



## **THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH Ở NGƯỜI CAO TUỔI VÀ SUY YẾU**

**Bs. NGUYỄN TUẤN HẢI**

**Bộ môn Tim mạch – Đại học Y Hà Nội**

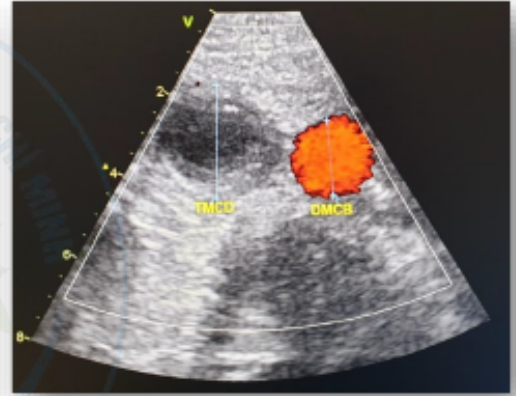
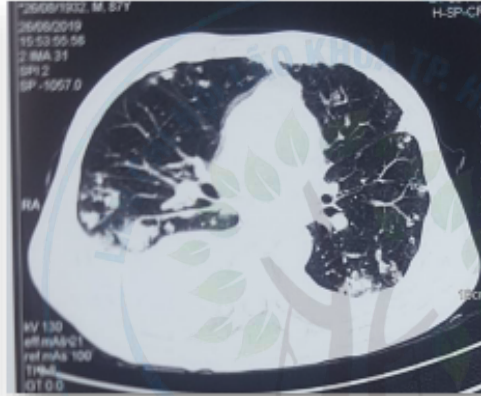
**Viện Tim mạch Việt Nam**

**0912 475 990**

### **Disclosures**

**Consultant, advisor, or speaker for: Bayer, Sanofi, Pfizer, Servier, Medtronic**

## TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG



Nam giới, **78** tuổi

Ung thư tiền liệt tuyến

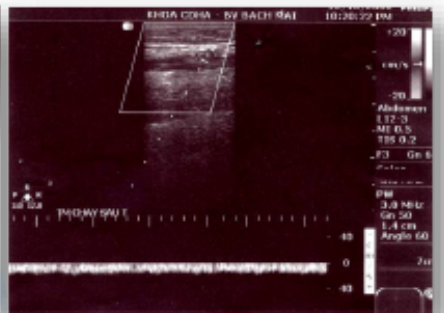
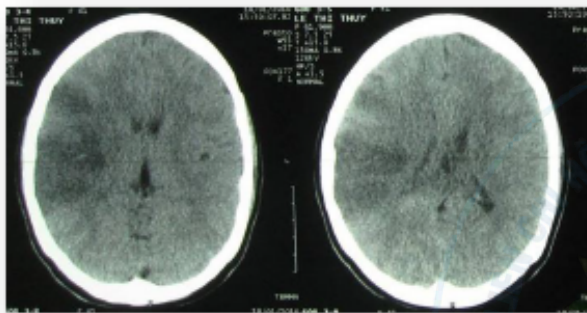
Lâm sàng: HA 120/70 mmHg, tim 95 ck/p đều, SpO2 95%

Xét nghiệm: Chức năng gan thận bình thường, tiểu cầu, aPTT, prothrombin bình thường

Siêu âm: Huyết khối tĩnh mạch đùi – chậu gốc trái lan vào đoạn đầu của tĩnh mạch chủ dưới, đầu trên huyết khối không di động

MSCT động mạch phổi: Huyết khối nhánh hạ phân thùy ở thùy dưới phổi trái

## TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG



Nữ giới, **75** tuổi

THA-ĐTĐ

Đột quy ngày thứ 5

▪ Tiền sử HKTMsâu chân trái 5 năm trước sau mổ thay khớp háng.

▪ Lâm sàng:

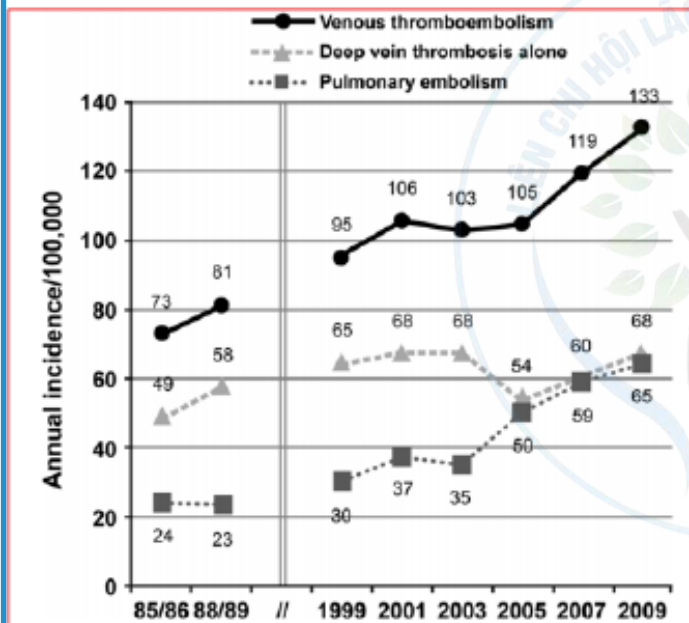
▪ Tỉnh. Liệt 1/2 người trái (1/5). HA 130/80mmHg, tim đều

▪ Chân trái: sưng nóng đỏ đau, mạch chày sau (-)

▪ CT: hình ảnh tắc mạch não, vùng chi phối của ĐM não giữa

▪ Siêu âm Doppler: huyết khối tĩnh mạch căng – đùi trái, tắc ĐM chày sau trái do xơ vữa.

## THUYỀN TẮC - HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH KHÔNG HIẾM GẶP



### Tỷ lệ mới mắc TT – HKTM tại Châu Âu, Hoa Kỳ

Incidence <sup>a</sup>	Western countries		
	UK	Norway	US (age-adjusted)
VTE	75	143	117
DVT	40	93	48
PE	34	50	69

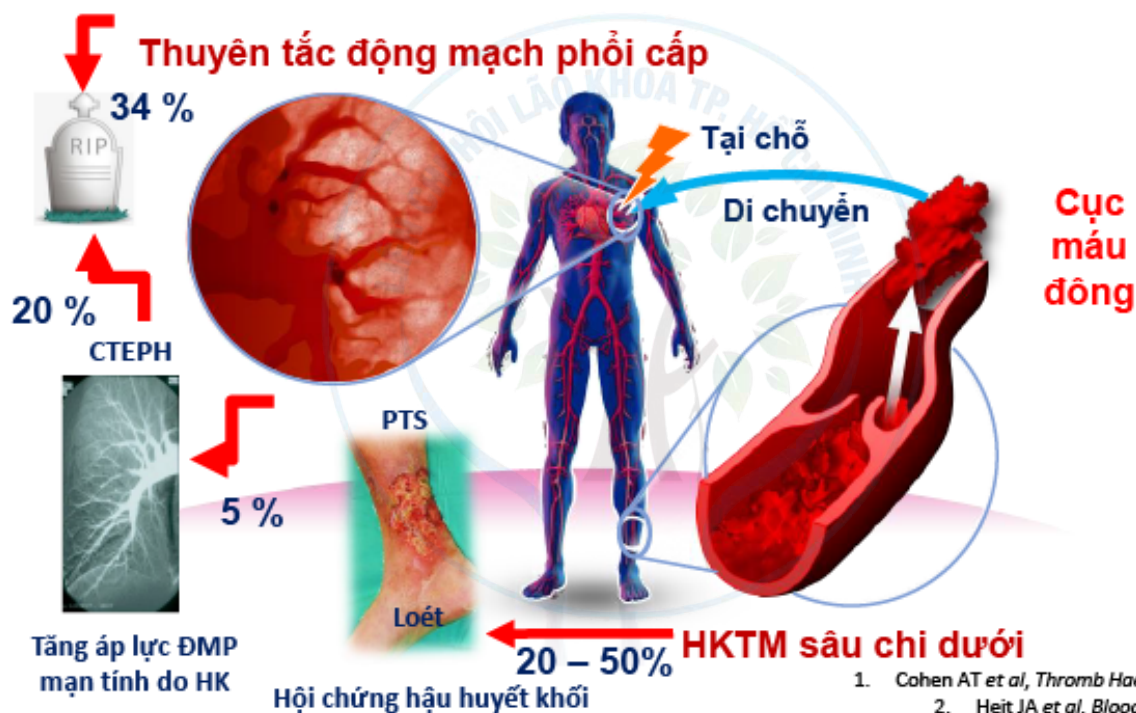
### Tỷ lệ mới mắc TT – HKTM tại Châu Á

Incidence <sup>a</sup>	Asian countries				
	Taiwan <sup>b</sup>	Hong Kong	Japan <sup>c</sup>	Korea <sup>c</sup> (age-adjusted)	Singapore <sup>d</sup>
VTE	16	17	NR	14	57
DVT	NR	NR	12	5	NR
PE	NR	NR	6	7	15

J Thromb Thrombolysis (2016) 41:3–14

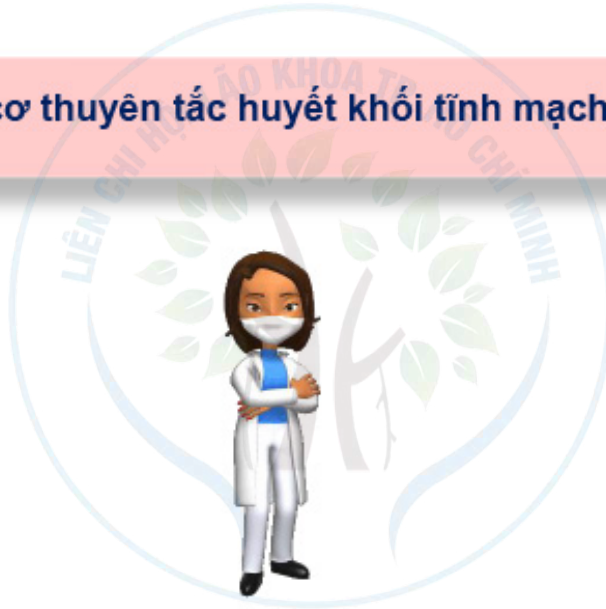
Wang et al. Thrombosis Journal (2018) 16:4

## THUYỀN TẮC - HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH RẤT NGUY HIỂM



1. Cohen AT et al, *Thromb Haemost* 2007;98:756–764;  
2. Heit JA et al, *Blood* 2005;106:Abstract 910;

Nhận diện nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người cao tuổi



THANG ĐIỂM PADUA  
DỰ BÁO NGUY CƠ TT-HKTM Ở BỆNH NHÂN NỘI KHOA

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Ung thư tiến triển	3
Tiền sử thuyên tắc HKTM (loại trừ HKTM nông)	3
Bất động (do hạn chế của chính bệnh nhân hoặc do chỉ định của BS)	3
Tình trạng bệnh lý tăng đông đã biết	3
Mới bị chấn thương và/hoặc phẫu thuật ( $\leq 1$ tháng)	2
Tuổi cao ( $\geq 70$ tuổi)	1
Suy tim và/hoặc suy hô hấp	1
NMCT cấp hoặc nhồi máu não cấp	1
Nhiễm khuẩn cấp và/hoặc bệnh cơ xương khớp do thấp	1
Béo phì (BMI $\geq 30$ )	1
Đang điều trị hormone	1
PPS $< 4$ : Nguy cơ thấp bị thuyên tắc HKTM: không cần điều trị dự phòng	
PPS $\geq 4$ : Nguy cơ cao bị thuyên tắc HKTM: cần điều trị dự phòng	

J Thromb Haemost 2010; 8: 2450–2457

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

## THANG ĐIỂM IMPROVE DỰ BÁO NGUY CƠ THUYỀN TẮC HKTM

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Tiền sử thuyên tắc HKTM (loại trừ HKTM nông)	3
Tình trạng bệnh lý tăng đông đã biết (bẩm sinh hay mắc phari)	2
Liệt chi dưới	2
Ung thư (K tiến triển, trừ K da k TB hắc tố, hoặc tiền sử K trong 5 năm),	2
Bất động (bất động hoàn toàn $\geq 7$ ngày/)	1
Nằm điều trị trong ICU/CCU	1
Tuổi > 60 tuổi	1
<b>Điểm từ 0 - 1: Nguy cơ thấp bị thuyên tắc HKTM: không cần điều trị dự phòng</b>	
<b>Điểm từ 2 – 3: Nguy cơ TB bị thuyên tắc HKTM: cân nhắc điều trị dự phòng</b>	
<b>Điểm <math>\geq 4</math>: Nguy cơ cao bị thuyên tắc HKTM: chỉ định điều trị dự phòng</b>	

Chest 2007; 132: 936–945

## THANG ĐIỂM CAPRINI DỰ BÁO NGUY CƠ TT-HKTM Ở BỆNH NHÂN NGOẠI KHOA

Mỗi yếu tố nguy cơ cho 1 điểm

Từ 41 đến 60 tuổi
Có kế hoạch tiểu phẫu
Tiền sử đại phẫu (< 1 tháng)
Suy tĩnh mạch
Tiền căn viêm đường ruột
Sung chấn (hiện tại)
Béo phì (BMI >25)
Nhồi máu cơ tim cấp
Suy tim sung huyết (< 1 tháng)
Nhiễm trùng huyết (< 1 tháng)
Bệnh phổi nặng ( bao gồm viêm phổi) < 1 tháng
Chức năng phổi bất thường (COPD)
Bệnh nhân nội khoa hiện chỉ nghĩ ở giường

Đối với phụ nữ  
(Mỗi yếu tố nguy cơ cho 1 điểm)

Dùng thuốc ngừa thai hoặc điều trị hormone thay thế
Có thai hoặc sau sanh (< 1 tháng)
Tiền căn mẹ: tử vong sơ sinh không rõ nguyên nhân, sảy thai liên tiếp (> 3 lần), sinh non có nhiễm độc huyết, hoặc thai chậm phát triển

Mỗi yếu tố nguy cơ cho 2 điểm

Từ 61-74 tuổi
Phẫu thuật nội soi khớp
Đã hoặc đang có Bệnh lý ác tính
Đại phẫu (> 45 phút )
Phẫu thuật nội soi (> 45 phút)
Bất động(> 72 giờ)
Bỏ bột chân hoặc nẹp vít (< 1 tháng)
Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm

Mỗi yếu tố nguy cơ cho 3 điểm

$\geq 75$ tuổi
Tiền căn TTHKTM
Tiền căn Gia đình THKTM
HIT
Yếu tố di truyền: yếu tố V leiden dương tính, prothrombin 202210A dương tính, tăng homocysteine huyết thanh, kháng đông Lupus dương tính, tăng kháng thể cardioplin, bệnh lý tăng đông bẩm sinh hoặc mắc phải khác

Mỗi yếu tố nguy cơ cho 5 điểm

Phẫu thuật khớp chi dưới theo chương trình
Gãy cổ xương đùi, chậu hoặc chi dưới < 1 tháng
Đột quy < 1 tháng
Đa chấn thương (< 1 tháng)
Chấn thương tủy sống cấp (liệt) (< 1 tháng)

**Nguy cơ thấp:  
CAPRINI 1 - 2 điểm**

**Nguy cơ trung bình  
CAPRINI = 3– 4 điểm**

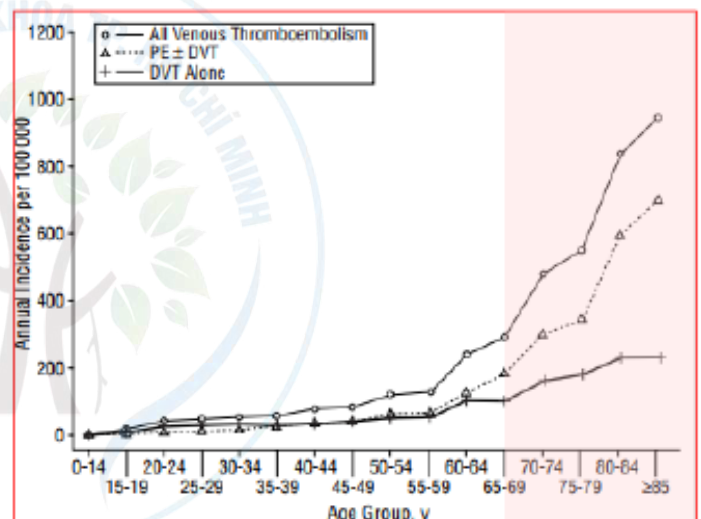
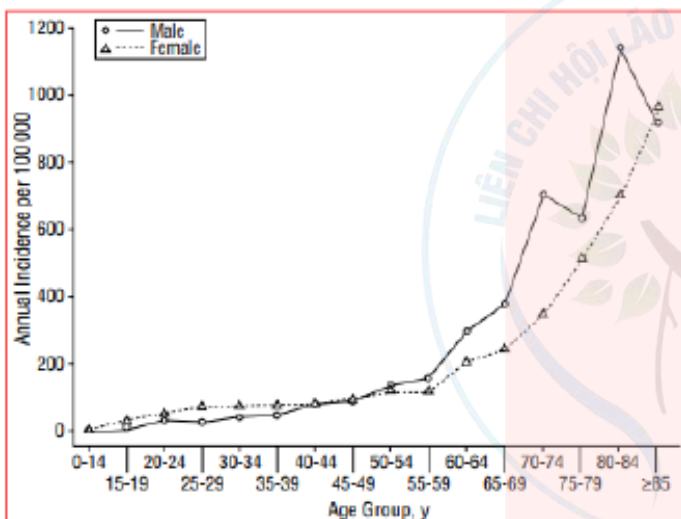
**Nguy cơ cao:  
CAPRINI  $\geq 5$  điểm**

## CƠ CHẾ BỆNH SINH TT - HKTM



**TAM GIÁC VIRCHOW**

## NGUY CƠ TT – HKTM TĂNG THEO TUỔI



Silverstein et al, Arch Intern Med. (1998) 158:585–93

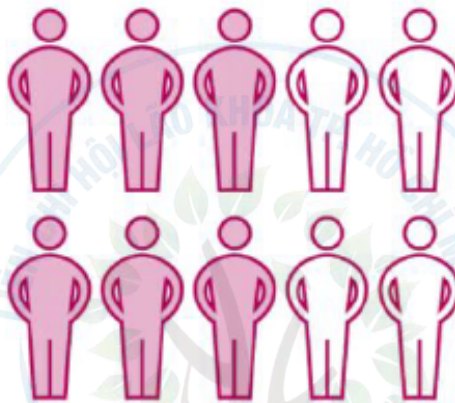
## NGUY CƠ TT – HKTM TĂNG THEO TUỔI



Tăng nồng độ của các yếu tố tiền đông máu (VII, VIII, và fibrinogen)  
Giảm chức năng của con đường tiêu sợi huyết

*Mari D et al, Immun Ageing. (2008) 5:12*

## Phần lớn TT-HKTM xảy ra ở người từ 70 tuổi trở lên



Conventional risk factors VT	Young AR (%)	Old AR (%)	Young Prev (%)	Old Prev (%)	Young PAR (%)	Old PAR (%)
Immobilization*	50-90	66-83	10	25	9-47	33-56
Malignancy†	86	86	3	10	15	35
CHF‡	60-71	33-60	5	22	7-11	10-25
COPD§	50-80	33	1	11	1-4	5
DM	50	0-50	6	16	6	0-14
HRT use**	50	50	4	1	4	1
Genetic factors††	67-86	50-80	7	7	12-30	7-22

*Engbers MJ et al J Thromb Haemost 2010;8:2105-2112.*

## Nghiên cứu sổ bộ RIETE

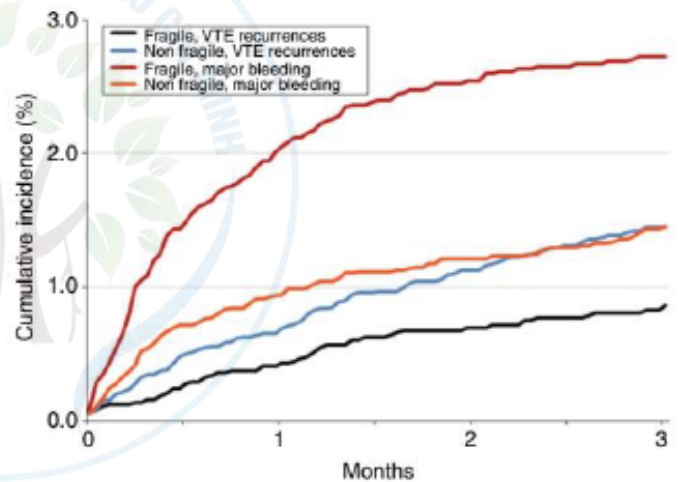
6260 BN TT-HKTM: 42% thuộc nhóm thể trạng suy yếu<sup>1</sup>

Thể trạng suy yếu được xác định khi có:

- mức lọc cầu thận dưới 50 ml/phút
- hoặc tuổi  $\geq 75$
- Hoặc cân nặng  $\leq 50$  kg

→ Tăng nguy cơ tái phát TT-HKTM

→ Tăng nguy cơ chảy máu<sup>2</sup>



1. Moustafa F et al. Res Pract Thromb Haemost 2017;1:172–179.

2. Bauersachs RM. Eur J Intern Med 2014;25:600–606

Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp tính ở người cao tuổi





## CÁC GIAI ĐOẠN (tiến trình) ĐIỀU TRỊ TT - HKTM

**Điều trị khởi đầu**  
(giai đoạn cấp)  
5 – 21 ngày

Heparin TLPT thấp 5 – 7 ngày  
Heparin thường BTĐ  
Apixaban 10<sup>mg</sup> x 2/ng x 7 ng  
Rivaroxaban 15<sup>mg</sup> x 2/ng x 21 ngày

**Điều trị chính**  
(giai đoạn điều trị duy trì)  
3 – 6 tháng

Kháng VTK (INR = 2 – 3)  
Apixaban 5<sup>mg</sup> x 2 /ngày  
Rivaroxaban 20<sup>mg</sup>/ngày  
Dabigatran 150<sup>mg</sup> x 2/ngày  
Heparin TLPT thấp

**Dự phòng tái phát**  
(giai đoạn mở rộng)  
Trên 3 – 6 tháng

Kháng VTK (INR = 2 – 3)  
Apixaban 5<sup>mg</sup> x 2 /ngày  
Rivaroxaban 20<sup>mg</sup>/ngày  
Dabigatran  
Heparin TLPT thấp  
Apixaban 2.5<sup>mg</sup>  
x 2 /ngày  
Rivaroxaban 10<sup>mg</sup>  
x 1/ngày  
Aspirin 100<sup>mg</sup>/ngày

*J Am Coll Cardiol 2020;76:2142–54*

Luật  
Hạt

## Nhược điểm của các thuốc chống đông truyền thống

### Heparin thường:

- Dùng đường tiêm
- Cần theo dõi chặt chẽ và liên tục aPTT
- Nguy cơ giảm tiểu cầu



### Kháng vitamin K:

- Cửa sổ điều trị hẹp
- Tương tác thuốc, thức ăn
- Cần theo dõi chặt chẽ INR để hiệu chỉnh liều

### Heparin TLPT thấp:

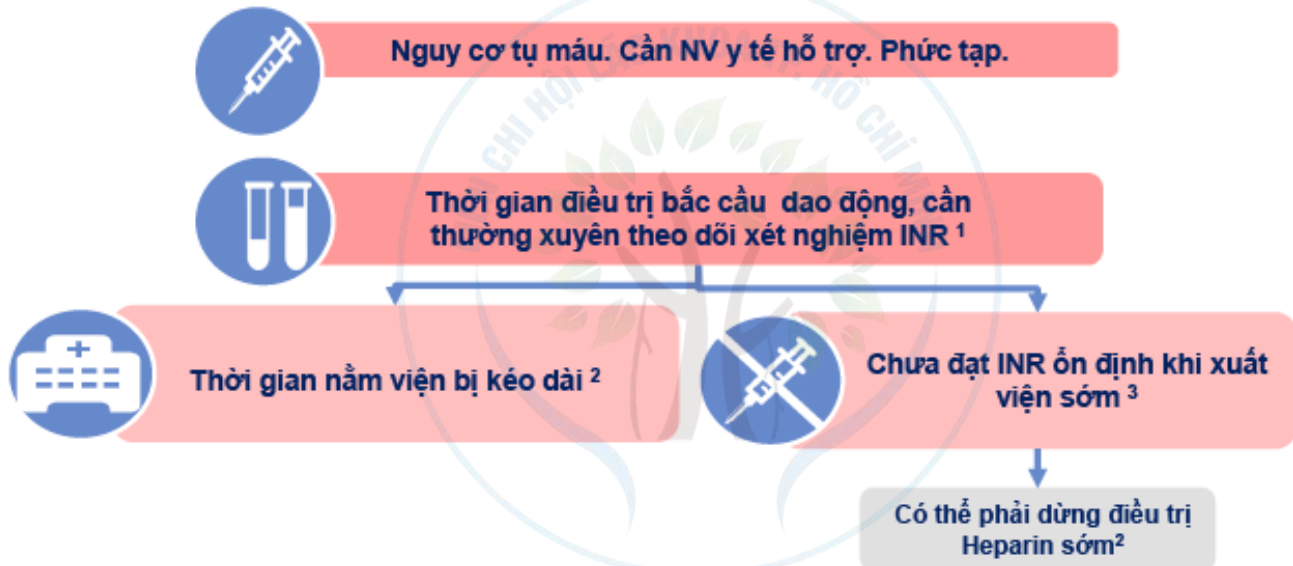
- Dùng đường tiêm
- Liều dùng theo cân nặng của BN



1. Hirsh J et al. *Chest* 2008;133:1415–1595;
2. Ansell J et al. *Chest* 2008;133:1605–1985

Luật  
Hạt

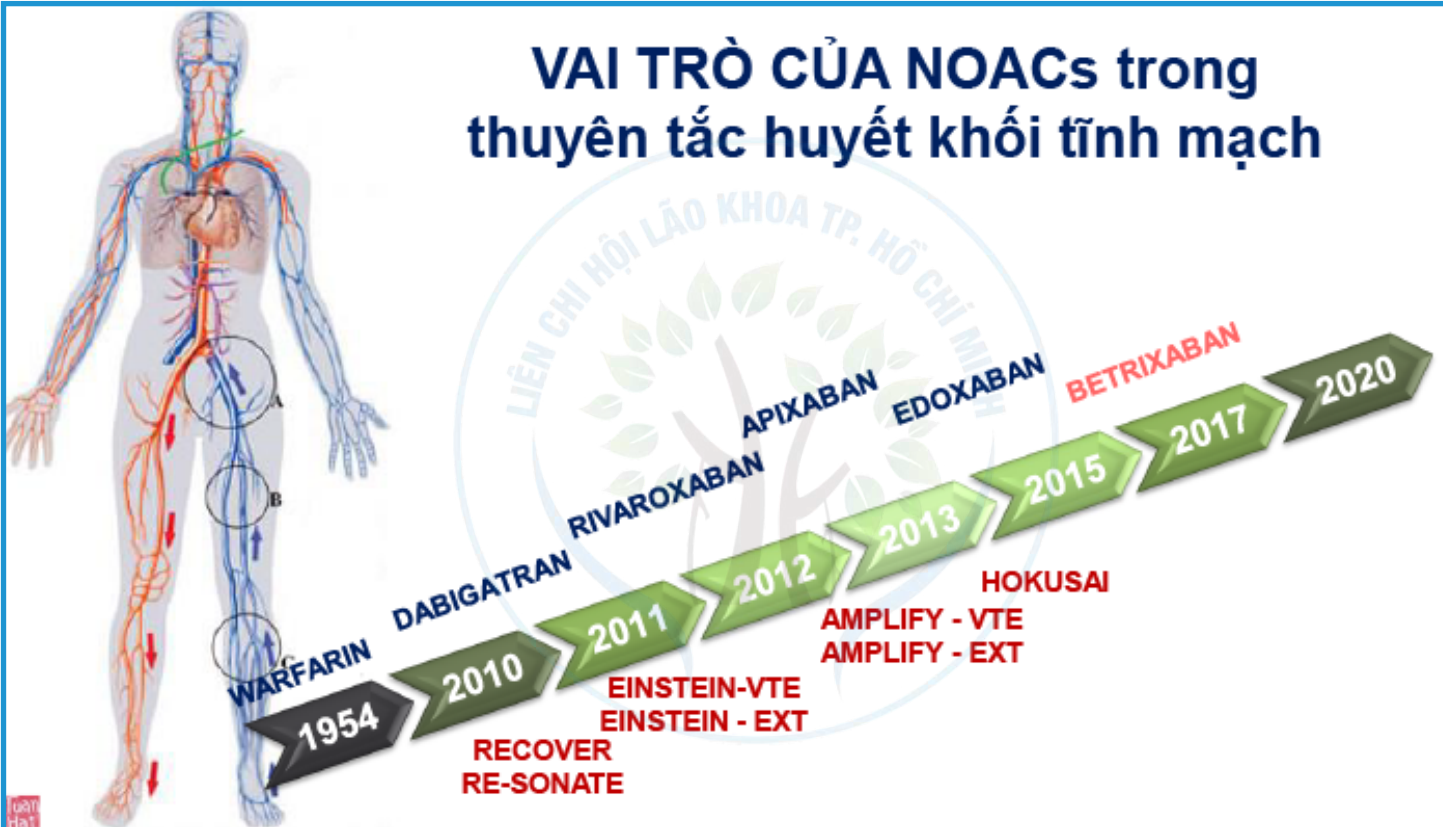
## Hạn chế khi khởi đầu điều trị bằng heparin → AVK



\*Dependent on the time to reach and maintain an adequate INR ( $\geq 2.0$  for at least 24 hours)

1. Kearon et al, 2012; 2. van Bellen et al, 2014; 3. van Bladel et al, 2010

## VAI TRÒ CỦA NOACs trong thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

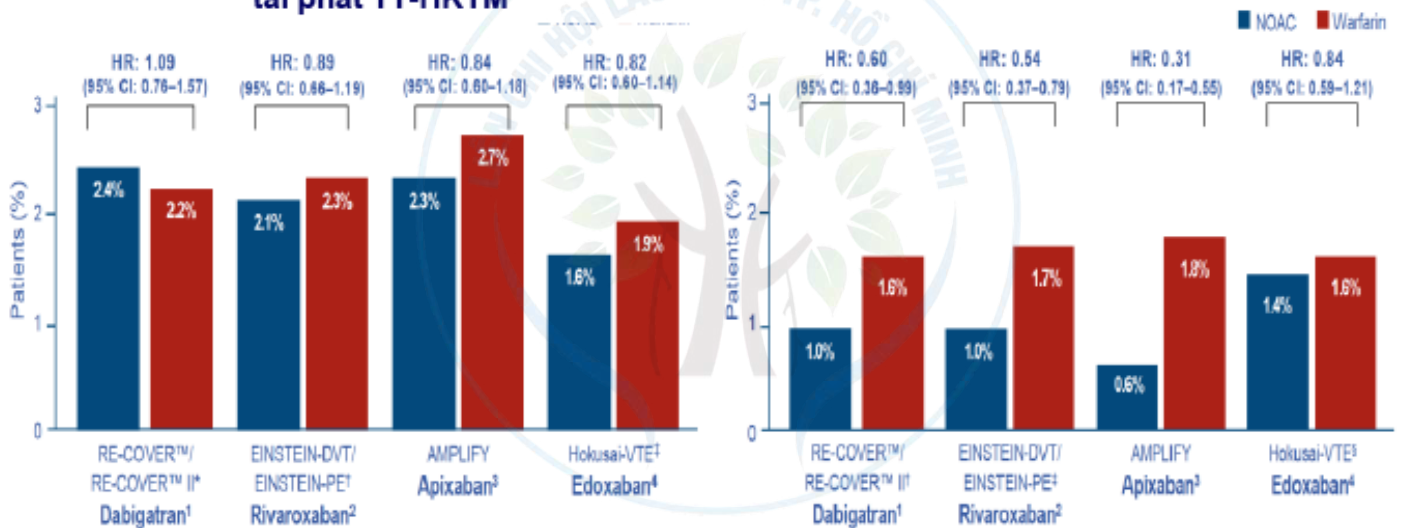


# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

## NOACs an toàn và hiệu quả khi so sánh với warfarin ở bệnh nhân thuyên tắc HKTM

### NOACs không kém hơn warfarin trong dự phòng tái phát TT-HKTM

### NOACs ít chảy máu hơn warfarin



The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297;  
Schulman S et al, *Circulation* 2014; 129: 764-772;  
Agnelli G et al, *N Engl J Med* 2013;369:799-808;  
The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415

## Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng NOACs điều trị TT-HKTM cấp

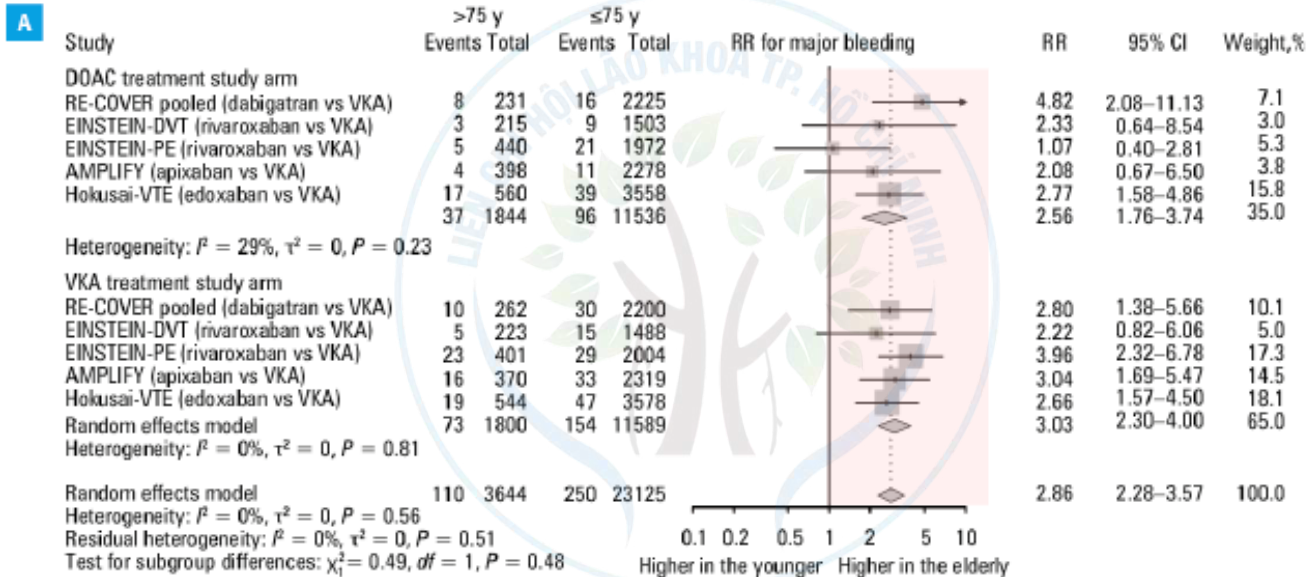
Study	Design	Patients at age > 75 y <sup>a</sup>	Intervention arm	Control arm	Treatment duration, mo	Primary efficacy outcome	Primary safety outcome
<b>Acute VTE treatment</b>							
RE-COVER pooled <sup>27,47</sup>	Double-blinded	529/5107 (10)	LMWH for ≥5 days, then dabigatran 150 mg twice daily	LMWH for ≥5 days, then VKA (INR, 2-3)	6	Recurrent VTE	Not specified
EINSTEIN pooled <sup>48,49</sup>	Open-label	1283/8281 (15)	Rivaroxaban 15 mg twice daily for 21 days, then 20 mg once daily	LMWH for ≥5 days, then VKA (INR, 2-3)	3, 6, or 12 <sup>b</sup>	Recurrent VTE	Clinically relevant bleeding <sup>c</sup>
AMPLIFY <sup>50</sup>	Double-blinded	749/5244 (14)	Apixaban 10 mg twice daily for 7 days, then 5 mg twice daily	LMWH for ≥5 days, then VKA (INR, 2-3)	6	Recurrent VTE	Major bleeding
Hokusai-VTE <sup>51</sup>	Double-blinded	1104/8240 (13)	LMWH for ≥5 days, then edoxaban 60 mg once daily <sup>d</sup>	LMWH for ≥5 days, then VKA (INR, 2-3)	3, 6, or 12 <sup>b</sup>	Recurrent VTE	Clinically relevant bleeding <sup>c</sup>

Tỉ lệ bệnh nhân cao tuổi chỉ chiếm 10 – 15%

Tỷ lệ BN cao tuổi, suy thận trong nghiên cứu lâm sàng của rivaroxaban là cao nhất

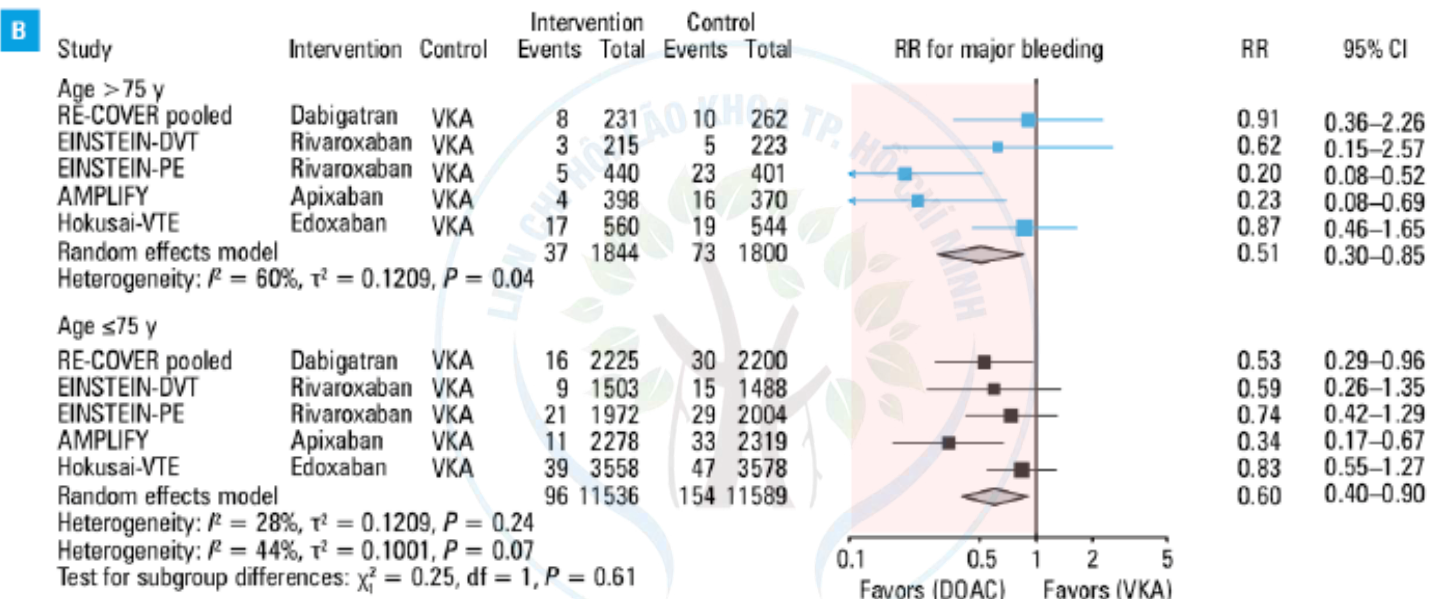
Geldhof et al. *Thrombosis Journal* 2014, 12:21

## Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng NOACs điều trị TT-HKTM cấp



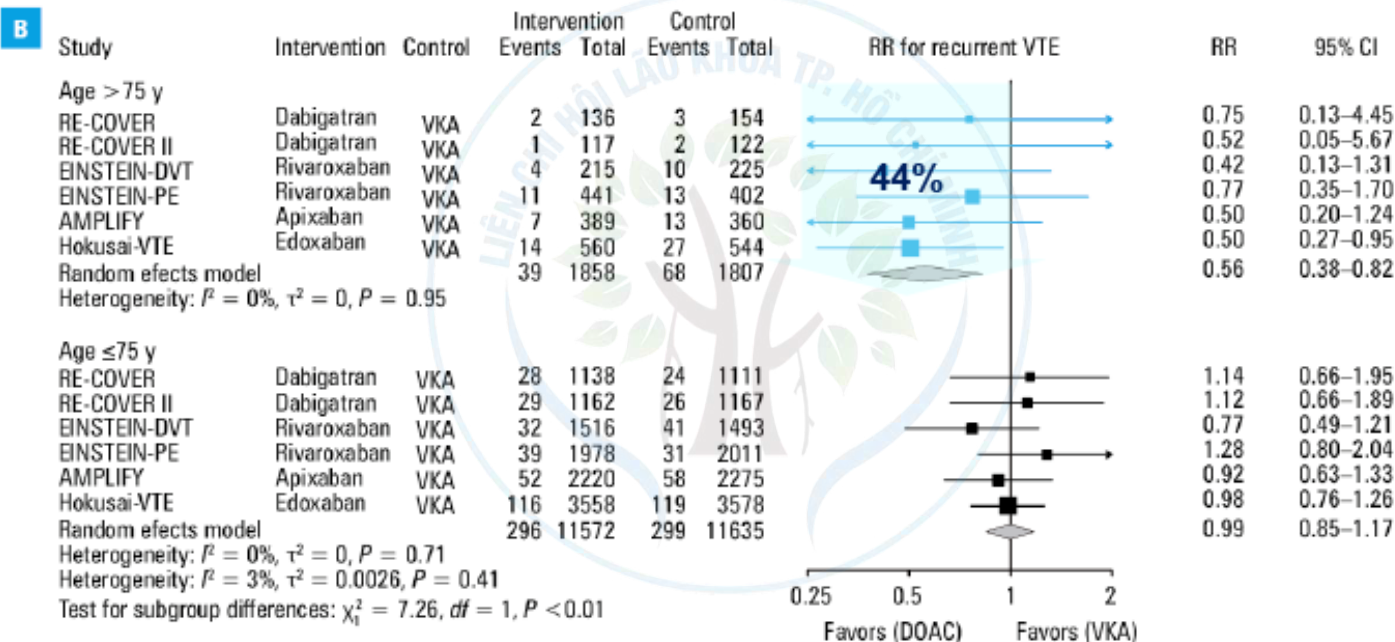
Pol Arch Intern Med. 2020; 130 (6): 529-538

## Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng NOACs điều trị TT-HKTM cấp



Pol Arch Intern Med. 2020; 130 (6): 529-538

## Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng NOACs điều trị TT-HKTM cấp



Pol Arch Intern Med. 2020; 130 (6): 529-538

## Ưu điểm của Rivaroxaban

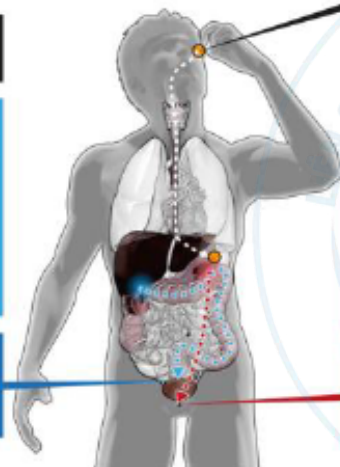
**Volume of distribution**  
 $V_d \sim 50$  L (0.62 L/kg)  
Low tissue penetration

**Metabolism**

- ~90% of rivaroxaban dose circulating in plasma as unchanged drug, no major or active metabolites
- ~50% of rivaroxaban oral dose cleared via hepatic biotransformation: CYP3A4 (18%), CYP2J2 (14%), CYP independent hydrolytic cleavage (14%)

**In feces**

- 28% of dose
- 1% unchanged (potentially not absorbed)
- 21% as metabolites



**$F_{oral}$**   
80–100% for 10 mg  
~66% for 20 mg

**High oral bioavailability  $F_{oral}$ \***  
Owing to almost complete extent of absorption and lack of relevant presystemic first-pass extraction (\*up to 20 mg tablet dose)

**Clearance**  
 $CL_{total} \sim 10$  L/h (0.14 L/h/kg);  
 $CL_{renal} \sim 4$  L/h, with  
 $CL_{total}/CL_{renal} \sim 2.5$   
Active renal secretion mediated via P-gp/BCRP transporters

**In urine**  
66% of dose  
36% unchanged drug as metabolites

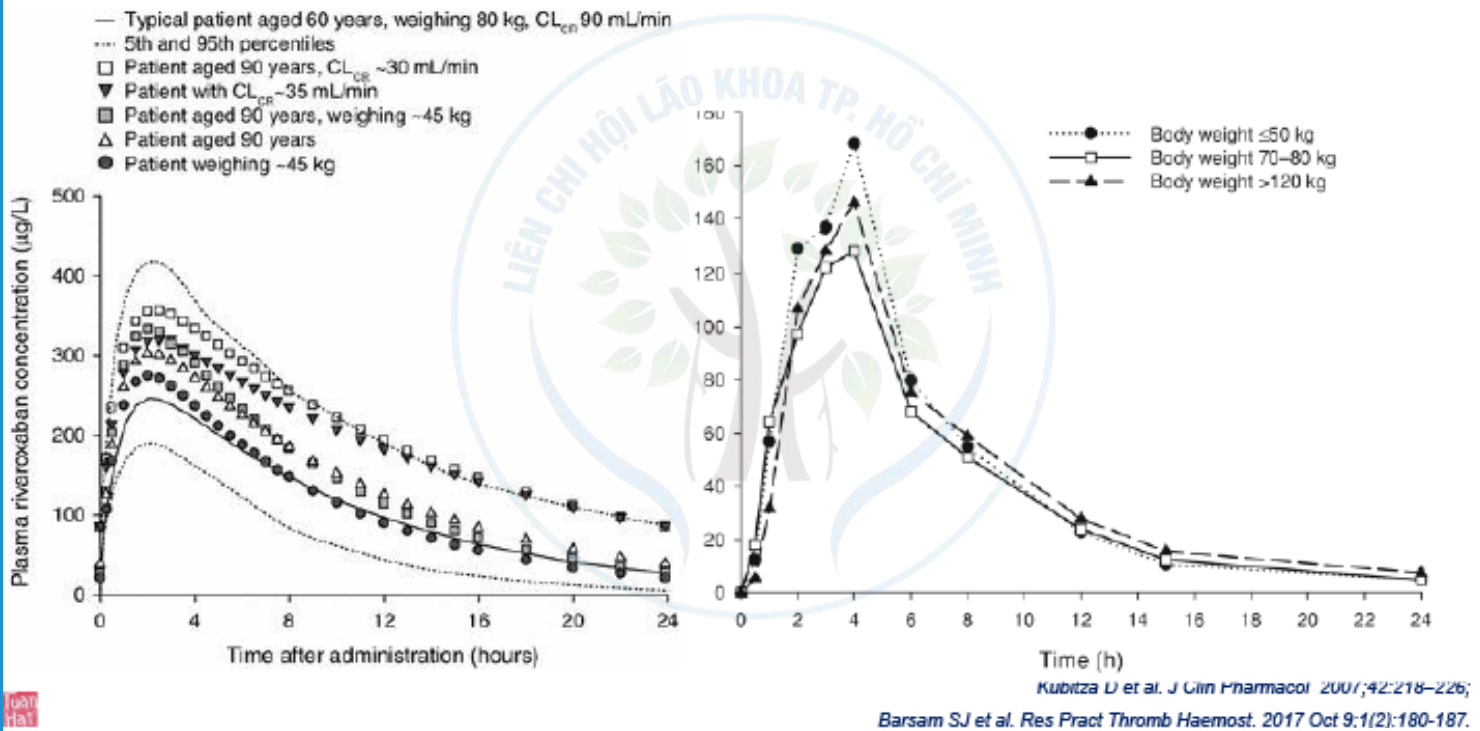
Parameter	Fasted			Fed		
	2.5 mg tablet	5 mg tablet	10 mg tablet	10 mg tablet	15 mg tablet	20 mg tablet
AUC (ng·h/mL)	328 (28.8)	626 (18.8)	1,114 (25.2)	1,301 (21.3)	1,801 (22.2)	2,294 (19.0)
	[165.4–551.9]	[422.6–851.4]	[563.3–1,842]	[621.3–1,798]	[952.1–2,870]	[1,464–3,227]
$C_{max}$ (ng/L)	52.0 (28.1)	90.6 (24.0)	138.4 (29.7)	161.7 (17.2)	234.2 (17.4)	294.4 (15.0)
	[28.6–103.0]	[56.2–145.0]	[77.4–251.0]	[127.3–235.4]	[170.8–347.1]	[225.4–565.6]
$t_{1/2}$ (h)	2.00	1.50	2.50	3.00	3.50	3.00
	[0.75–4.00]	[0.75–6.00]	[1.00–4.00]	[0.50–6.00]	[1.00–6.00]	[0.50–6.00]
$t_{1/2}$ (h)	4.99 (28.8)	6.79 (33.4)	10.77 (28.2)	10.98 (44.7)	14.10 (62.1)	12.08 (60.8)
	[2.33–7.39]	[3.02–13.34]	[5.03–17.34]	[4.72–21.75]	[5.11–33.76]	[4.79–36.43]

**Đặc điểm dược động học của rivaroxaban nhất quán ở những người khỏe mạnh và trên các quần thể bệnh nhân khác nhau**  
 $T_{1/2} \sim 5$ –9 giờ ở người trẻ khỏe mạnh và 11–13 giờ ở người cao tuổi.

Rivaroxaban không ức chế enzym cytochrom P450 hoặc các hệ thống vận chuyển thuốc khác + thải trừ qua nhiều đường → hầu như không tương tác với thuốc khác

Kubitzka D et al. J Clin Pharmacol. 2013; 53: 249-255

## Ưu điểm của Rivaroxaban



## So sánh NOAC và kháng vitamin K trong điều trị TT-HKTM cấp ở người cao tuổi

Study	NOAC	NOAC% (n/N)	Warfarin% (n/N)	Risk Ratio (95% CI)	P-value	P-interaction	
<b>Major bleeding</b>							
RE-COVER I & II	Dabigatran	Overall	1.0 (24/2456)	1.6 (40/2462)	0.60 (0.36-0.99)	0.047	0.64
		$\leq 75$ years	0.7 (16/2225)	1.4 (30/2200)	0.53 (0.29-0.96)	0.038	
		$>75$ years	3.5 (8/231)	3.8 (10/262)	0.91 (0.37-2.19)	0.83	
EINSTEIN DVT & PE	Rivaroxaban	Overall	1.0 (40/4130)	1.7 (72/4116)	0.55 (0.38-0.81)	0.003	0.04
		$<75$ years	0.9 (32/3475)	1.3 (44/3492)	0.73 (0.47-1.15)	0.17	
		$\geq 75$ years	1.2 (8/655)	4.5 (28/624)	0.27 (0.13-0.59)	$<0.001$	
AMPLIFY	Apixaban	Overall	0.5 (15/2676)	1.8 (49/2689)	0.31 (0.17-0.54)	0.001	0.40
		$<75$ years	0.5 (11/2278)	1.4 (33/2319)	0.34 (0.17-0.67)	0.002	
		$\geq 75$ years	1.0 (4/398)	4.3 (16/370)	0.23 (0.08-0.65)	0.009	

**Bệnh nhân tuổi cao thì lợi thế về an toàn của rivaroxaban so với VKA càng lớn hơn (p interaction = 0,04)**

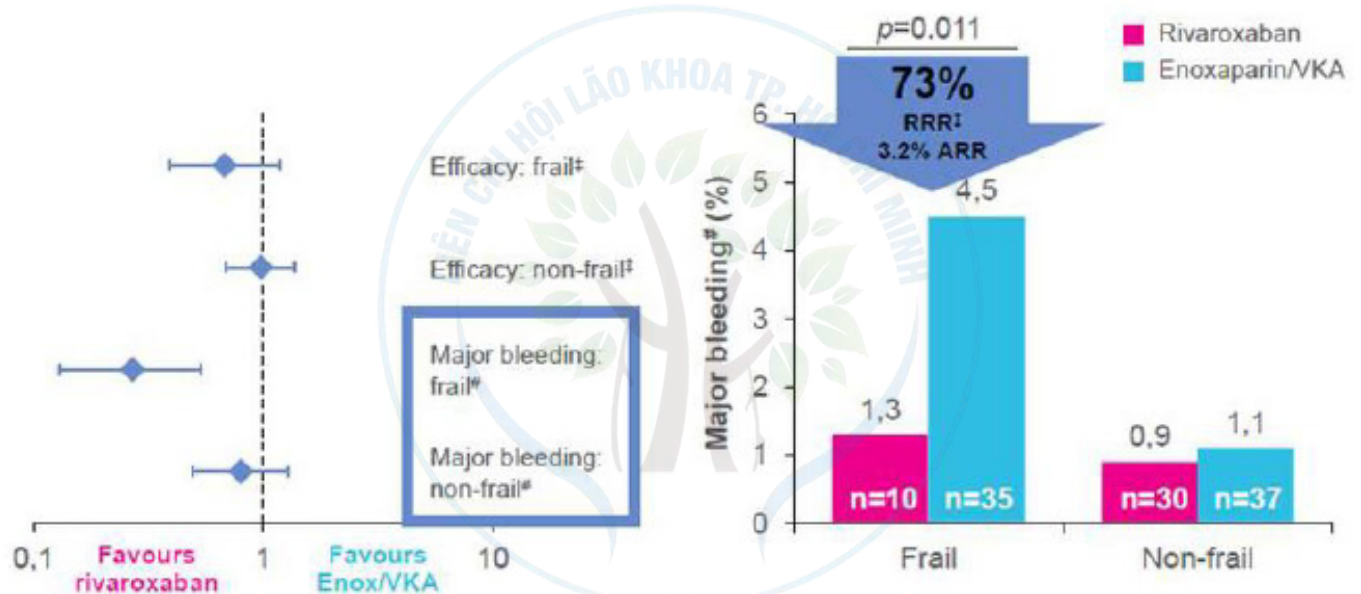
## So sánh NOAC và kháng vitamin K trong điều trị TT-HKTM cấp ở người cao tuổi

Study	NOAC	NOAC% (n/N)	Warfarin% (n/N)	Risk Ratio (95%CI)	P-value	P-interaction	
<i>Major bleeding</i>							
RE-COVER I & II	Dabigatran	Overall	1.0 (24/2456)	1.6 (40/2462)	<b>0.60 (0.36-0.99)</b>	0.047	0.66
		CrCl ≥50	0.8 (18/2315)	1.5 (35/2319)	0.52 (0.29-0.90)	0.022	
		CrCl <50	5.7 (6/106)	4.4 (5/114)	1.29 (0.43-3.89)	0.67	
EINSTEIN DVT & PE	Rivaroxaban	Overall	1.0 (40/4130)	1.7 (72/4116)	<b>0.55 (0.38-0.81)</b>	0.003	0.04
		CrCl >50	1.0 (37/3754)	1.6 (59/3769)	0.63 (0.42-0.94)	0.026	
		CrCl ≤50	0.9 (3/329)	4.1 (13/320)	0.22 (0.06-0.73)	0.019	
AMPLIFY	Apixaban	Overall	0.5 (15/2676)	1.8 (49/2689)	0.31 (0.17-0.54)	<0.001	0.36
		CrCl >50	0.4 (10/2270)	1.8 (35/1997)	0.25 (0.12-0.51)	<0.001	
		CrCl ≤50	2.9 (5/175)	5.5 (9/163)	0.51 (0.18-1.44)	0.22	

Bệnh nhân suy thận thì lợi thế về an toàn của rivaroxaban so với VKA càng lớn hơn

Geldhof et al. *Thrombosis Journal* 2014, 12:21  
<http://www.thrombosisjournal.com/content/12/1/21>

## Rivaroxaban có hiệu quả trong điều trị TT-HKTM trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi và thể trạng yếu



\*One or more of: >75 years old, CrCl <50 ml/min, low body weight (≤50 kg);

#safety population (N=8246); frail patients (n=1567); HTT population (N=8281); frail patients (n=1573)

Prins et al. *Thrombosis Journal* 2013, 11:21

## Rivaroxaban so với AVK trong điều trị TT-HKTM trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi và thể trạng yếu

1/2012 đến 12/2016:

58089 BN TT-HKTM trong đó

6869 BN thể trạng yếu:

- 1365 BN dùng Rivaroxaban (tuổi:  $81.8 \pm 6.4$ )

- 5504 BN dùng warfarin (tuổi:  $82.4 \pm 6.3$ )

Beta-Coefficient	Variables
1.24	Impaired mobility
0.54	Depression
0.50	Congestive heart failure
0.50	Parkinson disease
-0.49	White race
0.43	Arthritis (any type)
0.33	Cognitive impairment
0.31	Charlson comorbidity index (>0, 0)
0.28	Stroke
0.24	Paranoia
0.23	Chronic skin ulcer
0.21	Pneumonia
-0.19	Male sex
0.18	Skin and soft tissue infection
0.14	Mycoses
0.09	Age (in 5-year categories)
0.09	Admission in past 6 months
0.08	Gout or other crystal-induced arthropathy
0.08	Falls
0.05	Musculoskeletal problems
0.05	Urinary tract infection

**Table 2** Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Rivaroxaban or Warfarin Users

Endpoint	Rivaroxaban n = 1365 (%)	Warfarin n = 5504 (%)	HR (95% CI)
Composite of recurrent venous thromboembolism or major bleeding	2.8	3.4	0.75 (0.57-0.98)
Recurrent venous thromboembolism	1.3	1.7	0.65 (0.44-0.97)
Major bleeding	1.6	1.7	0.88 (0.61-1.27)
Gastrointestinal bleeding	0.9	1.1	0.71 (0.45-1.14)
Intracranial hemorrhage	0.1	0.2	0.73 (0.21-2.50)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

The American Journal of Medicine (2018) 131, 933–938

## Liều dùng của NOACs

### 3. Điều trị thuyên tắc – huyết khối tĩnh mạch

NOACs	Liều khởi đầu/ngày	Liều duy trì
Rivaroxaban	15 mg x 2 lần 21 ngày	20 mg x 1 lần
Apixaban	10 mg x 2 lần 7 ngày	5 mg x 2 lần
Dabigatran	Heparin 5 ngày Heparin TLPT thấp	150 mg x 2 lần

### 4. Dự phòng lâu dài thuyên tắc – huyết khối tĩnh mạch

NOACs	Liều chuẩn/ngày	Liều hiệu chỉnh/ngày
Rivaroxaban	10 mg x 1 lần	20 mg x 1 lần nếu • nguy cơ tái phát cao
Apixaban	2,5 mg x 2 lần	Không
Dabigatran	150 mg x 2 lần	110 mg x 2 lần nếu • tuổi > 80, dùng verapamil

Europace (2021) 00, 1–65



## Liều dùng của NOACs

### 5. Dự phòng TT – HKTM sau phẫu thuật chỉnh hình

NOACs	Liều chuẩn/ngày	Liều hiệu chỉnh/ngày
Rivaroxaban	10 mg x 1 lần	Không
Apixaban	2,5 mg x 2 lần	Không
Dabigatran	220 mg x 1 lần	150 mg x 1 lần nếu: <ul style="list-style-type: none"> <li>tuổi &gt; 75,</li> <li>dùng verapamil, amiodarone, quinidine</li> <li>MLCT = 30 – 45 ml/p</li> </ul>

### 6. Dự phòng biến cố mạch máu sau HC vành cấp/không RN

NOACs	Liều chuẩn/ngày	Bổ sung/ngày
Rivaroxaban	2,5 mg x 2 lần	Aspirin ± ức chế P2Y12

### 7. Dự phòng biến cố mạch máu ở BN bệnh mạch vành mạn hoặc bệnh ĐM ngoại biên có triệu chứng/không RN

NOACs	Liều chuẩn/ngày	Bổ sung/ngày
Rivaroxaban	2,5 mg x 2 lần	Aspirin

Europace (2021) 00, 1–65

## CÁC KHUYẾN CÁO QUỐC TẾ

### Lựa chọn thuốc chống đông

Nên sử dụng phác đồ chống đông kinh điển (heparin TLPT thấp gởi với kháng vitamin K), hay là NOAC (DOAC) để điều trị người bệnh bị TT – HKTM cấp?

15. Ở người bệnh bị TT – HKTM cấp:

- Khuyến cáo lựa chọn một trong các thuốc chống đông là NOAC (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban), hơn là kháng vitamin K để điều trị TT – HKTM trong 3 tháng đầu.

gợi ý VKA hoặc Heparin TLPT thấp hơn là DOAC ở những bệnh nhân cần sử dụng chất ↓ hoặc ↑ P-glycoprotein (P-gp) hoặc enzyme cytochrome P450(CYP)



Khuyến cáo NOACs ưu tiên hơn VKA ở những bệnh nhân đủ điều kiện, sẵn sàng bắt đầu uống thuốc kháng đông



khuyến cáo ưu tiên apixaban hoặc rivaroxaban và đề xuất các phác đồ khác cho BN không phù hợp với 1 trong 2 loại thuốc này

CHEST (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.056>



## KHUYẾN CÁO CỦA HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

### Lựa chọn thuốc chống đông

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
<b>Bệnh nhân TTP cấp có rối loạn huyết động</b>		
Heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch được khuyến cáo điều trị cho BN ngay sau khi chẩn đoán	I	C
<b>Bệnh nhân TTP cấp có huyết động ổn định</b>		
Khuyến cáo điều trị thuốc chống đông đường tiêm ngay khi nghi ngờ BN có xác suất cao hoặc trung bình bị TTP cấp, trong khi chờ chẩn đoán xác định	I	C
Heparin TLPT thấp được khuyến cáo điều trị cho hầu hết BN TTP cấp huyết động ổn định	I	A
Kháng Vitamin K với INR mục tiêu từ 2 – 3 được khuyến cáo điều trị cho BN TTP cấp, phối hợp với thuốc chống đông đường tiêm	I	A
Nếu lựa chọn sử dụng thuốc chống đông đường uống, khuyến cáo dùng một trong số các NOAC (Rivaroxaban; Apixaban; Dabigatran sau 5 ngày dùng chống đông tiêm) hơn là kháng vitamin K, để điều trị BN bị TTP cấp <sup>(1)</sup>	I	A

(1) Lựa chọn thuốc chống đông để điều trị TTP yêu cầu phải xem xét cụ thể các yếu tố của từng BN (như chức năng thận, nguy cơ chảy máu, dự đoán sự tuân thủ, khả năng kinh tế), tính sẵn có của thuốc, trên cơ sở tôn trọng lựa chọn của BN và gia đình.

## Điều trị mờ rộng (dự phòng tái phát) TT – HKTM ở người cao tuổi



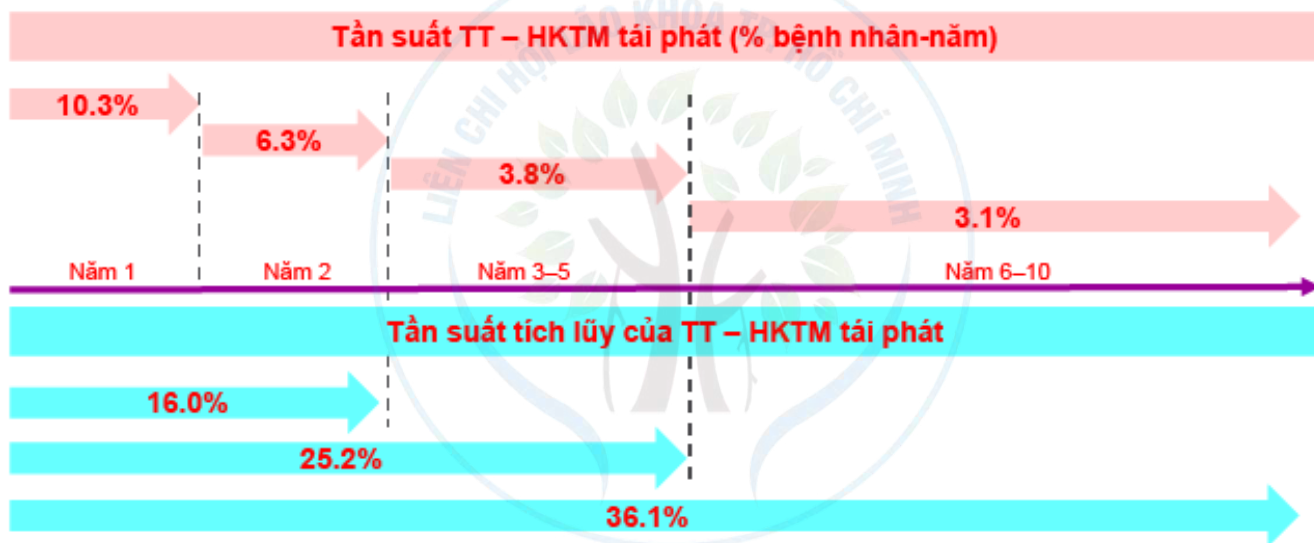
## CÁC GIAI ĐOẠN (tiến trình) ĐIỀU TRỊ TT - HKTM



*J Am Coll Cardiol 2020;76:2142–54*

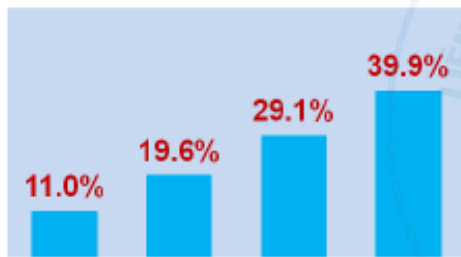
## Nguy cơ tái phát TT-HKTM theo thời gian

Tổng hợp từ 18 nghiên cứu gồm 7515 bệnh nhân



*Kahn F et al. BMJ 2019;366:14363.*

## Các yếu tố làm tăng nguy cơ tái phát TT-HKTM



- Không rõ yếu tố thúc đẩy<sup>1,2</sup>
- Tuổi cao<sup>1</sup>
- HKTM sâu đoạn gần<sup>2</sup>
- Ung thư<sup>2</sup>
- Huyết khối tồn lưu kích thước lớn<sup>3</sup>
- Giới nam<sup>4</sup>
- Tình trạng tăng đông<sup>1</sup>

1. Prandoni P et al, Haematologica 2007;92:199–205; 2. Hansson PO et al, Arch Intern Med 2000;160:769–774;  
3. Prandoni P et al, Ann Intern Med 2002;137:955–960; 4. Eichinger S et al, Circulation 2010;121:1630–1636

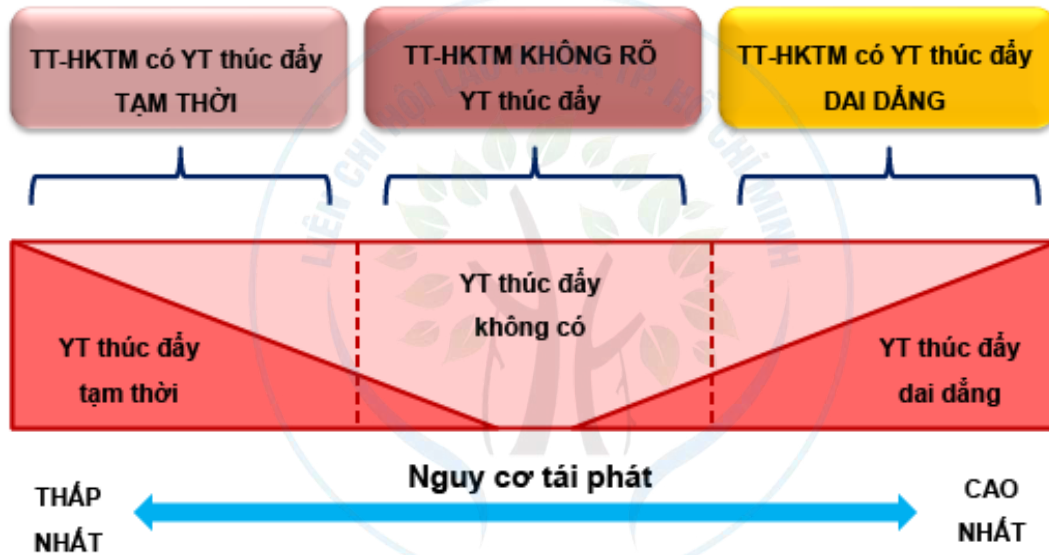
## Các yếu tố thúc đẩy TT - HKTM



J Thromb Haemost 2016; 14: 1480–3

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

## Nguy cơ tái phát TT - HKTM



*J Thromb Haemost 2016; 14: 1480-3*

## CÁC GIAI ĐOẠN (tiến trình) ĐIỀU TRỊ TT - HKTM

TT-HKTM có YT thúc đẩy tạm thời  
TT-HKTM không rõ YT thúc đẩy + nguy cơ chảy máu cao (VTE - Bleed, HAS- Bleed)  
HKTM đoạn xa

TT-HKTM có YT thúc đẩy DAI DẰNG  
TT-HKTM không rõ YT thúc đẩy + nguy cơ chảy máu thấp/trung bình

**Điều trị khởi đầu  
(giai đoạn cấp)  
5 - 21 ngày**

**Điều trị chính  
(giai đoạn điều trị duy trì)  
3 - 6 tháng**

**Dự phòng tái phát  
(giai đoạn mở rộng)  
Trên 3 - 6 tháng**

Heparin TLPT thấp 5 - 7 ngày  
Heparin thường BTĐ

Heparin TLPT thấp  
Kháng VTK (INR = 2 - 3)

Heparin TLPT thấp  
Kháng VTK (INR = 2 - 3)

Rivaroxaban 15 mg x 2/ng x 21 ngày

Dabigatran 150mg x 2/ngày  
Rivaroxaban 20mg/ngày

Dabigatran 150mg x 2/ngày  
Rivaroxaban 20 mg/ngày

Rivaroxaban 10mg x 1/ngày

Apixaban 10mg x 2/ng x 7 ngày

Apixaban 5mg x 2 /ngày

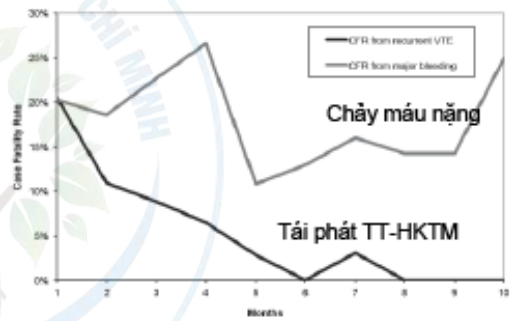
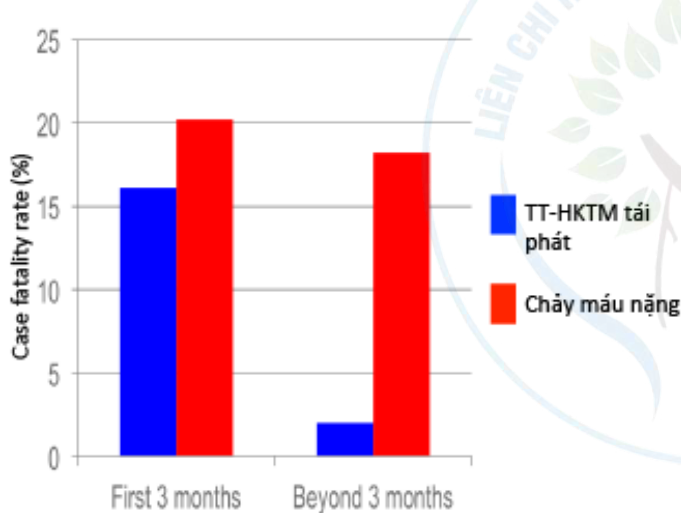
Apixaban 5mg x 2 /ngày

Apixaban 2.5mg x 2 /ngày  
Aspirin 100mg/ngày

*J Am Coll Cardiol 2020;76:2142-54*

## Dự phòng tái phát TT-HKTM lâu dài: tỷ lệ tử vong trong trường hợp chảy máu và thuyên tắc huyết khối

Nghiên cứu sổ bộ quan sát RIETE observational registry  
41,826 BN bị TT – HKTM, điều trị chống đông và theo dõi 7.8 ± 0.6 tháng



Months	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Patients at risk	41,826	35,934	30,882	25,186	21,303	18,810	16,596	14,218	12,479	10,812
Recurrent VTE	N	428	280	113	48	35	30	33	16	17
Fatal VTE		87	22	10	3	1	0	1	0	0
CFR		20.4%	11.0%	8.8%	6.3%	2.9%	0	3.0%	0	0
Major bleeding	N	508	320	75	48	37	31	25	14	14
Fatal bleeding		121	24	17	13	4	4	4	2	2
CFR		23.7%	8.6%	22.7%	26.9%	10.8%	12.9%	16.0%	14.3%	14.3%

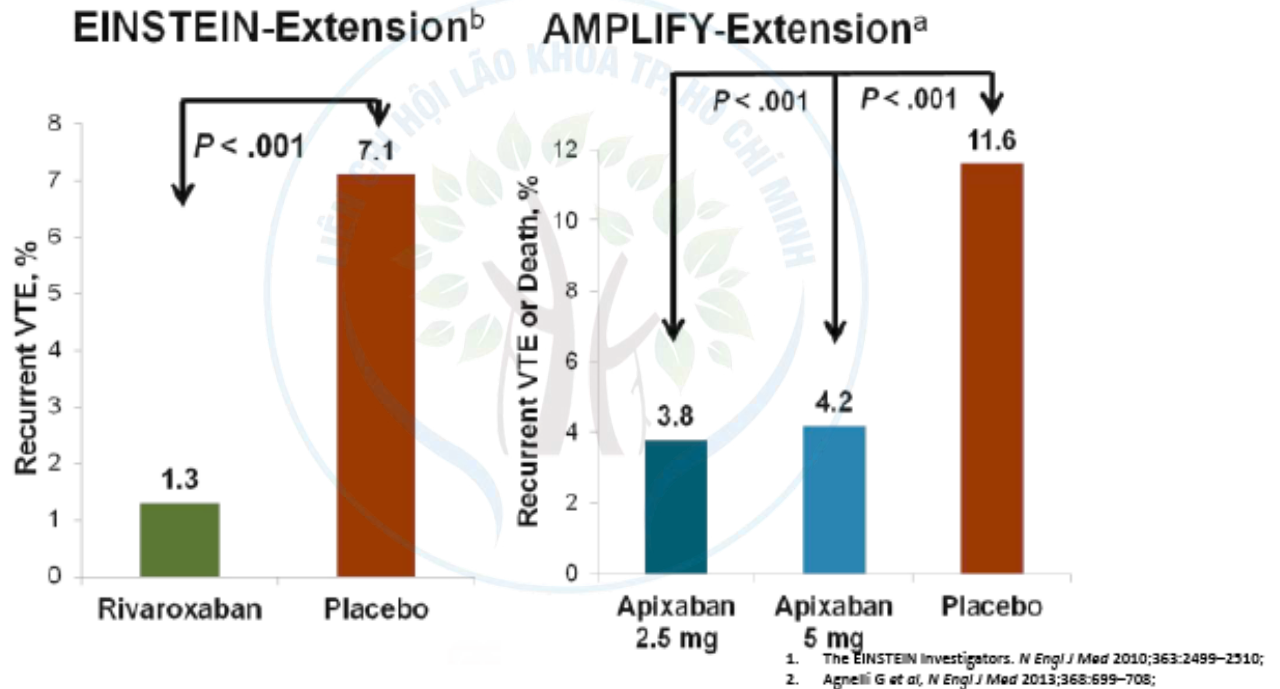
VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; CFR, case-fatality rate.

## NOACs trong điều trị mở rộng TT-HKTM ở người cao tuổi

Study	Design	Patients at age >75 y <sup>a</sup>	Intervention arm	Control arm	Treatment duration, mo	Primary efficacy outcome	Primary safety outcome
Extended VTE treatment							
RE-MEDY88	Double-blinded	259/2856 (9)	Dabigatran 150 mg twice daily	VKA (INR, 2–3)	6–36	Recurrent VTE	Not specified
RE-SONATE88	Double-blinded	452/1343 (33) <sup>b</sup>	Dabigatran 150 mg twice daily	Placebo	12	Recurrent VTE	Not specified
EINSTEIN-EXT48	Open-label	188/1196 (16)	Rivaroxaban 20 mg once daily	Placebo	6–12	Recurrent VTE	Major bleeding
EINSTEIN-CHOICE89	Double-blinded	394/3365 (12)	Rivaroxaban 20 mg once daily; rivaroxaban 10 mg once daily	Aspirin 100 mg once daily	6–12	Recurrent VTE	Major bleeding
AMPLIFY-EXT90	Double-blinded	329/2482 (13)	Apixaban 5 mg twice daily; apixaban 2.5 mg twice daily	Placebo	12	Recurrent VTE and all-cause death	Major bleeding

The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012;366:1287–1297;  
Schulman S *et al*, *Circulation* 2014; 129: 764–772;  
Agnelli G *et al*, *N Engl J Med* 2013;369:799–808;  
The Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1406–1415

NOACs trong điều trị mở rộng TT-HKTM ở người cao tuổi



**Nghiên cứu EINSTEIN EXT**  
Không có khác biệt về chảy máu nặng khi điều trị kéo dài  
với rivaroxaban so với placebo

	Rivaroxaban (n=598)		Placebo (n=590)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Chảy máu nặng</b>	4	(0.7)*	0	(0)
Chảy máu liên quan đến tử vong	0	(0)	0	(0)
Chảy máu ở những vị trí quan trọng	0	(0)	0	(0)
Chảy máu gây giảm haemoglobin ≥2 g/dl và/hoặc cần truyền trên ≥2 đơn vị	4	(0.7)	0	(0)
Chảy máu tiêu hóa	3	(0.5)	0	(0)
Rong kinh	1	(0.2)	0	(0)

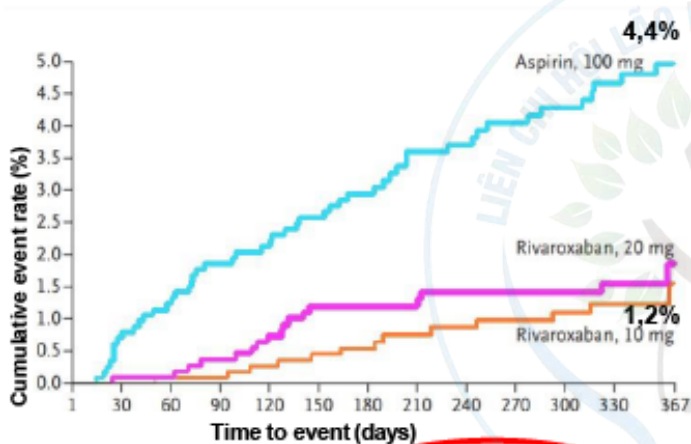
Safety population; \*p=0.11

1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510

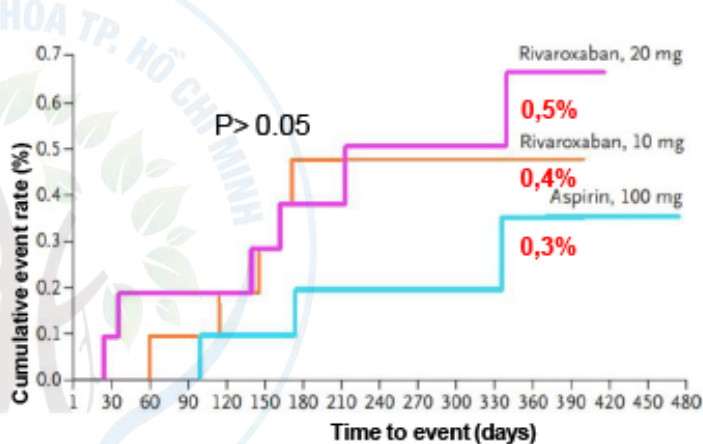
eINSTEIN

**Nghiên cứu EINSTEIN - CHOICE**  
dự phòng tái phát TT-HKTM sau khi đã hoàn thành 6 – 12 tháng điều trị

**Tái phát TT-HKTM**



**Xuất huyết nặng**



Rivaroxaban 20mg vs aspirin **HR 0.34 (0.20–0.59)**  
Rivaroxaban 10mg vs aspirin **HR 0.26 (0.14–0.47)**  
Rivaroxaban 20mg vs rivaroxaban 10mg HR 1.34 (0.65–2.75)

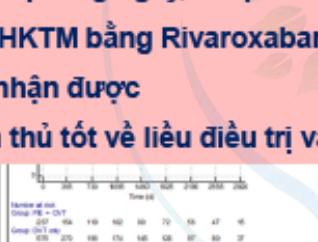
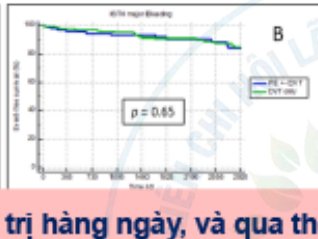
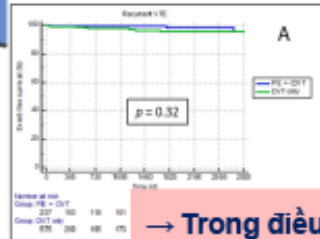
Cả hai liều của rivaroxaban đều hiệu quả hơn aspirin trong dự phòng tái phát TT-HKTM, và nguy cơ xuất huyết là tương đương

Weltz et al. New England Journal of Medicine, 375(13), 1211–1222

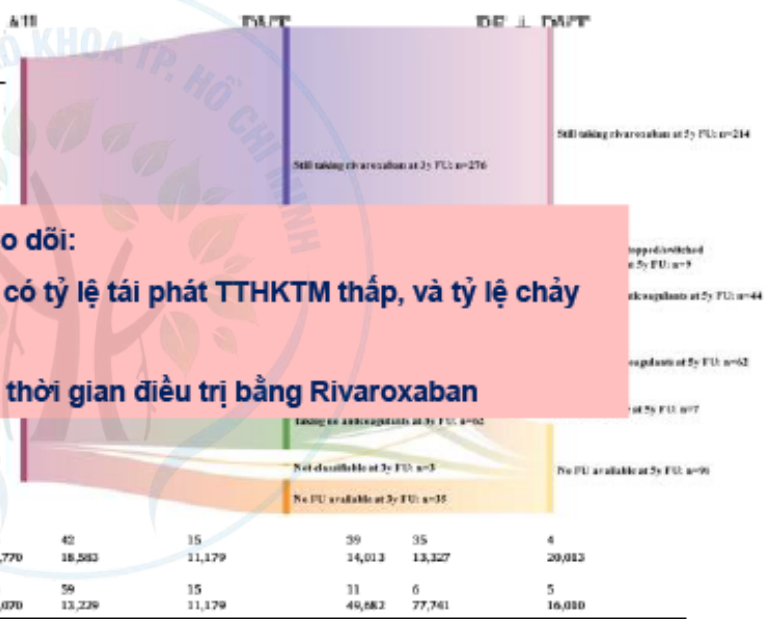
**DRESDEN NOACs Registry: Rivaroxaban điều trị TT.HKTM trong thế giới thực**

12/2011 → 9/2020

920 BN bị TTHK



812 BN được tuyển vào nghiên cứu



→ Trong điều trị hàng ngày, và qua theo dõi:  
○ Điều trị TT.HKTM bằng Rivaroxaban có tỷ lệ tái phát TTHKTM thấp, và tỷ lệ chảy máu chấp nhận được  
○ Có sự tuân thủ tốt về liều điều trị và thời gian điều trị bằng Rivaroxaban

	Aspirin	Rivaroxaban 10 mg	Rivaroxaban 20 mg	Total
provoking trigger, n				
Major cardiovascular events <sup>a</sup> , n	96	40	15	39
Exposure days per major cardiovascular events <sup>a</sup> , d	17,770	18,583	11,179	14,013
ISTH major bleeding <sup>b</sup> , n	85	59	15	6
Exposure days per ISTH major bleeding <sup>b</sup> , d	20,070	13,239	11,179	49,682

Thrombosis Research 208 (2021) 181–189



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



## Khuyến cáo về THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ CHỐNG ĐÔNG

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Khuyến cáo điều trị thuốc chống đông ít nhất là 3 tháng cho tất cả các BN bị TTHKTM có chỉ định điều trị chống đông	I	A	BN bị TTHKTM lần đầu, có yếu tố thúc đẩy tạm thời, ít quan trọng, có thể cân nhắc điều trị thuốc chống đông kéo dài	IIa	C
BN bị TTHKTM lần đầu, có yếu tố thúc đẩy tạm thời và quan trọng, được khuyến cáo dùng thuốc chống đông 3 tháng	I	B	Nếu có chỉ định điều trị kéo dài thuốc chống đông sau 6 tháng, BN bị TTHKTM (không liên quan đến ung thư) có thể được cân nhắc dùng Rivaroxaban 10mg/ngày hoặc Apixaban 2,5 mg x 2 lần/ngày	IIa	A
BN bị TTHKTM tái phát, mà không rõ yếu tố thúc đẩy, được khuyến cáo dùng thuốc chống đông kéo dài (không hạn định)	I	B	Nếu BN bị TTHKTM chỉ định dùng thuốc chống đông kéo dài nhưng không dung nạp hoặc từ chối dùng thuốc chống đông, có thể cân nhắc sử dụng Aspirin hoặc Sulodeoxide	IIb	B
BN bị TTHKTM liên quan đến hội chứng kháng phospholipid, được khuyến cáo dùng thuốc chống đông loại kháng vitamin K kéo dài (không hạn định)	I	B	Với BN điều trị thuốc chống đông kéo dài, cần phải định kỳ đánh giá lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc	I	C
BN bị TTHKTM lần đầu, không rõ yếu tố thúc đẩy, được cân nhắc điều trị thuốc chống đông kéo dài	IIa	A			
BN bị TTHKTM lần đầu, yếu tố thúc đẩy dai dẳng (nhưng không phải hội chứng kháng phospholipid), có thể cân nhắc điều trị thuốc chống đông kéo dài	IIa	C			

### Cải thiện tuân thủ điều trị khi dùng chống đông cho người cao tuổi



## Theo dõi ở bệnh nhân điều trị chống đông

### A Adherence assessment and counseling

- Mỗi lần tái khám hỏi bệnh nhân có quên liều thuốc nào hay không, nếu có hỏi lý do và bàn cách giải quyết.
- Giải thích sự cần thiết của việc uống thuốc đúng theo toa.
- Thảo luận những biện pháp cải thiện gắn kết với điều trị (hộp chia thuốc, cài báo giờ trên smartphone, nhờ người nhà nhắc).

### B Bleeding risk assessment

- Đánh giá nguy cơ chảy máu (HAS-BLED)

### C Creatinine clearance

- Đánh giá chức năng thận, để chọn liều và loại thuốc thích hợp

### D Drug interaction assessment and counseling

- Xem xét sự tương tác thuốc (aspirin, clopidogrel, NSAIDs...)

### E Examination

- Chú trọng phát hiện chảy máu và trị số huyết áp

### F Final assessment and follow-up

- Cân nhắc lợi ích - nguy cơ → tiếp tục hay thay đổi điều trị;
- Tái khám /3-6 tháng



Thrombosis Canada/Canadian Stroke Consortium/CCS 2015

## Làm gì để giúp người bệnh tuân thủ việc dùng thuốc?



## KẾT LUẬN



Bệnh nhân cao tuổi chiếm đa số trong số các bệnh nhân TT-HKTM  
Tuổi cao:  
→ tăng nguy cơ TT-HKTM  
→ tăng nguy cơ chảy máu



Xu hướng dùng NOACs ngày một tăng, đặc biệt ở người cao tuổi:  
→ An toàn hơn, hiệu quả hơn so với phác đồ kinh điển  
→ Ưu thế về tính an toàn của Rivaroxaban so với AVK càng tỏ ra rõ rệt ở người thể trạng suy yếu (tuổi cao, suy thận)



Liều điều trị của NOACs:  
→ Không cần hiệu chỉnh liều theo độ tuổi  
→ Tuân theo các khuyến cáo hiện hành về điều trị và dự phòng thứ phát TT-HKTM

Xin chào thân

cả nhà!