

THÔNG TIN THUỐC THÁNG 3/2025

- 1. Lợi ích của Olpasiran vượt xa việc giảm mức lipoprotein**
- 2. Empagliflozin có lợi cho bệnh suy tim ngay cả khi huyết áp thấp**
- 3. Thuốc ức chế SGLT1/2 kép bảo vệ chống lại MI và đột quỵ**
- 4. Thuốc DOAC có an toàn sau khi xuất huyết não không?**

## **Lợi ích của Olpasiran vượt xa việc giảm mức lipoprotein**

Một chất ức chế axit ribonucleic (RNA), olpasiran (Amgen), đã được chứng minh có thể làm giảm mức lipoprotein(a) ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch (CVD), đã chứng minh trong một thử nghiệm giai đoạn 2 rằng việc sử dụng nó cũng có thể dẫn đến giảm đáng kể và bền vững lượng phospholipid bị oxy hóa, theo dữ liệu mới .

Thử nghiệm kết quả giai đoạn 3 đối với olpasiran đã bắt đầu và sẽ xác định liệu những con số thấp hơn có dẫn đến ít biến cố tim mạch hơn hay không.

Dữ liệu mới nhất củng cố rằng Lp(a) dường như là chất vận chuyển chính của phospholipid bị oxy hóa, tác nhân chính gây viêm và xơ vữa động mạch.

Tác dụng của Olpasiran đối với phospholipid bị oxy hóa và các dấu hiệu viêm vẫn chưa được biết. Những phát hiện của nghiên cứu mới do Robert Rosenson, MD, giáo sư y khoa về Tim mạch tại Trường Y khoa Icahn ở Mount Sinai, Thành phố New York dẫn đầu đã được công bố trên *tạp chí JAMA Cardiology*.

Thử nghiệm OCEAN(a)-DOSE ngẫu nhiên đã tuyển chọn 281 bệnh nhân mắc CVD và mức Lp(a) > 150 nmol/L (60 mg/dL). Người ta tin rằng mức Lp(a) đó thúc đẩy quá trình đông máu và viêm, làm tăng đáng kể nguy cơ đau tim, đột quỵ, hẹp động mạch chủ và bệnh động mạch ngoại biên. Những người tham gia được phân ngẫu nhiên để dùng một trong bốn chế độ liều dưới da olpasiran so với giả dược.

Rosenson cho biết trong một tuyên bố: "Nghiên cứu của chúng tôi là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên nhằm tìm hiểu mối liên hệ giữa phospholipid bị oxy hóa trên lipoprotein(a) và các chất trung gian gây viêm".

Nhóm nghiên cứu báo cáo rằng nhóm được dùng  $\geq 75$  mg olpasiran mỗi 12 tuần có mức giảm Lp(a)  $\geq 95\%$  so với nhóm dùng giả dược sau 36 tuần. Vào tuần thứ 36, Lp(a) tăng trung bình 3,6% ở nhóm dùng giả dược, trong khi có mức giảm đáng kể nồng độ Lp(a) ở tất cả các nhóm dùng olpasiran. Tỷ lệ biến cố bất lợi tương tự nhau ở nhóm dùng olpasiran và nhóm dùng giả dược.

Dữ liệu mới bao gồm 272 người tham gia và "tiết lộ rằng olpasiran dẫn đến sự giảm đáng kể và bền vững các phospholipid bị oxy hóa trên apolipoprotein B", Rosenson cho biết. Ở liều cao nhất (225 mg dùng mỗi 24 tuần), sự giảm các phospholipid bị oxy hóa trên apolipoprotein B là 93,7%. "Tuy nhiên, chúng tôi không thấy tác dụng đáng kể nào của olpasiran đối với quá trình tiết cytokine tiền viêm interleukin-6 hoặc protein phản ứng C so với nhóm dùng giả dược".

Trong giai đoạn điều trị, sự giảm phụ thuộc liều lượng của phospholipid bị oxy hóa trên apolipoprotein B được coi là tỷ lệ phần trăm trung bình đã điều chỉnh theo giả dược.

<b>Thay đổi trong Phospholipid oxy hóa trên Apolipoprotein B với Olpasiran đến tuần thứ 36</b>		
<b>Liều lượng</b>	<b>Phần trăm</b>	<b>95% CI</b>
10mg	-51,6	64,9 đến -38,2
75 mg mỗi 12 tuần	-89,7	-103,0 đến -76,4
225 mg mỗi 12 tuần	-92,3	-105,6 đến -78,9
225 mg mỗi 24 tuần	-93,7	-107,1 đến -80,3
$P < .001$ cho tất cả		

Tiến sĩ Seth Martin, giáo sư y khoa tại Khoa Tim mạch thuộc Bệnh viện Johns Hopkins ở Baltimore, cho biết với *Medscape Cardiology*: "Giới tim mạch rất hào hứng với tiềm năng của liệu pháp hướng đến Lp(a) như một công cụ thường được sử dụng để cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân" .

Ông cho biết sự chú ý ngày càng tập trung vào Lp(a), và olpasiran là một trong năm tác nhân có triển vọng hướng đến Lp(a). "Ngoài olpasiran, loại thuốc tiền xa nhất là pelacarsen (Novartis)," ông cho biết.

Martin cho biết: "Bài báo này thực sự hấp dẫn vì nó xem xét dấu ấn sinh học này của phospholipid. Bài báo này sẽ đưa điều đó vào tầm ngắm nhiều hơn nữa cho các phân tích xuất phát từ các thử nghiệm kết quả tim mạch lớn".

Giai đoạn 3 sẽ tiết lộ liệu việc giảm liều olpasiran có mang lại lợi ích lâm sàng hay không.

"Tất cả đều phụ thuộc vào thử nghiệm giai đoạn 3", Scott Feitell, DO, giám đốc khoa suy tim tại Rochester Regional Health ở Rochester, New York cho biết. "Các thử nghiệm ban đầu không được thúc đẩy để tìm ra lợi ích tim mạch. Hoặc là nó sẽ là một cú đánh bóng về nhà — đây là điều lớn tiếp theo — hoặc là nó hoàn toàn vô nghĩa và chúng ta đang đi sai hướng và nó sẽ không mang lại lợi ích trực tiếp cho bệnh nhân". Ông cho biết kết quả của giai đoạn 3 cũng có thể xác nhận hoặc phủ nhận rằng việc theo đuổi phát triển các loại thuốc làm giảm Lp(a) là con đường phù hợp. Ông chỉ ra rằng hiện tại Lp(a) không được kiểm tra thường xuyên.

Sự quan tâm trong lĩnh vực này rất cao vì người ta đã biết trong hơn hai thập kỷ rằng việc có Lp(a) cao là một yếu tố dự báo tốt về nguy cơ CVD. Feitell cho biết thách thức là các loại thuốc truyền thống để hạ cholesterol, chẳng hạn như statin, chế độ ăn kiêng và tập thể dục dường như không làm giảm được cholesterol.

Nghiên cứu này cho thấy việc giảm Lp(a) đi kèm với việc giảm phospholipid trong máu. Ông cho biết: "Liệu điều đó có ý nghĩa lâm sàng ở thời điểm này hay không — vẫn chưa có kết luận".

Rosenson cho biết khi thử nghiệm OCEAN tiến triển, nó "sẽ cho phép chúng tôi lựa chọn chính xác hơn những bệnh nhân cho các thử nghiệm trong tương lai, những người có khả năng biểu hiện phản ứng chống viêm từ chất ức chế RNA chọn lọc của lipoprotein(a)".

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/olpasiran-benefit-beyond-blocking-lp-2025a100063z>

## **Empagliflozin có lợi cho bệnh suy tim ngay cả khi huyết áp thấp**

Empagliflozin cải thiện kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân suy tim cấp (AHF), bất kể mức huyết áp (BP), với những lợi ích đặc biệt mạnh mẽ được quan sát thấy ở những bệnh nhân có BP tâm trương (DBP) < 70 mm Hg. Trái ngược với nhận thức chung, empagliflozin không làm giảm BP thêm nữa.

Huyết áp thấp trong AHF có thể hạn chế việc bắt đầu dùng thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 do nguy cơ làm trầm trọng thêm tình trạng hạ huyết áp.

Các nhà nghiên cứu đã tiến hành phân tích hậu kiểm một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược (EMPULSE) để đánh giá tác dụng của empagliflozin đối với kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân nhập viện vì AHF có thể được phân loại là những người có huyết áp thấp.

Bệnh nhân được coi là có huyết áp thấp nếu huyết áp tâm thu (SBP) của họ < 110 mm Hg (n = 131; độ tuổi trung bình là 70; 34,4% là phụ nữ) hoặc huyết áp tâm trương < 70 mm Hg (n = 190; độ tuổi trung bình là 74; 41,6% là phụ nữ) tại thời điểm họ được chỉ định ngẫu nhiên dùng giả dược hoặc empagliflozin 10 mg một lần mỗi ngày.

Tác dụng của empagliflozin đối với kết quả chính của EMPULSE, một điểm cuối tổng hợp theo thứ bậc về thời gian đến tử vong do mọi nguyên nhân, số lần xuất hiện HF, thời gian đến lần xuất hiện HF đầu tiên và sự cải thiện tình trạng sức khỏe sau 90 ngày điều trị đã được đánh giá.

Trong nhóm dùng giả dược, BP thấp có liên quan đến tỷ lệ tăng các biến cố lâm sàng trong hơn 90 ngày, trong đó DBP thấp cho thấy mối liên hệ mạnh hơn SBP thấp; tuy nhiên, mối liên hệ này phần lớn bị suy yếu trong nhóm dùng empagliflozin.

Những thay đổi về SBP khi dùng empagliflozin so với giả dược là rất nhỏ (-2 đến 2 mm Hg) và không đạt ý nghĩa thống kê, không ghi nhận thêm sự giảm SBP ở những bệnh nhân có BP thấp. Những phát hiện tương tự cũng được quan sát thấy đối với những thay đổi về DBP khi dùng empagliflozin.

So với giả dược, điều trị bằng empagliflozin đã cải thiện kết quả tổng hợp theo thứ bậc bất kể BP khi phân bổ ngẫu nhiên, với hiệu quả rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có DBP < 70 mm Hg so với những bệnh nhân có DBP ≥ 70 mm Hg (tỷ lệ thắng, 2,11 so với 1,23; tương tác  $P = 0,02$ ).

Các tác giả viết: "Những bệnh nhân mắc AHF [suy tim cấp] có huyết áp thấp có rất ít lựa chọn điều trị và việc quan sát thấy những bệnh nhân như vậy có thể có lợi ích lớn hơn khi điều trị bằng empagliflozin có tầm quan trọng về mặt lâm sàng".

Họ nói thêm rằng "Lợi ích nhất quán của empagliflozin bất kể huyết áp tâm thu hay huyết áp tâm trương là SBP đáng tin cậy khi sử dụng trên lâm sàng cho những bệnh nhân AHF có huyết áp thấp".

Bệnh nhân có SBP < 100 mm Hg và hạ huyết áp triệu chứng không được đưa vào thử nghiệm và hạn chế khả năng khái quát hóa các phát hiện đối với nhóm dân số này. Không có ngưỡng thấp hơn để đưa vào liên quan đến các giá trị DBP được xem xét, điều này có thể góp phần vào các mối liên hệ được quan sát thấy. Phân tích thăm dò hậu học này có quy mô mẫu nhóm nhỏ, ít biến cố lâm sàng và đa dạng xét nghiệm.

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/empagliflozin-benefits-heart-failure-even-low-bp-2025a10005ma>

## **Thuốc ức chế SGLT1/2 kép bảo vệ chống lại MI và đột quy**

Thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 1 và 2 (SGLT1/2) sotagliflozin làm giảm các biến cố tim mạch bất lợi lớn, với sự giảm đáng kể các kết quả riêng lẻ của nhồi máu cơ tim (MI) và đột quy ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2, bệnh thận mãn tính và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác trong phân tích thứ cấp được chỉ định trước của thử nghiệm SCORED.

Lợi ích thiếu máu cục bộ của sotagliflozin đối với cả nhồi máu cơ tim và đột quy chưa được quan sát thấy trong các thử nghiệm về chất ức chế SGLT2 chọn lọc.

Sotagliflozin đã được chấp thuận tại Hoa Kỳ vào năm 2023 để giảm nguy cơ tử vong do tim mạch, nhập viện do suy tim (HF) và các chuyến thăm khám khẩn cấp, đồng thời ngăn ngừa những biến cố tương tự này ở những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường, bệnh thận và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác.

Dữ liệu từ phân tích được chỉ định trước này "quan trọng" trong việc chứng minh rằng chất ức chế SGLT1/2 kép cũng làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quy, và "kết quả là chúng ta có thể thấy việc sử dụng rộng rãi hơn", Chủ tịch nghiên cứu SCORED Deepak L. Bhatt, MD, MPH, giám đốc Bệnh viện Tim Mount Sinai Fuster ở Thành phố New York, cho biết trong một thông cáo báo chí.

"Ít người dự đoán được tác động rộng rãi của nhóm thuốc ức chế SGLT khi ban đầu phát triển một loại thuốc tiểu đường làm tăng bài tiết glucose qua nước tiểu. Ngày nay, kỷ nguyên nổi tiếng của nhóm thuốc ức chế SGLT, với việc mở rộng chỉ định điều trị tiểu đường của chúng sang phòng ngừa và điều trị suy tim và bệnh thận ngay cả ở những bệnh nhân không bị tiểu đường, là điều đáng chú ý", tác giả của một bình luận được công bố trực tuyến cùng với nghiên cứu trên tạp chí *The Lancet Diabetes & Endocrinology* đã viết.

Trong thử nghiệm SCORED, 10.584 bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2, bệnh thận mãn tính và có nguy cơ mắc bệnh tim mạch được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm dùng sotagliflozin hoặc giả dược và được theo dõi trong thời gian trung bình là 16 tháng.

Kết quả chính cho thấy điều trị bằng sotagliflozin làm giảm đáng kể 26% tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhập viện do suy tim và các chuyến thăm khám khẩn cấp so với giả dược.

Phân tích được chỉ định trước tập trung vào kết quả thiếu máu cục bộ cho thấy sotagliflozin dẫn đến giảm 23% các biến cố bất lợi — một hợp chất gồm tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quy không tử vong — so với giả dược. Tỷ lệ biến cố trên 100 người-năm là 4,8 với sotagliflozin so với 6,3 với giả dược (tỷ lệ nguy cơ [HR], 0,77;  $P = .0020$ ).

Thuốc ức chế SGLT1/2 kép làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim (MI) xuống 32% (1,8 so với 2,7 ca trên 100 người-năm; HR, 0,68;  $P = 0,0041$ ) và đột quy xuống 34% (1,2 so với 1,8 ca trên 100 người-năm; HR, 0,66;  $P = 0,12$ ).

Nhóm nghiên cứu lưu ý rằng các nghiên cứu sinh học ủng hộ việc ức chế SGLT1 như một cơ chế tiềm năng mang lại lợi ích thiếu máu cục bộ của sotagliflozin, mặc dù cần phải nghiên cứu thêm để xác nhận điều này.

Các tác giả bình luận là Tiến sĩ, Bác sĩ Anna Norhammar và Tiến sĩ, Bác sĩ Viveca Ritsinger, thuộc Viện Karolinska, Stockholm, Thụy Điển, đều đồng ý rằng cần phải nghiên cứu thêm về các cơ chế đằng sau những lợi ích về thiếu máu cục bộ được thấy.

Norhammar và Ritsinger cũng lưu ý rằng thử nghiệm SCORED bao gồm một nhóm dân số có nguy cơ cao mắc MI với bệnh tiểu đường loại 2 và bệnh thận mãn tính, nhưng chỉ có một phần năm có tiêu chí liên quan đến HR khi bắt đầu. "Do đó, những phát hiện từ thử nghiệm SCORED về khả năng ngăn ngừa các biến cố thiếu máu cục bộ có tầm quan trọng đối với bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường loại 2", họ viết.

"Ngoài những phát hiện về việc ngăn ngừa các biến cố thiếu máu cục bộ, ấn phẩm này là lời nhắc nhở rằng có thể có sự hợp tác có giá trị giữa học viện và ngành công nghiệp bất chấp những trở ngại. Sẽ còn nhiều điều hơn nữa trong lĩnh vực nghiên cứu tim mạch chuyển hóa; chúng ta có thể dự đoán được điều này", họ nói thêm.

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/dual-sgl1-2-inhibitor-protects-against-mi-and-stroke-2025a1000514>

## Thuốc DOAC có an toàn sau khi xuất huyết não không?

Một thử nghiệm mới cho thấy thuốc chống đông máu trực tiếp đường uống (DOAC) có thể làm giảm 95% nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ ở những người sống sót sau xuất huyết não (ICH) bị rung nhĩ nhưng lại làm tăng nguy cơ ICH tái phát gần 11 lần.

- Thử nghiệm giai đoạn 3, ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm (PRESTIGE-AF) này đã tuyển chọn 319 người tham gia tại 75 bệnh viện ở sáu quốc gia tại Châu Âu từ năm 2019 đến năm 2023.
- Bệnh nhân (tuổi trung bình là 79; 35% là nữ) bị ICH tự phát, rung nhĩ, có chỉ định dùng thuốc chống đông và điểm thang Rankin đã sửa đổi  $\leq 4$  được chỉ định ngẫu nhiên để dùng DOAC (n = 158) hoặc không dùng thuốc chống đông (n = 161).
- Các điểm cuối chính là đột quỵ thiếu máu cục bộ đầu tiên và ICH tái phát đầu tiên, với thời gian theo dõi trung bình là 1,4 năm.
- Các điểm cuối thứ cấp bao gồm tất cả các trường hợp đột quỵ, thuyên tắc hệ thống, các biến cố tim mạch bất lợi lớn, tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân và lợi ích lâm sàng ròng. Các điểm cuối an toàn thứ cấp là xuất huyết nội sọ và các biến cố chảy máu lớn.

So với việc không dùng thuốc chống đông, điều trị DOAC làm giảm đáng kể tỷ lệ đột quỵ thiếu máu cục bộ đầu tiên (tỷ lệ nguy cơ [HR], 0,05;  $P < .0001$ ).

Nguy cơ ICH tái phát cao hơn đáng kể khi dùng DOAC (HR, 10,89; 90% CI, 1,95-60,72) so với khi không dùng thuốc chống đông.

Các tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở 44% bệnh nhân trong nhóm DOAC so với 55% bệnh nhân trong nhóm không dùng thuốc chống đông, với tỷ lệ tử vong lần lượt là 10% so với 13%.

Mặc dù tỷ lệ tử vong thấp hơn ở nhóm DOAC, chảy máu nội sọ (6,25 so với 0,82 trên 100 bệnh nhân-năm) và chảy máu nghiêm trọng (8,75 so với 2,05 trên 100 bệnh nhân-năm) xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm DOAC so với nhóm không dùng thuốc chống đông.

"Điều trị bằng DOAC làm giảm đáng kể nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ nhưng cũng làm tăng nguy cơ xuất huyết não tái phát và các loại chảy máu lớn khác. Để cải thiện hơn nữa việc phòng ngừa đột quỵ ở những bệnh nhân dễ bị tổn thương này, cần có thêm bằng chứng từ các thử nghiệm đang diễn ra và phân tích tổng hợp COCROACH về dữ liệu ngẫu nhiên, cũng như đánh giá các phương pháp thay thế y tế hoặc cơ học an toàn hơn cho những bệnh nhân được chọn", các tác giả viết.

Nghiên cứu được dẫn đầu bởi Roland Veltkamp, MD, Imperial College London, London, Vương quốc Anh. Nghiên cứu được công bố trực tuyến vào ngày 26 tháng 2 trên *The Lancet*.

Nghiên cứu bị hạn chế bởi số lượng ít các biến cố kết cục chính và thời gian theo dõi ngắn, dẫn đến CI rộng. Thiết kế nhãn mở có thể đã ảnh hưởng đến kết quả. Khả năng khái quát hóa các phát hiện của nghiên cứu bị hạn chế do phụ nữ không được đại diện đầy đủ và loại trừ những bệnh nhân bị khuyết tật nặng. Ngoài ra, quy mô mẫu nhỏ đã ngăn cản việc phân tích các hiệu ứng khác biệt giữa các loại DOAC khác nhau. Nghiên cứu không đủ sức mạnh để đánh giá các điểm cuối thứ cấp. Hơn nữa, sự thay đổi trong phân loại ICH và số lượng ít các biến cố đã hạn chế các phân tích nhóm phụ.

Nguồn: <https://www.medscape.com/viewarticle/are-blood-thinners-safe-after-brain-haemorrhage-2025a10006d0>