

THỰC TRẠNG VIỆC ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ DIGOXIN Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC CHỈ ĐỊNH DIGOXIN

Nguyễn Ngọc Hoa Quỳnh¹, Trần Kim Trang²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Digoxin - một loại thuốc tim mạch lâu đời, được dùng trong điều trị suy tim mạn phân suất tống máu giảm và rung nhĩ - có thể gây ngộ độc nếu không được theo dõi cẩn thận nồng độ thuốc trong máu.

Mục tiêu: Khảo sát thực trạng đánh giá nồng độ Digoxin ở người dùng thuốc Digoxin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, mô tả 93 bệnh nhân được chỉ định dùng Digoxin tại khoa Nội Tim Mạch, bệnh viện Chợ Rẫy từ 12/2020 đến 05/2021.

Kết quả: 24,7% bệnh nhân được định lượng Digoxin máu. Các yếu tố tác động đến chỉ định định lượng Digoxin máu là chỉ số khối cơ thể $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ và thời gian dùng thuốc. Tỷ lệ xét nghiệm creatinine, kali, magiê, canxi máu, điện tâm đồ trước dùng Digoxin lần lượt là 100%; 100%; 25,8%; 12,9% và 100%; sau dùng Digoxin lần lượt là 81,7%; 81,7%; 43,0%; 5,4% và 33,3%. Giới tính, nồng độ creatinine máu, độ lọc cầu thận ước đoán có thể ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin máu.

Kết luận: Số bệnh nhân được định lượng Digoxin máu còn thấp. Nên theo dõi nồng độ Digoxin máu ở người dùng Digoxin, đặc biệt là phụ nữ và người suy thận. Cũng cần theo dõi nồng độ creatinine, ion đồ máu và điện tâm đồ trong quá trình điều trị Digoxin.

Từ khóa: nồng độ Digoxin máu, suy tim, rung nhĩ.

Danh mục từ: eGFR (độ lọc cầu thận ước đoán), OR (tỷ số chênh)

ABSTRACT

ASSESSMENT OF MONITORING SERUM DIGOXIN CONCENTRATION IN DIGOXIN-TREATED PATIENTS

Nguyen Ngoc Hoa Quynh, Tran Kim Trang

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 22-29

Background: Digoxin - an old cardiovascular drug used in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation - can cause toxicity if not be carefully measured serum drug concentration.

Objectives: To evaluate the monitoring of serum Digoxin concentration in Digoxin-treated patients.

Methods: A descriptive cross-sectional study on 93 patients taking Digoxin therapy at the Department of Cardiology in Cho Ray Hospital from December 1, 2020 to May 31, 2021.

Results: 24.7% of patients receiving Digoxin were monitored serum Digoxin concentration. Factors associated with the indication of serum Digoxin concentration were body mass index $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ and duration of drug use. The frequency of monitoring serum level of creatinine, potassium, magnesium, calcium, and of recording electrocardiograms before taking Digoxin therapy was 100, 100, 25.8, 12.9, and 100%, respectively; after taking Digoxin therapy was 81.7, 81.7, 43.0, 5.4, and 33.3%, respectively. Serum Digoxin concentration was affected by gender, serum creatinine level, and estimated glomerular filtration rate.

Conclusions: The frequency of monitoring serum Digoxin concentration was relatively low. Serum Digoxin concentration should be closely monitored, especially in women and patients with impaired renal function. It is

¹Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai ²Bộ môn Nội, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Nguyễn Ngọc Hoa Quỳnh ĐT: 0962294901 Email: bsnguyenngochoaquynh@gmail.com

also necessary to monitor serum level of creatinine, potassium, magnesium, calcium, and electrocardiograms during treatment with Digoxin.

Keywords: serum Digoxin concentration, heart failure, atrial fibrillation

ĐẶT VẤN ĐỀ

Digoxin là một thuốc tim mạch được nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị hơn 200 năm. Hiện nay, Digoxin vẫn là một lựa chọn có thể cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân (BN) suy tim, rung nhĩ khi có chỉ định⁽¹⁾. Với cửa sổ điều trị hẹp và đặc tính dược động học phức tạp, khả năng gây ngộ độc cao, các trường hợp cấp cứu và nhập viện do ngộ độc Digoxin vẫn xảy ra khá thường xuyên, biểu hiện nặng nề nhất là ở hệ tim mạch với các rối loạn nhịp tim nguy hiểm. Vì vậy, bệnh nhân điều trị với Digoxin nên được theo dõi nồng độ thuốc trong máu. Nhiều yếu tố như tuổi, giới tính, chức năng thận, rối loạn điện giải... có thể ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin máu. Ngoài ra trong quá trình điều trị với Digoxin, theo dõi điện tâm đồ giúp phát hiện sớm dấu hiệu ngộ độc Digoxin và đánh giá hiệu quả điều trị.

Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được theo dõi nồng độ Digoxin trong điều trị dao động từ 17% đến 50%^(2,3,4). Tại Việt Nam, hiện chưa tìm thấy nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân sử dụng Digoxin được theo dõi nồng độ thuốc trong máu cũng như xét nghiệm creatinine máu, điện giải đồ máu và điện tâm đồ. Một vài nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa nồng độ Digoxin máu và chức năng thận⁽⁵⁾. Vì vậy, nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ bệnh nhân được định lượng nồng độ Digoxin máu, xét nghiệm điện giải đồ máu, điện tâm đồ và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin máu, hy vọng cung cấp thêm thông tin cho các nhà lâm sàng cải thiện hiệu quả điều trị.

Mục tiêu

Khảo sát thực trạng việc đánh giá nồng độ Digoxin ở bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc Digoxin.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nội trú ≥18 tuổi được chỉ định điều trị với Digoxin tại khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 12/2020 đến 05/2021.

Bệnh nhân được điều trị Digoxin ≥5 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng với chỉ số khối cơ thể (CSKCT) <16 kg/m², phụ nữ có thai, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu

Theo công thức: $n \geq Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$

n: cỡ mẫu cần.

α : xác suất sai lầm loại 1, chọn $\alpha = 0,05$ thì $Z(1-\alpha/2) = 1,96$ (trị số phân phối chuẩn).

d: sai số cho phép (chọn 0,08).

p: tỷ lệ định lượng nồng độ Digoxin máu. Theo nghiên cứu của tác giả Ooba N (2020) ghi nhận tỷ lệ định lượng nồng độ Digoxin máu là 16,8%, tính được cỡ mẫu ít nhất là 84.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp thực hiện

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Ghi nhận các thông số lâm sàng: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, bệnh nền, liều dùng Digoxin, thuốc sử dụng đồng thời với Digoxin. Quan sát bệnh nhân có được thực hiện định lượng nồng độ Digoxin, xét nghiệm điện giải đồ máu, điện tâm đồ trong quá trình điều trị hay không, ghi nhận thời điểm thực hiện. Bệnh nhân được định lượng nồng độ Digoxin máu sẽ được thu thập kết quả creatinine máu, điện giải đồ máu đồng thời với

ngày định lượng hoặc dao động quanh 1 ngày nếu có. Nghiên cứu viên chỉ quan sát và ghi nhận từ hồ sơ bệnh án, không tác động đến chỉ định của bác sĩ điều trị.

Phương pháp phân tích số liệu

Nhập liệu bằng phần mềm phần mềm Excel 2010. Xử lý số liệu bằng phần mềm R 3.6.3.

Biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ %. Biến định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình ± độ lệch chuẩn, biến phân phối không chuẩn được mô tả trung vị (tứ phân vị 25th – 75th).

Hồi quy logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để xác định quan hệ giữa biến độc lập (nhị giá, định lượng) và biến phụ thuộc (nhị giá).

So sánh sự khác biệt về trung bình giữa hai nhóm dùng phép kiểm Student t – test. So sánh sự khác biệt về tần số các biến định tính bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

Tìm mối tương quan giữa hai biến định lượng bằng phân tích hồi quy tuyến tính. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Y đúc

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 688/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 05/10/2021.

KẾT QUẢ

Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong khoảng thời gian nghiên cứu từ 12/2020 đến 05/2021 tại khoa Nội Tim Mạch

Bảng 1. Tỷ lệ thực hiện các cận lâm sàng

Cận lâm sàng	Số BN (%), n = 93		p	Cận lâm sàng	Số BN (%), n = 93		p
	Trước điều trị	Sau điều trị			Trước điều trị	Sau điều trị	
Định lượng nồng độ Digoxin máu	-	23 (24,7)		Canxi máu	12 (12,9)	5 (5,4)	<0,001
Kali máu	93 (100)	76 (81,7)	<0,001	Creatinine máu	93 (100)	76 (81,7)	<0,001
Magiê máu	24 (25,8)	40 (43,0)	<0,001	Điện tâm đồ	93 (100)	31 (33,3)	<0,001

Bảng 2. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan chỉ định định lượng nồng độ Digoxin máu

Yếu tố	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	p	Yếu tố	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	p
CSKCT ≥ 23 kg/m ²	0,25 (0,07 – 0,89)	0,033	Thuốc chống đông	7,07 (0,76 – 65,75)	0,085
Suy tim và rung nhĩ	1,41 (0,42 – 4,80)	0,579	Thời gian dùng thuốc	1,15 (1,02 – 1,30)	0,024
Tổn thương thận cấp	2,73 (0,88 – 8,50)	0,083	Tổng liều/tuần đầu (mg/0,25)	1,56 (0,81 – 3,00)	0,181

bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi chọn được 93 bệnh nhân.

Tuổi trung bình là 60,7 ± 12,8 tuổi, lớn nhất là 87 tuổi và nhỏ nhất là 19 tuổi. Nam giới chiếm 46,2%. Chỉ số khối cơ thể trung bình là 22,3 ± 3,7 kg/m², có 40,9% bệnh nhân thừa cân, béo phì.

Chỉ định điều trị với Digoxin trong nghiên cứu bao gồm suy tim (24,7%), rung nhĩ (21,5%), suy tim và rung nhĩ (53,8%).

Tỷ lệ định lượng nồng độ Digoxin máu và các xét nghiệm sinh hóa máu, điện tâm đồ

Thời gian từ lúc bắt đầu dùng Digoxin đến khi định lượng nồng độ là 6 ngày (KTPV: 5 – 9 ngày). Các xét nghiệm điện giải được thực hiện trong khoảng 2 – 4 ngày sau khi bắt đầu điều trị với Digoxin, điện tâm đồ theo dõi được thực hiện sau 3 – 11 ngày (Bảng 1).

Liên quan giữa chỉ định định lượng nồng độ Digoxin máu với các đặc điểm lâm sàng

Phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận CSKCT ≥ 23 kg/m², tổng liều Digoxin sử dụng trong tuần đầu tiên (được hiệu chỉnh thành “mg/0,25”), thời gian dùng thuốc, suy tim và rung nhĩ, tổn thương thận cấp, sử dụng thuốc chống đông đồng thời với Digoxin là những yếu tố có thể tác động đến chỉ định định lượng nồng độ Digoxin máu.

Khi đưa vào phân tích đa biến, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân thừa cân, béo phì ít được xét nghiệm hơn và bệnh nhân dùng thuốc kéo dài được xét nghiệm nhiều hơn (Bảng 2).

Nồng độ Digoxin máu và các yếu tố liên quan

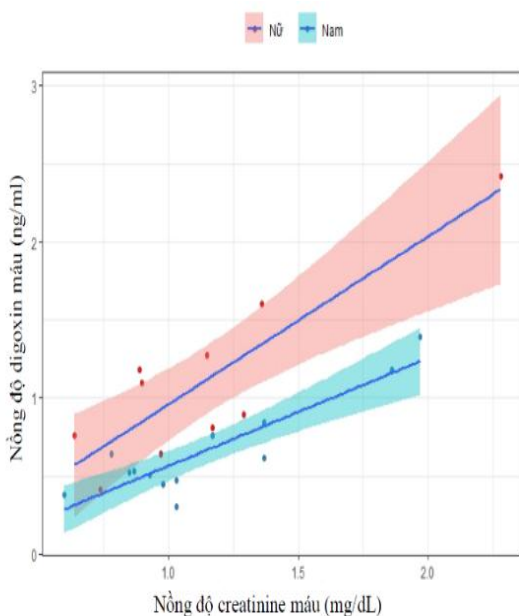
Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được 23 bệnh nhân có xét nghiệm định lượng nồng độ Digoxin máu. Nồng độ Digoxin trung bình trong mẫu nghiên cứu là $0,86 \pm 0,49$ ng/mL. Nồng độ Digoxin trung bình ở nhóm bệnh nhân nữ là $1,11 \pm 0,57$ ng/mL, cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ Digoxin ở nhóm bệnh nhân nam ($0,66 \pm 0,32$ ng/mL; $p=0,044$).

Không có sự khác biệt về nồng độ Digoxin ở nhóm bệnh nhân <60 tuổi và ≥60 tuổi ($0,78 \pm 0,59$ so với $0,94 \pm 0,37$; $p=0,457$).

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ Digoxin máu và chức năng thận

eGFR (mL/ph/1,73m ²)	Nồng độ Digoxin trung bình (ng/mL)	p
≥ 60	$0,62 \pm 0,26$	0,011
< 60	$1,22 \pm 0,55$	

Phân tích tương quan cho thấy nồng độ Digoxin máu tỷ lệ nghịch với eGFR, mức độ tương quan yếu: nồng độ Digoxin tăng thêm 0,14 ng/mL khi eGFR giảm 10 mL/ph/1,73m² ($p < 0,001$). Khảo sát sự thay đổi nồng độ Digoxin máu theo nồng độ creatinine máu ghi nhận nồng độ creatinine tăng thêm 1 mg/dL thì nồng độ Digoxin tăng thêm 0,88 ng/mL (Bảng 3).



Hình 1. Tương quan giữa nồng độ Digoxin máu và nồng độ creatinine máu theo giới tính

Kết hợp giữa giới tính và nồng độ creatinine máu thu được phương trình hồi quy: Nồng độ Digoxin máu = $0,55 - 0,45 * \text{giới (nam = 1, nữ = 0)} + 0,88 * \text{creatinine máu}$. Mô hình giúp lý giải 77% sự biến thiên nồng độ digoxin máu (Hình 1).

BÀN LUẬN

Tỷ lệ định lượng nồng độ Digoxin máu và các xét nghiệm sinh hóa máu, điện tâm đồ

Tỷ lệ định lượng nồng độ Digoxin máu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hầu hết các nghiên cứu khác, chỉ cao hơn kết quả của tác giả Ooba N⁽⁴⁾, có thể do đối tượng nghiên cứu và thực hành lâm sàng khác nhau tại mỗi quốc gia. Vị thế của Digoxin trong điều trị cũng thay đổi theo thời gian. Ở những năm 2000, các hướng dẫn điều trị suy tim vẫn khuyến cáo Digoxin là 1 trong 4 loại thuốc điều trị thường quy (cùng với lợi tiểu, ức chế men chuyển/chẹn thụ thể và chẹn beta)⁽⁶⁾. Hiện tại, Digoxin không còn được lựa chọn nhiều do có nhiều loại thuốc khác chứng minh cải thiện được tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân suy tim. Có thể vì vậy mà sự quan tâm của bác sĩ lâm sàng đối với Digoxin cũng thay đổi. Hơn nữa, hiện chưa có khuyến cáo rõ ràng được đề xuất về tần suất hoặc khoảng thời gian theo dõi nồng độ Digoxin máu cho bệnh nhân, có thể xét nghiệm khi nghi ngờ có sự thay đổi về hiệu quả, xuất hiện tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc hoặc khi tình trạng lâm sàng biến đổi (Bảng 4).

Bảng 4. Tỷ lệ định lượng nồng độ Digoxin máu

Tác giả	Năm	Cỡ mẫu	Định lượng digoxin (%)
Takada M ⁽²⁾	2005	5162	17 – 35,4
Raebel MA ⁽³⁾	2006	7153	50,0
Ooba N ⁽⁴⁾	2020	3022	16,8
Chúng tôi	2020-2021	93	24,7

Tỷ lệ xét nghiệm creatinine và kali máu trước và sau điều trị với Digoxin của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác, có thể do dân số nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân nội trú nên được theo dõi sát hơn. Chức năng thận suy giảm làm tăng nguy cơ ngộ độc Digoxin, nên đánh giá chức năng thận trong khi điều trị với

Digoxin là vô cùng thiết yếu. Ngoài ra, hạ kali máu cũng thường gặp trên lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim. Hạ kali máu làm tăng độ nhạy cảm với Digoxin, tăng nguy cơ ngộ độc và

rối loạn nhịp tim⁽⁷⁾. Tỷ lệ xét nghiệm kali máu trước và sau dùng Digoxin của các tác giả cũng ở mức cao, cho thấy sự quan trọng của việc theo dõi kali máu khi điều trị với Digoxin (Bảng 5).

Bảng 5. Tỷ lệ xét nghiệm creatinine và kali máu

Tác giả	Năm	Cơ mẫu	Creatinine máu (%)		Kali máu (%)	
			Trước	Sau	Trước	Sau
Raebel MA ⁽³⁾	2005		72,6			
Maciejewski ML ⁽⁸⁾	2016	8683	95,6		95,5	
Ooba N ⁽⁴⁾	2020	3022	65,2	52,2	61,0	49,1
Chúng tôi	2020 – 2021	93	100	81,7	100	81,7

Chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu về tỷ lệ xét nghiệm magiê máu, canxi máu trên bệnh nhân sử dụng Digoxin. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân được xét nghiệm magiê máu trước và sau điều trị với Digoxin còn chưa cao (25,8% và 43,5%). Nồng độ magiê máu thấp là một yếu tố góp phần quan trọng trong rối loạn nhịp tim do Digoxin gây ra. Ngộ độc Digoxin có thể xảy ra ngay cả khi nồng độ Digoxin máu và nồng độ kali máu bình thường nhưng nồng độ magiê máu giảm thấp⁽⁹⁾. Tăng canxi máu ít gặp hơn, có thể vì vậy mà ít được quan tâm trên lâm sàng. Chỉ một phần nhỏ bệnh nhân được xét nghiệm canxi máu trước và sau điều trị với Digoxin trong nghiên cứu của chúng tôi (tỷ lệ lần lượt là 12,9% và 5,4%). Digoxin cùng với tăng canxi máu làm giảm ngưỡng kích thích và rút ngắn thời kỳ tro hiệu quả của cơ tim thất, tăng nguy cơ rối loạn nhịp. Các triệu chứng và dấu hiệu của ngộ độc Digoxin có thể xuất hiện ở nồng độ Digoxin máu bình thường khi có tăng canxi máu⁽¹⁰⁾. Do đó hạ magiê máu và tăng canxi máu cũng cần được chú trọng nhiều hơn trên thực hành lâm sàng.

Tỷ lệ theo dõi điện tâm đồ trước và sau dùng Digoxin của chúng tôi lần lượt là 100% và 33,3%, của tác giả Ooba N lần lượt là 75,0% và 44,2%⁽⁴⁾. Tỷ lệ thực hiện điện tâm đồ sau điều trị với Digoxin trong nghiên cứu của chúng tôi còn khiêm tốn. Các dấu hiệu gợi ý ngộ độc trên điện tâm đồ có thể phát hiện ở 5% đến 20% bệnh nhân dùng Digoxin⁽¹¹⁾. Vì vậy cần xem xét thực hiện điện tâm đồ sau khi điều trị với Digoxin, đặc biệt trên những đối tượng nguy cơ cao, để

phát hiện sớm dấu hiệu ngộ độc Digoxin cũng như đánh giá hiệu quả điều trị.

Liên quan giữa chỉ định định lượng nồng độ Digoxin máu với các đặc điểm lâm sàng

Chỉ số khối cơ thể

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người có chỉ số khối cơ thể ≥ 23 kg/m² có khuynh hướng ít được định lượng nồng độ hơn. Y văn ghi nhận rằng người nhẹ cân, suy dinh dưỡng có khả năng ngộ độc Digoxin cao hơn, có thể vì vậy mà bác sĩ lâm sàng có xu hướng ít lo ngại hơn khi chỉ định Digoxin cho những người thừa cân hoặc béo phì, từ đó ít chỉ định theo dõi nồng độ Digoxin máu trên những đối tượng này⁽¹²⁾. Tuy nhiên các nghiên cứu ghi nhận không có sự liên quan giữa chỉ số khối cơ thể và khả năng ngộ độc Digoxin. Người nặng cân nhưng có tỷ trọng cơ lớn có thể có nồng độ Digoxin máu thấp, tuy nhiên người nặng cân nhưng tỷ trọng mỡ cao (người béo phì) có nồng độ Digoxin không tương quan với cân nặng, vì Digoxin không phân bố nhiều vào mô mỡ⁽¹³⁾.

Liều dùng - thời gian dùng thuốc

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận liều dùng Digoxin trong tuần đầu tiên và thời gian điều trị với Digoxin trong quá trình nằm viện có liên quan với chỉ định xét nghiệm nồng độ Digoxin máu. Một số nghiên cứu cũng đã cho thấy nồng độ Digoxin tăng khi liều dùng tăng⁽⁵⁾, do đó theo dõi nồng độ Digoxin khi bệnh nhân được sử dụng liều cao hơn cũng là điều cần thiết. Tuy nhiên liều dùng Digoxin trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ thay đổi trong khoảng 1

t tuần đầu do tình trạng lâm sàng chưa ổn định, sau đó phần lớn bệnh nhân được dùng liều duy trì 0,125 mg/ngày, có thể vì vậy mà khi phân tích đa biến, chỉ có thời gian dùng thuốc là thực sự liên quan có ý nghĩa. Bệnh nhân điều trị với Digoxin thường có tình trạng lâm sàng nặng. Trong quá trình điều trị, diễn tiến lâm sàng biến đổi đòi hỏi phối hợp nhiều loại thuốc. Vì vậy thời gian điều trị càng kéo dài càng gia tăng nguy cơ tương tác của Digoxin với các loại thuốc này. Ngoài ra, bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu phần lớn có suy tim sung huyết, vì vậy tình trạng thể tích dịch thay đổi (quá tải dịch do suy tim chưa ổn định hoặc giảm thể tích dịch do dùng lợi tiểu quá mức) cũng ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin máu vì Digoxin là loại thuốc hòa tan trong nước⁽¹⁴⁾. Kết quả này phần nào cho thấy được mối quan tâm của các bác sĩ lâm sàng trên những bệnh nhân nặng, điều trị nội viện với Digoxin kéo dài.

Bệnh lý

Chúng tôi ghi nhận bệnh nhân suy tim và rung nhĩ, hoặc có tổn thương thận cấp có khả năng được định lượng nồng độ Digoxin cao hơn, nhưng khi đưa vào phân tích đa biến thì các bệnh lý này không liên quan với khả năng định lượng nồng độ Digoxin. Kết quả của tác giả Ooba N ghi nhận bệnh nhân suy tim, rung nhĩ hoặc bệnh thận có khuynh hướng được định lượng nồng độ Digoxin máu nhiều hơn người không có tình trạng bệnh này⁽⁴⁾. Nghiên cứu của chúng tôi có một số biến được thêm vào nên kết quả sau cùng có phần khác với tác giả Ooba N, nhưng kết quả phân tích đơn biến cũng có phần tương đồng.

Bệnh nhân suy tim nhập viện thường có tình trạng thể tích dịch không ổn định ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin máu, và nồng độ Digoxin máu ở mức thấp (0,5 – 0,9 ng/mL) sẽ có lợi hơn cho những bệnh nhân này⁽¹⁵⁾. Tuy nhiên khi có tình trạng rung nhĩ kèm theo, đặc biệt khi tần số thất khó kiểm soát, liều dùng Digoxin thường cao hơn so với những người không có rối loạn nhịp⁽³⁾. Vì vậy bệnh nhân vừa suy tim vừa rung

nhĩ là những đối tượng cần được chú trọng theo dõi nồng độ Digoxin máu hơn, và kết quả chúng tôi ghi nhận được trong nghiên cứu cũng phù hợp với nhận định này.

Chức năng thận suy giảm có thể ảnh hưởng đến dược động học của Digoxin vì Digoxin được bài tiết chủ yếu qua thận, gây tích tụ thuốc trong máu, tăng nguy cơ ngộ độc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích đơn biến cho thấy người tổn thương thận cấp có tỷ số chênh định lượng nồng độ Digoxin cao hơn 4,4 lần người không bị tổn thương thận cấp, cho thấy đây là vấn đề rất được quan tâm.

Sử dụng thuốc chống đông

Trong các thuốc điều trị đồng thời với Digoxin, chúng tôi ghi nhận thuốc chống đông có liên quan với chỉ định định lượng nồng độ khi phân tích đơn biến. Nghiên cứu của tác giả Ooba N cho thấy người dùng thuốc chống đông đường uống có khả năng được định lượng nồng độ Digoxin cao hơn 1,38 lần⁽⁴⁾. Dù các loại thuốc chống đông thường ít tương tác với Digoxin, nhưng do chỉ định thuốc chống đông chủ yếu là trên những bệnh nhân rung nhĩ – thường sử dụng Digoxin với liều cao hơn như chúng tôi đã phân tích ở trên, có thể vì vậy mà những bệnh nhân này được theo dõi nồng độ Digoxin nhiều hơn.

Khi phân tích đa biến, các yếu tố suy tim và rung nhĩ, tổn thương thận cấp, thuốc chống đông và tổng liều/tuần đầu không liên quan có ý nghĩa với chỉ định xét nghiệm nồng độ Digoxin, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn nên chưa cho được những kết quả mang tính đại diện. Tuy nhiên cũng phần nào cho thấy được xu hướng trên thực hành lâm sàng hiện tại ở bệnh viện Chợ Rẫy.

Nồng độ Digoxin máu và các yếu tố liên quan

Giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ Digoxin máu ở nữ cao hơn nam. Các nghiên cứu của tác giả BiLgiLi S và Shen JZ cũng cho thấy nồng độ Digoxin máu ở nữ cao hơn ở

nam có ý nghĩa^(16,17). Phân tích tương quan ghi nhận nồng độ Digoxin ở nữ giới cao hơn nam giới 0,45 ng/mL. Nghiên cứu của Shen JZ thiết lập phương trình hồi quy dự đoán nồng độ Digoxin máu gồm có 9 biến số, trong đó biến số 'nữ giới' làm tăng nồng độ digoxin thêm 0,26 ng/mL⁽¹⁷⁾. Phụ nữ có trọng lượng cơ thể, thể tích huyết tương và kích thước cơ quan thấp hơn nam giới, nhưng phần trăm chất béo cơ thể cao hơn. Vì vậy thể tích phân bố vào mô của các thuốc ưa nước như Digoxin sẽ nhỏ hơn, nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và tác dụng lớn hơn so với nam giới⁽¹⁸⁾. Các nghiên cứu cũng đã cho thấy một khía cạnh cần quan tâm trên thực hành lâm sàng, đó là cần chú ý theo dõi sát hơn nồng độ Digoxin máu ở phụ nữ để đạt được hiệu quả điều trị và giảm thiểu các tác dụng không mong muốn.

Chức năng thận

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chức năng thận ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin máu. Người có eGFR <60 mL/ph/1,73m² có nồng độ Digoxin cao hơn so với người có eGFR ≥60 mL/ph/1,73m². Nhiều nghiên cứu khác cũng đã cho thấy tác động của chức năng thận đến nồng độ Digoxin. Phân tích hậu kiểm từ thử nghiệm DIG ghi nhận nồng độ Digoxin ở người có eGFR <30 mL/ph/1,73m² cao hơn 50% so với người có eGFR >60 mL/ph/1,73m² dù được sử dụng thuốc liều thấp hơn⁽¹⁹⁾. Nghiên cứu của tác giả Wagner JG cho thấy nồng độ creatinine tăng thêm 1 mg/dL thì nồng độ Digoxin tăng thêm 0,44 ng/mL⁽²⁰⁾. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tăng nồng độ creatinine thêm 1 mg/dL thì nồng độ Digoxin tăng thêm 0,88 ng/mL. Tác giả Đặng Thị Hà My ghi nhận nồng độ Digoxin tương quan nghịch với độ thanh thải creatinine (độ thanh thải creatinine giảm 10 mL/ph thì nồng độ Digoxin tăng 0,1 ng/mL)⁽⁵⁾. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Digoxin được bài tiết chủ yếu qua thận, tốc độ thanh thải Digoxin tỷ lệ thuận với độ lọc cầu thận, do đó chức năng thận suy giảm làm tăng nồng độ Digoxin máu. Vì vậy cần theo dõi nồng

độ thuốc trong máu để điều chỉnh liều thuốc trên những người có chức năng thận suy giảm.

KẾT LUẬN

Bệnh nhân điều trị với Digoxin được theo dõi nồng độ thuốc trong máu còn chiếm tỷ lệ khiêm tốn. Ở những đối tượng nhạy cảm với khả năng ngộ độc Digoxin như phụ nữ và người có chức năng thận suy giảm, việc theo dõi nồng độ Digoxin máu càng trở nên cần thiết. Ngoài ra cũng nên theo dõi nồng độ creatinine, kali, magiê, canxi máu và điện tâm đồ trong quá trình điều trị với Digoxin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36):3599-726.
2. Takada M, Goto T, Kotake T, Saito M, Kawato N, Nakai M, et al (2005). Appropriate dosing of antiarrhythmic drugs in Japan requires therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharm Ther*, 30(1):5-12.
3. Raebel MA, Carroll NM, Andrade SE, Chester EA, Lafata JE, Feldstein A, et al (2006). Monitoring of Drugs With a Narrow Therapeutic Range in Ambulatory Care. *American Journal Of Managed Care*, 12(5):7.
4. Ooba N, Sente A, Abe M, Watanabe F, Tsutsumi D, Nakamura K, et al (2020). Frequency of Clinical Monitoring of Serum Concentrations of Digoxin, Potassium, and Creatinine, and Recording of Electrocardiograms in Digoxin-Treated Patients: A Japanese Claims Database Analysis. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 43(5):913-6.
5. Đặng Thị Hà My (2020). Theo dõi nồng độ Digoxin và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Digoxin trên bệnh nhân suy tim điều trị tại bệnh viện Nhân dân Gia Định. *Luận Văn Thạc Sĩ Dược Học*, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, et al (2001). ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 104(24):2996-3007.
7. Opie LH (2013). *Drugs for the Heart*, 8th ed, pp.201-207. *Elsevier Saunders*.
8. Maciejewski ML, Mi X, Curtis LH, Ng J, Haffer SC, Hammill BG (2016). Few Disparities in Baseline Laboratory Testing After the Diuretic or Digoxin Initiation by Medicare Fee-For-Service Beneficiaries. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 9(6):714-22.
9. Raja Rao MP, Panduranga P, Sulaiman K, Al-Jufaili M (2013). Digoxin Toxicity with Normal Digoxin and Serum Potassium Levels: Beware of Magnesium, the Hidden Malefactor. *Journal of Emergency Medicine*, 45(2):e31-e4.
10. Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS (1999). Digoxin, hypercalcaemia, and cardiac conduction. *Postgraduate Medical Journal*, 75(887):554-6.

11. Lobato EB (2007). Chapter 7 - Digitalis. Complications in Anesthesia. 2nd ed, pp. 24-7. *W.B. Saunders*, Philadelphia.
12. Yang EH, Shah S, Criley JM (2012). Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *American Journal of Medicine*, 125(4):337-43.
13. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW (1981). Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *American Heart Journal*, 102(4):740-4.
14. Currie GM, Wheat JM, Kiat H (2011). Pharmacokinetic Considerations for Digoxin in Older People. *Open Cardiovasc Med J*, 5:130-5.
15. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al (2005). Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3):497-504.
16. BiLgiLi S, Bozkaya G, Yilmaz İ (2020). Evaluation of digoxin levels in elderly patients in a training hospital: an 11-year follow-up. *TJGERI*, 23(1):108-17.
17. Shen JZ, Zhu HJ, Liu H, Luo XM, Jin L, Li DY, et al (2020). Individualized medication of digoxin based on the serum drug concentration and blood biochemical indexes. *Per Med*, 17(1):23-31.
18. Regitz-Zagrosek V (2006). Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*, 5(5):425-38.
19. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM (2003). Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 289(7):871-8.
20. Wagner JG, Yates JD, Willis PW, Sakmar E, Stoll RG (1974). Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measures of renal function. *Clin Pharmacol Ther*, 15(3):291-301.

Ngày nhận bài báo: 08/12/2021

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 10/02/2022

Ngày bài báo được đăng: 15/03/2022