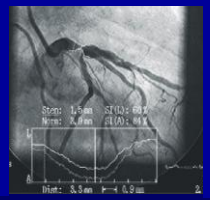
VAI TRÒ CỦA THUỐC ỨC CHẾ KÊNH I_f - ỨNG DỤNG TỪ ĐIỀU TRỊ ĐMV ĐẾN SUY TIM

Prognostic value of heart rate in cardiovascular disease

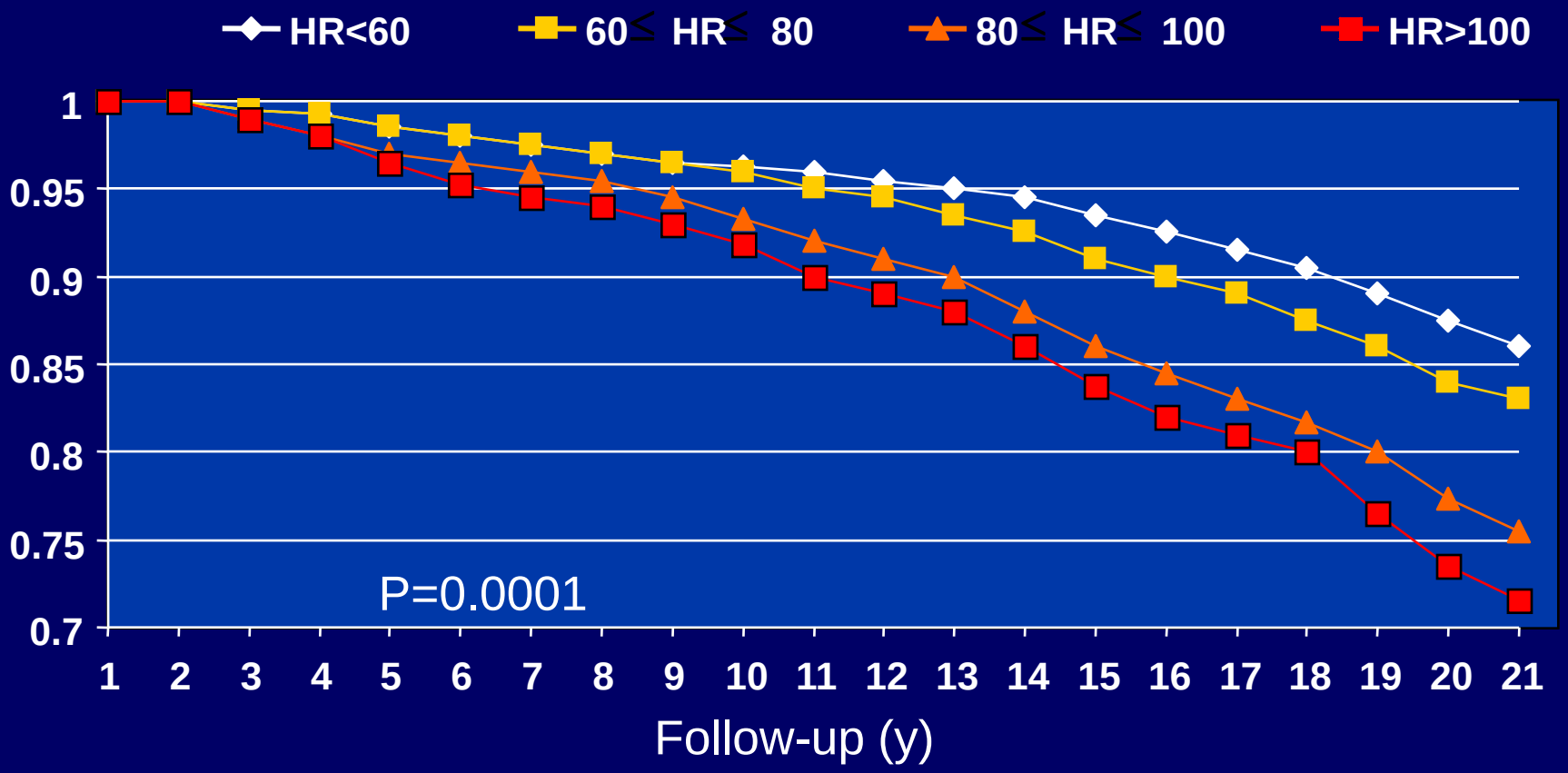
Patient



CHF

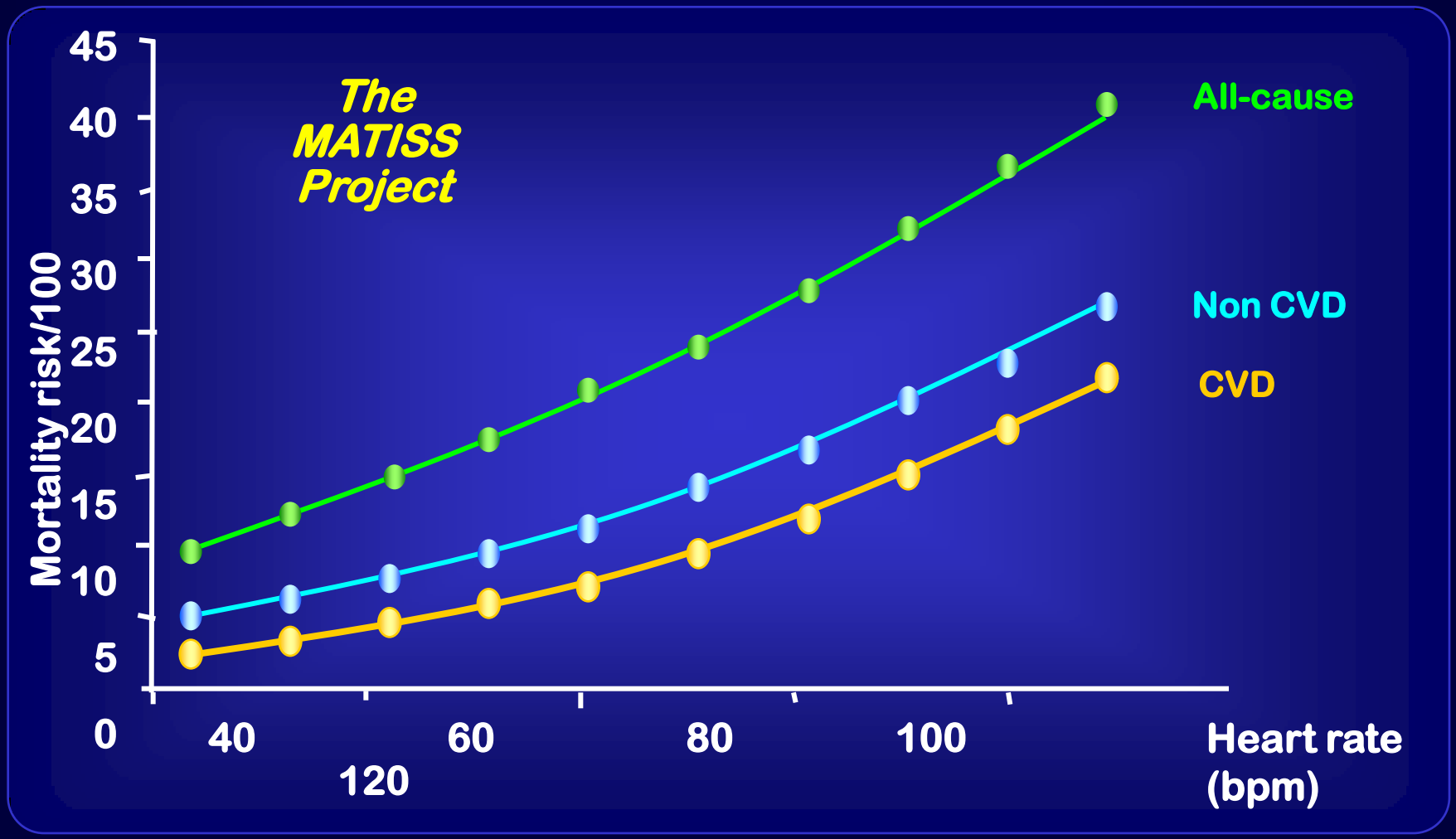
Heart rate: a cardiovascular risk factor

Survival probability in 12 123 men



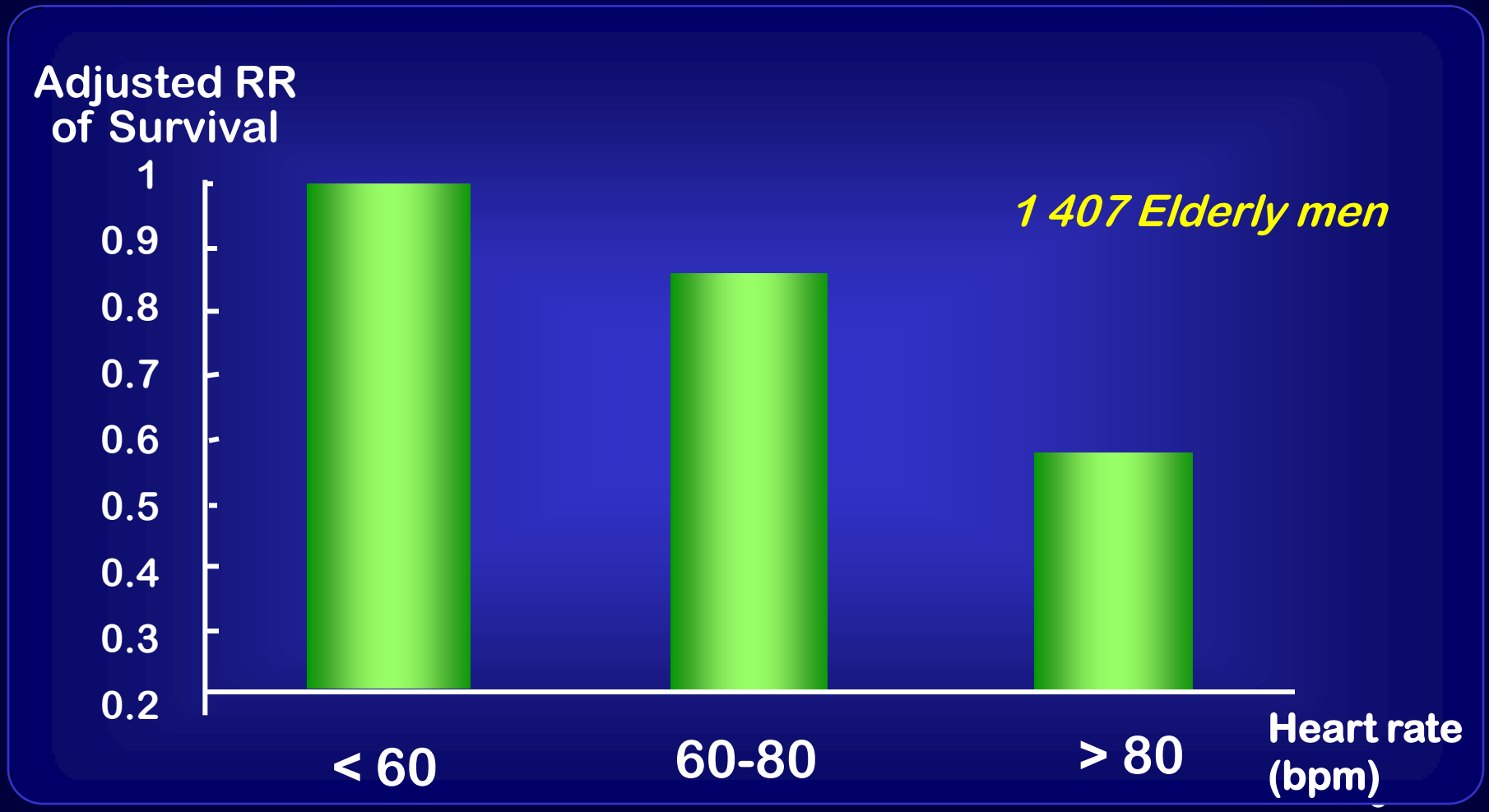
A. Benetos. *Hypertension.* 1999:33;44-52.

General population: HR and all-cause, CVD mortality



Seccareccia F, et al. *Am J Public Health*. 2001;91:1258.

HR as a risk factor in elderly population

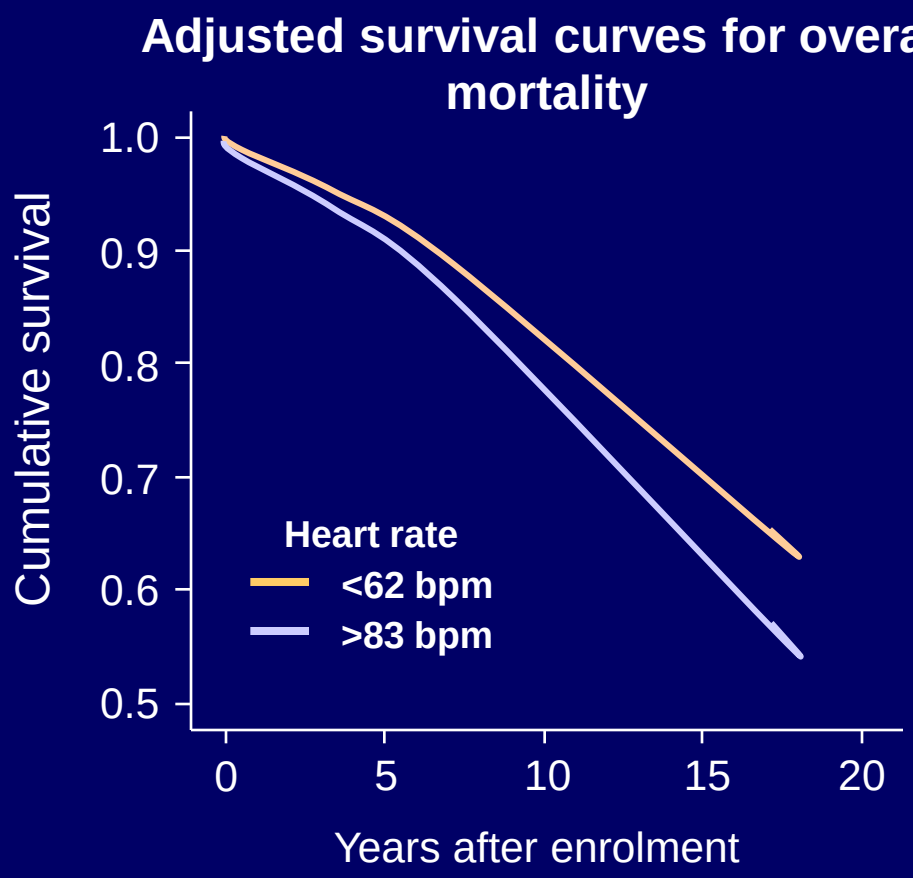


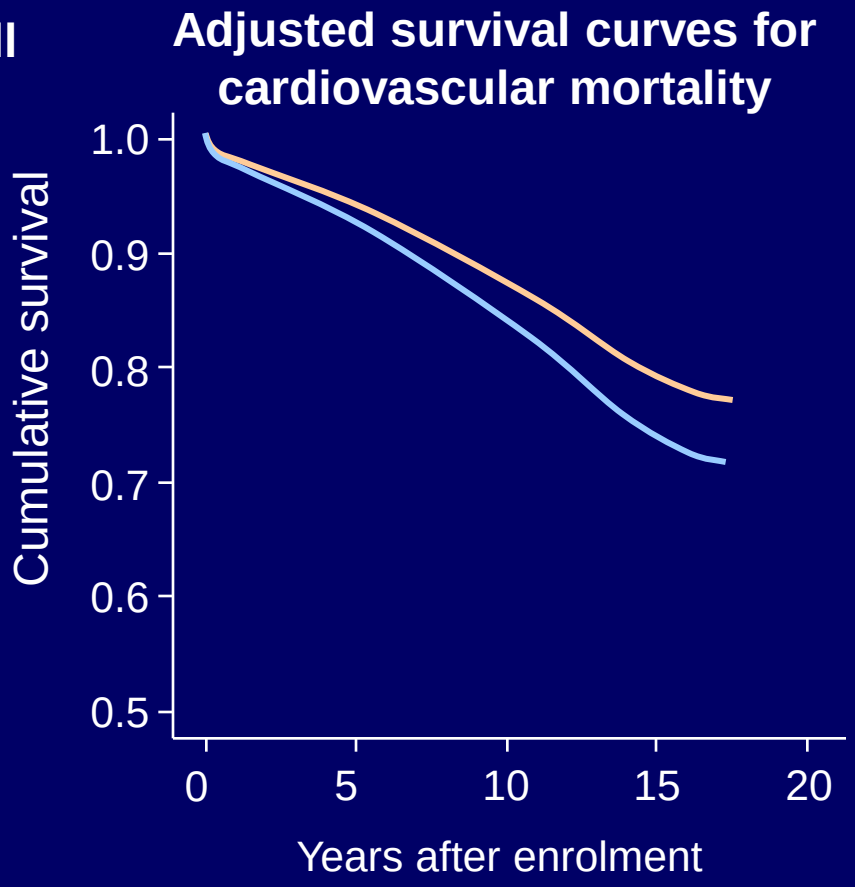
Benetos A ,et al. *Am J Geriatr Soc.* 2003;51:284.

Patient

CAD

Heart rate: a cardiovascular risk factor



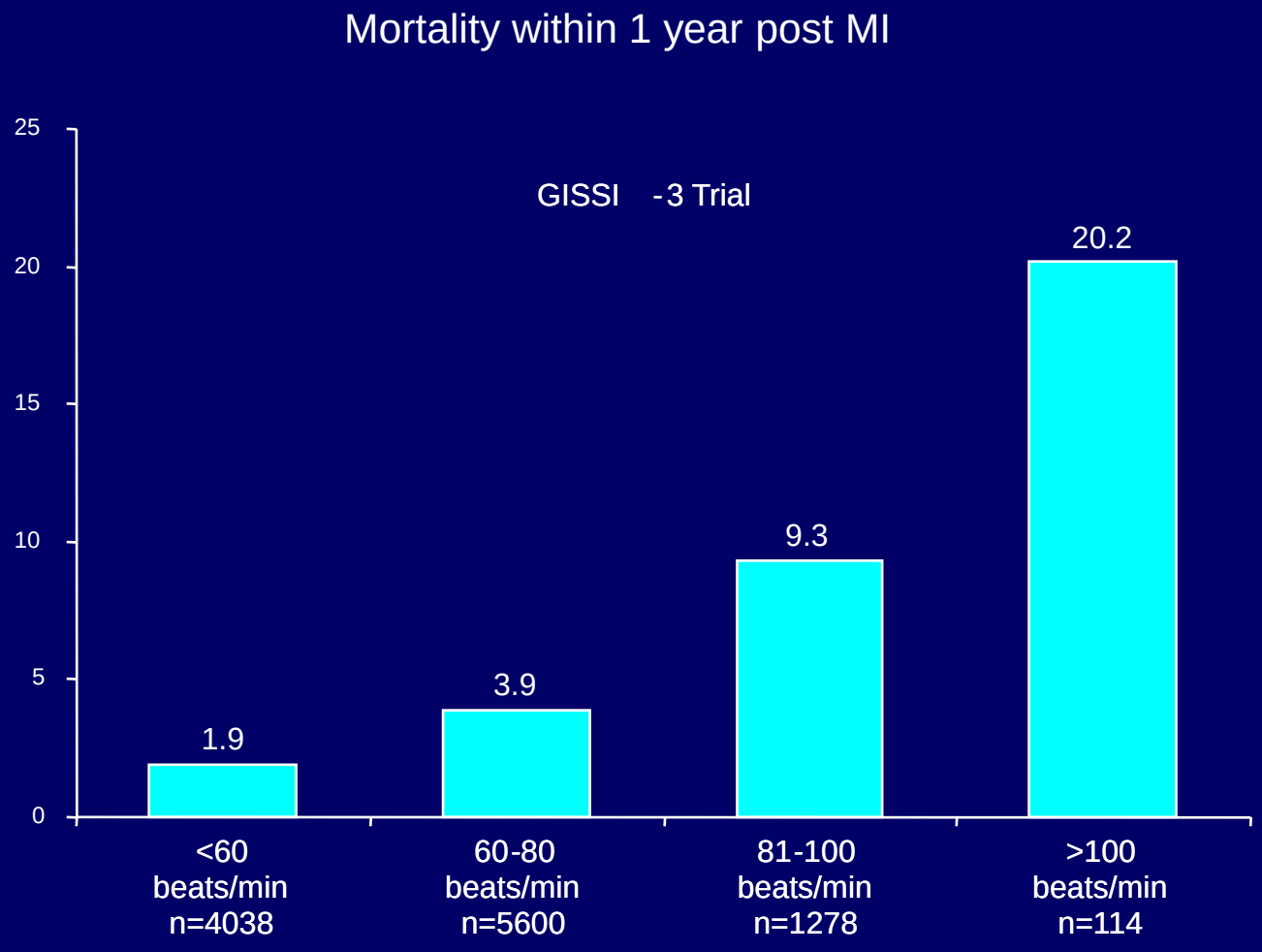


Diaz A, et al. *Eur Heart J*. 2005;26(10):967-974.

Patient

Post-MI

Prognostic value of increased heart rate in patients after myocardial infarction

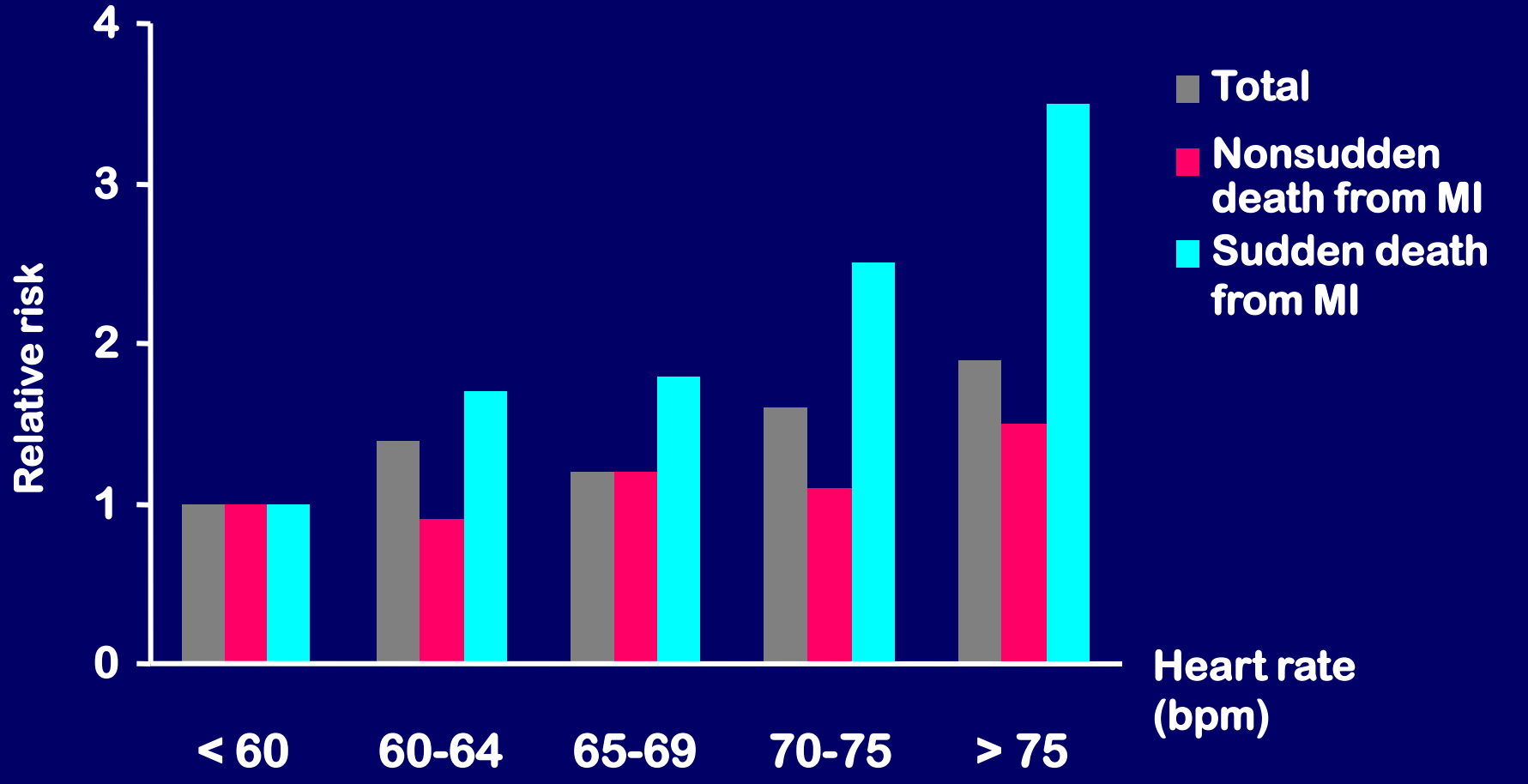


Tavazzi L. *Eur Heart J.* 2003;5:G15-G18.

Patient

Normal population

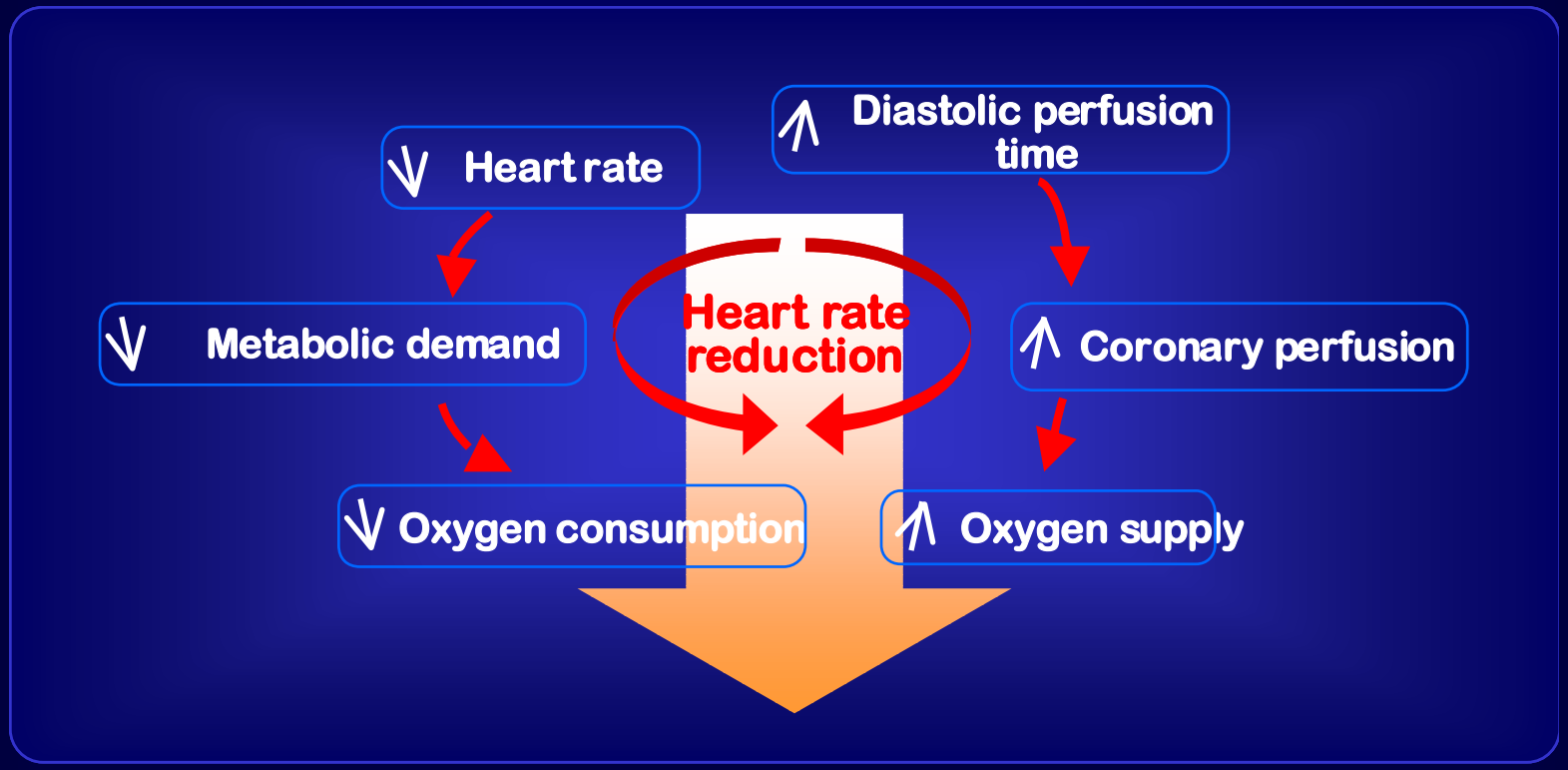
Heart rate: a cardiovascular risk factor



Jouven X, et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1951.

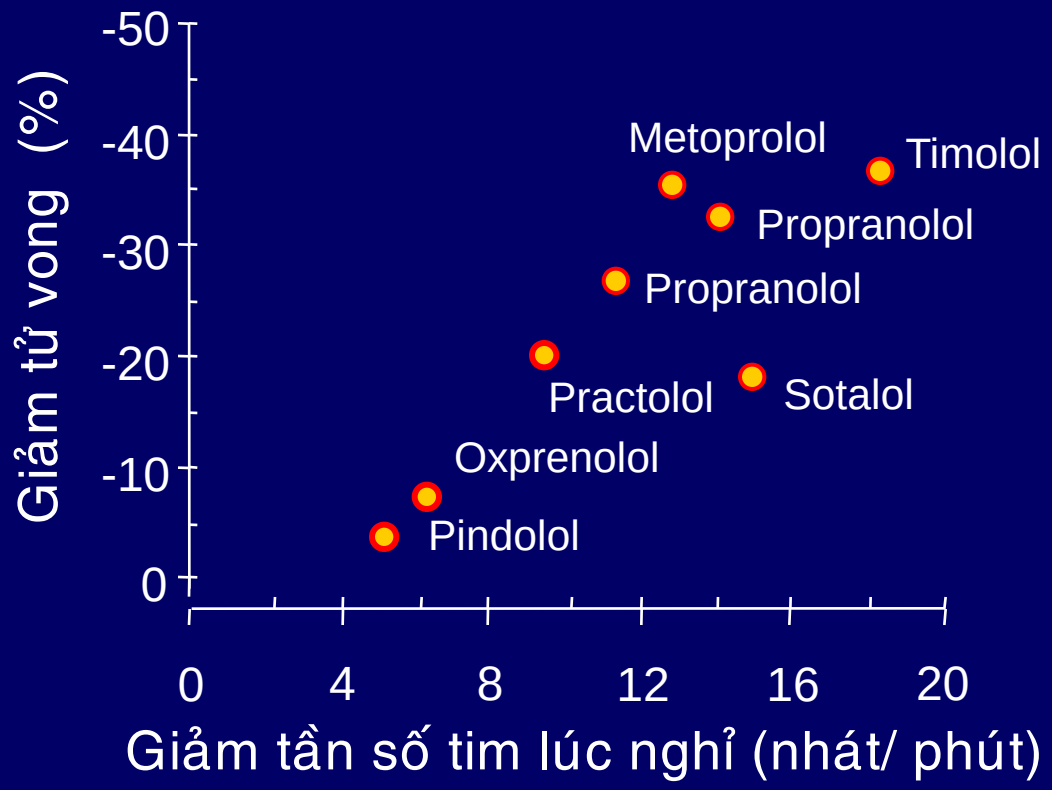
GIẢM ĐƠN THUẦN TẦN SỐ TIM: MỘT CHÌA KHÓA CỦA ĐIỀU TRỊ TỐI ƯU ĐAU THẮT NGỰC ỔN ĐỊNH

Benefits of reducing heart rate in CAD patients



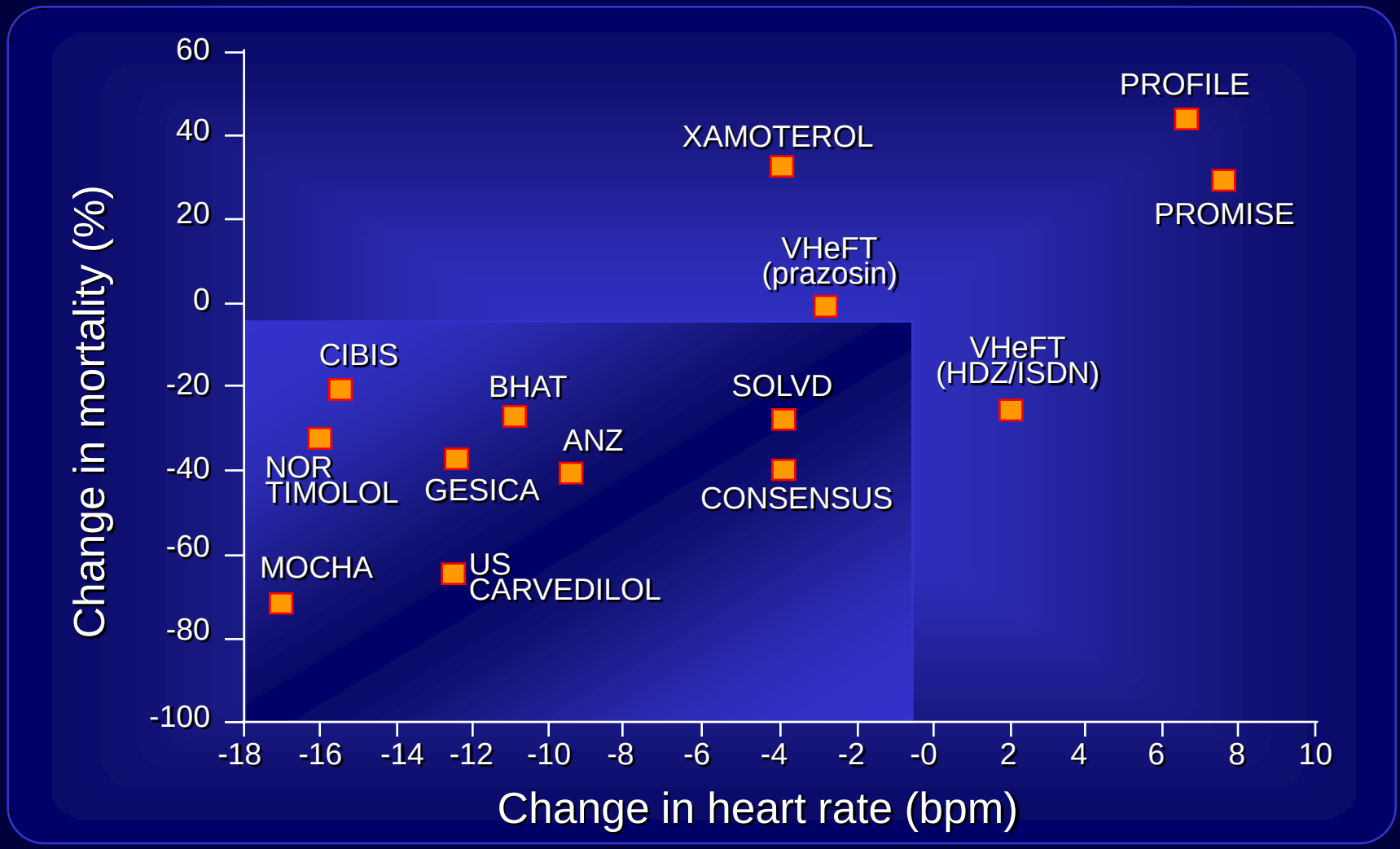
Kop W, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:742.

Giảm tần số tim cải thiện tỉ lệ sống sót sau nhồi máu cơ tim



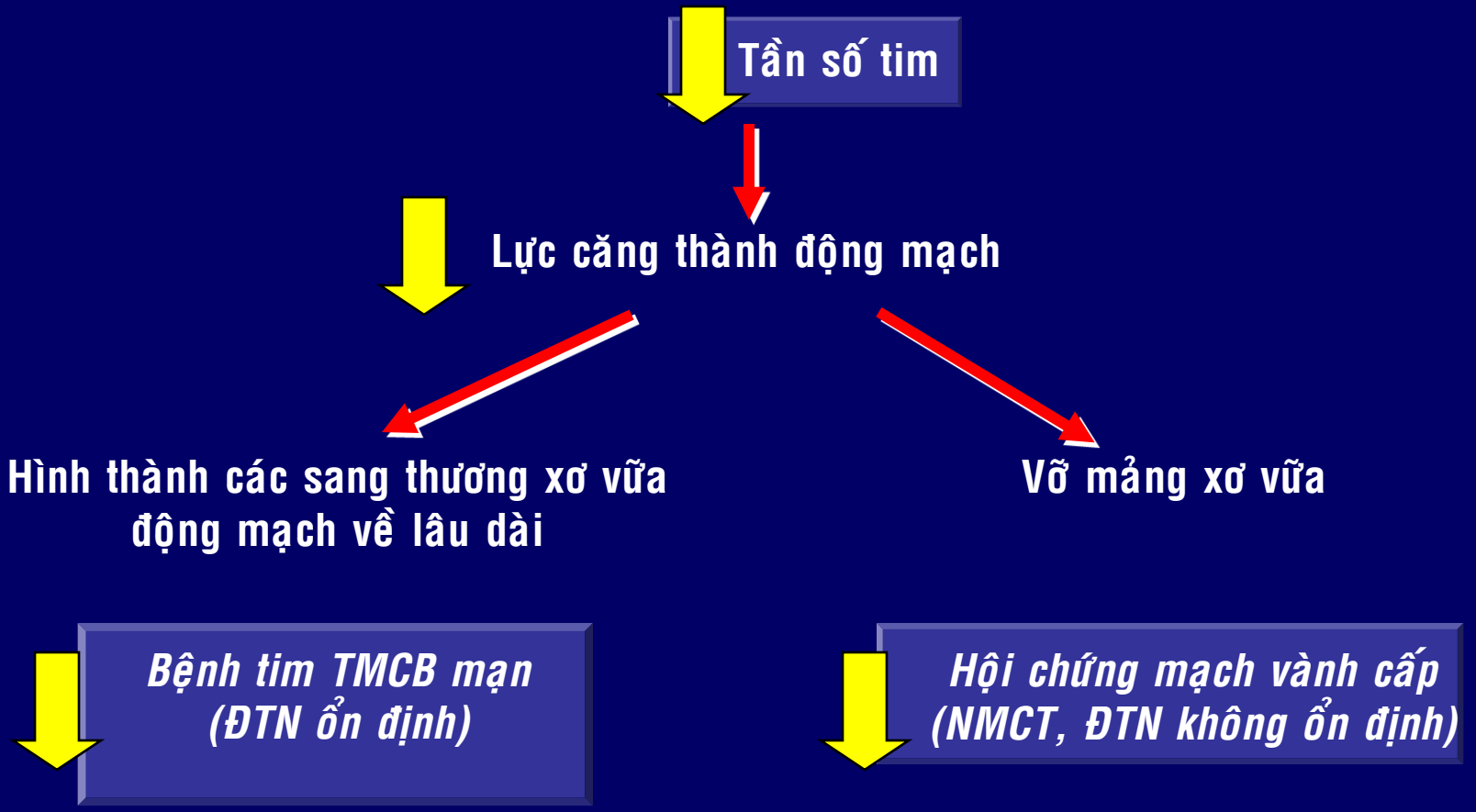
Kjekshus J., Am J Cardiol 1986;57:43F-49F

β-blockers in HF patients



Swedberg K et al. *Eur Heart J.* 1999;20:136-139.

Tần số tim và tiến triển của xơ vữa động mạch

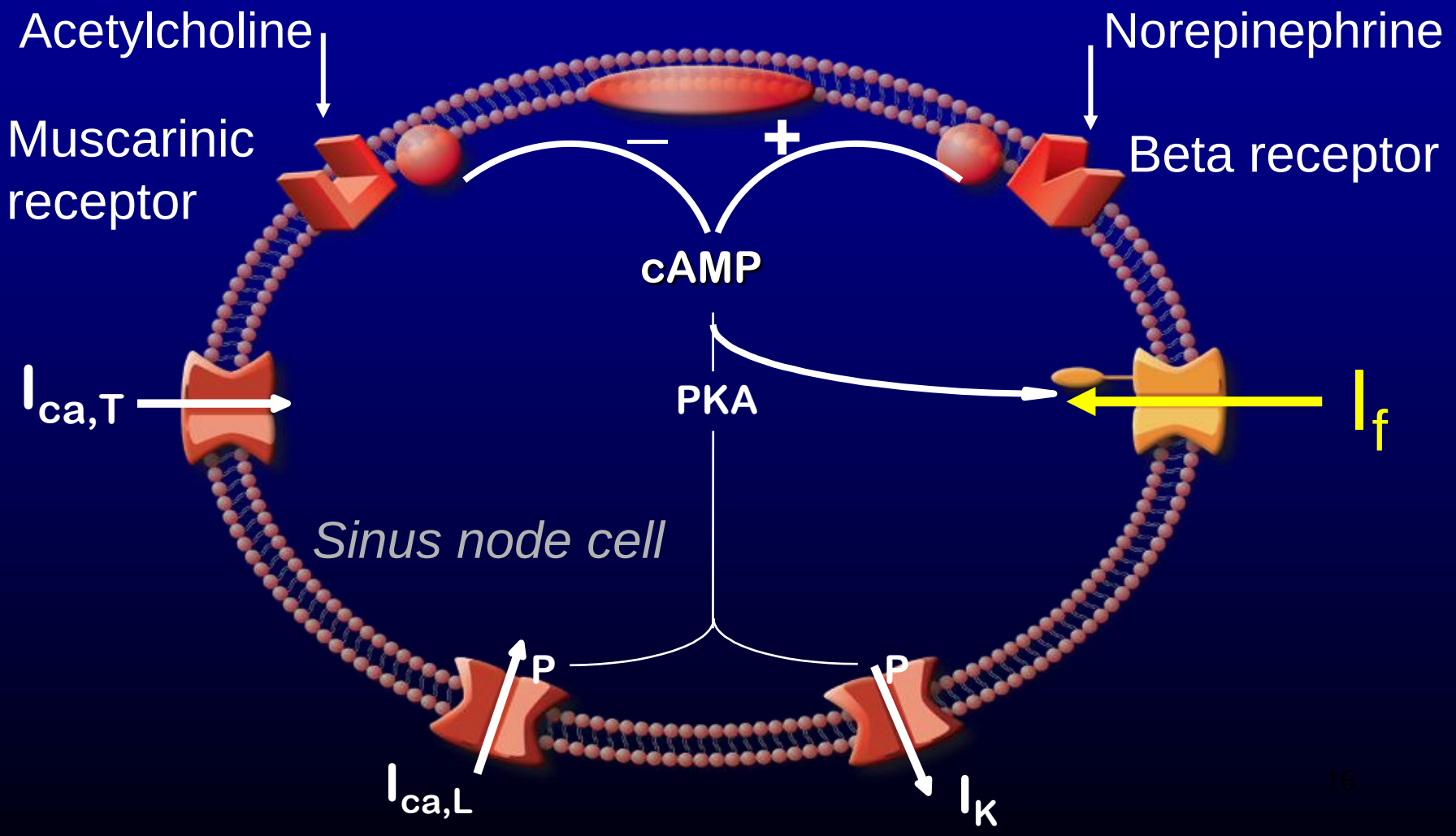


Palatini P. Eur Heart J supplements 1999 (Suppl B):B3-B9

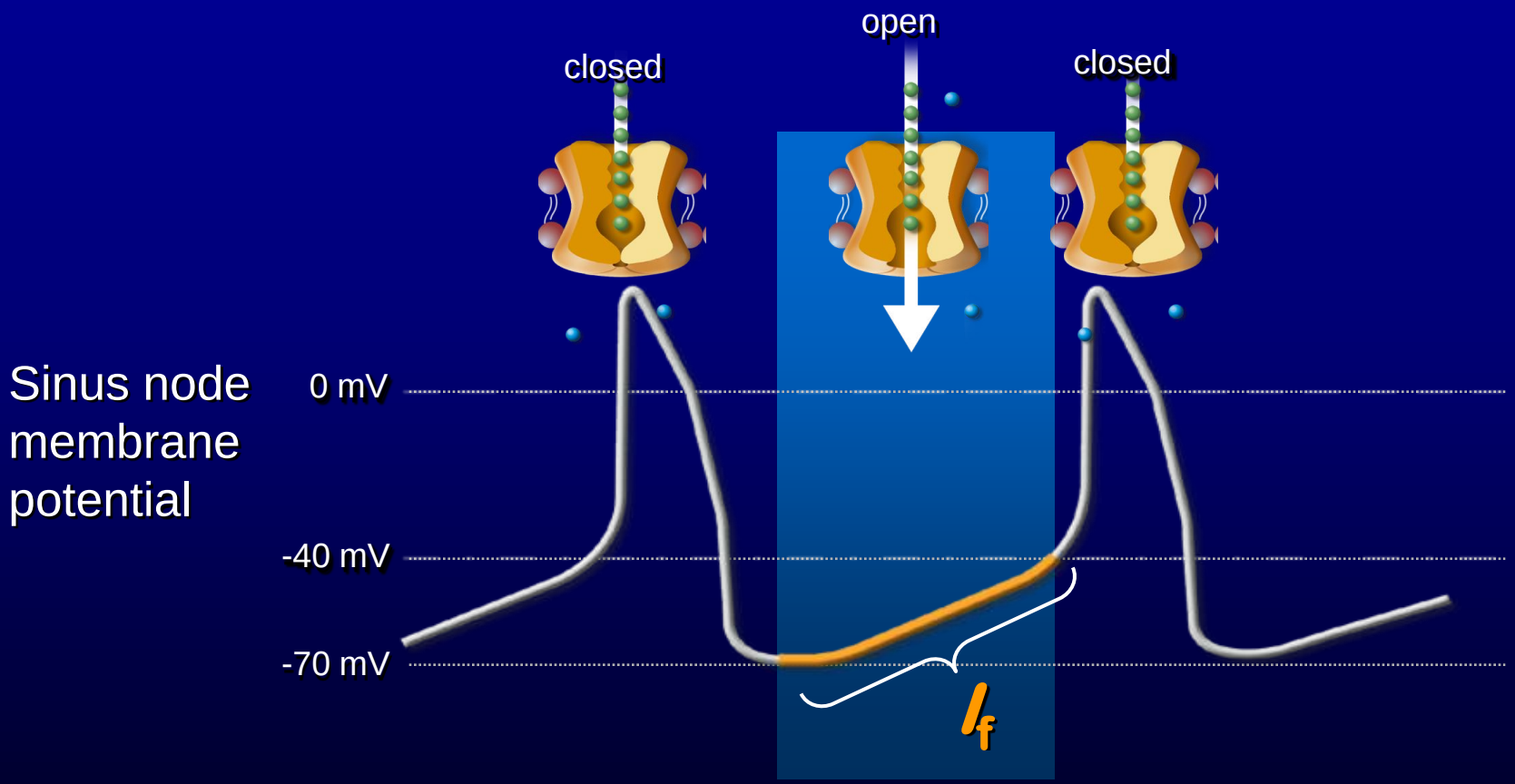
Điều trị bằng thuốc để giảm tần số tim

Nhóm thuốc	Những tác dụng tim mạch khác	Hạn chế
Chẹn β	↓ HA ↓ Co bóp Co mạch ngoại vi ↑ sức cản mạch vành	Co thắt phế quản ↑ đề kháng insulin Bloc tại nút nhĩ thất Uể oải/ mệt mỏi Trầm cảm / mất ngủ Rối loạn tình dục Khập khễnh cách hồi
Chẹn canxi	↓ HA Dãn mạch ngoại vi	HA thấp Phù chân Táo bón
Ức chế I_f	Không có	Ảnh hưởng thị giác

Điều hoà tính tự động của TB nút Xoang

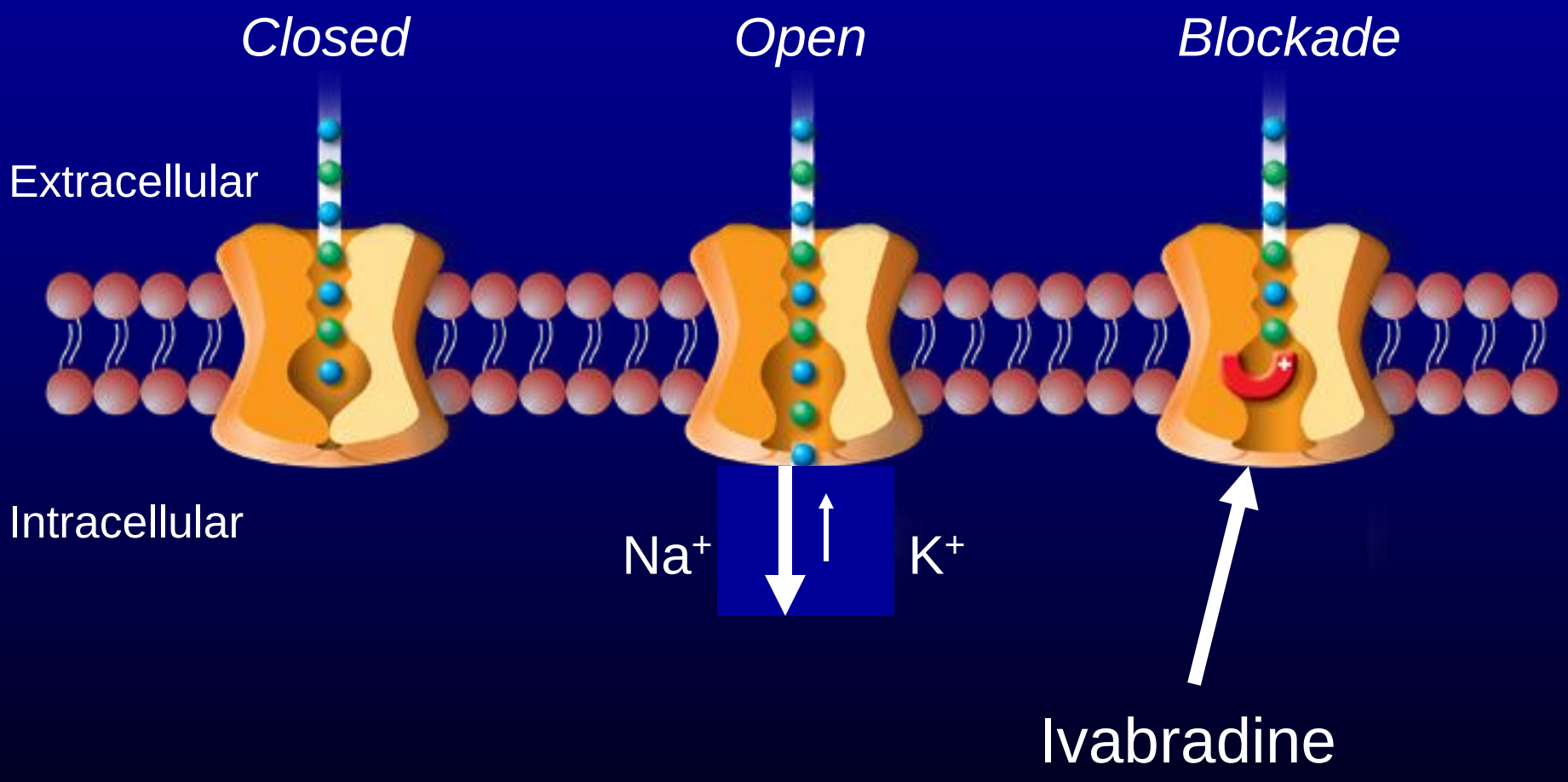


Vai trò của kênh f trong hoạt động điện thế tại nút Xoang



DiFrancesco D, Camm AJ. *Drugs*. 2004;64:1757-1765.

Ivabradine ức chế chọn lọc I_f



Bucchi A, et al. *J Gen Physiol.* 2002;120:1-15.

Lợi ích khi làm giảm nhịp tim của Procoralan

- Giảm nhu cầu tiêu thụ ôxy của cơ tim.
- Cải thiện tưới máu mạch vành.
- Duy trì được khả năng co bóp cơ tim.
- Bảo vệ cho vùng cơ tim bị thiếu máu.

Triển vọng điều trị của Procoralan

- Đau thắt ngực ổn định .
- Suy tim.
- Cải thiện tiên lượng và triệu chứng bệnh tim thiếu máu cục bộ .

Mor**B**idity-mortality ***E***v***A***l***U***ation of ***T***he I_f inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventric***UL***ar dysfunction

BEAUTIFUL

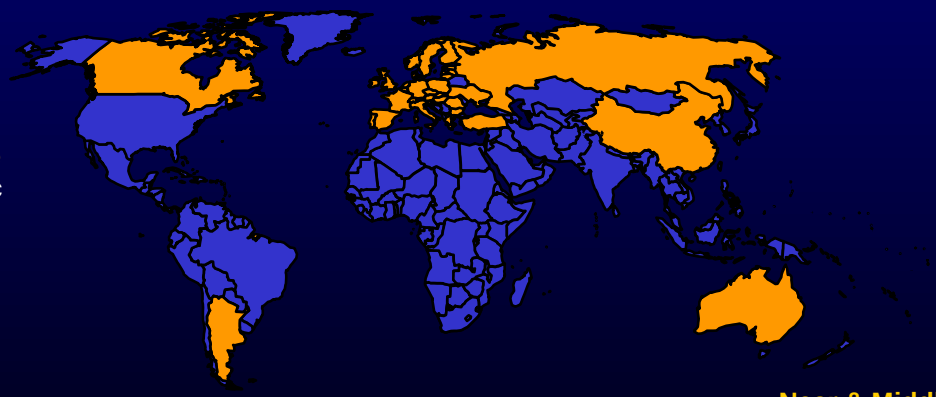
MorBidity-mortality EvAlUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction

- ✓ International, multicenter, randomized study
- ✓ 10 000 patients with documented CAD and left ventricular dysfunction
- ✓ First patients included in January 2005
- ✓ Results are expected in 2008

Northern Europe
Austria
Belgium
Denmark
Finland
France
Germany
Ireland
Netherlands
Norway
Sweden
Switzerland
UK

Eastern Europe
Czech Republic
Hungary
Poland
Romania
Russia
Slovakia

Southern Europe
Greece
Italy
Portugal
Spain



North America
Canada

Latin America
Argentina

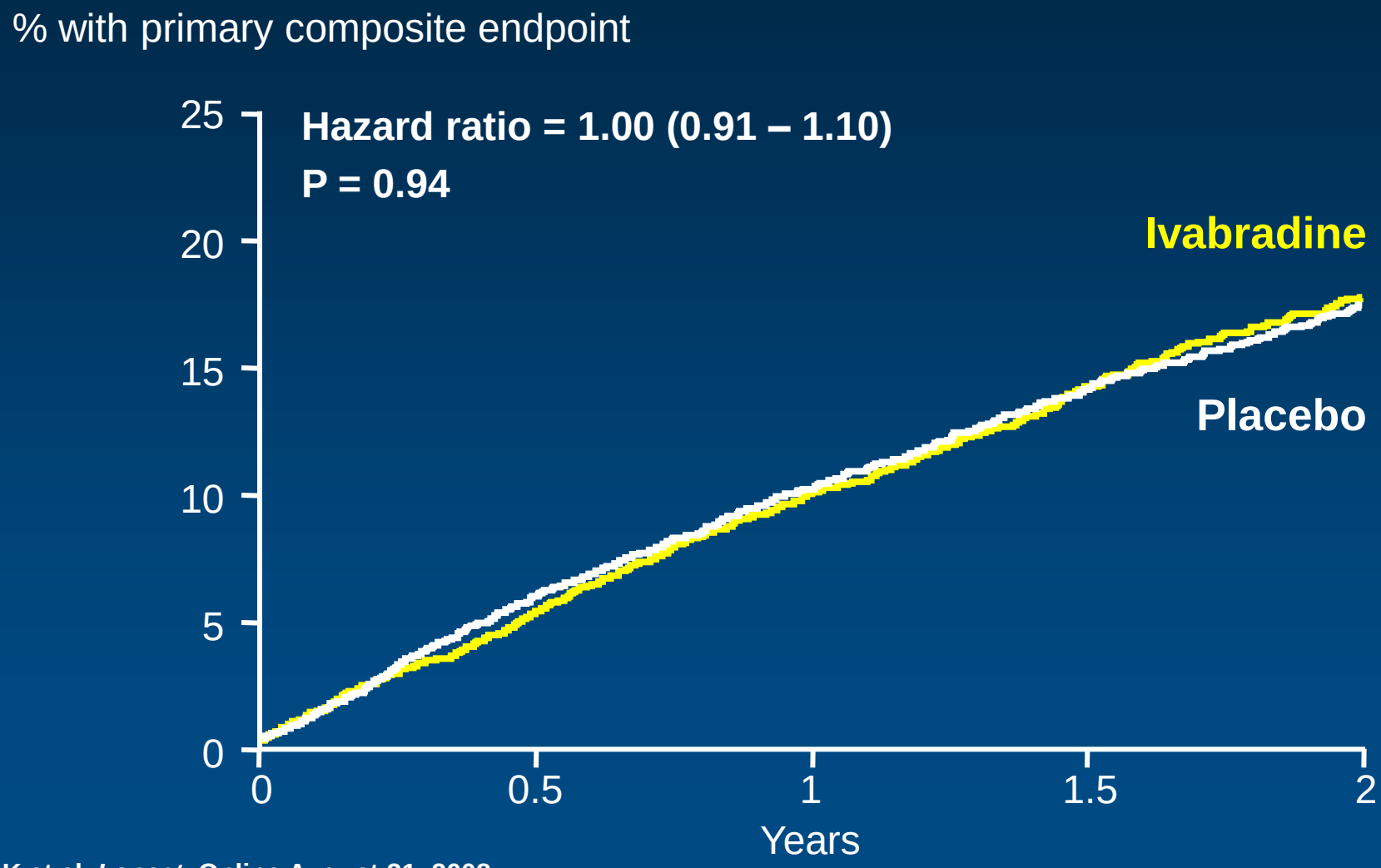
Near & Middle East
Turkey

Oriental Europe
Bulgaria
Lithuania
Estonia
Slovenia
Latvia
Ukraine

Asia
China

Australia

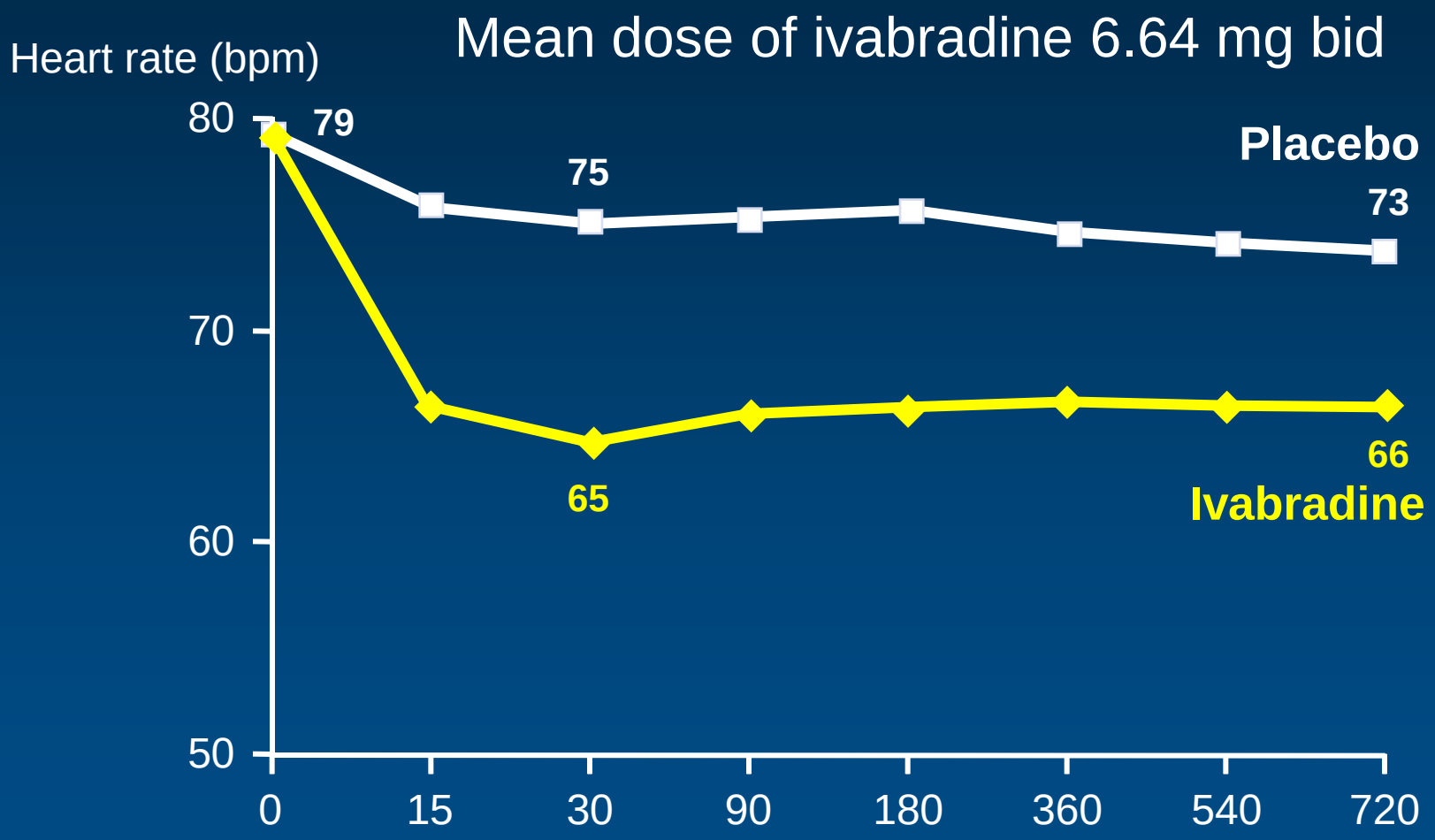
Effect of ivabradine on primary endpoint *(Overall population)*



Fox K et al. *Lancet* Online August 31, 2008.

BEAUTIFUL

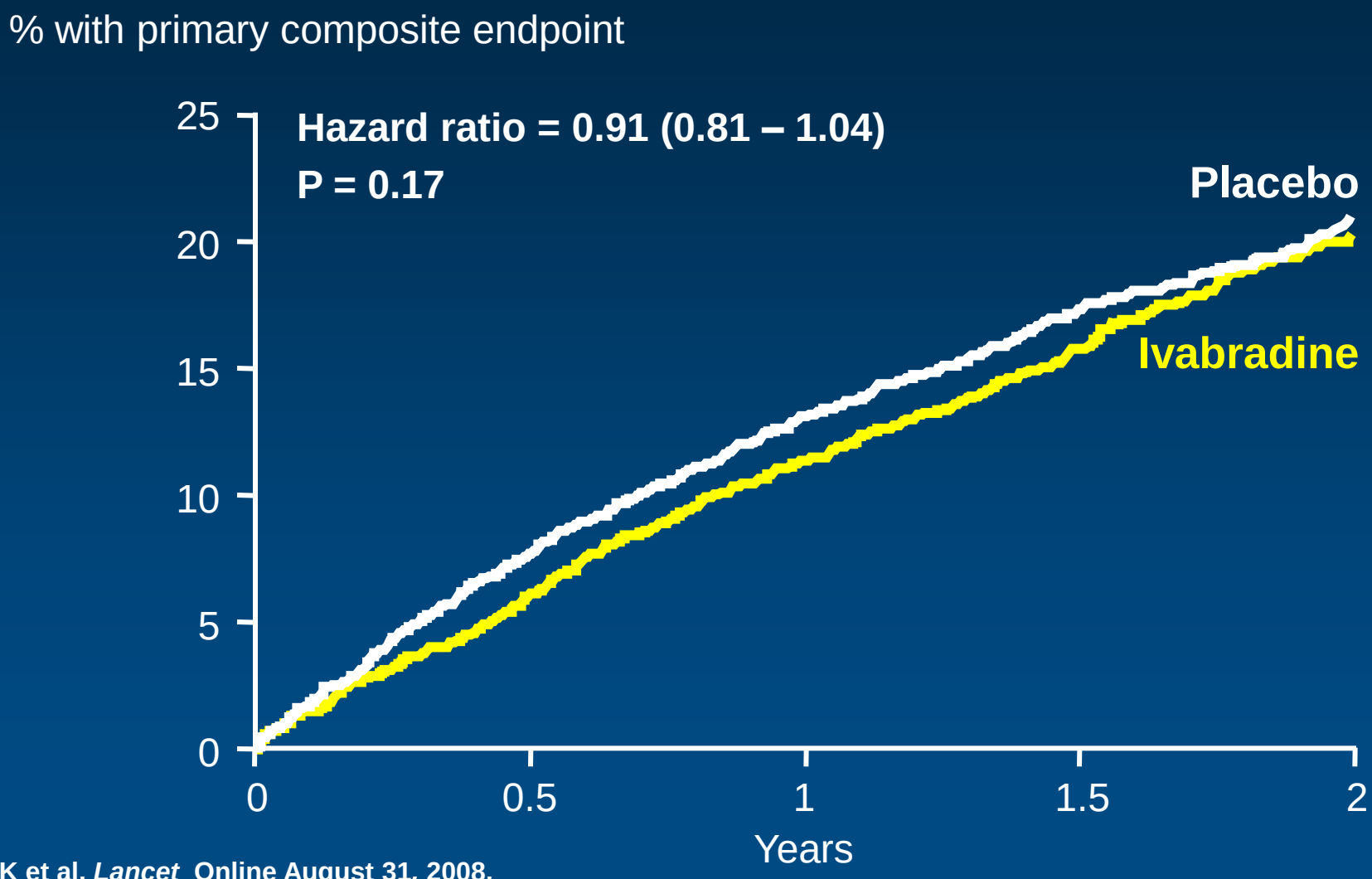
Mean heart rate reduction
(Patients with baseline HR ≥ 70 bpm)



Fox K et al. *Lancet* Online August 31, 2008.

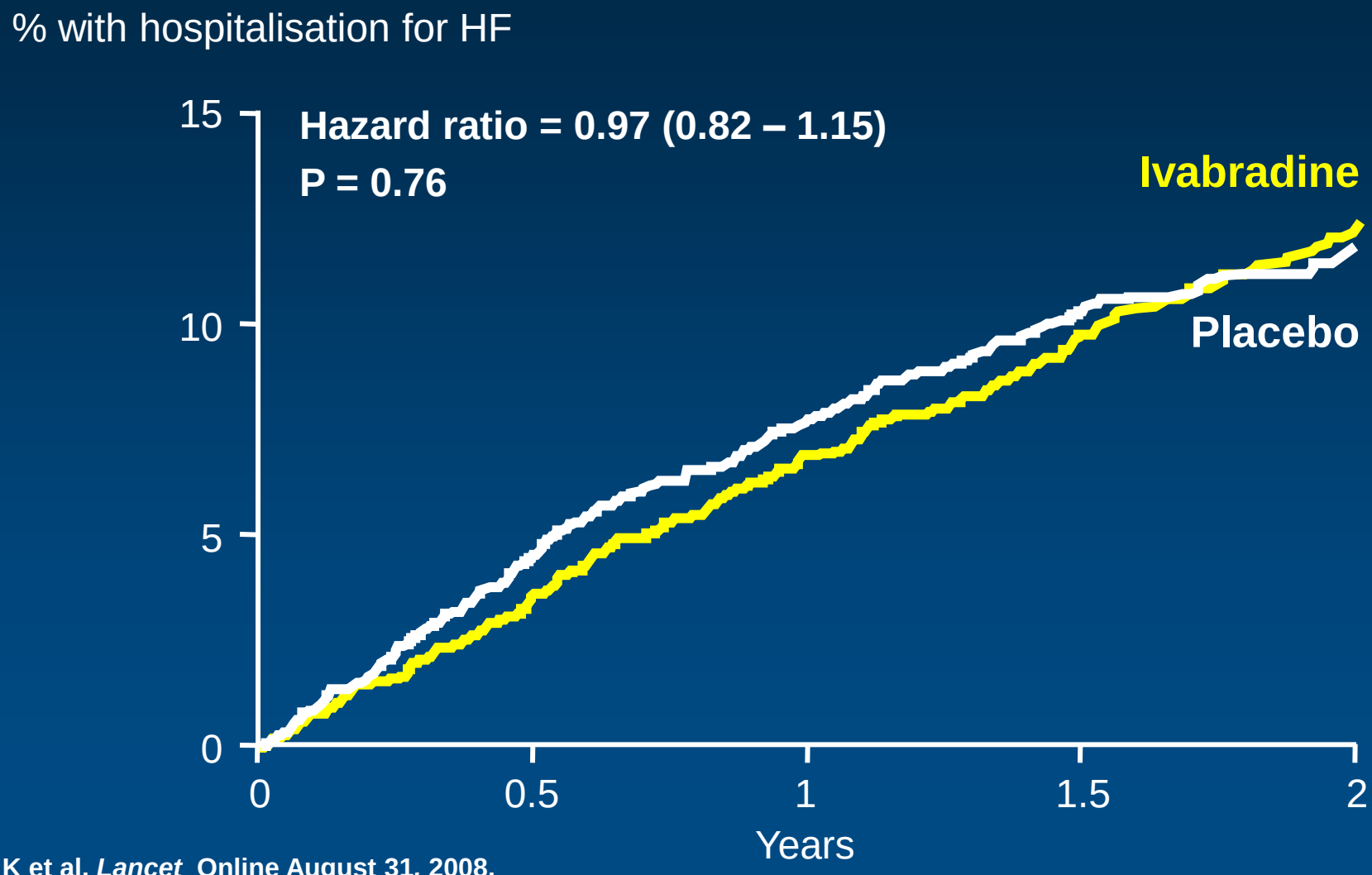
BEAUTIFUL

Effect of ivabradine on primary composite endpoint *(HR ≥ 70 bpm)*



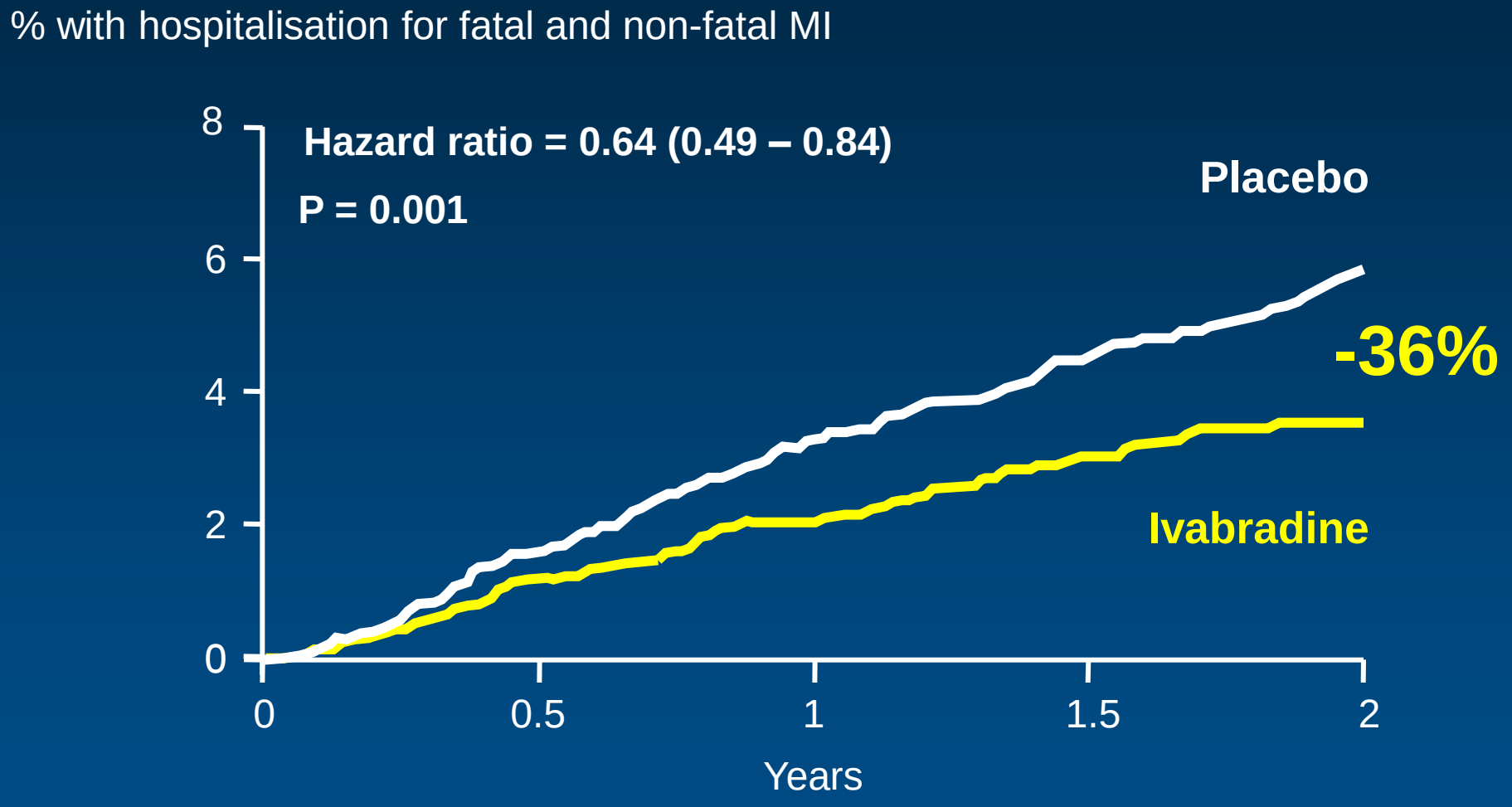
Fox K et al. *Lancet* Online August 31, 2008.

Effect of ivabradine on hospitalisation for heart failure *(HR ≥ 70 bpm)*



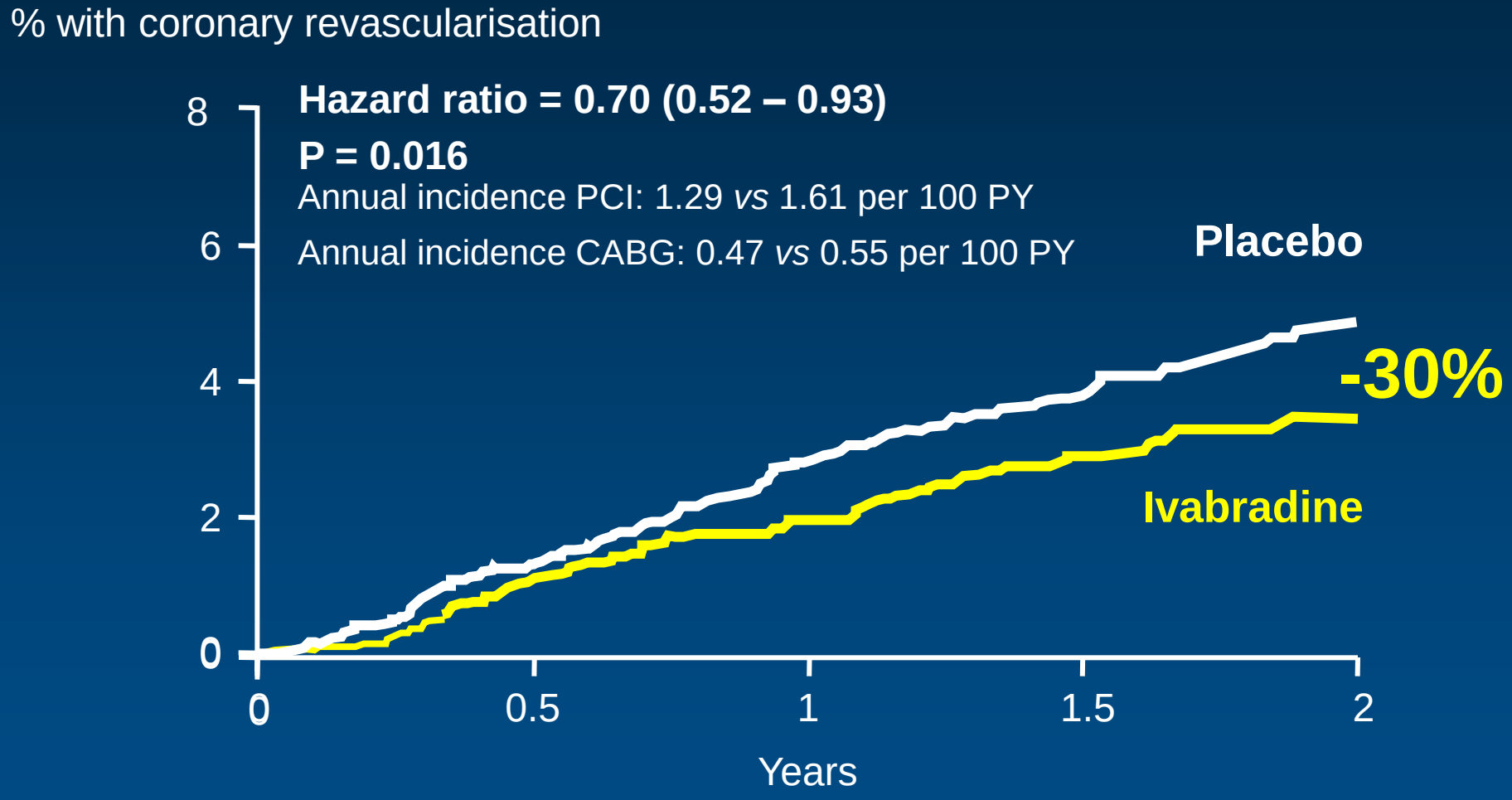
Fox K et al. *Lancet* Online August 31, 2008.

Effect of ivabradine on hospitalisation for fatal and non-fatal MI *(HR ≥ 70 bpm)*



Fox K et al. *Lancet* Online August 31, 2008.

Effect of ivabradine on coronary revascularisation *(HR ≥ 70 bpm)*

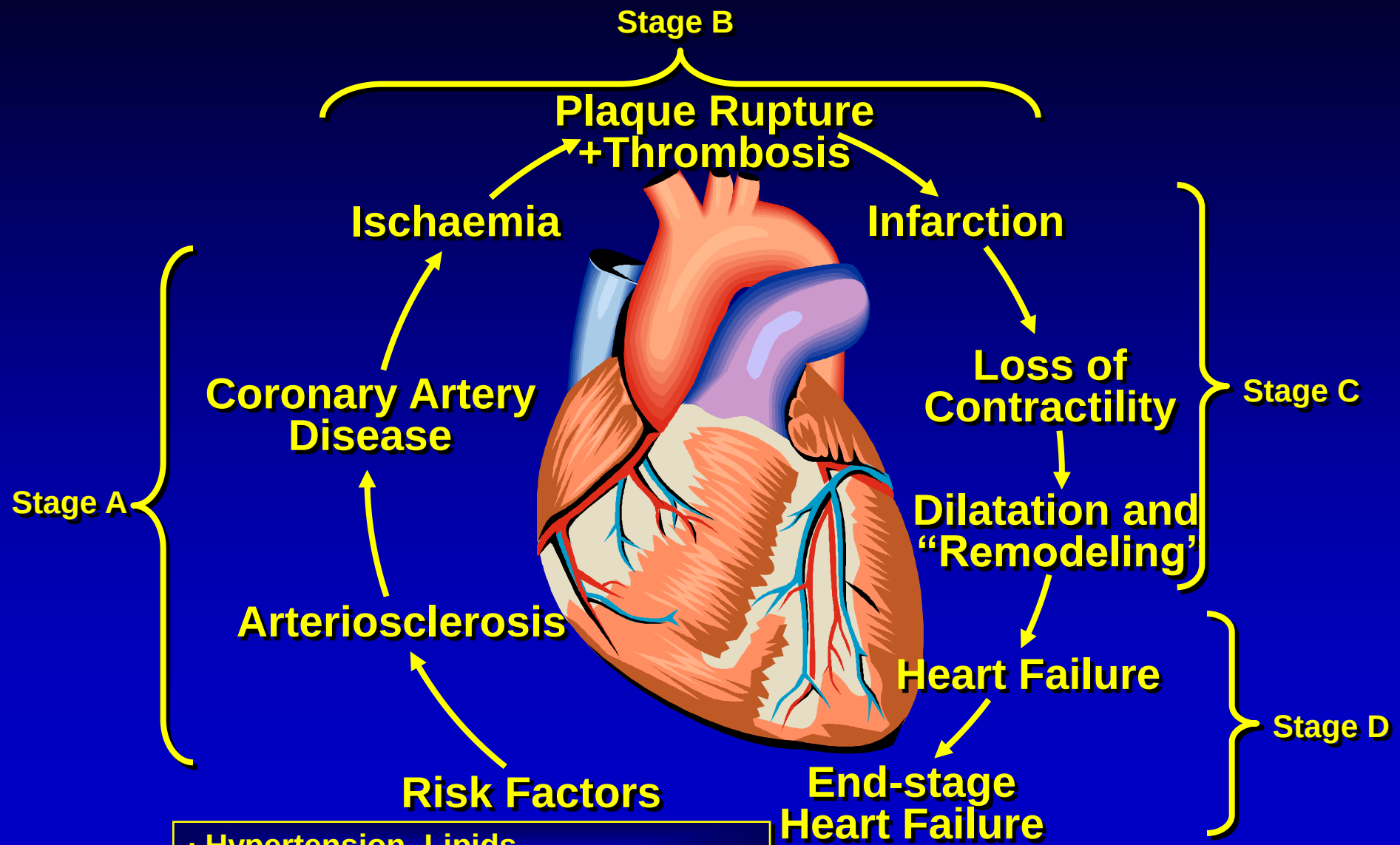


Fox K et al. *Lancet* Online August 31, 2008.

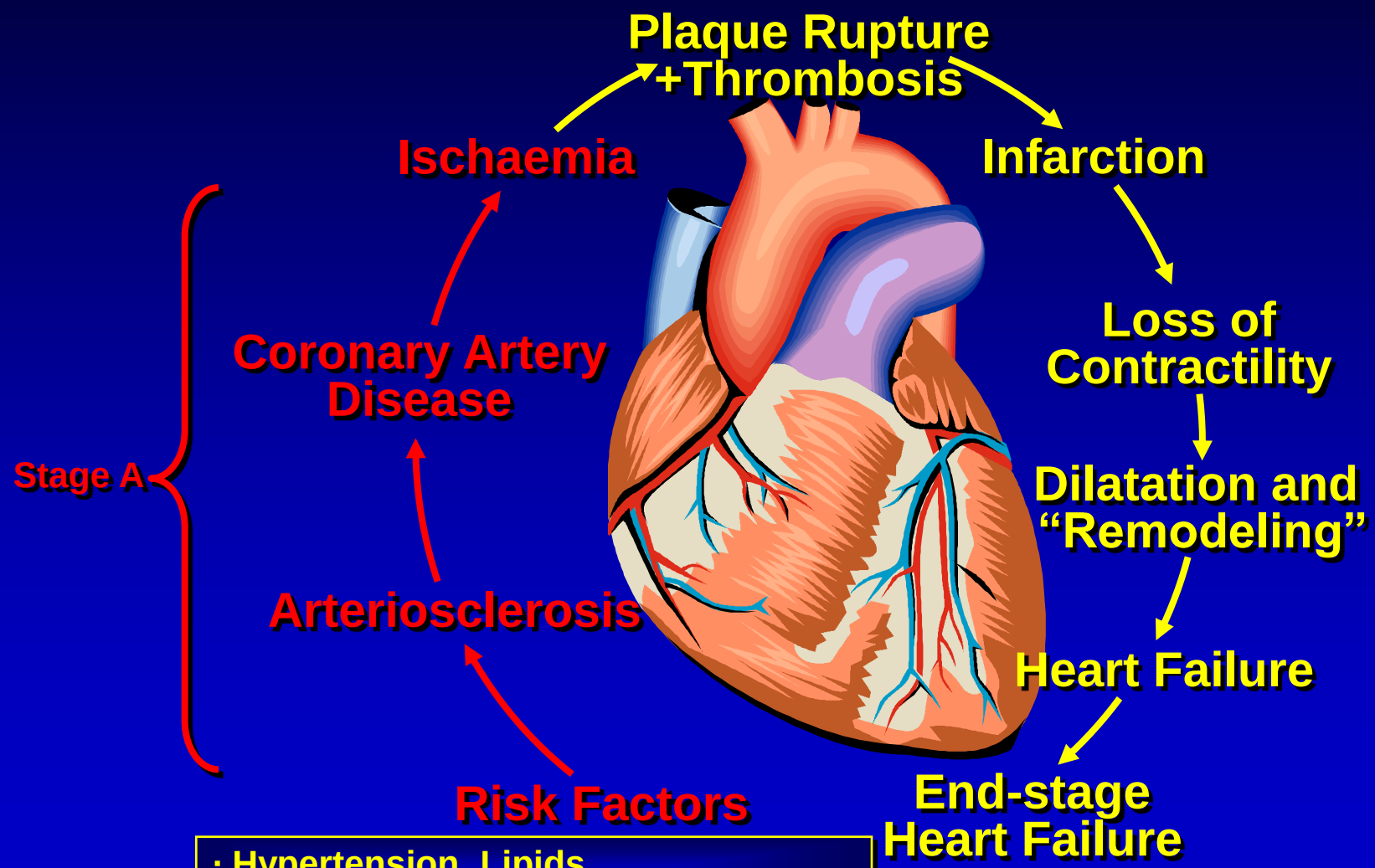
Triển vọng điều trị của Procoralan

- Đau thắt ngực ổn định .
- Suy tim.
- Cải thiện tiên lượng và triệu chứng bệnh tim thiếu máu cục bộ .

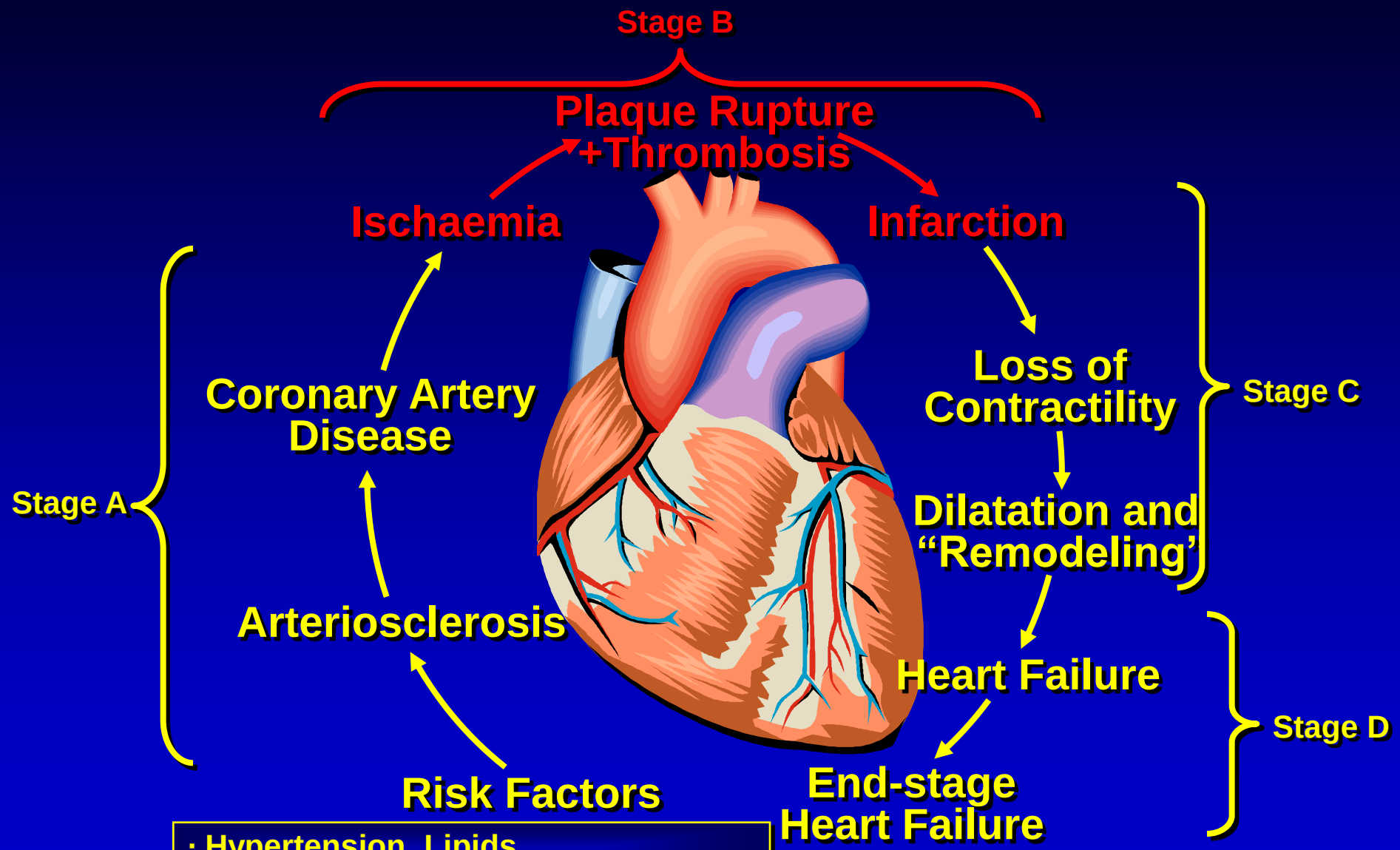
Stages of heart failure



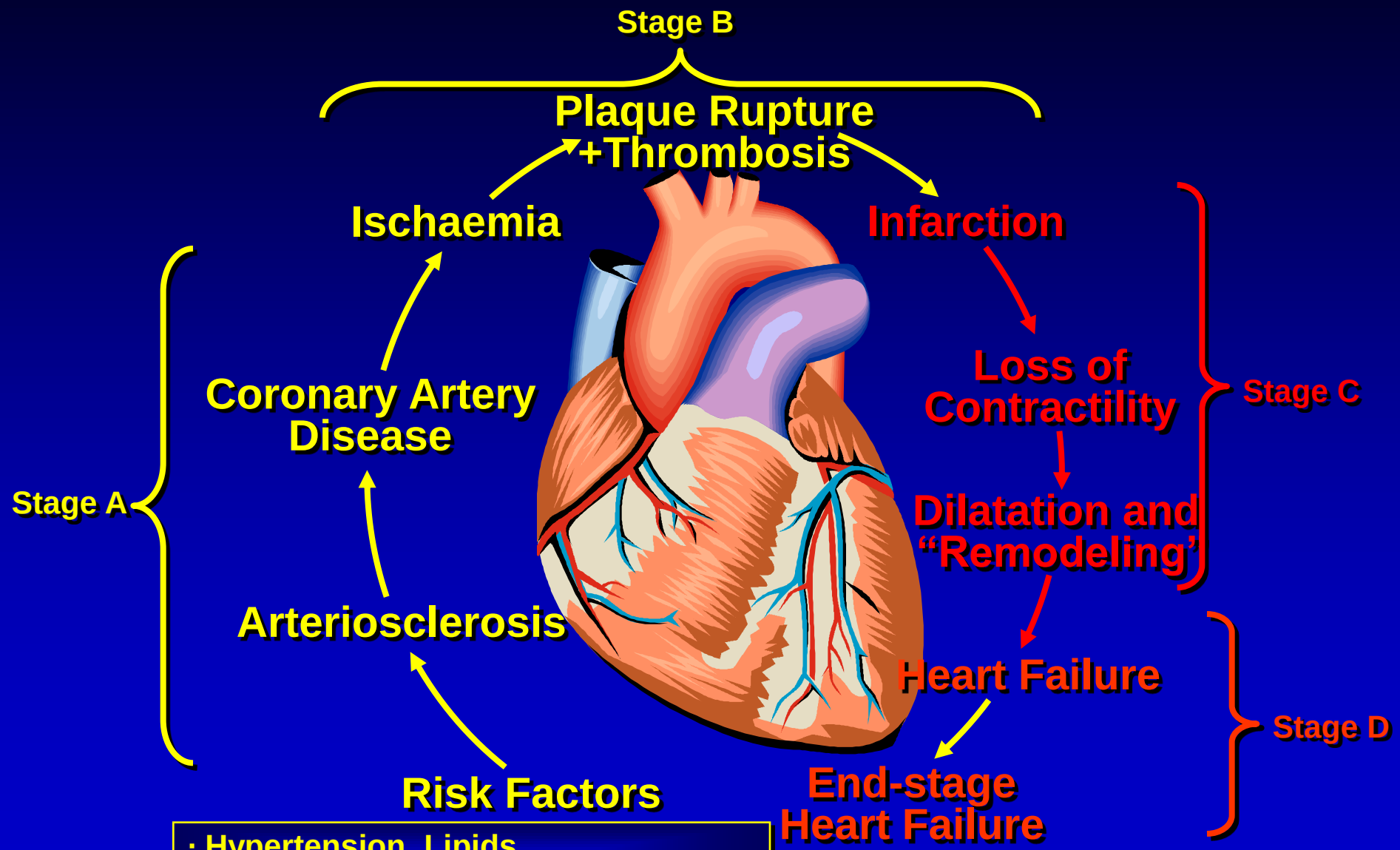
Stages of heart failure



Stages of heart failure



Stages of heart failure



SHIFT

Systolic **H**eart failure treatment with the *If* inhibitor ivabradine **T**rial

SHIFT

CƠ SỞ Y KHOA

- Nhịp tim cao liên quan đến tiên lượng xấu cho bệnh nhân tim mạch bao gồm cả suy tim.
- Bệnh nhân suy tim dù đã được điều trị với chẹn beta vẫn chưa kiểm soát tốt nhịp tim.
- Ivabradine là hoạt chất làm chậm nhịp tim mới theo cơ chế ức chế dòng If ở nút xoang.
- Giả định rằng kết hợp Ivabradine vào các trị liệu khuyến cáo sẽ mang lại lợi ích cho BN suy tim có nhịp tim cao.

Ivabradine: Ức chế kênh If chọn lọc và chuyên biệt

- Thuốc làm giảm nhịp tim chuyên biệt đầu tiên và duy nhất hiện nay đã được chứng minh trên lâm sàng.
- Không ảnh hưởng tới sức co bóp cơ tim, dẫn truyền nhĩ thất ngay cả trên những bệnh nhân suy giảm chức năng tâm thu.
- SHIFT là nghiên cứu lâm sàng đầu tiên đánh giá chính xác ảnh hưởng của việc giảm nhịp tim chuyên biệt đến kết cục lâm sàng trên bệnh nhân suy tim.

MỤC TIÊU CHÍNH

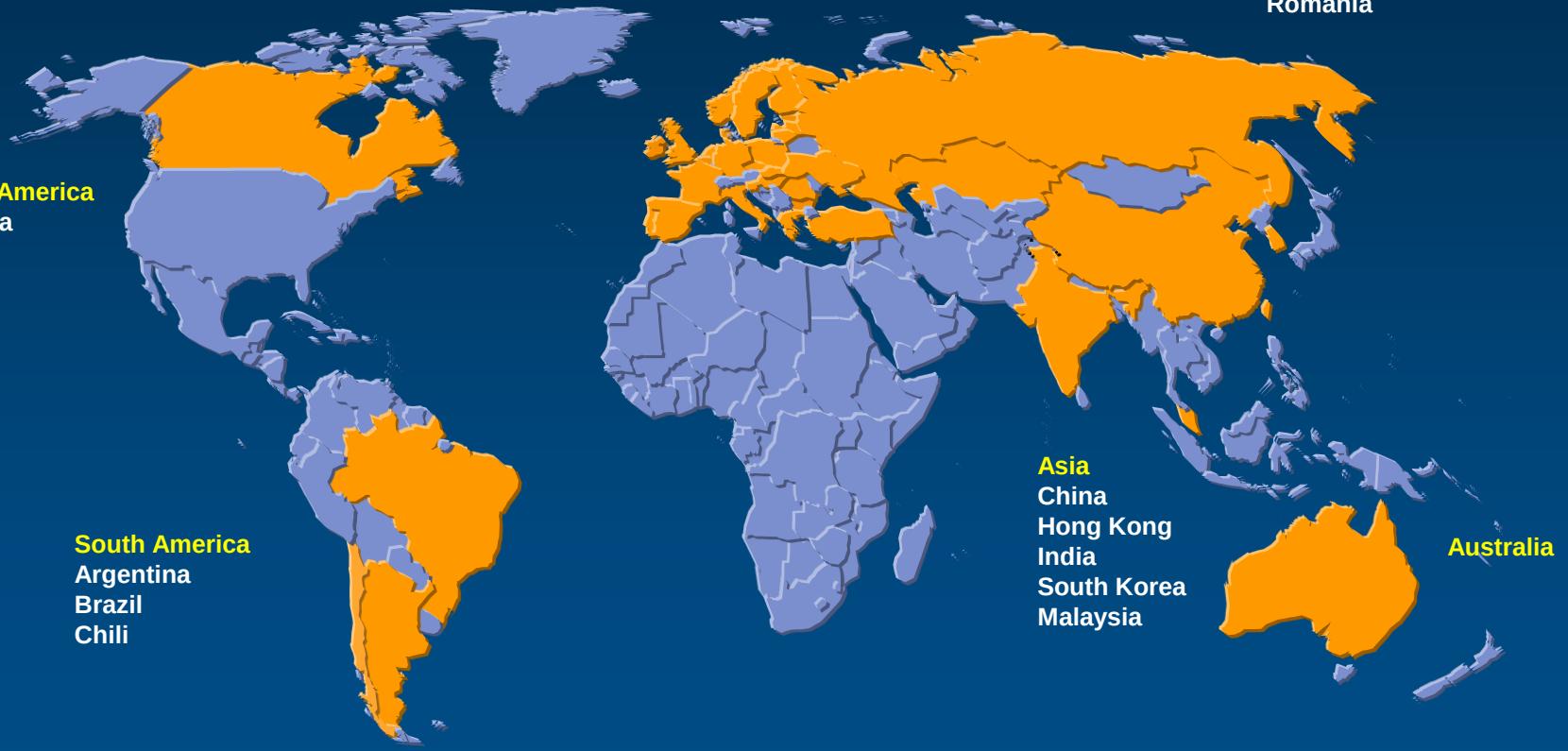
Đánh giá liệu thuốc ức chế kênh I_f – Ivabradine có cải thiện tiên lượng tim mạch trên đối tượng bệnh nhân sau:

1. **Suy tim từ vừa đến nặng.**
2. **Phân suất tống máu thất trái ≤35%.**
3. **Nhịp tim ≥70 lần/ phút.**
4. **Đã sử dụng điều trị nền theo khuyến cáo.**

Nghiên cứu đa quốc gia, đa trung tâm

Europe

Belgium
Denmark
Finland
France
Germany
Greece
Ireland
Italy
The Netherlands
Portugal
Spain
Sweden
Turkey
UK
Bulgaria
Czech Republic
Estonia
Hungary
Latvia
Lithuania
Norway
Poland
Romania
Russia
Slovakia
Slovenia
Ukraine



North America
Canada

South America
Argentina
Brazil
Chili

Asia
China
Hong Kong
India
South Korea
Malaysia

Australia

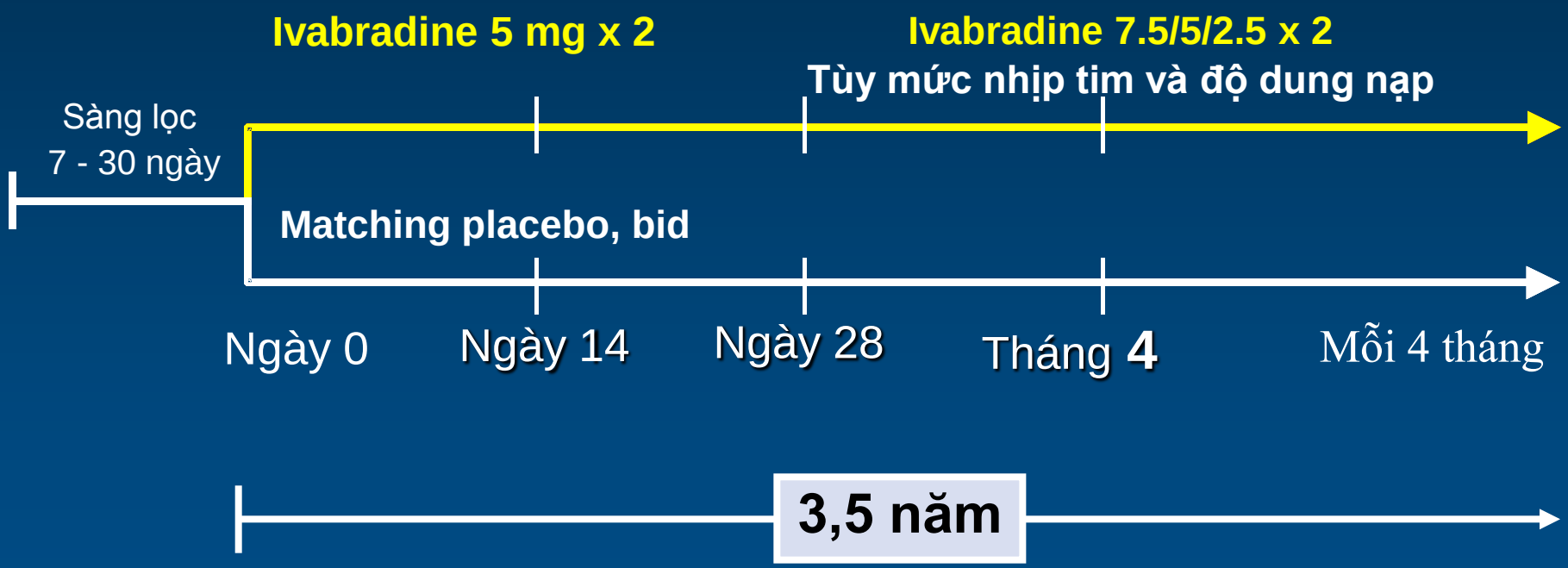
6505 bệnh nhân, 37 quốc gia, 677 trung tâm

TIÊU CHUẨN CHỌN BỆNH

- ≥18 tuổi
- mức độ suy tim theo NYHA từ độ II – IV
- Suy tim có thể do bệnh mạch vành hay không
- Rối loạn chức năng tâm thu thất trái (EF ≤35%)
- Nhịp tim ≥70 lần/ phút
- Nhịp xoang
- Từng nhập viện do suy tim tăng nặng trong vòng 12 tháng trở lại đây

Swedberg K, et al. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:75-81.

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



Swedberg K, et al. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:75-81.

TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ

TỔ HỢP TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CHÍNH

- Tử vong do tim mạch
- Nhập viện do suy tim tăng nặng

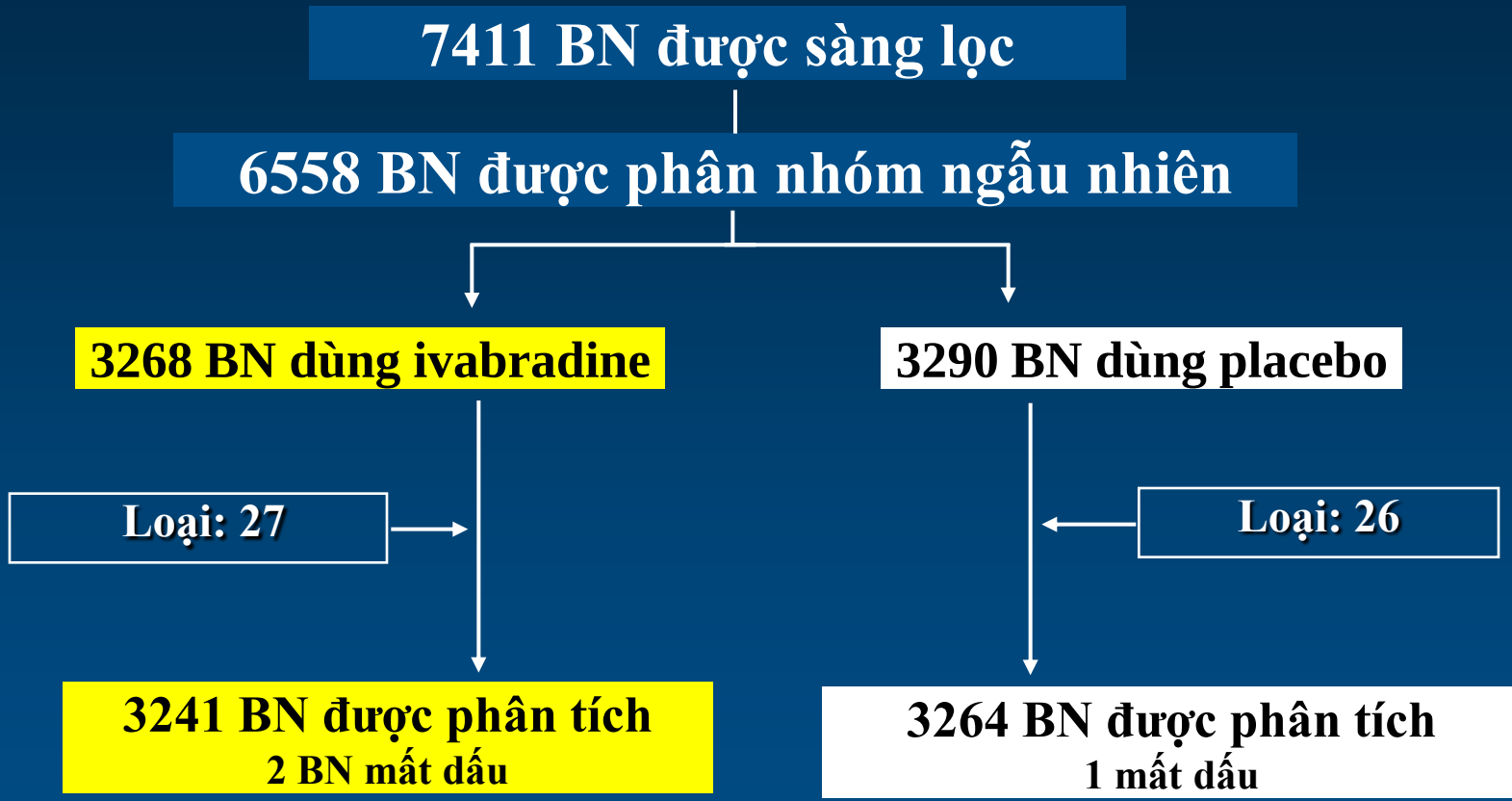
TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ KHÁC

- Tử vong chung nguyên nhân tim mạch, suy tim
- Nhập viện do tất cả nguyên nhân tim mạch, suy tim
- Tổ hợp tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong
- Thay đổi phân độ NYHA/ Đánh giá chung của bác sĩ và bệnh nhân

Trên dân số chung và trên những BN sử dụng ít nhất một nửa liều đích chẹn beta

Swedberg K, et al. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:75-81.

THEO DÕI BỆNH NHÂN



Thời gian theo dõi trung bình: 22.9 tháng; Tối đa: 41.7 tháng

Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010;online August 29.

Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

	Ivabradine 3241	Placebo 3264
Tuổi trung bình (năm)	60.7	60.1
Nam giới (%)	76	77
Suy tim do bệnh mạch vành, %	68	67
NYHA II, %	49	49
NYHA III/IV, %	51	51
Tiền sử NMCT trước đó, %	56	56
Đái tháo đường, %	30	31
Tăng huyết áp, %	67	66

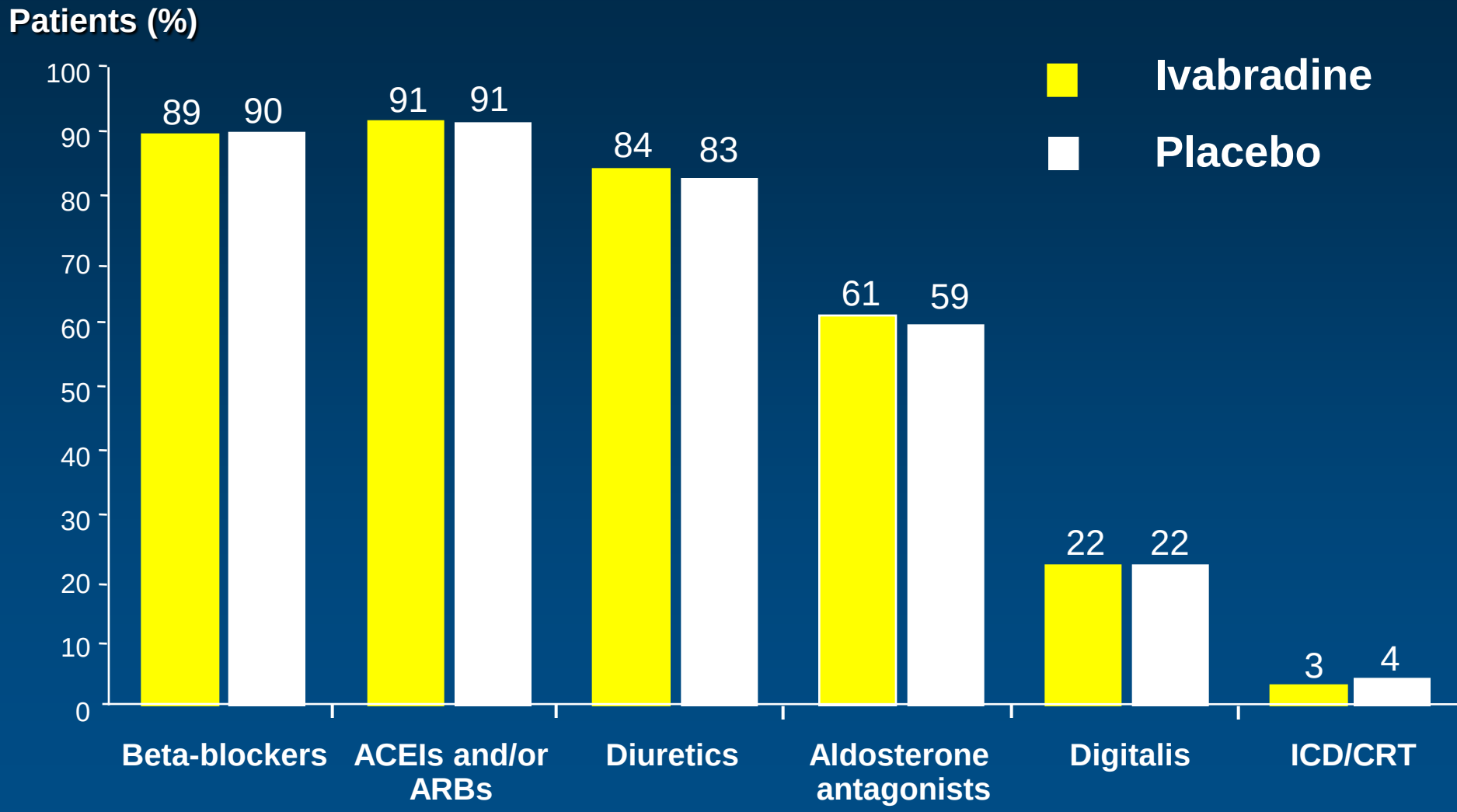
Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010;online August 29.

Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

	Ivabradine 3241	Placebo 3264
Nhịp tim trung bình (lần/phút)	80	80
LVEF trung bình, %	29	29
HA TTh trung bình, mm Hg	122	121
HA TTr trung bình, mm Hg	76	76
eGFR, mL/min/1.73 m^2	75	75

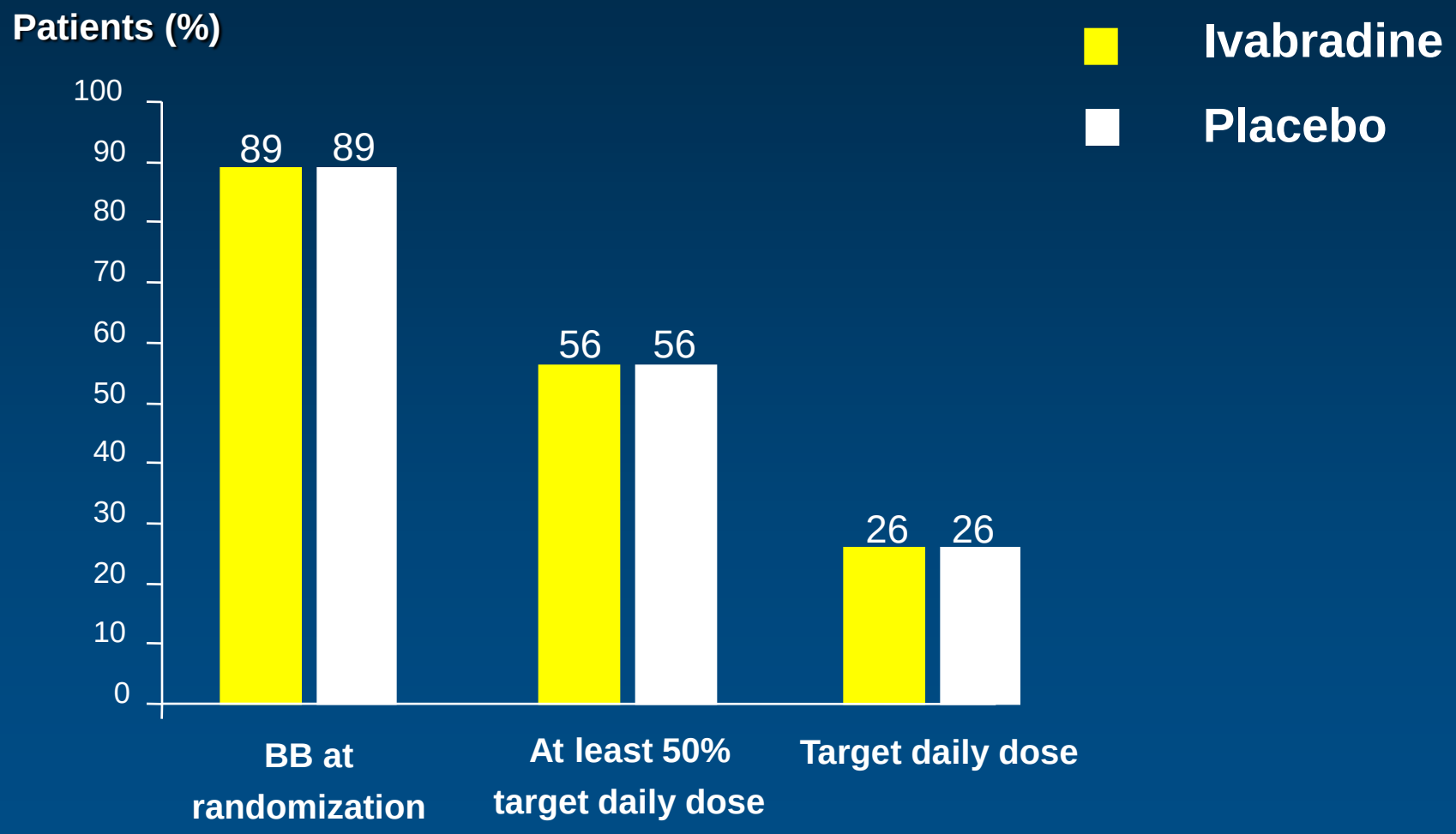
Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

ĐIỀU TRỊ NỀN VỀ SUY TIM MẠN



Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

ĐIỀU TRỊ NỀN VỚI CHẸN BETA



Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

ĐIỀU TRỊ NỀN VỚI CHẸN BETA

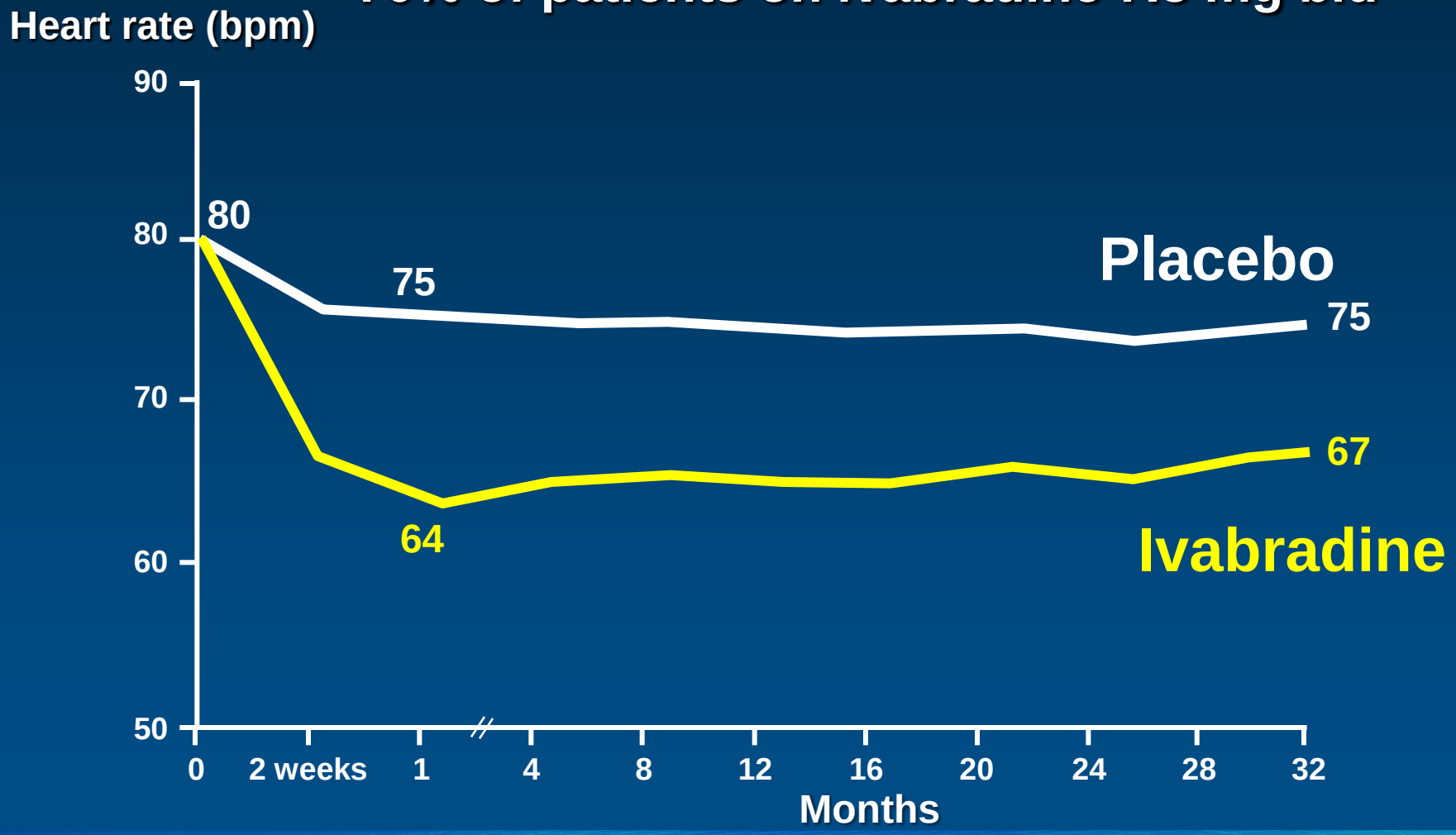
Nguyên nhân chính không kê toa chẹn beta, %	Ivabradine n=344	Placebo n=341	Nguyên nhân chính không dùng chẹn beta liều đích, %	Ivabradine n=2099	Placebo n=2126
COPD	37	32	HA thấp	44	45
HA thấp	17	20	Mệt mỏi	32	32
Hen	10	11	Khó thở	14	14
Cardiac decomp.	7	9	Chóng mặt	13	12
Mệt mỏi	5	6	Nhịp chậm	6	6

Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

VÀ KẾT QUẢ

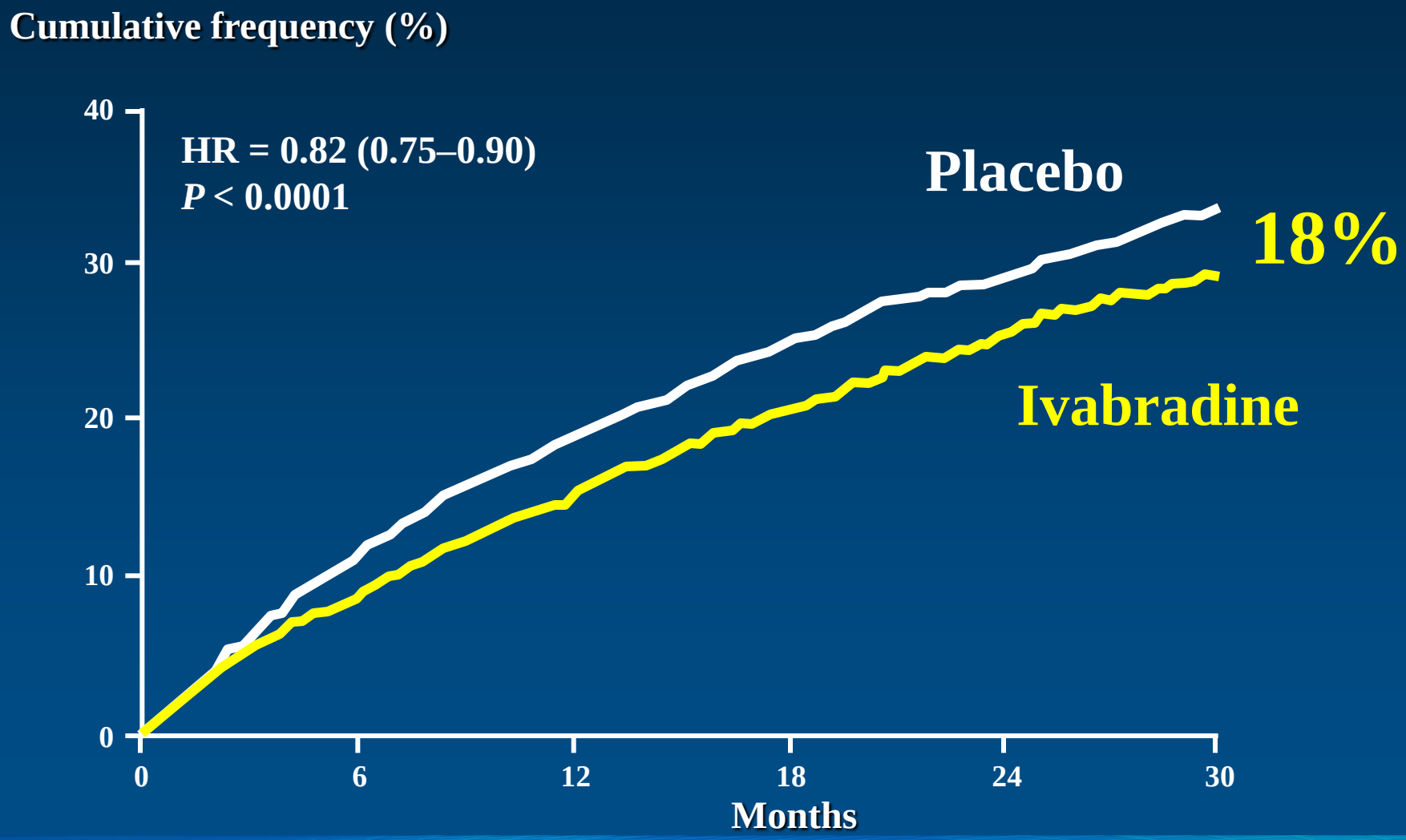
MỨC GIẢM NHỊP TIM TRUNG BÌNH

70% of patients on ivabradine 7.5 mg bid



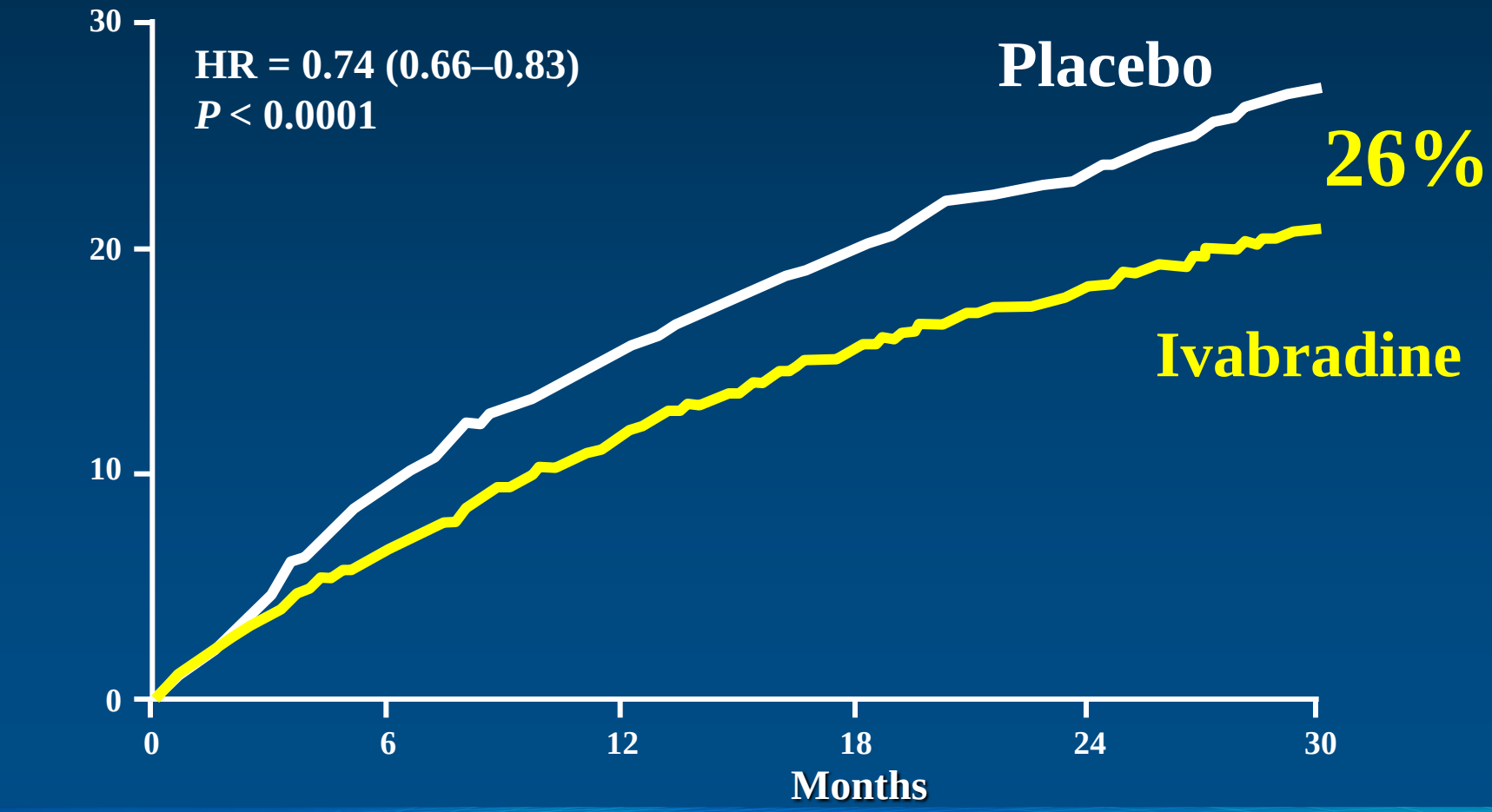
Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

TỔ HỢP TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CHÍNH
(Tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim tăng nặng)



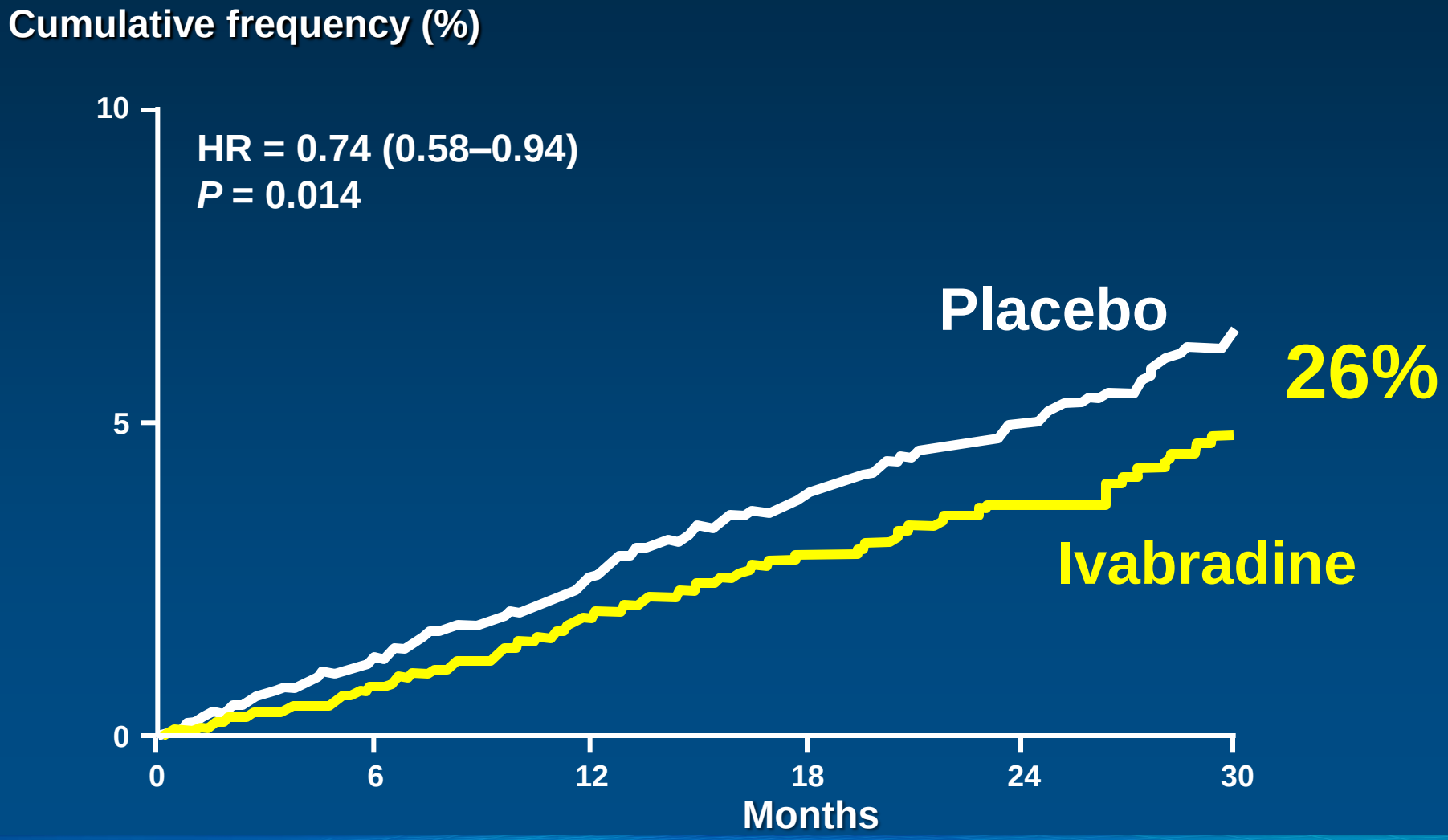
Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010;online August 29.

NHẬP VIỆN DO SUY TIM



Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010;online August 29.

TỬ VONG DO SUY TIM



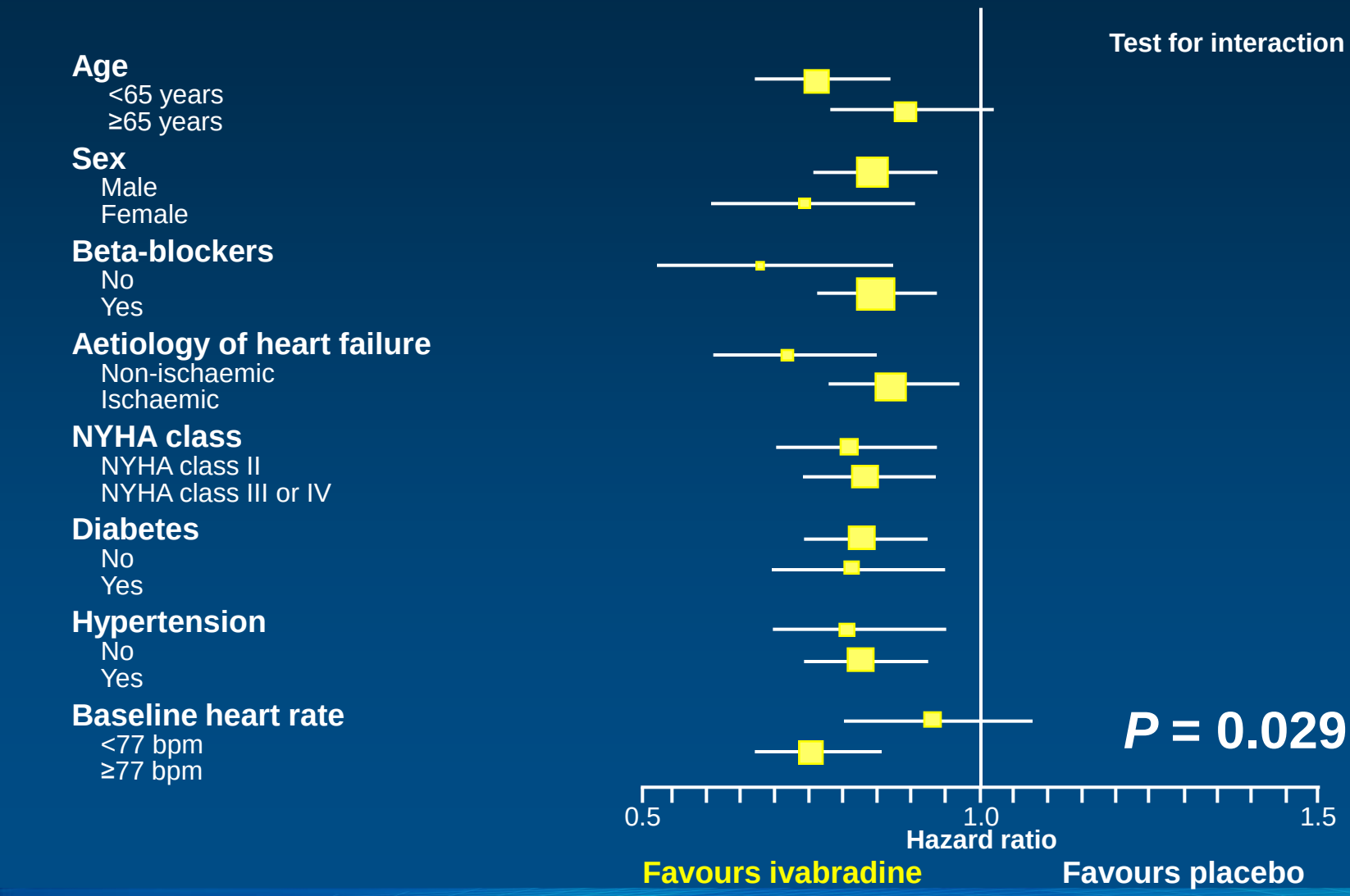
Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

TÁC ĐỘNG CỦA IVABRADINE TRÊN KẾT CỤC LÂM SÀNG

TIÊU CHÍ	Hazard ratio	95% CI	Giá trị p
Tiêu chí chính (CV death or hospital admission for worsening HF)	0.82	[0.75;0.90]	*p*<0.0001
Tử vong do mọi nguyên nhân	0.90	[0.80;1.02]	*p*=0.092
Tử vong do suy tim	0.74	[0.58;0.94]	*p*=0.014
Nhập viện do mọi nguyên nhân	0.89	[0.82;0.96]	*p*=0.003
Nhập viện do nguyên nhân tim mạch	0.85	[0.78;0.92]	*p*=0.0002
Tử vong/ nhập viện do nguyên nhân tim mạch ở BN suy tim hoặc NMCT không tử vong	0.82	[0.74;0.89]	*p*<0.0001

Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010;online August 29.

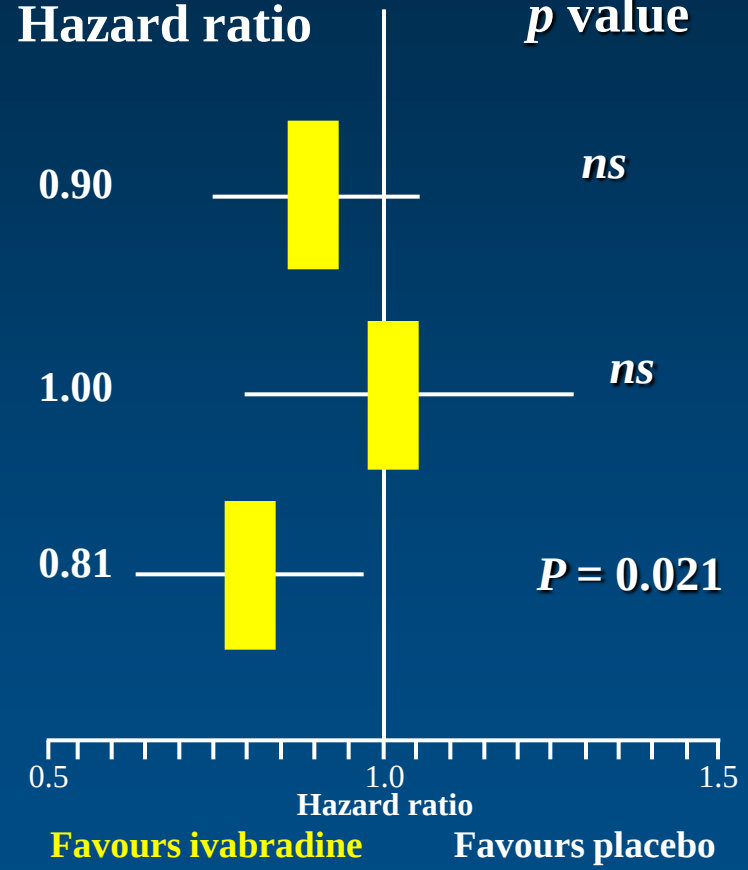
HIỆU QUẢ CỦA IVABRADINE TRÊN TỪNG PHÂN NHÓM BN



Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

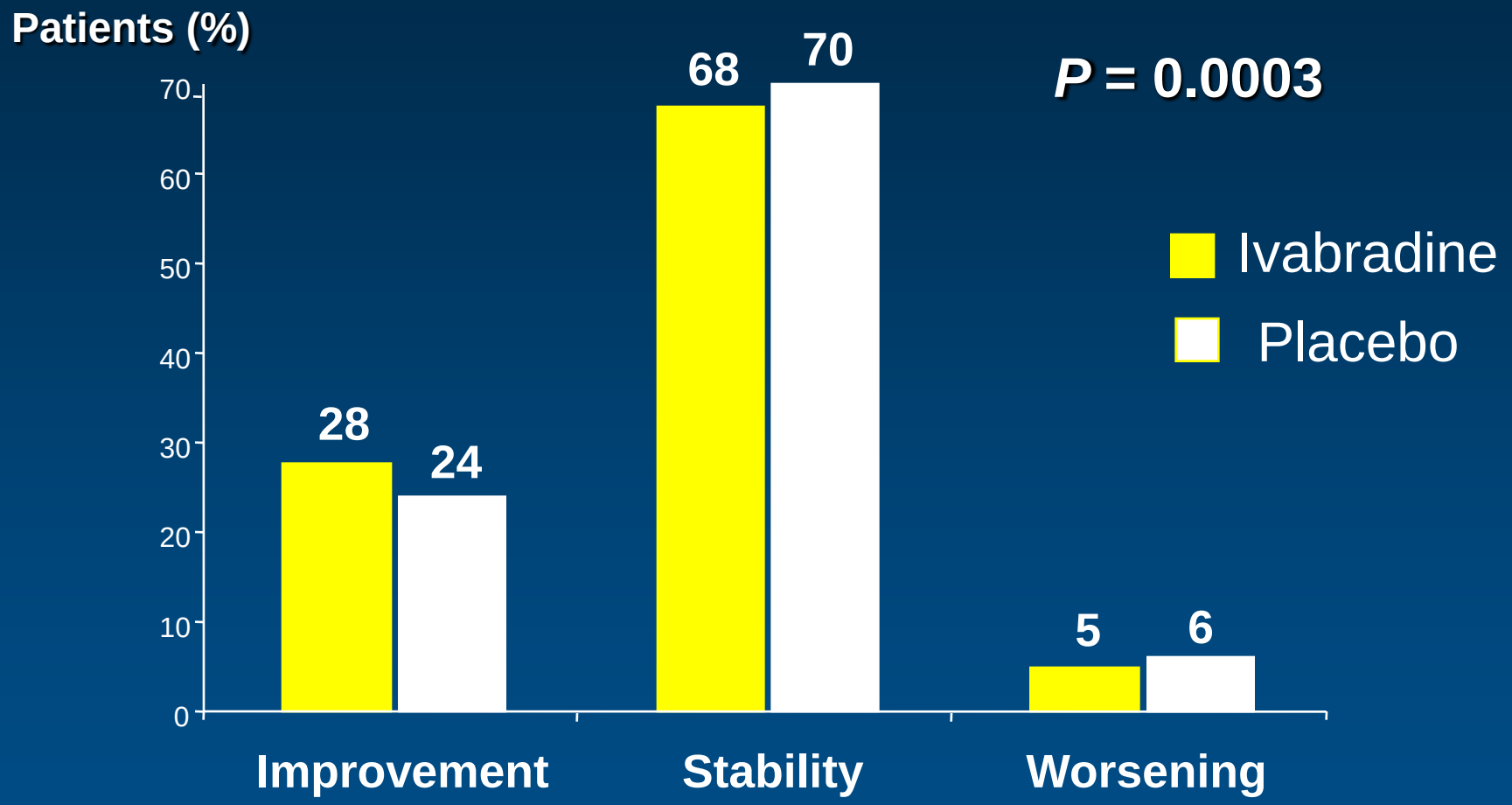
Bệnh nhân sử dụng ít nhất 50% liều đích của BBs (n=3181)

	Ivabradine	Placebo	Hazard ratio	*p* value
Primary composite endpoint	330 (11.9 PY)	362 (13.3 PY)	0.90	*ns*
Cardiovascular death	176 (5.9 PY)	175 (5.9 PY)	1.00	*ns*
Hospital admission for worsening HF	213 (7.7 PY)	260 (9.6 PY)	0.81	*P* = 0.021



Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010; online August 29.

SỰ THAY ĐỔI PHÂN ĐỘ NYHA



Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;online August 29.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

(n = 6492)

	Patients with an event		
	Ivabradine N=3232, n (%)	Placebo N=3260, n (%)	*p* value
Tác dụng phụ nghiêm trọng	**1450** (45%)	**1553** (48%)	**0.025**
Tất cả các tác dụng phụ	2439 (75%)	2423 (74%)	0.303
Nhịp tim chậm có triệu chứng	150 (5%)	32 (1%)	<0.0001
Nhịp tim chậm không triệu chứng	184 (6%)	48 (1%)	<0.0001
Rung nhĩ	306 (9%)	251 (8%)	0.012
Hiện tượng chói sáng	89 (3%)	17 (1%)	<0.0001
Nhìn mờ	17 (1%)	7 (<1%)	0.042

Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010; online August 29.

NGƯNG ĐIỀU TRỊ

	Patients with an adverse event, leading to withdrawal		
	Ivabradine N=3232, **n** (%)	Placebo N=3260, **n** (%)	*p* value
Tất cả các tác dụng phụ	467 (14%)	416 (13%)	0.051
Suy tim có triệu chứng	20 (1%)	5 (<1%)	0.002
Suy tim không triệu chứng	28 (1%)	5 (<1%)	<0.0001
Rung nhĩ	135 (4%)	113 (3%)	0.137
Hiện tượng chói sáng	7 (<1%)	3 (<1%)	0.224
Nhìn mờ	1 (<1%)	1 (<1%)	1.000

Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010; online August 29.

KẾT LUẬN

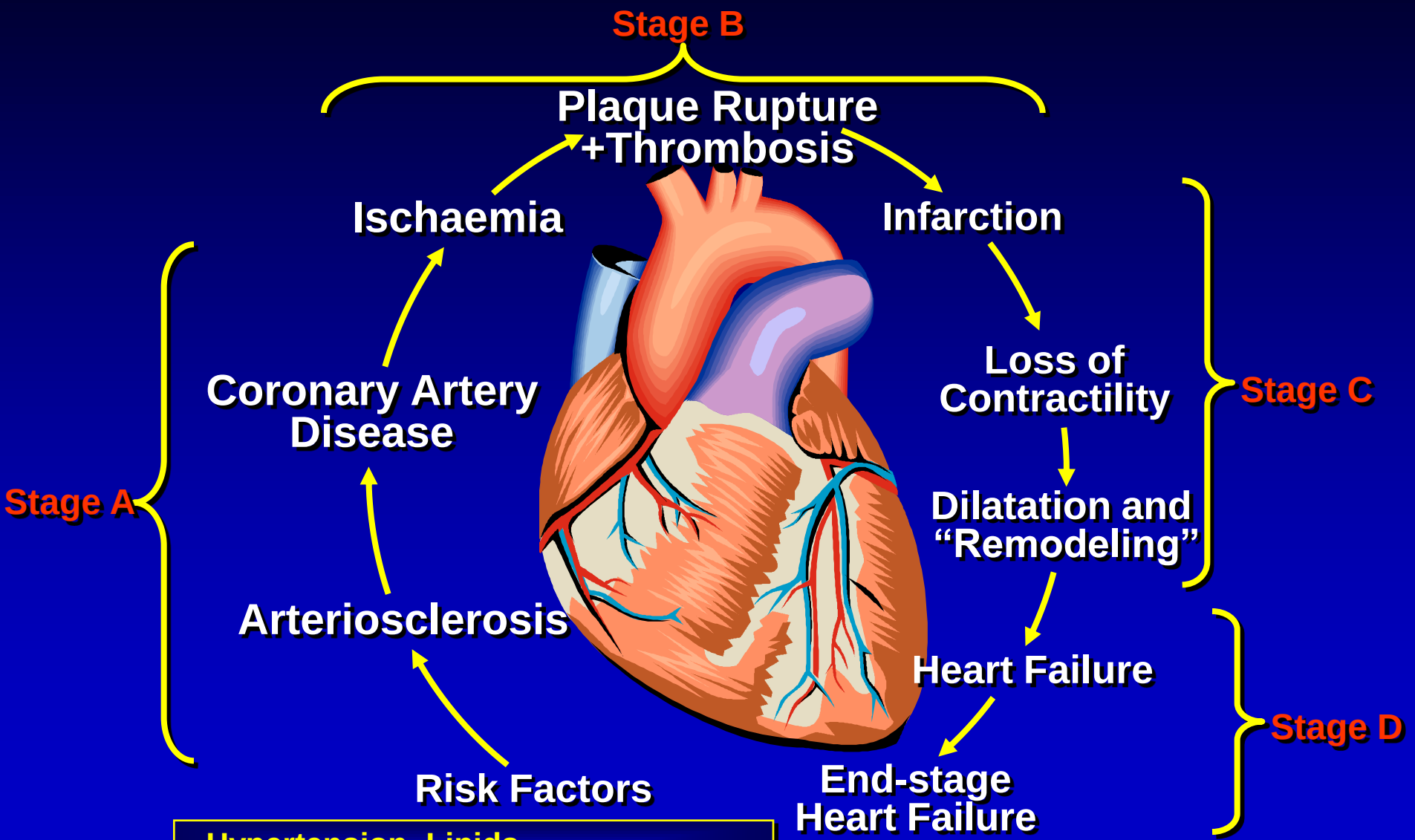
- Suy tim với rối loạn chức năng tâm thu và nhịp tim cao liên quan đến các kết cục xấu trên lâm sàng
- Ivabradine giảm **18% tỷ lệ tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim** ($p<0.0001$), giảm nguy cơ tuyệt đối là 4.2%
- Những tác động có lợi này chủ yếu được mang lại do hiệu quả có ích trên tử vong và nhập viện do suy tim (RRR 26%)
- Nhìn chung, trị liệu với Ivabradine an toàn và dung nạp tốt

THỰC HÀNH LÂM SÀNG

- **Kết hợp Ivabradine vào phác đồ điều trị đã được khuyến cáo làm giảm một cách ý nghĩa tỷ lệ tử vong và nhập viện trên BN suy tim có nhịp tim > 70 lần/phút.**

NNT trong 1 năm để ngăn ngừa …

- ✓ **Một biến cố chính là 26**
- ✓ **Một biến cố nhập viện do suy tim là 27**

Swedberg K, et al. *Lancet.* 2010; online August 29.

Cardiovascular Continium and Stages of heart failure