

CẬP NHẬT CÁC KHUYẾN CÁO MỚI VỀ ĐIỀU TRỊ BỆNH HUYẾT KHỐI TM THUYỀN TẮC VÀ THUYỀN TẮC PHỔI

PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Đại học Y khoa Tân Tạo
Bệnh viện Tim Tâm Đức
Viện Tim Tp. HCM

- Khuyến cáo của ESC 2014
- Khuyến cáo của Hội TM QG Việt Nam 2015
- Khuyến cáo 2016- CHEST for antithrombotic in VTE

PE: Pulmonary Embolism

VTE: Venous Thrombo embolism

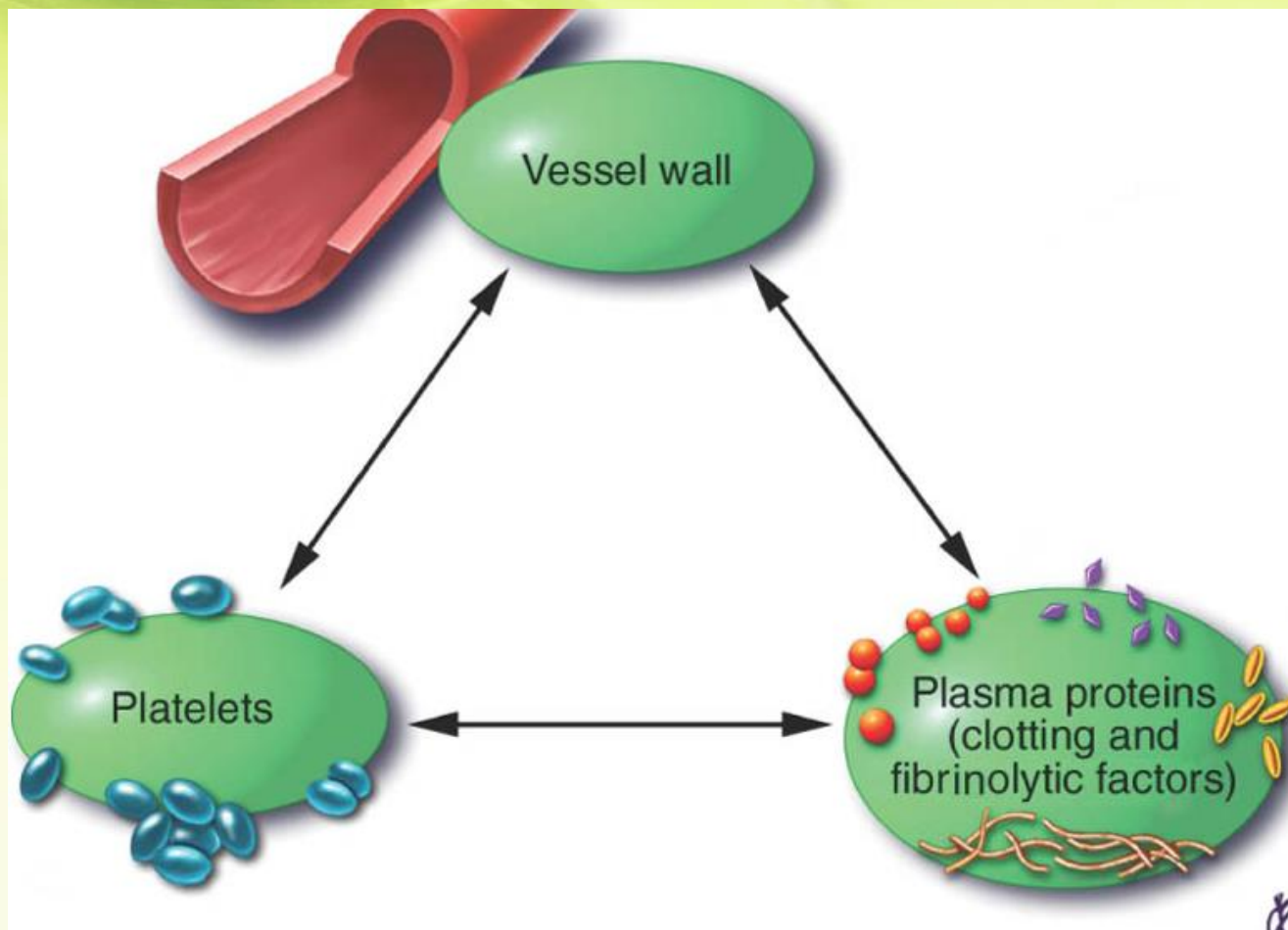
KHUYẾN CÁO CỦA HỘI TIM MẠCH QUỐC GIA VỀ THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI TRONG PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI

Ủy viên: Trưởng TB: PGS.TS. Phạm Nguyễn Vinh

-GS.TS. Phạm Gia Khải
-GS.TS. Nguyễn Lâm Việt
-GS.TS. Đặng Vạn Phước
-GS.TS. Huỳnh Văn Minh
-PGS.TS. Châu Ngọc Hoa
-PGS.TS. Đỗ Doãn Lợi
-PGS.TS. Trương Quang Bình
-PGS.TS. Nguyễn Văn Trí
-PGS.TS. Đinh Thu Hương

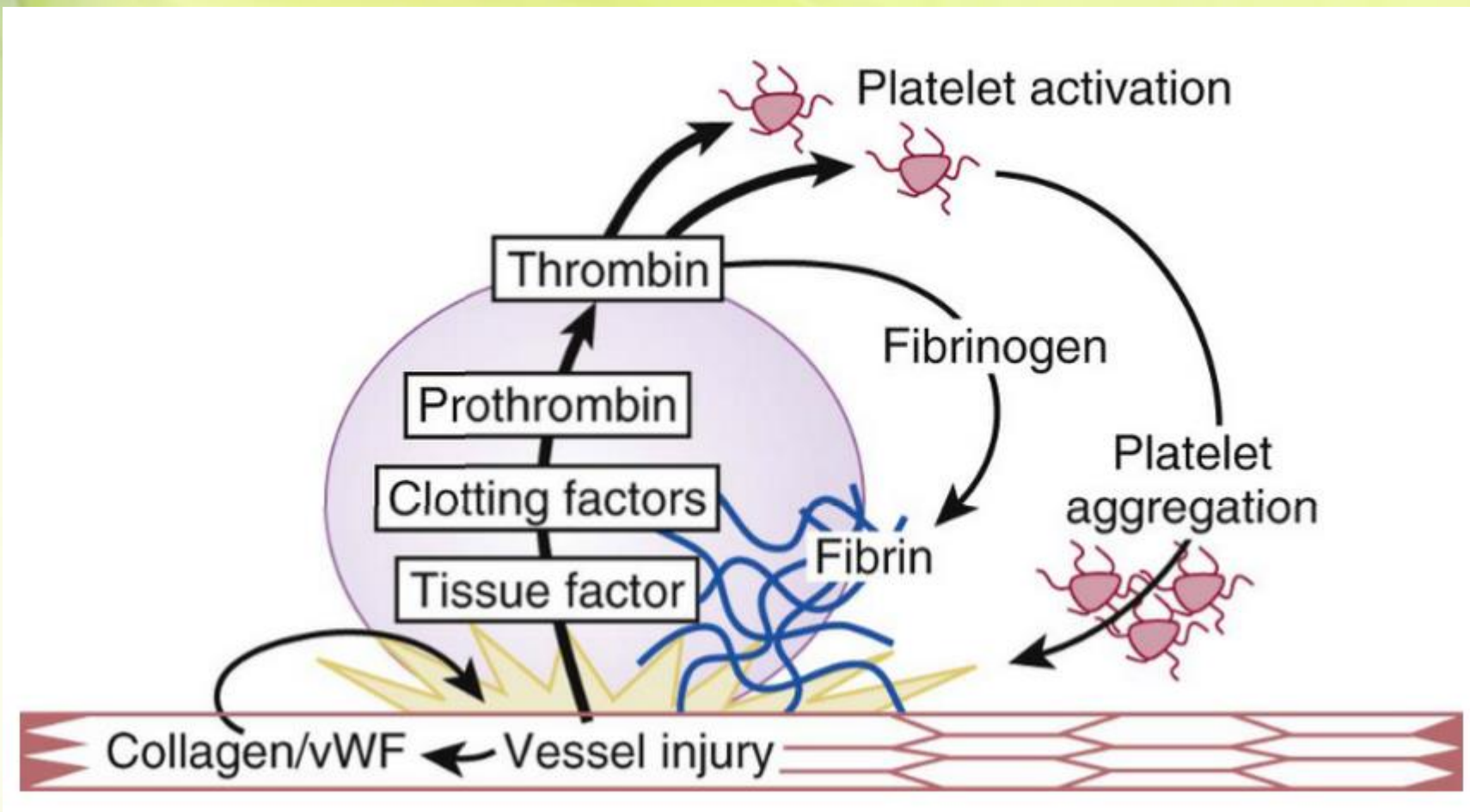
-PGS.TS. Hoàng Quốc Hòa
-PGS.TS. Nguyễn Quang Tuấn
-TS. Nguyễn Thị Hậu
-TS. Hồ Huỳnh Quang Trí
-TS. Phạm Mạnh Hùng
-BSCK II. Nguyễn Thanh Hiền
-BS. Huỳnh Thanh Kiều
-BS. Đinh Đức Huy

Tương tác giữa các yếu tố cầm máu chính

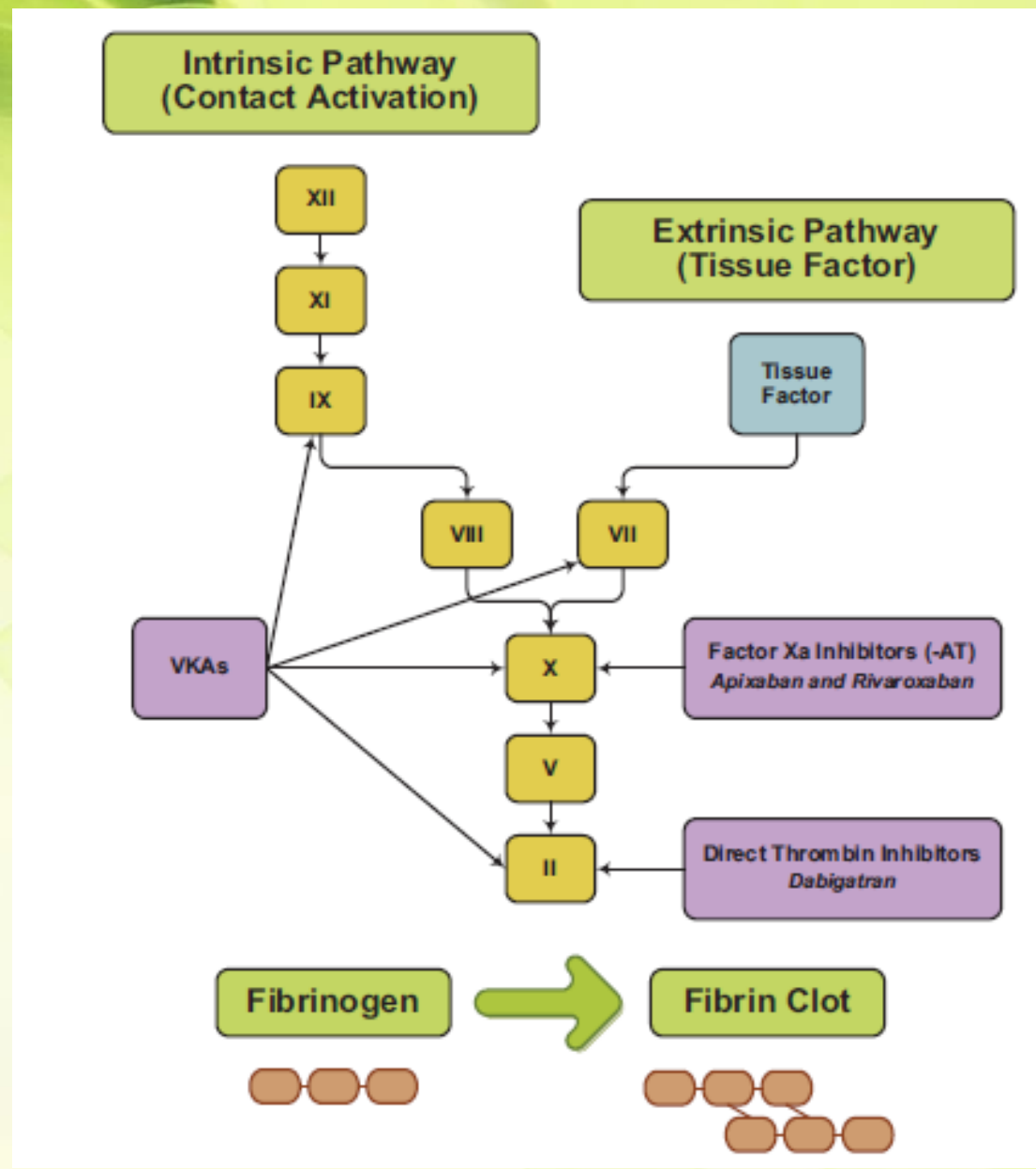


- Thành mạch
- Protein huyết tương (yếu tố đông máu và yếu tố tiêu fibrin)
- Tiểu cầu

Nhiệm vụ trung tâm của Thrombin trong tạo huyết khối



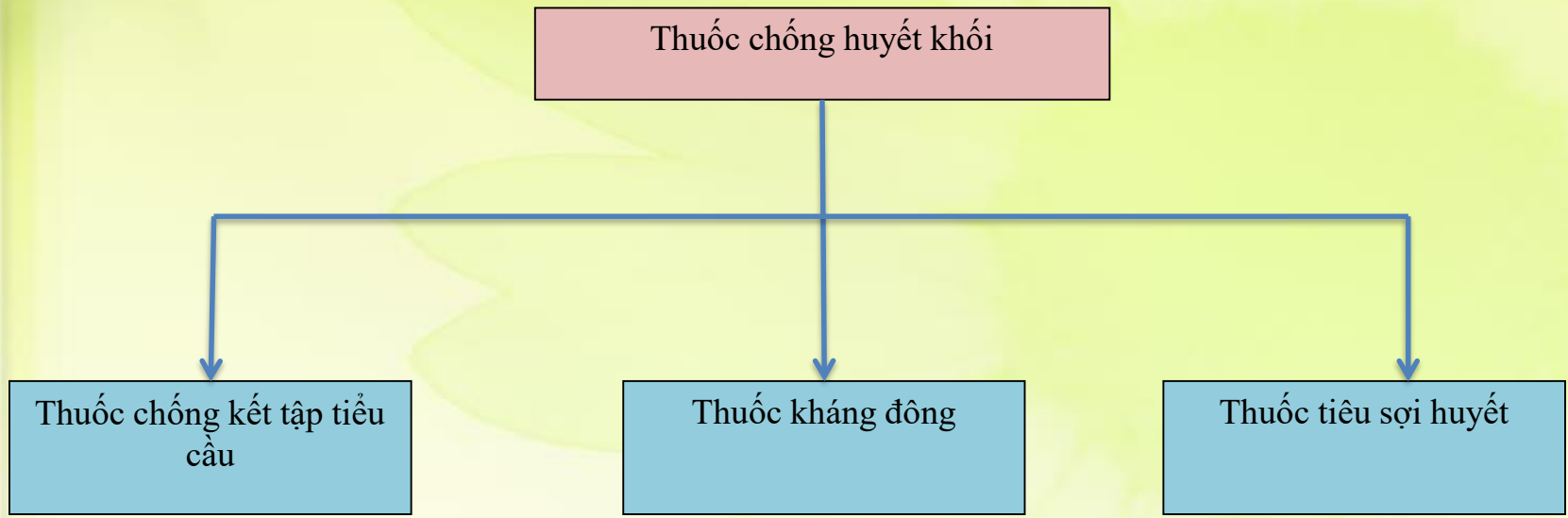
Hai đường đông máu



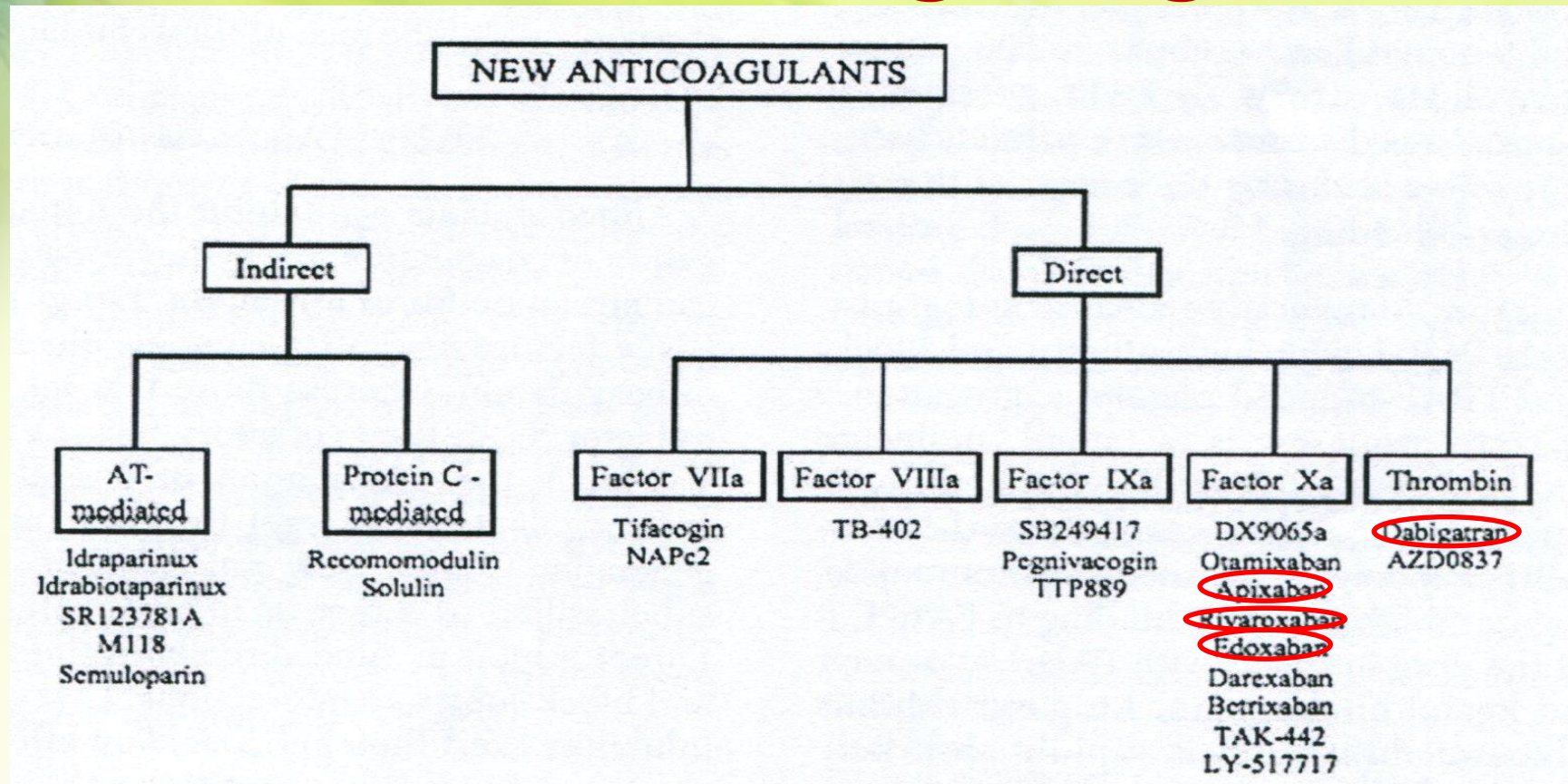
Một vài định nghĩa

- Thuốc chống huyết khối (antithrombotics): ngăn ngừa và điều trị huyết khối; bao gồm: thuốc kháng đông (anti coagulants), thuốc chống kết tập tiểu cầu (anti platelets) và thuốc tiêu sợi huyết (fibrinolytics)
- Thuốc kháng đông: tác động lên thrombin hoặc yếu tố Xa hoặc nhiều yếu tố (TD: warfarin)
- Thuốc chống kết tập tiểu cầu: aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
- Thuốc tiêu sợi huyết: phân hủy cục máu đông. streptokinase, urokinase, r-tPA, tenecteplase

Phân loại thuốc chống huyết khối



Các thuốc chống đông mới



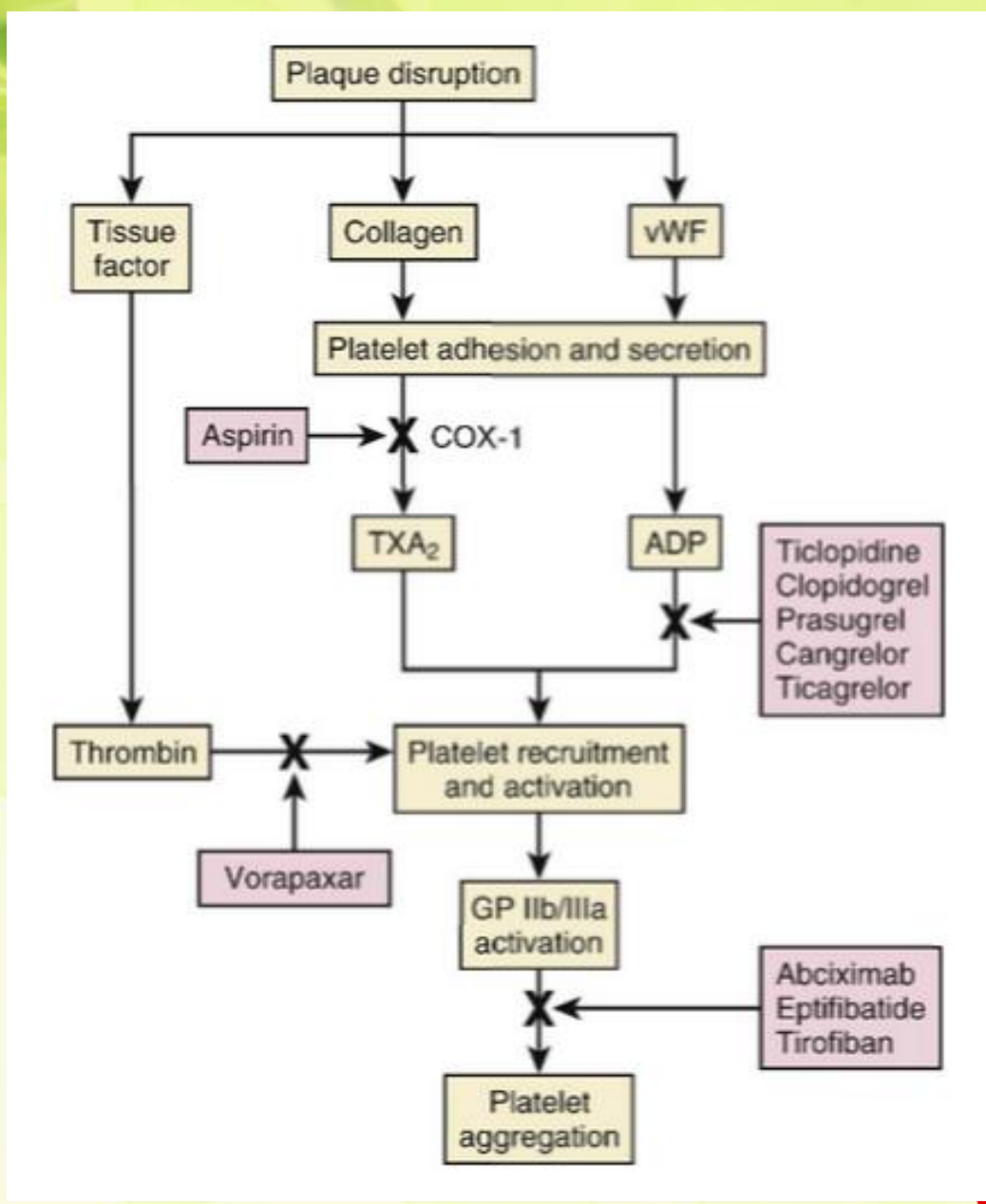
- AT: antithrombin
- Dabigatran: ức chế trực tiếp Thrombin

TL: Weitz JI et al. New Antithrombotic Drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. Chest 2012; 141: ed 120s- e151sg
Fondaparinux (ARIXTRA®): thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa dạng tiêm mạch

So sánh các đặc điểm của thuốc kháng đông mới

FEATURES	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN ETEXILATE
Target	Xa	Xa	Ila
Molecular weight	436	460	628
Prodrug	No	No	Yes
Bioavailability (%)	80	50	6
Time to peak (hr)	3	3	2
Half-life (hr)	9	9-14	12-17
Renal excretion (%)	33	25	80
Antidote	None	None	None

Vị trí tác dụng của các thuốc chống kết tập tiểu cầu



Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch thuyên tắc/đột quy

- Đột quy: nằm viện lâu, giảm vận động
- Heparin KPĐ: 10000 UI- 15000 UI/ngày
- Heparin TLPTT (LMWH): 3000-6000 UI/ngày
- Dụng cụ ép hơi chi dưới từng lúc
- Khởi đầu trong 48 giờ đầu. Không sử dụng trong 24 giờ đầu sau thuốc tiêu sợi huyết
- Xuất huyết nội sọ:
 - Ép hơi > heparin
 - Heparin từ ngày 2 hoặc 4

Đặc điểm lâm sàng của thang điểm đánh giá nguy cơ chảy máu HAS-BLED

Chữ	Đặc điểm lâm sàng	Điểm số
H	Hypertension (Huyết áp cao)	1
A	Abnormal renal and liver function (Bất thường chức năng gan và thận, mỗi cái 1 điểm)	1 hoặc 2
S	Stroke (Đột quỵ)	1
B	Bleeding (Chảy máu)	1
L	Labile INR (Dao động INR)	1
E	Elderly (Cao tuổi, tuổi > 65)	1
D	Thuốc/Rượu (mỗi cái 1 điểm)	1 hoặc 2
		Tối đa 9 điểm

HAS-BLED \geq 3: nguy cơ chảy máu cao

Điều trị chống huyết khối bệnh thuyên tắc phổi

(Acute Pulmonary Embolism)

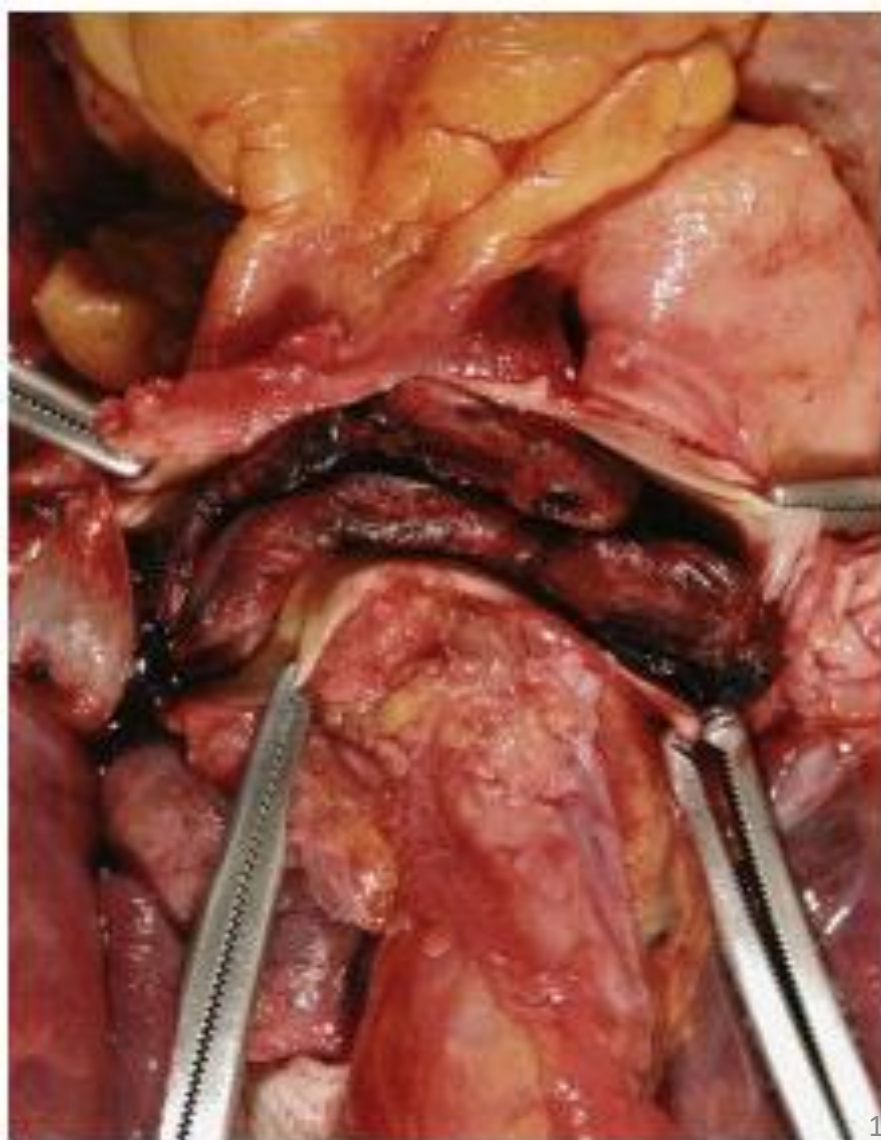
Tần suất thuyên tắc phổi (PE)

- Hoa kỳ: 40 - 53/ 100.000 dân/ năm được chẩn đoán PE
- Pháp: 60/100.00 dân/năm bị PE
- PE và huyết khối TM sâu (DVT): cùng yếu tố thúc đẩy
- 50% DVT đoạn gần bị PE
- 70% PE có huyết khối TM sâu
- Tử vong do PE cấp: 7 – 11%
- 60% tái phát sau PE lần đầu

GPB thuyên tắc phổi

Tam chứng Virchow:

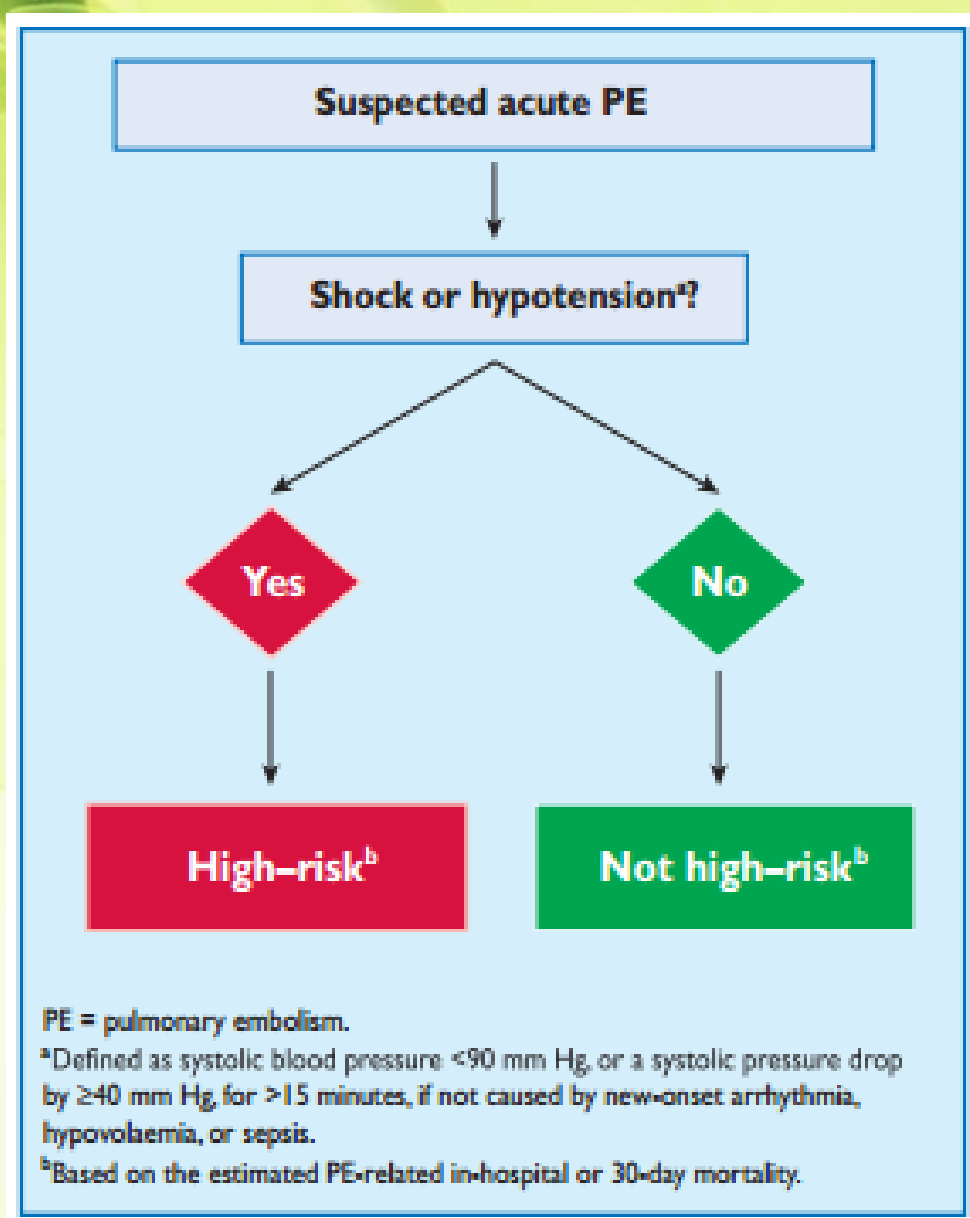
- Tổn thương thành mạch
- Tình trạng tăng đông
- It vận động



Phân loại lâm sàng PE

Phân loại	Biểu hiện
TTP ồ ạt	HATTh < 90 mmHg hoặc tưới máu mô kém hoặc suy đa cơ quan kèm huyết khối ĐMP trái hoặc phải hoặc sánh nặng huyết khối cao
TTP bán ồ ạt	Huyết động ổn định nhưng rối loạn CWTP vừa đến nặng hoặc dẫn TP
TTP nhẹ đến vừa	Huyết động bình thường kèm chức năng và kích thước thất phải bình thường

Khảo sát nguy cơ ban đầu của TTP cấp (Acute PE)



TL: Konstantinids SV et al. 2014 ESC Guidelines/Acute pulmonary embolism Eur. HJ (2014) 35, 3033-3080

Thang điểm lâm sàng tiên đoán TTP

Items	Clinical decision rule points	
	Original version ⁹⁵	Simplified version ¹⁰⁷
Wells rule		
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past four weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
Clinical probability		
Three-level score		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥ 7	N/A
Two-level score		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥ 5	≥ 2

TL: Konstantinids SV et al. 2014 ESC Guidelines/Acute pulmonary embolism Eur. HJ (2014) 35, 3033-3080

Điều trị thuyên tắc phổi cấp (1)

BN thuyên tắc phổi cấp: kháng đông (KĐ) chích (Loại 1B):

⑩ Heparin TLPTT (LMWH)

⑩ Fondaparinux

⑩ Heparin KPĐ (UFH) tiêm dưới da hoặc TTM

Hoặc

- Rivaroxaban (15 mg x 2/ngày/3 tuần lễ
sau đó: 20mg/ng/ 3,6 hoặc 12 tháng)

Điều trị thuyên tắc phổi cấp (2)

- LMWH hoặc fondaparinux > UFH (Loại 2B, 2C).
- LMWH nên dùng ngày 1 lần (Loại 2C).
- UFH được chọn lựa:
 - ⑩ Suy thận nặng
 - ⑩ Có chỉ định điều trị tiêu sợi huyết (TSH)

Điều trị thuyên tắc phổi cấp (3)

- Bắt đầu dùng thuốc kháng vitamin K (VKA) sớm (cùng ngày KĐ chích), dùng KĐ chích liên tục, tối thiểu 5 ngày, cho đến khi INR ≥ 2.0 ít nhất 24 giờ (Loại 1B).

Điều trị thuyên tắc phổi cấp (4)

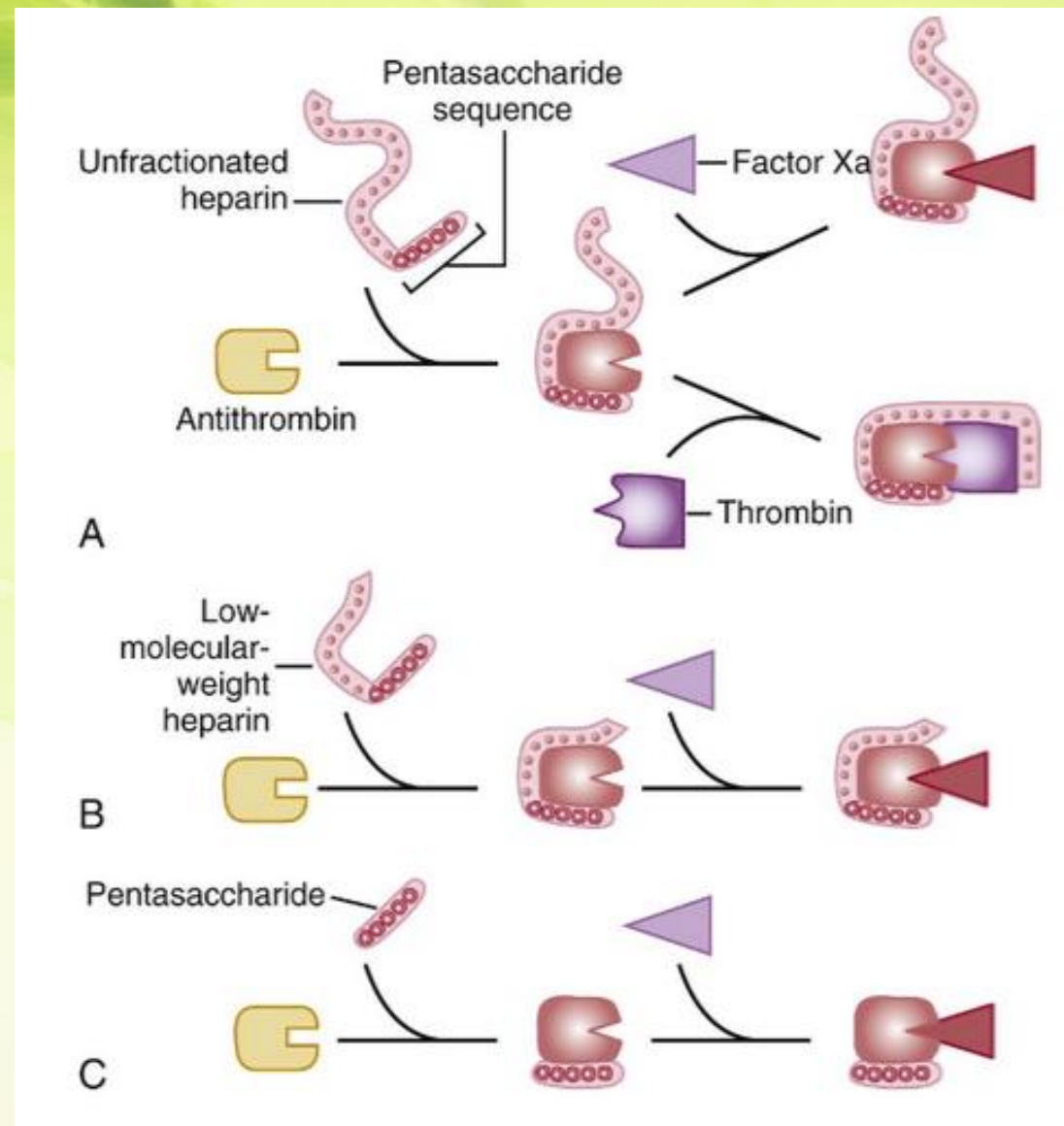
- LS có khả năng cao PE cấp : dùng ngay KĐ chích trong khi chờ kết quả CLS chẩn đoán (Loại 2C).
- LS có khả năng trung bình PE cấp : dùng ngay KĐ chích nếu kết quả CLS chẩn đoán chờ trên 4 giờ (Loại 2C).
- LS có khả năng thấp PE cấp : không điều trị KĐ chích khi chờ kết quả CLS chẩn đoán mà kết quả có trong vòng 24 giờ (Loại 2C).

So sánh các đặc tính của Heparin, Heparin TLPTT và Fondaparinux

FEATURES	HEPARIN	LMWH	FONDAPARINUX
Source	Biologic	Biologic	Synthetic
Molecular weight	15,000	5000	1500
Target	Xa and IIa	Xa and IIa	Xa
Bioavailability (%)	30	90	100
Half-life (hr)	1	4	17
Renal excretion	No	Yes	Yes
Antidote	Complete	Partial	No
HIT	<5%	<1%	Never

HIT = heparin-induced thrombocytopenia.

Cơ chế tác dụng các Heparin, Heparin TLPTT và Fondaparinux



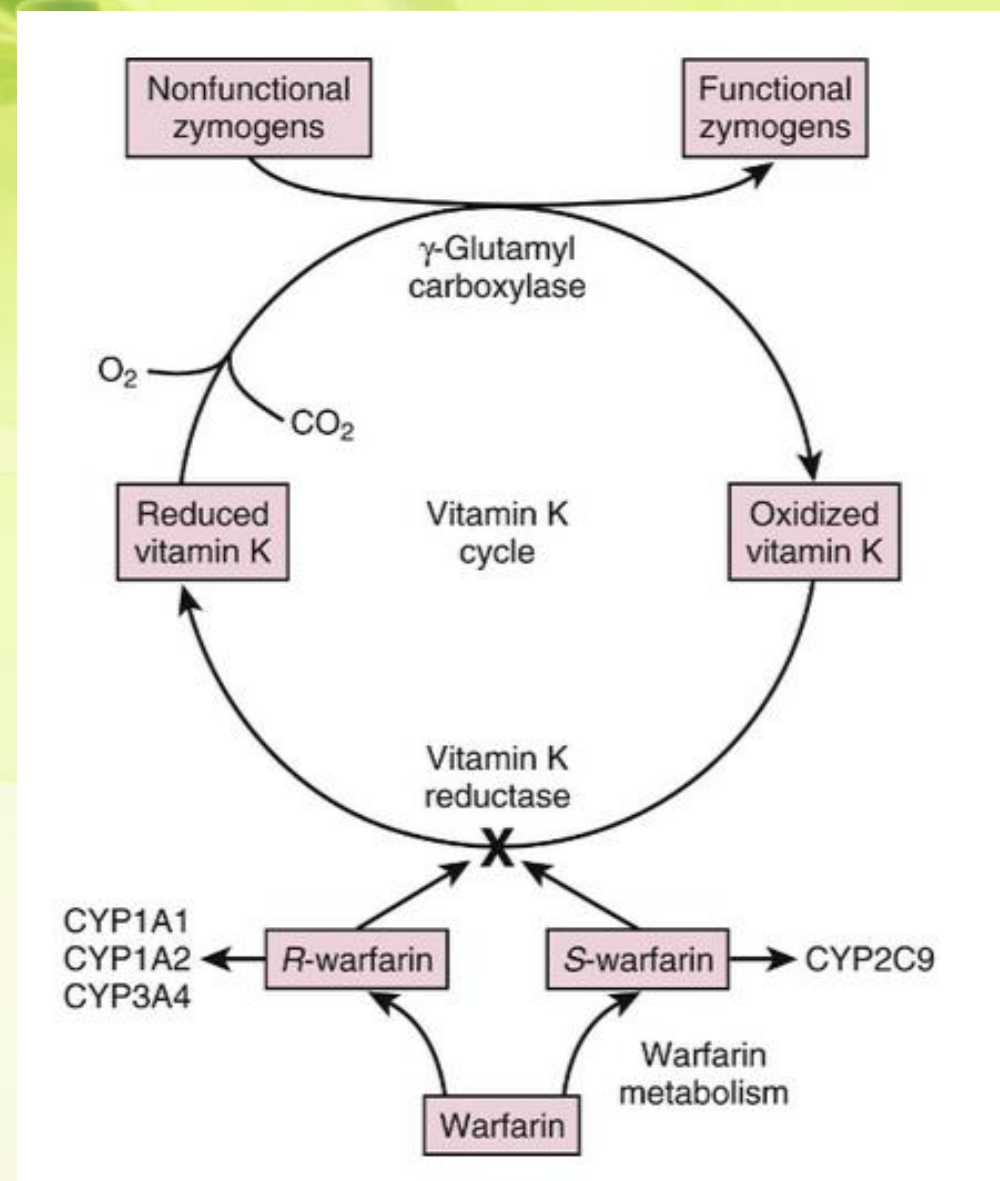
Liều LMWH (TDD) điều trị TTP

	Dose	Interval
Enoxaparin	1.0 mg/kg or 1.5 mg/kg ^a	Every 12 h Once daily ^a
Tinzaparin	175 U/kg	Once daily
Fondaparinux	5 mg (body weight <50 kg) 7.5 mg (body weight 50–100 kg) 10 mg (body weight >100 kg)	Once daily

In patients with cancer, Dalteparin is approved for extended treatment of symptomatic VTE (proximal DVT and/or PE), at an initial dose of 200 U/kg s.c. once daily (see drug labelling for details).

^aOnce-daily injection of enoxaparin at the dose of 1.5 mg/kg is approved for inpatient (hospital) treatment of PE in the United States and in some, but not all, European countries.

Cơ chế tác dụng của thuốc kháng Vit K



Ưu điểm của Heparin TLPTT và Fondaparinux so với Heparin KPĐ

ADVANTAGE	CONSEQUENCE
Better bioavailability and longer half-life after subcutaneous injection	Can be given subcutaneously once or twice daily for both prophylaxis and treatment
Dose-independent clearance	Simplified dosing
Predictable anticoagulant response	Monitoring of coagulation is unnecessary in most patients
Lower risk for HIT	Safer than heparin for short- or long-term administration
Lower risk for osteoporosis	Safer than heparin for long-term administration

Các thuốc kháng đông mới được nghiên cứu và chấp thuận sử dụng thay thế kháng vit K trong TTP

Thuốc	Nghiên cứu	Thiết kế	Thuốc và điều trị	Thời gian	Số bệnh nhân	Hiệu quả	An toàn
Dabigatran	RE-COVER	Mù đôi/ placebo đôi	Enoxaparin/ dabigatran 150 mg và enoxaparin/ warfarin	6 tháng	25939 bn VTE	Tái phát VTE hoặc TTP tử vong 2.4% dabigatran 2.1% warfarin	Chảy máu nặng: 1.6% dabigatran 1.9% warfarin
	RE-COVER	Mù đôi/ placebo đôi	Enoxaparin/ dabigatran 150 mg và enoxaparin/ warfarin	6 tháng	2589 bn VTE	Tái phát VTE hoặc TTP tử vong 2.3% dabigatran 2.2% warfarin	Chảy máu nặng: 15% dabigatran 22% warfarin
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	Mở	Rivaroxaban (15 mg cho 3 tuần và 20 mg) enoxaparin	3,6 hoặc 12 tháng	3449 bn DVT	Tái phát VTE hoặc TTP tử vong 2.1% dabigatran 3.0% warfarin	Chảy máu nặng: 8.1% dabigatran 8.1% warfarin
	EINSTEIN-PE	Mở	Rivaroxaban (15 mg cho 3 tuần và 20 mg) enoxaparin	3,6 hoặc 12 tháng	4832 bn thuyên tắc phổi cấp	Tái phát VTE hoặc TTP tử vong 2.1% dabigatran 1.8% warfarin	Chảy máu nặng: 10.3% dabigatran 11.4% warfarin

Chỉ định điều trị TSH trong TTP

- Bn bị PE cấp + tụt HA (HATT < 90 mmHg), không có nguy cơ chảy máu: dùng tiêu sợi huyết đường toàn thân (Loại 2C).
- Một số Bn bị PE cấp chọn lọc, không tụt HA và nguy cơ chảy máu thấp mà ngay từ đầu, hoặc diễn tiến có nguy cơ tụt HA: điều trị tiêu sợi huyết (Loại 2C).

Cách dùng Tiêu sợi huyết (TSH) trong TTP

- Dùng TSH: truyền trong thời gian ngắn (vd, 2 giờ) hơn là truyền kéo dài (24 giờ) (Loại 2C).
- Dùng tiêu sợi huyết: qua đường TM ngoại biên > qua catheter ĐMP (Loại 2C).

Liều TSH trong điều trị TTP

Streptokinase	250 000 IU as a loading dose over 30 min, followed by 100 000 IU/h over 12–24 h Accelerated regimen: 1.5 million IU over 2 h
Urokinase	4400 IU/kg as a loading dose over 10 min, followed by 4400 IU/kg/h over 12–24 h Accelerated regimen: 3 million IU over 2 h
rtPA	100 mg over 2 h or 0.6 mg/kg over 15 min (maximum dose 50 mg)

rtPA = recombinant tissue plasminogen activator.

Điều trị hút huyết khối ĐMP

- Bn bị PE cấp + tụt HA, kèm:
 - ⑩ Chống chỉ định tiêu sợi huyết
 - ⑩ Tiêu sợi huyết thất bại
 - ⑩ Sốc có thể đưa đến tử vong trước khi điều trị tiêu sợi huyết toàn thân có hiệu quả (trong vòng vài giờ)

è Dùng catheter hút huyết khối nếu có chuyên gia và phương tiện sẵn có (Loại 2C)

Phẫu thuật lấy huyết khối ĐMP

- Bn PE cấp + tụt HA: mổ lấy huyết khối ĐMP (Loại 2C) khi:

⑩ Chống chỉ định tiêu sợi huyết.

⑩ Tiêu sợi huyết thất bại hoặc lấy huyết khối qua catheter ĐMP thất bại.

⑩ Sốc có thể đưa đến tử vong trước khi điều trị tiêu sợi huyết toàn thân có hiệu quả (trong vòng vài giờ)

Đặt màng lọc TMCD/ TTP

- Đang điều trị chống đông: không có chỉ định sử dụng màng lọc TMCD (Loại 1B).
- Chống chỉ định thuốc KĐ: dùng màng lọc TMCD (Loại 1B).
- Màng lọc TMCD thay cho điều trị KĐ: điều trị chống đông như kinh điển khi đã hết nguy cơ chảy máu (Loại 2B)

Thời gian điều trị kháng đông/ TTP

- BN PE cấp liên quan phẫu thuật: điều trị KĐ 3 tháng (Loại 1B).
- BN PE cấp do các yếu tố nguy cơ thoáng qua, không liên quan phẫu thuật: điều trị KĐ 3 tháng (Loại 1B).
- Bn PE không rõ yếu tố thúc đẩy: điều trị kháng đông \geq 3 tháng (Loại 1B). Sau 3 tháng đánh giá lại lợi ích - nguy cơ của điều trị KĐ kéo dài.

- **Antithrombotic Therapy for VTE Disease.**
Chest 2016; 149 (2): 315-352

Khuyến cáo sử dụng kháng đông 3 tháng và lâu dài/Huyết khối TMTT và TTP (2016)

1. Kháng đông 3 tháng đầu: dabigatran, rivaroxaban apixaban hoặc edoxaban; ưu tiên hơn thuốc kháng vit K (Grade 2B)
2. Bệnh nhân có kèm ung thư (kháng đông 3 tháng đầu): Heparin TLPTT ưu tiên hơn kháng vit K (Gr 2C), dabigatran (Gr 2D), rivaroxaban (Gr 2C), apixaban (2C) hoặc edoxaban (2C)
(Chú ý: (1), (2) kháng đông tiêm trước dabigatran và edoxaban; không cần/rivaroxaban, apixaban)
3. Bệnh nhân điều trị lâu dài, sau 3 tháng đầu, không cần đổi kháng đông (2C)

TL: Kearon C et al. Chest 2016; 149 (2): 315-352

Grade 1: strong Grade 2: weak

A: high evidence; B: moderate evidence; C: low evidence

Thời gian sử dụng kháng đông/HKTMTT và TTP (2016)

1. Sau phẫu thuật: 3 tháng
2. Yếu tố nguy cơ thoáng qua không phẫu thuật: 3 tháng hoặc 6, 12, 24 tháng
3. Bệnh nhân ung thư hoạt động (active cancer) kháng đông lâu dài
4. Khi ngưng kháng đông, sử dụng liên tục aspirin

TL: Kearon C et al. Chest 2016; 149 (2): 315-352

Grade 1: strong Grade 2: weak

A: high evidence; B: moderate evidence; C: low evidence

Tái phát huyết khối TMTT/ đang sử dụng kháng đông

1. Đang sử dụng kháng đông mới hoặc kháng vit K: chuyển sang heparin TLPTT (Grade 2C)
2. Đang sử dụng heparin TLPTT: tăng liều thêm $\frac{1}{4}$ hay $\frac{1}{3}$ tổng liều (Gr 2C)

TL: Kearon C et al. Chest 2016; 149 (2): 315-352

Grade 1: strong Grade 2: weak

A: high evidence; B: moderate evidence; C: low evidence

Kết luận

- ❑ Huyết khối TM sâu và TTP: 1 trong 3 vấn đề lớn của Tim mạch
- ❑ Chẩn đoán: LS, X-quang, ECG, Siêu âm tim, D-dimer, MSCT, chụp ĐMP
- ❑ Điều trị thuốc tiêu sợi huyết: thuốc chống huyết khối, màng lọc, phẫu thuật
- ❑ Phòng ngừa tái phát: rất cần thiết, theo đúng hướng dẫn
- ❑ Kháng đông mới: vai trò ngày càng quan trọng trong điều trị giai đoạn cấp và phòng ngừa tái phát