

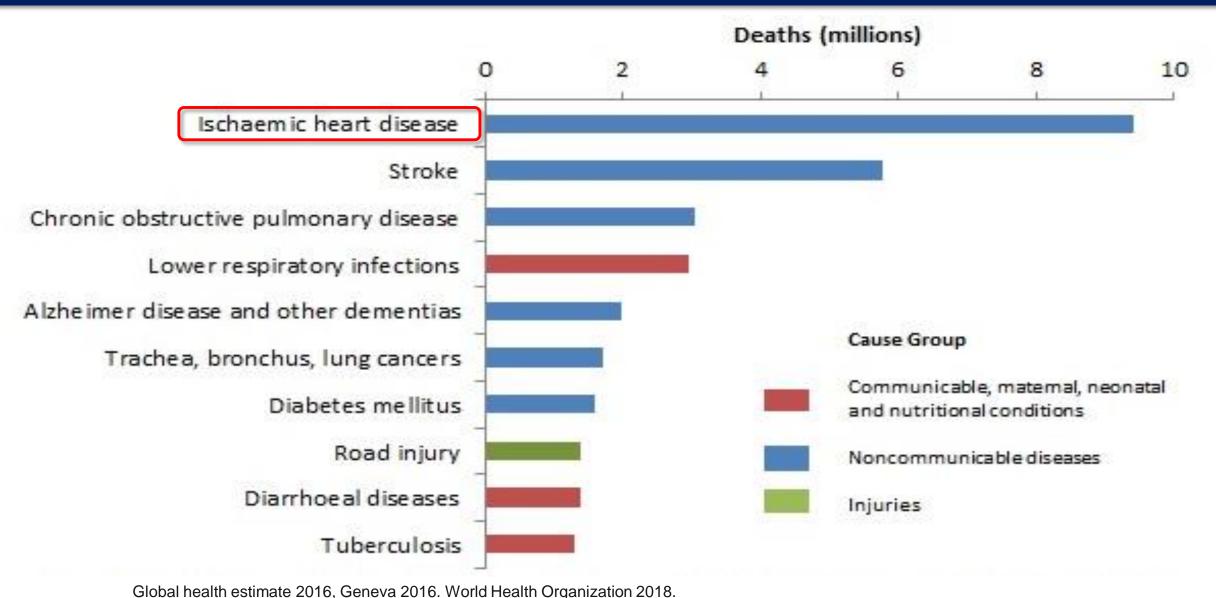




GIẢM TỬ VONG CHO BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ CUỐI CÙNG

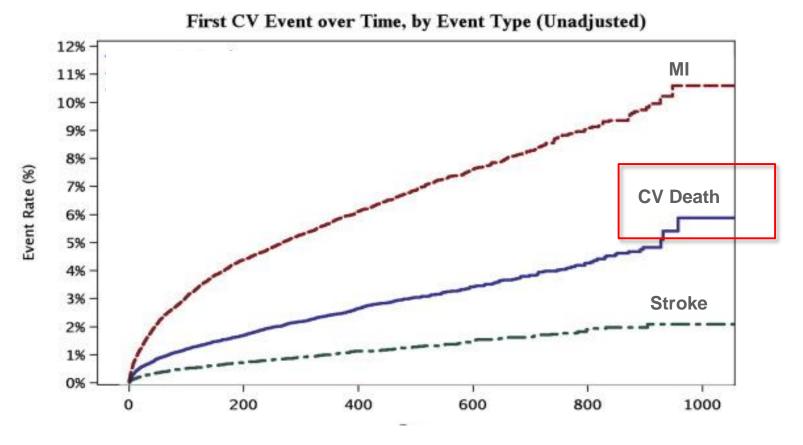
GS TS BS VÕ THÀNH NHÂN Đại Học Y Dược – BV Vinmec Central Park – Hội Tim Mạch Can Thiệp TP. Hồ Chí Minh

Gánh nặng do bệnh tim thiếu máu: nguyên nhân hàng đầu gây tử vong toàn cầu



Biến cố tim mạch: CV Death, MI, Stroke

Meta-analysis: xác định thời gian và đặc điểm liên quan đến biến cố tim mạch đầu tiên (MI, Stroke, CV Death)(n=46,694)

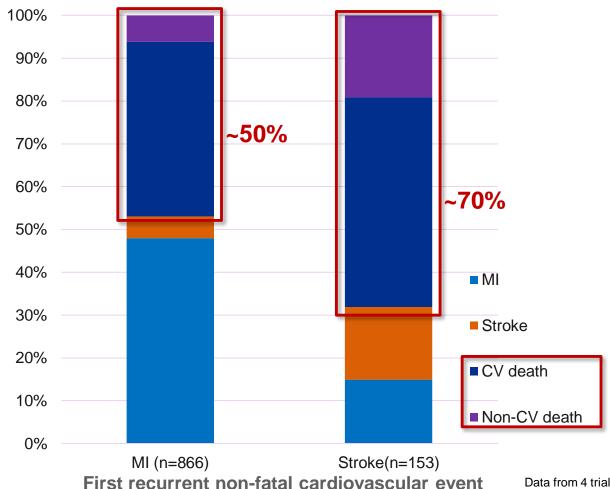


Tử vong TM chiếm 1/3 biến cố TM ở BN ACS

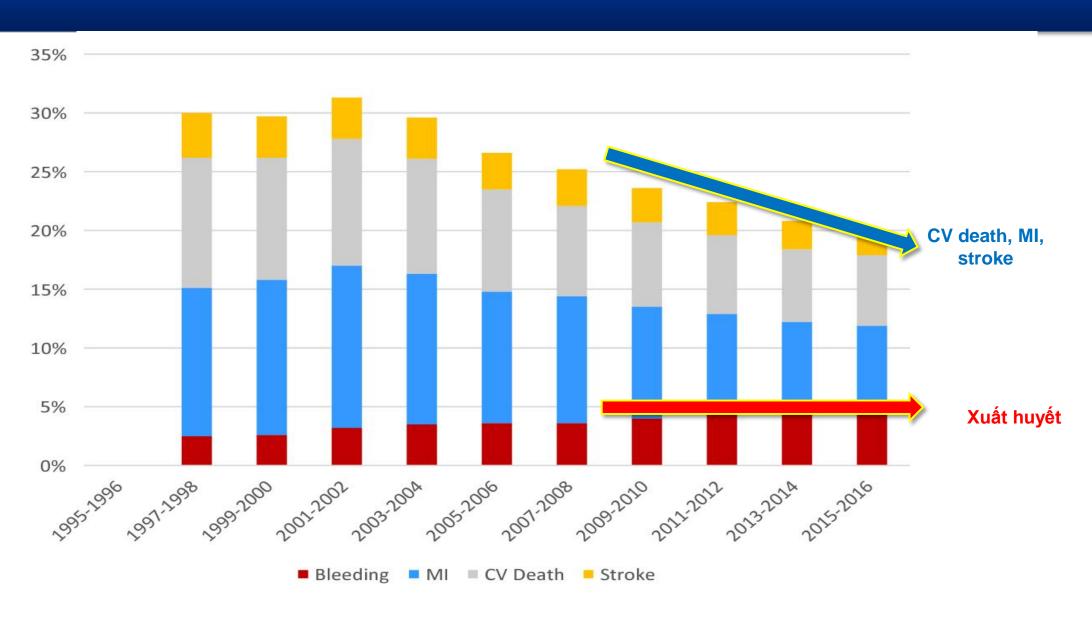
^{*} Data from 4 trials: PLATO, APPRAISE-2, TRACER, and TRILOGY ACS Connie NH et al. *American Heart Journal*, 2017, 187:194-203

Mục tiêu điều trị: phòng ngừa Tử VONG

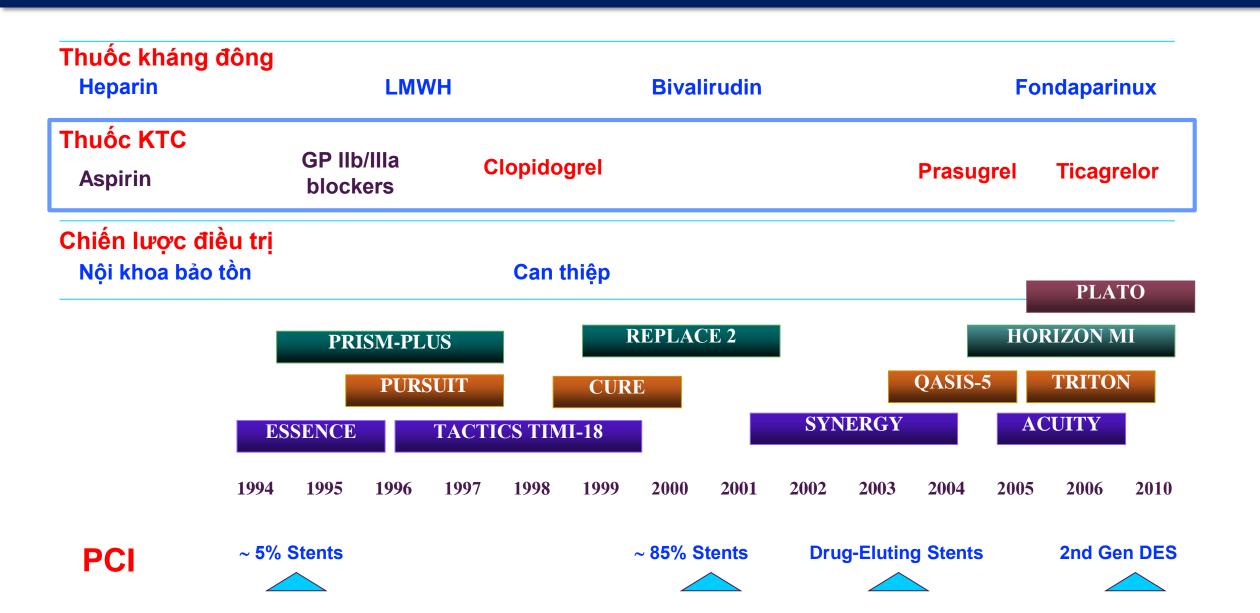
>50% bệnh nhân tử VONG sau biến cố tim mạch đầu tiên



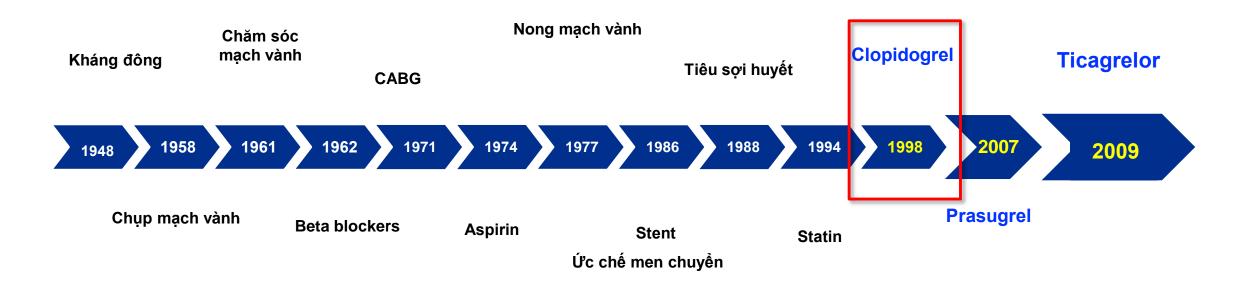
Tỷ lệ Biến cố tim mạch và Xuất huyết sau khi xuất viện



Các bước tiến trong điều trị HCMVC



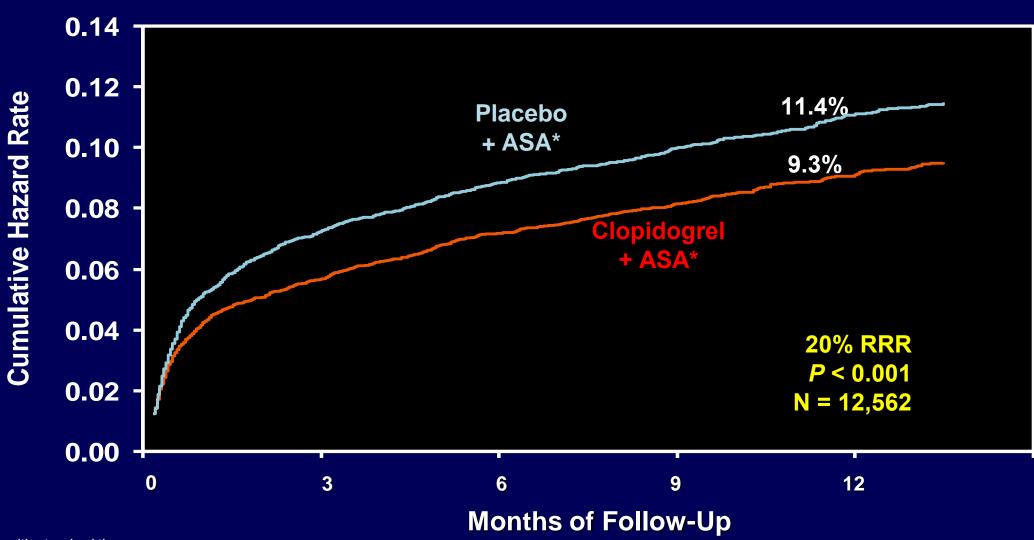
Bước tiến mới của thuốc KKTTC



Tóm lược các nghiên cứu về Clopidogrel

Trial	N	Patients	Treatment	Primary endpoint	Event rate
CAPRIE	19,185	Previous stroke or MI or symptomatic PAD	Clopidogrel vs ASA	Ischemic stroke, MI, or vascular death at 1 year	5,3% vs 5,8%
CURE	12,562	NSTE ACS, unstable agina	Clopidogrel + ASA vs ASA	CV death, nonfatal MI, and stroke at 1 year	9,3% vs 11,4%
CREDO	2116	ACS-PCI	Clopidogrel + ASA vs ASA	CV death, MI or stroke at 1 year	8,5% vs 11,5%
PCI-CURE	2658	NSTE ACS with PCI	Clopidogrel + ASA vs ASA	CV death, MI, or revascularization within 30 days	4,5% vs 6,4%
COMMIT	45,852	STEMI	Clopidogrel + ASA vs ASA	CV death, reinfraction, or stroke at 28 days	9,2% vs 10,1%
CHARISMA	15,603	CVD or multiple risk factors	Clopidogrel + ASA vs ASA	MI, stroke, or CV death at 28 month	6,8% vs 7,3%
CURRENT- OASIS 7	25,087	ACS with planned early invasive management with intended PCI	Double dose Clopidogrel + ASA vs lower dose clopidogrel + ASA	CV death, MI, or stroke at 30 days	4,2% vs 4,3% (NS)

CURE Tiêu chí chính - MI/Stroke/CV Death



^{*} In combination with standard therapy

CURE Tiêu chí an toàn

Event	Clopidogrel + ASA (n=6,259)	Placebo + ASA (n=6,303)	P value
Major bleeding	3.7%	2.7%	0.001
Life-threatening bleeding	2.2%	1.8%	0.13
Other major bleeding	1.6%	1.0%	0.005
Minor bleeding	5.1%	2.4%	<0.001

^{*} In combination with standard therapy

CURE Study Clopidogrel + ASA vs ASA

Оитсоме	CLOPIDOGREL GROUP (N=6259)	PLACEBO GROUP (N=6303)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no.	(%)		
First primary outcome: nonfatal myo-	582 (9.3)	719 (11.4)	0.80 (0.72-0.90)	< 0.001
cardial infarction, death from cardia	logrel + AS	A vs ASA		
Second primary outco	oth 0.93 Death 0.91	,	0.70 - 0.04	< 0.001
Death from cardiovascular causes	318 (5.1)	345 (5.5)	0.93 (0.79-1.08)	1
Myocardial infarction†	324 (5.2)	419 (6.7)	0.77(0.67-0.89)	_
Q-wave	116 (1.9)	193 (3.1)	$0.60\ (0.48 - 0.76)$	
Non–Q-wave	216 (3.5)	242 (3.8)	$0.89\ (0.74-1.07)$	
Stroke	75 (1.2)	87 (1.4)	$0.86 \ (0.63-1.18)$	
Refractory ischemia‡	544 (8.7)	587 (9.3)	$0.93\ (0.82-1.04)$	
During initial hospitalization	85 (1.4)	126(2.0)	0.68(0.52-0.90)	
After discharge	459 (7.6)	461 (7.6)	0.99(0.87-1.13)	
Death from noncardiovascular causes	41 (0.7)	45 (0.7)	0.91 (0.60-1.39)]

CURRENT-OASIS 7

Tiêu chí chính: tử vong tim mạch, NMCT và đột quỵ

	Standard	Double	HR	95% CI	Р	Intn P
CV Death/MI/Stroke						
PCI (2N=17,232)	4.5	3.9	0.85	0.74-0.99	0.036	0.040
No PCI (2N=7855)	4.2	4.9	1.17	0.95-1.44	0.14	0.016
Overall (2N=25,087)	4.4	4.2	0.95	0.84-1.07	0.370	
MI						
PCI (2N=17,232)	2.6	2.0	0.78	0.64-0.95	0.012	0.005
No PCI (2N=7855)	1.4	1.7	1.25	0.87-1.79	0.23	0.025
Overall (2N=25,087)	2.2	1.9	0.86	0.73-1.03	0.097	
CV Death						
PCI (2N=17,232)	1.9	1.9	0.96	0.77-1.19	0.68	4.0
No PCI (2N=7855)	2.8	2.7	0.96	0.74-1.26	0.77	1.0
Overall (2N=25,087)	2.2	2.1	0.96	0.81-1.14	0.628	
Stroke						
PCI (2N=17,232)	0.4	0.4	0.88	0.55-1.41	0.59	0.50
No PCI (2N=7855)	0.8	0.9	1.11	0.68-1.82	0.67	0.50
Overall (2N=25,087)	0.5	0.5	0.99	0.70-1.39	0.950	

Mehta SR et al. Lancet. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43

Clopidogrel: Chưa chứng minh giảm tỷ lệ tử vong

Nghiên cứu	Điều trị	Tiêu chí chính RR (95% CI)	Tử vong (Tiêu chí phụ) RR (95% CI)		Xuất huyết nặng (Tiêu chí an toàn chính) RR (95% CI)
CURE ¹	Clopidogrel + ASA versus ASA	0.80 (0.72–0.90); <i>P</i> <0.001	Tử vong TM: 0.93 (0.79–1.08) Tử vong chung: No data	<i>P</i> =NS	1.38 (1.13–1.67); <i>P</i>=0.001
PCI -CURE ²	Clopidogrel + ASA versus ASA	0.75 (0.56–1.00); P=0.047	Tử vong TM: 1.07 (0.65–1.75) Tử vong chung: No data	<i>P</i> =NS	1.12 (0.70–1.78); <i>P</i>=0.64
CLARITY-TIMI 28 ³	Clopidogrel + ASA + lysis versus ASA + lysis	0.64 (0.53–0.76); <i>P</i> <0.001	Tử vong TM: no data Tử vong chung: 1.17 (0.75–1.82).	<i>P</i> =0.49	No RR available; <i>P</i> =0.64
PCI-CLARITY ⁴	Clopidogrel + ASA + lysis versus ASA + lysis	0.59 (0.43–0.81); P=0.001	Tử vong TM: 0.49 (0.24–1.03 Tử vong chung: No data	<i>P</i> =NS	No RR available; <i>P</i> =0.21
CHARISMA ⁵	Clopidogrel + ASA versus ASA	0.93 (0.83–1.05); <i>P</i> =0.22	Tử vong TM: 1.04 (0.87–1.25) Tử vong chung: 0.99 (0.86– 114)	<i>P</i> =0.68 <i>P</i> =0.90	1.25 (0.97–1.61); <i>P</i>=0.09
CURRENT ⁶	Standard dose versus high-dose clopidogrel	0.94 (0.83–1.06); P=0.30	Tử vong TM: 0.95 (0.81–1.13) Tử vong chung: 0.96 (0.82– 1.13).	<i>P</i> =0.57 <i>P</i> =0.61	1.24 (1.05–1.46); <i>P</i>=0.01

^{1.} Yusuf S et al. N Engl J Med 2001;345:494–502; 2. Mehta SH et al. Lancet 2001;8;358:527–533; 3. Sabatine MS. N Engl J Med 2005;352;1179–1189; 4. Sabatine MS. JAMA 2005;294;1224–1232;

^{5.} Bhatt DL et al. N Engl J Med 2006;354:1706–1717; 6. Mehta et al. N Engl J Med 2010;363:930–942

FDA update

FDA Drug Safety Podcast: FDA review finds longterm treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death





Welcome to FDA Drug Safety Podcasts for health care professionals. This is Lesley Navin, Advanced Practice Nurse from the Division of Drug Information.

On November 6, 2015 FDA announced that a review has determined that long-term use of the blood-thinning drug Plavix (active ingredient clopidogrel) does not increase or decrease overall risk of death in patients with, or at risk for, heart disease. Our evaluation of the Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) trial and several other clinical trials also does not suggest that clopidogrel increases the risk of cancer or death from cancer.

PLAVIX PI Update

The FDA acknowledges the lack of CV death and all cause death benefit with Plavix as reflected by its removal from the Plavix Indication

-----INDICATIONS AND USAGE-----

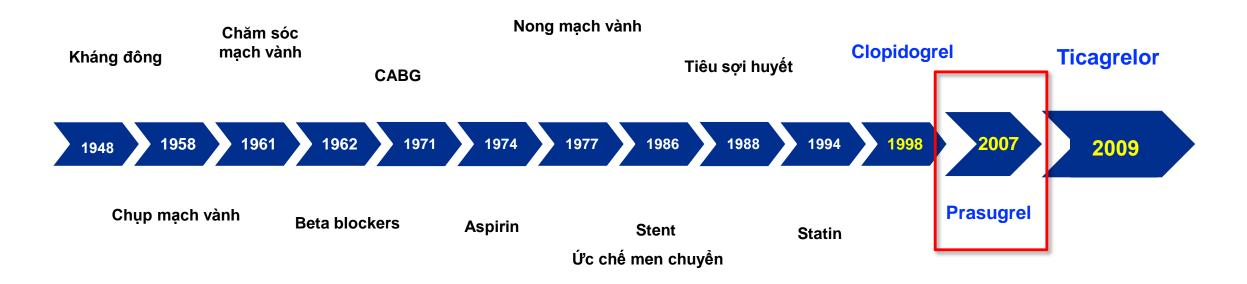
Plavix is a P2Y12 platelet inhibitor indicated for:

Acute coronary syndrome

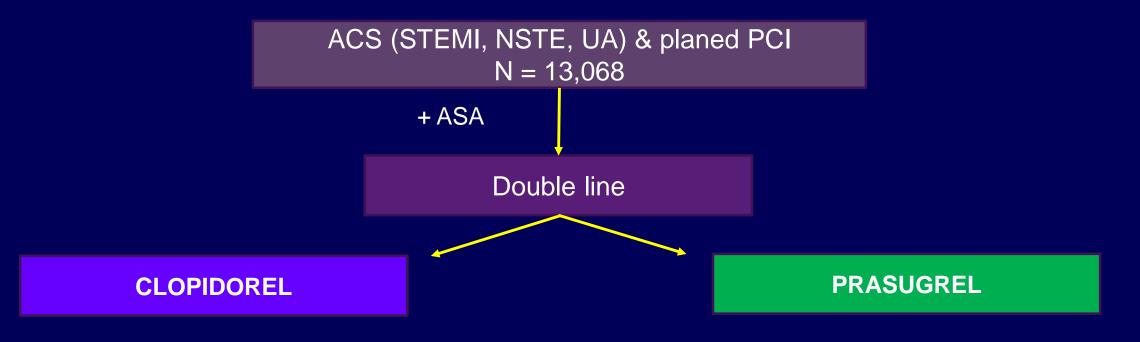
For patients with non-ST-segment elevation ACS [unstable angina (UA)/non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI)], Plavix has been shown to decrease reduce the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, myocardial infarction (MI), or and stroke, as well as the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, or refractory ischemia. (1.1)

For patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), Plavix has been shown to reduce the rate of death from any cause and the rate of a combined endpoint of death, re infarction, MI or and stroke. The benefit for patients who undergo primary PCI is unknown. (1.1)

Bước tiến mới của thuốc KKTTC



TRITON TIMI 38

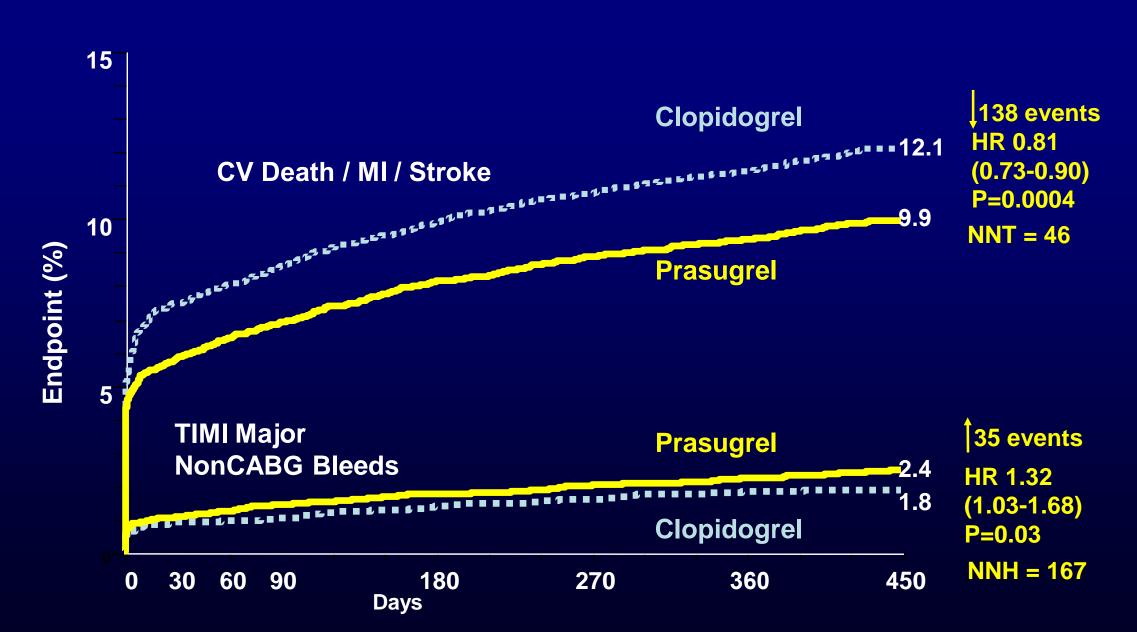


Median duaration of treatment – 12 months

Key efficacy endpoint: CV death, MI, stroke Key safety endpoint: TIMI major bleeding



Tiêu chí hiệu quả & an toàn





Biến chứng xuất huyết

	Prasugrel (n=6813)	Clopidogrel (n=6795)	HR [95%CI)	P
Xuất huyết TIMI, nặng hoặc nhẹ	5.0%	3.8%	1.31 [1.11, 1.56]	0.002
Nặng, liên quan CABG	13.4%	3.2%	4.73 [1.90, 11.82]	<0.001
Nặng, không liên quan CABG	2.4%	1.8%	1.32 [1.03, 1.68]	0.03
Đe dọa tính mạng	1.4%	0.9%	1.52 [1.08, 2.13]	0.01
Tử vong	0.4%	0.1%	4.19 [1.58, 11.11]	0.002
Cần truyền hồng cầu	4.0%	3.0%	1.34 [1.11, 1.63]	<0.001
Tử vong chung	3.0%	3.2%	0.95 [0.78, 1.16]	0.64

Prasugrel: Chưa chứng minh giảm tỷ lệ tử vong

TRITON-TIMI 38 – Tỷ lệ tử vong và an toàn (15 tháng)

Tiêu chí	Prasugrel, n (%) (N=6813)	Clopidogrel, n (%) (N=6795)	*HR (95% CI)	<i>P</i> value
Tiêu chí chính (Tử vong TM, NMCT, hoặc đột quỵ)	643 (9.9%)	781 (12.1%)	0.81 (0.73–0.90)	<0.001
Tử vong TM	133 (2.1%)	150 (2.4%)	0.89 (0.70–1.12)	0.31
NMCT	475 (7.3)	620 (9.5)	0.76 (0.67–0.85)	<0.001
Đột qu <u>y</u>	61 (1.0)	60 (1.0)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Tử vong chung	188 (3.0%)	197 (3.2%)	0.95 (0.78–1.16)	0.64
Tiêu chí an toàn chính (Xuất huyết nặng)	146 (2.4%)	111 (1.8%)	1.32 (1.03–1.68)	0.03

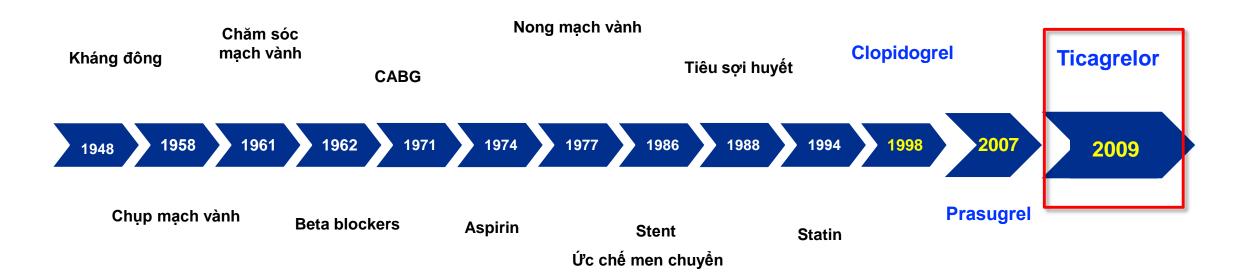
BLACK BOX Warning with Prasugrel

- Prasugrel can cause significant, sometimes fatal, bleeding
- Do not use prasugrel in patients with active pathological bleeding or a history of transient ischemic attack or stroke
- In patients age 75 and older, prasugrel is generally not recommended because of the increased risk of intracrancial and fatal bleeding and uncertain benefit, except in high-risk situations (patients with diabetes or a history of prior MI). In these situations, the drug's effect appears to be greater, and its use may be considered.
- Additional risk factors for bleeding include:
 - Body weight < 60 kg
 - Propensity to bleeding
 - Concomitant use of medications that increase the risk of bleeding

→ DO NOT USE!!!

- Bệnh nhân tiền sử thiếu máu não thoáng qua hay đột quỵ
- 2. Bệnh nhân lớn hơn 75 tuổi
- 3. Bệnh nhân < 60kg

Bước tiến mới của thuốc KKTTC



Nghiên cứu PLATO

N=18,624 BN HCMVC (STEMI, NMCT không ST chênh, CĐTN không ổn định)
Liều nạp ASA từ 325mg và dùng liều duy trì

TICAGRELOR (n=9,333)

Liều nạp 180 mg Duy trì 90 mg 2 lần/ ngày Clopidogrel (n=9,291)

Liều nạp 300 mg - 600mg Duy trì 75 mg/ ngày

Thời gian theo dõi 6-12 tháng

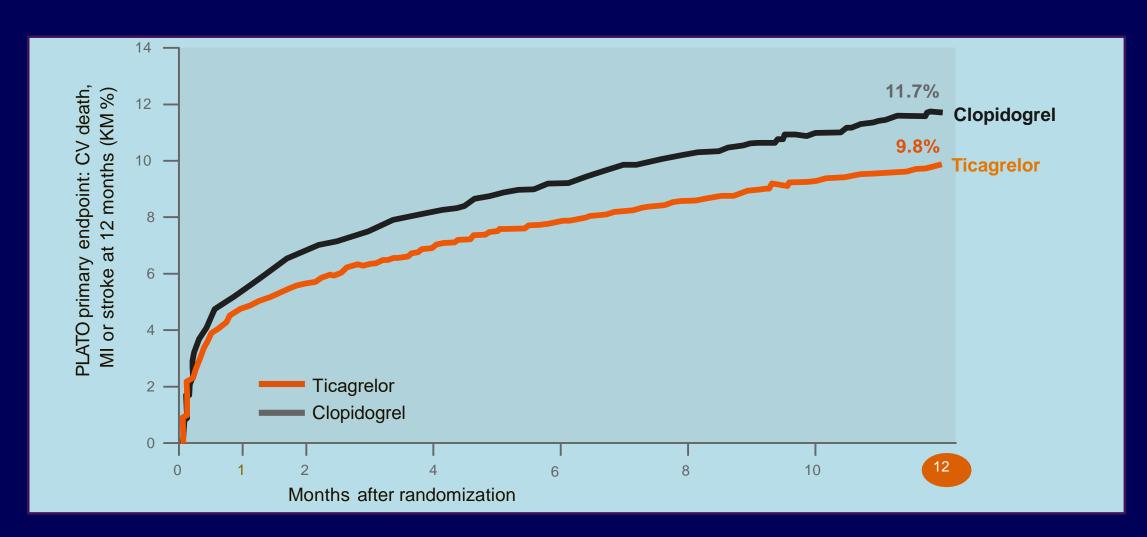
Tiêu chí chính: Biến cố gộp gồm tử vong do tim mạch, NMCT hoặc đột quỵ

Tiêu chí thành phần: Giảm tử vong tim mạch

An toàn chính: Xuất huyết nặng toàn bộ theo tiêu chuẩn PLATO

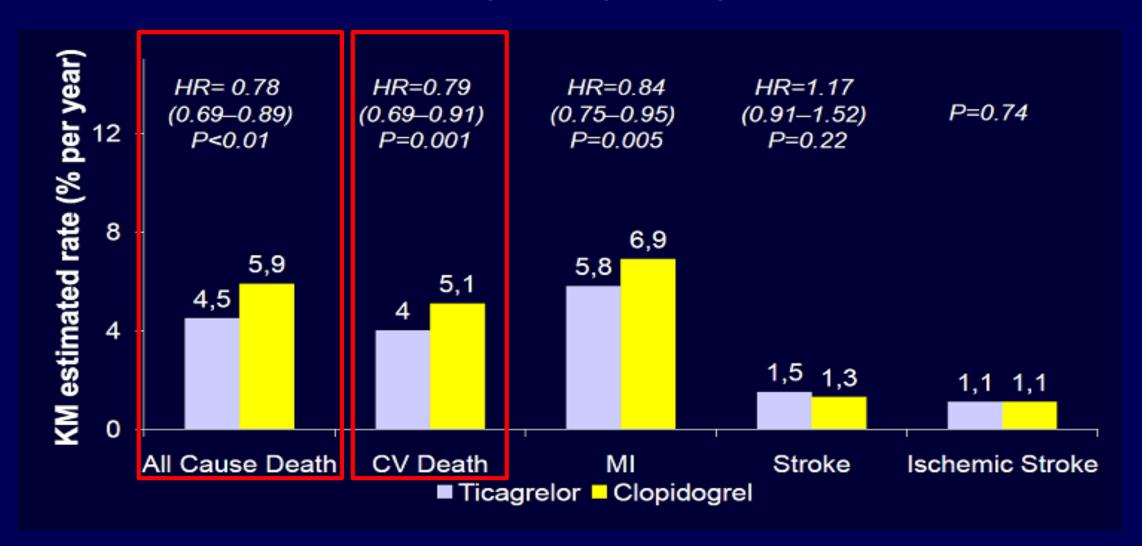
Kết quả

Primary efficacy endpoint: CV death, MI or stroke at 12 months *ACS patients (n=18,624)*

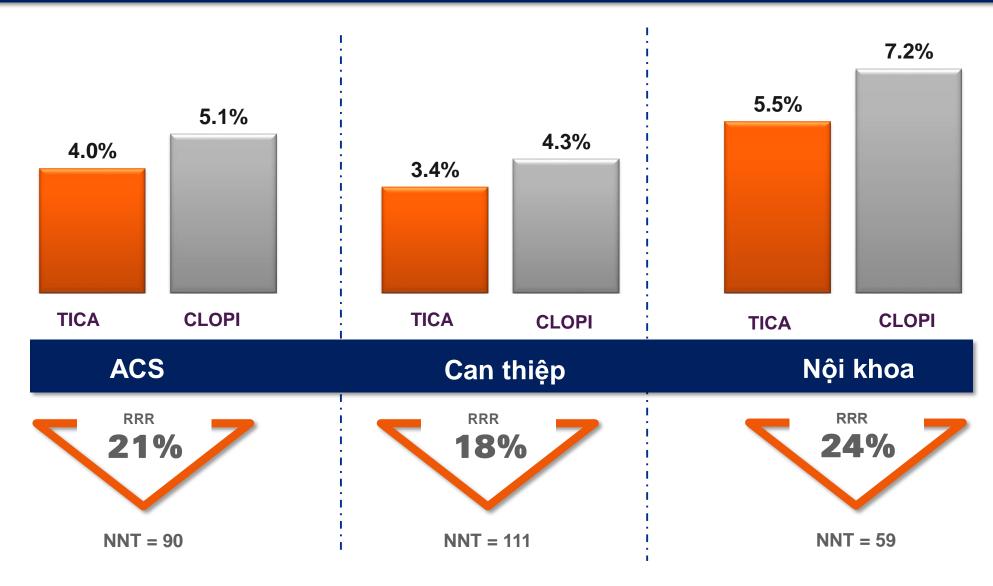


Kết quả

Secondary efficacy endpoint: All cause death, CV death, MI, Stroke, Ishcemic Stroke *ACS patients (n=18,624)*



Ticagrelor giảm tử vong tim mạch cho mọi chiến lược điều trị



Therapeutic considerations

- Based on 1,000 patients admitted to hospital for ACS and planned for invasive strategy, using ticagrelor instead of clopidogrel for 12 months resulted in:
 - 11 fewer deaths
 - 13 fewer MI
 - 6 fewer cases with stent thrombosis
 - No increase in major bleeding or need for transfusion
- Treating 59 patients with ticagrelor instead of with clopidogrel for one year will prevent one event of CV death, MI or stroke
- Treating 88 will save one life (in one year).

Khuyến cáo đang nói gì?

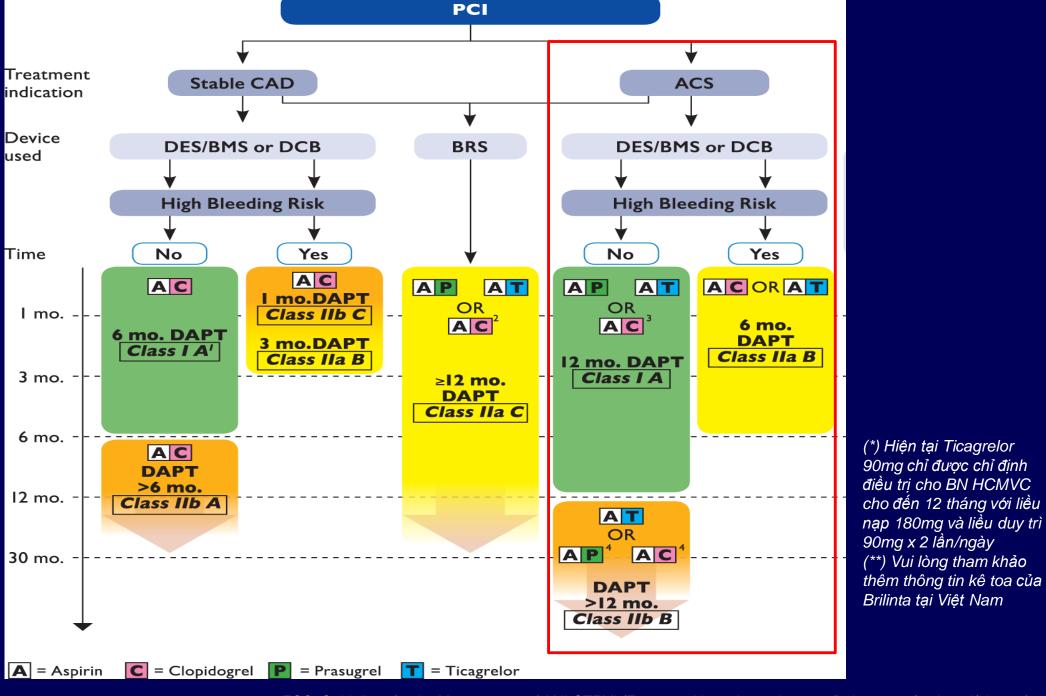
Lựa chọn thuốc ức chế P2Y12 cho bệnh nhân ACS, CAD

Khuyến cáo	Class	Level
Clopidogrel (loading 600mg, duy trì 75mg mỗi ngày) phối hợp với aspirin được khuyến cáo cho bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định được PCI và, ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp chỉ dùng Clopidogrel khi không thể sử dụng Ticagrelor hoặc Prasugrel, bao gồm bệnh nhân có tiền sử xuất huyết nội sọ hoặc có chỉ định thuốc kháng đông đường uống.		Α



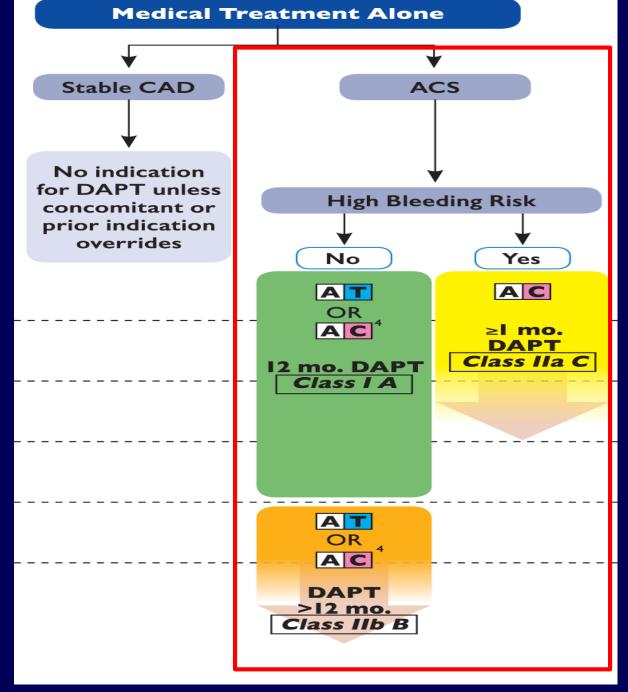






2017 ESC Guidelines for the Management of AMI-STEMI (European Heart Journal 2017 – Doi:10.1093/eurheartj/ehx095)





(*) Hiện tại Ticagrelor 90mg chỉ được chỉ định điều trị cho BN HCMVC cho đến 12 tháng với liều nạp 180mg và liều duy trì 90mg x 2 lần/ngày (**) Vui lòng tham khảo thêm thông tin kê toa của Brilinta tại Việt Nam

Hướng dẫn của Bộ Y tế "Chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp"

03/06/2019

BOYTÉ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 2187/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 03 tháng 6 năm 2019

QUYÉT ĐỊNH

Về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp"

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cử Luật Khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;

Căn cử Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

OUYÉT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẳn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp".

Điều 2. Tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chắn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp" được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kế từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng và Vụ trưởng các Tổng cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tính, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện, Viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhân:

- Như Điều 4;
- Bộ trướng (để báo cáo);
- Các Thứ trường:
- Cổng thống tin điện từ Bộ Y tế; Website Cuc KCB;
- Luu: VT, KCB, PC.



Sử dụng kháng kết tập tiểu cầu kép trên bệnh nhân NSTE-ACS

	NSTE-ACS
	Aspirin và một trong các thuốc ức chế thụ thể P2Y12
Tại Bệnh	Ticagrelor không phụ thuộc vào thuốc nào thuộc nhóm này đã được sử dụng trước đó.*
viện	Prasugrel với những BN <mark>chưa sử dụng các thuốc ức chế P2Y12</mark> và đang chuẩn bị làm can thiệp ĐMV qua da.**
	Clopidogrel chỉ khi không có prasugrel hoặc ticagrelor hoặc có chống chỉ định với hai loại này.***
Giai đoạn sau ra viện	Tối thiểu 12 tháng, sau đó dùng một loại (aspirin) Với bệnh nhân nguy cơ chảy máu thấp và nguy cơ huyết khối cao có thể dùng DAPT kéo dài vô hạn định. Nếu có chiến lược dùng kéo dài (vô hạn định) sau 12 tháng có thể xem xét sử dụng liều ticagrelor 60mg x 2 lần trong ngày.

^{*} Ticagrelor: với liều nạp 180 mg sau đó dùng liều 90 mg x 2 lần trong

^{**} Prasugrel (60 mg liều nạp, 10 mg hàng ngày)

^{***} Clopidogrel (600 mg liều nạp, 75 mg hàng ngày)

Sử dụng kháng kết tập tiểu cầu kép trên bệnh nhân STEMI

	STEMI			
	+ Sử dụng kháng kết tập tiểu	cầu kép càng sớm càng tốt ngay	khi có chẩn đoán	
	PCI	Điều trị với tiêu sợi huyết	Điều trị nội khoa	
Giai đoạn Nhồi máu	Aspirin và một thuốc ức chế P2Y12 mạnh (như Ticagrelor hoặc prasugrel), hoặc clopidogrel nếu không có 2 loại thuốc này hay có chống chỉ định, được khuyến cáo cho trước khi (hoặc ít nhất là ngay trước thời điểm) can thiệp mạch vành.	-Sử dụng clopidogrel phối hợp với aspirin. -Sau 48 giờ điều trị thuốc tiêu sợi huyết, có thể chuyển đổi thuốc clopidogrel sang ticagrelor hay prasugrel.	Aspirin: liều nạp 150 – 300 mg, duy trì 75 – 100 mg/ngày. - Ticagrelor: liều nạp 180 mg, duy trì 90 mg ngày 2 lần. - Clopidogrel: liều nạp 300 mg, duy trì 75 mg/ngày.	

Sử dụng kháng kết tập tiểu cầu kép trên bệnh nhân STEMI

	STEMI
Giai đoạn sau Nhồi máu cơ tim cấp	- DAPT gồm aspirin phối hợp với Ticagrelor hoặc Prasugrel (hoặc Clopidogrel nếu không có Ticagrelor hoặc Prasugrel hoặc có chống chỉ định với 2 thuốc này) đến 12 tháng sau can thiệp mạch vành, trừ khi có chống chỉ định. - Bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao, có thể cân nhắc ngưng điều trị với thuốc ức chế P2Y12 sau 6 tháng. - Nên cân nhắc sử dụng DAPT trong 12 tháng cho những bệnh nhân không được can thiệp mạch vành trừ khi có chống chỉ định. - Bệnh nhân nguy cơ thiếu máu cục bộ cao, dung nạp DAPT và không có biến chứng xuất huyết, điều trị với Ticagrelor 60 mg x 2/ngày cùng với aspirin kéo dài hơn 12 tháng, có thể đến 3 năm.

Kết luận

- 1. Giảm tử vong là mục tiêu điều trị cuối cùng cho bệnh nhân HCMVC.
- 2. Trong điều trị HCMVC, thuốc UCKTTC kép giúp giảm biến cố tim mạch nhưng không đồng nghĩa với giảm tử vong tim mạch.
- 3. Ticagrelor là thuốc ức chế P2Y12 đã chứng minh giảm tử vong tim mạch và tử vong chung ở bệnh nhân HCMVC qua nghiên cứu RCT
- 4. ESC 2018/Hướng dẫn BYT 2019: Ticagrelor > Clopidogrel trong điều trị HCMVC