



Các vấn đề cần lưu ý:

TRÊN BỆNH NHÂN ĐANG DÙNG KHÁNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG

PGS. TS. BS. CHÂU NGỌC HOA
Đại Học Y Dược TP.HCM

NỘI DUNG



Lý do nói về NOAC



Các vấn đề lưu ý khi sử dụng thuốc

OBSERVATIONS FROM RCTS

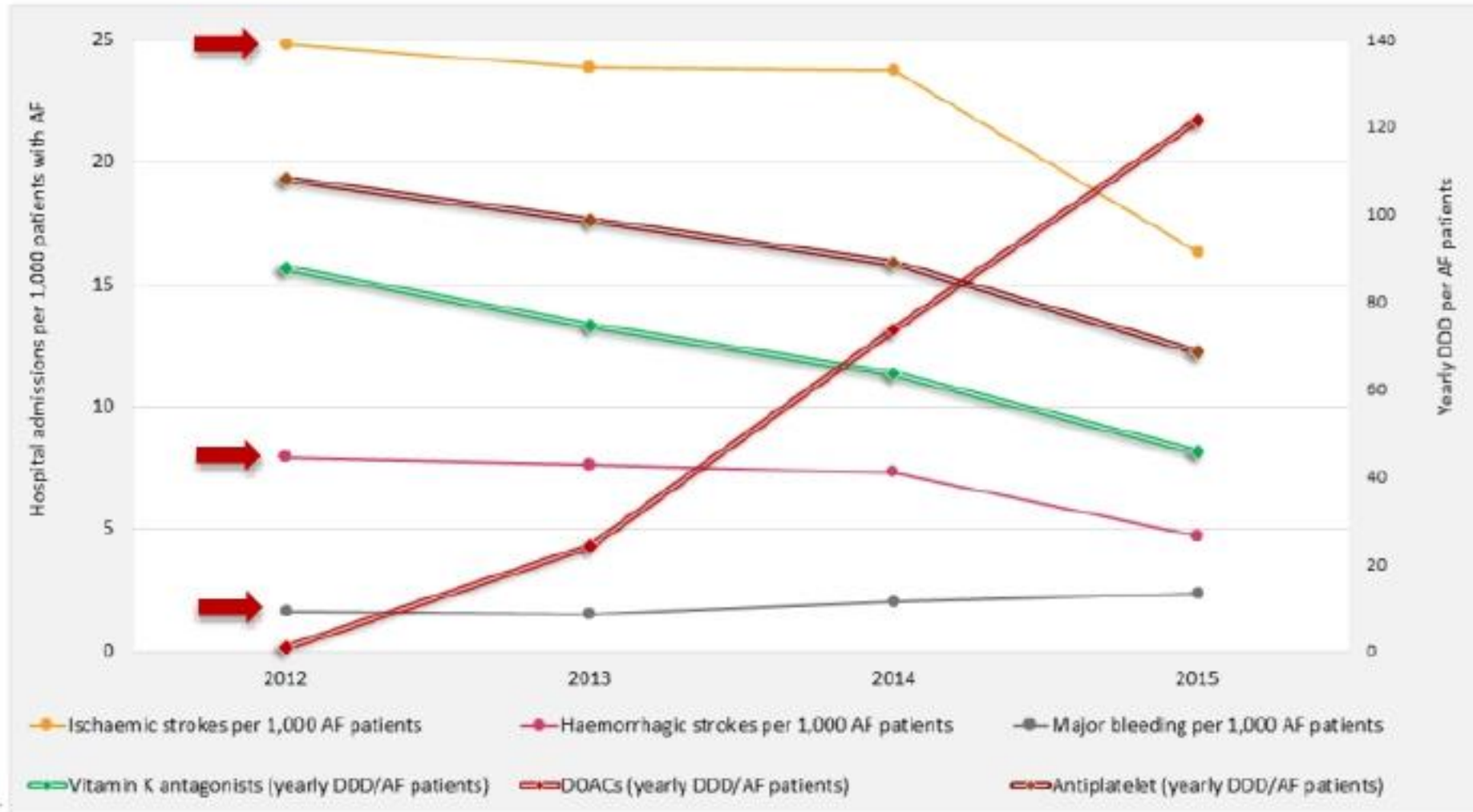
RCTs have consistently demonstrated that
NOACs have a **favourable benefit–risk profile**
compared with **VKAs**
For **stroke prevention** in NVAF

TO DO & NOT TO DO

Stroke prevention:

- [illegible]

ANTITHROMBOTIC DRUG USE & ADMISSION FOR STROKE/MAJOR BLEEDS



WHY FOCUS ON PREVENTION?

- A Global Epidemic over the next 3 decades
 - US: 15 Million cases by 2050
 - EU: 16 Million cases by 2050
 - Asia: 72 Million cases by 2050
 - 2.9 Million AF-related strokes



CHỈ ĐỊNH KHI PHẪU THUẬT KHẨN HOẶC CHẢY MÁU ĐE DỌA TÍNH MẠNG

2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

COR	LOE	Recommendations
I	C	1. Bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin is recommended for patients with AF and a mechanical heart valve undergoing procedures that require interruption of warfarin. Decisions on bridging therapy should balance the risks of stroke and bleeding.
I	B-R	2. For patients with AF without mechanical heart valves who require interruption of warfarin for procedures, decisions about bridging therapy (unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin) should balance the risks of stroke and bleeding and the duration of time a patient will not be anticoagulated (S4.3-1). MODIFIED: LOE was updated from C to B-R because of new evidence. (Section 4.1. in the 2014 AF Guideline)
I	B-NR	3. Idarucizumab is recommended for the reversal of dabigatran in the event of life-threatening bleeding or an urgent procedure (S4.3-2). NEW: New evidence has been published about idarucizumab to support LOE B-NR.
IIa	B-NR	4. Andexanet alfa can be useful for the reversal of rivaroxaban and apixaban in the event of life-threatening or uncontrolled bleeding (S4.3-3, S4.3-4). NEW: New evidence has been published about andexanet alfa to support LOE B-NR.

CHẤT ĐỐI KHÁNG NOACS & DỰ PHÒNG ĐỘT QUỴ BN RUNG NHĨ



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

‘Sự xuất hiện của chất hoá giải chuyên biệt dành cho NOACs sẽ gia tăng sự tự tin của thầy thuốc và bệnh nhân trong việc sử dụng thuốc mới và ủng hộ cho các liệu pháp dự phòng đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim’¹

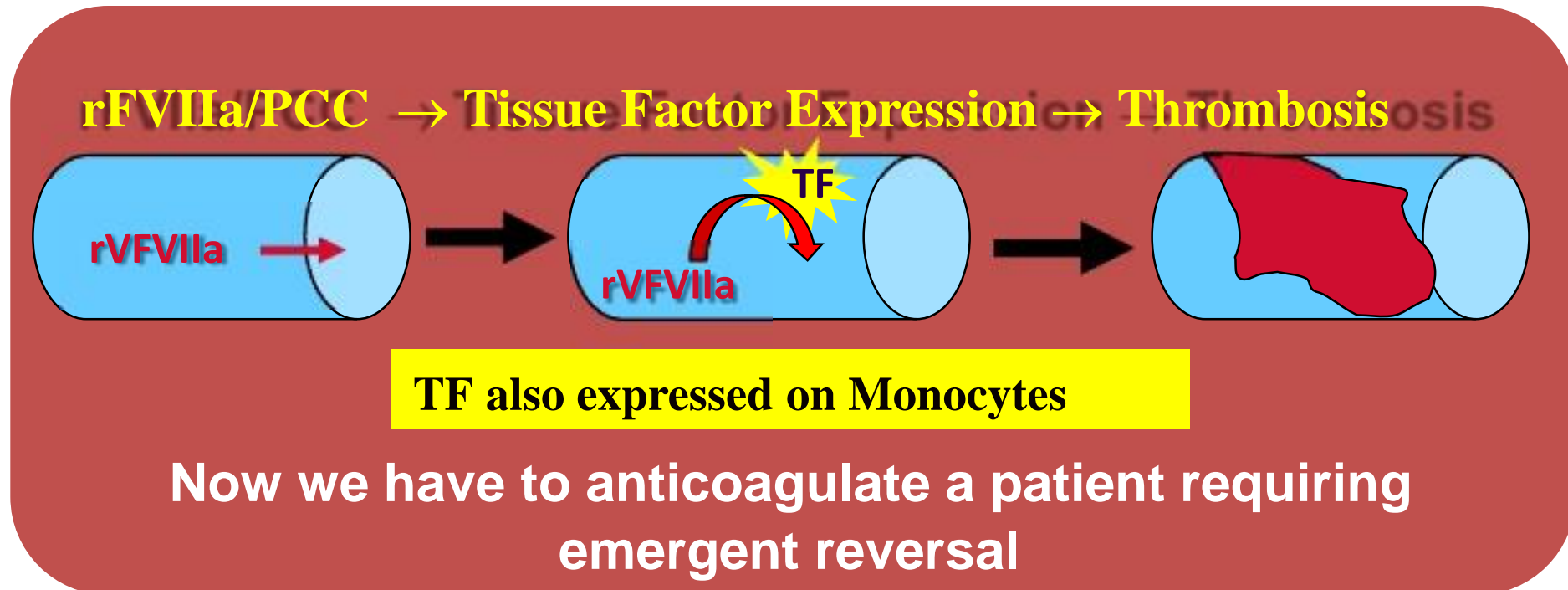
8

Tác nhân đối kháng có thể mang lại lợi ích trong trường hợp cấp cứu ở bệnh nhân cần phẫu thuật khẩn hoặc can thiệp và chữa trị trong tình huống đe dọa tính mạng¹

1. Sarich TC et al. Am Heart J 2015 (Anticoagulant-Induced Bleeding and Reversal Agents Think Tank co-sponsored by the Cardiac Safety Research Consortium and the FDA on 22 April 2014)

SAFETY OF HEMOSTATIC AGENTS

After all... the patient was being
anticoagulated for a reason!



NỘI DUNG



Lý do nói về NOAC



Các vấn đề lưu ý khi
sử dụng thuốc

NGUYÊN TẮC QUẢN LÝ CHẢY MÁU VỚI NOAC



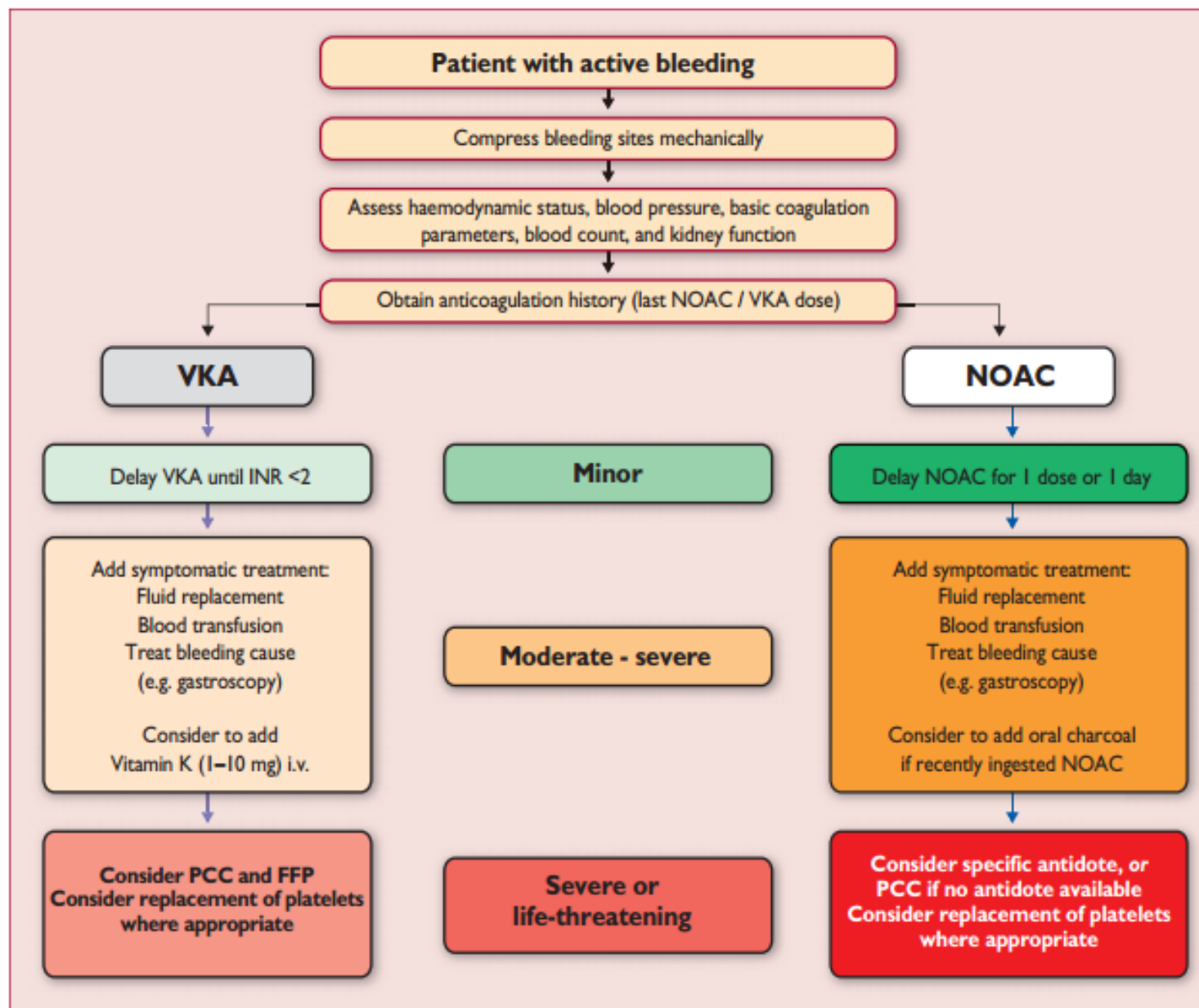
Nguyên tắc **HASHTI**

1. **H**old further doses of anticoagulant
2. Consider **A**ntidote
3. **S**upportive treatment
 - a. Volume resuscitation (intravenous fluids)
 - b. Hemodynamic support (inotropes, monitoring)
4. Local or surgical **H**emostatic measures
 - a. Anti-fibrinolytic agents can be considered (aminocaproic acid, tranexamic acid)
5. **T**ransfusion
 - a. Red blood cells for severe or symptomatic anemia
 - b. Platelets if thrombocytopenia ($<50 \times 10^9/L$) or patient on long-acting antiplatelet agents
6. **I**nvestigate for bleeding source

1. Trì hoãn liều tiếp theo của kháng đông
2. Xem xét chất đối kháng
3. Hỗ trợ điều trị:
 - a. Bù dịch
 - b. Kiểm soát huyết động
4. Đánh giá cầm máu tại chỗ hoặc trong phẫu thuật:
Có thể xem xét thuốc chống ly giải huyết khối
5. Truyền máu
 - a. Truyền hồng cầu khối trong tình trạng thiếu máu nặng hoặc có triệu chứng
 - b. Truyền tiểu cầu nếu giảm tiểu cầu ($<50 \times 10^9/L$) .
6. Tìm kiếm nguyên nhân chảy máu.

XỬ TRÍ CHẢY MÁU

2016 ESC Guidelines



Đối với NOACs:

Chảy máu mức độ nhẹ:

Trì hoãn 1 liều hoặc 1 ngày

Chảy máu mức độ trung bình:

Sử dụng bù dịch, truyền máu, đồng thời xử trí tại vị trí chảy máu..

Xem xét sử dụng than hoạt nếu vừa uống NOAC.

Chảy máu mức độ nặng hoặc đe dọa tính mạng:

Xem xét chất hóa giải đặc hiệu.

Nếu không có chất hóa giải đặc hiệu, dùng PCC.

Xem xét bù tiểu cầu nếu cần thiết.

OAC REVERSAL AGENTS

Vitamin K₁

- Specific for VKAs
- Slow acting
- Clinically significant variability between patients

(a)PCC, rFVIIa (or FFP)^{1,2}

- Act by repletion of coagulation factors in the blood
- Not approved for NOAC reversal
- Only limited clinical data
- Prothrombotic risk
- FFP: can be used to replace coagulation factors but concerns effectiveness

FXa inhibitor reversal agents In development³⁻⁵

- None currently approved
- Not specific to NOACs (interact with heparins)
- Andexanet alfa:**
 - Recombinant modified FXa, targeting direct and indirect FXa inhibitors
- Potential prothrombotic effects

Idarucizumab^{6,7}

- Specific for dabigatran
- Immediate and sustained reversal of dabigatran
- No prothrombotic risk

Andexanet alfa is not approved in any country

(a)PCC, (activated) prothrombin complex concentrate; FFP, fresh frozen plasma; rFVIIa, recombinant activated Factor VII

1. Hanley et al. J Clin Pathol 2004; 2. Goldstein et al. Lancet 2015; 3. Gómez-Outes et al. Recent Adv Cardiovasc Drug Discov 2014; 4. Connolly et al. N Engl J Med 2016; 5. Samuelson, Cuker. Blood Rev 2017; 6. Pollack et al. N Engl J Med 2017; 7. Schmohl et al. Thromb Haemost 2017

PHÂN LOẠI CAN THIỆP PHẪU THUẬT THEO MỨC ĐỘ CHẢY MÁU

Can thiệp có nguy cơ chảy máu nhẹ

Can thiệp nha khoa

Nhổ 1-3 răng

Phẫu thuật nha chu

Rạch áp xe

Trồng răng sứ

Phẫu thuật tăng nhãn áp hoặc đục thủy tinh thể

Nội soi không sinh thiết hoặc cắt bỏ

Can thiệp có nguy cơ chảy máu thấp

Nội soi kèm sinh thiết

Sinh thiết tuyến tiền liệt hoặc bàng quang

Cắt đốt hoặc nghiền cứu điện sinh lý

Đặt máy tạo nhịp

Chụp mạch máu ngoại trừ mạch vành

Can thiệp với quy mô chảy máu cao

Nội soi phức tạp (thủ thuật cắt bỏ poly...)

Gây tê tủy sống hoặc dưới nhện; chọc dò thắt lưng...)

Phẫu thuật lồng ngực

Phẫu thuật bụng

Phẫu thuật chỉnh hình nặng

Sinh thiết gan

Cắt bỏ tuyến tiền liệt bằng đường niệu đạo

Sinh thiết thận

Tán sỏi ngoài cơ thể (ESWL)

NGỪNG NOAC TRƯỚC PHẪU THUẬT CHƯƠNG TRÌNH

Table 11 Timing of last non-vitamin K antagonist oral anticoagulant intake before start of an elective intervention

	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–79 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–49 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
No bridging with LMWH/UFH				
Resume full dose of NOAC ≥ 24 h post-low bleeding risk interventions and 48 (–72) h post-high-bleeding risk interventions (see also Figure 8)				
Patients undergoing a planned intervention should receive a written note indicating the anticipated date and time of their intervention, and the date and time of the last intake of their NOAC (and any other medication)				

Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk: with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also Table 12. CrCl, creatinine clearance; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

KHỞI ĐỘNG NOAC SAU PHẪU THUẬT CHƯƠng TRÌNH

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor bleeding risk	Dabi					★ No bridging		
	Apix					★ No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)					★ No bridging		
	Edo / Riva (PM intake)					★ No bridging		
Low bleeding risk	Dabi		(If CrCl ≥ 30)	(If CrCl ≥ 50) (If CrCl ≥ 80)		★ No bridging		
	Apix					★ No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)					★ No bridging		
	Edo / Riva (PM intake)					★ No bridging		
High bleeding risk	Dabi	(If CrCl ≥ 30)	(If CrCl ≥ 50) (If CrCl ≥ 80)	No bridging (heparin / LMWH)		★ No bridging	Consider postoperative thromboprophylaxis per hospital protocol	
	Apix					★ No bridging		
	Edo / Riva (AM intake)			Consider plasma level measurements (in special situations *)		★ No bridging	Restart ≥ 48h (-72h) post surgery	
	Edo / Riva (PM intake)					★ No bridging		

Ngưng thuốc và sử dụng lại NOAC trong các phẫu thuật theo chương trình. Ngôi sao vàng: thời điểm phẫu thuật. Xem xét ngưng thuốc 24h trong trường hợp có nguy cơ gia tăng nồng độ thuốc (bệnh nhân sử dụng verapamil, cân nặng dưới 50 kg. Xem xét đánh giá nồng độ thuốc huyết tương trong các trường hợp đặc biệt như nguy cơ cao phẫu thuật tim mạch/thần kinh, bệnh thận nặng...

PHẪU THUẬT KHÔNG THEO CHƯƠNG TRÌNH

Nếu cần can thiệp cấp cứu, ngưng NOAC ngay lập tức. Các bước sau đó phụ thuộc vào mức độ khẩn cấp (tức thời, khẩn, nhanh chóng) .

- ❖ Các thủ thuật cần tiến hành **tức thời** (các thủ thuật cứu mạng, giữ được cơ quan nội tạng hoặc chi, diễn hình là tim, mạch máu, cấp cứu ngoại thần kinh), thời gian cần tiến hành thủ thuật tính bằng **phút** kể từ khi ra quyết định phải mổ và không thể trì hoãn. Trong những trường hợp này, nên **cân nhắc dùng idarucizumab** cho bệnh nhân sử dụng dabigatran, đặc biệt khi thủ thuật có nguy cơ chảy máu trung bình đến cao.

PHẪU THUẬT KHÔNG THEO CHƯƠNG TRÌNH

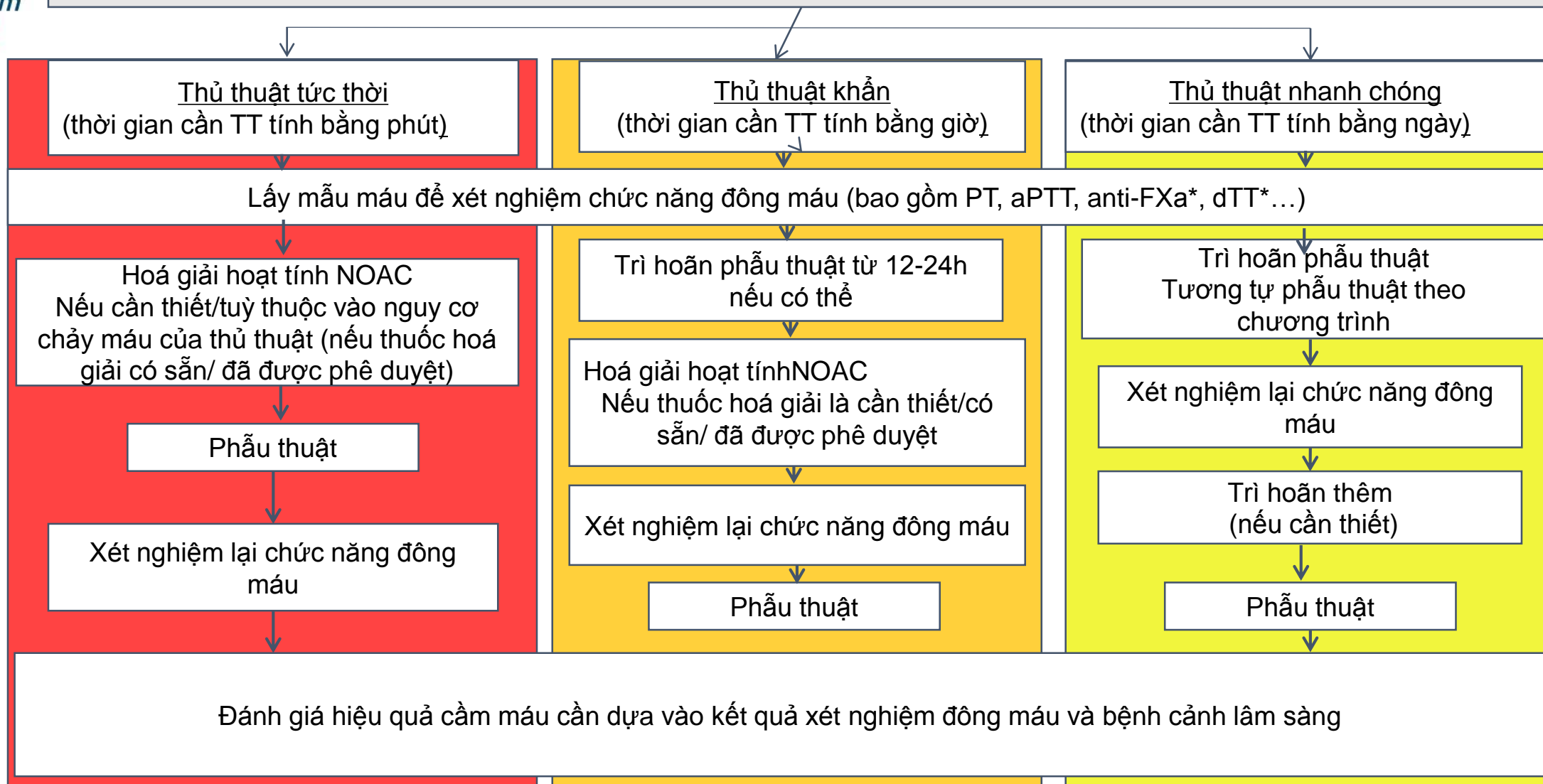
- ❖ Các thủ thuật **khẩn cấp** (ví dụ: can thiệp khi có khởi phát cấp tính hoặc diễn tiến lâm sàng xấu đi của các bệnh lý có khả năng đe dọa tính mạng, các bệnh lý có thể đe dọa mất cơ quan nội tạng hoặc mất chi, cố định xương gãy, giảm đau, hoặc các triệu chứng nặng khác), thời gian cần tiến hành thủ thuật tính bằng **giờ** kể từ khi ra quyết định phải mổ.
- ❖ Trong những trường hợp này, nên trì hoãn phẫu thuật hoặc can thiệp, nếu có thể, cho đến ít nhất là 12 giờ và lý tưởng là 24 giờ kể từ liều sau cùng thuốc kháng đông. Khi đó cũng có thể đợi được kết quả xét nghiệm đông máu để xem xét liệu có cần dùng chất hóa giải hay PCC hay không

PHẪU THUẬT KHÔNG THEO CHƯƠNG TRÌNH

- ❖ Các thủ thuật cần tiến hành **nhANH** (bệnh nhân cần điều trị sớm và bệnh lý không đe dọa tức thời đến tính mạng hoặc sự sống còn của nội tạng hoặc chi), thời gian cần tiến hành thủ thuật tính bằng **ngày** kể từ khi ra quyết định mổ. Trong những trường hợp này, việc ngưng dùng NOACs nên theo sát các quy tắc đã được đề xuất cho phẫu thuật chương trình.

Điều quan trọng ở đây là một xét nghiệm aPTT bình thường khi bệnh nhân dùng dabigatran và xét nghiệm PT bình thường khi bệnh nhân dùng rivaroxaban có thể giúp loại trừ khả năng nồng độ của các thuốc kháng đông đang tăng cao.

PHẪU THUẬT KHÔNG THEO CHƯƠNG TRÌNH



NOAC Effects On Coagulation Tests (cont)

	Direct Thrombin Inhibitor: Dabi	Factor Xa inhibitors Riva-Apix-Edox	
Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	↑↑*	↑ to ↔	Partially useful
Prothrombin time (PT)	↑	↑ - ↑↑	
International Normalized Ration (INR)	↑	↑ - ↑↑	
Thrombin time (TT)	↑↑↑↑**	↔	
Ecarin Clotting Time (ECT)	↑↑↑↑**	↔	Useful
Anti Xa-activity	↔ to ↑	↑↑↑**	
Peak values	aPTT	Anti Xa-activity (PT, aPTT)	
Trough value	TT	Anti Xa-activity	
Specific test system	Hemoclot®** (Thrombin-inhibition)	Calibrated anti Xa-activity**	

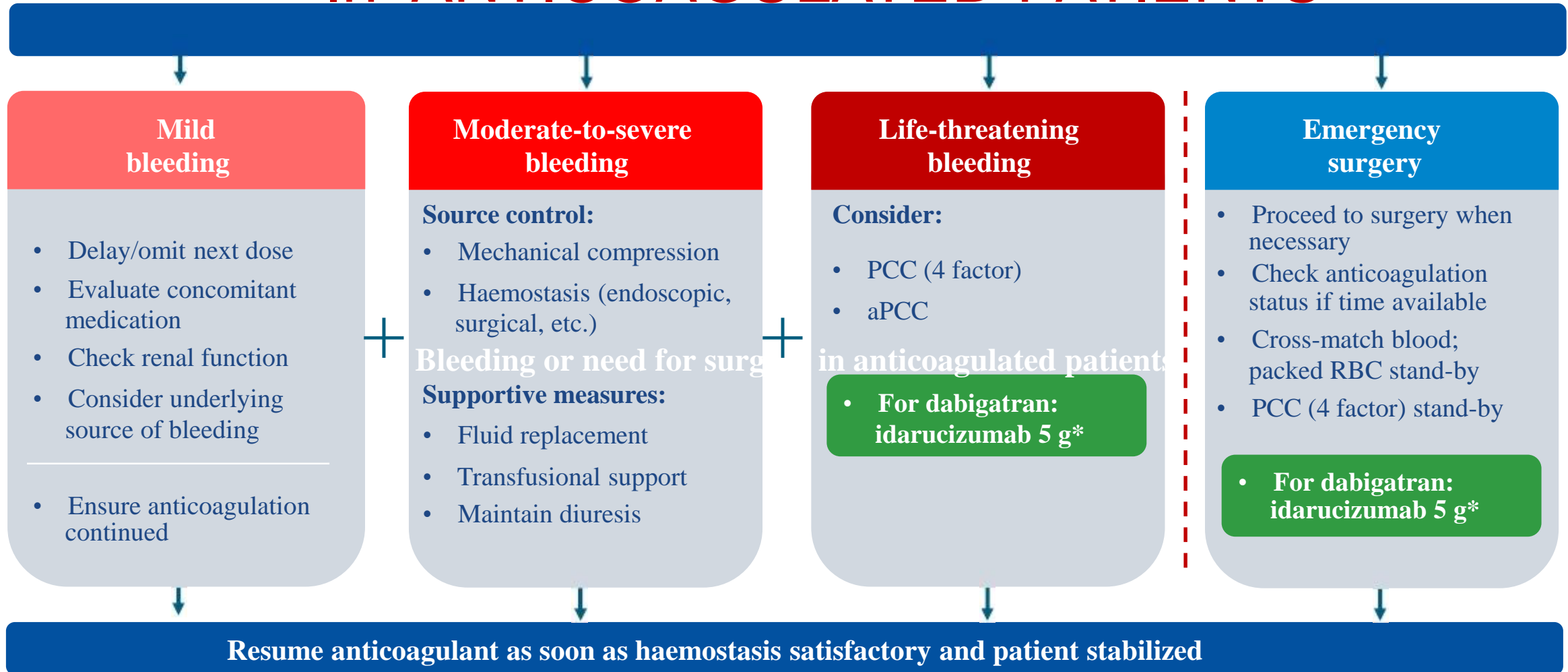
↑ = slight increase; ↑↑ = moderate increase; ↑↑↑ = strong increase; ↑↑↑↑ = massive effect;
 ↔ = neutral

KHỞI ĐỘNG LẠI KHÁNG ĐÔNG

- ❖ Có nhiều yếu tố cần cân nhắc khi đánh giá lợi ích – nguy cơ của việc dùng lại thuốc chống đông.
- ❖ Các yếu tố cân nhắc trước khi dùng lại : INR cao , dùng thuốc kháng tiểu cầu phối hợp, suy thận cấp hoặc suy thận tiến triển dẫn đến làm tăng nồng độ thuốc chống đông đường uống, hoặc những tương tác thuốc có ý nghĩa có thể làm tăng nồng độ thuốc chống đông đường uống trực tiếp.

RECOMMENDED EMERGENCY REVERSAL

In ANTICOAGULATED PATIENTS



*Idarucizumab is the preferred treatment to reverse dabigatran. (a)PCC, (activated) prothrombin complex concentrate; RBC, red blood cells

Adapted from Anticoagulation Education Task Force White Paper: Ageno et al. Thromb Haemost 2016

RE-VERSE AD™ & LÂM SÀNG



RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab
in patients on active dabigatran

Mục tiêu

Để chứng minh hiệu quả kéo dài của idarucizumab trong việc hoá giải hiệu lực kháng đông dabigatran trên bệnh nhân chảy máu mất kiểm soát hoặc đe dọa tính mạng, và trong những trường hợp phẫu thuật khẩn hoặc những can thiệp không xâm lấn khác cần có khả năng cầm máu tốt.



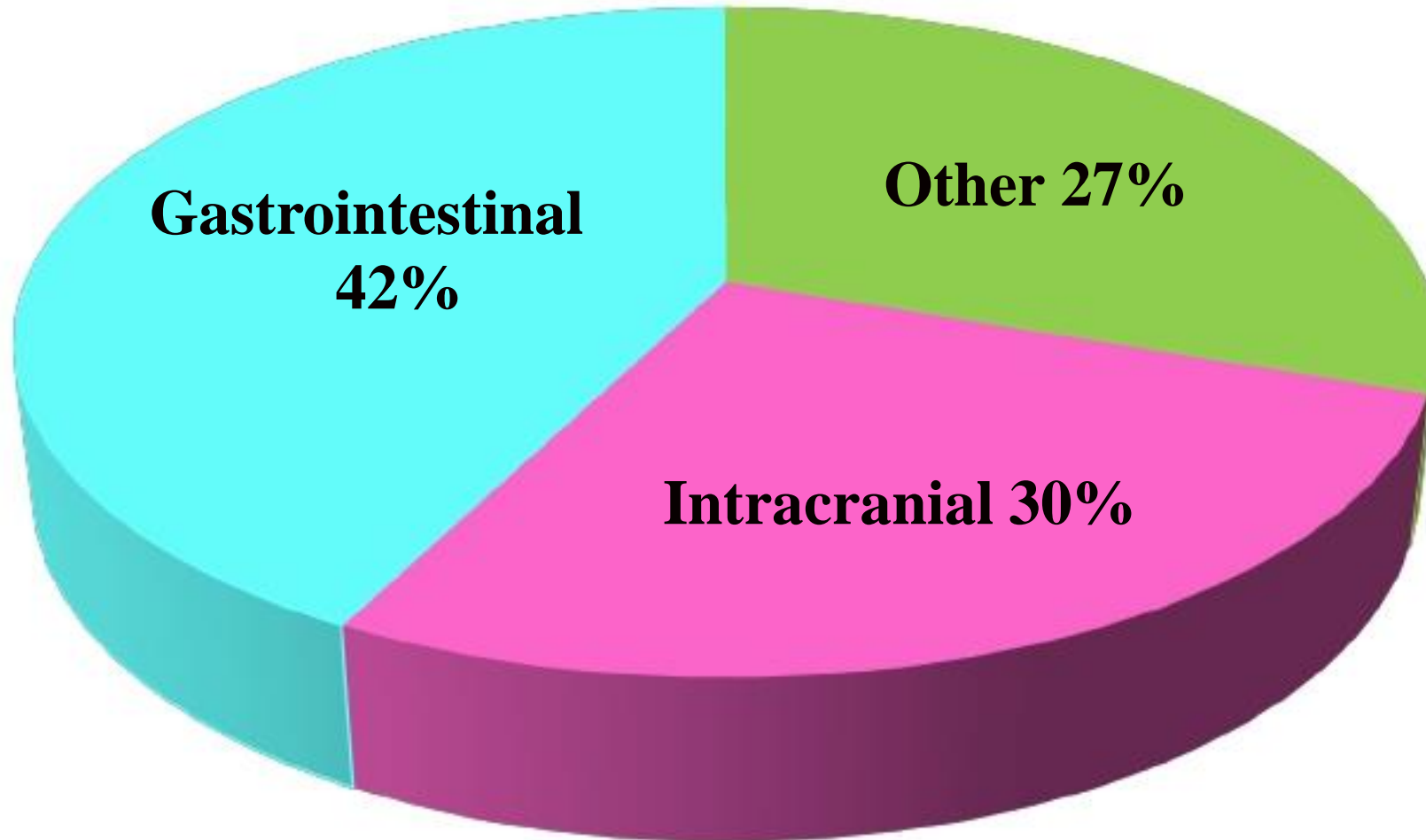
Cỡ mẫu:
~500 bệnh nhân



Thiết lập:
>350 trung tâm
ở 39 nước

RE-VERSE AD

Group A – Site of Bleeding



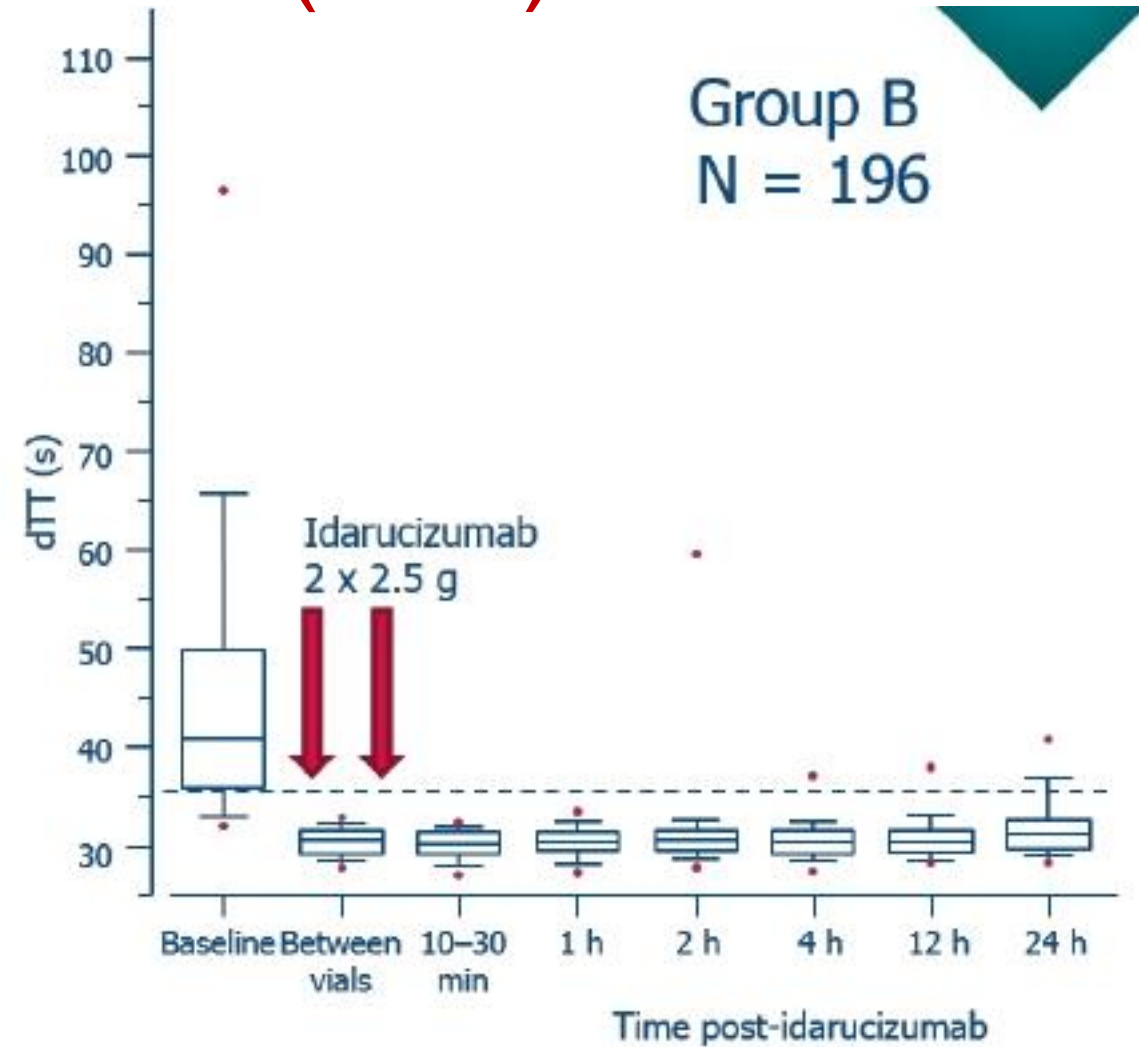
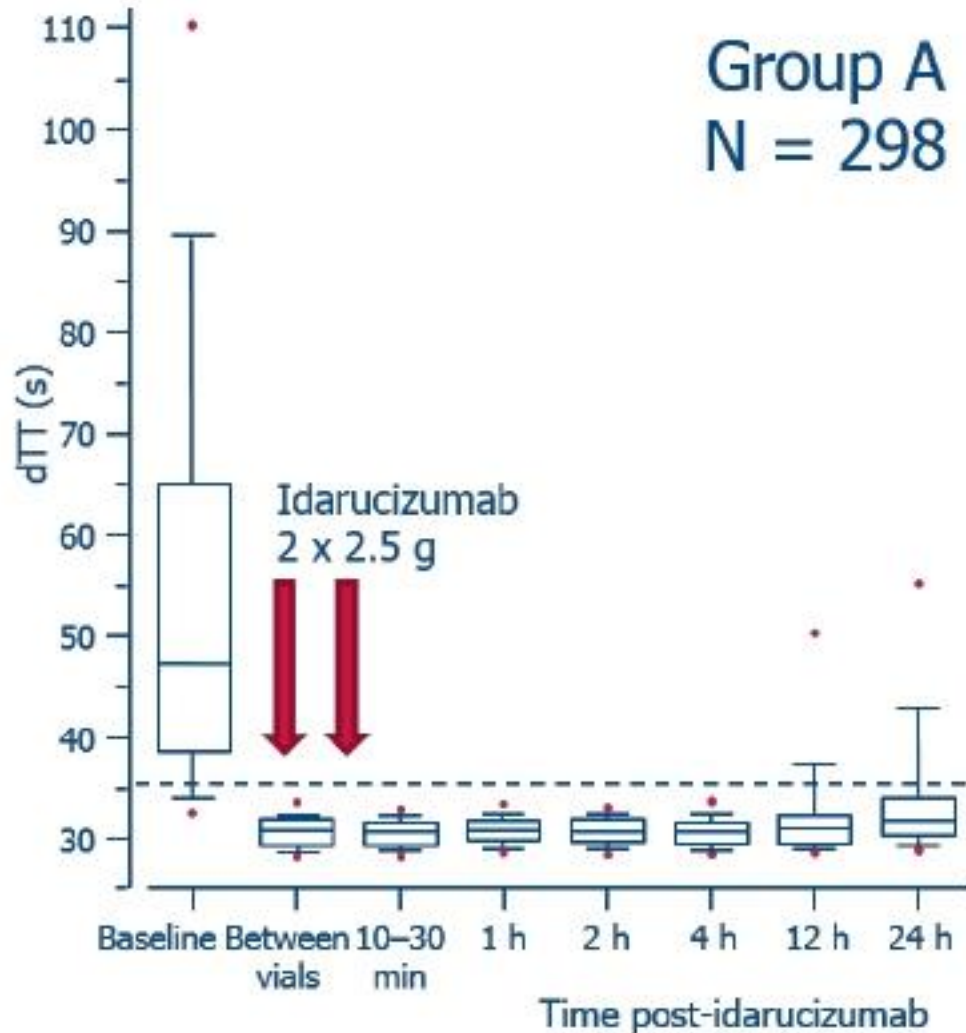
GROUP B

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

RESULTS:

Diluted Thrombin Time (dTT)



Pollack CV Jr., et al. *AHA* 2016.

Similar results were also obtained for ECT

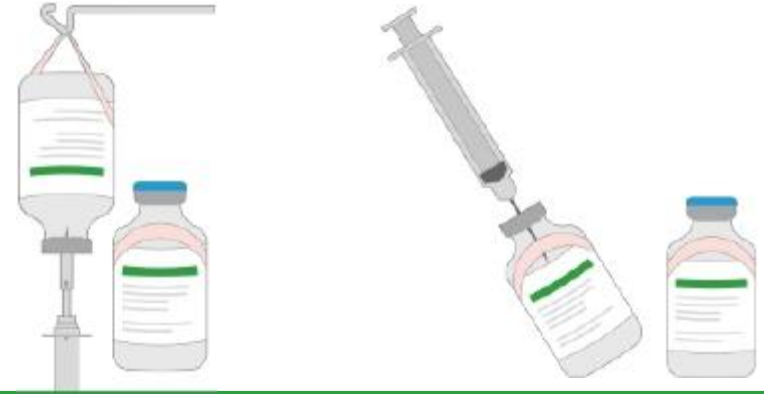
EASY TO USE & NO CONTRAINDICATIONS

Fixed 5 g dose



Regardless of the clinical situation

Infuse or inject intravenously



Restarting anticoagulation



Dabigatran can be restarted after 24 hours

Heparin can be initiated at any time

GIẢI PHÁP TRONG 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 hóa giải hoạt tính kháng đông, nhưng phương pháp khác (vd phẫu thuật, dung dịch thay thế) vẫn cần thiết để khắc phục nguồn gây chảy máu và hậu quả.

SAFETY OF HEMOSTATIC AGENTS

After all... the patient was being anticoagulated for a reason!

