

Dự phòng tái phát đột quy thiếu máu não

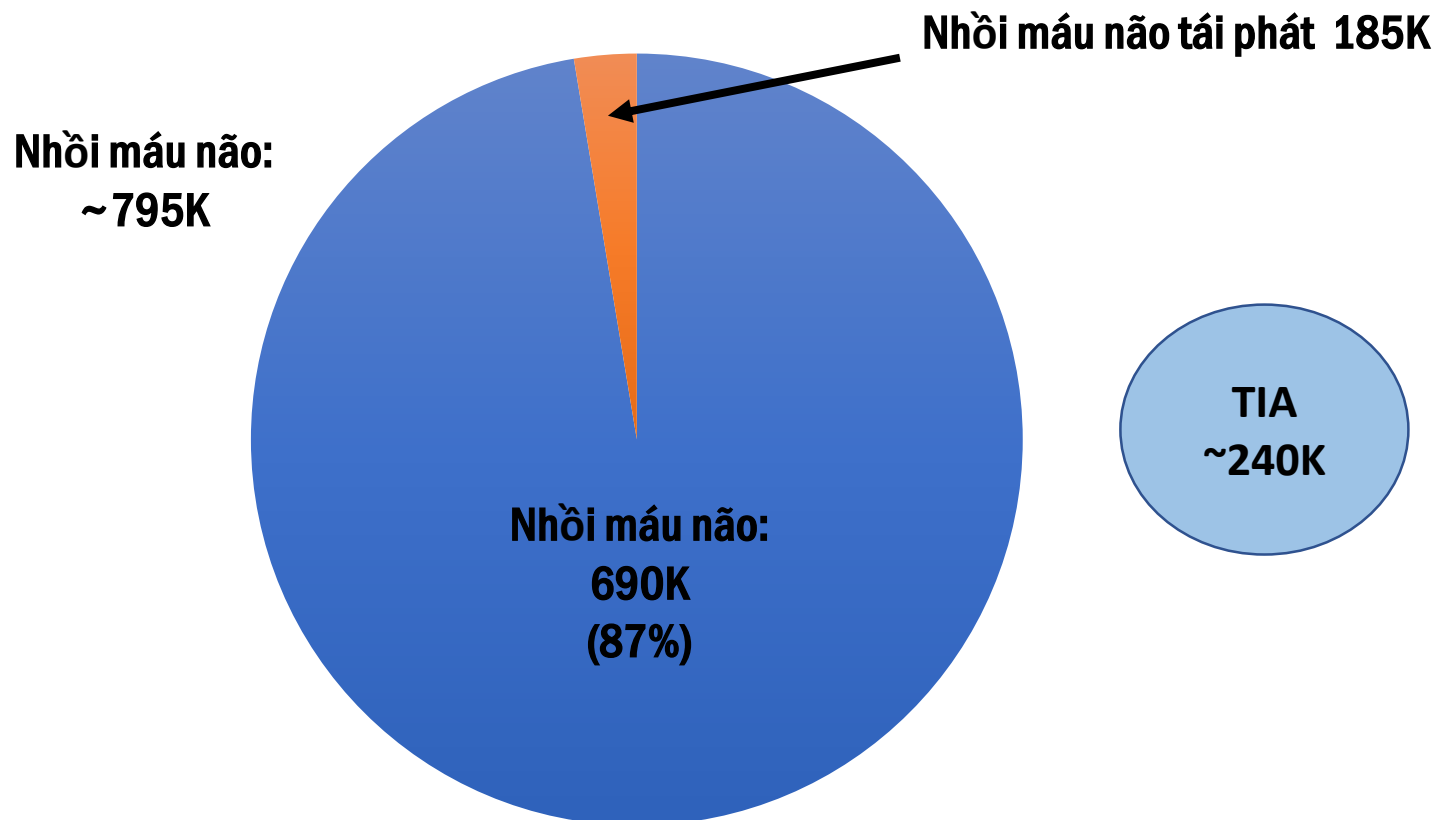
Cập nhật khuyến cáo AHA/ACC 2021

Ths. Bs. Phạm Thị Thanh Thảo

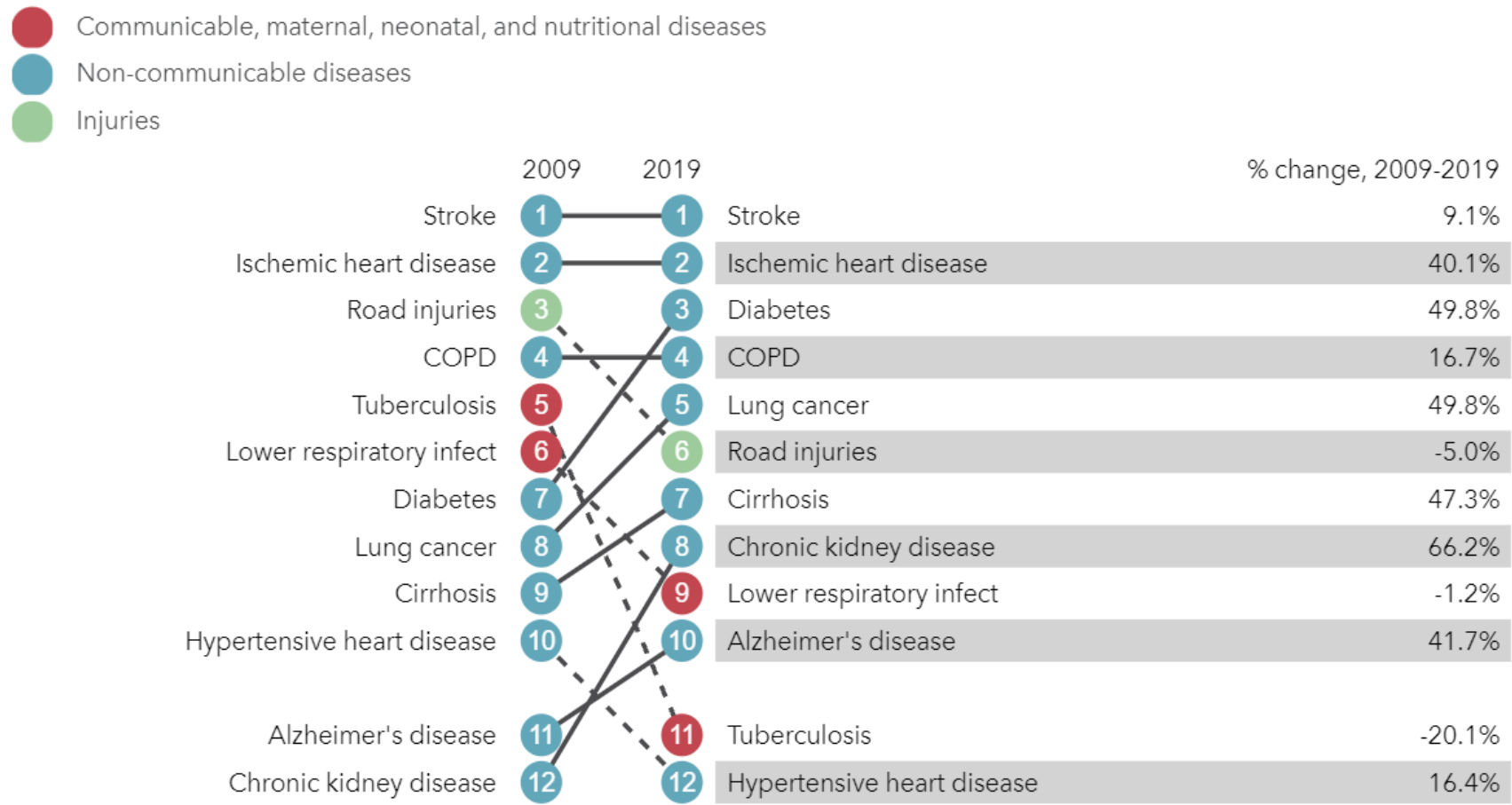
Tình hình nhồi máu não trên thế giới

Tỷ lệ nhồi máu não và TIA hằng năm

- Trên thế giới, tai biến mạch máu não tiếp tục là nguyên nhân đứng thứ hai gây tử vong, nguyên nhân thứ ba gây tử vong và tàn tật



Đột quỵ vẫn tiếp tục là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Việt Nam



Tái phát đột quy sau đột quy lần đầu

- 25% BN sau đột quy hoặc TIA sẽ bị tái phát đột quy, chủ yếu trong năm đầu (16%)¹
- Tỷ lệ này cao gấp 15 lần so với người cùng tuổi và giới trong cộng đồng
- Tần suất tử vong sau đột quy tái phát cao hơn sau đột quy lần đầu (41% so với 22%) ²

1-Lloyd-Jones D, et al; A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119:480–486.

2. Hardie K,. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke. 2004;35:731–735.



American
Heart
Association.

Nội dung

1

- **Dự phòng các yếu tố nguy cơ**
- 1. Tăng huyết áp
- 2. Rối loạn lipid máu
- 3. Đái tháo đường

2

- **Thuốc chống huyết khối**
- 1. Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu
- 2. Thuốc chống đông

DỰ PHÒNG NHỒI MÁU NÃO: CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

2016 Global Burden of Disease estimates for stroke burden (as measured by DALYs) attributable to risk factors*



Metabolic risks
(high systolic blood pressure (SBP), high body-mass index (BMI), high fasting plasma glucose (FPG), high total cholesterol, and low glomerular filtration rate) account for
72.1%
(66.4-77.3)
of stroke burden.



Behavioural factors
(smoking, poor diet, and low physical activity) account for
66.3%
(59.3 to 73.1)
of stroke burden, and environmental risks
(air pollution and lead exposure)
28.1%
(25.3 to 30.9).



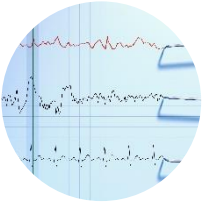
Globally, high systolic blood pressure is the
largest single
risk for stroke
57.3%
(49.8-64.4)



All risk factors combined account for
88.8%
(86.5-90.9)
of the global stroke burden

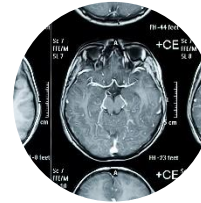


DỰ PHÒNG CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ: Xét nghiệm cơ bản



ECG

- Rung nhĩ/ cuồng nhĩ
- Phát hiện rối loạn nhịp khác
- NMCT



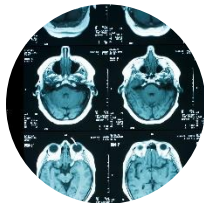
Đánh giá mạch nội sọ



Các thiết bị khác để theo dõi nhịp tim

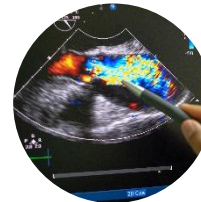


Xét nghiệm máu



CT hoặc MRI sọ não

- Chẩn đoán xác định
- Kiểm tra lại sau tiêu huyết khối



Siêu âm tim



Chẩn đoán hình ảnh đánh giá mạch cảnh

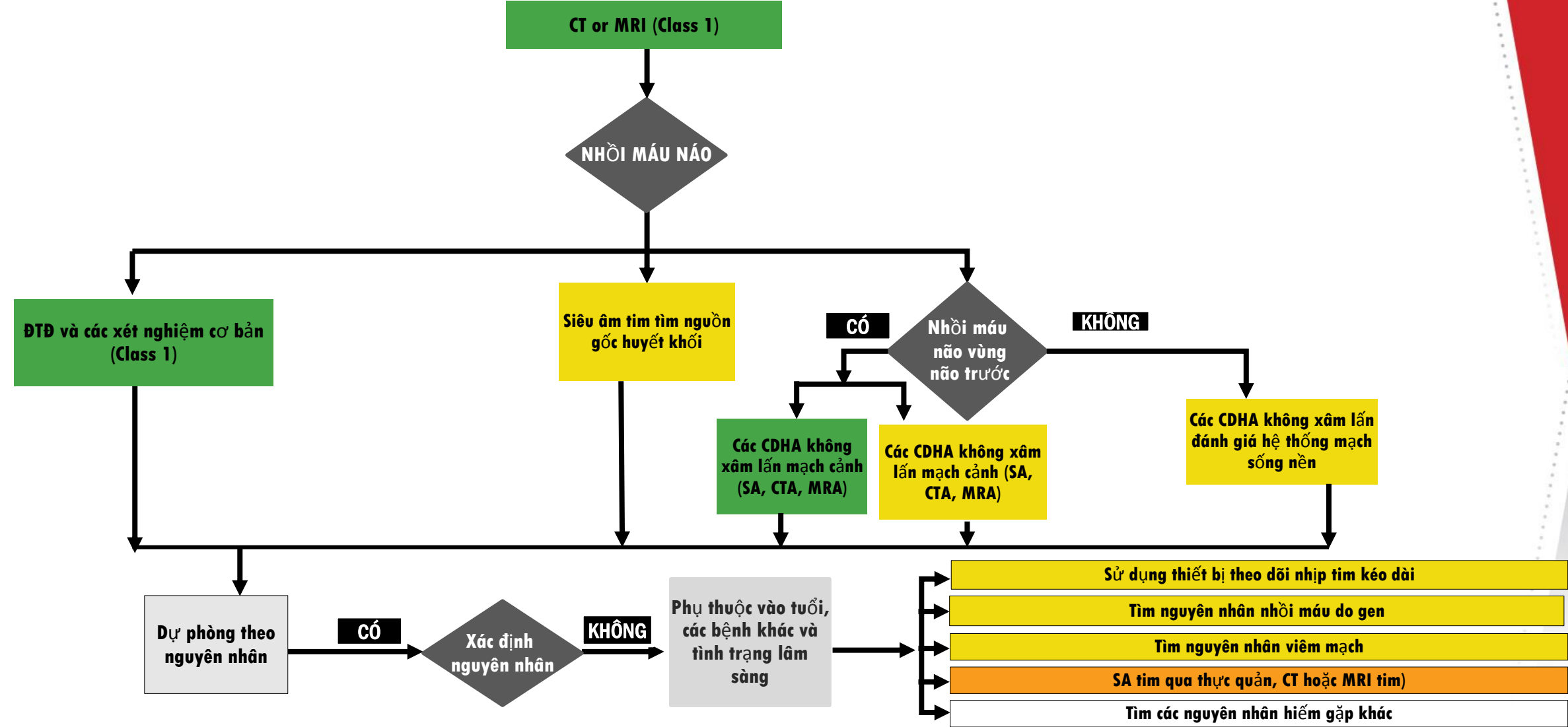
- Bao gồm siêu âm, CTA, MRA mạch cảnh

Abbreviations: CT, indicates computed tomography; ; CTA, computerized tomography angio graphy; MRA, magnetic resonance angiography; MRI, magnetic resonance imaging; and TEE, transesophageal echocardiography.



American
Heart
Association.

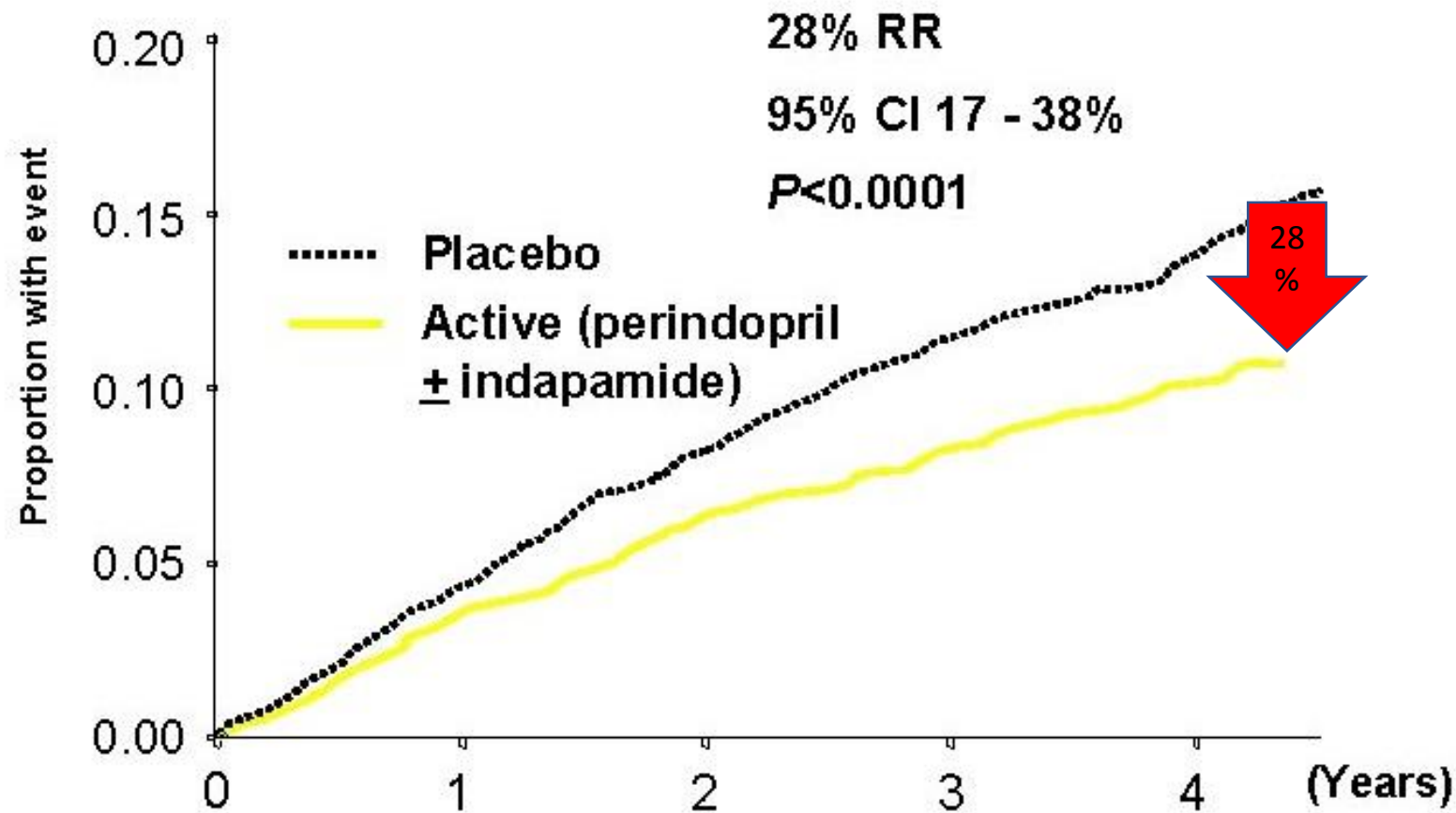
Sơ đồ đánh giá bệnh nhân nhồi máu não để tối ưu dự phòng tái phát



DỰ PHÒNG CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ:

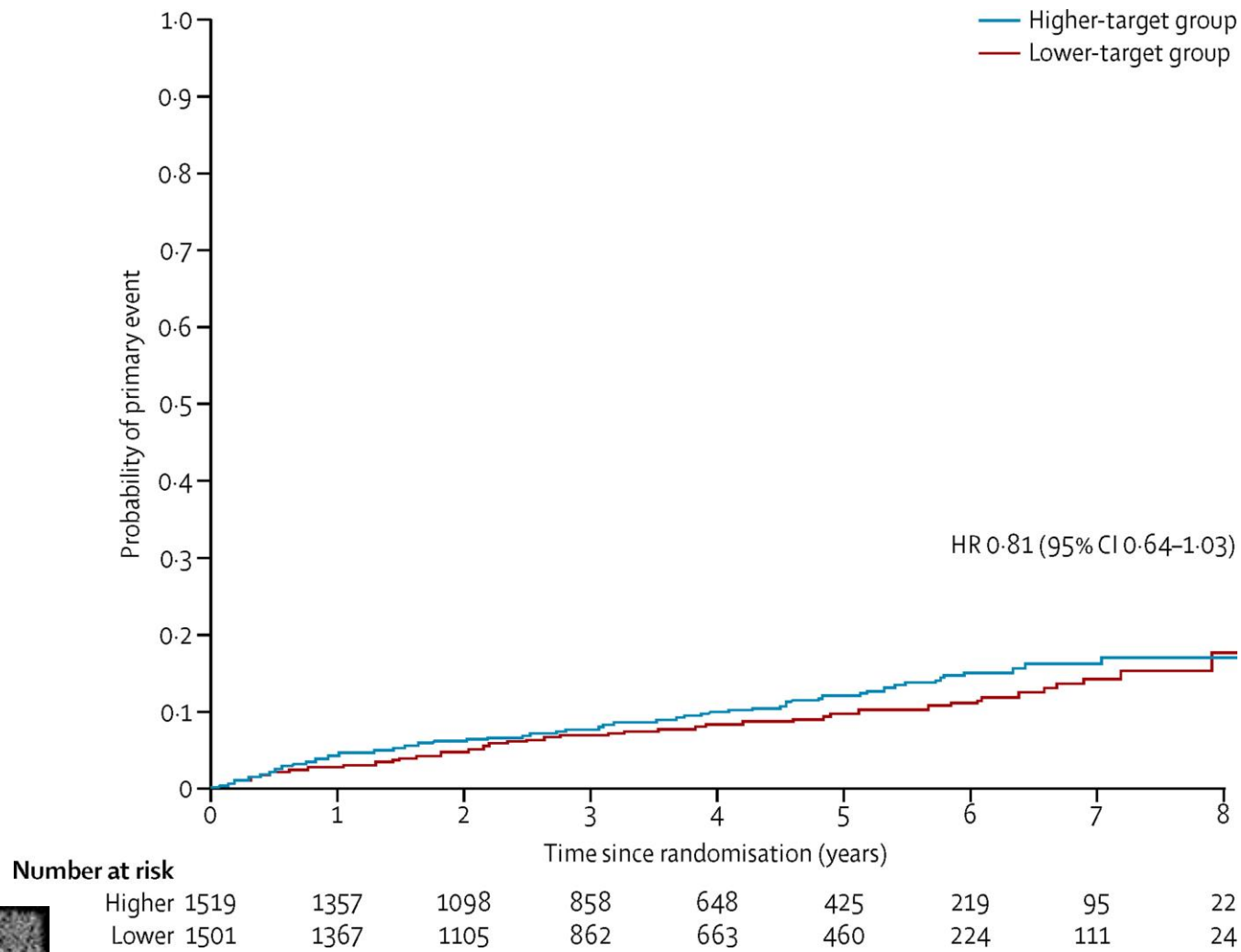
Kiểm soát huyết áp

PROGRESS: Perindopril protection against recurrent stroke study



PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 1033-41

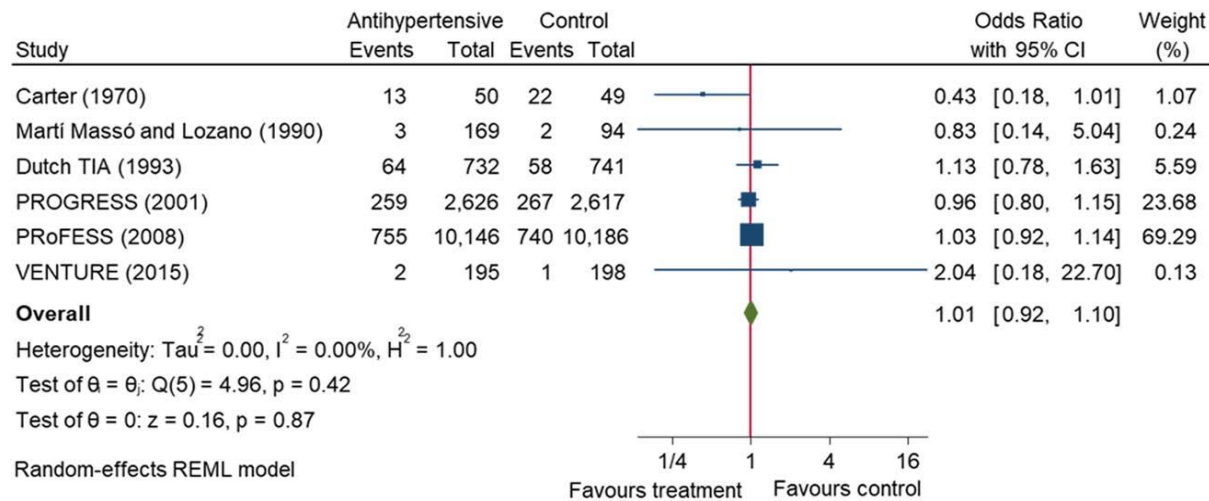
Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomized trial



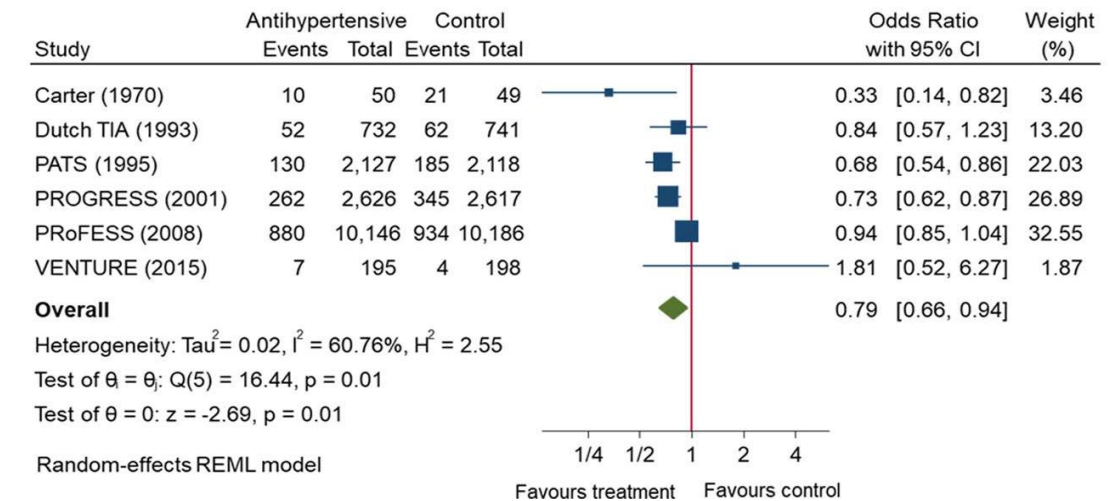
LIVE
FIERCE

Antihypertensive Drugs for Secondary Prevention After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis

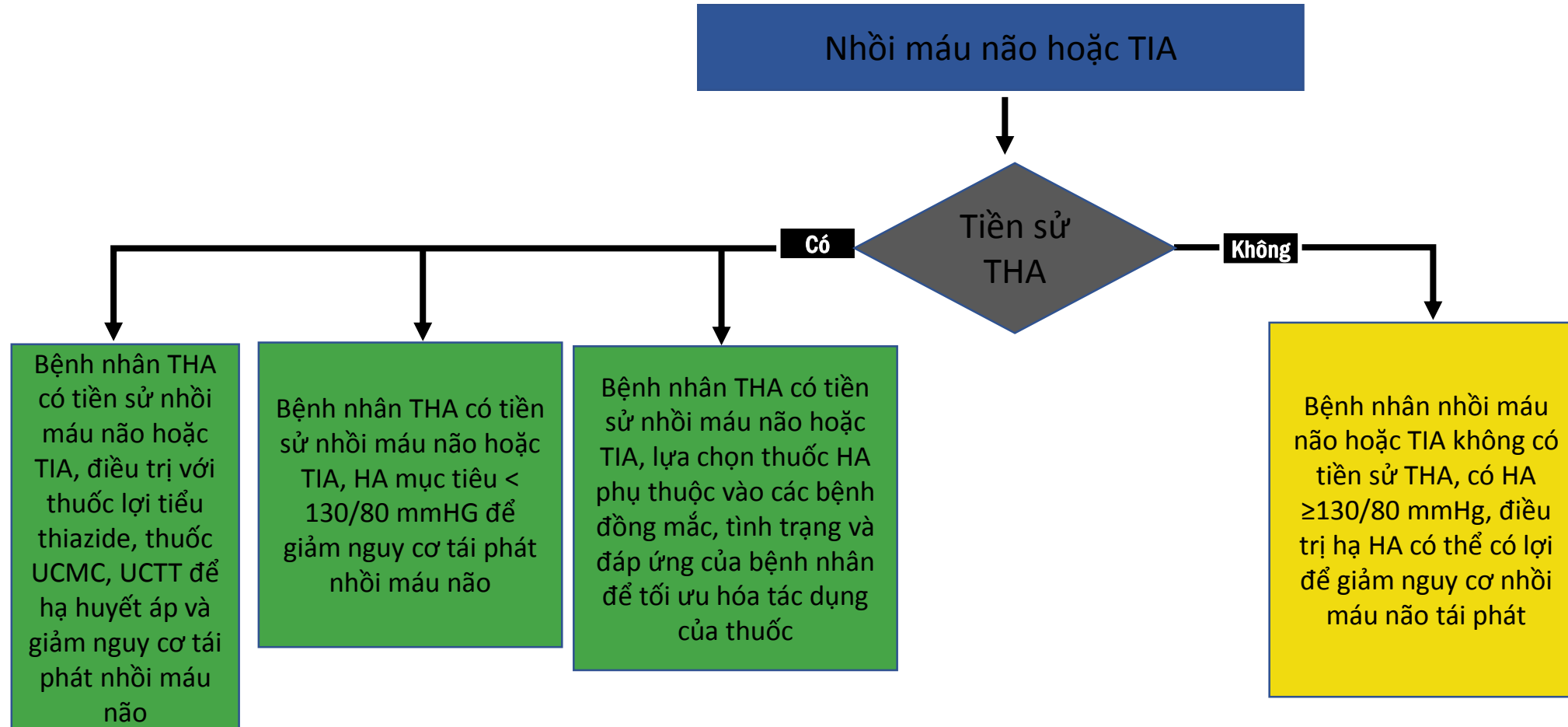
A All-cause mortality



B All strokes



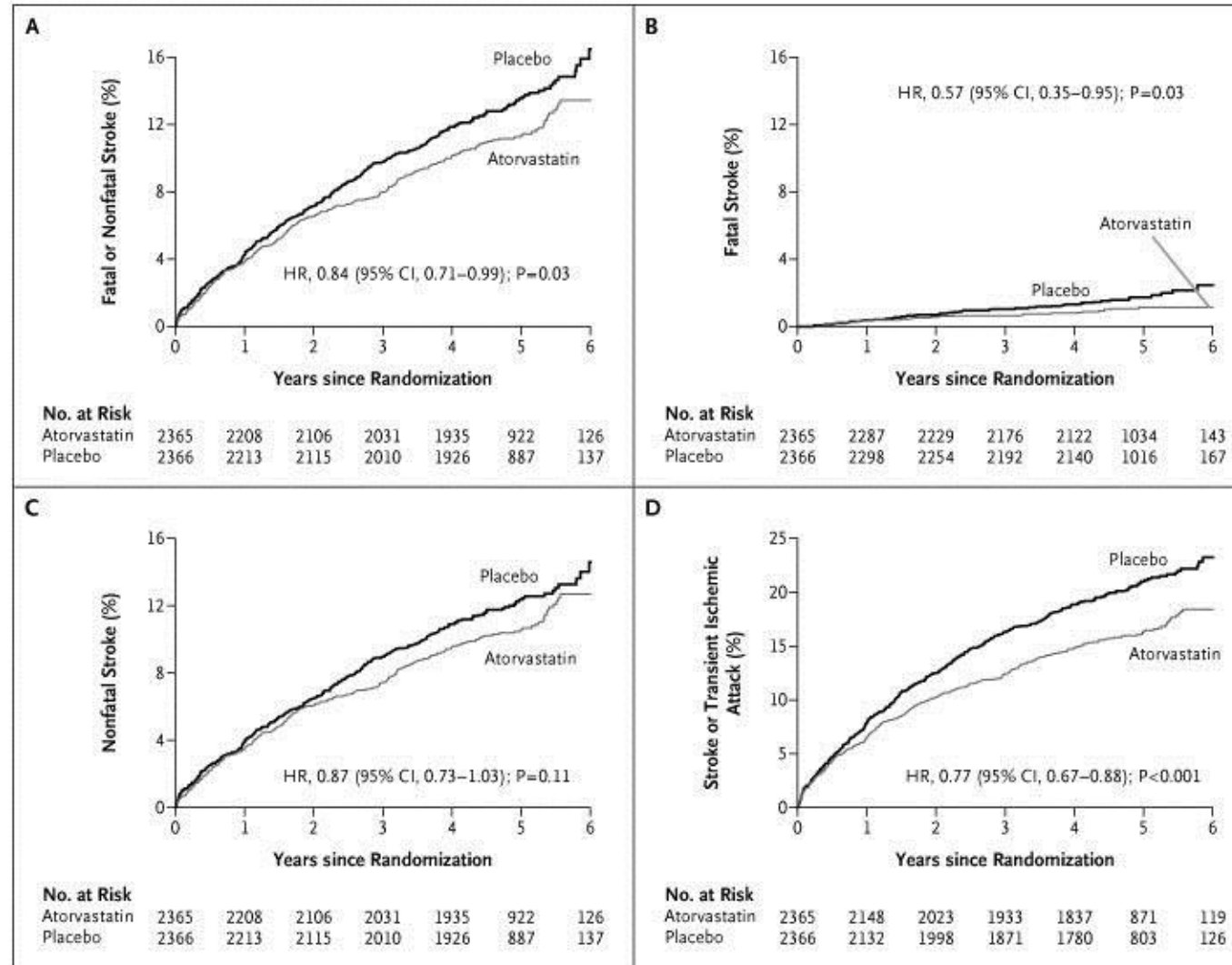
Kiểm soát các yếu tố nguy cơ: Tăng huyết áp



Abbreviations: BP indicates blood pressure; ICH; intracranial hemorrhage; mm/Hg; millimeters of mercury; and TIA, transient ischemic attack.

DỰ PHÒNG CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ: Kiểm soát rối loạn lipid máu

SPARCL trial: Vai trò của statin liều cao



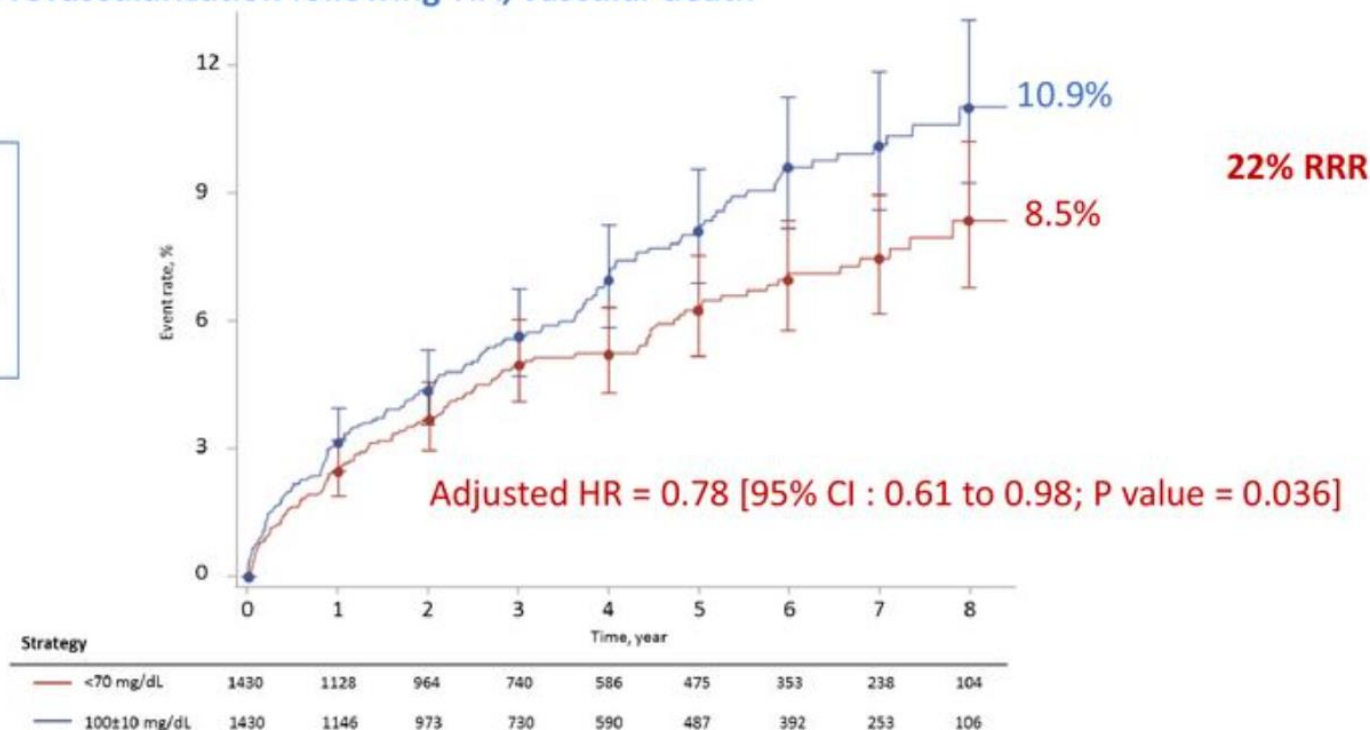
Lợi ích của đích LDL-C < 70mg/dL sau nhồi máu não do xơ vữa: Kết quả từ nghiên cứu TST

PRIMARY OUTCOME

Ischemic stroke or undetermined stroke, myocardial infarction, urgent coronary revascularization following unstable angina, urgent carotid revascularization following TIA, vascular death

PRE SPECIFIED COVARIATES ADJUSTMENTS

- . Age
- . Sex
- . Entry event (ischemic stroke vs. TIA)
- . Time from symptom onset to randomization
- . Geographical region (France vs Korea) (SPARCL trial adjustment)



Non adjusted HR = 0.77 [95% CI; 0.61-0.97; P value = 0.029]



American
Heart
Association.

Kiểm soát các yếu tố nguy cơ: Rối loạn mỡ máu

COR	RECOMMENDATIONS	
1	Với bệnh nhân có tiền sử nhồi máu não, không rõ bệnh mạch vành, không do nguyên nhân huyết khối từ tim, LDL-C > 100 mg/dL, atorvastatin 80 mg được chỉ định để làm giảm nguy cơ tái phát	
1	Bệnh nhân có tiền sử nhồi máu não hoặc tai biến mạch máu não thoáng qua kèm theo có bệnh mạch xơ vữa (mạch nội sọ, mạch cảnh, mạch chủ hoặc mạch vành), giảm nồng độ lipid máu bằng statin có thể kèm theo ezetimibe, nếu cần để đạt được LDL-C < 70mg/dL để giảm các nguy cơ mạch máu	
2a	Bệnh nhân nhồi máu não có nguy cơ rất cao đã dùng statin và ezetimibe liều tối đa có thể dung nạp, và chưa đạt được LDL-C < 70 mg/dL, cần phối hợp thêm thuốc ức chế PCSK9	
1	Theo dõi	Bệnh nhân nhồi máu não hoặc tai biến mạch máu não có rối loạn lipid máu đang được điều trị, cần đánh giá lại lipid máu lúc đói, và thời gian thích hợp là từ 4-12 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc khi chỉnh liều, và mỗi 3-12 tháng sau đó



Nhồi máu não nguy cơ rất cao

Nguy cơ rất cao

Các bệnh tim mạch do xơ vữa

Hội chứng vành cấp gần đây (trong vòng 12 tháng)

Tiền sử nhồi máu cơ tim

Triệu chứng PAD (tiền sử đau cách hồi với ABI <0,85 hoặc tiền sử can thiệp hoặc cắt cụt)

Tình trạng nguy cơ cao

Tuổi ≥ 65

Tăng mỡ máu gia đình

Tiền sử CABG hoặc PCI

Đái tháo đường

Tăng huyết áp

Bệnh thận mạn (eGFR 15 – 59 mL/phút/1,73 m²)

Đang hút thuốc lá

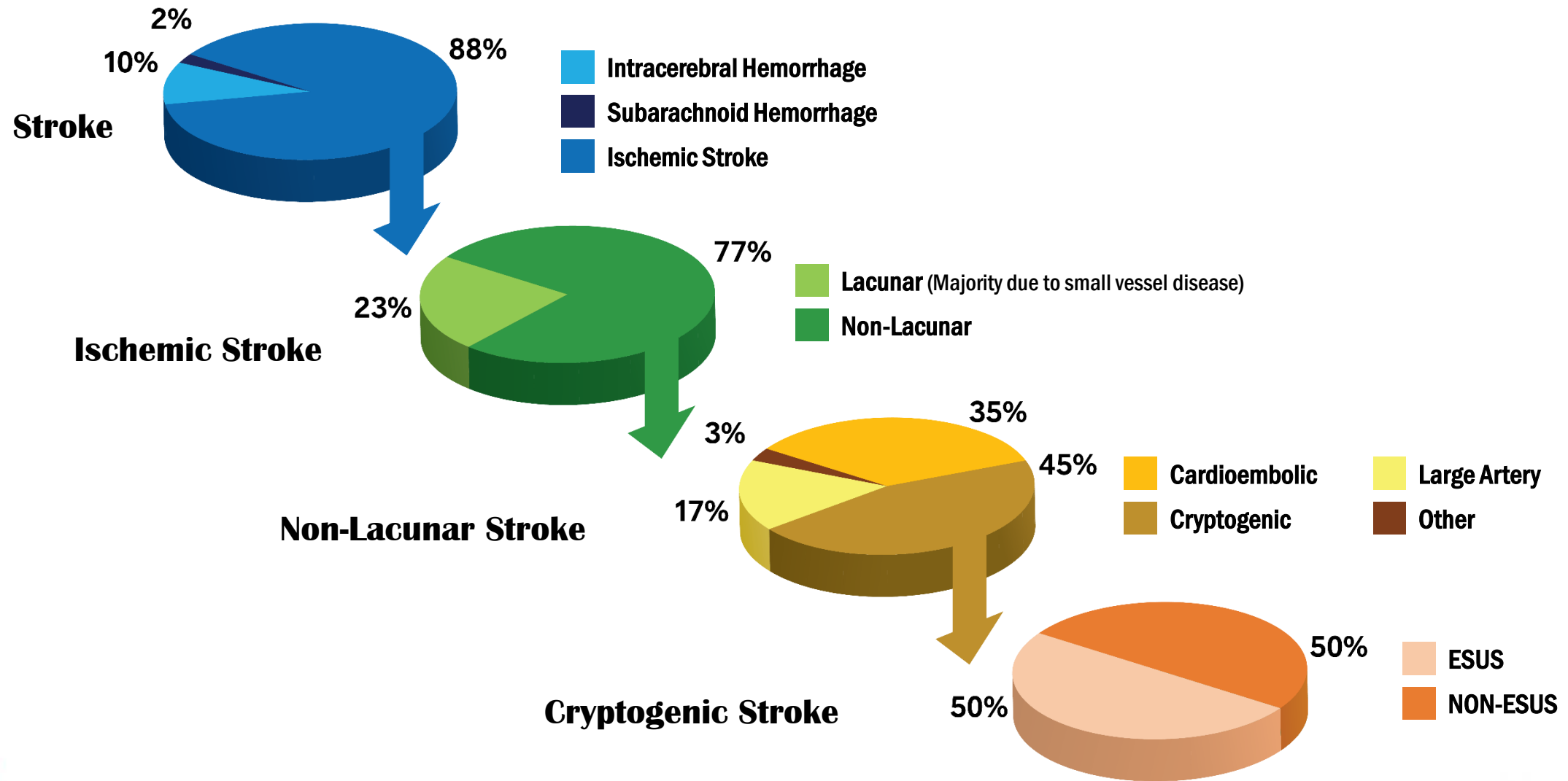
Tăng LDL-C dai dẳng ≥ 100 mg/dL dù đã dùng liều tối đa statin và ezetimibe

Tiền sử suy tim

Dự phòng các yếu tố nguy cơ: Đường máu

COR	RECOMMENDATIONS
1	Mục tiêu kiểm soát đường máu phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân, các tác dụng phụ
1	Ở hầu hết các bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân < 65 tuổi không có các bệnh khác làm giảm thời gian sống của bệnh nhân, mục tiêu HbA1c $\leq 7\%$ để giảm nguy cơ các biến chứng vi mạch.
1	Điều trị đái tháo đường nên bao gồm các thuốc đã được chứng minh có thể giảm các biến cố tim mạch trong tương lai (vd: nhồi máu não, NMCT, tử vong do tim mạch)
2b	Lợi ích của việc kiểm soát đường máu chặt chẽ (HbA1c $\leq 7\%$) với nhồi máu não tái phát là chưa rõ ràng

Thuốc chống huyết khối

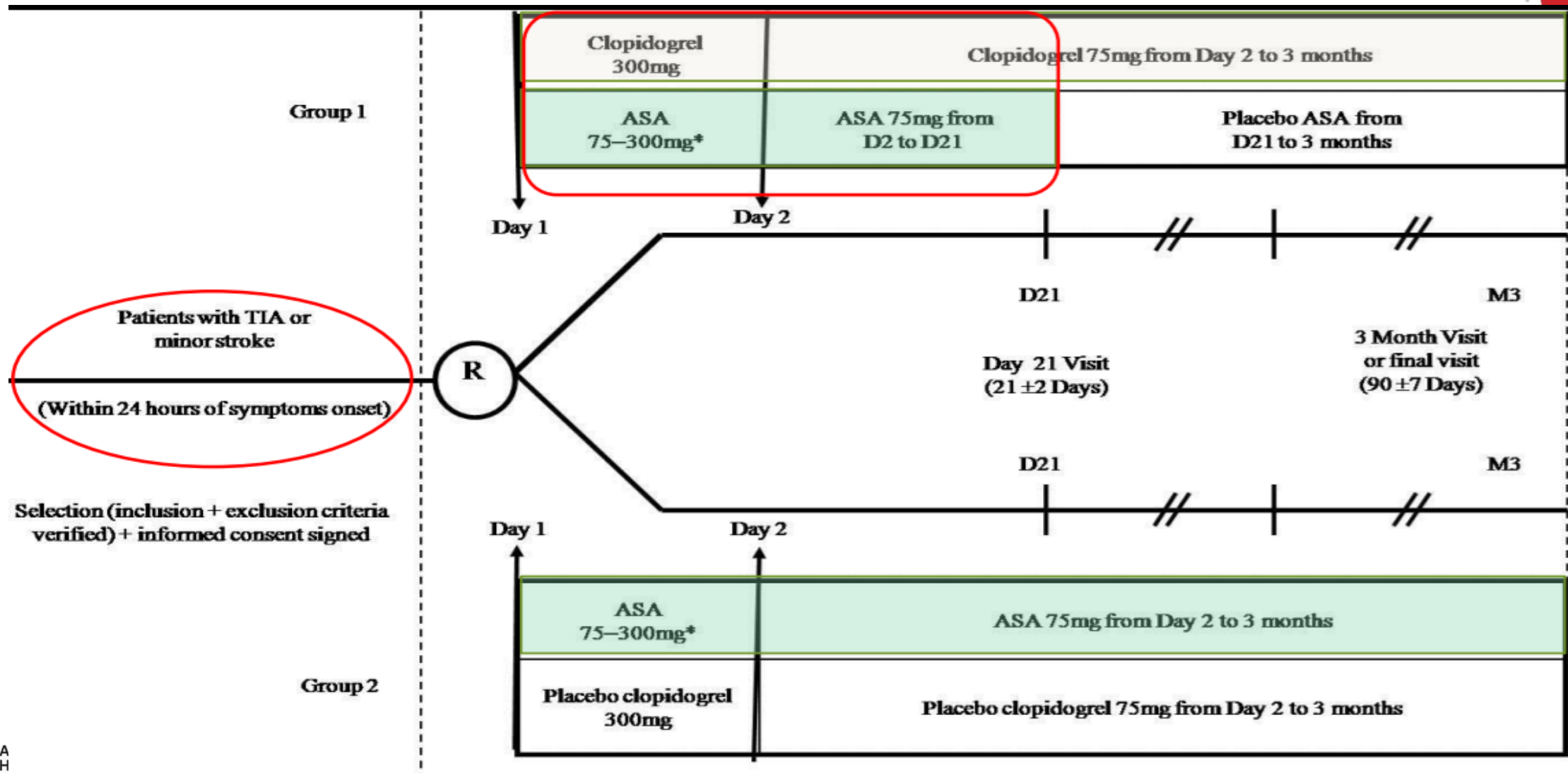


Abbreviations: ESUS indicates embolic stroke of undetermined source; and non-ESUS, non-embolic stroke of undetermined source.

Kleindorfer, D. O., et al. (2021). 2021 AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*.

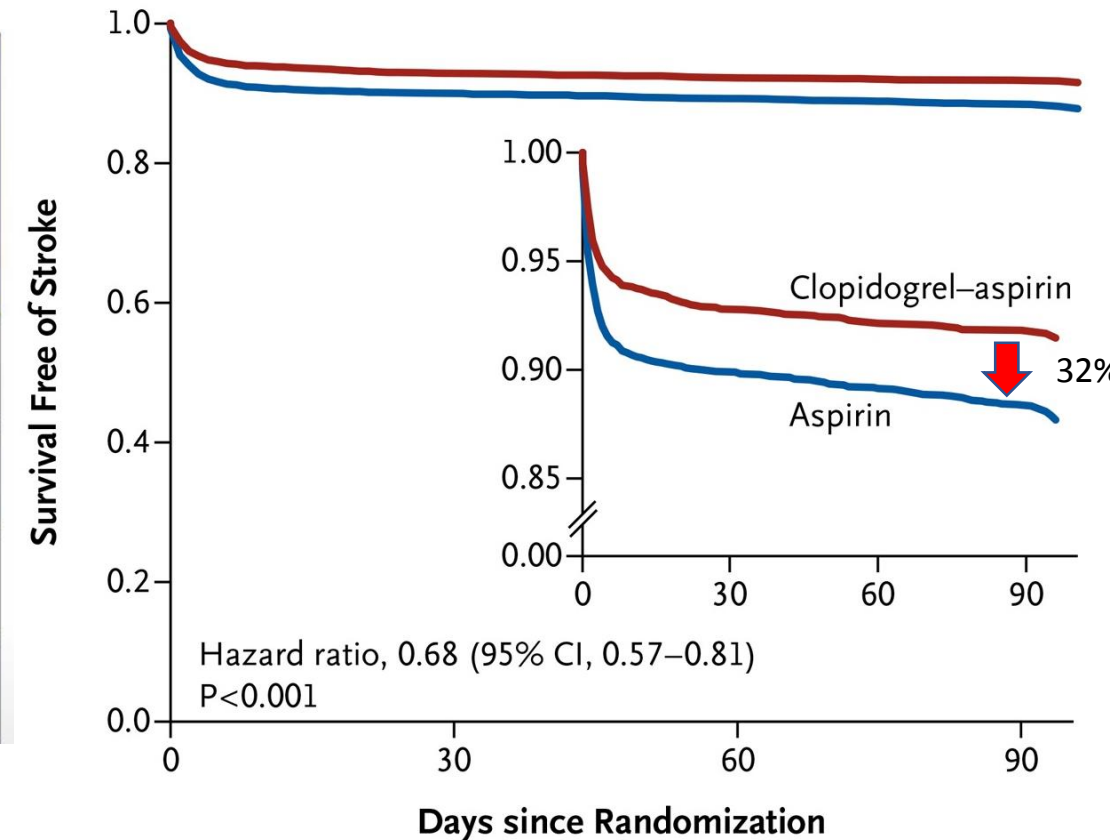
Nhồi máu não nhỏ và TIA

CHANCE trial : Thiết kế nghiên cứu



CHANCE trial: Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack

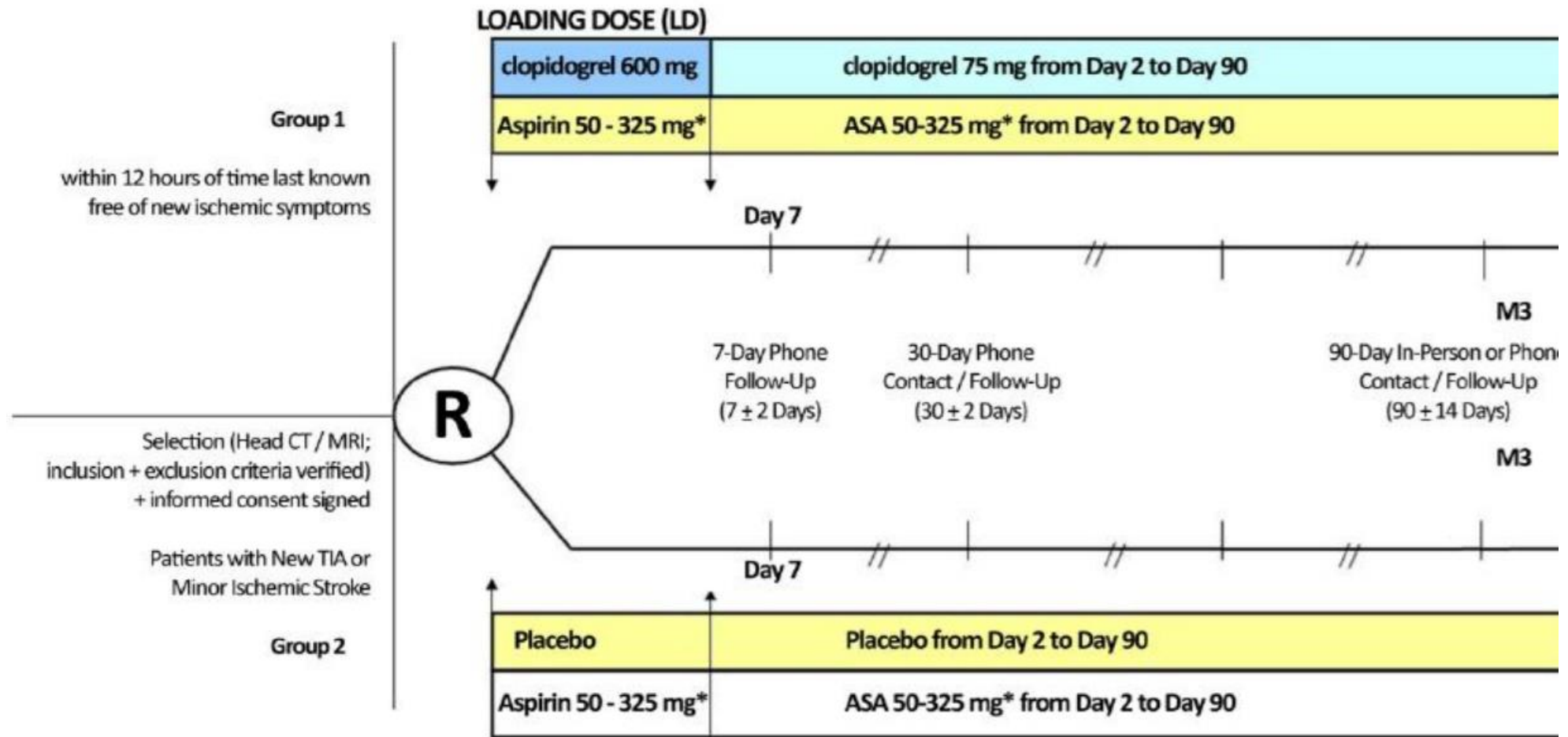
Biến cố xuất huyết	Aspirin (n=2586)	Clopidogrel + Aspirin (n=2584)	HR (KTC 95%)	Giá trị p
Xuất huyết nhẹ	0,7	1,2	1.57 (0.88 – 2.79)	0.12
Xuất huyết trung bình	0,2	0,1	0,73 (0,16 – 3,26)	0,68
Xuất huyết nặng	0,2	0,2	0,94 (0,24 – 3,79)	0,94
Tất cả xuất huyết	1,6	2,3	1,41 (0,95 – 2,10)	0,09



No. at Risk

Aspirin	2586	2307	2287	1906
Clopidogrel–aspirin	2584	2376	2361	1989

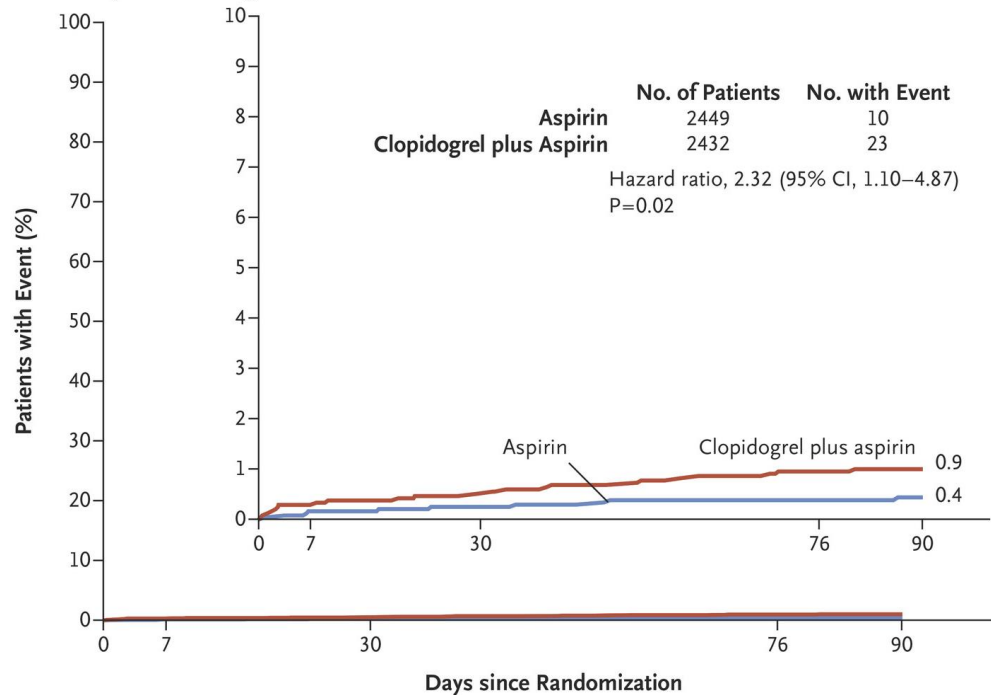
POINT trial: Platele – Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke



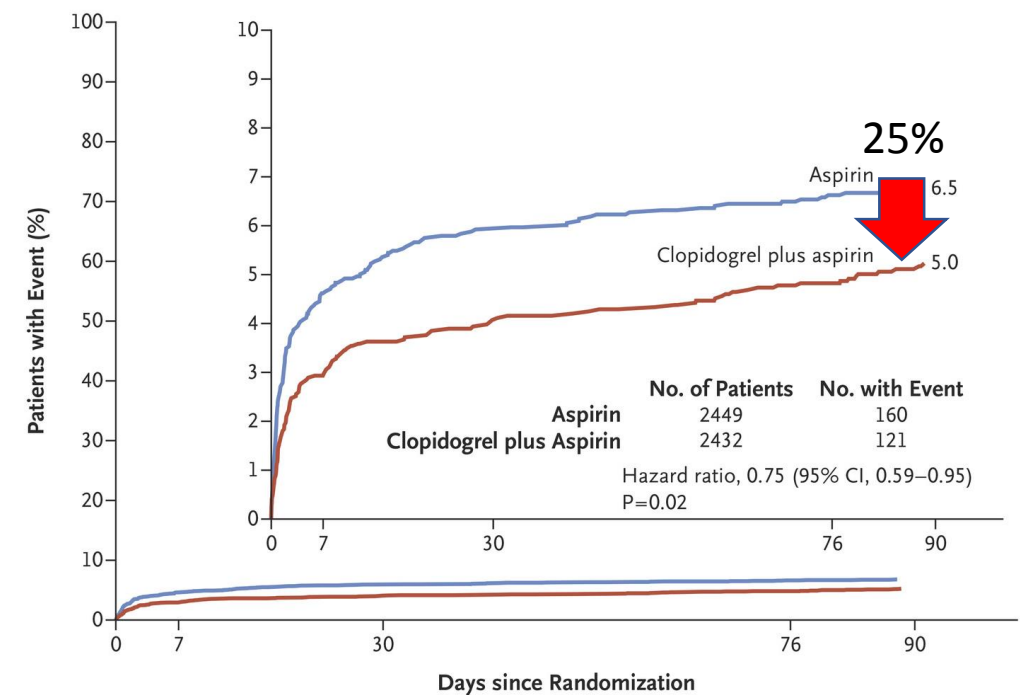
* Open label aspirin (at the discretion of the investigator) with dose of 162 mg daily for 5 days, followed by 81 mg daily for the remaining 85 days, strongly recommended

POINT trial: Platele – Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke

B Primary Safety Outcome: Major Hemorrhage



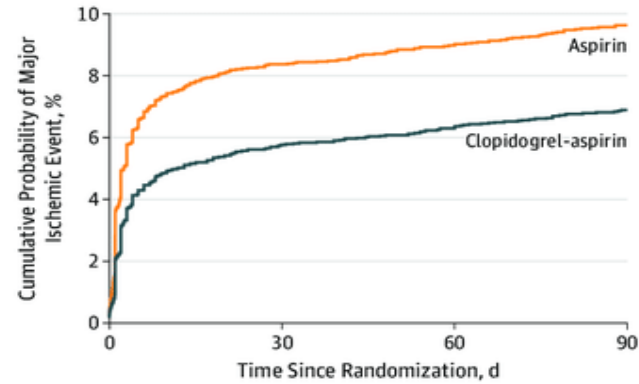
A Primary Efficacy Outcome



DAPT giảm rõ rệt các biến cố gộp (đột quỵ thiếu máu não, NMCT và tử vong do TMCB) trong 90 ngày đầu tiên, tuy nhiên làm gia tăng nguy cơ xuất huyết nặng

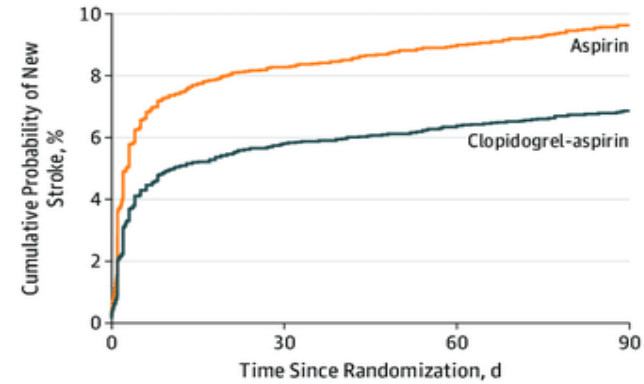
Phân tích gộp của nghiên cứu CHANCE + POINT

A Major ischemic event



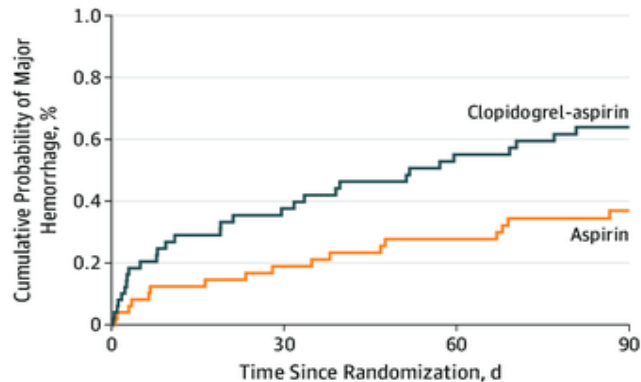
No. at risk				
Aspirin	5035	4458	4424	3270
Clopidogrel-aspirin	5016	4553	4521	3433

B New stroke



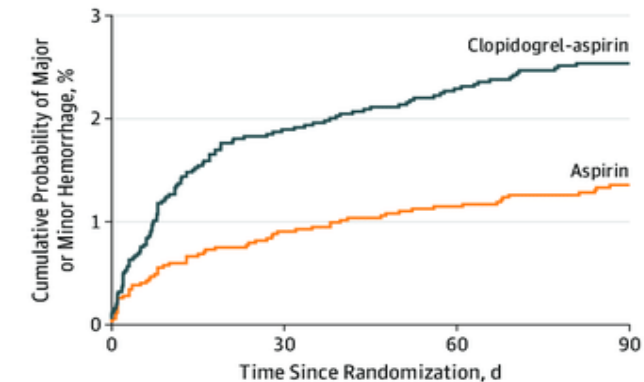
No. at risk				
Aspirin	5035	4464	4429	3272
Clopidogrel-aspirin	5016	4554	4522	3437

C Major hemorrhage



No. at risk				
Aspirin	5035	4566	4533	3344
Clopidogrel-aspirin	5016	4610	4576	3476

D Major or minor hemorrhage



No. at risk				
Aspirin	5035	4548	4512	3326
Clopidogrel-aspirin	5016	4564	4521	3431

Trong vòng 21 ngày đầu tiên, DAPT làm giảm rõ rệt tỷ lệ các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ nhồi máu não mới, tăng các biến cố xuất huyết lớn nhưng không có ý nghĩa thống kê

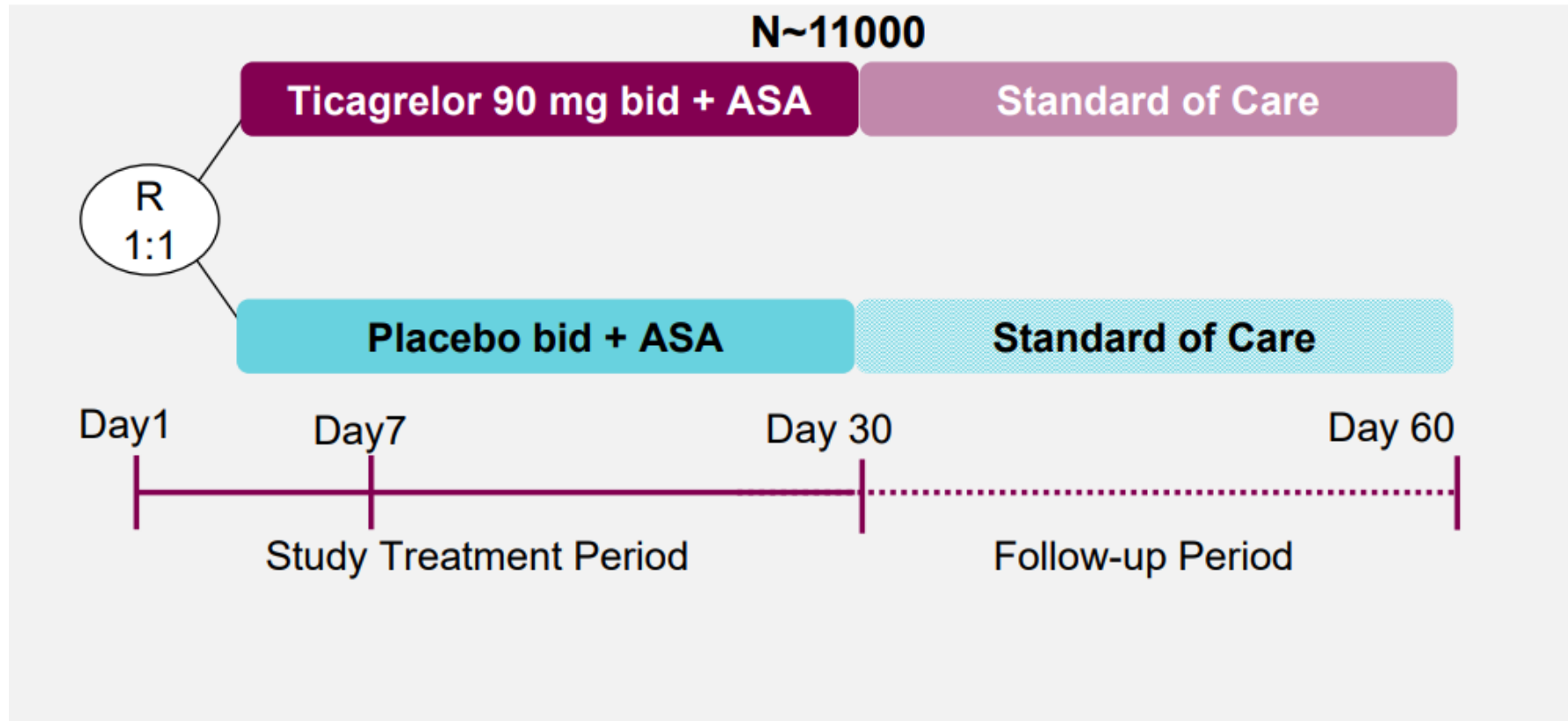
Kleindorfer, D. O., et al. (2021). 2021 AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*.



Khuyến cáo điều trị thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

COR	RECOMMENDATIONS
1	Bệnh nhân nhồi máu não không do huyết khối từ tim hoặc TIA, thuốc chống NTTC được chỉ định thay vì thuốc chống đông để giảm nguy cơ nhồi máu não tái phát và các tình trạng thiếu máu não khác, và làm giảm nguy cơ chảy máu
1	Bệnh nhân nhồi máu não không do huyết khối từ tim hoặc TIA, aspirin liều 50 -325 mg hàng ngày, clopidogrel 75 mg, để phòng ngừa nhồi máu não
1	Bệnh nhân mới xảy ra nhồi máu não nhỏ (NIHSS ≤ 3) không do huyết khối từ tim hoặc TIA nguy cơ cao (ABCD ² ≥ 4), DAPT (aspirin + clopidogrel) nên được cho ngay từ đầu (lý tưởng là trong vòng 12 – 24h từ khi bắt đầu có triệu chứng, muộn nhất là trong 7 ngày) và tiếp tục trong 21- 90 ngày, sau đó chuyển sang 1 thuốc chống NTTC để giảm nguy cơ nhồi máu não tái phát

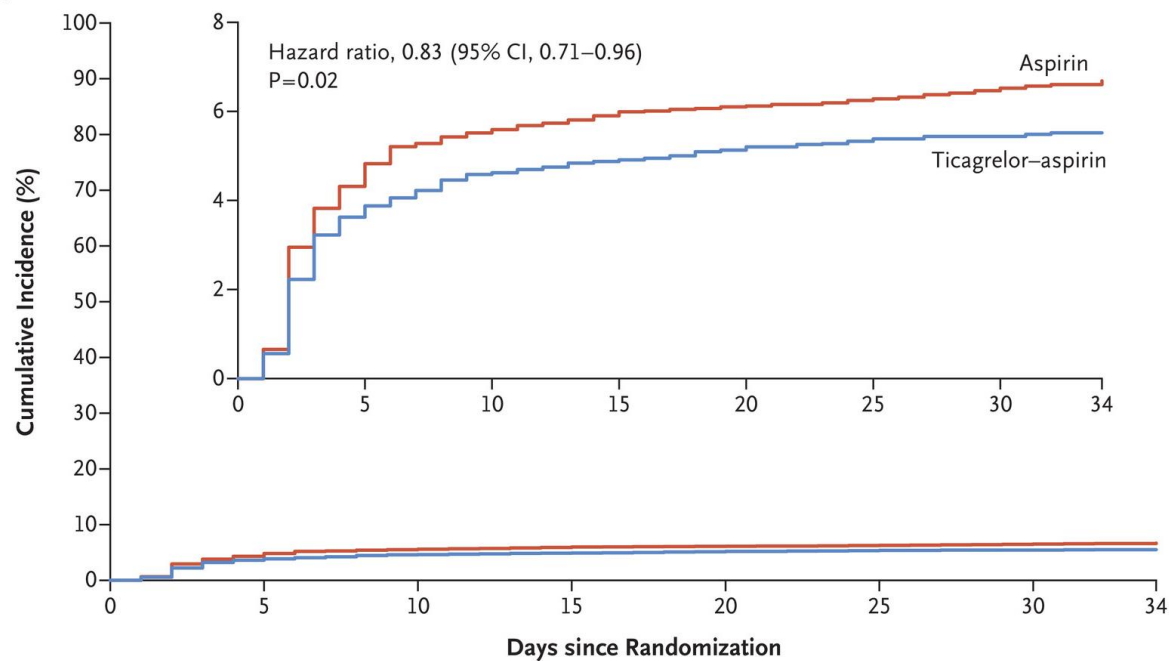
THALES trial: Ticagrelor added to aspirin in acute non-severe ischemic stroke or TIA of atherosclerotic origin



Ticagrelor dose: 180 mg loading dose day 1, followed by 90 mg BID day 2-30

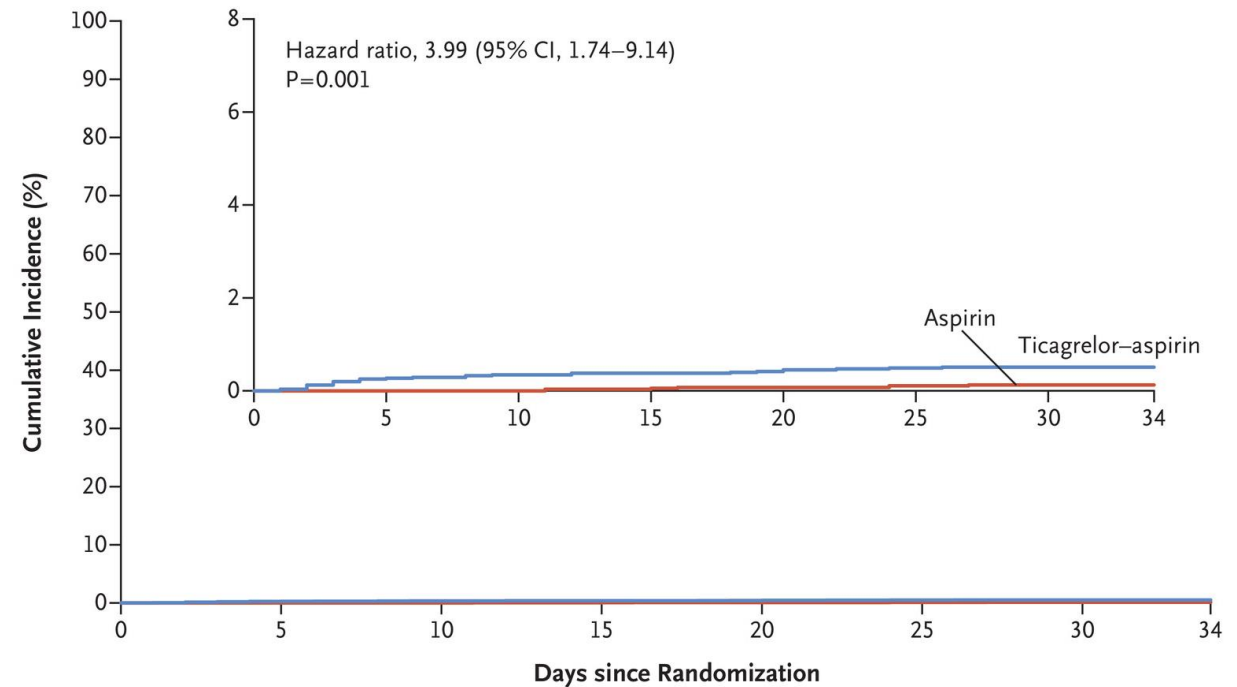
Aspirin dose: 300-325 mg day 1, followed by 75-80 mg day 2-30

A Probability of Stroke or Death



No. at Risk									
Ticagrelor-aspirin	5523	5314	5257	5241	5227	5215	5209	1091	
Aspirin	5493	5253	5181	5159	5146	5138	5126	1135	

B Probability of Severe Bleeding



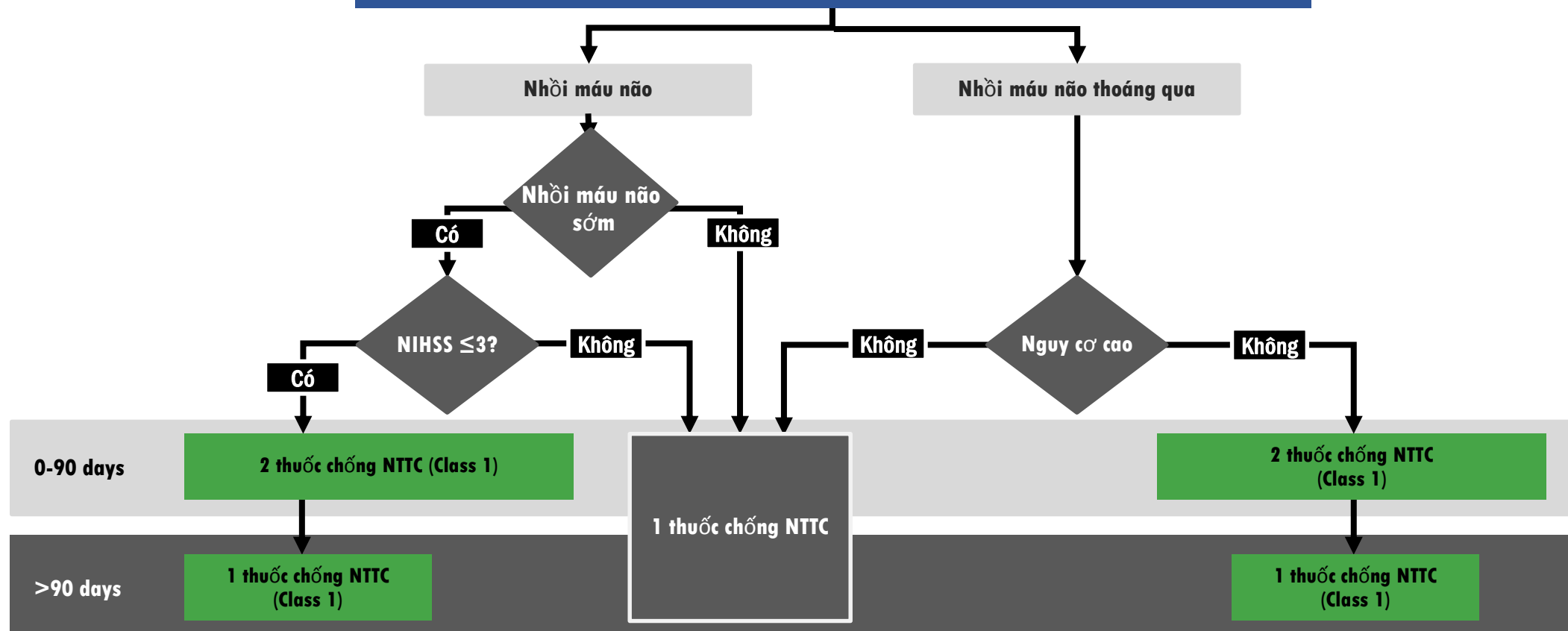
Aspirin	5523	5495	5471	5467	5463	5457	5456	1146
	5493	5486	5464	5459	5454	5451	5450	1216

Recommendations for Antithrombotic Medication

COR	RECOMMENDATIONS
2b	Bệnh nhân có nhồi máu não nhỏ hoặc trung bình (NIHSS≤5) trong vòng 24h, hoặc TIA nguy cơ cao (ABCD ² ≥6), hoặc hẹp động mạch liên quan đến NMN ≥ 30%, DAPT với ticagrelor + aspirin trong vòng 30 ngày có thể xem xét để giảm nguy cơ nhồi máu tái phát trong 30 ngày nhưng cũng làm tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng bao gồm cả xuất huyết não
3 HARM	Bệnh nhân nhồi máu não không do huyết khối từ tim hoặc TIA, tiếp tục sử dụng DAPT > 90 ngày hoặc dùng 3 thuốc làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu



Nhồi máu não và tai biến mạch máu não thoáng qua không do huyết khối từ tim



Chú ý: Sơ đồ này không áp dụng với các bệnh nhân được tiêu huyết khối.



Aggressive Medical Management *

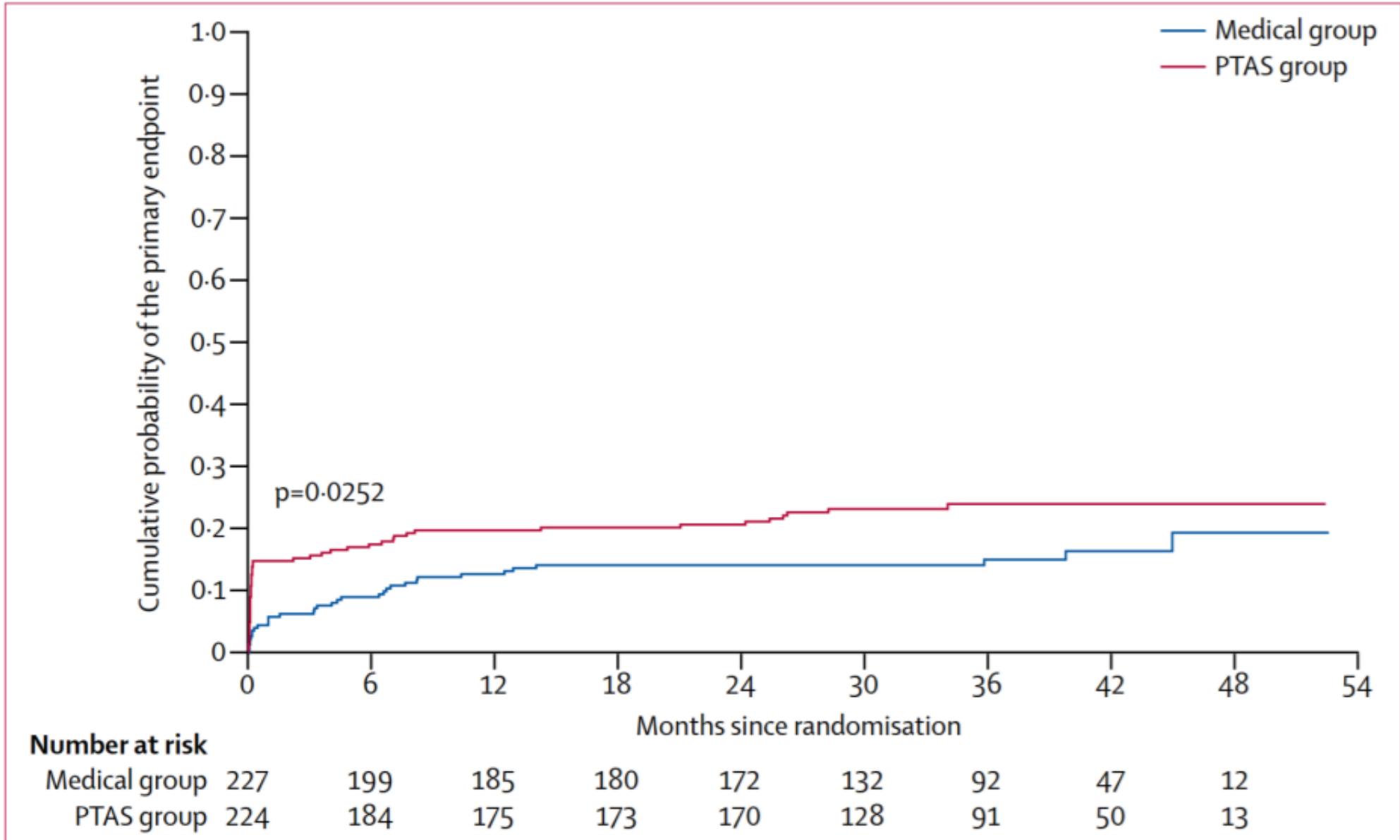
1. Aspirin 325 mg / Day for Entire Follow-Up
2. Clopidogrel 75mg / Day for 90 Days
3. Aggressive, Protocol Driven Risk Factor Management
Primarily Targeting:
 - Systolic Blood Pressure < 140 mm Hg (130 Diabetics) (JNC7)
 - LDL < 70 mg / dl (NCEP ATP III)
4. INTERxVENT – A Lifestyle Modification Program
5. Antihypertensive Agents, Statin, and Antithrombotic
Agents Provided to Patients

**ALL IMPLEMENTED BY STUDY NEUROLOGISTS AND
COORDINATORS**

* *Turan et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:e51-e60*



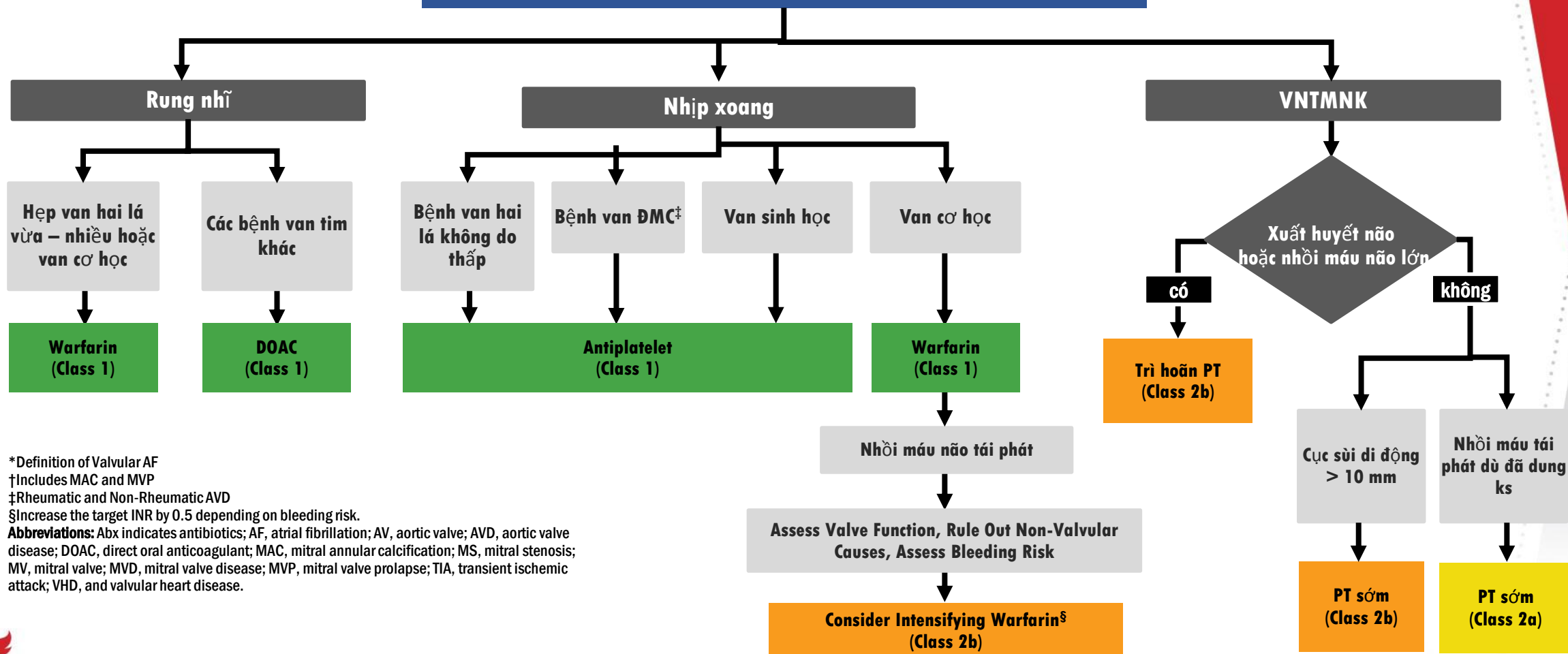
Primary Endpoint



Nhồi máu não nguyên nhân mạch máu não lớn nội sọ

COR	RECOMMENDATIONS
1	Bệnh nhân nhồi máu não hoặc TIA do hẹp 50% đến 90% động mạch não nội sọ, aspirin 325 mg/ngày được ưu tiên hơn warfarin để giảm nguy cơ tái phát nhồi máu não và tử vong do các bệnh mạch máu.
2a	Bệnh nhân nhồi máu não hoặc TIA gần đây (trong vòng 30 ngày) có hẹp nặng (70%-90%) động mạch nội sọ, có thể thêm clopidogrel 75 mg/ ngày với aspirin trong 90 ngày để giảm nguy cơ nhồi máu não tái phát
2b	Bệnh nhân có hẹp nhiều (70% -99%) động mạch lớn trong sọ đã tái phát TIA hoặc nhồi máu não sau khi đã dự phòng bằng aspirin và clopidogrel, kiểm soát HA tâm thu < 140 mmHg và sử dụng statin, chụp và đặt stent để dự phòng nhồi máu
3	Bệnh nhân nhồi máu não hoặc TIA hẹp nhiều (70%-99%) động mạch lớn trong sọ, chụp và đặt stent không nên coi là điều trị ban đầu, thậm chí là bệnh nhân đã sử dụng các thuốc chống đông
3	Bệnh nhân nhồi máu não hoặc TIA có hẹp vừa (50% -69%) động mạch lớn trong sọ, chụp mạch máu hoặc đặt stent tỷ lệ tử vong và biến chứng cao hơn nhiều so với điều trị nội khoa

Bệnh van tim với nhồi máu não và nhồi máu não thoáng qua



*Definition of Valvular AF

†Includes MAC and MVP

‡Rheumatic and Non-Rheumatic AVD

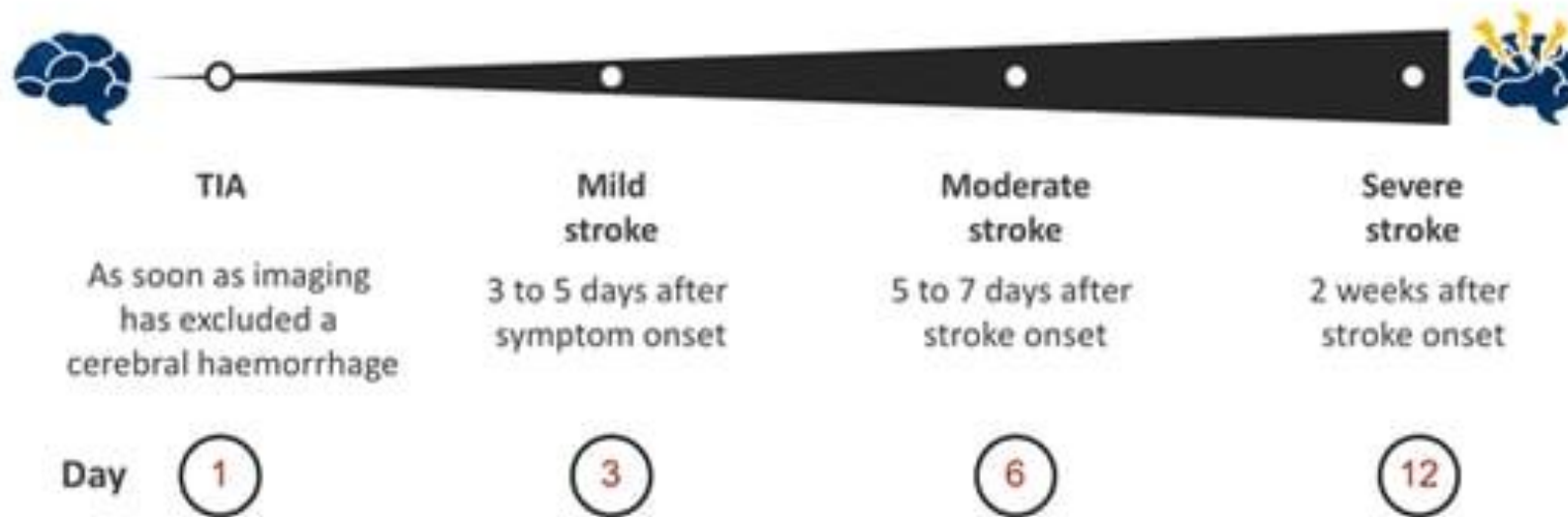
§Increase the target INR by 0.5 depending on bleeding risk.

Abbreviations: Abx indicates antibiotics; AF, atrial fibrillation; AV, aortic valve; AVD, aortic valve disease; DOAC, direct oral anticoagulant; MAC, mitral annular calcification; MS, mitral stenosis; MV, mitral valve; MVD, mitral valve disease; MVP, mitral valve prolapse; TIA, transient ischemic attack; VHD, and valvular heart disease.

Initiation or Resumption of Anticoagulation Depends on Severity of Stroke*

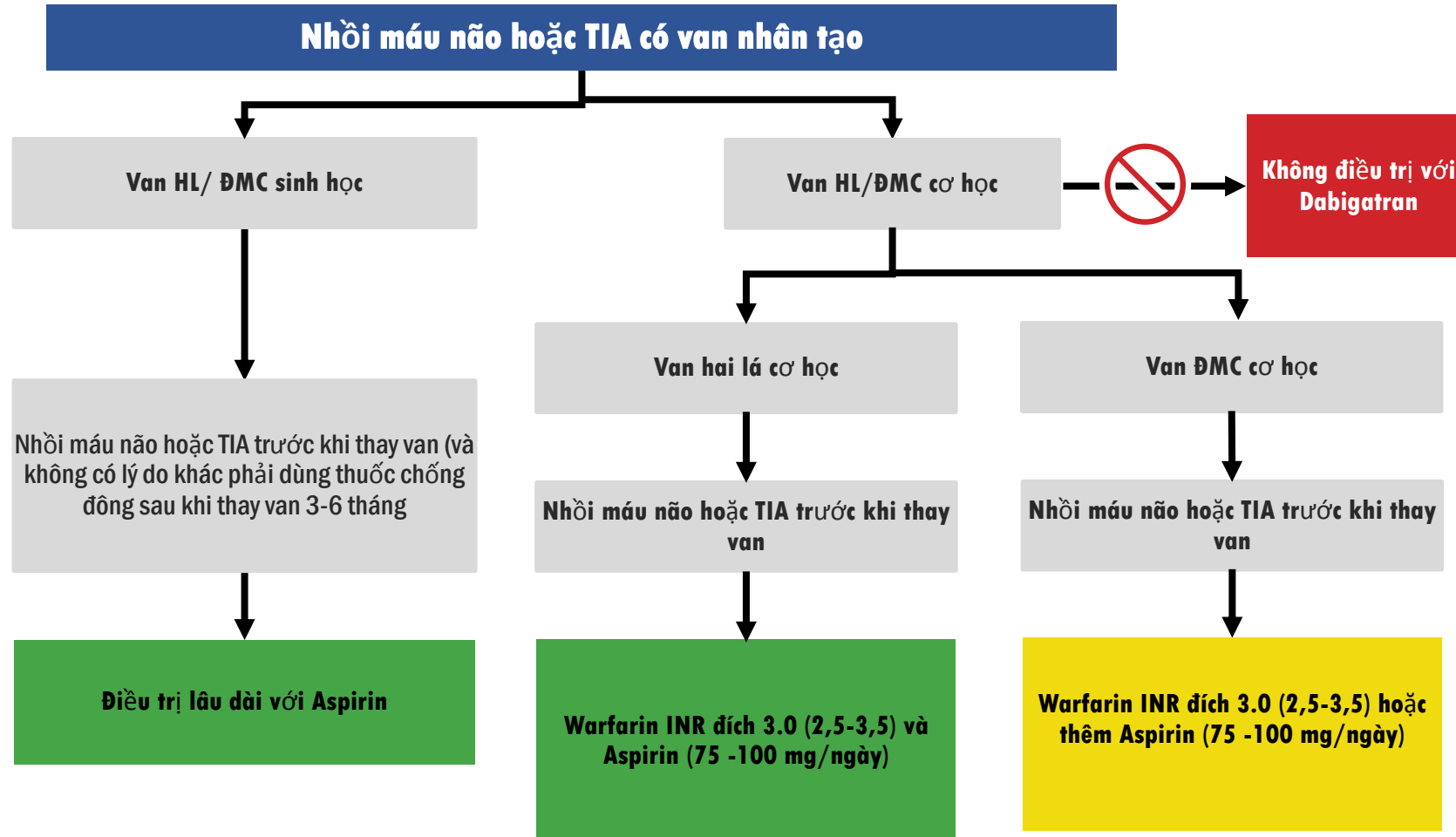
Time to reinitiation depends on infarct size:

1 – 3 – 6 – 12 day rule (Diener's Law)

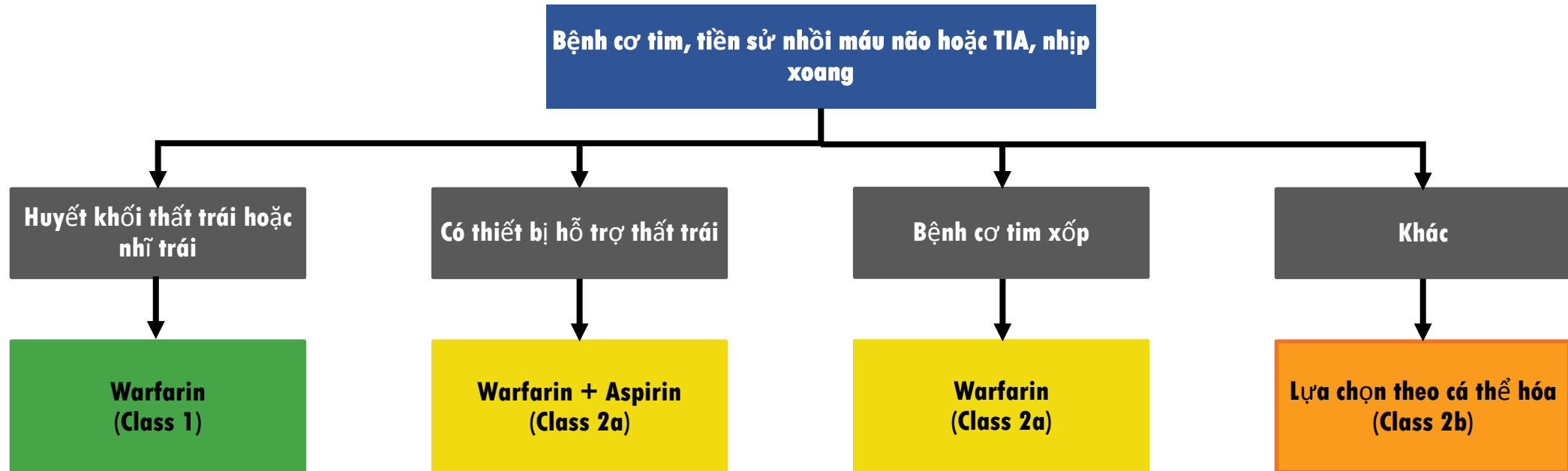


*Mild = NIHSS score < 8; moderate = NIHSS score 8 to 16; severe = NIHSS score > 16.

Dự phòng ở bệnh nhân có van nhân tạo



Dự phòng ở bệnh nhân bệnh cơ tim hoặc huyết khối buồng tim



Lóc tách động mạch

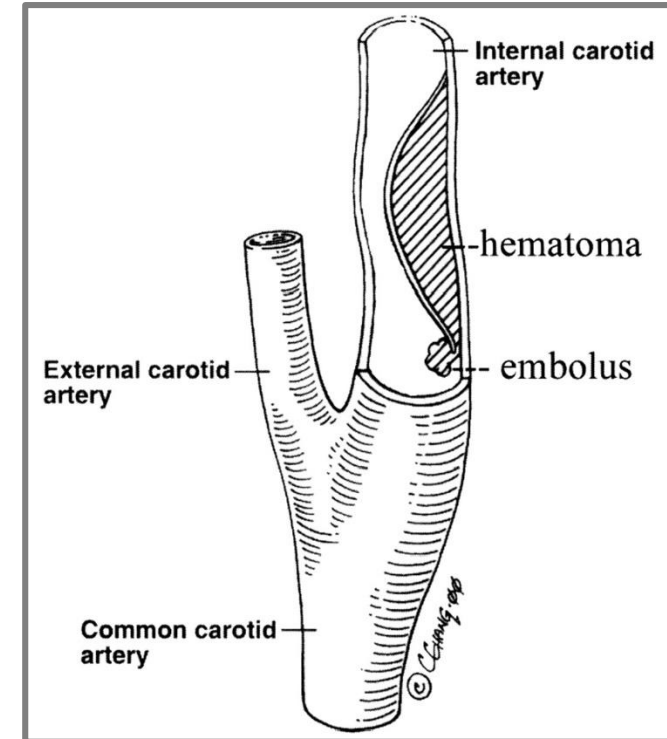
Lóc tách động mạch cảnh đoạn ngoài sọ hoặc động mạch sống nông và nhồi máu não hoặc TIA

Sử dụng thuốc chống huyết khối trong ít nhất 3 tháng (Class 1)

Bệnh nhân nhồi máu não hoặc TIA <3 tháng sau khi lóc tách động mạch cảnh ngoài sọ và động mạch sống nền, cân nhắc sử dụng aspirin hoặc warfarin để dự phòng tái phát

Tái phát nhồi máu dù đã sử dụng thuốc chống huyết khối tối ưu

Can thiệp nội mạch



Sudden neck movement and cervical artery dissection
John W. Norris, Vadim Beletsky, Zurab G. Nadareishvili and
on behalf of the Canadian Stroke Consortium
CMAJ July 11, 2000 163 (1) 38-40;

Kết luận

- **Kiểm soát các yếu tố nguy cơ của tái phát đột quỵ não:**
 - + Kiểm soát huyết áp (HA mục tiêu < 130/80 mmHg)
 - + Kiểm soát lipid máu với statin (LDL-C mục tiêu < 70 mg/dL)
 - + Kiểm soát đường máu (HbA1c mục tiêu $\leq 7\%$)
- **Điều trị kháng huyết khối**
 - + Lựa chọn thuốc chống ngưng tập tiểu cầu và thuốc chống đông phù hợp với nguyên nhân đột quỵ
 - + Với nhồi máu não nhỏ hoặc TIA không do huyết khối từ tim: Sử dụng DAPT sớm trong vòng 21 – 90 ngày để giảm nguy cơ đột quỵ tái phát