

Digoxin: Nhìn lại từ một thuốc đã cũ

TS. Phạm Như Hùng

Viện Tim mạch Việt Nam

Digoxin là một thuốc được sử dụng rộng rãi trong điều trị suy tim trong hơn 200 năm qua [1]. Digoxin cũng gây ra sự tranh cãi từ rất sớm ngay từ thế kỷ 19 với những bài báo nổi tiếng của Sir James Mackenzie và bác sĩ Henry Christian [2]. Các nghiên cứu về sử dụng digoxin cũng bắt đầu từ thập niên 70 của thế kỷ trước [3] và dường như kết thúc bằng nghiên cứu DIG (the Digitalis Investigation Group) cách đây gần 20 năm [4]. Gần đây, những phát hiện mới việc làm giảm tần số tim làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim [5-7] đã làm cho chúng ta phải tái đánh giá lại vai trò của digoxin trong điều trị suy tim.

DIGOXIN VỚI ĐẶC TÍNH LÀM TĂNG CƯỜNG CƠ BÓP CƠ TIM

Dựa vào đặc tính tăng cường cơ bóp cơ tim của digoxin, thử nghiệm Milrinone-Digoxin so sánh 2 loại thuốc này trong điều trị suy tim NYHA III, IV [8]. Digoxin đã cho thấy cải thiện phân số tống máu, khả năng gắng sức và giảm suy tim mất bù.

Một thuốc tăng cường cơ bóp cơ tim khác cũng được dùng để so sánh với Digoxin là Xamoterol cũng cho thấy cải thiện khả năng gắng sức sau 3 tháng dùng ở bệnh nhân suy tim trung bình [9]. Cả Xamoterol và Digoxin đều làm giảm triệu chứng suy tim. Tuy nhiên, khi dùng kéo dài Milrinone và Xamoterol sau đó đều cho thấy làm tăng tỷ lệ tử vong. Cho đến nay chỉ còn lại Digoxin

là thuốc tăng cường cơ bóp cơ tim duy nhất có thể dùng kéo dài an toàn trong bệnh nhân suy tim mạn [3].

DIGOXIN VỚI THỬ NGHIỆM DIG

Thử nghiệm DIG [4] là một thử nghiệm đa trung tâm, tiến cứu, ngẫu nhiên, mù đôi, có so sánh với giả dược với tiêu chí đánh giá chính là hiệu quả trên tỷ lệ tử vong toàn bộ khi thêm digoxin vào điều trị tiêu chuẩn ở bệnh nhân suy tim có nhịp xoang. Tiêu chí đánh giá phụ là tỷ lệ tử vong do tim mạch và xác định có hay không digoxin làm giảm nhập viện do suy tim, hoặc tổng số lần nhập viện bao gồm cả tình trạng ngộ độc digoxin. Các đánh giá khác trong nghiên cứu bao gồm hiệu quả của digoxin trên hệ hóc môn thần kinh, khả năng gây rối loạn nhịp, chất lượng cuộc sống và khả năng gắng sức.

Điều trị tiêu chuẩn trong nghiên cứu này là ức chế men chuyển. Liều đầu của digoxin là từ 0,125 đến 0,5 mg dựa trên tuổi, giới, cân nặng và chức năng thận. Liều điển hình trong nghiên cứu là 0,25 mg với 70% bệnh nhân.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này với nam giới chiếm 78%, đa phần là suy tim do bệnh tim thiếu máu cục bộ chiếm 70% và phân số tống máu thất trái trung bình là 28%. 95% bệnh nhân được điều trị ức chế men chuyển và 82% bệnh nhân dùng lợi tiểu. 50% bệnh nhân là NYHA II và chỉ có 2% là NYHA IV.

Kết quả thử nghiệm DIG đã không cho thấy giảm được tử vong toàn bộ khi so với giả dược ($p=0,08$). Tuy nhiên, digoxin đã làm giảm rõ ràng ($p<0,0001$) tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim. Phân tích sâu hơn ở những bệnh nhân suy tim nặng (EF <25% và NYHA III hoặc IV), digoxin có hiệu quả cao hơn rõ ràng.

Nguy cơ ngộ độc thuốc chỉ nghi ngờ trên 12% ở nhóm dùng digoxin khi so với giả dược là 8% trong thử nghiệm.

Thử nghiệm DIG đã kết thúc những tranh cãi khi thấy rằng ít nhất digoxin cũng không làm tồi đi tỷ lệ tử vong toàn bộ khi dùng kéo dài ở bệnh nhân suy tim ở bệnh nhân có nhịp xoang. Thêm vào nữa, digoxin có hiệu quả không thể bàn cãi ở những bệnh nhân suy tim có rung, cuồng nhĩ do đặc tính chống loạn nhịp của nó.

Dùng digoxin trong điều trị có thể làm cho suy tim tồi đi mà điều này đã được chứng minh qua 2 thử nghiệm lâm sàng lớn là PROVED [10] và RADIANCE [11].

DIGOXIN VỚI VAI TRÒ LÀM GIẢM TẦN SỐ TIM

Bởi từ thử nghiệm DIG, digoxin đã không làm giảm tỷ lệ tử vong toàn bộ nên nó đã không được dùng cho bệnh nhân suy tim có nhịp xoang trong những năm gần đây [12]. Tuy nhiên, khi chúng ta xem lại tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu DIG tiến hành thời đó là tỷ lệ tử vong toàn bộ. Trong khi gần đây, các tiêu chí như giảm nhập viện do suy tim giờ đây cũng được công nhận như một tiêu chí quan trọng trong đánh giá các biện pháp điều trị suy tim hơn là tỷ lệ tử vong không liên quan đến tim mạch [13]. Nếu chúng ta đánh giá tiêu chí của nghiên cứu DIG giống như tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu SHIFT là phối hợp tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và nhập viện do suy tim thì Digoxin đã làm giảm rõ ràng trên tiêu chí này với 15% (9-21%) ($p<0,001$) [14] khi so với Ivabradine là giảm 18% (10-25%) ($p<0,001$) [5]. Cả hai thử nghiệm đều cho thấy làm giảm nhập viện do suy tim mà không tác động lên rõ

ràng tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Nhập viện do suy tim đã giảm 28% với Digoxin ($p<0,001$) và 26% với Ivabradine ($p<0,001$).

Digoxin cũng làm giảm rõ ràng tần số tim, thử nghiệm RADIANCE tần số tim khi dùng digoxin đã giảm được 7 nhịp/1 phút khi so sánh với giả dược ở tháng thứ 3 [11]. Trong khi đó, ivabradine cũng giảm 9 nhịp/1 phút khi so sánh giả dược ở năm thứ 1 [5] và giảm nhiều hơn so với digoxin.

Digoxin được cho làm giảm tần số tim thông qua việc làm gia tăng hoạt động của thần kinh phó giao cảm dù nó cũng có thể gây ra ức chế hệ thần kinh giao cảm vì nó làm giảm nồng độ norepinephrine [15-17]. Hoạt động cường phó giao cảm của digoxin cũng làm gia tăng biến thiên tần số tim, dù với liều thấp [18-20]. Ngược lại với Ivabradine, digoxin kết hợp với chẹn beta đã không được nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim có nhịp xoang. Cơ chế tác dụng của digoxin làm chậm tần số tim cũng tương tự như chẹn beta nên nó có thể làm gia tăng nhịp chậm khi có sự kết hợp này [15]. Lẽ dĩ nhiên, kết hợp chẹn beta và digoxin để làm giảm nhịp nhiều hơn là dùng digoxin đơn độc ở bệnh nhân có rung nhĩ mà lúc đó ivabradine có hiệu quả rất ít [21]. Dù vậy, hơn một nửa các bệnh nhân trong các thử nghiệm dùng chẹn beta có dùng digoxin [6,7].

Nghiên cứu SHIFT cũng gây ra sự ngạc nhiên lớn với việc dùng ivabradine làm tăng phân số tổng máu thất trái lên 2,7% ($p<0,001$) [22]. Trong khi đó digoxin cũng làm tăng phân số tổng máu thất trái lên 3,7% ($p<0,01$) sau 3 tháng [8]. Dù có thể thấy rằng tăng phân số tổng máu thất trái của digoxin là do tác dụng tăng co bóp cơ tim của thuốc, nhưng những kết quả từ nghiên cứu SHIFT có thể cho chúng ta thêm giả thiết có thể tăng phân số tổng máu thất trái của digoxin là do làm chậm tần số tim. (Tăng phân số tổng máu thất trái của digoxin là nhiều hơn ivabradine bất chấp việc giảm tần số tim của digoxin ít hơn).

THAY CHO LỜI KẾT

Digoxin đã được chứng minh có hiệu quả trên mọi tần số tim trong nghiên cứu DIG dù bệnh nhân trong nghiên cứu DIG đã không điều trị kèm với chẹn beta. Ngược lại, trong nghiên cứu SHIFT, hiệu quả của ivabradine chỉ được thấy ở những bệnh nhân tần số tim cao dù hầu hết những bệnh nhân này đều được điều trị chẹn beta. Thực ra, có sự liên quan rõ ràng giữa tần số tim cơ bản và hiệu quả của ivabradine trong nghiên cứu SHIFT khi mà hiệu quả chỉ đạt được ở bệnh nhân có tần

số tim trên 77 chu kỳ/phút. Có một điều thú vị là trong nghiên cứu gần đây cho thấy những bệnh nhân có tần số tim cao dai dẳng chỉ có một số rất nhỏ là do dùng chẹn beta chưa đạt liều [23]. Từ những phân tích trên, chúng ta không nên hạn chế dùng digoxin trên những bệnh nhân nhịp xoang khi mà nó vẫn là một loại thuốc rẻ tiền, an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân suy tim. Với những hướng dẫn điều trị lâm sàng hiện nay, việc đặt digoxin như là bước “lựa chọn cuối cùng” ở những bệnh nhân có nhịp xoang [12] liệu đã có phải là hợp lý không? Chúng ta nên cân nhắc lại vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO model list of essential Medicines. April 2013. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index>.
2. Hollman A. Digoxin comes from Digitalis lanata. *British Medical Journal* 1996; 312: 912.
3. Kelly RA, Smith TW. Digoxin in heart failure: Implications of recent trials. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 107A-112 A.
4. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in pts with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
6. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlyen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H, the CIBIS II Investigators. Heart rate cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001 103:1428-1433.
7. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarsen A, Egstrup K, Elkayam U, Gottlieb S, Rashkow A, Wedel H, Bermann G, Kjekshus J, MERIT-HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:252-259.
8. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk E et al for the Milrinone Multicentre Trial Group. A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989; 320:677-683.
9. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 1:489-493.
10. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE et al. the PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in pts with mild to moderate chronic congestive heart failure results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:955-962.
11. Packer M, Gheorghade M, Young JB et al. Withdrawal of digoxin from the pts with chronic heart failure

- treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: *Circulation*. 2013; 128: e240-e327.
 13. Yusuf S, Negassa A. Choice of clinical outcomes in randomized trials of heart failure therapies: disease-specific or overall outcomes? *Am Heart J* 2002;143:22-28.
 14. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;109:2942-2946.
 15. Watanabe AM. Digitalis and the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(Suppl A):35A-42A.
 16. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989;80:65-77.
 17. van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, Lok DJ, Dohmen HJ, Poortermans JC, Withagen AJ, Pasteuning WH, Brouwer J, Lie KI. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1564-1573.
 18. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, Boomsma F, Haaksma J, Lie KI. Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure: effects of neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:983-990.
 19. Krum H, Bigger JT Jr, Goldsmith RL, Packer M. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:289-294.
 20. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG, Page RL, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1206-1213
 21. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951.
 22. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Boahm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K; on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011.
 23. Cullington D, Goode KM, Cleland JG, Clark AL. Limited role for Ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart* 2011;97:1961-1966.