furosemide (ống 20mg) [Trung vị (KTPV)]		1,00 (0,00 – 2,00)	0,00 (0,00 – 0,00)	< 0,001

KTPV: Khoảng tứ phân vị

Tất cả BN thuộc nhóm điều trị kinh điển đều hạn chế uống trong khi nhóm điều trị có Tolvaptan thì không. Số lượng dung dịch NaCl 0,9% trung bình sử dụng ở nhóm điều trị kinh điển là 6,60 ± 1,5 nhiều hơn 2,45 ± 1,34 ở nhóm có Tolvaptan (p < 0,001); Số lượng NaCl 3% và Furosemide (ống 20mg) trung vị sử dụng ở nhóm điều trị kinh điển lần lượt là 6,00 (5,00 – 7,00) và 1,00 (0,00 – 2,00) trong khi nhóm điều trị Tolvaptan thì không sử dụng.

Bảng 2. So sánh kết quả điều trị theo thời gian giữa hai nhóm

Thời điểm	Kết quả điều trị	Điều trị kinh điển	Điều trị có Tolvaptan	P	
03h	Mức đạt mục tiêu Na (n; %)	0	6 (30,00)	0 (0,00)	0,003
		1	12 (60,00)	12 (54,55)	
		2	2 (10,00)	10 (45,45)	
	Mức đạt mục tiêu lâm sàng (n; %)	0	18 (90,00)	3 (13,64)	< 0,001
		1	2 (10,00)	19 (86,36)	
		2	0	0	
Nước tiểu (ml/h) [Trung vị (KTPV)]		72,50 (70,00 - 80,00)	200,00 (175,00 – 210,00)	< 0,001	
06h	Mức đạt mục tiêu Na (n; %)	1	17 (85,00)	0 (0,00)	< 0,001
		2	3 (15,00)	22 (100,00)	
	Mức đạt mục tiêu lâm sàng (n; %)	0	5 (25,00)	0 (0,00)	< 0,001
		1	15 (75,00)	7 (31,82)	
		2	0 (0,00)	15 (68,18)	
	Nước tiểu (ml/h) [Trung vị (KTPV)]		80,00 (80,00 – 100,00)	220 (200,00 – 230,00)	< 0,001
12h	Mức đạt mục tiêu Na (n; %)	1	15 (75,00)	0 (0,00)	< 0,001
		2	5 (25,00)	22 (100,00)	< 0,001

	Mức đạt mục tiêu lâm sàng (n; %)	1	15 (75,00)	6 (27,27)	< 0,001
		2	5 (25,00)	16 (72,73)	< 0,001
	Nước tiểu (ml/h) [Trung vị (KTPV)]		80,00 (80,00 - 100,00)	200,00 (150,00 - 220,00)	< 0,001
24h	Mức đạt mục tiêu Na (n; %)	1	12 (60,00)	3 (13,63)	< 0,001
		2	8 (40,00)	19 (86,36)	
	Mức đạt mục tiêu lâm sàng (n; %)	1	13 (65,00)	4 (18,81)	< 0,001
		2	7 (35,00)	18 (81,82)	
Nước tiểu (ml/h) [Trung vị (KTPV)]		80,00 (80,00 - 100,00)	160,00 (147,50 - 185,00)	< 0,001	
Tại thời điểm kỳ vọng	Mức đạt mục tiêu Na (n; %)	1	13 (65,00)	4 (18,18)	< 0,001
		2	7 (35,00)	18 (81,82)	
	Mức đạt mục tiêu lâm sàng (n; %)	1	13 (65,00)	5 (22,73)	< 0,001
		2	7 (35,00)	17 (77,27)	
Nước tiểu (ml/h) [Trung vị (KTPV)]		90,00 (80,00 - 100,00)	150,00 (150,00 - 192,50)	< 0,001	

KTPV: Khoảng tứ phân vị; Mức đạt mục tiêu Na: Là mục tiêu Na kỳ vọng theo thời gian (0: Không đạt; 1: Đạt không đầy đủ; 2: Đạt); Mức đạt mục tiêu lâm sàng: Là sự cải thiện các dấu hiệu lâm sàng (0: Không cải thiện; 1: Cải thiện không đầy đủ; 2: Cải thiện tốt).

- Tại các thời điểm 03h; 06h; 12h; 24h: Tỷ lệ đạt mục tiêu Na theo thời gian và cải thiện lâm sàng của cả hai nhóm đều tăng dần, trong đó nhóm có sử dụng Tolvaptan có tỷ lệ cải thiện tốt hơn. Về mục tiêu Na theo thời gian: Nhóm có Tolvaptan đạt mức đầy đủ ngay tại thời điểm 06h trong khi nhóm kinh điển thì mãi đến 24h mới chỉ có 40% BN đạt mức đầy đủ ($p < 0,001$). Về mục tiêu lâm sàng: Nhóm

có Tolvaptan có 72,73% BN đạt mức cải thiện đầy đủ tại thời điểm 12h trong khi nhóm kinh điển thì mãi đến 24h mới chỉ có 35% BN đạt mức cải thiện đầy đủ và 65% BN cải thiện ở mức chưa đầy đủ ($p < 0,001$). Về lưu lượng nước tiểu: Nhóm điều trị kinh điển có mức trung vị từ 72,5 (70 - 80) ml/h đến 90 (80 - 100) ml/h, trong khi nhóm sử dụng Tolvaptan là 220 (200 - 230) ml/h đến 160 (147 - 185) ml/h ($p < 0,001$).

- Tại thời điểm kỳ vọng: Nhóm điều trị kinh điển có 35% đạt mục tiêu Na máu đầy đủ và cải thiện lâm sàng tốt; trong khi nhóm có Tolvaptan có 81,82% BN đạt mục tiêu Na kỳ vọng và 77,27% cải thiện lâm sàng tốt ($p < 0,001$).

Bảng 3. So sánh kết quả điều trị cuối cùng giữa hai nhóm

Kết quả		Nhóm điều trị		p
		Điều trị kinh điển	Có Tolvaptan	
Thời gian điều trị đạt mục tiêu Natri (h)	Thời gian kỳ vọng [Trung vị (KTPV)]	22,00 (18,50 - 33,50)	22,00 (20,00 - 35,00)	0,674
	Thời gian thực ($X \pm 2SD$)	37,20 ± 14,22	29,00 ± 8,41	0,027
	Thời gian thực [Trung vị (KTPV)]	36,00 (24,00 - 46,00)	24,00 (23,50 - 35,00)	0,055

	p	0,001	0,016	-
Thời gian cải thiện dấu hiệu lâm sàng (h)	Nôn ói [Trung vị (KTPV)]	6,00 (6,00 – 6,00)	3,00 (3,00 – 6,00)	0,002
	Mệt mỏi [Trung vị (KTPV)]	22,00 (12,00 – 24,00)	12,00 (6,00 – 12,00)	0,001
	Đau đầu [Trung vị (KTPV)]	24,00 (12,00 - 35,00)	20,00 (12,00 - 29,00)	0,5
Tác dụng phụ	Phù (n, %)	4 (20,00)	0 (0,00)	0,043
	Tiểu nhiều (n, %)	0 (0,00)	18 (81,81)	< 0,001
	Hạ Kali máu (n, %)	11 (55,00)	0 (0,00)	< 0,001
	Tăng Natri máu (n, %)	0 (0,00)	0 (0,00)	-

KTPV: Khoảng tứ phân vị; Thời gian kỳ vọng: Là thời gian tính toán (về lý thuyết) để đạt được mục tiêu Na máu; Thời gian thực: Là thời gian điều trị thực tế để đạt được mục tiêu Na; Tiểu nhiều: Lượng nước tiểu > 3000 ml/24h; Tăng Na máu: Là tăng Na theo thời gian vượt quá mức cho phép.

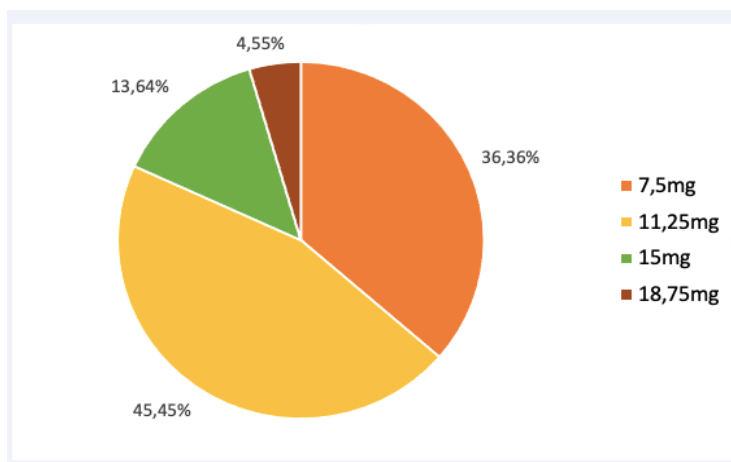
- Thời gian điều trị thực của cả 2 nhóm đều lớn hơn thời gian kỳ vọng ($p < 0,05$); Trong đó thời gian điều trị thực của nhóm có Tolvaptan thấp hơn nhóm điều trị kinh điển ($p = 0,027$).

- Trung vị thời gian cải thiện dấu hiệu nôn ói là 03h ở nhóm có Tolvaptan, ngắn hơn so với nhóm điều trị kinh điển (06h), ($p = 0,002$).

- Trung vị thời gian cải thiện dấu hiệu mệt mỏi là 12h ở nhóm có Tolvaptan ngắn hơn so với nhóm điều trị kinh điển (22 h), ($p = 0,001$).

- Về tác dụng phụ: Tỷ lệ phù và hạ Kali máu ở nhóm điều trị kinh điển là 20% và 55%, và không có BN nào tiểu nhiều, ngược lại nhóm có Tolvaptan không có BN nào bị phù hoặc hạ Kali máu trong khi có đến 81,8% BN tiểu nhiều, ($p = 0,003$ và $p < 0,001$). Cả hai nhóm không có BN nào tăng Na máu

Liều Tolvaptan



Biểu đồ 1. Liều Tolvaptan

Liều Tolvaptan được sử dụng chủ yếu là 1/2 viên (7,5mg) và 3/4 viên (11,25mg) (tỷ lệ 45,5% và 36,4%), chỉ có 13,6% dùng liều 1 viên (15mg) và 4,5% dùng liều 1,25 viên (18,75mg)

Bảng 4. Lưu lượng nước tiểu theo liều Tolvaptan

Liều Tolvaptan	Nước tiểu tại thời điểm (ml/h)			
	03h (X ± 2SD)	06h (X ± 2SD)	12h (X ± 2SD)	24h (X ± 2SD)
0,5v (7,5mg)	223,75 ± 98,55	238,75 ± 87,25	193,75 ± 72,89	158,75 ± 64,02
0,75v (11,25mg)	192,00 ± 23,48	215,00 ± 10,80	197,00 ± 34,66	171,00 ± 23,31
1 – 1,25v (15 - 18,75mg)	200,00 ± 14,14	225, 0 ± 52,44	197,50 ± 15,00	175,00 ± 19,15
Chung nhóm Tolvaptan	205,00 ± 61,00	225,45 ± 52,44	195,91 ± 48,17	167,27 ± 41,19
p	0,579	0,502	0,988	0,772

Lưu lượng nước tiểu tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h giữa các nhóm sử dụng Tolvaptan liều 7,5mg; 11,25mg; 15-18,75mg khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Lưu lượng nước tiểu trung bình tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là: 205,00 ± 61,00; 225,45 ± 52,44; 195,91 ± 48,17 và 167,27 ± 41,19.

Bảng 5. Mức tăng Na máu theo liều Tolvaptan

Liều Tolvaptan	7,5mg (a1)	11,25mg (a2)	15 - 18,75mg (a3)	Mức tăng Na Chung a4	Mức tăng Na kỳ vọng a5	p	
						a1; a2; a3	a4 với a5
3h (X ± SD)	2,63±0,7 4	2,30±0,8 2	1,75±0,50	2,32±0,78	3	0,398	> 0,05
6h (X ± SD)	4,50±0,7 6	4,30±0,4 8	5,00±0,82	4,50±0,67	4,5	0,504	> 0,05
12h (X ± SD)	8,63±1,6 9	8,10±1,2 9	7,50±1,29	8,18±1,44	10,5	0,464	> 0,05
24h (X ± SD)	13,50±1, 51	14,10±1, 45	13,00±2,31	13,68±1,6 2	14	0,404	> 0,05

Mức tăng Na kỳ vọng: Là mức tăng Na theo thời gian tối đa cho phép: Tăng 03 mmol/L trong 03h đầu, tăng ≤ 0,5mmol/L mỗi giờ tiếp theo, tăng không quá 14mmol/L trong 24h đầu.

Mức tăng Na máu theo thời gian giữa các nhóm sử dụng liều Tolvaptan 7,5mg; 11,25mg; 15-18,75mg khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Mức tăng Na máu trung bình tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là 2,32 ± 0,78; 4,50 ± 0,67; 8,18 ± 1,44 và 13,68 ± 1,62.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về hiệu quả của Tolvaptan trong điều trị hạ Na máu cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích

Về các phương tiện điều trị được sử dụng:

Bảng 1 cho thấy: Đối với nhóm điều trị kinh điển chúng tôi đã phải áp dụng nhiều biện pháp để điều trị, bao gồm: Tất cả các BN đều hạn chế tối đa lượng nước uống vào; Số lượng dung dịch NaCl 0,9% (chai 500ml) CTM

trung bình là 6,60 ± 1,5; Số lượng NaCl 3% (chai 100ml) CTM và Furosemide (ống 20mg) trung vị là 6,00 (5,00 – 7,00) và 1,00 (0,00 – 2,00) trong khi nhóm sử dụng Tolvaptan thì không cần hạn chế uống, không sử dụng NaCl ưu trương (dung dịch 3%) và không sử dụng lợi tiểu Furosemid, một số BN chỉ sử dụng thêm NaCl 0,9% CTM khi cần nhưng với số lượng ít hơn so với nhóm kinh điển (2,45 ± 1,34 chai 500ml so với 6,60 ± 1,5; p < 0,001). Như vậy, về mặt sử dụng phương tiện điều trị

thì nhóm điều trị Tolvaptan đơn giản hơn nhiều so với nhóm điều trị kinh điển, nhất là việc không cần hạn chế uống nước cũng như giảm truyền dịch làm cho BN dễ chịu hơn.

Về kết quả điều trị:

Về kết quả mục tiêu Na máu và mục tiêu cải thiện lâm sàng:

Kết quả bảng 2 cho thấy:

- Tại các thời điểm 03h; 06h; 12h; 24h: Tỷ lệ đạt mục tiêu Na theo thời gian và cải thiện lâm sàng của cả hai nhóm đều tăng dần, trong đó nhóm có sử dụng Tolvaptan có tỷ lệ cải thiện tốt hơn.

- Tại thời điểm kỳ vọng: Nhóm điều trị kinh điển vẫn còn 65% BN đạt mục tiêu Na chưa đầy đủ và cải thiện lâm sàng chưa đầy đủ; trong khi nhóm có Tolvaptan có 81,82% BN đạt mục tiêu Na kỳ vọng và 77,27% cải thiện lâm sàng tốt ($p < 0,001$).

Kết quả bảng 3 cho thấy:

- Về thời gian (h) điều trị đạt mục tiêu Na máu cuối cùng: Thời gian điều trị thực của cả 2 nhóm đều lớn hơn thời gian kỳ vọng: Trung vị ở nhóm điều trị kinh điển là 36,00 (24,00 - 46,00) so với 22,00 (18,50 - 33,50), $p = 0,001$; Trung vị ở nhóm có Tolvaptan là 24,00 (23,50 - 35,00) so với 22,00 (20,00 - 35,00), $p = 0,016$. Trong đó thời gian điều trị thực của nhóm có Tolvaptan thấp hơn nhóm điều trị kinh điển ($p = 0,027$).

- Về thời gian cải thiện dấu hiệu lâm sàng: Nhóm sử dụng Tolvaptan cải thiện lâm sàng (nôn ói, mệt mỏi) sớm hơn: Trung vị thời gian cải thiện dấu hiệu nôn ói là 03h ở nhóm có Tolvaptan, thấp hơn ở nhóm điều trị kinh điển (06h), ($p = 0,002$); Trung vị thời gian cải thiện dấu hiệu mệt mỏi là 12h ở nhóm có Tolvaptan, thấp hơn ở nhóm điều trị kinh điển (22 h), ($p = 0,001$).

Như vậy, cả hai nhóm đều đạt được kết quả điều trị đưa Na máu về giới hạn bình thường nhưng thời gian thực tế điều trị lớn hơn thời gian kỳ vọng, điều này là dễ hiểu và chấp nhận được, vì trên thực tế lâm sàng, người thầy thuốc bao giờ cũng áp dụng liều lượng thuốc ở mức thấp nhất theo tính toán cho phép để BN dễ thích ứng đồng thời tránh các bất lợi có thể xảy ra (tăng Na máu quá nhanh, quá tải thể

tích,...). Kết quả mục tiêu Na theo thời gian của nhóm Tolvaptan đạt tốt hơn so với nhóm điều trị kinh điển là một lợi thế nổi bật bởi vì rõ ràng là ở nhóm điều trị kinh điển thầy thuốc phải tính toán kỹ lưỡng số lượng Na cần bù tương ứng bao nhiêu mỗi loại dịch truyền, phải can thiệp đường truyền (thủ thuật xâm lấn) lâu hơn, mất công truyền dịch,... nhưng lại khó đạt mục tiêu Na. Trong khi đó, nếu sử dụng Tolvaptan thì thực hiện đơn giản chỉ cần cho thuốc uống, có thể thêm dịch NaCl 0,9% với số lượng ít hơn nhiều và không cần phải tính toán quá kỹ lưỡng, nhưng kết quả mục tiêu Na dễ đạt được hơn, mục tiêu lâm sàng cải thiện sớm hơn, BN dễ chấp nhận hơn.

Về liều lượng Tolvaptan:

Liều Tolvaptan được sử dụng: Chủ yếu là 1/2 viên (7,5mg) và 3/4 viên (11,25mg) (tỷ lệ 45,5% và 36,4%), chỉ có 13,6% dùng liều 1 viên (15mg) và chỉ 4,5% dùng liều 1,25 viên (18,75mg) (biểu đồ 1). Liều ban đầu chúng tôi chọn là liều thấp (7,5mg) dựa vào nhiều NC và khuyến cáo, nhằm tránh gây tăng Na máu nhanh và nhiều, với liều này cho thấy thuốc rất an toàn [7]; [8]; [10]. Ở các thời điểm sớm của liệu trình (03h và 06h) có một tỷ lệ khá cao BN chưa đạt mức tăng Na theo thời gian (54,55% và 31,82%) nhưng không có BN nào xấu hơn về lâm sàng và mức Na máu (bảng 2), đối với các trường hợp chưa đạt mức tăng Na máu theo thời gian vượt quá kỳ vọng gây nguy cơ hủy Myelin, kết quả NC này cũng được quan sát thấy trong NC SALTWATER: Trong NC này liều Tolvaptan khởi đầu 15 mg (cao gấp đôi liều khởi đầu của chúng tôi) nhưng cũng chỉ có 05/111 BN có tình trạng tăng Na huyết thanh $> 1,0$ mmol/L/giờ trong 8 giờ đầu tiên (khoảng 1,08 đến 1,47 mmol/L/giờ), và không có BN nào bị biến chứng huỷ myelin thảm thâu; tăng Na máu (> 145 mmol/L) xảy ra ở 12 BN nhưng chỉ 1 BN phải ngừng thuốc và tất cả những BN khác đều hồi phục [3].

Lưu lượng nước tiểu theo thời gian theo liều Tolvaptan:

Bảng 4 cho thấy: Lưu lượng nước tiểu trung bình tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là: $205,00 \pm 61,00$; $225,45 \pm 52,44$; $195,91 \pm 48,17$ và $167,27 \pm 41,19$. Như vậy lưu lượng nước tiểu là rất cao so với sinh lý nước tiểu tuy nhiên không có trường hợp nào BN có biểu hiện mất nước cấp trên lâm sàng, điều này có thể đã được tự điều chỉnh qua việc BN không bị hạn chế uống - đây cũng là điểm lợi thế giúp BN dễ dung nạp hơn so với vấn đề hạn chế uống ở nhóm điều trị kinh điển. Trong NC SALT-1 và SALT-2 cũng cho thấy: Ở những đối tượng tăng thể tích, lượng nước tiểu rỗng vượt quá so với giá được là > 1 L trong 24 giờ đầu điều trị (với liều Tolvaptan 15 mg, $p < 0,005$) [9].

Sự khác biệt về lưu lượng nước tiểu theo liều lượng thuốc theo thời gian là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), điều này có thể do cỡ mẫu NC còn nhỏ chưa đủ dữ liệu để phân tích, cũng có thể có các yếu tố tác động khác: Tuổi; giới; cơ địa nhạy cảm với thuốc của từng người,...

Về mức tăng Na máu theo liều Tolvaptan theo thời gian:

Bảng 4 cho thấy:

+ Mức tăng Na máu (mmol/L) theo thời gian giữa các nhóm sử dụng liều Tolvaptan 7,5mg; 11,25mg; 15-18,75mg khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Thực tế, liều Tolvaptan khởi đầu của tất cả BN đều là 7,5mg như nhau và mức tăng Na tại các thời điểm đầu của liệu trình (03h; 06h) ở các BN là có sự khác biệt, ở các BN có mức tăng Na không đầy đủ theo kỳ vọng sẽ được tăng liều Tolvaptan nhằm đạt mức Na kỳ vọng theo thời gian và do vậy tại các thời điểm càng về sau của liệu trình, mức tăng Na của các BN với liều tổng Tolvaptan khác nhau đều đạt tương đương nhau và đạt mục tiêu điều trị kỳ vọng.

+ Mức tăng Na máu (mmol/L) trung bình tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là $2,32 \pm 0,78$; $4,50 \pm 0,67$; $8,18 \pm 1,44$ và $13,68 \pm 1,62$, đây là mức tăng đạt được chủ yếu nhờ tác dụng lợi tiểu thải nước của Tolvaptan, một số trường hợp khi BN có lưu

lượng nước tiểu quá nhiều và cân bằng nước bị âm thì chúng tôi điều chỉnh chủ động thêm với dung dịch NaCl 0,9% CTM tuy nhiên lượng dịch này thấp hơn rất nhiều so với nhóm điều trị kinh điển (bảng 1). Mức tăng Na tại các mốc thời gian đều phù hợp mục tiêu kỳ vọng ($p > 0,05$), không có BN nào bị tăng Na nhanh nhiều (bảng 3).

Như vậy, kết quả NC cho thấy: Với liều thấp Tolvaptan (7,5mg), có thể tăng liều nhỏ 3,75mg sau mỗi 03h là an toàn và hiệu quả trong điều trị hạ Na máu nặng cấp có thể tích ngoại bào tăng hoặc bình thường.

4.2. Về tác dụng phụ của Tolvaptan

Phù và hạ Kali máu chỉ gặp ở nhóm điều trị kinh điển với tỷ lệ 20% và 55% trong khi không có BN nào tiểu nhiều, ngược lại nhóm có Tolvaptan không có BN nào bị phù hoặc hạ Kali máu trong khi có đến 81,8% BN tiểu nhiều, ($p = 0,003$ và $p < 0,001$).

Đây là các tác dụng phụ do đặc trưng của mỗi loại trị liệu: Phương pháp điều trị kinh điển bao gồm truyền dịch và lợi tiểu quai (Furosemid) nên việc thừa nước và hoặc mất Kali là thường gặp và đã được dự liệu nên được theo dõi chặt chẽ và xử lý kịp thời vì vậy không có biến chứng xảy ra, tuy nhiên so với phương pháp điều trị Tolvaptan thì rõ ràng đây là điều bất lợi của nhóm điều trị kinh điển.

Về tác dụng phụ tiểu nhiều thì chỉ gặp ở nhóm Tolvaptan, đây thực chất là tác dụng chính (lợi tiểu) của Tolvaptan chứ không phải là tác dụng phụ, chính cơ chế gây lợi niệu thải nước tự do (aquaresis) nhưng không thải Na là chìa khóa của việc sử dụng Tolvaptan trong điều trị hạ Na máu.

Tolvaptan là một chất đối kháng thụ thể Vasopressin (vaptans) có tác dụng gây thải nước qua thận mà không ảnh hưởng đến bài tiết Na và Kali, là phương pháp sinh lý thích hợp nhất để điều trị hạ Na máu vì chúng không làm mất điện giải và không cần hạn chế chất lỏng trong điều trị, các vaptans giúp thải nước ở khu vực ngoại mạch vì vậy thuốc làm giảm tổng lượng nước ngoại bào trong cơ thể nhưng không làm giảm thể tích nội mạch cấp nên không ảnh hưởng chức năng thận, không ảnh hưởng đến tổng lượng các chất điện giải

(nhất là Na, Kali) trong cơ thể, không kích thích hệ thống thần kinh thể dịch và không gây suy thận [3]; [8].

Hai thử nghiệm then chốt, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược SALT-1 (Mỹ) và SALT-2 (quốc tế) đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Tolvaptan ở BN hạ Na máu do suy tim mạn, xơ gan và SIADH, đã chứng minh hiệu quả của Tolvaptan trong hạ Na máu do tất cả các nguyên nhân (suy tim mạn, xơ gan, SIADH) với $p < 0,0001$.

Nhiều BN được điều trị bằng Tolvaptan đạt mức Na huyết thanh bình thường hơn giả dược ($p < 0,0001$ cho tất cả các so sánh) [9]. Ngược lại, Furosemid là lợi tiểu qua cơ chế thải nước chủ yếu từ ngăn nội mạch nên có thể làm tụt huyết áp, có thể gây giảm chức năng thận đồng thời cũng gây mất Na và Kali qua thận.

NC của chúng tôi hầu như không gặp tác dụng phụ đáng kể nào của Tolvaptan do đây là NC điều trị hạ Na máu cấp nên Tolvaptan chỉ sử dụng liều thấp và rất ngắn hạn, sau đó BN tiếp tục được tìm nguyên nhân và điều trị theo nguyên nhân.

Trong khi đó NC SALT-1 và SALT-2 dùng Tolvaptan dài ngày hơn, cho thấy: Các tác dụng ngoại ý thường xuyên nhất của Tolvaptan so với giả dược là khát 14,3 so với 4,5% và khô miệng 12,6 so với 5,1% và các tác dụng phụ này đều nằm trong dự kiến từ cơ chế tác dụng của thuốc [9]. Tương tự, NC SALTWATER với 110 BN sử dụng Tolvaptan dài hạn ở BN hạ Na máu mạn theo dõi trong 701 ngày cho thấy: Các tác dụng ngoại ý phổ biến nhất do tolvaptan là: đa niệu, khát, mệt mỏi, khô miệng [3].

5. KẾT LUẬN

5.1. Kết quả điều trị hạ Na máu cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích của Tolvaptan

- Tại các thời điểm 03h; 06h; 12h; 24h: Tỷ lệ đạt mục tiêu Na theo thời gian và cải thiện lâm sàng của nhóm Tolvaptan đạt tốt hơn so với điều trị kinh điển.

- Tại thời điểm kỳ vọng: Nhóm Tolvaptan có 81,82% BN đạt mục tiêu Na kỳ vọng và 77,27% cải thiện lâm sàng tốt, đạt cao hơn nhóm điều trị kinh điển.

- Thời gian điều trị thực tế để đạt được mục tiêu Na cuối cùng ở cả hai nhóm điều trị Tolvaptan và điều trị kinh điển đều nhiều hơn thời gian kỳ vọng, trung vị thời gian này ở nhóm có Tolvaptan là 24,00 (23,50 - 35,00) thấp hơn ở nhóm điều trị kinh điển là 36,00 (24,00 - 46,00).

- Thời gian cải thiện dấu hiệu nôn ói và mệt mỏi ở nhóm Tolvaptan là 03h và 12h thấp hơn ở nhóm điều trị kinh điển (06h và 22h)

- Liều Tolvaptan khởi đầu thấp (7,5mg) tăng dần 3,75mg mỗi 03h cho thấy hiệu quả và an toàn, đa số BN chỉ cần sử dụng tổng liều 7,5mg và 11,25mg (45,5% và 36,4%); chỉ có 13,6% sử dụng liều 15mg và 4,5% sử dụng liều 18,75mg.

- Lưu lượng nước tiểu trung bình của nhóm sử dụng Tolvaptan tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là: $205,00 \pm 61,00$; $225,45 \pm 52,44$; $195,91 \pm 48,17$ và $167,27 \pm 41,19$.

- Mức tăng Na máu (mmol/L) theo thời gian ở nhóm sử dụng Tolvaptan đạt an toàn trong giới hạn mục tiêu kỳ vọng, mức tăng trung bình tại các thời điểm 03h; 06h; 12h và 24h lần lượt là $2,32 \pm 0,78$; $4,50 \pm 0,67$; $8,18 \pm 1,44$ và $13,68 \pm 1,62$.

- Không có BN bị Phù hoặc hạ Kali máu hoặc tăng Na máu trong đó 81,8% BN tiểu nhiều

KIẾN NGHỊ

So với phác đồ điều trị kinh điển cho bệnh nhân hạ Na máu nặng cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích. Việc sử dụng Tolvaptan đơn giản hơn, dễ dung nạp hơn, ở chỗ: BN không cần hạn chế uống nước, không sử dụng lợi tiểu Furosemide và không sử dụng NaCl ưu trương; Có thể sử dụng NaCl 0,9% nhưng với số lượng thấp hơn nhiều vì vậy

1) Điều trị hạ Na máu nặng cấp bằng sử dụng thuốc Tolvaptan hay theo phác đồ cổ điển đều cần bám sát mục tiêu Na máu theo thời gian nhưng cần chấp nhận thời gian điều trị thực tế kéo dài hơn thời gian kỳ vọng nhằm tránh các biến chứng do điều trị.

2) Nên sử dụng Tolvaptan trong điều trị hạ Na máu cấp đẳng tích hoặc thừa thể tích vì đơn giản, an toàn và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2015)**, “Hạ natri máu”, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội sức tích cực, tr. 193-199.
2. **Bộ Y tế (2015)**, “Hội chứng tiết ADH không thích hợp”, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết và chuyển hóa, tr. 42-50.
3. **Berl T et al (2010)**, “Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia SALTWATER Investigators”, J Am Soc Nephrol, 21:705-12
4. **Chung HM et al (1978)**, “Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia”, Am J Med, 83:905-8.
5. **Ellison DH; Berl T. (2007)**, “The syndrome of inappropriate antidiuresis”, N Engl J Med, 356:2064-72.
6. **Hoorn E.J. and Zietse R. (2017)**, “Diagnosis and treatment of hyponatremia: Complications of guidelines”, J Am Soc Nephrol 28:1340-1349.
7. **Robert W. et al (2006)**, “Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia”, N Eng J Med, 355:2099-2112.
8. **Sahay M.; Sahay R. (2014)**, “Hyponatremia: A practical approach”, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 18(6):760-771.
9. **Schrier R. et al (2018)**, “Results from the SALT 1 and 2 Trials: Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Trials in Patients with Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia”, www.ahajournal.org 9 Jun 2018.
10. **Verbalis JG et al (2013)**, “Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hyponatremia: Expert panel recommendations”, Am J Med, 120:S1-42.