



**Phòng ngừa đột quỵ ở người bệnh rung nhĩ
được can thiệp mạch vành qua da:
Đâu là lựa chọn tối ưu?**

PGS. TS. Hồ Huỳnh Quang Trí

Viện Tim TP. Hồ Chí Minh

Giảng viên thỉnh giảng Đại học Y Dược TP. HCM

PP-ELI-VNM-0514

Chú ý

Nội dung trình bày chỉ thể hiện quan điểm và kinh nghiệm của báo cáo viên và không nhất thiết thể hiện quan điểm hay khuyến nghị của Pfizer dưới bất kỳ hình thức nào.

Hình ảnh/nội dung trích dẫn trong bài báo cáo thuộc về báo cáo viên hoặc sử dụng bởi báo cáo viên.

Pfizer đã kiểm tra nội dung để đảm bảo thỏa một số tiêu chuẩn cụ thể nhưng không đảm bảo sự chính xác trong trích dẫn tài liệu, và bản quyền hình ảnh và nội dung trích dẫn. Pfizer, các công ty con hoặc công ty liên kết không chịu trách nhiệm dưới bất kỳ hình thức nào cho tính chính xác của nội dung bài báo cáo.

Can thiệp mạch vành qua da và hội chứng mạch vành cấp ở người bệnh rung nhĩ

- Tần suất rung nhĩ ở người nhập viện vì hội chứng mạch vành cấp: 2-23%.
- Bản thân rung nhĩ có liên quan với tăng nguy cơ bị hội chứng mạch vành cấp (có hoặc không có ST chênh lên).
- 10-15% bệnh nhân rung nhĩ được can thiệp mạch vành qua da (chương trình hoặc cấp cứu).
- Trong số những bệnh nhân nhập viện vì hội chứng mạch vành cấp, những người có rung nhĩ thường được điều trị chống huyết khối không phù hợp so với những người không rung nhĩ.

Hindricks G et al. Eur Heart J 2020, doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.

Thách thức khi phòng ngừa đột quỵ cho người bệnh rung nhĩ nhập viện vì ACS hoặc cần PCI



Thông tin cung cấp bởi báo cáo viên

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Các chứng cứ lâm sàng về lợi ích của NOAC ở bệnh nhân rung nhĩ được PCI hoặc bị ACS



Adapted from Gibson 2016¹, Cannon 2017², Lopes 2018³, Vranckx 2018⁴, NCT02886175⁵, Levine 2016⁶, Valgimigli 2018⁷, January 2019⁸ and Knuuti 2020⁹.

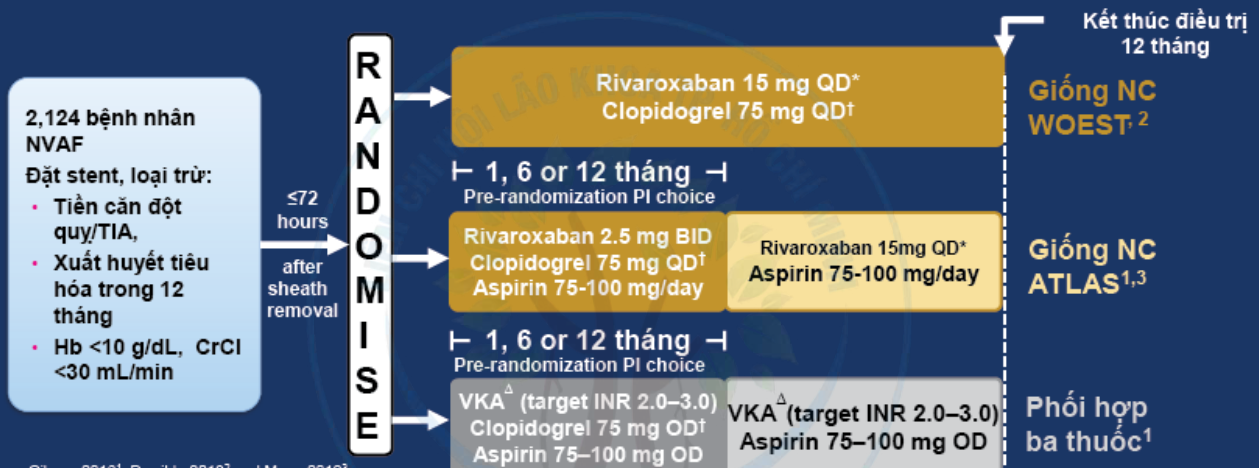
* ở bệnh nhân rung nhĩ và các tình trạng cần điều trị kháng kết tập tiểu cầu đơn hoặc đôi, cần đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ trước khi kết hợp với apixaban. Các thuốc có nguy cơ gây xuất huyết nặng thì không khuyến cáo dùng chung với apixaban, ví dụ: các thuốc chống thrombin, đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, thenopyridines (eg clopidogrel) dipyridamole, dextran và sulfipyrazone.* [apixaban SmPC LPD 19/10/2022 Vietnam MOH approved]

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association.

- Gibson CM, et al. N Engl J Med 2016;375:2423–34; 2. Cannon CP, et al. N Engl J Med 2017;377:1513–24; 3. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24; 4. Vranckx P, et al. Am Heart J 2018;196:105–12; 5. NCT02886175. Available at: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886175. Accessed Jun 2020; 6. Levine GN, et al. Circulation 2016;134:e123–e155; 7. Valgimigli M, et al. Eur Heart J 2018;39:213–260.; 8. January CT, et al. Circulation 2019;140:e125–e151; 9. Knuuti J, et al. Eur Heart J 2020;41:407–477.



Nghiên cứu PIONEER AF-PCI¹



Adapted from Gibson 2016¹, Dewilde 2013² and Mega 2012³.

Kết cục chính: Xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (gộp của xuất huyết nặng TIMI / xuất huyết nhẹ TIMI / xuất huyết cần chăm sóc y khoa)

Kết cục phụ về hiệu quả: Tái phát MACE (gộp tử vong tim mạch/ Nhồi máu cơ tim / đột quỵ)

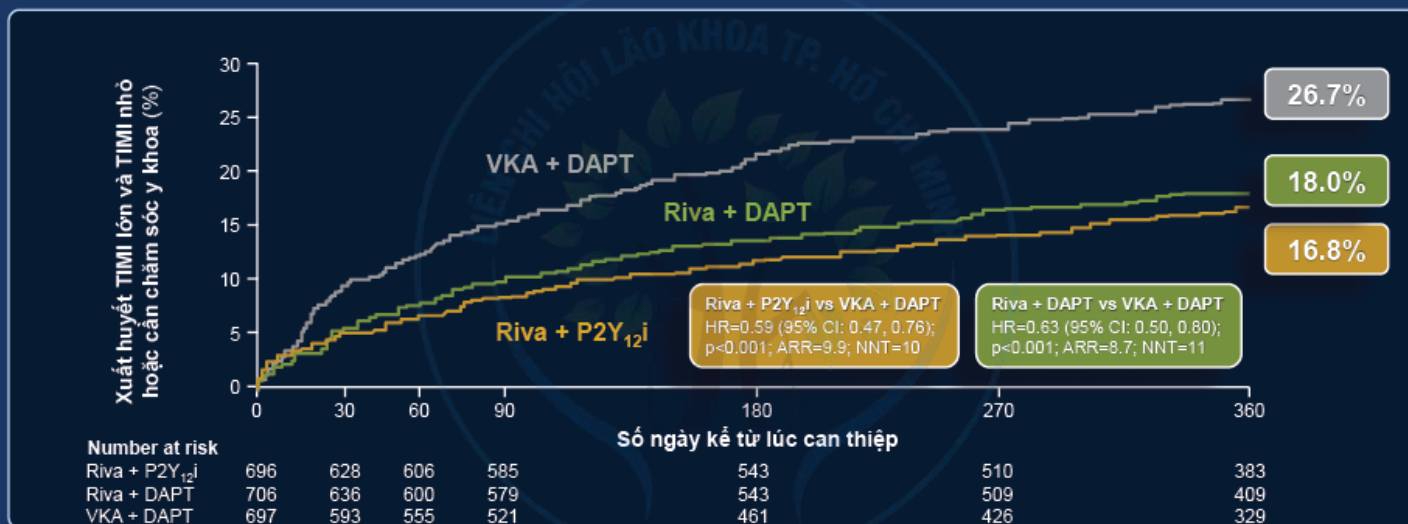
BID, twice daily; CV, cardiovascular; OD, once daily; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Rivaroxaban dosed at 10 mg OD in patients with CrCl of 30 to <50 mL/min; †Alternative P2Y₁₂ inhibitors: 10 mg OD prasugrel or 90 mg BID ticagrelor; ‡Low-dose aspirin (75–100 mg/d); ΔOpen-label VKA: \$A composite of death from CV causes, myocardial infarction, or stroke.

- Gibson CM, et al. N Engl J Med. 2016;375(25):2423–34; 2. Dewilde WJ, et al. Lancet. 2013;381:1107–15; 3. Mega JL, et al. N Engl J Med 2012;366:9–19.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



Kết quả PIONEER AF-PCI



Adapted from Gibson 2016

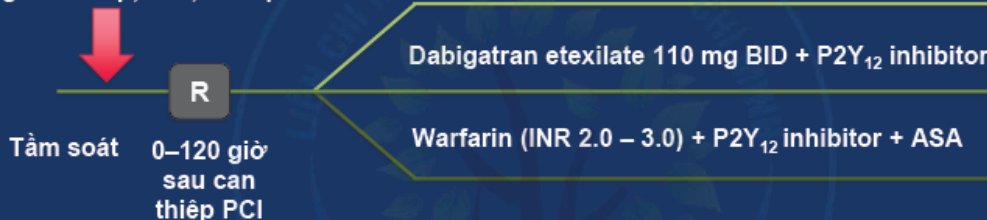
ARR, Giảm nguy cơ tuyệt đối; BRMA, xuất huyết cần chăm sóc y khoa; CI, Khoảng tin cậy; HR, tỷ số nguy cơ; NNT, số người cần điều trị để hưởng lợi; Riva, rivaroxaban. Treatment-emergent period: Là giai đoạn sau khi sử dụng thuốc nghiên cứu lúc phân ngẫu nhiên và kết thúc sau 2 ngày ngưng thuốc. Xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng là tổng gộp các xuất huyết TIMI nặng, TIMI nhẹ và BRMA. Tỷ số nguy cơ được so với nhóm VKA dựa trên mô hình Cox phân tầng nguy cơ (được phân tầng, cho tổng thể, 2.5 mg BID/15 mg OD so với VKA). Log-rank giá trị P so với nhóm VKA dựa trên kết quả kiểm nghiệm 2 phía (được phân tầng, cho tổng thể, 2.5 mg BID/15 mg OD so với VKA)

Gibson CM, et al. N Engl J Med 2016;375:2423-34.



Nghiên cứu RE-DUAL PCI

Rung nhĩ KDBVT cơ, dai dẳng, vĩnh viễn, đặt stent qua da theo chương trình (BMS hoặc DES) hoặc hội chứng vành cấp; n=2,500 bệnh nhân



Tiêu chí chính: Thời gian đến biến cố xuất huyết nặng ISTH hoặc xuất huyết không nặng nhưng có ý nghĩa lâm sàng

Adapted from Cannon 2017

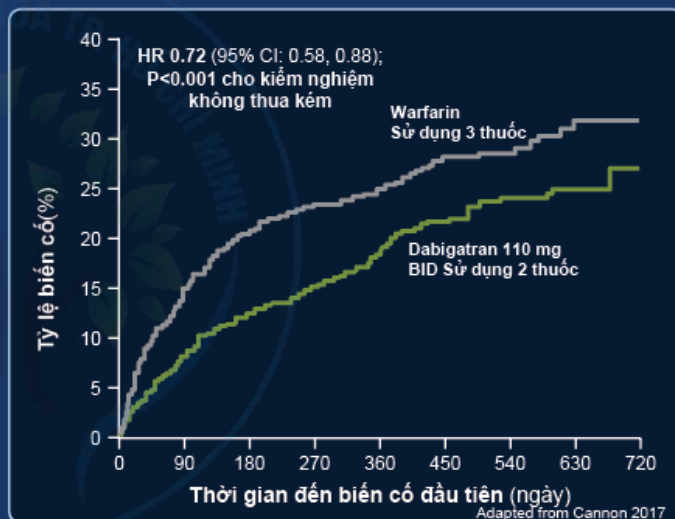
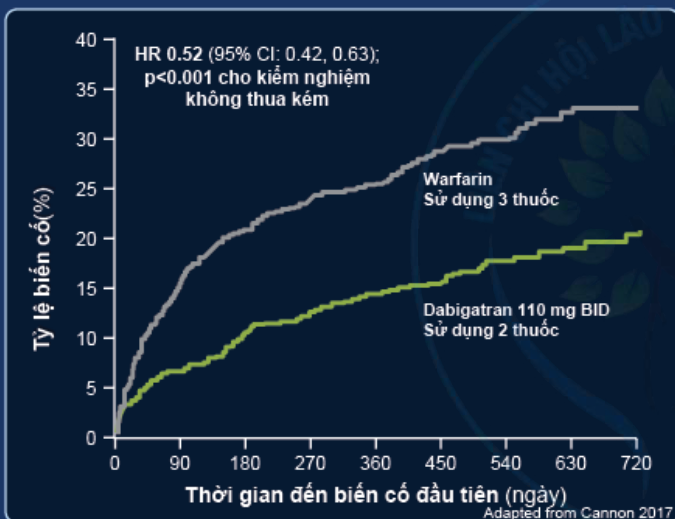
Bệnh nhân ≥ 80 tuổi sống ở ngoài nước Mỹ được chỉ định 110 mg dabigatran etexilate BID hoặc warfarin theo tỷ lệ 1:1

ASA, acetylsalicylic acid; BMS, Stent kim loại; DES, stent phủ thuốc; ISTH, Hội huyết học và huyết khối quốc tế; R, ngẫu nhiên. Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2017;377:1513-24.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



Kết quả RE-DUAL PCI



Phân tích đầy đủ đã được trình bày. HRs và Wald CIs theo Cox proportional-hazard model. Với so sánh dabigatran 110 mg vs warfarin, mô hình phân tầng theo tuổi, già và trẻ (<70 hoặc ≥70 ở Nhật và <80 hoặc ≥80 tuổi ở nơi còn lại). Với so sánh dabigatran 150 mg BID vs warfarin, thì mô hình không phân tầng, bệnh nhân cao tuổi ở ngoài Mỹ thì bị loại. Giá trị P không thua kém được kiểm định một phía (alpha=0.025). Giá trị P 2-piía từ mô hình (stratified) Cox proportional-hazard model (alpha=0.05).

CRNM, clinically relevant non-major.
Cannon CP, et al. N Engl J Med 2017;377:1513–24.
Disclaimer: Content and images are provided by speaker.

RE-DUAL PCI: Tiêu chí đánh giá phụ về biến cố thuyên tắc

	Phác đồ 2 thuốc với Dabigatran 110 mg BID (n=981) n (%)	Phác đồ 3 thuốc với Warfarin (n=981) n (%)	D110 mg BID DT vs warfarin TT		Dabigatran 150 mg BID 2 thuốc (n=763) n (%)	Warfarin 3 thuốc (n=764) n (%)	D150 mg BID DT vs warfarin TT	
			HR (95% CI)	P value			HR (95% CI)	P value
Tử vong do mọi nguyên nhân	55 (5.6)	48 (4.9)	1.12 (0.76, 1.65)	0.56	30 (3.9)	35 (4.6)	0.83 (0.51, 1.34)	0.44
Đột quy	17 (1.7)	13 (1.3)	1.30 (0.63, 2.67)	0.48	9 (1.2)	8 (1.0)	1.09 (0.42, 2.83)	0.85
Tử vong hoặc biến cố thuyên tắc	108 (11.0)	83 (8.5)	1.30 (0.98, 1.73)	0.07	60 (7.9)	60 (7.9)	0.97 (0.68, 1.39)	0.88
Nhồi máu cơ tim	44 (4.5)	29 (3.0)	1.51 (0.94, 2.41)	0.09	26 (3.4)	22 (2.9)	1.16 (0.66, 2.04)	0.61
Tắc stent	15 (1.5)	8 (0.8)	1.86 (0.79, 4.40)	0.15	7 (0.9)	7 (0.9)	0.99 (0.35, 2.81)	0.98

Các kết quả được biểu thị là thời gian đến biến cố. tắc stent là thời gian đến tắc stent hoàn toàn.

Adapted from Cannon 2017

Cannon CP, et al. N Engl J Med 2017;377:1513–24.

Những vấn đề còn tồn tại sau PIONEER AF-PCI và RE-DUAL PCI

- PIONEER AF-PCI và RE-DUAL PCI cho thấy phác đồ 2 thuốc (NOAC + P2Y₁₂i) giảm có ý nghĩa xuất huyết so với phác đồ 3 thuốc (VKA + ASA + P2Y₁₂i).
- Nhược điểm 2 nghiên cứu này:
 - Không đánh giá được lợi ích giảm xuất huyết là do lựa chọn kháng đông hay do không dùng ASA
 - Loại trừ bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được điều trị nội khoa
 - Loại trừ bệnh nhân có tiền sử đột quỵ/TIA, bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa, bệnh nhân thiếu máu
 - Không nhất quán với liều đã được chứng minh và chấp thuận cho dự phòng đột quỵ (rivaroxaban 2,5 mg BID)

1. Gibson 2016, Dewilde 2013 and Mega 2012. 2.Cannon CP, et al. N Engl J Med. 2017;377:1513–24; 3. N Engl J Med 2011;365:883-91

Nghiên cứu AUGUSTUS

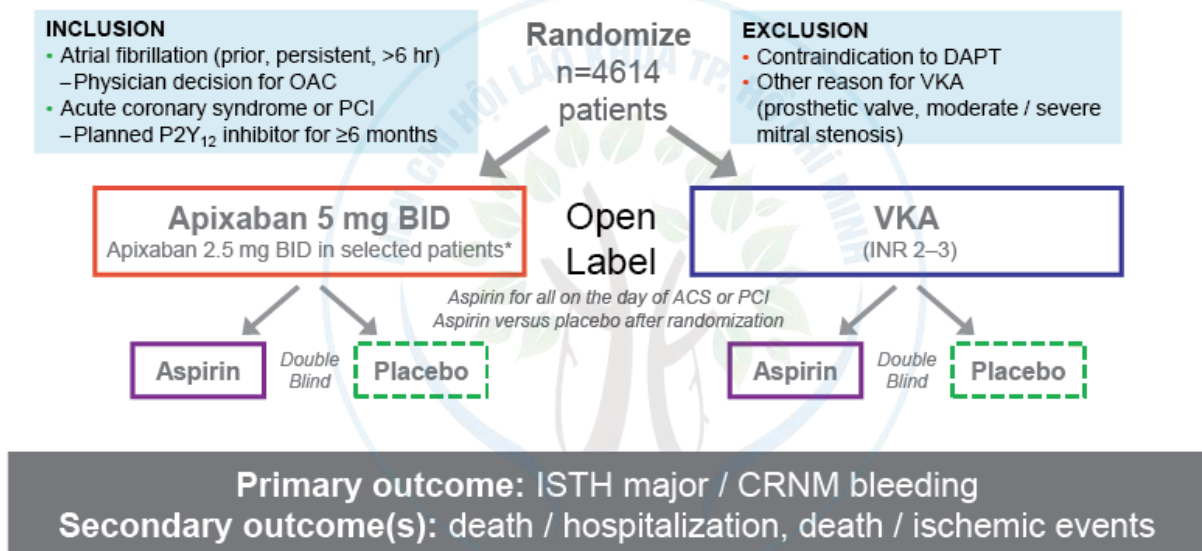
- TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, đa trung tâm (33 quốc gia).
- Đối tượng: 4614 bệnh nhân rung nhĩ có chỉ định điều trị chống đông dài hạn, mới bị hội chứng mạch vành cấp hoặc can thiệp mạch vành qua da, dự kiến sẽ được cho dùng clopidogrel ≥ 6 tháng.
- Can thiệp: kiểu 2 x 2, so sánh 2 cặp KVK-apixaban và ASA-placebo.

Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	Nhóm 4
KVK + ASA	Apixaban + ASA	KVK + placebo	Apixaban + placebo

- TCĐG chính: Xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng nhưng có ý nghĩa lâm sàng (ISTH).
- TCĐG phụ: (1) Chết hoặc nhập viện; (2) Chết hoặc phối hợp các biến cố TMCB (đột quỵ /NMCT /huyết khối stent /tái tưới máu khẩn).

Lopes RD et al. N Engl J Med 2019;380:1509-1524.

AUGUSTUS: Thiết kế nghiên cứu

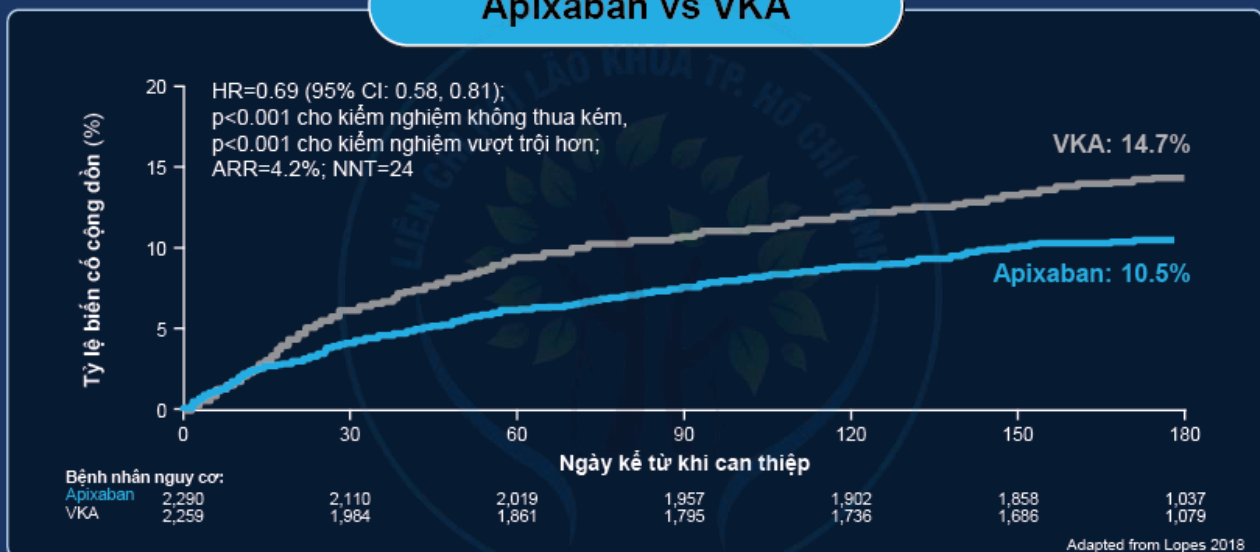


*Apixaban 2.5 mg BID if ≥2 criteria: age ≥80, weight ≤60 kg, serum creatinine ≥1,5 mg/dl

Lopes RD et al. N Engl J Med 2019;380:1509-1524.

AUGUSTUS: Xuất huyết nặng/CRNM

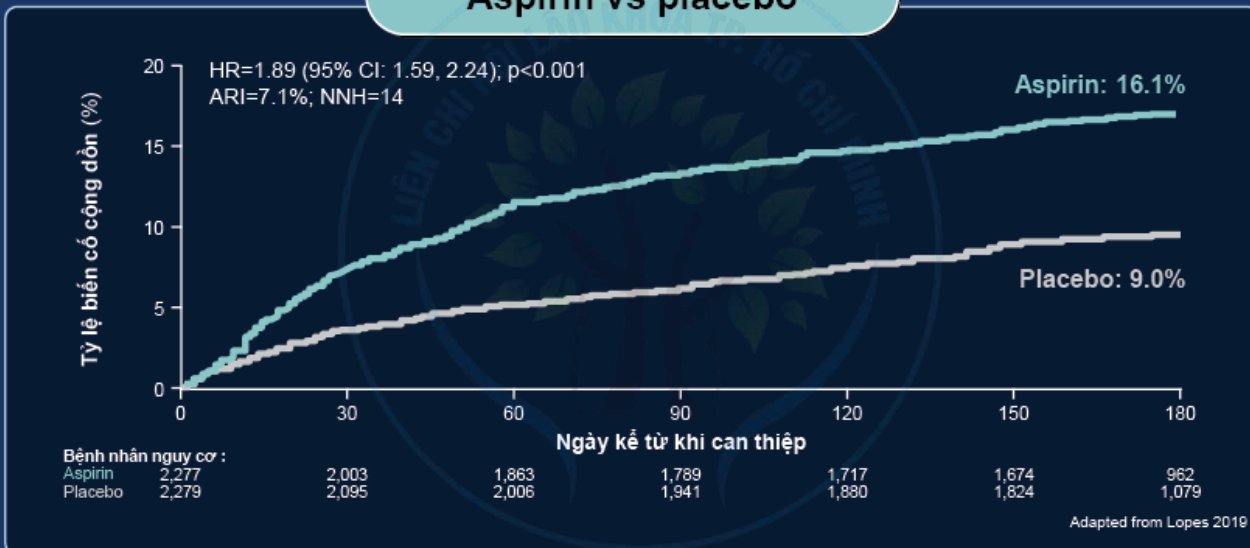
Apixaban vs VKA



Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

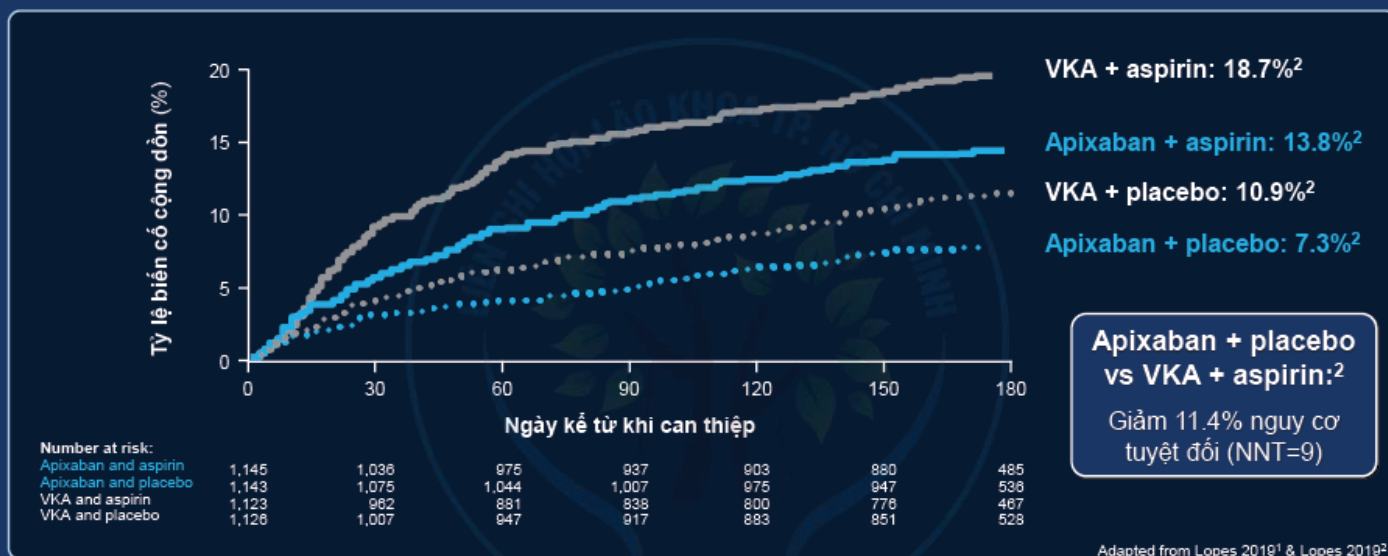
AUGUSTUS: Xuất huyết nặng/CRNM

Aspirin vs placebo



ARI, giảm nguy cơ tuyệt đối; NNH, số BN cần điều trị để gây hại.
Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509-24.

AUGUSTUS: Xuất huyết nặng/CRNM

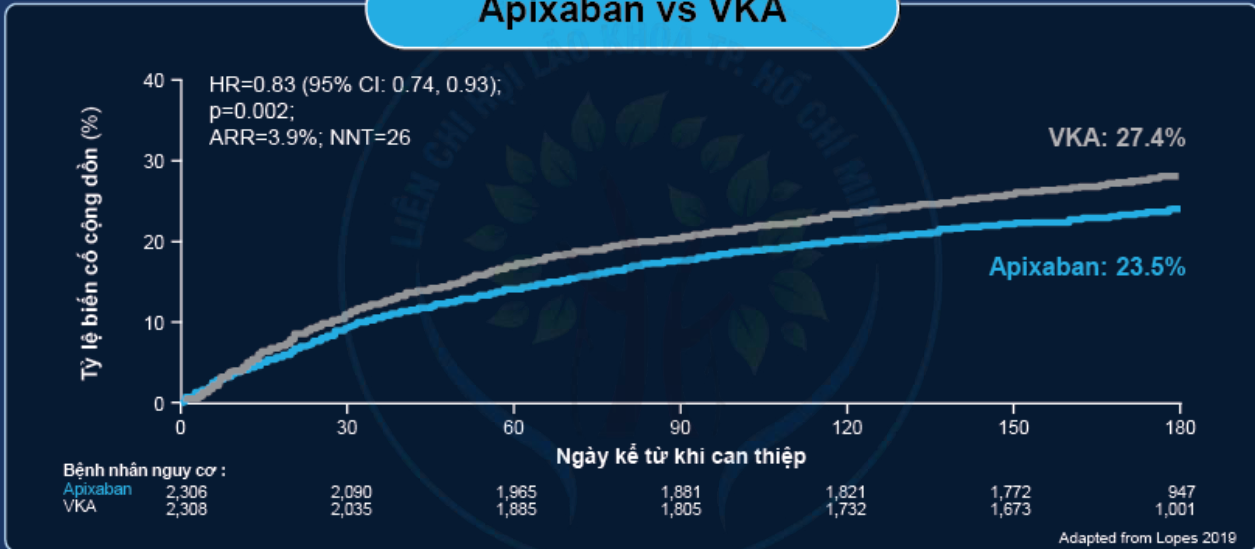


AUGUSTUS không đủ độ mạnh để so sánh kết cục giữa apixaban + placebo vs VKA + aspirin

1. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509-24;
2. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509-24. Suppl appendix.

AUGUSTUS: Tử vong/ nhập viện

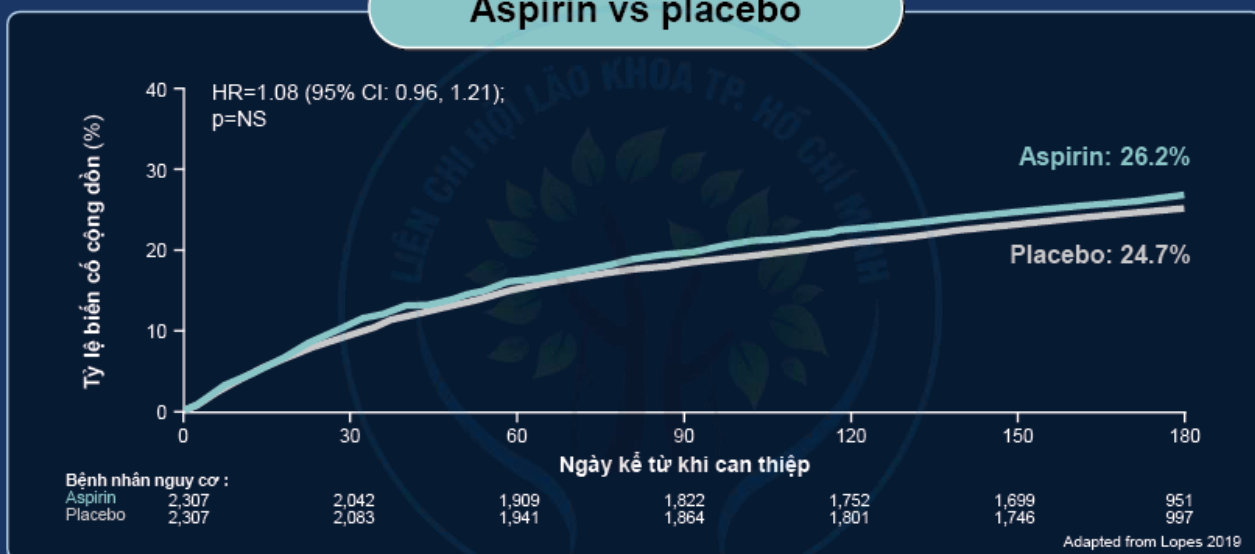
Apixaban vs VKA



Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

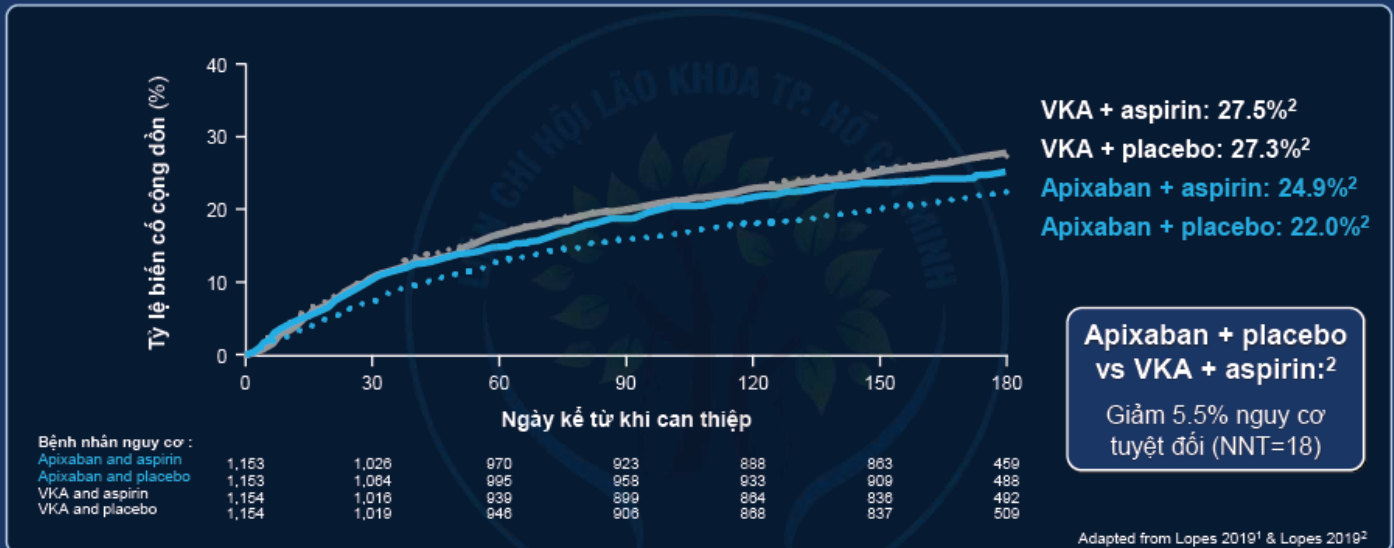
AUGUSTUS: Tử vong/ nhập viện

Aspirin vs placebo



NS, not significant.
Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

AUGUSTUS: Tử vong/ nhập viện¹



AUGUSTUS không đủ độ mạnh để so sánh kết cục giữa apixaban + placebo vs VKA + aspirin

1. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24;
2. Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019; suppl appendix.

AUGUSTUS: Biến cố thiếu máu cục bộ

Apixaban vs VKA

Tiêu chí	Apixaban (N=2,306)	VKA (N=2,308)	HR (95% CI)
Biến cố tử vong/thiếu máu (%)	6.7	7.1	0.93 (0.75, 1.16)
Tử vong (%)	3.3	3.2	1.03 (0.75, 1.42)
Tử vong tim mạch (%)	2.5	2.3	1.05 (0.72, 1.52)
Đột quỵ (%)	0.6	1.1	0.50 (0.26, 0.97)
Nhồi máu cơ tim (%)	3.1	3.5	0.89 (0.65, 1.23)
tắc stent (%)	0.6	0.8	0.77 (0.38, 1.56)
Tái tưới máu khẩn cấp(%)	1.7	1.9	0.90 (0.59, 1.38)
Nhập viện (%)	22.5	26.3	0.83 (0.74, 0.93)

Adapted from Lopes 2019

Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

AUGUSTUS: Biến cố thiếu máu cục bộ

Aspirin vs placebo

Tiêu chí	Aspirin (N=2,307)	Placebo (N=2,307)	HR (95% CI)
Biến cố tử vong/thiếu máu (%)	6.5	7.3	0.89 (0.71, 1.11)
Tử vong (%)	3.1	3.4	0.91 (0.66, 1.26)
Tử vong tim mạch (%)	2.3	2.5	0.92 (0.63, 1.33)
Đột quỵ (%)	0.9	0.8	1.06 (0.56, 1.98)
Nhồi máu cơ tim (%)	2.9	3.6	0.81 (0.59, 1.12)
tắc stent (%)	0.5	0.9	0.52 (0.25, 1.08)
Tái tưới máu khẩn cấp(%)	1.6	2.0	0.79 (0.51, 1.21)
Nhập viện (%)	25.4	23.4	1.10 (0.98, 1.24)

Adapted from Lopes 2019

Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

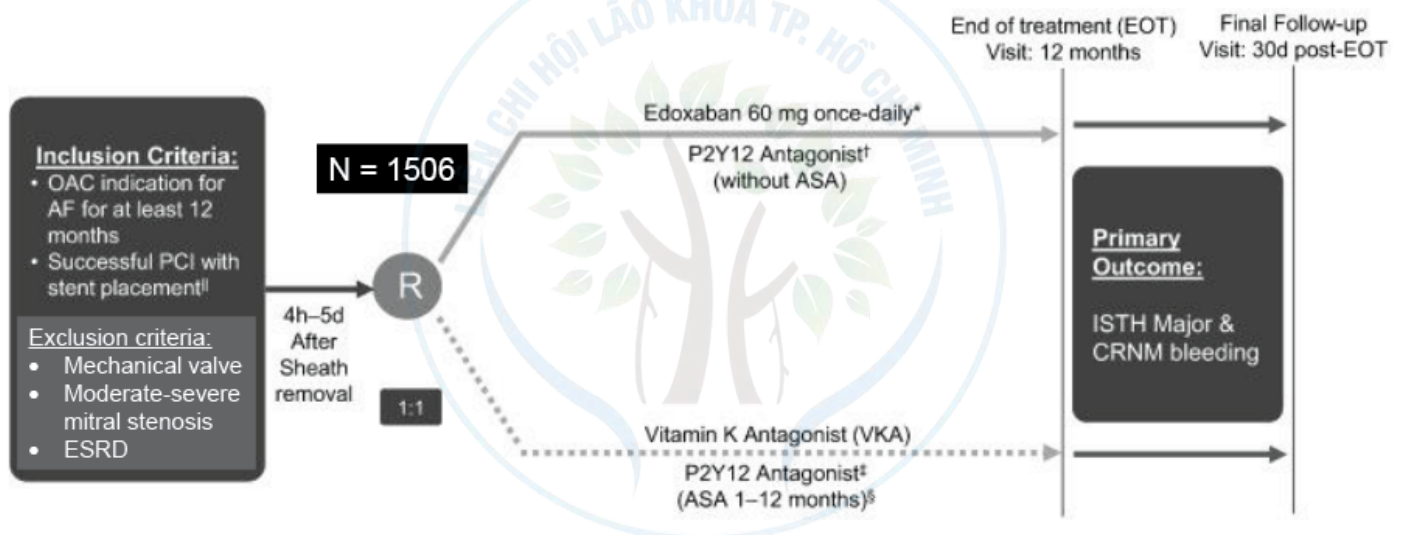
AUGUSTUS: Ý nghĩa đối với thực hành lâm sàng

- TNLS phân nhóm ngẫu nhiên có cỡ mẫu lớn nhất và thiết kế phù hợp để chứng minh ưu điểm của apixaban so với warfarin, không phụ thuộc vào việc bệnh nhân có hay không có dùng ASA.
- Bao gồm bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được điều trị nội khoa và nhiều đối tượng đã bị loại trừ trong PIONEER AF-PCI và RE-DUAL PCI.
- Liều apixaban là liều đã được chấp thuận trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ (ARISTOTLE).

AUGUSTUS cung cấp chứng cứ thuyết phục nhất về việc lựa chọn thuốc chống đông uống để phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ được can thiệp mạch vành qua da hoặc bị hội chứng mạch vành cấp

Granger et al. N Engl J Med 2011;365:981-92;
Lopes RD, et al. N Engl J Med 2019;380:1509–24.

Nghiên cứu ENTRUST-AF PCI



*30 mg OD if CrCl 15-50 ml/min, weight <60kg or concurrent use of potent P-glycoprotein inhibitors

Vranckx P, et al. Am Heart J 2018;196:105–12

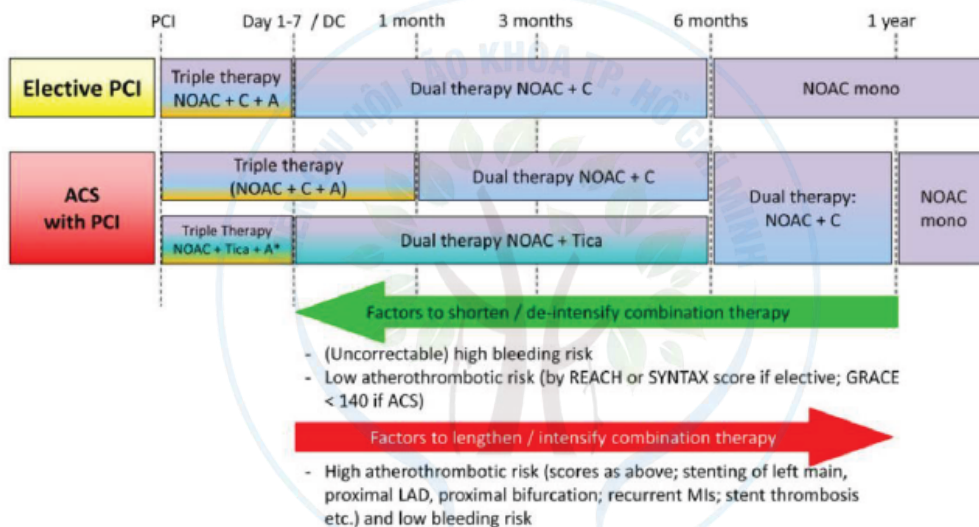
Nghiên cứu ENTRUST-AF PCI

	Edoxaban	VKA	P
Xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa lâm sàng	17%	20%	0,001 (noninferiority) 0,12 (superiority)
Tử vong tim mạch, NMCT, đột quỵ, thuyên tắc hệ thống, huyết khối stent	7%	6%	NS

- Cỡ mẫu nhỏ nhất trong 4 nghiên cứu.
- Thiết kế tương tự PIONEER-AF PCI và RE-DUAL PCI.
- Kết quả trung tính (hay âm tính?).

Vranckx P, et al. Am Heart J 2018;196:105–12

Điều trị chống đông sau PCI chương trình hoặc ACS ở người rung nhĩ (EHRA 2021)



In all patients:

- Avoid use of BMS / first generation DES
- Use PPI if on triple / dual therapy
- Minimize bleeding risk by assessing and treating modifiable bleeding risk factors (e.g., hypertension, etc.)
- Close follow-up; check for signs of (occult) bleeding

Steffel et al, Practical Guideline EHRA 2021

Tổng hợp kết quả các nghiên cứu thể giới thực về NOAC vs Warfarin trong phòng ngừa đột quỵ ở người bệnh rung nhĩ

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Đột quỵ / thuyên tắc mạch hệ thống	=	=	=	↓
Xuất huyết nặng	↓	= ↑	↓	↓
Xuất huyết nội sọ	↓	↓	↓	↓
Xuất huyết tiêu hóa	↑	↑	↓	↓

Ballestri S et al. Adv Ther 2023;40:41-66.

Lựa chọn thuốc
chống đông uống
phù hợp để phòng
ngừa đột quỵ tùy
theo đặc điểm của
người bệnh

Patient profile	Valvular AF; mechanical valves; eGFR <15 mL/min; CTP-C cirrhosis; major drug interactions; extreme body weights; triple-positive APS VTE	VKA		
	Elderly (≥75 years) or frail	Apixaban	Edoxaban	
	Severe obesity (BMI 40-49 kg/m ² or body weight 120-140 kg)	Apixaban (AF/VTE)	Edoxaban (AF)	Rivaroxaban (AF/VTE)
	Low-body weight (60 to 40 kg)	Apixaban	Edoxaban	
	Moderate-severe CKD (eGFR 15-49 ml/min)	Apixaban *	Edoxaban 30 mg	Rivaroxaban ^
	Advanced liver disease	Dabigatran 110 mg	Apixaban	
	High GIB risk	Apixaban	Dabigatran 110 mg	Edoxaban 30 mg *
	Dyspepsia/GERD	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
	High bleeding risk AF (HAS-BLED ≥3)	Apixaban	Dabigatran 110 mg	Edoxaban
	High thrombotic and low hemorrhagic risk AF	Dabigatran 150 mg		
	Compliance concerns	Edoxaban	Rivaroxaban	

Ballestri S et al. Adv Ther 2023;40:41-66.

Tóm tắt

- Phòng ngừa đột quỵ ở người bệnh rung nhĩ nguy cơ cao bị hội chứng mạch vành cấp hoặc cần PCI: thách thức lớn đối với thầy thuốc.
- AUGUSTUS cung cấp chứng cứ thuyết phục nhất về việc lựa chọn thuốc chống đông uống để phòng ngừa đột quỵ ở các đối tượng này.
- Dữ liệu từ nghiên cứu thế giới thực: Apixaban là NOAC có nhiều ưu điểm vượt trội so với warfarin.
- Apixaban là lựa chọn tối ưu cho người bệnh rung nhĩ nguy cơ cao bị hội chứng mạch vành cấp hoặc cần PCI.