

THUỐC KHÁNG ĐÔNG MỚI TRONG PHÒNG NGỪA ĐỘT QUY

Nguyễn Bá Thắng

Đột quy là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ ba ở hầu hết các nước trên thế giới. Cụ thể theo thống kê, nó chịu trách nhiệm cho khoảng 10% tổng số tử vong. Trong đột quy thiếu máu não, rung nhĩ không do bệnh van tim là nhóm căn nguyên quan trọng, là nguyên nhân của khoảng 15% số trường hợp đột quy thiếu máu não, chiếm hơn 50% tổng số đột quy do lấp mạch từ tim. Đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ có tỉ lệ tử vong gấp đôi so với bệnh nhân không rung nhĩ, và nếu sống sót thì có tỉ lệ tàn phế cao hơn, đồng thời tỉ lệ tái phát cũng cao hơn.

Để phòng ngừa đột quy liên quan đến rung nhĩ, thuốc kháng đông uống là phương pháp điều trị đã được chứng minh qua nhiều công trình nghiên cứu, tính chung có thể giúp giảm được 62% nguy cơ tương đối của biến cố đột quy, giảm 26% nguy cơ tương đối của tử vong do mọi nguyên nhân. Vai trò của thuốc kháng đông đã được chứng minh cho cả phòng ngừa tiên phát lẫn thứ phát đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ. Việc chỉ định thuốc kháng đông uống được thực hiện dựa vào nguy cơ đột quy đánh giá bằng thang điểm CHADS₂, hoặc thang điểm CHA₂DS₂-VASc, trong đó CHA₂DS₂-VASc là thang điểm cải tiến từ CHADS₂ để tăng độ chính xác tiên đoán nguy cơ và hiện được ưu tiên sử dụng hơn.

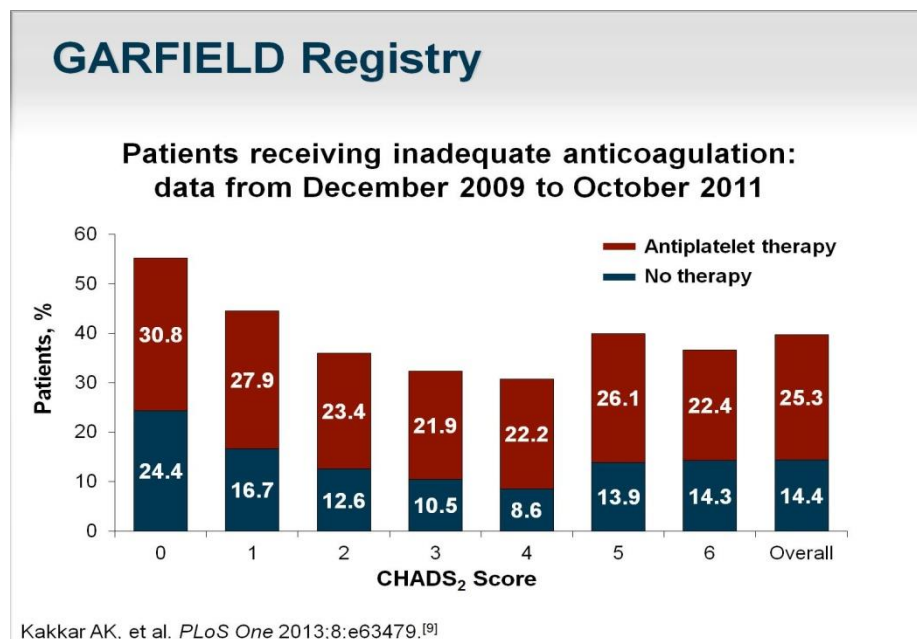
Thang điểm CHADS ₂	Điểm
Congestive heart failure (suy tim)	1
Hypertension (tăng huyết áp)	1
Age ≥75 yrs (tuổi ≥ 75)	1
Diabetes mellitus (Đái Tháo đường)	1
Stroke/transient ischaemic attack (Đột quy/con thiếu máu não thoáng qua)	2

Thang điểm CHA ₂ DS ₂ -VASc	Điểm
Congestive heart failure/ left ventricular dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75 yrs	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/transient ischaemic attack/TE	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	1
Age 65–74 yrs	1
Sex category (i.e. female gender)	1

Ngoài ra, việc chỉ định kháng đông còn được xem xét dựa trên nguy cơ biến chứng xuất huyết có thể xảy ra, đánh giá bằng thang điểm HAS-BLED

HAS-BLED	Score
Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg)	1
Abnormal renal and liver function* (1 point each)	1 or 2
Stroke	1
Bleeding tendency/predisposition*	1
Labile INRs (if on warfarin)*	1
Elderly (eg, age >65 y)	1
Drugs or alcohol (1 point each)*	1 or 2
Maximum score	9

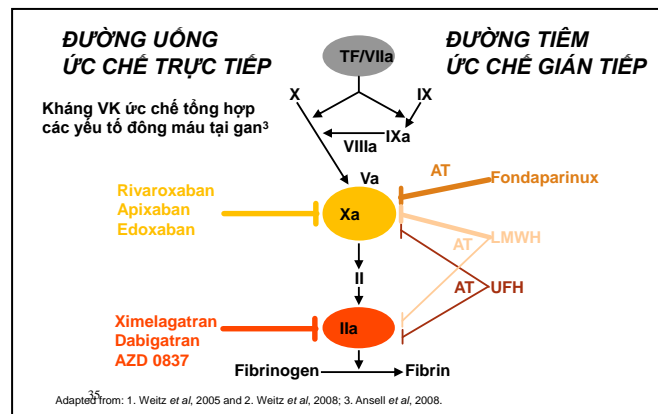
Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch và Hội Đột quy Hoa Kỳ, cũng như Hội Tim mạch Châu Âu, nếu điểm CHA₂DS₂-VASc từ 2 trở lên thì có chỉ định dùng kháng đông uống. Thuốc kháng đông kinh điển được sử dụng là thuốc đối kháng vitamin K (VKA – vitamin K antagonist), tức warfarin, hoặc phổ biến ở Việt Nam là acenocoumadin. Việc sử dụng thuốc kháng đông uống lâu dài gặp nhiều khó khăn trên thực tế, do đòi hỏi phải xét nghiệm máu định kỳ để đảm bảo INR luôn ở trong khoảng cửa sổ điều trị, từ 2.0 đến 3.0. Để đảm bảo INR trong cửa sổ điều trị như vậy, ngoài việc theo dõi INR thường xuyên thì cũng phải điều chỉnh liều thường xuyên, trong khi các thuốc kháng vitamin K lại có đáp ứng khó dự đoán, có khởi phát và chấm dứt tác dụng chậm, có nhiều tương tác với thức ăn và các thuốc khác. Chính vì vậy, tỉ lệ bệnh nhân được điều trị bằng kháng đông uống thực sự khá thấp tính trên tổng số những người có rung nhĩ lẽ ra phải được sử dụng, chỉ vào khoảng 35 đến 65%. Tỉ lệ bệnh nhân không được sử dụng kháng đông hiện diện ở mọi điểm số CHADS₂, kể cả các điểm số cao, theo nghiên cứu Kakkar và cộng sự.



Hình 1: Tỉ lệ bệnh nhân rung nhĩ chỉ được dùng chống tiểu cầu hoặc không điều trị gì

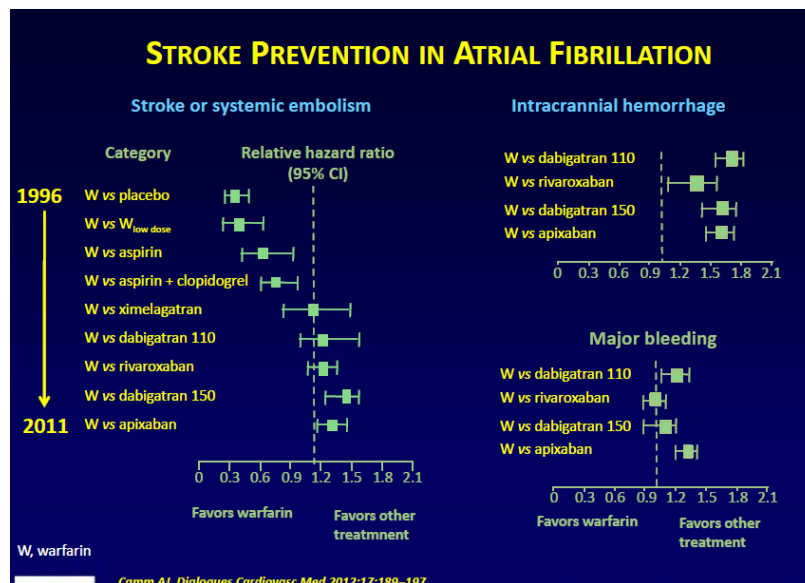
Hơn nữa, ngay ở những bệnh nhân được dùng kháng đông, thì thời gian bệnh nhân có INR nằm trong cửa sổ điều trị cũng không cao, tức là nhiều bệnh nhân vẫn không được bảo vệ đầy đủ dù đang dùng thuốc kháng đông.

Để nâng cao tỉ lệ điều trị kháng đông và đảm bảo tỉ lệ bảo vệ, các thuốc kháng đông mới ra đời với các đặc tính rất thuận lợi, gồm liều dùng cố định, không cần phải theo dõi thường quy, có đặc tính dược động học dự đoán được, với khởi đầu và chấm dứt tác dụng nhanh, ít tương tác thuốc và không tương tác với thức ăn. Các thuốc kháng đông mới hiện có gồm một chất ức chế trực tiếp thrombin là dabigatran, và hai chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa là rivaroxaban và apixaban. Hai trong ba thuốc này đã hiện diện chính thức tại Việt Nam, là rivaroxaban và dabigatran.



Hình 2: Vị trí tác động của các thuốc kháng đông

Các thuốc kháng đông mới đã được chuẩn thuận cho điều trị một số tình trạng bệnh lý, trong đó có dự phòng đột quỵ cho bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh van tim.

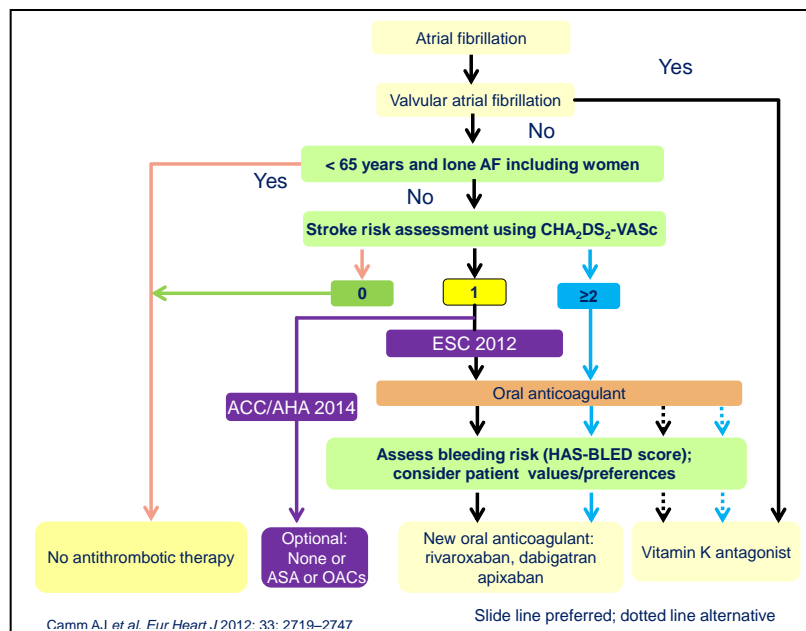


Hình 3: Hiệu quả dự phòng đột quỵ và thuyên tắc hệ thống cùng đặc tính an toàn của các thuốc kháng đông mới qua các thử nghiệm ngẫu nhiên, so sánh với warfarin.

Như vậy các thuốc kháng đông mới đã được chứng minh hiệu quả tương đương hoặc hơn kháng vitamin K trong phòng ngừa đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ, đồng thời an toàn hơn ở các tiêu chí chảy máu nặng hoặc chảy máu nội sọ.

Đặc biệt ở các bệnh nhân châu Á, các phân tích cho thấy khi dùng kháng đông uống, thời gian có INR trong ngưỡng điều trị ở nhóm bệnh nhân này thấp hơn so với nhóm bệnh nhân ngoài châu Á (54,5% so với 66,2%), tỉ lệ biến cố lấp mạch cao hơn (3,06%/năm so với 1,48%/năm) trong khi biến chứng xuất huyết nặng cũng cao hơn (3,82%/năm so với 3,53%/năm). Khi dùng kháng đông mới, mức giảm đột quy hoặc thuyên tắc hệ thống đạt được cao hơn so với người ngoài châu Á (HR = 0,45 so với 0,72 của nhóm ngoài châu Á – với dabigatran 150 mg x2), đồng thời nguy cơ chảy máu nặng so với warfarin giảm đáng kể (HR=0,57, so với 1,0 ở nhóm bệnh nhân ngoài châu Á, liều dabigatran 150mg x2).

Với những đặc tính như vậy, các thuốc kháng đông mới đã được khuyến cáo sử dụng trong phòng ngừa đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ ở nhiều quốc gia, điển hình như trong hướng dẫn của Hiệp hội Tim Hoa Kỳ/Trường môn Tim Hoa Kỳ 2014, Hiệp hội Tim Châu Âu 2012.



Hình 4: Hướng dẫn chỉ định thuốc kháng đông theo ACC/AHA 2014 và ESC 2012

Kết luận: Rung nhĩ là một căn nguyên quan trọng của đột quy, gắn với tử vong cao hơn, tàn phế nhiều hơn, và tái phát nhiều hơn. Kháng đông uống là trị

liệu dự phòng đã được chứng minh, nhưng tỉ lệ thực tế được điều trị không cao, do nhiều hạn chế, khó khăn trong sử dụng, theo dõi, chỉnh liều, tương tác thuốc, và biến chứng gặp phải khi sử dụng thuốc kháng đông uống kinh điển là chất đối kháng vitamin K. Thuốc kháng đông mới gồm thuốc ức chế trực tiếp thrombin (dabigatran) và thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa (rivaroxaban và apixaban) có nhiều lợi điểm như dễ sử dụng, liều cố định, không phải theo dõi cận lâm sàng thường quy, dược động học ổn định. Quan trọng nhất là các thuốc kháng đông mới, trong đó rivaroxaban và dabigatran đã có mặt chính thức tại Việt Nam, đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng có hiệu quả bảo vệ tốt và an toàn hơn so với kháng vitamin K. Cả hiệu quả và độ an toàn đều tốt hơn ở người châu Á so với người ngoài châu Á. Như vậy một tương lai tươi sáng hơn đang đến với các bệnh nhân rung nhĩ và đột quy.

Tài liệu tham khảo

1. Camm AJ *et al.* *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747
2. Wong KS *et al.* *Stroke* 2014; doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002968
3. Hori M, *et al.* Presented at the 2nd Asia Pacific Stroke Conference in Tokyo, Japan. September 2012.
4. Perzborn *et al.* 2005; Kubitza *et al.* 2005; 2006; 2007; Roehrig *et al.*, 2005
5. Lip G *et al.* *Chest* 2010;137:263-72;
6. Lip G *et al.* *Stroke* 2010; 41:2731–8;
7. Camm J *et al.* *Eur Heart J* 2010; 31:2369–429;
8. Hart RG *et al.* *Ann Intern Med* 2007;146:857–67