

# XỬ TRÍ CHỐNG ĐÔNG TRONG RUNG NHĨ Ở BỆNH NHÂN LỚN TUỔI

GS.TS. Huỳnh văn Minh

Phó Chủ tịch Hội Tim mạch học Việt nam

# Giới thiệu

- Tần suất và tỉ lệ mắc bệnh Rung nhĩ (AF) gia tăng theo tuổi , kéo theo tỉ lệ tử vong và mắc bệnh cao, đặc biệt do đột quị và thuyên tắc mạch toàn thể.
- Bệnh nhân lớn tuổi thường từ chối uống thuốc chống đông (OAC), đặc biệt người rất già ( $\geq 90$  tuổi) và cảm thấy có nguy cơ xuất huyết cao, ví dụ, đối với người có tiền sử xuất huyết nội sọ (ICH), xuất huyết tiêu hoá (GIB) hoặc bệnh thận mạn (CKD).
- Khoảng 55% - 98% người trên 65 tuổi là “**đồng mắc**” ( $\geq 2$  bệnh mạn tính).
- Dự kiến đến năm 2050, số bệnh nhân bị RN sẽ gấp **ba** tại Hoa kỳ và **đ gấp đôi** tại Châu Âu.
- Trong đó 1 trong 6 bệnh nhân thuộc nhóm **gầy yếu**.

# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

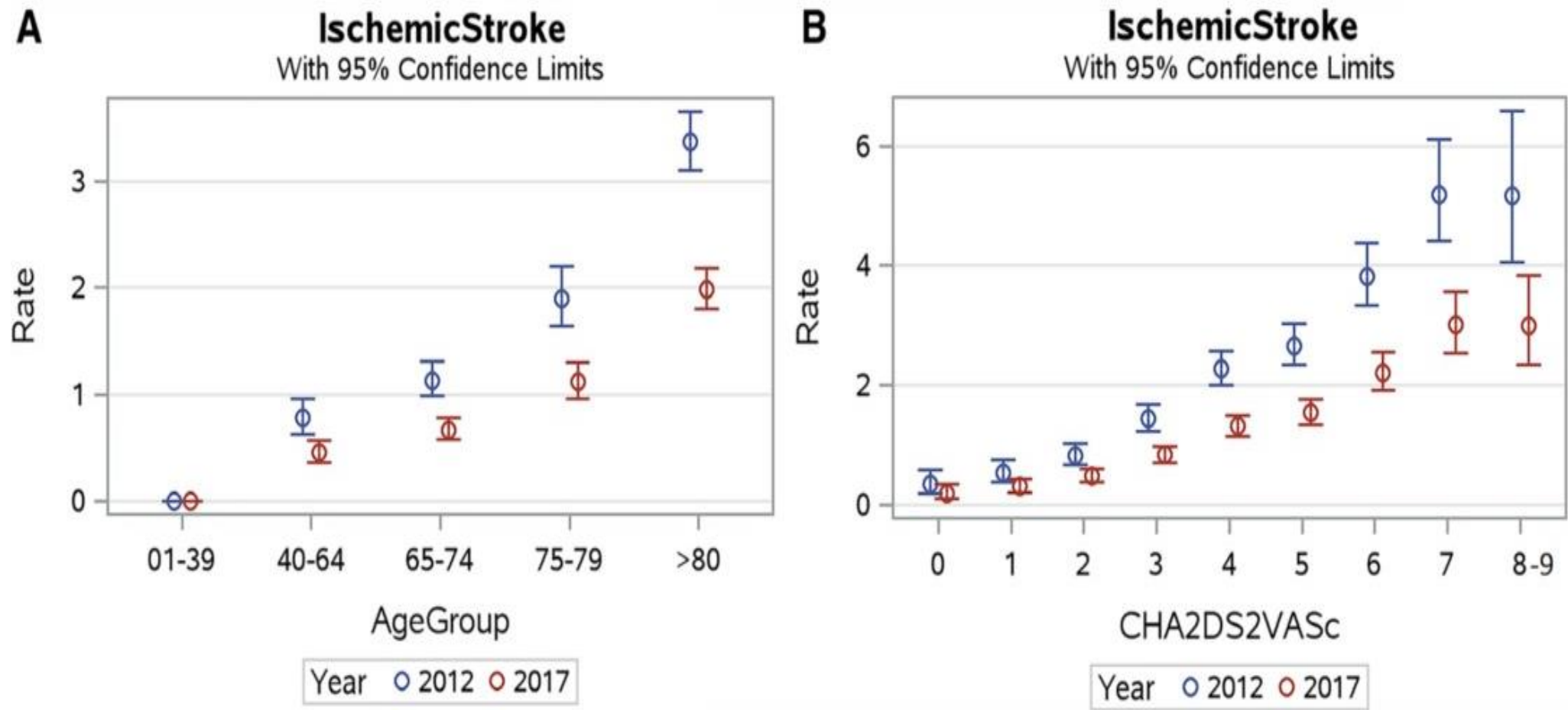
1. Tuổi tác.
2. Tiền sử đột quỵ.
3. Suy thận mạn.
4. Bệnh mạch vành.
5. Đái tháo đường.
6. Bệnh van tim

# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

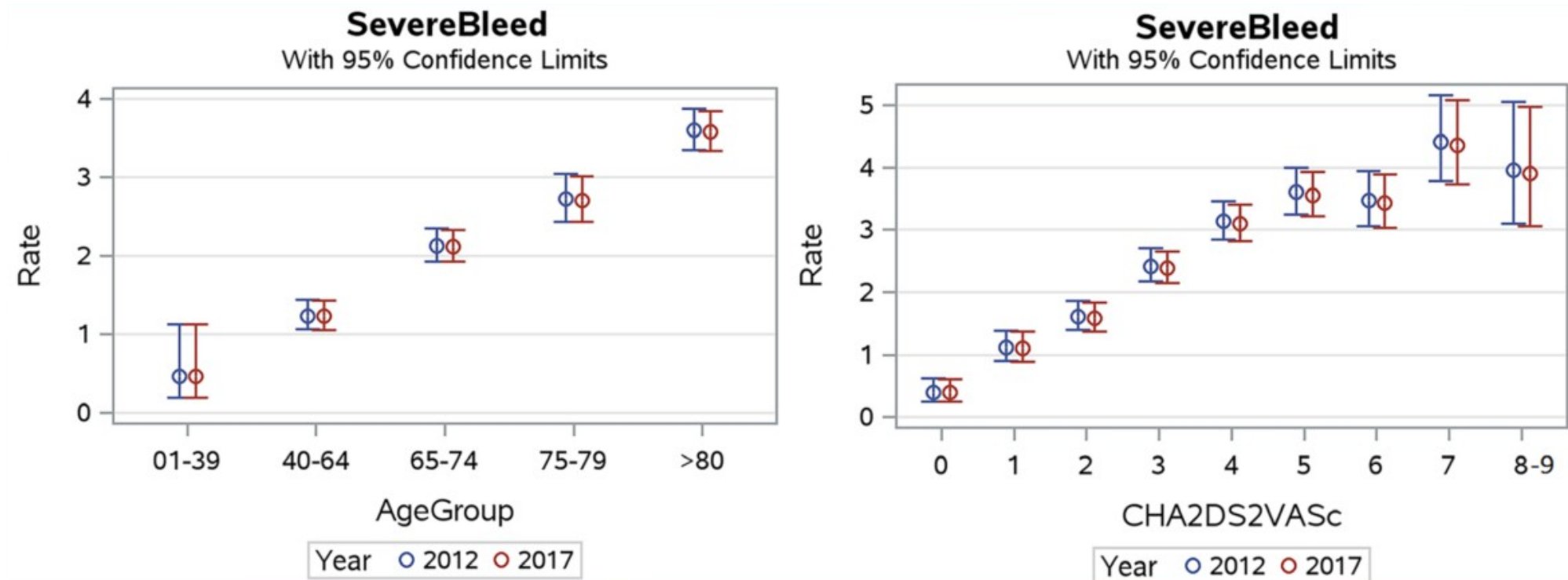
## 1. Tuổi tác.

- 2. Tiền sử đột quỵ.
- 3. Suy thận mạn.
- 4. Bệnh mạch vành.
- 5. Đái tháo đường.
- 6. Bệnh van tim

# Tỉ lệ gia tăng đột quỵ thiếu máu 2012 vs. 2017 theo tuổi và CHA2DS2VASc

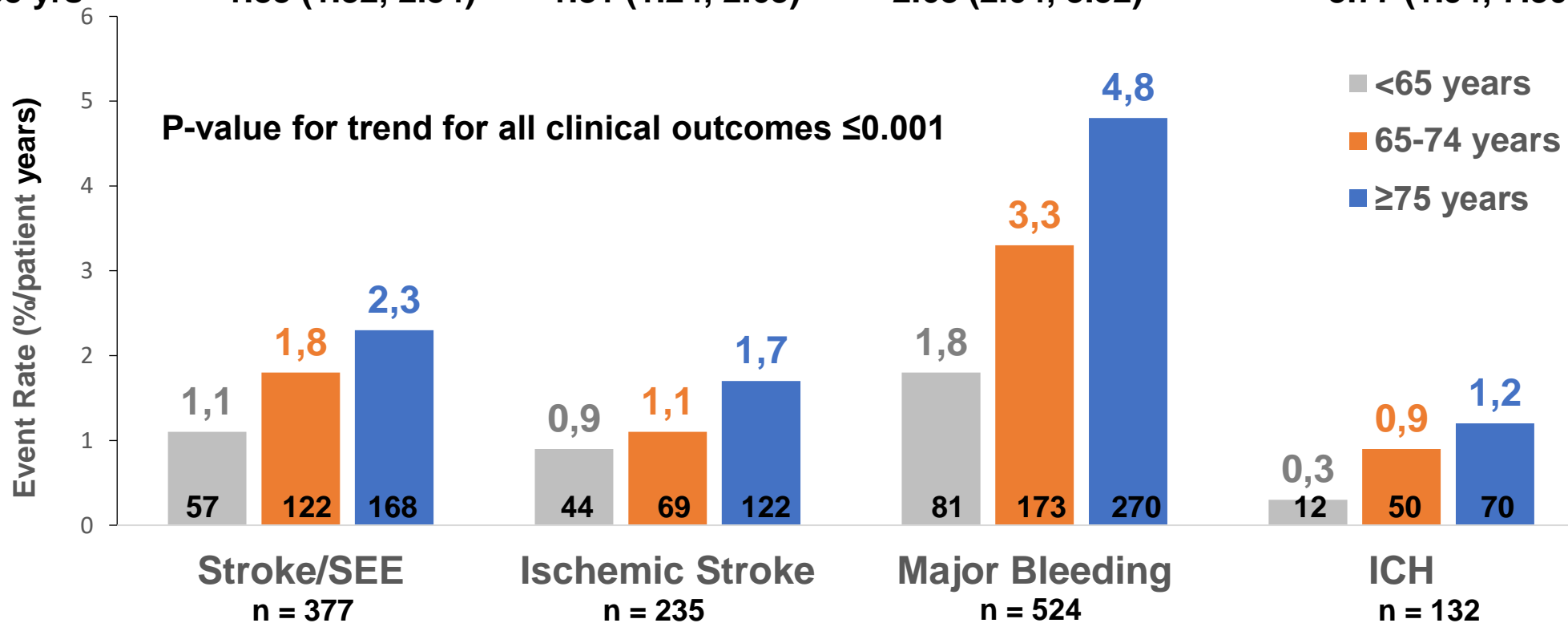


## Tỉ lệ gia tăng xuất huyết nặng 2012 vs. 2017 theo tuổi và CHA2DS2VASc

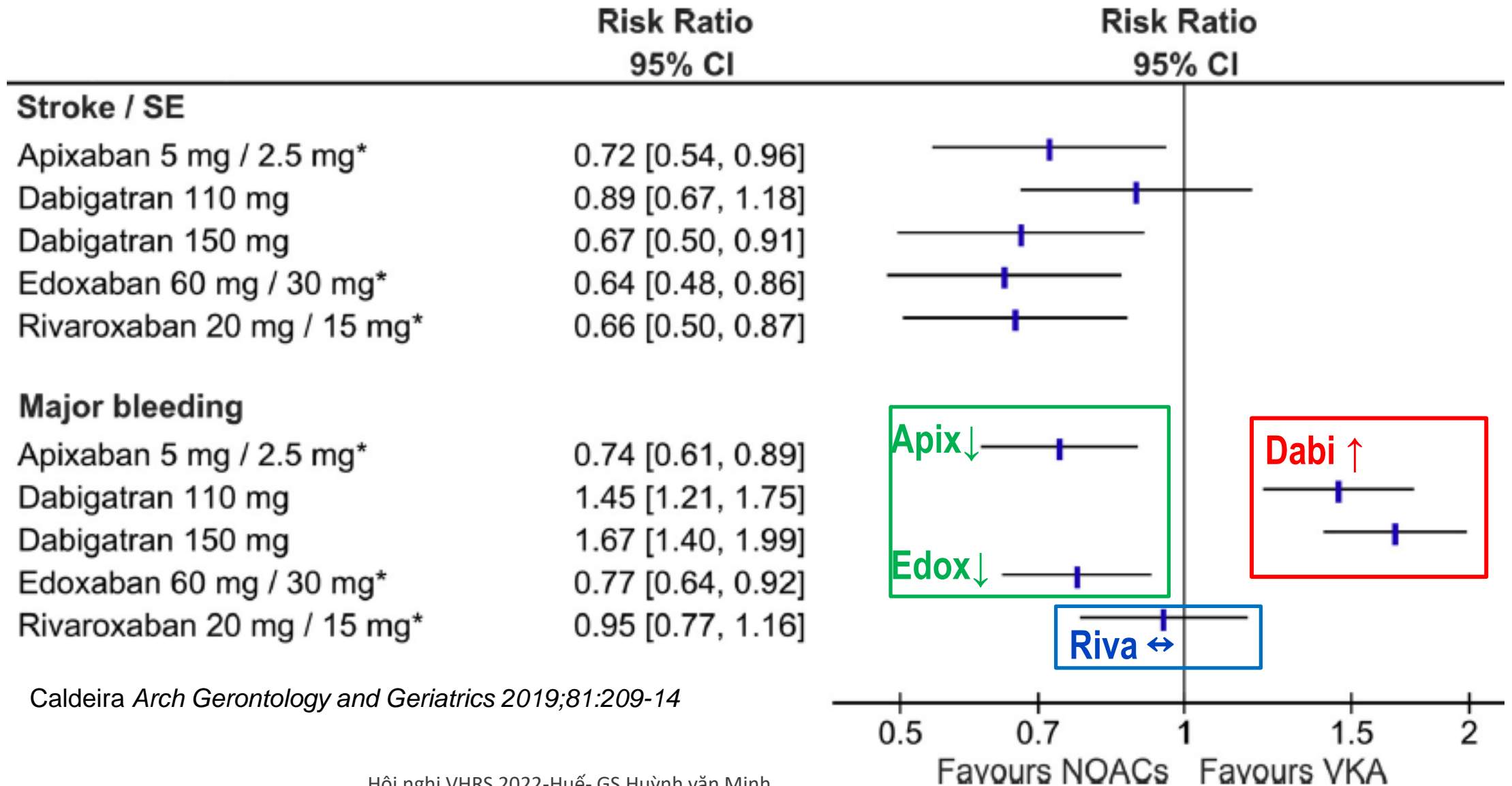


# Ảnh hưởng tuổi tác lên tiên lượng ở bệnh nhân sử dụng Warfarin

65-74 vs <65 yrs	1.45 (1.04, 2.00)	1.13 (0.77, 1.67)	1.83 (1.40, 2.39)	3.30 (1.72, 6.31)
≥75 vs <65 yrs	1.83 (1.32, 2.54)	1.81 (1.24, 2.63)	2.68 (2.04, 3.52)	3.77 (1.94, 7.30)



# Tiên lượng ở bệnh nhân $\geq 75$ tuổi bị đột quị & xuất huyết nặng thay đổi theo các thuốc NOAC

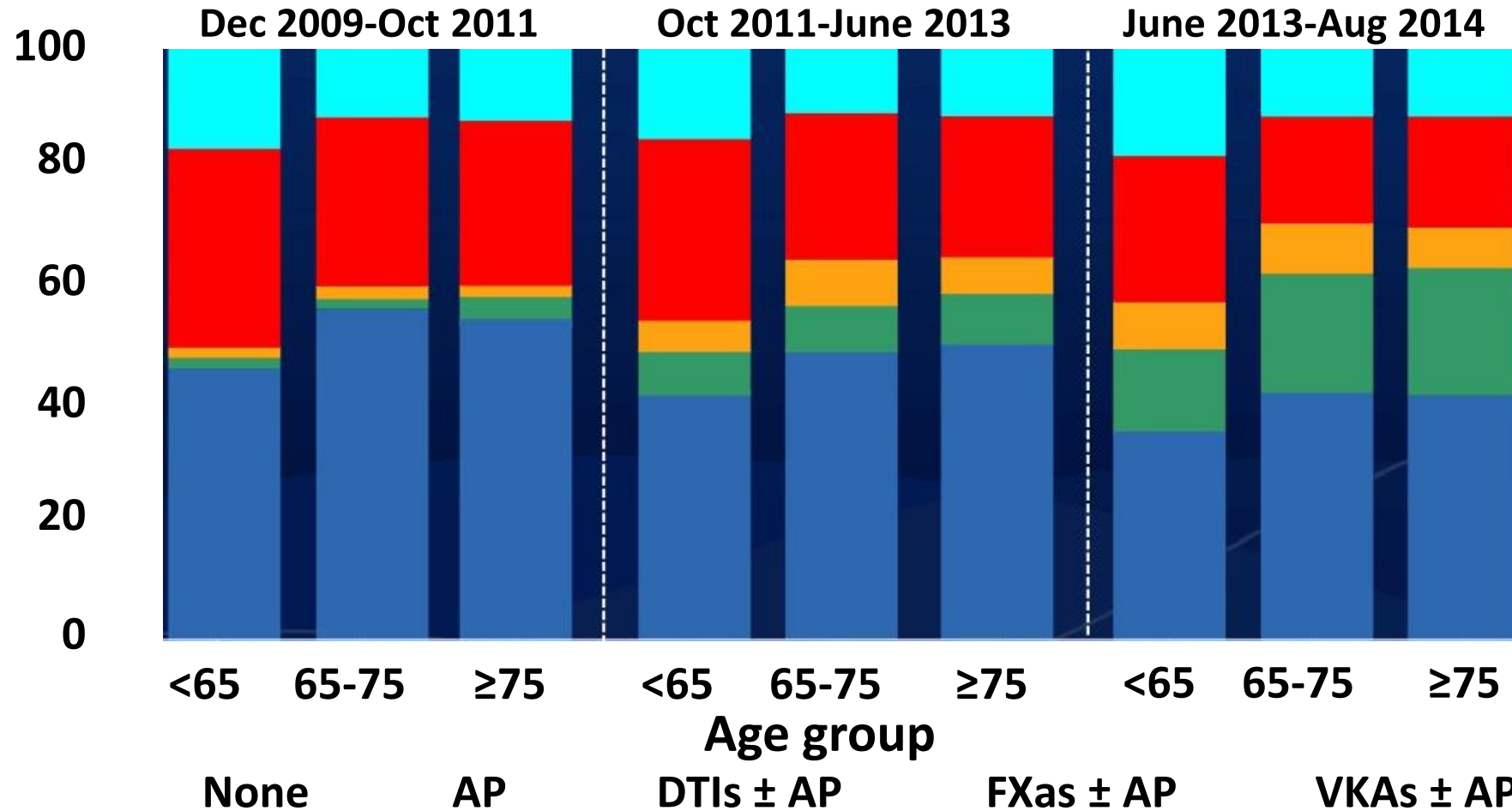


Caldeira Arch Gerontology and Geriatrics 2019;81:209-14



# Mặc dù có bằng chứng từ các RCTs, thuốc uống chống đông ít được sử dụng ở người già

GARFIELD-AF registry (n=28 624) - antithrombotic treatment at baseline by age and cohort



AP: antiplatelet; DTIs: direct thrombin inhibitors; FXas: factor Xa inhibitors; VKA: vitamin K antagonist

Camm AJ, et al. ESC 2015; P85317

Hội nghị VHRS 2022-Huế- GS Huỳnh văn Minh

# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

1. Tuổi tác.
- 2. Tiền sử đột quỵ.**
3. Suy thận mạn.
4. Bệnh mạch vành.
5. Đái tháo đường.
6. Bệnh van tim

# Nguy cơ đột quỵ và xử trí RN ở người lớn tuổi

- Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của đột quỵ ở bệnh nhân RN là tuổi lớn và tiền sử Đột quỵ do thuyên tắc hoặc TBMNTQ<sup>1</sup>
  - Nhiều NC chứng minh Đột quỵ người lớn tuổi thường có tiên lượng xấu sau Đột quỵ thiếu máu cấp và nguy cơ đột quỵ tái phát <sup>2</sup>
  - Nguy cơ đột quỵ tái phát ở bệnh nhân có tiền sử đột quỵ thiếu máu hoặc tai biến thiếu máu thoáng qua chiếm 7-10% mỗi năm <sup>3</sup>.
- Điều trị chống đông có vai trò chính trong dự phòng tái phát đột quỵ ở bệnh nhân RN có nguy cơ cao và là mục tiêu chính trong bảo vệ tai biến mạch não <sup>3</sup>

# Hiệu quả của DOACs ở bệnh nhân có tiền sử TBMNTQ hoặc Đột quỵ thiếu máu và tắc mạch toàn thể

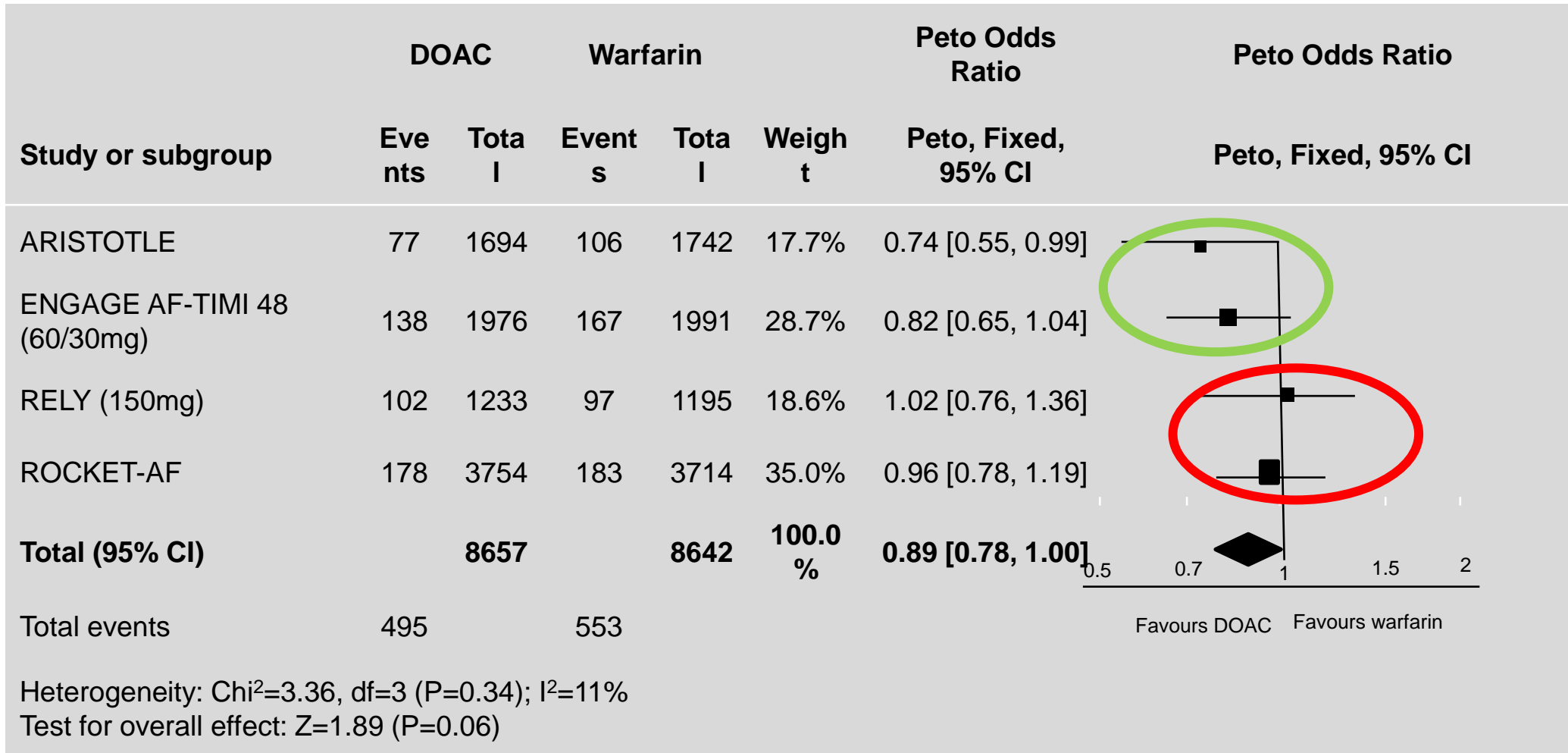
## Meta-analysis: Stroke and SEE



▶ Relative risk reduction for recurrent stroke and SEE 14%

# An toàn sử dụng DOACs ở bệnh nhân có tiền sử TBMNTQ hoặc Đột quỵ thiếu máu

## Meta-analysis: Major bleeding



Relative risk reduction for major bleeding 11%

# Xuất huyết nội sọ ở bệnh nhân tiền sử TBMNTQ hoặc Đột quỵ thiếu máu

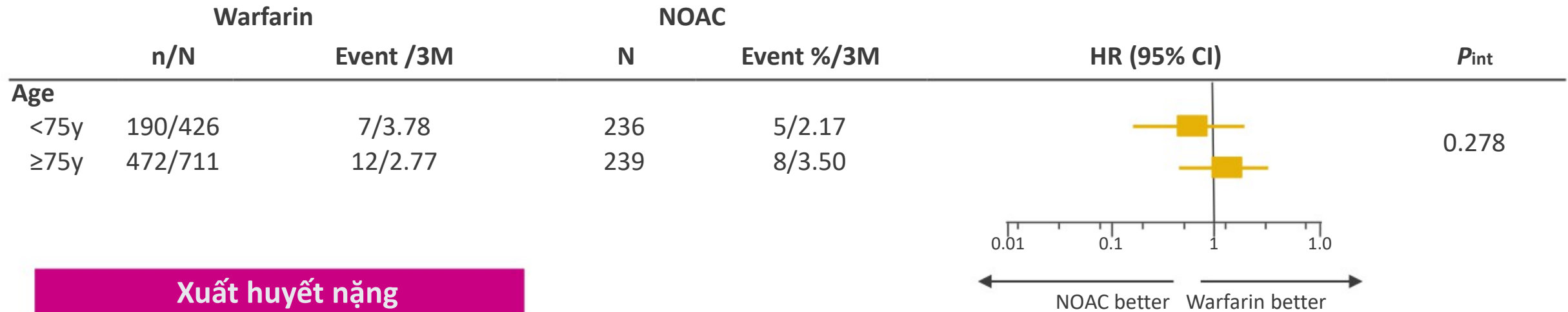
## Meta-analysis: Intracranial bleeding



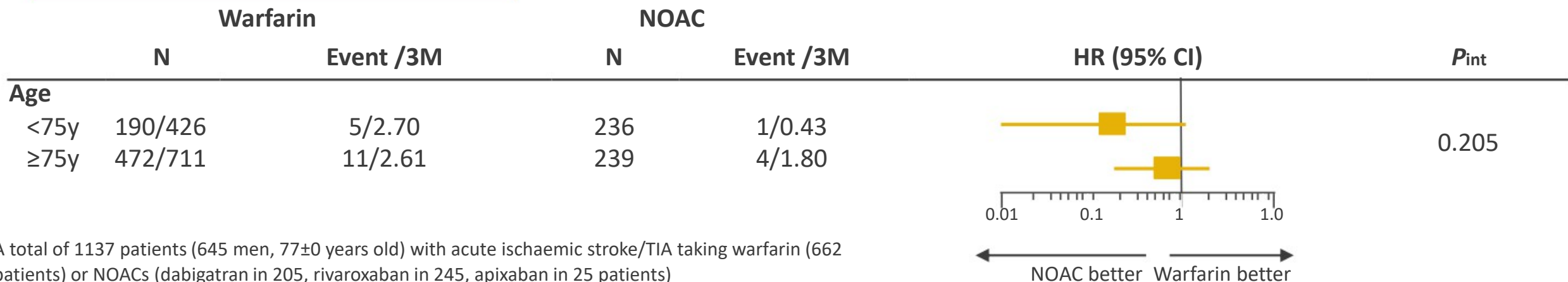
Relative risk reduction for intracranial bleeding 46%

# Tác dụng ngắn hạn giữa nguy cơ/có lợi ở bệnh nhân đột quị khi dùng thuốc chống đông: Nghiên cứu SAMURAI-NVAF

## Đột quị hoặc Tắc mạch toàn thân



## Xuất huyết nặng



A total of 1137 patients (645 men, 77±0 years old) with acute ischaemic stroke/TIA taking warfarin (662 patients) or NOACs (dabigatran in 205, rivaroxaban in 245, apixaban in 25 patients)  
 CI, confidence interval; mRS, modified Rankin Scale; NIH, National Institutes of Health; NOAC, non vitamin-K antagonist oral anticoagulant

# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

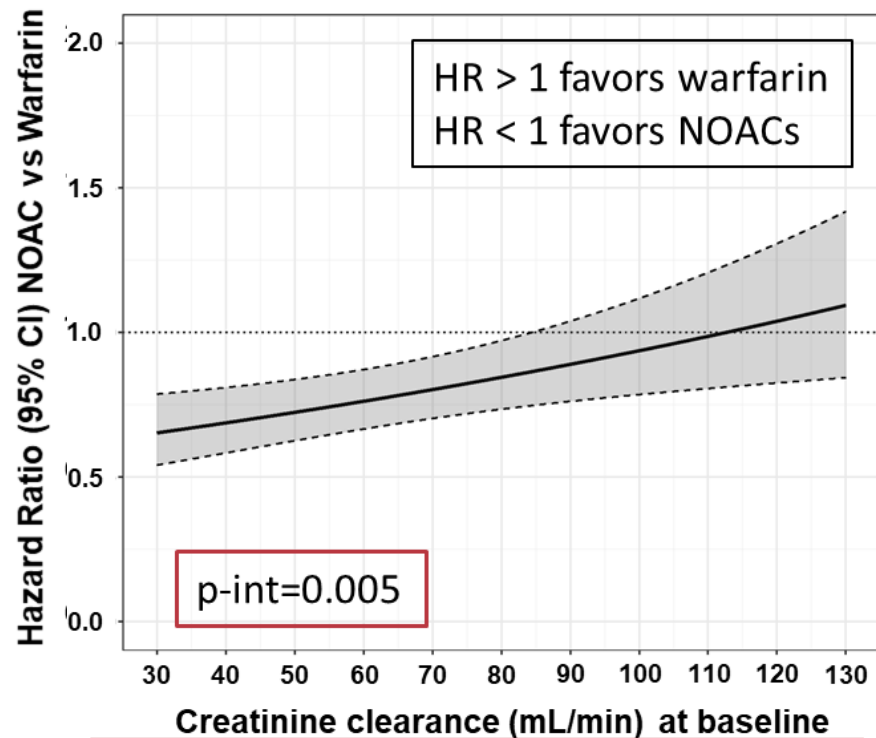
1. Tuổi tác.
2. Tiền sử đột quỵ.
- 3. Suy thận mạn.**
4. Bệnh mạch vành.
5. Đái tháo đường.
6. Bệnh van tim



# Tác dụng điều trị chống đông lên chức năng thận

## Đột quị hoặc Tắc mạch toàn thân

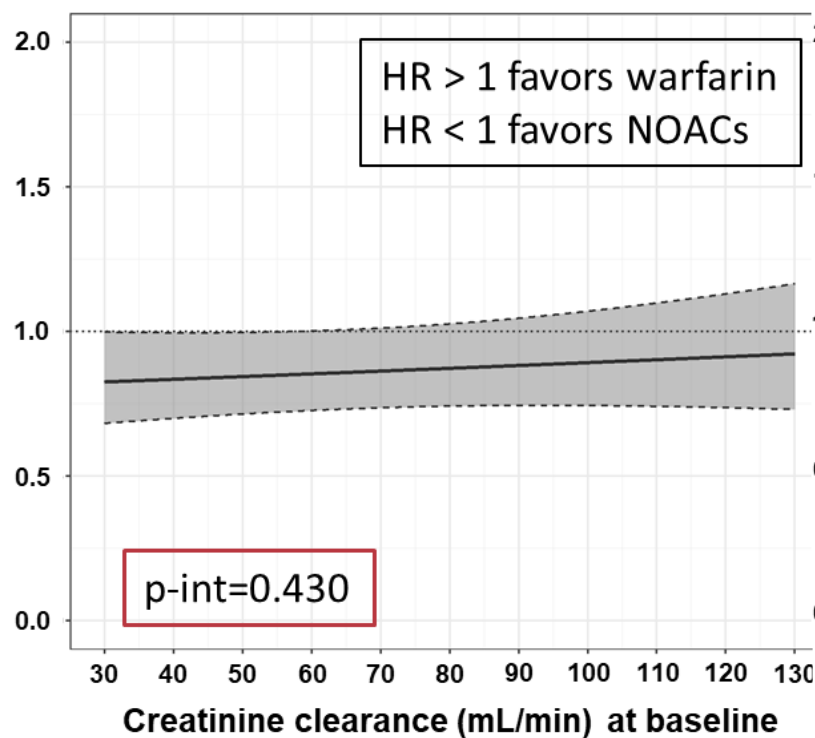
### Creatinine Clearance



Hazard Ratio decreases 5.0% (1.6% - 8.4%) per 10 mL/min decrease in CrCl

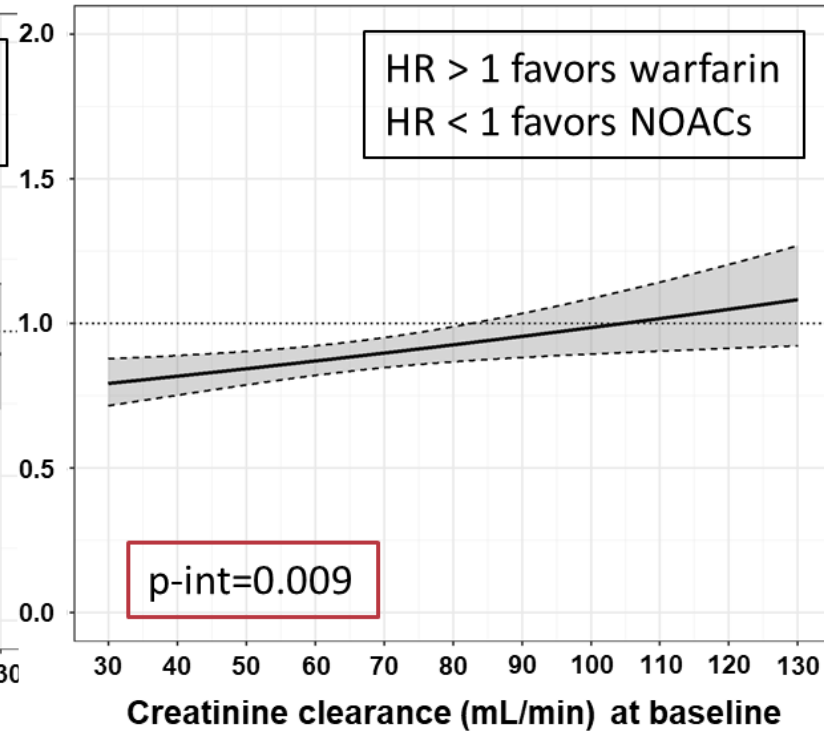
## Xuất huyết nặng

### Creatinine Clearance



## Tử vong do mọi nguyên nhân

### Creatinine Clearance



Hazard Ratio decreases 3.1% (0.8% - 5.3%) per 10 mL/min decrease in CrCl

# DOACs vs VKA ở bệnh nhân Suy thận mức độ trung bình (CrCl 30-50 ml/min)

	Warfarin	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Edoxaban
Renal clearance of parent drug	<1%	27%	36%	80%	50%
Removal with 4h of hemodialysis	<1%	7%	<1%	50%–60%	9%
Volume of distribution, l	8	21	50	50–10	107
Reversal agent	Vitamin K, FFP, 4F-PCC	4F-PCC	4F-PCC	Idarucizumab	4F-PCC
Lowest CrCl drug can be prescribed per FDA label, ml/min	Can be used on dialysis	<15	15	15	15
HR (95% CI) of stroke referent to warfarin, CrCl <50 ml/min	-	0.79 (0.55–1.14)	0.88 (0.65–1.19)	0.56 (0.37–0.85)	0.87 (0.65–1.18)
HR (95% CI) of major bleeding referent to warfarin, CrCl <50 ml/min	-	0.50 (0.38–0.66)	0.98 (0.84–1.14)	1.01 (0.79–1.30)	0.76 (0.58–0.98)

# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

1. Tuổi tác.
2. Tiền sử đột quỵ.
3. Suy thận mạn.

## **4. Bệnh mạch vành.**

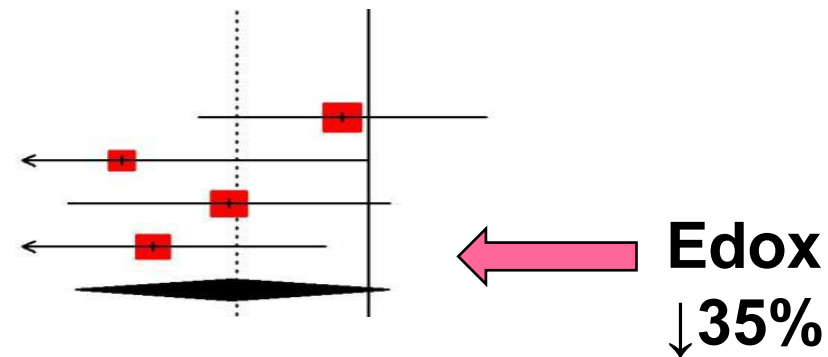
5. Đái tháo đường.
6. Bệnh van tim

# Tổng phân tích ở bệnh nhân BMV dùng DOAC vs Warfarin

## Đột quỵ hoặc Tắc mạch hệ thống

**CAD = yes**

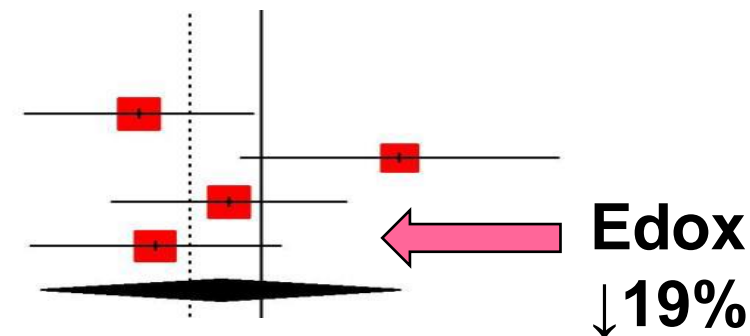
Apixaban 5mg	-0.05	0.1470	12.0%	0.95 [0.71, 1.27]
Rivaroxaban 20 mg	-0.49	0.2511	5.6%	0.61 [0.37, 1.00]
Dabigatran 150 mg	-0.28	0.1650	10.4%	0.76 [0.55, 1.05]
Edoxaban 60/30 mg	-0.43	0.1768	9.5%	0.65 [0.46, 0.92]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>37.4%</b>	<b>0.76 [0.56, 1.04]</b>



## Xuất huyết nặng

**CAD = yes**

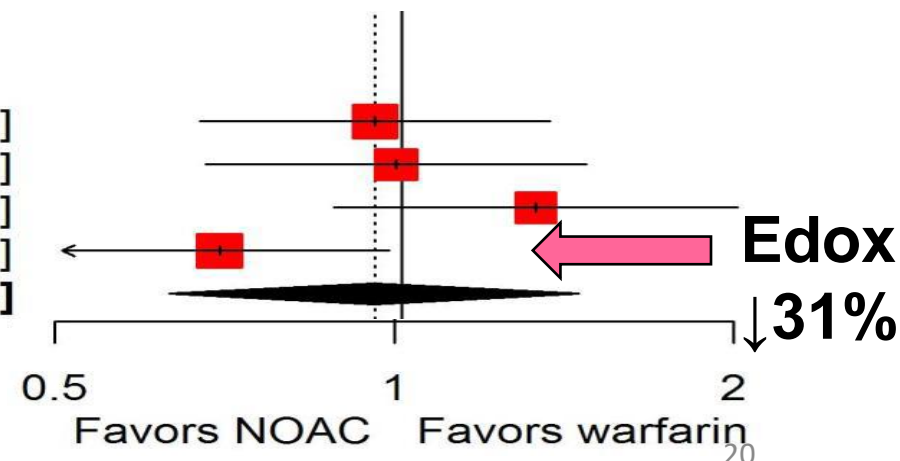
Apixaban 5mg	-0.24	0.1165	11.8%	0.78 [0.62, 0.99]
Rivaroxaban 20 mg	0.28	0.1618	8.8%	1.32 [0.96, 1.81]
Dabigatran 150 mg	-0.06	0.1199	11.5%	0.94 [0.74, 1.19]
Edoxaban 60/30 mg	-0.21	0.1279	10.9%	0.81 [0.63, 1.04]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>43.0%</b>	<b>0.92 [0.65, 1.32]</b>



## Tử vong tim mạch

**CAD = yes**

Apixaban 5mg	-0.05	0.1825	13.8%	0.95 [0.66, 1.35]
Rivaroxaban 20 mg	-0.01	0.1987	12.5%	0.99 [0.67, 1.46]
Dabigatran 150 mg	0.27	0.2109	11.6%	1.32 [0.87, 1.99]
Edoxaban 60/30 mg	-0.37	0.1768	14.2%	0.69 [0.49, 0.98]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>52.1%</b>	<b>0.95 [0.62, 1.44]</b>



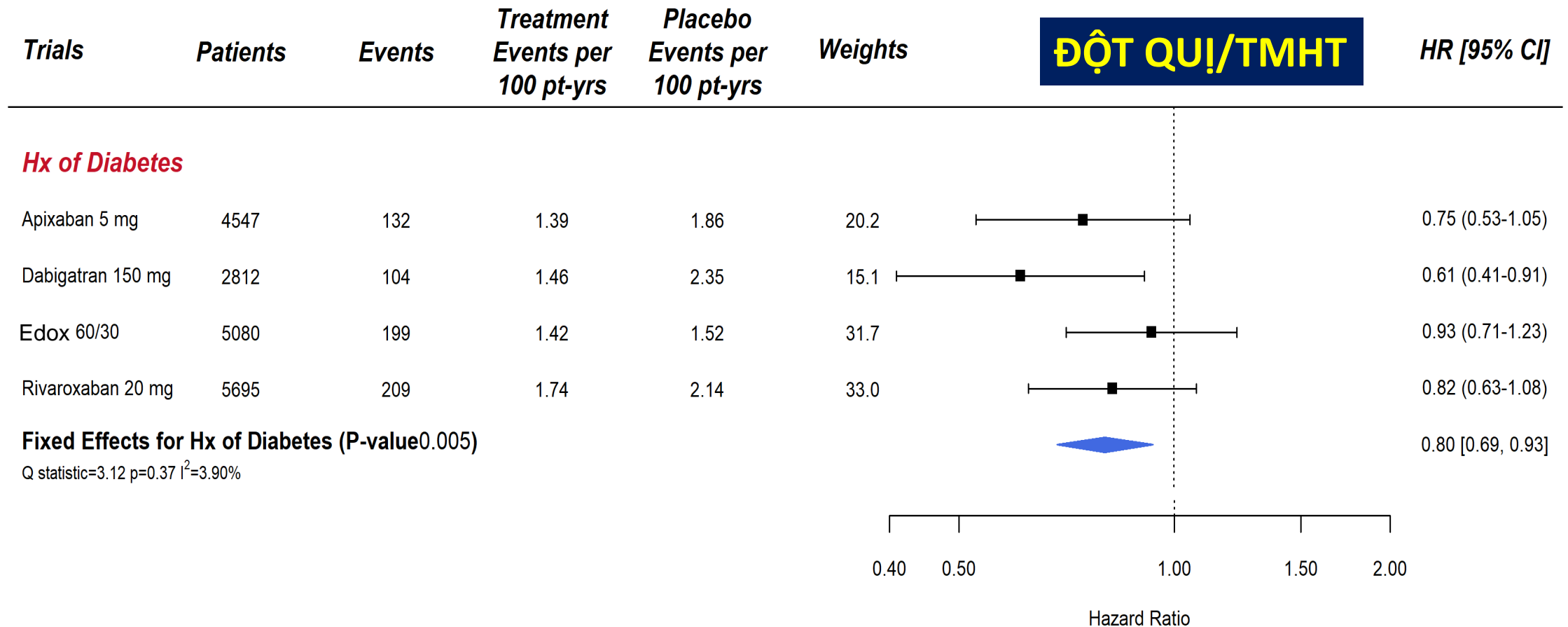
# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

1. Tuổi tác.
2. Tiền sử đột quỵ.
3. Suy thận mạn.
4. Bệnh mạch vành.

## 5. Đái tháo đường.

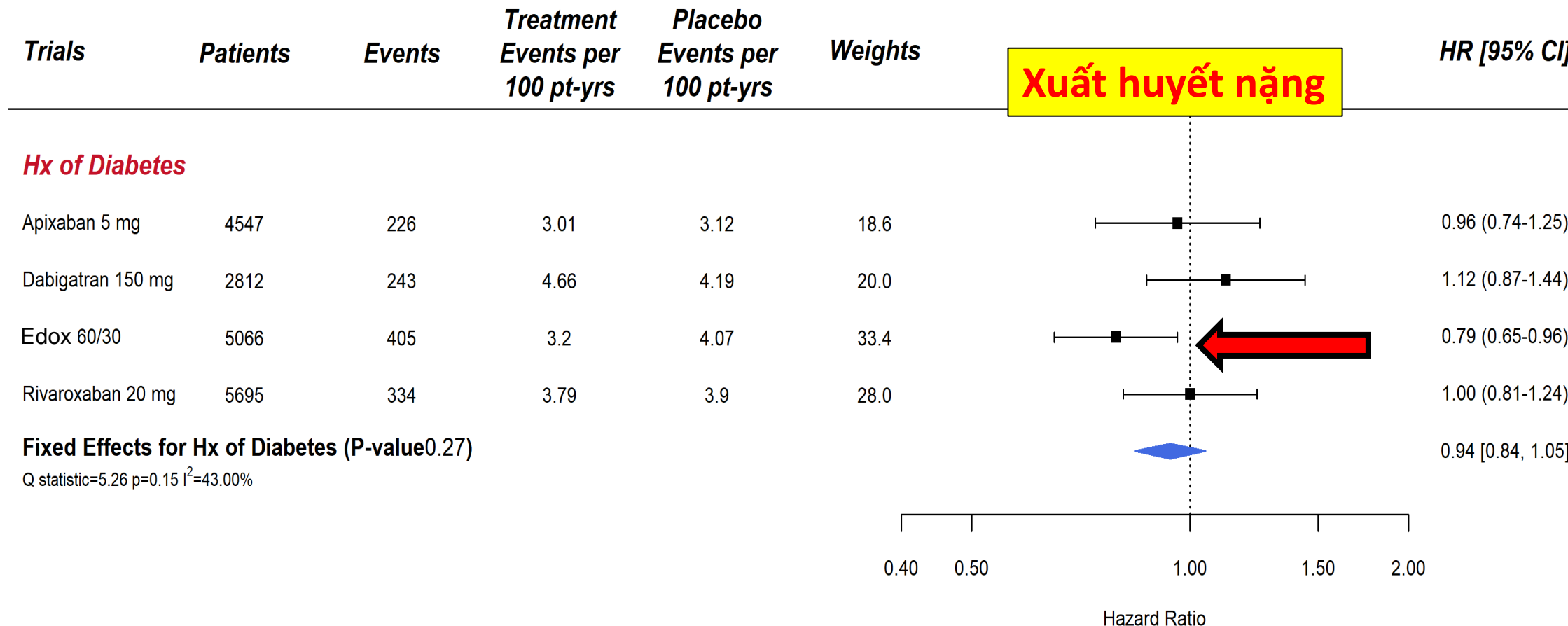
6. Bệnh van tim

# Tổng phân tích ĐTD của 4 nghiên cứu trong RN: DOAC vs Warfarin – Biến cố Đột quỵ/Tắc mạch hệ thống



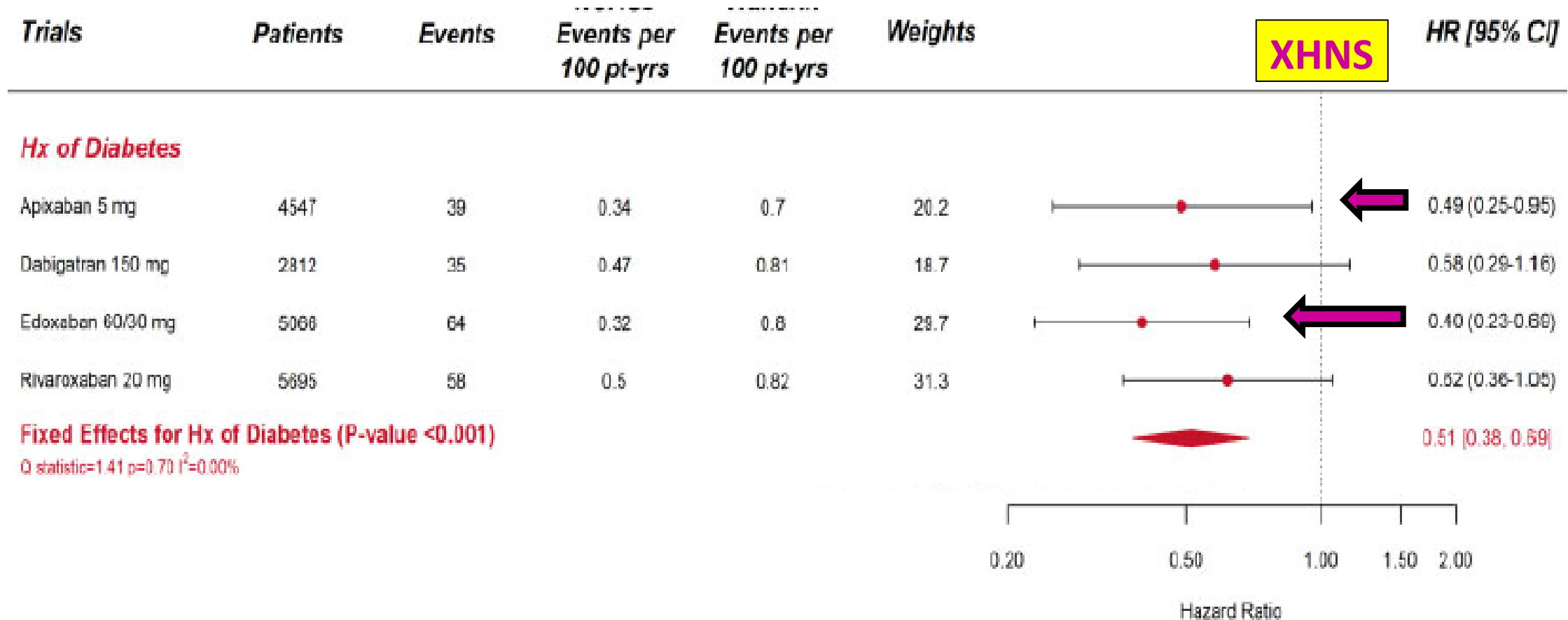
**Kết quả: Nhìn chung DOACs giảm Đột quỵ/TMHT 20% ở BN ĐTD vs warfarin. Chỉ có Dabigatran 150 mg BID giảm đáng kể Đột quỵ/TMHT**

# Tổng phân tích ĐTD của 4 nghiên cứu trong RN: DOAC vs Warfarin – Xuất huyết nặng



**Kết quả: chỉ Edoxaban 60/30 mg QD giảm đáng kể xuất huyết nặng ở bệnh nhân Đái tháo đường so với warfarin**

# Tổng phân tích 4 nghiên cứu ĐTD và Rung nhĩ: DOAC vs Warfarin – Xuất huyết nội sọ



**Kết quả: Nhìn chung DOACs giảm XHNS 49% ở BN đái tháo đường so với warfarin. Edox (↓60%) và Apixa (↓51%) giảm ý nghĩa XHNS trong ĐTD**



# Nguy cơ cao ở bệnh nhân lớn tuổi & bệnh đồng mắc

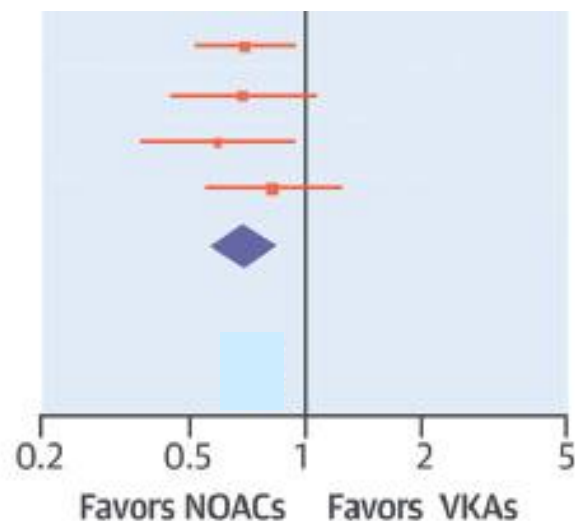
1. Tuổi tác.
2. Tiền sử đột quỵ.
3. Suy thận mạn.
4. Bệnh mạch vành.
5. Đái tháo đường.

## **6. Bệnh van tim**

# Tổng phân tích Bệnh Van tim

## Đột quỵ/ TMHT

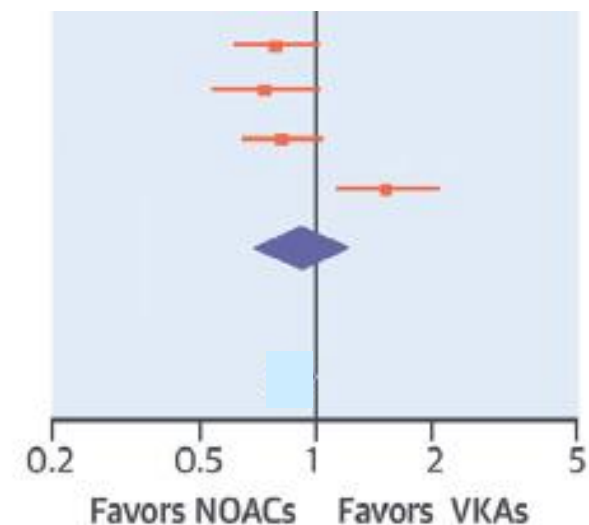
ARISTOTLE  
ENGAGE AF-TIMI 48 (Higher Dose)  
RE-LY (Higher Dose)  
ROCKET AF  
Subtotal RR (95% CI)=0.70 (0.58-0.86)



↓30% Đột quỵ/ TMHT với NOACs

## Xuất huyết nặng

ARISTOTLE  
ENGAGE AF-TIMI 48 (Higher Dose)  
RE-LY (Higher Dose)  
ROCKET AF  
Subtotal RR (95% CI)=0.93 (0.68-1.27)



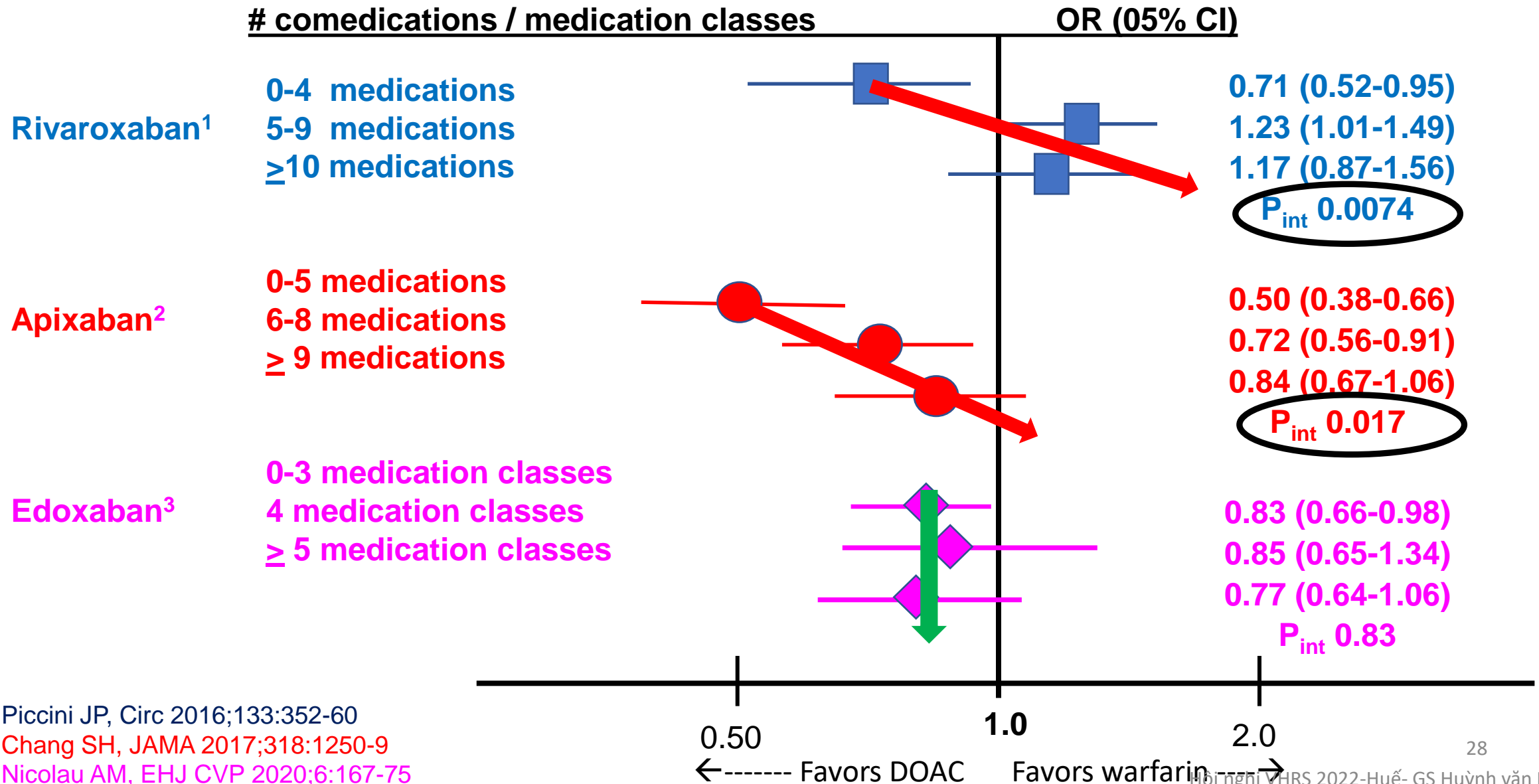
↑XH nặng với riva  
↓XH nặng với các thuốc khác

# Tương tác phức tạp giữa Thuốc-Thuốc với DOACs

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
<b>Antiarrhythmic drugs</b>					
Amiodarone	Moderate P-gp inhibition	+12 to 60%	No PK data	+40%	Minor effect
Digoxin	P-gp competition	No effect	No effect	No effect	No effect
Diltiazem	Weak P-gp and CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibition	+70 to 100%	With caution	+85% (dose reduction to 30 mg)	Moderate effect; should be avoided
Quinidine	P-gp inhibition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp inhibition and weak CYP3A4 inhibition	+12 to 180% (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (no dose reduction required by label)	+40% (probably not relevant)
<b>Antiviral Drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir)	P-gp and BCRP inhibition or induction; CYP3A4 inhibition	Variable increase / decrease	Strong increase	No data yet	+153% AUC +55% C <sub>max</sub> (Ritonavir 600 BID)
<b>Fungostatics</b>					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% AUC; +30% C <sub>max</sub> (if given systemically)
Itraconazole; Ketoconazole	Potent P-gp and BCRP competition; strong CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (ketoconazole) (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100% AUC; +64% C <sub>max</sub> (ketoconazole)	+87% AUC; +89% C <sub>max</sub> (dose reduction to 30 mg once daily by label) (ketoconazole)	+160% AUC; +72% C <sub>max</sub> (ketoconazole)
Voriconazole	Strong CYP3A4 inhibition	No data yet		No data yet	
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition, strong CYP3A4 inhibition				

	via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp inhibition and CYP3A4 competition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp inhibition	+24 to 65% (give loading dose 2h after dabigatran)	No data – carefully monitor	No data – carefully monitor	No data – carefully monitor
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	P-gp inhibition and strong CYP3A4 inhibition	Clarithromycin: +19% AUC; +15% C <sub>max</sub>	Clarithromycin: +60% AUC; +30% C <sub>max</sub>	Erythromycin: +85% AUC; +68% C <sub>max</sub> (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Clarithromycin: +50% AUC; +40% C <sub>max</sub> Erythromycin: +30% AUC; +30% C <sub>max</sub>
Rifampicin	P-gp/ BCRP and CYP3A4 induction	minus 66% AUC; minus 67% C <sub>max</sub>	minus 54% AUC; minus 42% C <sub>max</sub>	minus 35% AUC, (but with compensatory increase of active metabolites)	minus 50% AUC; minus 22% C <sub>max</sub>
<b>Other drugs</b>					
H <sub>2</sub> -blockers; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minor effect, not clinically relevant	No effect	Minor effect, not clinically relevant	No effect
SSRIs; SNRIs	Pharmacodynamic effect on platelets				
St. John's wort	P-gp/ BCRP and CYP3A4 induction	Should be avoided (per SmPc)	"With caution" (per SmPc)	"With caution" (per SmPc)	Should be avoided (per SmPc)
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically (increased bleeding time)	No data yet	+55% AUC; +61% C <sub>max</sub>	No difference in AUC	No relevant increase of AUC

# Đa trị liệu và Xuất huyết nặng

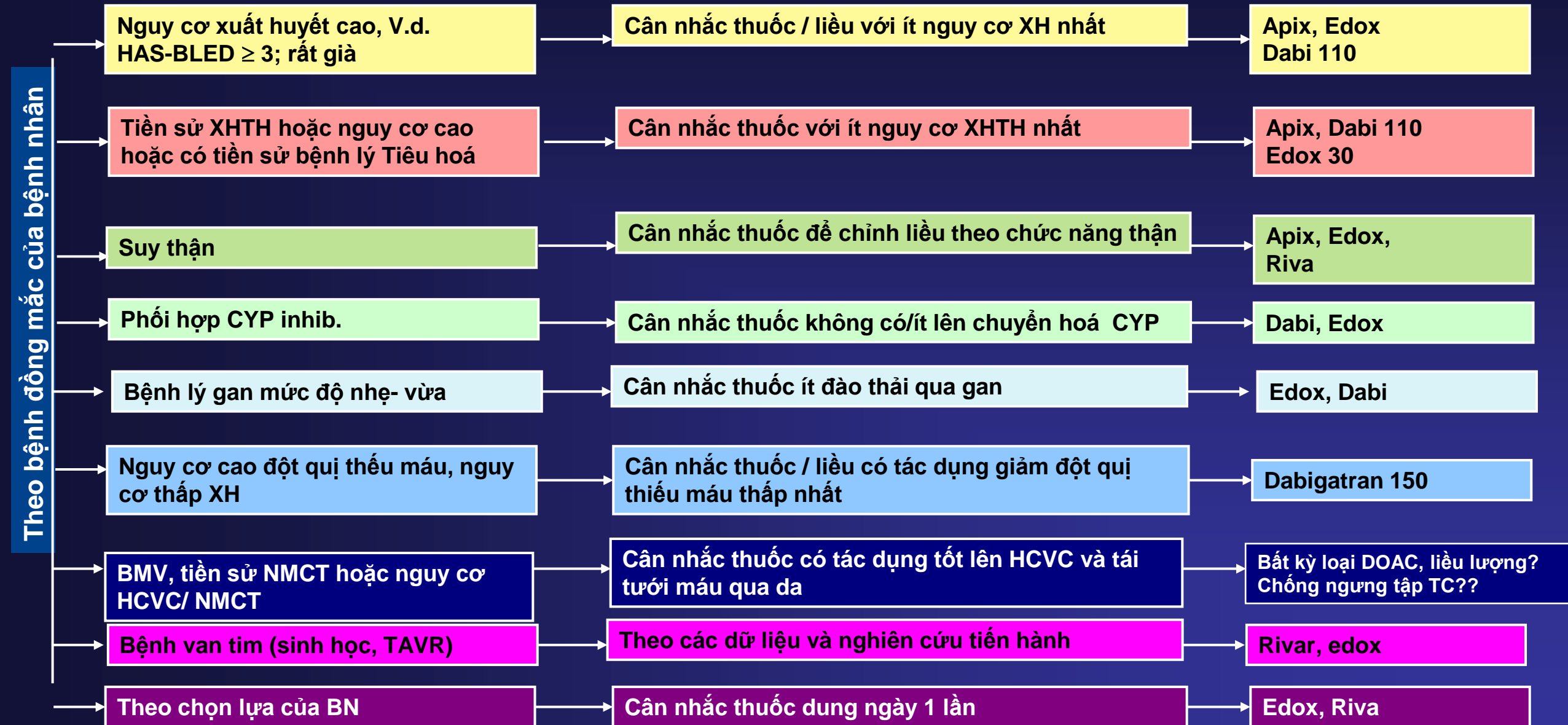


1. Piccini JP, Circ 2016;133:352-60

2. Chang SH, JAMA 2017;318:1250-9

3. Nicolau AM, EHJ CVP 2020;6:167-75

# Chọn lựa DOAC



# KẾT LUẬN

- Người già và nguy cơ cao các bệnh đồng mắc sẽ có nguy cơ cao đột quỵ và xuất huyết ở bệnh nhân RN.
- Tuổi lớn trong quần thể và sự gia tăng tần suất RN là mục tiêu chính của dự phòng đột quỵ Ở các đối tượng này đối với các nhà lâm sàng và các trung tâm y tế.
- NOACs cho thấy có giá trị ưu thế hơn VKAs trong điều trị người già bị Rung nhĩ.
- Cần cân nhắc chọn nhóm thuốc NOACs thích hợp cho người già RN theo các bằng chứng y học và khuyến cáo để đạt hiệu quả và an toàn./.