

SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG TRONG BỆNH VAN TIM VÀ VAN NHÂN TẠO

Bs Huỳnh Thanh Kiều
PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh
Bệnh viện Tim Tâm Đức

Nội dung

1. Thuốc kháng vitamin K (VKA)
2. VKA trong bệnh van tim
3. Ngưng VKA khi làm thủ thuật/phẫu thuật
4. VKA và thai kỳ, cho con bú
5. VKA ở trẻ em
6. Xử trí quá liều VKA
7. Chỉnh liều thuốc VKA

Một vài định nghĩa

- Thuốc chống huyết khối (antithrombotics): ngăn ngừa và điều trị huyết khối; bao gồm: thuốc kháng đông (anti coagulants), thuốc chống kết tập tiểu cầu (anti platelets) và thuốc tiêu sợi huyết (fibrinolytics)
- Thuốc kháng đông: tác động thrombin hoặc yếu tố Xa hoặc nhiều yếu tố (vd: warfarin)
- Thuốc chống kết tập tiểu cầu: aspirin, clopidogrel, ticagrelor
- Thuốc tiêu sợi huyết: phân hủy cục máu đông (vd: streptokinase, urokinase, r-tPA, tenecteplase)

Các thuốc kháng đông uống

Thuốc	Yếu tố đông máu
Thuốc kháng vitamin K : Warfarin (Coumadin) Acenocoumarol (Sintrom)	II, VII, IX, X Protein S, C
Ức chế trực tiếp thrombin: Dabigatran	II
Ức chế trực tiếp yếu tố Xa : Apixaban, rivaroxaban, edoxaban.	Xa

Chỉ định thuốc kháng Vitamin K

- Rung nhĩ: do bệnh van tim, không do bệnh van tim
- **Van nhân tạo: van sinh học, van cơ học**
- Huyết khối tĩnh mạch thuyên tắc: thuyên tắc phổi, huyết khối TM sâu
- Khác: huyết khối buồng tim

Đặc điểm của thuốc VKA

	Warfarin	Acenocoumarol
Khởi phát tác dụng (Hiệu quả điều trị đầy đủ)	24 – 72 giờ 5 – 7 ngày	36 h – 48 giờ
Gắn Protein	99%	99%
Chuyển hoá	Gan (CYP2C9)	Gan (CYP2C9)
Thời gian bán huỷ	20 – 60 giờ (Tb:40h)	11 giờ
Thời gian đỉnh, h/tương	4 giờ	1 – 3 giờ
Đào thải	Nước tiểu (92%)	Nước tiểu (60%), phân (29%)

VKA: thuốc kháng vitamin K

Warfarin: drug information. Uptodate 20.3

Acenocoumarol: drug information. Uptodate 20.3

Các vấn đề sử dụng thuốc VKA

- Khởi đầu có tác dụng chậm
- Không có liều cố định
- Tương tác nhiều loại thuốc và thức ăn
- Thay đổi khi có bệnh mới mắc, thay đổi chế độ ăn, chế độ sinh hoạt
- Thời gian trong khoảng điều trị thấp
- Cần theo dõi INR thường xuyên
- Biến chứng chảy máu

RN không do bệnh van tim (Nonvalvular AF)

- RN trên BN không có:
 - Hẹp van 2 lá hậu thấp
 - Van tim nhân tạo: cơ học và sinh học
 - Sửa van 2 lá

KHUYẾN CÁO ACC/AHA 2014 VỀ XỬ TRÍ BỆNH VAN TIM

2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease

Rick A. Nishimura, MD, MACC, FAHA Catherine M. Otto, MD, FACC, FAHA Robert O. Bonow, MD, MACC, FAHA Blase A. Carabello, MD, FACC John P. Erwin, III, MD, FACC, FAHA Robert A. Guyton, MD, FACC Patrick T. O’Gara, MD, FACC, FAHA Carlos E. Ruiz, MD, PhD, FACC Nikolaos J. Skubas, MD, FASE Paul Sorajja, MD, FACC, FAHA Thoralf M. Sundt, III, MD James D. Thomas, MD, FASE, FACC, FAHA

Kháng đông/bệnh van tim (tự nhiên)

- Hẹp 2 lá/hẹp hở 2 lá hậu thấp + RN/tiền căn
thuyên tắc huyết khối/huyết khối tiểu nhĩ
- Sau mổ sửa van 2 lá + RN
- VKA, giữ **INR= 2.5** (từ 2.0 – 3.0)

Van sinh học

- 3 tháng đầu:
 - Van ĐMC: VKA, giữ **INR= 2.5** (IIb – B)
 - Van 2 lá: VKA, giữ **INR = 2.5** (IIa- C)
- Sau 3 tháng:
 - Không YTNC huyết khối thuyên tắc:
aspirin 75-100 mg/ngày (IIa – B)

YTNC thuyên tắc huyết khối: rung nhĩ, tiền sử huyết khối thuyên tắc, EF ≤ 35%, tình trạng tăng đông

Van cơ học ĐMC

- Không YTNC: VKA, giữ **INR= 2.5** (I)
- Có YTNC^(*): VKA, giữ **INR= 3.0** (I - B)
- Thêm aspirin 75 mg- 100 mg/ngày (I – A)

() :YTNC thuyên tắc huyết khối: rung nhĩ, tiền sử huyết khối thuyên tắc, EF ≤ 35%, tình trạng tăng đông hoặc van cơ học thế hệ cũ (van lồng bi)*

Van cơ học 2 lá

- VKA, giữ **INR= 3.0** (I – B)
- Thêm aspirin 75 mg- 100 mg/ngày (I - A)

Thay van ĐMC qua da

- 6 tháng đầu: aspirin 75-100 mg/ngày + clopidogrel 75 mg/ngày
- Sau 6 tháng: aspirin 75-100 mg/ngày suốt đời (IIb – C)

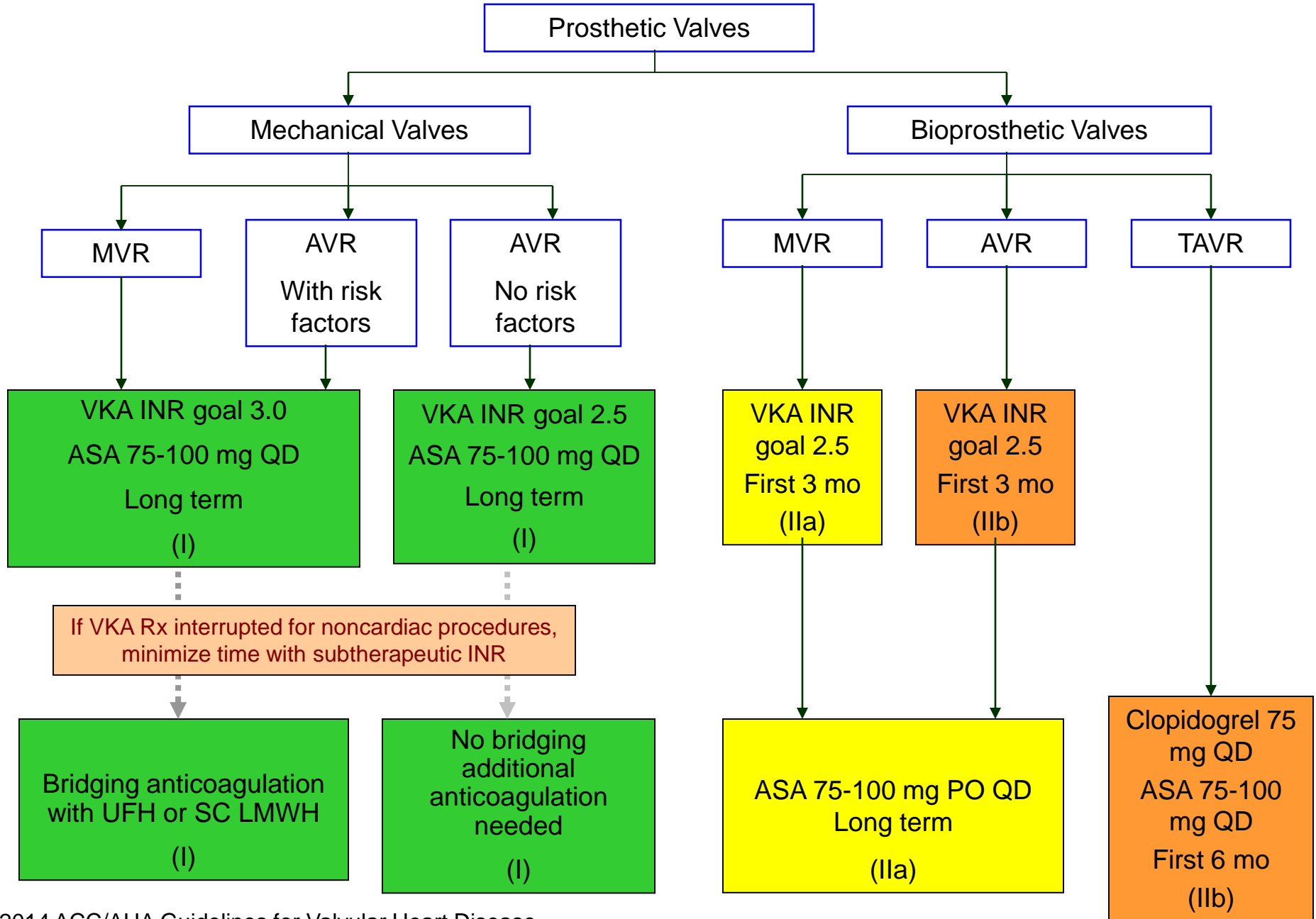
Kháng đông/bệnh van tim

- **INR= 2.5** (từ 2.0 - 3.0)
 - Van tự nhiên, van sinh học + YTNC^(*)
 - Van ĐMC cơ học + không YTNC
- **INR= 3.0** (từ 2.5 – 3.5)
 - Van 2 lá, van ĐMC + YTNC^(*)

()*:YTNC thuyên tắc huyết khối: rung nhĩ, tiền sử huyết khối thuyên tắc, EF ≤ 35%, tình trạng tăng đông hoặc van cơ học thế hệ cũ (van lồng bi)

Không dùng thuốc kháng đông uống mới (NOAC) cho van tim cơ học (III-B)

Anticoagulation for Prosthetic Valves



Điều chỉnh thuốc kháng đông khi làm thủ thuật/phẫu thuật

- PT cấp cứu
- PT chương trình

BN cần phẫu thuật cấp cứu/đang uống VKA

- Truyền **huyết tương tươi đông lạnh** hoặc phức hợp yếu tố đông máu (IIa – C)
 - Fresh frozen plasma: 10-15 mL/kg (PI)

BN cần PT chương trình/đang uống thuốc VKA

1. Có cần ngưng thuốc VKA ?
2. Khi nào ngưng?
3. Có cần dùng kháng đông bắc cầu?
4. Khi nào dùng lại thuốc VKA?

Cần nhắc khi cần ngưng thuốc

1. Nguy cơ chảy máu của loại phẫu thuật: thấp hay cao
2. Mức độ nghiêm trọng/hậu quả nếu có biến chứng?
3. Bn có 1 trong các yếu tố nguy cơ tăng chảy máu:
 - Chảy máu nặng hay chảy máu nội sọ < 3 tháng
 - Bất thường số lượng và chức năng tiểu cầu
 - Uống aspirin
 - INR trên ngưỡng điều trị
 - Từng bị chảy máu khi dùng KĐ bắc cầu hay cùng loại PT

Online Appendix

Common Procedures and Associated Procedural Bleed Risk

Procedure Name	Bleed Risk Level			
	Low	Intermediate	High	Uncertain
Arterial puncture	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arthrocentesis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bone marrow aspiration	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LP (lumbar puncture)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracentesis, abdominal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Skin biopsy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CVC (central venous catheter) placement	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thoracentesis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wound debridement	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sigmoidoscopy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

We are grateful for this contribution by Dr. Geno Merli and the American College of Physicians.

Ngưng VKA trước thủ thuật/phẫu thuật

- Không ngưng: (I-C)
 - Nhổ răng đơn giản
 - Phẫu thuật ngoài da
 - Mô thủy tinh thể
- Ngưng VKA:
 - Không bắc cầu: van ĐMC 2 đĩa + không YTNC (I – B)

Chỉ định kháng đông bắc cầu

- Van 2 lá cơ học
- Van ĐMC + ≥ 1 YTNC
- Van ĐMC thể hệ cũ (van lồng bi)
- Van cơ học + đột quỵ hay TIA ≤ 6 tháng^(*)

TL: Nishimura RA, Otto CM et al. 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline J. Am Coll Cardiol (2014), doi: 10.1016.

(*) Chest 2012;141:e326S-e350S

Kháng đông bắc cầu

- Heparin không phân đoạn (UFH) hoặc heparin TLPT thấp (LMWH)
- Bắt đầu khi INR < ngưỡng điều trị
- Ngưng UFH 4-6 giờ ; LMWH 24 giờ trước PT
- Dừng UFH, LMWH, VKA lại 24 giờ sau PT khi tình trạng chảy máu ổn.
- Thời gian: 10-12 ngày, ngưng khi INR đạt mục tiêu

Liều kháng đông bắc cầu

- UFH chỉnh liều, giữ aPTT đạt 1.5 – 2 lần chứng.
- Enoxaparin 1 mg/kg x 2 lần/ngày, hoặc 1.5 mg/kg 1 lần/ngày
- Dalteparin 100 đơn vị/kg x 2 lần, hoặc 200 đơn vị/kg/1 lần/ng
- Tinzaparin 175 đơn vị/kg/ngày 1 lần

2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) & the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

ESC Chairperson: Helmut Baumgartner (Germany).

EACTS Chairperson: Volkmar Falk¹ (Germany).

Authors/Task Force Members: Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michele De Bonis¹ (Italy), Christian Hamm (Germany), Per Johan Holm (Sweden), Bernard Jung (France), Patrizio Lancellotti (Belgium), Emmanuel Lansac¹ (France), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain), Raphael Rosenhek (Austria), Johan Sjögren¹ (Sweden), Pilar Tornos Mas (Spain), Alec Vahanian (France), Thomas Walther¹ (Germany), Olaf Wendler¹ (UK), Stephan Windecker (Switzerland), Jose Luis Zamorano (Spain).

¹ Representing the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Thuốc kháng đông/RN + bệnh van tim

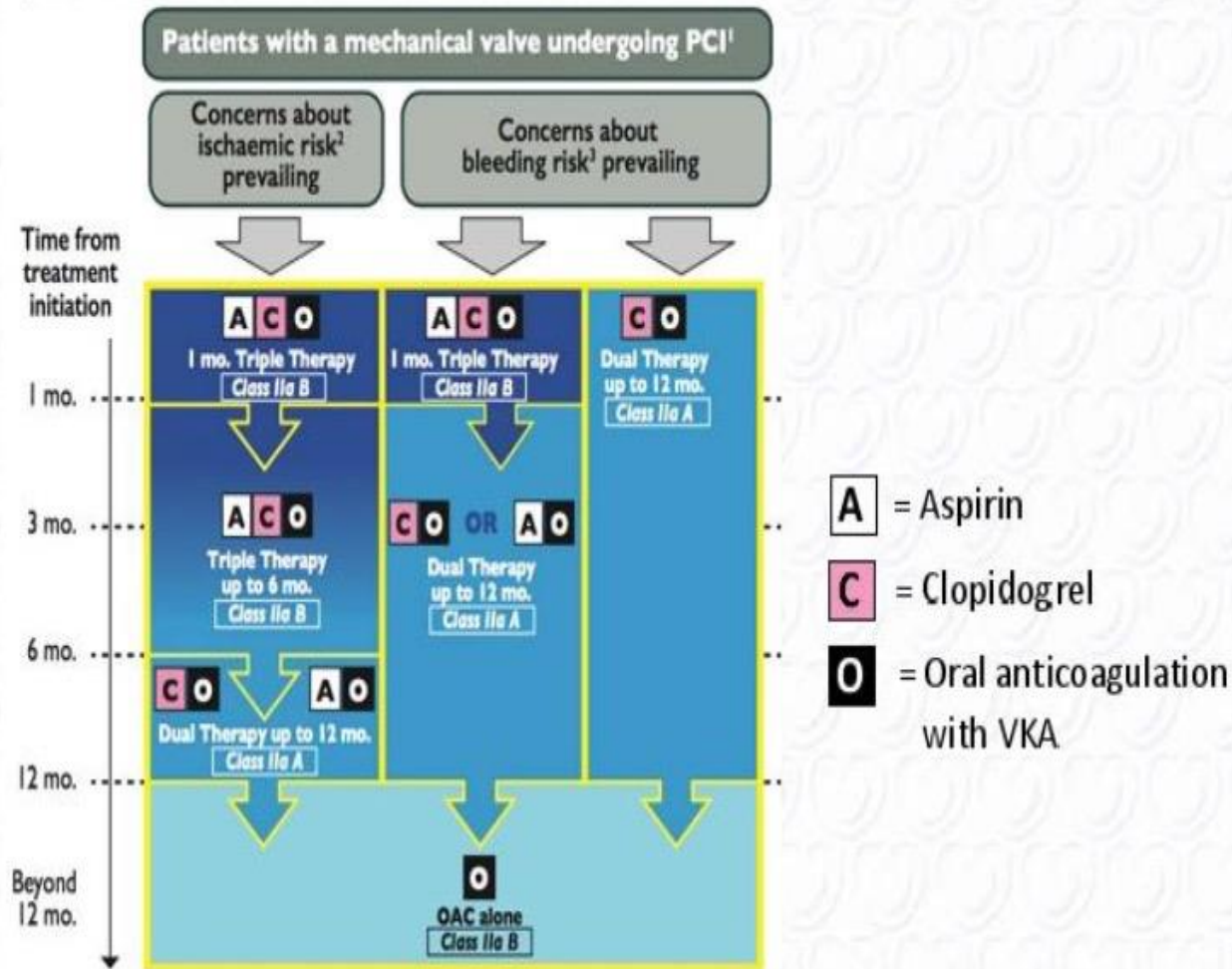
- NOACs có thể thay thế VKA: RN/hẹp van ĐMC, hở van ĐMC, hở van 2 lá (IIa-B).
- NOACs có thể thay thế VKA: sau tháng thứ 3 thay van ĐMC sinh học hoặc TAVI có kèm RN (IIa-C).
- Không dùng NOACs:
 - RN/ hẹp 2 lá trung bình đến nặng (III-C)
 - Thay van tim cơ học (III-B)

Indications for antithrombotic therapy for mechanical prostheses

Recommendations	Class	Level
Mechanical prosthesis		
Oral anticoagulation using a VKA is recommended lifelong for all patients.	I	B
Bridging using therapeutic doses of UFH or LMWH is recommended when VKA treatment should be interrupted.	I	C
The addition of low-dose aspirin (75-100 mg/day) to VKA should be considered after thromboembolism despite an adequate INR.	IIa	C
The addition of low-dose aspirin (75-100 mg/day) to VKA may be considered in the case of concomitant atherosclerotic disease.	IIb	C
INR self-management is recommended provided appropriate training and quality control are performed.	I	B

Antithrombotic therapy in patients with mechanical valve prosthesis after undergoing PCI

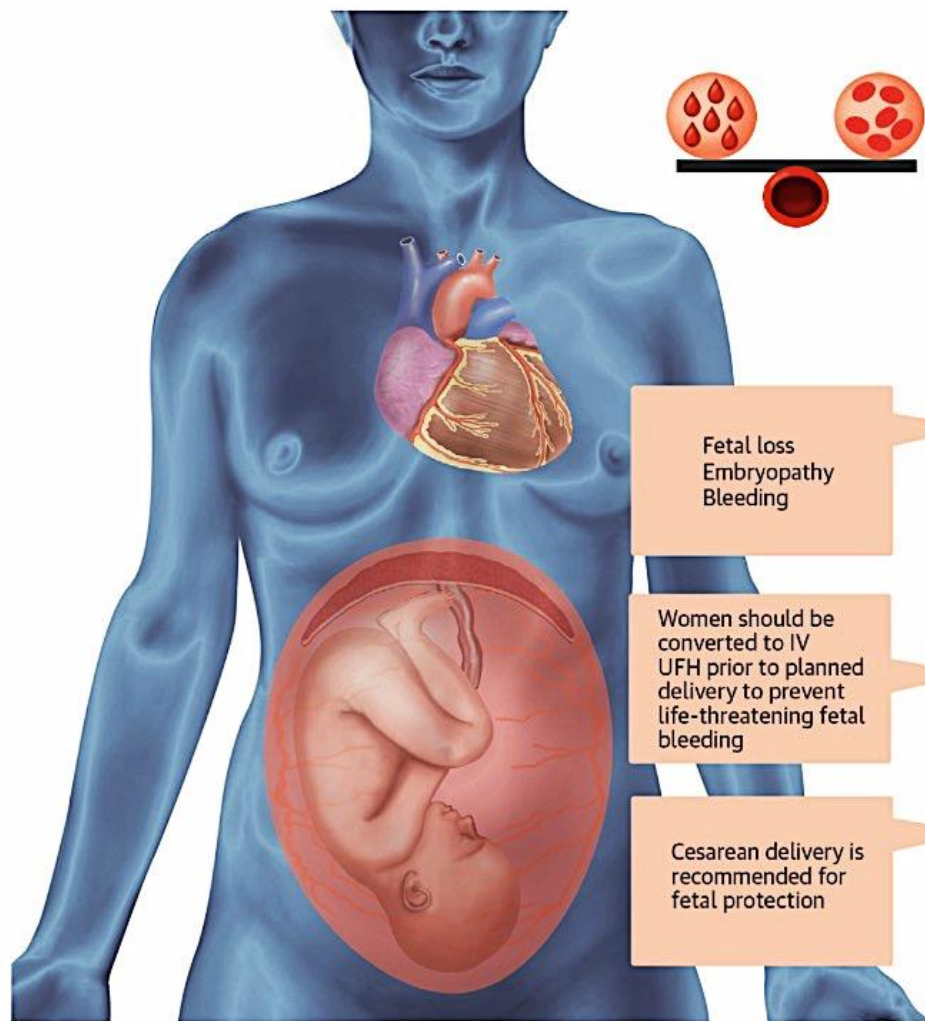
(Adapted from the 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy)



Thuốc kháng đông/thai kỳ

- UFH, LMWH: không qua nhau thai, không gây dị tật, không làm tăng chảy máu thai
- VKA: qua được nhau thai, gây sảy thai, xuất huyết và dị tật (3.7% - 6.4%)

CENTRAL ILLUSTRATION Balancing the Risks of Anticoagulation in Pregnancy



Consideration for Anticoagulation in Pregnancy

Pregnancy is a prothrombotic state with nearly a 5-fold increased risk of VTE.

Choice of anticoagulant must balance maternal risk with fetal risk.

VKAs are safest for the mother, and complications to the fetus are dose-dependent.

LMWH requires frequent monitoring of anti-Xa levels, and despite therapeutic levels, thrombotic events may occur particularly in women with MHV.

Frequent monitoring of anticoagulation is essential.

Some women may require urgent delivery while taking VKAs.

Risk of maternal thrombosis remains elevated in the postpartum period.

Fetal loss
Embryopathy
Bleeding

Women should be converted to IV UFH prior to planned delivery to prevent life-threatening fetal bleeding

Cesarean delivery is recommended for fetal protection

Alshwabkeh, L. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(16):1804-13.

Maternal and fetal factors should be taken into consideration when initiating or maintaining anticoagulation. Anticoagulation needs will change across trimesters and shorter acting agents should be used to decrease risk of bleeding at delivery. While vitamin K antagonists may be the safest choice for preventing thromboembolism, they carry risk of fetal loss, embryopathy, and hemorrhage. IV = intravenous; LMWH = low molecular-weight heparin; MHV = mechanical heart valve; UFH = unfractionated heparin; VKAs = vitamin K antagonists; VTE = venous thromboembolism.

Nguy cơ thai kỳ

- **Mẹ:** tăng nguy cơ kẹt van khi chuyển sang heparin
- **Con:**
 - Dị tật thai: warfarin < 5 mg/ngày (2.6%), warfarin > 5mg/ngày (8%)
 - Sảy thai (30%)
 - Bất thường hệ thần kinh trung ương
 - Xuất huyết nội sọ

Kháng đông trong thai kỳ

FIGURE 1 Management Strategy for Women of Childbearing Age With Prosthetic Heart Valves

	Pre-pregnancy Planning	1 st Trimester	2 nd & 3 rd Trimesters	Peripartum
<p>➤ Discuss the risks and benefits and consider bioprosthetic valve implantation if desiring pregnancy</p> <p>➤ Define risk profile for TEC and eliminate modifiable risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrial arrhythmia • Smoking • Start aspirin 	<p>ACC/AHA</p> <p>Warfarin if dose ≤ 5 mg/d (IIa) or Dose-adjusted LMWH* (IIb) or Dose-adjusted IV UFH† (IIb)</p>	<p>Warfarin + daily Aspirin (I)</p>	<p>Dose-adjusted IV UFH (I)</p>	
	<p>ESC</p> <p>Warfarin if dose < 5 mg/d (IIa) or > 5 mg/d (IIb) Dose-adjusted LMWH (IIb) or Dose-adjusted IV UFH (IIb)</p>	<p>Warfarin (I)</p>	<p>Dose-adjusted LMWH or IV UFH (I)</p>	

*Start 1 mg/kg twice daily, guided by weekly anti-Xa levels to achieve a peak 0.1 to 1.2 U/ml and trough >0.6 U/ml. †Activated partial thromboplastin time at least 2× control. ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; IV = intravenous; LMWH = low molecular weight heparin; TEC = thromboembolic complications; UFH = unfractionated heparin.



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **00**, 1–83

doi:10.1093/eurheartj/ehy340

ESC GUIDELINES

2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy

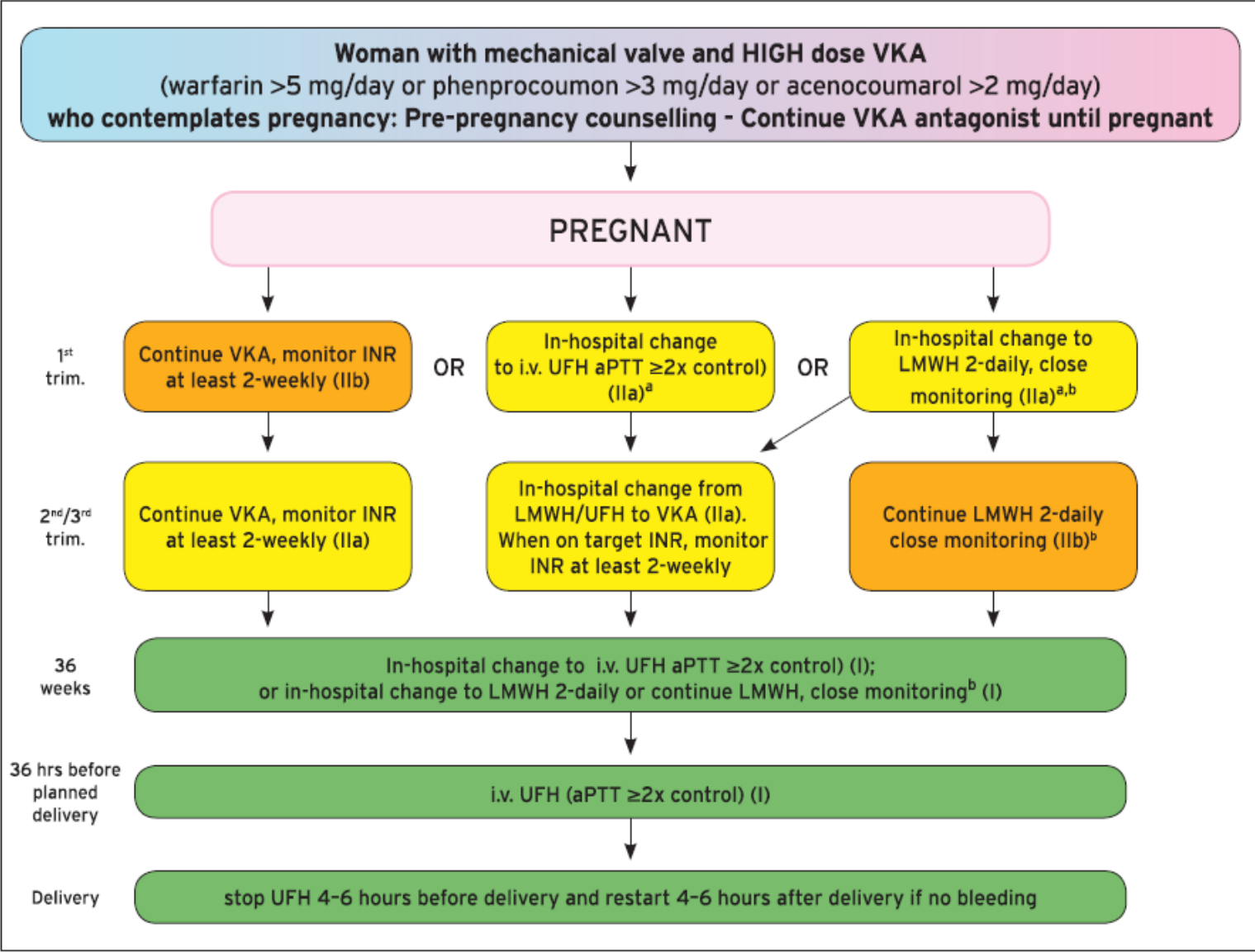
The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: the International Society of Gender Medicine (IGM), the German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), the European Society of Anaesthesiology (ESA), and the European Society of Gynecology (ESG)

Van nhân tạo

Khuyến cáo	Loại
Nếu chuyển dạ lúc đang uống VKA hoặc ngưng VKA < 2 tuần khuyến cáo mổ lấy thai	IC
Khi thai 36 tuần ngưng VKA, chuyển sang heparin không phân đoạn TTM (chỉnh liều aPTT ≥ 2 lần chứng) hoặc LMWH chỉnh liều theo khuyến cáo.	IC
Trong thai kỳ đang dùng LMWH hay heparin không phân đoạn cần đo mức anti-Xa hàng tuần hoặc theo dõi aPTT chỉnh liều trong vòng 36 giờ	IC
Bn uống VKA cần đo INR mỗi 1 hoặc 2 tuần	IC
Bn đang dùng LMWH, mức anti-Xa mục tiêu 4-6 giờ sau tiêm là 0.8 – 1.2 UI/mL (van ĐMC cơ học); hoặc 1.0 – 1.2 UI/mL (van cơ học 2 lá hay van tim bên phải)	IC
Chuyển LMWH sang heparin không phân đoạn TTM ít nhất 36 giờ trước thời điểm dự kiến sanh. Ngưng heparin 4-6 giờ trước sanh và dùng lại 4-6 giờ sau sanh nếu không có biến chứng chảy máu sau sanh.	IC
Những thay đổi phương thức dùng kháng đông trong thai kỳ phải thực hiện trong BV	IC
Chống chỉ định LMWH khi không đo được mức anti-Xa hàng tuần để điều chỉnh liều	IIIC

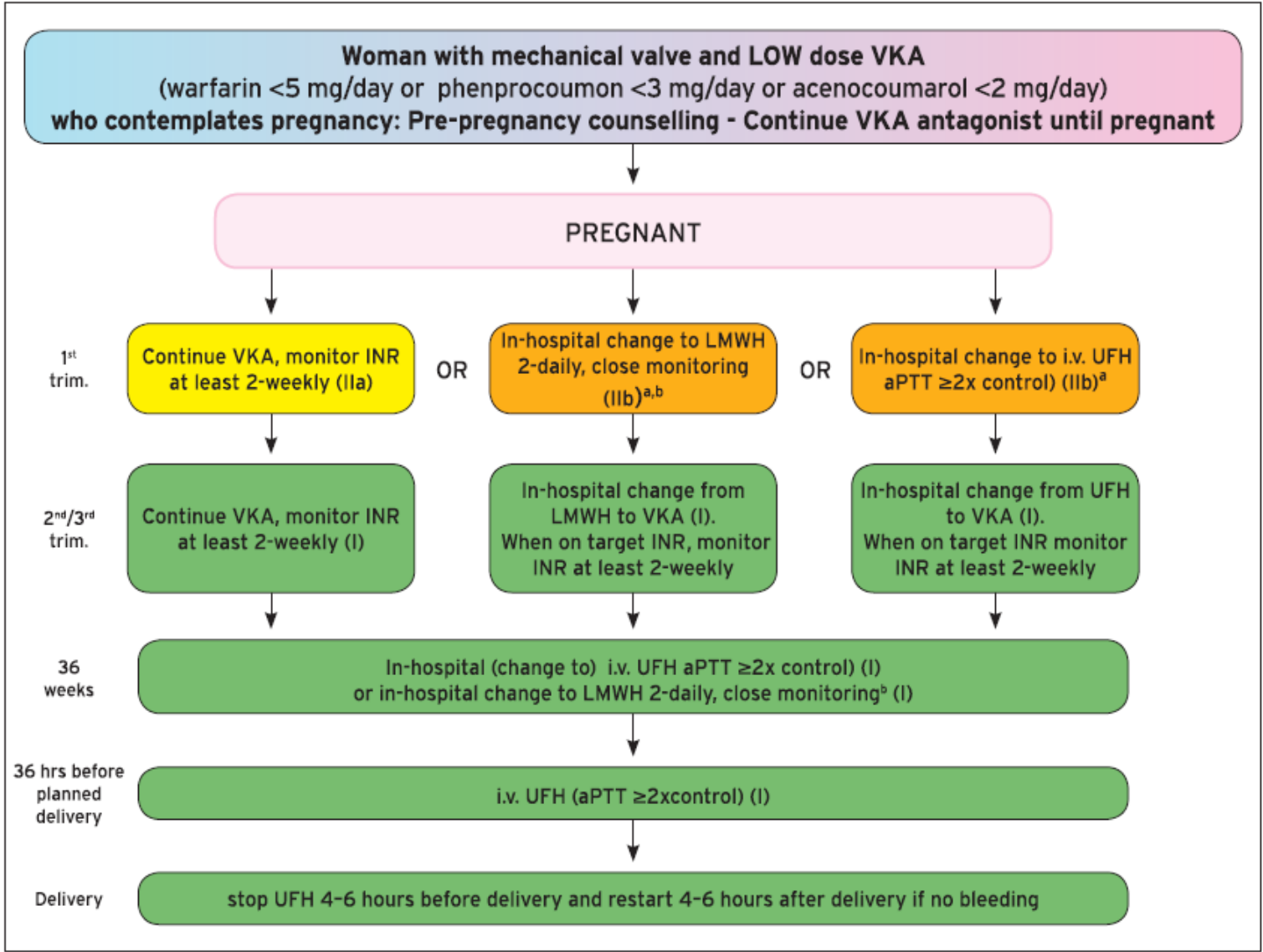
Kháng đông/Van nhân tạo



©ESC 2018

TL: Regitz-Zagrosek V, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J (2018) 00, 1–83.

Kháng đông/Van nhân tạo



TL: Regitz-Zagrosek V, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J (2018) 00, 1–83.

Mục tiêu điều trị/thai kỳ

- VKA: giữ **INR= 3.0** (2.5 – 3.5), thử mỗi tuần
- Thêm aspirin 75-100 mg/ngày (3 tháng giữa và cuối)
- UFH: giữ TCK ≥ 2.0 chứng
- LMWH: anti Xa 0.8 – 1.2 đơn vị/mL 4-6 giờ sau tiêm, thử mỗi tuần

Chọn cách sanh/đang dùng kháng đông

Chọn 1 trong 3 cách sanh:

- Chuyển dạ tự nhiên và sanh
- Chủ động gây ra cuộc chuyển dạ
- Mổ lấy thai chủ động: kiểm soát thời gian không dùng VKA ngắn nhất

Kháng đông/chuyển dạ

- Chuyển UFH hoặc LMWH 2 tuần trước sanh
- Ngưng UFH (TTM) 4-6 giờ trước sanh
- Ngưng UFH, LMWH (TDD) 24 giờ trước sanh
- BN chuyển dạ tự nhiên khi đang uống VKA:
 - Không nên sanh sanh ngã âm đạo do nguy cơ chảy máu nội sọ thai nhi
 - Không gây tê tủy sống

Biến chứng chảy máu/cuộc sanh

- Đang dùng UFH, nếu aPTT cao: **protamine sulfate**
- Nếu LMWH, chảy máu nghi do thuốc kháng đông, không phải do nguyên nhân sản khoa: dùng protamine trung hòa một phần tác dụng của thuốc

Thuốc kháng đông/sau sanh

- Khi hết chảy máu: dùng lại VKA trong vòng 12 đến 24 giờ (buổi tối hôm đó hoặc sáng hôm sau).
- Dùng lại warfarin liều cũ, thời gian để đạt INR > 2.0 trung bình sau 5.1 ± 1.1 ngày.
- Dùng heparin gói đầu + VKA đến khi INR đạt mục tiêu thì ngưng heparin.

Thuốc kháng đông/cho con bú

- UFH, LMWH: không qua sữa mẹ, không hoạt tính sinh học
- Acenocoumarol, warfarin: sử dụng an toàn
- Lưu ý: bổ sung vitamin K cho trẻ sơ sinh bú mẹ

Thuốc VKA ở trẻ em

- Liều khởi đầu: 0.1 mg/kg/ngày (*)
- Chỉnh liều để đạt mục tiêu: 1.5-3.0
- Lưu ý:
 - TTR thấp <50% (**)
 - Trẻ nhũ nhi: đo INR thường hơn
 - Đo mật độ xương (BMD) khi dùng VKA > 12 tháng, khi BMD < -2SD → khám CK nội tiết

(*): Buck ML et al. Ann pharmacother. 1996 Nov;30(11):1316-22

(**): Wong CS et al. ThrombRes. 2011 Oct;128(4):331-4

A retrospective, non-randomised multicentre cohort study (2006 -2011)

Table 2 Rate of complications per 100 treatment years with 95% CI in all patients and depending on MHV position

	All patients n=4687	Aortic valve n=3656	Mitral valve n=1031*
Bleedings	3.15 (2.88 to 3.44)	2.88 (2.60 to 3.19)	4.31 (3.60 to 5.11)
CNS	0.47 (0.37 to 0.59)	0.41 (0.31 to 0.53)	0.72 (0.46 to 1.08)
GI	1.05 (0.90 to 1.22)	0.96 (0.80 to 1.14)	1.43 (1.05 to 1.91)
Other	1.54 (1.36 to 1.74)	1.43 (1.23 to 1.65)	2.02 (1.55 to 2.58)
Thromboses	2.41 (2.17 to 2.66)	2.36 (2.10 to 2.64)	2.61 (2.07 to 3.25)
Venous	0.01 (0.003 to 0.3)	0.01 (0.004 to 0.4)	0
Arterial	1.40 (1.22 to 1.59)	1.34 (1.15 to 1.55)	1.65 (1.24 to 2.17)
AMI	0.95 (0.81 to 1.11)	0.96 (0.80 to 1.14)	0.90 (0.60 to 1.29)
Death	2.42 (2.2 to 2.65)	2.16 (1.93 to 2.41)	3.50 (2.92 to 4.17)

*Includes patients with both aortic and mitral prostheses.

AMI, acute myocardial infarction; CNS, central nervous system; GI, gastro-intestinal; MHV, mechanical heart valve.

Types of Bleeds

- No significant bleeding = Minor bleeding
 - Bruises
 - Reported, but does not require additional testing, referrals or visits
- Serious bleeding = Major bleeding
 - Black tarry stools, blood in urine, hematoma
 - Requiring treatment, medical evaluation or at least 2 units of blood
- Life-threatening bleeding
 - Intracranial hemorrhage, retroperitoneal bleed, leading to cardiac arrest, surgical/angiographic intervention, or irreversible sequelae

Definition of Bleed Severity

- **If ≥ 1 of the following factors \rightarrow major bleeding**
 - **Bleeding in a Critical site:** intracranial hemorrhage and other CNS bleeds, thoracic, intra-abdominal, retroperitoneal, intra-articular, and intramuscular bleeds (cause severe disability , require surgical procedures)
 - **Hemodynamic instability:** BP < 90 mmHg, \downarrow BP > 40 mmHg, orthostatic BP changes, mean arterial pressure < 65 mmHg (invasive BP), \downarrow organ perfusion (urine output < 0.5 mL/kg/h)
 - **Hemoglobin** drop ≥ 2 g/dL or administration of ≥ 2 U of packed RBCs

Xử trí chung

- Ngưng thuốc kháng đông.
- Kiểm soát chảy máu:
 - Đảo ngược tác dụng của AVK tùy theo mức độ chảy máu và mục tiêu INR cần duy trì.
 - Thủ thuật hoặc phẫu thuật cầm máu
- Truyền máu và chế phẩm máu ($Hb \geq 7g/dL$ ($\geq 8g/dL$ nếu ACS), $TC \geq 50. 10^9/L$, Fibrinogen $> 100 mg/dL$), ổn định huyết động, hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn nếu cần.
- TD xét nghiệm máu chảy, máu đông
- Theo dõi và đánh giá nguy cơ thuyên tắc HK, nguy cơ tiếp diễn XH

Quá liều VKA

Lâm sàng	Xử trí
- Chảy máu nghiêm trọng - INR > 20	Vitamin K1: 10 mg (TM), lặp lại 12 giờ nếu cần Truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc phức hợp yếu tố đông máu.
Không chảy máu	
- INR > 9.0	Vitamin K1 uống 3 – 5 mg, lặp lại nếu cần Theo dõi INR, khi INR về vùng điều trị, dùng lại warfarin giảm liều
- INR: 5.0 - 9.0	Bỏ 1-2 liều warfarin (hoặc vitamin K1 uống 1-2.5 mg) nếu nguy cơ chảy máu cao) Khi INR về vùng điều trị, dùng warfarin lại, giảm liều
- INR < 5.0	Bỏ 1 liều và dùng warfarin lại liều thấp

Kiểm soát chảy máu nặng

Nhanh chóng mất tác dụng của AVK

- **Vitamin K** 5-10 mg tiêm TM chậm trong 20-30ph và
- Truyền chế phẩm có các YT đông máu phụ thuộc Vit K (II, VII, IX, X)

Phức hợp Prothrombin đậm đặc (PCC) 25 – 50 UI/kg (tổng liều ≤ 5000 UI) hoặc

HT tươi đông lạnh (FFP) liều lượng 10-20 ml/kg

Lưu ý :

Vitamin K phải được pha loãng và TTM chậm để tránh phản ứng phản vệ
Không nên dùng liều cao > 10 mg → tránh hiện tượng đề kháng VitK về sau
Không sử dụng Vitamin K - TDD
PCC tốt hơn FFP trong việc mất tác dụng của AVK

Đặc tính của thuốc làm mất tác dụng AVK

Thuốc	Bắt đầu TD	Hiệu quả hoàn toàn	T1/2	Bất lợi
Vit K (uống)	24h		Nhiều ngày	Tác dụng chậm
Vit K (TM)	2-6h	12-24h	Nhiều ngày	Tác dụng chậm
HT tươi đông lạnh (FFP)	Ngay lập tức	6h - 24h	24-48h	Gây quá tải TH, phản ứng phản vệ
Phức hợp Prothrombin (3,4 F PCC)	Ngay lập tức	30 - 60ph	6-8h	Đắt tiền, +/- tăng nguy cơ HK

XH nội sọ ở BN mang van cơ học

- XH nội sọ ở BN sử dụng thuốc kháng đông :
Chiếm khoảng 0.5 - 1 % ,
Nguy cơ TV và di chứng > 50% trong vòng 24h đầu
do chèn ép của khối máu tụ.
- Khối máu tụ thường tăng nhanh kích thước trong 1-2h
tới 24h đầu và còn có thể kéo dài tới 72h sau biến cố.

Xử trí XH não giai đoạn cấp (1)

- Mục tiêu INR < 1.4 sớm nhất có thể
 - Vitamin K 10 mg truyền TM chậm (**Class I, C**)
 - PCC > FFP để đạt được INR mục tiêu (**Class IIb, B**)
- Kiểm tra INR sau 15 - 60 ph sau PCC / FFC
 - sau đó mỗi 6-8h trong vòng 24 - 48h đầu.
 - Nếu INR >1.4 sau PCC → sử dụng FFP
 - Nếu INR > 1.4 sau 24-48h → sử dụng lại Vit K

Xử trí XH não giai đoạn cấp (2)

- Kiểm soát và duy trì HA < 140 mmHg trong vòng 6h đầu sau biến cố XH (**IIa, B**)
- Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn, kiểm soát thân nhiệt, tình trạng đường huyết, chống phù não bằng Manitol
- Ngừa HK bằng biện pháp cơ học hoặc sử dụng Heparin TLPT thấp, Heparin chuẩn khi có bằng chứng ngưng XH từ 1- 4 ngày sau biến cố (**Class IIb, B**)

J Stroke 2017 Jan;19 (1): 28-30

AHA/ASA Guidelines 2015

European Stroke Organisation (ESO) guidelines 2014

XH tiêu hóa- Xử trí giai đoạn cấp

- Kiểm soát chảy máu

Mục tiêu INR < 2.5

PPI truyền tĩnh mạch liên tục trong 72h

Nội soi cầm máu

- Truyền máu giữ Hb >7 -9 g %, BN tim mạch có nguy cơ cao duy trì Hb \geq 10g %

Thời điểm nội soi dạ dày ruột

Nếu tình trạng huyết động không ổn, chảy máu nặng

→ Nội soi cấp cứu (trong vòng 12h đầu)

→ INR < 2.5 cho phép nội soi và thực hiện các thủ thuật cầm máu.

Nếu tình trạng huyết động ổn định với ĐT nội khoa

→ Nội soi trong vòng 12-24h.

Đánh giá nguy cơ tái XH (PL Forrest)

Phân độ	Mô tả	Nguy cơ
Ia	Máu phun thành tia	Máu từ động mạch, nguy cơ tái XH rất cao
Ib	Máu rỉ thành dòng	Máu từ tĩnh mạch, nguy cơ tái XH cao
IIa	Mạch máu nhìn thấy	Nguy cơ tái xuất huyết cao
IIb	Cục máu dính	Nguy cơ tái xuất huyết cao
IIc	Có cặn máu đen	Nguy cơ xuất huyết thấp
III	Đáy sạch	Không nguy cơ xuất huyết

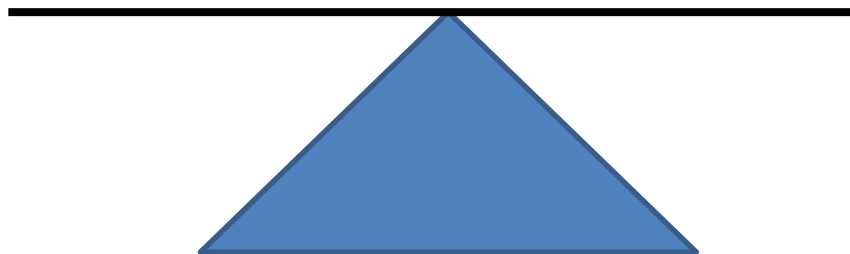
Phòng ngừa tái phát XH

- Tiếp tục sử dụng PPI uống
- ĐT viêm loét dạ dày do *H. pylori* khi có đủ bằng chứng
- ĐT nguyên nhân nội khoa khác
- Cân nhắc kết hợp kháng kết tập TC

Khi nào bắt đầu lại thuốc kháng đông?

Nguy cơ
Thuyên tắc HK

Nguy cơ
tái XH



Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage

A Systematic Review and Meta-Analysis

Santosh B. Murthy, MD, MPH; Ajay Gupta, MD; Alexander E. Merkler, MD;
Babak B. Navi, MD, MS; Pitchaiah Mandava, MD, PhD, MSEE; Costantino Iadecola, MD;
Kevin N. Sheth, MD; Daniel F. Hanley, MD; Wendy C. Ziai, MD, MPH; Hooman Kamel, MD

- 8 studies , 5036 patients, AVK
- Follow up : 12-42 months
- **Results** Reinitiation of anticoagulation was associated with a significantly lower risk of thromboembolic complications (pooled relative risk, 0.34; 95% confidence interval, 0.25–0.45; $Q=5.12$, P for heterogeneity=0.28).
- There was no evidence of increased risk of recurrent ICH after reinstatement of anticoagulation therapy, although there was significant heterogeneity among included studies (pooled relative risk, 1.01; 95% confidence interval, 0.58–1.77; $Q=24.68$, P for heterogeneity <0.001). No significant publication bias was detected in our analyses

Rates of Thromboembolic Complications and ICH Recurrence

Study	Anticoagulant Medications			No Anticoagulant Medications		
	Stroke+MI (%)	ICH Recurrence (%)	Total Population	Stroke+MI (%)	ICH Recurrence (%)	Total Population
De Vleeschouwer et al ¹⁷	0 (0)	1 (4.0)	25	3 (3.7)	7 (8.6)	81
Claassen et al ¹⁸	6 (26.1)	1 (4.3)	23	8 (32.0)	0 (0)	25
Majeed et al ²⁰	1 (2.2)	8 (17.8)	45	18 (20.7)	10 (11.5)	87
Yung et al ¹⁹	N/A	14 (15.4)	91	N/A	29 (15.0)	193
Gathier et al ¹²	2 (16.7)	1 (8.3)	12	2 (15.4)	0 (0)	13
Nielsen et al ¹⁶	35 (6.9)	36 (7.1)	509	108 (21.4)	72 (14.3)	505
Kuramatsu et al ¹¹	9 (5.2)	14 (8.1)	172	82 (14.9)	36 (6.6)	547
Ottosen et al ¹⁵	N/A	91 (8.9)	1022	N/A	113 (5.8)	1956
Total events	53 (6.7)*	166 (8.7)	1,899	221 (17.6)*	267 (7.8)	3407

ICH indicates intracranial hemorrhage; MI, myocardial infarction; and N/A, not available.

*Studies by Yung et al¹⁹ and Ottosen et al¹⁵ were excluded because stroke and MI were not reported.

Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage

A Systematic Review and Meta-Analysis

Santosh B. Murthy, MD, MPH; Ajay Gupta, MD; Alexander E. Merkler, MD;
Babak B. Navi, MD, MS; Pitchaiah Mandava, MD, PhD, MSEE; Costantino Iadecola, MD;
Kevin N. Sheth, MD; Daniel F. Hanley, MD; Wendy C. Ziai, MD, MPH; Hooman Kamel, MD

- 8 studies , 5036 patients, AVK
- Follow up : 12-42 months
- **Conclusions**—In observational studies, reinstitution of anticoagulation after ICH was associated with a **lower risk of thromboembolic complications and a similar risk of ICH recurrence.**
- Randomized clinical trials are needed to determine the true risk–benefit profile of anticoagulation resumption after ICH.

Khuyến cáo	Thời gian dùng lại AVK	Độ tin cậy - mức chứng cứ
AHA/ASA 2010	7-10 ngày	Class IIb - C
AHA/ASA 2015	Không chắc chắn, sớm nhất có thể	
ESO 2014	14 ngày	Qo E : very low Streng of Recommendation Non

- Không có khuyến cáo nào mạnh cho thời điểm tốt nhất dùng lại thuốc kháng đông AVK cho BN mang van cơ học do không có NC Randomized

Overall Outcomes Among Warfarin-Treated Patients With GIB

Outcome	Overall Cohort (n = 442)	Resumed Warfarin Therapy (n = 260)	Did Not Resume Warfarin Therapy (n = 182)	P Value ^b
Index GIB management				
Warfarin therapy stopped	400 (90.7)	219 (84.2)	182 (100)	<.001
Phytonadione administered	282 (63.8)	157 (60.4)	125 (68.7)	.07
Fresh-frozen plasma provided	211 (47.7)	106 (40.8)	105 (57.7)	<.001
Blood transfusion	252 (57.0)	119 (45.8)	133 (73.1)	<.001
Treated in ED only	107 (24.2)	83 (31.9)	24 (13.2)	<.001
Treated in ICU	135 (30.5)	55 (21.2)	80 (44.0)	<.001
Length of stay, median (IQR), d	3 (1-4)	2 (1-4)	3 (2-5)	<.001
Days to warfarin therapy resumption, median (IQR) ^{c,d}	4 (2-9)	4 (2-9)	NA	NA
Low-molecular-weight heparin use	44 (10.0)	39 (15.0)	5 (2.8)	<.001
Primary outcomes ^e				
Thrombosis	11 (2.5)	1 (0.4)	10 (5.5)	<.001
Recurrent GIB	36 (8.4)	26 (10.0)	10 (5.5)	.09
Deceased	52 (11.8)	15 (5.8)	37 (20.3)	<.001

Restarting Anticoagulation and Outcomes After Major Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation

Waqas Qureshi, MD^{a,*}, Chetan Mittal, MD^b, Iani Patsias, MD^b, Kiran Garikapati, MD^b,
Aishwarya Kuchipudi, MD^b, Gagandeep Cheema, MD^b, Mohammad Elbatta, MD^b, Zaid Alirhayim, MD^b,
and Fatima Khalid, MD^c

Data regarding the outcomes of restarting anticoagulation in patients who develop gastrointestinal bleeding (GIB) while anticoagulated are sparse. We hypothesized that restarting anticoagulation in these patients is associated with better outcomes. This is a **retrospective cohort study** that enrolled subjects who developed GIB while on anticoagulation from 2005 to 2010. Atrial fibrillation was defined by history and electrocardiography on presentation. GIB was defined as a decrease in hemoglobin by 2 g, visible bleeding, or positive endoscopic evaluation. Time-to-event adjusted analyses were performed to find an association of restarting warfarin and recurrent GIB, arterial thromboembolism, and mortality. Stratified analysis by duration of interruption of warfarin was also performed. Overall, **1,329 patients** (mean age 76 years, women 45%) developed **major GIB**. **Warfarin was restarted in 653 cases (49.1%)**. Restarting warfarin was associated with **decreased thromboembolism** (hazard ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.54 to 0.93, $p = 0.01$) and **reduced mortality** (HR 0.67, 95% CI 0.56 to 0.81, $p < 0.0001$) **but not recurrent GIB** (HR 1.18, 95% CI 0.94 to 1.10, $p = 0.47$). When the outcomes were stratified by duration of warfarin interruption, **restarting warfarin after 7 days was not associated with increased risk of GIB but was associated with decreased risk of mortality and thromboembolism compared with resuming after 30 days of interruption**. Decision to restart warfarin after an episode of major GIB is associated with improved survival and decreased thromboembolism without increased risk of GIB after 7 days of interruption. © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2014;113:662–668)

Sử dụng lại thuốc AVK ở bệnh nhân XHTH

- ESGE 2015 : Có thể sử dụng AVK trong vòng 7 ngày sau khi kiểm soát chảy máu ở những BN có nguy cơ cao, tuy nhiên thời điểm an toàn là 7-14 ngày sau biến cố XH (*Strong Recommendation, Moderate quality evidence*).
- ASGE 2016 : Cùng ngày nội soi nếu không có bằng chứng chảy máu tiến triển (*Low quality*)
- Tiếp tục sử dụng PPI , kiểm soát các YTNC khác của XHTH

Các thuốc ảnh hưởng đến VKA

Tăng INR	Giảm INR
NSAIDs (aspirin, paracetamol, ticlopidine) Corticoides (Prednisone, Medrol) Kháng sinh: Bactrim, Erythromycin, Augmentin, Metronidazole, Fluconazole) Amiodarone Omeprazole, Cimetidine Allopurinol Thyroxin	Barbiturates Haloperidol Rifampicin Sucrafate Thuốc kháng acid dạ dày (Maalox, Antacil) Kháng histamin (Cezil, Telfast) Thuốc ngừa thai

VKA: thuốc kháng vitamin K

Những yếu tố nguy cơ tăng chảy máu

- Người cao tuổi
- Nhiều bệnh đi kèm, uống nhiều thuốc
- Nhẹ cân
- Bệnh thận mạn
- Nghiện rượu
- Bệnh gan
- Không tuân thủ điều trị

TABLE 1 Estimated Major Bleeding Rates for Patients on Warfarin by Creatinine Clearance

Kidney Function	Major Bleeding (Events per 100 Patient-Years)
CrCl \geq 60 ml/min	6.2 (4.1-8.9)
CrCl 30-59 ml/min	8.3 (5.1-12.8)
CrCl <30 ml/min	30.5 (17.0-50.3)
Dialysis	54-100

Data from Limdi et al. (17) and Elliott et al. (64).

CrCl = creatinine clearance.

Bao lâu nên đo INR một lần?

- BN mới nên đo INR mỗi 1 – 2 ngày trong 2 tuần đầu
- Khi ổn định nên đo 4 tuần/lần, lý tưởng mỗi 2 tuần.
- Khi đổi chế độ ăn, đổi thuốc, hay có bệnh đi kèm.



Liều warfarin khởi đầu

Day	INR	DAILY DOSE
1-3	–	5mg*
3 or 4	1.0-1.3	7.5mg
	1.4-1.5	5mg
	1.6-1.8	5/2.5 mg alternating
	>1.9	2.5mg
	≥2.0	Hold x 1 day, then 2.5mg†

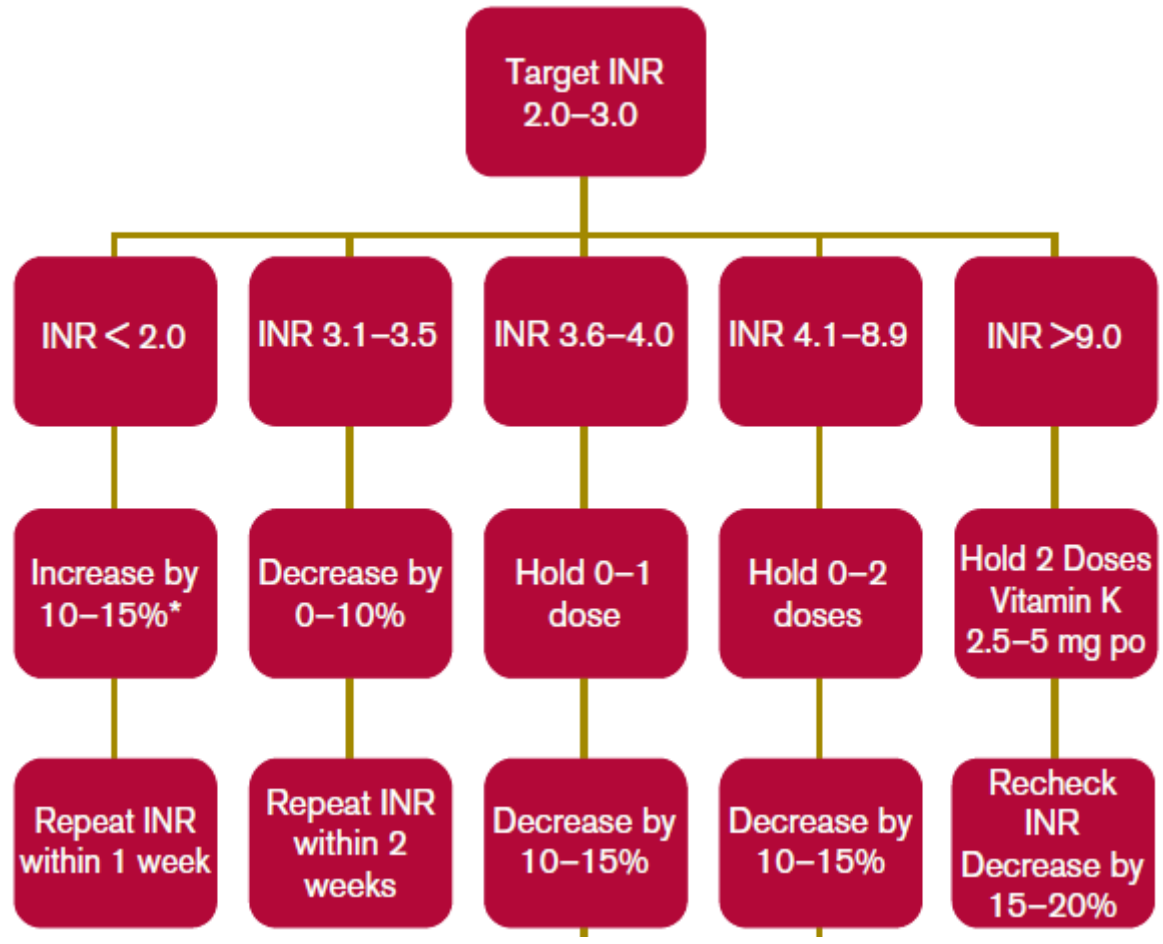
Day	INR	DAILY DOSE
7 & 10	≤ 1.5	Increase by 15% of ADD
	1.6-1.9	Increase by 10% of ADD
	2.0-3.0	No Change
	3.1-3.5	Decrease by 10% of ADD
	3.6-4.0	Decrease by 15% of ADD
	> 4.1	Hold 1 day, decrease by 15% (or more)†
	≥ 6.0	Consider Vitamin K†

Abbreviations: ADD = average daily dose

* 2.5 mg for frailty, liver disease, malnutrition, drugs that enhance warfarin activity, or Asian ethnicity; 5-7.5 mg for young healthy patients

† Check INR more frequently

Chỉnh liều warfarin



2011 Clinical practice Guide on Anticoagulant dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults.

Chuyển đổi giữa các thuốc VKA

There is very little evidence available to suggest a suitable transition protocol for all patients switching from one VKA to another.

Washout periods, bridging therapy and treatment overlaps must be made on a case by case basis by the clinician looking after the patient.

For patients at high risk should their INR fall subtherapeutic, use of LMWH may be considered as part of the conversion process.

- Không nên chuyển đổi
- Cần theo dõi sát trong gđ chuyển đổi thuốc

Hệ số chuyển đổi

Approximate dose conversions		
Warfarin	Acenocoumarol	Phenindione
0.5mg, 1mg 3mg, 5mg (scored ½) t ½: 40 hours	1mg (scored ½) t ½: 8-11 hours	10mg, 25mg 50mg t ½: 5-10 hours
Relative dose = 1	x 0.5	x 10
1mg	0.5mg	10mg
2mg	1.0mg	20mg
3mg	1.5mg	30mg
4mg	2.0mg	40mg
5mg	2.5mg	50mg
6mg	3.0mg	60mg
7mg	3.5mg	70mg
8mg	4.0mg	80mg
9mg	4.5mg	90mg
10mg	5.0mg	100mg

David K, et al. Oxford Hemophilia and Thrombosis center protocols for out-patient oral anticoagulation with VKAs. Oxford University Hospital (2011)

Transition factor

Warfarin = (1.85^(*) --> 2.0) x Sintrom

(*) Leeuwen Y.V, et al. Thrombosis Research, 2008-12-01, Vol 123 (2): 225-230

Hướng dẫn chỉnh liều thuốc

- Tính tổng liều thuốc uống trong tuần
- Tăng hoặc giảm **10-20%** theo tổng liều trong tuần khi INR = 1.0 – 5.0
- Nếu INR > 5.0: báo BS hoặc đến BV
- Thử lại INR 1-2 tuần sau chỉnh liều

Trường hợp ví dụ

- Coumadin 2 mg/ngày : T2, T3, T4, T6 và T7
- Coumadin 3 mg/ngày: T5 và chủ nhật

→ Tổng liều: 16 mg/tuần

Đo INR: 1.7 (INR mục tiêu: 2.0 – 3.0)

→ Tăng 10%: $16 \text{ mg} \times 10\% = 1.6 \text{ mg}$

→ Tổng liều mới: 17.5 mg/tuần

Đánh giá hiệu quả điều trị/VKA

- Đo INR → TTR (Time in Therapeutic Range)
- Tính TTR trong giai đoạn duy trì, ≥ 6 tháng
- Không tính TTR trong 6 tuần đầu điều trị

VKA: thuốc kháng vitamin K

Hiệu quả chống đông kém/VKA

Trong 6 tháng:

- 2 lần $\text{INR} > 5.0$ hoặc ≥ 1 lần $\text{INR} > 8.0$
- 2 lần $\text{INR} < 1.5$
- $\text{TTR} < 65\%$

Dao động INR tiên lượng tử vong

High variability of the INR is a strong independent predictor of reduced survival after valve replacement. Self-management of anticoagulation has been shown to reduce INR variability and clinical events, although appropriate training is required. Monitoring by an anticoagulant clinic should, however, be considered for patients with unstable INR or anticoagulant-related complications.

INR dao động nhiều là yếu tố tiên đoán giảm sống còn sau thay van tim

Cách theo dõi uống thuốc VKA

- PK thông thường (Usual care) → PKTT
- PK kháng đông (Anticoagulation Clinic) → PKKĐ
- Tại nhà: tự đo INR
 - ĐT cho BS chỉnh thuốc (Patient Self Testing)
 - Bn tự điều chỉnh (Patient Self Management)

Chăm sóc và hướng dẫn BN

- Đo INR mỗi lần tái khám hoặc khi có chảy máu
- Chế độ ăn ổn định, không cử tuyệt đối rau xanh
- Hỏi ý kiến Bs điều trị khi uống thêm thuốc
- Không nên dùng thực phẩm chức năng
- Tư vấn Bs trước khi mang thai
- Phòng tránh té ngã
- Tránh chơi môn thể thao sang chấn mạnh
- Mang theo thẻ uống thuốc kháng đông bên mình

Kết luận

- Thuốc kháng vitamin K là thuốc kháng đông uống duy nhất sử dụng trong van tim cơ học
- Điều trị: đạt INR mục tiêu (theo loại van và YTNC)
- Đo INR định kỳ, chỉnh liều VKA, duy trì TTR > 65%
- Cách dùng kháng đông bắc cầu khi PT, mang thai
- Xử trí biến chứng thường gặp (XH não, XH tiêu hoá)
- Hướng dẫn BN cách tự theo dõi và chăm sóc