

TỔNG QUAN: VAI TRÒ CỦA THUỐC ỨC CHẾ KẾT TẬP TIỂU CẦU TICAGRELOR TRONG HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP, BỆNH HUYẾT KHỐI CẤP TÍNH VÀ CÁC BỆNH KHÁC

Ds. Trần Thị Diệu

TÓM TẮT

Liệu pháp ức chế kết tập tiểu cầu kép (DAPT) phối hợp giữa aspirin và thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ là một trong những lựa chọn điều trị tối ưu ngăn ngừa huyết khối động mạch ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp có đặt stent. Ticagrelor (có cấu trúc hóa học: cyclopentyl-triazole pyrimidine) là thuốc chống kết tập tiểu cầu đường uống đầu tiên có tác dụng đối kháng thuận nghịch thụ thể P2Y₁₂. So với clopidogrel, ticagrelor có tác dụng khởi phát và hồi phục nhanh do tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu thuận nghịch và chọn lọc trên bệnh nhân bệnh mạch vành cấp, bao gồm bệnh nhân tái tưới máu mạch vành. Mặc dù đã có sự cải thiện về chất liệu làm stent, huyết khối trong stent do phản ứng kết tập tiểu cầu trong quá trình điều trị với clopidogrel vẫn tiếp tục xảy ra. Ngoài tác dụng chống kết tập tiểu cầu, ticagrelor còn có tác dụng bảo vệ tim mạch, gồm: cải thiện lưu lượng mạch vành, giảm hoại tử cơ tim sau biến cố thiếu máu cục bộ cơ tim và tác dụng chống viêm. Lợi ích của ticagrelor vượt trội hơn so với clopidogrel và đã được thể hiện trong kết quả nghiên cứu PLATO. Vào năm 2020, những kết quả từ nghiên cứu THALES pha 3 chỉ ra rằng aspirin kết hợp với ticagrelor liều 90mg làm giảm đáng kể tỷ lệ đột quỵ và tử vong so với sử dụng một mình aspirin ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ (AIS) và thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA). Trong nghiên cứu này, chúng tôi tổng hợp những nghiên cứu gần đây về lợi ích của ticagrelor so với clopidogrel, thảo luận về cơ chế dược lý và trình bày quan điểm trong tương lai. Mục đích của nghiên cứu này là thể hiện vai trò của ticagrelor trong quản lý hội chứng mạch vành cấp, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và các bệnh khác.

TỔNG QUAN

Hội chứng mạch vành cấp (ACS), bao gồm nhồi máu cơ tim ST chênh lên, không ST chênh lên và đau thắt ngực không ổn định là những bệnh tim mạch phổ biến có tỷ lệ đột tử cao và biến chứng nghiêm trọng. Kháng kết tập tiểu cầu kép (DAPT) là liệu pháp điều trị thường được sử dụng ở bệnh nhân ACS, kể cả trường hợp được can thiệp mạch vành qua da (PCI). Các mảng xơ vữa động mạch bị vỡ hoạt hóa quá trình kết tập tiểu cầu và hình thành cục máu đông là nguyên lý cơ bản của ACS. Ngoài làm tăng nguy cơ huyết khối, quá trình kết tập tiểu cầu còn kích hoạt giải phóng các yếu tố gây viêm, làm nghiêm trọng hơn tình trạng xơ vữa.

Aspirin là thuốc ức chế kết tập tiểu cầu đầu tiên được sử dụng, có tác dụng ức chế không hồi phục quá trình sản xuất enzym Cyclooxygenase 1 (Cox 1) của tiểu cầu, ức chế tổng hợp Thromboxan A₂, một chất chủ vận có tác dụng kết tập tiểu cầu

và co mạch. Thuốc đối kháng thụ thể P2Y₁₂ là thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác thường được sử dụng, bao gồm thuốc thiophene pyridine (clopidogrel và prasugrel) và non-thiophene pyridine (ticagrelor). Chất đối kháng thụ thể P2Y₁₂ ngăn chặn sự hình thành huyết khối hay tái hẹp trong stent bằng cách ức chế hiệu quả sự hình thành huyết khối giàu tiểu cầu. Hiện nay, aspirin kết hợp với thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ là phương pháp điều trị cơ bản cho bệnh nhân ACS hay đặt stent mạch vành. Từ năm 1997, clopidogrel được FDA chấp thuận là thuốc kháng thụ thể P2Y₁₂ được sử dụng trên lâm sàng. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng có từ 25-50% bệnh nhân đáp ứng kém với clopidogrel và lượng tiểu cầu hoạt động cao vẫn được phát hiện ở những bệnh nhân sử dụng thuốc đầy đủ và thường xuyên. Trong trường hợp này, bệnh nhân có nguy cơ huyết khối tăng 2 đến 6 lần so với bệnh nhân đáp ứng bình thường, hiện tượng này trên lâm sàng gọi là phản ứng tiểu cầu cao trong điều trị (HPR).

Gần đây, nhiều nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn đã đưa ra kết quả các thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ mới là ticagrelor và prasugrel có tác dụng ức chế sự hình thành huyết khối và giảm tỷ lệ mắc các biến cố thiếu máu cục bộ tốt hơn clopidogrel. Ticagrelor được lưu hành tại Mỹ từ năm 2011, là một non-thienopyridine, có tác dụng ức chế thuận nghịch thụ thể adenosine diphosphate (ADP) (P2Y₁₂) trên tiểu cầu và được sử dụng để giảm nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân phải can thiệp trong hội chứng mạch vành cấp tính. Ticagrelor hiện tại có dạng viên 90mg, Biệt dược gốc là Brilinta, liều thường dùng 90mg ngày 2 lần, kết hợp với aspirin liều thấp (<100mg). Trong khi đó, các nghiên cứu như THALES, hướng dẫn ESC 2020, Triton-TIMI 38, TRILOGY-ACS, ONSET/OFFSET và PLATO cung cấp thêm bằng chứng về tác dụng vượt trội của ticagrelor so với clopidogrel. Đối với bệnh nhân ACS, ticagrelor là thuốc ức chế kết tập tiểu cầu được khuyến cáo đầu tay. Tuy nhiên, trong 2 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) và 2 nghiên cứu quan sát, tác dụng giảm biến cố thiếu máu cục bộ của ticagrelor và clopidogrel khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Hơn nữa, các phân tích tổng quan hệ thống cho thấy tác dụng đối kháng của ticagrelor ở một số nhóm bệnh nhân có thể có hạn chế do liên quan đến nhiều yếu tố gây nhiễu, trong khi đó vẫn tồn tại những tranh cãi về tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối kháng thụ thể ADP đường uống mới này. Dựa trên dữ liệu gây tranh cãi về hiệu quả và an toàn của ticagrelor, bài viết này đánh giá ngắn gọn về dược động học, dược lực học, chỉ định lâm sàng và tác dụng không mong muốn của thuốc đối kháng P2Y₁₂, đồng thời đưa ra bằng chứng mới nhất cho thấy ticagrelor vượt trội hơn clopidogrel. Nhóm nghiên cứu cũng thảo luận về các hướng dẫn điều trị và các nghiên cứu lâm sàng trong đó thuốc đối kháng thụ thể P2Y₁₂ được lựa chọn cho bệnh nhân ACS trong liệu pháp ức chế kết tập tiểu cầu kép. Bài tổng quan này trình bày vai trò của ticagrelor trong kiểm soát hội chứng mạch vành cấp, bệnh huyết khối cấp tính và các bệnh khác.

CƠ CHẾ

Ticagrelor có cấu trúc hóa học là cyclopentolate triazolopyridine, có cấu trúc tương tự adenosine. Mặc dù là một thuốc đối kháng thụ thể P2Y₁₂ trực tiếp và thuận nghịch đường uống, ticagrelor là một thuốc có sinh khả dụng tuyệt đối trung bình 36%, không bị ảnh hưởng bởi CYP2C19. So với clopidogrel, ticagrelor có tác dụng nhanh hơn, thuốc có tác dụng sau liều nạp 30 phút, ức chế 88% tiểu cầu sau 2 giờ, thời gian bán thải 10,9 – 14,9 giờ. Ticagrelor được hấp thu nhanh chóng qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn sau đó được chuyển hóa thành chất có tác dụng chính. Ticagrelor và chất chuyển hóa có tỷ lệ gắn với protein huyết tương cao, dược động học tuyến tính cho thấy cân nặng, giới tính, chủng tộc và hút thuốc không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng. Clopidogrel là một thiophene pyridine, có tác dụng ức chế không hồi phục thụ thể adenosine diphosphate (ADP) của tiểu cầu, ngăn chặn kết tập tiểu cầu do kích hoạt giải phóng ADP. Clopidogrel là một tiền chất, được chuyển hóa qua gan bởi Cytocrom P450 thành dạng có hoạt tính, tác dụng ức chế không hồi phục thụ thể P2Y₁₂. Nồng độ dạng tự do của clopidogrel trong huyết tương thấp, thuốc chuyển hóa nhanh qua gan, nồng độ đỉnh đạt sau 1 giờ và thời gian bán thải của thuốc là 7-8 giờ. So với clopidogrel, ticagrelor có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu nhanh hơn và mạnh hơn, đặc biệt trong trường hợp ACS và PCI cấp cứu.

CẢI THIỆN LƯU LƯỢNG MÁU MẠCH VÀNH

Do có cấu trúc tương tự adenosin, điều trị bằng ticagrelor làm giảm kích thước vùng nhồi máu và đột tử do tim. Các nghiên cứu trên người và động vật cho thấy, ticagrelor có tác dụng giảm co thắt động mạch lớn và nhỏ (do Mes-ADP), cải thiện tình trạng co thắt mạch vành, tác dụng này chưa được tìm thấy trên prasugrel hay clopidogrel. Ngoài tác dụng ức chế P2Y₁₂, ticagrelor còn có tác dụng tăng lưu lượng máu mạch vành. Người ta đã chứng minh được tác dụng này trên động vật (chó), trên các tình nguyện viên khỏe mạnh dựa trên siêu âm tim Doppler xuyên thành ngực so với giả dược, cũng như ở bệnh nhân ACS so với prasugrel. Trong khi đó, do tác dụng ức chế hấp thu adenosin qua hồng cầu, bệnh nhân ACS sử dụng ticagrelor có nồng độ adenosin nội sinh trong huyết tương cao hơn so với những người sử dụng clopidogrel. Đã có báo cáo rằng, adenosin có thể làm giảm tổn thương do thiếu máu cục bộ/ tái tưới máu cơ tim quanh vùng nhồi máu. Ticagrelor làm giảm các biến cố loạn nhịp tim liên quan đến thiếu máu cục bộ hoặc hồi phục mô bị nguy hiểm trong ACS bằng cách tăng APL. Bệnh nhân có CAD ổn định được điều trị bằng ticagrelor có biểu hiện tăng lưu lượng mạch vành toàn bộ do adenosin gây ra so với bệnh nhân sử dụng clopidogrel. Những lợi ích ở vùng cơ tim bị suy giảm do giảm lưu lượng máu ở nhóm bệnh nhân sử dụng ticagrelor tương đương với bệnh nhân sử dụng liều adenosin trung bình và cao. So với giả dược, ticagrelor làm tăng đáng kể tốc độ dòng máu mạch vành do adenosin gây ra (CBFV). Ticagrelor còn có

tác dụng khác như cải thiện lưu lượng máu mạch vành sau PCI với tắc nghẽn mạn tính toàn bộ động mạch vành (CTO).

LÀM GIẢM VÙNG NHỒI MÁU CƠ TIM

Ticagrelor có tác dụng làm giảm kích thước vùng nhồi máu cơ tim trong khi clopidogrel không có tác dụng này. Điều trị bằng ticagrelor dẫn đến kích hoạt thụ thể adenosin cũng như điều hòa ngược dòng cyclooxygenase-2 (COX2) và tổng hợp oxit nitric nội mô, tạo ra tác dụng bảo vệ cơ tim. Adenosin là chất trung gian chính trong việc bảo vệ chống lại tổn thương cơ tim do thiếu máu cục bộ cơ tim và thiếu máu cục bộ khác, tạo cơ sở cho việc bảo vệ cơ tim. Gần đây có ý kiến cho rằng sử dụng phối hợp aspirin liều cao và ticagrelor có thể làm giảm lợi ích của ticagrelor và hoạt tính COX2. Bệnh nhân tắc nghẽn mạch vành nhiều nhánh được thực hiện PCI sử dụng ticagrelor hoặc prasugrel có tổng kích thước vùng nhồi máu nhỏ hơn và tỷ lệ tắc nghẽn vi mạch (MVO) dựa trên hình ảnh cộng hưởng từ tim (CMR) thấp hơn so với những bệnh nhân dùng clopidogrel. Những phát hiện này có thể đưa ra lời giải thích hợp lý về kết quả lâm sàng của thuốc kháng tiểu cầu thế hệ ba so với clopidogrel.

GIẢM PHẢN ỨNG TIỂU CẦU CAO KHI ĐIỀU TRỊ

Mặc dù DAPT có tác dụng điều trị tốt, đặc biệt ở bệnh nhân đặt stent, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân vẫn gặp phải biến cố thiếu máu cục bộ, một số nghiên cứu đưa ra lý rằng bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel có đáp ứng dược lực học khác nhau. Giống như con dao 2 lưỡi, sự thay đổi đáp ứng dược lực học đối với thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ khiến bệnh nhân đáp ứng kém có nguy cơ bị huyết khối, đồng thời tạo ra nguy cơ chảy máu tiềm tàng ở những bệnh nhân tăng đáp ứng. Hai nghiên cứu của Matetzky và Bliden đều báo cáo có mối liên hệ giữa các trường hợp kém đáp ứng với clopidogrel và HPR với adenosine diphosphate (ADP) trong biến cố thiếu máu cục bộ. Mối quan hệ giữa HPR và nguy cơ huyết khối sau PCI đã được ghi nhận rõ ràng trong một số nghiên cứu lớn. HPR liên quan đến các huyết khối trong thời gian ngắn, chẳng hạn như huyết khối cấp tính và bán cấp trong stent, đã được phát hiện ở những bệnh nhân đặt stent. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng hoạt động của tiểu cầu được kích thích bởi ADP cung cấp thông tin tiên lượng quan trọng cho những bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel. Nghiên cứu PLATO cho thấy, đối với điều trị ACS, ticagrelor thể hiện hoạt tính kháng tiểu cầu trong giờ đầu hoặc trong quá trình điều trị tốt hơn so với clopidogrel. Trong một nghiên cứu tiến cứu so sánh tác dụng ức chế P2Y₁₂ và giảm tỷ lệ HPR, clopidogrel, prasugrel và ticagrelor có tỷ lệ tương đương nhau. Trong nghiên cứu ONSET/OFFSET, ticagrelor có tác dụng ức chế tiểu cầu nhanh hơn clopidogrel. Một số nghiên cứu trên bệnh nhân gốc Tây Ban Nha, Trung Quốc và da đen cho thấy, ticagrelor có tác dụng ức chế tiểu cầu nhanh hơn và mạnh hơn ở bệnh nhân ACS hoặc bệnh động mạch vành ổn định so với clopidogrel ở cả liều tấn công và liều duy trì. Ticagrelor có tác dụng

ức chế kết tập tiểu cầu và khắc phục HPR tốt hơn ở bệnh nhân có bệnh mạch vành và bệnh nhân ACS có nguy cơ thấp phải PCI so với khi điều trị bằng clopidogrel. Trong một nghiên cứu được thực hiện trên 102 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính ở Trung Quốc, 48 bệnh nhân mắc HPR được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm, 1 nhóm sử dụng ticagrelor và 1 nhóm sử dụng clopidogrel liều cao trong 24 giờ. Kết quả nhóm bệnh nhân sử dụng ticagrelor có phản ứng tiểu cầu thấp hơn nhóm sử dụng clopidogrel. Hai nghiên cứu khác chỉ ra rằng, DAPT được điều chỉnh có thể cải thiện phản ứng kháng tiểu cầu ở bệnh nhân HPR, giảm biến cố huyết khối và không làm tăng nguy cơ chảy máu.

GIẢM TỔN THƯƠNG CƠ TIM DO THIẾU MÁU CỤC BỘ VÀ CẢI THIẾN CHỨC NĂNG TIM

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy, so với clopidogrel, ticagrelor bảo vệ cơ tim tốt hơn đối với tổn thương tái tưới máu cơ tim và cải thiện quá trình tái cấu trúc cơ tim. Trong nghiên cứu trên lợn, 3 phương pháp điều trị được sử dụng trên 3 nhóm khác nhau: nhóm sử dụng ticagrelor (180mg; 90mg/ngày), nhóm sử dụng clopidogrel (600mg; 75 mg/ 4 lần-ngày) và nhóm sử dụng giả dược. Kết quả, 2 nhóm sử dụng thuốc đối kháng P2Y₁₂ làm giảm kích thước vùng nhồi máu vào ngày thứ 3 sau điều trị so với nhóm giả dược, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và nhóm sử dụng ticagrelor giảm thêm 5%. Ngoài ra, mức độ phù nề giảm ($\approx 23\%$), kích thước sẹo nhỏ hơn thấy rõ vào ngày 42, phân suất tống máu (EF) tâm thất trái tăng lên sau 3 ngày nhồi máu cơ tim và kéo dài đến ngày thứ 42 ở nhóm ticagrelor, có bất thường vận động trên diện rộng và nghiêm trọng ở nhóm đối chứng và nhóm clopidogrel, giảm khả năng sống sót của cơ tim ở vùng cơ tim bị nguy hiểm do hoạt hóa AMPK và Akt/PKB thấp hơn cùng với mức aquaporin-4 giảm, những bất thường này không có ở nhóm dùng ticagrelor. Tương tự, một nghiên cứu khác báo cáo rằng, ticagrelor làm giảm kích thước vùng nhồi máu phụ thuộc vào liều dùng, theo cơ chế giảm apoptosis và tăng nồng độ adenosin, NO synthase nội mô, Akt phosphorylated và ERK $\frac{1}{2}$ của cơ tim, clopidogrel không có tác dụng này. Ngoài ra, so với clopidogrel, ticagrelor còn có tác dụng cải thiện EF sau 4 tuần bị thiếu máu cục bộ, tái tưới máu bằng cách làm giảm tình trạng xơ hóa và giảm mức độ Mrna của collagen-III. Hơn nữa, ticagrelor làm giảm nồng độ interleukin 1 β , yếu tố hoại tử khối u tiền viêm α và interleukin 18, đồng thời làm tăng nồng độ chất chống viêm 15 epilipoxin – A₄, kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu HEALING-AMI thực hiện trên 10 trung tâm tại Hàn Quốc cho thấy ticagrelor vượt trội hơn clopidogrel trong tái cấu trúc tâm thất trái sau khi tái tưới máu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên (STEMI) bằng PCI.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Đối với bệnh nhân STEMI

Nghiên cứu PLATO thực hiện trên 8430 bệnh nhân STEMI, 1 nhóm sử dụng ticagrelor gồm 4201 bệnh nhân và nhóm sử dụng clopidogrel gồm 4229 bệnh nhân, hầu hết bệnh nhân được điều trị liệu pháp tái tưới máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor có nguy cơ mắc các tiêu chí chính về tim mạch thấp hơn so với bệnh nhân dùng clopidogrel (9,3% so với 11,0%, $P=0,02$). Nghiên cứu ATLANTIC gợi ý việc sử dụng Ticagrelor trước khi vào viện làm giảm nguy cơ huyết khối trong stent so với việc sử dụng sau khi nhập viện. Bệnh nhân sử dụng Ticagrelor trên xe cứu thương có xác suất huyết khối trong stent sau PCI thấp hơn so với những bệnh nhân được sử dụng ticagrelor trong bệnh viện. Ticagrelor và prasugrel có tỷ lệ nguy cơ mắc huyết khối trong stent tương tự nhau. Một nghiên cứu ở Canada (TOTAL) trên 9932 bệnh nhân xuất viện, bệnh nhân được chia thành 3 nhóm: nhóm sử dụng clopidogrel, prasugrel và ticagrelor. Kết quả sau hiệu chỉnh cho thấy, nhóm sử dụng ticagrelor có nguy cơ gặp biến chứng tim mạch thấp hơn clopidogrel. Ba nghiên cứu thực tế trên bệnh nhân STEMI có PCI cho kết quả rằng, so với clopidogrel, ticagrelor cải thiện khả năng sống sót sau 1 năm, tỷ lệ tử vong trong 12 tháng và tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn.

Đối với bệnh nhân mắc Hội chứng mạch vành cấp tính không ST chênh lên

Bệnh nhân mắc Hội chứng mạch vành cấp tính không ST chênh lên bao gồm đau thắt ngực không ổn định và NSTEMI, cả hai đều có cơ chế bệnh sinh và biểu hiện lâm sàng tương tự nhau nhưng mức độ nghiêm trọng khác nhau. Đối với những bệnh nhân này, nên tiến hành phân tầng nguy cơ sớm, đồng thời lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp theo mức độ nguy cơ. Các khuyến nghị ứng dụng lâm sàng như sau: (1) Bệnh nhân nguy cơ cao thiếu máu cục bộ: Sớm điều trị xâm lấn, sử dụng ticagrelor với liều tấn công 180mg và liều duy trì 90mg 2 lần mỗi ngày; (2) Đối với bệnh nhân điều trị bảo tồn sớm, ticagrelor được khuyến cáo sử dụng; (3) ticagrelor nên được sử dụng kết hợp với aspirin trong ít nhất 12 tháng. Nghiên cứu PLATO được tiến hành trên 11080 bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên. Trong đó, 74% được điều trị chập mạch vành, 46% điều trị PCI, 5% ghép bắc cầu động mạch vành trong 10 ngày đầu tiên, trong khi 5366 (48,4%) không được tái thông mạch máu. So với clopidogrel, Ticagrelor làm giảm tỷ lệ biến cố tim mạch phức tạp và tử vong do mọi nguyên nhân, cũng như tỷ lệ tử vong do tim mạch và nhồi máu cơ tim. ticagrelor và clopidogrel có lợi ích tương tự nhau trong việc giảm biến cố thiếu máu cục bộ và tử vong ở bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên như trong nghiên cứu PLATO, và những lợi ích này xảy ra bất kể việc tái thông mạch máu có được thực hiện trong 10 ngày đầu hay không.

Đối với bệnh nhân ACS được điều trị CABG (phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành)

Khoảng 10% bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm để điều trị CABG (phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành); trong số những bệnh nhân này, 1261 người đã ngưng thuốc không quá 7 ngày trước phẫu thuật. Theo đề cương nghiên cứu, những bệnh nhân này nên ngừng ticagrelor 1-3 ngày trước khi phẫu thuật hoặc clopidogrel 5 ngày trước khi phẫu thuật. So với nhóm clopidogrel, tỷ lệ tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm ticagrelor thấp hơn và nguy cơ xuất huyết tương tự nhau. Ticagrelor làm giảm tử vong sau CABG, tác dụng này có liên quan đến tác dụng giảm tử vong do tim mạch, xuất huyết và nhiễm trùng của Ticagrelor. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân CABG ở Trung Quốc, 2 giờ sau lần dùng thuốc đầu tiên, nhóm ticagrelor có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu cao hơn nhóm clopidogrel (34,2% so với 5,3%, $P < 0,001$). Hơn nữa, tốc độ ức chế kết tập tiểu cầu trung bình trong 2-24 giờ ở nhóm ticagrelor so với clopidogrel, nhưng không liên quan đến nguy cơ chảy máu hoặc các biến cố tim mạch nghiêm trọng.

Đối với bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định

Đối với bệnh nhân không tái thông mạch máu, nghiên cứu PEGEASUS-TIMI54 lựa chọn các đối tượng nghiên cứu có tiền sử nhồi máu cơ tim trên 1 năm và hơn 1 trong các yếu tố nguy cơ: trên 65 tuổi, đái tháo đường, bệnh thận có suy yếu cơ tim, có nhiều tổn thương cơ tim và trên 2 lần nhồi máu cơ tim. Trong nghiên cứu, nhóm sử dụng ticagrelor 90mg/ ngày và Aspirin cùng Ticagrelor 60mg/ngày có kết quả điều trị chính thấp hơn so với nhóm sử dụng Placebo (7,85% và 7,77% so với 9,04%) và nguy cơ tử vong do tim mạch nhỏ hơn ở nhóm sử dụng Ticagrelor. Hơn nữa, điều trị ticagrelor và aspirin trong 30 tháng làm giảm MACE (biến cố tim mạch lớn) mà không làm tăng nguy cơ chảy máu gây tử vong ở bệnh nhân MI (nhồi máu cơ tim cấp tính). Nghiên cứu ONSET/OFFSET đã chỉ ra rằng, IPA (ức chế tiểu cầu) cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor so với clopidogrel. Tỷ lệ bệnh nhân đạt IPA >50% và >70% ở nhóm ticagrelor sau 2 giờ sử dụng liều tấn công.

ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Bệnh nhân bệnh thận mạn (CKD)

Ticagrelor có tỷ lệ rất thấp chuyển hóa và đào thải qua thận, và được tái hấp thu chỉ dưới 1%. Bệnh nhân suy thận nặng và bệnh nhân có chức năng thận bình thường không có sự khác biệt có ý nghĩa về dược lực học, dược động học và dữ liệu an toàn. So với clopidogrel, ticagrelor làm giảm nguy cơ xảy ra các biến cố chính (17,3% so với 22%, $P < 0,05$) và tử vong do mọi nguyên nhân (10,0% so với 14,0%, $P < 0,05$) ở nhóm bệnh nhân CKD. Hơn nữa, ticagrelor cho thấy tỷ lệ ức chế tiểu cầu cao hơn và tác dụng ức chế nhanh hơn ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo và bệnh nhân suy thận so với clopidogrel. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, ticagrelor giảm tỷ lệ nhập viện và biến cố tim mạch trong vòng 1 năm mà không làm tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và suy thận giai đoạn cuối.

Bệnh nhân có tổn thương mạch vành phức tạp

Trong nghiên cứu PLATO, 4646 bệnh nhân có tổn thương mạch vành phức tạp, so với nhóm sử dụng clopidogrel, nhóm sử dụng ticagrelor giảm đáng kể biến cố tim mạch (14,9% so với 17,6%, $P < 0,05$).

Bệnh nhân đái tháo đường

Đái tháo đường là một yếu tố dự báo độc lập về các biến cố thiếu máu cục bộ tái phát trong thời gian ngắn và dài hạn ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành. So với bệnh nhân không đái tháo đường, nguy cơ tử vong do tim mạch cao hơn 1,8 lần ở bệnh nhân ACS và cao hơn 1,4 lần ở bệnh nhân MI. Sự điều hòa bất thường của tiểu cầu ở bệnh nhân đái tháo đường thông qua nhiều đường truyền tín hiệu, bao gồm: qua các thụ thể, con đường nội bào và đường truyền ngược dòng dẫn đến tăng phản ứng tiểu cầu. Mặc dù aspirin kết hợp với clopidogrel cải thiện tiên lượng bệnh nhân ACS, bệnh nhân đái tháo đường vẫn có nguy cơ cao gặp các tác dụng phụ trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu PLATO, bao gồm 4662 bệnh nhân đái tháo đường, nhóm sử dụng ticagrelor làm giảm nguy cơ tuyệt đối về các biến cố cuối cùng, tử vong do mọi nguyên nhân và xác định được lợi ích bổ sung trong việc giảm tai biến tim mạch sau 12 tháng theo dõi, nhưng không tăng tỷ lệ xuất huyết nặng. Một nghiên cứu khác cho thấy, so với clopidogrel, ticagrelor làm giảm đáng kể tỷ lệ hình thành huyết khối ở bệnh nhân CAD (bệnh động mạch vành). Trong một nghiên cứu trên 200 bệnh nhân ACS mắc bệnh tiểu đường tại Trung Quốc, nhóm sử dụng ticagrelor cho kết quả tốt hơn trong việc giảm đau thắt ngực, huyết khối trong stent và tử vong do mọi nguyên nhân sau 1 tháng PCI so với nhóm clopidogrel. So với clopidogrel, Ticagrelor làm giảm kết tập tiểu cầu, phản ứng viêm mạch máu, cải thiện chức năng nội mô mạch máu và lưu lượng mạch máu ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành và tiểu đường.

Bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân ACS cao tuổi đặt stent có nguy cơ cao tái phát biến cố thiếu máu cục bộ và tử vong. Nghiên cứu PLATO đã tìm thấy mối quan hệ giữa các tiêu chí chính, tuổi cũng như tình trạng xuất huyết nặng. Các tiêu chí tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, huyết khối trong stent và tử vong do mọi nguyên nhân không có sự khác biệt giữa bệnh nhân ≥ 75 tuổi và những người < 75 tuổi, cả hai nhóm đều cho thấy lợi ích lâm sàng của ticagrelor so với clopidogrel. Tỷ lệ xuất huyết nặng ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi tăng khi dùng ticagrelor so với clopidogrel. Tác dụng phụ thường gặp của ticagrelor là khó thở và ngưng thở, không liên quan đến tuổi tác. Nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng, an toàn và lợi ích lâm sàng của ticagrelor so với clopidogrel ở bệnh nhân ACS không phụ thuộc vào tuổi tác.

Bệnh nhân được điều trị tiêu huyết khối

Tiêu huyết khối sớm có thể cung cấp tái tưới máu cơ tim kịp thời và hiệu quả cho bệnh nhân STEMI (nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên) không thể điều trị kịp

thời PCI (can thiệp động mạch vành qua da) tiên phát. Nếu điều trị PCI ban đầu bị trì hoãn 2 giờ hoặc lâu hơn, liệu pháp tiêu sợi huyết sẽ gây ra tỷ lệ tử vong tương tự như PCI. Khi PCI ban đầu không thể thực hiện trong vòng 2 giờ sau khi chẩn đoán STEMI, nên dùng thuốc, bao gồm cả liệu pháp tiêu huyết khối kết hợp với PCI cấp cứu. Đã có báo cáo rằng ticagrelor tốt hơn clopidogrel trong điều trị tiêu huyết khối ở bệnh nhân STEMI trải qua PCI sớm. Bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor trải qua PCI trong vòng 24 giờ trong điều trị tenecteplase (TNK) được dùng ticagrelor sau PCI có PRU (đơn vị phản ứng tiểu cầu) thấp hơn đáng kể so với clopidogrel. Kết quả điều trị tốt được quan sát ở 87,8% bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor và 57,6% bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân STEMI đang điều trị tiêu huyết khối và PCI sớm đã cung cấp bằng chứng cho thấy bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ ức chế tiểu cầu (đơn vị phản ứng tiểu cầu PRU < 208) cao hơn đáng kể khi theo dõi lâu dài so với những bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel (82,6% so với Ticagrelor 100%, P=0,038). Mặc dù HPR sau tiêu huyết khối thường gặp ở bệnh nhân STEMI, bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor có HPR thấp hơn so với điều trị bằng clopidogrel liều cao. Không có sự khác biệt tỷ lệ xuất huyết nặng, tử vong và xuất huyết nội sọ ở nhóm ticagrelor và clopidogrel, trong khi tần suất biến cố tim mạch thấp hơn đáng kể ở nhóm được điều trị bằng ticagrelor trong một thử nghiệm trên 3799 bệnh nhân STEMI đang điều trị tiêu huyết khối.

Liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu liên quan đến kiểu gen

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, clopidogrel không có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu trên một số bệnh nhân. Hiện tượng này được gọi là “kém đáp ứng với clopidogrel”, đây có thể là một yếu tố dự báo quan trọng về biến cố thiếu máu cục bộ mạch vành. Ngược lại, một số bệnh nhân dễ bị phản ứng chảy máu nghiêm trọng; sự đáp ứng khác nhau này có liên quan đến tính đa hình trong gen CYP2C19. Các nghiên cứu về kiểu gen ONSET/OFFSET và RESPOND lần đầu giới thiệu các kiểu gen như CYP2C19 (*1,*2,*3,*4,*5,*6,*7,*8,*17), liên quan đến đáp ứng thấp của clopidogrel và các biến cố tim mạch. Dựa vào biểu hiện của các kiểu gen CYP2C19, các đa hình gen trong CYP2P19 bao gồm các alen mất chức năng (LOF) và tăng chức năng có thể được phân loại thành các chất chuyển hóa cực nhanh, nhanh, trung bình (IM) và chuyển hóa kém (PM). Khoảng 18% đến 45% và 2% đến 15% dân số được phân loại lần lượt là Clopidogrel IM và PM, cả hai đều liên quan đến clopidogrel phản ứng thấp. Tỷ lệ bệnh nhân IM (khoảng 50%) và PM (khoảng 13-23%) ở người châu Á cao hơn nhiều so với người châu Âu và châu Mỹ. CYP2C19 đóng vai trò chính trong quá trình chuyển hóa trao đổi chất của clopidogrel. Alen tăng chức năng CYP2C19*17 làm giảm khả năng phản ứng của tiểu cầu bằng cách tăng sinh khả dụng của các chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Alen giảm

chức năng CYP2C19*2 và CYP2C19*3 làm giảm hoạt động của các chất chuyển hóa bằng cách ảnh hưởng tới chất chuyển hóa chức năng của enzym, dẫn đến phản ứng tiêu cầu cao. Bệnh nhân có alen CYP2C19*17 và CYP4F2T có nguy cơ chảy máu cao hơn. Nghiên cứu PLATO cho thấy, ticagrelor vượt trội hơn Clopidogrel trong việc giảm các tiêu chí về tim mạch ở tất cả các kiểu gen CYP2C19. Ngược lại, tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch trong 30 ngày ở nhóm điều trị bằng Clopidogrel cao hơn trên người mang allelic của các alen mất chức năng CYP2C19 và nguy cơ chảy máu cao hơn rõ rệt ở nhóm điều trị bằng clopidogrel. Một nghiên cứu trên bệnh nhân Trung Quốc có hoặc không có kiểu gen CYP2C19 đã đo sự kết tập tiểu cầu do ADP gây ra bằng phương pháp đo độ đàn hồi huyết khối (TGE) và phát hiện ra rằng TEGADP cao hơn đáng kể ở những người không mang gen, trong khi mức TEGADP là tương tự giữa người không mang gen CYP2C19 và người mang gen trong nhóm ticagrelor. Một nghiên cứu về PCI ở Trung Quốc đã báo cáo nguy cơ mắc MACE thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị theo hướng kiểu gen so với phương pháp thông thường. Cuối cùng, một nghiên cứu ở Hà Lan có PCI chọn lọc đã báo cáo rằng prasugrel có nguy cơ mắc MACE trong PM thấp hơn so với clopidogrel. Một nghiên cứu trên những bệnh nhân đặt stent cho thấy: những người mang alen mất chức năng CYP2C19*2 hoặc CYP2C19*3 sử dụng ticagrelor hoặc prasugrel đạt được kết quả tốt hơn mà không làm tăng chảy máu so với những người không mang alen tương ứng được điều trị bằng clopidogrel. Trong nghiên cứu trên 1815 bệnh nhân từ 7 tổ chức, xét nghiệm di truyền CYP2C19 được sử dụng lâm sàng trên bệnh nhân PCI và prasugrel hoặc ticagrelor được khuyến nghị trong IM/PM. So với các liệu pháp thay thế, điều trị bằng clopidogrel có liên quan đến nguy cơ MACE cao hơn đáng kể ở IM/PM trong thời gian theo dõi 12 tháng.

KHẢ NĂNG DUNG NẠP VÀ AN TOÀN

Chảy máu

Trong nghiên cứu PLATO, không có sự khác biệt về nguy cơ chảy máu nặng giữa ticagrelor và clopidogrel. Tuy nhiên, tình trạng xuất huyết không liên quan đến CABG (ghép động mạch vành) và chảy máu không liên quan đến phẫu thuật tỷ lệ cao hơn ở nhóm ticagrelor, đặc biệt là sau 30 ngày điều trị, so với clopidogrel. Tương tự, trong một số nghiên cứu đã đưa ra kết quả tỷ lệ xuất huyết ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng prasugrel, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Chưa có thuốc trung hòa ticagrelor và thuốc cũng không thể loại bỏ bằng thẩm phân. Trong trường hợp chảy máu, cần điều trị thích hợp, đặc biệt chú trọng cầm máu cục bộ. Liệu pháp chống tiêu sợi huyết (axit aminoacetic hoặc axit carbamic) và/hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp có tác dụng tăng tác dụng cầm máu. Ticagrelor có thể được sử dụng lại sau khi xác định được nguyên nhân gây chảy máu và tình trạng chảy máu được kiểm soát.

Khó thở

Khó thở là phản ứng bất lợi thường gặp của ticagrelor và có thể liên quan đến việc tăng nồng độ adenosine trong huyết tương. Tỷ lệ khó thở từ nhẹ đến trung bình phụ thuộc vào liều lượng và có thể liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc. Các nghiên cứu trên những tình nguyện viên khỏe mạnh đã chứng minh rằng adenosine tiêm tĩnh mạch có thể làm tăng thông khí và nhịp tim, đồng thời gây khó thở. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy, bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor có tỷ lệ khó thở là 10-15%, cao hơn đáng kể so với các thuốc ức chế P2Y₁₂ khác. Đáng chú ý, các thử nghiệm khác cho thấy gần 40% bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi này. Mặc dù khó thở thường được báo cáo, nhưng chức năng phổi (thể tích phổi, đo phế dung và đo độ bão hòa oxy trong mạch) của bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor hoặc clopidogrel không bị ảnh hưởng. Ngoài ra, khó thở không liên quan đến tuổi bệnh nhân, hiệu quả và độ an toàn tổng thể của ticagrelor không liên quan đến phản ứng bất lợi này. Trong nghiên cứu PLATO, tỷ lệ khó thở ở nhóm ticagrelor là 14,5%; trong số những trường hợp này, hầu hết đều ở mức độ nhẹ đến trung bình, trong khi chỉ có 0,4% là nặng. Khó thở chủ yếu xảy ra ở giai đoạn đầu (thời gian trung bình: 23 ngày ở nhóm ticagrelor và 43 ngày ở nhóm clopidogrel, $P < 0,0001$) và tự khỏi mà không cần điều trị trong hầu hết các trường hợp, khoảng 0,9% bệnh nhân quyết định ngừng điều trị ticagrelor vì khó thở.

Tăng axit uric máu

Trong nghiên cứu PLATO, nồng độ axit uric huyết thanh tăng cao hơn trong tháng đầu tiên và tháng thứ 12 điều trị ở nhóm ticagrelor so với nhóm clopidogrel và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tại thời điểm 1 tháng sau khi ngừng điều trị. Butler và Teng đã tiến hành một nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo, có đối chứng giả dược và phát hiện ra rằng ticagrelor làm tăng nồng độ hypoxanthine và xanthine trong huyết thanh, dẫn đến tăng nồng độ axit uric trong huyết thanh. Tăng acid uric máu liên quan đến ticagrelor thường nhẹ và có thể hồi phục và có thể liên quan đến con đường adenosine. Tuy nhiên, một nghiên cứu ở một trung tâm không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ axit uric và creatinine ban đầu giữa bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel so với ticagrelor trong khoảng thời gian 30–90 ngày. Một thử nghiệm khác cho thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng DAPT, nồng độ axit uric không ảnh hưởng đến phản ứng phản ứng của tiểu cầu với ticagrelor, clopidogrel và aspirin.

Loạn nhịp tim

Ticagrelor được phát hiện làm tăng tỷ lệ loạn nhịp tim chậm, bao gồm cả tình trạng ngừng tâm thất được phát hiện bởi Holter. Một nghiên cứu nhỏ của Holter đã tiến hành phân tích điện đồ liên tục trên 2908 bệnh nhân. Trong tuần đầu tiên, bệnh nhân dùng ticagrelor có tần suất ngừng thở ≥ 3 giây cao hơn so với bệnh nhân dùng clopidogrel. Một tháng sau, tình trạng tạm dừng ≥ 3 giây nhìn chung xảy ra ít thường xuyên hơn và tần suất tương tự nhau giữa 2 nhóm bệnh nhân, hầu hết là ngừng tâm

thất và phần lớn liên quan đến ticagrelor là không có triệu chứng, có nguồn gốc từ nút xoang (66%) và về đêm. Không có sự khác biệt về sự xuất hiện các tác dụng phụ chậm nhịp tim được báo cáo trên lâm sàng, chẳng hạn như ngất, ngừng tim và đặt máy điều hòa nhịp tim giữa nhóm ticagrelor và nhóm clopidogrel.

KẾT LUẬN

Tổng quan này trình bày tình hình sử dụng ticagrelor trong điều trị hội chứng mạch vành cấp và bệnh huyết khối cấp tính khi kết hợp với aspirin, cũng như tính ưu việt của nó so với clopidogrel. Cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát để xác định vai trò của ticagrelor trong việc quản lý các bệnh khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tao, L., Ren, S., Zhang, L., Liu, W., Zhao, Y., Chen, C., Mao, X., Chen, Z., & Gu, X. (2022). A Review of the Role of the Antiplatelet Drug Ticagrelor in the Management of Acute Coronary Syndrome, Acute Thrombotic Disease, and Other Diseases.