

Điều trị Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: Những điểm bác sĩ lâm sàng cần biết

(Advancing the Management of VTE: What the Clinical
Cardiologist need to know)

BS NGUYỄN THANH HIỀN
TRUNG TÂM TM BV ĐẠI HỌC Y DƯỢC
NGUYỄN BS BV NHÂN DÂN 115

PP-ELI-VNM-0513

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.

VẤN ĐỀ ĐÁNG QUAN TÂM? Độ lớn và mức độ trầm trọng (chi phí-tử suất)

VTE là nguyên nhân thường gặp và quan trọng của tần suất và tử vong

VTE là tình trạng tim mạch
thường gặp thứ 3

VTE (bao gồm DVT và PE) xảy ra
1-2/1000 bệnh nhân/năm

1/3 bệnh nhân được
chẩn đoán VTE có PE đi kèm

Tần suất VTE tăng theo tuổi,
với tỷ lệ 1/100 đối với
bệnh nhân >80 tuổi

VTE, venous thromboembolism
Ortel TL, et al. Blood Adv. 2020;4:4693-4738.

TRỊ LIỆU KHÁNG ĐÔNG: CHÚNG TA LÀM GÌ VỚI NGUỒN LỰC HIỆN TẠI

Kháng đông:

1. Heparin và những kháng đông tĩnh mạch khác.
2. Đối kháng vitamin K.
3. Kháng đông đường uống trực tiếp:
ức chế yếu tố Xa và ức chế trực tiếp thrombin.




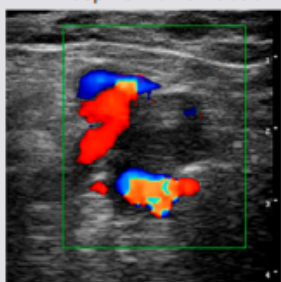
Chọn lựa kháng đông tối ưu: đường sử dụng, viễn cảnh lâm sàng, tương tác thuốc, hấp thu, yếu tố nguy cơ chảy máu,
Lựa chọn bệnh nhân, chi phí, khả thi, suy giảm chức năng gan.thận...

CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ



1. Dosing Schemas of the NOACs for VTE Treatment. : thrombosisadvisor.com/dosing-schemasNOACs-VTE/. Accessed March 13, 2020
2. Treatment of Venous Thromboembolism in Special Populations with Direct Oral Anticoagulants . Thromb Haemost 2020;120:899-911.
3. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (2 ed.). 2018

ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN DỰA TRÊN NGUY CƠ TỬ VONG HOẶC CÁC BIỂU CHỨNG LIÊN QUAN ĐẾN HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH

Clinical condition	Clinical scenario	Clinical management
A Pulmonary embolism 	Cardiac arrest	Reperfusion ^o → UFH iv. Bolus → Oral anticoagulants when stable
	Hemodynamically unstable or right heart emboli	iv. UFH → Thrombolytic treatment [§] → Oral anticoagulants when stable
	Hemodynamically stable	Start anticoagulation → Clinical risk elevated* & RVD ^{oo} → Consider monitoring & LMWH lead-in** Clinical risk low* & no RVD ^{oo} → Consider DOAC & early discharge [^]
B Deep vein thrombosis 	Limb-threatening DVT	Start parenteral anticoagulation (UFH/LMWH) → Consider Catheter directed thrombolysis
	NO Limb-threatening DVT	Start DOAC or LMWH → Consider out-patient management
	Isolated Distal DVT	Start LMWH (or DOAC) if required ^{^^} → Out-patient management

Acute treatment of venous thromboembolism. Blood. 2020;135(5):305-316

LỰA CHỌN KHÁNG ĐÔNG VÀ THỜI GIAN/VTE

CENTRAL ILLUSTRATION Selecting Venous Thromboembolism Anticoagulant and Duration

Determine Phase of Treatment
 -Initial (first 5-21 days)
 -Primary (first 3-6 months)
 -Secondary (beyond 3-6 months)

Assess Risk for Recurrence

- Surgical, transient factors → very low
- Non-surgical, transient factors → low
- Persistent factors → moderate
- No identifiable factors → moderate
- Cancer → high
- High-risk thrombophilia → high

Screen for Bleeding Risk

- Recent bleeding
- Anemia
- Renal dysfunction
- Antiplatelet therapy
- Older age
- Cancer

Anticoagulant Options

Oral Anticoagulant	Initial Phase: Oral Only?	Secondary Phase: Reduced Dose?	Cancer-associated VTE RCT Data?
Apixaban	Yes	Yes	Yes
Dabigatran	No	No	No
Edoxaban	No	No	Yes
Rivaroxaban	Yes	Yes	Yes
VKA	No	No	No

Duration of Anticoagulation

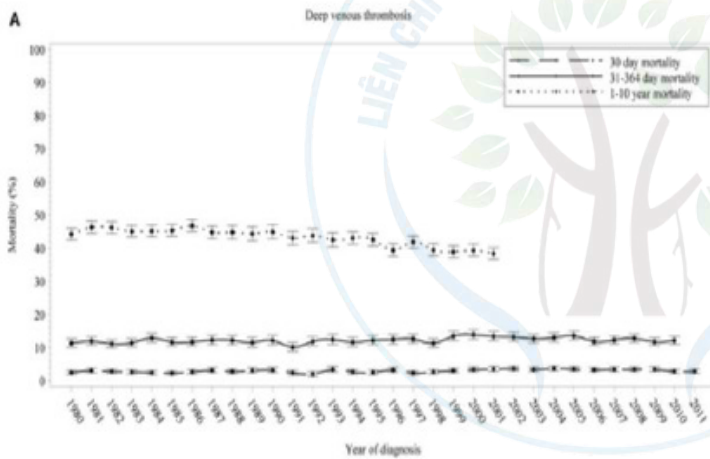
	Initial Phase	Primary Phase	Secondary Phase
Very low or low recurrence risk	Yes	Yes	No
Moderate recurrence risk	Yes	Yes	Consider based on bleed risk
High	Yes	Yes	Usually

Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism. J Am Coll Cardiol 2020;76:2142–54

DỰ PHÒNG THỨ PHÁT

Dichotomizing patients in provoked vs unprovoked is OVER-SIMPLIFICATION

VTE is a CHRONIC ILLNESS Many risk factors are persistent



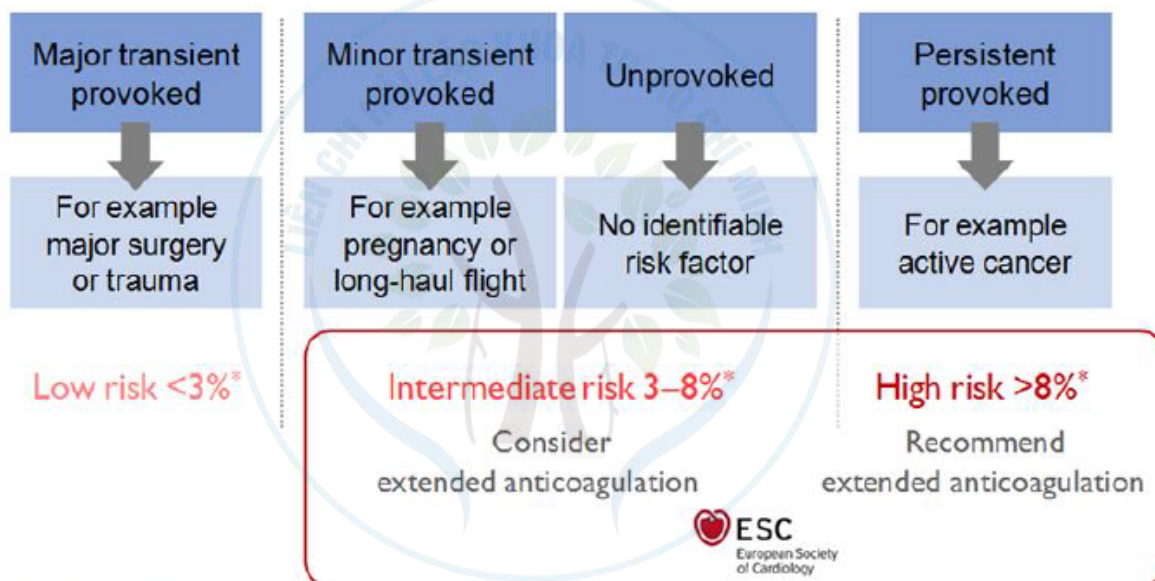
Ortel TL, et al. Blood Adv. 2020;4:4693-4738.
 Slide courtesy of Aditya Sharma, MBBS, FSVM.

PHÂN TẦNG YTNC VTE DỰA TRÊN NGUY CƠ TÁI PHÁT DÀI HẠN

Nguy cơ tái phát dài hạn ước tính ^a	Phân nhóm yếu tố nguy cơ của thuyên tắc phổi ^b	Ví dụ ^b
Thấp (<3% mỗi năm)	Các yếu tố nguy cơ cao thoáng qua hoặc có thể đảo ngược được với nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) tăng >10 lần (so với những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ)	<ul style="list-style-type: none"> • Phẫu thuật có gây mê >30 phút • Hạn chế vận động tại giường trong bệnh viện (chỉ di chuyển khi đi vệ sinh) trong ≥3 ngày do bệnh lý cấp tính hoặc đợt cấp của bệnh mạn tính • Chấn thương với gãy xương
Trung bình (3-8% mỗi năm)	Các yếu tố nguy cơ thoáng qua hoặc có thể đảo ngược với nguy cơ lần đầu mắc TTHKTM tăng ≤10 lần	<ul style="list-style-type: none"> • Phẫu thuật nhỏ (gây mê <30 phút) • Nhập viện <3 ngày với bệnh lý cấp tính • Dùng thuốc ngừa thai/ điều trị oestrogen • Thai kỳ hoặc hậu sản • Hạn chế vận động tại giường ngoài bệnh viện trong ≥3 ngày do bệnh lý cấp tính • Chấn thương chân (không gãy) làm giảm vận động ≥3 ngày • Chuyển bay đường dài
	Các yếu tố nguy cơ dai dẳng khác ngoài bệnh lý ác tính	<ul style="list-style-type: none"> • Bệnh viêm ruột (IBD) • Bệnh lý tự miễn đang hoạt động
	Không xác định được yếu tố nguy cơ	
Cao (>8% mỗi năm)		<ul style="list-style-type: none"> • Ung thư đang hoạt động • Tiền căn TTHKTM mà không có các yếu tố nguy cơ cao thoáng qua hoặc có thể đảo ngược được • Hội chứng kháng phospholipid

ESC 2019

KHUNG THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ KHÁNG ĐÔNG LÂU DÀI CHO BỆNH NHÂN MẮC DVT



*Estimated annual risk for long-term recurrence.

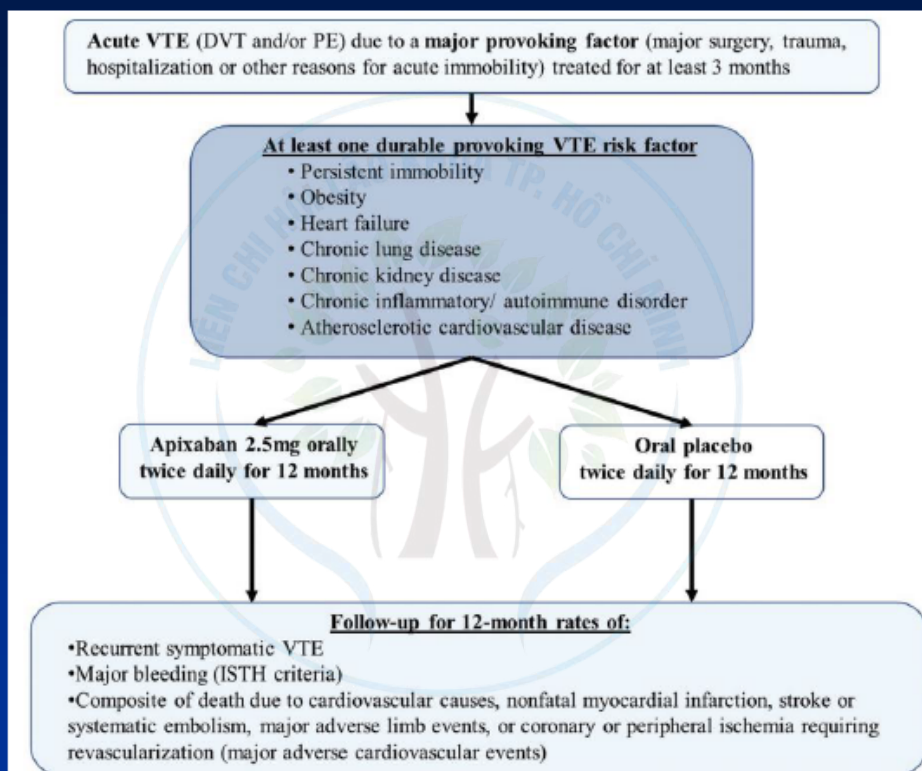
Konstantinides SV et al. *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

BN YTNC THOÁNG QUA

- BN có VTE cấp tính do yếu tố nguy cơ thoáng qua được điều trị kháng đông trong thời gian ngắn.
- Nguy cơ tái phát có thể tăng trong trường hợp có các yếu tố nguy cơ dai dẳng khác. Đối với những bệnh nhân này, thời gian điều trị tối ưu vẫn còn chưa chắc chắn:
 - HI-PRO là thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, đơn trung tâm.
 - Bệnh nhân với huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi do yếu tố nguy cơ cao thoáng qua, bao gồm phẫu thuật lớn hoặc chấn thương lớn, khi đã hoàn thành điều trị kháng đông liều chuẩn tối thiểu 3 tháng và có ít nhất một yếu tố nguy cơ dai dẳng (như béo phì hoặc suy tim) được xem xét.

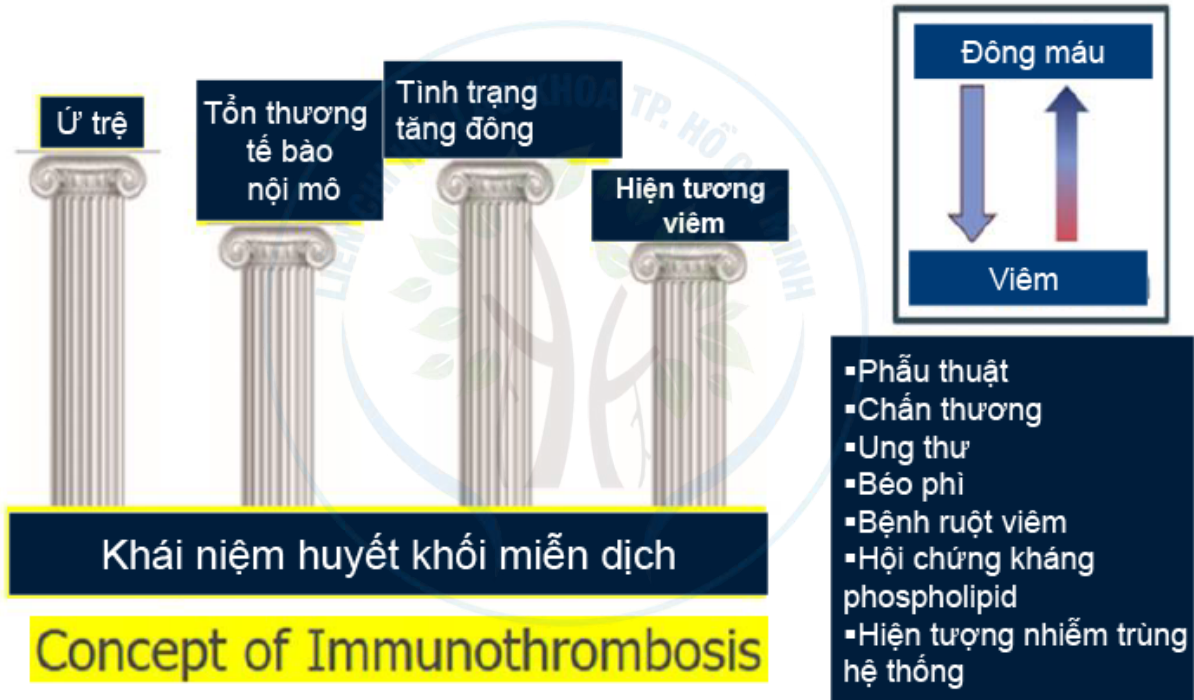
Extended-Duration Low-Intensity Apixaban to Prevent Recurrence in Patients with Provoked Venous Thromboembolism and Enduring Risk Factors: Rationale and Design of the HI-PRO Trial. *Thromb Haemost* 2022;122:1061–1070.

HI-PRO TRIAL DESIGN



Extended-Duration Low-Intensity Apixaban to Prevent Recurrence in Patients with Provoked Venous Thromboembolism and Enduring Risk Factors: Rationale and Design of the HI-PRO Trial. *Thromb Haemost* 2022;122:1061–1070.

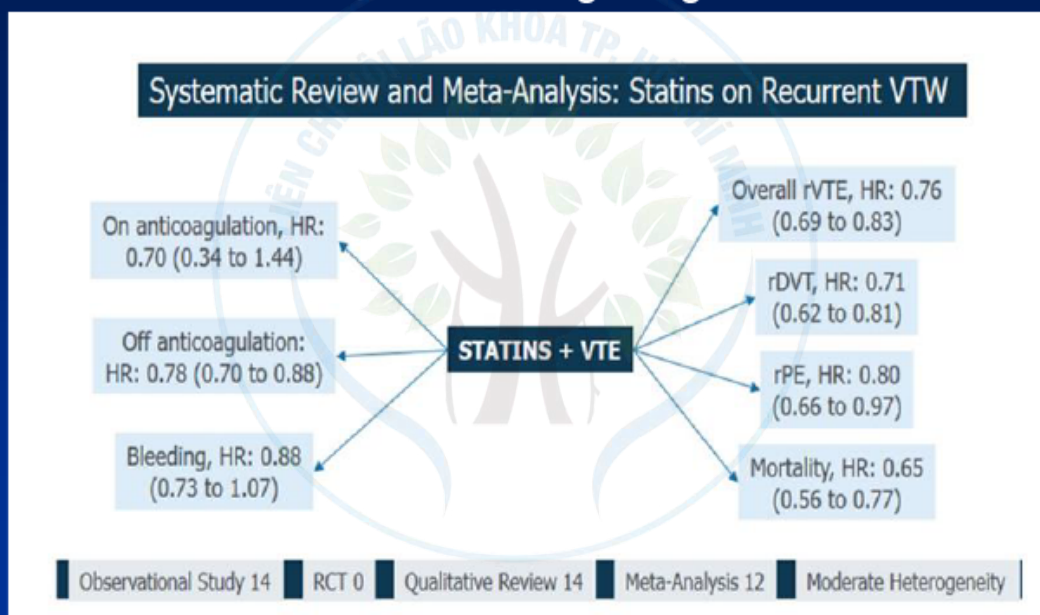
TAM GIÁC VIRCHOW NGÀY NAY Càng GIỐNG NHƯ TỬ TRỤ



Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? HEMATOLOGY 2019, VOL. 24, NO. 1, 742–750

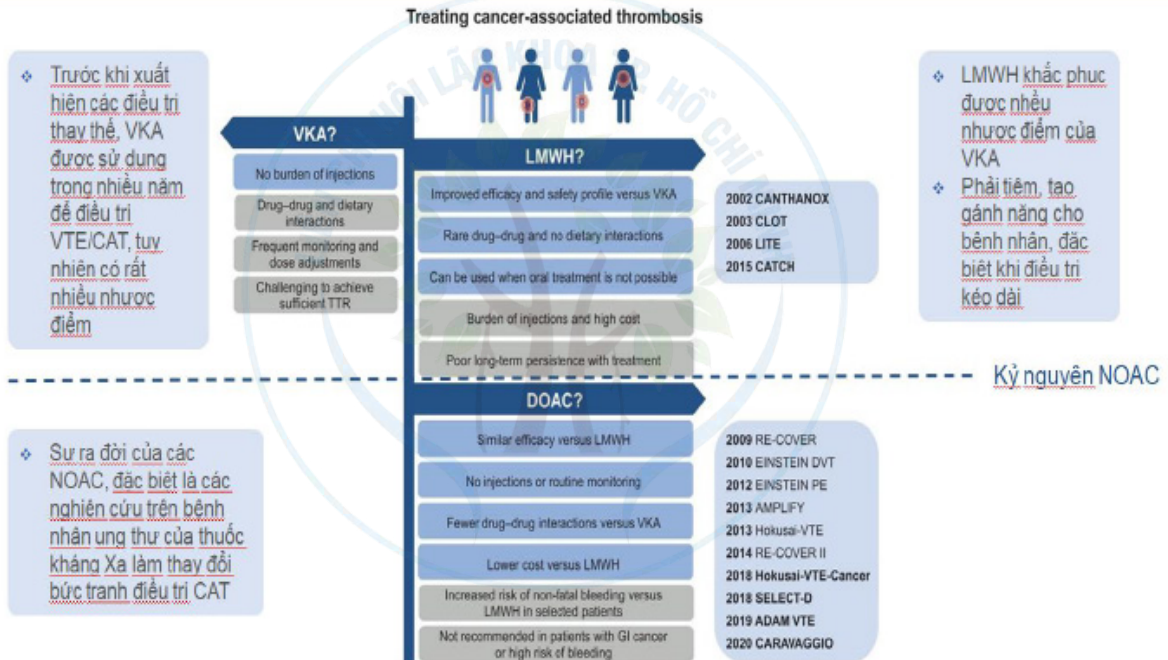
ẢNH HƯỞNG CỦA STATIN LÊN TÁI PHÁT CỦA THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH

Tác dụng đa hướng: kháng viêm, kháng xơ sợi, tiền TSH và đặc tính chống đông



Effect of statins on the risk of recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Pharmacological Research 165 (2021) 105413

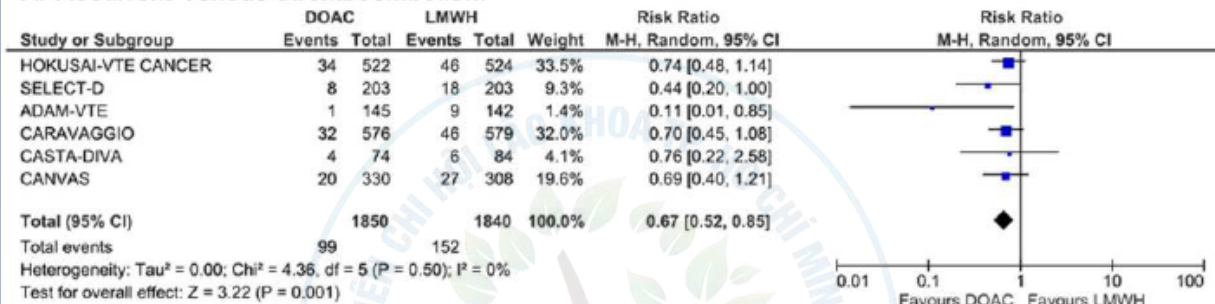
LỰA CHỌN KHÁNG ĐÔNG TRONG ĐIỀU TRỊ CAT



Bless H, Verhamme P, Weitz J, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis: The evolution of anticoagulant choice and clinical insights into practical management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103125. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103125

THỬ NGHIỆM NGẪU NHIÊN TRONG CAT

A. Recurrent venous thromboembolism



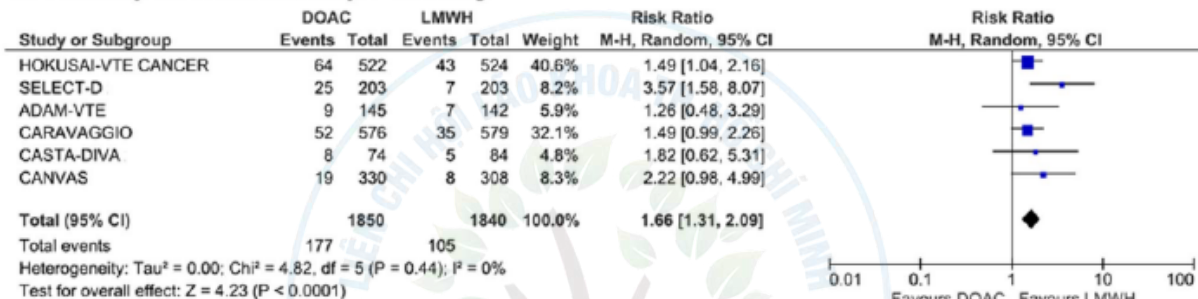
B. Major bleeding



Frere et al. J. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hematology & Oncology* (2022) 15:69 <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>

THỬ NGHIỆM NGẪU NHIÊN TRONG CAT

C. Clinically relevant non major bleeding

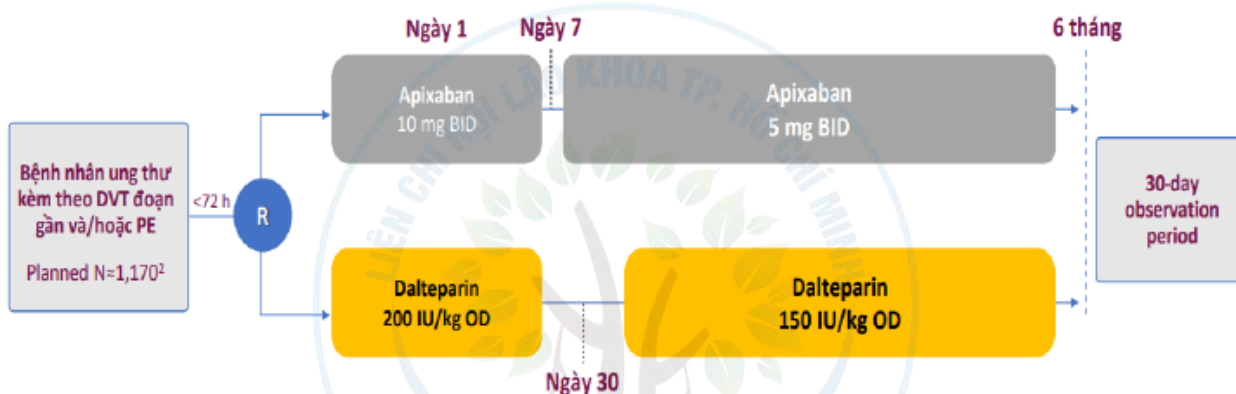


D. Overall Mortality



Frere et al. J. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Hematology & Oncology (2022) 15:69 <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>

CARAVAGGIO: So sánh Apixaban và Dalteparin trên bệnh nhân ung thư TTHKTM¹



TỔNG QUÁT CHÍNH VỀ HIỆU QUẢ: TTHKTM tái phát (bao gồm DVT đoạn gần chi dưới, DVT có triệu chứng chi trên và thuyên tắc phổi)

TỔNG QUÁT CHÍNH VỀ TÍNH AN TOÀN: Xuất huyết nặng (được xác định theo hướng dẫn của ISTH, bao gồm xuất huyết cần can thiệp phẫu thuật)

1. Agnelli G, et al. Thromb Haemost 2018;118:1668–78;

2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2020;382:1599–607.

* Tất cả ung thư đều đã được xác nhận từ ung thư biểu mô TB đáy, ung thư biểu mô TB vảy, u não nguyên phát, di căn trong não, hoặc bạch cầu cấp.

² BID, 2 lần/ngày; DVT, huyết khối tĩnh mạch sâu; LMWH, heparin trọng lượng thấp; OD, 1 lần/ngày; PE, thuyên tắc phổi; ISTH, Hiệp hội huyết khối và cầm máu Quốc tế; VTE, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.

CARAVAGGIO: Tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ^{1,2}

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới đoạn gần có triệu chứng, thuyên tắc động mạch phổi đoạn gần, động mạch phổi phân thùy
- Bất kỳ ung thư nào trừ ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, u não nguyên phát, di căn trong não, hoặc bạch cầu cấp.

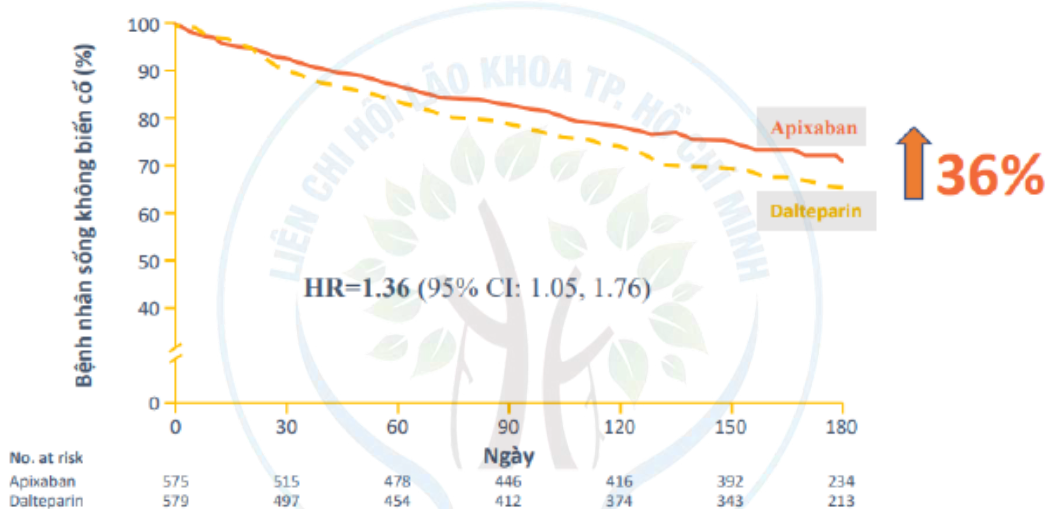
Tiêu chuẩn loại trừ

- Chỉ số toàn trạng ECOG III hoặc IV
- Thời gian sống <6 tháng
- Xuất huyết tiến triển
- Haemoglobin <8 g/dL (5.0 mmol/L) hoặc tiểu cầu <75 x 10⁹/L hoặc tiền sử giảm tiểu cầu do heparin
- CrCl <30 mL/min
- Tăng huyết áp không kiểm soát (HATT >180 mmHg hoặc HATT >100 mmHg)

Khoảng 1/3 số bệnh nhân ung thư ở đường tiêu hóa

- For a full list of inclusion/exclusion criteria, please see the CARAVAGGIO appendix.²
1. Agnelli G et al. N Engl J Med 2020;382:1599–607; 2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2020;382:1599–1607. Supplementary appendix.
- CrCl, độ thanh thải creatinine; DVT, huyết khối tĩnh mạch sâu; ECOG, Nhóm hợp tác nghiên cứu ung thư phương Đông; PE, thuyên tắc phổi

CARAVAGGIO: Apixaban không thua kém Dalteparin trong phòng ngừa TTHKTM tái phát và không tăng nguy cơ xuất huyết nặng



Biến cố: TTHKTM tái phát, xuất huyết nặng hay tử vong.

Hiệu quả và độ an toàn của apixaban trong điều trị DVT, PE và dự phòng DVT/PE tái phát ở bệnh nhân ung thư chưa được thiết lập. Apixaban chống chỉ định ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao.

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

TỔNG HỢP NHỮNG KHUYẾN CÁO GẦN ĐÂY CHO ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI DO UNG THƯ

Hướng dẫn	Khuyến cáo	Mức độ bằng chứng	Những cân nhắc
Điều trị ban đầu (5-10 ngày)			
Hội Huyết học Hoa Kỳ	DOACs (apixaban, rivaroxaban) hoặc LMWH hơn so với UFH và fondaparinux		<ol style="list-style-type: none"> DOACs nên được sử dụng thận trọng ở BN ung thư đường tiêu hóa UFH lựa chọn thích hợp hơn so với LMWH ở BN suy giảm chức năng thận (độ thanh lọc creatinine < 30mL/phút) Fondaparinux được xem xét ở BN có tiền sử HIT
National Comprehensive Cancer Network	DOACs lựa chọn thích hợp hơn LMWH trừ ung thư đường tiêu hóa	Phân nhóm 1 cho apixaban và edoxaban, phân nhóm 2A cho rivaroxaban cho ung thư không phải tiêu hóa	<ol style="list-style-type: none"> UFH (2B)
CHEST	DOACs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) lựa chọn hơn so với LMWH	Khuyến cáo mạnh	<ol style="list-style-type: none"> Edoxaban và rivaroxaban có nguy cơ chảy máu cao hơn so với LMWH ở BN ung thư ống tiêu hóa Apixaban và LMWH có thể sử dụng ở BN ung thư ống tiêu hóa

1. Stevens SM & al. Chest. 2021; 2. Ortel TL & al. Blood Adv. 2020; 3. Konstantinides SV & al. Eur Heart J. 2020; 4. Mazzolai L & al. Eur Heart J. 2018

TỔNG HỢP NHỮNG KHUYẾN CÁO GẦN ĐÂY CHO ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI DO UNG THƯ

Hướng dẫn	Khuyến cáo	Sức mạnh bằng chứng	Những cân nhắc
Điều trị tiên phát (3-6 tháng)			
Hội huyết học Hoa Kỳ	DOACs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) hơn so với LMWH, DOAC và LMWH so với VKA		<ol style="list-style-type: none"> DOACs nên được sử dụng thận trọng ở BN ung thư đường tiêu hóa UFH lựa chọn thích hợp hơn so với LMWH ở BN suy giảm chức năng thận (độ thanh lọc creatinine < 30mL/phút) Chú ý tương tác thuốc
National Comprehensive Cancer Network	DOACs lựa chọn thích hợp hơn LMWH trừ ung thư đường tiêu hóa	Phân nhóm 1 cho apixaban và edoxaban, phân nhóm 2A cho rivaroxaban cho ung thư không phải ống tiêu hóa, phân nhóm 1 cho dalteparin cho ung thư ống tiêu hóa	<ol style="list-style-type: none"> Chọn lựa thuốc dựa trên độ thanh lọc creatinine, tiền sử HIT, tương tác thuốc, chức năng gan, chi phí, lựa chọn bệnh nhân và nguy cơ chảy máu Apixaban có lẽ an toàn hơn so với edoxaban và rivaroxaban ở BN ung thư tiêu hóa (2B)
CHEST	DOACs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) lựa chọn hơn so với LMWH	Khuyến cáo mạnh	<ol style="list-style-type: none"> Edoxaban và rivaroxaban có nguy cơ chảy máu cao hơn so với LMWH ở BN ung thư ống tiêu hóa Apixaban và LMWH có thể sử dụng ở BN ung thư ống tiêu hóa

1. Stevens SM & al. Chest. 2021; 2. Ortel TL & al. Blood Adv. 2020; 3. Konstantinides SV & al. Eur Heart J. 2020; 4. Mazzolai L & al. Eur Heart J. 2018

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

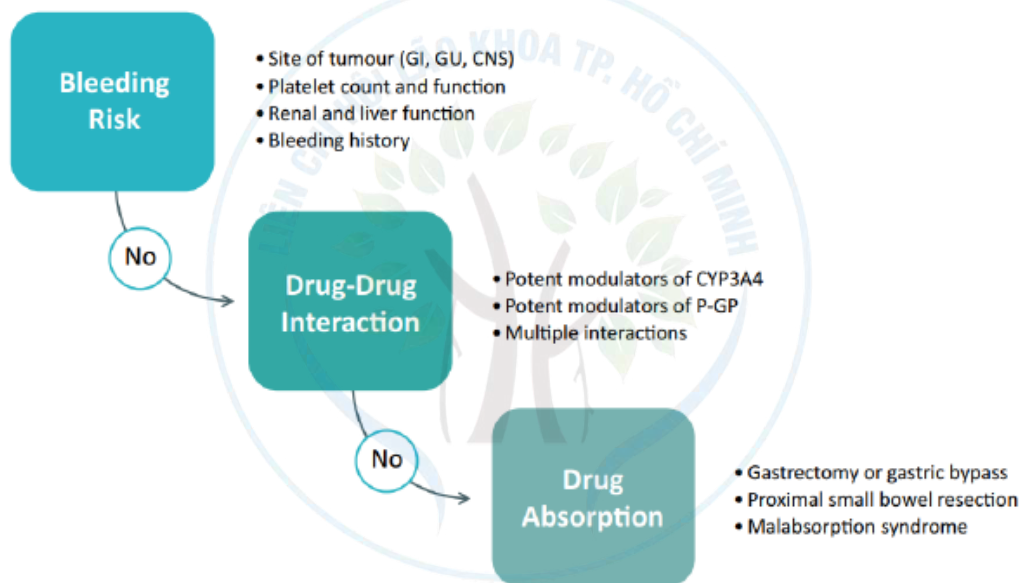
TỔNG HỢP NHỮNG KHUYẾN CÁO GẦN ĐÂY CHO ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI DO UNG THƯ

Hướng dẫn	Khuyến cáo	Sức mạnh bằng chứng	Những cân nhắc
Thời gian điều trị			
Hội huyết học Hoa Kỳ	Thời gian điều trị kéo dài (>6 tháng) hơn điều trị tiên phát đơn độc (3-6 tháng)		<ol style="list-style-type: none"> Xem xét ngưng nếu nguy cơ tái phát cao không còn và nếu kỳ vọng sống thấp Quyết định thời gian điều trị cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ: chảy máu, chi phí, lựa chọn BN
National Comprehensive Cancer Network	Tối thiểu là 3 tháng, kéo dài nếu là ung thư	Phân nhóm 2A	<ol style="list-style-type: none"> Đối với huyết khối liên quan catheter thời gian điều trị tối thiểu là 3 tháng và kéo dài nếu còn sử dụng catheter Cần thảo luận lợi ích nguy cơ điều trị mỗi lần tái khám
CHEST	Thời gian điều trị kéo dài hơn là ngắn hạn	Khuyến cáo mạnh	<ol style="list-style-type: none"> Khuyến cáo được sử dụng ở BN có nguy cơ kéo dài (ung thư) Cần dựa trên lựa chọn của BN, nguy cơ tái phát VTE và chảy máu

1. Stevens SM & al. Chest. 2021; 2. Ortel TL & al. Blood Adv. 2020; 3. Konstantinides SV & al. Eur Heart J. 2020; 4. Mazzolai L & al. Eur Heart J. 2018

CHỌN LỰA KHÁNG ĐÔNG CHO ĐIỀU TRỊ THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH KẾT HỢP VỚI UNG THƯ

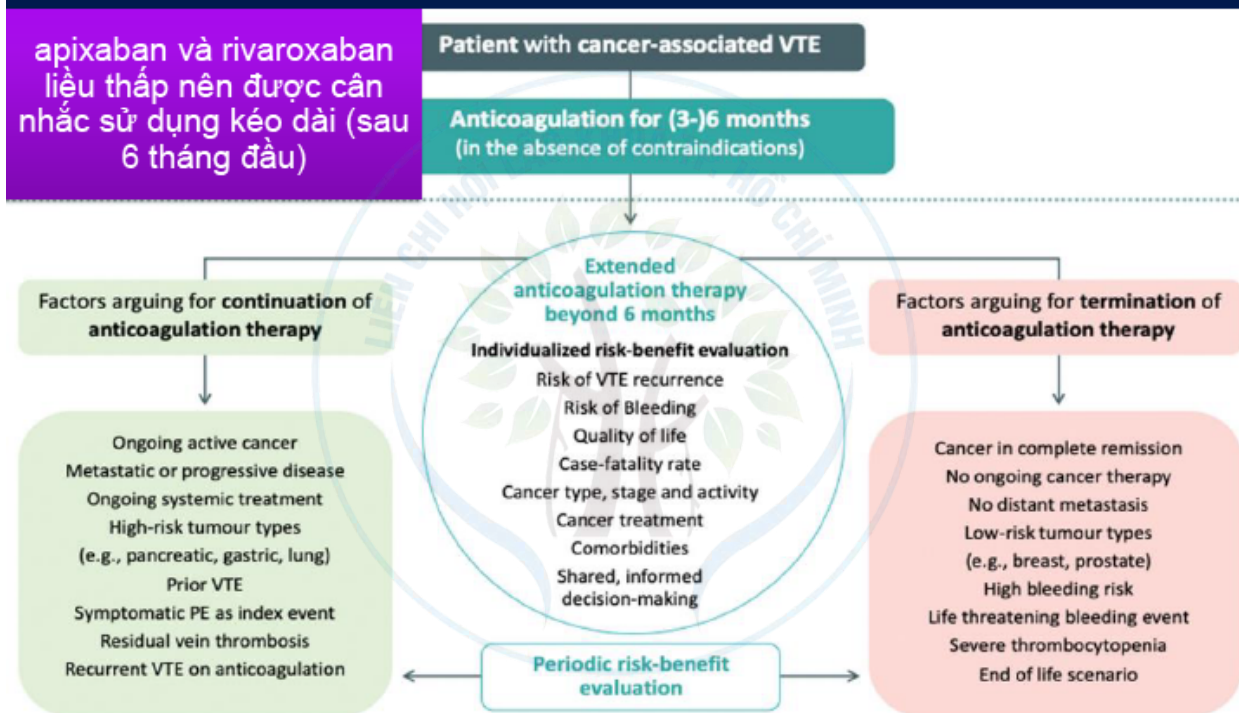
Does the patient have any of the following concerns for DOAC use?



If **yes** to any of the above, consider using LMWH over DOAC.

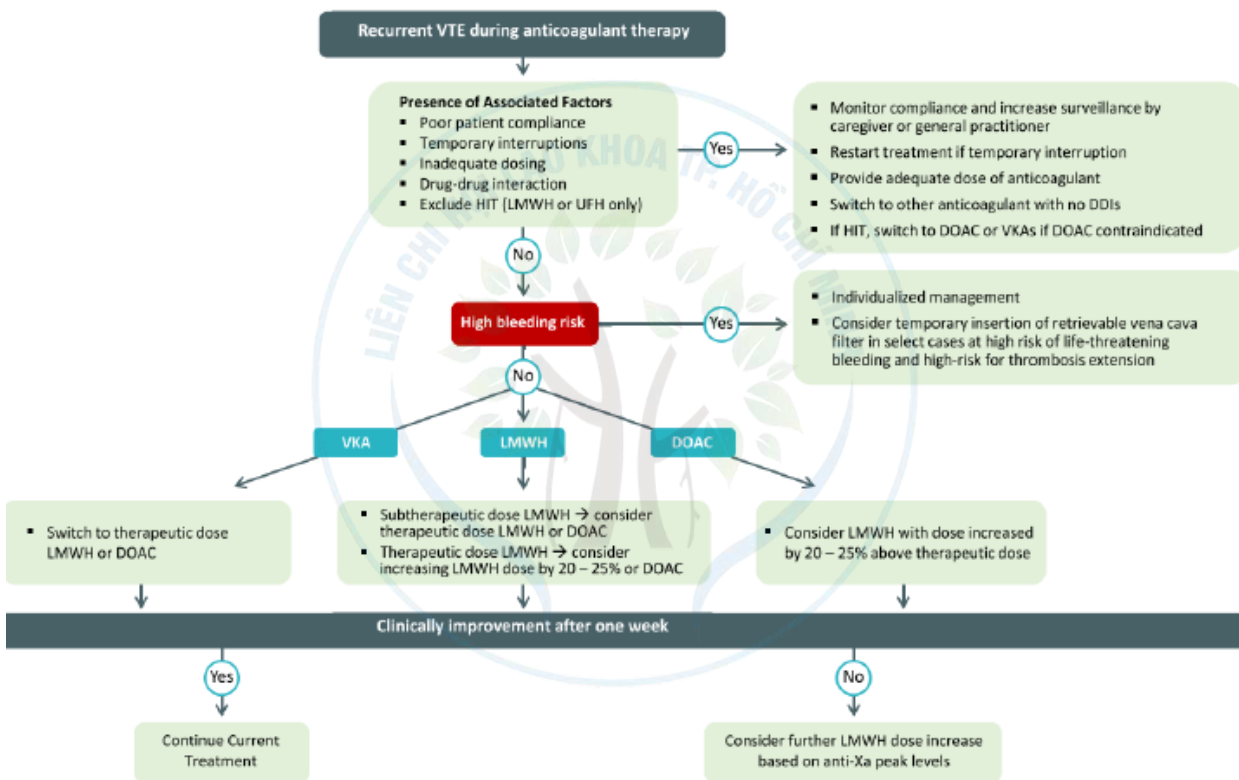
Unanswered questions in cancer-associated thrombosis. Br J Haematol. 2022;198:812–825

ĐIỀU TRỊ KHÁNG ĐÔNG LÂU DÀI TRÊN 6 THÁNG



Khorana.AA et al: Cancer-associated venous thromboembolism. NATURE REVIEWS. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>
Konstantinides. S et al. Eur Heart L. 2020; 41: 543-903
Unanswered questions in cancer-associated thrombosis. Br J Haematol. 2022;198:812–825

CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ VTE DO UNG THƯ TÁI PHÁT

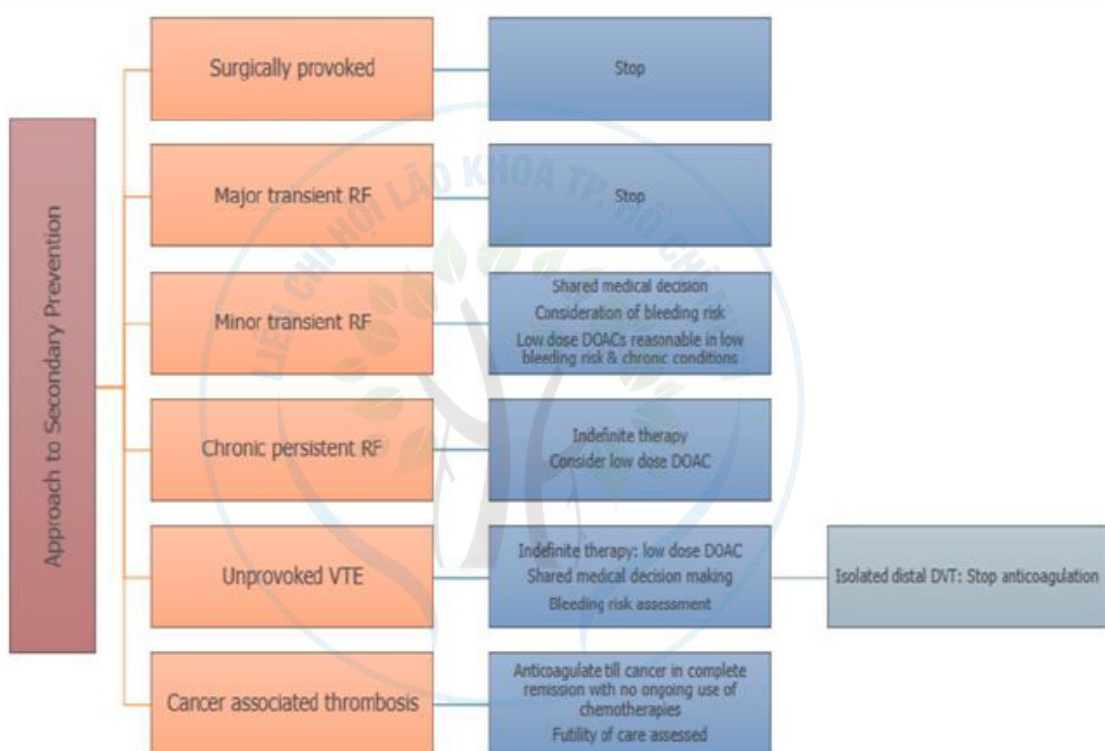


Unanswered questions in cancer-associated thrombosis. Br J Haematol. 2022;198:812–825

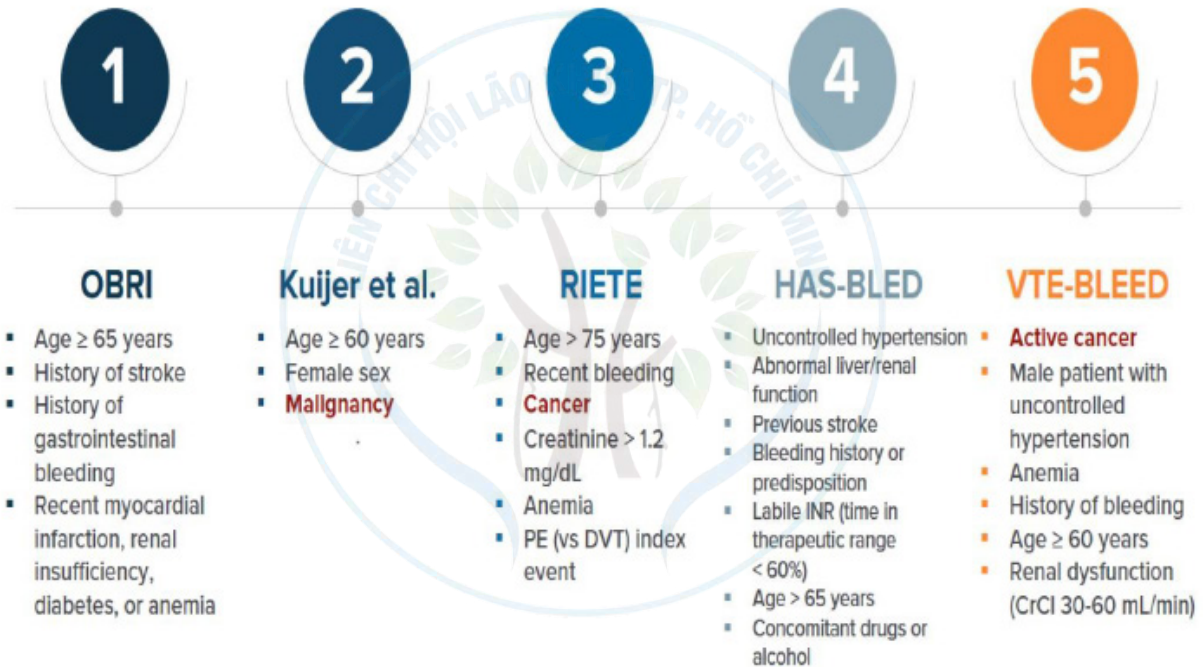
KẾT LUẬN

- VTE là một bệnh lý mạn tính làm tăng tỷ lệ tử vong và huyết khối tái phát
- DOACs và đặc biệt là DOACs liều thấp làm thay đổi cách tiếp cận phòng ngừa và điều trị
- Trong tương lai, hiện tượng viêm đóng vai trò quan trọng và sẽ là mục tiêu trong phòng ngừa
- Chia sẻ và thảo luận với người nhà là điều quan trọng để đạt mục tiêu điều trị

KẾT LUẬN



Prediction Models for Quantifying Bleeding Risk



CrCl, creatinine clearance; DVT, deep vein thrombosis; HAS-BLED, or Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke history, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drug/alcohol usage; INR, international normalized ratio; OBRI, Outpatient Bleeding Risk Index; RIETE, Risk of Hemorrhage in PE Treatment Score. Konstantinides S, et al. Eur Heart J. 2020;41 (suppl 1):543-603.

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN QUÝ
THẦY CÔ VÀ ĐỒNG NGHIỆP

29/08/2012 16:36