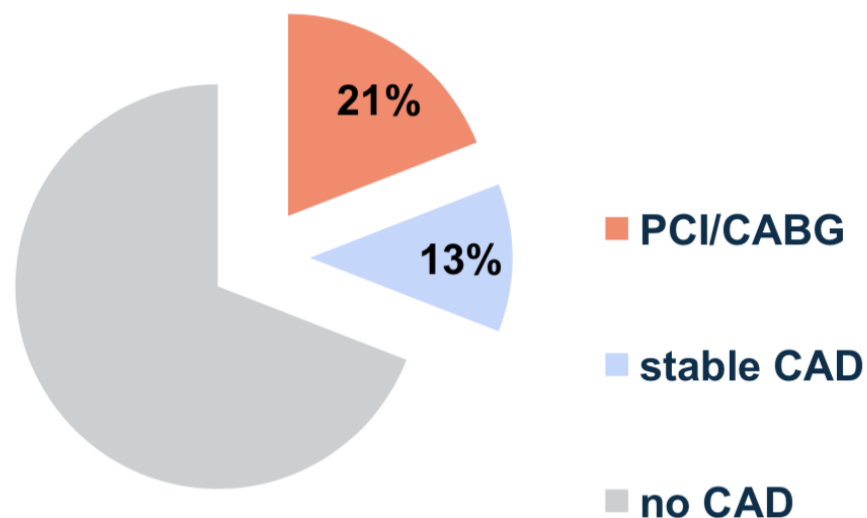


ĐIỀU TRỊ KHÁNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KÈM CAN THIỆP MẠCH VÀNH

**ThS. BS. TRẦN HÒA
BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM**

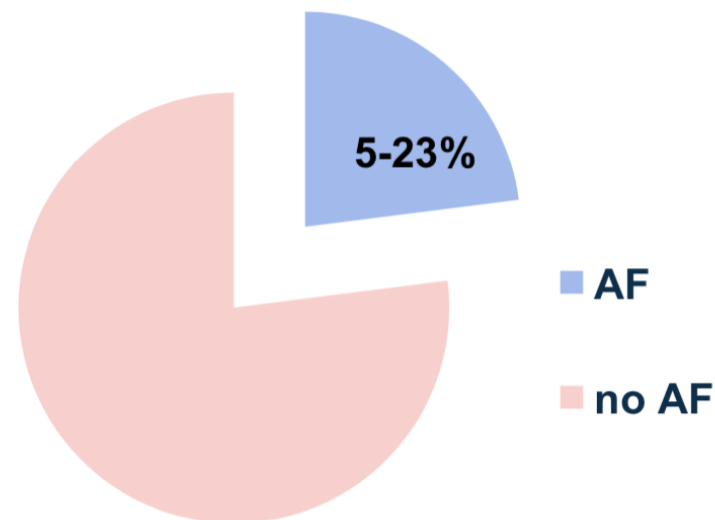
Rung nhĩ và bệnh mạch vành

AF patients



Prevalence of CAD in AF patients

ACS patients



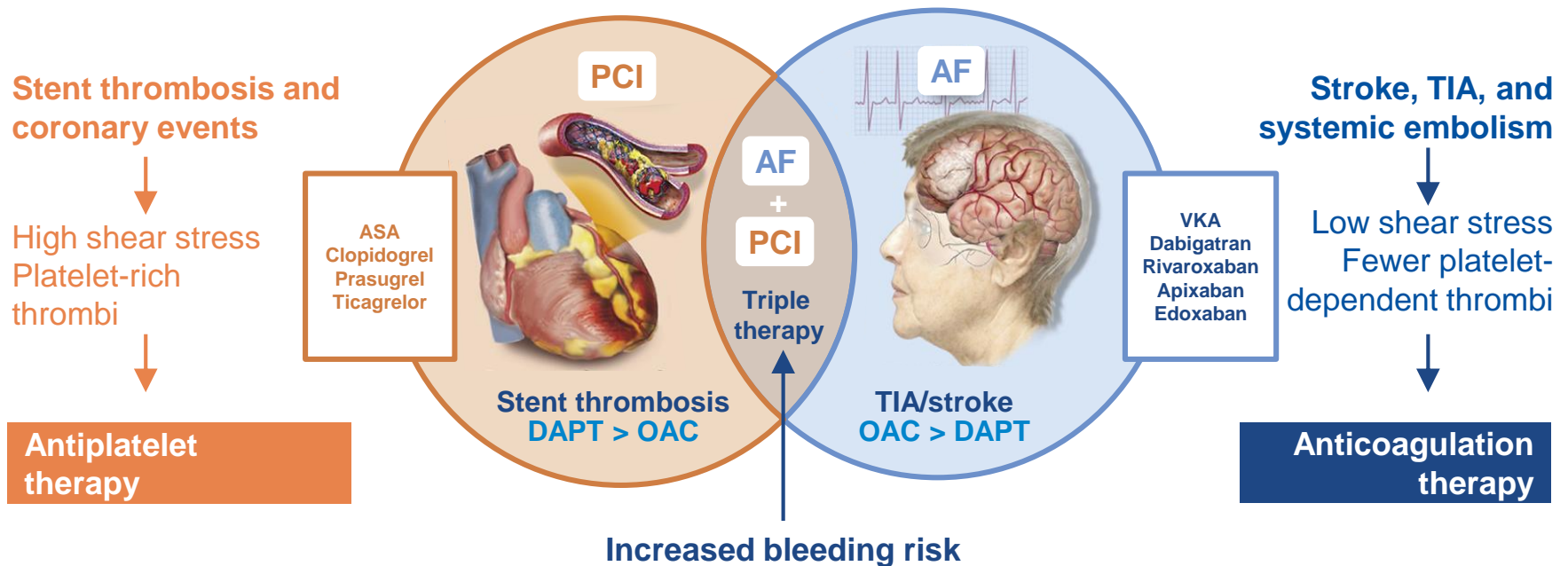
Prevalence of AF in ACS patients

ACS; acute coronary syndrome, AF; atrial fibrillation, CABG; coronary artery bypass grafting, CAD; coronary artery disease, PCI; percutaneous coronary intervention

Kraleov S. et al. PloS one 2011; 6(9): e24964.

Angeli F. et al. Current cardiology reports 2012; 14(5): 601-10.

Cần cân bằng nguy cơ chảy máu và nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ kèm can thiệp mạch vành



Chảy máu nặng làm tăng một cách có ý nghĩa tỷ lệ tử vong tại bệnh viện, bất kể vị trí chảy máu ở đâu

Trong nghiên cứu sổ bộ CathPCI, phân tích dữ liệu từ 3.3 triệu ca thủ thuật PCI (2004–11):



risk difference = 3.39%
(95% CI: 3.20–3.59)
 $P < 0.001$

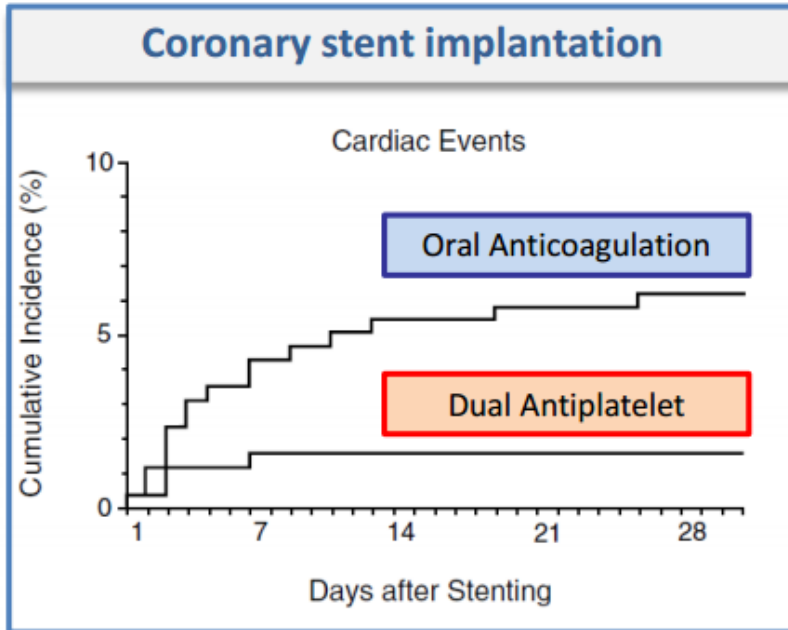


Chảy máu chính là biến cố phổ biến hàng đầu không do tim của PCI



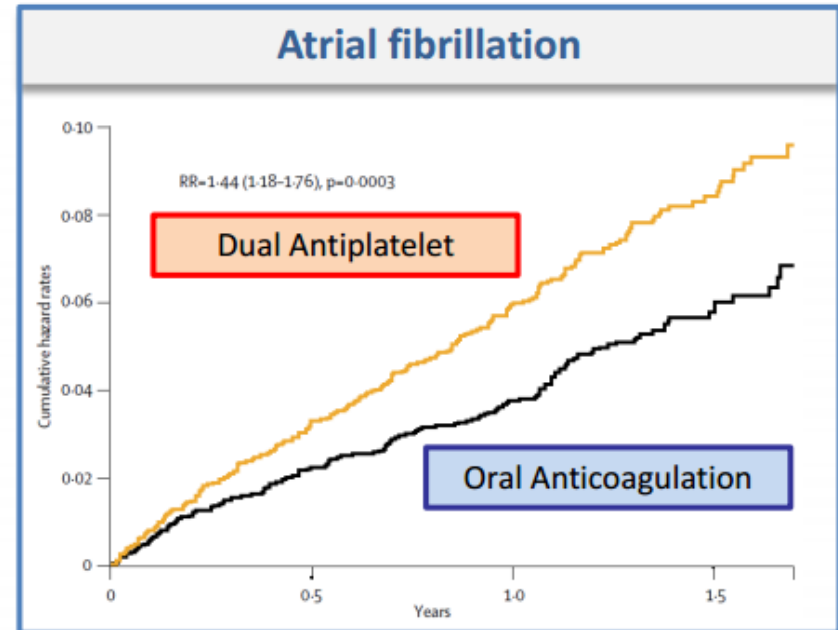
Do đó liệu pháp kháng đông có thể kèm theo việc giảm thiểu nguy cơ gây ra biến chứng chảy máu được kỳ vọng mang lại hiệu quả tốt hơn cả trong ngắn hạn và dài hạn trên bệnh nhân sau can thiệp mạch vành.

Lựa chọn nhóm thuốc chống huyết khối khác nhau giữa bệnh nhân mạch vành và bệnh nhân rung nhĩ



ISAR, NEJM 1996

+



ACTIVE-W Lancet 2006

=

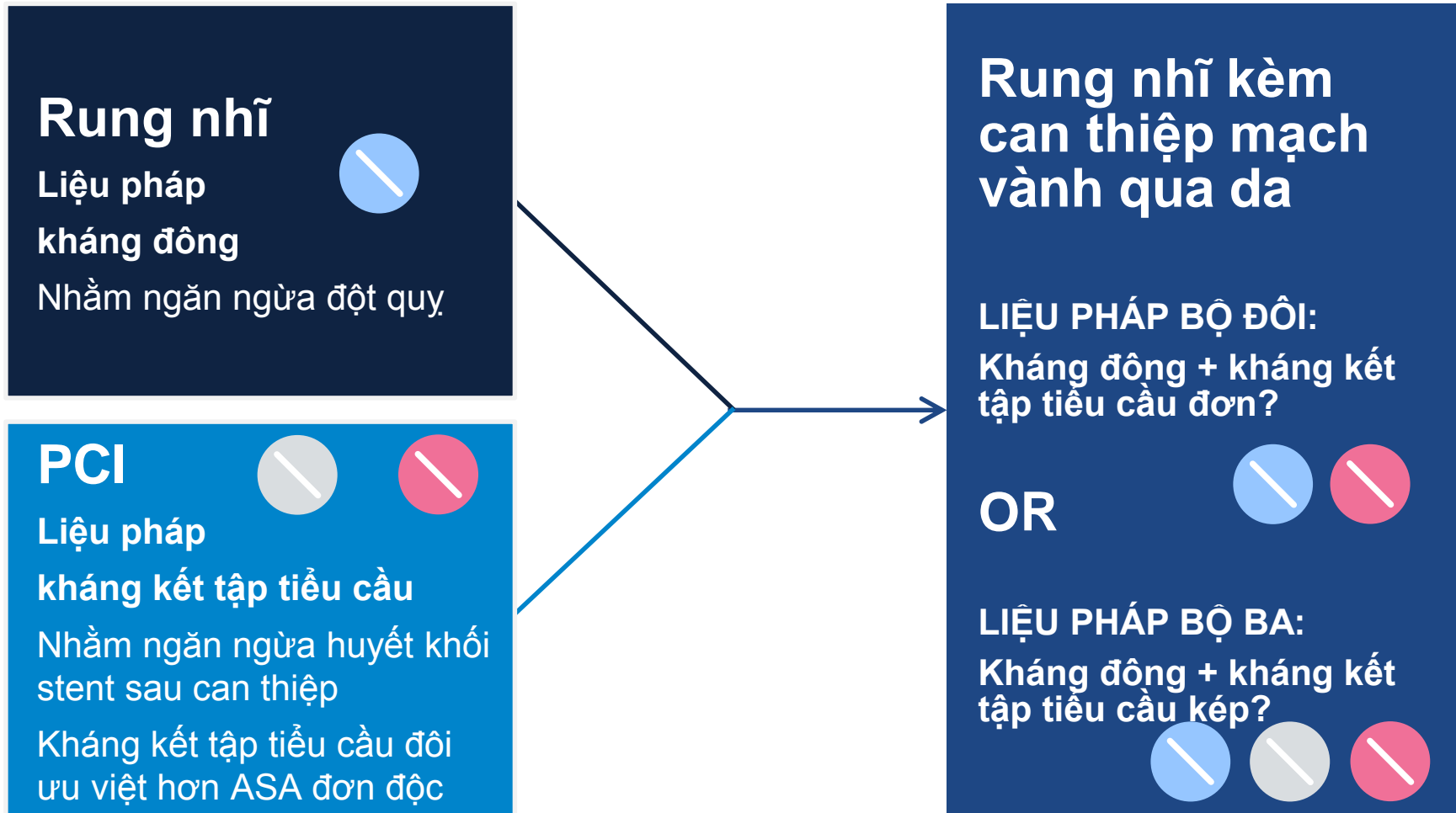
Dual Antiplatelet

+

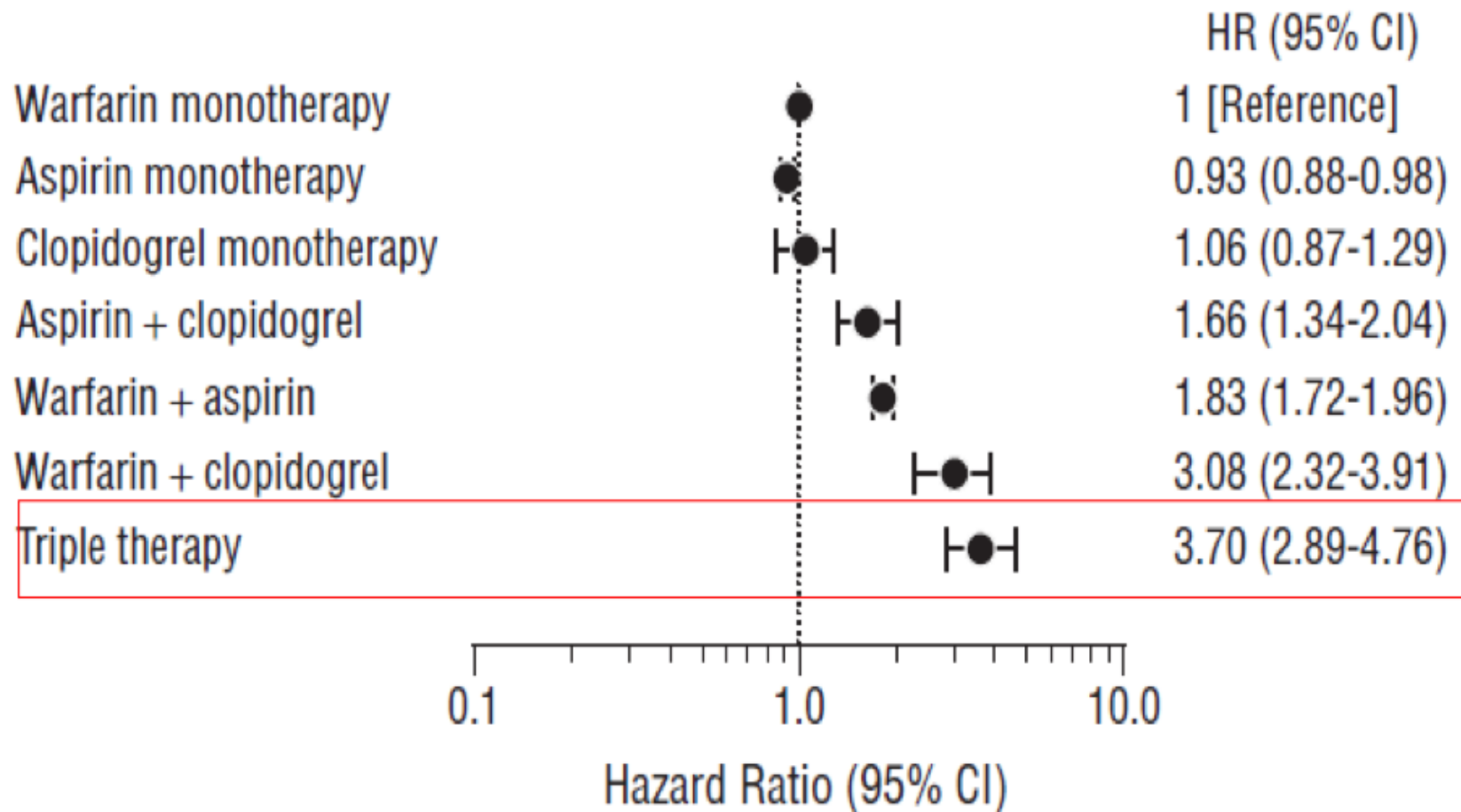
Oral Anticoagulation

Cần thiết phải kết hợp kháng đông và kháng kết tập tiểu cầu trên bệnh nhân rung nhĩ có bệnh mạch vành để giảm nguy cơ biến cố tim mạch cho bệnh nhân

Sự kết hợp nào là tối ưu cho bệnh nhân rung nhĩ sau can thiệp mạch vành?

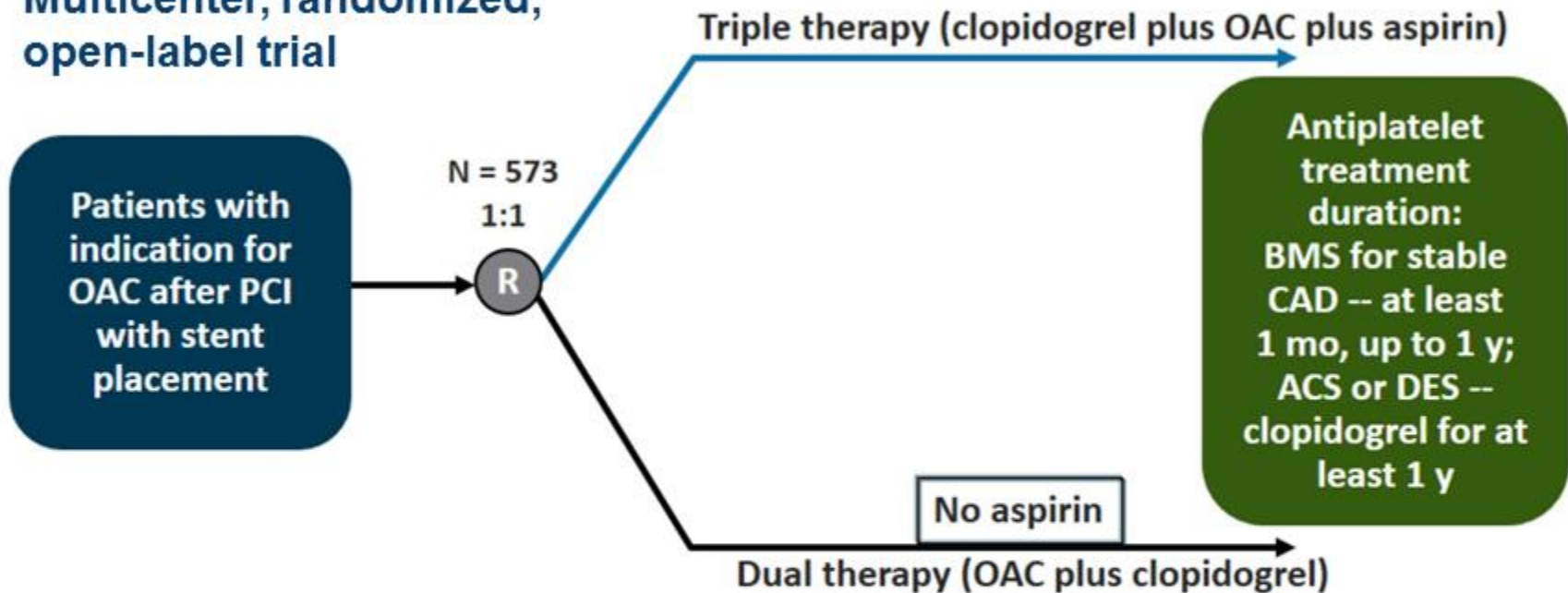


Nguy cơ chảy máu của các điều trị chống huyết khối



Thử nghiệm WOEST

Multicenter, randomized,
open-label trial



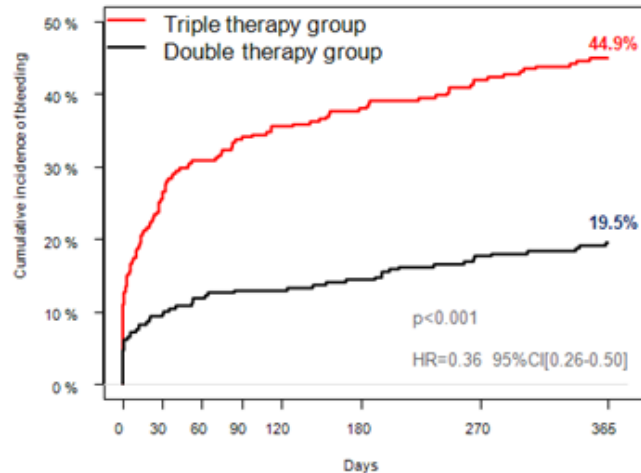
- Primary outcome measure: combination of TIMI and GUSTO minor and major bleeding up to 30 days and 1 year
- Secondary outcome measure: MACE

Thử nghiệm WOEST:

Kết quả trên tiêu chí an toàn và hiệu quả

WOEST

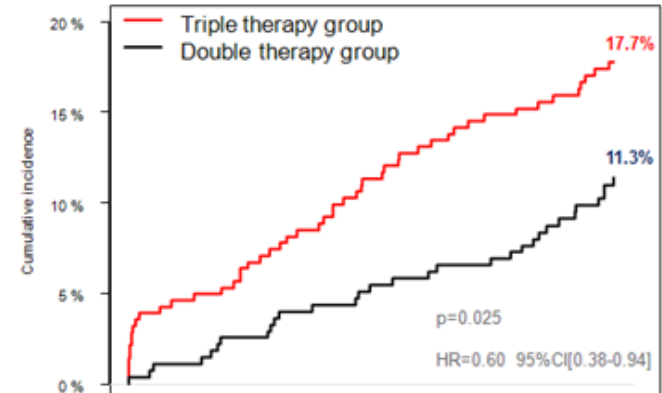
Primary Endpoint: Total number of TIMI bleeding events



at risk: 284 210 194 186 181 173 159 140
279 253 244 241 241 236 226 208

WOEST

Secondary Endpoint (Death, MI, TVR, Stroke, ST)

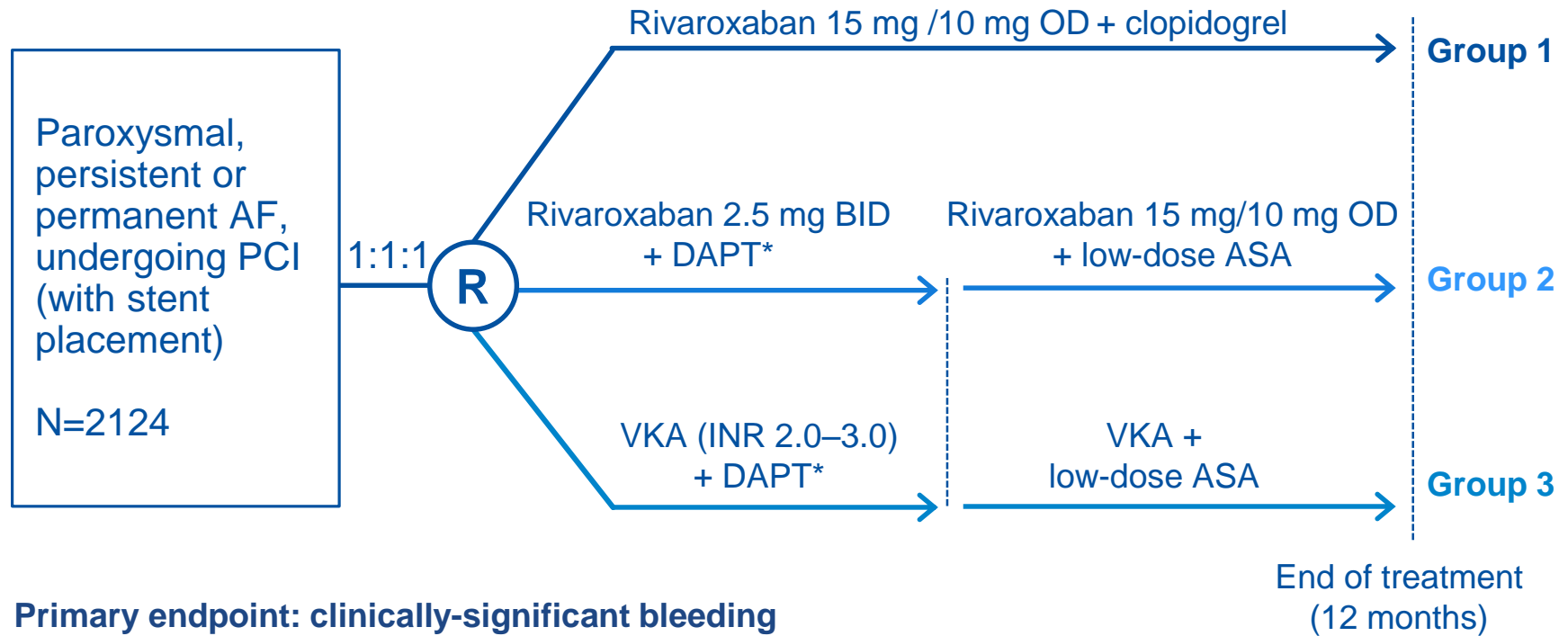


group is reassuring. The study was powered to assess superiority of double therapy on the primary bleeding endpoint, but not non-inferiority on the secondary endpoints. Third, because of limited resources of the

Liệu pháp bộ 2 (OAC + Clopidogrel) làm giảm có ý nghĩa nguy cơ chảy máu và không làm tăng biến cố huyết khối so với bộ 3 (OAC + Clopidogrel + ASA)

PIONEER AF-PCI compared regimens of rivaroxaban with single or dual antiplatelet therapy

Multicentre, randomized, open-label trial



Primary endpoint: clinically-significant bleeding

- Rivaroxaban 2.5 mg BID has not been tested or approved for stroke prevention in AF
- Rivaroxaban 15 mg OD regimen has been tested in 1474 in patients with moderate renal dysfunction (ROCKET-AF)
- Rivaroxaban 15/10 mg OD regimen has been tested in 639 Japanese patients for stroke prevention in AF (J-ROCKET)

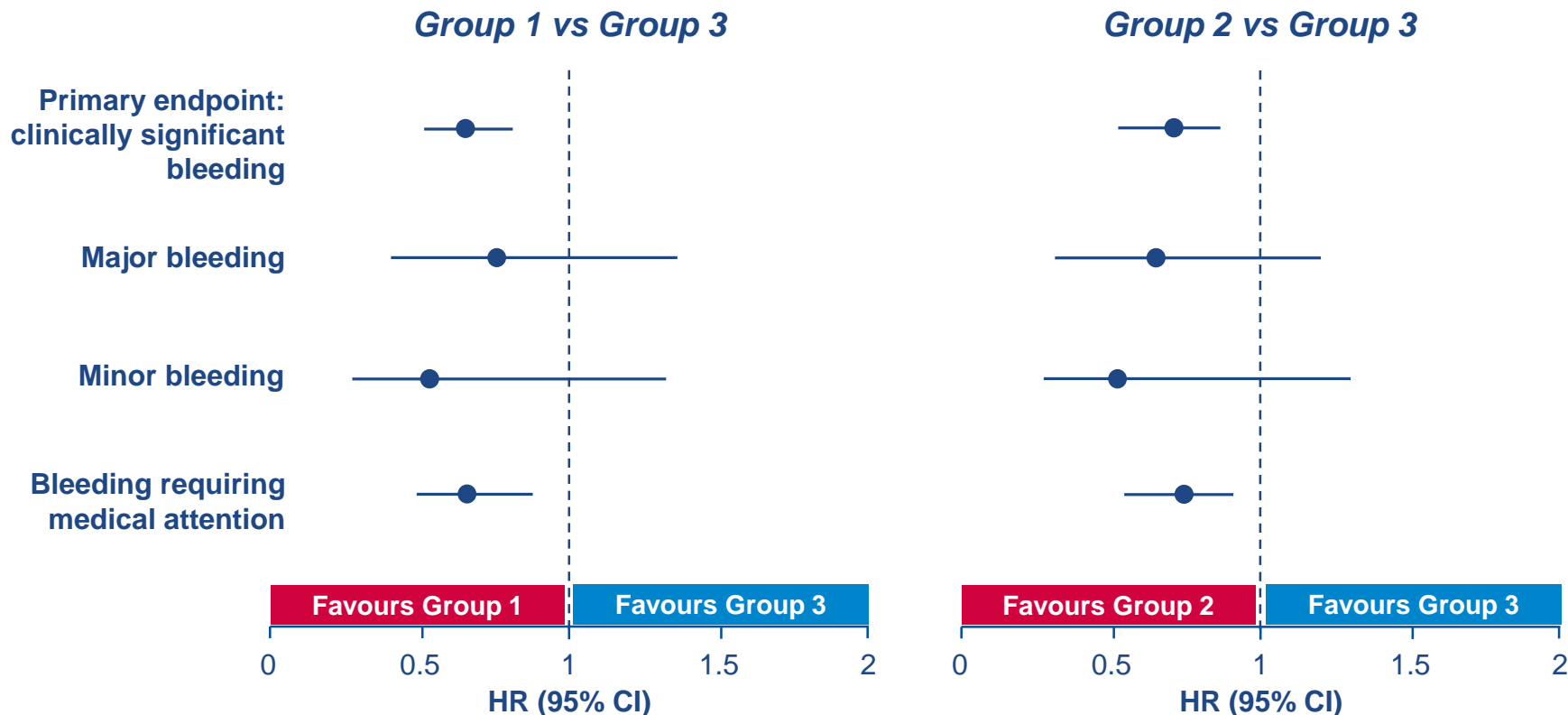
*DAPT duration 1, 6 or 12 months (physician choice); ASA, acetylsalicylic acid; DAPT, dual antiplatelet therapy; R, randomization; Gibson et al. Am Heart J. 2015; Gibson et al. N Engl J Med 2016; Fox et al. Eur Heart J 2011; Hori et al. Circ J 2012

PIONEER AF-PCI: primary safety endpoint results

Group 1: R15/10 + clopidogrel

Group 2: R2.5 + DAPT

Group 3: Triple therapy



The primary endpoint of clinically significant bleeding is a composite of major bleeding or minor bleeding according to TIMI criteria, or bleeding requiring medical attention

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 19, 2017

VOL. 377 NO. 16

Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation

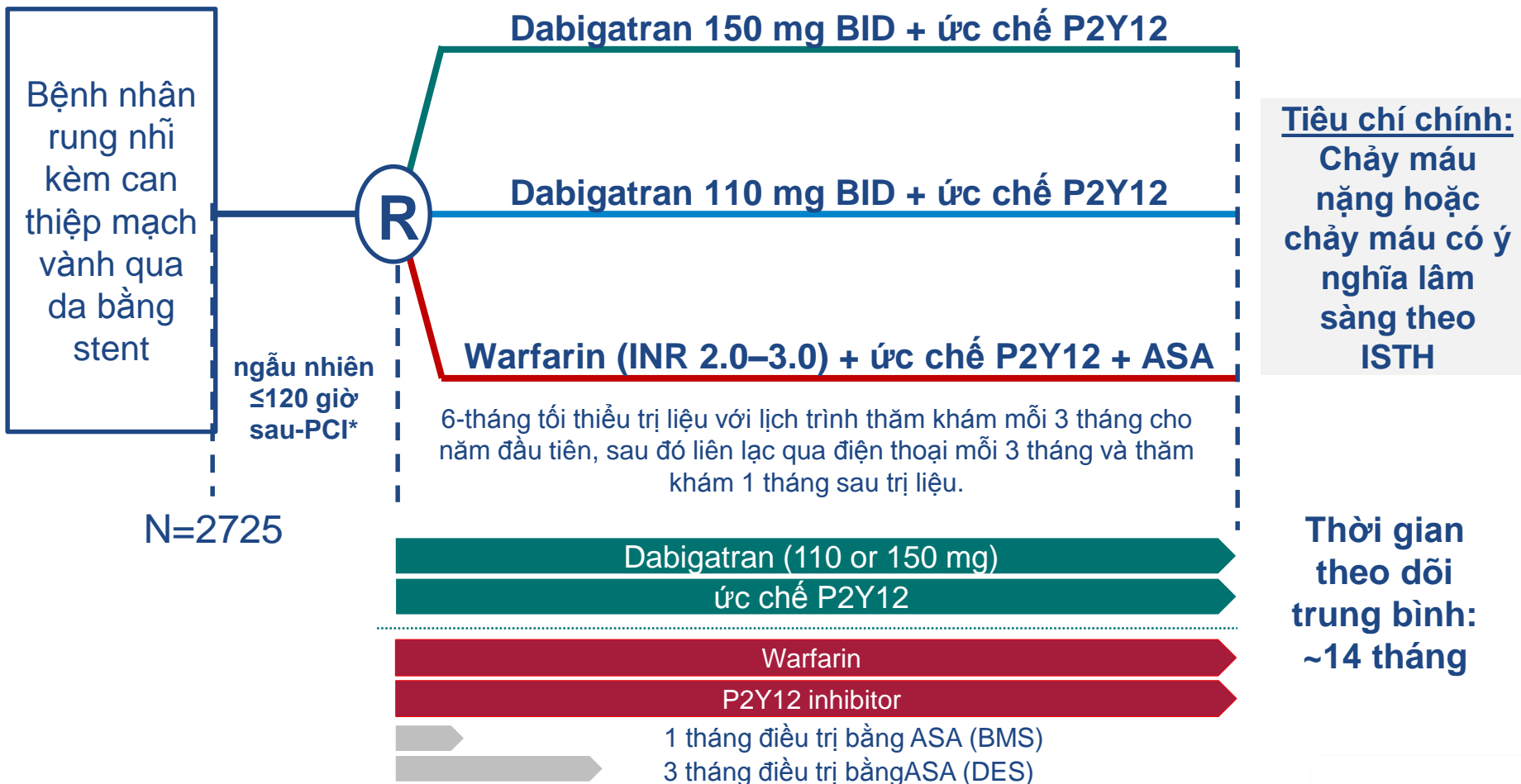
Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D.,
Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D.,
Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D.,
Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D.,
and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators*

RE-DUAL PCI: Mục tiêu nghiên cứu

RE-DUAL PCI đánh giá tính an toàn của 2 liệu pháp bộ đôi dabigatran không có aspirin so với bộ 3 với Warfarin

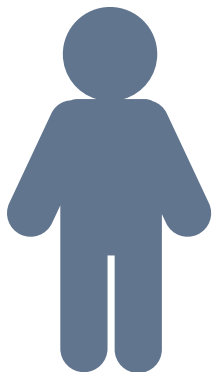
RE-DUAL PCI: Thiết kế nghiên cứu

Đa trung tâm, ngẫu nhiên
nhân mở theo thiết kế PROBE



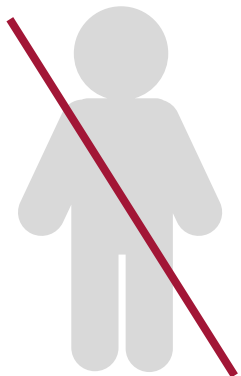
*Thuốc trong nghiên cứu nên được chỉ định 6h sau khi kết thúc can thiệp và không trễ hơn 120h sau can thiệp (≤72h được ưu tiên hơn). PROBE, prospective, randomized, open, blinded end-point; R, randomization; BMS, bare metal stent; DES, drug-eluting stent. ClinicalTrials.gov: NCT02164864; Cannon et al. Clin Cardiol 2016

RE-DUAL PCI: Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ



Lựa chọn

- Bệnh nhân từ 18 tuổi kèm rung nhĩ kịch phát, dai dẳng hoặc kéo dài không do van tim
- Đã điều trị bằng hình thức can thiệp mạch vành qua da và đặt stent
- Bệnh mạch vành ổn định có nhiều hơn 1 thương tổn cần can thiệp mạch vành qua da và đặt stent (BMS or DES)

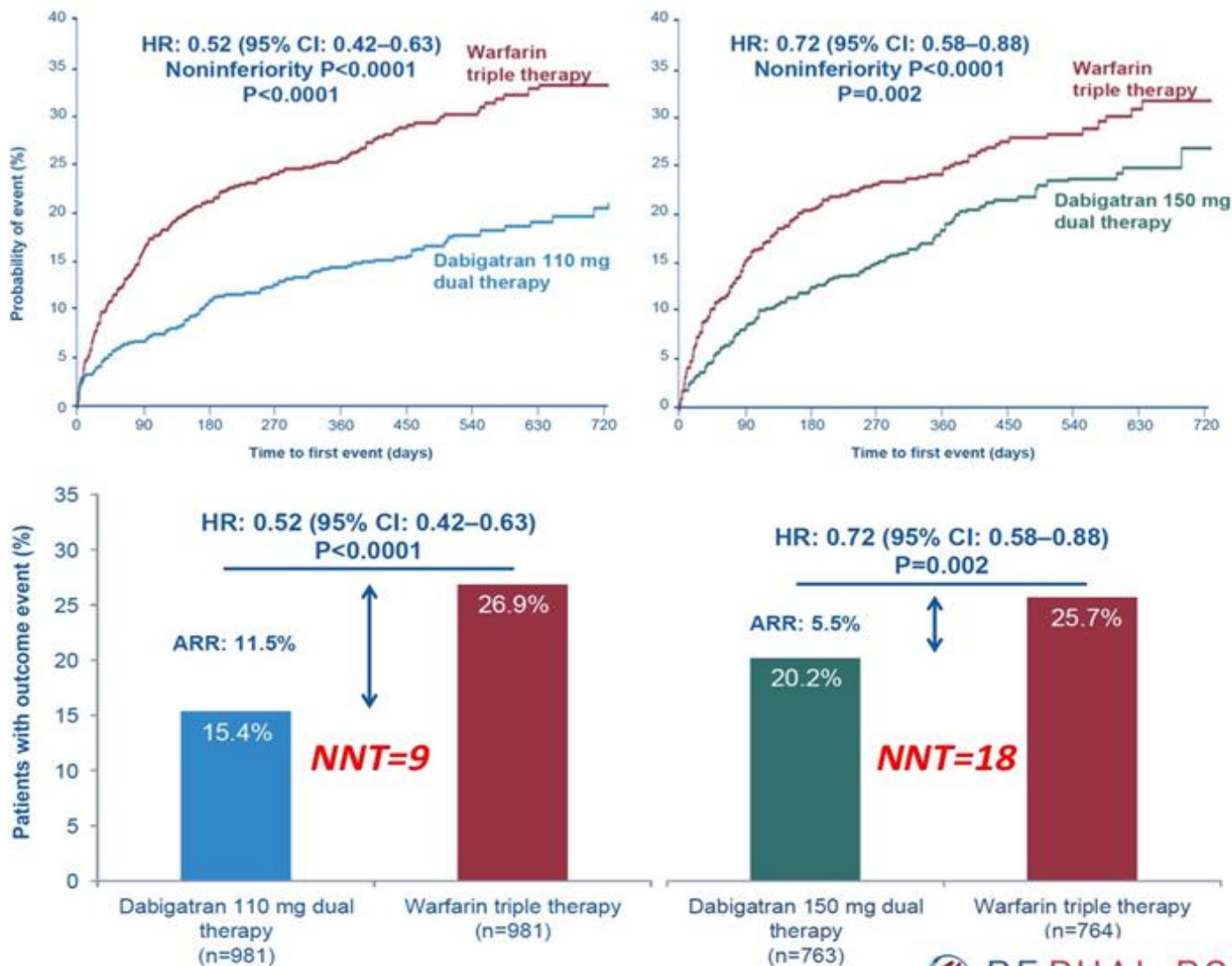


Loại trừ

- Shock tim trong suốt quá trình nhập viện gần đây
- Sử dụng thuốc ly giải huyết khối trong 24 giờ của quá trình phân loại ngẫu nhiên, theo quan điểm của nhà nghiên cứu, sẽ đặt bệnh nhân vào trạng thái nguy cơ chảy máu cao.
- Đột quỵ hoặc chảy máu nặng trong 1 tháng trước sàng lọc vào nghiên cứu
- Suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)

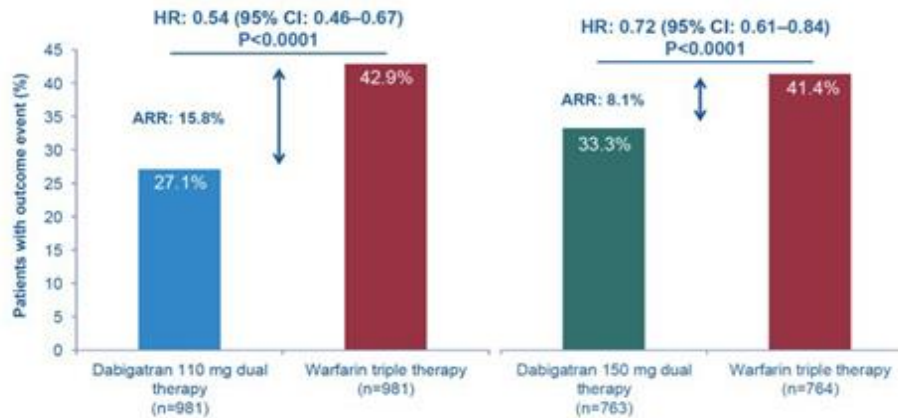
RE-DUAL PCI: Kết quả về tính an toàn

Liệu pháp bộ đôi với Dabigatran giúp giảm đáng kể tỉ lệ chảy máu nặng hoặc chảy máu có YNLS

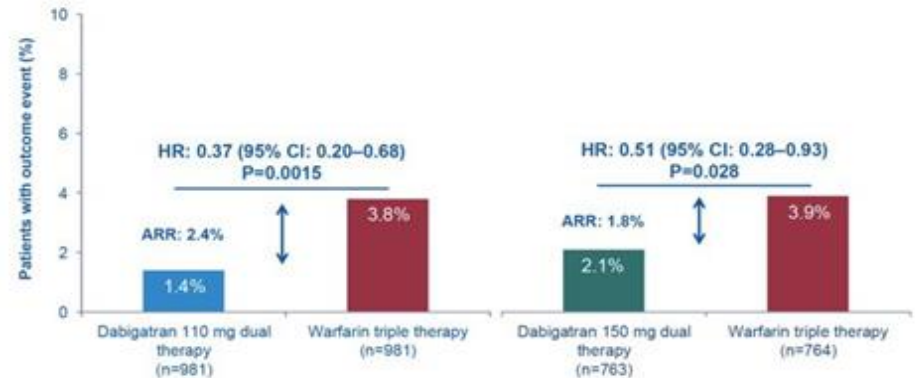


RE-DUAL PCI: Kết quả về tính an toàn

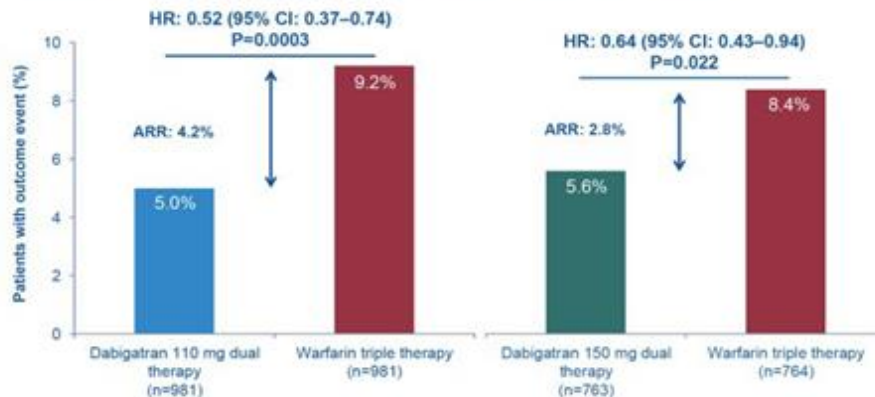
Chảy máu nặng (ISTH major bleeding)



Chảy máu nặng theo TIMI



Chảy máu nặng hoặc nhẹ theo TIMI

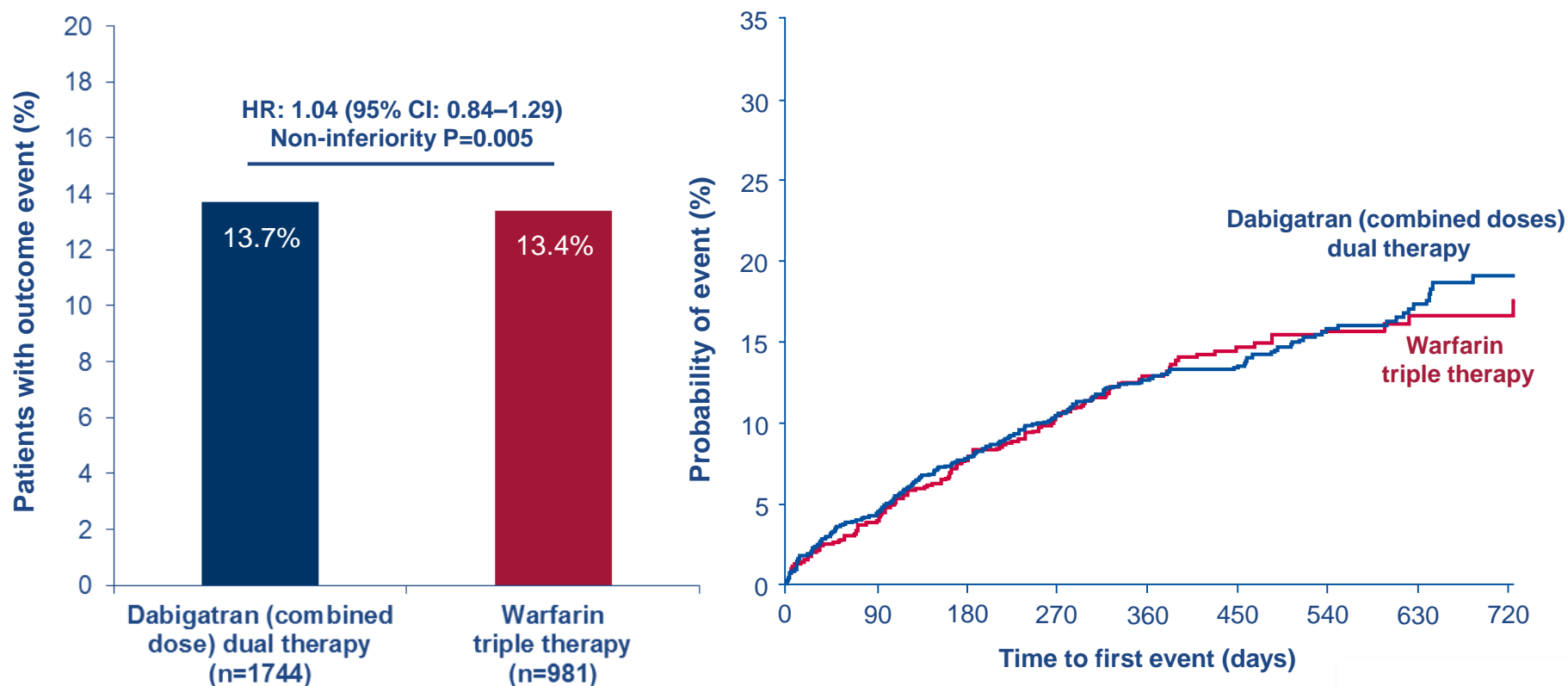


Xuất huyết nội sọ



RE-DUAL PCI: Kết quả về tính hiệu quả

Dabigatran trong liệu pháp bộ đôi **hiệu quả tương đương** liệu pháp bộ ba với warfarin trên tiêu chí về hiệu quả: Kết cục gộp về tử vong hoặc thuyên tắc (NMCT, đột quy, thuyên tắc hệ thống) hoặc tái tưới máu không theo chương trình.



CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; Cannon et al. N Engl J Med 2017; Cannon et al ESC 2017

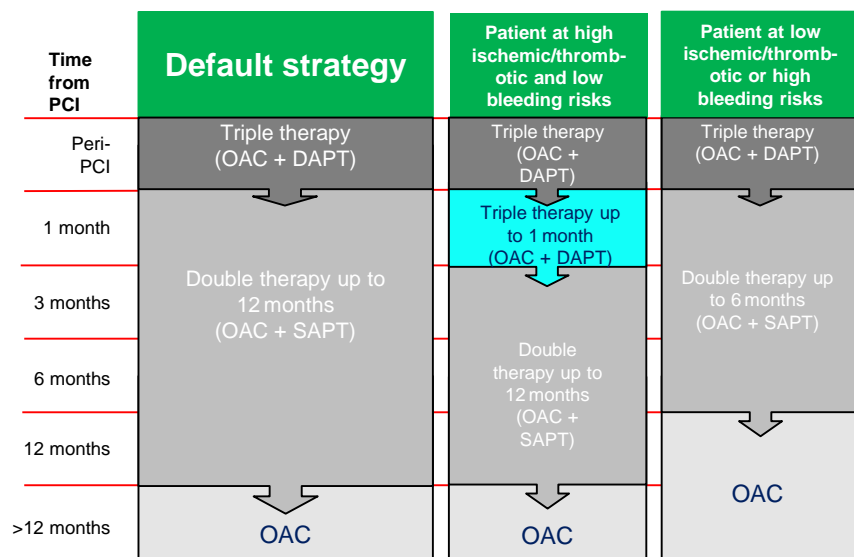
Additional individual thromboembolic endpoints

	Dabigatran 110 mg dual therapy (n=981) n (%)	Warfarin triple therapy (n=981) n (%)	D110 DT vs warfarin TT		Dabigatran 150 mg dual therapy (n=763) n (%)	Warfarin triple therapy (n=764) n (%)	D150 DT vs warfarin TT	
			HR (95% CI)	P value			HR (95% CI)	P value
All-cause death	55 (5.6)	48 (4.9)	1.12 (0.76–1.65)	0.56	30 (3.9)	35 (4.6)	0.83 (0.51–1.34)	0.44
Stroke	17 (1.7)	13 (1.3)	1.30 (0.63–2.67)	0.48	9 (1.2)	8 (1.0)	1.09 (0.42–2.83)	0.85
Unplanned revascularization	76 (7.7)	69 (7.0)	1.09 (0.79–1.51)	0.61	51 (6.7)	52 (6.8)	0.96 (0.65–1.41)	0.83
MI	44 (4.5)	29 (3.0)	1.51 (0.94–2.41)	0.09	26 (3.4)	22 (2.9)	1.16 (0.66–2.04)	0.61
Stent thrombosis	15 (1.5)	8 (0.8)	1.86 (0.79–4.40)	0.15	7 (0.9)	7 (0.9)	0.99 (0.35–2.81)	0.98

Results presented are times to event. Stent thrombosis is time to definite stent thrombosis

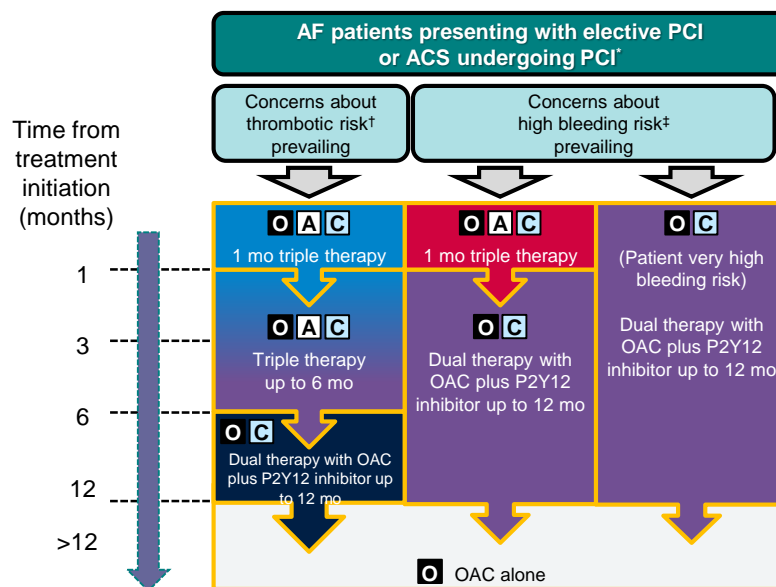
Khuyến cáo về liệu pháp bộ đôi theo North American và European Expert Consensus

North American Expert Consensus¹



OAC: NOAC is preferred over VKA (if no contraindications)
 SAPT: P2Y12 inhibitor is preferred over ASA
 Clopidogrel is the P2Y12 inhibitor of choice; ticagrelor may be considered in patients at high ischemic/thrombotic and low bleeding risks; avoid prasugrel
 Consider SAPT in addition to OAC after >12 months only in selected patients at high ischemic/thrombotic and low bleeding risks

European Expert Consensus²



*Periprocedural administration of ASA and clopidogrel during PCI is recommended irrespective of the treatment strategy; as dual therapy, potent P2Y12 inhibitors (ticagrelor) may be combined with dabigatran;
 †High atherothrombotic risk (for elective PCI, use SYNTAX score; for ACS, GRACE score >140; stenting of the left main, proximal LAD, proximal bifurcation; recurrent MIs; stent thrombosis etc.) and low bleeding risk;
 ‡Bleeding risk can be estimated using the HAS-BLED score; correct modifiable bleeding risk factors

○ Oral anticoagulation with VKA (TTR >70%) or NOAC; A ASA; C clopidogrel; LAD, left anterior descending; SAPT, single-antiplatelet therapy

1. Angiolillo et al. Circulation 2018;138:527; 2. Lip et al. Europace 2018;21:192

Các khuyến cáo ở bệnh nhân sau PCI cho rằng, các liệu NOAC được phê duyệt cho chỉ định phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ nên được sử dụng

“ The **dosing regimen** of an NOAC should be that **recommended for thromboembolic protection** in patients with AF... the use of **lower doses** is **not recommended** unless **specifically studied in randomized trials**... When different therapeutic dosing options (e.g. dabigatran 110 and 150 mg) are available, the **intensity of anticoagulant treatment** should be **tailored** according to the bleeding and thrombotic risk profiles of the patient

Clopidogrel remains the **P2Y₁₂ inhibitor of choice**

North American Expert Consensus¹

“ With DAT, **dabigatran 150 mg plus P2Y₁₂ inhibitor is preferred**, unless dose reduction criteria for dabigatran are present in **accordance with its label**

Pending further data in the PCI setting, reduced dose apixaban and edoxaban are only **used in accordance** with their **respective approved labels**

Joint European Consensus Statement²

Các chiến lược để giảm nguy cơ xuất huyết khi phối hợp kháng đông và kháng tiểu cầu

Đánh giá nguy cơ tắc mạch và nguy cơ xuất huyết bằng các thang điểm như CHA2DS2-VASc, ABC, HAS-BLED và chú ý các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được

Sử dụng phác đồ 3 thuốc với thời gian ngắn nhất có thể. Cân nhắc sử dụng phác đồ 2 thuốc với Clopidogrel+OAC thay thế cho phác đồ 3 thuốc.

Cân nhắc sử dụng NOACs thay cho VKAs khi không có chống chỉ định với NOACs

Nếu sử dụng VKAs, cân nhắc INR mục tiêu dưới ngưỡng khuyến cáo, tối đa hóa thời gian duy trì INR đạt ngưỡng mục tiêu từ 65% đến 70%.

Liều NOACs nên là liều thấp nhất có hiệu quả phòng ngừa đột quỵ theo thử nghiệm trên bệnh nhân rung nhĩ, điều chỉnh liều theo các tiêu chí cụ thể liên quan đến dược động học của từng thuốc

Clopidogrel là P2Y₁₂ nên lựa chọn trong trường hợp này

Liều của Aspirin $\leq 100\text{mg}$

Dự phòng xuất huyết tiêu hóa bằng thuốc PPIs

KẾT LUẬN: Đối với bệnh nhân rung nhĩ sau can thiệp mạch vành

1

Liệu pháp bộ đôi với NOACs và kháng kết tập tiểu cầu giảm một cách có ý nghĩa nguy cơ chảy máu so với warfarin trong liệu pháp bộ ba, với kết quả không thua kém trên toàn bộ biến cố thuyên tắc

2

Liệu pháp bộ đôi với Dabigatran, sử dụng liều tiêu chuẩn cho chỉ định dự phòng đột quỵ là 110 mg và 150 mg BID, giảm một cách có ý nghĩa nguy cơ chảy máu nặng

3

Liệu pháp bộ đôi đang là xu hướng mới trong kiểm soát thuyên tắc cho bệnh nhân rung nhĩ sau can thiệp mạch vành.



**CHÂN THÀNH CẢM ƠN SỰ THEO DÕI
CỦA QUÝ ĐỒNG NGHIỆP !**