

Nguy cơ xuất huyết của phác đồ kháng tiểu cầu kép chứa ticagrelor trong điều trị hội chứng mạch vành cấp: Phân tích từ dữ liệu đời thực trong chương trình giám sát hậu mại về an toàn thuốc

Nguyễn Vĩnh Nam¹, Lương Anh Tùng², Phạm Nguyễn Vinh³, Đỗ Quang Huân⁴, Phạm Đức Đạt⁵, Lê Cao Phương Duy⁶, Phạm Mạnh Hùng⁷, Hà Mai Hường⁸, Nguyễn Đỗ Anh⁹, Nguyễn Hoàng Anh², Vũ Đình Hòa²

Bộ môn Quản lý và Kinh tế Dược, Trường Đại học Dược Hà Nội¹

Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội²

Bệnh viện Tim Tâm Đức³

Viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh⁴

Bệnh viện Nhân dân 115⁵

Bệnh viện Nguyễn Tri Phương⁶

Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai⁷

Bệnh viện Tim Hà Nội⁸

Bệnh viện Nhân Dân Gia Định⁹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong thực hành lâm sàng, các biến cố xuất huyết liên quan đến ticagrelor được coi là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến cân bằng lợi ích - nguy cơ của thuốc. Tuy nhiên, tổng quan y văn của chúng tôi cho thấy chưa có nghiên cứu nào khảo sát nguy cơ xuất huyết của ticagrelor trong điều trị thực tế hội chứng mạch vành cấp tại Việt Nam.

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ lưu hành biến cố và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết ở người bệnh hội chứng mạch vành cấp điều trị bằng ticagrelor tại Việt Nam.

Phương pháp: 608 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được điều trị với ticagrelor được đưa vào theo dõi trong thời gian tối đa 12 tháng. Nhóm nghiên cứu sẽ đánh giá thông tin về biến cố xuất huyết và các yếu tố liên quan thu thập được trong mỗi lần tái khám của bệnh nhân được thực hiện 3 tháng/lần.

Kết quả: Trong 608 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 66 (10,9%) bệnh nhân xuất hiện biến cố xuất huyết, 54 (8,9%) bệnh nhân gặp biến cố xuất huyết có thể liên quan đến ticagrelor, 23 (3,8%) bệnh nhân gặp xuất huyết dẫn đến ngừng hoặc thay đổi phác đồ và 01 (0,3%) trường hợp xuất huyết dẫn tới nhập viện. Không ghi nhận trường hợp nào gặp xuất huyết đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong, hoặc để lại di chứng vĩnh viễn cho người bệnh. Nguy cơ xuất huyết của các bệnh nhân mới sử dụng ticagrelor cao hơn các bệnh nhân đã sử dụng (OR = 9,4. 95%CI, 2,99-29,58. p<0,01).

Kết luận: Trong quần thể người bệnh hội chứng mạch vành cấp tại Việt Nam, tỷ lệ xuất hiện biến cố xuất huyết khi điều trị với ticagrelor thấp hơn so với các ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng. Thấy thuốc lâm sàng cần quan tâm giám sát chặt chẽ bệnh nhân ở giai đoạn đầu dùng thuốc để giảm thiểu tối đa tác dụng bất lợi của thuốc.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với người bệnh hội chứng mạch vành cấp, dự phòng nguy cơ tim mạch bằng liệu pháp kháng tiểu cầu kép (phối hợp aspirin với một thuốc ức chế thụ thể P2Y12) đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ gặp biến cố thiếu máu cục bộ và tử vong. Trong các thuốc ức chế thụ thể P2Y12 hiện nay, ticagrelor được nhiều hướng dẫn điều trị khuyến cáo do tác dụng ức chế P2Y12 nhanh, mạnh và ổn định (1). Theo kết quả của các thử nghiệm lâm sàng (TNLS) quan trọng của thuốc (PLATO, PEGASUS-TIMI, PHILO và SOCRATES), ticagrelor làm giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ tử vong do nguyên nhân mạch máu cũng như tỷ lệ nhồi máu cơ tim và đột quỵ trên người bệnh hội chứng mạch vành cấp cũng như bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim (2-4). Tuy nhiên, bên cạnh lợi ích điều trị, đã ghi nhận một số tác dụng không mong muốn cần lưu ý khi sử dụng ticagrelor, đặc biệt là nguy cơ xuất huyết. Theo thống kê của nghiên cứu PLATO, 16,1% người bệnh điều trị bằng ticagrelor có ghi nhận xuất huyết, 11,6% ghi nhận các xuất huyết nghiêm trọng và 7,8% đã phải ngừng ticagrelor khi xuất hiện xuất huyết (2).

Tại Việt Nam, ticagrelor được cấp số đăng ký lưu hành và đưa vào sử dụng trong điều trị từ năm 2013. Tuy nhiên, tổng quan y văn của chúng tôi cho thấy chưa có nghiên cứu nào khảo sát nguy cơ xuất huyết của ticagrelor trong điều trị thực tế hội chứng mạch vành cấp tại Việt Nam. Năm 2015, một chương trình giám sát hậu mại theo dõi tính an toàn của ticagrelor trong điều trị hội chứng mạch vành cấp đã được triển khai tại 7 bệnh viện tại Việt Nam. Trong giám sát này, thông tin về biến cố xuất huyết và các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất huyết đã được ghi nhận thường quy. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu khảo sát tỷ lệ lưu hành biến cố và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết ở người bệnh hội chứng mạch vành cấp điều trị bằng ticagrelor tại Việt Nam.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng được chọn vào nghiên cứu chỉ khi đáp ứng tất cả các tiêu chí sau:

- Được chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp.
- Bắt đầu điều trị ticagrelor với liều nạp 180 mg, hoặc đang điều trị duy trì 90 mg 2 lần/ngày kết hợp aspirin liều duy trì 75 mg - 100 mg tại một trong các bệnh viện tham gia nghiên cứu.
- Chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ, tiến cứu, không đối chứng.

Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu bắt đầu thu dung người bệnh từ tháng 05/2015 đến hết tháng 11/2016, theo dõi và ghi nhận AE bắt đầu từ tháng 05/2015 đến hết tháng 11/2017.

Nguồn dữ liệu và phương pháp thu thập dữ liệu

Các đối tượng đủ tiêu chuẩn vào đoàn hệ nghiên cứu sẽ được theo dõi tối đa trong 12 tháng. Trong thời gian này, bệnh nhân được thăm khám định kỳ mỗi 03 tháng. Tại các lần thăm khám, nghiên cứu viên là bác sĩ điều trị trực tiếp sẽ thu thập dữ liệu cho nghiên cứu dựa trên phiếu ghi nhận thông tin được thiết kế sẵn. Như vậy trong nghiên cứu này, mỗi bệnh nhân có tối đa 05 lần được thu thập dữ liệu.

Tại lần thăm khám đầu tiên, các thông tin về nhân khẩu học, chẩn đoán, bệnh mắc kèm, thuốc dùng đồng thời, tiền sử y khoa và yếu tố khác có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết sẽ được thu thập. Tại các lần khám theo dõi, thông tin về sự xuất hiện biến cố xuất huyết bao gồm tần suất, mức độ nặng, mối quan hệ nhân quả với ticagrelor theo quan điểm nghiên cứu viên, cách xử trí và kết cục do biến cố gây ra sẽ được thu thập. Để đảm bảo thông tin thu thập được đầy đủ, chính xác và bổ sung kịp thời các thông tin bỏ sót, dữ liệu sẽ được tổng hợp hàng tuần tại các bệnh viện nghiên cứu. Các thông tin này sau đó sẽ được

cập nhật vào cơ sở dữ liệu của nghiên cứu.

Phân tích thống kê

Đối với mục tiêu 01, chỉ tiêu nghiên cứu chính gồm: tỷ lệ người bệnh gặp biến cố xuất huyết, xuất huyết có thể liên quan đến ticagrelor, xuất huyết ở mức độ nặng và xuất huyết dẫn tới ngừng ticagrelor hoặc đổi phác đồ điều trị. Các chỉ tiêu nghiên cứu này sẽ được trình bày dưới dạng tỷ lệ % với tử số là số lượng người bệnh gặp các loại biến cố liệt kê ở trên và mẫu số là tổng số người bệnh thu dung trong nghiên cứu.

Đối với mục tiêu 02, các yếu tố ảnh hưởng tới nguy cơ xuất hiện xuất huyết ở người bệnh mạch vành cấp điều trị bằng ticagrelor sẽ được phân tích trong mô hình hồi quy logistic đa biến. Các yếu tố

ảnh hưởng đưa vào phân tích đơn/đa biến được lựa chọn tương tự theo mô tả của Berger và cộng sự về nguy cơ xuất huyết khi sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu kép (S). Mối liên quan giữa các yếu tố và sự xuất hiện biến cố xuất huyết sẽ được trình bày thông qua tỷ số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95%. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Toàn bộ dữ liệu được nhập trực tiếp bằng phần mềm Microsoft Excel 2013 và xử lý bằng phần mềm R phiên bản 3.5.1.

KẾT QUẢ

Đặc điểm người bệnh tham gia nghiên cứu

Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh tham gia nghiên cứu

Tổng số người bệnh tham gia nghiên cứu (số lượng)	608	
Tuổi (trung bình, ± độ lệch chuẩn)	64,4	(±11,7)
Nam giới	413	(67,9)
Đặc điểm sử dụng ticagrelor tại thời điểm thu dung (số lượng, %)		
Mới sử dụng ticagrelor	488	(80,3)
Đã sử dụng ticagrelor trước đó	90	(14,8)
Không có thông tin	30	(4,9)
Bệnh và các yếu tố nguy cơ tim mạch (số lượng, %)		
Tiền sử bệnh mạch vành	124	(20,4)
Tiền sử nhồi máu cơ tim	97	(16,0)
Tiền sử đột quỵ	19	(3,1)
Suy tim	147	(24,2)
Rối loạn nhịp tim	12	(2,0)
Tăng huyết áp	454	(74,7)
Bệnh mạch máu ngoại vi	14	(2,3)
Bệnh và yếu tố nguy cơ khác (số lượng, %)		
Đái tháo đường	196	(32,2)
Rối loạn lipid máu	457	(75,2)
Bệnh gan	2	(0,3)
Bệnh thận	62	(10,2)
Thiếu máu	5	(0,8)
Hút thuốc	274	(45,1)

Tiền sử phẫu thuật	0	(0,0)
Thuốc dùng đồng thời có nguy cơ gây xuất huyết		
Corticosteroid	9	(1,5)
NSAID	6	(1,0)
Thuốc chống đông đường uống	1	(0,2)

Tổng cộng có 608 đối tượng đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình các đối tượng là 64,4. 67,9% đối tượng là nam giới. Về đặc điểm sử dụng ticagrelor tại thời điểm thu dung, nghiên cứu ghi nhận được 80,3% đối tượng nghiên cứu mới được sử dụng ticagrelor tại thời điểm thu dung. Về bệnh và các yếu tố nguy cơ tim mạch mắc kèm có thể ảnh hưởng tới nguy cơ xuất huyết trên đối tượng nghiên cứu, kết quả nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ phổ biến bao gồm tăng huyết áp (74,7%), suy tim (24,2%) và tiền sử bệnh mạch vành (20,4%). Các yếu tố nguy

cơ ngoài tim mạch khác phổ biến gồm có rối loạn lipid máu (75,2%), hút thuốc (45,1%) và đái tháo đường (32,2%). Rất ít thuốc có nguy cơ gây xuất huyết dùng đồng thời với ticagrelor (1,5% bệnh nhân có dùng corticosteroid, 1,0% bệnh nhân có dùng NSAID và 0,2% dùng các thuốc chống đông đường uống).

Thông tin chung về tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện xuất huyết

Thông tin về số lượng và tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố xuất huyết trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Số lượng và tỷ lệ người bệnh gặp biến cố xuất huyết

	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu	608	100,0
Tổng số trường hợp xuất huyết	66	10,9
Xuất huyết có thể liên quan đến ticagrelor	54	8,9
Xuất huyết dẫn tới ngừng hoặc đổi phác đồ	23	3,8
Xuất huyết dẫn tới nhập viện hoặc cần can thiệp y khoa	1	0,3
Xuất huyết để lại di chứng vĩnh viễn	0	0,0
Xuất huyết đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong	0	0,0

Trong số 608 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 66 người bệnh (10,9%) xuất hiện biến cố xuất huyết trong 01 năm theo dõi. 54 người bệnh (8,9%) trong mẫu nghiên cứu ghi nhận xuất huyết có thể liên quan đến ticagrelor, 23 người bệnh xuất hiện xuất huyết dẫn tới ngừng hoặc thay đổi phác đồ (3,8%), 01 trường hợp (0,3%) xuất huyết dẫn tới nhập viện. Trong thời gian nghiên cứu, không ghi nhận trường hợp nào gặp các xuất huyết đe dọa tính mạng, hoặc gây tử vong hoặc để lại các di

chứng vĩnh viễn (như liệt một phần hoặc toàn thân do xuất huyết não).

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới nguy cơ xuất hiện xuất huyết của người sử dụng ticagrelor

Liên quan giữa biến cố xuất huyết và một số yếu tố ảnh hưởng (lựa chọn tương tự mô hình trong nghiên cứu của Berger) được trình bày trong bảng 3.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ xuất huyết của những người mới sử dụng ticagrelor cao hơn những người đã sử dụng (OR* = 9,4. 95%CI, 2,99-

29,58. $p < 0,01$). Trong khi đó, nguy cơ xuất huyết của những người sử dụng các thuốc có nguy cơ gây xuất huyết như thuốc chống đông đường uống, NSAID và corticosteroid tại thời điểm thu dung gấp nguy cơ xuất huyết thấp hơn ($OR^* = 0,34$. 95%CI, 0,03-0,35. $p < 0,01$).

Bảng 3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới xuất hiện AE xuất huyết

	OR trước hiệu chỉnh (95%CI)		OR sau hiệu chỉnh (95%CI)		P
Tuổi > 75	0,8	(0,26-2,48)	0,51	(0,13-2,01)	0,334
Giới tính nữ	0,99	(0,39-2,49)	0,83	(0,23-3,03)	0,778
Hút thuốc	0,92	(0,4-2,08)	1,11	(0,34-3,75)	0,851
Mới sử dụng ticagrelor	2,45	(0,94-6,39)	9,41	(2,99-29,58)	<0,01
Tiền sử nhồi máu cơ tim	2,58	(0,98-6,81)	2,37	(0,75-7,52)	0,144
Tiền sử đột quỵ	1,43	(0,16-12,76)	1,25	(0,09-16,62)	0,865
Suy tim	1,04	(0,43-2,54)	1,19	(0,41-3,43)	0,751
Đái tháo đường	1,07	(0,44-2,61)	1,48	(0,49-4,44)	0,486
Bệnh thận	1,87	(0,49-7,12)	3,95	(0,72-21,71)	0,114
Thiếu máu	0	(0, Inf)	0	(0, Inf)	0,992
Dùng thuốc có nguy cơ gây xuất huyết tại thời điểm thu dung ^a	0,34	(0,12-0,94)	0,34	(0,03-0,35)	<0,01

^aCác thuốc có nguy cơ gây xuất huyết bao gồm NSAID, corticosteroid và thuốc chống đông đường uống.

BÀN LUẬN

Với ticagrelor nói riêng và các thuốc chống kết tập tiểu cầu nói chung, xuất huyết là phản ứng có hại được quan tâm đặc biệt. Trong các TNLS quan trọng của ticagrelor như PLATO, PEGASUS-TIMI, SOCRATES hay PHILO, biến cố xuất huyết đều là tiêu chí đánh giá chính về an toàn của thuốc (2, 3, 6). Bên cạnh các TNLS, nhiều nghiên cứu quan sát đã được triển khai tập trung vào chủ đề này như nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu của Hansson tại Thụy Điển đánh giá nguy cơ gây biến chứng xuất huyết của ticagrelor trong phẫu thuật bắc cầu chủ mạch vành (8). Trong bối cảnh đó, việc thực hiện nghiên cứu khảo sát nguy cơ xuất huyết trên quần

thể người bệnh mạch vành điều trị bằng ticagrelor tại Việt Nam là rất quan trọng cho các quyết định về lâm sàng và quản lý.

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tần suất và mức độ nghiêm trọng của biến cố xuất huyết trên quần thể nghiên cứu thấp hơn so với kết quả từ các TNLS của ticagrelor như PLATO, PHILO hay PEGASUS-TIMI. Cụ thể, trong 01 năm theo dõi người bệnh mạch vành cấp điều trị bằng ticagrelor, nghiên cứu chỉ ghi nhận 10,1 % gặp biến cố xuất huyết, thấp hơn so với nghiên cứu PLATO (16,1%) và nghiên cứu PHILO (23,8%) (2, 4, 9). Tương tự, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng trong nghiên cứu (0,3%) cũng thấp hơn trong hai

nghiên cứu trên (11,6% trong nghiên cứu PLATO và 10,3% trong nghiên cứu PHILO). Cuối cùng, nghiên cứu này không quan sát thấy trường hợp xuất huyết nào dẫn tới tử vong, gây đe dọa tính mạng hoặc thương tật vĩnh viễn. Trong khi đó, ở các TNLS, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng (xuất huyết tử vong hoặc xuất huyết nội sọ) dao động từ 0,5% (nghiên cứu PLATO) tới 0,63% (nghiên cứu PEGASUS-TIMI).

So với kết quả của các nghiên cứu quan sát khác được thực hiện tại Đài Loan hay Hà Lan, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có những tương đồng nhất định. Ví dụ, tỷ lệ lưu hành biến cố xuất huyết dẫn tới ngừng thuốc trong nghiên cứu này (3,8%) và nghiên cứu của Chen (3,7%) gần bằng nhau, hoặc tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng trong nghiên cứu này và nghiên cứu của Bergmeijer đều ghi nhận rất thấp (<1%) (8, 9). Việc tỷ lệ xuất huyết ghi nhận trong nghiên cứu này thấp hơn các TNLS nhưng lại tương tự các nghiên cứu quan sát có thể được giải thích bởi hai nguyên nhân. Thứ nhất, với thiết kế nghiên cứu can thiệp và quy trình thu thập thông tin quy định trong đề cương nghiên cứu, việc theo dõi an toàn trong TNLS thường chặt chẽ hơn so với các nghiên cứu quan sát. Do đó, trong các TNLS, các vấn đề an toàn sẽ được phát hiện, ghi nhận và tổng hợp thông tin đầy đủ hơn. Thứ hai, nghiên cứu này được triển khai trong bối cảnh đã có các thông tin về nguy cơ xuất huyết liên quan tới ticagrelor (2-4, 8, 9). Do đó, các bác sĩ tim mạch có thể có xu hướng chỉ định ticagrelor cho người bệnh nguy cơ nền xuất huyết thấp. Có thể thấy rằng, tại thời điểm thu dung trong nghiên cứu này, tỷ lệ người bệnh sử dụng các thuốc có nguy cơ gây xuất huyết như thuốc chống đông đường uống (0,2%), NSAID (1,0%) và corticosteroid (1,5%) rất thấp.

Mặc dù không dẫn đến các kết cục tử vong hay đe dọa tính mạng, nguy cơ xuất huyết gây ra do ticagrelor quan sát được trong nghiên cứu này vẫn

gợi ý một số khía cạnh lâm sàng quan trọng. Theo kết quả nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định tạm ngừng sử dụng ticagrelor hoặc chuyển đổi phác đồ kháng kết tập tiểu cầu (ticagrelor sang clopidogrel) do biến cố xuất huyết là 3,7% (tương tự như nghiên cứu của Chen và TNLS PLATO). Trong các nghiên cứu trước đây, bối cảnh sử dụng thuốc này đã được chứng minh là nguyên nhân dẫn tới hiệu quả dự phòng kém của các thuốc kháng kết tập tiểu cầu. Cụ thể, theo tổng quan hệ thống và phân tích gộp của D'Ascenzo, tạm ngừng hoặc chuyển đổi sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu trong vòng 01 năm sau can thiệp mạch vành qua da làm tăng nguy cơ xuất hiện các huyết khối trong stent và biến cố tim mạch của người bệnh mạch vành cấp (10). Do vậy, việc xuất hiện các biến cố xuất huyết ở mức độ trung bình đến nặng không chỉ là yếu tố nguy cơ trực tiếp tới người bệnh mà còn ảnh hưởng gián tiếp tới hiệu quả điều trị chung của ticagrelor.

Một phát hiện khác trong nghiên cứu này là sự liên quan của các yếu tố ảnh hưởng tới nguy cơ xuất hiện biến cố xuất huyết trên người bệnh sử dụng ticagrelor. Theo kết quả phân tích, sử dụng ticagrelor lần đầu tại thời điểm thu dung là yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện xuất huyết. Điều này có thể giải thích như sau: Đối với ticagrelor nói riêng và các thuốc dự phòng nguy cơ tim mạch nói chung, bác sĩ chỉ chỉ định thuốc lâu dài trong trường hợp bệnh nhân dung nạp thuốc tốt và/hoặc không có điều trị thay thế. Do đó, nguy cơ mới mắc xuất huyết trên các bệnh nhân mới sử dụng sẽ cao hơn so với các bệnh nhân đã sử dụng ticagrelor ổn định trong một thời gian. Trong thực hành lâm sàng, điều này mang ý nghĩa rằng việc giám sát biến cố xuất huyết cần được quan tâm hơn đối với các bệnh nhân khởi trị ticagrelor nhằm góp phần làm giảm nguy cơ xảy ra các biến cố xuất huyết nặng trên người bệnh được chỉ định thuốc.

Trong khi đó, theo kết quả nghiên cứu, sử dụng

các thuốc có nguy cơ gây xuất huyết tại thời điểm thu dung lại là yếu tố làm giảm nguy cơ xuất hiện biến cố xuất huyết trên người bệnh sử dụng ticagrelor. Mặc dù đây là yếu tố nguy cơ trong một số nghiên cứu trước đây, nghiên cứu này lại chỉ ra rằng đây là yếu tố bảo vệ người bệnh khỏi nguy cơ xuất huyết (5). Điều này có thể giải thích rằng các bác sĩ lâm sàng có thể có sự giám sát chặt hơn đối với bệnh nhân có các nguy cơ xuất huyết đã biết, dẫn đến làm giảm nguy cơ xuất huyết trên bệnh nhân. Tuy nhiên, nghiên cứu này không có các dữ liệu sâu hơn để phân tích lý do trên. Do đó, các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thông tin thu thập chi tiết hơn cần được triển khai để làm rõ hơn về vấn đề này.

Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu dựa trên một giám sát an toàn đầu tiên trên quy mô rộng tại Việt Nam (thu dung 608 người bệnh trên 7 bệnh viện) ở Việt Nam. Năng lực chuyên môn cao của thầy thuốc tại các bệnh viện nghiên cứu có thể giúp nâng cao chất lượng thu thập dữ liệu. Thứ hai, nghiên cứu được thiết kế đoàn hệ, tiến cứu với số lần thu thập thông tin trong nghiên cứu lớn (5 lần trong 1 năm), tương đương như trong TNLS PLATO sẽ giúp hạn chế sai số nhớ lại của người bệnh. Thứ ba, nghiên cứu mang tính quan sát, không can thiệp sẽ giúp phản ánh thực tế hơn tình hình theo dõi an toàn của ticagrelor trong thực hành, qua đó các can thiệp để xuất từ nghiên cứu sẽ có tính khả thi hơn.

Bên cạnh đó, nghiên cứu này còn tồn tại một số hạn chế. Việc phát hiện và ghi nhận thông tin về xuất

huyết không dựa trên quy trình như trong TNLS. Do đó, việc ước lượng nguy cơ xuất huyết có thể thấp hơn thực tế do bác sĩ nghiên cứu và người bệnh bỏ sót các trường hợp theo kinh nghiệm bản thân là không quan trọng. Thêm vào đó, nghiên cứu này dựa trên phân tích hậu nghiệm (post-hoc analysis) các kết quả có sẵn của một giám sát an toàn đã triển khai. Do đó, một số dữ liệu sẽ không tối ưu với các chiến lược phân tích. Ví dụ, dữ liệu mô tả xuất huyết trong nghiên cứu này không đủ để chúng tôi đánh giá mức độ xuất huyết theo các tiêu chí quốc tế như TIMI hay GUSTO. Tuy nhiên, theo quan điểm của chúng tôi, hạn chế thu thập thông tin chi tiết đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo tính khả thi của nghiên cứu. Bởi lẽ, nếu các thông tin được yêu cầu quá chi tiết, khả năng chấp nhận tham gia của các bác sĩ sẽ giảm do thời gian tham gia nghiên cứu có thể ảnh hưởng đáng kể đến thực hành lâm sàng thường quy của họ.

KẾT LUẬN

Trong quần thể người bệnh hội chứng mạch vành cấp tại Việt Nam, tỷ lệ xuất hiện biến cố xuất huyết khi điều trị với ticagrelor thấp hơn so với các ghi nhận trong TNLS. Tuy nhiên, cũng như các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác, việc tăng nguy cơ xuất huyết ở các bệnh nhân khởi trị ticagrelor trong hội chứng mạch vành cấp gợi ý thầy thuốc lâm sàng cần quan tâm giám sát chặt chẽ ở giai đoạn đầu dùng thuốc để giảm thiểu tối đa tác dụng bất lợi của thuốc.

ABSTRACT

Bleeding risk of dual antiplatelet therapy containing ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome: Analysis of real life data from a post-marketing drug safety surveillance

Background: In clinical practice, ticagrelor-related bleeding events has been considered to be a crucial factor influencing its benefit-risk balance. At the time of our study, there is no research on bleeding risk of ticagrelor in real-life treatment of acute coronary syndrome in Vietnam.

Objective: Evaluate the incidence and the factors associated with the likelihood of bleeding events among ticagrelor users with acute coronary syndrome in real-life setting.

Methods: The study included 608 patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor. Those patients would be monitored within a year. Information regarding bleeding events and other related factors would be collected in hospital visits each 3 months and analysed by investigators.

Results: Among 608 study participants, 66 (10,9%) patients was detected with bleeding, 54 (8,9%) patient was detected with ticagrelor-related bleeding, 23 (3,8%) cases were required to change antiplatelet treatment due to bleeding and 1 (0,3%) patients was hospitalized due to bleeding. No case with fatal bleeding and/or bleeding-related permanent disability was detected in this study. New use of ticagrelor was associated with a higher risk of bleeding (OR=9,4. 95%CI, 2.99 - 29.58. p<0,01).

Conclusion: Our study results show that the risk of ticagrelor-related bleedings observed in real-life setting is lower than that observed in clinical trials. However, it is crucial for strict monitoring of this risk in new users of ticagrelor.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tan Q, Jiang X, Huang S, et al.** The clinical efficacy and safety evaluation of ticagrelor for acute coronary syndrome in general ACS patients and diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0177872.
2. **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
3. **Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.** Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791-800.
4. **Goto S, Huang CH, Park SJ, et al.** Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J* 2015;79(11):2452-60.
5. **Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al.** Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121(23):2575-83.
6. **Easton JD, Aunes M, Albers GW, et al.** Risk for Major Bleeding in Patients Receiving Ticagrelor Compared With Aspirin After Transient Ischemic Attack or Acute Ischemic Stroke in the SOCRATES Study (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes). *Circulation* 2017;136(10):907-16.
7. **Hansson EC, Jideus L, Aberg B, et al.** Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37(2):189-97.
8. **Chen IC, Lee CH, Fang CC, et al.** Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: A multicenter retrospective pilot study. *J Chin Med Assoc* 2016;79(10):521-30.
9. **Bergmeijer TO, Janssen PWA, van Oevelen M, et al.** Incidence and Causes for Early Ticagrelor Discontinuation: A "Real-World" Dutch Registry Experience. *Cardiology* 2017;138(3):164-8.
10. **D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al.** Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013;167(2):575-84.