Vi□t b□i Biên t□p viên
Th□ b□y, 10 Tháng 8 2019 10:39 - L□n c□p nh□t cu□i Th□ b□y, 10 Tháng 8 2019 16:11

Bs Lê Văn Tu□n - Khoa ICU

"Không ph□i b□n, mà là tôi" là câu ng□n ng□ kinh đi□n đ□□c s□ d□ng đ□ c□ g□ng làm d□u cu□c chia tay và ch□ ra r□ng đó không ph□i là l□i c□a ng□□i chia tay. V□i ba th□ nghi□m ng□u nhiên l□n g□n đây nghiên c□u aspirin đ□ phòng ng□a b□nh tim m□ch tiên phát (CVD) cho th□y không có ho□c ch□ có l□i ích khiêm t□n (B□ng 1); câu h□i đ□□c đ□t ra m□t cách thích h□p là có ph□i đ□n lúc k□t thúc m□i quan h□ c□a chúng ta v□i aspirin trong phòng ng□a tiên phát.

Aspirin là m□t trong nh□ng thu□c chính trong phòng ng□a CVD trên toàn c□u trong nhi□u th□p k□. Tr□□c khi b□t k□ quy□t đ□nh nào đ□□c đ□a ra v□ ch□ đ□ quan tr□ng và ph□c t□p này, đi□u quan tr□ng là ph□i hi□u chi ti□t v□ các th□ nghi□m g□n đây và cách chúng phù h□p v□i b□i c□nh c□a nghiên c□u aspirin tr□□c đó.

Bảng 1: Tóm tắt về ba thử nghiệm Aspirin trong phòng ngừa bệnh tim mạch tiên phát

	ARRIVE	ASCEND	ASPREE
Cỡ mẫu	12,546	15.480	19.114
Tiêu chuẩn bao gồm	Nhiều yếu tố rủi ro mà không CVD	Bệnh tiểu đường không CVD	Tuổi 70 tuổi không CVD
Độ tuổi trung bình	64 năm	63 năm	74 năm
Theo dõi trung bình	5 năm	7,4 năm	4,7 năm
Liều lượng Aspirin	100 mg	100 mg	100 mg
Tỷ lệ lợi ích CVD	0,96 (KTC 95% 0,81-1,13)	0,88 (KTC 95% 0,79-0,97)	0,95 (KTC 95% 0,83-1,08)
Nguy cơ chảy máu	2,11 (KTC 95% 1,36-3,28)	1,29 (KTC 95% 1,09-1,52)	1,38 (KTC 95% 1,18-1,62)

Trong những năm 1980 và 90, nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên đã xác định aspirin là một công cụ hiệu quả để giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ ở dân số có và không có CVD, nhưng các thử nghiệm phòng ngừa ban đầu vào đầu những năm 2000 không thể xác nhận lợi ích của aspirin để phòng ngừa tiên phát (1). Sự thiếu rõ ràng này đã dẫn đến việc kêu gọi thêm dữ liệu và ba thử nghiệm mới đã được công bố vào năm 2018, nhằm xác định dứt khoát lợi ích của aspirin trong phòng ngừa tiên phát trong dân số hiện đại.

Một nghiên cứu về các biến cố tim mạch trong bệnh tiểu đường (ASCEND) đã chọn ngẫu nhiên 15.480 người trưởng thành mắc bệnh tiểu đường nhưng không có CVD sử dụng 100 mg aspirin hoặc giả dược (2). Thử nghiệm ASCEND đã chứng minh một lợi ích nhỏ khi sử dụng aspirin. Trong thời gian theo dõi trung bình là 7,4 năm, các biến cố mạch máu nghiêm trọng đã xảy ra với aspirin thấp hơn đáng kể (8,5% so với 9,6%; tỷ lệ tỷ lệ, 0,88; khoảng tin cậy 95% [CI], 0,79 đến 0,97; P = 0,01). Ngược lại, các biến cố chảy máu lớn xảy ra ở 4,1% nhóm aspirin, so với

3,2% ở nhóm giả dược (tỷ lệ 1,29; 95% CI, 1,09 đến 1,52; P = 0,003), với phần lớn là xuất huyết tiêu hóa .

Thử nghiệm ASPREE (The Aspirin for Reducing Events in the Elderly) đã nghiên cứu lợi ích của aspirin ở người cao tuổi không mắc CVD, ngẫu nhiên 19.114 cá nhân từ 70 tuổi trở lên không mắc bệnh tim mạch dùng 100 mg aspirin hoặc giả dược (3). Sau trung bình 4,7 năm theo dõi, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ các biến cố CVD lớn (tỷ lệ nguy hiểm, 0,95; khoảng tin cậy 95% [CI], 0,83 đến 1,08) nhưng có sự gia tăng tỷ lệ của xuất huyết lớn (8,6 sự kiện trên 1000 người mỗi năm đối với aspirin so với 6,2 biến cố trên 1000 người trong giả dược, HR 1.38; CI 95%, 1.18 đến 1.62; P <0,001). Ngoài ra, ASPREE đã phân tích tác dụng của aspirin đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và thật bất ngờ khi thấy sự gia tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhưng người ngẫu nhiên sử dụng aspirin (HR 1.14; 95% CI 1.01 đến 1.29).(4) Sự gia tăng tỷ lệ tử vong chủ yếu là do sự gia tăng tử vong do ung thư; một phát hiện trước đó cho thấy dữ liệu aspirin làm giảm nguy cơ ung thư (cụ thể là ung thư đại trực tràng), do đó nên được giải thích thận trọng.

Cuối cùng, thử nghiệm ARRIVE (the Aspirin to Reduce the Risks of Initial Vascular Events) nhằm nghiên cứu một dân số có nguy cơ mắc CVD vừa phải (có nghĩa là nguy cơ CVD xấu vừa đường mạch 10 năm được tính là ~ 17%) và ngẫu nhiên 12.546 người trưởng thành (nam 55 tuổi, phụ nữ ≥60 tuổi) dùng aspirin 100mg hoặc giả dược. 5 Hơn 5 năm theo dõi, tỷ lệ biến cố CVD không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm (HR 0.96; 95% CI 0.81 -1.13; p = 0. 60). Biến cố xuất huyết tiêu hóa (chủ yếu là nhẹ) xảy ra ở 61 bệnh nhân (0.97%) trong nhóm dùng aspirin so với 29 (0.46%) ở nhóm giả dược (HR 2.11; 95% CI 1.36 -3.28; p = 0,0007). Các tác giả lưu ý rằng mặc dù hầu nhằm mục tiêu dân số có nguy cơ vừa phải, dân số nghiên cứu đại diện nhiều hơn cho dân số có rủi ro thấp, với tỷ lệ biến cố CVD 5 năm <5% ở cả hai nhánh.

Hướng dẫn của ACC/AHA 2019 được phát hành gần đây về phòng ngừa bệnh tim mạch tiên phát bao gồm các khuyến nghị về việc sử dụng aspirin để phòng ngừa CVD tiên phát. (6) Dựa phần lớn vào kết quả của ba thử nghiệm gần đây, ủy ban đã đưa ra loại III: Khuyến cáo về tác dụng của việc sử dụng aspirin trong phòng ngừa tiên phát ở bệnh nhân ≥70 tuổi cũng như ở nhưng người có nguy cơ chảy máu cao như nhưng người dùng thuốc chống đông đường uống hoặc tiền sử đột chảy máu trước. Đối với người lớn tuổi 40-70 tuổi, các hướng dẫn đưa ra khuyến nghị nhóm IIb rằng aspirin có thể được xem xét để phòng ngừa tiên phát ở nhưng người có nguy cơ CVD cao hơn và không có nguy cơ chảy máu cao.

Điều hòa lợi ích giảm dần của aspirin trong phòng ngừa tiên phát có thể được giải thích chủ yếu bởi ba yếu tố chính. Đầu tiên, giảm tỷ lệ dân số của CVD, đặc biệt là nhồi máu cơ tim (7) đã góp phần hạn chế lợi ích của aspirin trong các thử nghiệm gần đây. Với việc kiểm soát huyết áp và

cholesterol được cải thiện và tỉ lệ hút thuốc thấp hơn trong dân số hiện đại, rất khó xác định bệnh nhân phòng ngừa tiên phát có nguy cơ cao. Trong ARRIVE, mặc dù mẫu có nhiều yếu tố rủi ro và rủi ro ước tính 10 năm ~ 17%, tỉ lệ sự kiện phù hợp hơn với dân số có rủi ro thấp, không có nhiều thuốc aspirin để đạt được lợi ích đáng kể (5). Thứ hai, một số thay đổi trong kết quả được báo cáo có khả năng đóng góp vào sự suy giảm lợi ích. Kết quả chính được báo cáo cho thành phần aspirin của Nghiên cứu Sức khỏe của Bác sĩ là nhồi máu cơ tim, đã giảm 44% (8). Các thử nghiệm gần đây có kết quả chính là tổng hợp CVD, bao gồm cả tử vong CVD. Có nhiều cơ chế khác nhau có thể dẫn đến tử vong CVD không phải do nguyên nhân xơ vữa động mạch (suy tim, bóc tách, rối loạn nhịp tim, v.v.) và do đó không có khả năng bị ảnh hưởng bởi aspirin. Cuối cùng, với các nghiên cứu đòi hỏi thời gian theo dõi lâu dài, một ý định điều trị phân tích sẽ đi kèm với nguy cơ sai lệch đối với kết quả không có giá trị. Trong ARRIVE, trong ý định điều trị phân tích, không có sự giảm đáng kể trong nhồi máu cơ tim (HR 0,85 [95% CI 0,64-1,11]). Tuy nhiên, khoảng 30% người tham gia ARRIVE đã chấm dứt nghiên cứu sớm. Trong phân tích trên mỗi giao thức, chỉ bao gồm những người duy trì điều trị được chỉ định trong suốt thời gian nghiên cứu, đã giảm 47% nhồi máu cơ tim (p-value 0.5)

Tóm lại, ba thử nghiệm gần đây đã xác nhận quan điểm rằng lợi ích của aspirin trong dân số phòng ngừa tiên phát hiện đại là nhỏ và đối với hầu hết các cá nhân có lẽ không đáng để mạo hiểm khi chảy máu. Tuy nhiên, đối với những người có nguy cơ CVD cao và nguy cơ chảy máu thấp, việc cân nhắc sử dụng aspirin là hợp lý và nên được thảo luận trong bối cảnh đưa ra quyết định chung giữa bệnh nhân và thầy thuốc. Chúng ta có nên chia tay với aspirin trong phòng ngừa tiên phát? Đối với nhiều người trong chúng ta, câu trả lời là có, nhưng chúng ta nên hiểu rằng đó không phải là do aspirin đã thay đổi.

Nguồn: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/06/13/15/15/its-not-you-its-me-acc-2019

Tài liệu tham khảo

1. Miedema MD, Huguelet J, Virani SS. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease: in need of clarity. Cirr Atheroscler Rep 2016;18:4.
2. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-39.
3. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-18.
4. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1519-28.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised,

double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036-46.

6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019. [Epub ahead of print]

7. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-65.

8. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med1989;321:129-35.