

# Bước tiến mới trong điều trị kháng huyết khối ở bệnh nhân PAD

---

ThS. BS. Lê Thanh Phong  
Khoa Phẫu thuật Mạch máu– BV Chợ Rẫy

## Nội dung

---

1. Tổng quan: những nguy cơ của bệnh nhân PAD
2. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên ổn định
3. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng
4. Tóm tắt

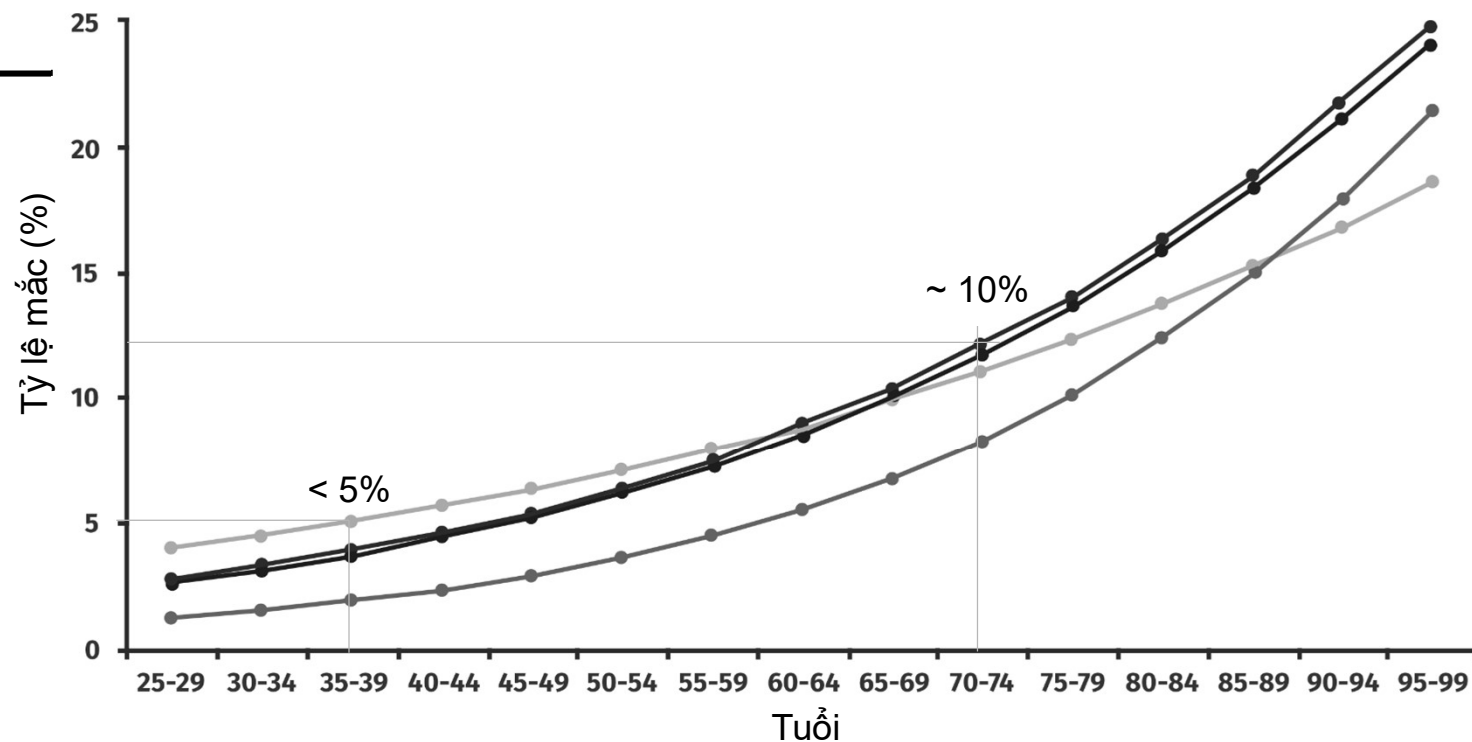
## Nội dung

---

1. Tổng quan: những nguy cơ của bệnh nhân PAD
2. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên biểu hiện mạn tính
3. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên biểu hiện cấp tính
4. Tóm tắt

# Dịch tễ học

Số BN trên thế giới: 164 triệu (2000) → 202 triệu (2010) (↑ 23.5%)



■ Nữ (các nước thu nhập cao)  
■ Nam (các nước thu nhập cao)

■ Nữ (các nước thu nhập TB – thấp)  
■ Nam (các nước thu nhập TB – thấp)

## Biểu hiện: các giai đoạn bệnh

| Chia giai đoạn theo Fontaine |                   |                                    |   | Phân độ theo Rutherford |      |                             |
|------------------------------|-------------------|------------------------------------|---|-------------------------|------|-----------------------------|
| Giai đoạn                    |                   | Biểu hiện                          |   | Độ                      | Loại | Biểu hiện                   |
| I                            |                   | Không triệu chứng                  | ↔ | 0                       | 0    | Không triệu chứng           |
| II                           | IIa               | Đau cách hồi<br>(khi đi bộ > 200m) | ↔ | I                       | I    | Đau cách hồi nhẹ            |
|                              |                   |                                    |   | I                       | 2    | Đau cách hồi trung bình     |
|                              | IIb               | Đau cách hồi (khi đi bộ <200m)     |   | I                       | 3    | Đau cách hồi nặng           |
| III                          |                   | Đau khi nghỉ (do thiếu máu)        | ↔ | II                      | 4    | Đau khi nghỉ (do thiếu máu) |
| IV                           | Loét hoặc hoại tử |                                    | ↔ | III                     | 5    | Mất mô ít                   |
|                              |                   |                                    |   | III                     | 6    | Mất mô nhiều                |

## Điều trị dự phòng trên PAD

---

### Bảo vệ mạch máu<sup>1-3</sup>

Kiểm soát các yếu tố nguy cơ TM để hạn chế tiến triển xơ vữa và ổn định các mảng xơ vữa đã hình thành

Dự phòng sự hình thành huyết khối tại mảng xơ vữa nứt/loét

#### Thay đổi lối sống

- Cai thuốc lá
- Vận động thường xuyên
- Chế độ ăn lành mạnh
- Kiểm soát cân nặng
- Hỗ trợ tâm lý

#### Điều trị nội khoa

- Kiểm soát lipid – statins
- Kiểm soát huyết áp – ACEi/ARB
- Kiểm soát đái tháo đường – insulin/thuốc hạ đường huyết

#### Điều trị chống huyết khối

Liệu pháp kháng tiểu cầu đơn với ASA hoặc clopidogrel

1. Tendera M *et al*, *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906; 2. Gerhard-Herman MD *et al*, *J Am Coll Card* 2016;doi:10.1016/j.jacc.2016.11.007; 3. Cortés-Beringola A *et al*, *Eur J Prevent Cardiol* 2017;24:22–28

# ESC 2017 – Điều trị dự phòng trên PAD có triệu chứng

## Khuyến cáo ESC 2017 về liệu pháp chống huyết khối đối với PAD<sup>1,2</sup>

- ◆ SAPT được khuyến cáo cho mọi bệnh nhân PAD có triệu chứng
- ◆ DAPT chỉ được khuyến cáo cho một giai đoạn ngắn sau một vài thủ thuật tái thông

| Bệnh nhân...              | Khuyến cáo                                                                                                            | Class     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PAD có triệu chứng</b> | <b>Khuyến cáo liệu pháp kháng tiểu cầu</b>                                                                            | <b>Ia</b> |
| PAD chi dưới              | Ở bệnh nhân cần liệu pháp kháng tiểu cầu, clopidogrel có thể ưu tiên hơn aspirin                                      | IIb       |
|                           | Kháng đông với thuốc kháng vitamin K có thể được cân nhắc sau phẫu thuật bắt cầu dưới cẳng đùi bằng tĩnh mạch tự thân | IIb       |
|                           | DAPT (aspirin + clopidogrel) trong ≥1 tháng nên được cân nhắc sau khi đặt stent dưới cẳng đùi                         | IIa       |
|                           | DAPT (aspirin + clopidogrel) có thể được cân nhắc trong trường hợp bắt cầu dưới khớp gối bằng vật liệu nhân tạo       | IIb       |
|                           | <b>Khuyến cáo SAPT dài hạn ở mọi bệnh nhân sau tái thông</b>                                                          | <b>Ic</b> |
|                           | SAPT được khuyến cáo sau phẫu thuật bắt cầu dưới cẳng đùi                                                             | Ia        |

1. Aboyans V et al. *Eur Heart J* 2018;39(9):763–816; 2. Aboyans V et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55(3):305–368.

# Bảng chứng phòng ngừa biến cố tim mạch trên PAD của ASA và Clopidogrel còn hạn chế

## ASA<sup>1</sup>

- ◆ Meta-analysis: ASA vs. nhóm chứng
- ◆ 18 nghiên cứu với 5269 BN

| Kết cục               | HR (95% CI)      | p-value |
|-----------------------|------------------|---------|
| Tử vong TM            | 0.94 (0.74–1.19) | 0.59    |
| NMCT không tử vong    | 1.04 (0.78–1.39) | 0.81    |
| Đột quỵ không tử vong | 0.66 (0.47–0.94) | 0.02    |
| Tổng hợp              | 0.88 (0.76–1.04) | 0.13    |

## Clopidogrel<sup>2</sup>

- ◆ N/c CAPRIE: clopidogrel vs ASA

| Phân nhóm        | RRR (95% CI)       | p-value |
|------------------|--------------------|---------|
| Tiền căn NMCT    | -3.7% (-22.1–12.0) | 0.66    |
| Tiền căn đột quỵ | 7.3 (-5.7–18.7)    | 0.26    |
| PAD              | 23.8% (8.9–36.2)   | 0.0028  |
| Mọi bệnh nhân    | 8.7% (0.3–16.5)    | 0.043   |

- ◆ Meta-analysis: giảm không ý nghĩa thống kê tử vong TM, NMCT, hoặc đột quỵ với ASA<sup>1</sup>
- ◆ Chỉ 1 phân tích nhóm ủng hộ sử dụng clopidogrel so với ASA<sup>2</sup>
- ◆ REACH: không giảm các biến cố TM 4 năm với thuốc kháng kết tập tiểu cầu (60% ASA)<sup>3</sup>

1. Berger JS *et al*, *JAMA* 2009;301:1909–1919; 2. CAPRIE Steering Committee, *Lancet* 1996;348:1329–1339;  
3. Abtan J *et al*, *Clin Card* 2017; DOI: 10.1002/clc.22721

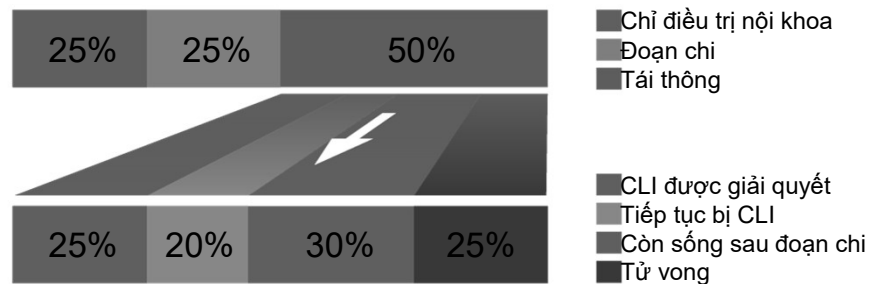


## Với các liệu pháp hiện nay, BN PAD vẫn có nguy cơ cao biến cố Tim mạch & biến cố Chi

### ◆ Mặc dù đã can thiệp nội và ngoại khoa

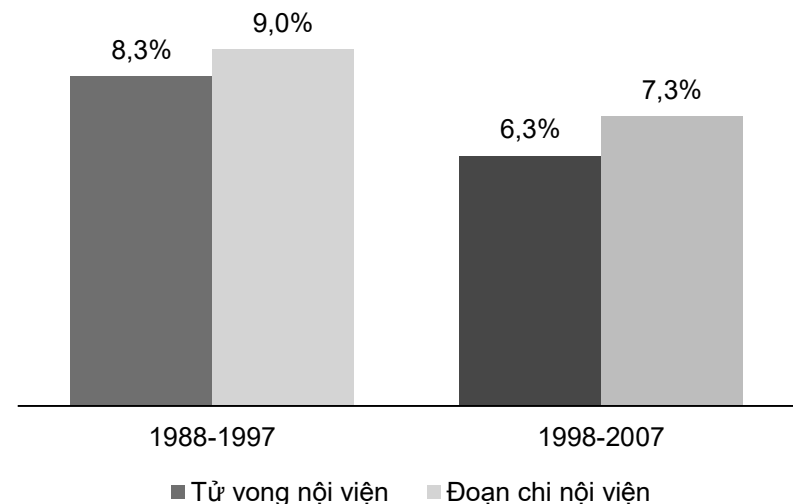
- 3 trong 4 bệnh nhân PAD tiếp tục có bệnh, tàn tật hoặc tử vong sớm trong vòng 15 năm<sup>1</sup>
- 15–25% bệnh nhân PAD sẽ tử vong do các biến cố TM trong 5 năm<sup>1</sup>

### Điều trị chính cho bệnh nhân thiếu máu chi mạn (CLI)<sup>2</sup>



Sau 1 năm

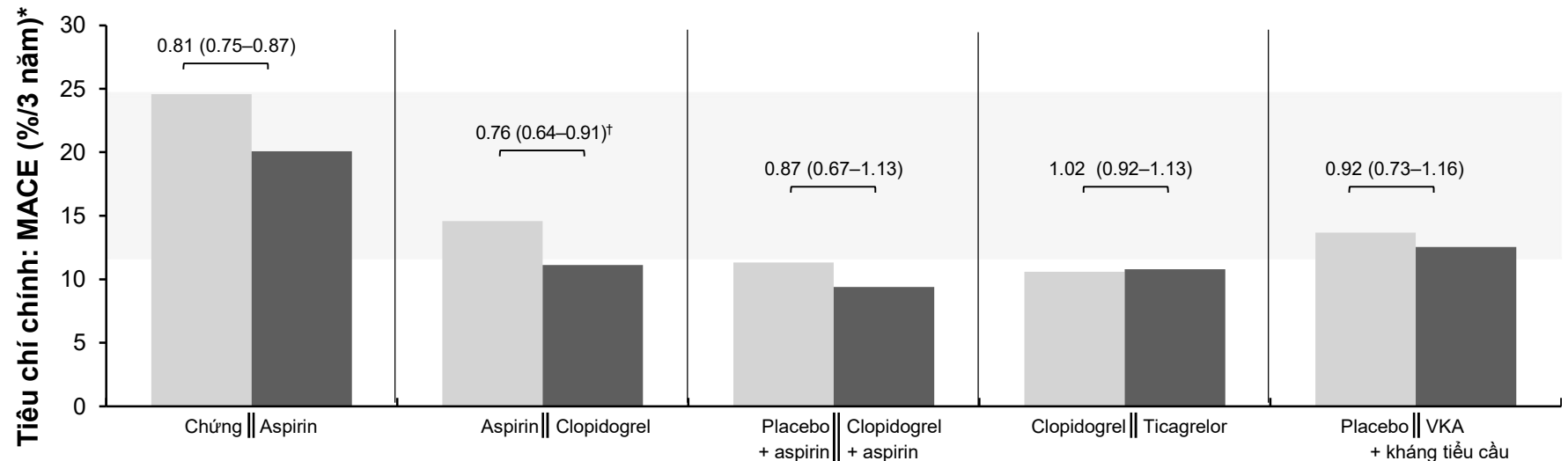
### ◆ Tỷ lệ biến cố còn cao, ít cải thiện trong vòng 20 năm qua<sup>2</sup>



Dữ liệu của 1.76 triệu ca nhập viện vì thuyên tắc huyết khối động mạch chi dưới từ năm 1988 đến 2007 trong khảo sát xuất viện quốc gia Hoa Kỳ

1. Norgren L et al. *J Vasc Surg* 2007;45:S5–S67; 2. Korabathina R et al. *Circulation*. 2013;128:115–121.

## Biến cố tim mạch lớn trong các nghiên cứu: 10-25%/ 3 năm

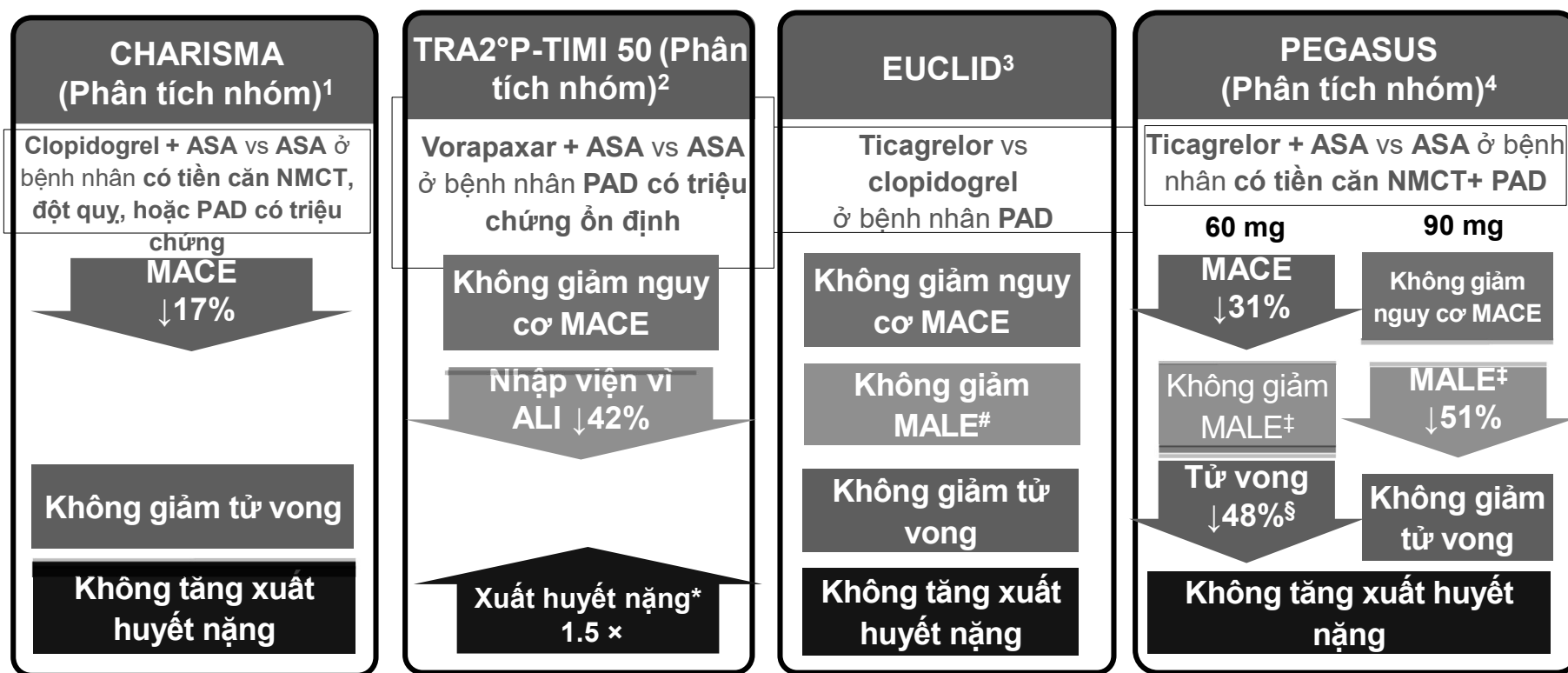


| % sử dụng các liệu pháp chính trong nhánh can thiệp | ATTC <sup>1</sup><br><i>Meta-analysis: dự phòng thứ phát</i> | CAPRIE <sup>2</sup><br><i>Phân nhóm: PAD có triệu chứng</i> | CHARISMA <sup>3</sup><br><i>Phân nhóm: Tiền căn NMCT, đột quỵ hoặc PAD có triệu chứng</i> | EUCLID <sup>4</sup><br><i>PAD</i> | WAVE <sup>5</sup><br><i>PAD</i> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| ACEi/ARB                                            |                                                              |                                                             | Đến 85.3                                                                                  | Đến 65.5                          | 50.4                            |
| statin/ thuốc hạ lipid                              | Meta-analysis 16 n/c                                         | Không báo cáo                                               | 77.1–89.3                                                                                 | 73.7                              | 55.1                            |

\*Số ước lượng được tính từ: tỷ lệ hằng năm (ATTC & CAPRIE), % trong thời gian theo dõi trung vị 28 tháng (CHARISMA), Tỷ lệ biến cố Kaplan-Meier 3 năm (EUCLID), và % trong thời gian theo dõi trung bình 35 tháng (WAVE); <sup>†</sup>Tính theo độ giảm nguy cơ tương đối

1. ATT Collaboration. *Lancet* 2009;373:1849–1860; 2. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339; 3. Bhatt DL et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988; 4. Hiatt WR et al. *N Engl J Med* 2017;376:32–40; 5. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. *N Engl J Med* 2007;357:217–227.

## Không có liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu tăng cường nào giảm đồng thời MACE và MALE



\*Phẫu thuật bắt cầu ĐMNB hoặc đoạn chi do CLI hoặc can thiệp PAD khác (kết cục riêng lẻ); #Nhập viện do ALI hoặc tái thông chi dưới (kết cục riêng lẻ); ‡Tổ hợp gồm ALI tái thông ĐMNB; §Không có lợi ích trên tử vong ở dân số nghiên cứu<sup>5</sup>

1. Bhatt DL et al, *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988 ; 2. Bonaca MP et al, *Circulation* 2013;127:1522–1529; 3. Hiatt WR et al, *N Engl J Med* 2017;376:32–40; 4. Bonaca MP et al, *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–2728; Bonaca MP et al, *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800

## Nội dung

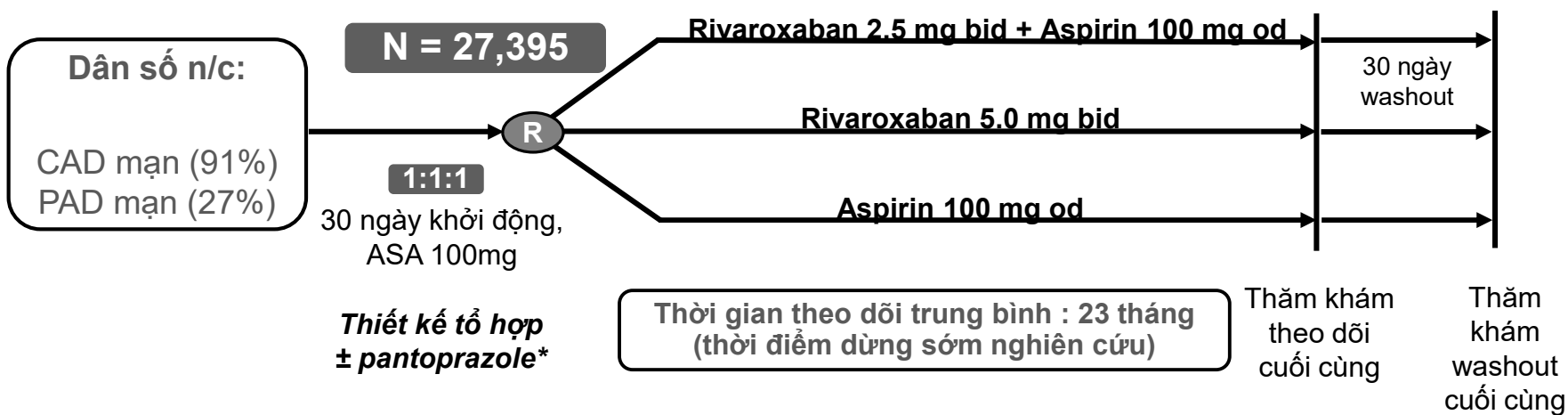
---

1. Tổng quan: những nguy cơ của bệnh nhân PAD
2. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên ổn định
3. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng
4. Tóm tắt

# Nghiên cứu COMPASS

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và an toàn của rivaroxaban, liều mạch máu của rivaroxaban + aspirin hoặc aspirin đơn trị trong việc giảm nguy cơ NMCT, đột quy và tử vong tim mạch ở BN CAD hoặc PAD

33 quốc gia, 602 trung tâm, 27 395 BN CAD hoặc PAD (7470 BN có PAD)



**Nghiên cứu chống huyết khối ngưng sớm 1 năm do hiệu quả thấy rõ của nhánh rivaroxaban 2.5mg BID + aspirin**

\*Bệnh nhân không dùng thuốc ức chế bơm proton (PPI) được chia nhóm ngẫu nhiên dùng pantoprazole hoặc placebo (thiết kế tổ hợp 1 phần); thành phần PPI pantoprazole của nghiên cứu được tiếp tục

1. Eikelboom JW *et al*, *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118;
2. Bosch J *et al*. *Can J Cardiol* 2017;33(8):1027–1035

Phân nhóm PAD

## COMPASS lựa chọn bệnh nhân PAD mạn tính

### Tiêu chuẩn chọn bệnh<sup>1</sup>

- ◆ Tiền sử tái thông ĐMNB
- ◆ Tiền sử cắt chân, bàn chân do bệnh ĐMNB
- ◆ Đau cách hồi kèm:
  - ABI <0.90, hoặc
  - Hẹp động mạch ngoại biên (≥50%)
- ◆ Tiền sử tái thông ĐM cảnh hoặc hẹp cảnh > 50%
- ◆ Bệnh mạch vành + ABI <0.90

### Tiêu chuẩn loại trừ<sup>1,2</sup>

- ◆ Nguy cơ chảy máu cao
- ◆ Đột quỵ trong vòng 1 tháng
- ◆ Tiền sử đột quỵ do chảy máu
- ◆ Suy tim nặng( EF<30%)
- ◆ eGFR <15 mL/min
- ◆ Đang sử dụng chống kết tập tiểu cầu đôi, chống kết tập tiểu cầu không phải Aspirin, hoặc thuốc kháng đông

1. Anand SS et al. *Lancet* 2018;391:219–229; 2. Bosch J et al. *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035.

Phân nhóm PAD

## 7470 bn với PAD có triệu chứng hoặc PAD kèm CAD

|                              | Number of patients |
|------------------------------|--------------------|
| Tất cả bệnh nhân PAD         | 7470               |
| Số chi bị PAD có triệu chứng | 4129               |
| Bệnh động mạch cảnh          | 1919               |
| CAD + ABI thấp (<0.90)       | 1422               |

- ◆ PAD được xác định theo biểu hiện của bệnh nhân lúc tuyển bệnh
- ◆ Ngoài ra, bệnh nhân còn được xem là BN PAD căn cứ vào bệnh sử hoặc đo ABI ở lần thăm khám ban đầu
  - Bệnh nhân CAD kèm PAD không triệu chứng được thêm vào Phân nhóm PAD
- ◆ Thời gian theo dõi trung bình: 23 tháng

Anand SS *et al.* ESC 2017, Abs 1157; Available at:

<http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=22247&subSessId=0;>

Anand SS *et al.* *Lancet* 2017;In Press

## Dân số PAD trong COMPASS giống bệnh nhân PAD mạn tính thường gặp và được điều trị chuẩn

---

| Đặc điểm                               | Rivaroxaban<br>2.5 mg bid + aspirin<br>N=2492 | Rivaroxaban<br>5 mg bid<br>N=2474 | Aspirin<br>N=2504 |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Tuổi, năm (trung bình)                 | 68                                            | 68                                | 68                |
| Đang hút thuốc lá                      | <b>27 %</b>                                   | 28 %                              | <b>27 %</b>       |
| Đã cai thuốc lá                        | <b>46 %</b>                                   | 47 %                              | <b>46 %</b>       |
| Đái tháo đường                         | <b>44 %</b>                                   | 44 %                              | <b>44 %</b>       |
| Tăng huyết áp                          | <b>79 %</b>                                   | 78 %                              | <b>81 %</b>       |
| Tăng huyết áp                          | <b>69 %</b>                                   | 69 %                              | <b>68 %</b>       |
| Dùng thuốc hạ lipid                    | <b>84 %</b>                                   | 84 %                              | <b>83 %</b>       |
| Ức chế thụ thể (ARB)/men chuyển (ACEi) | <b>69 %</b>                                   | 71 %                              | <b>70 %</b>       |



Phân nhóm PAD

## Đánh giá về biến cố tim mạch và biến cố chi

---

◆ **Kết cục tim mạch chính là MACE**, được định nghĩa là:

- Tổ hợp gồm tử vong TM, đột quy, hay NMCT

◆ **Kết cục chi chính là MALE**, được định nghĩa là:

- Thiếu máu chi nghiêm trọng dẫn đến can thiệp (tạo hình mạch máu, phẫu thuật bắt cầu, đoạn chi, tiêu huyết khối)
- Cắt cụt cao do nguyên nhân thiếu máu chi.

Anand SS *et al.* ESC 2017, Abs 1157; Available at:

<http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=22247&subSessId=0;>

Anand SS *et al.* *Lancet* 2017;In Press

Phân nhóm PAD

## Tiêu chí an toàn và lợi ích lâm sàng ròng

---

### ◆ **Kết cục an toàn chính:** tiêu chí ISTH cải biên

- Xuất huyết nặng, định nghĩa:
  - Xuất huyết tử vong, hoặc
  - Xuất huyết vào một cơ quan trọng yếu, hoặc
  - Xuất huyết vị trí phẫu thuật khiến phải phẫu thuật lại, hoặc
  - Xuất huyết khiến phải nhập viện

### ◆ **Lợi ích lâm sàng ròng** được định nghĩa:

- MACE
- MALE kể cả cắt cụt chi cao
- Xuất huyết tử vong
- Xuất huyết vào một cơ quan trọng yếu

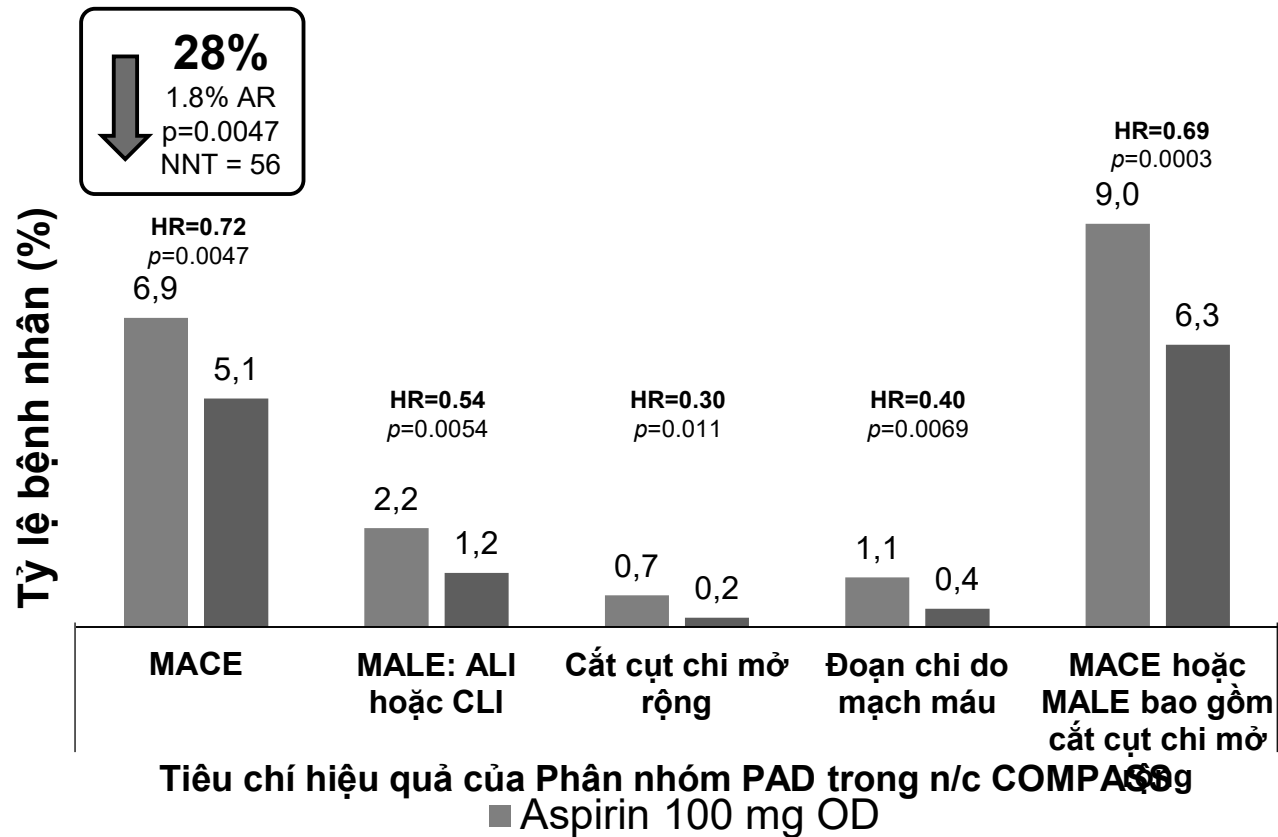
Anand SS *et al.* ESC 2017, Abs 1157; Available at:

<http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=22247&subSessId=0;>

Anand SS *et al.* *Lancet* 2017;In Press

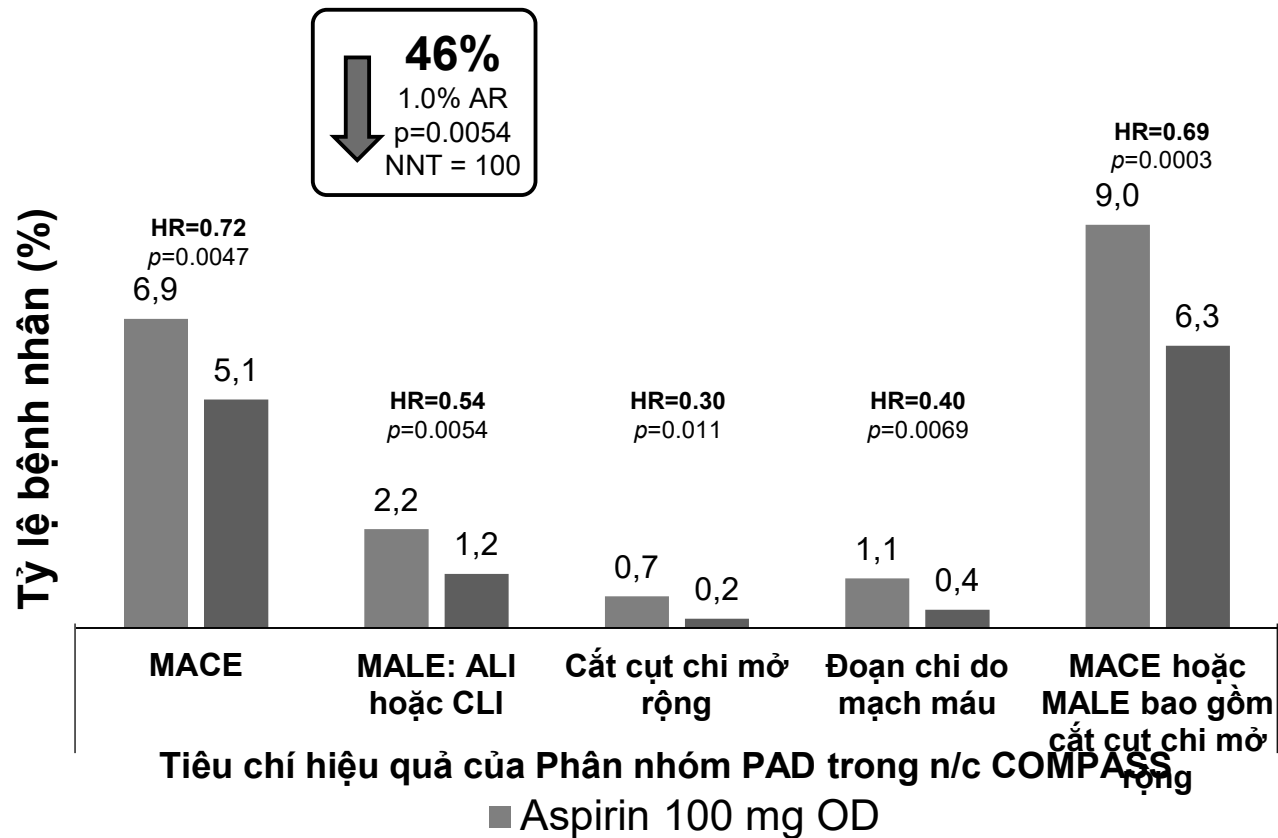
Phân nhóm PAD - Hiệu quả

## Liệu pháp đôi giảm 28% MACE so với Aspirin



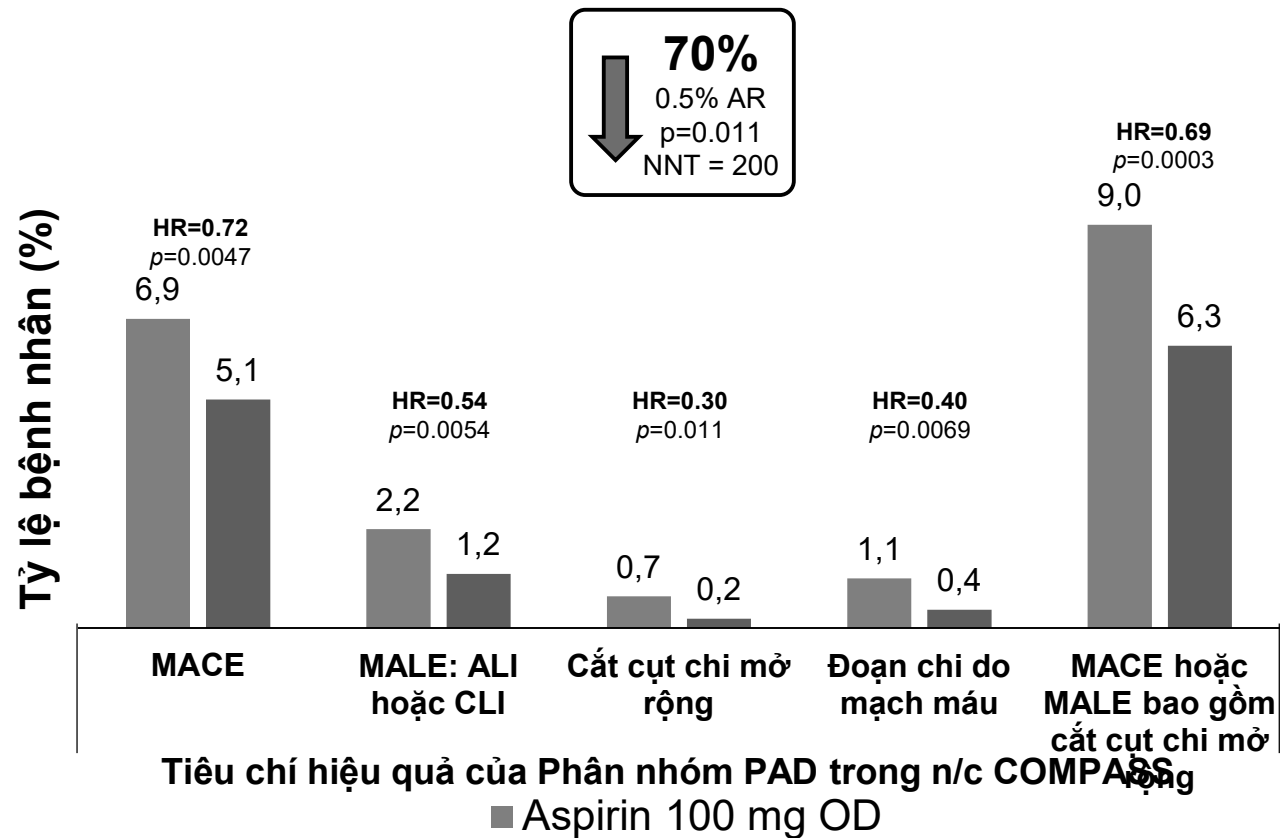
Phân nhóm PAD - Hiệu quả

**Liệu pháp đôi giảm 46% MALE (ALI hoặc CLI) so với Aspirin**



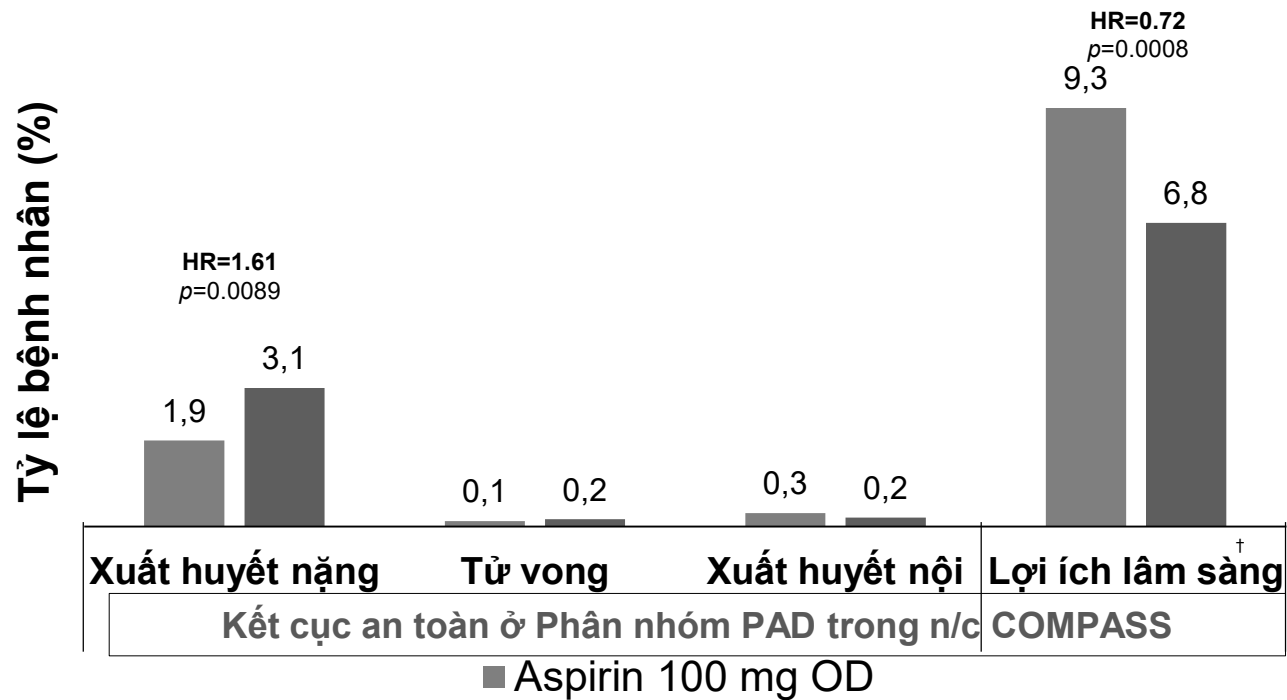
Phân nhóm PAD - Hiệu quả

Liệu pháp đôi giảm 70% cắt cụt chi so với Aspirin



Phân nhóm PAD - Tính an toàn

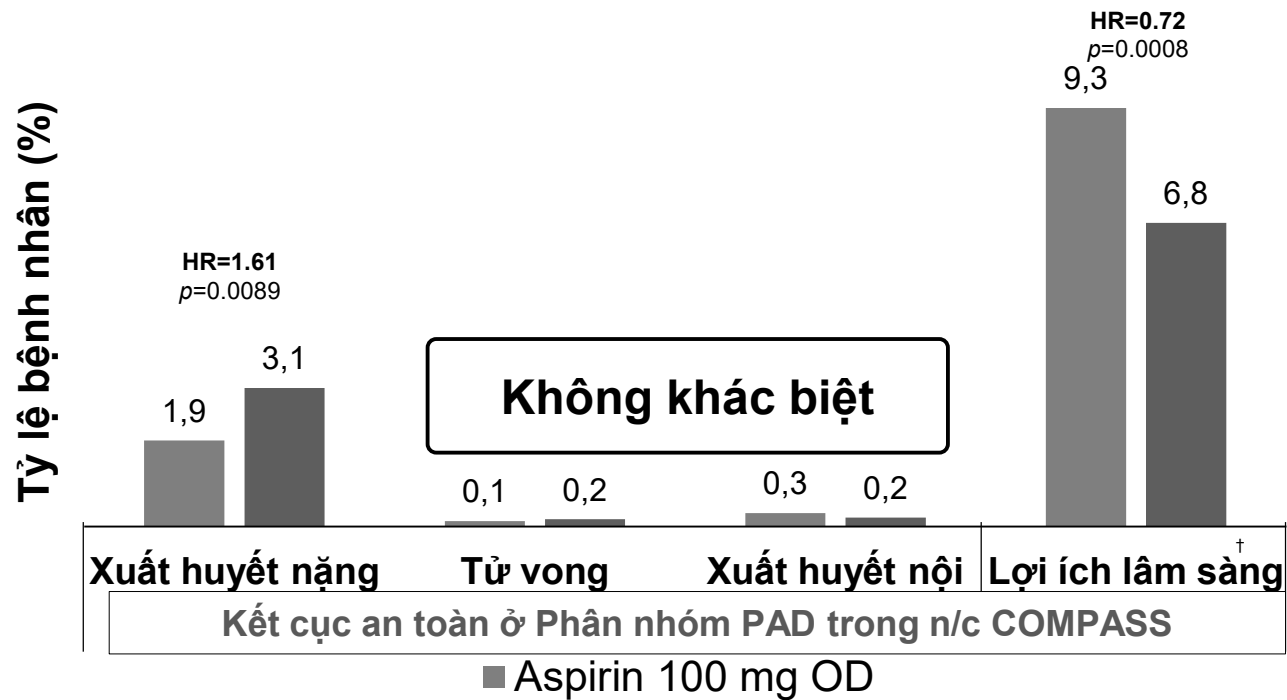
## Tỉ lệ xuất huyết nặng tăng nhưng...



\*Non-fatal symptomatic; <sup>†</sup>Lợi ích lâm sàng ròng: MACE, MALE, cắt cụt chi mở rộng hoặc fatal hoặc critical organ bleeding.  
Anand SS et al. *Lancet* 2018;391;219–229.

Phân nhóm PAD - Tính an toàn

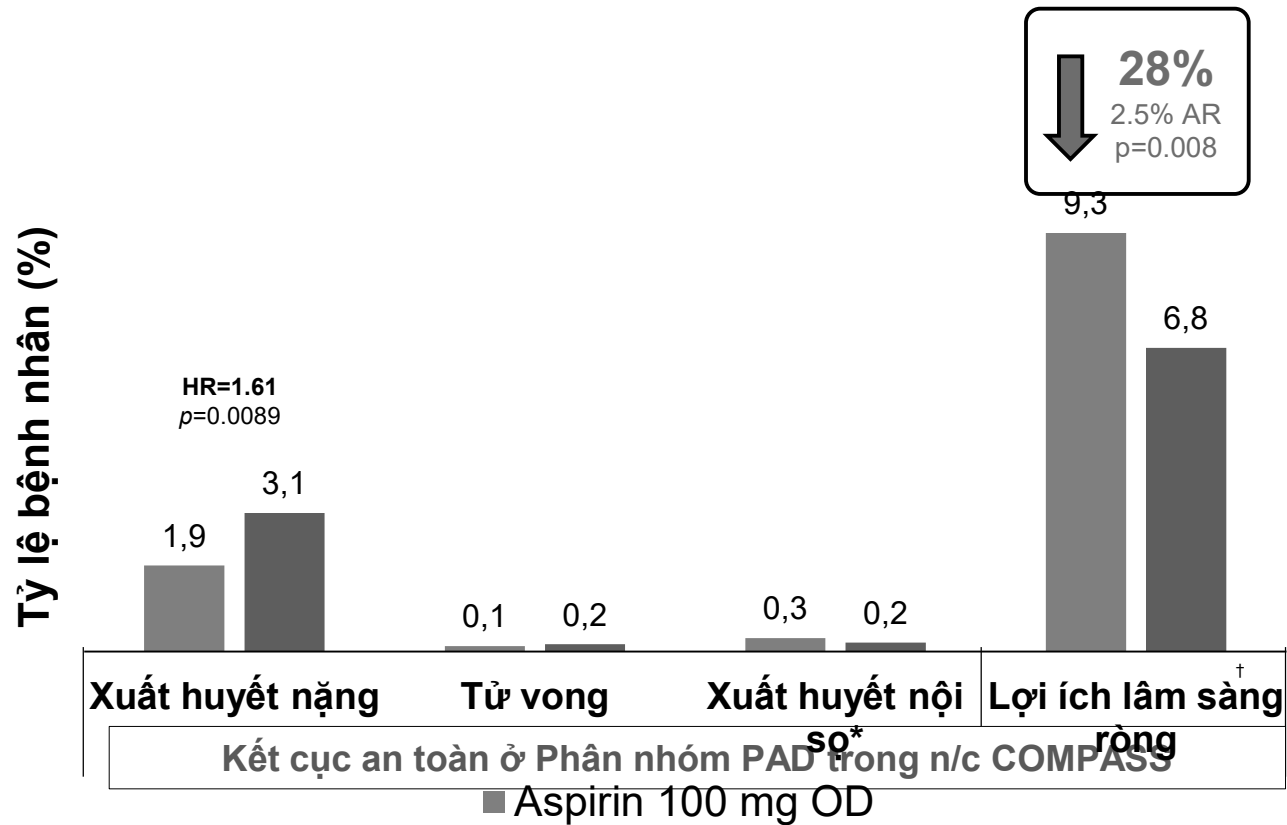
## Tỉ lệ xuất huyết nội sọ, xuất huyết tử vong không tăng



\*Non-fatal symptomatic; <sup>†</sup>Lợi ích lâm sàng ròng: MACE, MALE, cắt cụt chi mở rộng hoặc fatal hoặc critical organ bleeding.  
Anand SS et al. *Lancet* 2018;391;219–229.

Phân nhóm PAD – Lợi ích lâm sàng ròng

Cải thiện 28% (MACE, MALE, đoạn chi, Xuất huyết tử vong & nghiêm trọng)

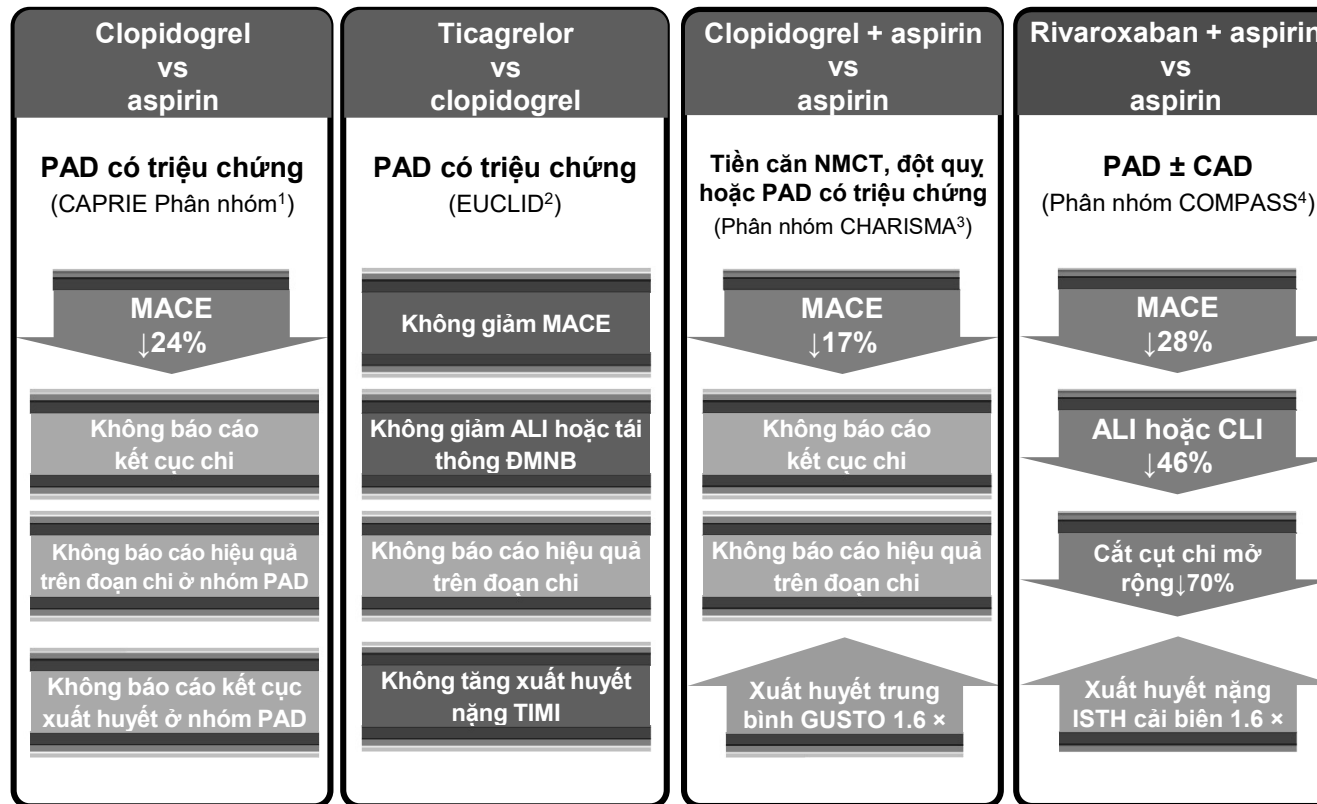


\*Non-fatal symptomatic; †Lợi ích lâm sàng ròng: MACE, MALE, cắt cụt chi mở rộng hoặc fatal hoặc critical organ bleeding.  
Anand SS et al. *Lancet* 2018;391;219–229.



Phân nhóm PAD

## Chỉ Riva+ Aspirin giảm đồng thời MACE, MALE



1. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339; 2. Hiatt WR et al. *N Engl J Med* 2017;376:32–40; 3. Bhatt DL et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988; 4. Anand SS et al. *Lancet* 2018;391:219–229.

Tháng 9 2019

---



European Heart Journal (2019) 00, 1–69  
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



## 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

IIa

### Diagnosis and management of PAD

Low-dose rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. plus aspirin 100 mg o.d. may be considered in patients with DM and symptomatic LEAD

### **Chẩn đoán và điều trị PAD**

Rivaroxaban liều thấp 2.5 mg b.i.d. + aspirin 100 mg o.d. có thể được cân nhắc ở bệnh nhân đái tháo đường và bệnh động mạch chi dưới có triệu chứng

## Nội dung

---

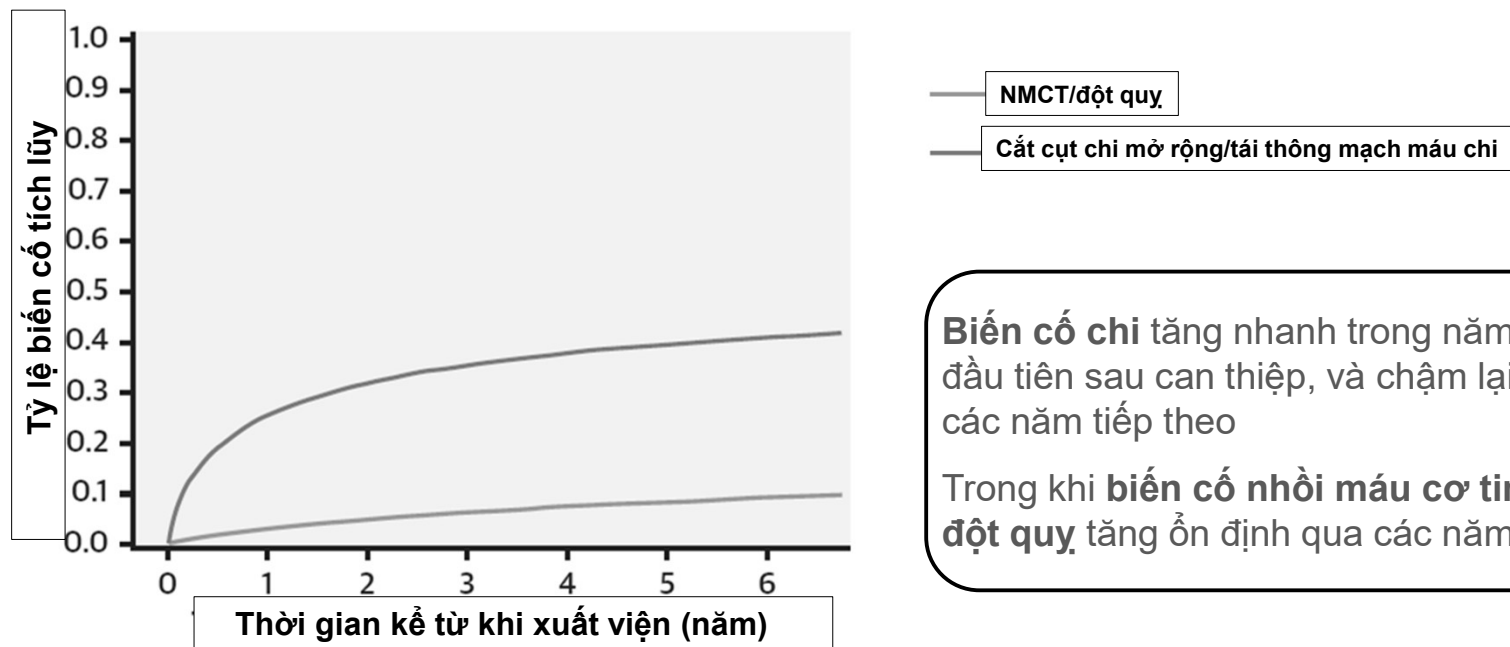
1. Tổng quan: những nguy cơ của bệnh nhân PAD
2. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên không có CLTI
3. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng
4. Tóm tắt

**REACH registry: kết cục sau 2 năm của các Bệnh nhân PAD, phân chia theo tình trạng bệnh thời điểm ban đầu**



# Nguy cơ biến cố chi MALE tăng đáng kể sau khi tái thông động mạch ngoại biên

Premier Healthcare Database: phân tích trên nhóm bệnh nhân từng trải qua tái thông động mạch ngoại biên (N=393,017)



**Biến cố chi** tăng nhanh trong năm đầu tiên sau can thiệp, và chậm lại ở các năm tiếp theo

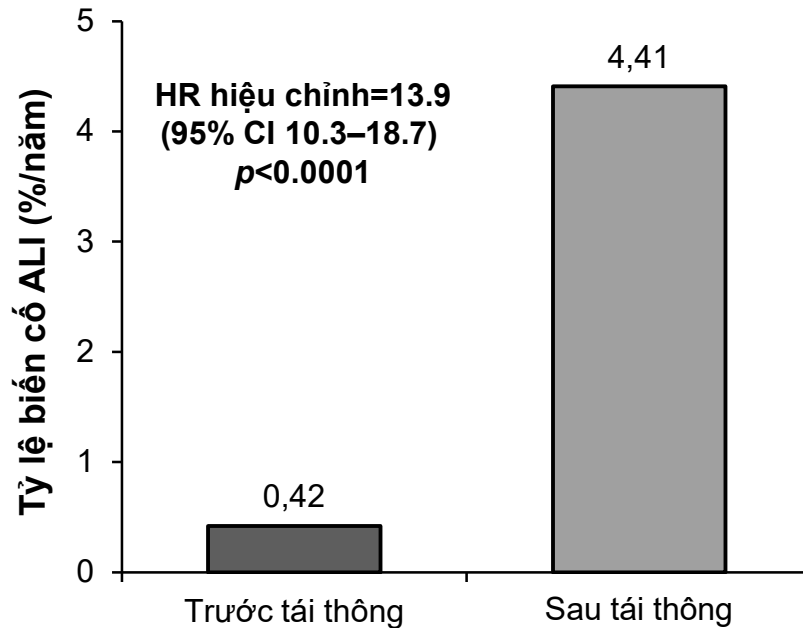
Trong khi **biến cố nhồi máu cơ tim/đột quy** tăng ổn định qua các năm

Theo dõi trung bình 2.7 năm

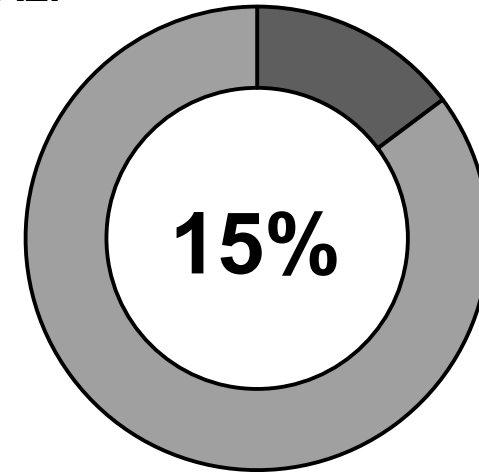
Hess CN et al. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:498–508.

# Thiếu máu chi cấp thường xảy ra sau tái thông

**Nghiên cứu EUCLID: Nguy cơ ALI sau can thiệp LER<sup>1</sup>**



**Nghiên cứu TRA<sup>2</sup>P–TIMI 50 (n=150 events): phân tích kết cục trên BN xảy ra biến cố ALI<sup>2</sup>**



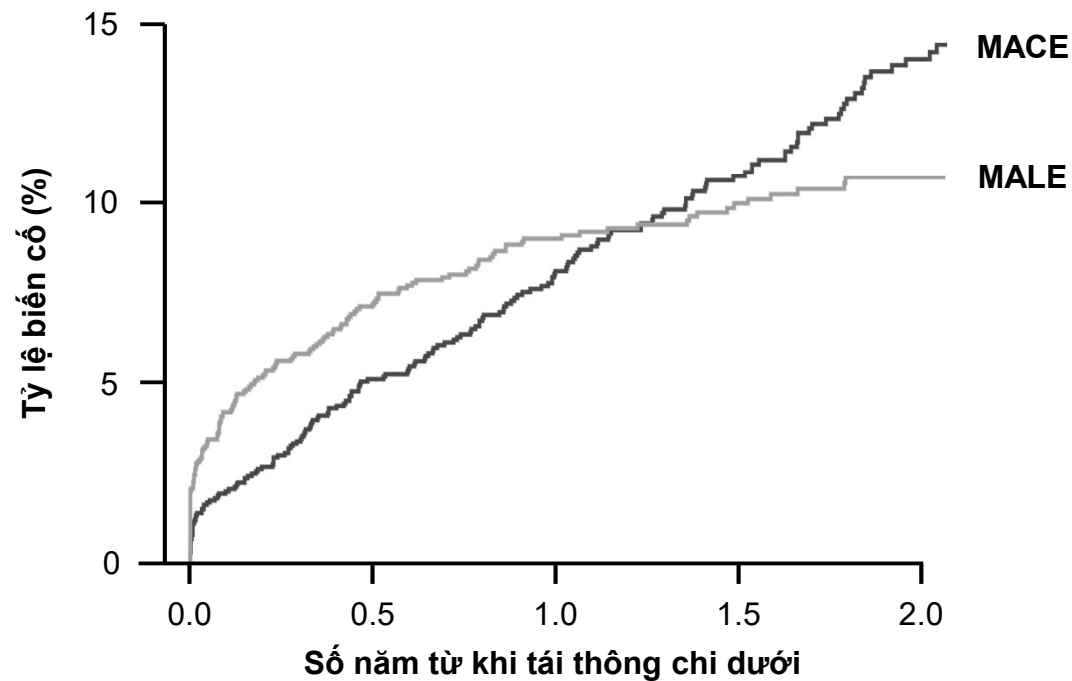
**15% tử vong hoặc không thể về nhà**

Thiếu máu chi cấp, thiếu máu chi cấp; tái thông mạch máu chi dưới

1. Baumgartner I et al. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1563–1572. 2. Bonaca MP et al. *Circulation* 2016;133:997–1005.

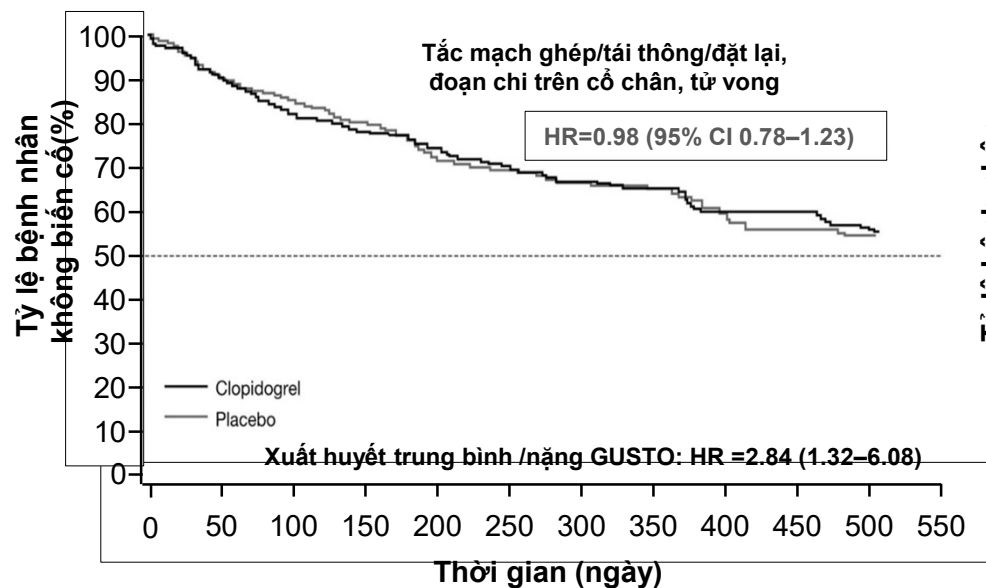
## Nguy cơ tắc mạch cao nhất NGAY sau khi tái thông

Nghiên cứu EUCLID: Thời gian biến cố MACE và MALE sau khi được tái thông trên các BN điều trị với clopidogrel hoặc ticargelol

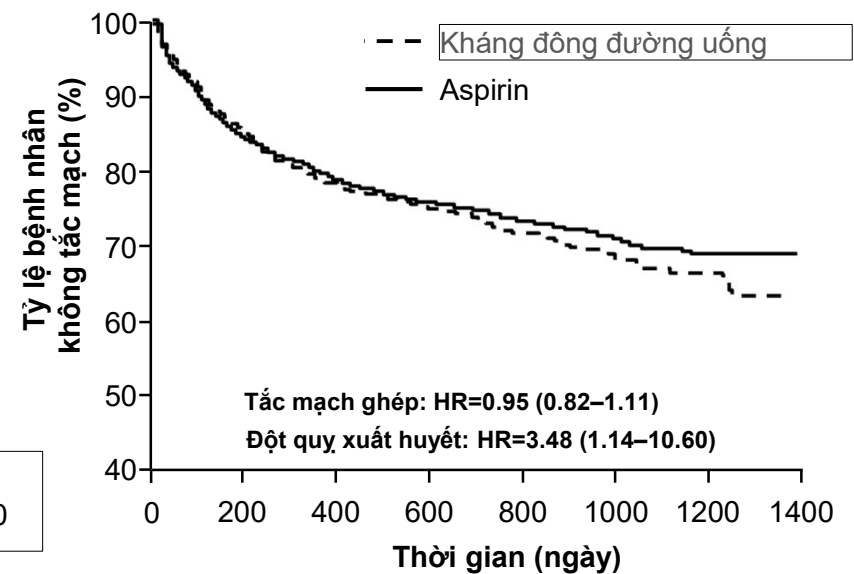


# CHƯA CÓ chiến lược điều trị chống huyết khối cho thấy hiệu quả giảm đồng thời cả biến cố MACE và MALE sau tái thông động mạch ngoại biên

## DAPT với clopidogrel sau phẫu thuật tái thông (CASPAR)<sup>1</sup>



## Kháng đông bằng warfarin sau phẫu thuật tái thông (Dutch BOA)<sup>2</sup>

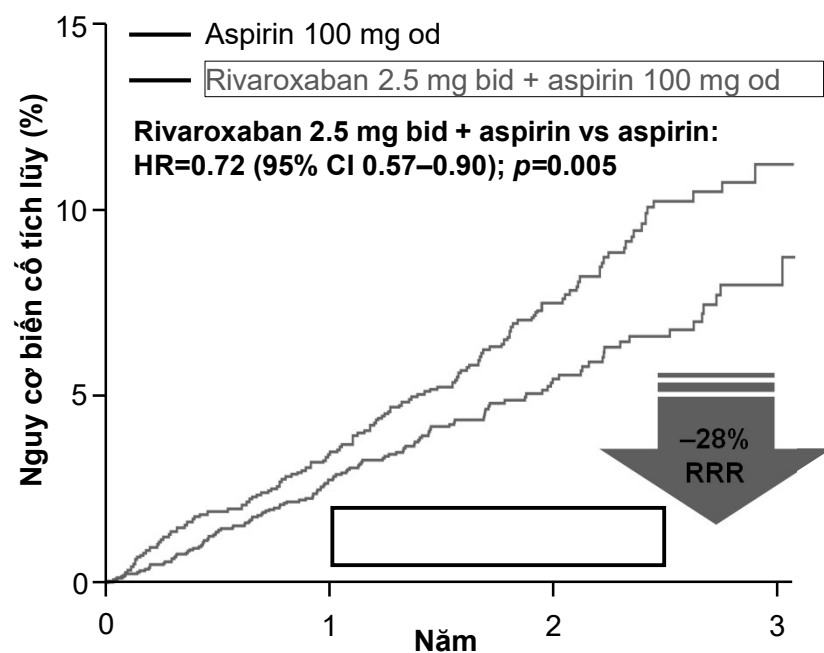


1. Belch JF *et al.* *J Vasc Surg* 2010;52:825–833. 2. Dutch Bypass Oral anticoagulants hoặc Aspirin (BOA) Study Group. *Lancet* 2000;355:346–351.

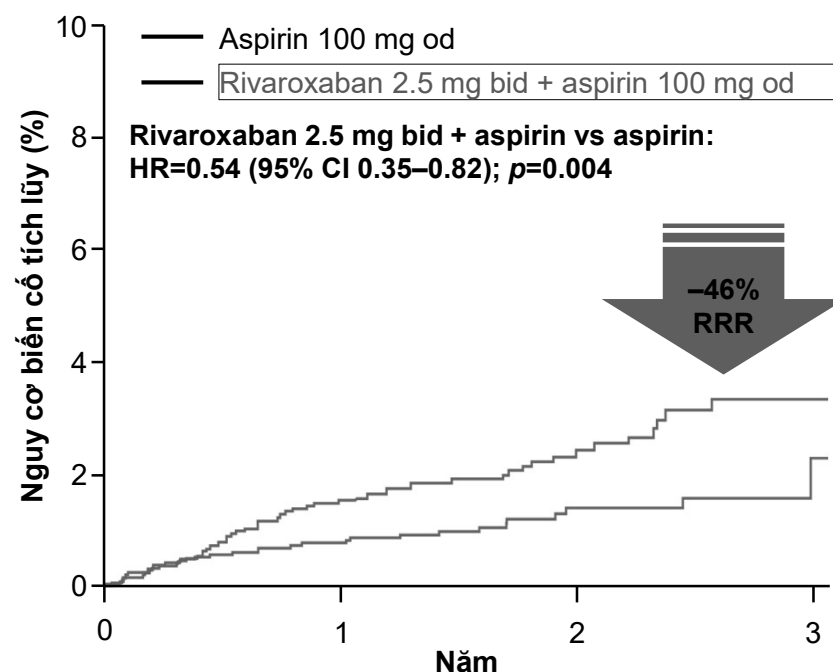


## COMPASS: Rivaroxaban 2.5 mg bid kết hợp aspirin giảm có ý nghĩa thống kê MACE và MALE so với aspirin đơn trị trên bệnh nhân PAD mạn tính

### Đột quỵ/NMCT tử vong TM



### MALE\* bao gồm cắt cụt chi mở rộng



\*Trong n/c COMPASS, định nghĩa gồm ALI hoặc CLI.

Anand SS *et al. Lancet* 2018;391:219–229.

# VOYAGER PAD

## Đặt vấn đề và Mục tiêu

---

### Đặt vấn đề

- ◆ BN PAD trải qua tái thông động mạch ngoại biên có nguy cơ cao gặp các biến chứng về mạch máu, đặc biệt là thiếu máu chi cấp<sup>1,2</sup>
- ◆ Hiện chưa có các bằng chứng nhất quán trong việc nên lựa chọn thuốc kháng huyết khối nào sau khi tái thông động mạch ngoại biên<sup>3</sup>
- ◆ Trên các BN PAD mạn tính, nghiên cứu COMPASS cho thấy phối hợp rivaroxaban và aspirin cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê biến cố tim mạch và biến cố chi, so với aspirin đơn trị

### Mục tiêu

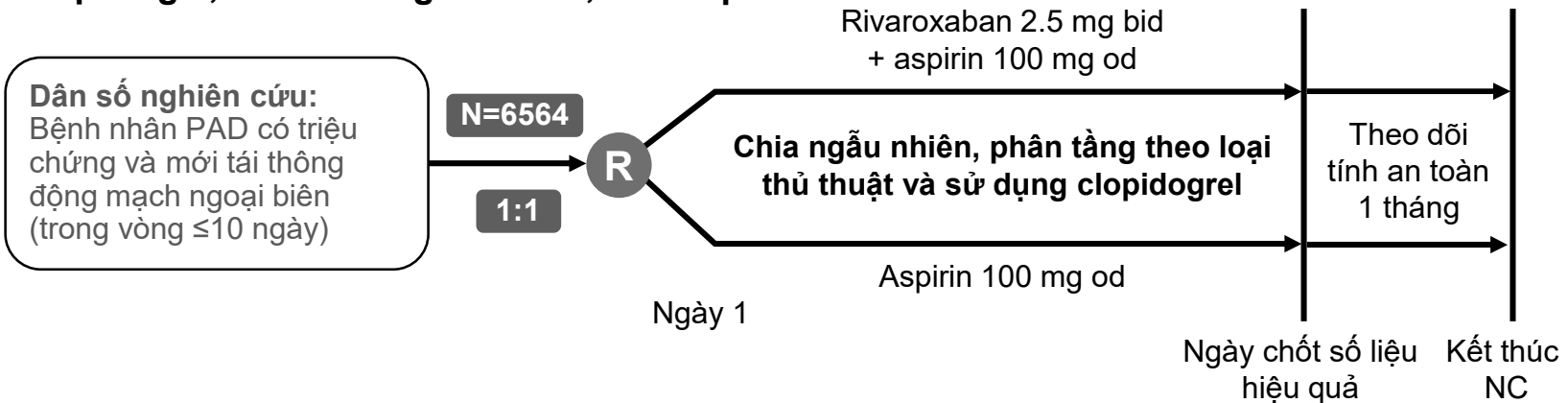
- ◆ Để đánh giá phối hợp rivaroxaban liều thấp và aspirin liệu có giảm nguy cơ thiếu máu chi cấp, đoạn chi, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hay tử vong do tim mạch so với aspirin trên bệnh nhân PAD có triệu chứng và được vừa mới được tái thông động mạch chi dưới<sup>3</sup>
- ◆ Để đánh giá an toàn của rivaroxaban liều thấp phối hợp với aspirin so với aspirin đơn trị<sup>3</sup>

1. Hess CN *et al. J Am Coll Cardiol* 2020;75:498–508. 2. Baumgartner I *et al. J Am Coll Cardiol* 2018;72:1563–1572.  
3. Capell WH *et al. Am Heart J* 2018;199:83–91. 4. Anand SS *et al. Lancet* 2018;391:219–229.

# VOYAGER PAD: Thiết kế nghiên cứu

**Mục tiêu:** Để đánh giá hiệu quả và an toàn của rivaroxaban 2.5mg bid và aspirin so với aspirin đơn trị trong việc giảm các biến chứng tắc mạch trên bệnh nhân PAD được trải qua tái thông động mạch chi dưới

**34 quốc gia, 542 điểm nghiên cứu, 6564 bệnh nhân**



**Thiết kế:** Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, pha III, có đối chứng

**Chỉ định:** PAD có triệu chứng

**Kết thúc:** tháng 12 2019

Mean treatment duration per patient: ~30 months.

Capell WH *et al. Am Heart J* 2018;199:83–91. Bayer 2019. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216) [accessed Dec 2019].

## VOYAGER PAD tuyển chọn các bệnh nhân PAD có triệu chứng đã trải qua tái thông động mạch chi dưới

---

### Tiêu chí tuyển bệnh chính

- ◆ Tuổi  $\geq 50$
- ◆ Chẩn đoán xác định PAD chi dưới tắc nghẽn trung bình đến nặng\*
- ◆ Tái thông dưới cung đùi thành công về kỹ thuật điều trị PAD có triệu chứng trong vòng 10 ngày trước khi phân nhóm ngẫu nhiên

### Tiêu chí loại trừ chính

- ◆ Đã từng tái thông trên chi nghiên cứu trong vòng 10 ngày tính từ lần tái thông điều kiện tuyển bệnh
- ◆ ALI trong vòng 2 tuần trước lần tái thông điều kiện tuyển bệnh
- ◆ Có kế hoạch sử dụng đồng thời thienopyridines cùng aspirin sau tái thông<sup>#</sup>
- ◆ Hội chứng vành cấp khảng định trong vòng 30 ngày
- ◆ Tiền sử ghi nhận xuất huyết nội sọ, đột quỵ, hoặc thiếu máu não thoáng qua

\*Based on clinical, anatomical and haemodynamic evidence; <sup>#</sup>except clopidogrel for up to 6 months after the qualifying revascularization.

Capell WH *et al. Am Heart J* 2018;199:83–91.

# VOYAGER PAD sử dụng tiêu chí hiệu quả bao gồm cả biến cố tim mạch và biến cố chi

---

## Kết cục hiệu quả chính

- ◆ Tổ hợp thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hoặc tử vong tim mạch

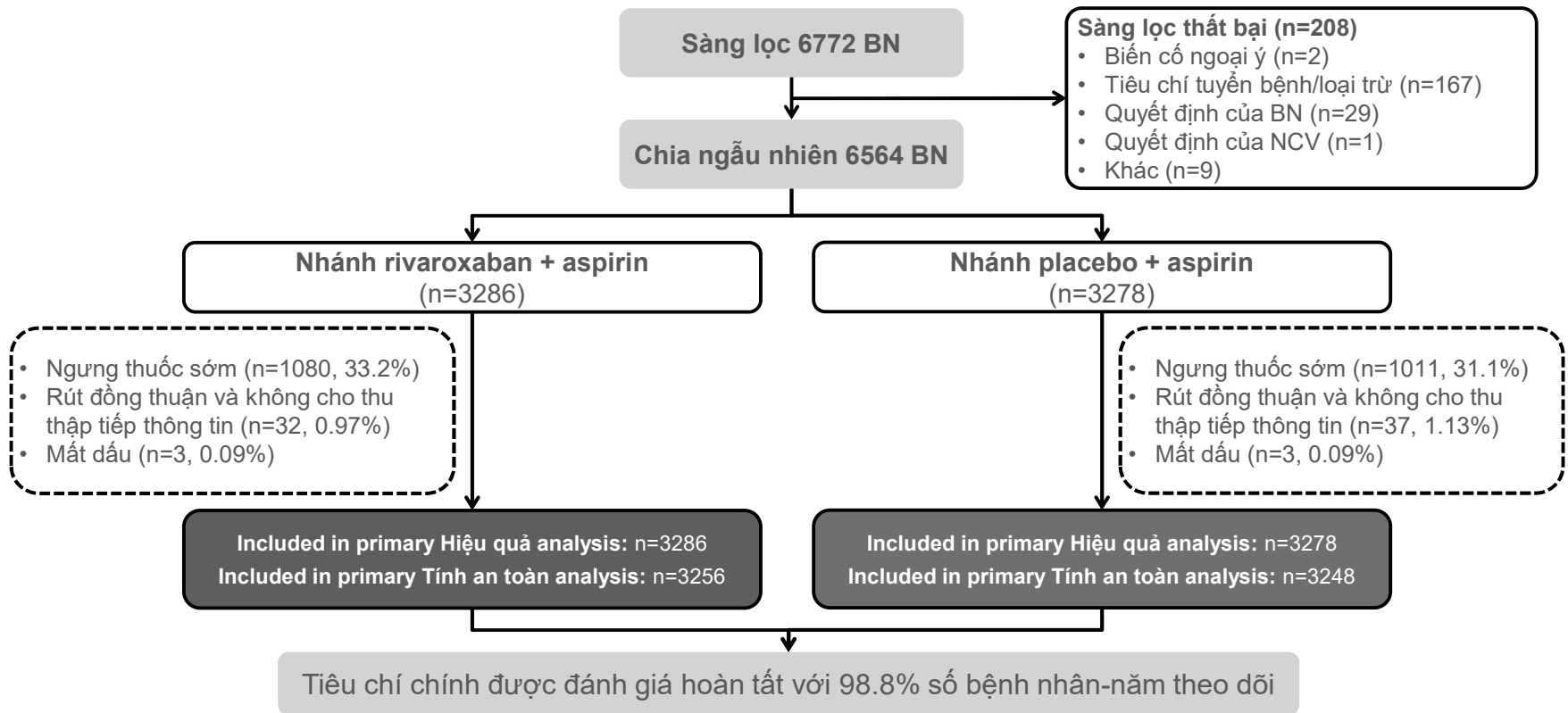
## Kết cục an toàn chính

- ◆ Biến cố xuất huyết nặng (phân loại TIMI)

## Kết cục hiệu quả phụ

- ◆ Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hoặc tử vong do bệnh mạch vành
- ◆ Tái thông mạch máu cấp cứu ở chi nghiên cứu do thiếu máu chi tái phát
- ◆ Nhập viện do biến cố tắc mạch vành hoặc mạch ngoại biên
- ◆ Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hoặc tử vong do mọi nguyên nhân
- ◆ Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ do mọi nguyên nhân hoặc tử vong tim mạch
- ◆ Tử vong do mọi nguyên nhân
- ◆ Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

# Dân số nghiên cứu



## Các đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân tương đồng trong cả hai nhóm nghiên cứu

|                        | Rivaroxaban 2.5 mg bid<br>+ aspirin<br>(n=3286) | Aspirin<br>(n=3278) |
|------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| Tuổi                   | 67.0 (61.0–73.0)                                | 67.0 (61.0–73.0)    |
| Giới nữ, n (%)         | 847 (25.8)                                      | 857 (26.1)          |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 26.0 (23.3–29.1)                                | 26.0 (23.2–29.1)    |
| Chủng tộc, n (%)       |                                                 |                     |
| Da trắng               | 2647 (80.6)                                     | 2656 (81.0)         |
| Châu Á                 | 484 (14.7)                                      | 482 (14.7)          |
| Da đen                 | 84 (2.6)                                        | 71 (2.2)            |
| Khác                   | 71 (2.2)                                        | 69 (2.1)            |

## Các yếu tố nguy cơ và bệnh kèm theo tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu

---

|                                      | Rivaroxaban 2.5 mg bid<br>+ aspirin<br>(n=3286) | Aspirin<br>(n=3278) |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| Tăng huyết áp                        | 2684 (81.7)                                     | 2658 (81.1)         |
| Tăng lipid máu                       | 1971 (60.0)                                     | 1968 (60.0)         |
| Đang hút thuốc lá                    | 1147 (34.9)                                     | 1132 (34.5)         |
| Đái tháo đường                       | 1313 (40.0)                                     | 1316 (40.1)         |
| eGFR <60 ml/phút/1.73 m <sup>2</sup> | 661 (20.1)                                      | 666 (20.3)          |
| CAD có triệu chứng                   | 1052 (32.0)                                     | 1015 (31.0)         |
| Nhồi máu cơ tim                      | 365 (11.1)                                      | 349 (10.6)          |
| Bệnh động mạch cảnh                  | 282 (8.6)                                       | 293 (8.9)           |

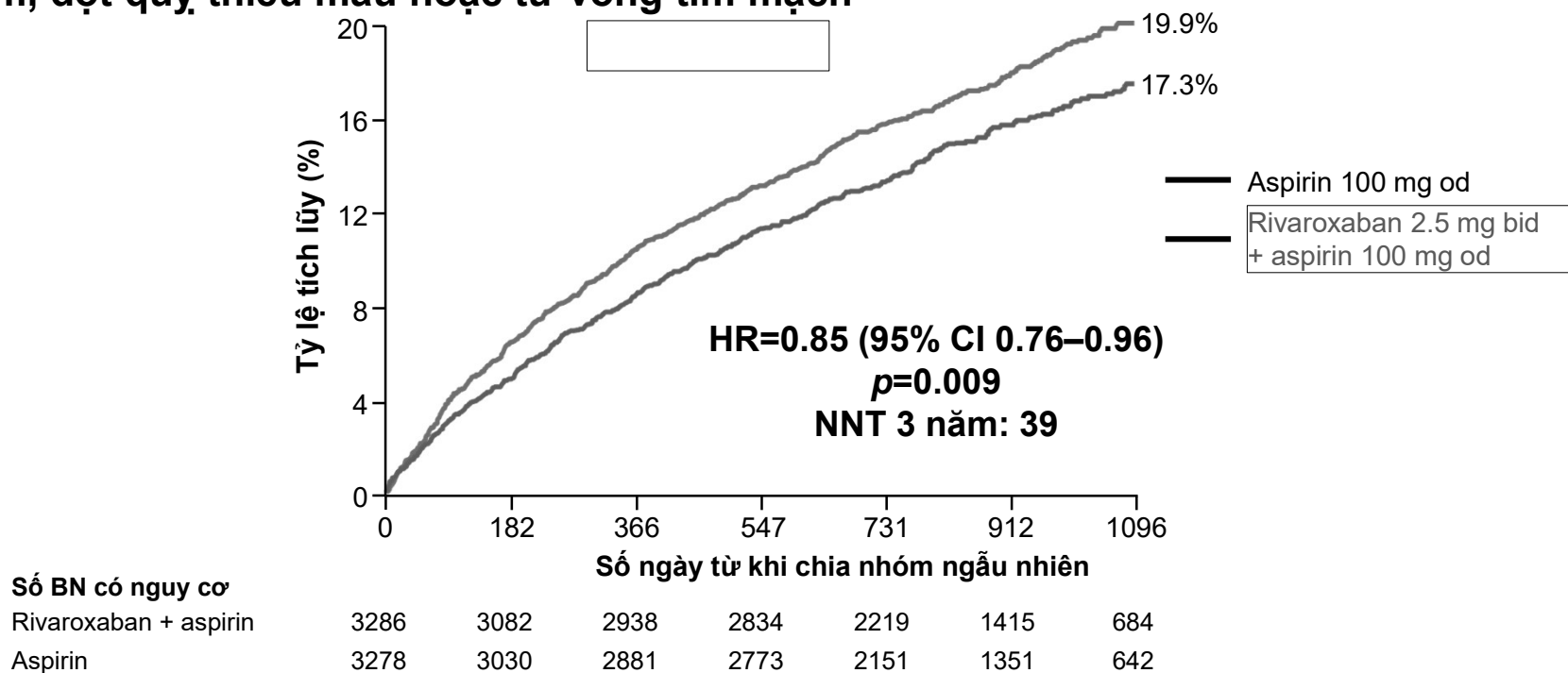


## Các đặc điểm lâm sàng khác tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu

|                                                | Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin (n=3286) | Aspirin (n=3278) |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|
| Tiền căn PAD                                   |                                           |                  |
| ABI                                            | 0.56 (0.42–0.67)                          | 0.56 (0.42–0.67) |
| Tiền căn đoạn chi, n (%)                       | 194 (5.9)                                 | 196 (6.0)        |
| Thủ thuật tái thông, n (%)                     |                                           |                  |
| Nội mạch                                       | 2153 (65.5)                               | 2140 (65.3)      |
| Ngoại khoa                                     | 1133 (34.5)                               | 1138 (34.7)      |
| Thực hiện vì CLIT (thiếu máu chi nghiêm trọng) | 762 (23.2)                                | 771 (23.5)       |
| Thuốc, n (%)                                   |                                           |                  |
| Statin                                         | 2608 (79.4)                               | 2641 (80.6)      |
| Ức chế men chuyển/ức chế thụ thể               | 2096 (63.8)                               | 2063 (62.9)      |
| Clopidogrel                                    | 1658 (50.5)                               | 1655 (50.5)      |

## Rivaroxaban 2.5 mg BID kết hợp aspirin giảm có ý nghĩa thống kê 15% tiêu chí gộp so với aspirin đơn trị

Tỷ lệ tích lũy thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi cao do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hoặc tử vong tim mạch



# Phối hợp rivaroxaban và aspirin giảm 33% thiếu máu chi cấp so với aspirin đơn trị

| Endpoint                                                                                                                 | Rivaroxaban<br>2.5 mg bid + aspirin<br>(N=3286) |                                   | Aspirin<br>(N=3278)        |                                   | HR (95% CI)      | p-value |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------|---------|
|                                                                                                                          | Bệnh nhân có biến cố n (%)                      | Ước lượng K-M<br>3 năm<br>3 years | Bệnh nhân có biến cố n (%) | Ước lượng K-M<br>3 năm<br>3 years |                  |         |
| Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quy thiếu máu hoặc tử vong tim mạch | 508 (15.5)                                      | 17.3                              | 584 (17.8)                 | 19.9                              | 0.85 (0.76–0.96) | 0.009   |
| Biến cố chi cấp                                                                                                          | 155 (4.7)                                       | 5.2                               | 227 (6.9)                  | 7.8                               | 0.67 (0.55–0.82) |         |
| Cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu                                                                              | 103 (3.1)                                       | 3.4                               | 115 (3.5)                  | 3.9                               | 0.89 (0.68–1.16) |         |
| Nhồi máu cơ tim                                                                                                          | 131 (4.0)                                       | 4.6                               | 148 (4.5)                  | 5.2                               | 0.88 (0.70–1.12) |         |
| Đột quy thiếu máu                                                                                                        | 71 (2.2)                                        | 2.7                               | 82 (2.5)                   | 3.0                               | 0.87 (0.63–1.19) |         |
| Tử vong TM                                                                                                               | 199 (6.1)                                       | 7.1                               | 174 (5.3)                  | 6.4                               | 1.14 (0.93–1.40) |         |

Nghiên cứu không thiết kế để đánh giá thống kê các thành phần của tiêu chí chính.

Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2000052.

## Xuất huyết nặng (TIMI): Không khác biệt có ý nghĩa thống kê về biến cố xuất huyết giữa hai nhóm điều trị

| Kết cục                                      | Rivaroxaban<br>2.5 mg bid + aspirin<br>(N=3256) |                                   | Aspirin<br>n/N (%)<br>(N=3248) |                                   | HR (95% CI)      | p-value |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|---------|
|                                              | Bệnh nhân có biến cố, n (%)                     | Ước lượng K-M<br>3 năm<br>3 years | Bệnh nhân có biến cố, n (%)    | Ước lượng K-M<br>3 năm<br>3 years |                  |         |
| Xuất huyết nặng (TIMI)                       | 62 (1.90)                                       | 2.65                              | 44 (1.35)                      | 1.87                              | 1.43 (0.97–2.10) | 0.07    |
| Xuất huyết nội sọ                            | 13 (0.40)                                       | 0.60                              | 17 (0.52)                      | 0.90                              | 0.78 (0.38–1.61) |         |
| Xuất huyết tử vong                           | 6 (0.18)                                        | 0.21                              | 6 (0.18)                       | 0.21                              | 1.02 (0.33–3.15) |         |
| Xuất huyết nội sọ hoặc<br>Xuất huyết tử vong | 17 (0.52)                                       | 0.74                              | 19 (0.58)                      | 0.97                              | 0.91 (0.47–1.76) |         |

# Phối hợp rivaroxaban và aspirin giảm có ý nghĩa thống kê ở 5/7 tiêu chí phụ

| Kết cục                                                                                                                                 | Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin (n=3286) |                     | Aspirin (n=3278)           |                     | HR (95% CI) | HR (95% CI)      | p-value |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|-------------|------------------|---------|
|                                                                                                                                         | Bệnh nhân có biến cố n (%)                | Ước lượng K-M 3 năm | Bệnh nhân có biến cố n (%) | Ước lượng K-M 3 năm |             |                  |         |
| Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu, tử vong do bệnh mạch vành           | 433 (13.2)                                | 14.7                | 528 (16.1)                 | 18.2                |             | 0.80 (0.71–0.91) | <0.001  |
| Tái thông mạch máu cấp cứu ở chi nghiên cứu do thiếu máu chi tái phát                                                                   | 584 (17.8)                                | 20.0                | 655 (20.0)                 | 22.5                |             | 0.88 (0.79–0.99) | 0.03    |
| Nhập viện do biến cố mạch vành hoặc mạch ngoại vi do huyết khối                                                                         | 262 (8.0)                                 | 8.7                 | 356 (10.9)                 | 12.1                |             | 0.72 (0.62–0.85) | <0.001  |
| Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu, tử vong do mọi nguyên nhân          | 614 (18.7)                                | 20.6                | 679 (20.7)                 | 23.2                |             | 0.89 (0.79–0.99) | 0.03    |
| Thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi mở rộng do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ do mọi nguyên nhân, tử vong do mọi nguyên nhân | 514 (15.6)                                | 17.5                | 588 (17.9)                 | 20.1                |             | 0.86 (0.76–0.96) | 0.01    |
| Tử vong do mọi nguyên nhân                                                                                                              | 321 (9.8)                                 | 11.1                | 297 (9.1)                  | 10.9                |             | 1.08 (0.92–1.27) | 0.34    |
| Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch                                                                                                         | 25 (0.8)                                  | 0.8                 | 41 (1.3)                   | 1.7                 |             | 0.61 (0.37–1.00) | –       |

Ủng hộ rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin

Ủng hộ aspirin

\*Exploratory only.

Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2000052

## Tỷ lệ xuất huyết là tương tự theo tiêu chuẩn xuất huyết nặng (TIMI) và xuất huyết nặng (BARC)

| Kết cục                    | Rivaroxaban 2.5 mg<br>bid + aspirin<br>(n=3256) |                           | Aspirin<br>(n=3248)                 |                           | HR (95% CI)         |  | p-value |
|----------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------|--|---------|
|                            | Bệnh<br>nhân có<br>biến cố<br>n (%)             | Ước<br>lượng K-M<br>3 năm | Bệnh<br>nhân có<br>biến cố<br>n (%) | Ước<br>lượng K-M<br>3 năm |                     |  |         |
| Xuất huyết<br>nặng (TIMI)  | 62 (1.90)                                       | 2.65                      | 44 (1.35)                           | 1.87                      | 1.43<br>(0.97–2.10) |  | 0.07    |
| Xuất huyết<br>nặng (BARC)* | 93 (2.86)                                       | 3.86                      | 73 (2.25)                           | 2.92                      | 1.29<br>(0.95–1.76) |  | 0.10    |
| Xuất huyết<br>nặng (ISTH)  | 140 (4.30)                                      | 5.94                      | 100 (3.08)                          | 4.06                      | 1.42<br>(1.10–1.84) |  | 0.007   |

0,1110

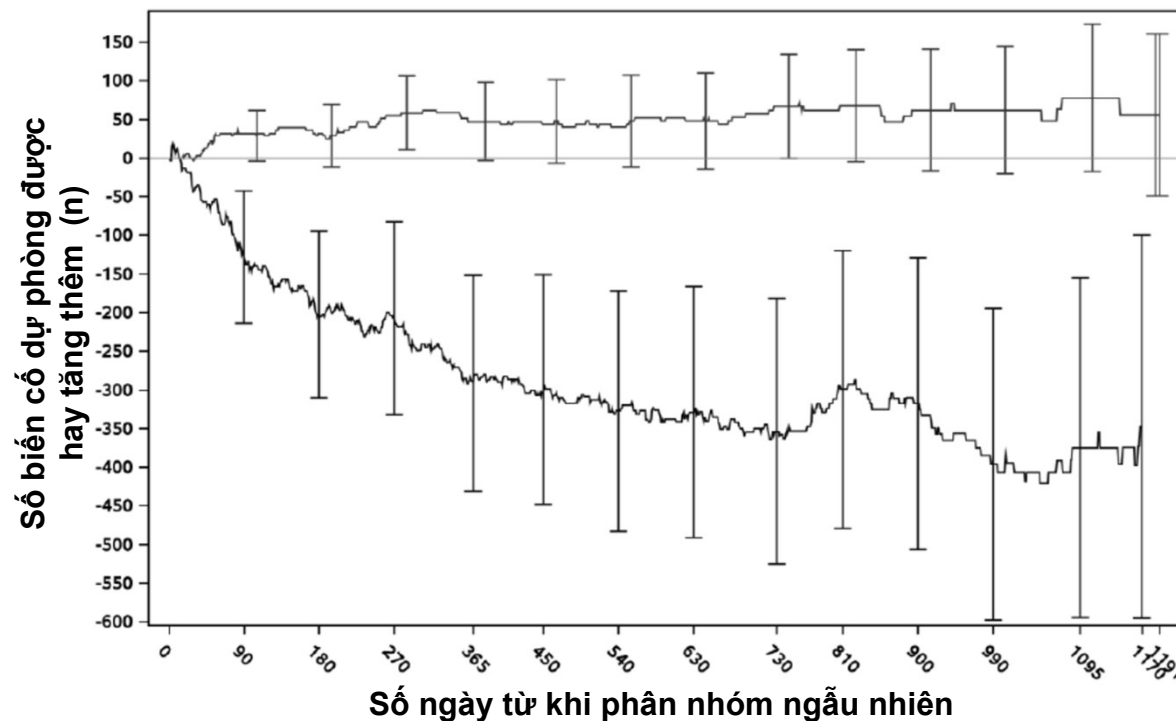
Ủng hộ rivaroxaban  
2.5 mg bid + aspirin

Ủng hộ  
aspirin

\*Grade 3b hoặc higher.

Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2000052.

# VOYAGER PAD cho thấy hiệu quả vượt trội và an toàn của phối hợp rivaroxaban và aspirin so với điều trị chuẩn hiện tại



Xuat huyet nặng TIMI

Tiêu chí chính: tổ hợp thiếu máu chi cấp, cắt cụt chi cao do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hoặc tử vong tim mạch

Đồ thị biểu diễn độ giảm và độ tăng nguy cơ tuyệt đối về các biến cố chính hiệu quả hoặc tính an toàn phòng ngừa được hoặc bị gây ra trên mỗi 1000 bệnh nhân

Bonaca MP *et al.* ACC. Chicago, USA, 28–30 March 2020, Abstract 402-10. Available at <https://cpcclinicalresearch.org/wp-content/uploads/2020/03/CPC-VOYAGER-PAD-Primary-Kết-quả-Slide-Presentation-by-Marc-P.-Bonaca.pdf> [accessed 31 March 2020]

## Nội dung

---

1. Tổng quan: những nguy cơ của bệnh nhân PAD
2. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên ổn định
3. Bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng
4. Tóm tắt



## Tóm tắt

---

- ◆ Ít nhất 1 trong 5 bệnh nhân PAD sau tái thông động mạch chi sẽ gặp biến cố thiếu máu chi cấp, đoạn chi do nguyên nhân mạch máu, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu hay tử vong tim mạch trong vòng 3 năm
- ◆ Phối hợp rivaroxaban 2.5mg bid và aspirin ở bệnh nhân PAD mạn tính
  - ↓ 28% biến cố MACE ở bệnh nhân
  - ↓ 46% biến cố MALE
  - ↓ 70% nguy cơ cắt cụt chi
  - Không tăng tỉ lệ xuất huyết nội sọ, xuất huyết tử vong
- ◆ Phối hợp rivaroxaban 2.5mg bid và aspirin ở bệnh nhân PAD sau tái thông:
  - ↓ 15% biến cố tim mạch và biến cố chi, mà ↓ 33% nguy cơ thiếu máu chi cấp
  - Không tăng biến cố xuất huyết nặng theo tiêu chuẩn TIMI