



KHÁNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG THỂ HỆ MỚI VÀ HÀNH TRÌNH BẢO VỆ BỆNH NHÂN KHỎI CÁC CĂN BỆNH HUYẾT KHỐI

GS. ĐẶNG VẠN PHƯỚC
CHỦ TỊCH HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

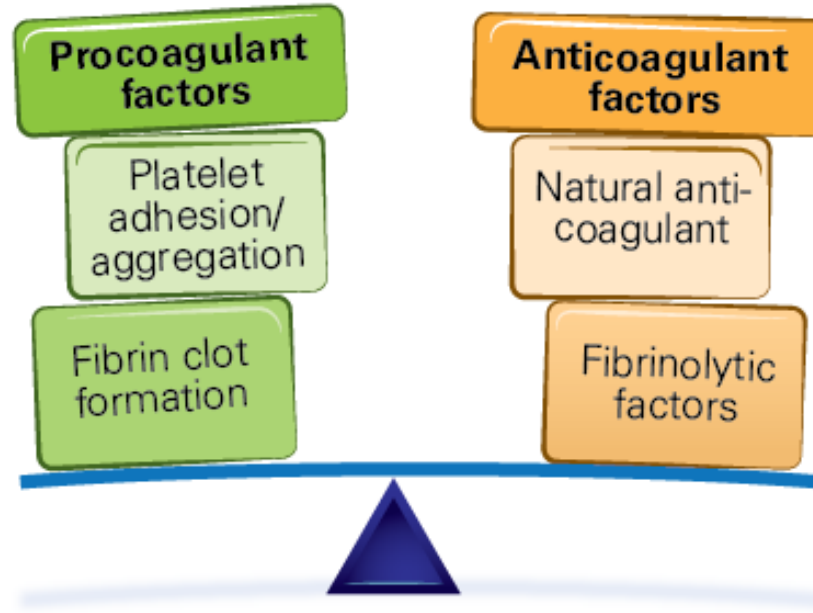


Bài báo cáo được tài trợ bởi Boehringer Ingelheim vì mục đích cập nhật thông tin y khoa

EM-VN-102033

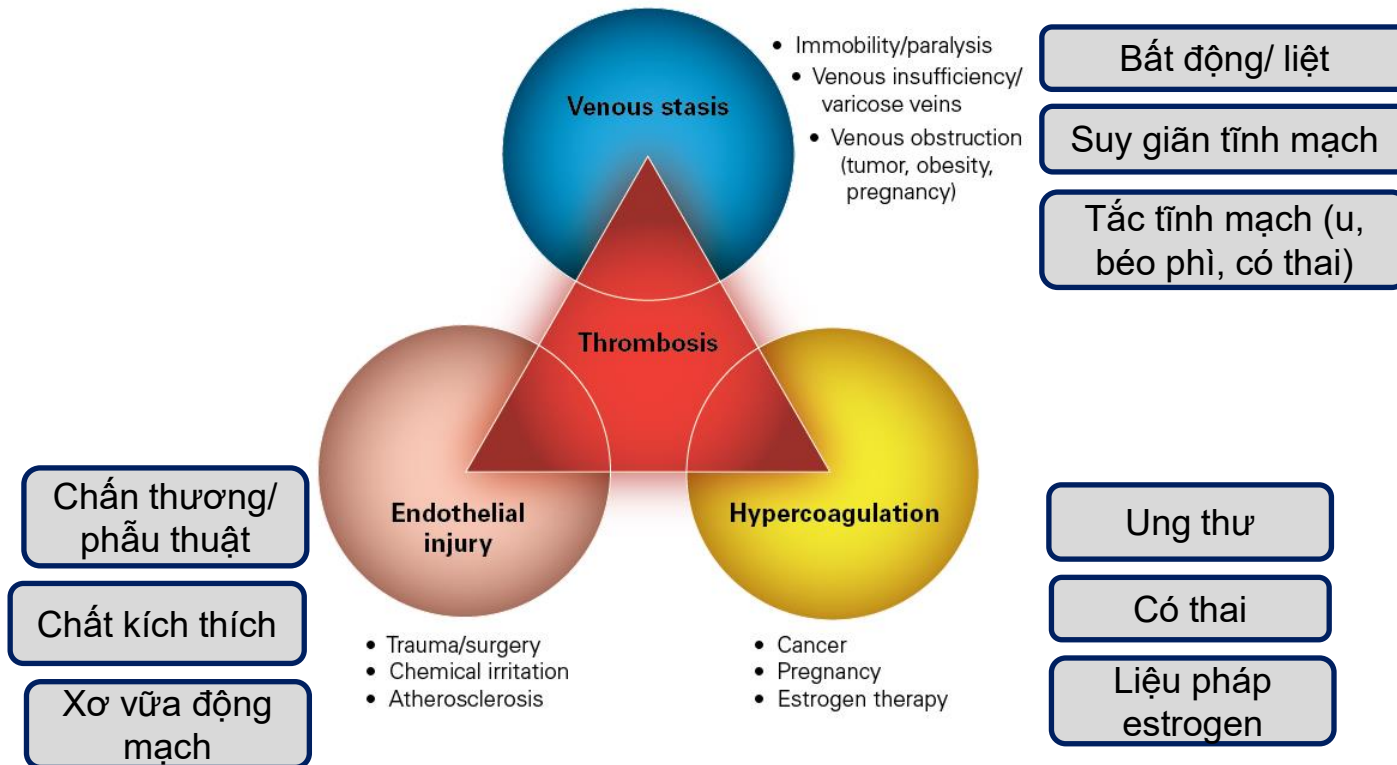
CÂN BẰNG ĐÔNG MÁU

Bình thường có sự cân bằng giữa yếu tố kích hoạt sự đông máu và yếu tố ức chế sự đông máu



TAM GIÁC VIRCHOW

Ba yếu tố chính thúc đẩy sự hình thành cục máu đông



Các nghiên cứu ngẫu nhiên thực hiện trên nhiều đối tượng bệnh nhân bệnh lý huyết khối

Bệnh nhân rung nhĩ không do van tim

[RE-LY*](#)

[RELY-ABLE*](#)

Bệnh nhân rung nhĩ cần cắt đốt

[RE-CIRCUIT](#)

Bệnh nhân rung nhĩ sau can thiệp vành

[RE-DUAL PCI*](#)

Bệnh nhân đột quỵ không rõ nguyên nhân

[RE-SPECT ESUS](#)

Bệnh nhân truyền tắc tĩnh mạch não

[RE-SPECT CVT](#)

Chất hóa giải đặc hiệu

[RE-VERSE AD](#)

Bệnh nhân phẫu thuật thay khớp háng/gối

[RE-MODEL*](#)

[RE-MOBILIZE*](#)

[RE-NOVATE*](#)

[RE-NOVATE*II](#)

Bệnh nhân truyền tắc tĩnh mạch sâu / truyền tắc phổi

[RE-COVER](#)

[RE-COVER*II](#)

[RE-MEDY*](#)

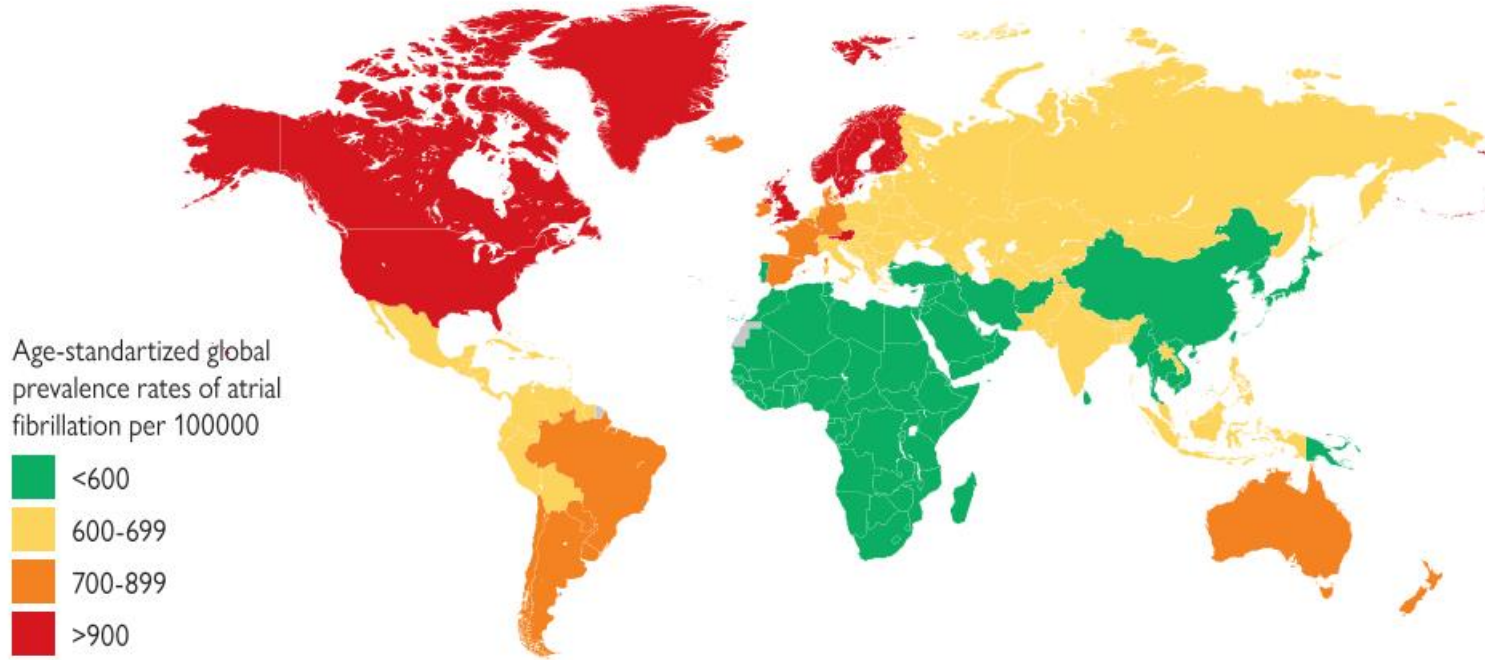
[RE-SONATE*](#)

Over
100 000
patients worldwide

Suất độ rung nhĩ trên 10.000 dân đang ngày càng gia tăng

GLOBAL PREVALENCE OF AF

(globally, 43.6 million individuals had prevalent AF/AFL in 2016)

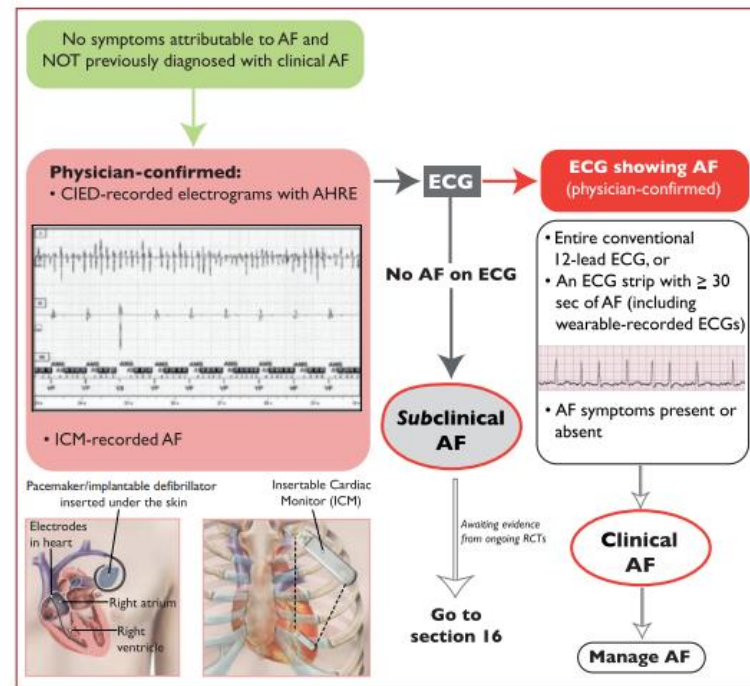


Rung nhĩ (theo định nghĩa mới nhất từ ESC 2020)

- Là nguyên nhân gây đột quỵ, suy tim và các bệnh lý tim mạch khác
- Định nghĩa: Rung nhĩ là một rối loạn nhịp nhanh thất với sự bất phối hợp hệ thống điện sinh lý và sự co bóp không hiệu quả của nhĩ.
- ECG của nhĩ:
 - Khoảng R-R bất thường và không đều (nếu dẫn truyền nhĩ-thất không suy giảm)
 - Không có sóng P được lặp lại một cách rõ rệt.
 - Tâm nhĩ hoạt động bất thường.

Cập nhật chẩn đoán

Phân loại	Định nghĩa
Chẩn đoán lần đầu	Đợt rung nhĩ được xác định lần đầu, bất kể thời gian, triệu chứng hoặc độ nặng triệu chứng liên quan rung nhĩ
Kịch phát	Rung nhĩ tự hết, thường trong vòng 48 giờ, có lẽ kéo dài đến 7 ngày
Dai dẳng	Rung nhĩ kéo dài >7 ngày hoặc cần chuyển nhịp
Dai dẳng kéo dài	Rung nhĩ đã kéo dài ≥ 1 năm khi có chỉ định kiểm soát nhịp
Vĩnh viễn	Bệnh nhân chấp nhận tình trạng rung nhĩ (và cả BS)



Ảnh hưởng của rung nhĩ

UK primary care database 4.3 million adults aged 30-90y

Event	Association with AF
Death	Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke.
Stroke	20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF.
Hospitalizations	10–40% of AF patients are hospitalized every year.
Quality of life	Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions.
Left ventricular dysfunction and heart failure	Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF.
Cognitive decline and vascular dementia	Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF.

AF versus no-AF

Ischemic Heart Disease

HR 2.52 (2.23-2.84)

Heart Failure

HR 3.80 (3.50-4.12)

Ischemic Stroke

HR 2.72 (2.19-3.38)

Hemorrhagic stroke

HR 2.22 (1.60-3.08)

Chronic Kidney Disease

HR 1.42 (1.31-1.54)

Peripheral Artery Disease

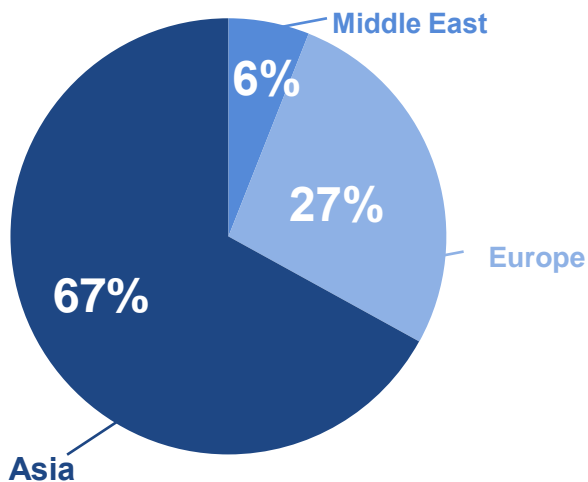
HR 2.09 (1.73-2.53)

Vascular Dementia

HR 1.57 (1.14-2.17)

Theo nghiên cứu sổ bộ tiến cứu GLORIA AF - phần lớn bệnh nhân rung nhĩ là rung nhĩ có triệu chứng và rung nhĩ cơn

Vùng tuyển bệnh

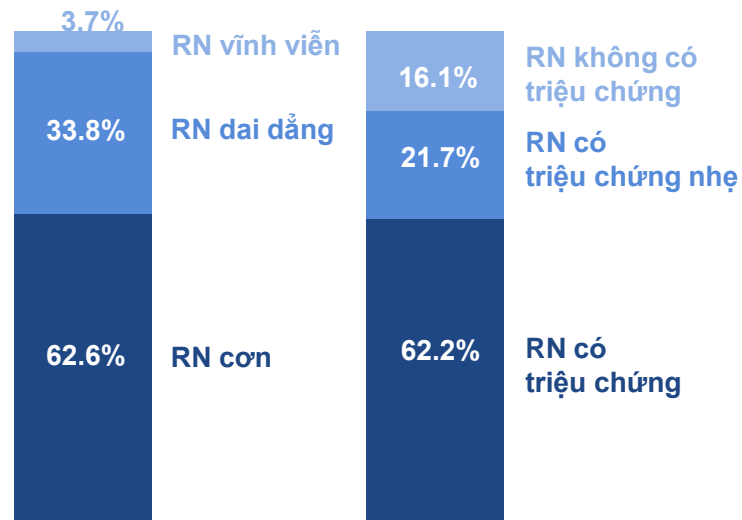


Asia (China): n=713

Europe (Netherlands, Spain, Germany, Croatia): n=291

Middle East (Egypt, Lebanon, Turkey, United Arab Emirates): n=59

Phân bố mức độ rung nhĩ



Tổng số bệnh nhân = 1063

Dự phòng đột quỵ do rung nhĩ

- - Đánh giá nguy cơ rung nhĩ bằng thang điểm CHA2DS2- VASc
- - Sử dụng kháng đông đường uống với ưu tiên dành cho NOAC (class IA)
- - Không sử dụng Aspirin hay kháng kết tập tiểu cầu để dự phòng đột quỵ cho bệnh nhân rung nhĩ.
- - Atrial flutter = Atrial fibrillation

When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a vitamin K antagonist.

I

A

39,
318–321,
404

NOACs ĐÃ CHỨNG TỎ HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN HƠN SO VỚI WARFARIN Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO VAN TIM

	Dabigatran ^{1,2} (RE-LY)		Apixaban ³ (ARISTOTLE)	Rivaroxaban ⁴ (ROCKET AF)	Edoxaban ⁵ (ENGAGE AF-TIMI 48)
	150 mg BID	110 mg BID	5/2.5 mg BID	20/15 mg OD	60/30 mg OD
Major bleeding	↔	↓ 20%	↓ 31%	↔	↓ 20%
Stroke/SE	↓ 35%	↔	↓ 21%	↔	↔
CV mortality	↓ 15%	↔	↔	↔	↓ 14%

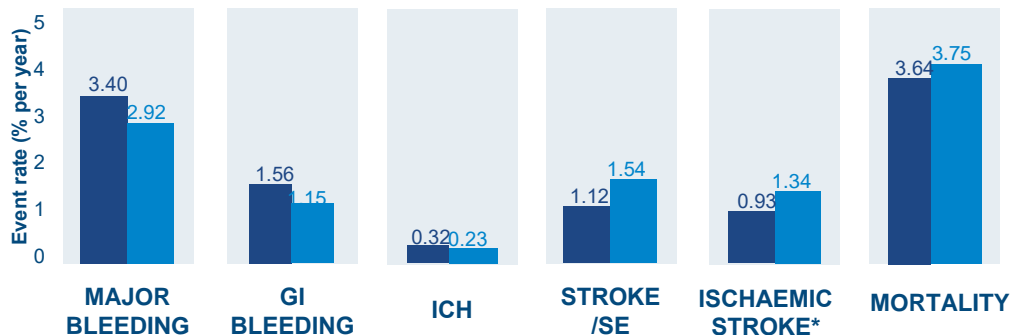
No direct head-to-head comparison. In the USA, dabigatran 150 mg BID and 75 mg BID are approved for stroke prevention in patients with NVAF. Left–right arrows indicate no significant difference vs warfarin. Percentages indicate relative risk reductions vs warfarin. SE, systemic embolism.

1. Connolly et al. N Engl J Med 2014; 2. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 3. Granger et al. N Engl J Med 2011; 4. Patel et al. N Engl J Med 2011; 5. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

RELY-ABLE là nghiên cứu ngẫu nhiên đáng ghi nhận về việc sử dụng kháng đông dài hạn trong 6.7 năm với số biến cố thấp

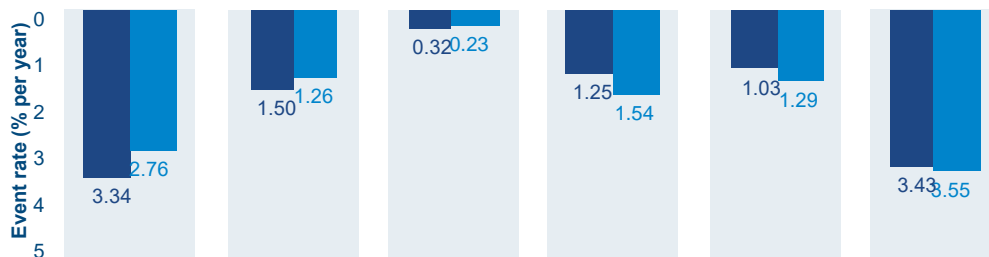
RE-LY^{1,2}

- Dabigatran 150 mg
- BID
- Dabigatran 110 mg
- BID



RELY-ABLE³

- Dabigatran 150 mg BID
- Dabigatran 110 mg BID



*Category includes 'or type uncertain'

1. Connolly et al. NEJM 2010;363:1875; 2. Connolly et al. NEJM 2014;371:1464; 3. Ezekowitz et al. Europace 2016;18:973

Nghiên cứu của các NOAC được mở rộng trên các đối tượng đặc biệt

- dabigatran trên bệnh nhân cần cắt đốt rung nhĩ -



RE-CIRCUIT®



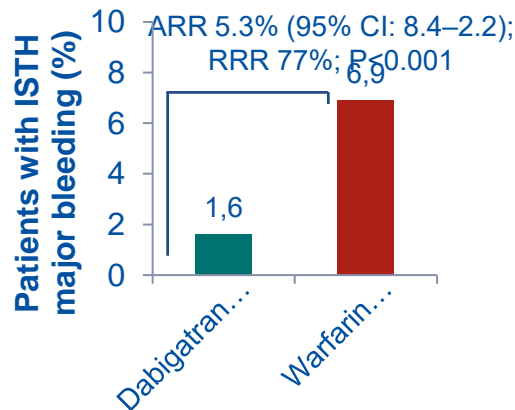
= 678

Mục tiêu

Nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của dabigatran 150 mg BID nhằm thay thế cho warfarin (INR 2.0–3.0) ở bệnh nhân cần cắt đốt rung nhĩ (N=678)

Kết quả

Trong suốt quá trình trong và sau can thiệp cắt đốt, **nguy cơ chảy máu nặng thấp hơn ở nhóm dabigatran so với warfarin**



Đồng thuận từ các chuyên gia đã khuyến cáo với **mức khuyến cáo cao nhất (1A)** thủ thuật cắt đốt có thể tiến hành mà **không cần gián đoạn dabigatran**

Nghiên cứu của các NOAC được mở rộng trên các đối tượng đặc biệt

- dabigatran trên bệnh nhân sau can thiệp mạch vành -

2017

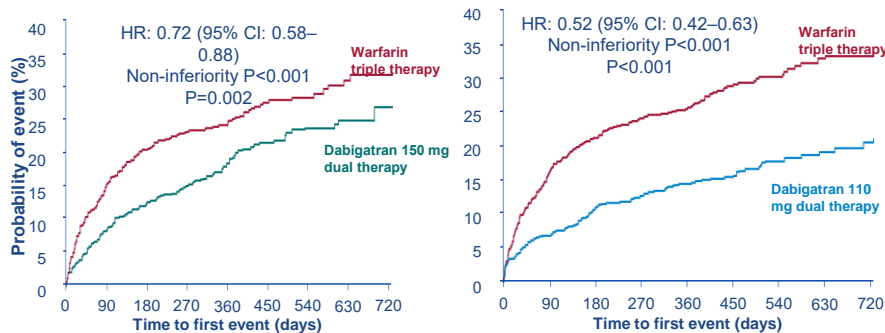
RE-DUAL PCI®

👤 = 2725

Mục tiêu

Nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của dabigatran và một kháng kết tập tiểu cầu đơn thay thế cho warfarin và kháng kết tập tiểu cầu kép trên bệnh nhân rung nhĩ sau can thiệp vành

Chảy máu nặng hoặc chảy máu ghi nhận trên lâm sàng theo tiêu chuẩn ISTH



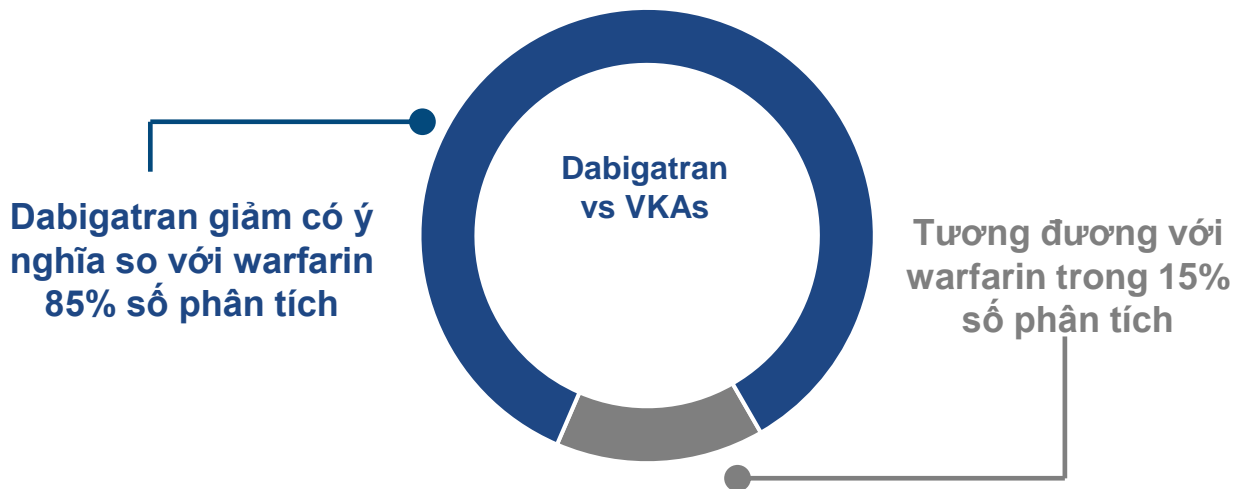
Kết quả: liệu pháp bộ đôi với dabigatran **giảm nguy cơ chảy máu cách có ý nghĩa**, không thua kém về các biến cố thuyên tắc, so với bộ ba với warfarin

Hệ thống các nghiên cứu quan sát trên nhiều quần thể dân số cho thấy sự nhất quán về ưu thế an toàn của dabigatran so với warfarin



27

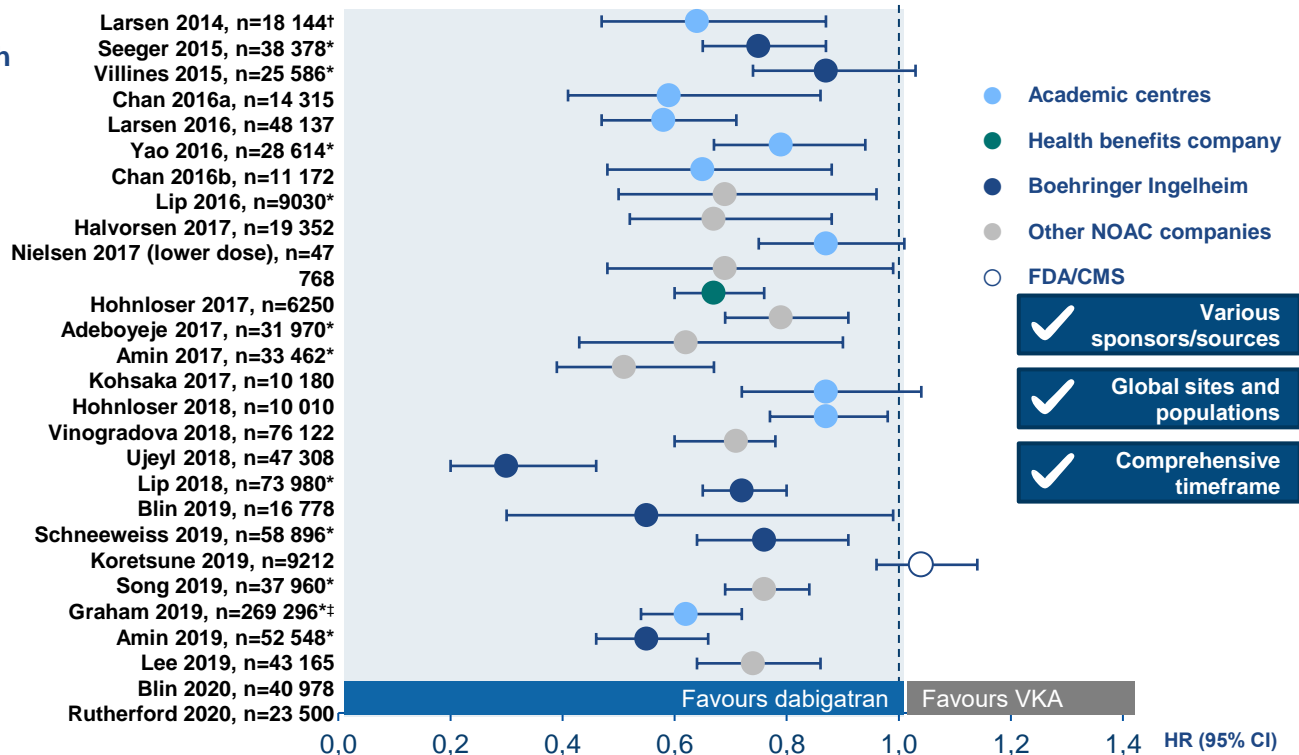
Phân tích >1.1 triệu bệnh nhân sử dụng **dabigatran** vs **VKAs** về nguy cơ chảy máu nặng



Methodology criteria for analyses included are: new-user design; adjusted comparisons available, e.g. propensity score matching; hazard ratio for major bleeding available; adequate sample size of ≥ 3000 patients; and analyses published from 2014 to October 2020. Other limitations may apply. References are provided in slide notes

Hệ thống các nghiên cứu quan sát trên nhiều quần thể dân số cho thấy sự nhất quán về ưu thế an toàn của dabigatran so với warfarin

Risk of major bleeding with dabigatran vs VKAs

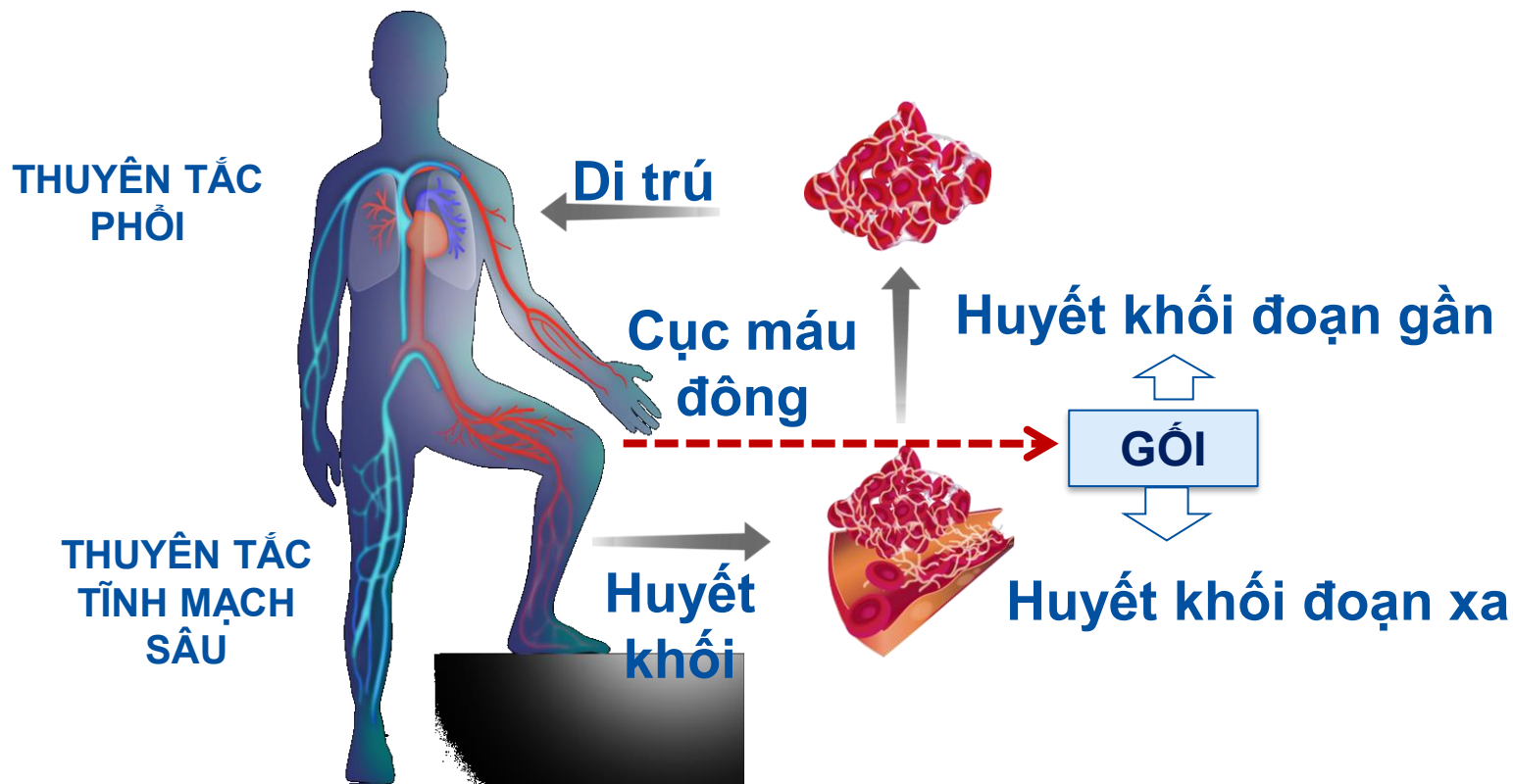


Methodology criteria for analyses included are: new-user design; adjusted comparisons available, e.g. propensity score matching; hazard ratio for major bleeding available; adequate sample size of ≥ 3000 patients; and analyses published from 2014 to October 2020. Other limitations may apply. *US licensed doses dabigatran 150 mg/75 mg BID (D150/75); †VKA-naïve stratum, D150; ‡Major extracranial bleeding. References are provided in slide notes



**ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA THỨ PHÁT
THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH**

Một bệnh lý huyết khối khác ít phổ biến hơn nhưng nhiều nguy cơ



CÁC GIAI ĐOẠN ĐIỀU TRỊ THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH

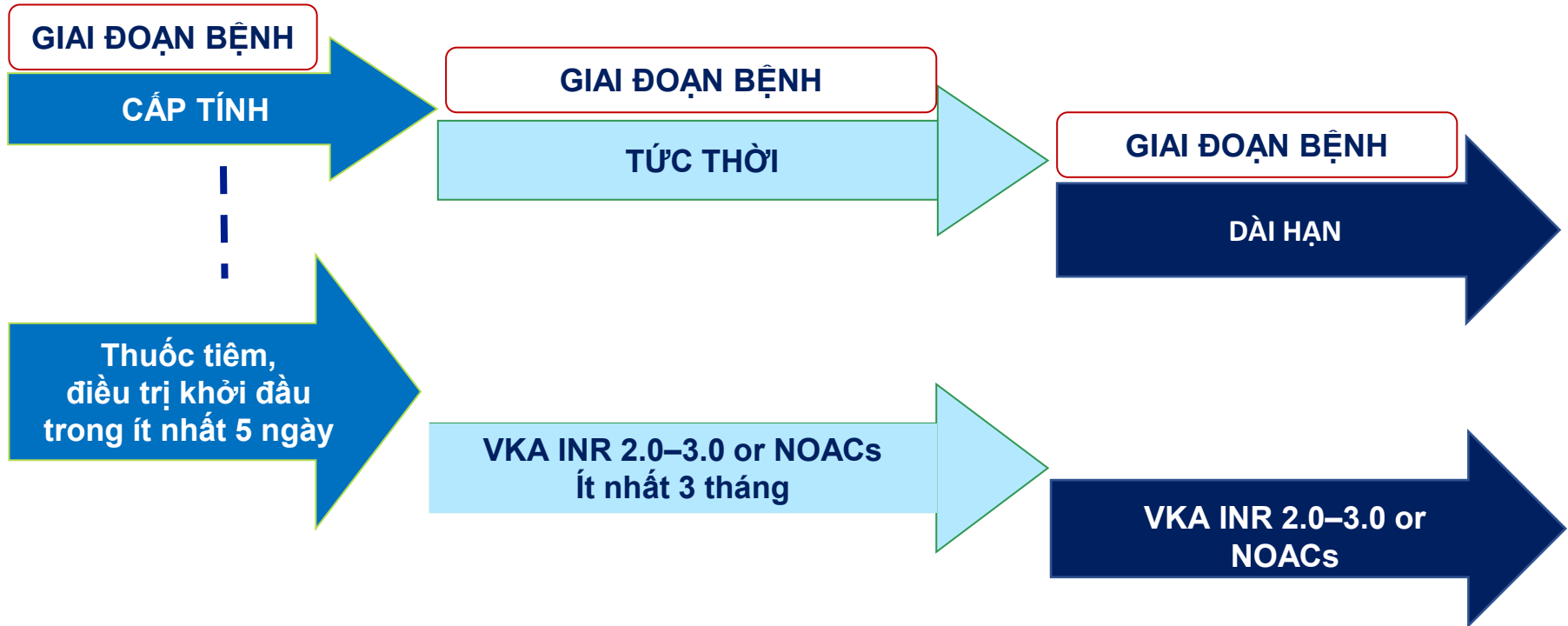
Điều trị ban đầu

Điều trị ngay sau khi chẩn đoán
(chế độ điều trị ban đầu DVT cấp và PE giống như nhau)

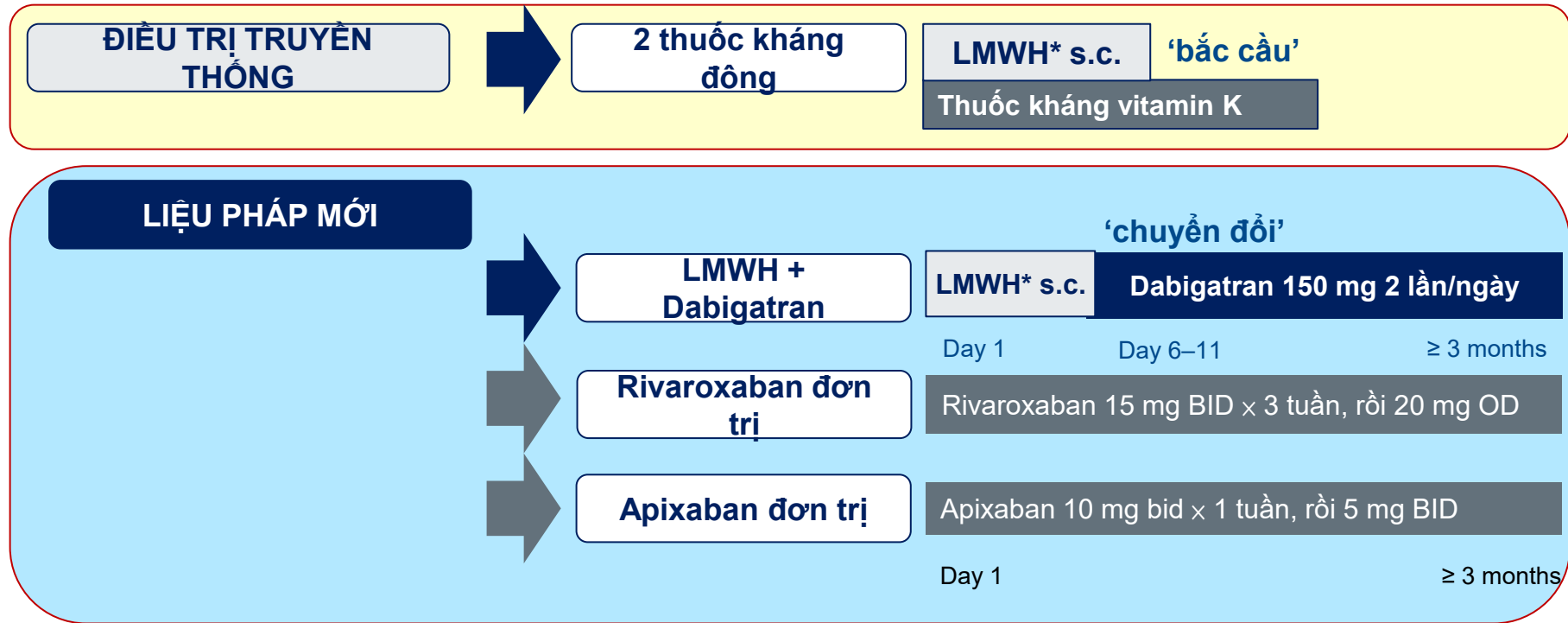
Điều trị dài hạn

Tiếp tục sau khi điều trị ban đầu.
Mục đích là phòng tái phát

DIỄN BIẾN ĐIỀU TRỊ BỆNH VÀ QUY ƯỚC



ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG ĐÔNG



LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin; VKA vitamin K antagonist

Kearon C, *et al.* Chest 2008;133;454–545; ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd Edition 2009; Chapter 37 Schellong S, Bounameaux H, Büller HR pp 1348–1349

CÁC TÌNH HUỐNG CÓ THỂ CẦN ĐIỀU TRỊ LMWH NGAY TỪ ĐẦU

Bệnh nhân có PE?

Nghi ngờ DVT hay PE

DVT mức độ trung bình hay nghiêm trọng

DVT hay PE cần nhập viện



Nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy dabigatran ưu thế hơn warfarin về độ an toàn trong điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch



- Schulman et al. N Engl J Med 2009; Schulman et al. Circulation 2014; Schulman et al. N Engl J Med 2013

KHUYẾN CÁO THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ THEO HỘI HUYẾT HỌC HOA KỲ

CLINICAL GUIDELINES



blood advances®

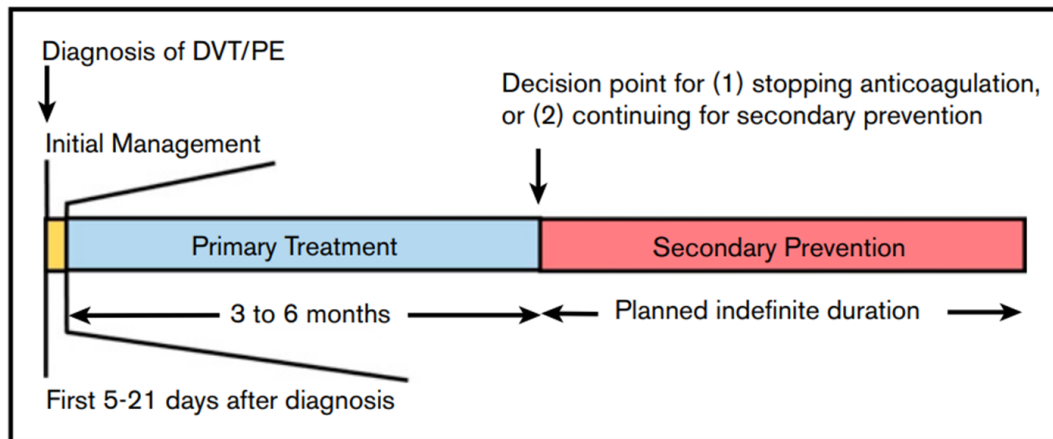


Check for updates

American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism

ASH Guideline 2020

- ✓ Điều trị tiên phát trong 3-6 tháng được khuyến cáo cho hầu hết VTE
- ✓ Kháng đông kéo dài cho VTE không có yếu tố khởi phát hoặc có yếu tố khởi phát mạn tính/ không thay đổi được (trừ BN có nguy cơ XH cao)



ESC 2019- THỜI GIAN SỬ DỤNG NOAC VỚI BỆNH NHÂN THUYỀN TẮC PHỔI KHÔNG UNG THƯ^a

NOAC dose in extended anticoagulation^e

If extended oral anticoagulation is decided after PE in a patient without cancer, a reduced dose of the NOACs apixaban (2.5 mg b.i.d.) or rivaroxaban (10 mg o.d.) should be considered after 6 months of therapeutic anticoagulation.^{352,353}

IIa

A

Extended treatment with alternative antithrombotic agents

In patients who refuse to take or are unable to tolerate any form of oral anticoagulants, aspirin or sulodexide may be considered for extended VTE prophylaxis.^{355–357}

IIb

B

Follow-up of the patient under anticoagulation

In patients who receive extended anticoagulation, it is recommended that their drug tolerance and adherence, hepatic and renal^f function, and bleeding risk be reassessed at regular intervals.²⁵⁹

I

C

b.i.d. = bis in die (twice a day); DVT = deep vein thrombosis; NOAC(s) = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant(s); o.d. = omni die (once a day); PE = pulmonary embolism; VKA = vitamin K antagonist; VTE = venous thromboembolism.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThe patient's bleeding risk should be assessed (see Supplementary Data Table 14 for prediction models) to identify and treat modifiable bleeding risk factors, and it may influence decision-making on the duration and regimen/dose of anticoagulant treatment.

^dRefer to Supplementary Data Table 9 for therapeutic decisions in specific clinical situations.

^eIf dabigatran or edoxaban is chosen for extended anticoagulation after PE, the dose should remain unchanged, as reduced-dose regimens were not investigated in dedicated extension trials.^{313,350}

Dabigatran nếu được dự phòng kéo dài sau thuyên tắc phổi sẽ không cần phải giảm liều do nghiên cứu dự phòng kéo dài không dùng liều giảm

CHEST guidelines 2020

12. For acutely ill hospitalized COVID-19 patients with proximal DVT or pulmonary embolism (PE), we suggest initial parenteral anticoagulation with therapeutic weight adjusted LMWH or IV UFH. The use of LMWH will limit staff exposure and avoid the potential for heparin pseudo-resistance. In patients without any drug-to-drug interactions, we suggest initial oral anticoagulation with apixaban or rivaroxaban. Dabigatran and edoxaban can be used after initial parenteral anticoagulation. Vitamin K antagonist therapy can be used after overlap with initial parenteral anticoagulation.

Dabigatran được khuyến cáo sử dụng nếu loại trừ tương tác thuốc, đặc biệt trên bn DVT/PE đoạn gần

Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019 CHEST Guideline and Expert Panel Report

 Check for updates

Lisa K. Moores, MD, FCCP; Tobias Tritschler, MD; Shari Brosnahan, MD; Marc Carrier, MD; Jacob F. Collen, MD; Kevin Doerschug, MD; Aaron B. Holley, MD; David Jimenez, MD, PhD; Gregoire Le Gal, MD, PhD; Parth Rali, MD; and Philip Wells, MD

13. For outpatient COVID 19 patients with proximal DVT or PE and no drug-to-drug interactions, we recommend apixaban, dabigatran, rivaroxaban or edoxaban. Initial parenteral anticoagulation is needed before dabigatran and edoxaban. For patients who are not treated with a DOAC, we suggest vitamin K antagonists over LMWH (for patient convenience and comfort). Parenteral anticoagulation needs to be overlapped with vitamin K antagonists.



Idarucizumab được phát triển thành chất hóa giải chuyên biệt cho dabigatran

Mảnh kháng thể người (Fab)

Đặc hiệu cho dabigatran

Ái lực kết hợp với dabigatran > 350 lần so với dabigatran và thrombin, gắn kết không đảo ngược

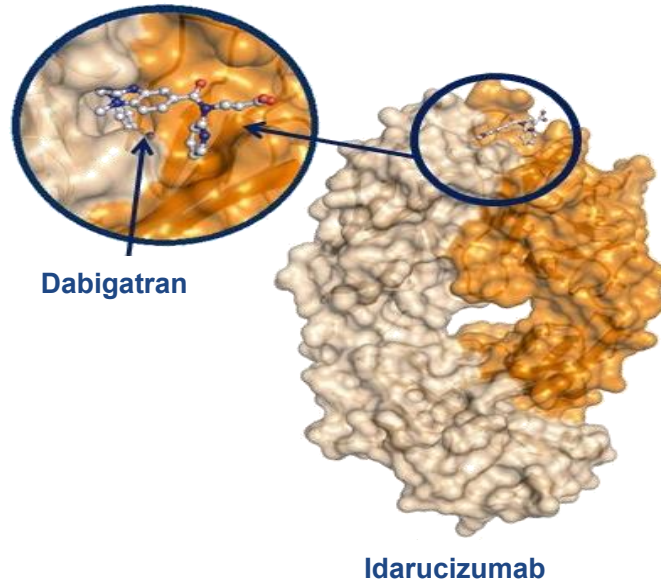
Không có đích khác trong cơ thể

Dùng tiêm truyền

Tác dụng tức thời

Không có hoạt động tăng đông máu hoặc kháng đông

Phức hợp idarucizumab-dabigatran thải trừ nhanh



Bệnh nhân dùng kháng đông có thể cần phẫu thuật/can thiệp khẩn

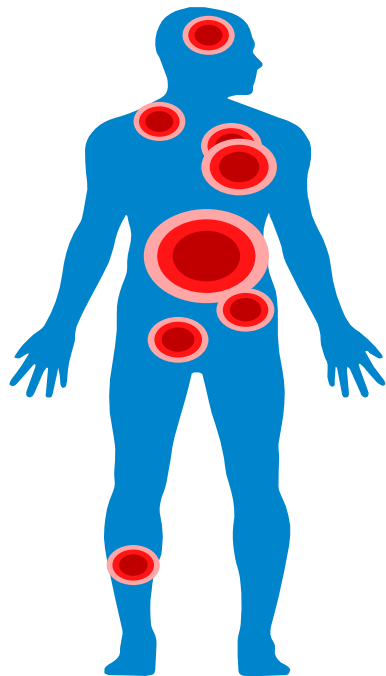
Phẫu thuật khẩn có thể cần thiết

Gãy xương

Bệnh lý bụng cấp tính

Thoát vị nghẹt

Nhiễm trùng



Nguy cơ cao ở dân số bệnh nhân rung nhĩ

Điều trị tiêu sợi huyết ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ

Đặt stent trong hội chứng vành cấp

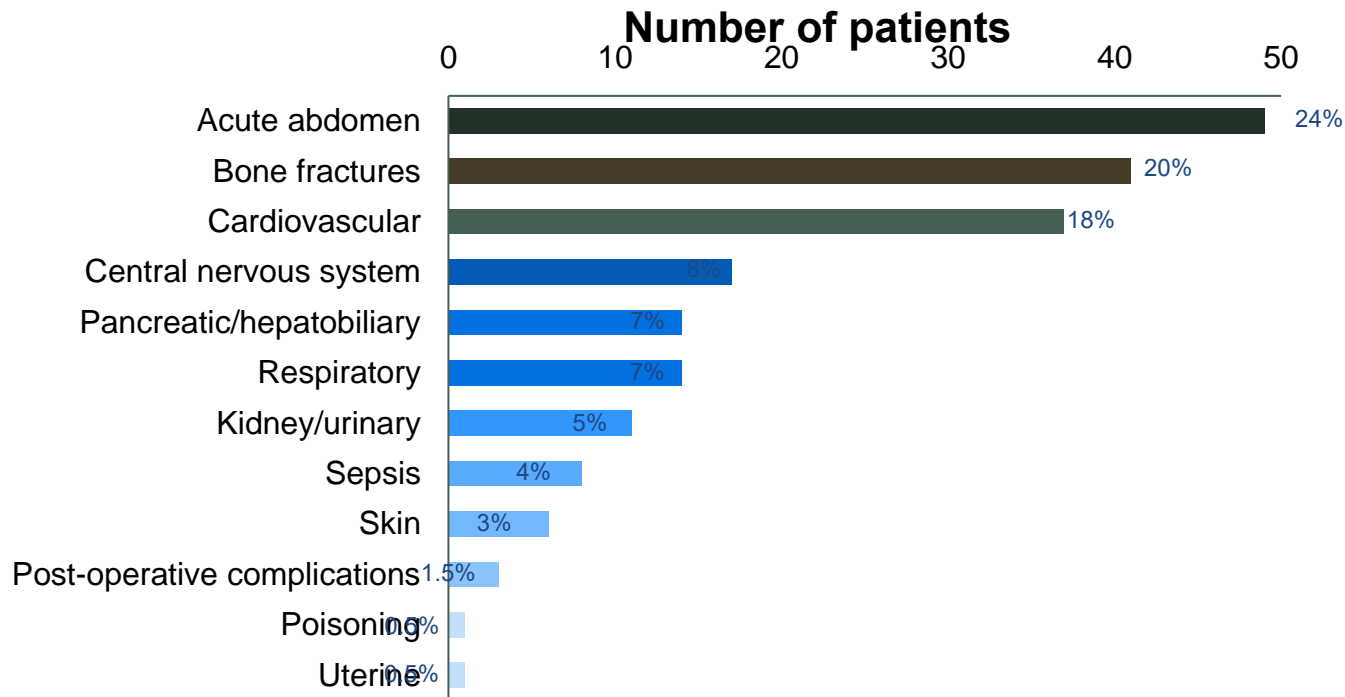
Đặt máy tạo nhịp

Suy thận cấp

Thông thường nhu cầu phẫu thuật khẩn không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng đông

TRONG NGHIÊN CỨU REVERSE AD

BỆNH NHÂN CÓ BỆNH LÝ TIM MẠCH CẦN HÓA GIẢI KHÁNG ĐÔNG CHIẾM GẦN 20%



RE-VERSE AD: Kết cục chính cho thấy khả năng hóa giải tức thì hoạt tính kháng đông của dabigatran ở đa số bệnh nhân

Tỷ lệ hóa giải trung vị trong vòng 4 giờ đạt 100% cho cả chỉ số dTT và ECT (95% CI: 100–100)

Kết quả tương tự nhau đối với aPTT và TT

dTT về bình thường* trong vòng 4 giờ ở 241/244 bệnh nhân(98.8%) ở nhóm A và 150/152 bệnh nhân (98.7%) ở nhóm B

*At or below the upper limit of normal

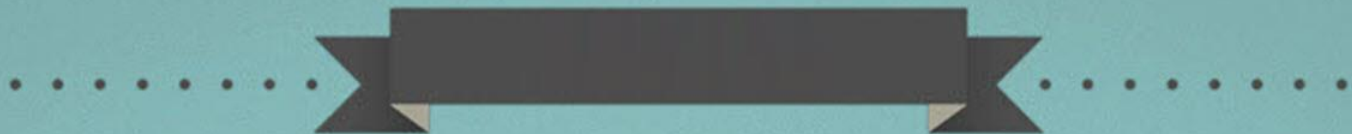
aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time

Pollack et al. N Engl J Med 2017; Pollack et al. Presented at ISTH 2017

Ưu điểm: Idarucizumab không chống chỉ định với các thuốc chống huyết khối cũng như các yếu tố đông máu hỗ trợ

Cho phép các liệu pháp chống huyết khối được sử dụng trở lại ngay khi kết thúc quá trình phẫu thuật hoặc các biến cố chảy máu được xử trí





THANK YOU

FOR YOUR ATTENTION.

