

# Vai trò của Thuốc chống đông đường uống thế hệ mới trong quản lý rung nhĩ không do bệnh van tim



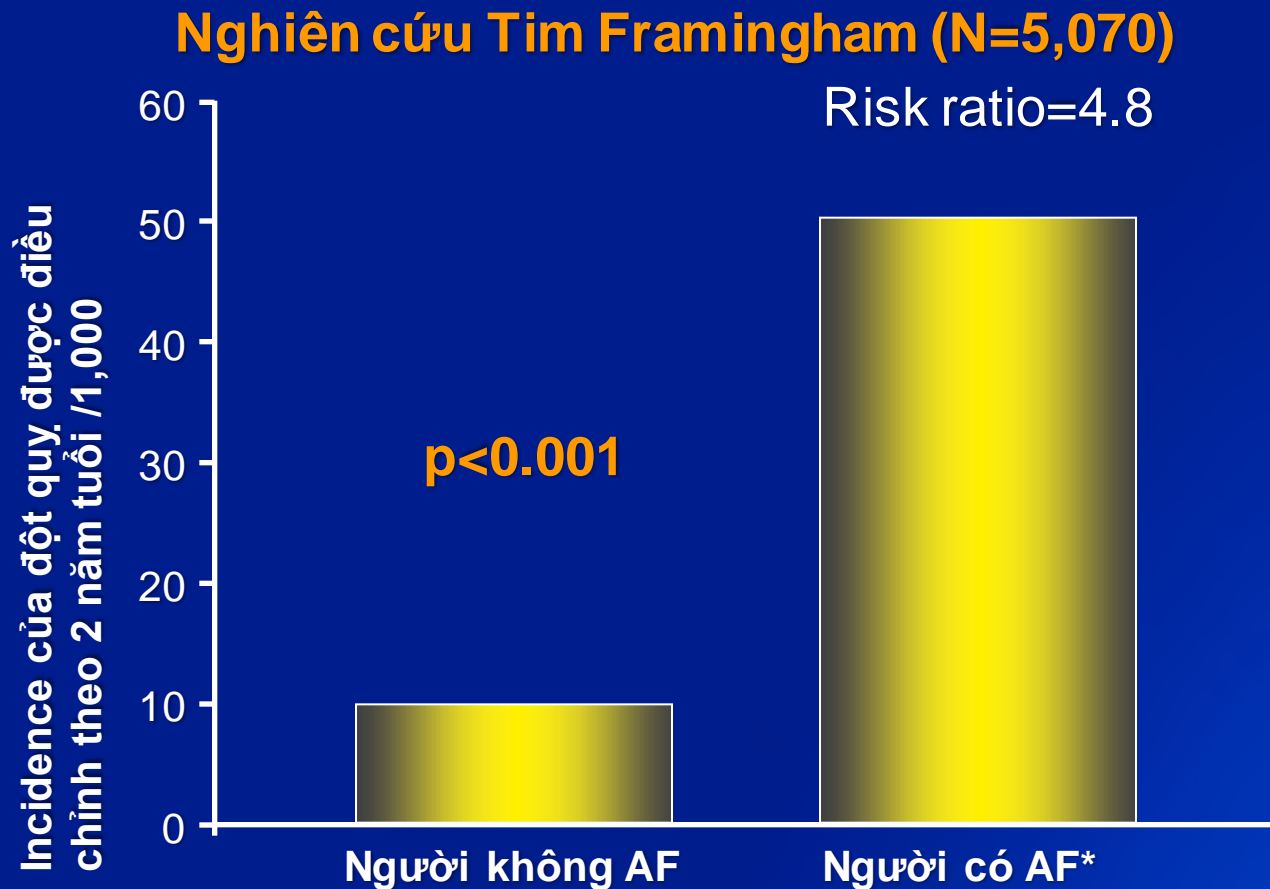
**TS. BS Phạm Quốc Khánh . FHRS**  
**Phó Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam**  
**Chủ tịch Phân hội Nhịp tim Việt nam**



# Đặt vấn đề

- Rung nhĩ là loại rối loạn nhịp dai dẳng thường gặp nhất.
- Tỷ lệ rung nhĩ  $\approx 0,4\%$  dân số. Tỷ lệ tăng theo tuổi. Rung nhĩ  $< 1\%$  ở người  $< 60$  tuổi và  $> 6\%$  ở người  $> 80$  tuổi.
- Hậu quả nặng nề
- Điều trị còn nhiều khó khăn

# Bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ tăng xấp xỉ gấp năm lần



\*Patients were untreated with antithrombotic therapy when this study was performed in line with clinical practice at the time

# Xử trí bệnh nhân bị rung nhĩ

- Hai mục tiêu chính:
  - Phòng ngừa biến chứng: thuyên tắc (đặc biệt đột quỵ thiếu máu cục bộ) và suy tim
  - Giảm triệu chứng
- Đạt mục tiêu bằng cách:
  - **Điều trị chống huyết khối theo phân tầng nguy cơ**
  - Kiểm soát tần số
  - Kiểm soát nhịp
- Chọn lựa thuốc chống huyết khối trên từng BN dựa trên:
  - Yếu tố nguy cơ gây thuyên tắc huyết khối
  - Yếu tố nguy cơ gây chảy máu

# Rung nhĩ ở BN không do van tim

- Rung nhĩ ở bệnh nhân có bệnh van tim gồm:
  - có liên quan đến van tim do thấp (chủ yếu hẹp van hai lá)
  - hoặc van tim nhân tạo
- Và Rung nhĩ ở bệnh nhân không có bệnh van tim áp dụng cho tất cả các hình thức khác của Rung nhĩ (Camm et al. 2012).

# Thang điểm CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc và nguy cơ đột quỵ trên bệnh nhân Rung nhĩ

Mục	Điểm
Đột quỵ, TIA hay thuyên tắc hệ thống có trước đây	2
Tuổi ≥75	2
Suy tim ứ huyết *	1
Tăng HA	1
Đái tháo đường	1
Tuổi 65–74	1
Nữ giới	1
Bệnh mạch máu	1

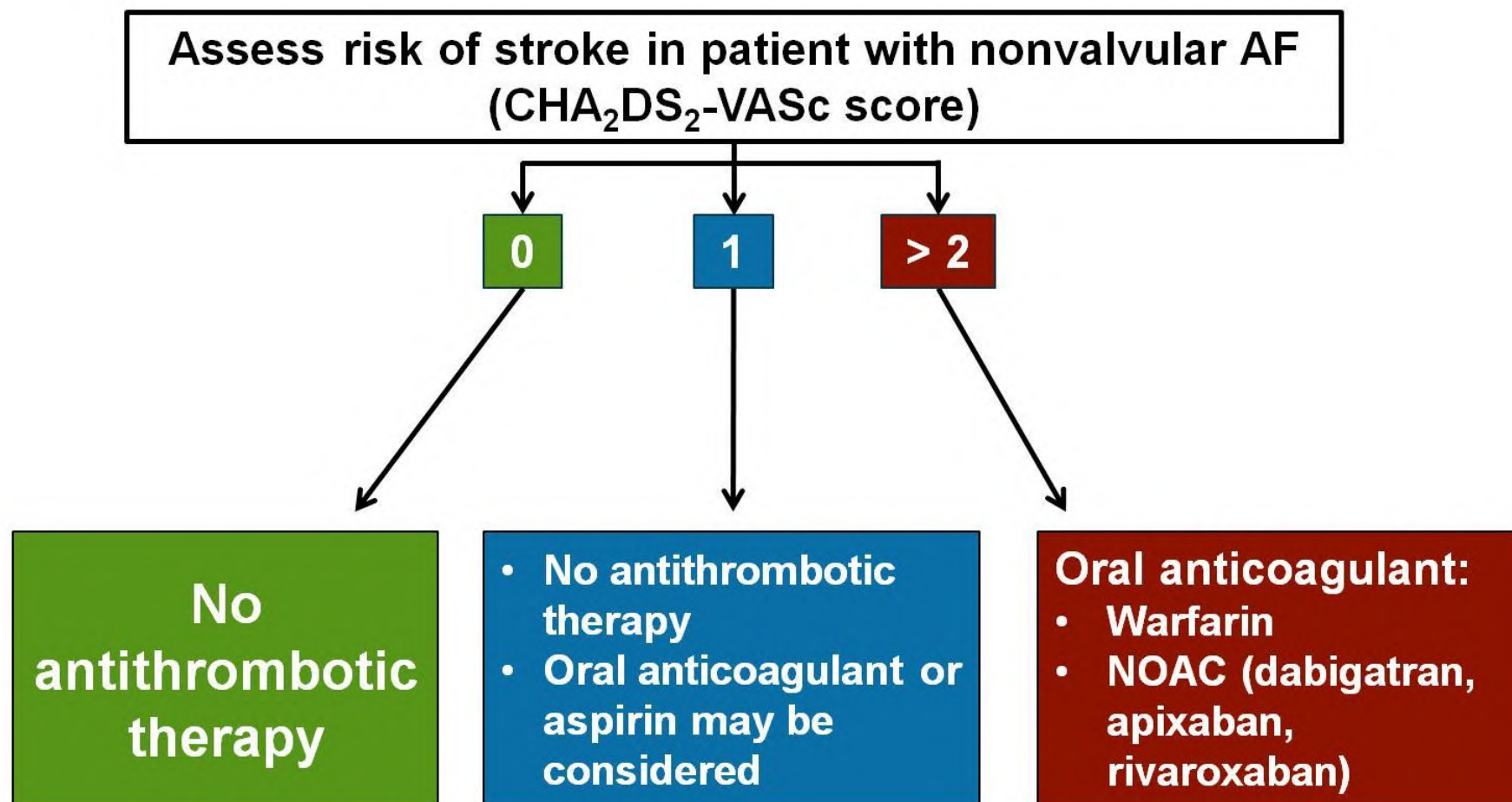
Cộng điểm lại với nhau

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Tỉ lệ đột quỵ trong 1-năm
9	23.64%
8	22.38%
7	21.50%
6	19.74%
5	15.26%
4	9.27%
3	5.92%
2	3.71%
1	2.01%
0	0.78%

\*Or moderate-to-severe left ventricular systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction ≤40%)



# 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation



# Điều trị chống đông trong rung nhĩ không do bệnh van tim (ACC/AHA/HRS 2014)

## Class I

- Ở bệnh nhân rung nhĩ **không do bệnh van tim** có tiền sử đột quỵ, cơn tai biến mạch não thoáng qua hoặc điểm CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , thuốc chống đông uống được khuyến cáo dùng. Lựa chọn gồm: warfarin (INR 2.0-3.0), dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban.
- Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim **không thể duy trì INR trong khoảng trị liệu** với warfarin, việc dùng dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban được khuyến cáo.
- **Chức năng thận** cần được đánh giá trước khi bắt đầu dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban và cần được đánh giá lại khi có chỉ định lâm sàng và ít nhất mỗi năm một lần.



# Điều trị chống đông trong rung nhĩ không do bệnh van tim (ACC/AHA/HRS 2014)

## Class IIa

- Rung nhĩ không do bệnh van tim với  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  và **bệnh thận giai đoạn cuối** ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) hoặc chạy thận nhân tạo định kỳ: Warfarin (INR 2.0-3.0) là lựa chọn hợp lý.

## Class IIb

- Rung nhĩ không do bệnh van tim với  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  và **bệnh thận mạn từ vừa đến nặng**: Có thể xem xét dùng dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban liều thấp, tuy nhiên tính an toàn và hiệu quả của tiếp cận này chưa được xác định.

# Các thuốc kháng đông mới đã được chấp nhận (FDA, EU)

- **Dabigatran (N/c RELY) (Pradaxa)**
- Apixaban (N/c ARISTOTLE)\*\*
- Rivaroxaban (N/c ROCKET AF)\*\*\*
- Edoxaban (N/c ENGAGE-AF)\*\*\*\*

\*Connolly S et al. NEJM 2009; 361: 1139-1151

\*\* Fox et al. Eur Heart J 2001; 32: 2387-2394

\*\*\* Hohnloser S et al. Eur Heart J 2012; 33: 2821-2831

\*\*\*\* 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the management of Patients with Atrial Fibrillation

## Thang điểm nguy cơ chảy máu HAS-BLED

Đặc điểm lâm sàng	Điểm
<b>H:</b> tăng HA (HA tâm thu $>160$ mm Hg)	1
<b>A:</b> chức năng thận hay gan bất thường	1 + 1
<b>S:</b> đột quỵ	1
<b>B:</b> chảy máu	1
<b>L:</b> INRs không ổn định	1
<b>E:</b> người cao tuổi (tuổi $>65$ tuổi)	1
<b>D:</b> thuốc hay rượu	1 + 1
Điểm cộng dồn	Giới hạn từ 0–9

# Khuyến cáo về chảy máu

Khuyến cáo	Nhóm	Mức
Đánh giá về nguy cơ chảy máu được khuyến cáo khi kê đơn 1 thuốc chống huyết khối (dù là với VKA, NOAC, ASA/clopidogrel, hoặc ASA)	I	A
Điểm HAS-BLED nên được dùng để đánh giá nguy cơ chảy máu, với <b>HAS-BLED<math>\geq</math>3</b> cho thấy “nguy cơ cao” và do đó cần thận trọng và thường xuyên theo dõi sau khi bắt đầu chống huyết khối, dù với OAC hoặc thuốc kháng tiểu cầu.	IIa	A
Nên xử trí các yếu tố có thể điều chỉnh cho biến chứng chảy máu (vd: huyết áp không kiểm soát, INRs không ổn định nếu BN dùng VKA, các thuốc sử dụng đồng thời [ASA, NSAIDs, v.v.], rượu, ...)		B
Nên dùng điểm HAS-BLED để xác định các yếu tố chảy máu có thể điều chỉnh, nhưng không nên sử dụng nó đơn thuần để loại bỏ liệu pháp OAC		B
Nguy cơ chảy máu nặng với thuốc kháng tiểu cầu (phối hợp ASA–clopidogrel và ASA đơn trị đặc biệt với BN lớn tuổi) nên được xem xét tương tự như với OAC	IIa	B

# Điểm tác động của các thuốc kháng đông

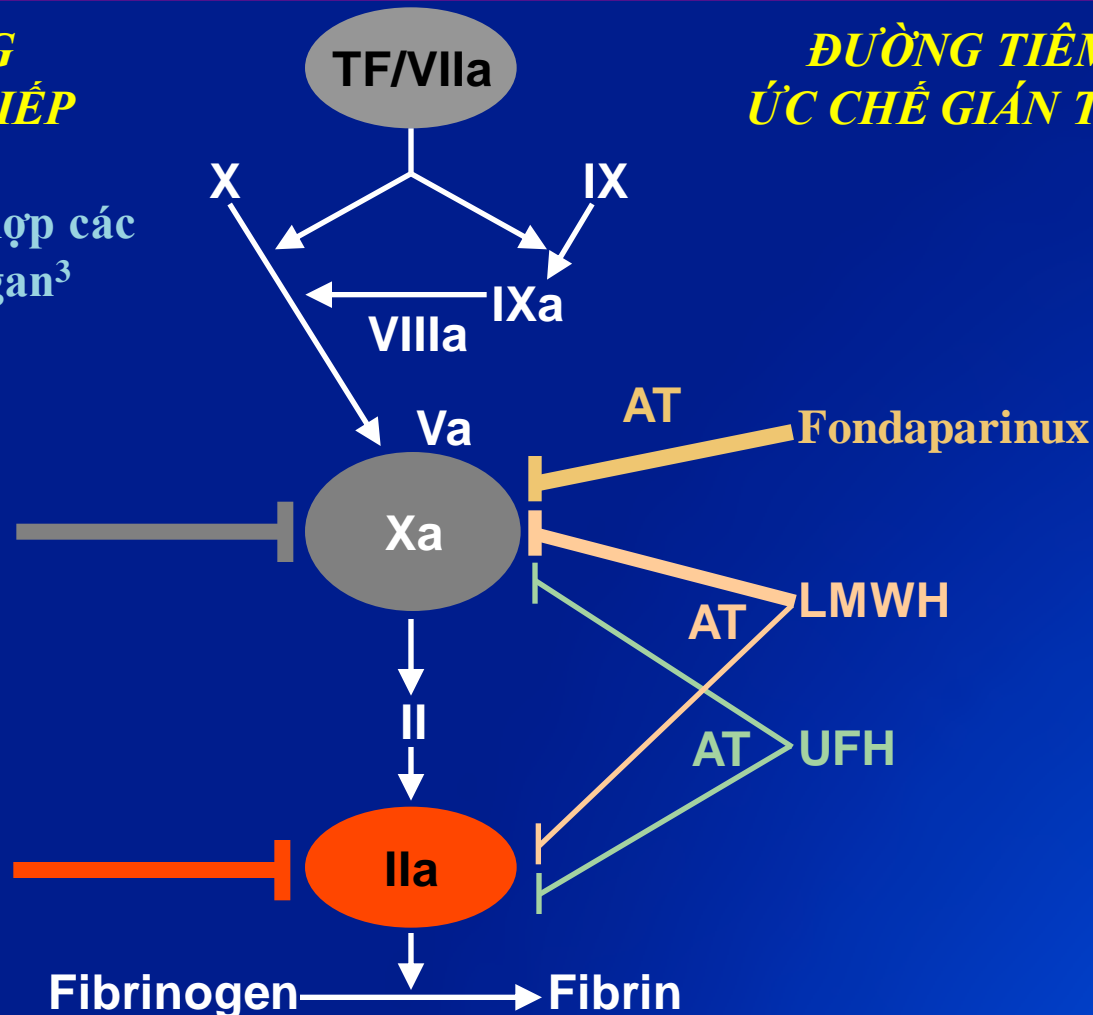
## ĐƯỜNG UỐNG ỨC CHẾ TRỰC TIẾP

Kháng VK ức chế tổng hợp các yếu tố đông máu tại gan<sup>3</sup>

Rivaroxaban  
Apixaban  
Edoxaban

Ximelagatran  
Dabigatran

## ĐƯỜNG TIÊM ỨC CHẾ GIÁN TIẾP



# Kháng đông mới đường có lợi điểm





# NOACs \_ các loại kháng đông đường uống mới trong dự phòng thuyên tắc huyết khối hoặc đột quỵ ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>
<b>Cơ chế tác dụng</b>	Ức chế trực tiếp Thrombin	Ức chế trực tiếp yếu tố Xa (Fxa)
<b>Liều dùng</b>	150 mg BID 110 mg BID	20 mg QD 15 mg QD
<b>Nghiên cứu pha III</b>	RE-LY <sup>1</sup>	ROCKET-AF <sup>5</sup>

\* not yet approved by EMA

1. Connolly et al, N Engl J Med 2009; 361:1139-51
2. Granger et al, N Engl J Med 2011; 365:981-92
3. Connolly et al, N Engl J Med 2011; 364:806-17

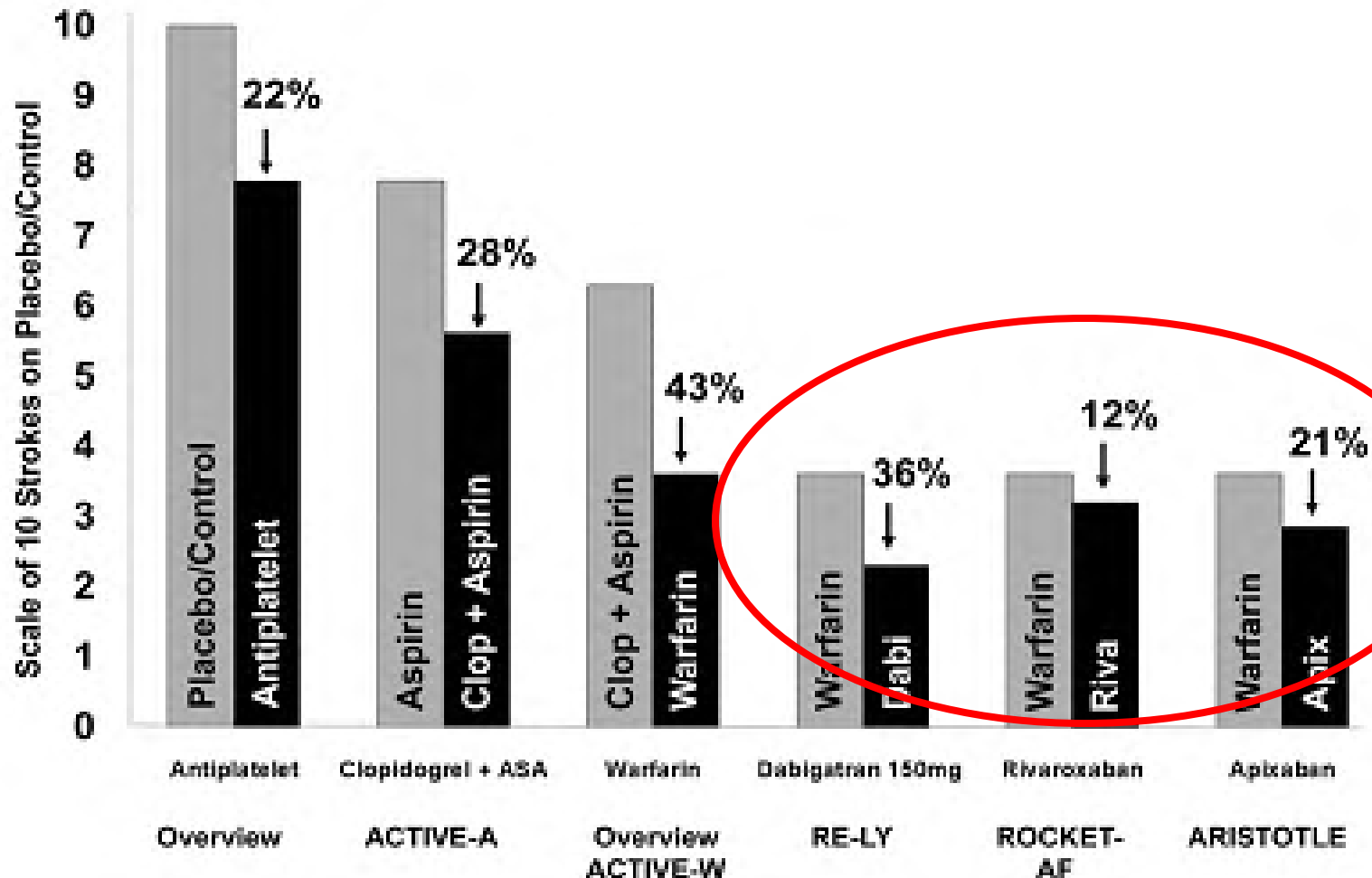
4. Ruff et al, Am Heart J 2010; 160:635-41
5. Patel et al, N Engl J Med 2011;365:883-91

[www.escardio.org/EHRA](http://www.escardio.org/EHRA)

# Hấp thu & chuyển hóa NOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban
Sinh khả dụng	3-7%	66% (không dùng kèm thức ăn) ~100% (dùng với thức ăn)
Tiền chất	Dạng tiền chất	Không phải tiền chất
Độ thanh thải: không qua thận/quá thận nếu chức năng thận bình thường	20%/80%	65%/35%
Chuyển hóa ở gan: CYP3A4	không	có (bài tiết)
Hấp thu với thức ăn	Không ảnh hưởng	+39%
Nên dùng với thức ăn?	Không nên	Khuyến dùng
Hấp thu với H2B/PPI	Nồng độ trong huyết tương giảm -12 to -30%	Không ảnh hưởng
Ảnh hưởng bởi sắc tộc châu Á	Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng +25%	Không ảnh hưởng
Rối loạn tiêu hóa	Tỷ lệ rối loạn tiêu hóa 5-10%	Không vấn đề
Thời gian bán thải	12-17h	5-9h (thanh niên)/11-13h (người già)

# Vai trò của thuốc trong Rung nhĩ không do bệnh van tim



Granger.CB et: Newer oral should be used as first –line agents to prevent thromboembolism in patients with AF and risk factors for stroke or thromboembolism. Circulation 2012;125: 159-164.

# RE-LY<sup>®</sup>: nghiên cứu qui mô lớn trong điều trị rung nhĩ

RE-LY<sup>®</sup>:

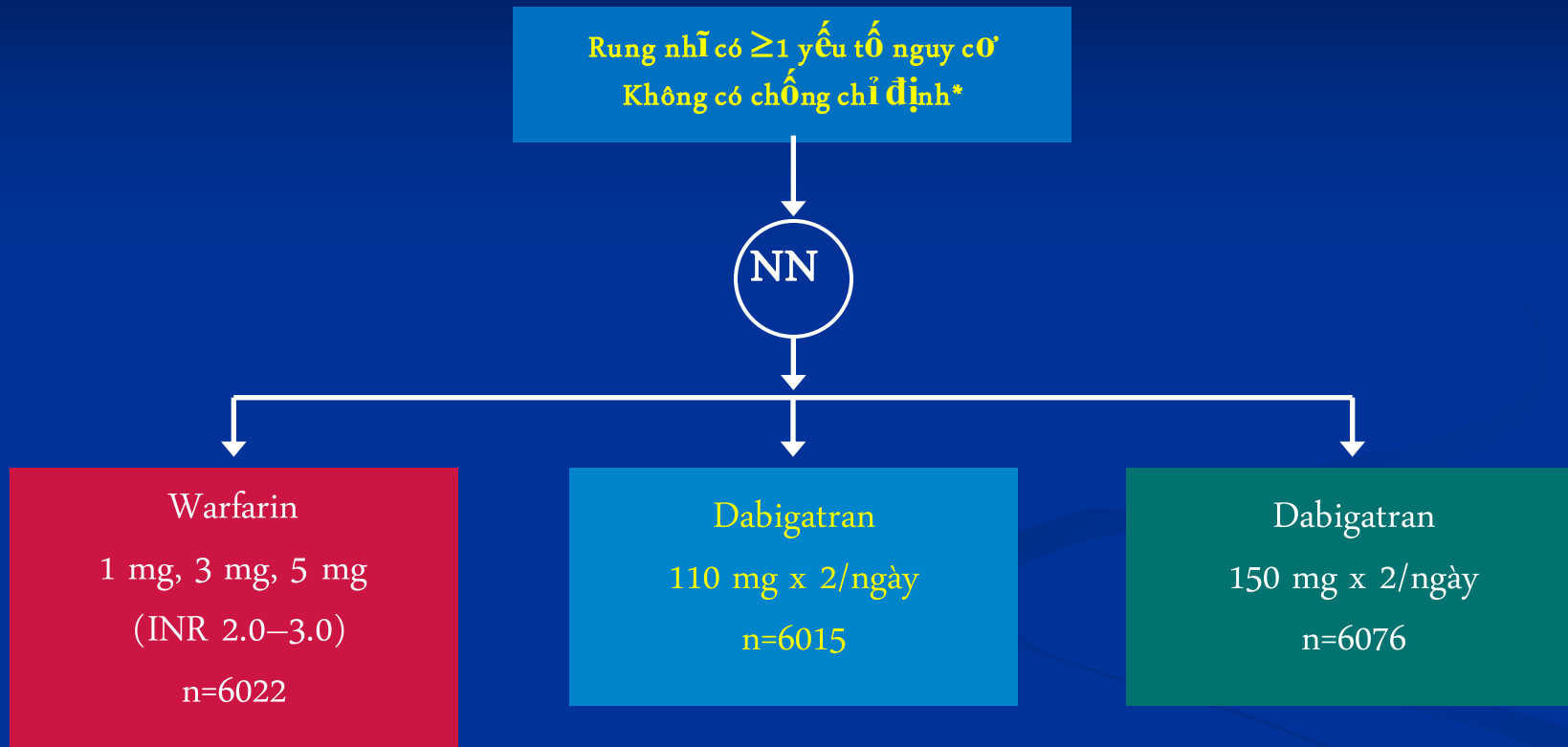
Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy

- 18 113 BN chia nhóm ngẫu nhiên trong 2 năm<sup>1,2</sup>
- 50% BN chưa điều trị kháng đông trước đó
- Trung vị thời gian điều trị: 2 năm
- 951 trung tâm từ 44 quốc gia
- Kéo dài từ 12/2005 đến 3/2009
- Kết quả được trình bày tại Hội nghị ESC 2009 và đăng sớm trên tạp chí *New England Journal of Medicine* 30/8/2009

1. Ezekowitz MD et al. Am Heart J 2009;157:805–10;

2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51

# Thiết kế nghiên cứu pha III RE-LY<sup>®</sup>

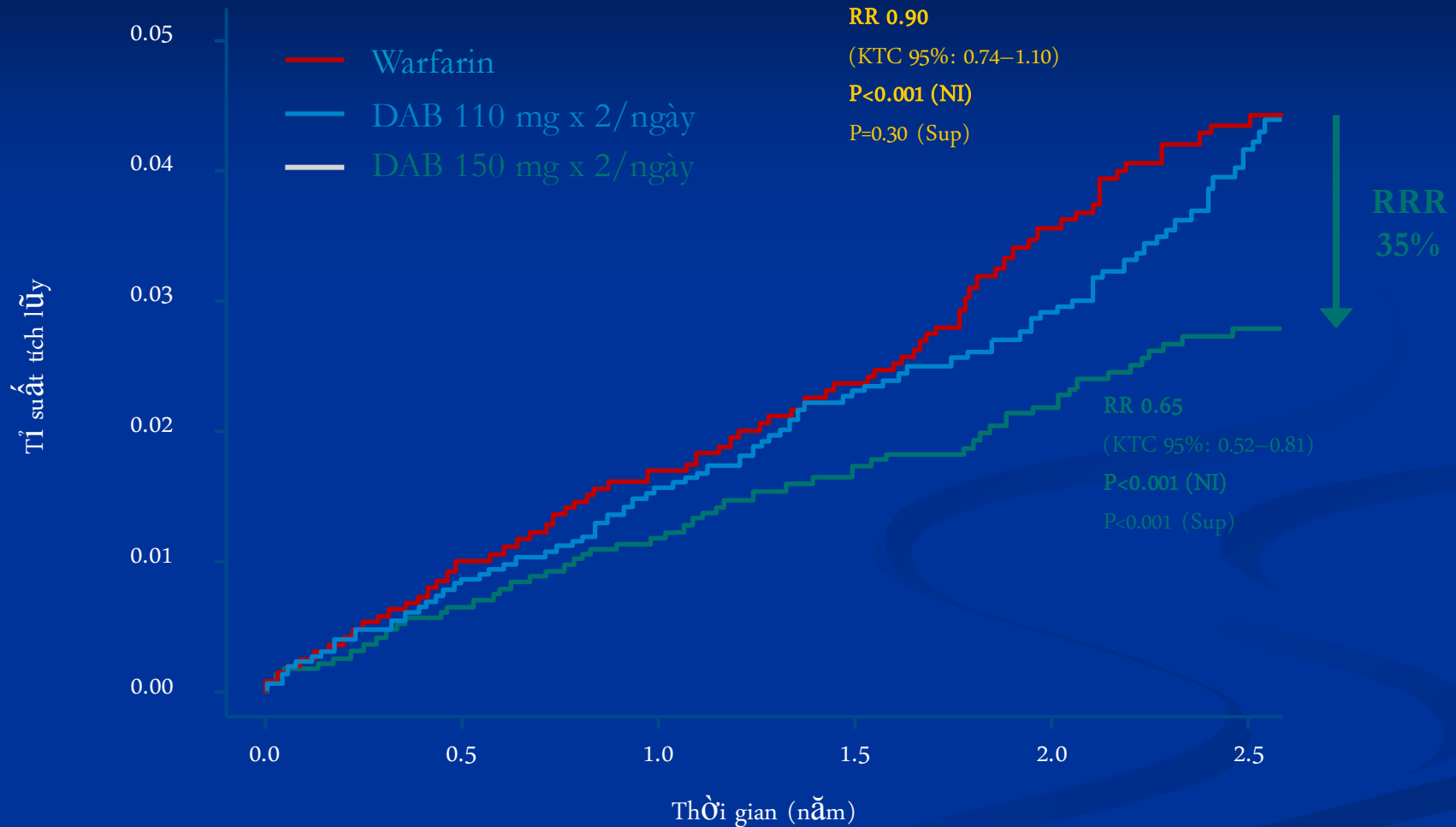


\*Bệnh van tim nặng, đột quĩ ≤14 ngày hoặc đột quĩ nặng ≤6 tháng trước khi vào nghiên cứu, tăng nguy cơ chảy máu, CrCl <30 mL/ph, bệnh gan tiến triển, thai kỳ

INR = international normalized ratio

Ezekowitz MD et al. Am Heart J 2009;157:805–10; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–5

# Tiêu chí chính: Đột quị hoặc Thuyên tắc hệ thống



NI = non-inferiority; RR = nguy cơ tương đối; RRR = giảm nguy cơ tương đối; Sup = ưu thế  
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6



# RE-LY<sup>®</sup>: Tóm tắt các kết quả chính

## Pradaxa 150 mg x 2/ngày sv warfarin kiểm soát tốt

- Giảm đáng kể đột quỵ/thuyên tắc hệ thống
- Giảm đáng kể đột quỵ thiếu máu và đột quỵ xuất huyết
- Tỷ lệ chảy máu nặng tương đương
- Giảm đáng kể chảy máu nói chung, chảy máu đe dọa tính mạng và xuất huyết nội sọ

## Pradaxa 110 mg x 2/ngày sv warfarin kiểm soát tốt

- Tỷ lệ đột quỵ/thuyên tắc hệ thống tương đương nhau
- Giảm đáng kể đột quỵ xuất huyết
- Giảm đáng kể chảy máu nặng
- Giảm đáng kể chảy máu nói chung, chảy máu đe dọa tính mạng và xuất huyết nội sọ

# Phân tích của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) Hoa Kỳ ở 134.000 bệnh nhân Medicare so sánh dabigatran và warfarin

So với warfarin, dabigatran có nguy cơ thấp hơn về

- đột quy do thiếu máu cục bộ
- xuất huyết trong sọ
- Tử vong

Không có nguy cơ nhồi máu cơ tim tăng

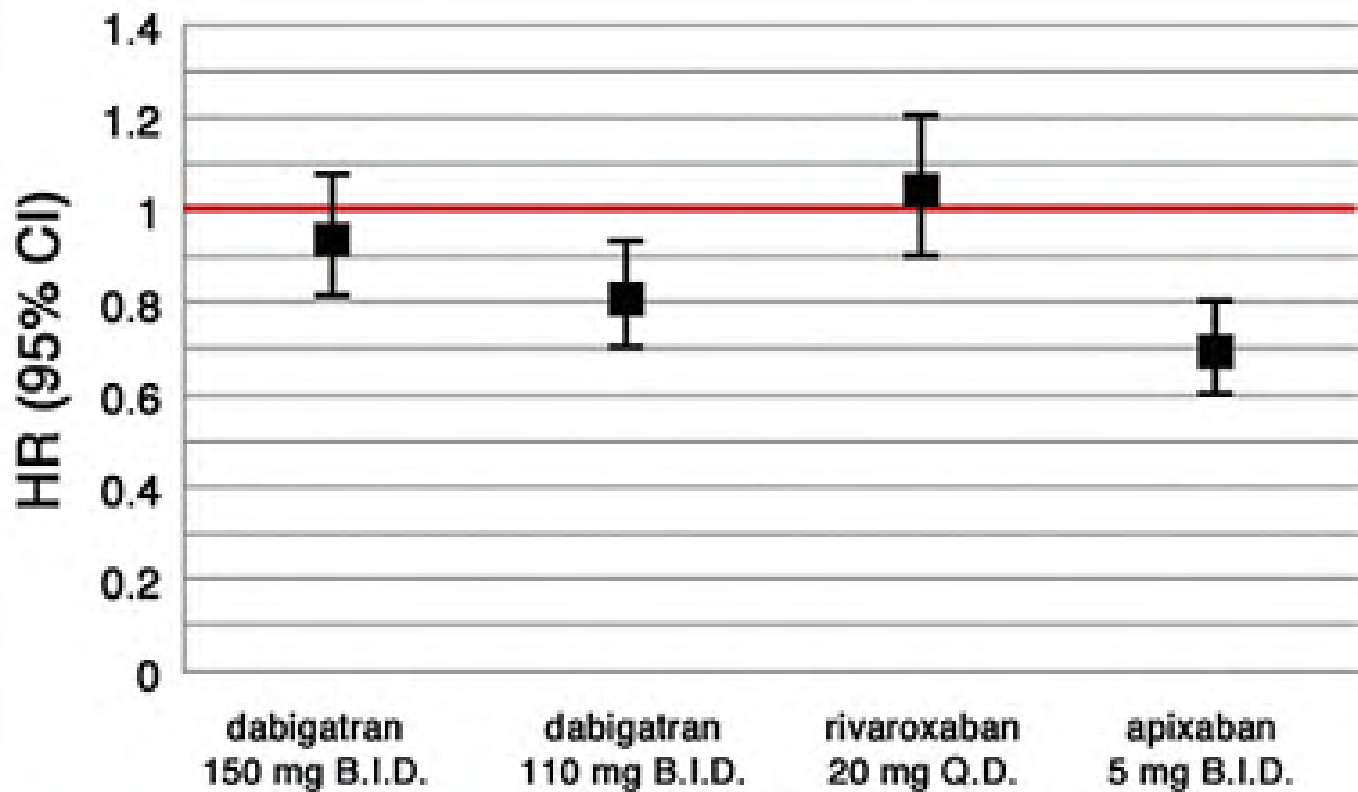
	Tỉ lệ mỗi 1000 bệnh nhân- năm		HR đã điều chỉnh (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Đột quy do thiếu máu cục bộ	11,3	13,9	0,80 (0,67-0,96)
Xuất huyết trong sọ	3,3	9,6	0,34 (0,26-0,46)
Tử vong	32,6	37,8	0,86 (0,77-0,96)
AMI	15,7	16,9	0,92 (0,78-1,08)
Xuất huyết nặng dạ dày-ruột	34,2	26,5	1,28 (1,14-1,44)

Người mới dùng dabigatran và warfarin với chẩn đoán gần đây mắc AF, ≥65 tuổi

Các phát hiện chính đối với dabigatran là dựa trên phân tích cả 75 mg và 150 mg mà không có sự phân tầng theo liều. Warfarin là nhóm tham chiếu. CI = khoảng tin cậy; HR = tỉ lệ nguy hiểm;

Được cung cấp tại: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm) (truy cập tháng 5, 2014)

# Độ an toàn



**Figure 3**

**Comparable Primary Safety Endpoints of Major Bleeding**

# Làm sao để đo hiệu lực kháng đông của NOACs?

**Không cần phải kiểm soát chỉ số đông máu thường xuyên,** tuy nhiên, cần thiết phải định lượng mức độ tác động của thuốc kháng đông trong những trường hợp sau:

- ❖ Xuất huyết nghiêm trọng & biến cố huyết khối xảy ra
- ❖ Phẫu thuật khẩn cấp
- ❖ Suy chức năng gan hoặc suy thận
- ❖ Có khả năng tương tác thuốc
- ❖ Nghi ngờ quá liều chống đông

# Đo lường hiệu quả kháng đông của NOACs

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>
Nồng độ đỉnh trong huyết tương	2h sau khi uống	2-4h sau khi uống
Hàm lượng cực tiểu trong huyết tương	12-24h sau khi uống	16-24h sau khi uống
PT	Không thể sử dụng	Tùy trường hợp: có thể giúp dự đoán nguy cơ xuất huyết nhưng cần chuẩn độ phù hợp
INR	Không thể sử dụng	Không thể sử dụng
aPTT	Điểm cực tiểu >2x ULN cho phép dự đoán nguy cơ chảy máu	Không thể sử dụng
dTT	Ở điểm cực tiểu >200ng/ml ≥ 65s: nguy cơ xuất huyết cao	Không thể sử dụng
Anti-FXa assays	Không có	Định tính; không có dữ liệu về giá trị ngưỡng của xuất huyết hoặc huyết khối
Ecarin clotting time	Tại điểm cực tiểu >2x ULN: nguy cơ xuất huyết	Không ảnh hưởng, không thể sử dụng

# Những tương tác thuốc có thể xảy ra

		Dabigatran	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp/ CYP3A4	+18%	no effect
Digoxin	P-gp	no effect	no effect
Verapamil	P-gp/ wk CYP3A4	+12–180%	
Diltiazem	P-gp/ wk CYP3A4	no effect	minor effect
Quinidine	P-gp	+50%	
Amiodarone	P-gp	+12–60%	
Dronedarone	P-gp/CYP3A4	+70–100%	no data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole;	P-gp and BCRP/ CYP3A4	+140–150%	up to +160%

Red – contraindicated; orange – reduce dose; yellow – consider dose reduction if another yellow factor present;  
hatching – no data available; recommendation made from pharmacokinetic considerations



# Những tương tác thuốc có thể xảy ra

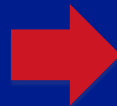
	Tương tác	Dabigatran	Rivaroxaban
Fluconazole	CYP3A4	no data	+42%
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp	no data	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp/ CYP3A4	+15–20%	+30–54%
HIV protease inhibitors	P-gp and BCRP/ CYP3A4	no data	up to +153%
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp and BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	-66%	up to -50%
Antacids	GI absorption	-12-30%	no effect

Red – contraindicated; orange – reduce dose; yellow – consider dose reduction if another yellow factor present;  
hatching – no data available; recommendation made from pharmacokinetic considerations

# Những tương tác thuốc có thể xảy ra

		Dabigatran	Rivaroxaban
Tuổi $\geq 80$	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		
Tuổi $\geq 75$	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		
Cân nặng $\leq 60$ kg	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		
Chức năng thận	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		

Những nguy cơ xuất huyết khác



Tương tác dược động học – kháng kết tập tiểu cầu, NSAIDs, corticoids, những thuốc kháng đông khác

Bệnh nhân mới phẫu thuật những cơ quan quan trọng (não, mắt)

Giảm tiểu cầu (Vd: hóa trị)

HAS-BLED  $\geq 3$

Orange – reduce dose; yellow – consider dose reduction if another yellow factor present; hatching – no data available; recommendation made from pharmacokinetic considerations

# Việc chuyển đổi giữa các thuốc kháng đông

<b>Từ VKA sang NOAC</b>	<p>INR &lt;2.0: dùng ngay</p> <p>INR 2.0–2.5: dùng ngay hoặc ngày hôm sau</p> <p>INR &gt;2.5: dùng INR và VKA bán thời gian hủy để ước tính thời gian đạt INR &lt;2.5</p>
<b>Những kháng đông tiêm sang NOAC:</b> Heparin (không phân đoạn) Heparin TLPTT (LMWH)	<p>Bắt đầu ngay khi dừng Heparin không phân đoạn (<math>T_{1/2} = 2h</math>).</p> <p>Thời gian sử dụng NOAC có thể dài hơn ở nhóm bệnh nhân suy thận</p> <p>Bắt đầu ngay thời gian lẽ ra sẽ dùng liều tiếp theo</p>
<b>NOAC sang VKA</b>	<p>Uống chung 2 loại cho tới khi INR đạt mức chuẩn độ yêu cầu</p> <p>Đo INR trước khi dùng liều tiếp theo của NOAC</p> <p>Kiểm tra lại trong vòng 24h sau viên NOAC gần nhất</p> <p>Kiểm soát INR trong tháng đầu cho tới khi đạt chuẩn độ (2.0–3.0)</p>
<b>NOAC sang kháng đông tiêm</b>	Dùng thay thế liều NOAC tiếp theo
<b>NOAC sang NOAC khác</b>	Dùng NOAC mới ngay lần uống tiếp theo, có thể có hàm lượng huyết tương tăng cao (nhất là ở nhóm BN suy thận)
<b>Aspirin hoặc clopidogrel sang NOAC</b>	Chuyển thuốc ngay, trừ khi cần điều trị phối hợp

# Ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính

**Ước tính  $t_{1/2}$  & AUC của nồng độ NOAC trong huyết tương khi so với người bình thường**

	Dabigatran	Rivaroxaban
CrCl $\geq 60$ ml/min CKD Stage I & II	$\sim 14 \text{ h}^1$	$\sim 8.5 \text{ h}^3$ (+44%)
CrCl 30–60 ml/min CKD Stage III	$\sim 18 \text{ h}^1$	$\sim 9 \text{ h}^3$ (+52%)
CrCl 15–30 ml/min CKD Stage IV	$\sim 28 \text{ h}^1$	$\sim 9.5 \text{ h}^3$ (+64%)
CrCl $\leq 15$ ml/min CKD Stage V	Không dữ liệu	Không dữ liệu

1. Stangier et al, Clinical pharmacokinetics 2010;49:259-68  
3. Kubitz et al, Br J Clin Pharmacol 2010;70:703-2

2. Ridout et al, J Clin Pharmacol 2009;49:1124

# Dùng NOACs ở bệnh nhân suy thận— liều khuyến cáo

Dabigatran	Rivaroxaban
<p>khí CrCl 30-49 ml/min, 150 mg x 2 lần/ngày (SmPC) nhưng 110 mg x 2 lần/ngày nếu “nguy cơ chảy máu cao” hoặc “được khuyến cáo đặc biệt”<sup>1</sup></p> <p>Lưu ý: 75 mg x 2 lần/ngày được phê duyệt tại Hoa Kỳ**</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Khi CrCl 15-30 ml/min</li><li>- Khi CrCl 30-49 ml/min</li><li>- những yếu tố báo động màu da cam khác (vd. verapamil)</li></ul>	<p>15 mg /1 lần/ngày khi CrCl 15-49 ml/min</p>

# Dùng NOACs ở bệnh nhân suy thận mạn— đề xuất trong thực hành lâm sàng

- ❖ Dabigatran không nên là chọn lựa đầu tay cho suy thận khởi phát, nhưng có thể dùng cho bệnh nhân khi tình trạng bệnh đã ổn định
- ❖ Thuốc ức chế yếu tố Xa đào thải qua thận 25-50% → có thể được cân nhắc sử dụng.
- ❖ Giảm liều cho bệnh nhân có CrCl <50 ml/min: rivaroxaban 15 mg/day<sup>2</sup>
- ❖ Tránh dùng NOACs cho bệnh nhân rung nhĩ đang phải chạy thận: nên chọn VKA

1. Fox et al, Eur Heart J 2011;32:2387-94

2. Connolly et al N Engl J Med 2011; 364:806-17



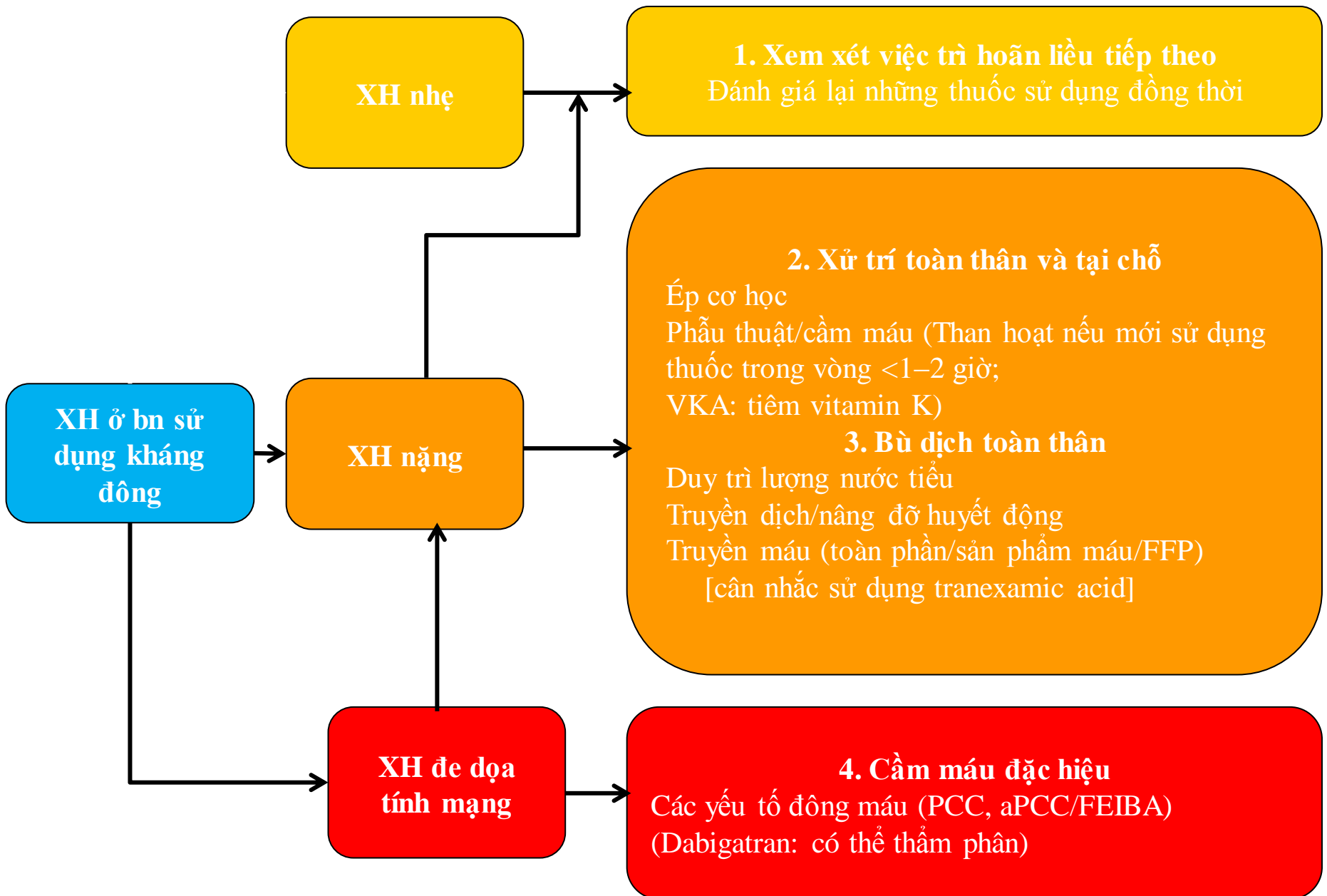
# Dùng NOACs ở bệnh nhân suy thận mạn đề xuất trong thực hành lâm sàng

- ❖ Đánh giá lại chức năng thận thường xuyên và điều chỉnh liều dùng phù hợp
- ❖ Đánh giá chức năng thận vào những thời điểm :

Hàng năm	Suy thận GĐ I-II ( $\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$ )
Mỗi 6 tháng	Suy thận GĐ III, người già ( $>75$ tuổi) hoặc bệnh nhân dùng dabigatran ( $\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$ )
Mỗi 3 tháng	Suy thận GĐ IV ( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$ )

# Biện pháp xử lý quá liều nhưng chưa xuất huyết hoặc xét nghiệm đông máu thấy có nguy cơ xuất huyết

- ❖ Ngay khi dùng quá liều: giải độc bằng than hoạt để giảm hấp thu (liều chuẩn cho người trưởng thành là 30 đến 50 g).
- ❖ Cho làm xét nghiệm đông máu để đánh giá nguy cơ xuất huyết
- ❖ Khi chưa có xuất huyết, nên theo dõi một thời gian



In a cohort of multi-morbid, elderly patients taking dabigatran who presented with life-threatening emergencies:

- A 5 g dose of idarucizumab resulted in immediate and complete reversal of dabigatran anticoagulation in 88–98% of patients
- Mean time to cessation of bleeding in Group A was < 12 hours\*
- Operator judged intraoperative haemostasis as “normal” in 92% of evaluable Group B patients
- No safety concerns identified to date in the analysis

# RE-VERSE AD : implications

Dabigatran has already been shown to have a positive benefit–risk profile both in clinical trials and in real-world settings

There are rare situations where a dabigatran-specific reversal agent with immediate and complete effect and no procoagulant side effects can be of great value to clinicians

Idarucizumab is a true innovation in the field of anticoagulation and may provide a further improvement in dabigatran's benefit–risk profile

Idarucizumab has been submitted for accelerated approvals in many countries

➡ Idarucizumab has received CHMP positive opinion in the EU (24 Sept 2015)<sup>1</sup>

➡ Idarucizumab has been approved by the U.S. FDA (16 Oct 2015)<sup>2</sup>

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Minutes from 21–24 September 2015 meeting;

2. U.S. FDA press release 16 October 2015

# Khuyến cáo dừng & bắt đầu dùng lại NOACs sau khi đột rung nhĩ

- ❖ Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế.<sup>1-5</sup>
- ❖ Khuyến cáo dùng chiến lược bắc cầu (với thời gian dùng thuốc trước phẫu thuật) và bắt đầu lại với NOACs sau phẫu thuật.
- ❖ Để an toàn hơn, có thể dùng kháng vitamin K và đột rung nhĩ với INR trong chuẩn độ 2-3, tuy vẫn còn nhiều lo ngại về khả năng chảy máu hoặc tai biến thuyên tắc.

1. Kakkireddy et al, J Am Coll Cardiol 2012; 59:1168-74

2. Kaseno et al, Circ J 2012; 76:2337-42  
ahead of print)

3. Snipelisky et al, J Interv Card Electrophysiol 2012; 35:29-33

4. Winkle et al J Card Electrophysiol 2012; 23:264-8

5. Kim et al, Heart Rhythm, 2013 (ePub

# Bệnh nhân đang dùng NOACs cần phải phẫu thuật cấp cứu

- ❖ **Dừng ngay NOAC.**
- ❖ **Cố trì hoãn phẫu thuật ít nhất 12 h và lý tưởng nhất là 24 h sau liều gần nhất**
- ❖ **Trường hợp phẫu thuật khẩn cấp, bệnh nhân có thể có nguy cơ xuất huyết cao hơn trường hợp phẫu thuật chủ động, tuy vậy nguy cơ xuất huyết vẫn thấp hơn nhóm bệnh nhân dùng VKA <sup>1</sup>**
- ❖ **Có thể cân nhắc cho xét nghiệm đông máu (xét nghiệm cổ điển hoặc xét nghiệm đặc hiệu) tuy vậy, những quyết định phẫu thuật dựa trên kết quả xét nghiệm này chưa bao giờ được đánh giá\_ vì vậy không được khuyến cáo dùng thường quy.**

1. Healey et al, Circulation 2012;126;343-8

# Chuyển nhịp ở bệnh nhân dùng NOACs

- ❖ Ở bệnh nhân rung nhĩ cần chuyển nhịp trong vòng >48h, thuốc kháng đông đường uống nên được chỉ định ít nhất 3 tuần trước chuyển nhịp
- ❖ Dùng liên tiếp NOACs 4 tuần sau chuyển nhịp thành công.
- ❖ Dữ liệu lâm sàng chứng minh không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm dùng NOACs so với VKAs. <sup>1</sup>
- ❖ Nếu tuân thủ tốt phác đồ với NOAC, quá trình chuyển nhịp sẽ an toàn
- ❖ Nếu nghi ngờ mức độ tuân thủ, cân nhắc thêm yếu tố TEE. <sup>2</sup>

1. Nagarakanti et al Circulation 2011;123:131-6;  
2012;126:A19281

2. Piccini et al Circulation



# Nếu bệnh nhân bị đột quỵ cấp khi dùng NOACs

## Đột quỵ do xuất huyết não cấp tính:

- ❖ Dừng ngay NOACs.
- ❖ Dữ liệu còn hạn chế cho các biện pháp bổ sung PCC, aPCC & aFVII
- ❖ Dùng PCC hoặc huyết tương tươi đông lạnh cho trường hợp xuất huyết nặng.
- ❖ Xử trí như với warfarin.<sup>1</sup>

1. Hart et al. Stroke 2012;43:1511-7

# Bệnh nhân bị đột quy cấp khi đang dùng NOACs

## Đột quy do thiếu máu cục bộ

- ❖ Đánh giá thời gian cửa sổ (từ khi dùng viên NOAC gần nhất): biện pháp tan cục máu đông có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết trong vòng 48h (tính từ liều sau cùng)
- ❖ Trường hợp không chắc dùng liều cuối cùng khi nào, việc aPTT (dabigatran) hoặc PT (FXa inhibitors) kéo dài cho thấy không nên dùng biện pháp tan cục máu đông
- ❖ Nếu NOACs đã được dùng trong vòng 48h và không thực hiện các xét nghiệm đông máu hoặc kết quả xét nghiệm đông máu bình thường, có thể cân nhắc đặt dẫn lưu máu

# Bệnh nhân bị đột quy– xử trí sau cơn đột quy cấp

## Đột quy do xuất huyết

- ❖ Nếu có nguy cơ cao thuyên tắc do tim và nguy cơ xuất huyết mới thấp, bắt đầu lại NOACs 10-14 ngày sau xuất huyết nội sọ.
- ❖ Với bệnh nhân có nguy cơ thuyên tắc tim thấp và nguy cơ xuất huyết cao, nên cân nhắc việc sử dụng lại NOACs: chống chỉ định trừ khi nguy cơ xuất huyết đã được bảo tồn
- ❖ Cân nhắc chiến lược khác thay cho NOACs
- ❖ Phẫu thuật lấy huyết khối không ly giải huyết khối: không giới hạn

# Bệnh nhân đột quy– xử trí sau đột quy

## Đột quy do thiếu máu cục bộ

- ❖ Nếu kích thước ổ nhồi máu không có xu hướng gia tăng nguy cơ tái phát xuất huyết nội sọ, có thể dùng lại thuốc trong các trường hợp:
  - Bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ thoáng qua sau 1 ngày
  - Bệnh nhân có ổ nhồi máu nhỏ, không gây tàn phế sau 3 ngày
  - Không dùng lại trong vòng ít nhất 2 tuần kể từ khi bệnh nhân có ổ nhồi máu lớn

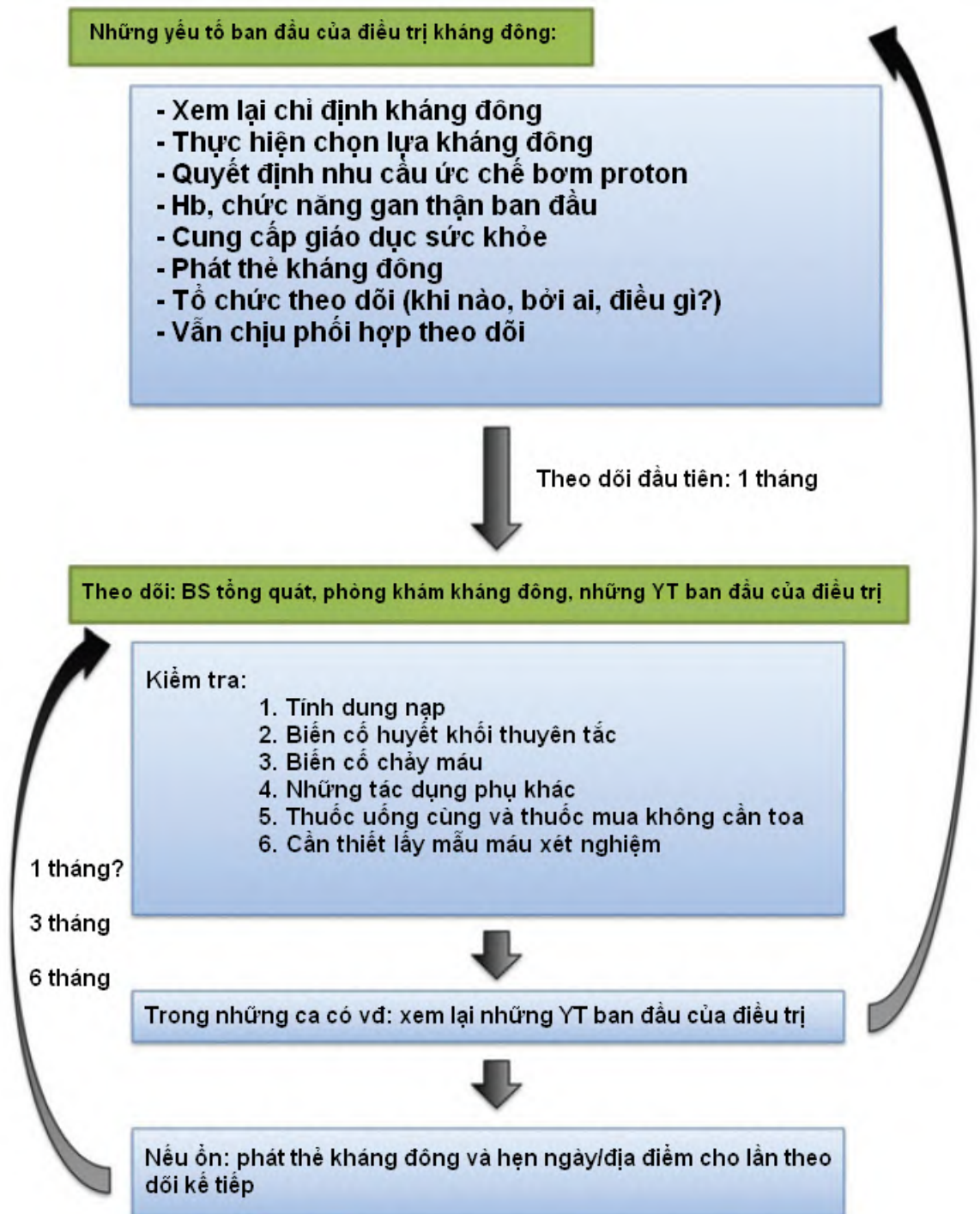
## Thiếu máu não thoáng qua

- Bắt đầu dùng lại/bắt đầu với NOACs càng sớm càng tốt.
- Không cần bắt cầu với LMWH.

# **Bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định (> 1 năm) kèm rung nhĩ mới**

- Vì VKA đơn trị liệu tốt hơn aspirin, nên xem xét việc chỉ sử dụng thuốc kháng đông cho bệnh nhân rung nhĩ kèm bệnh động mạch vành ổn định.
- Vì NOAC ưu điểm hơn VKA nên xem xét NOAC như là liệu pháp an toàn và thay thế VKA ở bệnh nhân bệnh động mạch vành mạn tính kèm rung nhĩ.
- Nói chung, không có sự khác biệt giữa các NOAC.

# Theo dõi bệnh nhân sử dụng kháng đông





A close-up photograph of a large number of red tulips. The flowers have a vibrant red color with a distinct yellow center. The tulips are surrounded by lush green leaves, creating a dense and colorful scene. The lighting is bright, highlighting the textures of the petals and leaves.

Xin cảm ơn

# RE-MEDY™ kết luận

- Dabigatran etexilate hiệu quả tương đương warfarin kiểm soát tốt trong dự phòng VTE có triệu chứng tái phát ở BN đã dùng trước đó 3-12 tháng kháng đông cho biến cố VTE trước đó.
- Sự khác biệt điều trị giữa các nhóm không đáng kể về tiêu chí hiệu quả chính hay phụ
- Ít biến cố chảy máu nặng hay chảy máu có ý nghĩa trên lâm sàng và biến cố chảy máu toàn bộ ở BN điều trị với dabigatran etexilate so với warfarin

Dabigatran etexilate hiệu quả tương đương warfarin trong dự phòng tái phát kèm với giảm đáng kể biến cố chảy máu có ý nghĩa lâm sàng



# RE-SONATE™ Kết luận

- Dabigatran etexilate là thuốc có hiệu quả cao làm giảm tái phát VTE và tử vong không rõ nguyên nhân trong điều trị mở rộng VTE, với giảm nguy cơ 92% so với giả dược.
- Tần suất biến cố chảy máu nặng thấp
  - 0.3% trong nhóm dabigatran
- Tần suất biến cố tim mạch thấp và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm dabigatran etexilate và giả dược
- Giảm nguy cơ tái phát VTE khi điều trị mở rộng với dabigatran etexilate được bảo tồn trong suốt 1 năm theo dõi sau khi ngừng thuốc nghiên cứu.