

Tổn thương đa vị trí động mạch do nguyên nhân xơ vữa – Đâu là kháng kết tập tiểu cầu phù hợp?

PGS TS Hồ Thượng Dũng, FACC, FSCAI

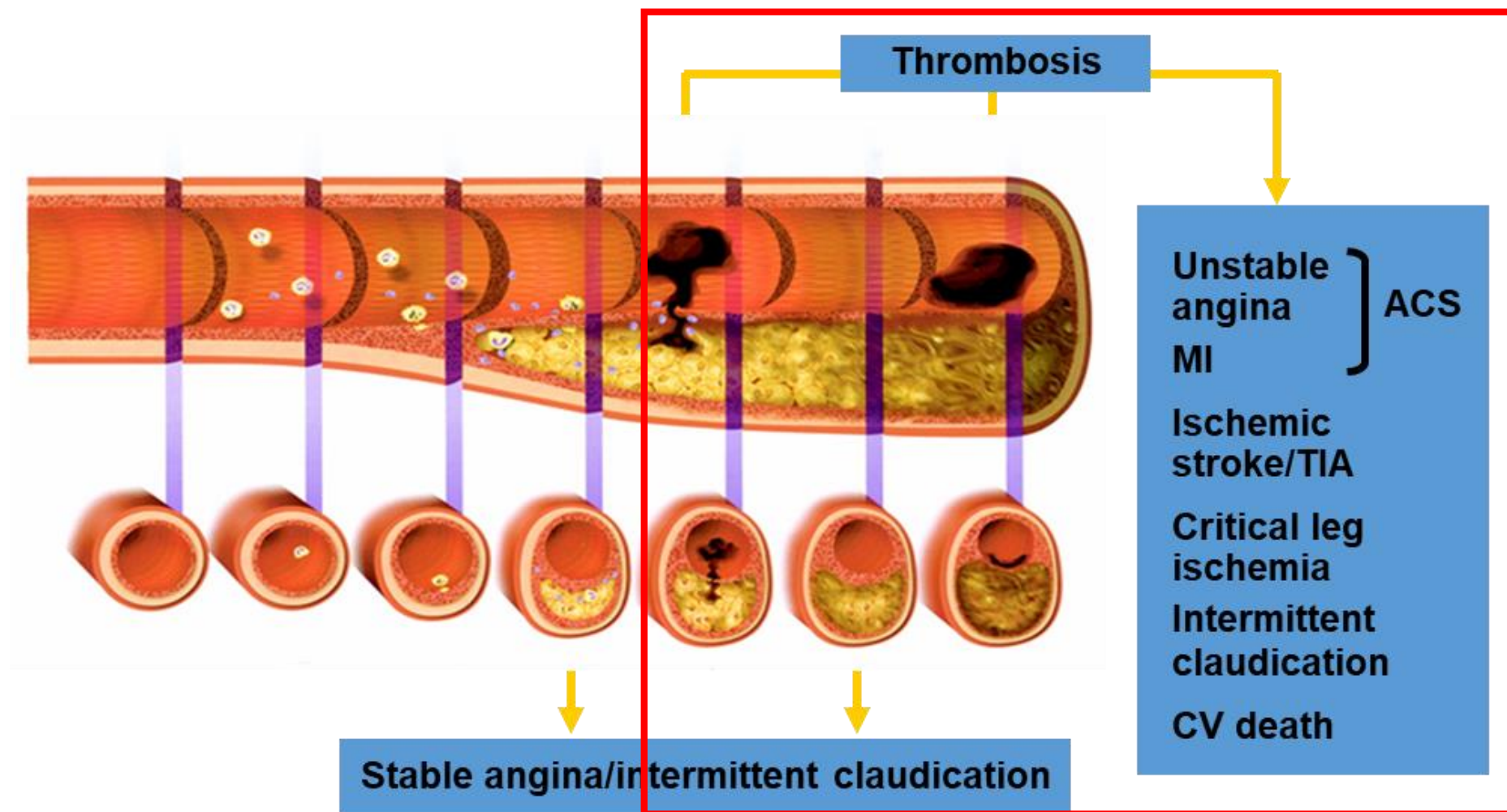
PGĐ BV Thống Nhất, TPHCM

PCT Hội Tim mạch Can thiệp Việt Nam

TP HCM, 11/ 2019

**Biểu hiện bệnh lý đa cơ quan
của xơ vữa động mạch (XVĐM)**

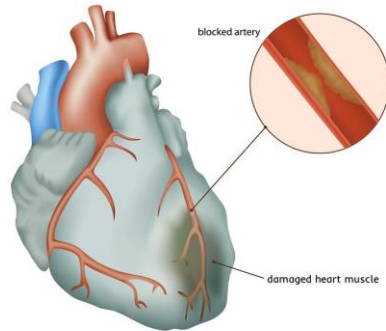
Mảng xơ vữa và các biến cố mạch máu



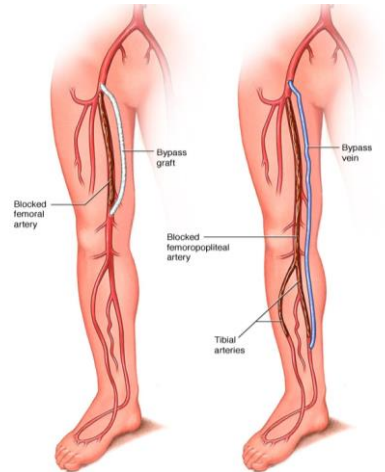
MI=myocardial infarction; ACS=acute coronary syndromes;
TIA=transient ischemic attack; CV=cardiovascular

Biểu hiện đa cơ quan của xơ vữa động mạch

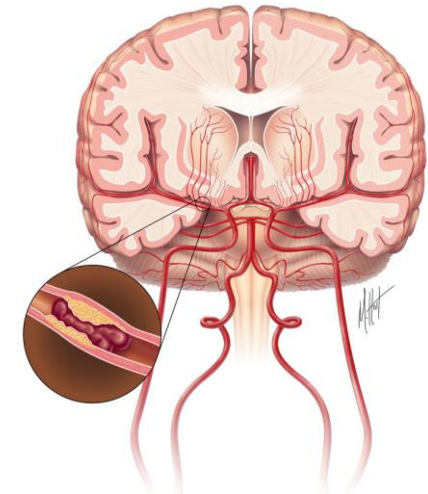
Myocardial infarction



BN NMCT: **10%** có
tiền căn đau cách
hồi chi và **5%-8%**
có đột quỵ



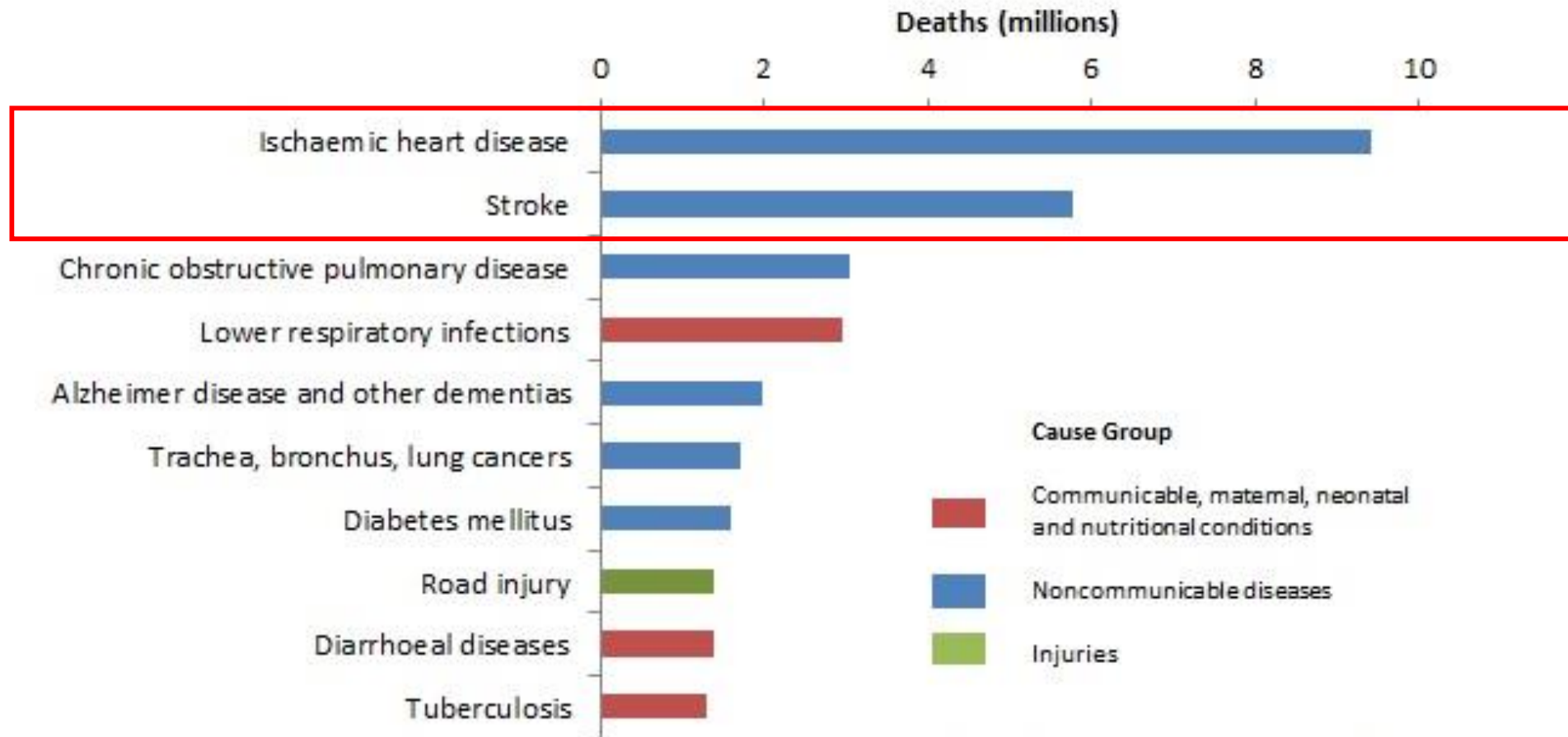
Tăng 4 lần nguy
cơ biến cố TM và
tăng 2–3 lần nguy
cơ đột quỵ so với
BN không có PAD



Tổn thương TM
thường gặp ở nhóm
đột quỵ do huyết tắc
từ tim (**51%**), hoặc
đột quỵ do HK cấp
(**22%**)

Gánh nặng của xơ vữa động mạch

Top 10 global causes of deaths, 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

Tỷ lệ xơ vữa động mạch tổn thương nhiều vị trí: NC REACH

ASIA (n=10.692)

Non ASIA (n=54.285)

- **BN XVĐM** dù được chẩn đoán lần đầu với tổn thương ở bất kỳ vị trí nào: đều có nguy cơ tổn thương phối hợp ở cùng hoặc khác giường ĐM.
- Tỷ lệ bệnh lý mạch máu tại **Châu Á** (41%) cao hơn hẳn so với BN không thuộc khu vực này (25.1%)

PAD
2.08%

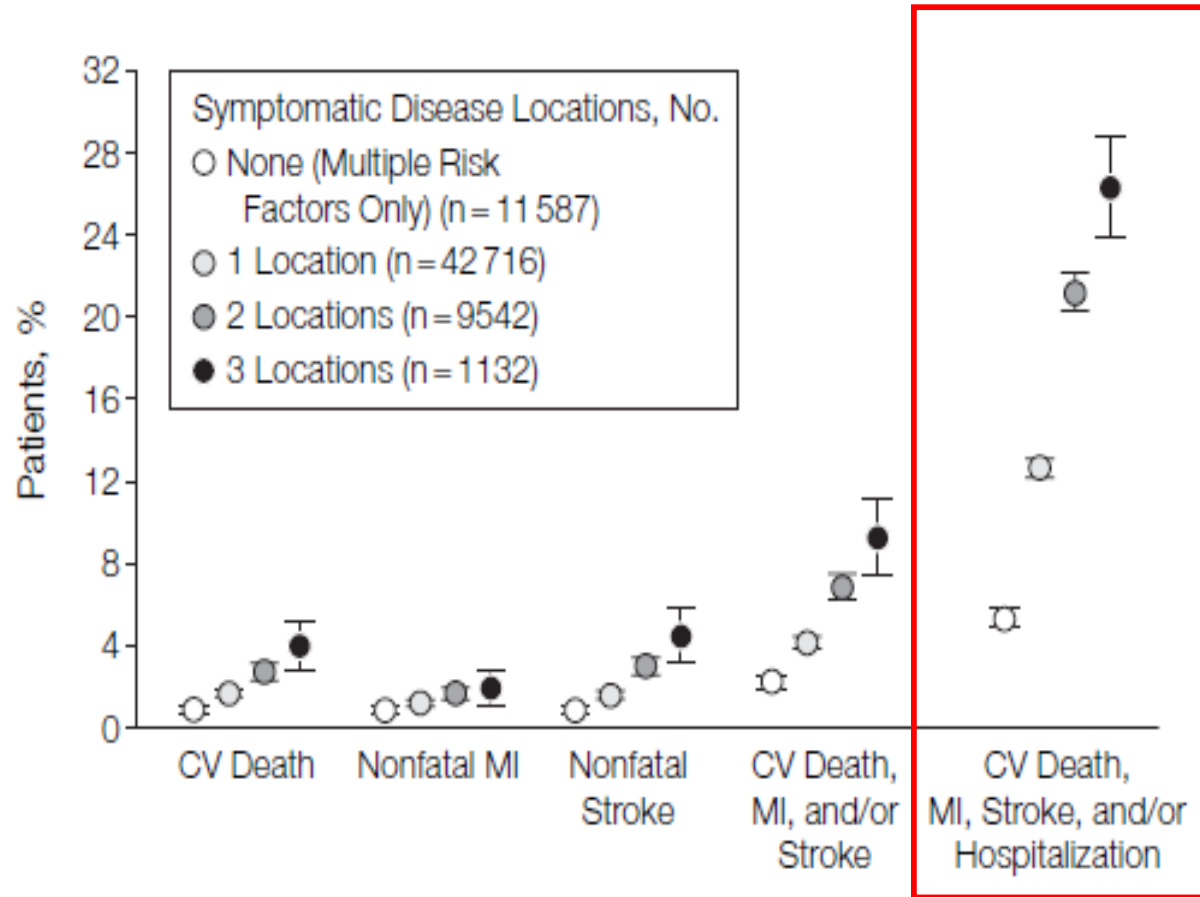
Risk factor only: 13.03%

PAD
4.8%

Risk factor only: 18.78%

NC REACH:

xơ vữa động mạch tổn thương nhiều vị trí và kết cục



Tỉ lệ biến cố TM tăng tương quan với số vị trí ĐM tổn thương.

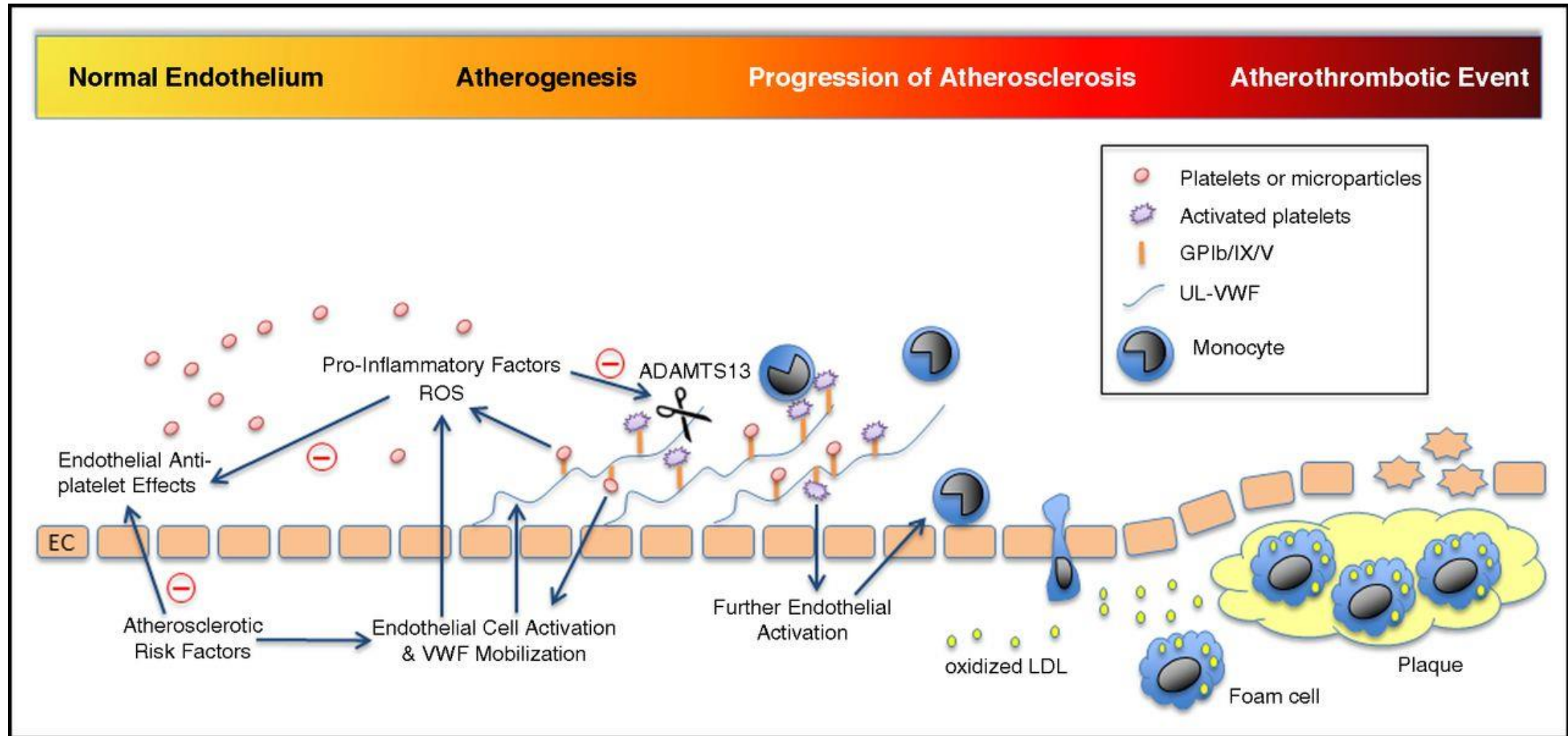
Tử vong TM, NMCT, đột quỵ hoặc nhập viện do biến cố TM trên:

- BN chỉ có yếu tố nguy cơ: 5.31%
- BN tổn thương 1 vị trí: 12.58%
- BN tổn thương 2 vị trí: 21.14%
- BN tổn thương 3 vị trí: 26.27%

* $p < 0.001$ cho tất cả

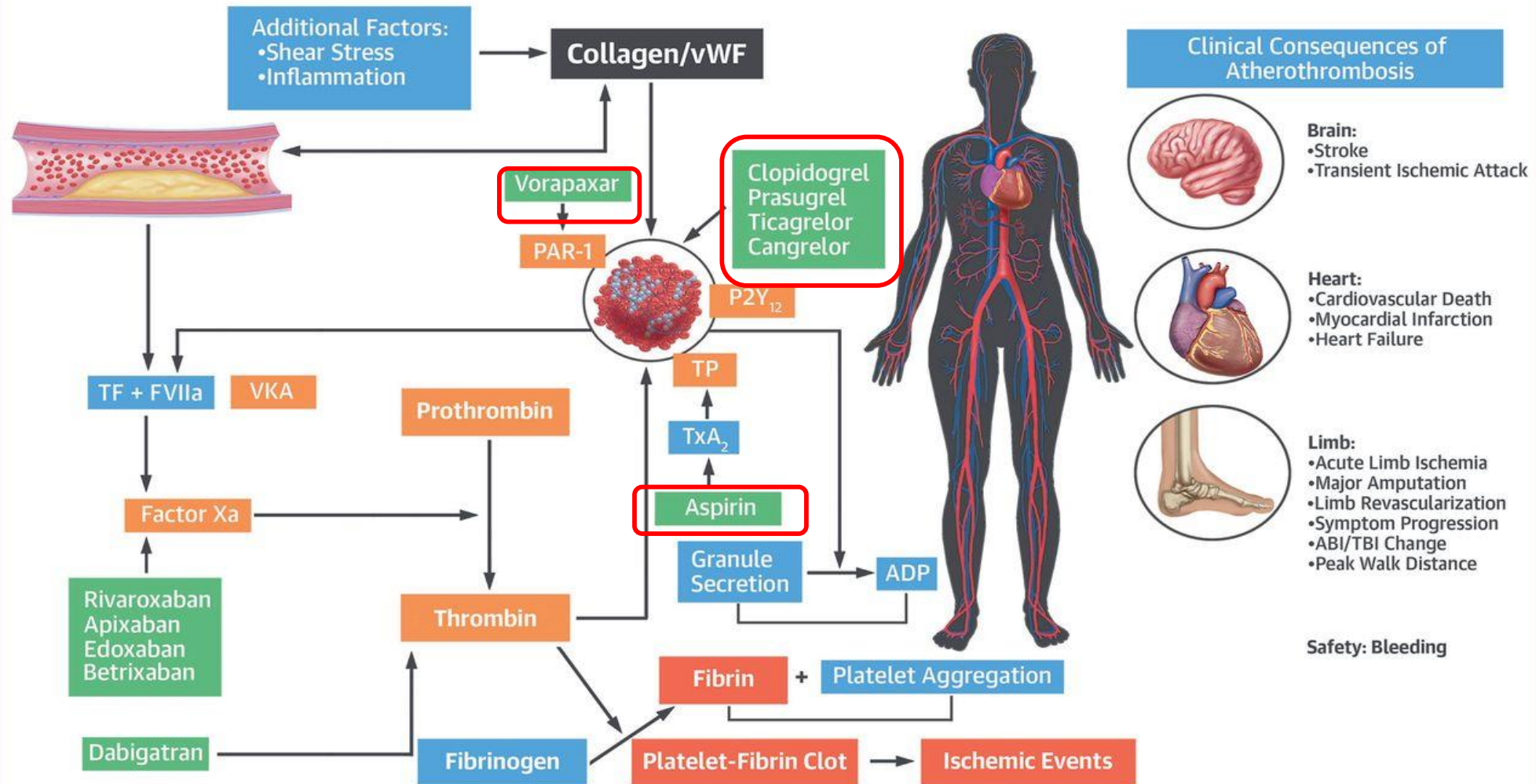
20 năm dữ liệu lâm sàng của Clopidogrel trong điều trị bệnh lý XVĐM

Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong tổn thương do mảng xơ vữa gây ra



Các thuốc kháng kết tập tiểu cầu

CENTRAL ILLUSTRATION: Mechanisms of Antithrombotic Medications and Clinical Endpoints Important to Patients With Peripheral Artery Disease



ASPIRIN: kháng KTTC cho tổn thương động mạch nhiều vị trí



- Từ 1980: ASA được FDA chấp thuận chỉ định trong Đột quy, sau đó là MI, ...¹
- ASA liều thấp (75-100mg) cho hiệu quả kháng huyết khối tốt
- ASA giúp giảm tử vong do NMCT và đột quy.
- **1/3 BN thất bại khi đơn trị ASA²**

1. Valentin F. Circulation. 2011;123:768–778

2. V. Koenig-Oberhuber British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii74–ii84 (2016).

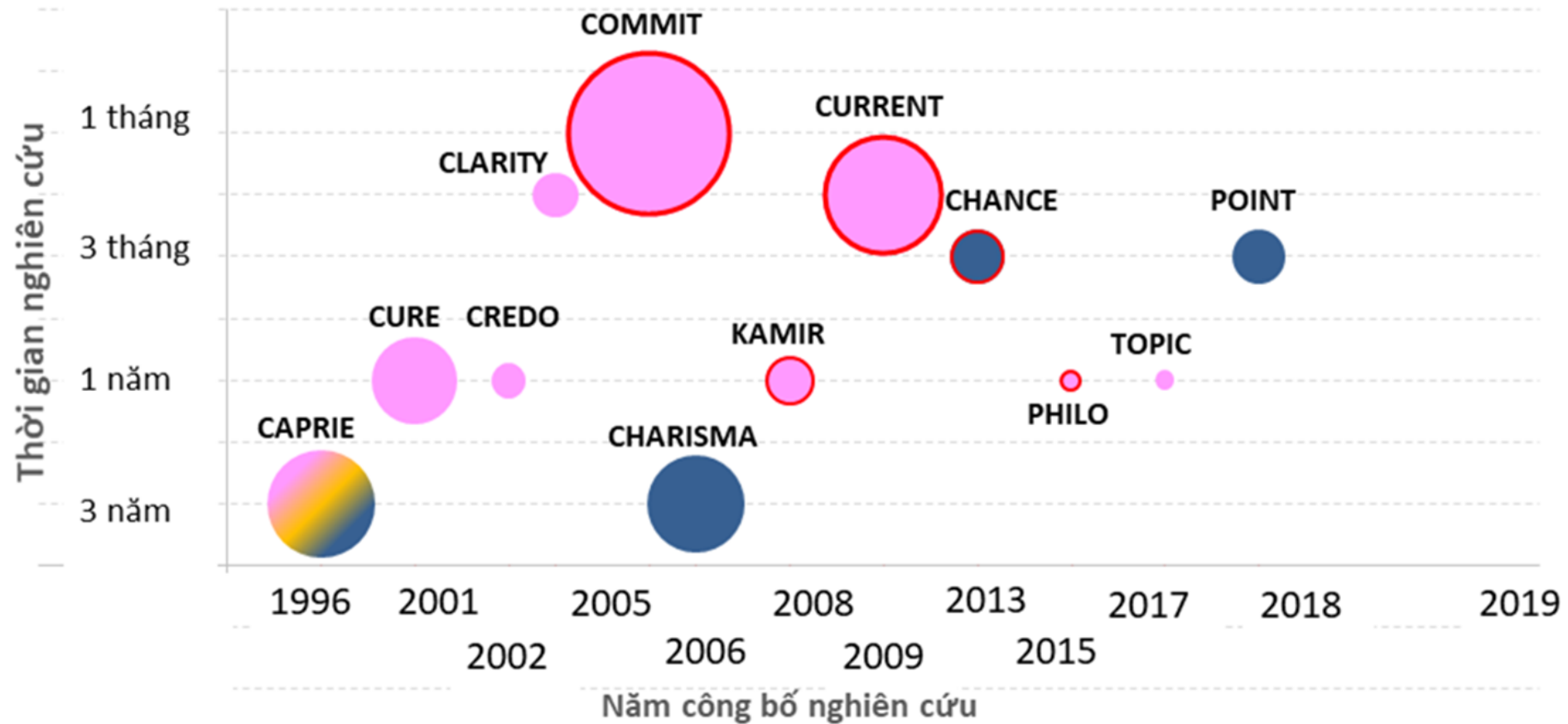
Các thuốc kháng P2Y12

Characteristics	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
P2Y12 ADP receptor binding	Irreversible	Irreversible	Reversible
Prodrug	Yes	Yes	No
Loading/maintenance doses	300 – 600 mg/75 mg	60 mg/10 mg	180 mg/90 mg twice daily
Metabolism	CYP3A, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2	CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9	CYP3A4
Half-life	6 h	7 h	7 h
Plasmatic protein binding	94 – 98%	98%	> 99%
Excretion	50% urine, 46% feces	68% urine, 27% feces	Biliary
Dose adjustment for renal function	No	No	No
Main adverse events	Bleeding	Bleeding	Bleeding, dyspnea, bradycardia
Contraindications and cautions	Active bleeding, ICH	Active bleeding, prior TIA/ stroke, severe hepatic impairment, hypersensitivity to prasugrel, body weight < 60 kg*, age ≥ 75 yr*	Active bleeding, ICH, moderate-to-severe hepatic impairment, hypersensitivity to ticagrelor

*Prasugrel should be prescribed with caution for patients with body weight < 60 kg and aged ≥ 75 years.

ADP: Adenosine diphosphate; ICH: Intracranial hemorrhage; TIA: Transient ischemic attack.

CLOPIDOGREL: ước chế P2Y12 duy nhất đủ dữ liệu cho tổn thương động mạch ở các vị trí khác nhau



Kích thước vòng tròn: tương ứng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu
Màu sắc bên trong: đối tượng bệnh nhân (CAD ■ IS ■ PAD ■)
Viền đỏ bên ngoài: có đề cập nhóm bệnh nhân Châu Á

CLOPIDOGREL: Ức chế P2Y12 duy nhất đủ dữ liệu cho tổn thương động mạch ở các vị trí khác nhau

Những nghiên cứu nền tảng của Clopidogrel

CAD  IS  PAD 

NGHIÊN CỨU	NĂM	CỖ MẪU	BỆNH NHÂN CHÂU Á
CAPRIE	1996	19,185	CAD, IS, PAD
CURE	2001	12,652	NSTEMI
CREDO	2002	2,116	PCI
CLARITY	2005	3,491	STEMI có TSH
COMMIT	2005	45,852	MI/Trung Quốc
KAMIR	2008	4,203	Hàn Quốc
CURRENT	2009	25,086	Liều gấp đôi Clopidogrel, 20% bệnh nhân Châu Á
PHILO	2015	801	ACS/Nhật Bản, Đài Loan, Hàn Quốc
TOPIC	2017	646	Xuống thang DAPT
CHARISMA	2006	15,603	
CHANCE	2013	5,170	Trung Quốc
POINT	2018	4,881	

CLOPIDOGREL vs ASPIRIN ở bệnh nhân có nguy cơ biến cố thiếu máu cục bộ

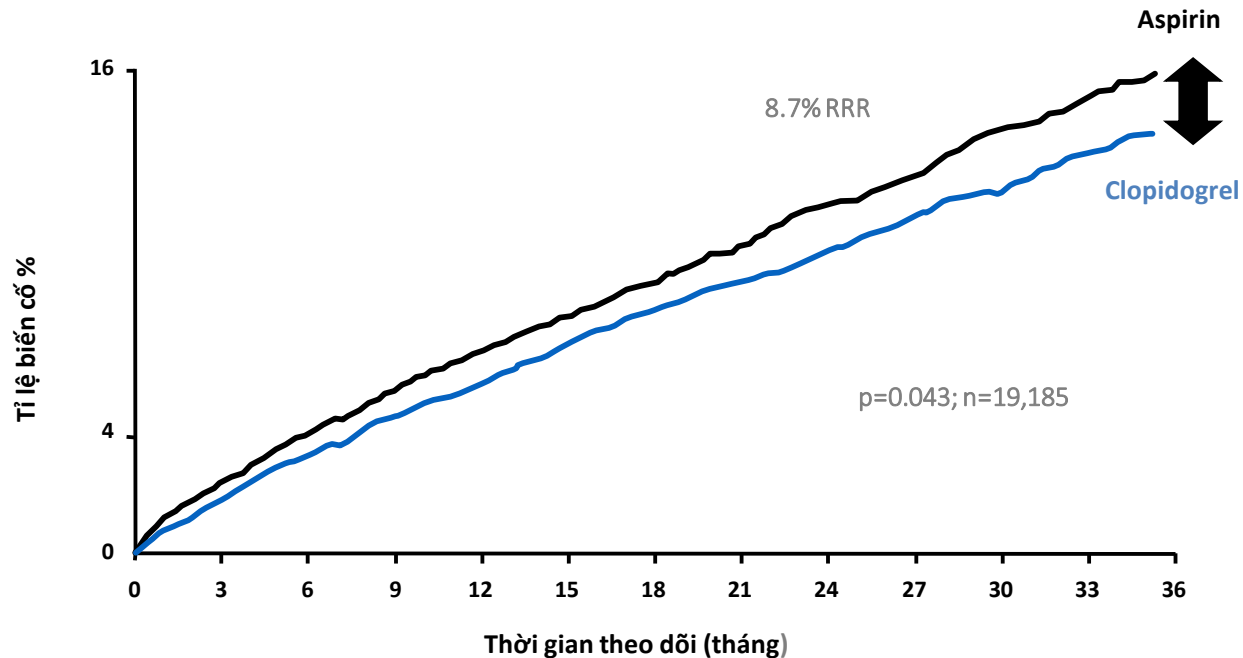
Nghiên cứu CAPRIE

19.185 Bệnh nhân đột quỵ, NMCT, sau NMCT hoặc bệnh động mạch ngoại biên

Nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm

Clopidogrel 75 mg (n=9,599) vs ASA 325 mg (n=9,586) 1–3 năm

Tiêu chí chính: tỉ lệ biến cố NMCT, đột quỵ, tử vong tim mạch



An toàn

Bệnh nhân dung nạp tốt với Clopidogrel và ASA tỉ lệ loét và xuất huyết dạ dày tá tràng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm clopidogrel ($p < 0.05$)

KẾT LUẬN

Trên bệnh nhân đột quỵ, NMCT và bệnh động mạch ngoại biên, clopidogrel hiệu quả hơn ASA trong việc giảm biến cố NMCT, đột quỵ và tử vong tim mạch.

Dữ liệu Clopidogrel trên bệnh ĐM ngoại biên

Phân tích tổng hợp

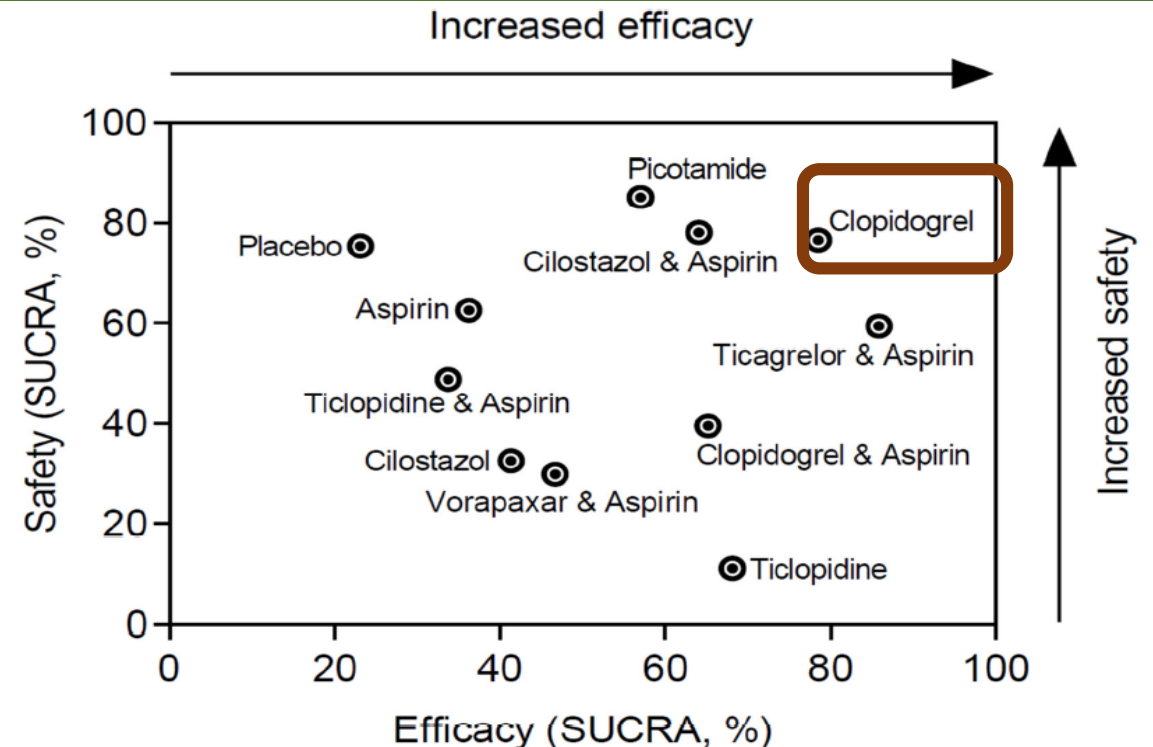
RESEARCH ARTICLE

Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Konstantinos Katsanos^{1,2*}, Stavros Spiliopoulos², Prakash Saha³, Athanasios Diamantopoulos¹, Narayan Karunanithy¹, Miltiadis Krokidis⁴, Bijan Modarai³, Dimitris Karnabatidis²

- Clopidogrel đơn trị (RR: 0.72, CrI: 0,58-0,91) cho thấy là lựa chọn phù hợp nhất đạt hiệu quả và an toàn.
- Clopidogrel + ASA giúp làm giảm tỷ lệ cắt cụt chân sau tái thông mạch máu so với ASA (RR: 0.68; 95%CrI: 0.46–0.9), tuy nhiên làm tăng nguy cơ chảy máu nặng.

Phân tích tổng hợp từ 49 RCTs với 34,518 BN, so sánh các thuốc kháng tiểu cầu (ASA, Ticlopidone, Clopidogrel, Ticagrelor, Cilostazol, Picotamide và Vorapaxar đơn trị hoặc phối hợp với ASA) trên BN PAD



Kháng KTTTC cho bệnh động mạch ngoại biên

What is new in the 2017 PAD Guidelines? (continued)



2017 New recommendations (continued)

Lower Extremity Artery Disease (LEAD)

- Screening for LEAD in CAD patients
- Screening for LEAD in HF patients
- Clopidogrel preferred over aspirin
- Antiplatelet therapy in isolated asymptomatic LEAD



Antiplatelet Therapy for PAD

AHA/ACC Guidelines Class I, IIa

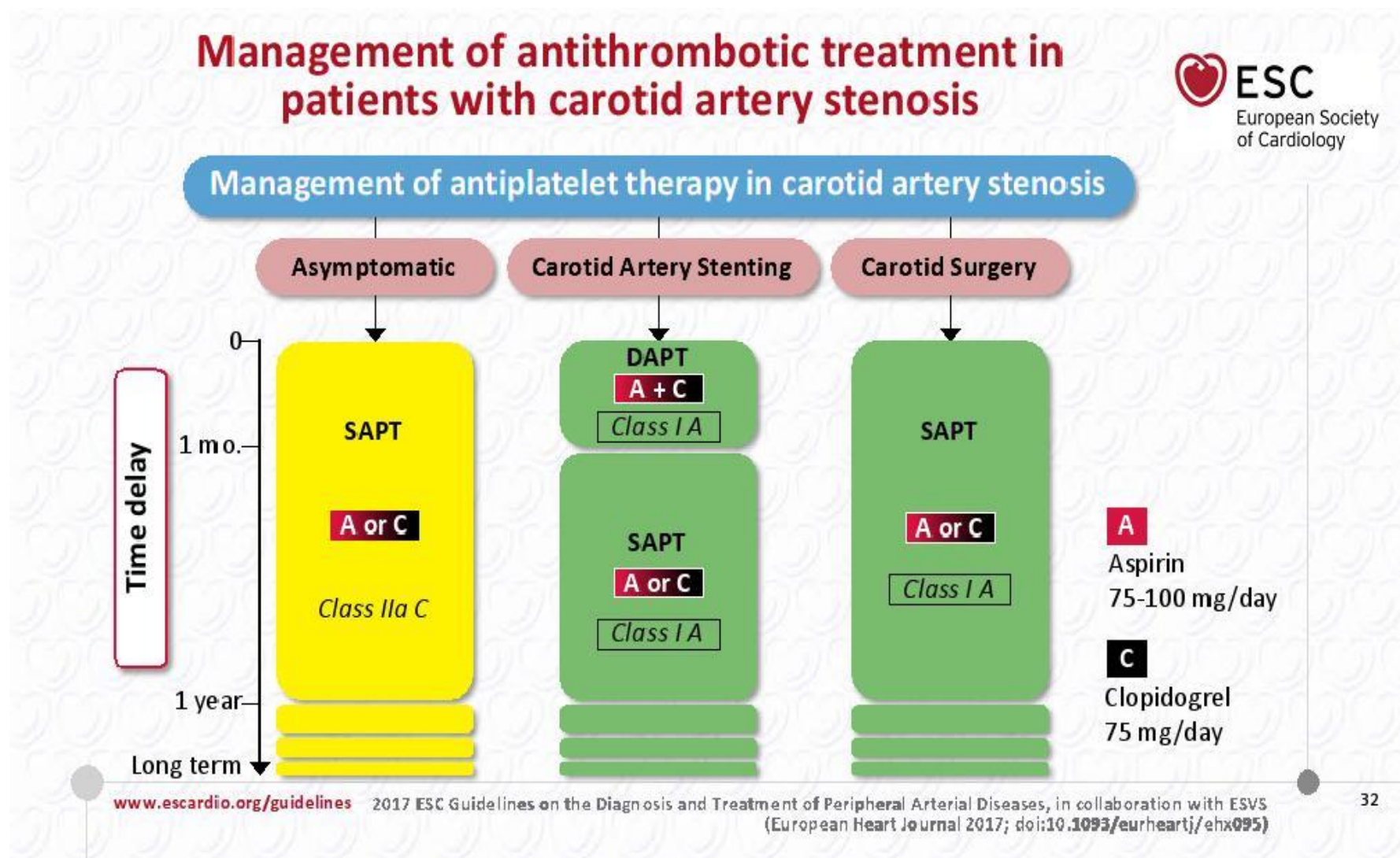
Class I Level A

- Patients with symptomatic PAD
 - Antiplatelet therapy is recommended to reduce MI, stroke, and vascular death
 - Aspirin alone (75 to 325 mg/day) or clopidogrel alone (75 mg/day)

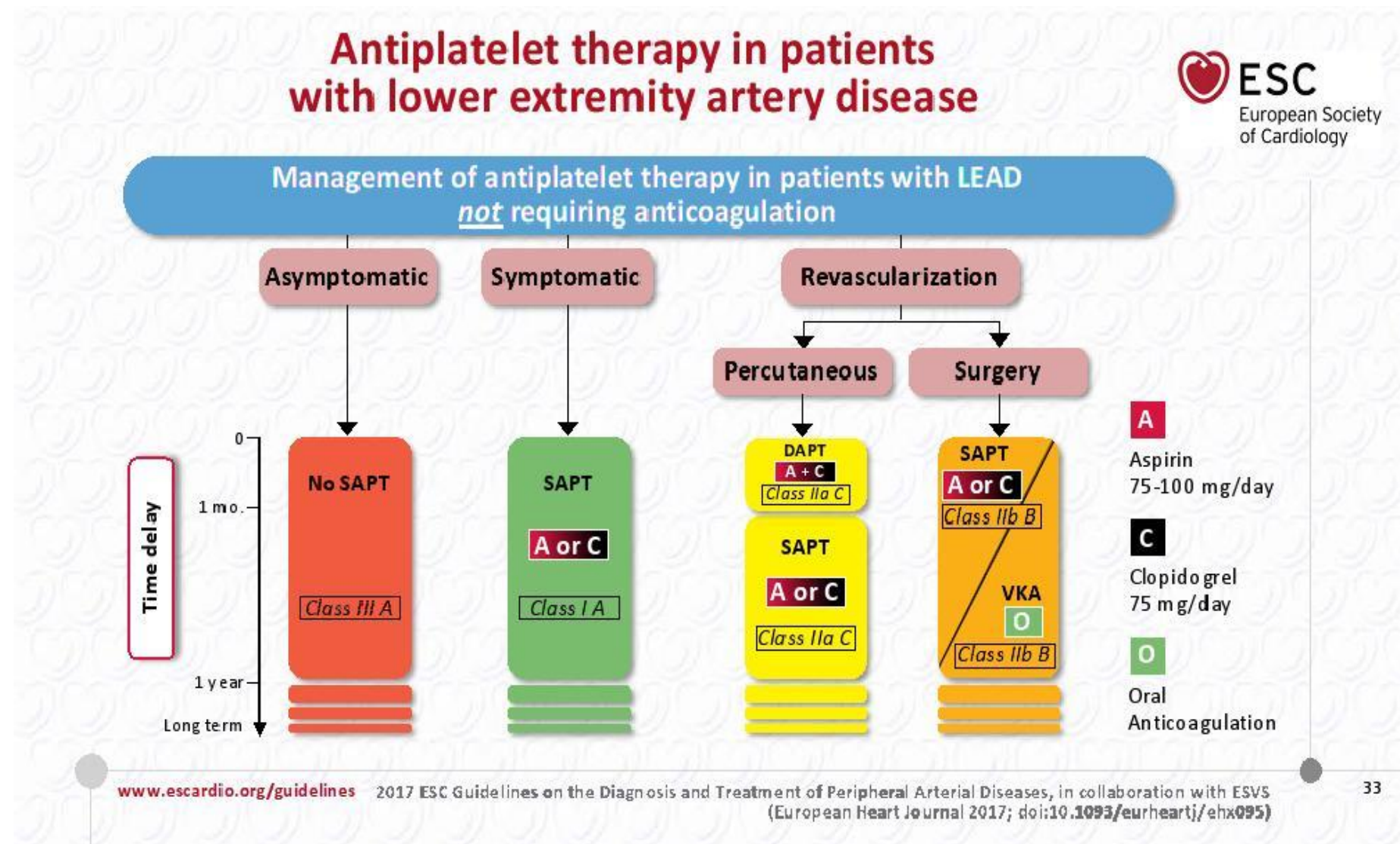
Class IIa Level C-EO

- Asymptomatic patients with PAD ($ABI \leq 0.90$)
 - Antiplatelet therapy is reasonable to reduce risk of MI, stroke, or vascular death

Kháng KTTC cho bệnh nhân đặt stent ĐM Cảnh



Khuyến cáo KTTC cho bệnh động mạch chi dưới

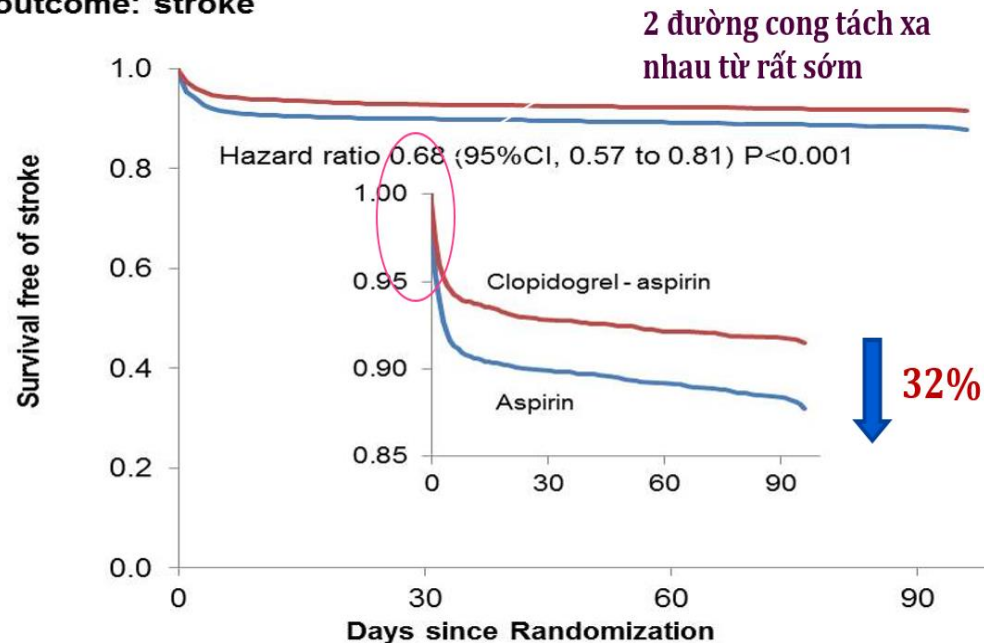


Dữ liệu CLOPIDOGREL trên bệnh nhân đột quỵ

Nghiên cứu CHANCE (2013)

(Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events)

A Primary outcome: stroke



Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, 5170 bệnh nhân tại 114 trung tâm của Trung Quốc trên BN TIA nguy cơ cao (ABCD2 ≥ 4) hoặc minor stroke (NIHSS ≤ 3). Đánh giá hiệu quả của 3 tháng điều trị kết hợp clopidogrel-aspirin so với aspirin đơn trị liệu khi dùng thuốc trong vòng 24 giờ kể từ khi bắt đầu có triệu chứng (liều nạp clopidogrel 300mg)

Clopidogrel kết hợp ASA sớm trong vòng 24h không làm tăng nguy cơ xuất huyết (theo tiêu chuẩn GUSTO)
(Tất cả xuất huyết HR 1,41 (0,95 – 2,10), p=0.09)

No. at Risk

Aspirin	2586	2307	2287	1906
Clopidogrel - aspirin	2584	2376	2361	1989

KẾT LUẬN:

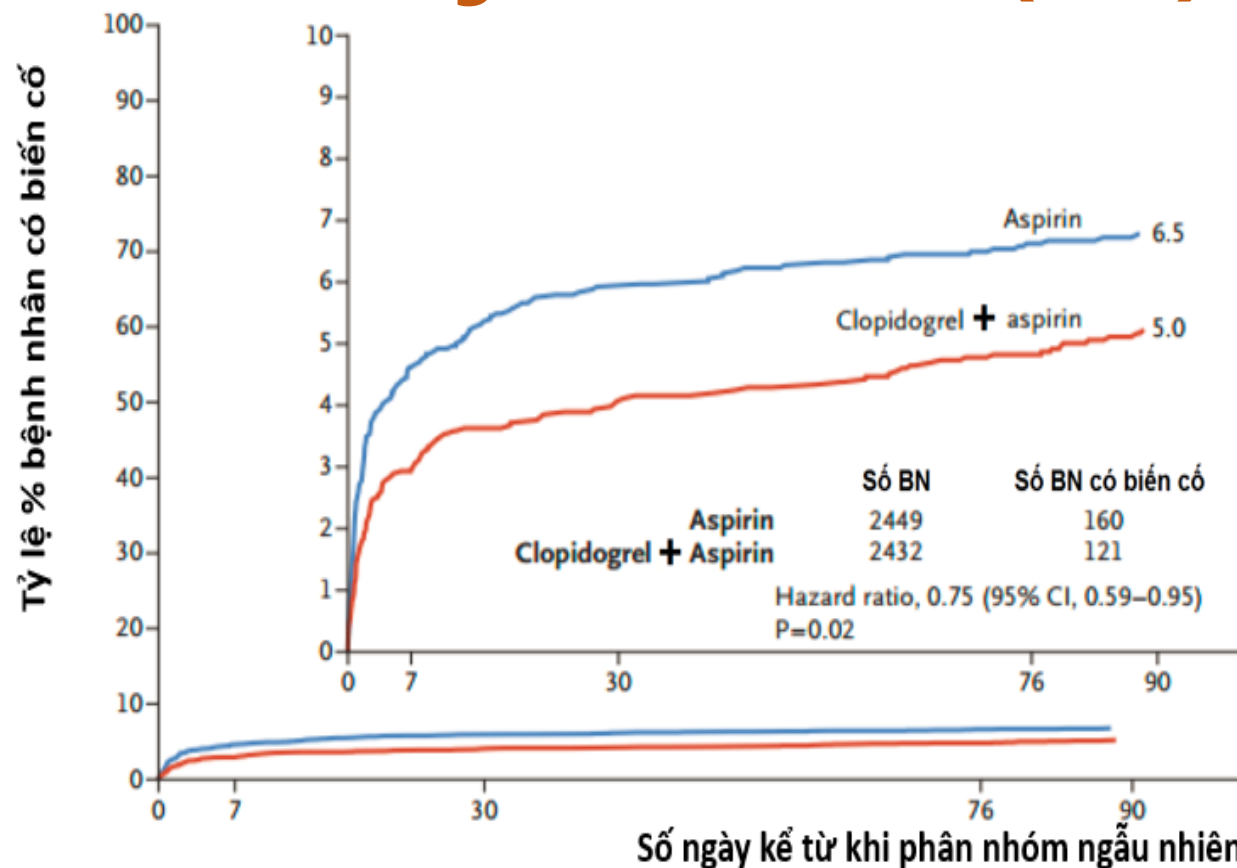
Điều trị phối hợp Clopidogrel + aspirin sớm trong vòng 24h làm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát ở BN TIA nguy cơ cao hoặc đột quỵ nhẹ.

Dữ liệu CLOPIDOGREL trên bệnh nhân đột quỵ

Nghiên cứu POINT (2018)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, 4881 bệnh nhân tại 269 trung tâm Âu Mỹ, trên BN TIA nguy cơ cao (ABCD2 ≥ 4) hoặc minor stroke (NIHSS ≤ 3).

Đánh giá hiệu quả của 3 tháng điều trị kết hợp clopidogrel-aspirin so với aspirin đơn trị liệu khi dùng thuốc trong vòng 12 giờ kể từ khi bắt đầu có triệu chứng (liều nạp clopidogrel 600mg)



Hầu hết biến cố xuất huyết là xuất huyết hệ thống, Xuất huyết không gây tử vong, không phải là xuất huyết nội sọ

KẾT LUẬN:

Clopidogrel + ASA trên BN đột quỵ nhẹ/ TIA nguy cơ cao làm giảm nguy cơ biến cố gộp gồm ĐQ nhồi máu, NMCT, TV mạch máu do huyết khối trong 90 ngày (HR 0.75, p=0.02)

Dữ liệu Clopidogrel trên BN đột quy – Phân tích tổng hợp

JAMA Neurology | Original Investigation

Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use

Phân tích gộp các dữ liệu từng bệnh nhân riêng lẻ từ 2 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên quy mô lớn

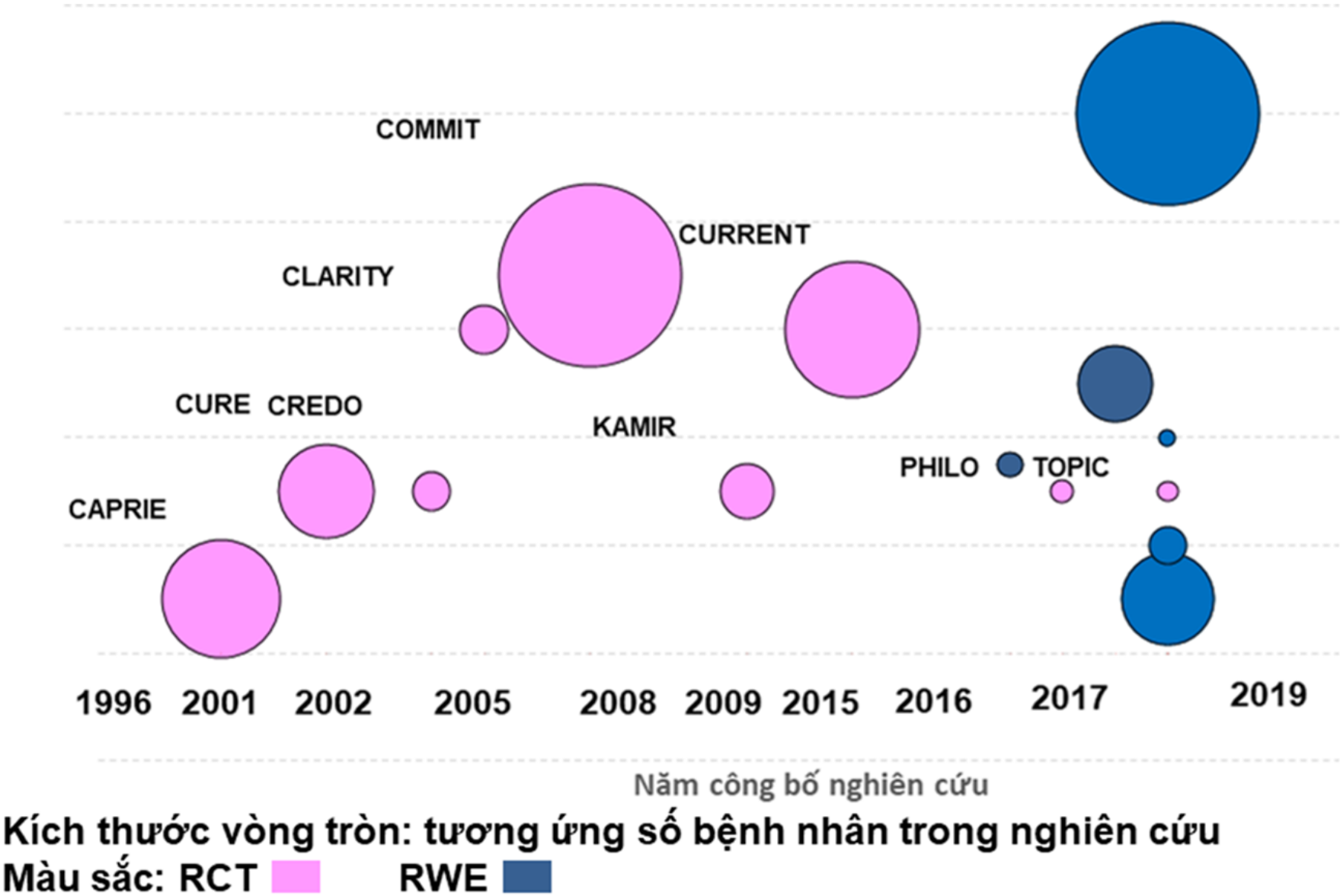
→ Việc phối hợp ASA và Clopidogrel có thể được xem xét để bắt đầu trong vòng 24h sau khởi phát đột quy thiếu máu não nhẹ/ cơn TIA và duy trì trong vòng 3 tuần. Thời gian phối hợp ASA và Clopidogrel tối đa là 90 ngày (IA) (Khuyến cáo Hội ĐQ TP HCM 2018)

Liping Liu, MD, PhD; Dennis Dietrich, MD; Yongjun Wang, MD; S. Claiborne Johnston, MD, PhD

Phân tích gộp dựa trên dữ liệu bệnh nhân cho thấy việc điều trị sớm, ngắn hạn bằng Clopidogrel-Aspirin giúp làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ chính mà không gây tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết chính trong vòng 90 ngày ở bệnh nhân đột quy thiếu máu hoặc TIA nguy cơ cao.

Các lợi ích lâm sàng thực của liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép đạt được trong vòng 3 tuần đầu tiên.

Dữ liệu nền tảng CLOPIDOGREL trên bệnh ĐM Vành – từ RCTs đến RWE



Hướng dẫn ESC 2019 về Hội chứng mạch vành mạn

Bệnh nhân sau can thiệp và nhịp xoang

Aspirin 75-100 mg mỗi ngày được khuyến dùng sau khi đặt stent.	I	A
Clopidogrel 75 mg mỗi ngày sau liều nạp thích hợp (v.d 600mg hoặc > 5 ngày trị liệu duy trì) được khuyến dùng kết hợp với aspirin trong 6 tháng sau khi đặt stent, bất kể loại stent nào ngoại trừ thời gian điều trị ngắn hơn (1-3 tháng) được chỉ định do nguy cơ hoặc xảy ra xuất huyết đe dọa tính mạng	I	A
Clopidogrel 75 mg mỗi ngày sau liều nạp thích hợp (v.d 600mg hoặc > 5 ngày trị liệu duy trì) được khuyến dùng trong 3 tháng trên bệnh nhân có nguy cơ cao xuất huyết đe dọa tính mạng	IIa	A
Clopidogrel 75 mg mỗi ngày sau liều nạp thích hợp (v.d 600mg hoặc > 5 ngày trị liệu duy trì) được khuyến dùng trong 1 tháng trên bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết đe dọa tính mạng rất cao	IIb	C
Prasugrel hoặc ticagrelor có thể cân nhắc, ít nhất là khởi trị, trong những trường hợp nguy cơ cao cụ thể của stent chương trình (v.d stent không áp sát tối ưu hoặc các đặc điểm thủ thuật liên quan đến nguy cơ huyết khối stent cao, nhánh trái phức tạp, hoặc stent nhiều nhánh) hoặc nếu không thể sử dụng DAPT do không dung nạp aspirin	IIb	C

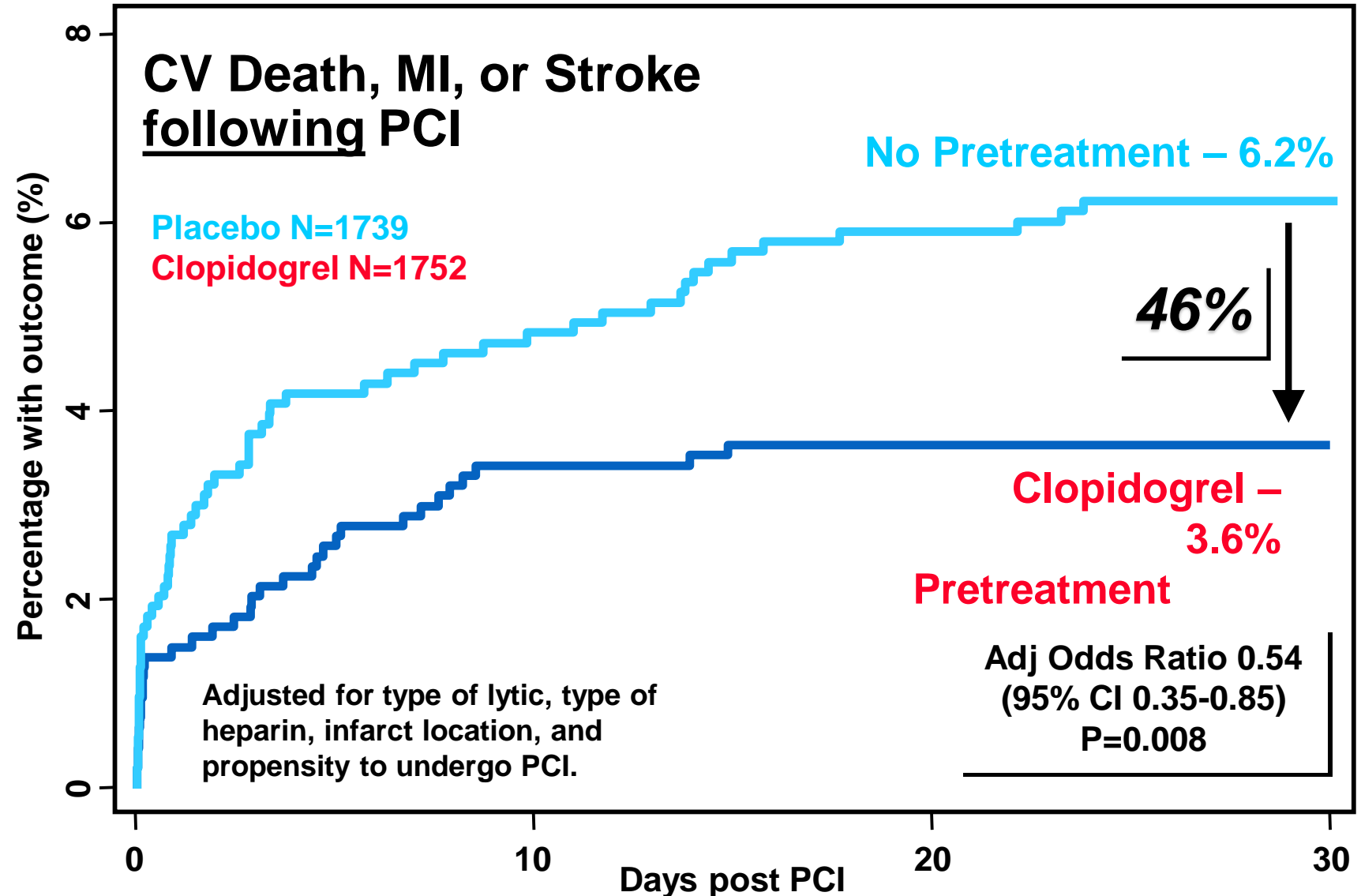
Dữ liệu CLOPIDOGREL trong HCMVC-NMCT KSTCL (NC CURE)

Nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, trên 12.562 BN HCVC (đau TN không ổn định & NMCT không ST chênh) trong vòng 24 giờ sau khi có triệu chứng so sánh với giả dược trên nền điều trị Aspirin (ASA)

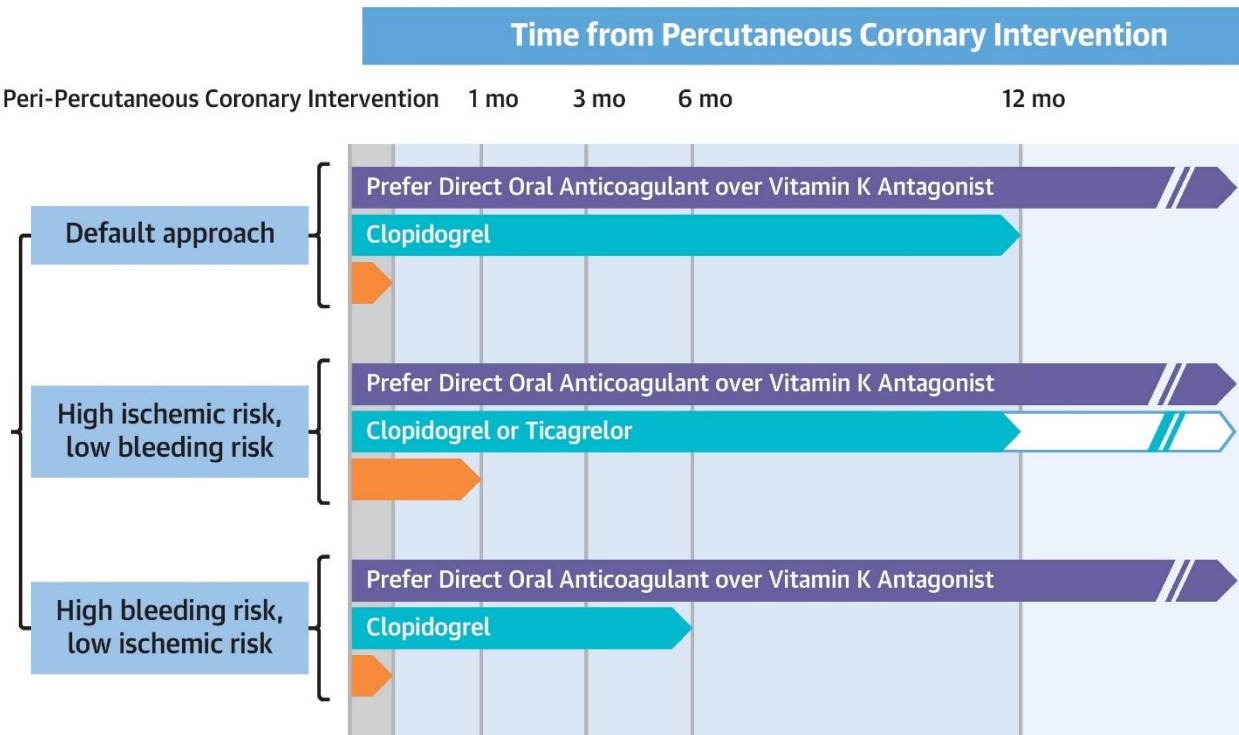
Tiêu chí	Clopidogrel, n(%) N = 6259	Pacebo, n(%) N = 6303	HR (95%CI)	p value
Tiêu chí hiệu quả chính (Tử vong TM, NCMT, đột quy)	528 (9.3%)	719 (11.4%)	0.80 (0.72 – 0.90)	< 0.001
Tử vong tim mạch	318 (5.1%)	345 (5.5%)	0.93 (0.79 – 1.08)	
NMCT	324 (5.2%)	419 (6.7%)	0.77 (0.67 – 0.89)	
Đột quy	75 (1.2%)	87 (1.4%)	0.86 (0.63 – 1.18)	
Tử vong không do tim mạch	41 (0.7%)	45 (0.7%)	0.91 (0.60 – 1.39)	
Tiêu chí an toàn chính (TIMI) (Xuất huyết nặng)	231 (3.7%)	169 (2.7%)	1.38 (1.13 – 1.67)	0.001

Dữ liệu CLOPIDOGREL trong HCMVC- NMCT STCL (NC CLARITY – TIMI 28)

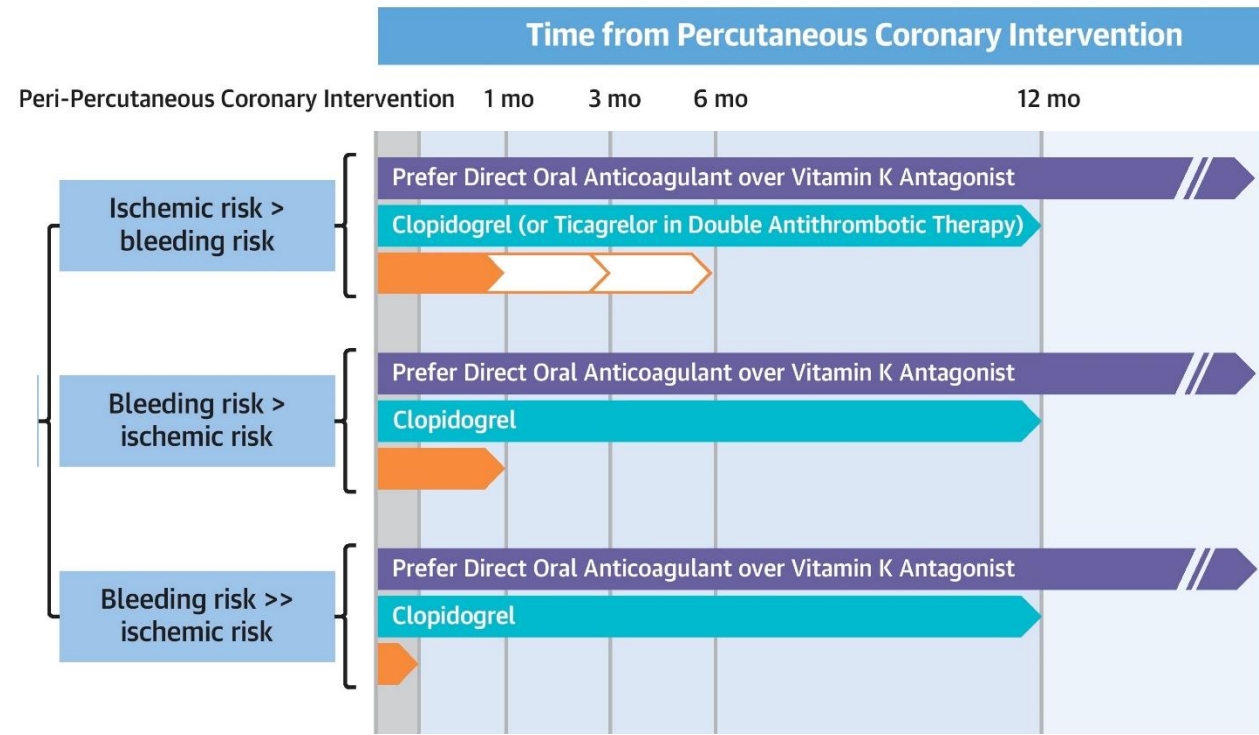
Nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh với giả dược trên 3.491 BN tuổi từ 18-75 bị NMCT có ST chênh lên ≤ 12 giờ trên nền điều trị Aspirin (ASA)*



CLOPIDOGREL là thuốc kháng KTTC được lựa chọn trên BN rung nhĩ thực hiện PCI



Quan điểm điều trị của
Bắc Mỹ 2018



Quan điểm điều trị của
Châu Âu 2018

➡ Oral Anticoagulation
 ➡ P2Y₁₂ inhibitor
 ➡ Aspirin

Dữ liệu CLOPIDOGREL trên đối tượng đặc biệt: BN lớn tuổi

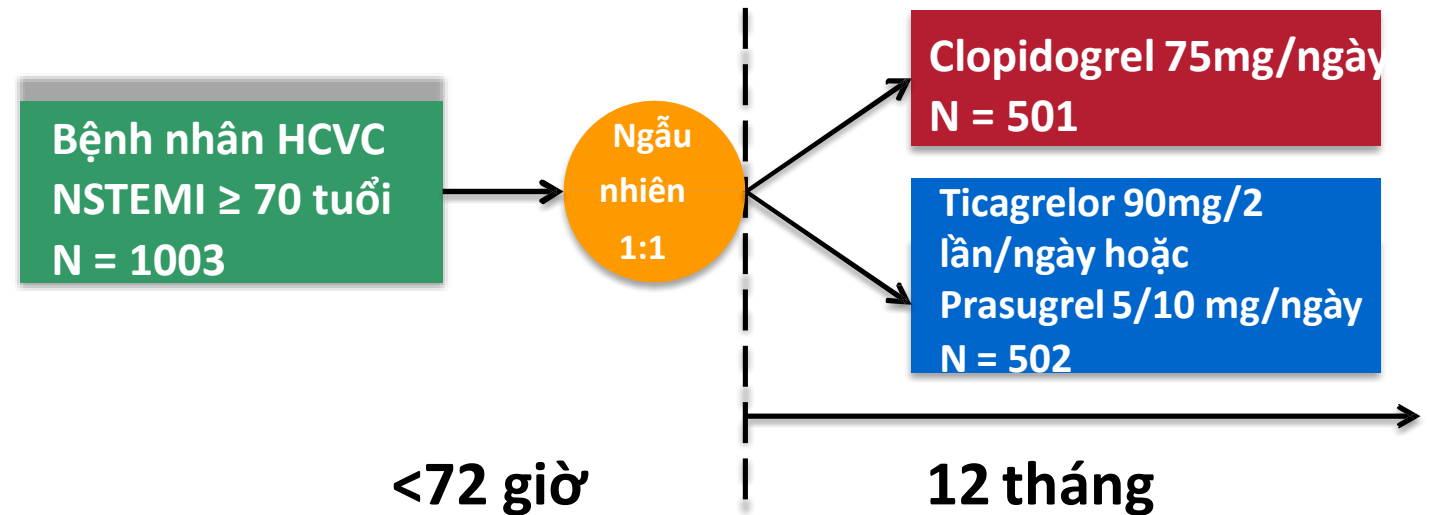
NC POPular AGE (ESC 2019)

Nghiên cứu, ngẫu nhiên, nhãn mở, mù nhóm phân tích, đa trung tâm, so sánh ngẫu nhiên clopidogrel với ticagrelor hoặc prasugrel trên bệnh nhân NSTEMI 70 tuổi trở lên. Kết cục chính:

Xuất huyết PLATO nặng và nhẹ

Lợi ích lâm sàng thực:

Tử vong mọi nguyên nhân, NMCT, đột quy, xuất huyết PLATO nặng và nhẹ

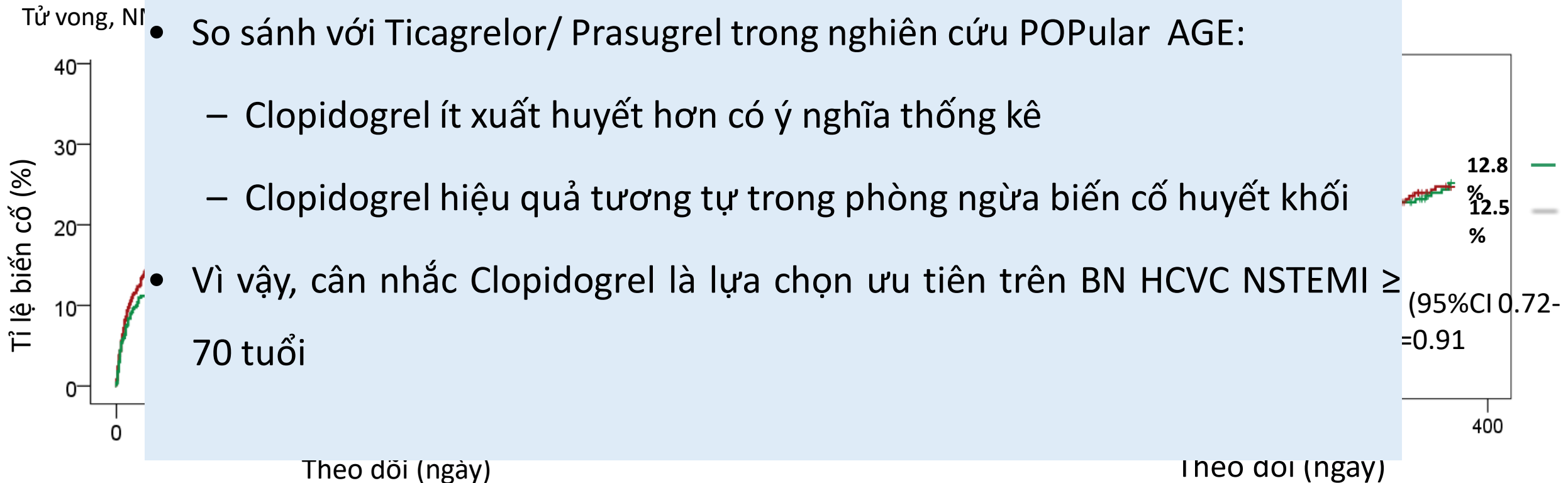


Dữ liệu COPIDOGREL trên đối tượng đặc biệt: BN lớn tuổi

NC POPular AGE

LỢI ÍCH LÂM SÀNG THỰC

KẾT CỤC TIÊU CHÍ PHỤ



Dữ liệu CLOPIDOGREL trên bệnh ĐM vành – Phân tích tổng hợp

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine®

OPEN

Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention A systematic review and Meta-Analysis (2007–2017)

Wenjun Guan, MD, Hongtao Lu, MD, Keping Yang, PhD*

Phân tích tổng hợp 16 NC (11 RCTs và 5 RWE trên 25,632 BN ACS (Mỹ, Anh, Tây Ban Nha, Ý, Pháp, Nhật Bản, Hàn Quốc Đài Loan và Trung Quốc, trong đó 23,714 BN được PCI) được điều trị bằng DAPT (ASA kết hợp với Clopidogrel hoặc Ticagrelor).

Tiêu chí chính: biến cố TM chính, tử vong do mọi NN, đột quy, NMCT, huyết khối trong stent.

Tiêu chí phụ: biến cố XH (từ nhẹ đến nặng, đe dọa tính mạng) và các tác dụng không mong muốn khác (khó thở, nhịp chậm hoặc nhanh thất, tiêu chảy, ngưng thuốc đặc biệt do khó thở).

Dữ liệu CLOPIDOGREL trên bệnh ĐM vành – Phân tích tổng hợp

TC chính:

Không khác biệt có ý nghĩa giữa Clopidogrel và Ticagrelor:

- Tử vong do mọi NN (OR: 0.83, 95% CI: 0.67–1.03; $P = 0.09$),
- MACEs (OR: 0.64, 95% CI: 0.41–1.01; $P = 0.06$),
- MI (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03; $P = 0.08$),
- Đột quy (OR: 0.85, 95% CI: 0.57–1.26; $P = 0.42$),
- Huyết khối trong stent (OR: 0.70, 95% CI: 0.47–1.05; $P = 0.09$)

Kết quả trên tiêu chí phụ: (an toàn)

Ticagrelor làm gia tăng có ý nghĩa biến cố XH nhẹ ($p=0.0001$), XH nặng ($p=0.04$) và tác dụng phụ khó thở ($p=0.0001$).

Sử dụng CLOPIDOGREL lâu dài – dữ liệu về an toàn

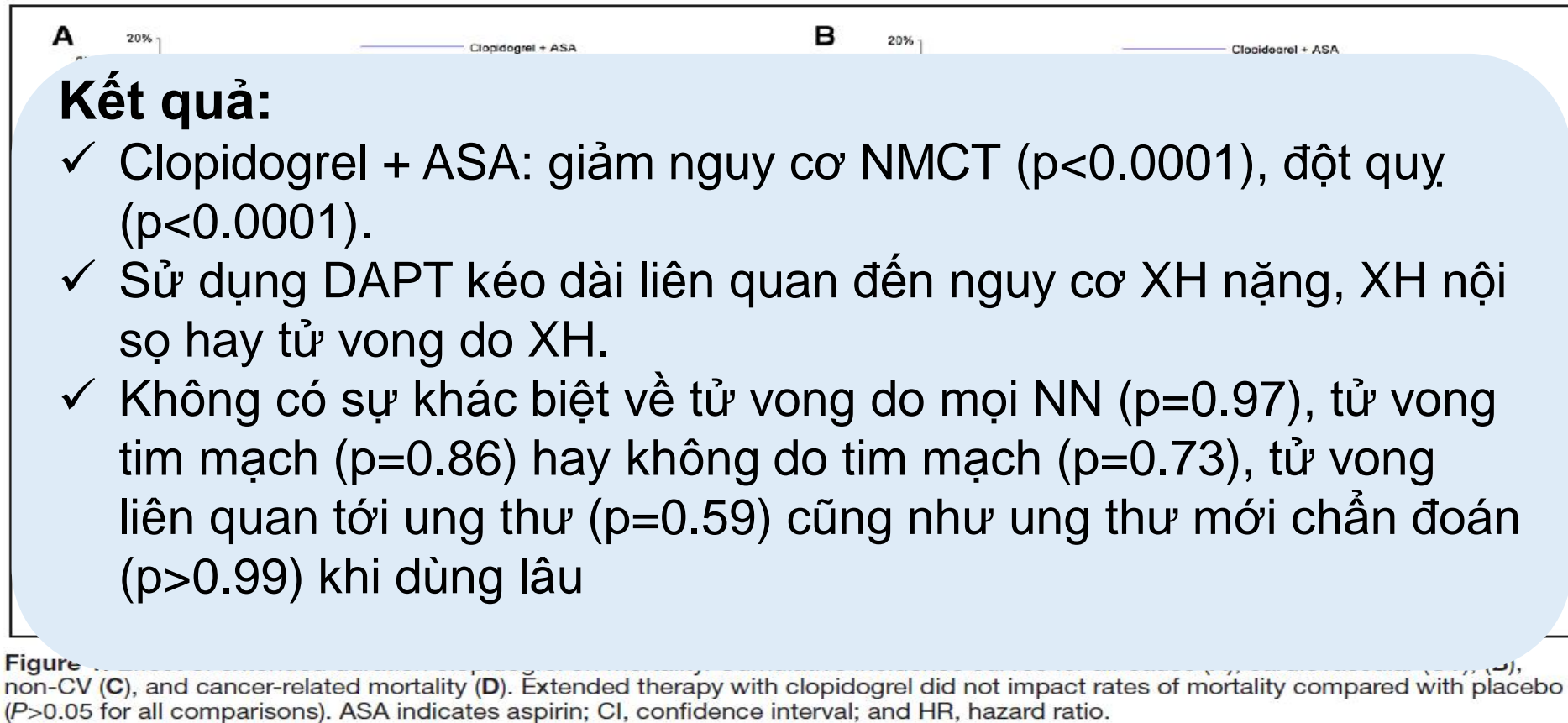
Pharmacology

Impact of Clopidogrel Therapy on Mortality and Cancer in Patients With Cardiovascular and Cerebrovascular Disease A Patient-Level Meta-Analysis

Sammy Elmariah, MD, MPH; Gheorghe Doros, PhD; Oscar R. Benavente, MD;
Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Stuart J. Connolly, MD; Salim Yusuf, MD, DPhil;
Steven R. Steinhubl, MD; Yuyin Liu, MS; Wen-Hua Hsieh, PhD; Robert W. Yeh, MD, MSc;
Laura Mauri, MD, MSc

- ✓ **6 RCT, gồm 48,817 BN** (bệnh mạch vành, bệnh mạch máu não)
- ✓ So sánh giữa nhóm dùng Clopidogrel kéo dài với nhóm ngắn hạn hoặc không dùng Clopidogrel trên nền ASA.
- ✓ Thời gian theo dõi trung bình 546 ngày.
- ✓ Đánh giá các biến cố tử vong TM hoặc không do TM, ung thư hoặc tử vong do ung thư, NMCT, đột quỵ, XH nặng, XH gây tử vong.

Sử dụng CLOPIDOGREL lâu dài – dữ liệu về an toàn



KẾT LUẬN

Kết luận

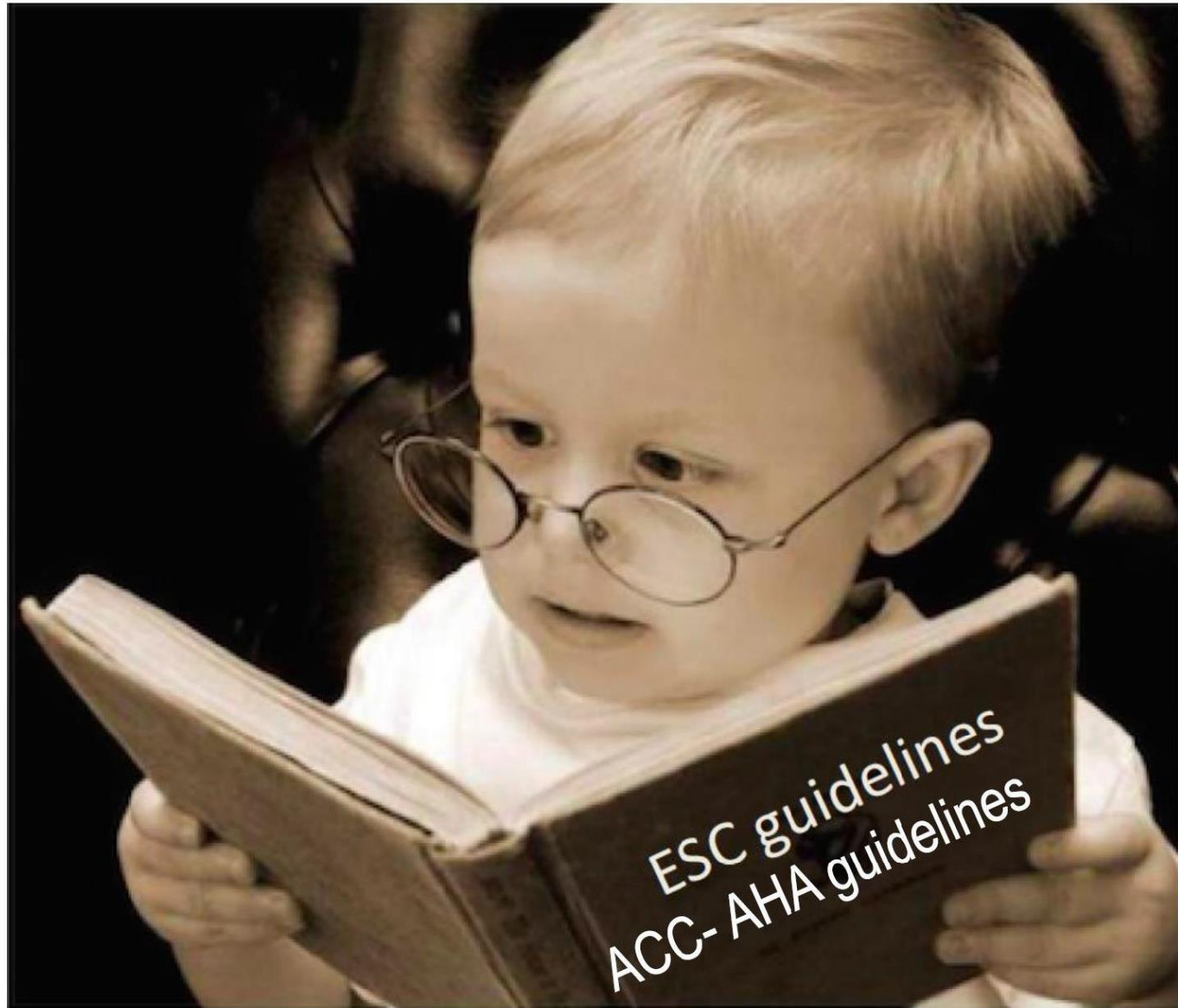
1. **XVĐM là bệnh lý toàn thân**, gây ra các biến cố mạch vành, đột quy, và bệnh ĐM ngoại biên.
2. **Các thuốc KTTC** đã làm giảm các do xơ vữa tổn thương nhiều vị trí
3. **Clopidogrel** là kháng P2Y12 duy nhất có cả 3 chỉ định điều trị cho bệnh mạch vành, đột quy thiếu máu và bệnh ĐM ngoại biên với hiệu quả và an toàn được chứng minh thông qua nhiều dữ liệu trong hơn 20 năm

Kết luận

Bệnh lý	Khuyến cáo điều trị kháng KTTC
PAD	ASA hoặc Clopidogrel
Đột quy cũ	ASA hoặc Clopidogrel
Thiếu máu não thoáng qua/đột quy nhẹ	ASA + Clopidogrel 21- 90 ngày
CCS	Không PCI: ASA hoặc Clopidogrel PCI: ASA + Clopidogrel \geq 6 tháng
ACS	PCI: ASA suốt đời + P2Y12 (Ticagrelor, Prasugrel hoặc Clopidogrel) \geq 12 tháng Nội khoa: ASA suốt đời + Ticagrelor hoặc Clopidogrel) \geq 12 tháng

Thank you for your attention!

A/Prof Ho Thuong Dung, HCMC, VN



PGS TS Hồ Thượng Dũng, TPHCM