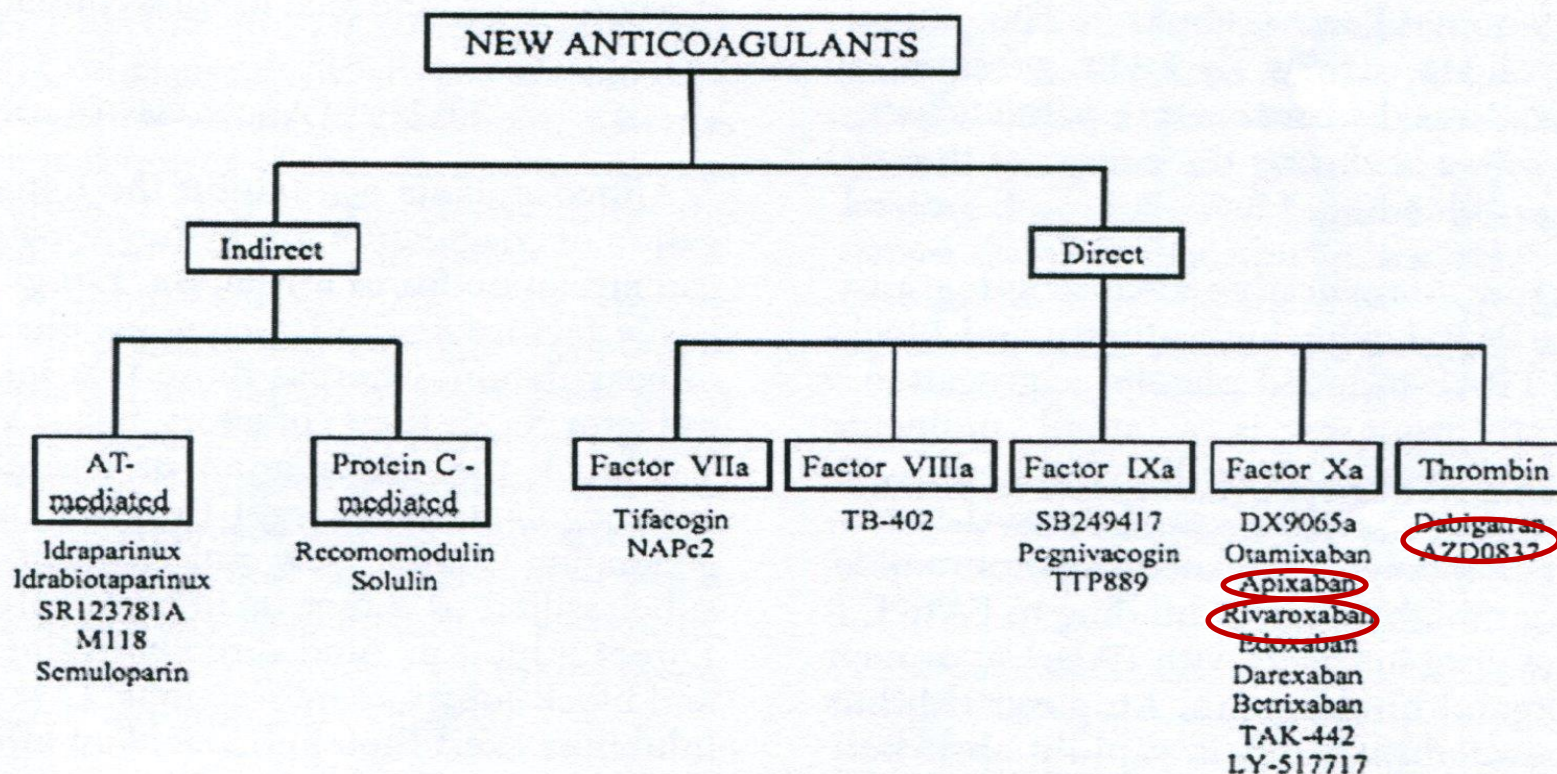




**ĐIỀU TRỊ THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI
TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG:
CẬP NHẬT CÁC KHUYẾN CÁO MỚI**

PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Đại học Y khoa Tân Tạo
Bệnh viện Tim Tâm Đức
Viện Tim Tp.HCM

Các thuốc chống đông mới



AT: antithrombin

Dabigatran: ức chế trực tiếp Thrombin

TL: Weitz JI et al. New Antithrombotic Drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. Chest 2012; 141: ed 120s- e151s.

Fondaparinux (ARIXTRA®): thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa dạng tiêm mạch

Chỉ định của thuốc kháng đông

- ❖ Phòng ngừa và điều trị huyết khối trên bệnh nhân rung nhĩ
- ❖ Phòng ngừa và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu
- ❖ Phòng ngừa và điều trị thuyên tắc phổi
- ❖ Đột quy: phòng ngừa và điều trị
- ❖ Van cơ học: chỉ dùng thuốc kháng vitamin K và heparin

Các thuốc kháng đông mới đã được chấp nhận (FDA, EU)

- ❖ Dabigatran (N/c RELY)*
- ❖ Apixaban (N/c ARISTOTLE)**
- ❖ Rivaroxaban (N/c ROCKET AF)***

*Connolly S et al. NEJM 2009; 361: 1139-1151

** Fox et al. Eur Heart J 2001; 32: 2387-2394

*** Hohnloser S et al. Eur Heart J 2012; 33: 2821-2831

Nguy cơ đột quy/RN dựa theo chỉ số CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc criteria	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc total score	Rate of stroke/other TE (%/yr) (95% CI)*
Congestive heart failure/ left ventricular dysfunction	1	0	0 (0–0)
Hypertension	1	1	0.6 (0.0–3.4)
Age ≥75 yrs	2	2	1.6 (0.3–4.7)
Diabetes mellitus	1	3	3.9 (1.7–7.6)
Stroke/transient ischaemic attack/TE	2	4	1.9 (0.5–4.9)
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	1	5	3.2 (0.7–9.0)
Age 65–74 yrs	1	6	3.6 (0.4–12.3)
Sex category (i.e. female gender)	1	7	8.0 (1.0–26.0)
		8	11.1 (0.3–48.3)
		9	100 (2.5–100)

*Theoretical rates without therapy corrected for the percentage of patients receiving Aspirin within each group, assuming 22% reduction in risk with Aspirin
Adapted from Lip G et al. Chest 2010;137:263–72

Thang điểm đánh giá nguy cơ chảy máu HAS- BLED

Chữ	Đặc điểm lâm sàng	Điểm số
H	Hypertension (Huyết áp cao)	1
A	Abnormal renal and liver function (Bất thường chức năng gan và thận, mỗi cái 1 điểm)	1 hoặc 2
S	Stroke (Đột quy)	1
B	Bleeding (Chảy máu)	1
L	Labile INR (Dao động INR)	1
E	Elderly (Cao tuổi, tuổi > 65)	1
D	Thuốc/rượu (Mỗi cái 1 điểm)	1 hoặc 2
		Tối đa 9 điểm

- ❖ HAS- BLED ≥ 3 : nguy cơ chảy máu cao
- ❖ Huyết áp cao: khi huyết áp tâm thu > 160 mmHg
- ❖ Bất thường chức năng thận: khi bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo định kỳ, ghép thận, hoặc creatinine máu $\geq 200 \mu\text{mol/L}$
- ❖ Bất thường chức năng gan: khi có bệnh gan mạn (vd: xơ gan), hoặc có bằng chứng sinh hoá của xáo trộn chức năng gan nặng (vd: bilirubin > 2 lần giới hạn trên bình thường, hoặc AST/ALT/Phosphatase kiềm > 3 lần giới hạn trên bình thường)
- ❖ Chảy máu: khi bệnh nhân có tiền sử chảy máu, và/ hoặc có yếu tố thúc đẩy chảy máu (vd: chảy máu nội tạng, thiếu máu...)
- ❖ INR dao động: khi INR cao hoặc không ổn định, hoặc thời gian trong khoảng điều trị thấp (TTR, Time in Therapeutic Range, thời gian INR đạt trong ngưỡng điều trị < 60%)
- ❖ Thuốc/Rượu: các thuốc điều trị đi kèm như thuốc chống kết tập tiểu cầu, kháng viêm non-steroides, hoặc nghiện rượu,...

Phòng ngừa và điều trị huyết khối trên bệnh nhân rung nhĩ

Khuyến cáo về sử dụng kháng đông mới (1)

Recommendation	Class	Level
<p>When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend/undertake INR monitoring, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none">• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or• an oral Factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban*) <p>... is recommended</p>	I	B
<p>When an OAC is recommended, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none">• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or• an oral Factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban*) <p>... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with nonvalvular AF, based on their net clinical benefit</p>	IIa	A

*Pending approval; BID = twice daily; INR = international normalized ratio; NOAC = novel oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist

Khuyến cáo về sử dụng kháng đông mới (2)

Recommendation	Class	Level
<p>When dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg BID should be considered for most patients in preference to 110 mg BID, with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none">• elderly patients, age ≥80 years• concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil)• high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3)• moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min)	IIa	B
<p>Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg OD should be considered for most patients in preference to 15 mg OD, with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>high bleeding risk</u> (HAS-BLED ≥ 3)• <u>moderate renal impairment</u> (CrCl 30–49 mL/min)	IIa	C

BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; OD = once daily

Sử dụng kháng đông mới/ trường hợp đặc biệt (1)

AIS
(Đột quy
TMCB)

- Đang sử dụng dabigatran, thử aPTT thấy dài, không dùng tiêu sợi huyết
- Đột quy TMCB khi đang dùng rivaroxaban hay apixaban, cân nhắc chuyển qua dabigatran 150 mg x 2/ng

Ablation
(Cắt đốt)

- Hiện nay chưa có chứng cứ về lợi ích khi cắt đốt bằng catheter mà không ngưng kháng đông mới
- Dữ kiện một số cases, ngưng dabigatran khi cắt đốt sẽ tăng biến cố huyết khối thuyên tắc

AIS = acute ischaemic stroke; aPTT = activated partial thromboplastin time; BID = twice daily;

ESC = European Society of Cardiology; NOAC = novel oral anticoagulant

Camm AJ et al. Eur Heart J 2012;33:2719–47

Disclaimer: Dabigatran etexilate, rivaroxaban, and apixaban are approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. Please check local prescribing information for further details

Sử dụng kháng đông mới/ trường hợp đặc biệt (2)

Cardioversion (Chuyển nhịp)

- Available data suggest cardioversion can be **safely** performed on **dabigatran**
- OAC should be continued long-term (VKA or **dabigatran**)
- No published data for rivaroxaban or apixaban

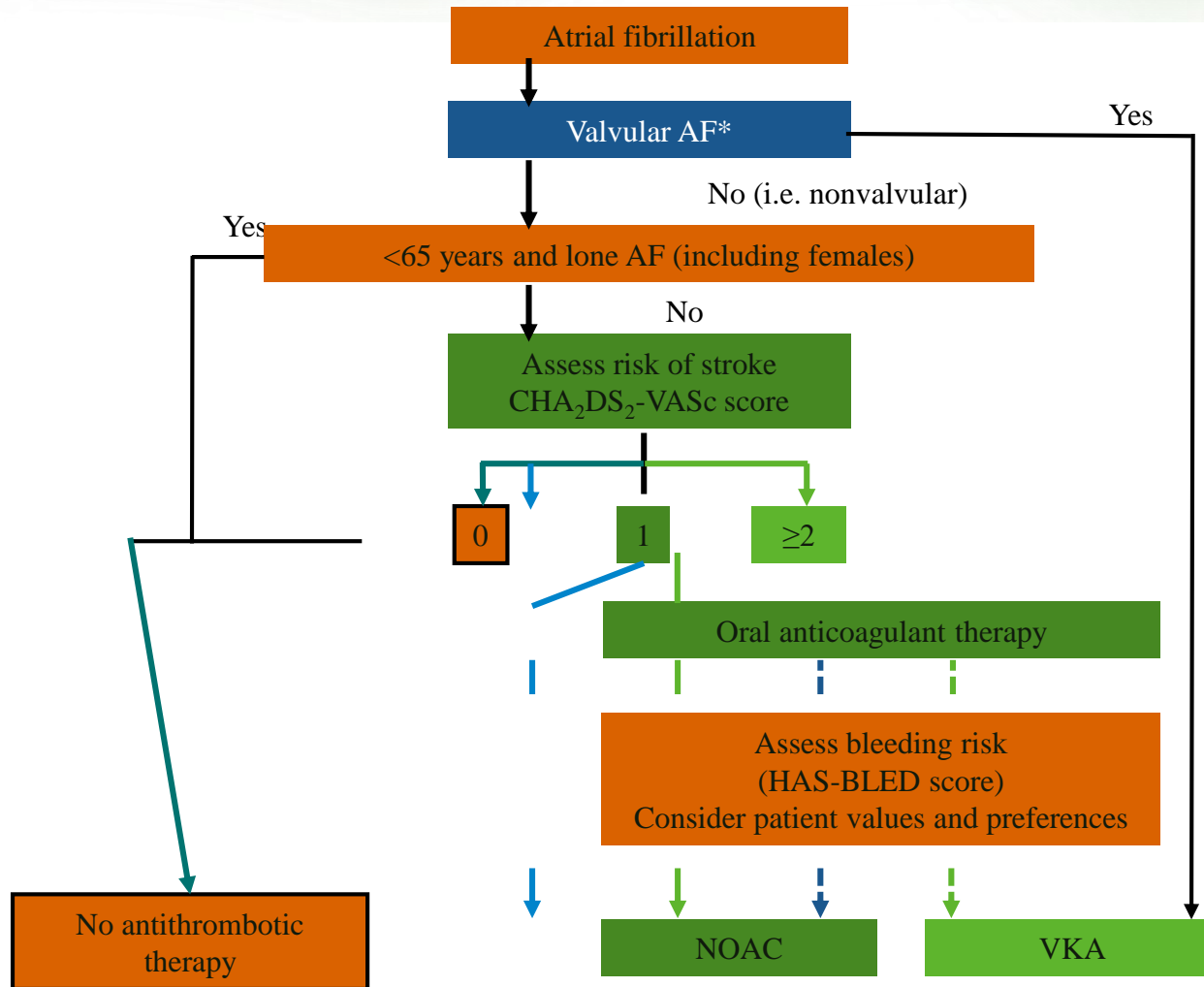
ACS = acute coronary syndrome; BID = twice daily; CV = cardiovascular; ESC = European Society of Cardiology; NOAC = novel oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; OD = once daily; VKA = vitamin K antagonist

Camm AJ et al. Eur Heart J 2012;33:2719–47

Disclaimer: Dabigatran etexilate, rivaroxaban, and apixaban are approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries.

Please check local prescribing information for further details

Lựa chọn kháng đông



Antiplatelet therapy with ASA plus clopidogrel or – less effectively – ASA only, should be considered in patients who refuse any OAC or cannot tolerate anticoagulation for reasons unrelated to bleeding. If there are contraindications to OAC or antiplatelet therapy, left atrial appendage occlusion, closure or excision may be considered

Colour CHA₂DS₂-VASc: green = 0, blue = 1, red ≥2; line: solid = best option; dashed = alternative option

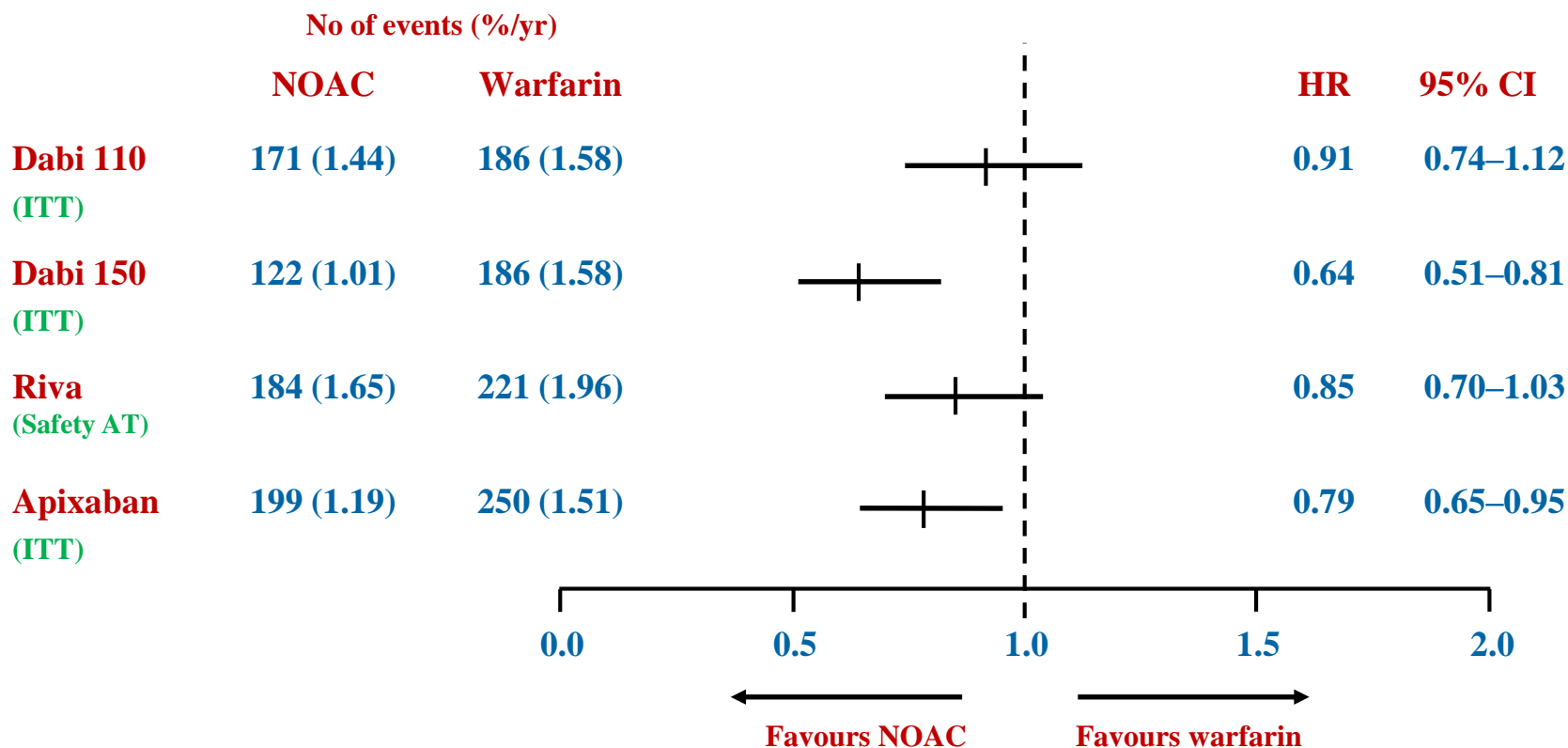
*Includes rheumatic valvular disease and prosthetic valves; ASA = acetylsalicylic acid; NOAC = novel oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist

Các hạn chế của kháng vit K so với dabigatran

	VKAs	Dabigatran
Onset of action	Slow (36 to 72 hours)	Rapid (2 hours)
Offset of action	Long (24 to 192 hours depending on type used)	Short, half-life dependent (12–14 hours)
Dosing	Individualised	Fixed dose
Dose adjustment	Frequent	Rare
Monitoring	Required; patient adherence and convenience can be problematic	Only in special situations
Food and alcohol	Interaction	No interaction
Drug interactions	Frequent	Few

TL: Huisman MV et al. Thrombo Haemost 2012; 107: 838-847

Hiệu quả phòng ngừa đột quỵ của NOAC so với Warfarin



Not head-to-head comparison – for illustrative purposes only – adapted from references 1–4

AT = as treated; Dabi 110/150 = dabigatran 110 mg/150 mg twice daily; HR = hazard ratio; ITT = intention-to-treat; NOAC = new oral anticoagulant; riva = rivaroxaban

NOAC: kháng đông mới

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51;
2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6;
3. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91;
4. Granger C et al. N Engl J Med 2011;365:981–92

Kết luận về kháng đông mới /rung nhĩ

- ❖ Mục tiêu chính của sử dụng kháng đông trên bệnh nhân RNN là phòng ngừa đột quỵ TMCB
- ❖ Dabigatran 150 mg x 2/ng có ưu thế hơn warfarin trong phòng ngừa đột quỵ TMCB

Xử trí biến cố chảy máu nặng trên bệnh nhân sử dụng dabigatran hoặc warfarin

Management and outcomes of major bleeding on dabigatran or warfarin

Ammar Majeed,¹ Hun-Gyu Hwang,² Martina Brueckmann,³ Stuart Connolly,⁴ John Eikelboom,⁴ Michael Ezekowitz,⁵ Lars Wallentin,⁶ Salim Yusuf⁴, and Sam Schulman⁴

¹Hematology Center, Karolinska University Hospital and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden;

²Soon Chun Hyang University Hospital, Gumi, South Korea; ³Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

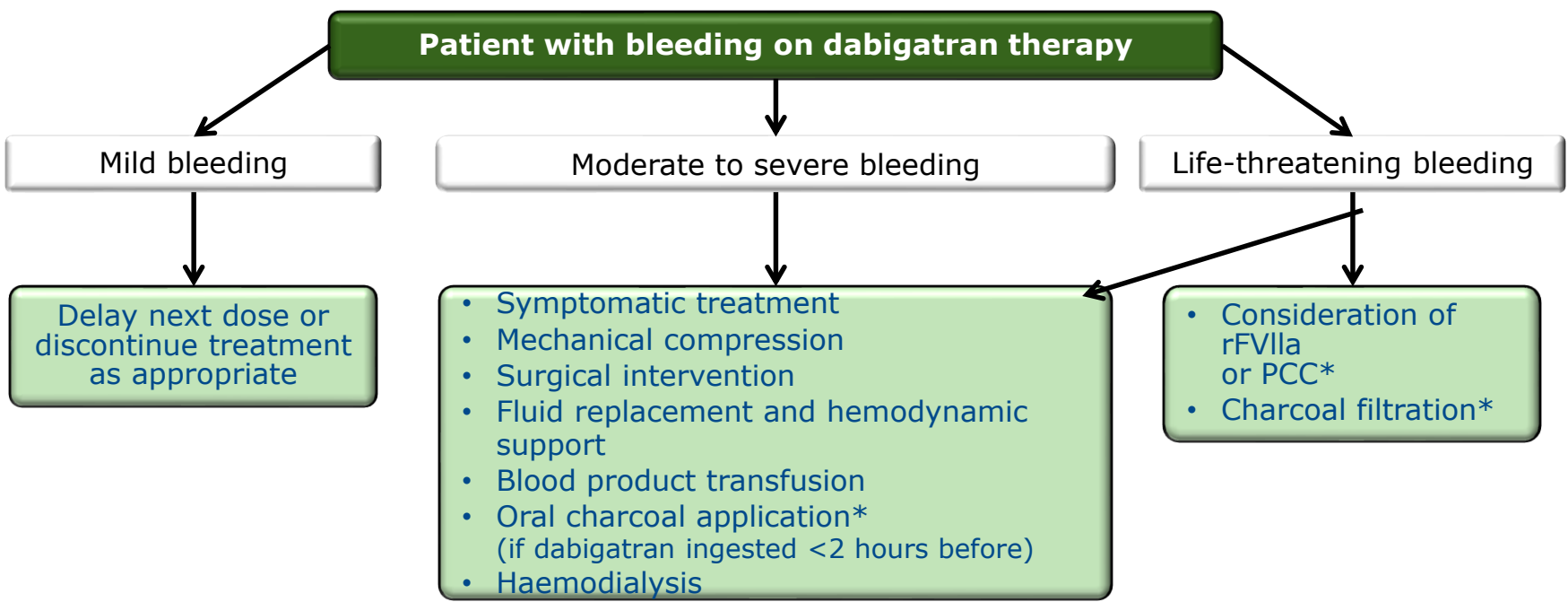
& Co. KG, Ingelheim, Germany; ⁴Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ⁵Jefferson Medical College, Wynnewood, PA; ⁶Uppsala Clinical Research Center, Uppsala, Sweden

Disclaimer: Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries.

Please check local prescribing information for further details

Xử trí chảy máu trên bệnh nhân đang sử dụng dabigatran: vai trò của yếu tố đông máu đậm đặc (CFCs)

❖ There is some experimental evidence to support the role of CFCs in reversing the anticoagulant effect of dabigatran (e.g. in cases of overdose or major bleeding)*



Disclaimer: Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. Please check local prescribing information for further details

*Recommendation based only on limited non-clinical data; there is almost no experience in volunteers or patients
CFC = coagulation factor concentrate; PCC = prothrombin complex concentrate; rFVIIa = recombinant activated Factor VIIa; Eerenberg ES et al. Circulation 2011;124:1573-9; van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010;103:1116-27; PRADAXA emergency guide; available at http://global.pradaxa.com/content/dam/internet/cbs/pradaxa.com_EN/documents/emergency-guide-24jan2012.v14.PDF; accessed December 2012

Kết luận về xử trí biến cố chảy máu nặng trên b/n dabigatran hoặc warfarin 2014

- ❖ Mặc dù không thuốc đối kháng (antidote), phương tiện xử trí xuất huyết do dabigatran không nhiều
- ❖ Dabigatran an toàn hơn warfarin về b/c xuất huyết
- ❖ Đang chờ nghiên cứu về antidote cho dabigatran

Clinical implications:

- Dabigatran's safety profile is more favourable than that of warfarin, even in the presence of effective reversal agents for warfarin
- The management of severe bleeding on dabigatran can be further improved by access to a specific antidote, which is in development

Disclaimer: Dabigatran etexilate is now approved for clinical use in stroke prevention in atrial fibrillation in certain countries. Please check local prescribing information for further details

Antidote của Dabigatran

- ❖ Tháng 10/2015: EMA, FDA chấp nhận lưu hành Idarucizumab (Praxbind) thuốc có khả năng trung hoà hiệu quả kháng đông của Dabigatran
- ❖ Chấp nhận dựa vào n/c Phase 3: 283 người tình nguyện và 123 b/n sử dụng dabigatran

TL: Andalo D. The Pharmacological Journal 10/2015 Vol 295- No 7882, online [Doi: 10.1211/PJ 2015. 20069572]



Europace (2013) **15**, 625–651
doi:10.1093/europace/eut083

EHRA PRACTICAL GUIDE

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}**

¹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; ³Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; ⁴Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; ⁵Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁶Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; ⁷University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and ⁸Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013

Tình huống 1: Hội chứng ĐMVC mới xảy ra/ RN mạn không do van tim (1)

1. Tạm thời ngưng kháng đông mới
2. Cho ngay 2 kết tập tiểu cầu, trừ phi bệnh nhân yếu, nguy cơ chảy máu cao (1 KKTTC)
3. Liều thấp aspirin (150-300 mg liều nạp; sau đó 75-100mg) kết hợp với ticagrelor > prasugrel > clopidogrel
4. Khi không còn tác dụng của kháng đông mới, thêm kháng đông tiêm (Fondaparinux > heparin)

TL: Heidbuchel H et al. EHRA Practical Guideline on the use of NOACs in non-valvular AF. Europace (2013) 15,625-651

Tình huống 1: Hội chứng ĐMVC mới xảy ra/ RN mạn không do van tim (2)

5. NMCT/STCL: can thiệp ĐMV tiên phát hơn là tiêu sợi huyết (TSH)

- Nếu chỉ có TSH: tránh dùng heparin đến khi kháng đông mới hết tác dụng

6. NMCT/KSTCL:

- Nếu không khẩn cấp, trì hoãn chụp ĐMV tới khi kháng đông mới hết tác dụng
- Kháng đông tiêm tuỷ bệnh viện (Heparin không phân đoạn hoặc bivalirudin: ưu tiên)

TL: Heidbuchel H et al. EHRA Practical Guideline on the use of NOACs in non-valvular AF. Europace (2013) 15,625-651

Tình huống 1: Hội chứng ĐMVC mới xảy ra/ RN không do van tim (3)

7. Trường hợp can thiệp ĐMV:

- Ưu tiên đường động mạch tay quay
- Ưu tiên stent trần (giảm thời gian sử dụng 3 thuốc)
- Thêm kháng đông tiêm, bất kể thời điểm liều cuối kháng đông mới
- Tránh sử dụng thuốc ức chế thụ thể IIb/IIIa

TL: Heidbuchel H et al. EHRA Practical Guideline on the use of NOACs in non-valvular AF. Europace (2013) 15,625-651

Tình huống 1: Hội chứng ĐMVC mới xảy ra/ RN không do van tim (4)

8. Trường hợp cần tái lưu thông nhiều chỗ ĐMV, ưu tiên phẫu thuật BCĐMV
9. Khi sử dụng lại KĐ mới, cân nhắc giảm liều
10. Chưa có nghiên cứu sử dụng chung prasugrel hoặc ticagrelor với KĐ cũ và KĐ mới

TL: Heidbuchel H et al. EHRA Practical Guideline on the use of NOACs in non-valvular AF. Europace (2013) 15,625-651



2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Marco Roffi* (Chairperson) (Switzerland), **Carlo Patrono*** (Co-Chairperson) (Italy), **Jean-Philippe Collet[†]** (France), **Christian Mueller[†]** (Switzerland), **Marco Valgimigli[†]** (The Netherlands), **Felicita Andreotti** (Italy), **Jeroen J. Bax** (The Netherlands), **Michael A. Borger** (Germany), **Carlos Brotons** (Spain), **Derek P. Chew** (Australia), **Baris Gencer** (Switzerland), **Gerd Hasenfuss** (Germany), **Keld Kjeldsen** (Denmark), **Patrizio Lancellotti** (Belgium), **Ulf Landmesser** (Germany), **Julinda Mehilli** (Germany), **Debabrata Mukherjee** (USA), **Robert F. Storey** (UK), and **Stephan Windecker** (Switzerland)

Khuyến cáo phối hợp thuốc chống kết tập tiểu cầu với thuốc kháng đông/ NMCTC-KSTCL cần kháng đông lâu dài (1)

1. Kháng đông kèm chống kết tập tiểu cầu (I, C):
 - RN kèm CHA2DS2-VASc score ≥ 2
 - Mới bị huyết khối tĩnh mạch thuyên tắc
 - Huyết khối thất trái
 - Van cơ học
2. Can thiệp sớm (trong vòng 24 giờ) ĐMV (PCI hoặc BCĐMV) bất kể thời điểm kháng đông/ b/n nguy cơ trung bình đến cao (IIa, C)
3. Không sử dụng 2 kết tập tiểu cầu kèm kháng đông trước chụp ĐMV (III, C)

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Khuyến cáo phối hợp thuốc chống kết tập tiểu cầu với thuốc kháng đông/ NMCTC-KSTCL cần kháng đông lâu dài (2)

1. Khi can thiệp ĐMV, thêm kháng đông tiêm mạch bất kể thời điểm KĐ mới và nếu INR < 2.5 nếu dùng kháng Vit K (I, C)
2. Không ngưng sử dụng KĐ mới hoặc kháng vit K trong giai đoạn thủ thuật (IIa, C)

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Khuyến cáo phối hợp thuốc chống kết tập tiểu cầu với thuốc kháng đông/ NMCTC-KSTCL cần kháng đông lâu dài (3)

1. B/n Rung nhĩ kèm NMCTC- KSTCL, sau đặt stent: chỉ 2 kết tập tiểu cầu nếu CHA₂DS₂-VASc score bằng 1 (nam) và 2 (nữ) – không thêm kháng đông (IIa, C)
2. Nguy cơ chảy máu thấp (HAS- BLED \leq 2):
 - Aspirin + Clopidogrel + kháng đông: 6 tháng
 - Sau đó: Aspirin + kháng đông: tới tháng 12 (IIa, C)

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Khuyến cáo phối hợp thuốc chống kết tập tiểu cầu với thuốc kháng đông/ NMCTC-KSTCL cần kháng đông lâu dài (4)

1. Has- BLED ≥ 3 : 3 thuốc KĐ + aspirin + clopidogrel 1 tháng. Sau đó KĐ kèm aspirin hoặc clopidogrel tới 12 tháng (IIa, C)
2. Không sử dụng ticagrelor hay prasugrel khi điều trị 3 thuốc (III, C)

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Khuyến cáo phối hợp thuốc chống kết tập tiểu cầu với thuốc kháng đông/ NMCTC-KSTCL cần kháng đông lâu dài (5)

1. Chụp ĐMV và can thiệp: đường động mạch tay quay > đường động mạch đùi (I, A)
2. Nên dùng stent phủ thuốc thế hệ mới (IIa, B)
3. Bệnh nhân điều trị nội (không can thiệp): 1 kháng kết tập TC + KĐ (IIa, C)

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Tình huống 2: Bệnh nhân HCTMVC kèm RN mới xuất hiện

1. Cần sử dụng KĐ/ tất cả bệnh nhân (I, A)
2. Bệnh nhân RN có tần số thất nhanh:
 - Sốc điện nếu có huyết động không ổn định (I, C)
 - Không khẩn cấp: chuyển nhịp bằng sốc điện hoặc amiodarone (I, C)
 - Chọn beta giúp giảm tần số thấp nếu huyết động ổn định (I, C)
 - Có thể tiêm digoxin (IIb, C) nếu chọn beta chưa đủ
 - Có thể sử dụng verapamil, diltiazem (IIb, C)
 - Không sử dụng Encainide, flecainide (III, B)

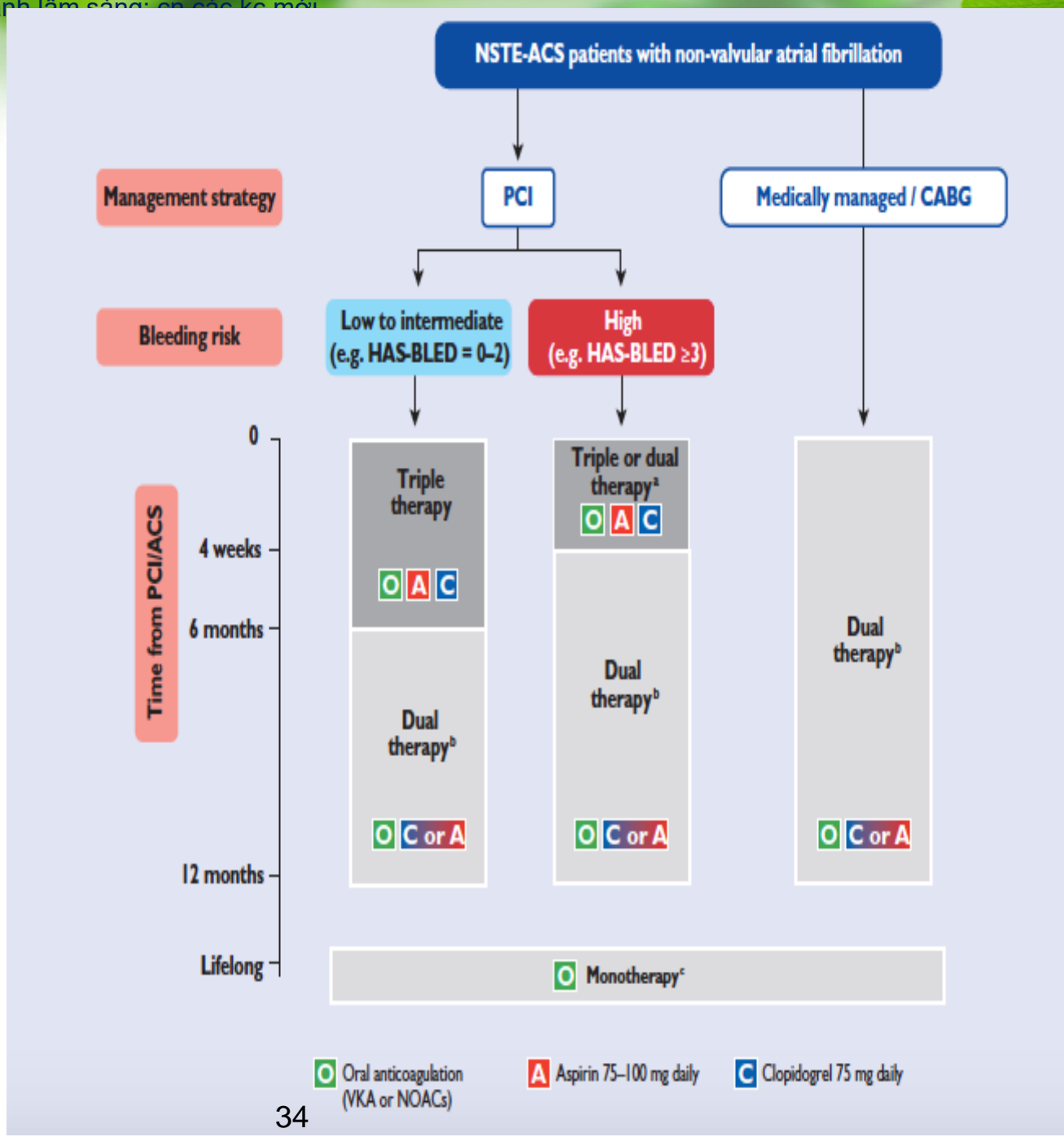
TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Liều lượng kháng đông

1. Thuốc kháng vit K: giữa INR 2-2.5
2. Kháng đông mới: liều thấp
(TD: dabigatran 110 mg x 2/mg; rivaroxaban 15mg/ng)

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. August 29, 2015

Antithrombotic strategy in NSTEMI-ACS with non-valvular AF



2015 ESC Guidelines for NSTEMI-ACS

Kết luận

- ❖ Kháng đông mới: một tiến bộ trong điều trị chống huyết khối
- ❖ Kháng đông mới: không chỉ định RN do van tim (van cơ học, bệnh van hậu thấp, van đã sửa bằng phẫu thuật)
- ❖ OAC + kết tập tiểu cầu: chỉ định phù hợp, dựa vào Has- BLED, CHA₂DS₂- VASc
- ❖ Đã có antidote/Dabigatran