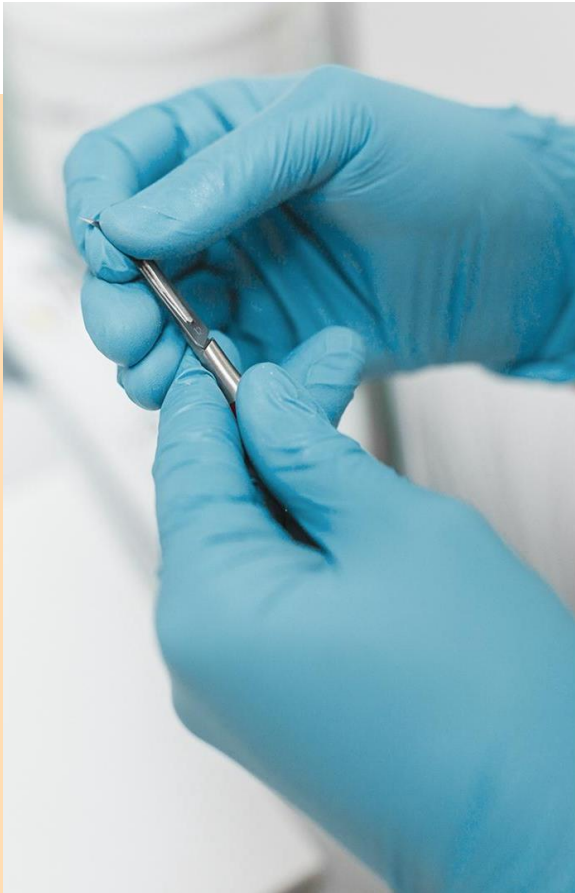


**SỬ DỤNG
THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU
TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TIM MẠCH**

BS CKII LƯƠNG VĂN SINH





1. VAI TRÒ CỦA TIỂU CẦU TRONG CẦM MÁU

2. CÁC LOẠI THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU

3. CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ

4. SỬ DỤNG KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU TRONG CHU PHẪU

5. XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TRONG ĐIỀU TRỊ



I. VAI TRÒ CỦA TIỂU CẦU TRONG CẦM MÁU

Chức năng cầm máu

- Bám vào nội mạc mạch máu
- Kết tập với các tiểu cầu khác
- Bắt đầu dòng chảy đông máu

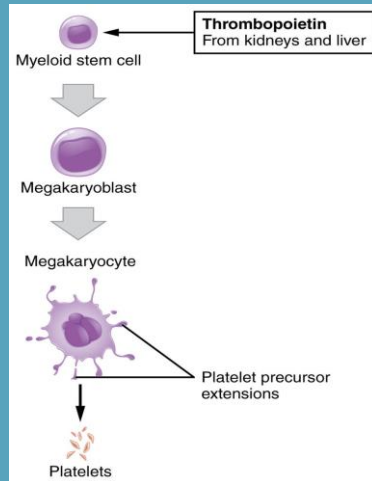
Chức năng khác

- Cũng rất quan trọng
- Trong quá trình phát triển viêm
- Phản ứng miễn dịch

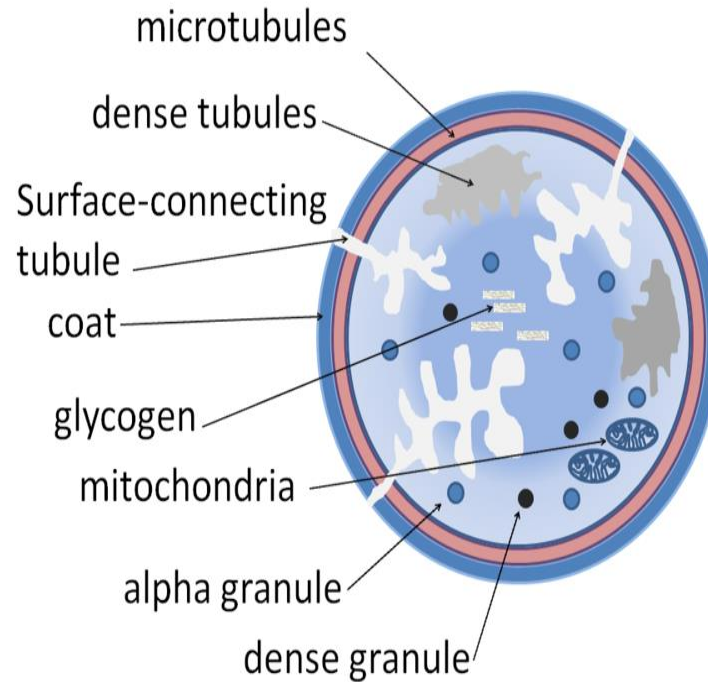
- Có vai trò rất quan trọng trong quá trình cầm máu sinh lý và hình thành huyết khối
- Kết tập tiểu cầu là yếu tố sinh lý bệnh chính trong sự phát triển của các biến cố thiếu máu cục bộ động mạch
- Các biến cố huyết khối vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật trên toàn thế giới

➔ Liệu pháp kháng tiểu cầu đóng một vai trò rất quan trọng trong việc ngăn ngừa các biến cố

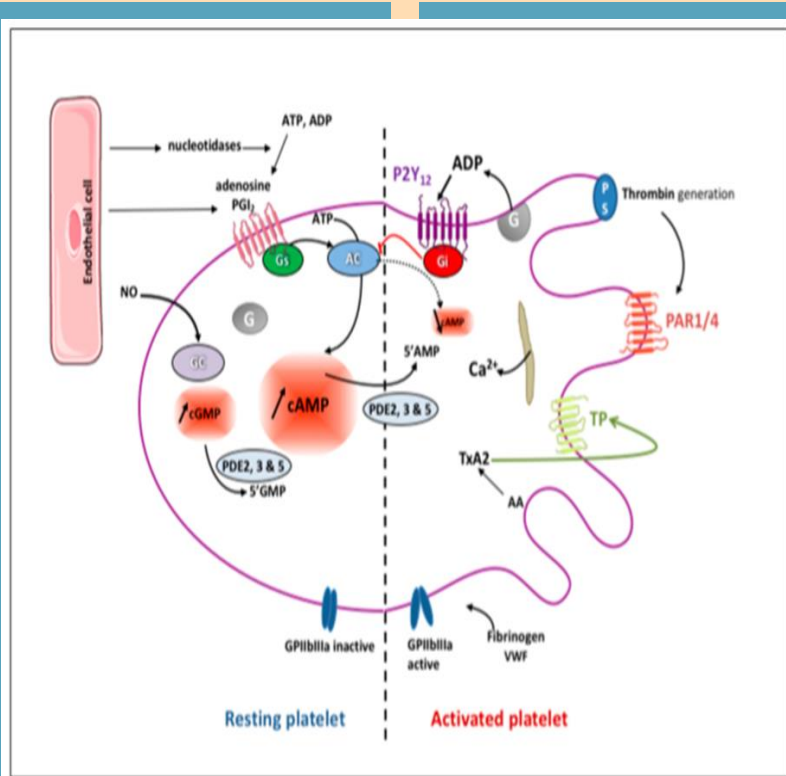
1.1 CẤU TẠO TIỂU CẦU



- Tế bào không nhân nhỏ, $d = 2\text{--}4\ \mu\text{m}$
- Trong máu khoảng 7–10 ngày
- 1×10^{11} tiểu cầu được giải phóng /ngày



1.2 SINH LÝ TIỂU CẦU TRONG QUÁ TRÌNH CẦM MÁU



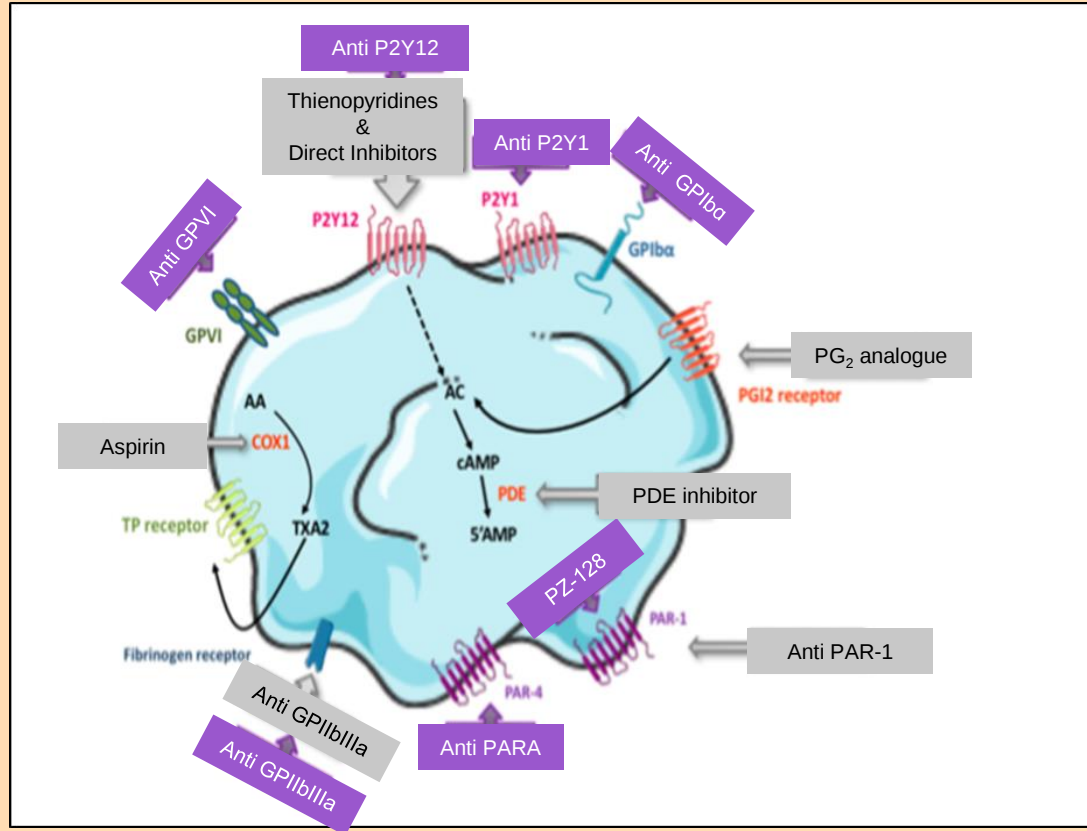
Ức chế tiểu cầu:

- Giải phóng các nucleotidase
- Tiết ra prostacyclin (còn được gọi là prostaglandin I₂; PGI₂)
- NO

Hoạt hóa tiểu cầu:

- Axit arachidonic (AA)
- ADP kích hoạt thụ thể P2Y₁₂
- Thrombin được tạo ra sẽ phân cắt các thụ thể của nó trên bề mặt tiểu cầu

1.3 CÁC THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU



Các thuốc hiện có (màu xám):

- Chất ức chế cyclooxygenase – 1 (COX-1)
- Các chất ức chế phosphodiesterase (PDE)
- Chất tương tự prostacyclin (PGI₂)
- Ngăn chặn các thụ thể màng (đối kháng thụ thể P2Y₁₂ và đối kháng PAR1)
- Chất ức chế glycoprotein [GP] IIb/IIIa

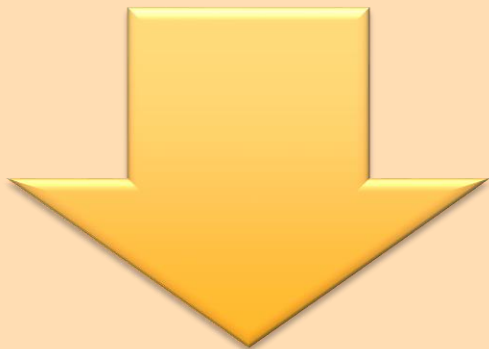
Thuốc mới đang phát triển (màu tím):

- Hướng đến glycoprotein tiểu cầu như GPIIb/IIIa và GPIb/IIIa
- Chặn các thụ thể màng như 2 thụ thể purinergic P2Y₁₂, P2Y₁ PAR1 và PAR4
- Chống lại các quá trình kích hoạt tiểu cầu khác

Đặc điểm dược lý của một số thuốc kháng kết tập tiểu cầu hiện có

7

Phân tử	Vị trí tác dụng của thuốc	Đường sử dụng	Thời gian bán hủy	Thời gian bắt đầu tác dụng sau liều nạp	Thời gia phục hồi tiểu cầu sau khi ngừng sử dụng	Chỉ định lâm sàng phổ biến
Aspirin	Cyclooxygenase-1	Oral	15-20 min	~20 min	5-7 d	ASC CAD PAD Stroke TIA
Clopidogrel	P2Y ₁₂	Oral	30 min #	2-6 h	7 d	ASC CAD Stroke TIA
Prasugrel	P2Y ₁₂	Oral	30-60min #	30 min	7-10 d	ASC
Ticagrelor	P2Y ₁₂	Oral	7-9 h	30 min	3-5 d	ASC
Cangrelor	P2Y ₁₂	IV	3-6 min	≤ 5 min	30-60 min	ASC
Vorapaxar	P2Y ₁₂	Oral	5-13 d	-	4-8 w	PAD
Dipyridamole	PDE3/5	Oral	10 h	-	-	Stroke TIA
Cilostazol	PDE3A	Oral	11-13 h	-	12-16 h	PAD
Iloprost	PGI ₂	IV	30 min	-	-	PAD
Eptifibatide	GPIIb/IIIa	IV	2.5 h	≤15 min	4-8 h	ASC
Tirofiban	GPIIb/IIIa	IV	2 h	20-40 min	4-8 h	ASC



Nguy cơ chảy máu cao:

- Tiền sử chảy máu nội sọ/đột quỵ thiếu máu não;
- Xuất huyết tiêu hóa gần đây
- Thiếu máu do suy gan, suy thận;
- Bệnh lý tăng nguy cơ chảy máu,
- Tuổi cao



Nguy cơ tắc mạch cao:

- Bệnh nhiều thân ĐMV kèm theo ít nhất một trong các yếu tố sau:
- Đái tháo đường cần điều trị bằng thuốc,
- NMCT tái phát,
- Bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh thận mạn với MLCT từ 15-59 mL/min/1,73m².



	Low Ischemic Risk			Intermediate Ischemic Risk			High Ischemic Risk		
	Low Bleed Risk	Medium Bleed Risk	High Bleed Risk	Low Bleed Risk	Medium Bleed Risk	High Bleed Risk	Low Bleed Risk	Medium Bleed Risk	High Bleed Risk
N, n (%)	396 (26.5)	221 (14.8)	13 (0.9)	238 (15.9)	243 (16.2)	55 (3.7)	94 (6.3)	170 (11.4)	67 (4.5)
Ischemic events									
Clopidogrel	12.1 (6.4%)	13.4 (4.0%)	12.3 (0.2%)	23.3 (7.4%)	24.7 (8.0%)	24.5 (1.6%)	63.1 (7.9%)	63.6 (14.5%)	76.7 (6.9%)
Ticagrelor	9.7 [11.1]	10.8 [12.4]	9.8 [11.3]	18.7 [21.5]	19.8 [22.8]	19.6 [22.6]	50.5 [58.0]	50.9 [58.5]	61.3 [70.5]
Prasugrel	9.2 [10.3]	10.2 [11.4]	9.3 [10.4]	17.7 [19.8]	18.8 [21.0]	18.6 [20.8]	48.0 [53.6]	48.4 [54.1]	58.3 [65.2]
Bleeding events									
Clopidogrel	10.5 (5.6%)	21.1 (6.2%)	55.9 (1.0%)	11.6 (3.7%)	23.7 (7.6%)	62.6 (4.6%)	11.9 (1.5%)	27.9 (6.4%)	71.2 (6.4%)
Ticagrelor	13.2 [10.8]	26.4 [21.8]	69.8 [57.6]	14.4 [11.9]	29.6 [24.4]	78.3 [64.5]	14.8 [12.2]	34.9 [28.8]	89.0 [73.3]
Prasugrel	14.0 [11.7]	28.1 [23.5]	74.3 [62.0]	15.4 [12.8]	31.5 [26.3]	83.3 [69.5]	15.8 [13.2]	37.2 [31.0]	94.7 [79.0]

Sự kiện bất lợi / Ngàn người - năm do nguy cơ thiếu máu cục bộ và chảy máu

Khi nguy cơ chảy máu cao và vượt quá nguy cơ thiếu máu cục bộ, clopidogrel có hiệu quả hơn.

Khi nguy cơ thiếu máu cục bộ vượt quá nguy cơ chảy máu, liệu pháp mạnh hơn được ưu tiên

Khi các nguy cơ thiếu máu cục bộ và chảy máu tương đương nhau ticagrelor và prasugrel lại có lợi hơn so với clopidogrel

3. SỬ DỤNG TRONG MỘT SỐ BỆNH LÝ

1

- HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH MẠN

2

- HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP

3

- ĐỘT QUỴ

4

- BỆNH ĐỘNG MẠCH NGOẠI BIÊN



3.1 HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH MẠN

Aspirin

- Nền tảng trong điều trị phòng ngừa biến cố huyết khối động mạch.
- Bệnh nhân tiền sử NMCT hoặc tái thông ĐMV hoặc ở bệnh nhân có bằng chứng hình ảnh rõ ràng của bệnh ĐMV.
- Liều: 75 – 100mg/24h

Clopidogrel

- Chỉ định như trên
- Thay cho aspirin khi bệnh nhân có chống chỉ định với aspirin
- Liều 75mg/24 giờ

Aspirin kết hợp

- Kết hợp với thuốc chống huyết khối thứ 2 (kháng kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông khác)
- Trong phòng ngừa thứ phát. Nên cân nhắc ở bệnh nhân nguy cơ tắc mạch cao và nguy cơ cao chảy máu thấp

Thuốc	Liều	Chỉ định	Thận trọng
Clopidogrel	75 mg, 1 lần/24h	Sau NMCT dung nạp tốt với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép trên 12 tháng	
Prasugrel	10 mg ngày 1 lần hoặc 5 mg ngày 1 lần nếu < 60 kg hoặc > 75 tuổi	Sau can thiệp do NMCT dung nạp tốt với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép trên 12 tháng	Trên 75 tuổi
Rivaroxaban	2,5 mg x 2 lần/24h	Sau NMCT >1 năm hoặc bệnh nhiều thân mạch vành	MLCT 15 - 29 mL/min/1,73m ²
Ticagrelor	60 mg x 2 lần/24h	BN sau NMCT dung nạp tốt với liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép trên 12 tháng	

3.2.1 NMCT KHÔNG ST CHÊNH LÊN

- Cần dùng phối hợp hai loại: Aspirin và một trong các thuốc ức chế thụ thể P2Y12 (chiến lược sử dụng kháng kết tập tiểu cầu kép hay DAPT)
- Aspirin: Liều nạp 150 - 300 mg dạng hấp thu nhanh, sau đó duy trì 75 - 100 mg/24h.

Ticagrelor:

- + Với liều nạp 180 mg
- + Sau đó dùng liều 90 mg x 2 lần trong ngày

Prasugrel

- + Chưa sử dụng các thuốc ức chế P2Y12 và chuẩn bị làm can thiệp ĐMV qua da (60 mg liều nạp, 10 mg/ ngày).
- + Từ 75 tuổi, dùng thận trọng, nếu cần thiết nên dùng liều 5mg, 1 lần mỗi ngày
- + Không cần chỉnh liều ở STM. CCD ở BN tiền sử có đột quỵ
- + Ưu tiên hơn ticagrelor ở HCMVC không ST chênh lên sẽ tiến hành can thiệp động mạch vành.

Clopidogrel

- + Liều nạp 600 mg, duy trì 75 mg/24h)
- + chỉ khi không có prasugrel hoặc ticagrelor hoặc có chống chỉ định với hai loại này

Các thuốc ức chế thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa của tiểu cầu:

- Hiện nay, đã thu hẹp chỉ định.

- Xem xét sử dụng như biện pháp cứu trợ trong các trường hợp không có dòng chảy ĐMV hoặc biến chứng do huyết khối

Eptifibatide (Integrilin):

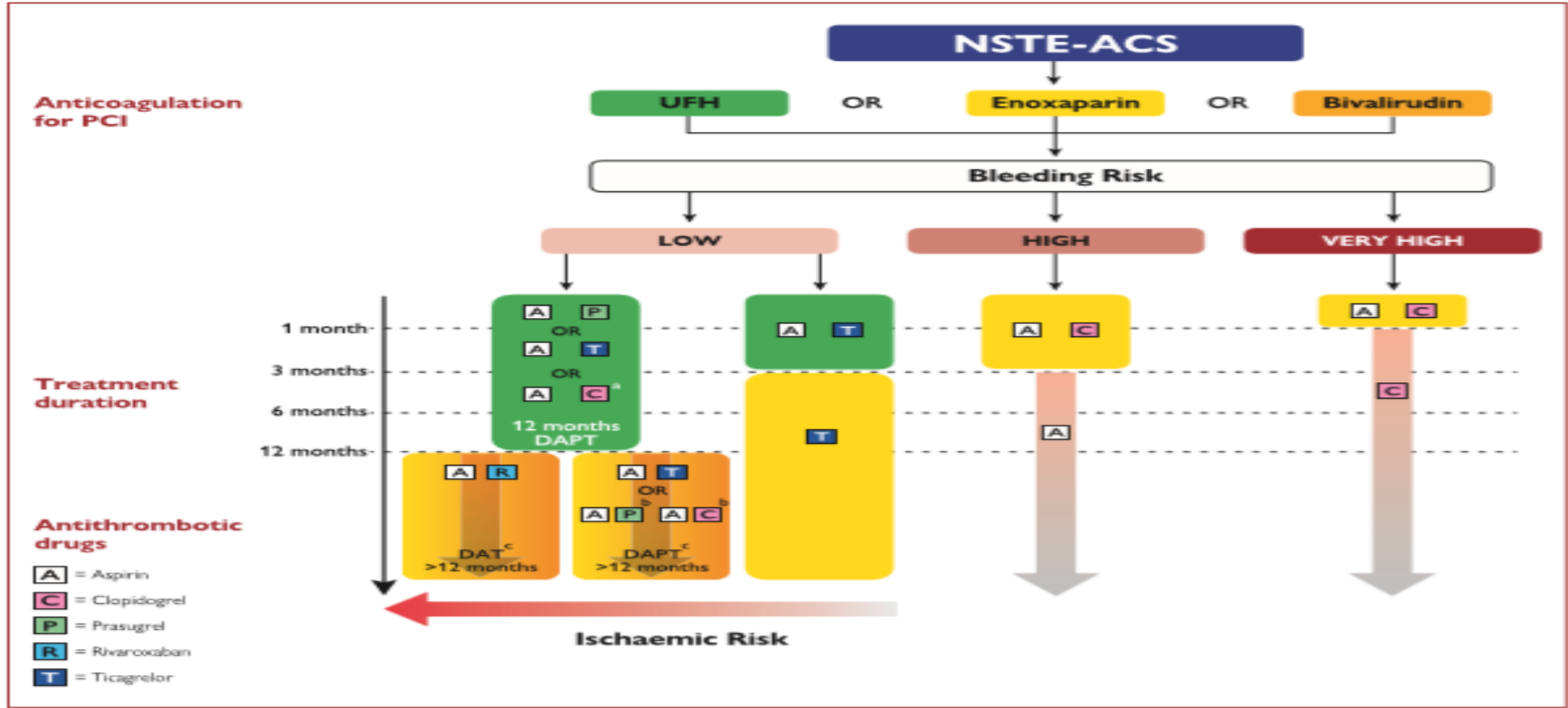
- + Liều dùng tấn công 180 $\mu\text{g/kg}$ tiêm tĩnh mạch

- + Sau đó truyền tĩnh mạch 1,3 - 2,0 $\mu\text{g/kg/min}$ trong 12 giờ tiếp theo.

Tirofiban (Aggrastat):

- + Liều dùng tấn công 25 $\mu\text{g/kg/min}$ truyền TM trong 3 phút,

- + Sau đó truyền TM 0,15 $\mu\text{g/kg/min}$ tối đa đến 18 giờ



3.2.2 NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP CÓ ST CHÊNH LÊN

- DATP gồm aspirin và một thuốc kháng thụ thể P2Y12
- Ít nhất 12 tháng, trừ khi có biến chứng chảy máu nặng.

Với chiến lược can thiệp thì đầu

- Aspirin
- Ticagrelor
- Prasugrel
- Clopidogrel

Với bệnh nhân dùng tiêu huyết khối đơn thuần

- Aspirin uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
- Clopidogrel
- Kháng kết tập tiểu cầu kép (aspirin + một thuốc ức chế P2Y12)
- Sau 48 giờ điều trị thuốc tiêu sợi huyết, có thể chuyển đổi thuốc clopidogrel sang prasugrel hay ticagrelor

Lý do

- Nguy cơ chảy máu
- Các biến cố thiếu máu cục bộ
- Các yếu tố kinh tế xã hội
- Dược lực học và / hoặc di truyền

Cơ sở

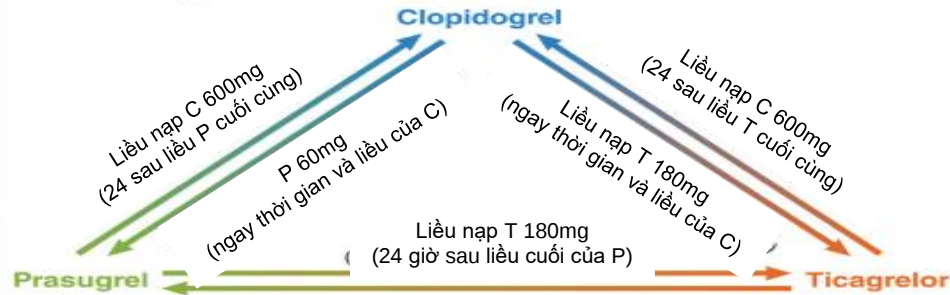
- Các đặc tính dược lý
- Từ các nghiên cứu dược lực học, thử nghiệm lâm sàng
- Hiệu quả và độ an toàn của thuốc

Hình thức

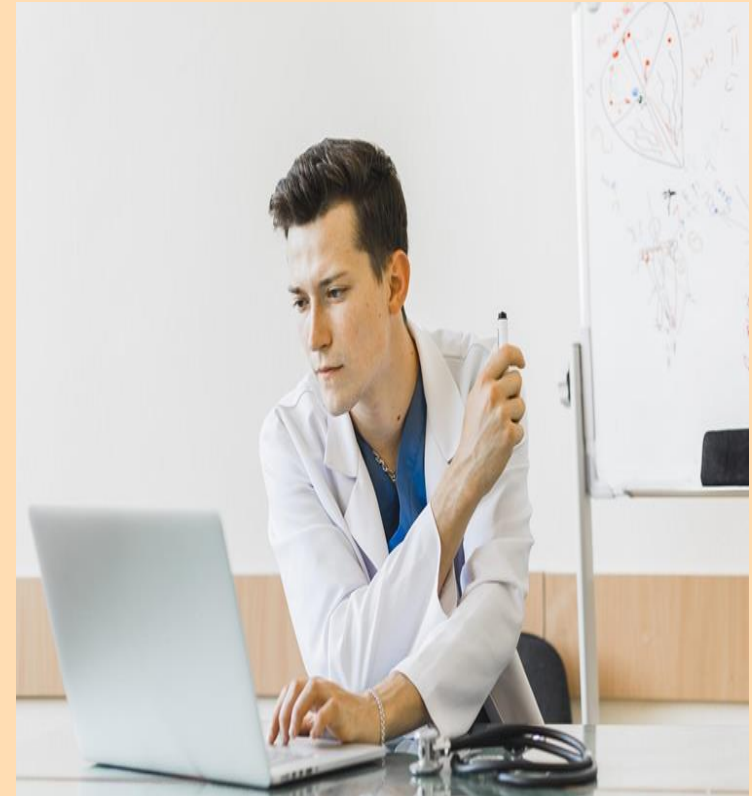
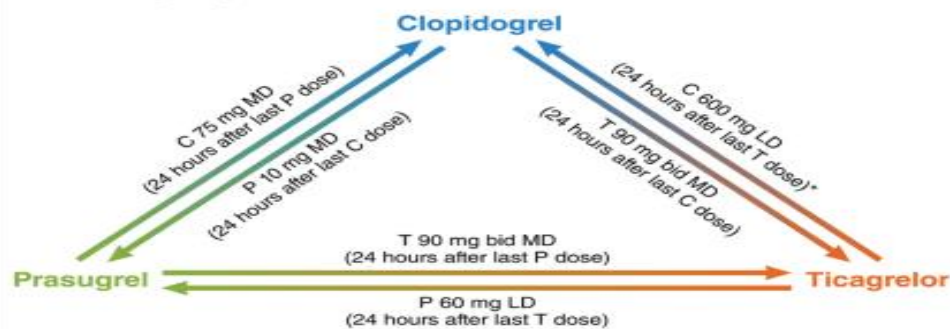
- Chuyển đổi giữa các thuốc sử dụng đường uống
- Chuyển đổi từ đường uống sang IV

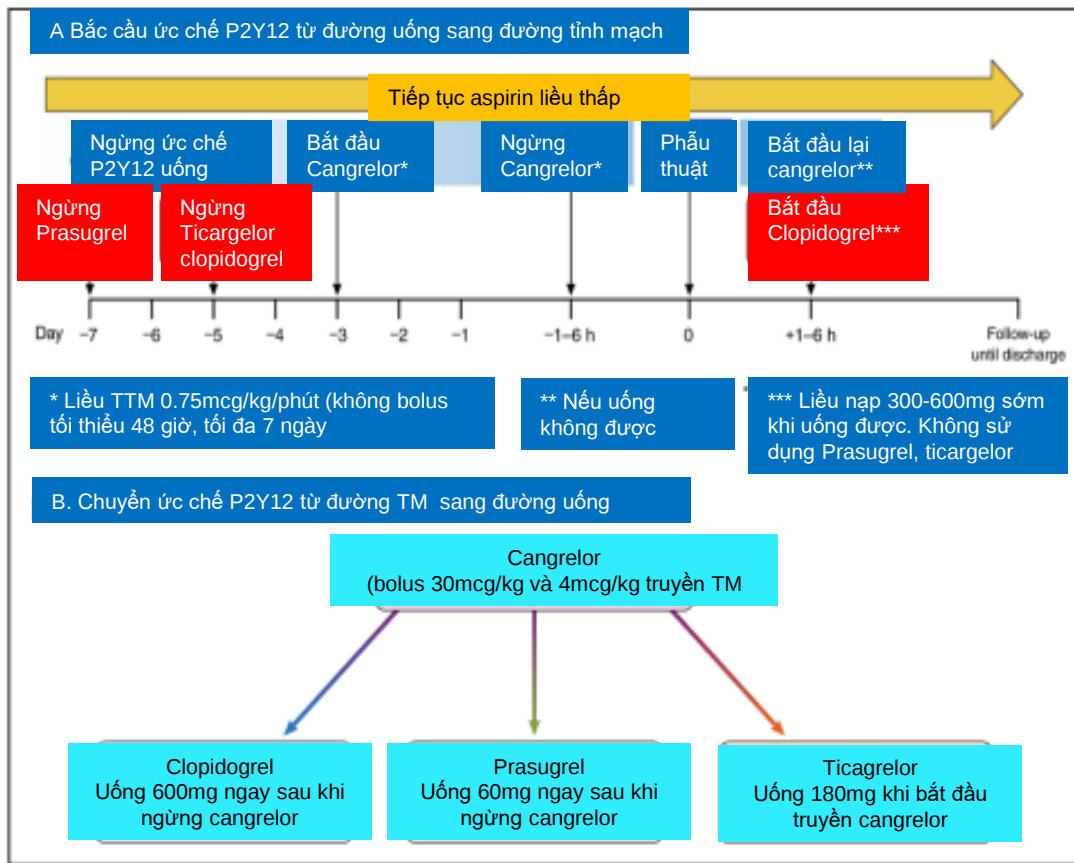
Switching Between Oral P2Y₁₂ Inhibitors

A Acute/Early phase



B Late/Very late phase



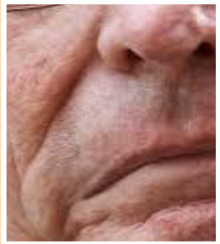


3.3 Điều trị đột quy và cơn thiếu máu não thoáng qua



Dự phòng tiên phát

- Aspirin không chắc chắn
- Chỉ định khi có ít nhất 6 - 10% nguy cơ mắc các biến cố tim mạch trong vòng 10 năm
- Liều thấp có thể có lợi cho phụ nữ
- 100mg/ngày



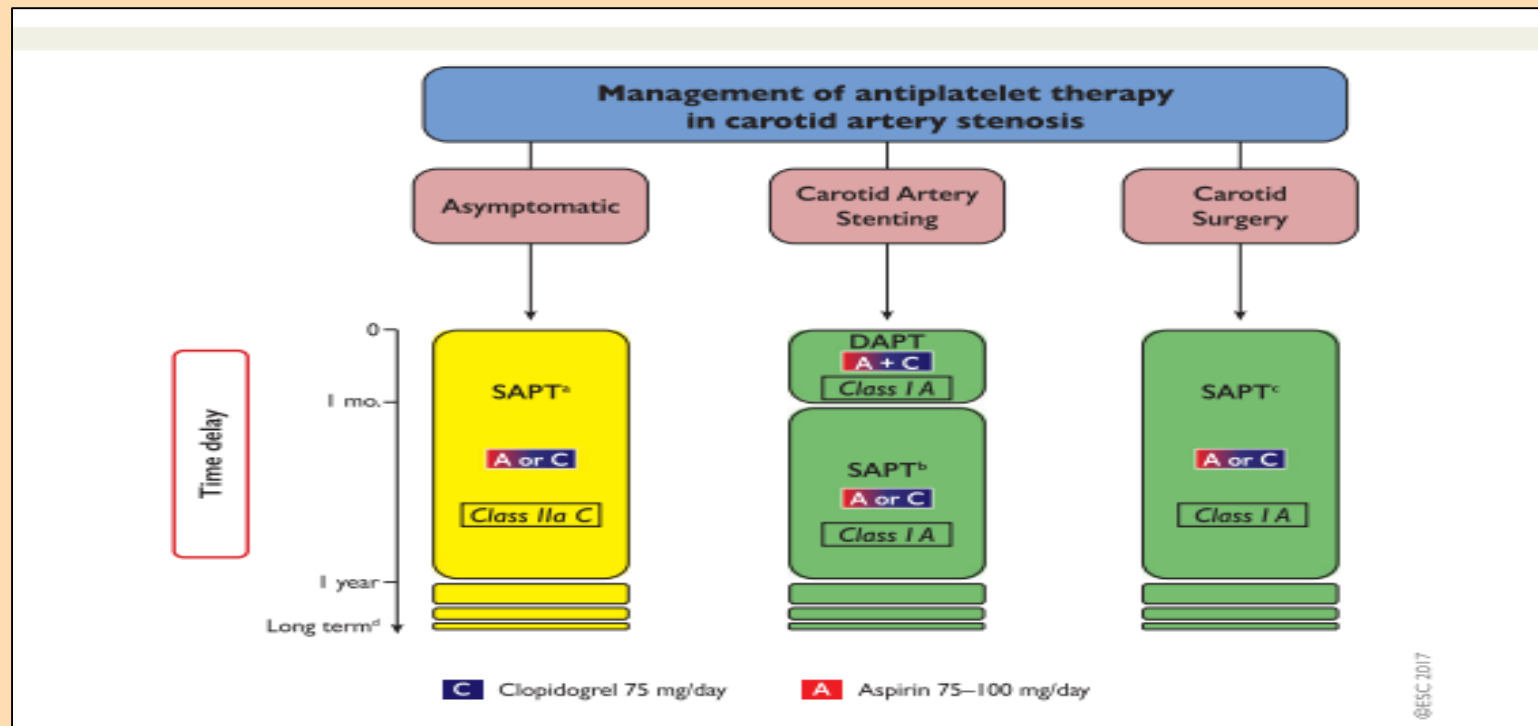
Dự phòng thứ phát

- Kháng tiểu cầu kép (aspirin và clopidogrel) an toàn và hiệu quả

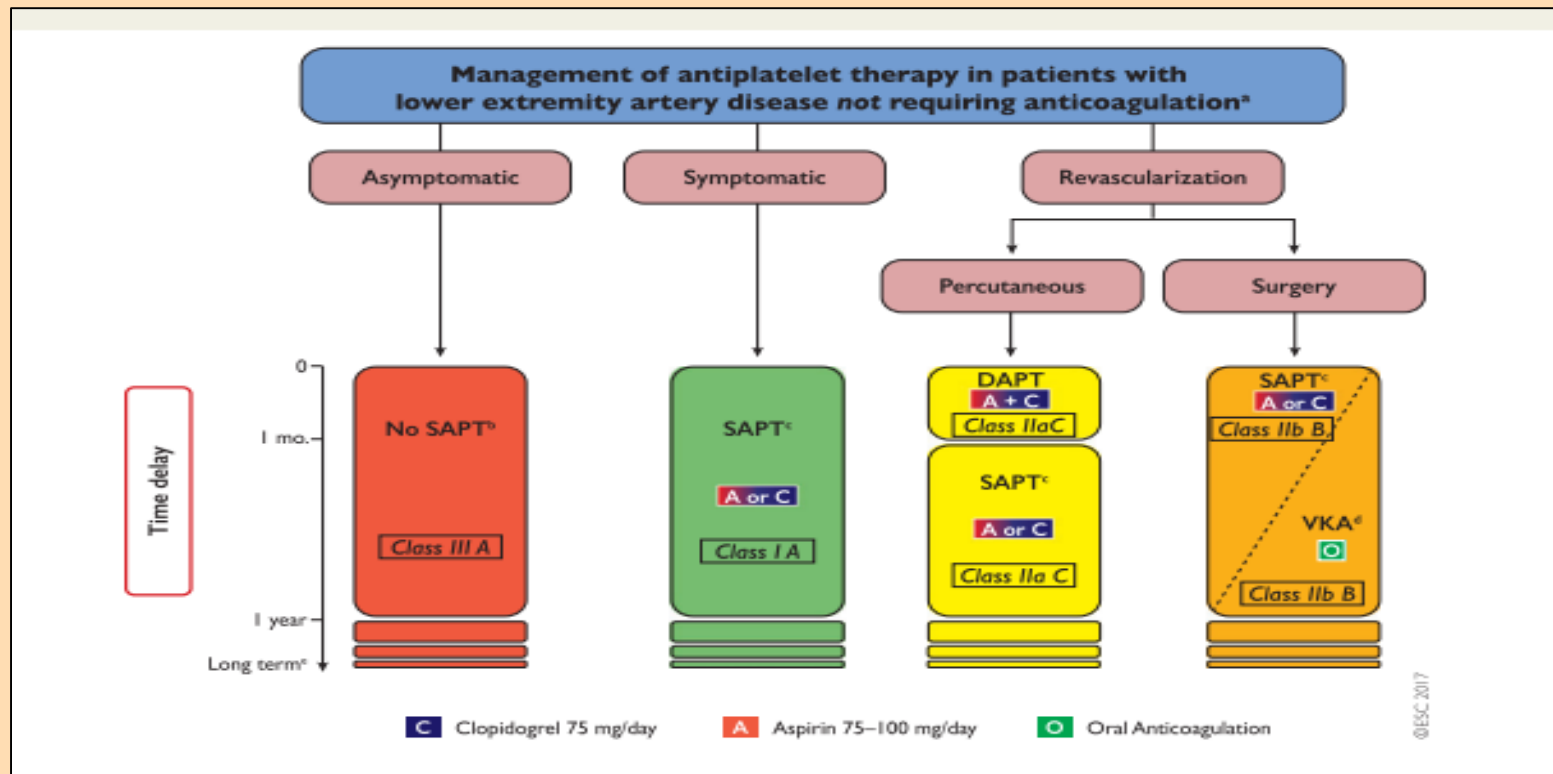


3.4 Điều trị bệnh động mạch ngoại biên

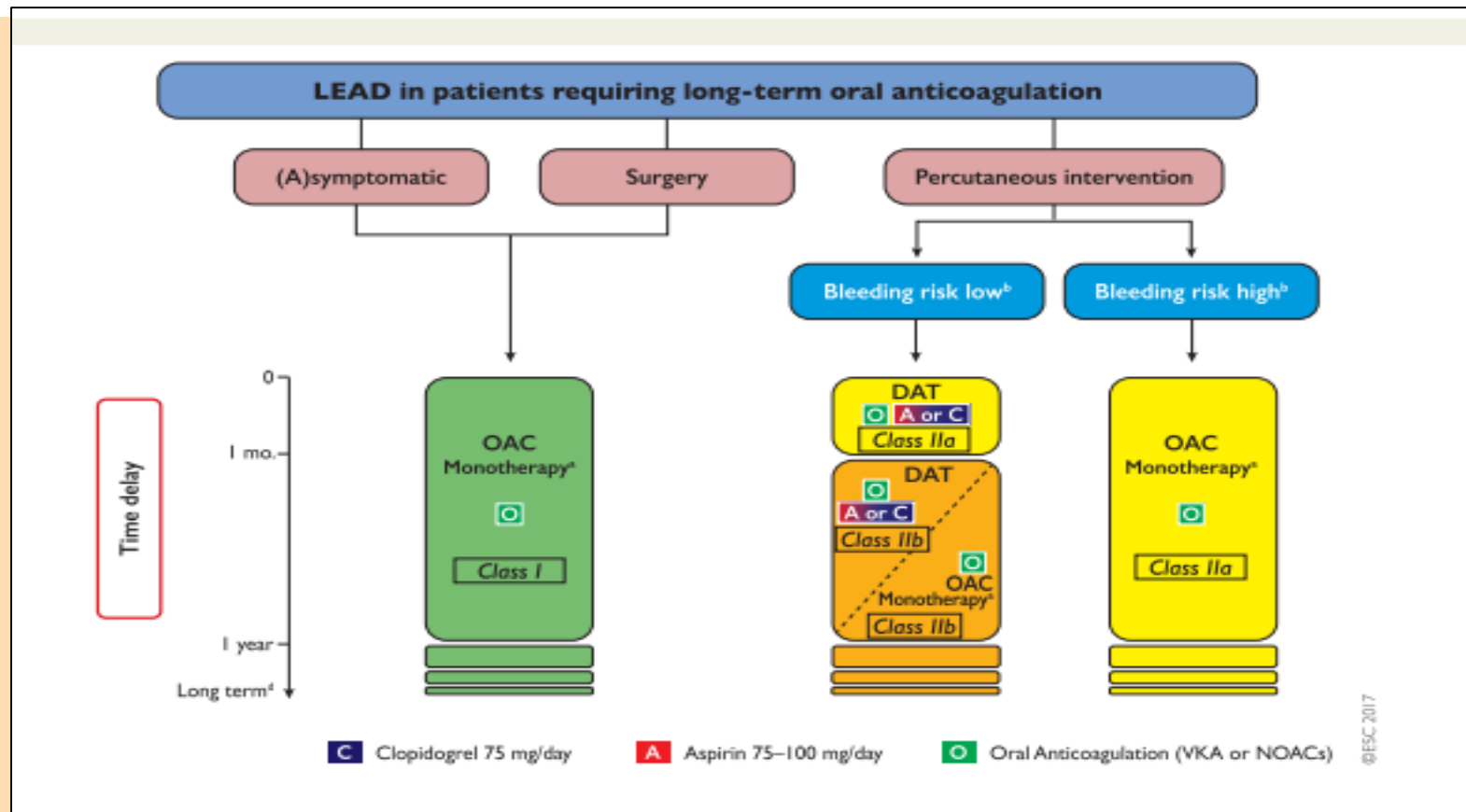
3.4.1 Bệnh động mạch cảnh



3.4.2 Bệnh động mạch chi dưới



European Society of Cardiology: “2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases”. *European Heart Journal* (2018) 39, 763–821. [6]



4. SỬ DỤNG TRONG PHẪU THUẬT NGOÀI TIM



- 4–8% bệnh nhân/năm được điều trị kháng tiểu cầu dài hạn cần phải phẫu thuật lớn
- Tiếp tục sử dụng thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu quanh phẫu thuật trong khi việc ngừng thuốc làm tăng nguy cơ biến cố huyết khối
- Việc trì hoãn phẫu thuật có thể gây bất lợi trong nhiều trường hợp

4.1 ĐANG ĐIỀU TRỊ KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU ĐƠN

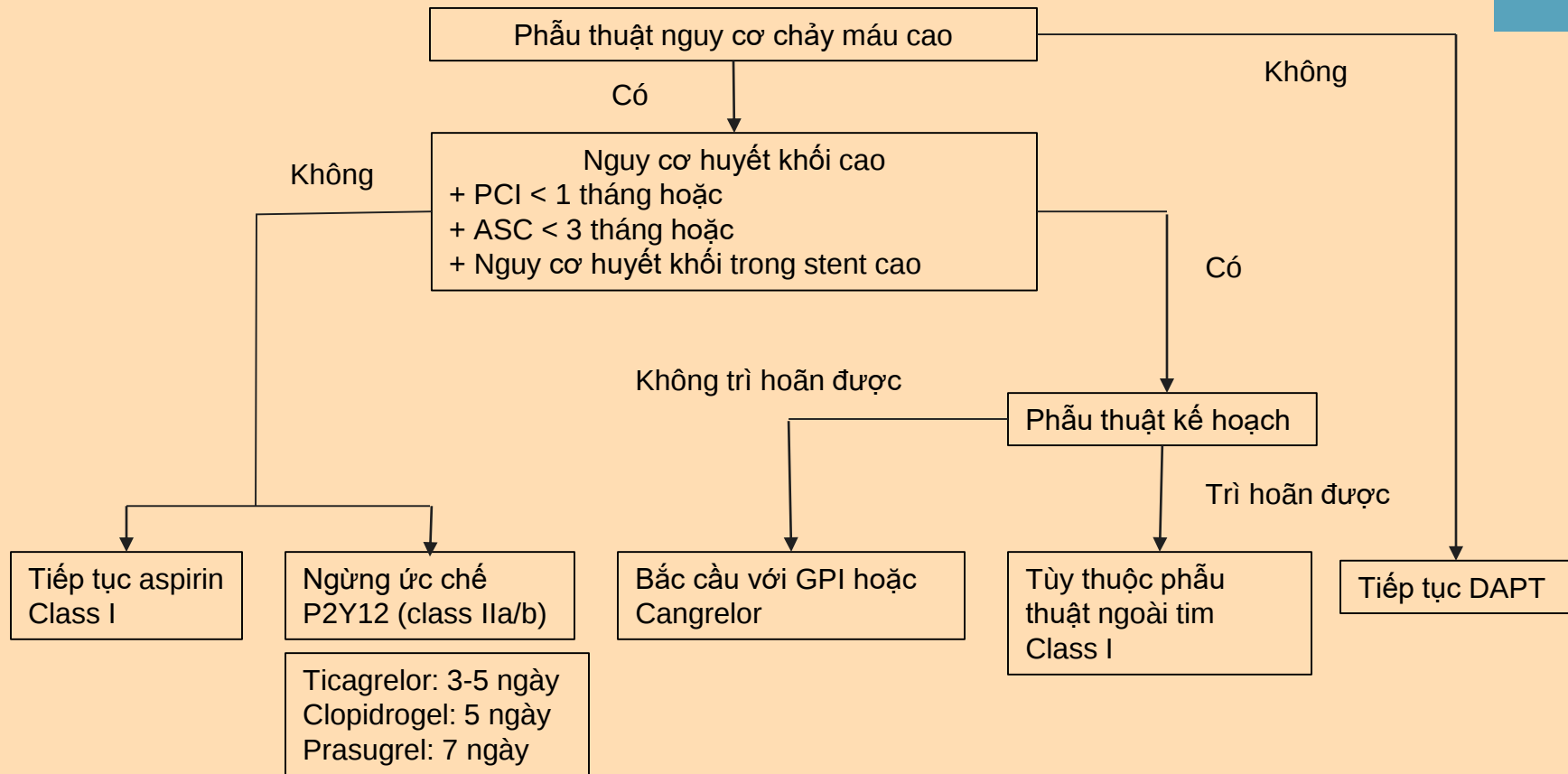
Đánh giá nguy cơ rủi ro của bệnh nhân giữa các bác sĩ tim mạch, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ gây mê

- Nguy cơ xuất huyết >< Nguy cơ huyết khối
- Đặc điểm dược động học và dược lực học của thuốc
- Loại phẫu thuật
- Thời điểm phẫu thuật hoặc tiến hành thủ thuật

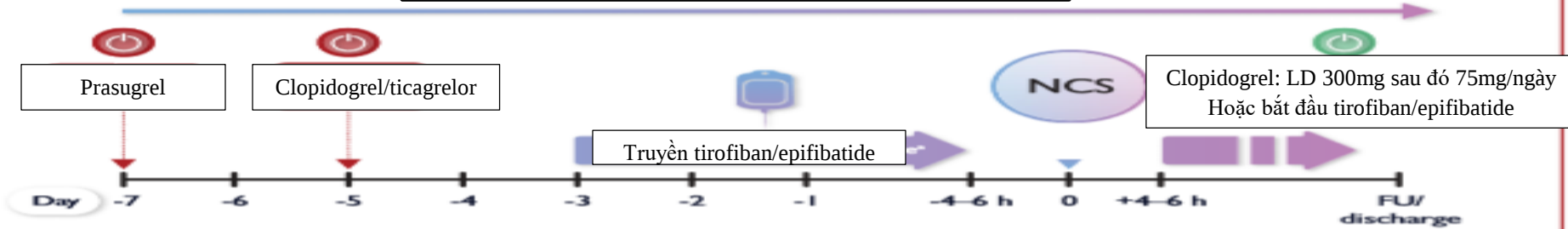
THUỐC	Thời gian ngừng thuốc trước phẫu thuật	Thời gian bắt đầu lại sau phẫu thuật	Thời gian ngừng thuốc trước phẫu thuật nội sọ
Aspirin	3 – 5 ngày	24 – 96 giờ	5 ngày
Clopidogrel	5 ngày	24 – 96 giờ	7 ngày
Prasugrel	7 ngày	24 – 96 giờ	9 ngày
Ticargelol	5 ngày	24 – 96 giờ	7 ngày
Cangrelor	1 giờ	24 – 96 giờ	1 ngày

4.2 ĐANG SỬ DỤNG LIỆU PHÁP KHÁNG TIỂU CẦU KÉP

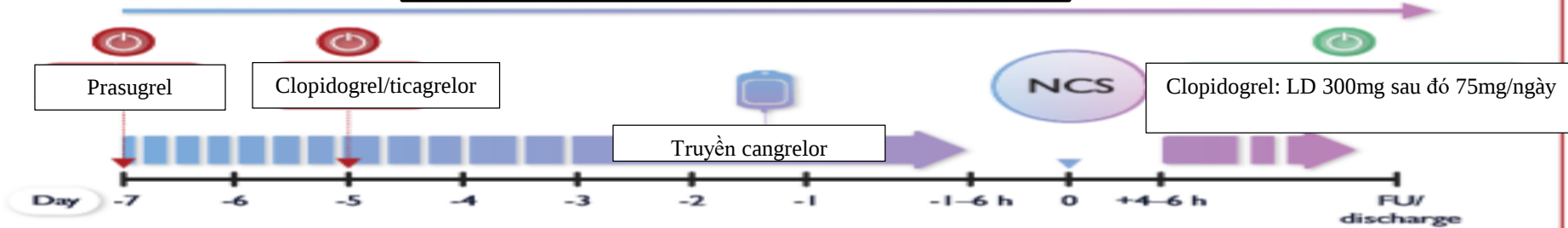
26



Tiếp tục Aspirin liều thấp



Tiếp tục Aspirin liều thấp



START STOP

ESC

5. XUẤT HUYẾT TRONG ĐIỀU TRỊ KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU

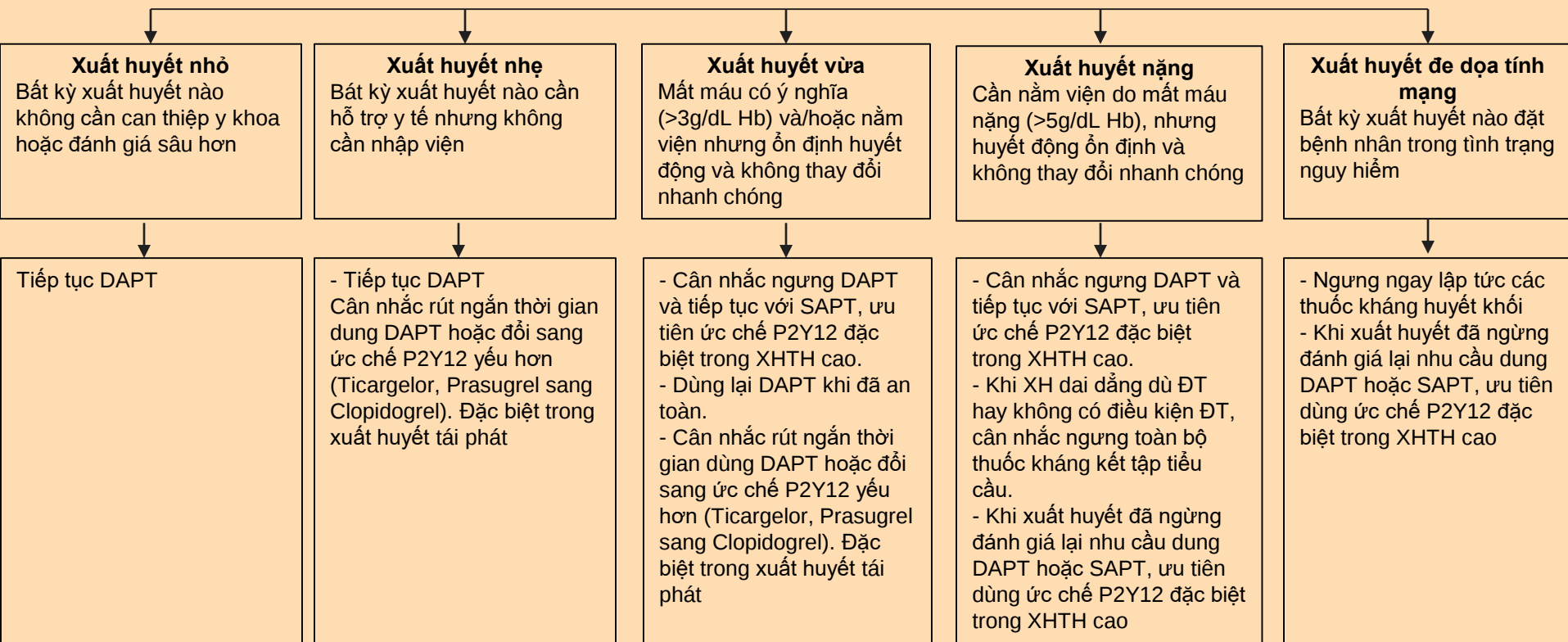
Điều trị triệu chứng, nguyên nhân và hồi sức khi cần thiết

Dùng thuốc kháng kết tập thể nào khi có biến chứng xuất huyết?

Truyền tiểu cầu

Chất trung hòa tiểu cầu

5.1 SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU KHI CÓ BIẾN CỐ XUẤT HUYẾT



5.2 TRUYỀN TIỂU CẦU TRONG XUẤT HUYẾT

Chỉ định:

- Phụ thuộc vào nhiều yếu tố
- Liều cần thiết và thời điểm cung cấp tối ưu chưa chắc chắn
- Trong XHTH nặng truyền tiểu cầu có lợi ích kém. Chỉ dùng khi trong những trường hợp nghiêm trọng, thất bại trong điều trị [8]
- Khuyến cáo ở những bệnh nhân XH não cần phẫu thuật thần kinh khẩn cấp [9]
- Xét nghiệm chức năng tiểu cầu trước khi truyền khi có thể

Neena S. Abraham et al: "American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period". Am J Gastroenterol 2022;00:1–17. [8]

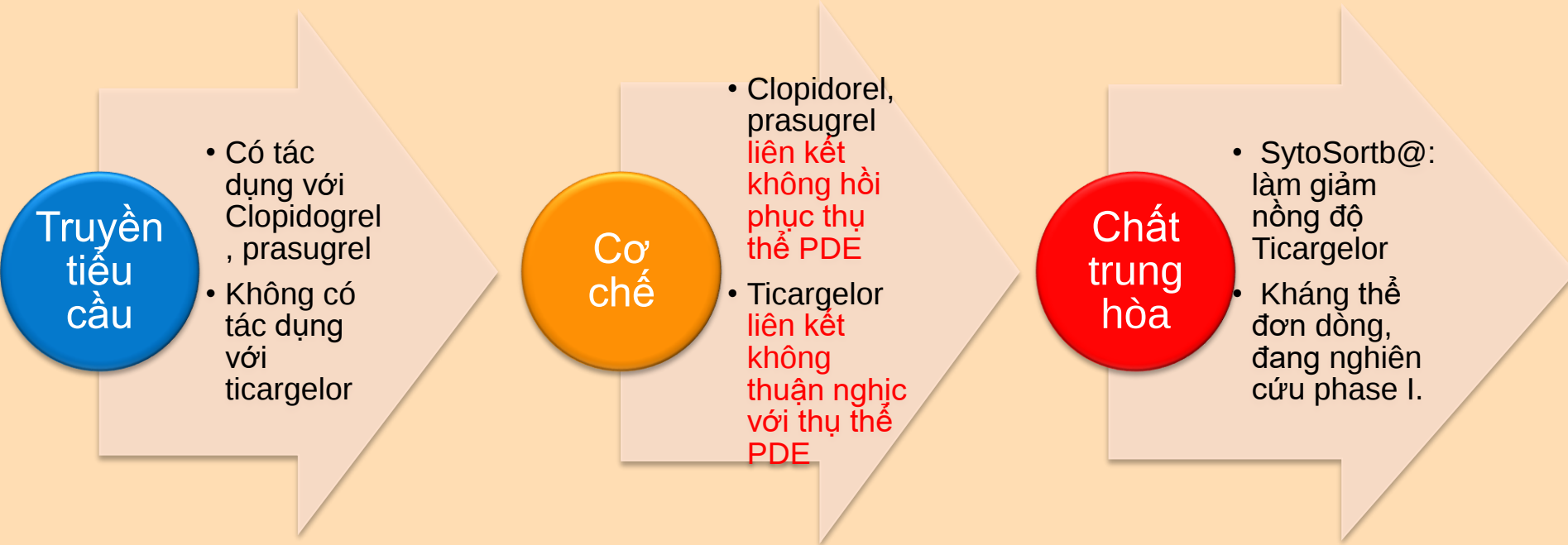
Georges Jourdi et al: "Antiplatelet Therapy for Atherothrombotic Disease in 2022—From Population to Patient-Centered Approaches". Front. Cardiovasc. Med. 9:805525. [9]



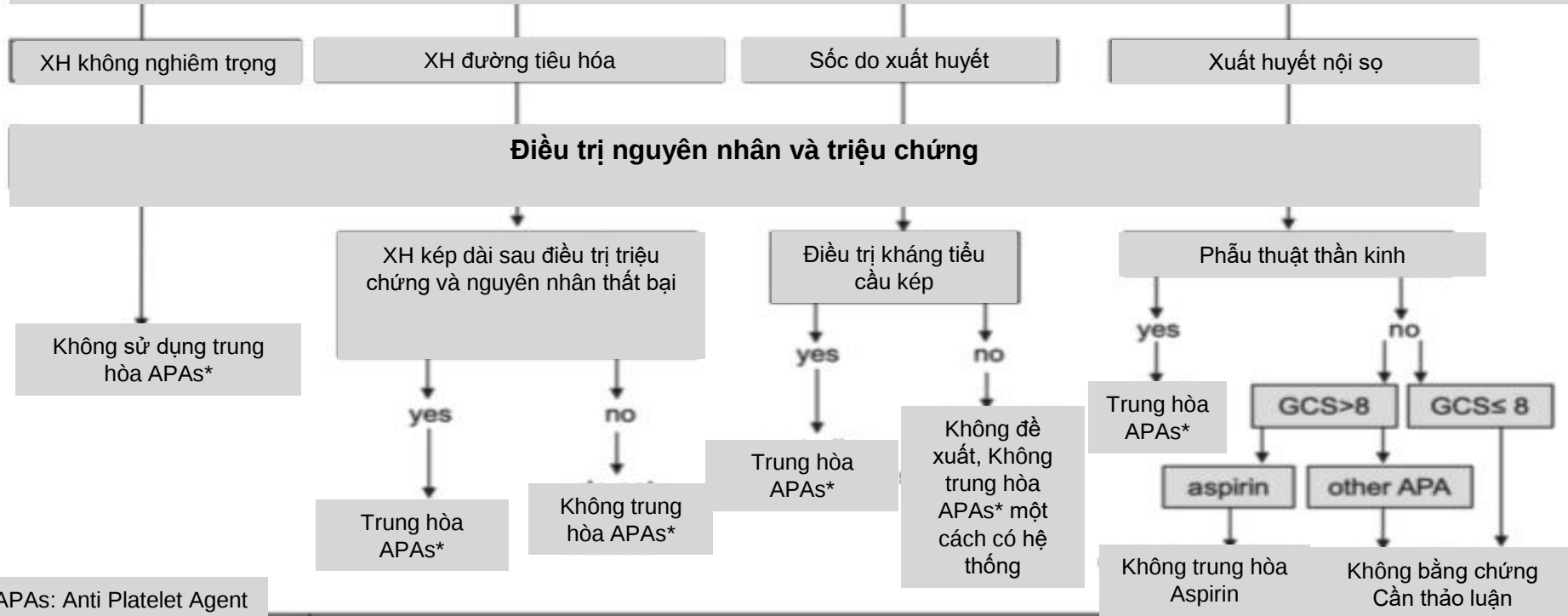
Liều lượng

APA	Proposed means to neutralise the effect of APAs
aspirin	Platelet transfusion of a standard dose of 0.5 to 0.7×10^{11} per 10 kg of body weight *
clopidogrel	Platelet transfusion: $2 \times$ standard dose <i>Efficacy can be reduced if $<6h$ after the last intake of clopidogrel</i>
prasugrel	Platelet transfusion: $> 2 \times$ standard dose <i>Efficacy can be reduced if $<6h$ after the last intake of prasugrel</i>
ticagrelor	Last intake < 24 h : no evidence; Platelet transfusion ineffective ; discuss rFVIIa Last intake $> 24h$: Platelet transfusion for partial neutralisation

5.3 CHẤT TRUNG HÒA TIỂU CẦU



Điều trị biến cố chảy máu kết hợp với thuốc kháng kết tập tiểu cầu





Xin chân thành cảm ơn!