

Vị trí của digoxin trong điều trị suy tim

Hồ Huỳnh Quang Trí

Viện Tim TP. Hồ Chí Minh

MỞ ĐẦU

Năm 1785 William Withering, một bác sĩ kiêm nhà thực vật học người Anh, đã công bố một quyển sách tổng kết kinh nghiệm 10 năm điều trị phù do tim của mình với chất trích ly từ cây mao địa hoàng (foxglove) hay còn gọi là cây lông đèn tía (*Digitalis purpurea*) [1]. Đây có thể xem là thời điểm bắt đầu cho việc dùng nhóm digitalis để điều trị suy tim. Đến đầu thế kỷ 20, các công trình nghiên cứu của 2 chuyên gia tim mạch là James McKenzie và Thomas Lewis đã xác lập vị trí của nhóm digitalis trong điều trị rung nhĩ mạn [2]. Sau hơn 200 năm được xem là thuốc không thể thiếu trong điều trị suy tim và rung nhĩ, vai trò của nhóm digitalis đã được đánh giá lại trong thời gian gần đây. Một nghiên cứu số bộ trên 117.761 bệnh nhân nhập viện vì suy tim với phân suất tống máu (PSTM) giảm ở Mỹ cho thấy tỷ lệ kê toa digoxin khi xuất viện đã giảm từ 33,1% trong năm 2005 xuống 10,7% trong năm 2014 [3]. Việc đánh giá lại vai trò của digoxin trong điều trị suy tim là kết quả của nhiều nghiên cứu lâm sàng được công bố kể từ thập niên 1990.

TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ CỦA DIGOXIN

Digoxin có nhiều tác dụng trên hệ tim mạch. Tác dụng tăng co bóp của thuốc liên quan với sự ức chế bơm Na/K-ATPase làm tăng nồng độ Na nội bào tạo thuận lợi cho dòng Ca^{2+} đi vào trong tế bào. Tác dụng làm chậm dẫn truyền qua nút nhĩ thất và kéo dài thời kỳ trơ của nút nhĩ thất có liên quan với sự hoạt hóa hệ thần kinh phó giao cảm bởi digoxin. Thuốc còn có tác dụng ức chế hệ thần kinh giao cảm và ức chế phóng thích renin [2,4].

Digoxin được loại thải chủ yếu qua lọc cầu thận, tuy nhiên ống thận và gan cũng góp phần vào loại thải digoxin. Thời điểm bắt đầu tác dụng của thuốc là 30 phút đến 2 giờ sau khi uống và 15-30 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Ở người có chức năng thận bình thường, bán thời gian loại thải của digoxin là 36 giờ. Bán thời gian loại thải digoxin kéo dài ở người có rối loạn chức năng thận.

Digoxin có cửa sổ trị liệu hẹp. Trước đây nồng độ digoxin trong máu 1-2 ng/ml được xem là lý tưởng [4]. Tuy nhiên hiện nay có nhiều chứng cứ cho thấy nồng độ digoxin trong máu thấp (0,5-0,9 ng/ml) có lợi hơn đối với người bệnh (đọc tiếp ở phần sau). Việc đo nồng độ digoxin trong máu một cách thường qui không được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị. Phân tích hồi cứu số liệu của nghiên cứu DIG cho thấy yếu tố dự báo mạnh nhất việc đạt nồng độ digoxin 0,5-0,9 ng/ml khi điều trị dài hạn là dùng liều thấp ($\leq 0,125$ mg/ngày) [5].

DÙNG DIGOXIN CHO NGƯỜI BỆNH RUNG NHĨ

Tác dụng ức chế dẫn truyền qua nút nhĩ thất của digoxin là cơ sở cho việc dùng thuốc để kiểm soát tần số thất ở bệnh nhân rung nhĩ có đáp ứng thất nhanh. Năm 2020 có một nghiên cứu quan trọng được công bố là RATE-AF so sánh lợi ích của digoxin và thuốc chẹn beta bisoprolol trong kiểm soát tần số thất ở người bệnh rung nhĩ [6]. RATE-AF (*Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation*) là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên trên 160 bệnh nhân rung nhĩ thường trực (không có kế hoạch phục hồi nhịp

xoang) tuổi ≥ 60 , suy tim NYHA $\geq II$ và PSTM trung bình 57%. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên cho dùng digoxin (liều 0,625-0,25 mg/ngày, trung bình 0,161 mg/ngày) hoặc bisoprolol (liều 1,25-15 mg/ngày, trung bình 3,2 mg/ngày). Tiêu chí đánh giá (TCĐG) chính là chất lượng sống đánh giá bằng thang điểm SF-36 PCS sau 6 tháng. Kết quả RATE-AF cho thấy điểm SF 36 PCS sau 6 tháng của 2 nhóm digoxin và bisoprolol không khác biệt. Trong số các TCĐG phụ thì tần số tim sau 12 tháng của 2 nhóm không khác biệt ($75,4 \pm 9,9$ /phút so với $74,3 \pm 11,2$ /phút), tuy nhiên về mặt chức năng thì nhóm digoxin có độ NYHA cũng như độ EHRA cải thiện rõ rệt hơn so với nhóm bisoprolol [6].

Từ đầu thập niên 2000 đến nay có nhiều thông tin bất lợi về ảnh hưởng của digoxin trên tử vong được công bố trong y văn. Trong năm 2015 có 3 phân tích gộp độc lập đều báo cáo là digoxin có liên quan với tăng tử vong ở người bệnh rung nhĩ. Ouyang và cộng sự gộp số liệu của 11 nghiên cứu quan sát trên 318.191 người bệnh rung nhĩ được theo dõi trung bình 2,8 năm. Kết quả phân tích cho thấy dùng digoxin có liên quan với tăng có ý nghĩa tử vong do mọi nguyên nhân (mức tăng 21% chưa hiệu chỉnh và 17% sau khi hiệu chỉnh) [7]. Vamos và cộng sự gộp số liệu của 19 nghiên cứu vừa quan sát vừa thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên trên 326.426 người bệnh rung nhĩ và/hoặc suy tim được theo dõi từ 0,8 đến 4,7 năm. Kết quả phân tích cho thấy dùng digoxin có liên quan với tăng 21% ($P < 0,01$) tử vong do mọi nguyên nhân [8]. Bavishi và cộng sự gộp số liệu của 10 nghiên cứu (gồm 4 nghiên cứu số bộ, 4 nghiên cứu quan sát đơn trung tâm và 2 phân tích hồi cứu từ thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên) trên 76.100 người bệnh rung nhĩ có suy tim được theo dõi từ 0,8 đến 4,3 năm. Kết quả phân tích cho thấy dùng digoxin có liên quan với

tăng 15% ($P = 0,005$) tử vong do mọi nguyên nhân [9]. Năm 2016 Qureshi và cộng sự công bố một phân tích gộp số liệu của 16 nghiên cứu (trong đó có phân tích hồi cứu số liệu của 6 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên) trên 111.978 người bệnh rung nhĩ có dùng digoxin và 389.643 người bệnh rung nhĩ không dùng digoxin, cho thấy dùng digoxin có liên quan với tăng 27% (KTC 95%: 19% đến 36%) tử vong do mọi nguyên nhân và tăng 21% (KTC 95%: 12% đến 30%) tử vong do nguyên nhân tim mạch [10].

Hai phân tích gộp mới nhất về ảnh hưởng của digoxin trên tử vong của người bệnh rung nhĩ được công bố năm 2018. Sau bài báo đăng năm 2015, Vamos và cộng sự cập nhật thêm thông tin và công bố một phân tích gộp số liệu của 37 nghiên cứu vừa quan sát vừa thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên trên 825.061 người bệnh rung nhĩ và/hoặc suy tim. Theo kết quả phân tích, dùng digoxin có liên quan với tăng 17% ($P < 0,01$) tử vong do mọi nguyên nhân [11]. Khác với các nhóm tác giả vừa nêu, Sethi và cộng sự chỉ thu thập số liệu của các thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên để đánh giá ảnh hưởng của digoxin trên tử vong của người bệnh rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ. Phân tích gộp của nhóm nghiên cứu này (28 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên trên tổng cộng 2223 bệnh nhân) cho thấy digoxin không tăng tử vong do mọi nguyên nhân [12].

Trong số các yếu tố dự báo ảnh hưởng bất lợi của digoxin trên tử vong phải kể đến nồng độ thuốc trong máu cao. Qua phân tích hồi cứu số liệu của thử nghiệm lâm sàng ARISTOTLE, Lopes và cộng sự nhận thấy những người dùng digoxin có nồng độ thuốc trong máu $\geq 1,2$ ng/ml có tử vong cao hơn 56% (HR hiệu chỉnh 1,56; KTC 95%: 1,20 đến 2,04) so với những người không dùng digoxin [13].

Nói chung, các dữ liệu về ảnh hưởng bất lợi của digoxin trên tử vong của người bệnh rung nhĩ chủ

yếu đến từ các nghiên cứu quan sát. Nhóm biên soạn hướng dẫn 2020 của Hội Tim châu Âu về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ cho rằng sự tăng tử vong ở người dùng digoxin trong các nghiên cứu quan sát có liên quan với thiên vị trong chọn bệnh và kê toa (digoxin thường được kê toa cho người bệnh nặng hơn) [14]. Hướng dẫn này vẫn duy trì vị trí của digoxin trong kiểm soát tần số thất ở người bệnh rung nhĩ qua khuyến cáo sau: Thuốc chẹn beta và/ hoặc digoxin được khuyến dùng để kiểm soát tần số thất ở người bệnh rung nhĩ có PSTM <40% (khuyến cáo loại I, mức chứng cứ B) [14]. Tuy không yêu cầu phải đo nồng độ digoxin trong máu một cách thường qui, hướng dẫn của Hội Tim châu Âu cũng cảnh báo là nồng độ digoxin trong máu cao có liên quan với tăng tử vong và khuyến cáo điều chỉnh liều digoxin duy trì ở người bệnh thận mạn [14].

LỢI ÍCH CỦA DIGOXIN Ở NGƯỜI BỆNH SUY TIM NHỊP XOANG

Trong năm 1993 có 2 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên đánh giá ảnh hưởng của việc ngưng digoxin ở bệnh nhân suy tim mạn nhịp xoang đang dùng digoxin là RADIANCE (*Randomized Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme*) và PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin*) (bảng 1) [15,16]. Kết quả của 2 nghiên cứu này chứng tỏ ngưng digoxin là có hại đối với người bệnh suy tim mạn nhịp xoang với PSTM giảm đang uống digoxin và có tình trạng lâm sàng ổn định. Tuy nhiên kết quả của 2 nghiên cứu này không trả lời cho câu hỏi “Ở người suy tim mạn nhịp xoang với PSTM giảm, khởi trị bằng digoxin có mang lại lợi ích cho người bệnh hay không?”

Bảng 1. Hai nghiên cứu RADIANCE và PROVED [15,16].

Nghiên cứu	Đặc điểm bệnh nhân	Can thiệp	Kết quả
RADIANCE	178 người suy tim NYHA II-III nhịp xoang, PSTM \leq 35%, đang ổn định với digoxin, lợi tiểu và ức chế men chuyển	Tiếp tục digoxin hoặc chuyển qua placebo, theo dõi 12 tuần	Nhóm placebo có tỷ lệ suy tim tăng nặng cao hơn và chất lượng sống giảm nhiều hơn so với nhóm digoxin
PROVED	88 người suy tim NYHA II-III nhịp xoang, PSTM \leq 35% và LVEDD \geq 60 mm, đang dùng digoxin và lợi tiểu	Tiếp tục digoxin hoặc chuyển qua placebo, theo dõi 12 tuần	Nhóm placebo có khả năng gắng sức trên thảm lăn thấp hơn và tỷ lệ thất bại điều trị cao hơn so với nhóm digoxin

Ghi chú: PSTM = phân suất tống máu; LVEDD = đường kính thất trái cuối tâm trương.

Nghiên cứu DIG (*Digitalis Investigation Group*) được thiết kế để trả lời cho câu hỏi này. DIG là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi trên 6800 người bệnh suy tim nhịp xoang có PSTM \leq 45%. Bệnh nhân có tuổi trung bình 63, nữ chiếm tỷ lệ 22%, PSTM trung bình là 28,5%, nguyên nhân suy tim chủ yếu là bệnh tim thiếu máu cục bộ (70% các trường hợp). Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên cho dùng digoxin (liều trung vị 0,25 mg/ngày) hoặc placebo và theo dõi trung bình

37 tháng. Kết quả DIG cho thấy digoxin không ảnh hưởng trên tử vong nhưng có giảm nhập viện vì suy tim tăng nặng (RR 0,72; KTC 95% 0,66-0,79; P <0,001) [17].

Cần lưu ý là cả 3 nghiên cứu RADIANCE, PROVED và DIG đều được thực hiện trong thập niên 1990 nên điều trị nền rất khác điều trị suy tim hiện nay. Hơn 90% bệnh nhân tham gia RADIANCE và DIG có dùng thuốc ức chế men chuyển, tuy nhiên hầu như không có người nào được cho dùng thuốc chẹn beta hay thuốc kháng aldosterone.

Các tác giả DIG ghi nhận nồng độ digoxin trong máu có ảnh hưởng quan trọng đến kết cục của bệnh nhân ở nhóm digoxin: Tử vong do mọi nguyên nhân lần lượt là 29,9%, 38,8% và 48,0% ở các phân nhóm có nồng độ digoxin trong máu 0,5-0,8 ng/ml, 0,9-1,1 ng/ml và $\geq 1,2$ ng/ml ($P = 0,006$) [18]. Những bệnh nhân có nồng độ digoxin trong máu 0,5-0,9 mg/dl có tử vong thấp hơn so với bệnh nhân nhóm placebo, ngược lại những bệnh nhân có nồng độ digoxin trong máu $\geq 1,2$ ng/ml có tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm placebo [5,18]. Để đạt nồng độ digoxin trong máu 0,5-0,9 mg/dl, cách tốt nhất theo các tác giả DIG là dùng liều duy trì thấp ($\leq 0,125$ mg/ngày) [5].

Hướng dẫn 2021 của Hội Tim châu Âu về chẩn

Bảng 2: Vị trí của digoxin trong điều trị suy tim mạn

đoán và điều trị suy tim có đề cập đến vị trí của digoxin qua khuyến cáo sau: Digoxin có thể được xem xét dùng cho bệnh nhân suy tim nhịp xoang có triệu chứng dù đã được điều trị bằng một thuốc ức chế men chuyển (hoặc sacubitril/valsartan), một thuốc chẹn beta và một thuốc kháng aldosterone, nhằm giảm nguy cơ nhập viện (cả nhập viện do mọi nguyên nhân lẫn nhập viện vì suy tim tăng nặng) (khuyến cáo loại IIb, mức chứng cứ B) [19].

TÓM TẮT

Qua phân tích các chứng cứ nêu trên và tham khảo các hướng dẫn điều trị hiện hành, có thể kết luận tóm tắt về việc dùng digoxin điều trị suy tim mạn như trong bảng 2.

Người bệnh suy tim rung nhĩ:

- PSTM <40%: Digoxin và thuốc chẹn beta là 2 lựa chọn hàng đầu để kiểm soát tần số thất. Có thể phối hợp 2 thuốc này với nhau nếu đơn trị không đủ để kiểm soát tần số thất.
- PSTM $\geq 40\%$: Thuốc chẹn beta, verapamil và diltiazem là những lựa chọn hàng đầu để kiểm soát tần số thất. Nếu đơn trị bằng các thuốc này không đủ để kiểm soát tần số thất, xem xét phối hợp thêm digoxin.
- Dùng liều digoxin $\leq 0,125$ mg/ngày.
- Không dùng digoxin cho người có hội chứng kích thích sớm.

Người bệnh suy tim nhịp xoang:

- PSTM <40%, tình trạng lâm sàng ổn định, đang uống digoxin: tiếp tục dùng.
- PSTM <40%, không đang uống digoxin: Digoxin không phải là thuốc được ưu tiên kê toa. Ưu tiên dùng các thuốc giảm tử vong và nhập viện vì suy tim (hàng 1: sacubitril/valsartan, chẹn beta, kháng aldosterone, ức chế SGLT2; hàng 2: ivabradine nếu tần số tim ≥ 70 /phút). Nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, xem xét phối hợp thêm digoxin để giảm nguy cơ nhập viện.
- Dùng liều digoxin $\leq 0,125$ mg/ngày.
- PSTM $\geq 40\%$: không có chỉ định dùng digoxin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wilkins MR, Kendall MJ, Wade OL. William Withering and digitalis, 1785 to 1985. *BMJ* 1985;290:7-8.
2. Ferrari F, Santander IRMF, Stein R. Digoxin in atrial fibrillation: An old topic revisited. *Current Cardiology Reviews* 2020;16:141-146.

3. Patel N, Ju C, Macon C, et al. Temporal trends of digoxin use in patients hospitalized with heart failure: Analysis from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:348-356.
4. Teerlink JR, Sliwa K, Opie LH. Heart failure. In: Opie LH, Gersh BJ, eds. *Drugs for the heart*, 8th edition. Elsevier Saunders 2013, p.201-207.
5. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity match study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 2008;123:138-146.
6. Kotecha D, Bunting KV, Simrat KG, et al, for the Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: The RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2497-2508.
7. Ouyang AH, Lu YN, Zhong HL, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-906.
8. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv143.
9. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99-101.
10. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2016;23:333-343.
11. Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: An update. *Am J Cardiol* 2019;123:69-74.
12. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLOS ONE* 2018, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193924>.
13. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1063-1074.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020, doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
15. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al, for the RADIANCE Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
16. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al, on behalf of the PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-962.
17. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
18. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-878.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021, doi:10.1093/eurheartj/ehab368.