



NHỮNG LƯU Ý TRONG THỰC HÀNH TIÊU SỢI HUYẾT Ở NGƯỜI CAO TUỔI ĐỘT QUỴ

TS BS Nguyễn Bá Thắng



This presentation is financial supported by Boehringer Ingelheim

EM-VN-102534

ĐIỀU TRỊ TÁI THÔNG ĐỘT QUỴ CẤP



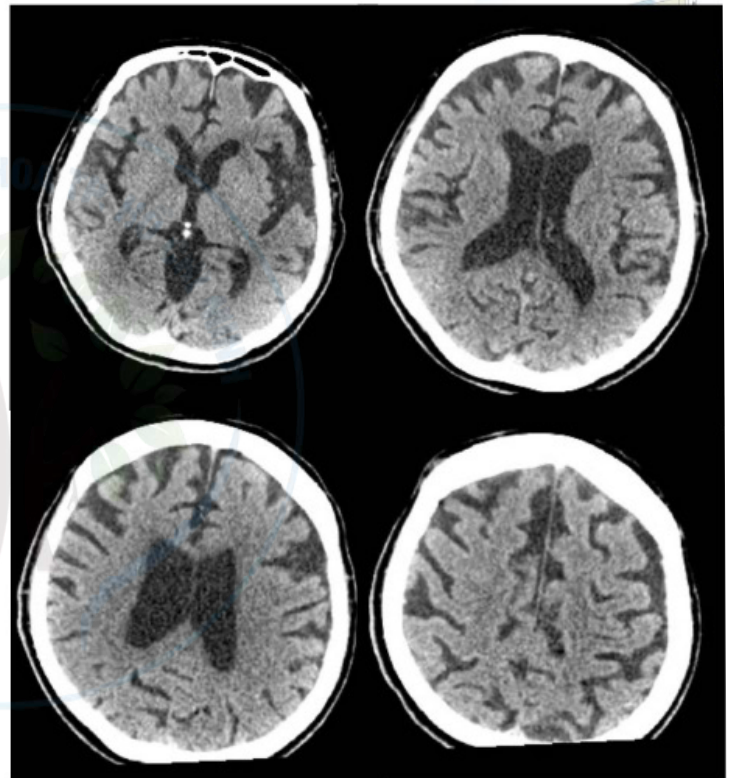
Ca lâm sàng

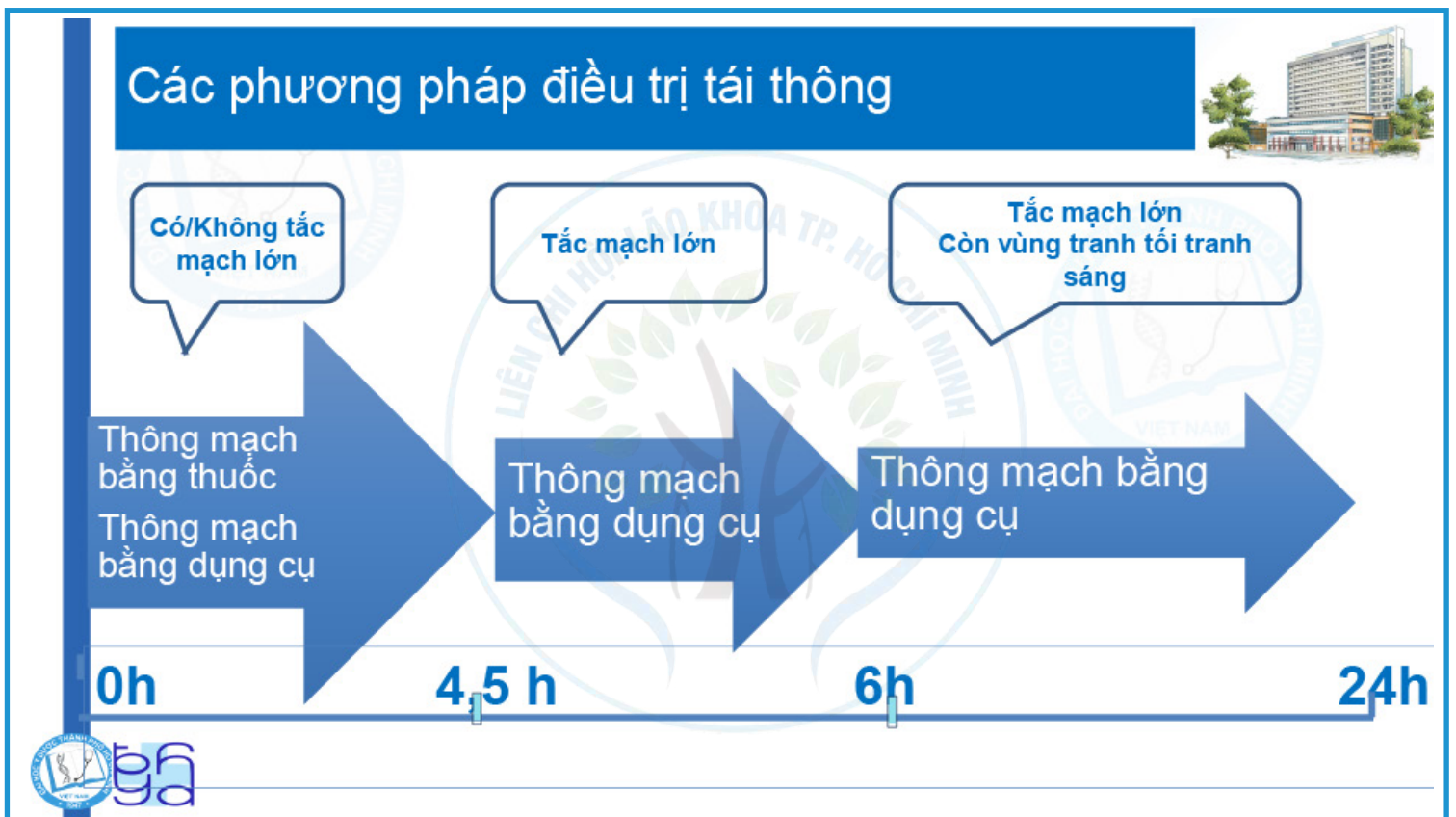
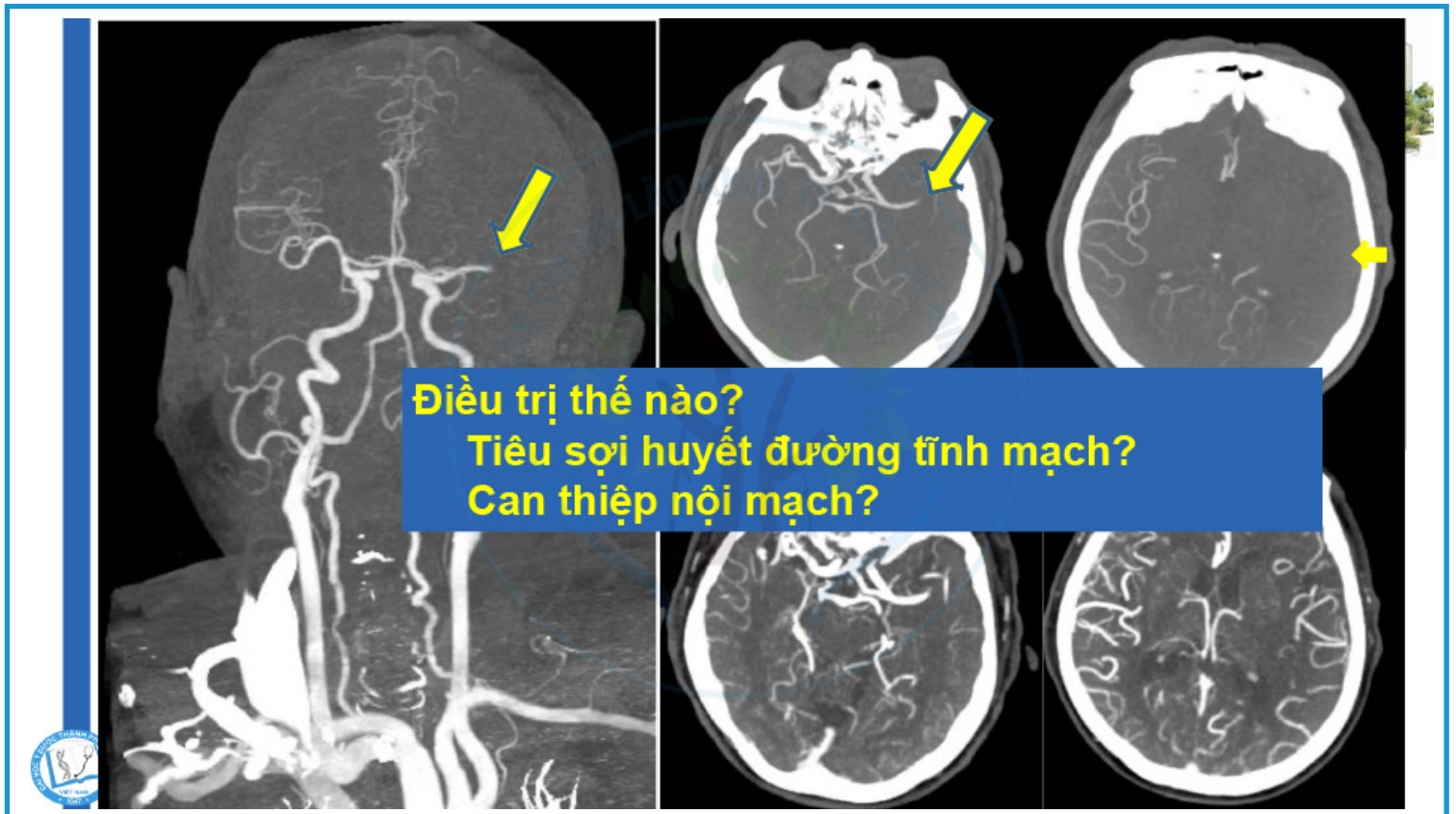
- TVH, nam, 89 tuổi
- Tiền căn COPD, ĐTĐ 2, THA, bệnh thận mạn gđ 3
- Lý do NV: yếu nửa người phải
- BS
 - 8h sáng còn bình thường, 8h20 người nhà nghe tiếng ngã vào thấy BN ngã sừng nề vùng trán phải, yếu tay chân phải, nói chậm
- Khám lúc 9h55
 - Tim 73 l/p, HA 180/90 mmHg, SpO2 97%
 - ĐH 117 mg/dL
 - Tỉnh, tiếp xúc được
 - Dysarthria nặng
 - Liệt VII TW phải
 - Sức cơ tay P 0/5, chân P 1/5; BBK (+) phải
 - Giảm cảm giác nửa người phải
 - NIHSS 19 điểm



Ca lâm sàng

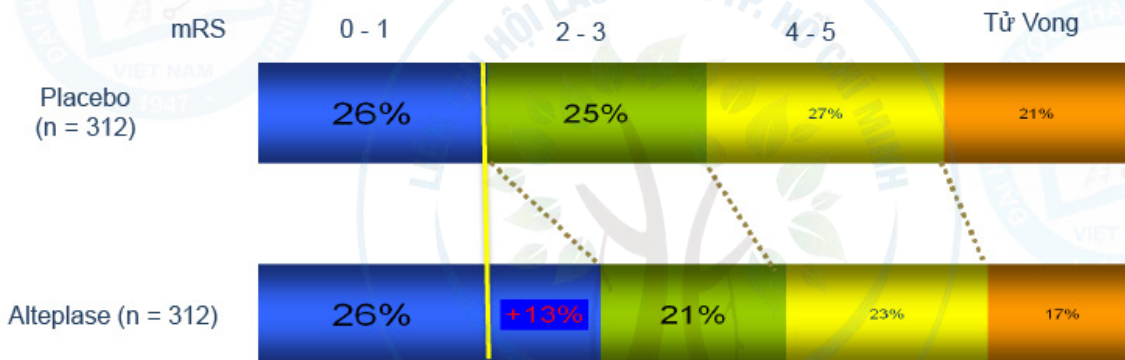
- Vấn đề
 - Đột quy mức độ nặng, NIHSS 19 điểm
 - Lớn tuổi: 89 tuổi
 - Nhiều bệnh nền: COPD nhóm B, ĐTĐ 2, Bệnh thận mạn gđ3, THA
 - Chấn thương đầu lúc khởi phát
- Hình ảnh học: CT, CTA





HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

ĐIỀU TRỊ TIÊU SỢI HUYẾT TM TRONG 3 GIỜ Kết Quả Nghiên Cứu NINDS



Number to treat: 8:1

Có thêm 13% BN trở về cuộc sống bình thường (mRS 0-1)

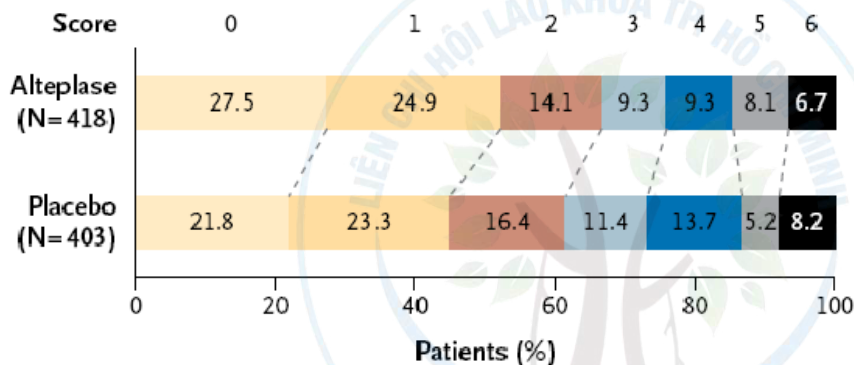
NINDS Investigators. N Engl J Med 1995; 333 (24): 1581-1587



Tiêu sợi huyết TM cửa sổ 3-4,5h kết quả nghiên cứu ECASS 3



Intention-to-Treat Population



► Tiêu chuẩn chọn bệnh giống như các NC < 3h ngoại trừ:

- Tuổi > 80
- NIHSS > 25;
- CT/MRI > 1/3 MCA;
- Đang dùng warfarin (bất kể INR);
- Kết hợp tiền căn đột quỵ và tiểu đường.

- XHN có triệu chứng: 2.4% vs 0.2%, p=0.008
- Tử vong: 6.7% vs 8.2%, p=0.68
- Kết quả tốt: 52.4% vs 45.7%, p=0.04



Nghiên cứu Wake-up: ĐQ không rõ giờ khởi phát - DWI/FLAIR mismatch

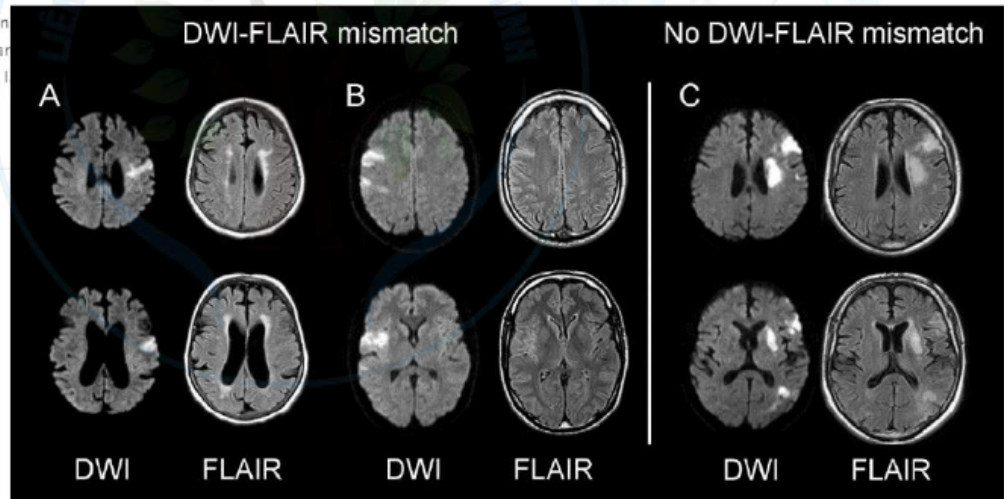


ORIGINAL ARTICLE

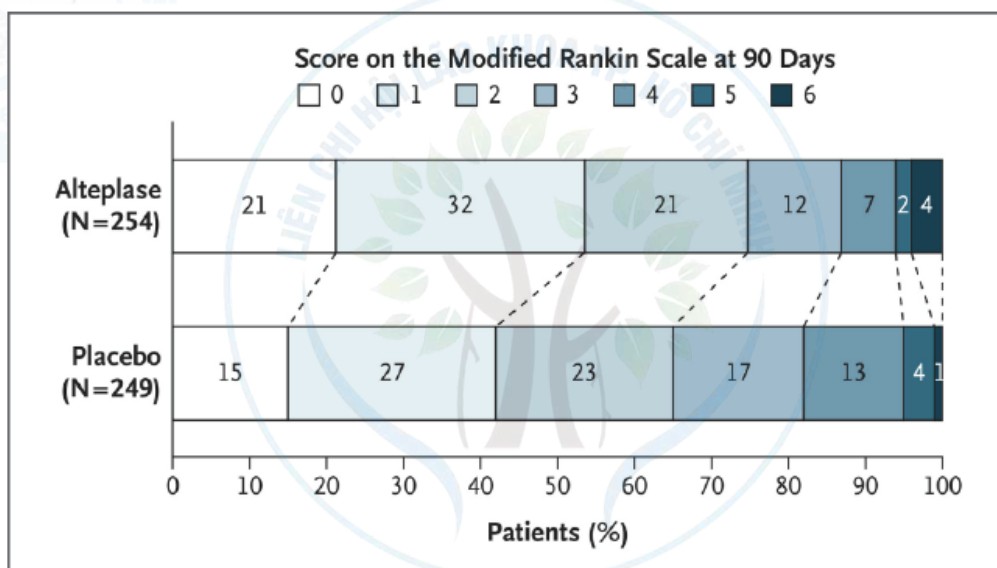
MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset

Götz Thomalla, M.D., Claus Z. Simonsen, M.D., Yves Berthezene, M.D., Bastian Franz Fazekas, M.D., Jens Fiehler, M.D., et al.

August 16, 2018
N Engl J Med 2018; 379:611-622
DOI: 10.1056/NEJMoa1804355



WAKE-UP: primary endpoints

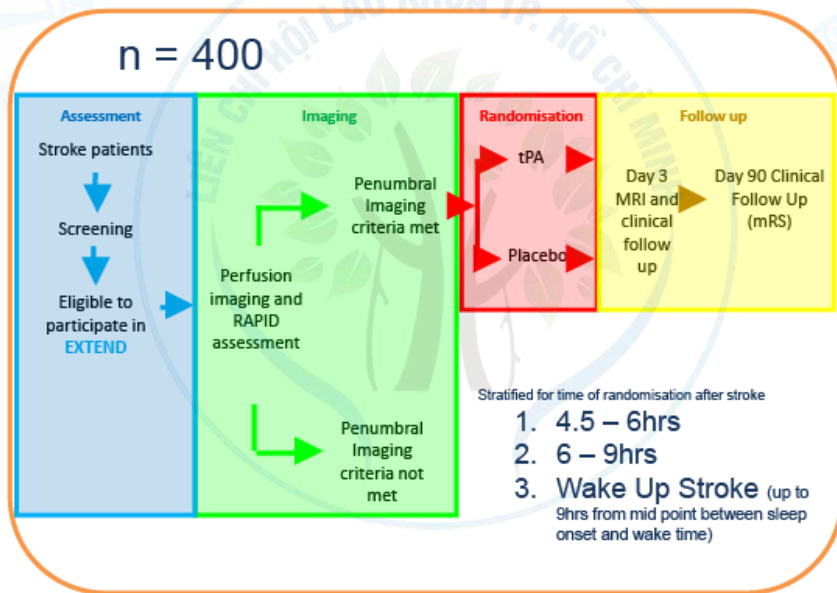


N Engl J Med 2018; 379:611-622

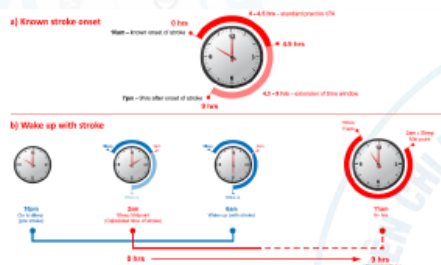


Tiêu sợi huyết cửa sổ 9 giờ: NC EXTEND

Extending the time for Thombolysis in Emergency Neurological Deficits



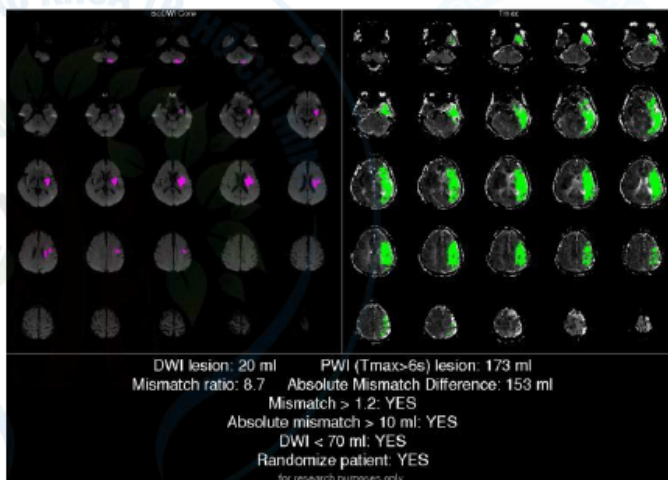
Sàng lọc vùng penumbra bằng hình ảnh



- MRI or CT Perfusion
- RAPID software

Penumbra Mismatch Criteria

1. Infarct core lesion volume $\leq 70\text{mL}$ using MR-DWI or CT-CBF
2. Hypo-perfusion to core volume ratio > 1.2
3. Absolute difference $> 10\text{mL}$ (using MR or CT Tmax > 6 second delay perfusion lesion and MR-DWI or CT-CBF core lesion)

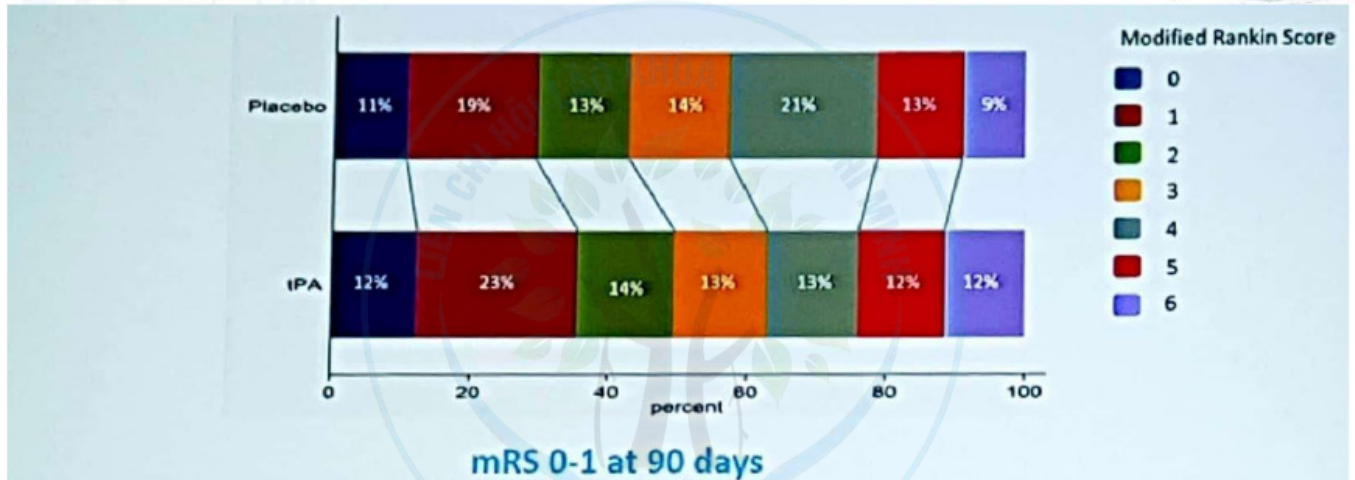


■ Ma, Henry^{1,7}, Campbell, Bruce², Churilov, Leonid⁷, Parsons, Mark², Hsu, Chung³, Meretoja, Atte⁵, Levi, Christopher⁶, Thijs Vincent⁷, YAN, BERNARD², Mitchell, peter², Davis, Stephen², Donnan, Geoffrey^{2,7}, on behalf of EXTEND Investigators

■ Co-principal investigators: Geoffrey Donnan and STEPHEN DAVIS



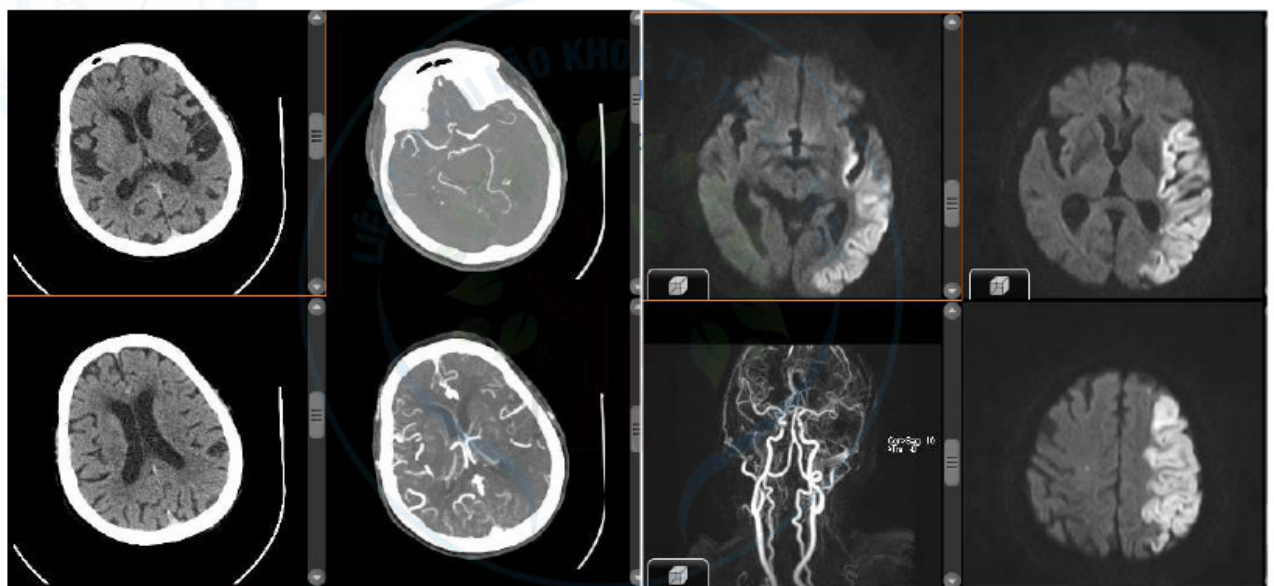
EXTEND – Primary endpoint



Adjusted Relative Risk **1.44** (95% C.I. 1.01, 2.06) **P=0.04**



Quan ngại ở người lớn tuổi: Hiệu quả điều trị không tốt



Nữ, 81 tuổi, điều trị tiêu sợi huyết + can thiệp nội mạch : NIHSS 20

Quan ngại: Biến chứng xuất huyết



- Biến chứng xuất huyết và tử vong



BẰNG CHỨNG ĐIỀU TRỊ
TIÊU SỢI HUYẾT
Ở NGƯỜI (RẤT) LỚN TUỔI

Điều trị tái thông ở người lớn tuổi

- Khoảng 1/3 đột quỵ cấp xảy ra ở người ≥ 80 tuổi
- Nghiên cứu NINDS: không có giới hạn trên của tuổi
- Nghiên cứu ECASS 3: loại các BN >80 tuổi
- → Hoa kỳ không có giới hạn tuổi nhưng chỉ chấp nhận <3 giờ
- → Châu Âu: giới hạn tuổi từ 18-80
- Các dữ liệu về sau ủng hộ dùng tiêu sợi huyết cho các bệnh nhân >80 tuổi
 - Nghiên cứu IST 3
 - Sở bộ SITS-UTMOST
- AHA/ASA và ESOC đều khuyến cáo điều trị alteplase trong vòng 4,5 giờ, không còn giới hạn tuổi

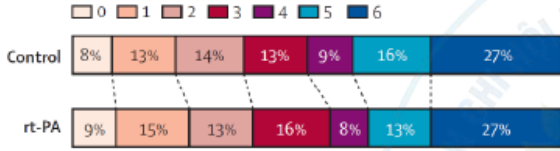


IST 3: The Third International Stroke Trial

- 2012
- 3035 patients with 1617 patients > 80 years old
- Alteplase 0.9 mg / kg
- 3 (4.5) to 6 hours from stroke onset
- **Non-contrast CT brain** (NCTB) for patient selection



IST 3: The Third International Stroke Trial



6 months OHS 0-2: 37% vs 35% p 0.18
Ordinal Shift 0.127 p 0.001

	rt-PA (n=1515)	Control (n=1520)	Adjusted analysis*	Unadjusted analysis†
			Odds ratio (95% CI) p value	Odds ratio (95% CI) p value Absolute difference per 1000 (95% CI)‡
Died within 7 days	163 (11%)	107 (7%)	1.60 (1.22 to 2.08) 0.001	1.59 (1.23 to 2.07) 0.0004 37 (17 to 57)
Died between 7 days and 6 months	245 (16%)	300 (20%)	0.73 (0.59 to 0.89) 0.002	0.78 (0.65 to 0.95) 0.011 -36 (-63 to -8)
Status at 6 months				
Vital status unknown, disability imputed	11	13	--	--
Alive at 6 months, disability imputed	31	41	--	--
Known 6 month vital and disability status	1473	1466	--	--
Number included in analysis (status known or imputed)	1515	1520	--	--

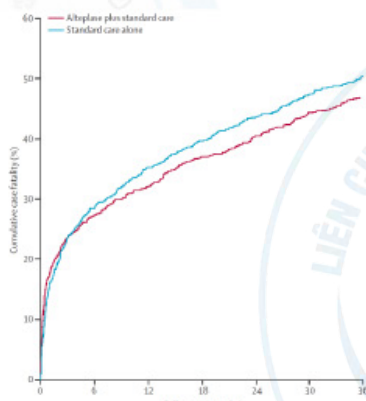
Subgroup	Events/number of patients		Adjusted odds ratio (99% CI)	Adjusted p value
	rt-PA	Control		
Age (years)				
≤80	331/698 (47.4%)	346/719 (48.1%)	0.92 (0.67-1.26)	0.029
>80	223/817 (27.3%)	188/799 (23.5%)	1.35 (0.97-1.88)	
NIHSS score				
0-5	221/304 (72.7%)	232/308 (75.3%)	0.85 (0.52-1.38)	0.003
6-14	276/728 (37.9%)	268/724 (37.0%)	1.08 (0.81-1.45)	
15-24	50/402 (12.4%)	33/421 (7.8%)	1.73 (0.93-3.20)	
≥25	7/81 (8.6%)	1/65 (1.5%)	7.43 (0.43-129.00)	
Predicted probability of poor outcome at 6 months				
<0.4	256/351 (72.9%)	290/377 (76.9%)	0.81 (0.52-1.26)	0.009
0.4-0.5	88/169 (52.1%)	76/160 (47.5%)	1.20 (0.68-2.13)	
0.5-0.75	127/361 (35.2%)	118/357 (33.1%)	1.10 (0.73-1.65)	
>0.75	83/634 (13.1%)	50/624 (8.0%)	1.73 (1.07-2.82)	
Time to randomisation (h)				
0-3	132/431 (30.6%)	95/418 (22.7%)	1.64 (1.03-2.62)	0.013
3-4.5	182/577 (31.5%)	226/600 (37.7%)	0.73 (0.50-1.07)	
>4.5	240/507 (47.3%)	213/500 (42.6%)	1.31 (0.89-1.93)	

sICH rate 7% vs 1%

Age 80 and older – similar effect

Lancet 2012; 379: 2352-63

IST 3 – 3 Years Survival Rate



- 64% of the original cohort followed up to 3 years
- tPA higher risk of death within 7 days 10% vs 7% p=0.004
- But less between 8 days – 3 years 41 vs 47% p =0.007
- Used Non-contrast CTB selection - poor

	0	3	6	12	18	24	30	36
Number at risk								
Altipulse plus standard care	967	703	657	609	576	538	514	514
Standard care alone	979	698	634	591	552	515	485	485
Cumulative number of deaths (%)								
Altipulse plus standard care	0	264 (27%)	310 (32%)	358 (37%)	393 (40%)	429 (44%)	453 (47%)	453 (47%)
Standard care alone	0	281 (29%)	345 (35%)	388 (40%)	427 (44%)	454 (47%)	494 (51%)	494 (51%)
Absolute risk difference (% [95% CI])								
Altipulse plus standard care	0	1.4%	3.2%	2.6%	3.2%	3.0%	3.6%	3.6%
Standard care alone	0	(-2.6 to 5.4)	(-1.0 to 7.4)	(-1.7 to 6.9)	(-1.2 to 7.4)	(-1.4 to 7.5)	(-0.8 to 8.1)	(-0.8 to 8.1)

	Altipulse plus standard care (n/N)*	Standard care alone (n/N)*	HR (95% CI)†	p value‡	p value for interaction§
Age ≤80 years (n=827)	78/365	111/399	0.72 (0.54-0.96)	0.02	0.6
Age >80 years (n=1139)	276/503	318/515	0.80 (0.68-0.94)	0.007	
NIHSS score ≤10 (n=894)	120/421	148/447	0.79 (0.63-1.00)	0.05	0.9
NIHSS score >10 (n=1052)	234/447	290/467	0.78 (0.66-0.93)	0.007	
Time ≤3 h (n=613)	135/274	157/281	0.87 (0.69-1.09)	0.2	0.1
Time >3 to ≤6 h (n=1333)	219/594	272/531	0.73 (0.61-0.87)	0.0004	
All (n=1946)	354/868	429/514	0.78 (0.68-0.90)	0.007	

Lancet Neurol 2016; 15: 1028-34

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

SITS-ISTR và VISTA

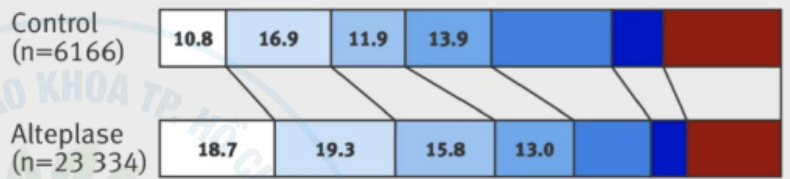
- 29 228 (23 334 bệnh nhân từ số bộ SITS-ISTR; 6166 from VISTA neuroprotection trials)
- 3472 BN >80
- Được điều trị tiêu sợi huyết cửa số 0-3 giờ và 3-4,5 giờ
- Kết quả:
 - Hồi phục kém hơn người trẻ
 - Tử vong nhiều hơn người trẻ
 - Nhưng hồi phục tốt hơn không điều trị



BMJ. 2010; 341: c6046.

Modified Rankin score □ 0 □ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5 ■ Death

All patients



Age ≤80

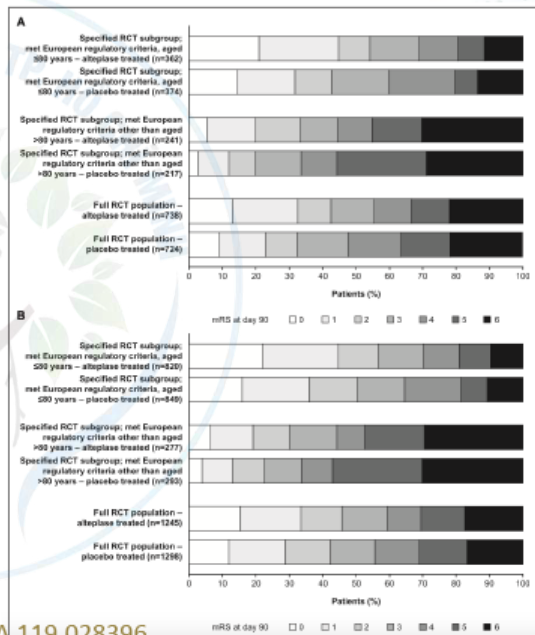


Age >80



Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years Pooled Analyses of Individual Patient Data

- 7 randomized trials of alteplase (0.9 mg/kg) versus placebo or open control for AIS, and the European SITS-UTMOST registry database.



Stroke. 2020;51:2322-2331. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028396

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES



Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients
Aged >80 Years

Pooled Analyses of Individual Patient Data



End Point	Full RCT Population		Specified Subgroups*			
	Alteplase (n=3026)	Placebo (n=3009)	Met European Regulatory Criteria, Aged ≤80 y		Met European Regulatory Criteria Other Than Aged >80 y	
			Alteplase (n=1182)	Placebo (n=1223)	Alteplase (n=518)	Placebo (n=510)
Good stroke outcome†						
Yes, n (%; 95% CI)	1016 (33.6; 31.9 to 35.3)	867 (28.8; 27.2 to 30.4)	529 (44.8; 41.9 to 47.6)	439 (35.9; 33.2 to 38.6)	99 (19.1; 15.7 to 22.5)	67 (13.1; 10.2 to 16.1)
Difference, % (95% CI)	4.8 (2.4 to 7.1); P<0.0001		8.9 (5.0 to 12.8); P<0.0001		6.0 (1.5 to 10.5); P=0.0109	
Death within 7 d						
Yes, n (%; 95% CI)	236 (7.6; 6.8 to 8.6)	175 (5.8; 5.0 to 6.7)	61 (5.2; 3.9 to 6.4)	50 (4.1; 3.0 to 5.2)	55 (10.6; 8.0 to 13.3)	40 (7.8; 5.5 to 10.2)
Difference, % (95% CI)	2.0 (0.7 to 3.3); P=0.0025		1.1 (-0.6 to 2.8); P=0.2434		2.8 (-0.8 to 6.3); P=0.1325	
Death within 90 d						
Yes, n (%; 95% CI)	526 (17.4; 16.0 to 18.7)	501 (16.7; 15.3 to 18.0)	116 (9.8; 8.1 to 11.5)	130 (10.6; 8.9 to 12.4)	153 (29.5; 25.6 to 33.5)	154 (30.2; 26.2 to 34.2)
Difference, % (95% CI)	0.7 (-1.2 to 2.6); P=0.4513		-0.8 (-3.2 to 1.6); P=0.5448		-0.7 (-6.3 to 4.9); P=0.8382	
sICH‡						
Yes, n (%; 95% CI)	109 (3.6; 2.9 to 4.3)	18 (0.5; 0.3 to 0.8)	31 (2.6; 1.7 to 3.5)	8 (0.5; 0.1 to 0.9)	19 (3.7; 2.0 to 5.3)	2 (0.4; 0.0 to 0.9)
Difference, % (95% CI)	3.1 (2.4 to 3.8); P<0.0001		2.1 (1.1 to 3.1); P<0.0001		3.3 (1.8 to 5.0); P=0.0002	
Fatal ICH (PH2 or cause of death hemorrhage) within 7 d						
Yes, n (%; 95% CI)	84 (2.8; 2.2 to 3.4)	11 (0.4; 0.1 to 0.6)	22 (1.9; 1.1 to 2.6)	3 (0.2; 0.0 to 0.5)	18 (3.5; 1.9 to 5.1)	2 (0.4; 0.0 to 0.9)
Difference, % (95% CI)	2.4 (1.8 to 3.0); P<0.0001		1.6 (0.8 to 2.4); P<0.0001		3.1 (1.4 to 4.8); P=0.0004	
Death within 7 d not related to PH2 or cause of death hemorrhage						
Yes, n (%; 95% CI)	152 (5.0; 4.2 to 5.8)	164 (5.5; 4.6 to 6.3)	39 (3.3; 2.3 to 4.3)	47 (3.8; 2.8 to 4.9)	37 (7.1; 4.9 to 9.4)	38 (7.5; 5.2 to 9.7)
Difference, % (95% CI)	-0.4 (-1.6 to 0.7); P=0.4881		-0.5 (-2.0 to 0.9); P=0.5107		-0.3 (-3.5 to 2.9); P=0.9047	



Stroke. 2020;51:2322–2331. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028396

THỰC HÀNH TIÊU SỢI HUYẾT
CHO NGƯỜI CAO TUỔI
BỊ ĐỘT QUỴ CẤP

Ca lâm sàng

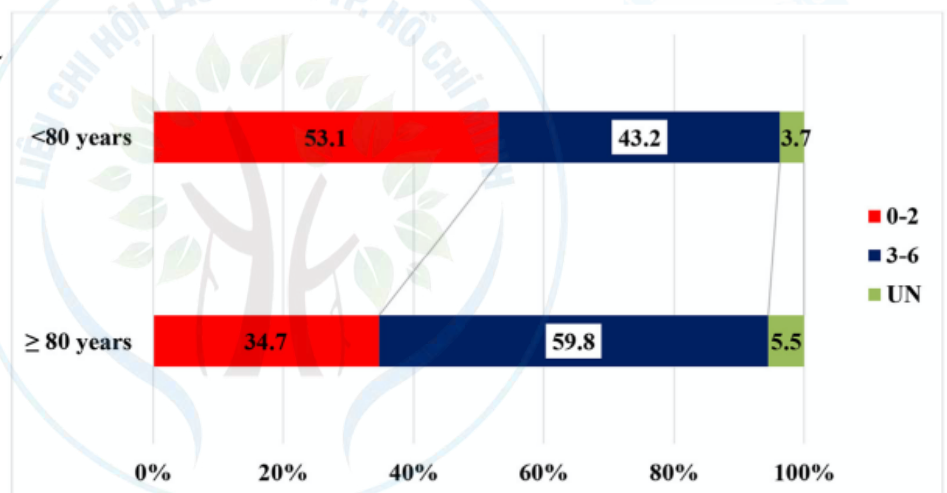
- Kết quả điều trị
 - BN mở mắt tự nhiên, trả lời đúng, thực hiện y lệnh
 - GCS = E4V5M6 = 15đ
 - Đồng tử đều, 3mm, PXAS (+)
 - Mờ nếp mũi má bên phải
 - Bàn chân phải đổ ngoài
 - Sức cơ tứ chi đánh giá: nửa người trái 5/5, bên phải 3/5
 - Babinski (+) 2 bên
- NIHSS = 5đ (mặt 2đ, tay phải 1đ, chân phải 1đ; dys 1)
- mRS: 4



Experiences With Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke by Elderly Patients–A “Real World Scenario”

Máté Héja¹, István Fekete², L

- Data of 1,253 thrombolysed patients were analyzed between January 1, 2004 and August 31, 2016.



Frontiers in Neurology; September 2021 | Volume 12 | Article 721337

Experiences With Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke by Elderly Patients—A “Real World Scenario”

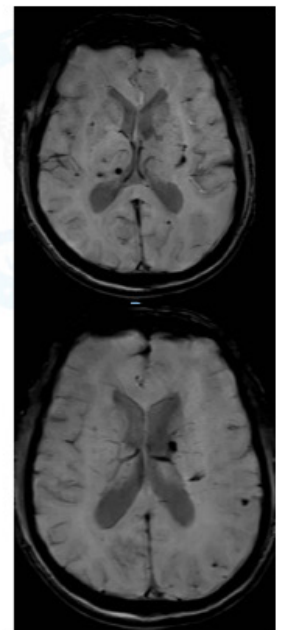
TABLE 4 | Median NIHSS scores and changes in NIHSS at 24 h in patient groups above and under 80 years.

	age ≥80 years	age <80 years	p-values
NIHSS score at 24 h, median (1;3 quartile)	11 (4.5;18)	7 (3;14)	<0.0001
Changes in NIHSS score at 24 h			
>2 points worsening, n (%)	34 (17)	136 (14.7)	0.034
≤2 points worsening, n (%)	25 (12.6)	99 (10.7)	0.27
unchanged, n (%)	40 (20.1)	160 (17.3)	0.19
≥2 points improvement, n (%)	79 (39.7)	439 (47.4)	0.00016
<2 points improvement, n (%)	21 (10.6)	92 (9.9)	0.38

Frontiers in Neurology; September 2021 | Volume 12 | Article 721337

Lưu ý thực hành

- Đa bệnh, đa thuốc: đặc biệt lưu ý kháng đông
 - Kháng vitamin K: chống chỉ định nếu INR > 1,7
 - NOACS: chống chỉ định nếu có dùng thuốc trong vòng 48 giờ
 - Dabigatran: dùng chất đối kháng Idarucizumab, sau đó dùng alteplase
- Nguy cơ xuất huyết cao:
 - Tiền căn Xuất huyết não
 - Tiền căn nhồi máu não
 - Vi xuất huyết cũ (CMBs), đặc biệt số lượng > 10
 - Huyết áp cao
- Có thể sử dụng liều 0,6 mg/kg thay vì liều chuẩn 0,9mg/kg nếu e ngại nguy cơ xuất huyết



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



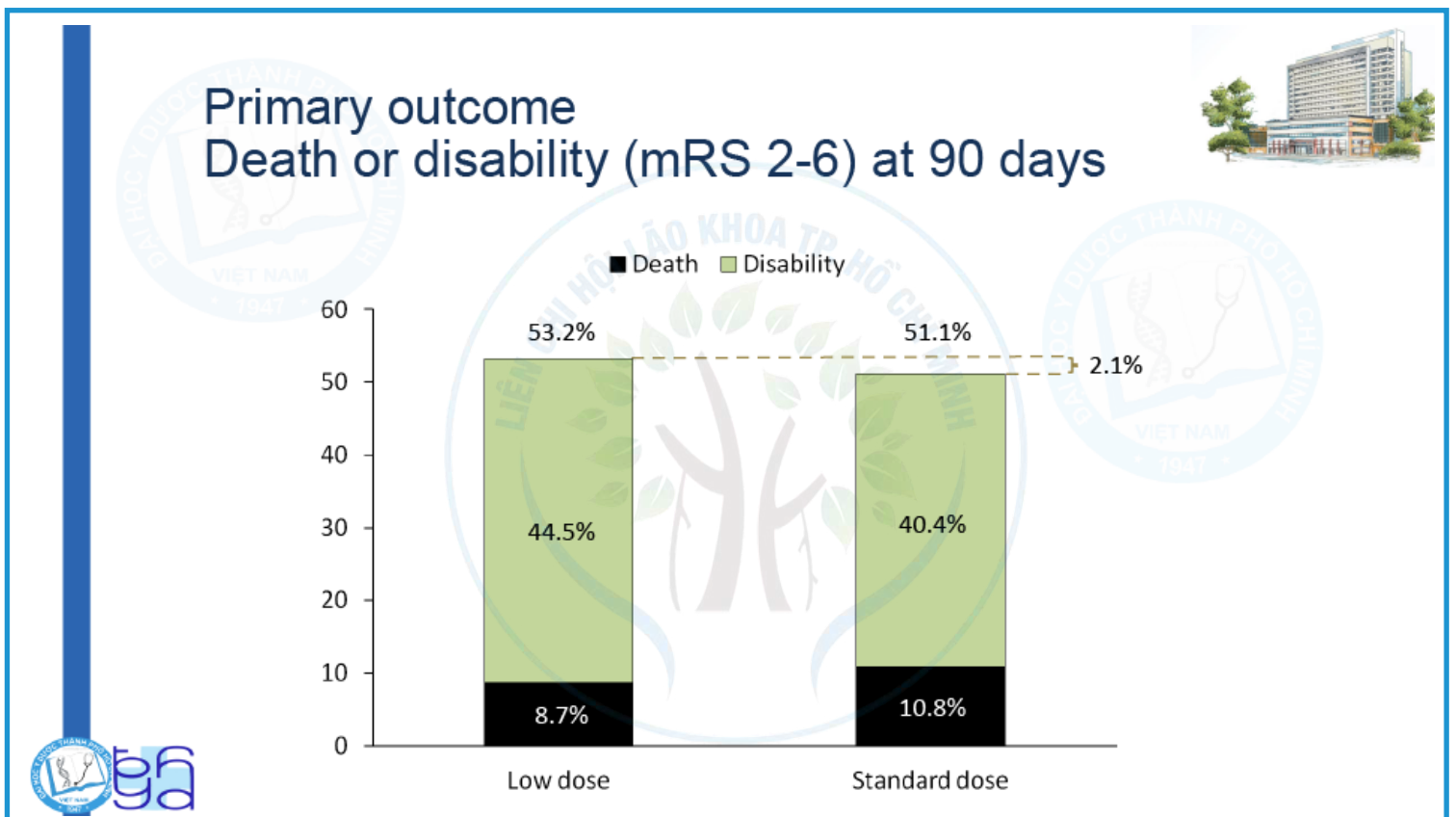
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke

C.S. Anderson, T. Robinson, R.I. Lindley, H. Arima, P.M. Lavados, T.-H. Lee, J.P. Broderick, X. Chen, G. Chen, V.K. Sharma, J.S. Kim, N.H. Thang, Y. Cao, M.W. Parsons, C. Levi, Y. Huang, V.V. Olavarria, A.M. Demchuk, P.M. Bath, G.A. Donnan, S. Martins, O.M. Pontes-Neto, F. Silva, S. Ricci, C. Roffe, J. Pandian, L. Billot, M. Woodward, Q. Li, X. Wang, J. Wang, and J. Chalmers, for the ENCHANTED Investigators and Coordinators*





Other secondary outcomes

Outcome	Low-dose (N=1654)	Standard-dose (N=1643)	Measure	P
Death/dependency - mRS 3-6	605 (38%)	592 (37%)	OR 1.03	0.15
Death at 90 days*	140 (9%)	170 (10%)	OR 0.80	0.07
Death at 7 days*	60 (4%)	87 (5%)	OR 0.70	0.02
Health utility - EQ-5D, mean	0.6±0.4	0.6±0.4	Difference 0.00	0.86
Hospital LOS, median (iqr), days	10 (5-17)	10 (5-18)	Difference 0.47	0.53
Death/neuro decline in 24 hr	128 (8%)	141 (9%)	OR 0.89	0.38
Death/neuro decline 7 days	188 (11%)	213 (13%)	OR 0.86	0.16
Serious Adverse Event ^{III}	415 (25%)	448 (27%)	OR 0.89	0.16
*Death from acute ICH	14 (0.8%)	30 (1.8%)	OR 0.46	0.02

^{3,1} OR – odds ratio



Tóm tắt thông điệp

- Tuổi cao với đột quỵ cấp điều trị tái thông
 - Giảm tỉ lệ hồi phục
 - Tăng nguy cơ xuất huyết
- Nhưng điều trị alteplase tĩnh mạch vẫn có lợi hơn không điều trị
- Khuyến cáo không còn giới hạn tuổi
- Thận trọng lưu ý:
 - Bệnh đồng mắc, thuốc kháng đông
 - Có thể dùng liều thấp nếu nguy cơ xuất huyết cao



**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH**

