Dự phòng biến cố chảy máu ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp

PGS.TS. Tạ Mạnh Cường
Phó Viện trưởng
Trưởng đơn vị Cấp cứu và Hồi sức tích cực tim mạch
Viện Tim Mạch Quốc Gia

Hà nội – 2016

Xử trí hội chứng ĐMV cấp – những kiến thức cơ bản trong điều trị chống hình thành huyết khối

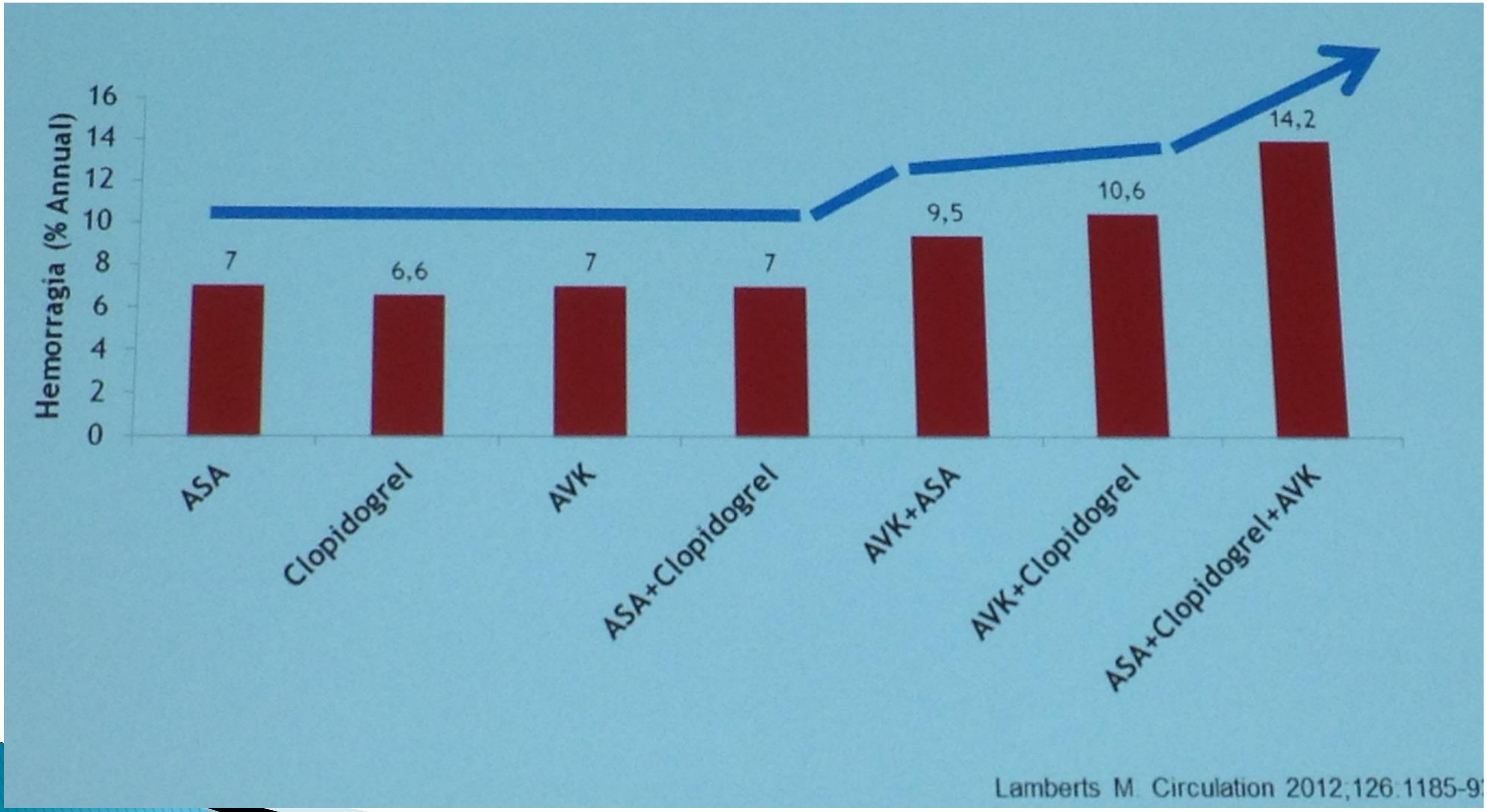
Nguy cơ chảy máu

					Ticagrel
				Prasug	Prasug
				Bivaliru	Bivaliru
			GP2b/3a	GP2b/3a	GP2b/3a
		Enoxa	Enoxa	Enoxa	Enoxa
	Clopid	Clopid	Clopid	Clopid	Clopid
Aspirin	Aspirin	Aspirin	Aspirin	Aspirin	Aspirin
UHF	UHF	UHF	UHF	UHF	UHF

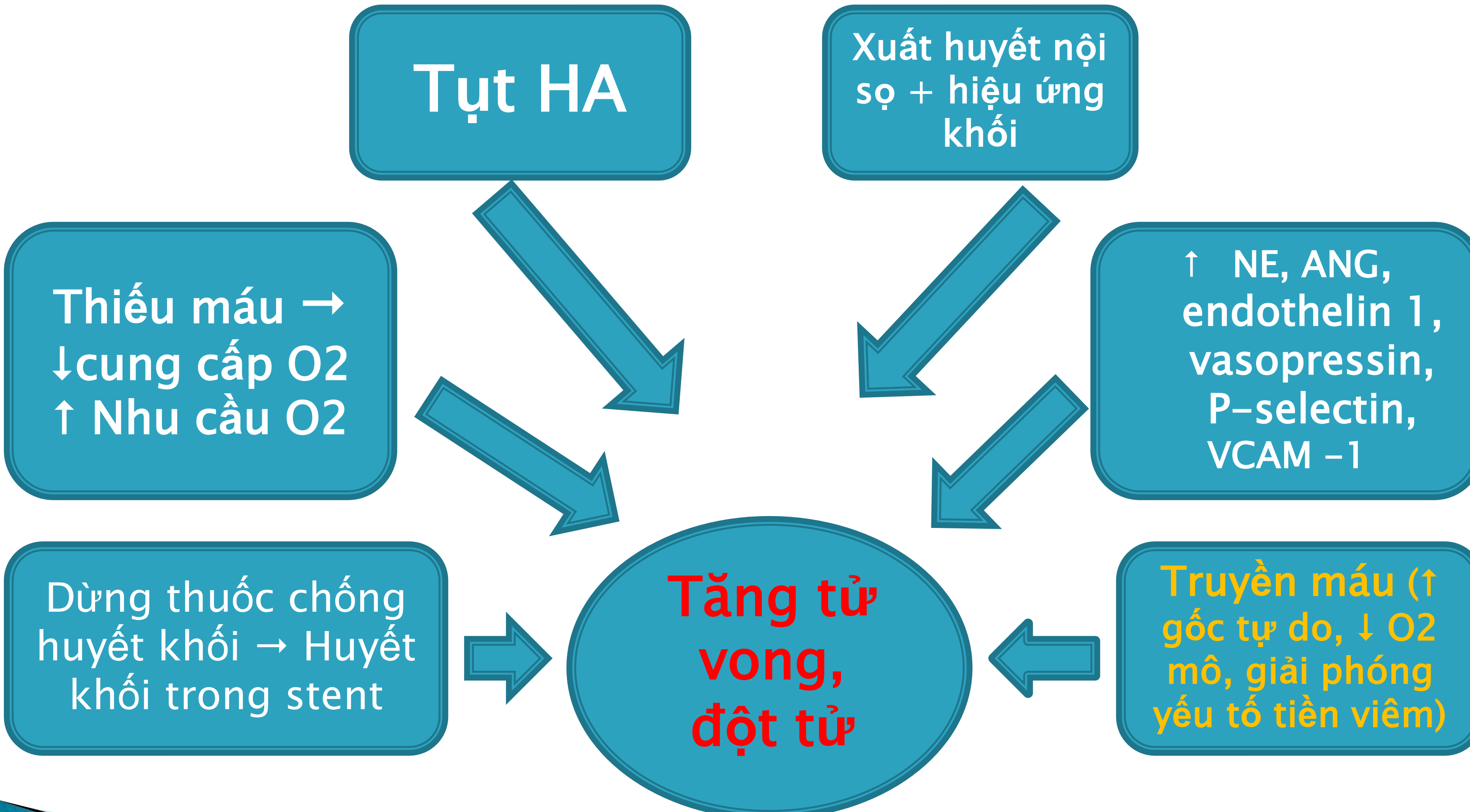
1980 2015

Chống đông đường uống ở bệnh nhân HCĐMVC/can thiệp qua da

Tỷ lệ chảy máu tùy theo những phác đồ phối hợp thuốc khác nhau

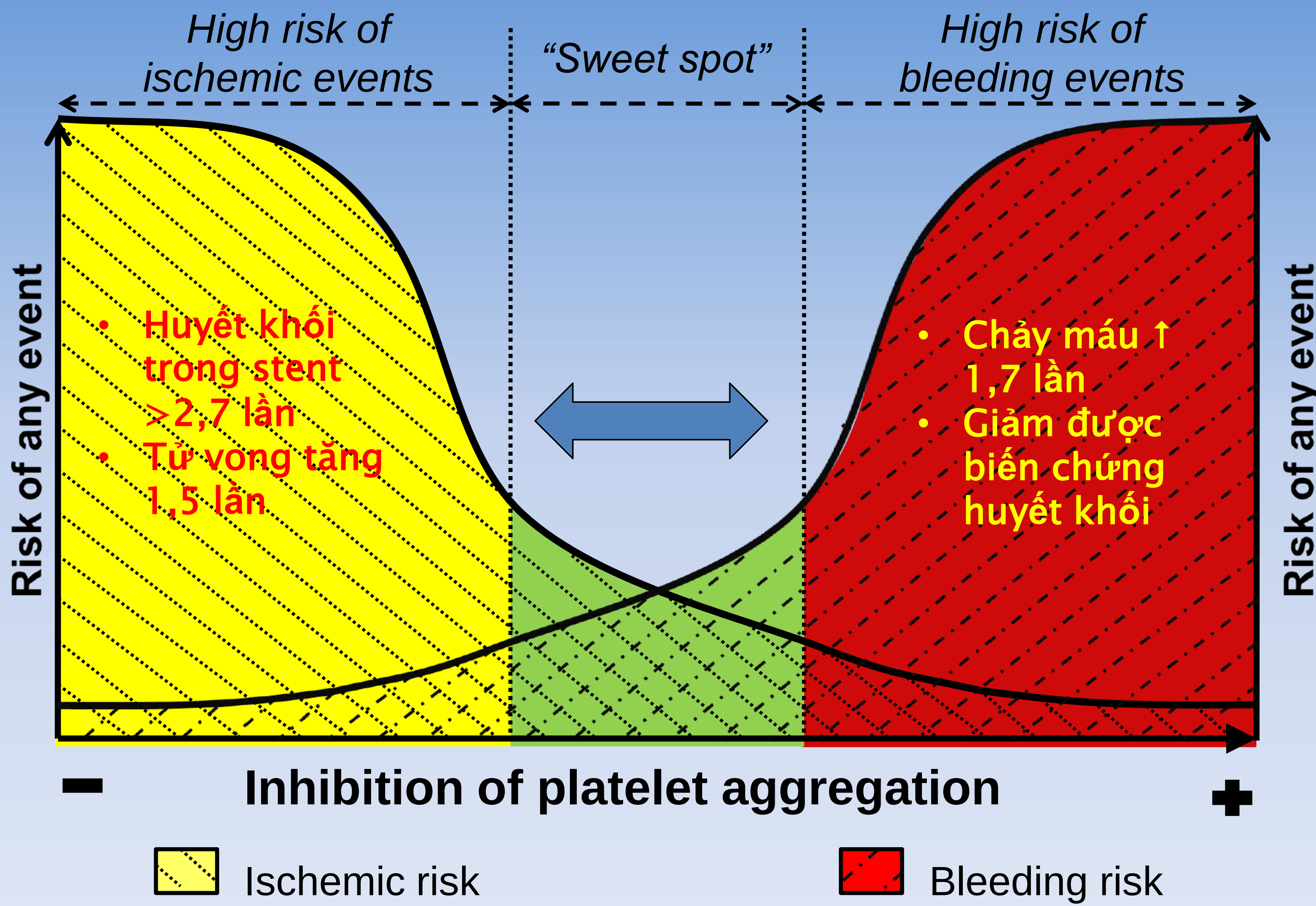


Chảy máu và tiên lượng trong ACS

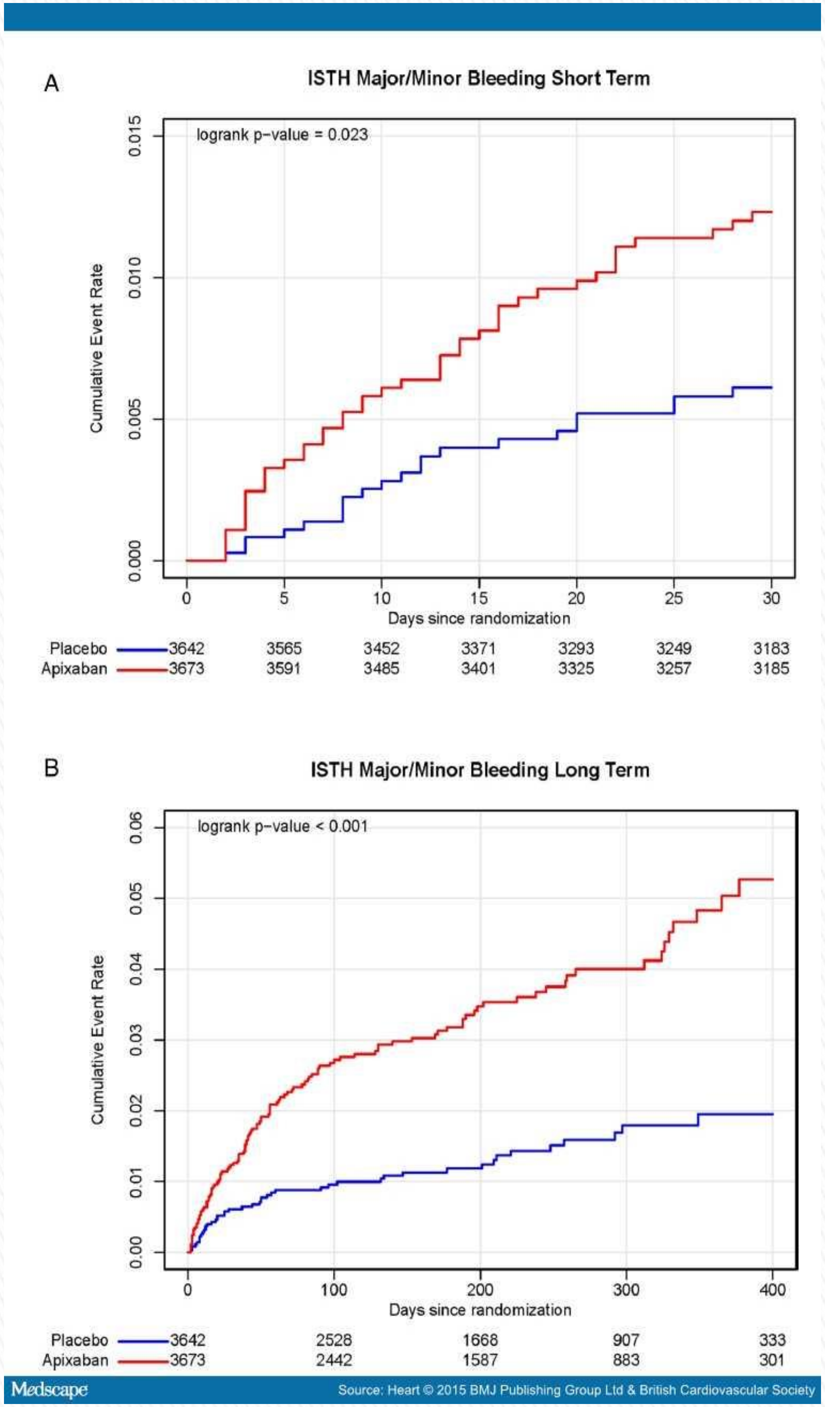


Làm thế nào để giảm thiểu biến cố chảy máu trong thực hành lâm sàng

Balancing Safety and Efficacy



Ferreiro & Angiolillo. Thromb Haemost 2010 (in press)



Các yếu tố dự báo chảy máu ở bệnh nhân HCĐMVC

APPRAISE-2 TRIAL – Apixaban ở BN ACS

Table 4. Predictive model for ISTH major or CRNM bleeding

	HR (95% CI)	χ^{2}*	p Value
Age (per 10-year increase)	1.63 (1.37 to 1.93)	30.357	<0.001
Management of index ACS event		27.809	<0.001
PCI vs medically managed	1.38 (0.98 to 1.94)	–	0.063
CABG vs medically managed	11.40 (4.54 to 28.40)	–	<0.001
Smoking	1.90 (1.32 to 2.73)	11.936	<0.001
History of impaired renal function (defined as CrCl<60 mL/min)†	1.66 (1.14 to 2.41)	7.034	0.008
Dual antiplatelet therapy	2.00 (1.17 to 3.42)	6.391	0.011
White cell count (per 1×10^{9}/L)	1.08 (1.02 to 1.15)	5.998	0.014

*Variables are ordered based on their fitted χ^2 value. †Estimated by the Cockcroft-Gault equation. ACS, acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass grafting; CrCl, creatinine clearance; CRNM, clinically relevant non-major; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; PCI, percutaneous coronary intervention

Những tác nhân chính gây chảy máu ở bệnh nhân HCĐMVC

Đặc điểm người bệnh

Tuổi, chức năng thận, Hb, bệnh dạ dày ruột…

Thuốc chống hình thành huyết khối

Một thuốc, phối hợp thuốc, liều lượng thuốc…

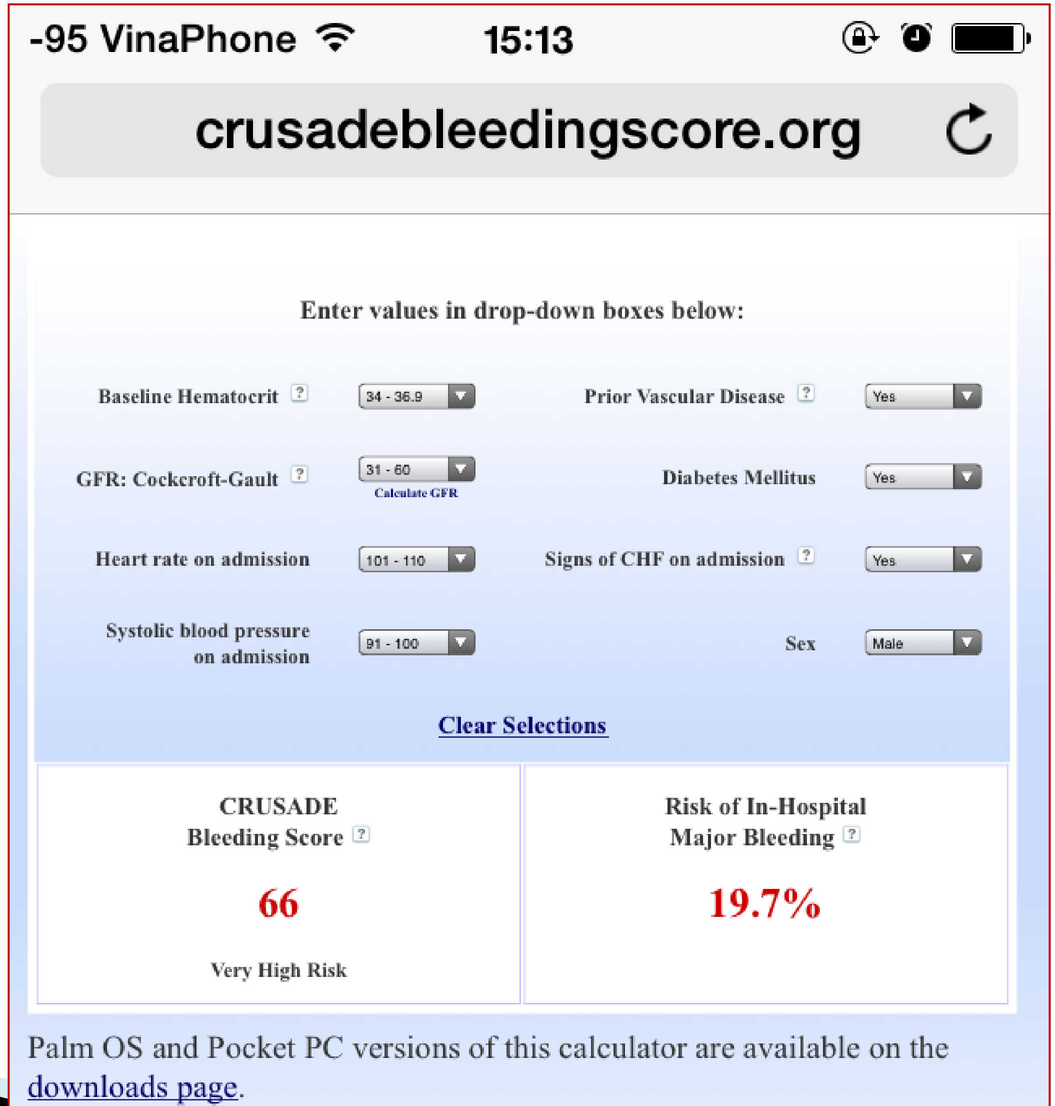
Tái thông mạch

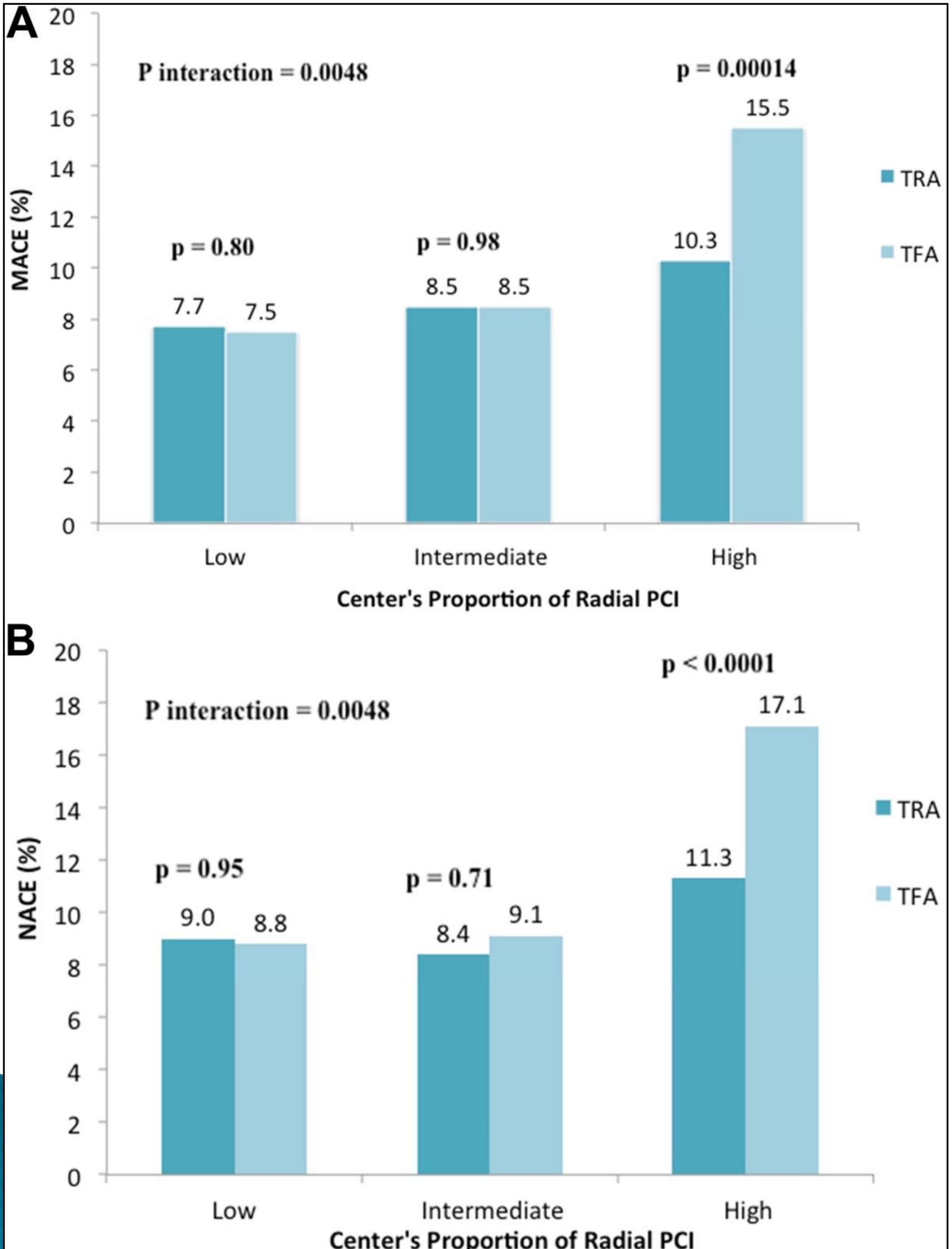
Đường vào, số lần can thiệp, thời gian can thiệp mạch…

Thang điểm dự đoán chảy máu (Bleeding Score)

- CRUSADE SCORE
- ACUITY BLEEDING SCORE
- ACTION BLEEDING SCORE
- …
- ESC NSTEMI GUIDELINES 2015: CRUSADE SCORE (IIb; B)

Đặc điểm bệnh nhân: thang điểm dự đoán chảy máu CRUSADE





TÁI THÔNG MẠCH

Sự khác biệt giữa MACE và NACE khi can thiệp ĐMV qua da theo đường mạch quay (TRA) và đường mạch đùi (TFA) trong MATRIX TRIAL

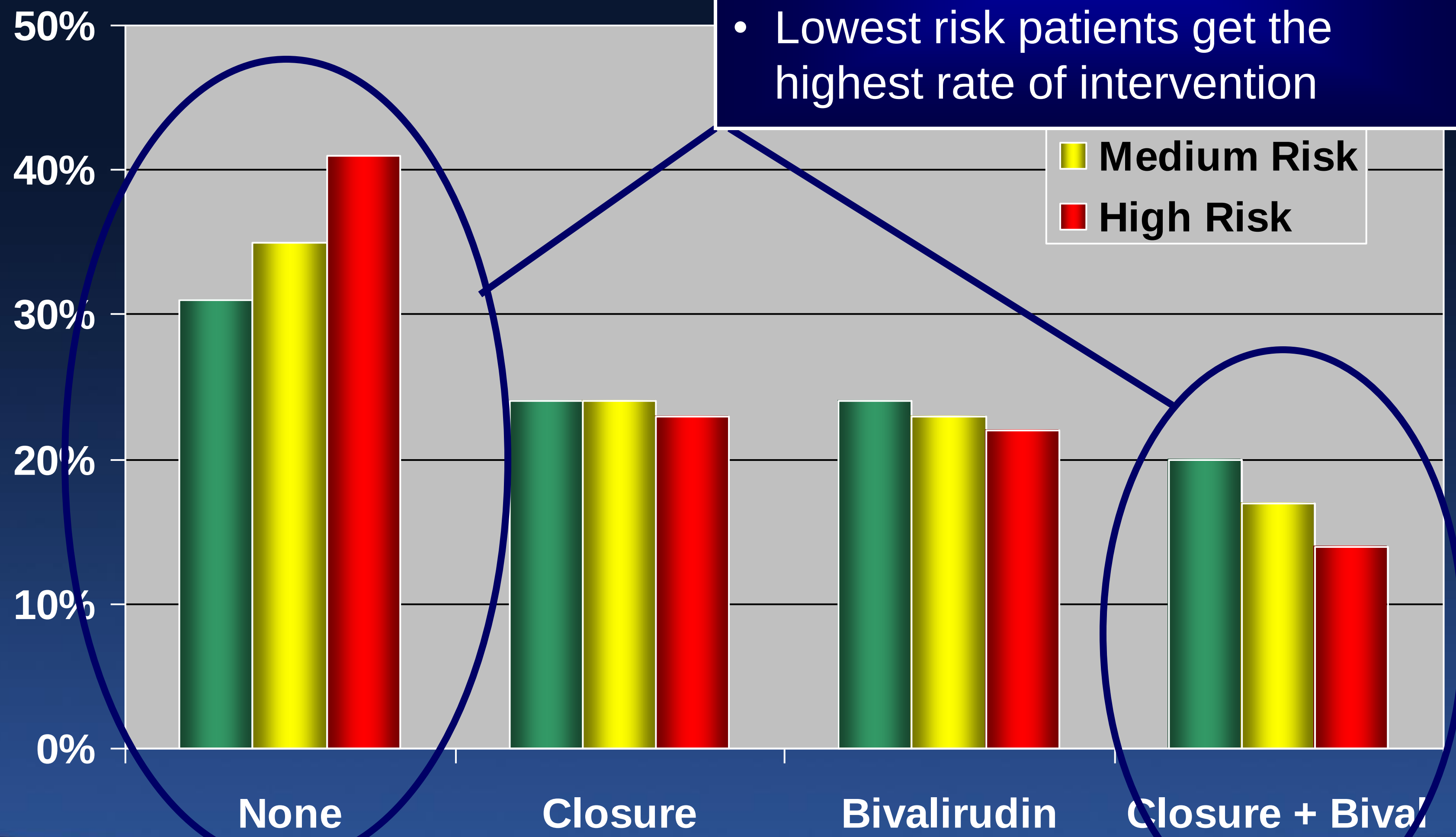
- MACE (major adeverse cardiovascular events): mọi nguyên nhân tử vong, NMCT & đột quỵ
- NACE (net adverse clinical events): chảy máu nặng không liên quan đến CABG hoặc các biến cố tim mạch nặng.
- PCI: can thiệp ĐMV qua da

J Am Coll Cardiol Intv. 2015;8(11):1405-1409
doi:10.1016/j.jcin.2015.06.016

Bleeding Avoidance Rx

Risk-Treatment Paradox

- Highest risk patients get the lowest rate of intervention
- Lowest risk patients get the highest rate of intervention

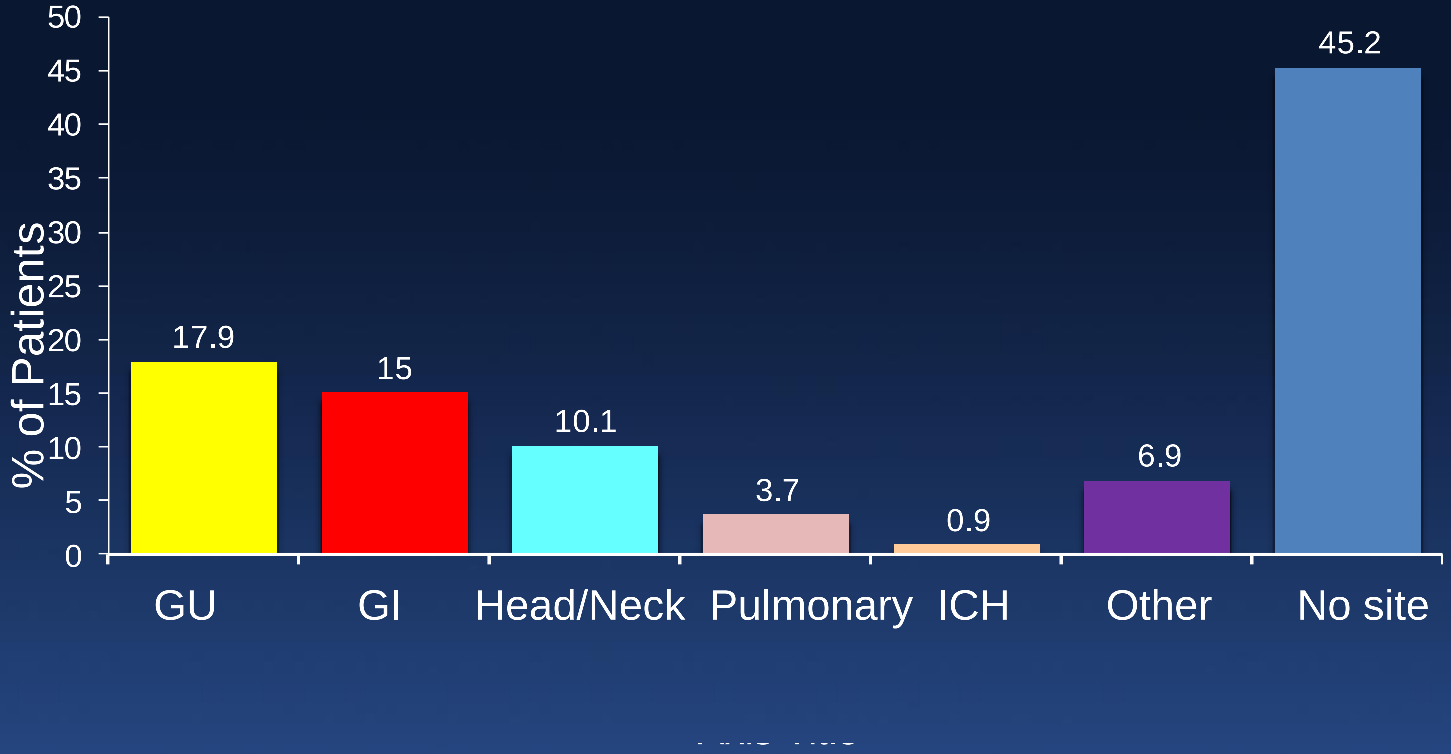


N=1,522,9

Marso et al. JAMA 2010, 303: 2156-2164

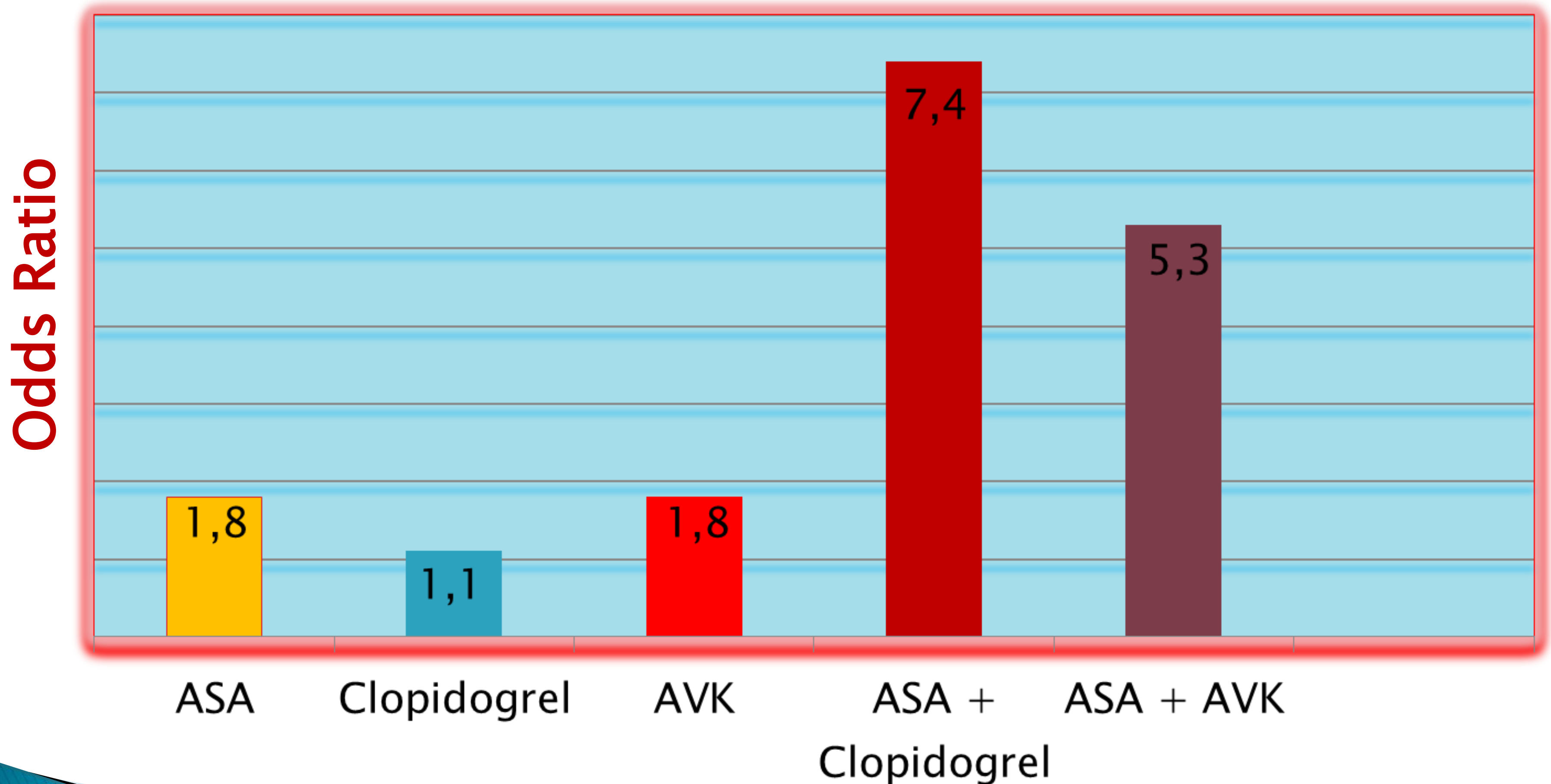
Dự phòng chảy máu theo nguyên nhân và tần suất chảy máu

Incidence and source of bleeding excluding access site



Verheugt *JACC Cardio Interv* 2011;4:191-7:

Thuốc chống hình thành huyết khối và xuất huyết tiêu hóa cao



Keith I. Marton, MD reviewing Hallas J et al. BMJ 2006 Oct 7

Khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế bơm proton ở bệnh nhân ACS

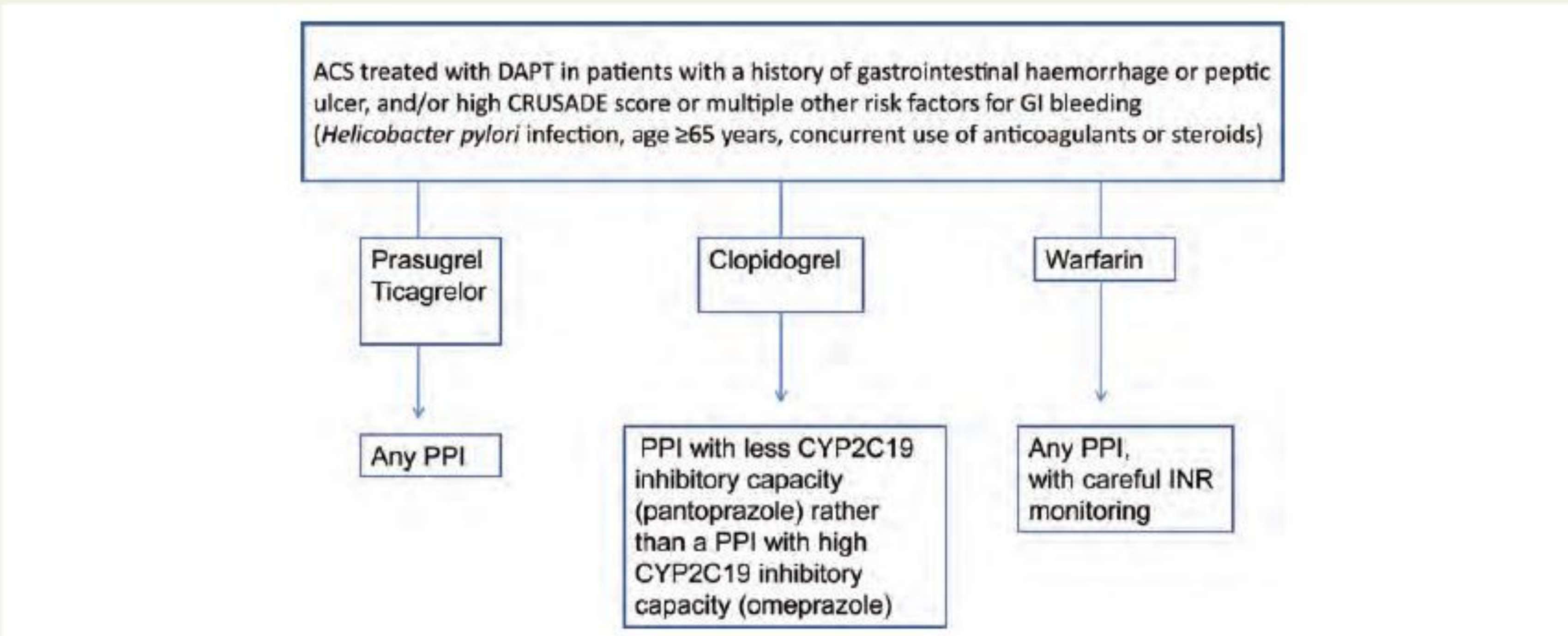


Figure 3 The proton pump inhibitor treatment algorithm in patients with acute coronary syndrome. ACS, acute coronary syndrome; GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitor.

Stefan Agewall
European Heart Journal (2013) **34**, 1708–1715
doi:10.1093/eurheartj/eht042

Thuốc chống đông trong ACS

Thuốc chống đông đường tiêm và uống

Gián tiếp

Trực tiếp

UFH
LMWH
Fondaparinux

Ức chế Thrombin

Ức chế Xa

Bivalirudin
Hirudin

Otamixaban

Network meta-analysis of anticoagulants in ACS

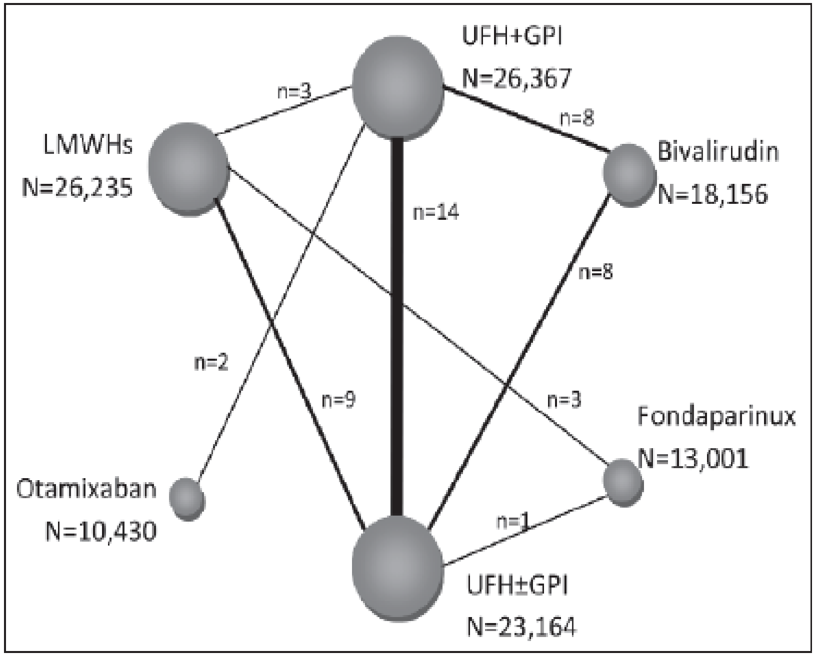
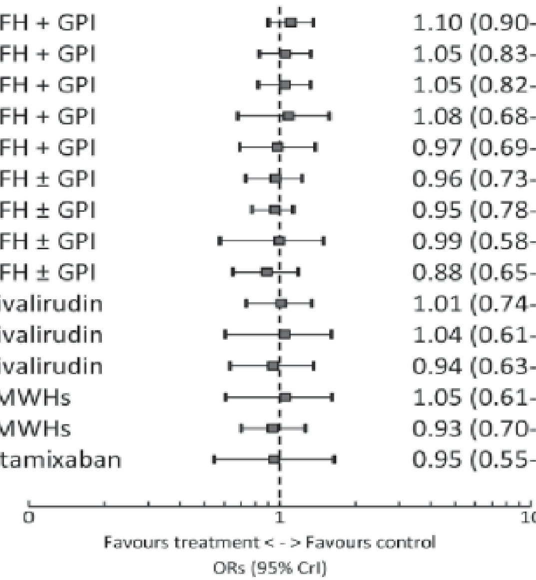


Figure 1: Geometry of the network meta-analysis comparing anti-coagulants strategies.

MORTALITY

A

Treatment	Control	ORs (95% CrI)
UFH ± GPI	UFH + GPI	1.10 (0.90-1.36)
Bivalirudin	UFH + GPI	1.05 (0.83-1.34)
LMWHs	UFH + GPI	1.05 (0.82-1.33)
Otamixaban	UFH + GPI	1.08 (0.68-1.58)
Fondaparinux	UFH + GPI	0.97 (0.69-1.39)
Bivalirudin	UFH ± GPI	0.96 (0.73-1.22)
LMWHs	UFH ± GPI	0.95 (0.78-1.13)
Otamixaban	UFH ± GPI	0.99 (0.58-1.49)
Fondaparinux	UFH ± GPI	0.88 (0.65-1.18)
LMWHs	Bivalirudin	1.01 (0.74-1.34)
Otamixaban	Bivalirudin	1.04 (0.61-1.61)
Fondaparinux	Bivalirudin	0.94 (0.63-1.36)
Otamixaban	LMWHs	1.05 (0.61-1.62)
Fondaparinux	LMWHs	0.93 (0.70-1.27)
Fondaparinux	Otamixaban	0.95 (0.55-1.64)

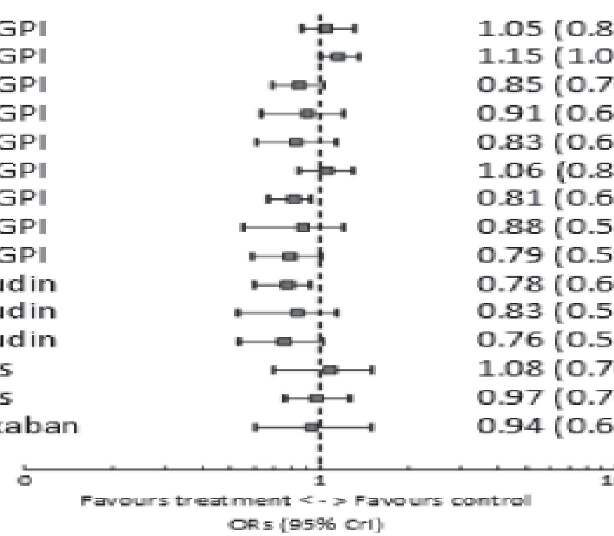


NFARCTION

Chảy máu nặng

B

Treatment	Control	ORs (95% CrI)
UFH ± GPI	UFH + GPI	1.05 (0.87-1.31)
Bivalirudin	UFH + GPI	1.15 (1.01-1.36)
LMWHs	UFH + GPI	0.85 (0.70-1.04)
Otamixaban	UFH + GPI	0.91 (0.64-1.21)
Fondaparinux	UFH + GPI	0.83 (0.61-1.14)
Bivalirudin	UFH ± GPI	1.06 (0.85-1.29)
LMWHs	UFH ± GPI	0.81 (0.67-0.94)
Otamixaban	UFH ± GPI	0.88 (0.55-1.20)
Fondaparinux	UFH ± GPI	0.79 (0.59-1.01)
LMWHs	Bivalirudin	0.78 (0.60-0.93)
Otamixaban	Bivalirudin	0.83 (0.53-1.14)
Fondaparinux	Bivalirudin	0.76 (0.53-1.03)
Otamixaban	LMWHs	1.08 (0.70-1.51)
Fondaparinux	LMWHs	0.97 (0.76-1.26)
Fondaparinux	Otamixaban	0.94 (0.61-1.50)



Treatment

Figure 2: Pooled odds ratio and 95 % credible intervals for 30 day outcomes. A) mortality; B) myocardial infarction; C) coronary revascularisation; D) major bleeding; E) minor bleeding; F) definite stent thrombosis. glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors (GPI)

Thrombosis and Haemostasis 114.5/2015

Chống đông trong HCĐMVC

Dữ liệu Swedish: 40616 NSTEMI, đt: fondaparinux hoặc LMWH (30/6/2010–31/12/2010)

Figure 2. In-Hospital and 30-Day Bleeding Events by Estimated Glomerular Filtration Rate Strata by Treatment Group

In-hospital bleeding

Estimated Glomerular Filtration Rate, mL/min/1.73 m^2	Fondaparinux No. of Events	Fondaparinux No. of Patients	LMWH No. of Events	LMWH No. of Patients	OR (95% CI)
>90	20	3379	52	5242	0.50 (0.24-1.04)
>60-90	46	7057	162	11430	0.48 (0.31-0.75)
>30-60	80	3718	168	7204	0.70 (0.47-1.03)
>15-30	14	522	54	1487	0.52 (0.25-1.06)
≤15	5	115	25	462	0.57 (0.16-2.05)
All patients	165	14791	461	25825	0.54 (0.42-0.70)

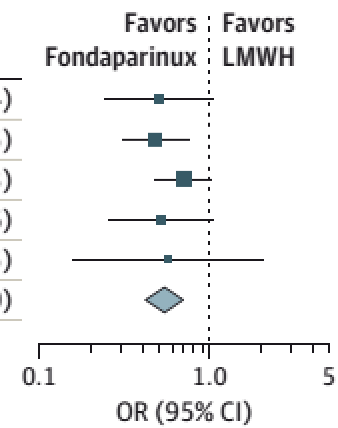
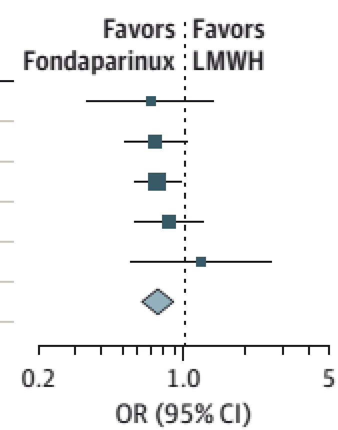


Figure 3. In-Hospital and 30-Day Mortality by Estimated Glomerular Filtration Rate Strata by Treatment Group

In-hospital mortality

Estimated Glomerular Filtration Rate, mL/min/1.73 m^2	Fondaparinux No. of Events	Fondaparinux No. of Patients	LMWH No. of Events	LMWH No. of Patients	OR (95% CI)
>90	21	3379	38	5242	0.69 (0.34-1.39)
>60-90	99	7057	240	11430	0.73 (0.52-1.03)
>30-60	183	3718	459	7204	0.75 (0.58-0.97)
>15-30	75	522	218	1487	0.85 (0.58-1.24)
≤15	16	115	67	462	1.21 (0.55-2.64)
All patients	394	14791	1022	25825	0.75 (0.63-0.89)

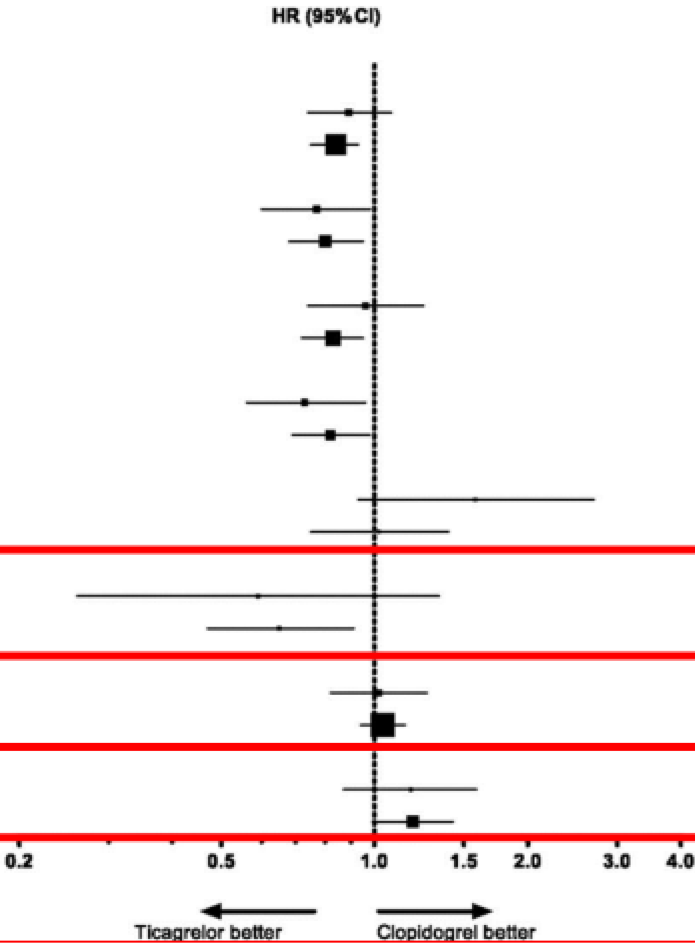


JAMA. 2015;313(7):707-716. *doi:10.1001/jama.2015.517*

PLATO: Ticagrelor ở người có tuổi

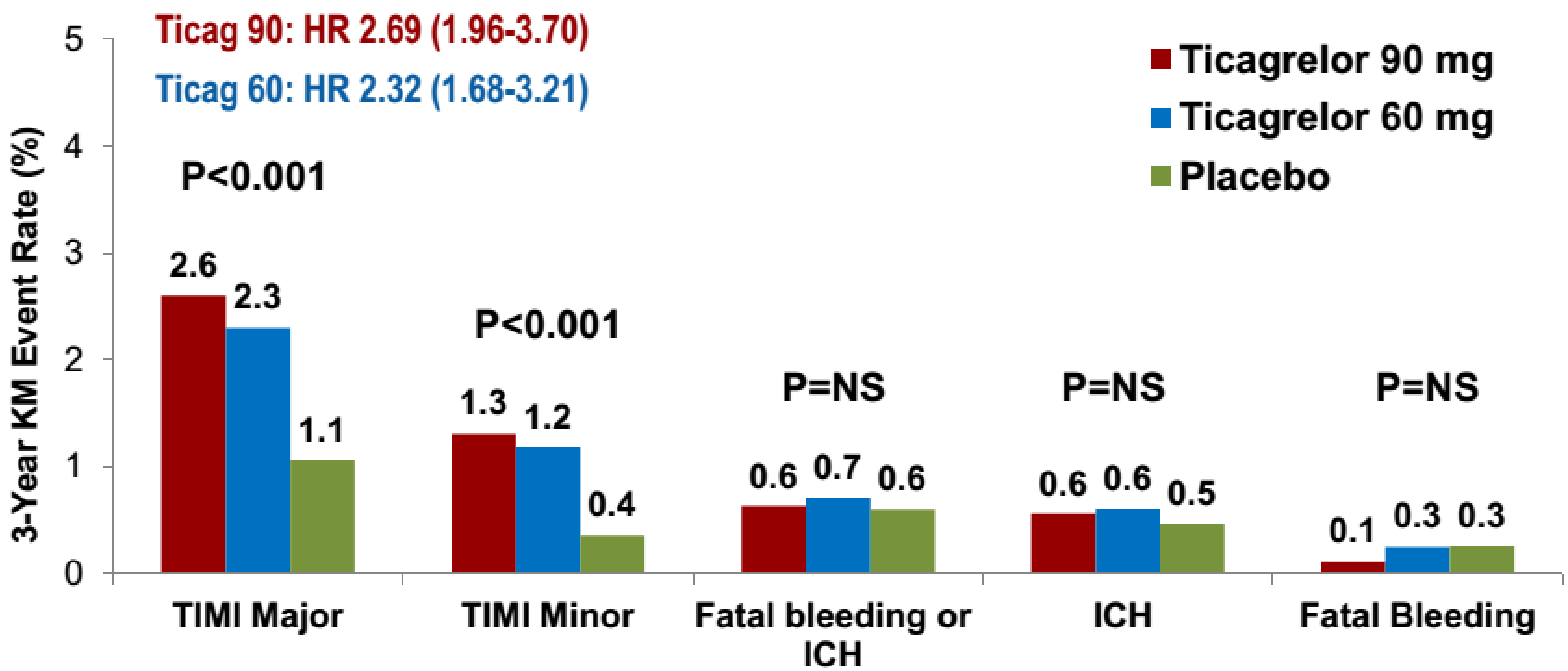
Husted S et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:680-688

Characteristic	Events	KM % at Month 12 Tic*	KM % at Month 12 Clop†	Adjusted HR‡(95% CI)	p value (interaction)
CV death, MI or stroke					
≥75 years	471	17.2	18.3	0.89 (0.74–1.08)	0.56
<75 years	1,399	8.6	10.4	0.84 (0.75–0.93)	
All cause mortality					
≥75 years	293	9.8	12.4	0.77 (0.60–0.98)	0.76
<75 years	608	3.6	4.8	0.80 (0.68–0.95)	
MI					
≥75 years	241	9.3	9.4	0.96 (0.74–1.25)	0.33
<75 years	864	5.4	6.6	0.83 (0.72–0.95)	
CV death					
≥75 years	242	8.1	10.3	0.73 (0.56–0.96)	0.47
<75 years	549	3.3	4.2	0.82 (0.69–0.98)	
Stroke					
≥75 years	28	3.1	1.4	1.58 (0.93–2.70)	0.17
<75 years	72	0.9	0.7	1.02 (0.75–1.40)	
Definite stent thrombosis					
≥75 years	25	1.8	2.1	0.59 (0.26–1.34)	0.81
<75 years	141	1.3	1.9	0.66 (0.47–0.93)	
Overall major bleeding§					
≥75 years	341	14.2	13.5	1.02 (0.82–1.27)	0.89
<75 years	1,545	11.2	10.8	1.04 (0.94–1.15)	
Non-CABG major bleeding					
≥75 years	183	8.3	7.1	1.18 (0.87–1.59)	0.96
<75 years	482	3.9	3.2	1.19 (0.99–1.43)	



Not powered to answer the question in the higher age subgroup

Bleeding



Ticag 90: HR 2.69 (1.96-3.70)
Ticag 60: HR 2.32 (1.68-3.21)
Ticagrelor 90 mg
Ticagrelor 60 mg
Placebo
3-Year KM Event Rate (%)
5
4
3
2
1
0
P<0.001
2.6
2.3
1.1
P<0.001
1.3
1.2
0.4
P=NS
0.6
0.7
0.6
P=NS
0.6
0.6
0.5
P=NS
0.1
0.3
0.3
TIMI Major
TIMI Minor
Fatal bleeding or ICH
ICH
Fatal Bleeding

Kinh nghiệm rút ra:

- Chảy máu trong quá trình điều trị và theo dõi bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp, ít nhất trong một số nhất định các trường hợp, có thể tránh được nếu:
  - Đánh giá toàn diện những yếu tố nguy cơ (chức năng thận, tuổi, sử dụng thang điểm dự đoán chảy máu…)
  - Chọn thuốc và liều lượng phù hợp
  - Đưa thuốc đúng thời điểm (trong khi ăn, thức ăn tương tác…)

Kinh nghiệm lâm sàng (tiếp...)

- Tránh các thuốc tương tác nếu không cần thiết (GP IIb/IIIa inhibitors, NSAIDS)
- Ưu tiên sử dụng đường mạch quay khi can thiệp. Chú ý các nguy cơ của người bệnh khi quyết định can thiệp mạch
- Bảo vệ dạ dày ruột ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, lựa chọn PPI phù hợp
- Tính toán cẩn thận về mối cân bằng giữa chảy máu và hình thành huyết khối.

Xin trân trọng cảm ơn!