

THÔNG TIN THUỐC THÁNG 9/2023

- 1. Thuốc ức chế yếu tố XI: Lời hứa về thuốc chống đông máu thực sự an toàn**
- 2. Thêm tin vui về thuốc xịt mũi tự dùng ở PSVT**
- 3. Empagliflozin được FDA chấp thuận cho bệnh thận mạn không kèm T2D hoặc HF**
- 4. Muvalaplin và Olpasiran thể hiện sự hứa hẹn trong việc hạ thấp Lp(a)**
- 5. Benralizumab đạt thành tích trong thử nghiệm đối đầu với bệnh viêm mạch máu EGPA**

Thuốc ức chế yếu tố XI: Lời hứa về thuốc chống đông máu thực sự an toàn?

Nhiệm vụ tìm kiếm một loại thuốc chống đông máu có thể ngăn ngừa đột quỵ, biến cố tim mạch và huyết khối tĩnh mạch mà không làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu là một điều gì đó thiêng liêng trong y học tim mạch. Liệu mỗi quan tâm mới nhất trong lĩnh vực này – chất ức chế yếu tố XI – có phải là câu trả lời được tìm kiếm từ lâu?

Kết quả Topline từ nghiên cứu lớn nhất cho đến nay về chất ức chế yếu tố XI - được công bố vào tuần trước - thực sự rất đáng khích lệ. Nghiên cứu AZALEA-TIMI 71 giai đoạn 2 đã bị dừng sớm do xuất huyết nặng và không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng giảm "rất nhiều" khi dùng thuốc ức chế yếu tố XI abelacimab (Anthos) so với rivaroxaban ở bệnh nhân rung nhĩ (AF).

Rất ít dữ liệu khác từ nghiên cứu này vẫn chưa được công bố. Kết quả đầy đủ sẽ được trình bày tại Phiên họp khoa học của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ vào tháng 11. Các nhà nghiên cứu trong lĩnh vực này lạc quan rằng loại thuốc mới này có thể cho phép thêm hàng triệu bệnh nhân có nguy cơ bị huyết khối nhưng lo ngại về nguy cơ chảy máu được điều trị, nhờ đó giảm đột quỵ và có thể cả các biến cố tim mạch.

Hy vọng rằng các chất ức chế yếu tố XI sẽ ngăn ngừa huyết khối bệnh lý với nguy cơ chảy máu thấp hơn so với các thuốc chống đông máu khác là do vai trò của yếu tố XI trong dòng đông máu.

Trong sinh lý tự nhiên, có hai quá trình đang diễn ra: (1) cầm máu - một tập hợp các hành động khiến máu ngừng chảy sau một chấn thương; và (2) huyết khối - một quá trình đông máu bệnh lý trong đó huyết khối được hình thành và gây ra đột quỵ, nhồi máu cơ tim (MI) hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT).

Ở những bệnh nhân dễ bị đông máu bệnh lý, chẳng hạn như những người bị rung nhĩ, sự cân bằng của hai quá trình này đã chuyển sang huyết khối, do đó thuốc chống đông máu được sử dụng để giảm nguy cơ huyết khối. Trong nhiều năm, thuốc chống đông đường uống duy nhất hiện có là warfarin, một chất đối kháng vitamin K rất hiệu quả trong việc ngăn ngừa đột quỵ nhưng lại có nguy cơ chảy máu cao, bao gồm xuất huyết nội sọ và chảy máu gây tử vong.

Sự ra đời của thuốc chống đông máu tác dụng trực tiếp (DOAC) vài năm trước là một bước tiến trong đó các loại thuốc này đã được chứng minh là có hiệu quả như warfarin nhưng có nguy cơ chảy máu thấp hơn, đặc biệt là xuất huyết nội sọ (ICH) và chảy máu gây tử vong. Nhưng chúng vẫn gây chảy máu, và mối lo ngại về nguy cơ chảy máu đã ngăn cản hàng triệu bệnh nhân dùng những loại thuốc này và nhận được sự bảo vệ chống lại đột quỵ.

John Alexander, MD, giáo sư y khoa tại Trung tâm Y tế Đại học Duke, Durham, Bắc Carolina, một nhà nghiên cứu hoạt động trong lĩnh vực này, lưu ý rằng "mặc dù DOAC gây chảy máu ít hơn warfarin, nhưng chúng vẫn gây chảy máu nhiều

gấp hai hoặc ba lần so với giả dược, và có nhu cầu rất lớn, chưa được đáp ứng về thuốc chống đông máu an toàn hơn, không gây chảy máu nhiều. Chúng tôi hy vọng rằng chất ức chế yếu tố XI có thể là những thuốc chống đông máu đó."

Người điều tra chính của nghiên cứu AZALEA, Christian Ruff, MD, giáo sư y khoa tại Bệnh viện Brigham and Women, Boston, Massachusetts, đã giải thích lý do tại sao người ta cho rằng các chất ức chế yếu tố XI có thể khác.

"Có rất nhiều yếu tố đông máu khác nhau và hầu hết chúng đều hội tụ theo một con đường trung tâm. Do đó, vấn đề với các thuốc chống đông máu được sử dụng cho đến nay ngăn chặn một trong những yếu tố này là chúng ngăn ngừa đông máu nhưng cũng gây chảy máu.

"Người ta đã phát hiện ra rằng yếu tố XI có một vị trí thực sự độc đáo trong quá trình hình thành cục máu đông trong cơ thể chúng ta. Nó dường như quan trọng trong việc hình thành cục máu đông, nhưng dường như nó không đóng vai trò chính trong khả năng chữa lành và phục hồi của chúng ta." sửa chữa các mạch máu."

Một bác sĩ khác tham gia vào lĩnh vực này, Manesh Patel, MD, trưởng khoa tim mạch tại Trung tâm Y tế Đại học Duke, nói thêm: "Chúng tôi nghĩ rằng chất ức chế yếu tố XI có thể ngăn ngừa sự hình thành bệnh lý của huyết khối đồng thời cho phép hình thành huyết khối để cầm máu tự nhiên nhằm ngăn ngừa chảy máu. Điều đó là lý do vì sao chúng rất hứa hẹn."

Điều này tương quan với dữ liệu dịch tễ học cho thấy bệnh nhân thiếu hụt yếu tố di truyền XI có tỷ lệ đột quy và nhồi máu cơ tim thấp nhưng dường như không chảy máu tự nhiên, Patel lưu ý.

Ngành công nghiệp dược phẩm đang gặp khó khăn với một số chất ức chế yếu tố XI hiện đang được phát triển lâm sàng. Hiện tại, ba ứng cử viên chính dẫn đầu lĩnh vực này. Đây là abelacimab (Anthos), một kháng thể đơn dòng được tiêm dưới da mỗi tháng một lần; và hai phân tử nhỏ, milvexian (BMS/Janssen) và asundexian (Bayer), cả hai đều được dùng bằng đường uống.

Các thử nghiệm giai đoạn 3 của thuốc ức chế ba yếu tố XI này gần đây đã bắt đầu cho nhiều chỉ định huyết khối, bao gồm phòng ngừa đột quy ở bệnh nhân AF, phòng ngừa đột quy tái phát ở bệnh nhân đột quy do thiếu máu cục bộ và phòng ngừa các biến cố tim mạch trong tương lai ở bệnh nhân mắc ACS.

Alexander, người đã tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng của cả milvexian và asundexian, nhận xét: "Chúng tôi có dữ liệu khá tốt từ một số thử nghiệm giai đoạn 2 cho thấy các chất ức chế yếu tố XI ở liều lượng sử dụng trong các nghiên cứu này gây ra ít chảy máu hơn nhiều so với điều trị." liều DOAC và heparin trọng lượng phân tử thấp."

Ông chỉ ra rằng ngoài thử nghiệm AZALEA với abelacimab, chương trình nghiên cứu THÁI BÌNH DƯƠNG giai đoạn 2 đã cho thấy dùng asundexian ít chảy máu

hơn so với apixaban ở bệnh nhân rung nhĩ và lượng máu chảy tương tự như giả được ở bệnh nhân ACS/bệnh nhân đột quỵ trên liệu pháp kháng tiểu cầu. Milvexian cũng cho thấy kết quả tương tự trong chương trình nghiên cứu AXIOMATIC .

Ruff lưu ý rằng nhu cầu lớn nhất về thuốc chống đông máu mới nói chung là ở nhóm bệnh nhân AF. "Rung tâm nhĩ là một trong những tình trạng bệnh lý phổ biến nhất trên thế giới. Cứ 3 người thì có khoảng 1 người mắc AF trong đời và bệnh này có liên quan đến nguy cơ đột quỵ tăng gấp 5 lần. Nhưng có tới một nửa số bệnh nhân mắc AF hiện không dùng thuốc chống đông máu vì lo ngại về nguy cơ chảy máu, vì vậy những bệnh nhân này không được bảo vệ khỏi nguy cơ đột quỵ."

Ruff chỉ ra rằng nghiên cứu AZALEA là nghiên cứu lớn nhất và dài nhất về chất ức chế yếu tố XI cho đến nay; 1287 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình là 2 năm.

Ông lưu ý: "Đây là thử nghiệm đầu tiên về việc sử dụng lâu dài chất ức chế yếu tố XI so với DOAC liều đầy đủ và nó đã bị dừng lại do abelacimab giảm đáng kể tình trạng chảy máu nặng so với rivaroxaban". "Điều đó rất đáng khích lệ. Có vẻ như nỗ lực phát triển một loại thuốc chống đông máu an toàn với tỷ lệ chảy máu thấp hơn nhiều so với tiêu chuẩn chăm sóc của chúng tôi dường như đã thành công. Tôi nghĩ lĩnh vực này rất vui mừng vì cuối cùng chúng tôi cũng có thể có được thứ gì đó có thể bảo vệ bệnh nhân." khỏi huyết khối trong khi lại an toàn hơn nhiều so với các loại thuốc hiện tại."

Mặc dù tất cả những điều này nghe có vẻ rất hứa hẹn nhưng để những loại thuốc này thành công, ngoài việc giảm nguy cơ chảy máu, chúng còn phải có hiệu quả trong việc ngăn ngừa đột quỵ và các biến cố huyết khối khác.

Alexander chỉ ra: "Mặc dù chúng tôi khá chắc chắn rằng chất ức chế yếu tố XI sẽ gây chảy máu ít hơn so với các thuốc chống đông máu hiện tại, nhưng vẫn chưa biết hiệu quả của chúng trong việc ngăn ngừa cục máu đông bệnh lý như thế nào". "Chúng tôi có một số dữ liệu từ các nghiên cứu về các loại thuốc này trong điều trị dự phòng DVT sau phẫu thuật chỉnh hình cho thấy rằng chúng có hiệu quả trong việc ngăn ngừa cục máu đông trong trường hợp đó. Nhưng chúng tôi vẫn chưa biết liệu chúng có thể ngăn ngừa cục máu đông bệnh lý xảy ra ở bệnh nhân AF hay không." hoặc ở những bệnh nhân sau đột quỵ hoặc sau ACS. Các nghiên cứu giai đoạn 3 hiện đang được tiến hành với ba ứng cử viên thuốc hàng đầu này sẽ trả lời một số câu hỏi này."

Patel đồng ý rằng dữ liệu về hiệu quả trong thử nghiệm giai đoạn 3 sẽ là chìa khóa thành công của những loại thuốc này. "Đó là một phần rất quan trọng của câu đố vẫn còn thiếu," ông nói.

Ruff lưu ý rằng nghiên cứu AZALEA sẽ cung cấp một số dữ liệu về hiệu quả. "Nhưng chúng tôi đã biết rằng trong các thử nghiệm phẫu thuật chỉnh hình,

VTE đã giảm từ 70% đến 80% khi sử dụng abelacimab (ở liều 150 mg trong tương lai) so với liều dự phòng của heparin trọng lượng phân tử thấp. Và chúng tôi biết từ đó . " DOAC cho thấy liều ngăn ngừa cục máu đông ở phía tĩnh mạch cũng có tác dụng ngăn ngừa đột quy ở phía AF. Vì vậy, điều đó rất đáng khích lệ," Ruff cho biết thêm.

Chỉ định tiềm năng

Ba chất ức chế yếu tố XI hàng đầu có chương trình phát triển giai đoạn 3 hơi khác nhau.

Ruff lưu ý rằng không phải mọi tác nhân đều đang được điều tra trong các thử nghiệm giai đoạn 3 về tất cả các chỉ định tiềm năng, nhưng cả ba tác nhân đều hướng tới chỉ định AF. Ông nói: "Cho đến nay, đây là nơi có dân số lớn nhất, thị trường lớn nhất và nhu cầu lâm sàng lớn nhất đối với các tác nhân này".

Trong khi các thử nghiệm milvexian và asundexian đang sử dụng một bộ so sánh tích cực - so sánh các chất ức chế yếu tố XI với apixaban ở bệnh nhân AF - thì thử nghiệm Anthos LILAC đang thực hiện một cách tiếp cận hơi khác và đang so sánh abelacimab với giả dược ở những bệnh nhân AF hiện không dùng thuốc chống đông máu vì lo ngại về nguy cơ chảy máu.

Janssen/BMS đang tiến hành hai thử nghiệm milvexian giai đoạn 3 khác trong chương trình LIBREXIA giai đoạn 3 của họ. Những thử nghiệm đó liên quan đến bệnh nhân sau đột quy và bệnh nhân ACS. Bayer cũng tham gia vào thử nghiệm asundexian sau đột quy như một phần của chương trình OCEANIC giai đoạn 3. Ruff chỉ ra rằng thuốc chống đông máu hiện không có vai trò lớn ở nhóm bệnh nhân sau đột quy hoặc sau ACS. "Nhưng hy vọng là nếu chất ức chế yếu tố XI an toàn đến vậy thì sẽ có nhiều người quan tâm hơn đến việc sử dụng thuốc chống đông máu bên cạnh liệu pháp kháng tiểu cầu, vốn là nền tảng của liệu pháp điều trị bệnh tim mạch xơ vữa động mạch . "

Ngoài nghiên cứu LILAC giai đoạn 3 ở bệnh nhân AF, Anthos đang tiến hành hai thử nghiệm chính giai đoạn 3 với abelacimab để điều trị huyết khối tĩnh mạch liên quan đến ung thư .

Ruff lưu ý rằng hiện tại, chỉ định phòng ngừa VTE sau phẫu thuật hoặc tổng quát không được theo đuổi.

Ông giải thích: "Các nghiên cứu về phẫu thuật chỉnh hình được thực hiện chủ yếu để tìm ra liều lượng và bằng chứng về các nguyên nhân cơ bản". "Trong phẫu thuật chỉnh hình, thời gian sử dụng thuốc chống đông khá ngắn - vài tuần hoặc vài tháng. Và để ngăn ngừa VTE tái phát nói chung trong cộng đồng - những người đó có nguy cơ chảy máu tương đối thấp, do đó có thể không có nhiều lợi ích chất ức chế yếu tố XI. Trong khi bệnh nhân AF và những người bị đột quy hoặc ACS thường lớn tuổi hơn và có nguy cơ chảy máu cao hơn nhiều. Tôi nghĩ đây là lúc cần đến lợi ích của thuốc chống đông máu với nguy cơ chảy máu thấp hơn."

Alexander chỉ ra rằng cho đến nay, thuốc chống đông máu đã cho thấy hiệu quả cao hơn trong việc đông máu tĩnh mạch, dường như phụ thuộc nhiều hơn vào các yếu tố đông máu và ít phụ thuộc hơn vào tiểu cầu. Ông gợi ý: "Rung tâm nhĩ là sự kết hợp giữa đông máu tĩnh mạch và động mạch, nhưng nó có nhiều điểm tương đồng với tĩnh mạch hơn, vì vậy tôi nghĩ AF là nơi mà các thuốc chống đông máu mới như thuốc ức chế yếu tố XI có nhiều khả năng thành công hơn".

Ông nói thêm: "Cho đến nay, thuốc chống đông máu có vai trò lâu dài ít rõ ràng hơn ở những người sau đột quỵ và sau ACS, vì vậy những chỉ định này có thể là một mục tiêu khó khăn hơn".

Các nghiên cứu giai đoạn 3 chỉ mới bắt đầu và sẽ mất vài năm trước khi có kết quả. Sự khác biệt giữa các đại lý

Thuốc ức chế ba yếu tố XI cũng có một số khác biệt. Ruff chỉ ra rằng điều quan trọng nhất là tính an toàn và hiệu quả của thuốc trong thử nghiệm giai đoạn 3.

"Dữ liệu ban đầu cho thấy rằng các tác nhân khác nhau đang được phát triển có thể không có khả năng ức chế yếu tố XI như nhau. Kháng thể đơn dòng abelacimab có thể tạo ra mức độ ức chế cao hơn các phân tử nhỏ. Nhưng chúng tôi không biết liệu điều đó có quan trọng hay không - liệu chúng tôi có cần hay không." để đạt được một ngưỡng nhất định nhằm ngăn ngừa đột quỵ. Dữ liệu về tính hiệu quả và an toàn từ các thử nghiệm giai đoạn 3 sẽ chủ yếu hướng dẫn sử dụng."

Ngoài ra còn có sự khác biệt về công thức và liều lượng. Abelacimab được tiêm dưới da mỗi tháng một lần và có thời gian tác dụng dài, trong khi các phân tử nhỏ được dùng bằng đường uống và thời gian tác dụng của chúng ngắn hơn nhiều.

Ruff lưu ý: "Nêu những loại thuốc này gây chảy máu, việc sử dụng một loại thuốc tác dụng kéo dài như abelacimab có thể là một bất lợi vì chúng tôi sẽ không thể ngăn chặn nó. Nhưng nếu chúng rất an toàn về mặt chảy máu thì việc sử dụng thuốc này sẽ không có tác dụng gì." trong một thời gian dài không nhất thiết là một bất lợi và nó có thể cải thiện sự tuân thủ. Những bệnh nhân lớn tuổi này thường bỏ lỡ liều và với một loại thuốc có tác dụng ngắn hơn, điều đó có nghĩa là họ sẽ không được bảo vệ khỏi nguy cơ đột quỵ trong một khoảng thời gian, vì vậy có một sự đánh đổi ở đây."

Ruff nói rằng nghiên cứu AZALEA giai đoạn 2 sẽ cung cấp một số dữ liệu về bệnh nhân đang được quản lý theo các thủ tục. "Hy vọng là những loại thuốc này an toàn đến mức chúng sẽ không phải dừng lại để làm thủ tục. Và khi đó vấn đề tuân thủ liều dùng mỗi tháng một lần sẽ là một lợi thế."

Patel nói rằng anh ấy tin rằng có một nơi dành cho các đội hình khác nhau. Ông nhận xét: "Một số bệnh nhân có thể thích tiêm một lần mỗi tháng; những người khác sẽ thích viên thuốc hàng ngày. Nó có thể tùy theo sở thích của bệnh nhân, nhưng phần lớn sẽ phụ thuộc vào kết quả nghiên cứu với các loại thuốc khác nhau".

Những loại thuốc này có thể có tác dụng gì?

Nếu những loại thuốc này cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm giai đoạn 3 này thì chúng sẽ tạo ra sự khác biệt gì đối với thực hành lâm sàng? Tiềm năng dường như là rất lớn.

Alexander nói: "Nếu những loại thuốc này có hiệu quả ngăn ngừa đột quỵ như DOAC, thì chúng sẽ là một bước đột phá lớn và có lý do chính đáng để nghĩ rằng chúng sẽ thay thế DOAC". "Sẽ là một vấn đề thực sự lớn nếu có một loại thuốc chống đông máu hầu như không gây chảy máu và có thể ngăn ngừa cục máu đông như DOAC. Điều này sẽ giúp nhiều bệnh nhân hơn được bảo vệ chống lại đột quỵ."

Alexander tin rằng các nghiên cứu về phẫu thuật mang lại nhiều hy vọng. "Chúng cho thấy các chất ức chế yếu tố XI đang có tác dụng ngăn ngừa cục máu đông. Câu hỏi lớn là liệu chúng có hiệu quả như những gì chúng ta đã có trong việc ngăn ngừa đột quỵ hay không và nếu không thì đánh đổi bằng chảy máu là gì?"

Ông chỉ ra rằng ngay cả khi thuốc ức chế yếu tố XI không hiệu quả bằng DOAC nhưng được cho là an toàn hơn nhiều, chúng vẫn có thể có vai trò lâm sàng tiềm năng, đặc biệt đối với những bệnh nhân hiện không dùng thuốc chống đông máu vì lo ngại về chảy máu.

Nhưng Patel chỉ ra rằng luôn có vấn đề về chi phí đối với các loại thuốc mới. "Các loại thuốc mới luôn đắt tiền. DOACS sắp trở thành thuốc generic và chắc chắn sẽ có những lo ngại về việc tiếp cận một liệu pháp mới đắt tiền."

Alexander cho biết thêm: "Đúng, chi phí có thể là một vấn đề, nhưng một loại thuốc an toàn hơn chắc chắn sẽ giúp nhiều bệnh nhân được điều trị hơn và ngăn ngừa nhiều cơn đột quỵ hơn, đó sẽ là một điều tuyệt vời."

Nguồn: https://www.medscape.com/viewarticle/996923#vp_1

Thêm tin vui về thuốc xịt mũi tự dùng ở PSVT

Thuốc chẹn kênh canxi loại L dùng trong mũi đang được nghiên cứu là etripamil tiếp tục được dung nạp tốt và hiệu quả trong việc tự điều trị các đợt tái phát nhịp nhanh kịch phát trên thất (PSVT), kết quả của một nghiên cứu mở rộng nhãn mở mới cho thấy.

PHƯƠNG PHÁP:

- Atripamil, được dùng dưới dạng thuốc xịt mũi 70 mg, đã được nghiên cứu trong nghiên cứu NODE-301 giai đoạn 3 . NODE-302, một phần mở rộng nhãn mở của nghiên cứu đó, đã thu nhận 105 bệnh nhân (tuổi trung bình là 58 tuổi). Gần 60% bệnh nhân là phụ nữ; 82% là bệnh nhân Da trắng. Những người tham gia tự điều trị các đợt PSVT được cảm nhận bằng etripamil trong tối đa 11 đợt.
- Kết quả chính là sự an toàn; kết quả về hiệu quả bao gồm thời gian chuyển PSVT sang nhịp xoang (SR) sau khi điều trị bằng etripamil, được đánh giá bởi các nhà điện sinh lý tim, những người cũng đánh giá sự hiện diện của PSVT phụ thuộc nút nhĩ thất và chấm dứt do thao tác phế vị nếu có PSVT.

MUA MANG VỀ:

- Trong nghiên cứu mở rộng, 235 đợt được điều trị bằng etripamil; 188 tập được đánh giá là tích cực và 33 tập là tiêu cực; 14 không thể được xét xử vì thiếu dữ liệu ECG .
- Trong số 105 bệnh nhân tự dùng etripamil khi nhận thấy có biến cố PSVT, 87,6% cho rằng có các đợt PSVT tích cực (dân số có hiệu quả); hầu hết bệnh nhân (72,4%) có một đợt (49,5%) hoặc hai đợt (22,9%) được điều trị bằng etripamil, nhưng 27,6% có ba đợt trở lên, trong đó có hai bệnh nhân tự dùng etripamil trong tổng số 11 đợt được ghi nhận .
- Trong dân số an toàn (105 bệnh nhân), 63,8% báo cáo một hoặc nhiều tác dụng phụ (AE) và 42,9% báo cáo một hoặc nhiều AE phát sinh do điều trị (TEAE), được định nghĩa là AE xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi dùng liều nghiên cứu . TEAE phổ biến nhất là khó chịu ở mũi (14,3%), nghẹt mũi (14,3%) và chảy nước mũi (12,4%); TEAEs nhìn chung ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và thoáng qua. Không có AE nghiêm trọng hoặc ngừng nghiên cứu liên quan đến thuốc.
- Không có trường hợp ngất hoặc hạ huyết áp nào được báo cáo, và kết quả ghi ECG cho thấy không có trường hợp block nhĩ thất , nhịp tim chậm hoặc tạm dừng chuyển nhịp sau khi dùng etripamil.

- Nhìn chung, 60,2% trường hợp được xét xử tích cực đã chuyển sang SR sau 30 phút. Thời gian chuyển đổi trung bình là 15,5 phút (tỷ lệ chuyển đổi ở phút 60 là 75,1%).

Các tác giả kết luận rằng kết quả “chứng minh tính an toàn nhất quán của thuốc xịt mũi etripamil 70 mg, tự dùng để điều trị PSVT có triệu chứng mà không cần giám sát y tế”. Họ cho biết thêm, loại thuốc này có tác dụng khởi phát nhanh và việc sử dụng nó có thể làm giảm số lần phải đến khoa cấp cứu để điều trị các đợt PSVT kháng vận động phế vị.

Nghiên cứu này là nhãn mở và không có đối chứng giả dược. Những bệnh nhân có trải nghiệm tiêu cực với thuốc trong nghiên cứu pha 3 có thể ít có khả năng tham gia vào giai đoạn nhãn mở hơn. Bệnh nhân chỉ có thể sử dụng một liều etripamil 70 mg duy nhất cho mỗi đợt PSVT, mặc dù đáp ứng với etripamil có thể phụ thuộc vào liều lượng. Bệnh nhân được tiếp cận các hướng dẫn và huấn luyện viên, nhưng thiết kế nghiên cứu không chỉ rõ khi nào phải dùng etripamil sau khi bắt đầu PSVT và các hành vi không được quan sát của bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ và thời gian chuyển đổi PSVT.

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/996913>

Empagliflozin được FDA chấp thuận cho bệnh thận mạn không kèm T2D hoặc HF

Thuốc ức chế SGLT2 empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim/Lilly) đã nhận được sự chấp thuận của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho chỉ định mới điều trị cho người lớn mắc bệnh thận mạn tính (CKD) có nguy cơ tiến triển và không nhất thiết mắc bệnh tiểu đường loại 2 hoặc suy tim, cho đến nay vẫn là những cơ sở lâm sàng duy nhất được chấp thuận cho sử dụng empagliflozin.

Sự chấp thuận mới này cho empagliflozin để điều trị cho người lớn mắc bệnh CKD đơn độc khiến nó trở thành tác nhân thứ hai trong nhóm thuốc ức chế tái hấp thu natri-glucose 2 (SGLT2) nhận được chỉ định này, cùng với dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca), nhận được chỉ định CKD đơn độc giống hệt nhau . hơn 2 năm trước, vào tháng 4 năm 2021.

Chỉ định dựa trên kết quả EMPA-KIDNEY

Việc phê duyệt chỉ định CKD đơn độc cho empagliflozin chủ yếu dựa vào hiệu quả của thuốc trong thử nghiệm EMPA-KIDNEY, kết quả được báo cáo lần đầu tiên vào tháng 11 năm 2022 trong một bài thuyết trình trong Tuần lễ Thận năm 2022 và được xuất bản đồng thời trên Tạp chí Y học New England .

EMPA-KIDNEY được phân ngẫu nhiên 6609 người lớn mắc bệnh thận mạn và mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) ít nhất là 20 mL/phút/1,73m² nhưng dưới 45 mL/phút/1,73m² hoặc eGFR ít nhất là 45 mL/ tối thiểu/1,73m² nhưng dưới 90 mL/phút/1,73m² cộng với tỷ lệ albumin-to-creatinine trong nước tiểu ít nhất là 200 (với albumin được đo bằng miligam và creatinine được đo bằng gam).

Kết quả từ thử nghiệm quan trọng này sau thời gian theo dõi trung bình 2,0 năm cho thấy điều trị bằng empagliflozin làm giảm tiêu chí chính, một tập hợp của sự tiến triển của bệnh thận hoặc tử vong do nguyên nhân tim mạch, tới 28% đáng kể so với điều trị bằng giả dược.

Bằng chứng ủng hộ tính hiệu quả và an toàn của cả dapagliflozin và empagliflozin ở người lớn mắc bệnh CKD đơn độc đã khiến tổ chức thận học quốc tế có ảnh hưởng KDIGO (Bệnh thận: Cải thiện kết quả toàn cầu) đưa khuyến nghị thực hành này vào dự thảo hướng dẫn cập nhật năm 2023 để quản lý những người mắc bệnh CKD: " Chúng tôi đề nghị điều trị cho người lớn có eGFR \geq 20 đến 45 ml/phút trên 1,73 m² với tỷ lệ albumin-creatinine trong nước tiểu <200 mg/g bằng thuốc ức chế SGLT2 (2B)." (Việc hoàn thiện dự thảo này, được phát hành để lấy ý kiến công chúng vào tháng 7 năm 2023, đã không diễn ra tính đến cuối tháng 9 năm 2023.)

Empagliflozin đã nhận được ba chỉ định khác được FDA chấp thuận: giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và nhập viện vì suy tim ở người lớn bị suy tim (bất kể phân

suất tổng máu thất trái của họ); để giảm nguy cơ tử vong do tim mạch ở người lớn mắc bệnh tiểu đường loại 2 cũng từng mắc bệnh tim mạch; và để giảm lượng đường trong máu cùng với chế độ ăn kiêng và tập thể dục ở người lớn và trẻ em ít nhất 10 tuổi mắc bệnh tiểu đường loại 2.

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/996873>

Muvalaplin và Olpasiran thể hiện sự hứa hẹn trong việc hạ thấp Lp(a)

Các nhà nghiên cứu báo cáo rằng muvalaplin nghiên cứu (Eli Lilly), liệu pháp uống đầu tiên được phát triển để giảm mức lipoprotein (a), đã được chứng minh là làm giảm mức độ trong thử nghiệm giai đoạn 1 mà không có lo ngại về an toàn. Trong một nghiên cứu riêng biệt ở giai đoạn 2, olpasiran (Amgen), được tiêm bằng cách tiêm, đã làm giảm mức Lp(a) trong gần 1 năm sau liều cuối cùng mà không có lo ngại về an toàn trong giai đoạn mở rộng thử nghiệm ở giai đoạn 2. Các nhà nghiên cứu đã trình bày những phát hiện này trong hai phiên họp khoa học đột phá vào cuối năm 2023 tại Đại hội Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC) gần đây tại Amsterdam, Hà Lan. Thử nghiệm muvalaplin cũng đồng thời được công bố trực tuyến dưới dạng thông tin liên lạc sơ bộ trên JAMA.

Thử nghiệm giai đoạn 1 của Muvalaplin

Stephen J. Nicholls, MBBS, Tiến sĩ và đồng nghiệp viết bằng chứng dịch tễ học và di truyền cho thấy rằng Lp(a) có vai trò nguyên nhân gây ra các biến cố về bệnh tim mạch (CVD).

Trong các nghiên cứu ban đầu, Lp(a) đã giảm khoảng 80% khi sử dụng antisense oligonucleotide (pelacarsen, Ionis) và tới 98% khi sử dụng can thiệp RNA (olpasiran) - cả hai liệu pháp tiêm.

Nicholls, từ Đại học Monash và Viện Tim Victoria, Melbourne, Australia, cho biết Muvalaplin là một phân tử nhỏ phá vỡ sự liên kết của apolipoprotein(a) với apo B100 tạo thành Lp(a).

Trong thử nghiệm đầu tiên trên người, giai đoạn 1 ở 114 người khỏe mạnh, nồng độ Lp(a) đã giảm tới 65% sau khi dùng hàng ngày từ 100 đến 800 mg muvalaplin trong 14 ngày mà không có lo ngại về tính an toàn hoặc khả năng dung nạp hay ảnh hưởng đáng kể đến plasminogen, một loại protein tương đồng, ông nói với theheart.org | Tim mạch Medscape.

Nicholls lưu ý rằng khoảng 20% dân số có mức LP(a) cao.

Ông nói: “Chúng tôi thấy trong các thử nghiệm về chất ức chế PCSK9 rằng việc giảm Lp(a) có liên quan đến lợi ích, nhưng những tác nhân đó làm giảm đáng kể lượng cholesterol LDL”. “Bây giờ, ở đây lần đầu tiên chúng tôi có một loại thuốc uống” làm giảm mức Lp(a). Tuy nhiên, “chúng tôi vẫn cần xác định xem liệu điều này có dẫn đến giảm nguy cơ tim mạch hay không” trong các thử nghiệm dài hơn và lớn hơn, ông nói thêm.

Các nhà nghiên cứu đã phân ngẫu nhiên những người trưởng thành khỏe mạnh ở độ tuổi 18-69 có chỉ số BMI từ 30 kg/m² trở xuống thành hai nhóm.

55 người tham gia trong nhóm liều tăng dần duy nhất được chỉ định ngẫu nhiên để nhận muvalaplin (1 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg hoặc 800 mg) hoặc giả dược phù hợp hàng ngày trong 14 ngày. Họ có độ tuổi trung bình là 29

tuổi; 64% là nữ và 91% là người da trắng. Mức Lp(a) trung bình của họ là 10,3 mg/dL.

59 người tham gia trong nhóm tăng liều nhiều lần, được yêu cầu có Lp(a) ≥ 30 mg/dL, được chỉ định ngẫu nhiên để nhận muvalaplin (30 mg, 100 mg, 300 mg, 500 mg hoặc 800 mg) hoặc giả dược. hàng ngày trong 14 ngày. Họ có độ tuổi trung bình là 32; 58% là nữ và 80% là người da trắng. Mức Lp(a) trung bình của họ là 58,4 mg/dL.

Mức giảm Lp(a) tối đa được điều chỉnh bằng giả dược là từ 63% đến 65%, xảy ra vào ngày 14 và 15 ở những người tham gia dùng liều ≥ 100 mg.

Nồng độ này trở về mức cơ bản vào ngày thứ 29 đối với liều 30 mg, ngày thứ 43 đối với liều 100 mg và ngày thứ 64 đối với liều 300 mg đến 800 mg.

Không có trường hợp tử vong hoặc tác dụng phụ nghiêm trọng. Các tác dụng phụ liên quan đến điều trị được báo cáo là 62% ở nhóm tăng liều đơn và 80% ở nhóm tăng liều nhiều lần; những triệu chứng này nhẹ và thoáng qua, bao gồm đau đầu, mệt mỏi và nôn mửa.

Muvalaplin không có tác dụng đáng kể đối với LDL, HDL hoặc cholesterol toàn phần hoặc apo B₁₀₀ và không ảnh hưởng đáng kể đến mức độ hoặc hoạt động của plasminogen.

Nhóm hiện đang tiến hành thử nghiệm KRAKEN giai đoạn 2. Họ có kế hoạch tuyển chọn 233 bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên có mức Lp(a) tăng cao (≥ 175 nmol/L) và có nguy cơ cao mắc các biến cố tim mạch. Kết quả chính là sự thay đổi mức độ Lp(a) sau 12 tuần và ước tính thử nghiệm chính sẽ hoàn thành vào tháng 1 tới.

OCEAN (a)-DOSE Nghiên cứu mở rộng về Olpasiran

Trong một bài trình bày riêng, Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH, đã báo cáo những phát hiện từ việc mở rộng thử nghiệm olpasiran giai đoạn 2 ở những bệnh nhân mắc bệnh CVD xơ vữa động mạch và Lp (a) tăng cao.

Olpasiran là một phân tử RNA can thiệp nhỏ (siRNA) hướng tới gan nhằm ngăn cản sự lắp ráp Lp(a).

Như đã báo cáo trước đó, O'Donoghue, từ Bệnh viện Brigham and Women's và Trường Y Harvard ở Boston, đã trình bày các kết quả chính từ nghiên cứu OCEAN(a) DOSE (TIMI 67) về olpasiran, tại Phiên họp khoa học của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2022 và thử nghiệm đồng thời được công bố trực tuyến trên Tạp chí Y học New England.

Thử nghiệm bao gồm 281 bệnh nhân mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch và Lp(a) >150 nmol/L (60 mg/dL). Những người tham gia được chỉ định ngẫu nhiên một trong bốn liều olpasiran (10 mg, 75 mg hoặc 225 mg mỗi 12 tuần hoặc 225 mg mỗi 24 tuần) hoặc giả dược phù hợp, tiêm dưới da.

Ở tuần thứ 36, liều olpasiran từ 75 mg trở lên cứ sau 12 tuần dẫn đến giảm hơn 95% mức Lp(a).

Nghiên cứu mở rộng nhằm mục đích kiểm tra tác động của olpasiran lên mức độ phospholipid bị oxy hóa đối với apolipoprotein B₁₀₀ [OxPL-apoB] và mức độ Lp(a), cũng như mức độ an toàn, sau liều dùng cuối cùng.

Thời gian ngừng điều trị kéo dài tối thiểu là 72 tuần kể từ khi phân nhóm ngẫu nhiên (ở 276 bệnh nhân). Thời gian theo dõi đầy đủ là trung bình 86 tuần (50 tuần sau liều dùng cuối cùng).

Nghiên cứu cho thấy "olpasiran là một siRNA làm giảm mạnh mức Lp(a)" và "dẫn đến sự giảm rõ rệt và lâu dài" lượng OxPL-apoB tiền xơ vữa, O'Donoghue báo cáo. Bệnh nhân dùng liều ≥ 75 mg mỗi 12 tuần, "duy trì mức giảm Lp(a) được điều chỉnh bằng giả dược khoảng 40% đến 50% gần 1 năm sau liều cuối cùng."

Hiệu quả lâm sàng lâu dài và độ an toàn của olpasiran đang được đánh giá thêm trong thử nghiệm OCEAN(a)-Outcomes giai đoạn 3 đang diễn ra với số lượng đăng ký ước tính là 6000 và dự kiến hoàn thành vào tháng 12 năm 2026.

Đây là những kết quả "thú vị" và "tất cả chúng tôi đang hồi hộp chờ đợi thêm tin tức", đồng chủ tịch phiên họp Louise Bowman, MD, Đại học Oxford, Vương quốc Anh cho biết.

Trả lời câu hỏi của khán giả, O'Donoghue nói rằng tác dụng phụ duy nhất mất cân bằng trong giai đoạn điều trị là phản ứng tại chỗ tiêm và phản ứng quá mẫn cục bộ, không được báo cáo trong giai đoạn ngừng điều trị. Cũng không có bằng chứng nào về sự gia tăng tiền viêm của phospholipid hoặc tác động phục hồi lên mức Lp(a) sau khi ngừng sử dụng olpasiran.

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/996568>

Benralizumab đạt thành tích trong thử nghiệm đối đầu với bệnh viêm mạch máu EGPA

Một mũi tiêm benralizumab (Fasenra) duy nhất hàng tháng không thua kém gì một loạt ba mũi tiêm mepolizumab (Nucala) mỗi tháng để điều trị bệnh u hạt bạch cầu ái toan kèm viêm đa mạch (EGPA), dựa trên dữ liệu từ 140 cá nhân.

Các kết quả cơ bản chưa được công bố của nghiên cứu MANDARA giai đoạn 3 đã được chia sẻ trong thông cáo báo chí từ nhà sản xuất thuốc benralizumab, AstraZeneca. Theo công ty, những phát hiện chi tiết hơn dự kiến sẽ được trình bày tại một cuộc họp y tế trong tương lai.

EGPA, mặc dù hiếm gặp nhưng có thể gây tổn thương nhiều cơ quan bao gồm tim, phổi, đường tiêu hóa, da và dây thần kinh, đồng thời có thể gây tử vong nếu không được điều trị, nhưng các lựa chọn điều trị còn hạn chế và mepolizumab, một loại thuốc đơn dòng kháng interleukin (IL)-5 kháng thể, là phương pháp điều trị duy nhất hiện được phê duyệt.

Trong nghiên cứu, những người trưởng thành mắc EGPA được chọn ngẫu nhiên để tiêm benralizumab 30 mg dưới da hoặc ba mũi tiêm mepolizumab dưới da 100 mg riêng biệt cứ sau 4 tuần. Tiêu chí chính là tỷ lệ thuyên giảm sau 36 và 48 tuần điều trị. Sự thuyên giảm được xác định khi Điểm hoạt động của bệnh viêm mạch máu Birmingham là 0 và sử dụng corticosteroid đường uống với liều 4 mg/ngày hoặc ít hơn.

Ở tuần thứ 36 và 48, tỷ lệ thuyên giảm của benralizumab không thua kém mepolizumab. Theo [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), nghiên cứu dự kiến kéo dài trong 52 tuần để so sánh tỷ lệ thuyên giảm với hai phương pháp điều trị và thu thập dữ liệu từ một phần mở rộng cho phép mỗi bệnh nhân điều trị ít nhất 1 năm ở định dạng nhãn mở. Benralizumab, cũng là một kháng thể đơn dòng, có tác dụng khác với mepolizumab ở chỗ liên kết trực tiếp với thụ thể IL-5 alpha trên bạch cầu ái toan. Michael Wechsler, MD : "Thử nghiệm này chứng minh rằng một loại thuốc sinh học được tiêm trong một lần tiêm hàng tháng có thể giúp bệnh nhân đạt được tỷ lệ thuyên giảm tương đương với tiêu chuẩn chăm sóc hiện tại, làm tăng thêm tầm quan trọng của benralizumab như một lựa chọn điều trị tiềm năng cho bệnh u hạt bạch cầu ái toan kèm theo viêm đa mạch" . , nhà điều tra chính của nghiên cứu MANDARA, cho biết trong thông cáo báo chí.

Theo công ty, tính an toàn và khả năng dung nạp của benralizumab trong nghiên cứu MANDARA phù hợp với hồ sơ đã biết của thuốc.

Benralizumab hiện được phê duyệt như một phương pháp điều trị duy trì bổ sung cho bệnh hen suyễn tăng bạch cầu ái toan nghiêm trọng ở Hoa Kỳ, Liên minh Châu Âu và Nhật Bản, cùng các quốc gia khác và để tự quản lý ở Hoa Kỳ, Liên minh Châu Âu và các quốc gia khác, theo cho công ty.

Theo công ty, Benralizumab cũng đang được phát triển để điều trị các bệnh tăng bạch cầu ái toan khác, bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính , viêm mũi xoang mãn tính với polyp mũi và hội chứng tăng bạch cầu ái toan, đồng thời đã nhận được Chỉ định Thuốc mồ côi từ Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ vào năm 2018.

Nguồn: [medscape.com/s/viewarticle/996408](https://www.medscape.com/s/viewarticle/996408)