

# Sử dụng thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K cho bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ cao: Một số cập nhật 2016

Hồ Huỳnh Quang Trí

Viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh

## Quá trình phát triển của các thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K

Năm 2009 kết quả nghiên cứu RE-LY được công bố, đánh dấu một bước ngoặt quan trọng trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ bằng thuốc chống đông uống. Nghiên cứu trên 18.113 bệnh nhân rung nhĩ này cho thấy thuốc ức chế trực tiếp thrombin dabigatran ở liều 110 mg x 2/ngày có hiệu quả ngừa đột quỵ tương đương warfarin và ít gây chảy máu nặng hơn, và ở liều 150 mg x 2/ngày có hiệu quả ngừa đột quỵ cao hơn warfarin [1]. Một ưu điểm nổi bật của dabigatran là được dùng với liều cố định, không cần phải theo dõi định kỳ xét nghiệm đông máu như với warfarin. Đến tháng 9/2011 có 2 nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc ức chế trực tiếp Xa đường uống trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ lần lượt được công bố là ROCKET AF và ARISTOTLE. Kết quả ROCKET AF cho thấy rivaroxaban có hiệu quả ngừa đột quỵ không thua kém warfarin và ít gây chảy máu nội sọ hơn [2]. Còn ARISTOTLE chứng tỏ apixaban có hiệu quả ngừa đột quỵ cao hơn warfarin và ít gây chảy máu hơn [3]. Tháng 11/2013 nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48 được công bố, cho thấy thuốc ức chế trực tiếp Xa đường uống edoxaban ở cả 2 liều 30 mg và 60 mg đều có hiệu quả ngừa đột

quỵ không thua kém warfarin và ít gây chảy máu nặng hơn so với warfarin [4].

Vào thời điểm đó trong y văn tiếng Anh xuất hiện từ NOAC để chỉ 4 thuốc gồm thuốc ức chế trực tiếp thrombin dabigatran và 3 thuốc ức chế trực tiếp Xa rivaroxaban, apixaban và edoxaban [5]. NOAC là viết tắt của cụm từ “new oral anticoagulants” hay “novel oral anticoagulants”, dịch là thuốc chống đông uống mới. Đặc điểm chung của các thuốc này là bắt đầu tác dụng nhanh (vài giờ sau khi uống), hết tác dụng nhanh sau khi ngưng thuốc, tương tác với rất ít thuốc khác và được dùng với liều cố định, không cần theo dõi định kỳ xét nghiệm đông máu. Cho đến nay thì các thuốc này không còn mới nữa (7 năm đã trôi qua kể từ khi RE-LY được công bố), nên từ NOAC hiện nay dùng để chỉ cụm từ “non-vitamin K antagonist oral anticoagulants”, dịch là thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K. Trong năm 2016 có một số thông tin mới về việc dùng các thuốc này trong thực hành.

## Dùng thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K cho bệnh nhân rung nhĩ có tổn thương van tim

Tiêu chuẩn để xác định là “rung nhĩ không do bệnh van tim” (non-valvular atrial fibrillation) trong 4 nghiên cứu RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE và ENGAGE AF-TIMI 48 giống nhau ở chỗ là loại

trừ các bệnh nhân được thay van tim nhân tạo cơ học và bệnh nhân hẹp van 2 lá mức độ vừa đến nặng. Nhiều bệnh nhân được tuyển vào 4 nghiên cứu này có hở van 2 lá mức độ nhẹ đến vừa, hẹp và/hoặc hở van động mạch chủ mức độ nhẹ đến vừa và hẹp van 2 lá mức độ nhẹ. Trong ENGAGE AF-TIMI 48 có cả bệnh nhân được thay van tim nhân tạo sinh học và bệnh nhân được sửa van 2 lá. Các phân tích dưới nhóm cho thấy những bệnh nhân có tổn thương van tim cũng hưởng lợi từ điều

trị bằng thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K như những bệnh nhân không có tổn thương van tim [6-8]. Hướng dẫn 2015 của Hiệp hội Nhịp tim châu Âu về sử dụng thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K đề cập rất chi tiết đến việc dùng các thuốc này cho bệnh nhân có tổn thương van tim (xem bảng 1). Theo hướng dẫn này, chỉ có 2 chống chỉ định tuyệt đối cho việc dùng thuốc là van tim nhân tạo cơ học và hẹp van 2 lá mức độ vừa đến nặng [9].

*Bảng 1. Chỉ định và chống chỉ định dùng thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K cho bệnh nhân rung nhĩ có tổn thương van tim [9]*

	Dùng được	Chống chỉ định
Van tim nhân tạo cơ học		X
Hẹp van 2 lá mức vừa-nặng (thường là hậu thấp)		X
Các bệnh van tim khác mức nhẹ-vừa	X	
Hẹp van động mạch chủ nặng	X Dữ liệu còn hạn chế Đa số sẽ được can thiệp/thay van	
Van tim nhân tạo sinh học	X (Trừ 3 tháng đầu sau mổ)	
Sửa van 2 lá	X (Trừ 3-6 tháng đầu sau mổ)	
Thay van động mạch chủ qua đường ca-tê-te	X (Chưa có dữ liệu tiến cứu; có thể phải phối hợp thuốc kháng tiểu cầu: xem xét nguy cơ chảy máu)	
Bệnh cơ tim phì đại	X (Chưa có dữ liệu tiến cứu)	

**Hóa giải nhanh tác dụng của thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K**

Ở bệnh nhân đang điều trị dài hạn bằng thuốc chống đông uống, vấn đề hóa giải nhanh tác dụng chống đông được đặt ra khi bệnh nhân bị chảy máu nặng hoặc khi bệnh nhân cần được phẫu thuật khẩn. Đối với thuốc kháng vitamin K, biện pháp hóa giải

nhanh tác dụng chống đông gồm tiêm vitamin K<sub>1</sub>, truyền huyết tương tươi đông lạnh rã đông hoặc truyền phức hợp prothrombin đậm đặc. Ngay từ khi các thuốc ức chế trực tiếp thrombin và ức chế trực tiếp Xa mới xuất hiện, các nhà nghiên cứu đã quan tâm đến việc phát triển thuốc hóa giải nhanh tác dụng của các thuốc này.

Thuốc hóa giải nhanh tác dụng của nhóm chống đông uống không phải kháng vitamin K đầu tiên được đưa vào sử dụng trong lâm sàng là idarucizumab, một kháng thể đơn dòng có ái lực với dabigatran cao gấp 350 lần thrombin. Idarucizumab gắn vào cả dabigatran tự do lẫn dabigatran kết hợp thrombin và hóa giải tác dụng của dabigatran. Một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Hoa Kỳ, Canada, Hong Kong và một số nước châu Âu (Đức, Bỉ, Hà Lan) mang tên RE-VERSE AD đã được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của idarucizumab. Tháng 6/2015 kết quả bước đầu của RE-VERSE AD được công bố trên báo The New England Journal of Medicine [10]. Tham gia nghiên cứu này có 2 nhóm bệnh nhân: nhóm A gồm 51 bệnh nhân bị chảy máu nặng trong khi đang uống dabigatran và nhóm B gồm 39 bệnh nhân cần phải phẫu thuật khẩn trong khi đang uống dabigatran. Bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch 5 g idarucizumab chia làm 2 liều, mỗi liều 2,5 g cách nhau không quá 15 phút. Các mẫu máu xét nghiệm được lấy trước khi tiêm thuốc, sau liều tiêm đầu, sau đó trong khoảng 10 đến 30 phút và 1, 2, 4, 12 và 24 giờ sau liều tiêm thứ 2. Có 2 xét nghiệm đông máu được thực hiện là thời gian thrombin pha loãng (diluted thrombin time) và thời gian đông ecarin (ecarin clotting time-ECT). Các xét nghiệm này được chọn vì có tương quan chặt chẽ với nồng độ dabigatran không gắn kết trong huyết tương. Tiêu chí đánh giá chính là phần trăm đảo ngược tối đa (maximum percentage reversal) tác dụng chống đông của dabigatran trong vòng 4 giờ sau khi tiêm idarucizumab. Kết quả RE-VERSE AD như sau: Trong số 68 bệnh nhân có thời gian thrombin pha loãng và 81 bệnh nhân có ECT tăng lúc ban đầu, phần trăm đảo ngược tối đa trung vị là 100%. Idarucizumab bình thường hóa thời gian thrombin pha loãng ở 98% bệnh nhân nhóm A và 93% bệnh nhân nhóm B. Idarucizumab bình

thường hóa ECT ở 89% bệnh nhân nhóm A và 88% bệnh nhân nhóm B. Hiệu quả này xuất hiện chỉ sau vài phút. Trong số 35 bệnh nhân nhóm A được theo dõi đầy đủ, tình trạng cầm máu đã đạt được sau thời gian trung vị 11,4 giờ. Trong số 36 bệnh nhân nhóm B được phẫu thuật, tình trạng cầm máu chu phẫu bình thường được báo cáo ở 33 người (92%). Cầm máu bất thường ở mức nhẹ và vừa được báo cáo lần lượt ở 2 và 1 bệnh nhân. Có 1 biến cố huyết khối xảy ra trong vòng 72 giờ sau khi tiêm idarucizumab ở một bệnh nhân không được khởi trị lại bằng thuốc chống đông. Ngày 16/10/2015 Cơ quan Quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ (US Food and Drug Administration) đã chấp thuận cho dùng idarucizumab (biệt dược Praxbind) để hóa giải nhanh tác dụng chống đông của dabigatran khi cần [11]. Hiện việc dùng idarucizumab để xử trí chảy máu nặng/đe dọa tính mạng liên quan với dabigatran và hóa giải nhanh tác dụng chống đông của dabigatran trước các phẫu thuật khẩn đã được đưa vào các khuyến cáo điều trị [9,12].

Mới đây nghiên cứu ANNEXA-4 được công bố, cho thấy hiệu quả hóa giải nhanh tác dụng chống đông của thuốc ức chế trực tiếp Xa của andexanet alfa [13]. Andexanet alfa là yếu tố Xa của người tái tổ hợp không có hoạt tính, có ái lực mạnh với các thuốc ức chế trực tiếp Xa. Tham gia ANNEXA-4 có 67 bệnh nhân bị chảy máu nặng cấp trong vòng 18 giờ sau khi dùng một thuốc ức chế trực tiếp Xa. Bệnh nhân được dùng liều nạp andexanet alfa (800 mg nếu thuốc ức chế Xa được dùng trong vòng 7 giờ trước hoặc 400 mg nếu thuốc ức chế Xa được dùng hơn 7 giờ trước), sau đó là liều duy trì 800-960 mg truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Trước khi truyền andexanet alfa, 47 bệnh nhân có hoạt tính chống Xa trong huyết tương ít nhất 75 ng/ml. Kết quả ANNEXA-4 như sau: Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban, hoạt tính chống Xa giảm 89% sau liều nạp và 39% sau 2 giờ. Ở những bệnh nhân dùng

apixaban, hoạt tính chống Xa giảm 93% sau liều nạp và 30% sau 2 giờ. Tại thời điểm 12 giờ sau khi truyền andexanet alfa, cầm máu trên lâm sàng được đánh giá là rất tốt hoặc tốt ở 37 trong số 47 người. Có 12 trong 67 người (18%) bị biến cố huyết khối sau 30 ngày theo dõi [13]. Hiệu quả và tính an toàn của andexanet alfa trong ANNEXA-4 không ấn tượng như idarucizumab trong RE-VERSE AD, tuy nhiên kết quả nghiên cứu này cũng mở ra một triển vọng mới trong xử trí chảy máu nặng cấp liên quan với thuốc ức chế trực tiếp Xa.

**Phối hợp thuốc chống đông uống với thuốc ức chế kết tập tiểu cầu sau hội chứng mạch vành cấp hoặc sau đặt Stent mạch vành chương trình**

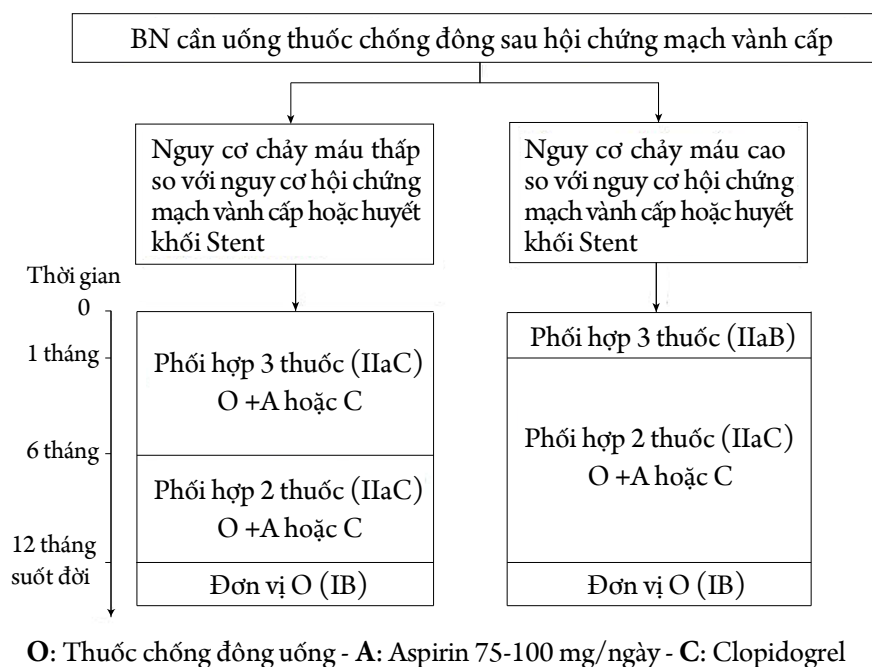
Điều trị chống huyết khối cho bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ cao sau hội chứng mạch vành cấp hoặc sau đặt Stent mạch vành chương trình là một thách thức lớn đối với thầy thuốc. Chế độ điều trị phải bao gồm 2 thành phần. Thành phần thứ nhất là phối hợp 2 thuốc ức chế

kết tập tiểu cầu (aspirin cộng với một thuốc ức chế P2Y<sub>12</sub>, thường là clopidogrel) trong giai đoạn 1-6 tháng đầu để ngừa nhồi máu cơ tim tái phát và huyết khối tắc Stent. Thành phần thứ hai là một thuốc chống đông uống (thuốc kháng vitamin K hoặc thuốc chống đông uống không phải kháng vitamin K) để ngừa đột quỵ. Tuy nhiên phối hợp càng nhiều thuốc chống huyết khối thì nguy cơ chảy máu càng cao. Do đó thầy thuốc phải cân nhắc thời gian phối hợp 3 thuốc rồi phối hợp 2 thuốc như thế nào để vừa phòng ngừa hiệu quả biến cố huyết khối vừa giảm thiểu nguy cơ chảy máu. Hướng dẫn 2016 về xử trí rung nhĩ của Hội Tim châu Âu có đưa ra khuyến cáo cụ thể về phối hợp thuốc chống đông uống với thuốc ức chế kết tập tiểu cầu sau hội chứng mạch vành cấp hoặc sau đặt Stent mạch vành chương trình (bảng 2, hình 1 và hình 2) [12]. Khuyến cáo này rất hữu ích, giúp định hướng cho thầy thuốc trong thực hành lâm sàng thường ngày.

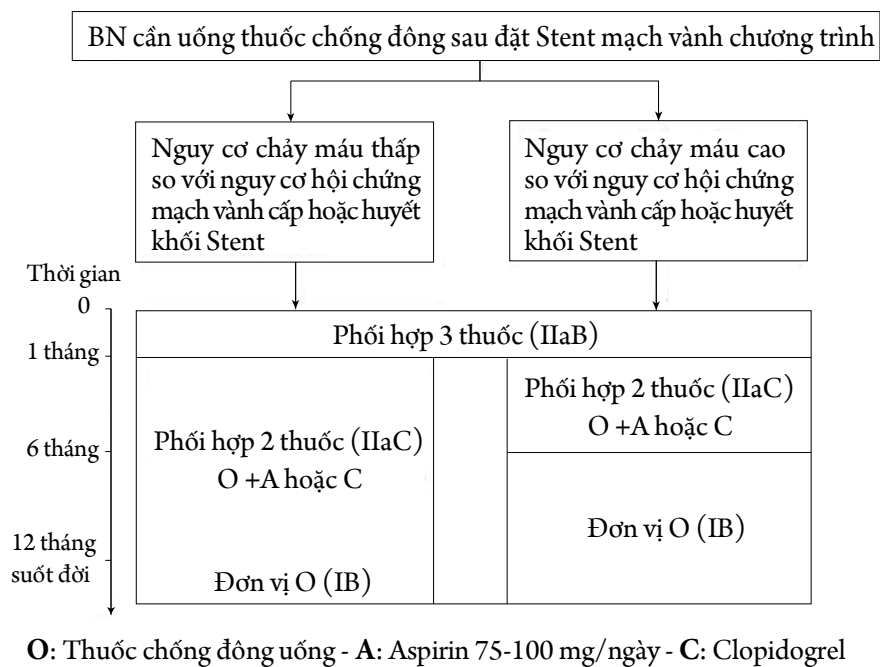
*Bảng 2. Khuyến cáo phối hợp thuốc chống đông uống với thuốc ức chế kết tập tiểu cầu [12]*

Khuyến cáo	Loại	MCC
Sau đặt Stent MV chương trình ở BN rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ cao và bệnh MV ổn định, phối hợp 3 thuốc aspirin, clopidogrel và chống đông uống nên được dùng trong 1 tháng để ngừa các biến cố MV tái phát và TMCB não.	Ila	B
Sau hội chứng MV cấp có đặt Stent ở BN rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ cao, phối hợp 3 thuốc Aspirin, clopidogrel và chống đông uống nên được dùng trong 1-6 tháng để ngừa các biến cố MV tái phát và TMCB não.	Ila	C
Sau hội chứng MV cấp không có đặt Stent ở BN rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ cao, phối hợp một thuốc chống đông uống với aspirin hoặc clopidogrel nên được dùng đến 12 tháng để ngừa các biến cố MV tái phát và TMCB não.	Ila	C
Thời gian phối hợp thuốc chống huyết khối, đặc biệt là phối hợp 3 thuốc, cần được giới hạn, đạt cân bằng giữa nguy cơ biến cố MV tái phát với nguy cơ chảy máu.	Ila	B
Phối hợp bất kỳ thuốc chống đông uống nào với clopidogrel 75 mg/ngày có thể xem xét dùng thay thế cho phối hợp 3 thuốc ban đầu ở một số BN chọn lọc.	Iib	C

*Ghi chú:* MCC = mức chứng cứ; MV = mạch vành; BN = bệnh nhân; TMCB = thiếu máu cục bộ.



Hình 1. Điều trị chống huyết khối sau hội chứng mạch vành cấp ở bệnh nhân rung nhĩ phải uống thuốc chống đông



Hình 2. Điều trị chống huyết khối sau đặt Stent mạch vành chương trình ở bệnh nhân rung nhĩ phải uống thuốc chống đông

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al, for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2014.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-2106.
6. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings from the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2015;132:624-632.
7. Ezekowitz MD, Parise H, Nagarakanti R, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12,suppl):A325.
8. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
10. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015. DOI:10.1056/NEJMoa502000.
11. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
13. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al, for the ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016. DOI:10.1056/NEJMoa1607887.