

Chia sẻ kinh nghiệm về hóa giải kháng đông từ các trường hợp thực tế lâm sàng tại Việt Nam

**TS.BS. Hoàng Văn Sỹ
Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh
Khoa Nội Tim mạch BV Chợ Rẫy**

NOACs hiệu quả và an toàn ?

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman



NOACs = 42.411
Warfarin = 29.272

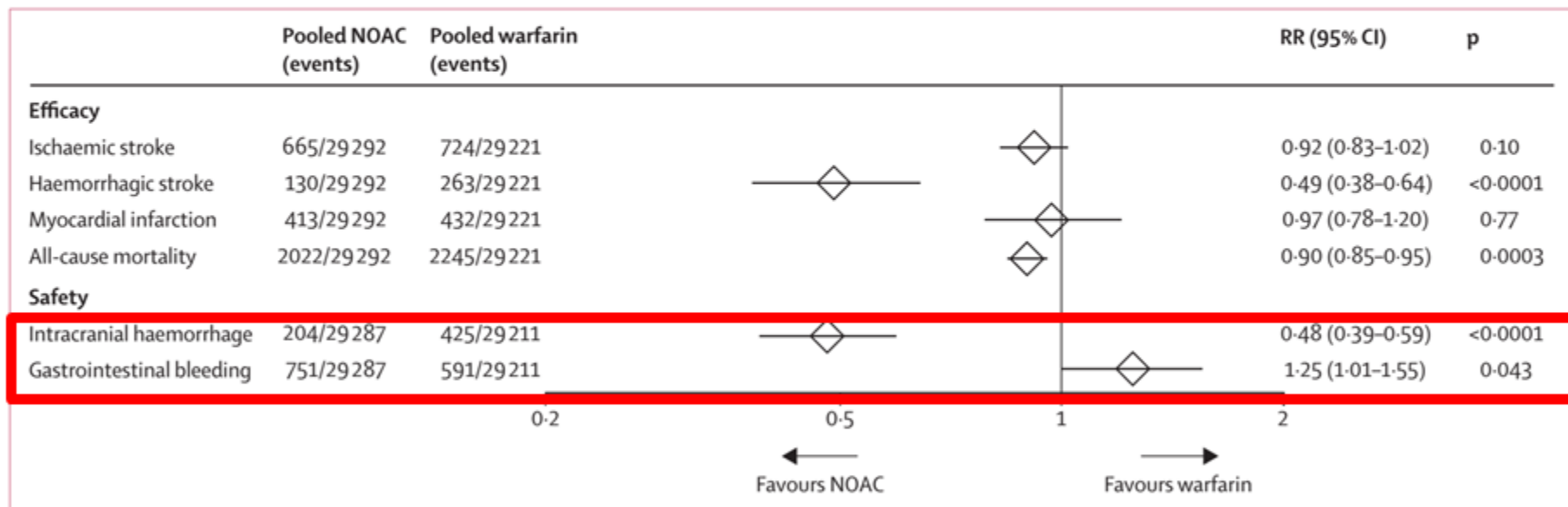
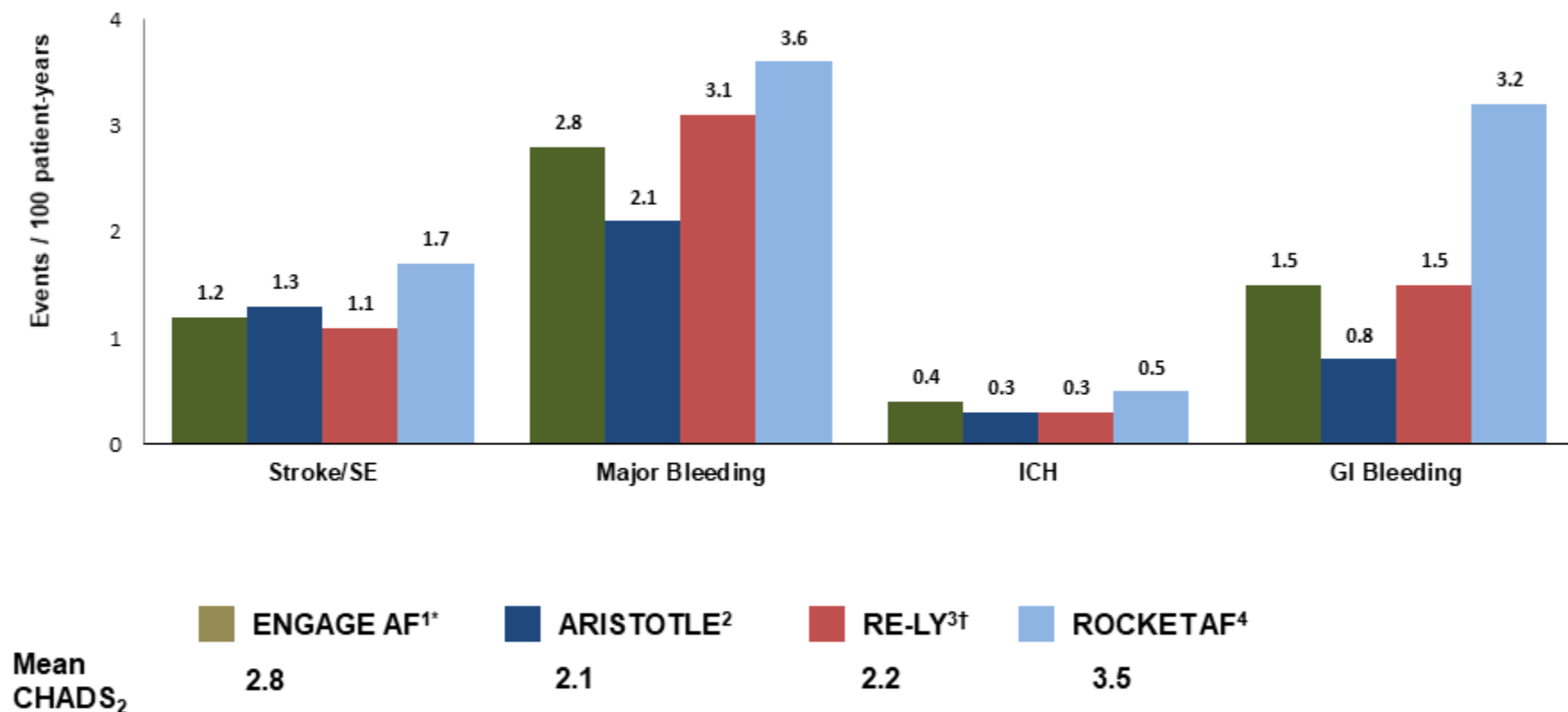


Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke $I^2=32\%$, $p=0.22$; haemorrhagic stroke $I^2=34\%$, $p=0.21$; myocardial infarction $I^2=48\%$, $p=0.13$; all-cause mortality $I^2=0\%$, $p=0.81$; intracranial haemorrhage $I^2=32\%$, $p=0.22$; gastrointestinal bleeding $I^2=74\%$, $p=0.009$. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.

Hiệu quả và tính an toàn của NOACs phụ thuộc nhiều các bệnh lý đi kèm



Results are not intended for direct comparison

*60 mg od edoxaban. †150 mg bid dabigatran.

1. Giugliano RP et al. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104; 2. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–992; 3. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151; 4. Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 5. Kirchhof P et al. *Eur Heart J* 2017;38(Suppl):768–769; 6. Camm AJ et al. *Thromb Haemost* 2018; Mar 22:1145–1153.

Chất đối kháng tác dụng nhanh giải trừ hiệu quả kháng đông là giải pháp trong những trường hợp khẩn cấp



Phẫu thuật khẩn



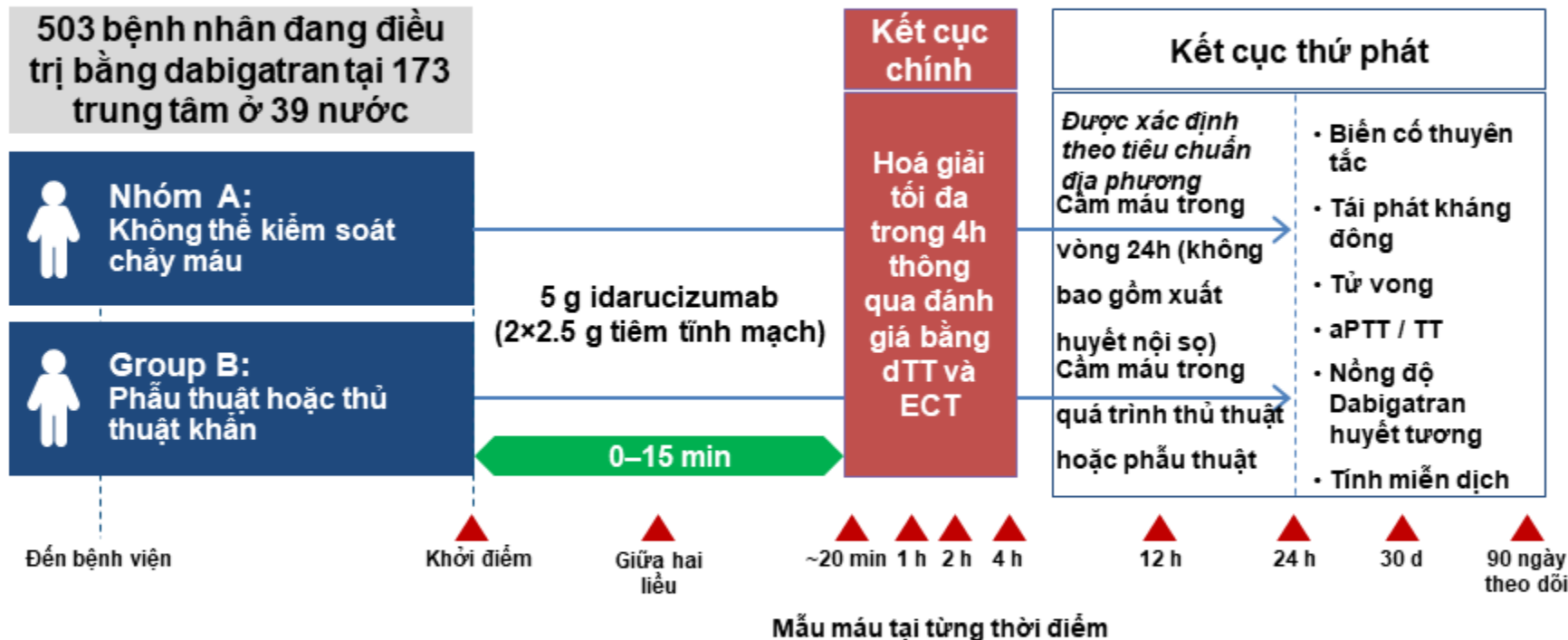
Chảy máu không kiểm soát



Một tác nhân đối kháng có thể giải trừ NOAC trong những trường hợp đặc biệt

Trong khi chất đối kháng chuyên biệt có thể giải trừ hiệu quả kháng đông, nhưng pháp khác (vd phẫu thuật, dung dịch thay thế) sẽ vẫn cần thiết để khắc phục nguồn cơn gây chảy máu và hệ quả của nó

RE-VERSE AD là một nghiên cứu pha III, đa trung tâm, nhãn mở, nhánh đơn



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. Thromb Haemost 2015

RE-VERSE AD: Kết cục chính cho thấy khả năng hoá giải tức thì dabigatran – hoá giải hiệu quả kháng đông trên phần lớn BN

Thời gian hoá giải trung bình trong 4h đạt 100% cho cả chỉ số dTT và ECT (95% CI: 100–100)

Kết quả tương tự nhau giữa aPTT và TT

dTT trung hoà trong vòng 4h trên 241/244 bệnh nhân(98.8%) ở nhóm A và 150/152 bệnh nhân (98.7%) ở nhóm B

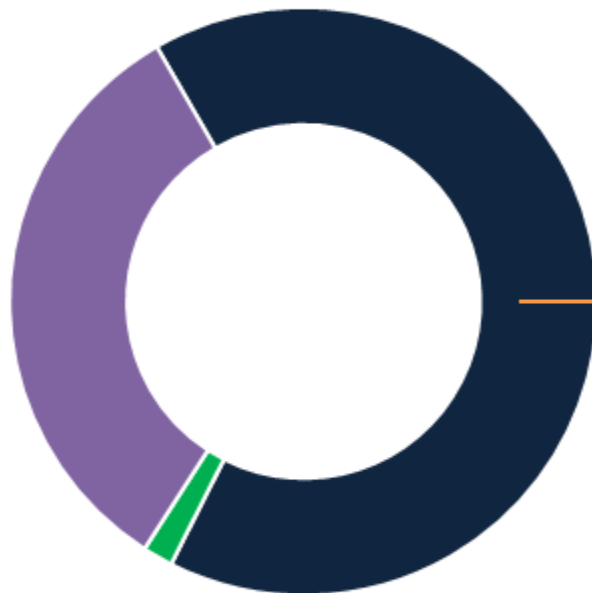
Tất cả dữ liệu được đánh giá ở trung tâm xét nghiệm, kết cục về aPTT và TT là kết cục phụ.

*Tại điểm giới hạn trên của ngưỡng bình thường hoặc thấp hơn.

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

Nhóm A: chảy máu ngừng trong vòng 2.5 giờ ở bệnh nhân xuất huyết ngoài sọ

301 bệnh nhân chảy máu theo các phân loại sau:



Không phải ICH - có đánh giá (n=198)

ICH - không đánh giá* (n=98)

Không phải ICH – không đánh giá (n=5)

198 bệnh nhân nhóm không phải – ICH có đánh giá là:



GI (n=120)

Non-GI (n=78)

Thời gian trung vị để ngừng chảy máu:

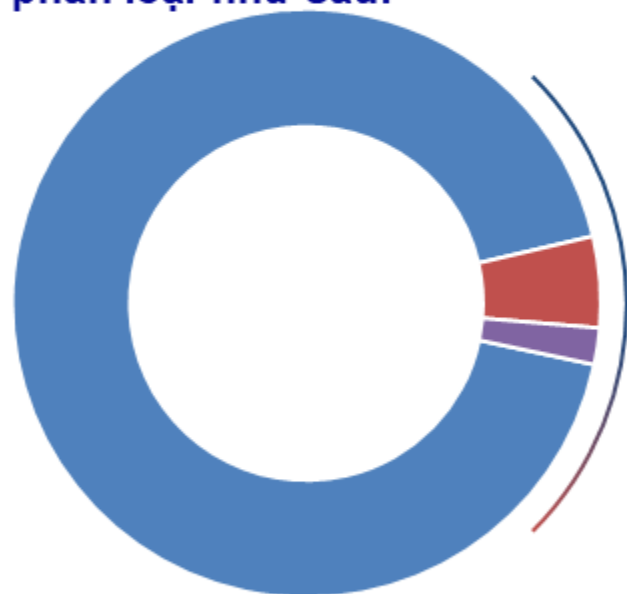


2.5 hrs

*Serial CT scans were not mandated by the protocol; †Cessation confirmed within 24 hours in 134/198 – bleeding stopped before treatment in two patients and could not be determined in 67 patients; ‡Local investigator-determined time to bleeding cessation.

Nhóm B: hầu hết bệnh nhân cầm máu trong quá trình phẫu thuật

197/202 (97.5%) bệnh nhân trải qua phẫu thuật/thủ thuật khẩn cho thấy khả năng cầm máu ngoại biên được phân loại như sau:



Bình thường (93%)

Bất thường nhẹ(5%)

Bất thường mức trung bình(1%)

Bất thường nặng(0%)

Thời gian trung vị cần để cầm máu từ liều tiêm đầu tiên đến lúc thủ thuật:



1.6 hrs

Tình huống lâm sàng 1



ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

Giới tính:

Nam

Tuổi:

61

Lý do nhập viện

Chuyển viện để ghép tim

Bệnh sử:

Năm 2005, bệnh nhân nhập viện bệnh viện Chợ Rẫy vì khó thở cấp. Chụp DSA mạch vành hẹp không đáng kể. Chẩn đoán xuất viện: Suy tim mất bù cấp ổn định, Bệnh cơ tim dẫn nỡ.

Từ đó, bệnh nhân thường xuyên nhập viện vì những đợt mất bù cấp của suy tim.

Đang điều trị nội trú tháng thứ 3 tại Viện X với chẩn đoán: Đợt mất bù cấp của suy tim tạm ổn, Bệnh cơ tim dẫn nỡ, Hở van 2 lá $\frac{3}{4}$, Hở van động mạch chủ $\frac{2}{4}$, Rung nhĩ, Viêm phổi.

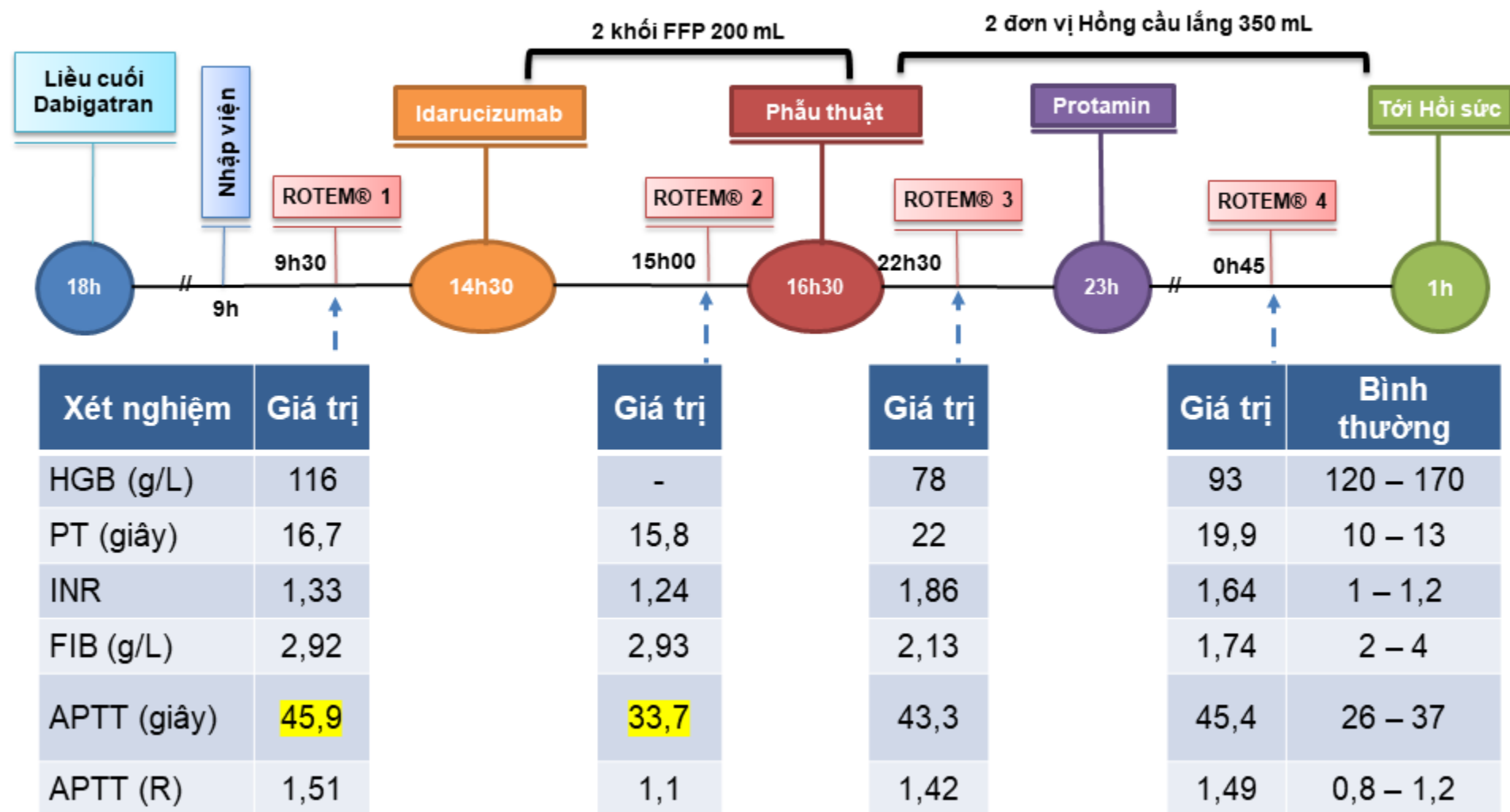
Chế độ trị liệu hiện thời



- Dobutamin, Digoxin
- Furosemide, Tolvaptan
- Sacubitril/Valsartan, Spironolactone
- Dabigatran 150 mg x 2 lần
- Imipenen, Levofloxacin

eGFR 61.8 ml/min/1.73m²

Diễn tiến thời gian đông cầm máu



Trường hợp lâm sàng 1

Kết quả phẫu thuật

- Bệnh nhân được phẫu thuật sau **2 giờ** dùng thuốc **Idarucizumab**
- Bệnh nhân được truyền 2 đơn vị plasma tươi trước mổ và 2 đơn vị hồng cầu lắng trong mổ
- Tình trạng chảy máu được kiểm soát tốt sau mổ
- Không ghi nhận tác dụng phụ khi dùng Idarucizumab

Tình huống lâm sàng 2



ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

Giới tính:

Nam

Tuổi:

53

Lý do nhập viện

Đau bụng

Bệnh sử:

Bệnh 1 ngày: bệnh nhân đau bụng vùng hố chậu Phải: đau bụng đột ngột, diễn tiến tăng dần, đau quặn thành từng cơn, không lan, đau càng ngày càng tăng nên nhập cấp cứu.

Tiền căn: rung nhĩ đang điều trị Dabigatran 150 mg 1 viên (u) S – 110 mg 1 viên (u) C. Nhồi máu thận cách nhập viện 2 năm.

Chế độ trị liệu hiện thời

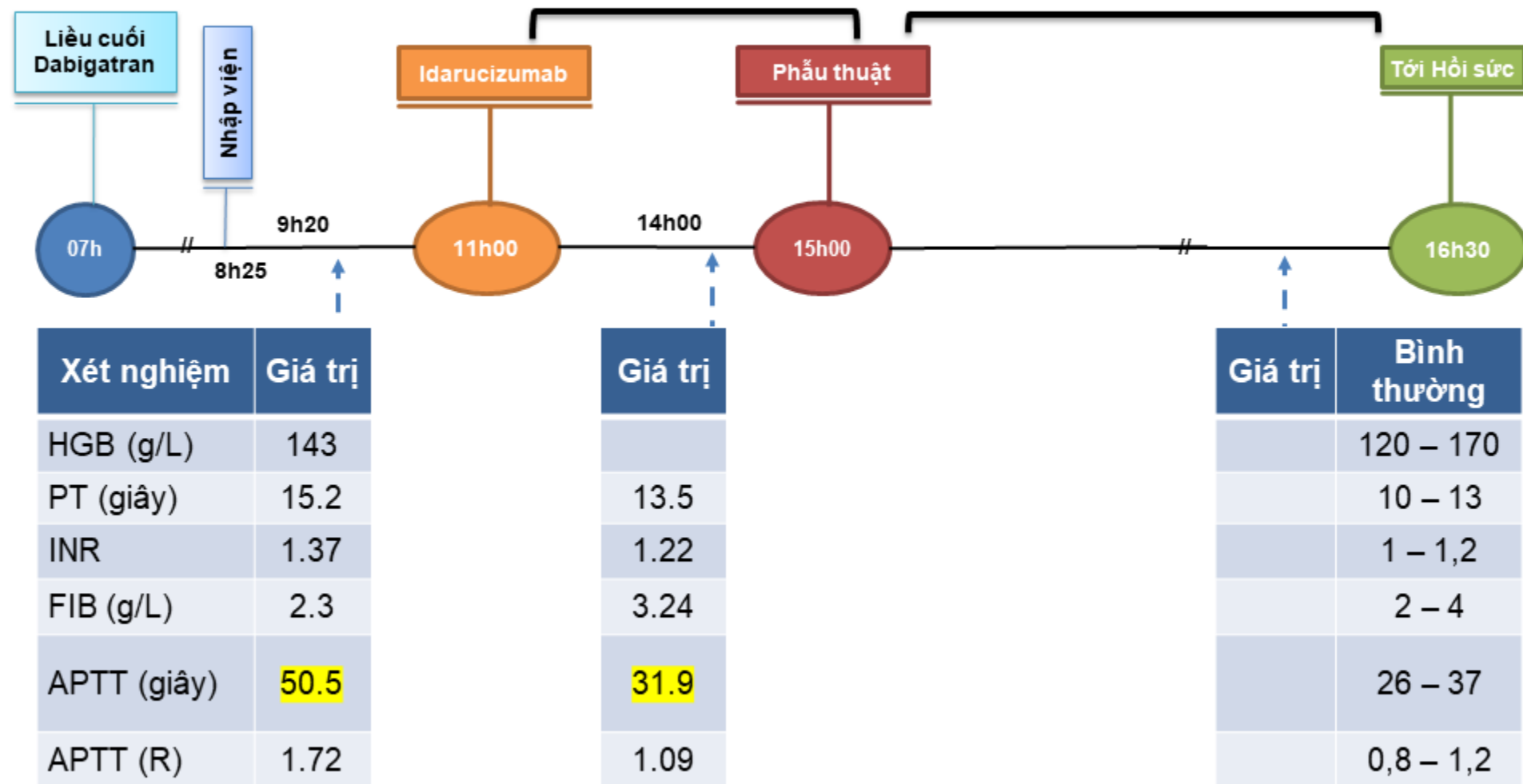
Viêm ruột thừa cấp



➤ **Dabigatran 150 mg x 2 lần**

eGFR 43.48 ml/min/1.73m²

Diễn tiến thời gian đông cầm máu



Trường hợp lâm sàng 2



Kết quả phẫu thuật

- Bệnh nhân được phẫu thuật sau **04 giờ** dùng thuốc **Idarucizumab**
- Bệnh nhân được truyền **0** đơn vị plasma tươi trước mổ và **0** đơn vị hồng cầu lắng trong mổ
- Tình trạng chảy máu được kiểm soát tốt sau mổ
- Không ghi nhận tác dụng phụ khi dùng Idarucizumab

Nghiên cứu nền tảng

Nghiên cứu REVERSE AD

Group B: Indications for Surgery/Procedures



Indication / Procedure	Frequency
Acute abdomen (gall bladder, appendix, bowel obstruction)	45
Bone fracture (hip, femur, open extremity, other)	30
Infection (joint, abscess, sepsis)	20
Incarcerated hernia	16
Acute renal failure, obstruction	11
Pacemaker implant	10
Pneumothorax for tube thoracostomy	9
ICH (surgical intervention)	7
Reperfusion for MI	5
Aortic aneurysm repair	5
Pericardiocentesis	4
Emergent spinal surgery	4
Heart transplant	3
Lumbar puncture	2
Other	25
Total	196

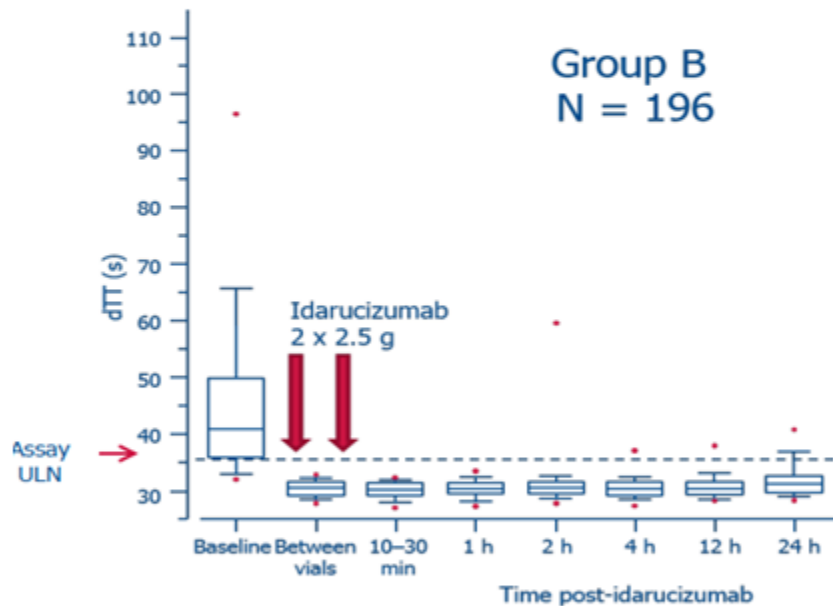
BN này
thuộc nhóm
B trong
nghiên cứu
REVERSE AD

ICH, intracranial hemorrhage; MI, myocardial infarction.

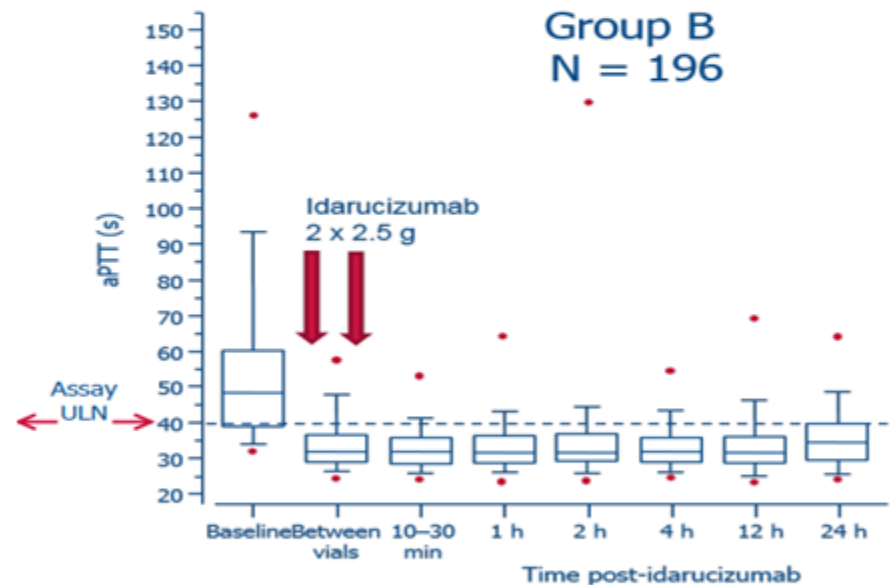
 **RE-VERSE AD™**
Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Nghiên cứu nền tảng

Nghiên cứu RE-VERSE AD – Kết quả đông máu sau dùng idarucizumab



Thời gian Thrombin pha loãng



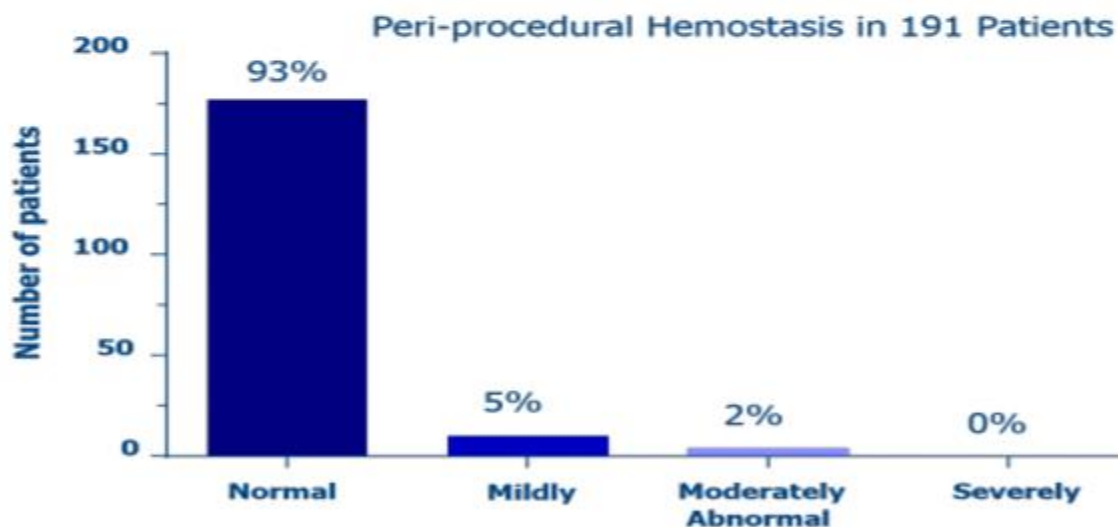
Thời gian aPTT

Nghiên cứu nền tảng

Nghiên cứu REVERSE AD – Kết quả đông máu sau dùng idarucizumab

Group B: Peri-procedural Hemostasis

- 191 of 196 (97.4%) patients underwent surgery/procedures
- Median time from administration of first vial to procedure was 1.6 hours
- Adequacy of hemostasis during surgery determined locally



Tình huống lâm sàng 3



ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

Giới tính:

Nữ

Tuổi:

86

Lý do nhập viện

XHTH dưới nặng đang diễn tiến/HKTMS chân P đang dùng **Dabigatran**

Bệnh sử:

Tiền căn: THA và ĐTĐ 2 khoảng 15 năm đang dùng Losartan, Glucophage.
Cách nhập viện 10 ngày, bệnh nhân phát hiện phù 2 chân (chân P > T), đi khám và nhập bệnh viện X, được chẩn đoán: Huyết khối tĩnh mạch chi dưới và được chuyển sang sử dụng Dabigatran sau khi chích heparin TLPTT trong 3 ngày.
Chiều ngày nhập viện, bệnh nhân đi tiêu máu đỏ bầm, lượng nhiều, kèm mệt.
XN: HGB 64 G/L; HCT 19,2%; INR 1,5; aPTT 45,1 giây.
Xử trí: Hồi sức nội khoa, **truyền Plasma tươi 400 mL, Hồng cầu lắng 350 mL.**
Chuyển BV Chợ Rẫy với CĐ: Xuất huyết tiêu hoá dưới đang diễn tiến – HKTM chi dưới đang dùng Dabigatran - Viêm phổi – ĐTĐ 2 - Bệnh thận mạn.

Tình huống lâm sàng 3



ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

Tình trạng lúc
nhập viện - Lúc
19h

Bệnh nhân tỉnh, hiểu y lệnh, HA 160/70 mmHg, M 110 lần/phút
Da xanh niêm nhợt, tiêu máu đỏ tươi lượng nhiều.

Chỉ số	Giá trị	Giới hạn bình thường
HCT	25,4	34 – 50%
HGB	82	120 – 170 G/dL
WBC	29,4	4 – 11 G/L
PLT	249	200 – 400
PT	21,9	10 – 13 giây
INR	1,64	1 – 1,12
FIB	3.52	2 – 4 G/L
APTT	39	26 – 37 giây

**=> Truyền 350 ml Hồng cầu lắng
+ hội chẩn Nội Tim mạch**

Chỉ số	Giá trị	Giới hạn bình thường
BUN	73	7,9 – 20 mg/dL
Creatinin máu	1,67	0,67 – 1,17 mg/dL
eGFR	27,8	> 60 ml/phút/1,73 m ²
Na ⁺	139	135 – 150 mmo/L
K ⁺	2.8	3,5 – 5 mmo/L
AST	33	< 50 U/L
ALT	30	< 50 U/L

Tình huống lâm sàng 3



Nội Tim mạch
khám lúc 21h

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

Bệnh nhân tỉnh, HA 80/50 mmHg, M 110 lần/phút. Còn đang chảy máu đường tiêu hoá.

Hướng giải quyết ???

❖ YẾU TỐ NÀO CẦN LƯU Ý KHI XEM LẠI CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ HIỆN TẠI CỦA BỆNH NHÂN

1. VẤN ĐỀ: Bệnh nhân XHTH nặng, diễn tiến, chưa rõ nguồn gốc, chưa thể nội soi ngay, đã dùng Dabigatran trong ngày (viên cuối cùng cách nhập viện 12) + suy giảm chức năng thận (GFR 27)
2. GIẢI QUYẾT VẤN ĐỀ: SỬ DỤNG THUỐC ANTIDOTE CỦA DABIGATRAN LÀ IDARUCIZUMAB

Trường hợp lâm sàng 3

Diễn tiến lâm sàng

- Bệnh nhân được dùng **Idarucizumab** liều 5g (2 lọ) truyền tĩnh mạch trong 10 phút .
- Bệnh nhân đi tiêu máu đỏ bầm giảm dần.
- Huyết động ổn định, tri giác cải thiện.
- Được nội soi dạ dày tá tràng sau 24 giờ nhập viện với kết quả là:

TRÌNH TỰ PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT

Nội soi dạ dày:

-Thực quản: Sạch, tĩnh mạch không giãn.
-Tâm vị: Sạch, tĩnh mạch không giãn.
-Thân vị - Phình vị: Niêm mạc phù nề, sung huyết.
-Hang vị: Niêm mạc sung huyết.
-Môn vị: Tròn đều, co bóp tốt.
-Hành tá tràng - D2: vài ổ loét D#4-15mm, đáy giả mạc. Đối diện Nhú Vater, có ổ loét D#5mm, trung tâm có cục máu đông. Tiến hành chích cầm máu bằng dd HSE 3% và kẹp 03 Clip. Sau thủ thuật, không chảy máu.

KẾT LUẬN: LOÉT NHIỀU Ổ TÁ TRÀNG FOOREST III + IIB
CHÍCH CÀM MÁU + KẸP CLIP QUA NỘI SOI

Tình huống lâm sàng 4



ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN	
Giới tính:	Nữ
Tuổi:	90
Lý do nhập viện	Chấn thương đầu do tai nạn té ngã
Bệnh sử:	<p>Tiền căn: Bệnh nhân được chẩn đoán rung nhĩ được dùng Dabigatran liều 110 mg x 2 (lúc 7g – 19 giờ).</p> <p>Cách nhập viện 1 giờ (khoảng 17 giờ), bệnh nhân bị trượt chân té, đập vùng đầu xuống nền đất. Sau té bệnh nhân choáng váng, được người thân đưa nhập viện.</p> <p>Tại bệnh viện, bệnh nhân tỉnh tiếp xúc chậm, HA 150/90 mmHg, M 50 lần/phút không đều.</p>

Tình huống lâm sàng 4

Chỉ số	Giá trị	Giới hạn bình thường
HCT	24,9	34 – 50%
HGB	78	120 – 170 G/dL
WBC	11,6	4 – 11 G/L
PLT	160	200 – 400
PT	14.3	11.5 – 17.5 giây
INR	1.34	0.9 – 1,3
FIB	NA	2 – 4 G/L
APTT	72.2	25 – 43 giây

Chỉ số	Giá trị	Giới hạn bình thường
Creatinin máu	95	53 – 100 mg/dL
eGFR	50.8	> 60 ml/phút/1,73 m ²
Troponin T	31,48	ng/mL

**ECG: Rung nhĩ đáp ứng thất chậm ts
55 lần/phút**

**CT-scan sọ não lần 1: Tụ máu dưới
màng cứng + Nứt sọ thái dương phải**

Trường hợp lâm sàng 4

Diễn tiến lâm sàng

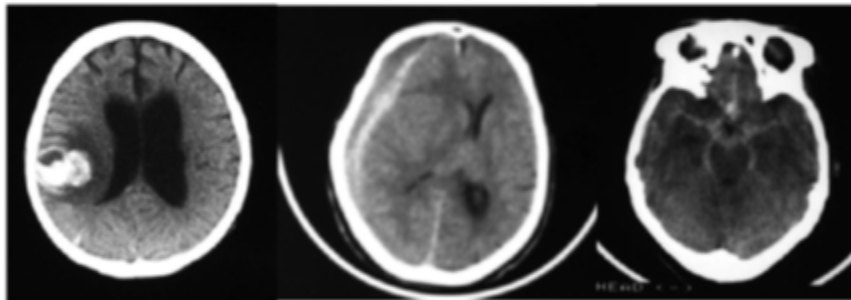
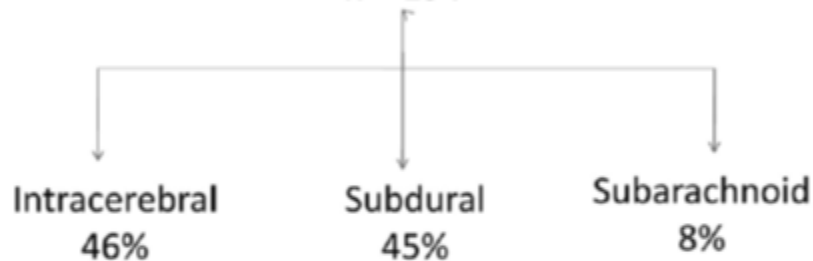
- Bệnh nhân tỉnh tiếp xúc chậm
- GCS 13đ (E3V5M5).
- Nôn ói
- CT-scan lần 2 (20-21 giờ sau lần 1):
Dập xuất huyết não thái dương phải,
xuất huyết khoang dưới nhện đỉnh
trái, xuất huyết liên não sau.



Tử vong do xuất huyết trong não trong nghiên cứu RE-LY

Intracranial Hemorrhages in RE-LY

n = 154



	All (Mortality)
All sites	154 (36%)
Intracerebral	71 (49%)
Subdural	70 (24%)
Subarachnoid	13 (31%)

Cho PCC không làm giảm sự lớn lên của khối máu tụ trong XHTN do NOAC

Neurology®

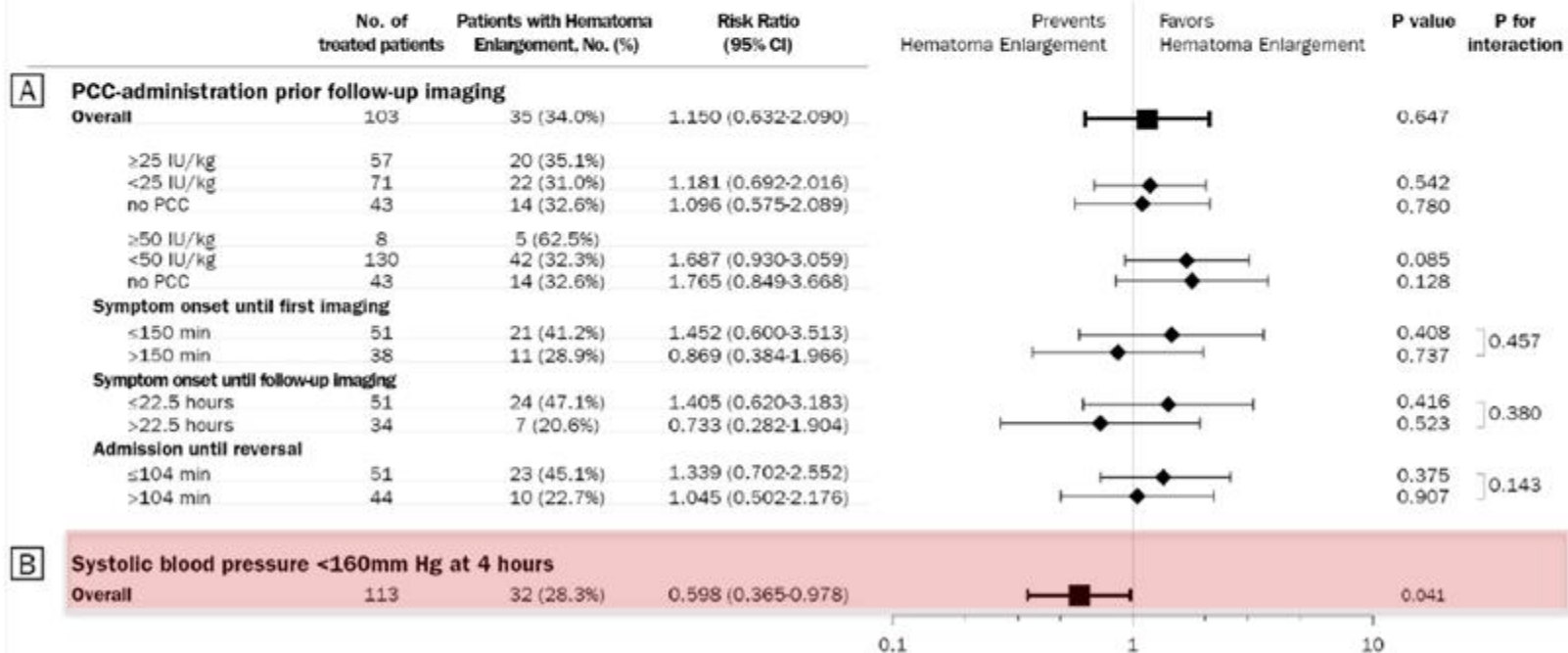
The most widely read and highly cited
peer-reviewed neurology journal



Home Latest Articles Current Issue Past Issues Residents & Fellows

April 10, 2018; 90 (15 Supplement) APRIL 22, 2018

Association of prothrombin complex concentrates administration and hematoma enlargement in NOAC-related intracerebral hemorrhage (S1.003)



Tình huống lâm sàng 4



❖YẾU TỐ NÀO CẦN LƯU Ý KHI XEM LẠI CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ HIỆN TẠI CỦA BỆNH NHÂN

1. **VẤN ĐỀ:** Xuất huyết não sau chấn thương đầu/đang dùng Dabigatran 110 mg, liều cuối (cách 10 giờ). Xuất huyết não gây rối loạn tri giác và có dấu hiệu tiếp tục xuất huyết nặng thêm (về lượng và vị trí).
2. **GIẢI QUYẾT VẤN ĐỀ:** SỬ DỤNG THUỐC ANTIDOTE CỦA DABIGATRAN LÀ **IDARUCIZUMAB**

Trường hợp lâm sàng 4

Diễn tiến lâm sàng

- Bệnh nhân được dùng **Idarucizumab** tổng liều 5g (2 lọ) sau **34 giờ** bị tai nạn.
- Diễn tiến tri giác cải thiện dần.
- Thang điểm GCS là 14 điểm và không giảm sau đó.
- Huyết động ổn định.

CTM+ĐM sau dùng Idarucizumab

Chỉ số	Giá trị	Giới hạn bình thường
HGB	139	120 – 170 G/dL
WBC	12,9	4 – 11 G/L
PLT	163	200 – 400
PT	15,4	10 – 13 giây
INR	1,15	1 – 1,12
FIB	3,47	2 – 4 G/L
APTT	33,1	26 – 37 giây

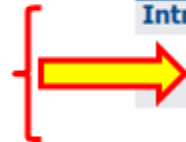
Nghiên cứu nền tảng

Nghiên cứu REVERSE AD

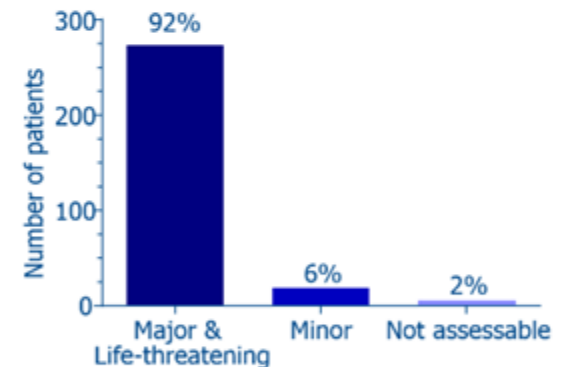
Bệnh nhân này thuộc
Group A

Group A: Site of Index Bleed (298 patients)

Type of Bleeding*	N
Intracranial	97
Intracerebral	53
Subdural	38
Subarachnoid	25
Gastrointestinal	135
Upper	52
Lower	45
Unknown	42
Non-GI, Non ICH	87
Pericardial	7
Intramuscular	9
Retroperitoneal	10
Intra-articular	5
Other	56
Total	319



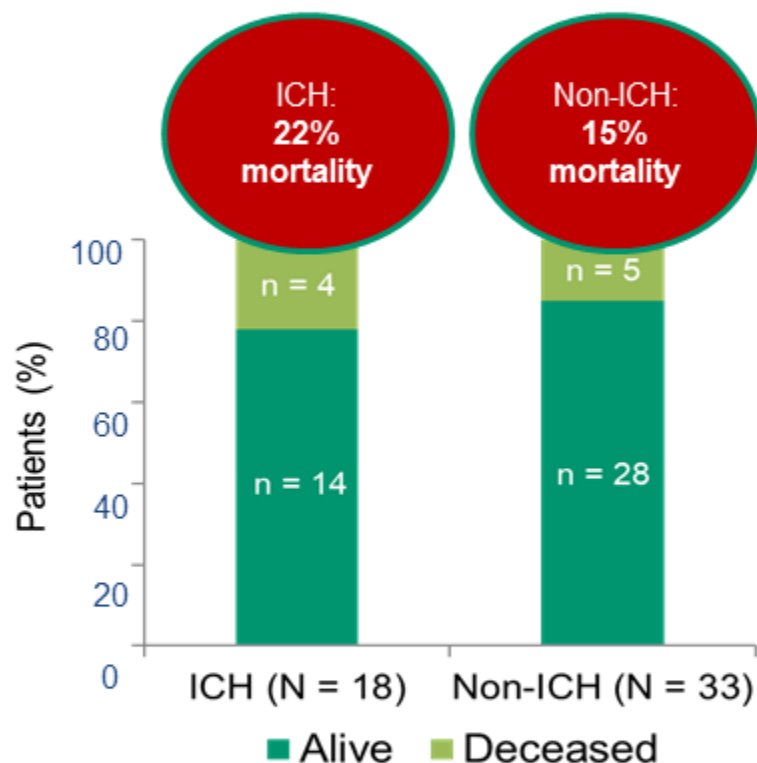
ISTH Bleeding Severity (n = 298)
(determined locally upon patient entry)



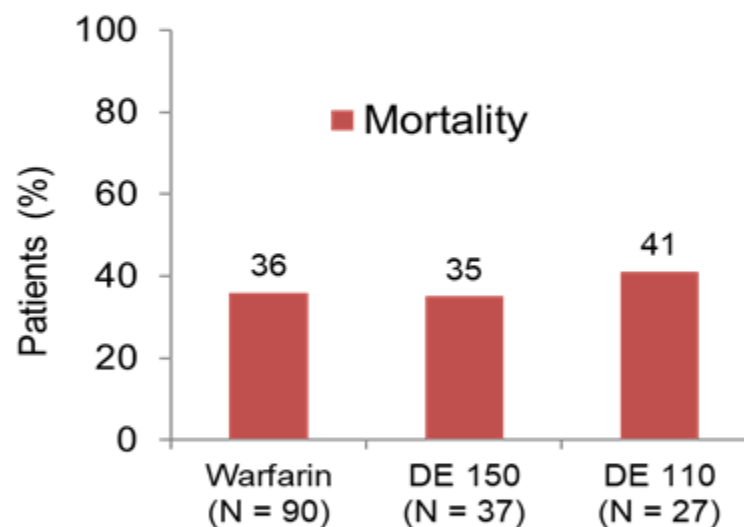
*Bleeding may occur at more than one site.
GI, gastrointestinal; ICH, intracranial hemorrhage;
ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis.

 **RE-VERSE AD™**
Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

RE-VERSE AD interim analysis of 90 patients: Mortality due to ICH at End of Follow Up (up to 90 days)



Mortality rates due to ICH in RE-LY¹



DE 150, dabigatran etexilate 150 mg twice daily; DE 110, dabigatran etexilate 110 mg twice daily;
ICH, intracranial hemorrhage; RE-LY®, Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy.

1. Hart RG, et al. *Stroke*. 2012;43:1511–1517. 2. Oral Presentation, International Stroke Conference 2016. Session A32: February 19, 2016, 08:45 – 10:15.

Not a head to head comparison. No conclusions can be drawn

Kết luận

1

NOACs có ưu thế vượt trội về mặt an toàn so với kháng vitamin K thông qua các nghiên cứu lâm sàng

2

Thực tế lâm sàng vẫn cần tối hóa giải đặc hiệu nhanh chóng hiệu lực kháng đông của thuốc NOAC: phẫu thuật cấp cứu và chảy máu nặng không kiểm soát được

3

Idarucizumab cung cấp thêm một giải pháp trong xử trí cấp cứu đối với bệnh nhân đang điều trị bằng dabigatran bằng cách hóa giải tác dụng của dabigatran tức thì.