

Điều trị Hội chứng mạch vành cấp

Các khuyến cáo đang nói gì?

TS.BS. Hoàng Văn Sỹ
Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh
Khoa Nội Tim mạch BV Chợ Rẫy

Bệnh tim thiếu máu cục bộ

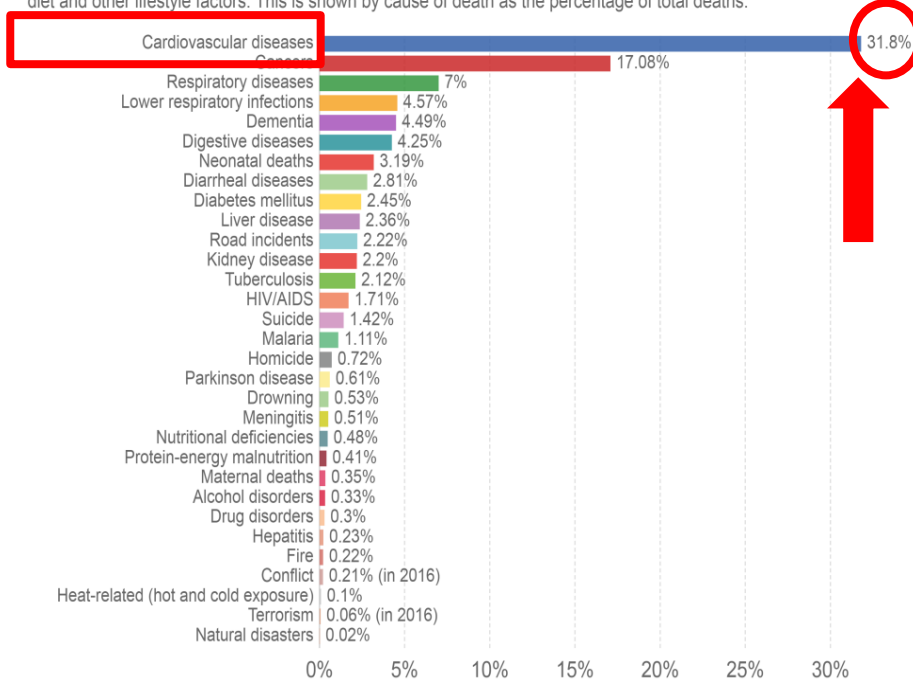
Nguyên nhân tử vong hàng đầu trên thế giới

Bệnh tim mạch – Vị trí đầu tiên trong nhóm 10 bệnh có tử vong hàng đầu trên thế giới

Share of deaths by cause, World, 2017

Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.

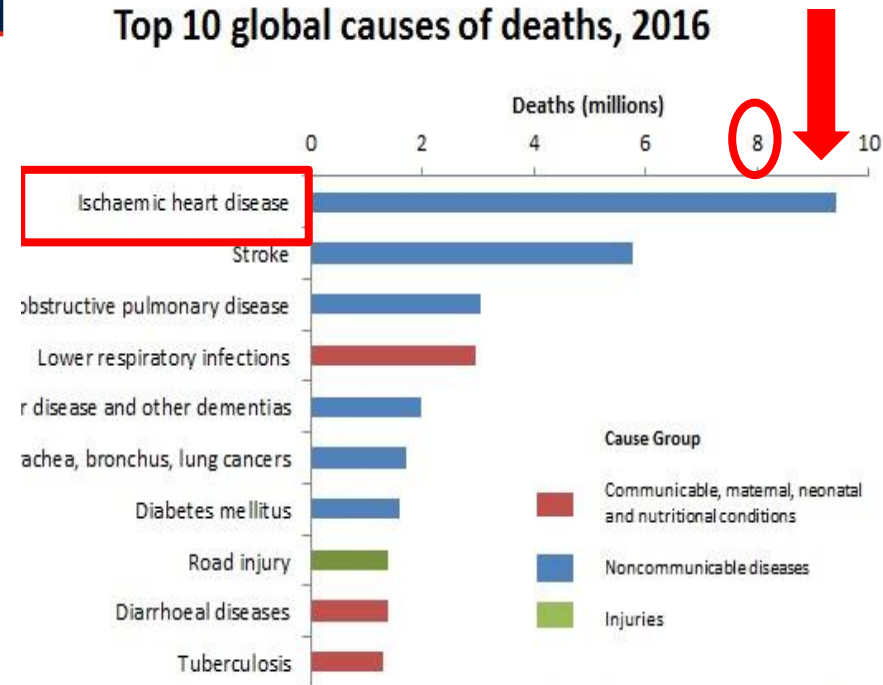
Our World in Data



Source: IHME, Global Burden of Disease

Bệnh tim thiếu máu cục bộ - Vị trí đầu tiên trong nhóm 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu

Top 10 global causes of deaths, 2016



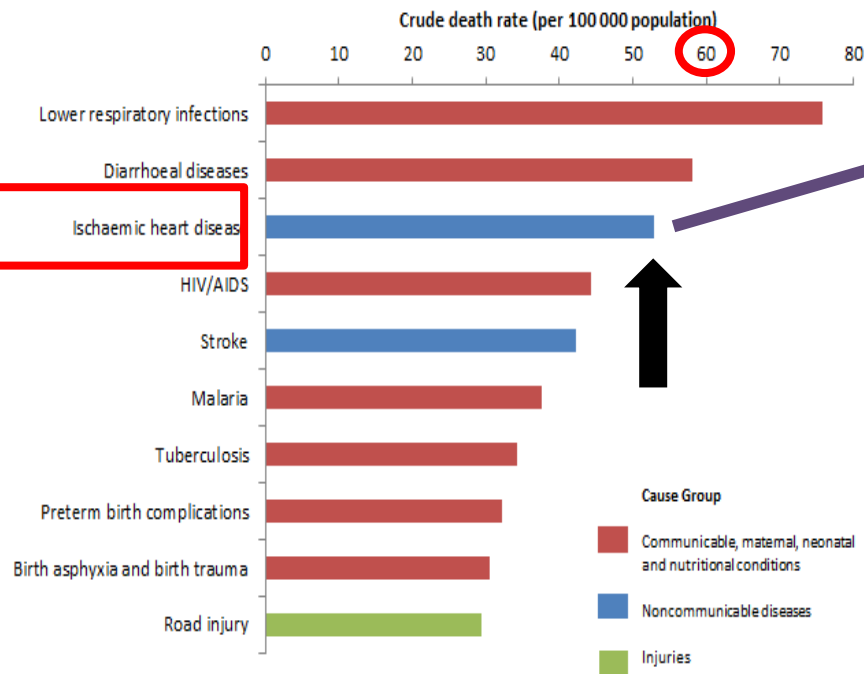
Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

CC BY

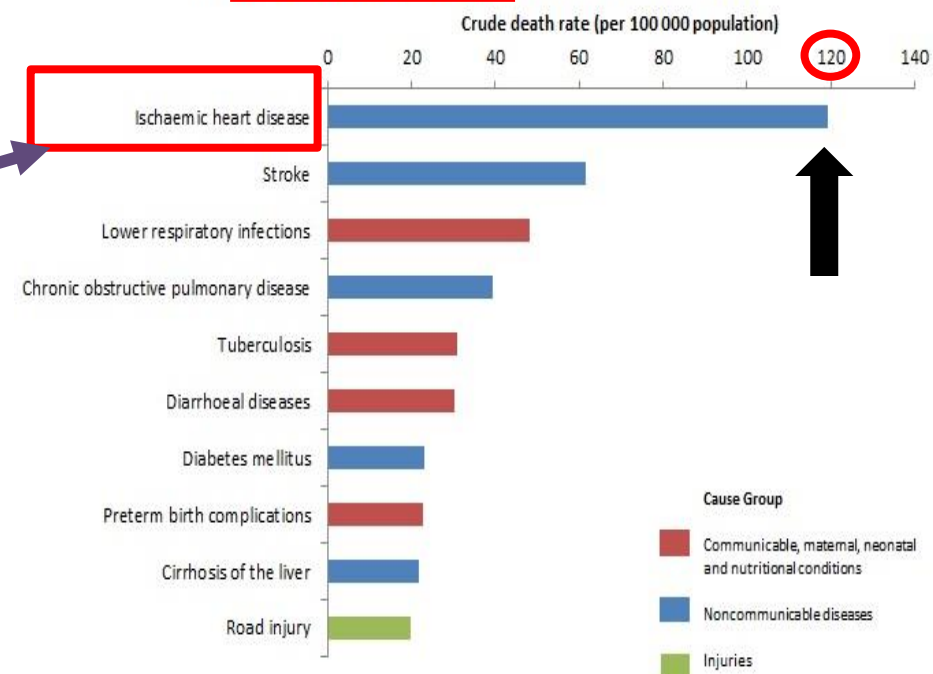
Bệnh tim thiếu máu cục bộ

Nguyên nhân tử vong hàng đầu ở Việt Nam?

Top 10 causes of deaths
in low-income countries in 2016



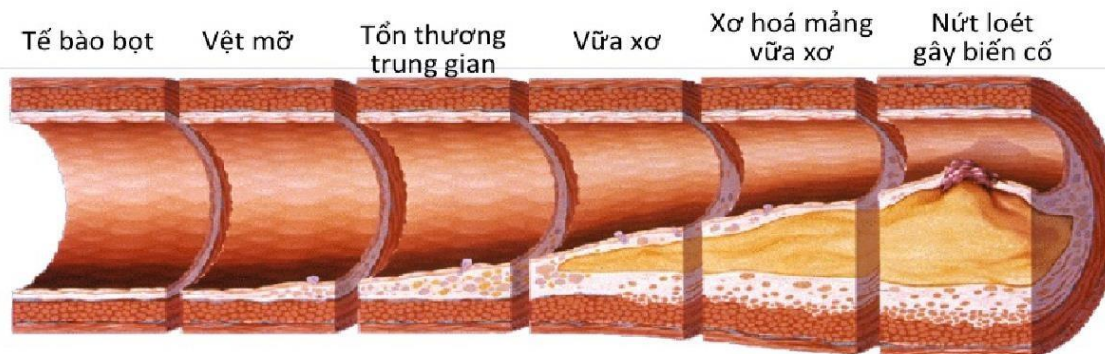
Top 10 causes of deaths
in lower-middle-income countries in 2016



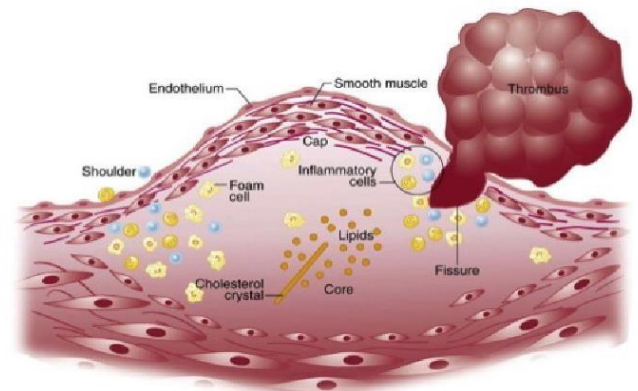
Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906319-world-bank-country-and-lending-groups>).

Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906319-world-bank-country-and-lending-groups>).

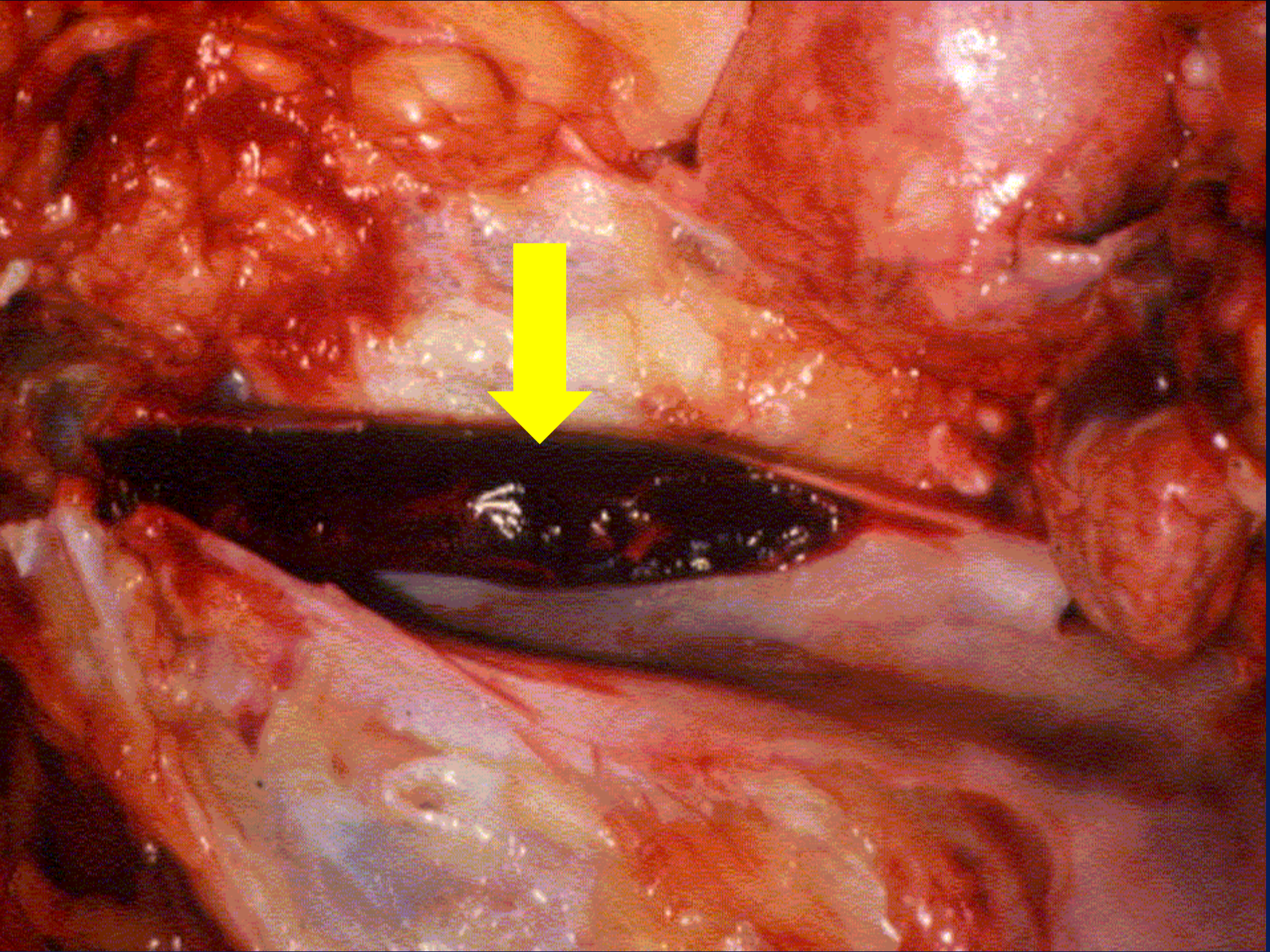
Sự dịch chuyển liên tục của bệnh ĐMV



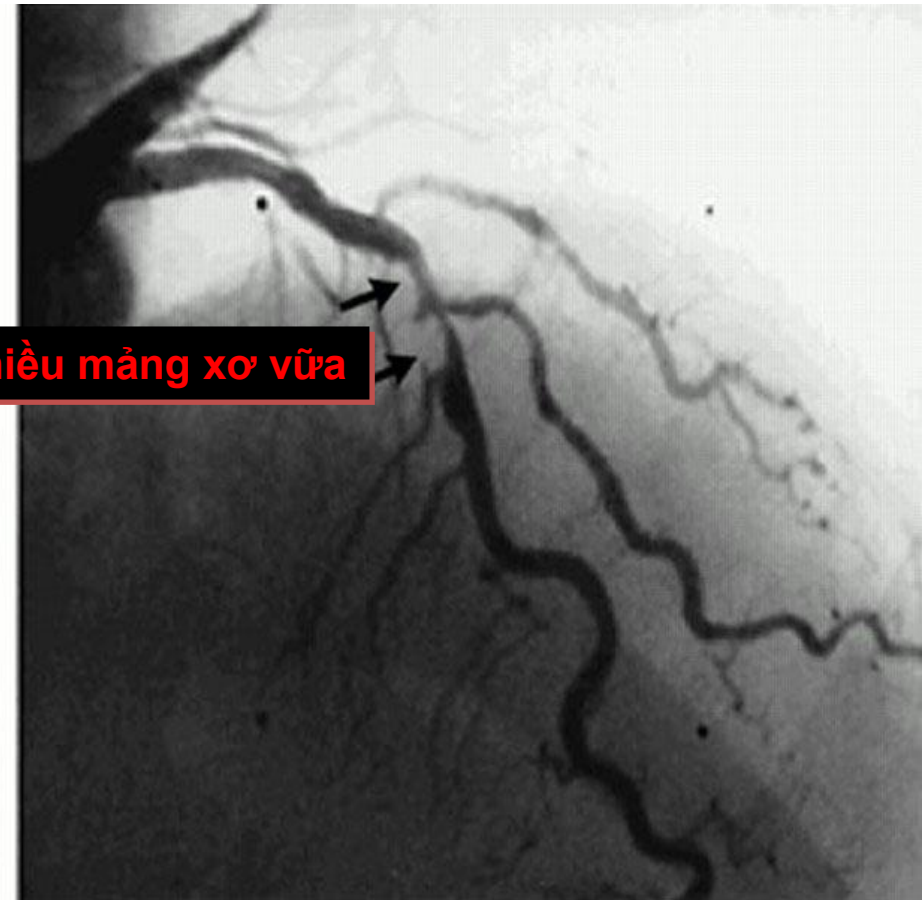
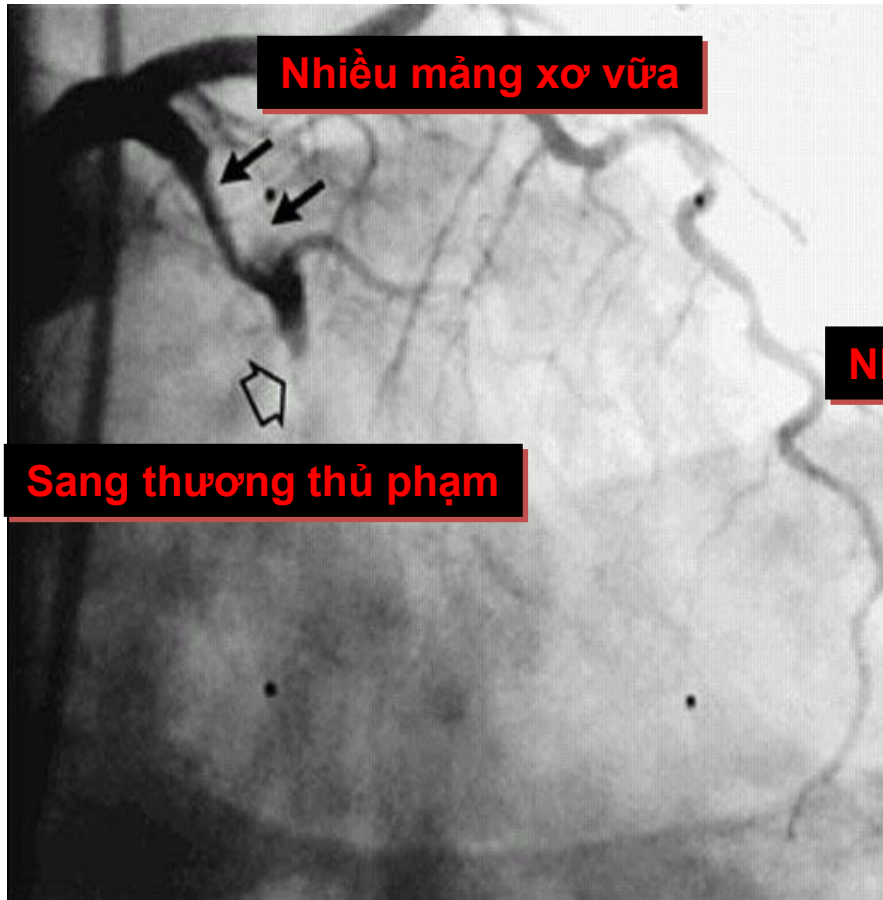
Adapted from Stary HC et al. *Circulation* 1995;92:1355-1374.



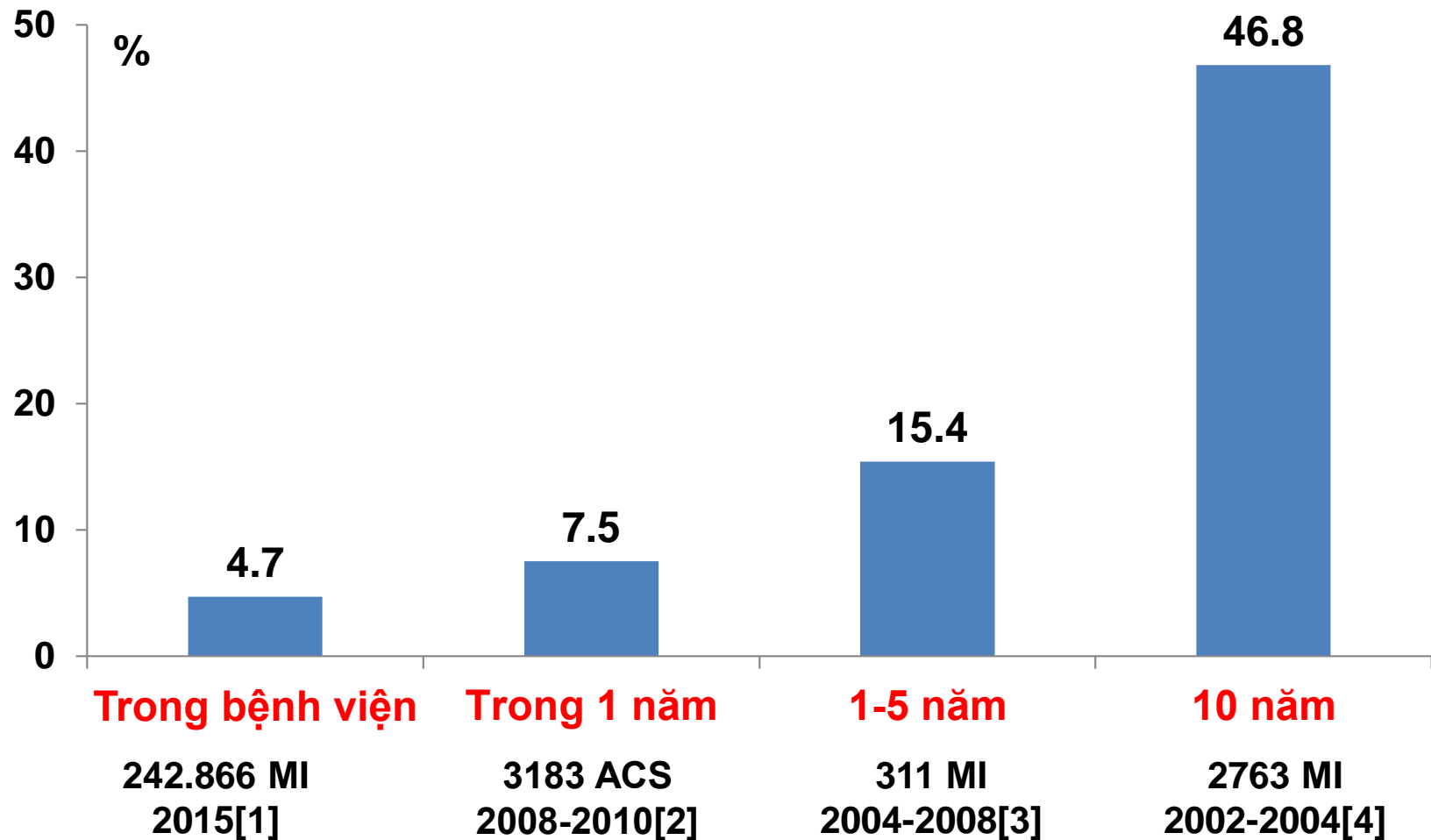
Hansson GK. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.



Mảng xơ vữa và huyết khối ĐM vành



Tử vong tiếp tục tăng sau hội chứng mạch vành cấp



Bước tiến trong điều trị bệnh nhân Hội chứng vành cấp

Anti-thrombin Rx

Heparin

LMWH

Bivalirudin

Fondaparinux

Antiplatelet Rx

Aspirin

GP IIb/IIIa
blockers

Clopidogrel

Prasugrel Ticagrelor

Treatment Strategy

Conservative

Early invasive

PLATO

PRISM-PLUS

REPLACE 2

HORIZON MI

PURSUIT

CURE

QASIS-5

TRITON

ESSENCE

TACTICS TIMI-18

SYNERGY

ACUITY

1994

1995

1996

1997

1998

1999

2000

2001

2002

2003

2004

2005

2006

2010

PCI

~ 5% Stents

~ 85% Stents

Drug-Eluting Stents

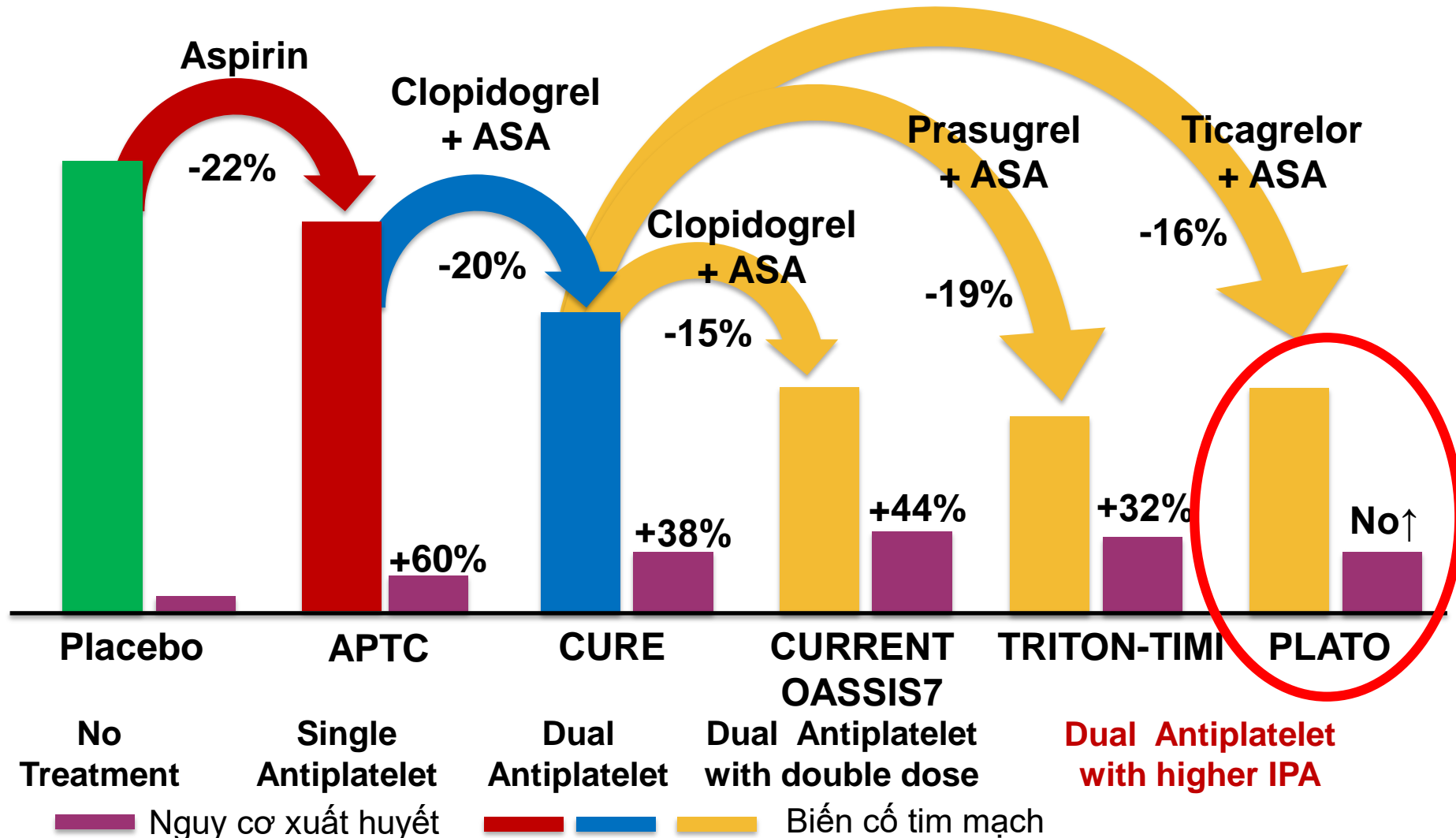
2nd Gen DES

Ischemic Risk

Bleeding Risk

Hiệu quả và an toàn của thuốc kháng tiểu cầu

Thử nghiệm lâm sàng



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

Khuyến cáo	Class	Level
<p>Clopidogrel (loading 600mg, duy trì 75mg mỗi ngày) phối hợp với aspirin được khuyến cáo cho bệnh nhân:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bệnh mạch vành ổn định được PCI và,▪ 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.	I	A



Điều trị thuốc kháng tiểu cầu kép cho bệnh nhân STEMI

Khuyến cáo	Class	Level
Aspirin liều thấp (75-100mg) mỗi ngày	I	A
Liệu pháp ức chế kết tập tiểu cầu kép gồm aspirin phối hợp Ticagrelor hoặc Prasugrel (hoặc Clopidogrel nếu Ticagrelor hoặc Prasugrel không có sẵn hoặc chống chỉ định) nên được sử dụng đến 12 tháng sau PCI nếu không có CCD hoặc nguy cơ xuất huyết nặng.	I	A
PPI phối hợp với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép được khuyến cáo cho bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao.	I	B

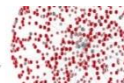


Kháng huyết khối ở bệnh nhân NSTE-ACS PCI

Khuyến cáo	Class	Level
Aspirin được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân nếu không có chống chỉ định với liều nạp 150-300 mg đường uống (hoặc 75-250mg i.v), duy trì với liều 75-100mg kéo dài mỗi ngày.	I	A
Thuốc ức chế P2Y12 khuyến cáo dùng phối hợp Aspirin, duy trì trên 12 tháng nếu không có chống chỉ định như nguy cơ xuất huyết nặng. Các lựa chọn gồm:	I	A
• Prasugrel ở bệnh nhân được PCI và chưa dùng thuốc ức chế P2Y12 nào trước đó (liều nạp 60mg, duy trì 10mg mỗi ngày)	I	B
• Ticagrelor bất kể phác đồ sử dụng thuốc ức chế P2Y12 trước đó (liều nạp 180mg, liều duy trì 90mg 2 lần/ngày)	I	B
• Clopidogrel (liều nạp 600mg, duy trì 75mg mỗi ngày) chỉ khi Prasugrel/ Ticagrelor không có sẵn hoặc bị chống chỉ định	I	B

TTKT tại Việt Nam, Ticagrelor được chỉ định cho bệnh nhân HCMVC đến 12 tháng

ESC Congress
Munich 2018
29-31 August
Heart Failure

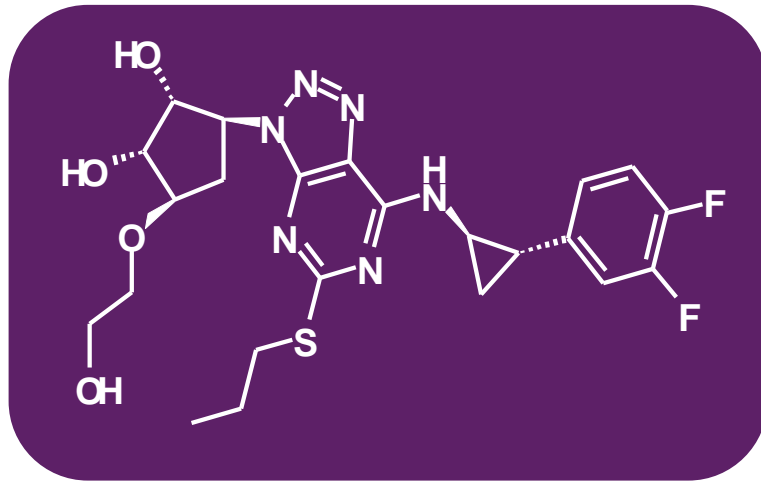


Sử dụng DAPT cho bệnh nhân ACS điều trị nội khoa

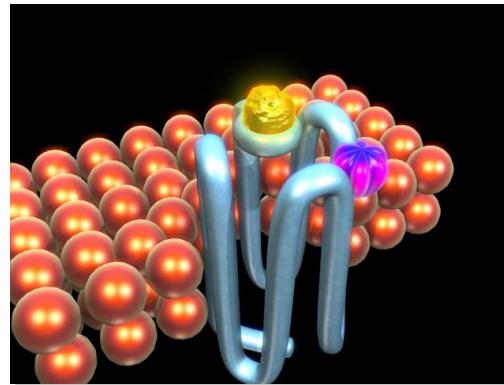
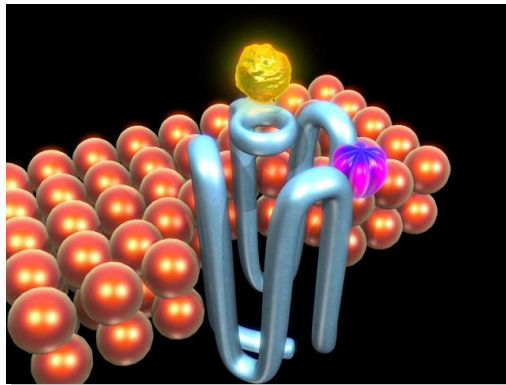
Khuyến cáo	Class	Level
Bệnh nhân ACS được điều trị nội khoa với DAPT, được khuyến cáo duy trì liệu pháp ức chế P2Y12 (Ticagrelor hoặc Clopidogrel) trong 12 tháng.	I	A
Ticagrelor được khuyến cáo hơn Clopidogrel , nếu nguy cơ xuất huyết không cao hơn lợi ích thiếu máu cục bộ.	I	B



Cơ chế tác động khác biệt tạo ưu việt

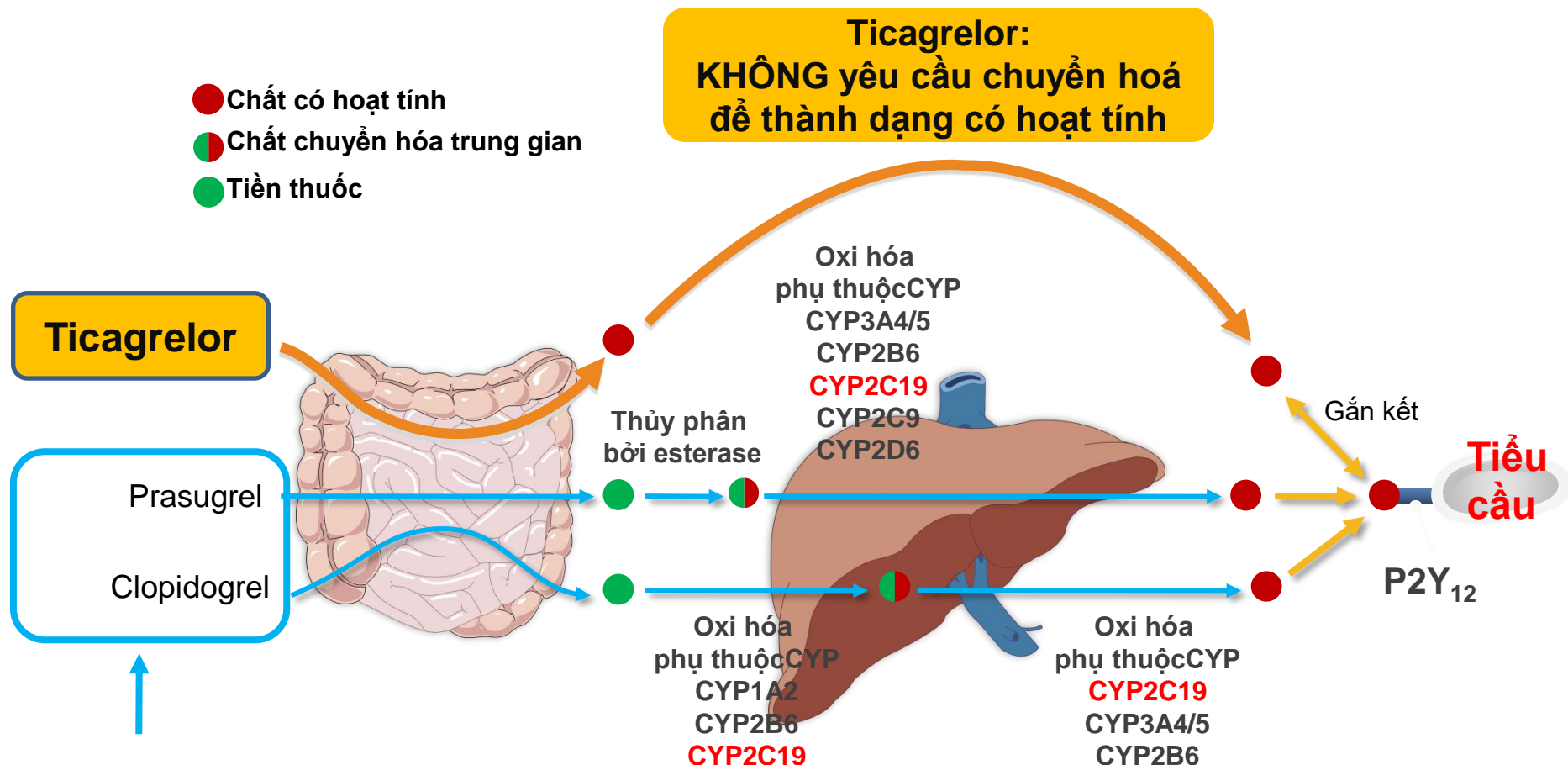


- **Ticagrelor** thuộc nhóm hóa học mới CPTP (cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine).
 - **Ticagrelor** - thuốc ƯCKTTC không thuộc nhóm Thienopyridine (vd: Clopidogrel, Prasugrel).
- ➔ Đem lại nhiều ưu điểm hơn

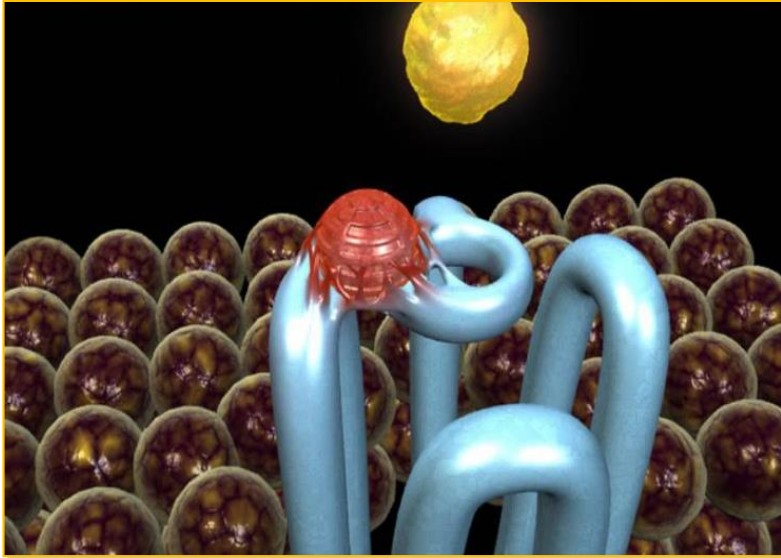


Chuyển hóa của các thuốc nhóm P2Y₁₂

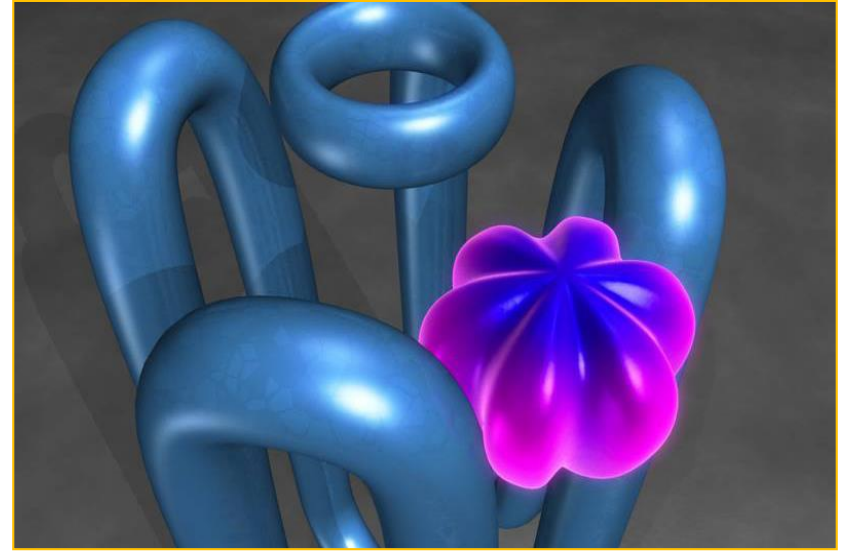
- Chất có hoạt tính
- Chất chuyển hóa trung gian
- Tiền thuốc



Ức chế CÓ hồi phục và không cạnh tranh → sớm hồi phục chức năng tiểu cầu

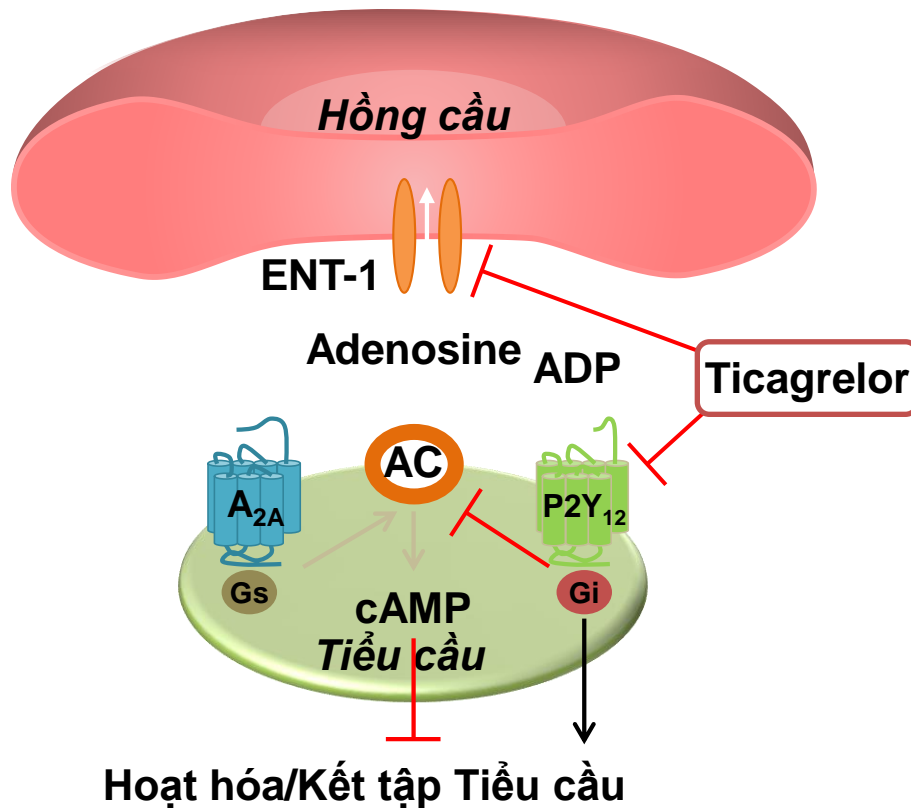


Thienopyridine (clopidogrel, prasugrel) ức chế **cạnh tranh**, **không hồi phục** bằng liên kết cộng hoá trị trên thụ thể $P2Y_{12}$, làm thay đổi cấu trúc qua đó ngăn chặn vĩnh viễn ADP hoạt hoá tiểu cầu.



Ticagrelor ức chế **CÓ hồi phục** và **KHÔNG cạnh tranh** tại vị trí khác với ADP trên thụ thể $P2Y_{12}$, và không ảnh hưởng tới việc ADP gắn với thụ thể

Cơ chế tác dụng KÉP hoàn toàn khác biệt



- **Ức chế thụ thể P_{2Y}₁₂**
 - ✓ Tác dụng ức chế tiểu cầu
- **Tăng nồng độ Adenosin thông qua ức chế vận chuyển ENT-1:**
 - ✓ Tăng hiệu lực ức chế kết tập/hoạt hóa tiểu cầu
 - ✓ Bảo vệ tim mạch
 - ✓ Giãn mạch
 - ✓ Kiểm soát phản ứng viêm
 - ✓ Khó thở

*See back-up slides for further information; †See figure. Figure adapted from Nylander S, et al. (2013).

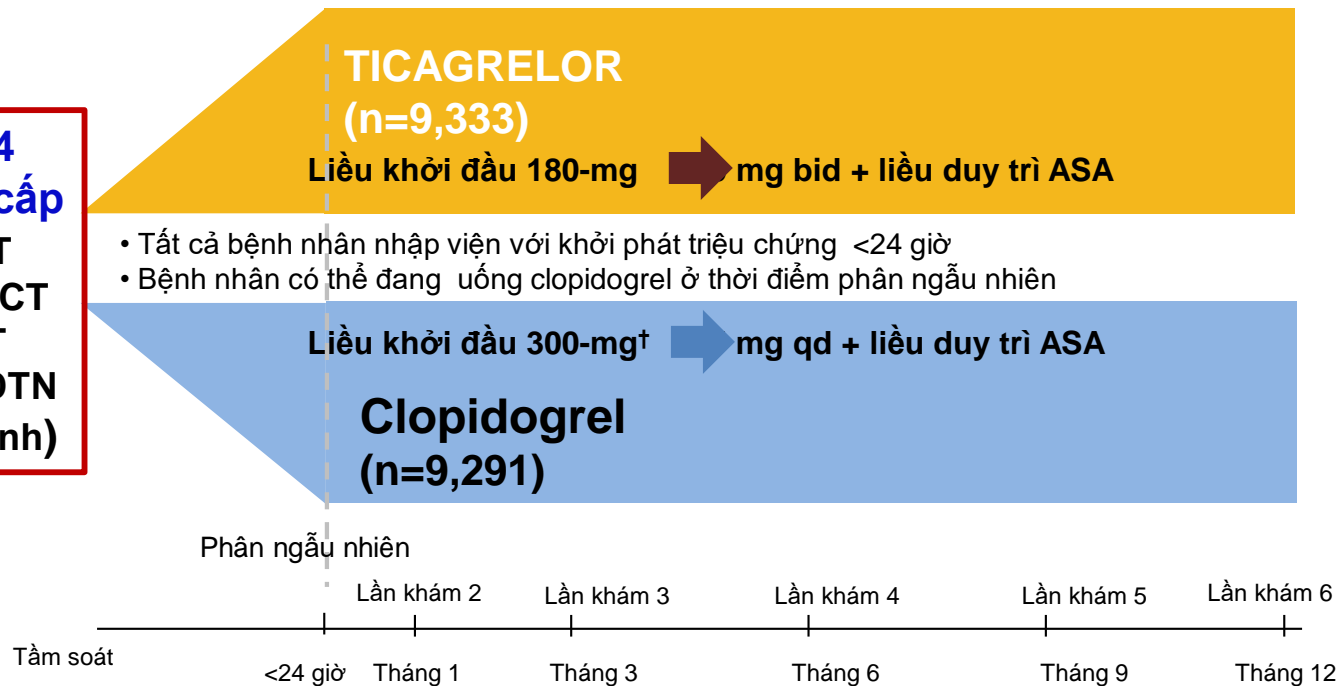
AC, adenylyl cyclase; ADP, adenosine diphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; ENT, equilibrative nucleoside transporter.

References in slide notes.

Dược động học khác biệt

		Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel
NHÓM HÓA HỌC		CPTP	Thienopyridine	
ỨC CHẾ TIỂU CẦU	Có hoạt tính trực tiếp	Có	Không	
	Ức chế P2Y12	Có hồi phục	Không hồi phục	
	Duy trì nồng độ thuốc có hoạt tính trong huyết tương	24 giờ	2-4 giờ	
TÁC ĐỘNG QUA ADENOSIN	Ức chế vận chuyển ENT-1	Có (Tăng nồng độ Adenosin)	Không có dữ liệu	
GIẢM ĐÁP ỨNG bởi men CYP2C19		Không	Có	Không

PLATO: Thiết kế nghiên cứu



Tiêu chí hiệu quả chính:

Biến cố gộp của tử vong tim mạch, NMCT, hoặc đột quỵ

Tiêu chí an toàn chính:

Xuất huyết nặng chung theo tiêu chuẩn PLATO ‡

Phương pháp điều trị khởi đầu:

- Điều trị nội khoa (n=5,216 — 28.0%)
- Điều trị xâm lấn (n=13,408 — 72.0%)

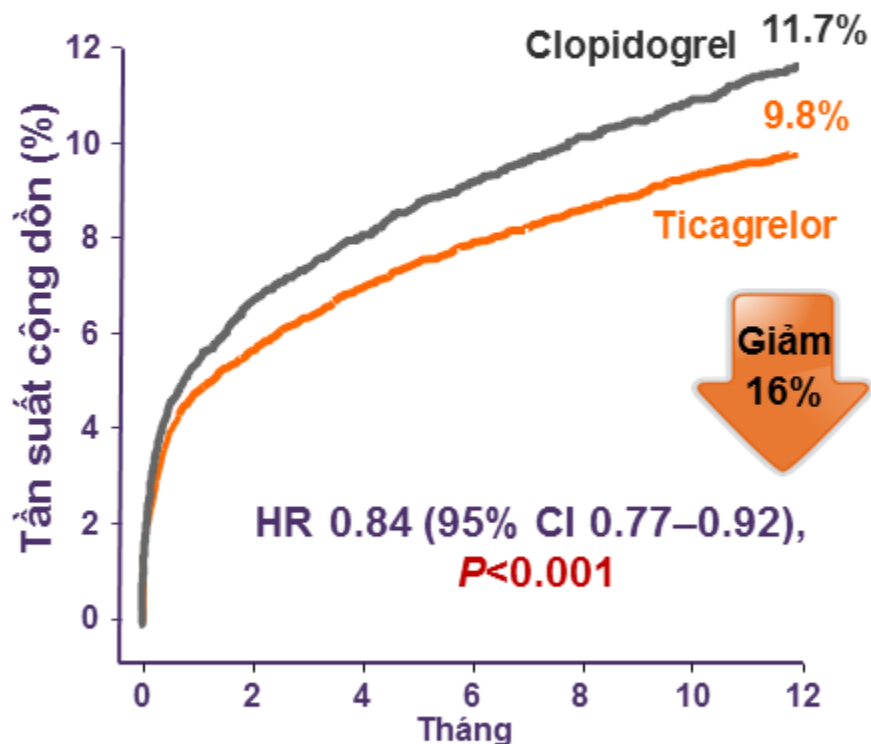
*Bệnh nhân NMCT ST chênh lên được chuẩn bị PCI tiên phát được phân ngẫu nhiên; tuy nhiên, họ có thể không được điều trị PCI.

†Liều khởi đầu 300-mg clopidogrel được cho phép ở những bệnh nhân không được điều trị trước đây với clopidogrel, với 300 mg bổ sung được cho phép theo quyết định của nghiên cứu viên.

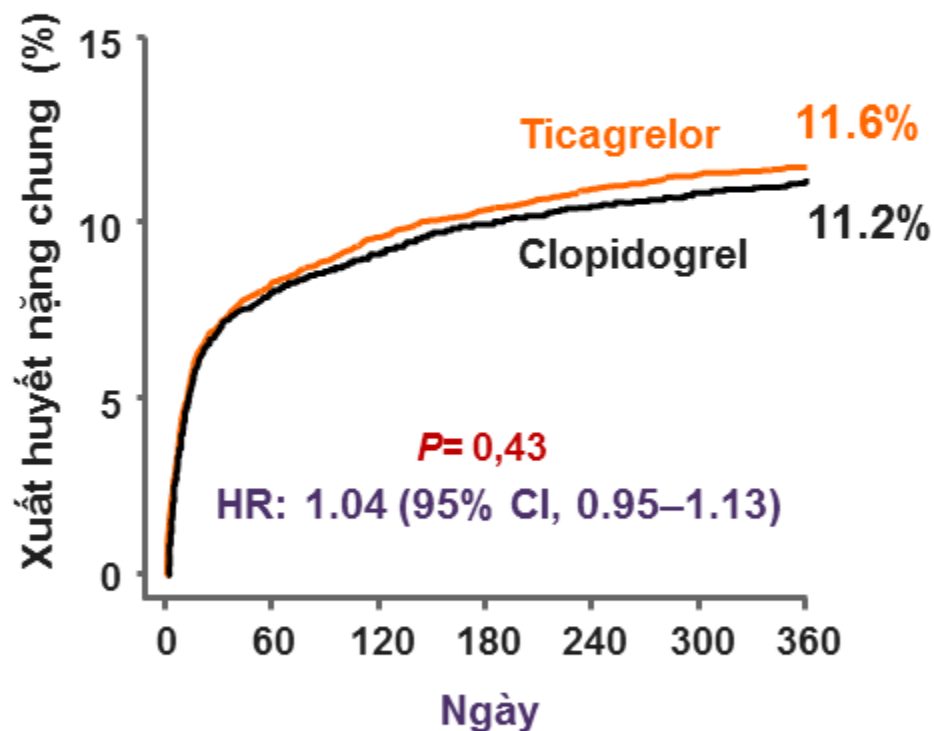
‡Nghiên cứu PLATO mở rộng định nghĩa của xuất huyết nặng hơn so với những nghiên cứu trước đây trong bệnh nhân HCMV cấp. Tiêu chí an toàn chính là sự xuất hiện lần đầu của bất kỳ biến cố xuất huyết nặng nào.

Ticagrelor giảm biến cố tim mạch & không tăng xuất huyết nặng chung so với Clopidogrel

BIẾN CỐ TIM MẠCH
(Tỷ vong TM/NMCT/đột quỵ)
(N=18.624)



Tiêu chí an toàn chính
(Xuất huyết nặng chung)



Ticagrelor làm giảm biến cố tim mạch nhưng **KHÔNG** làm tăng tỷ lệ xuất huyết nặng so với Clopidogrel

Ticagrelor giảm 21% nguy cơ tử vong tim mạch so với clopidogrel

	Ticagrelor (n=9333)	Clopidogrel (n=9291)	HR* (95% CI)	P value
Tiêu chí chính, n (%)				
Tử vong tim mạch + NMCT + đột quy	864 (9.8)	1014 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
Tiêu chí phụ, n (%)				
Tử vong chung + NMCT + đột quy	901 (10.2)	1065 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001
Tử vong tim mạch + NMCT + đột quy + tỷ lệ thiếu máu + cơn thoáng thiếu máu não + biến cố huyết khối động mạch	1290 (14.6)	1456 (16.7)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001
NCMT	504 (5.8)	593 (6.9)	0.84 (0.75–0.95)	0.005
Tử vong tim mạch	353 (4.0)	442 (5.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.001
Đột quy	125 (1.5)	106 (1.3)	1.17 (0.91–1.52)	0.22
Tỷ lệ tử vong chung	399 (4.5)	506 (5.9)	0.78 (0.69–0.89)	<0.001

Ticagrelor là thuốc ƯCKTTC duy nhất chứng minh giảm tử vong tim mạch so với Clopidogrel

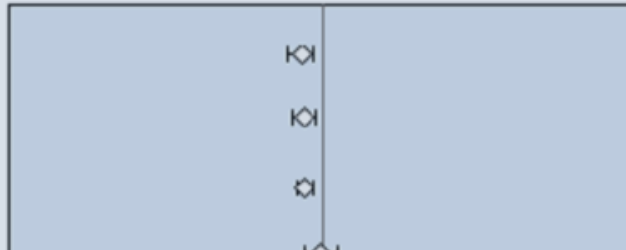
Hiệu quả và an toàn của thuốc kháng tiểu cầu

Phân tích tổng hợp

Phân tích gộp từ 9 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên với 106.288 BN

A: MACE

Ticagrelor versus Clopidogrel
Prasugrel versus Clopidogrel
Clopidogrel versus Placebo



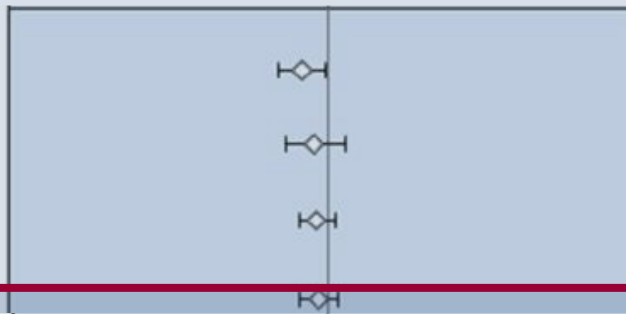
OR (95% CI)

A: MACE

Treatment	SUCRA
Ticagrelor	0.870
Prasugrel	0.795
Clopidogrel	0.333

C: CV Mortality

Ticagrelor versus Clopidogrel
Ticagrelor versus Prasugrel
Prasugrel versus Clopidogrel
Clopidogrel versus Placebo



OR (95% CI)

C: CV Mortality

Treatment	SUCRA
Ticagrelor	0.808
Prasugrel	0.652
Clopidogrel	0.351
Placebo	0.187

E: Stent Thrombosis

Prasugrel versus Clopidogrel
Prasugrel versus Ticagrelor
Ticagrelor versus Clopidogrel



OR (95% CI)

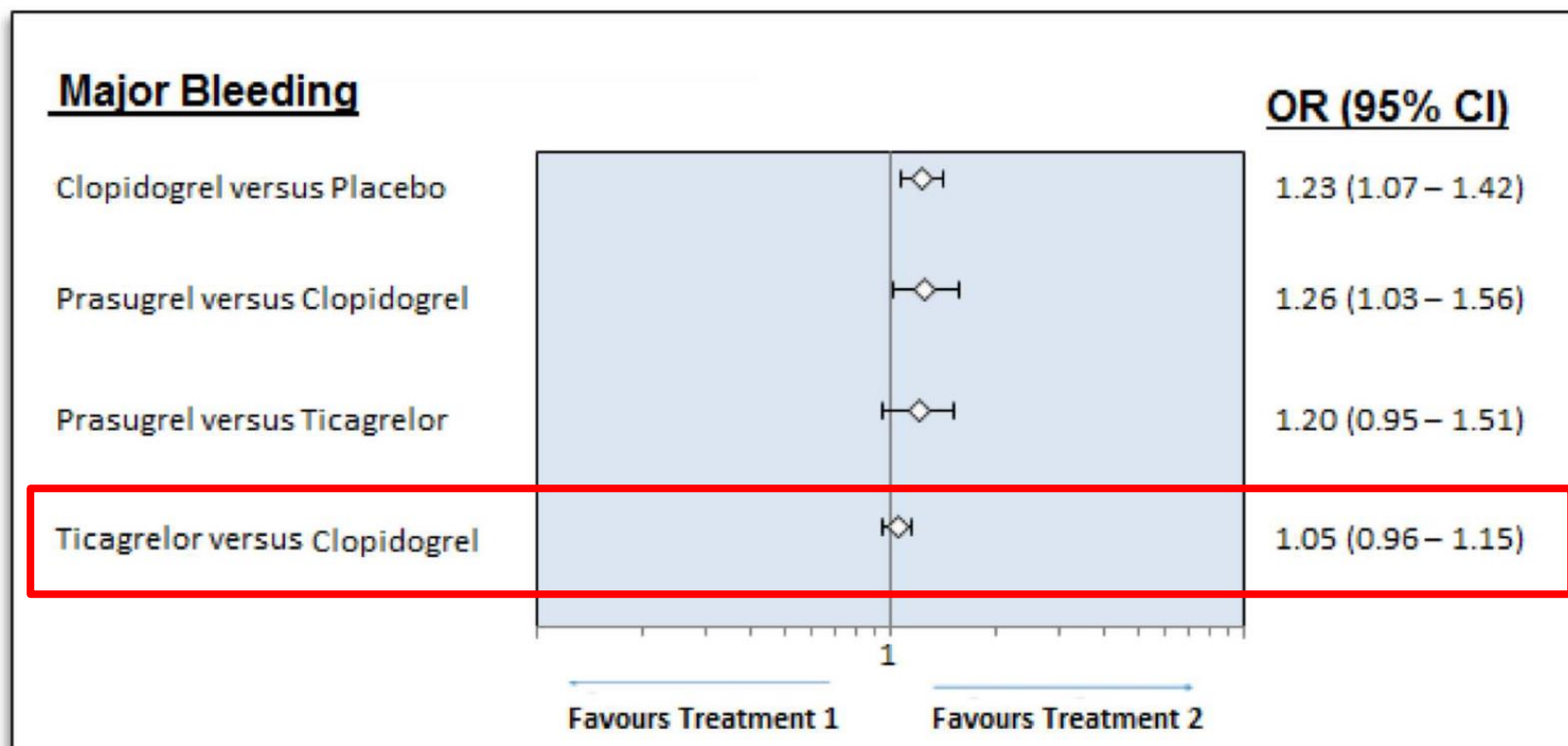
E: Stent thrombosis

Treatment	SUCRA
Prasugrel	0.993
Ticagrelor	0.502
Clopidogrel	0.003

Hiệu quả và an toàn của thuốc kháng tiểu cầu

Phân tích tổng hợp

Phân tích gộp từ 9 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên với 106288 BN



Lợi ích - nguy cơ chảy máu khi điều trị thuốc kháng tiểu cầu

Thuốc	Số BN điều trị	Năm điều trị	Lợi ích	Nguy cơ chảy máu nặng
Aspirin	10.000	12 tháng	6 (5 NMCT và 1 Tử vong mạch máu)	3 (chủ yếu XHTH)
Clopidogrel	1000	9-12 tháng	23 (biến cố TM chính)	10 (1/3 XHTH)
Prasugrel	1000	15 tháng	19 (biến cố TM chính)	7
Ticagrelor	1000	12 tháng	22 (biến cố TM chính)	6

Ticagrelor giảm biến cố tim mạch, trong đó có tử vong, nhiều hơn, nhưng không tăng nguy cơ chảy máu nặng hơn so với clopidogrel hay prasugrel,



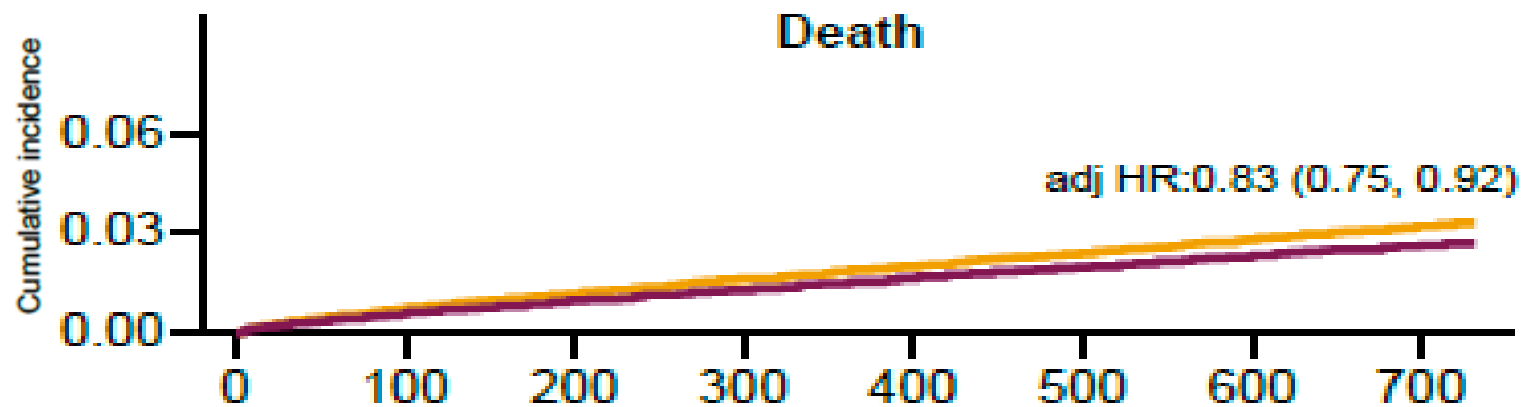
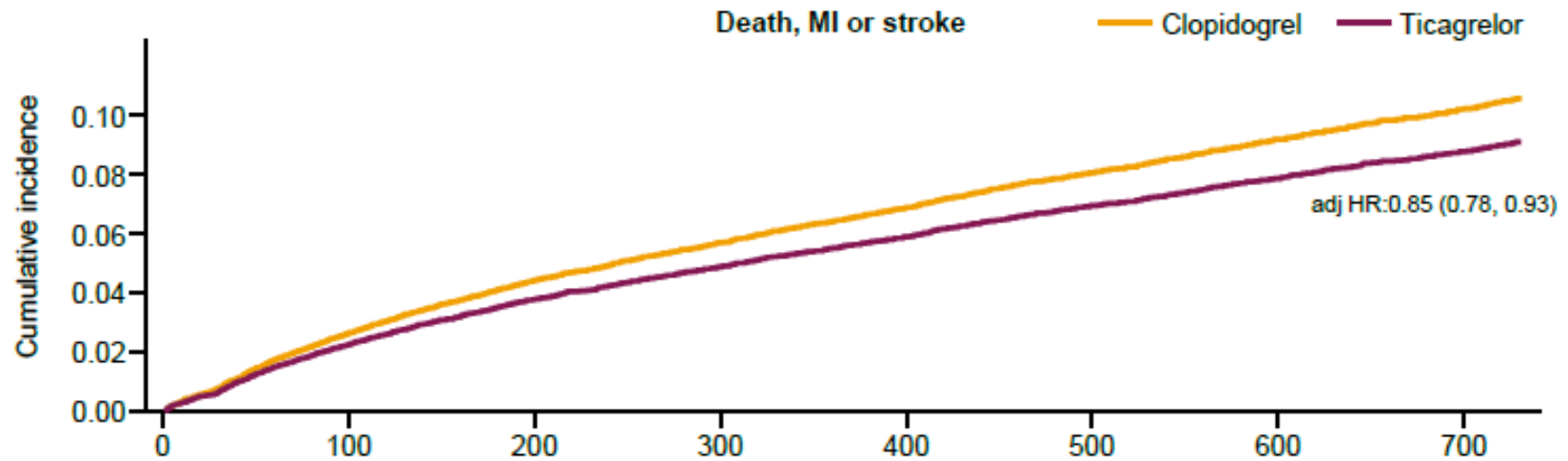
**Karolinska
Institutet**

Outcomes in Patients Treated With Ticagrelor or Clopidogrel After Acute Coronary Syndrome:

Experiences from SWEDEHEART Registry

Anders Sahlén^{1,2}, Christoph Varenhorst³, Bo Lagerqvist³, Henrik Renlund³,
Elmir Omerovic⁴, David Erlinge⁵, Lars Wallentin³, Stefan K James³, Tomas Jernberg¹.

Nghiên cứu PRACTICAL: Ticagrelor giảm tỷ lệ biến cố tim mạch & tử vong trên BN HCMVC so với Clopidogrel



Nghiên cứu PRACTICAL:

Kết quả nghiên cứu đồng nhất với nghiên cứu PLATO

	Ticagrelor*	Clopidogrel*	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95%CI)
Tiêu chí chính				
Tử vong + NMCT + đột quy	11.7%	22.3%	0.49 (0.46-0.53)	0.85 (0.78-0.93)
Tiêu chí thứ phát				
Tử vong	5.8%	12.9%	0.43 (0.39-0.47)	0.83 (0.75-0.92)
NMCT	6.1%	10.8%	0.52 (0.47-0.58)	0.89 (0.78-1.01)
Đột quy	1.8%	3.8%	0.53 (0.44-0.63)	0.81 (0.65-1.01)
Biến cố xuất huyết				
Nhập viện với xuất huyết	5.5%	5.2%	1.0 (0.92-1.20)	1.20 (1.04-1.40)
Xuất huyết trong bệnh viện liên quan đến PCI	3.7%	2.7%	1.40 (1.20-1.60)	1.57 (1.30-1.90)

*Cumulative probability of events per 100 patient-years at 24 months

Ticagrelor có dữ liệu nghiên cứu phản ánh đầy đủ quần thể bệnh nhân HCMVC trong thực tế

Tuổi & giới	• Trung bình 60, 15% bệnh nhân >75 tuổi , nữ chiếm 30%
Chủng tộc	• Bao gồm cả người da trắng , người da đen & châu Á
Mức độ bệnh	• Hội chứng mạch vành cấp khởi phát trong vòng 24 giờ, chưa chụp mạch vành, bao gồm cả 3 thể NMCT ST chênh lên , NMCT ST không chênh lên & Đau thắt ngực không ổn định
Bệnh đi kèm	• Bệnh lý tim mạch • Tăng huyết áp • Đái tháo đường týp 2 • Suy thận
Thuốc dùng kèm	• Aspirin liều nạp và duy trì theo phác đồ hiện hành • Thuốc hạ áp, thuốc điều trị tăng cholesterol máu
Chiến lược điều trị	• Can thiệp: nong mạch vành, phẫu thuật bắc cầu • Không can thiệp: nội khoa bảo tồn

Nghiên cứu chi phí – hiệu quả ticagrelor so với clopidogrel trong điều trị hội chứng Vành cấp tại việt nam

Đơn vị chủ trì: **Trung tâm Khoa học Công nghệ Dược Sài Gòn (Đại học Y Dược TP HCM).**

Chủ nhiệm nghiên cứu: PGS.TS. Đỗ Văn Dũng – Phó hiệu trưởng Đại học Y dược TP HCM,

TS. Nguyễn Thị Thu Thủy – Khoa Dược, Đại học Y dược TP HCM

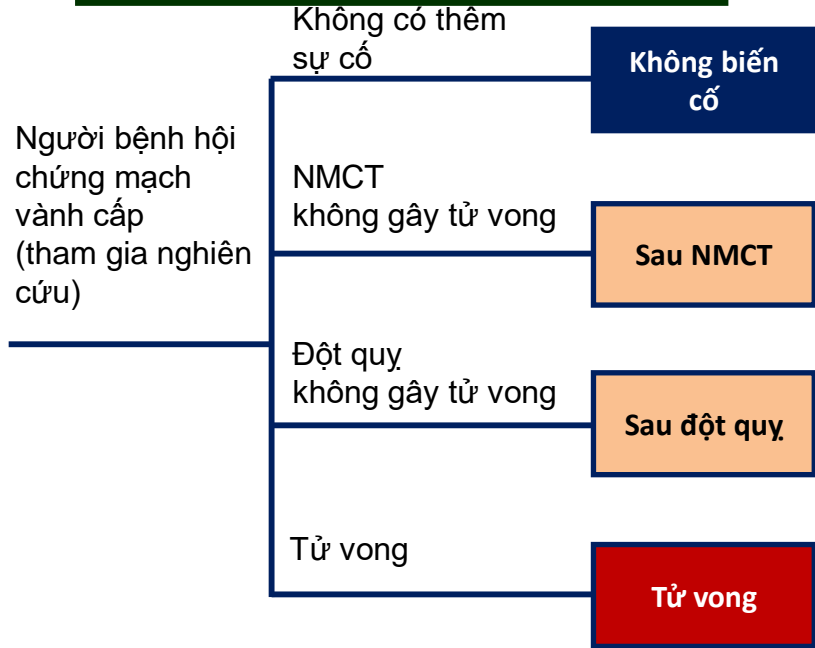
Đơn vị phối hợp nghiên cứu: **Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Chợ Rẫy, Viện Tim Mạch Việt Nam, Viện tim Hà Nội.**

** Nghiên cứu được tài trợ bởi Astra Zeneca*

Phương pháp nghiên cứu

Xây dựng mô hình đánh giá chi phí – hiệu quả của ticagrelor so với clopidogrel trong điều trị hội chứng mạch vành cấp dựa trên nghiên cứu PLATO

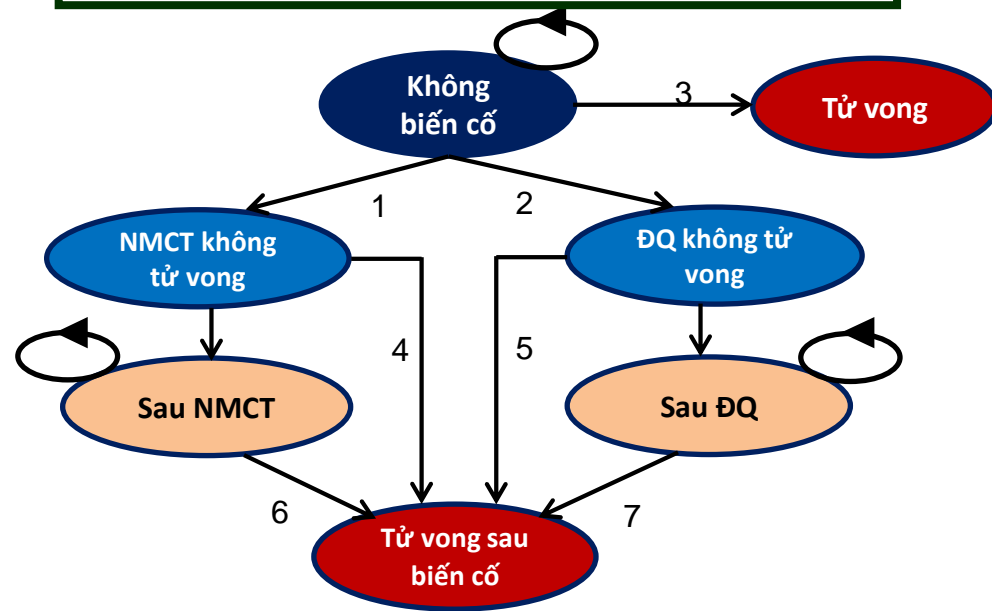
Mô hình cây quyết định



Mô hình cây quyết định 1 năm dựa trên dữ liệu PLATO

Bắt đầu trạng thái trong mô hình Markov dài hạn

Mô hình hóa bằng mô hình Markov

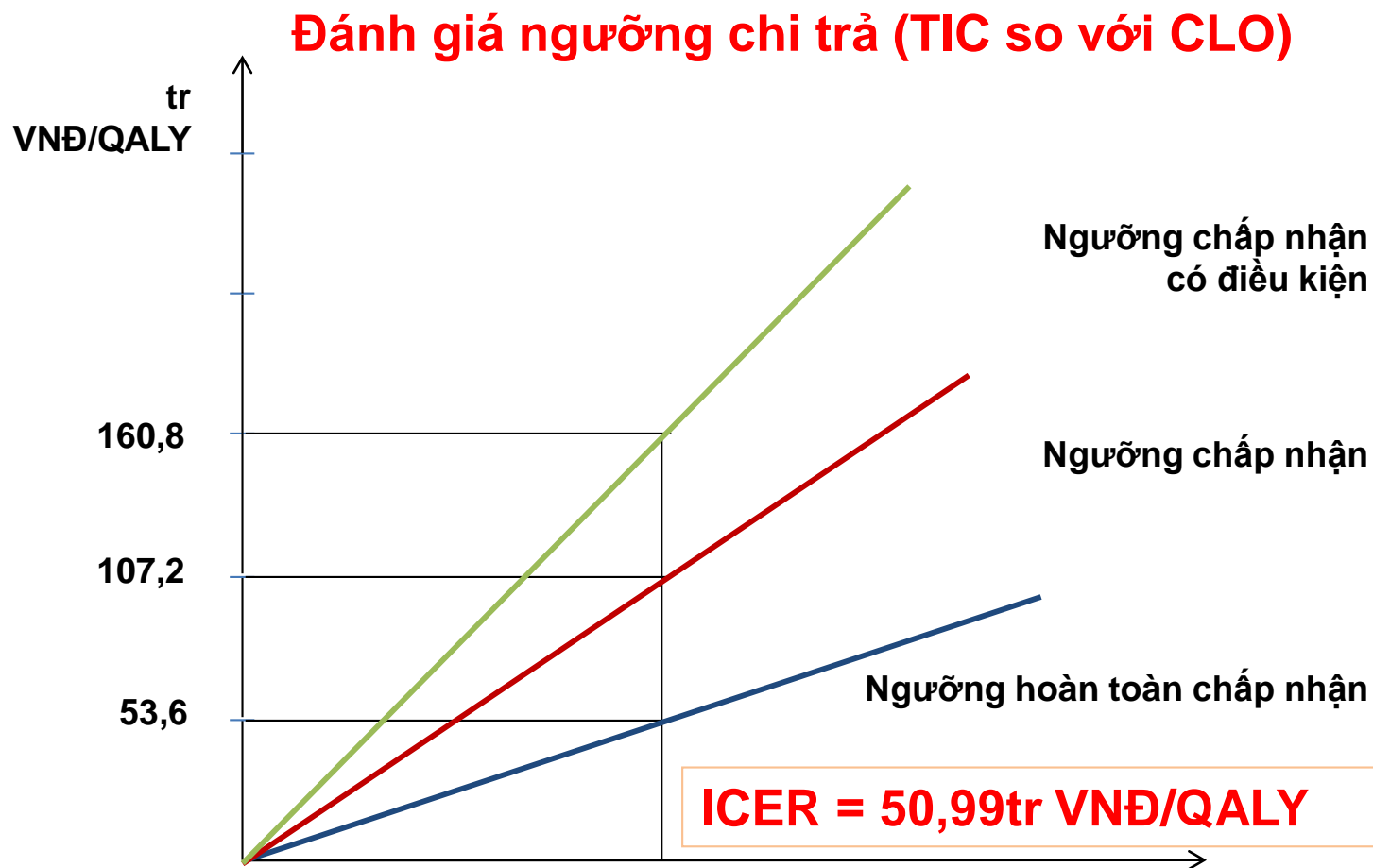


Đặc điểm của mô hình

- ✓ Trạng thái Markov : 6 trạng thái.
- ✓ Chu kỳ Markov : 1 năm.
- ✓ Thời gian Markov : toàn thời gian sống
- ✓ Chuyển dịch trạng thái.
- ✓ Quần thể : 18.624 bệnh nhân

Kết quả nghiên cứu cứu

Phân tích chi phí – hiệu quả



Ticagrelor có tính hiệu quả về kinh tế - y tế

Phân tích chi phí

	Branded Clopidogrel	Branded Ticagrelor
Chi phí điều trị/ ngày (VNĐ)	17,704	31,746
Chi phí BHYT chi trả (VNĐ)	14,163	17,777

≈ 3,000

↓ tử vong TM
↓ biến cố TM
Khuyến cáo ưu tiên

Kết luận

- **Hội chứng mạch vành cấp** là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong tim mạch
- **Khuyến cáo ESC 2017:**
 - Ticagrelor được ưu tiên lựa chọn hơn Clopidogrel ở tất cả cá thể lâm sàng và chiến lược điều trị
 - Duy trì DAPT đến 12 tháng
- **Dữ liệu hiệu quả và an toàn của Ticagrelor** được thể hiện qua nghiên cứu PLATO:
 - Ticagrelor giúp giảm biến cố tim mạch và tử vong tim mạch so với clopidogrel
 - Không khác biệt về tỉ lệ xuất huyết nặng
- Kết quả từ RWE đồng nhất với kết quả từ nghiên cứu PLATO
- Ticagrelor có hiệu quả về kinh tế - y tế so với clopidogrel

**Xin cảm ơn quý đồng nghiệp đã
lắng nghe**