

Dự phòng đột quỵ thứ phát ở bệnh nhân rung nhĩ

MA-M_RIV-VN-0455-1

Các thách thức trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát ở bệnh nhân rung nhĩ

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

Mối liên hệ giữa đột quỵ và rung nhĩ

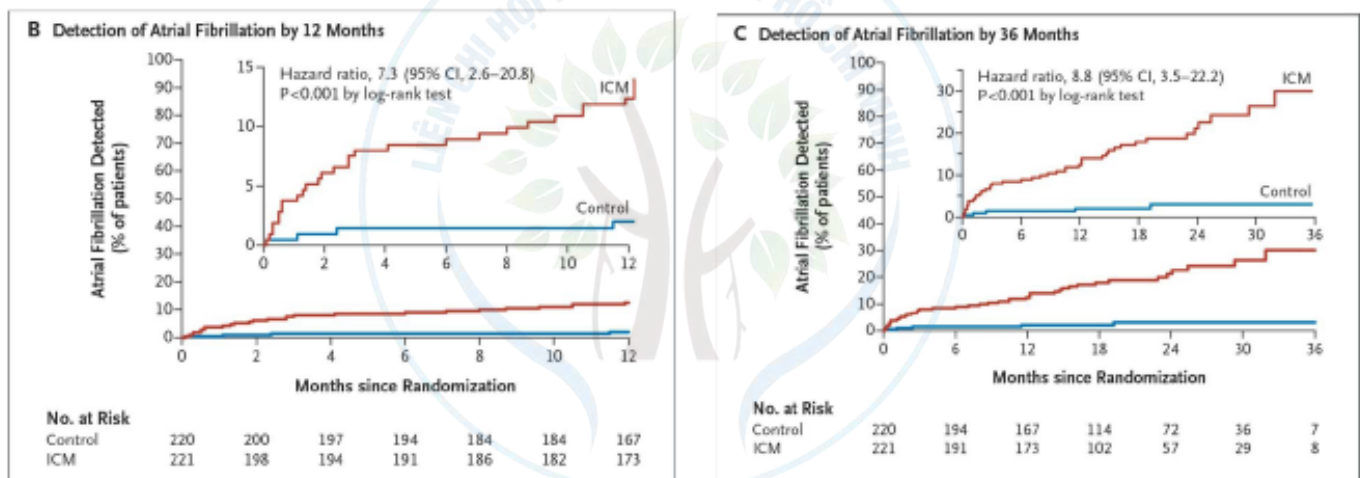
Kết quả từ nghiên cứu tại bệnh viện cho thấy cứ 10 bệnh nhân đột quỵ, thì có 1 bệnh nhân nguyên nhân xuất phát từ rung nhĩ

Year	RES-Q Vietnam (n = 6601) Jun 2017-Jul 2018	Thai Stroke Registry ¹ (n = 1222) Jun 2008-Nov 2010	China Stroke Registry II ² (n = 19,294) Jun 2012-Jan 2013	Bahrain ³ (n = 521) 2011	National Stroke Registry (Malaysia; n = 1018) ⁴ Aug 2009-Dec 2010	Taiwan Stroke Registry ⁵ (n = 30,599) 2006-2008
Women (%)	44	45	37	34	46	40
Sociodemographics						
Age in years, median (IQR); or mean (SD)	62 (53-72)	Mean: 65.0 (13.0)	65 (57-74)	Mean: 60.5 (NA)	Mean: 62.5 (NA)	70 (60-78) ^b
Prestroke health						
Current smoker (%)	42.1		44.2			40.4 ^b
Atrial fibrillation (AF; %)	9.5		7.1			16.5 ^b

Nguyen TH, Gall S, Cadillac DA, et al. Processes of Stroke Unit Care and Outcomes at Discharge in Vietnam: Findings from the Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) in a Major Public Hospital. *Journal of Stroke Medicine*. 2019;2(2):119-127. doi:10.1177/2516608519869132

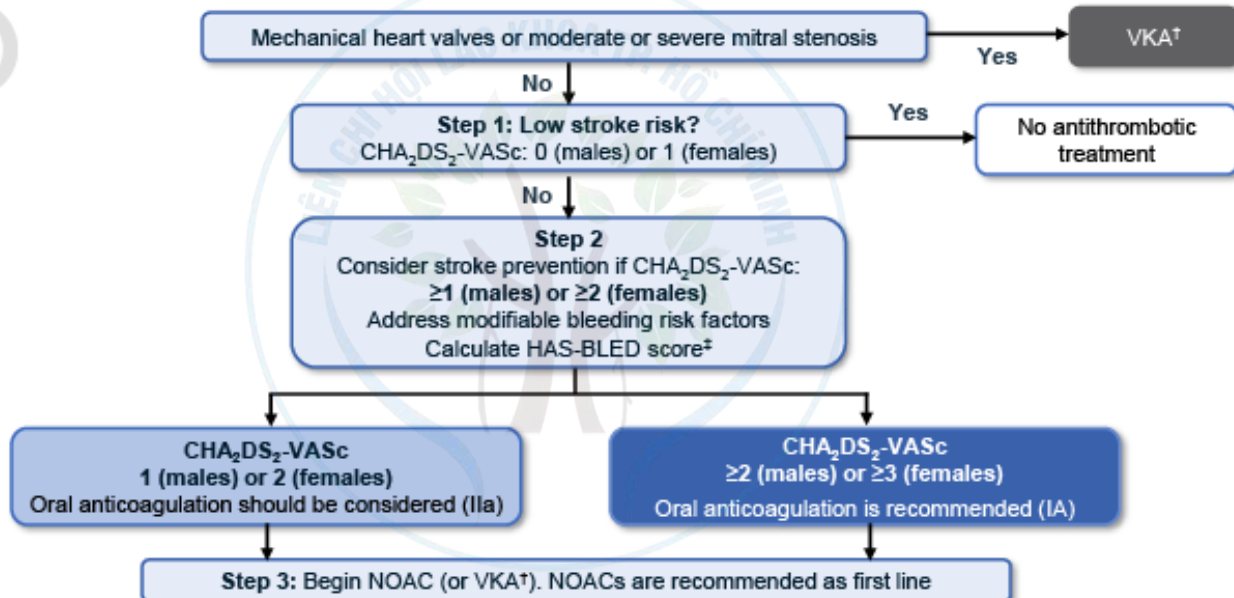
CRYSTAL-AF: Tỷ lệ rung nhĩ sau khi bệnh nhân bị đột quỵ vô căn

Khảo sát trên bệnh nhân bị đột quỵ vô căn sau 36 tháng cho thấy 30% bệnh nhân bị rung nhĩ



Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478-2486. doi:10.1056/NEJMoa1313600

Khuyến cáo ESC trong việc đánh giá nguy cơ và chỉ định thuốc kháng đông ở bệnh nhân rung nhĩ



*With high time in therapeutic range; †If HAS-BLED is ≥ 3 , address modifiable bleeding risk factors and flag patient for review and follow up. High bleeding risk score should not be a reason to withhold OAC.

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

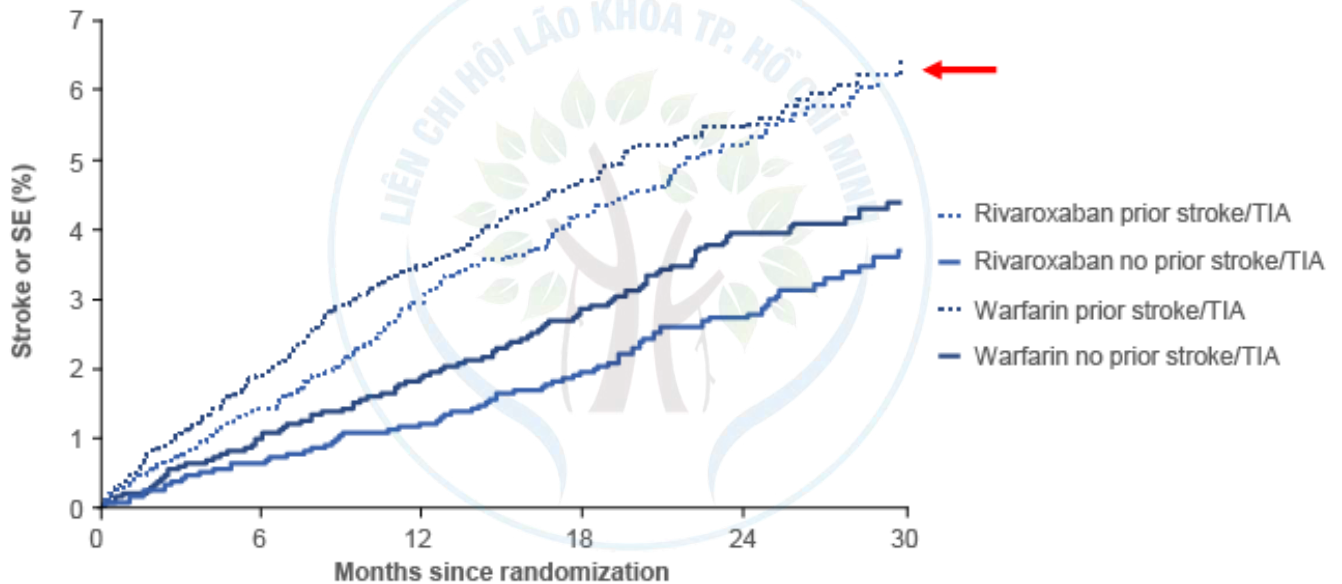
Thang điểm CHA₂DS₂-VASc

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Suy tim sung huyết/rối loạn chức năng tâm thất trái*	+1
Tăng huyết áp	+1
Tuổi ≥ 75 tuổi	+2
Đái tháo đường	+1
Tiền sử đột quỵ/TIA/thuyên tắc mạch	+2
Bệnh mạch máu (NMCT, mảng xơ vữa động mạch, bệnh động mạch ngoại vi)†	+1
Tuổi 65–74 tuổi	+1
Phân loại giới tính (nữ)	+1
Điểm tối đa	9

*Left ventricular ejection fraction $<40\%$; †Including prior revascularisation, amputation due to peripheral artery disease, or angiographic evidence of peripheral artery disease.

Lip GY et al. *Chest* 2010;137:263–272; Camm AJ et al. *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429

Phân tích từ nghiên cứu ROCKET-AF cho thấy nguy cơ tái phát đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch cao hơn ở bệnh nhân có tiền sử đột quỵ.



Hankey GJ et al, *Lancet Neurol* 2012;11:315–322

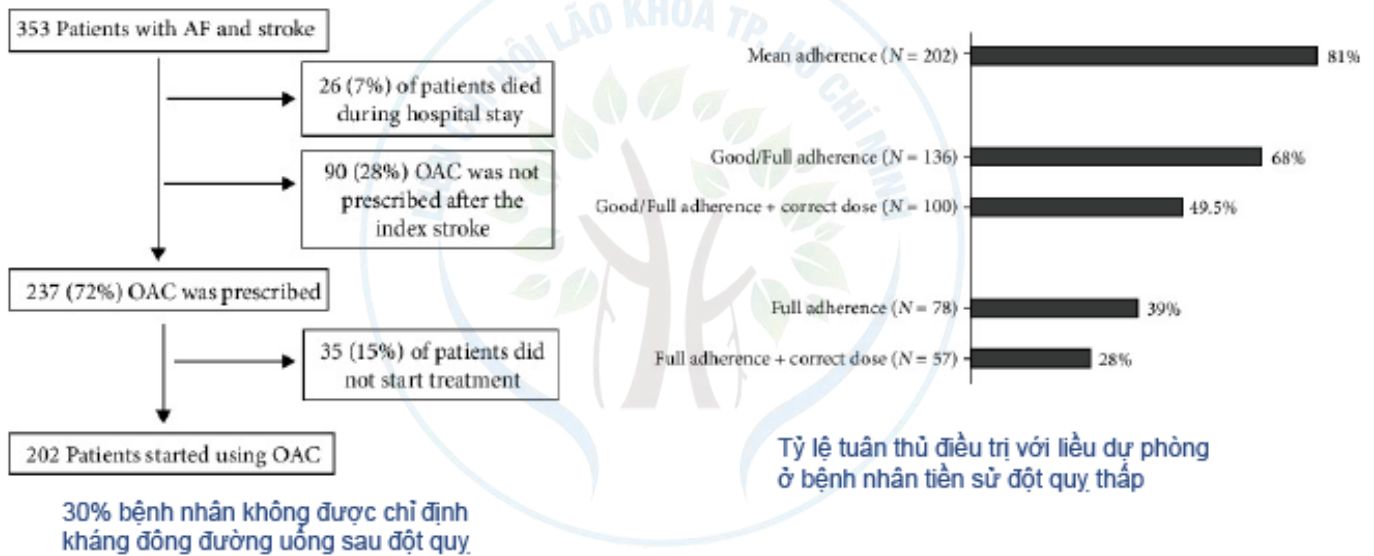
Nguy cơ xuất huyết nội sọ cao hơn ở bệnh nhân rung nhĩ có tiền sử đột quỵ.

Table 3. Primary Model Showing the Factors Independently and Significantly Associated With ICH

Factors	χ^2	HR	95% CI	P Value
Race (vs white or other)	19.18			<0.001
Asian		2.02	(1.38–2.94)	
Black		3.25	(1.45–7.41)	
Randomized to rivaroxaban (vs warfarin)	10.38	0.50	(0.44–0.52)	0.001
Age (HR for 10-year increase)	10.35	1.35	(1.13–1.63)	0.001
Albumin (HR for 0.5 g/dL decrease)	8.89	1.39	(1.12–1.73)	0.003
Platelets $<210 \times 10^9/L$ (HR for each $10 \times 10^9/L$ ↓ below $210 \times 10^9/L$)	8.43	1.08	(1.02–1.13)	0.004
History of CHF	7.27	0.65	(0.47–0.89)	0.007
Previous stroke or TIA	4.41	1.42	(1.02–1.96)	0.036
Diastolic BP (HR for 10 mm Hg increase)	4.13	1.17	(1.01–1.36)	0.042

Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, và cộng sự. Đột quỵ. 2014;45(5):1304-1312.

Thách thức trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ có tiền sử đột quỵ



Vibo R, Kuningas JM, Tsakuhhin P, Kõrv J. Deceptive Adherence to Anticoagulation in Secondary Stroke Prevention. *Stroke Res Treat.* 2022;2022:5318259. Published 2022 Jul 11. doi:10.1155/2022/5318259

Thuốc kháng đông trong dự phòng đột quỵ thứ phát

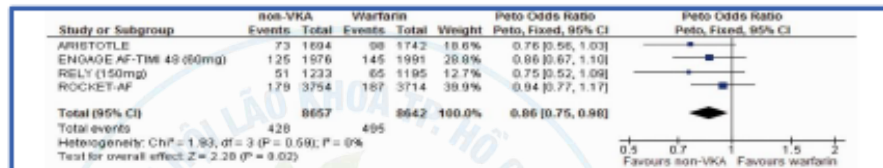
Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

George Ntaios¹, Vasileios Papavasileiou², Hans-Chris Diener³, Konstantinos Makaritsis¹ and Patrik Michel⁴

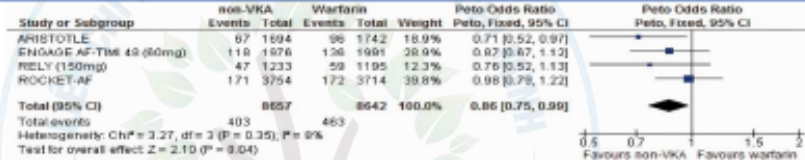
Ntaios G et al, *Int J Met* 2017;12:589–596

NOAC vượt trội warfarin trong dự phòng đột quỵ/thuyên tắc hệ thống

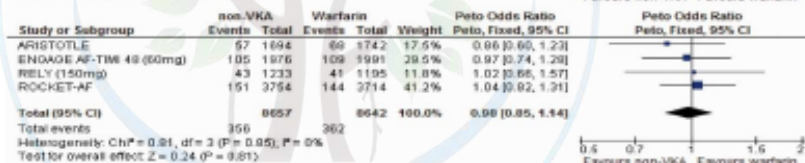
Stroke/SE



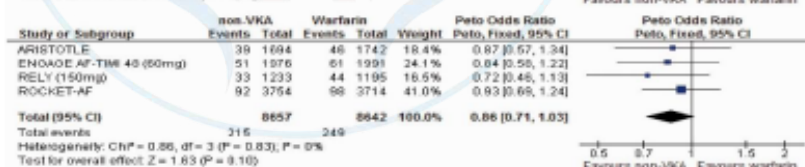
Stroke



Ischaemic or unknown stroke



Disabling or fatal stroke

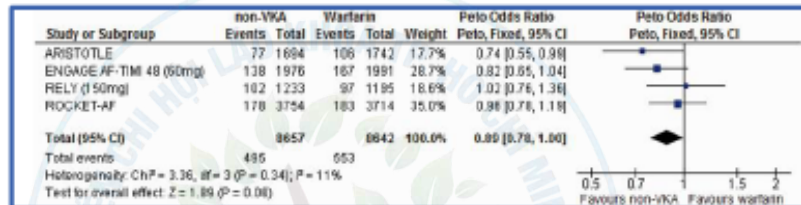


Ntaios G et al, *Int J Stroke* 2017;12:589–596

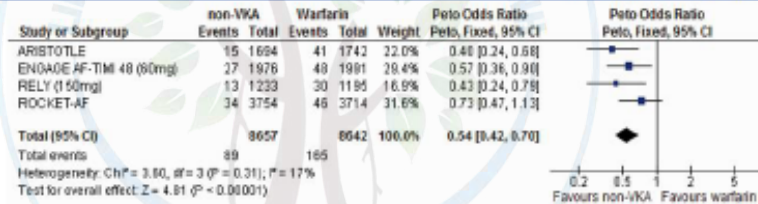
HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

NOAC làm giảm nguy cơ xuất huyết nặng và nguy cơ xuất huyết nội sọ so với warfarin

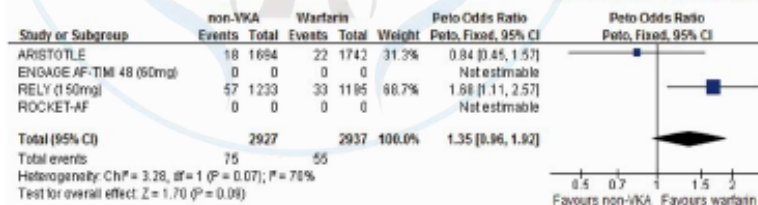
Major bleeding



Intracranial bleeding



Major GI bleeding



Ntalos G et al, *Int J Stroke* 2017;12:589-596

Các nghiên cứu bản lề của NOACs trên bệnh nhân rung nhĩ

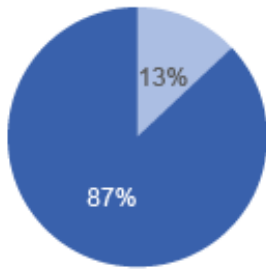
	ROCKET AF ¹ (n=14,264)	ARISTOTLE ² (n=18,201)	ENGAGE AF ³ (n=21,105)	RE-LY ⁴ (n=18,113)
Tỉ số CHADS₂ trung bình	3.5	2.1	2.8	2.1
C CHF	64%	35%	57%	32%
H Hypertension	91%	87%	94%	79%
A Age ≥75 years	44%	31%	40%	40%
D Diabetes mellitus	40%	25%	36%	23%
S ₂ Prior stroke or TIA	52%	19%	28%	20%
Suy thận vừa	21%	15%	19%	19%
Liều cho bn suy thận được nghiên cứu tiền cứu	✓	✗	✗	✗

1. Patel MR et al. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891; 2. Granger CB et al. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992; 3. Glugliano RP et al. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104; 4. Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.

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

Hơn ½ bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu ROCKET-AF có tiền sử đột quy.

ROCKET AF
Rivaroxaban¹



CHADS₂ score
 ■ ≤1 ■ 2 ■ 3-6

Mean CHADS₂ score¹

C CHF¹

H Hypertension¹

A Age ≥75 years²

D Diabetes¹

S₂ Prior stroke or TIA¹

Moderate renal impairment³

Taking ≥5 medications⁴

ROCKET AF¹
(n=14,264)

3.5

62%

91%

44%

40%

55%

21%

64%

1. Patel MR et al, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Halperin JL et al, *Circulation* 2014;130:138–146; 3. Fox KAA et al, *Eur Heart J* 2011;32:2367–2394; 4. Plosini JP et al, *Circulation* 2016;133:352–360

ROCKET-AF cho thấy hiệu quả đồng nhất của rivaroxaban trong dự phòng đột quy ở bệnh nhân có tiền sử đột quy.

Primary Efficacy Endpoint: Stroke/SE (n=14,171)

Comorbidity / risk factor	Patient (%)	HR (95% CI)
C CHF	62	0.91 (0.74–1.13)
H Hypertension	91	0.87 (0.73–1.03)
A Elderly ≥75 years	43	0.80 (0.63–1.02)
D Diabetes	40	0.74 (0.54–1.01)
S ₂ Prior stroke or TIA	55	0.94 (0.77–1.16)
Mean CHADS₂ Score	3.5	

0.1 1 1.5 2.0
Favours rivaroxaban Favours warfarin

Per-protocol population.
Patel MR et al, *N Engl J Med* 2011;365:883–891

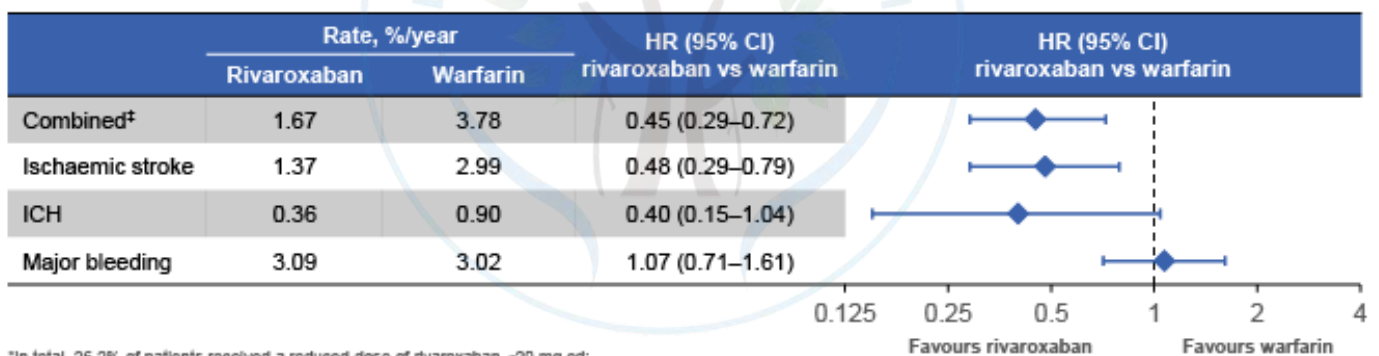
Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack

Craig I. Coleman, PharmD; W. Frank Peacock, MD; Thomas J. Bunz, PharmD, PhD; Mark J. Alberts, MD

Coleman CI et al, *Đột quỵ* 2017;48(8):2142-49

REAFFIRM tái khẳng định hiệu quả và an toàn của rivaroxaban trên bệnh nhân rung nhĩ có tiền sử đột quỵ/TIA

- ◆ Rivaroxaban làm **giảm có ý nghĩa thống kê 55%** nguy cơ đột quỵ và xuất huyết nội sọ so với Warfarin
- ◆ Rivaroxaban làm **giảm có ý nghĩa thống kê 52%** nguy cơ đột quỵ so với Warfarin
 - Không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng (HR=1.07; 95% CI 0.71–1.61)
 - Có xu hướng giảm nguy cơ xuất huyết nội sọ (HR=0.40; 95% CI 0.15–1.04)

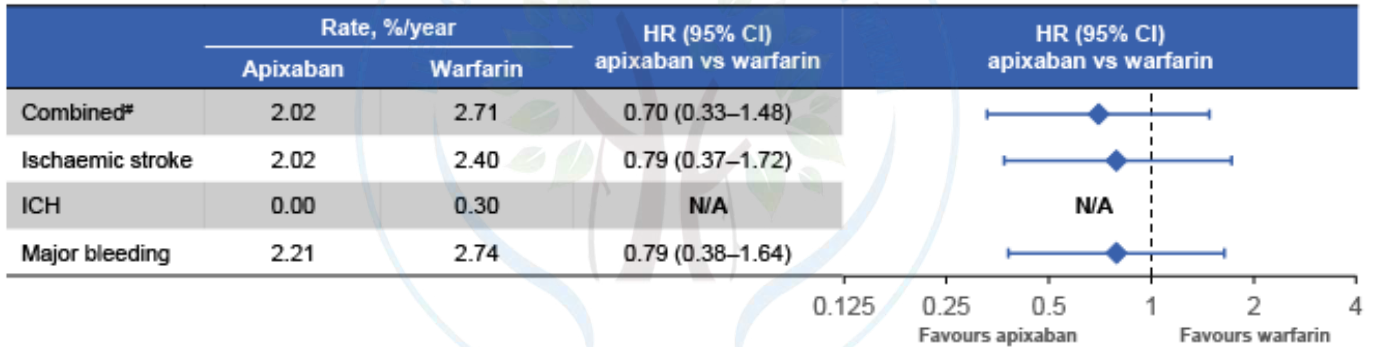


[‡]In total, 26.2% of patients received a reduced dose of rivaroxaban <20 mg od;
[†]p<0.05; [‡]combined endpoint of Ischaemic stroke or ICH
Coleman CI et al, *Stroke* 2017;48(8):2142-49

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

REAFFIRM: Apixaban so với Warfarin

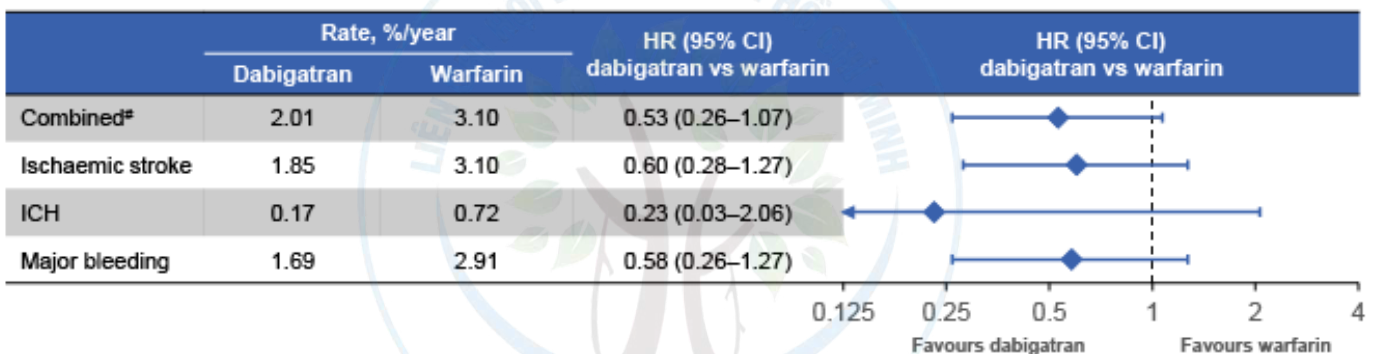
◆ Các biến cố không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa apixaban và warfarin



[#]In total, 20.8% of patients received a reduced dose of apixaban <5 mg bid;
[#]combined endpoint of Ischaemic stroke or ICH
Coleman CI et al, *Stroke* 2017;48(8):2142-49

REAFFIRM: Dabigatran so với Warfarin

◆ Các biến cố không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa dabigatran và warfarin



[#]In total, 17.7% of patients received a reduced dose of dabigatran <150 mg bid;
[#]combined endpoint of Ischaemic stroke or ICH
Coleman CI et al, *Stroke* 2017;48(8):2142-49

OPEN

Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin

Mark Alberts, MD; Yen-Wen Chen, PhD; Jennifer H. Lin, PhD; Emily Kogan, MS;
Kathryn Twyman, PhD; Dejan Milentijevic, PhD

Alberts M et al. Stroke. 2020;51:549-555.

Rivaroxaban giảm nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của đột quỵ, đồng thời giảm nguy cơ tử vong

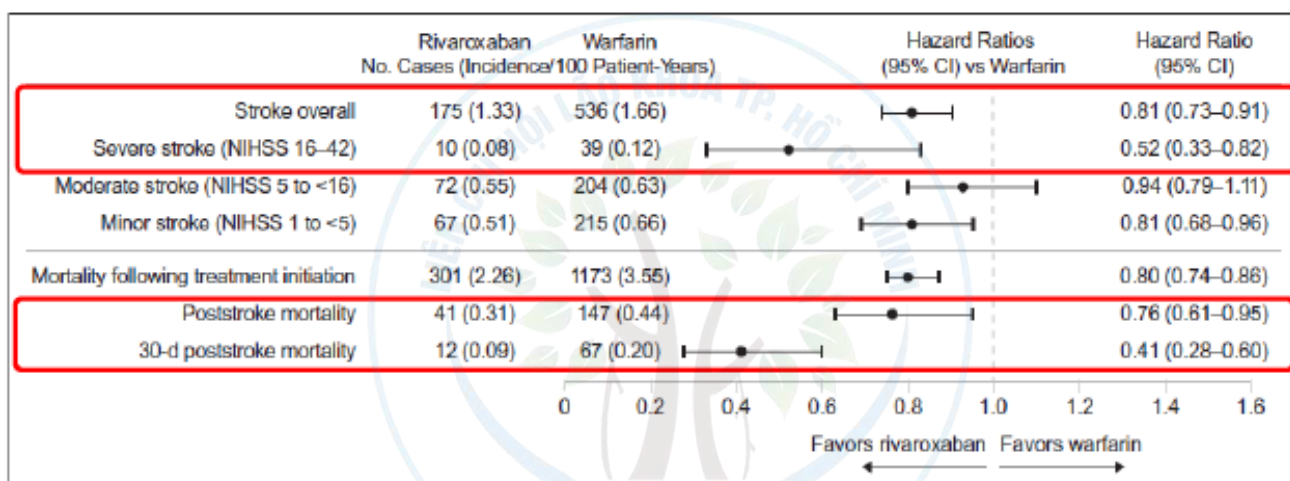


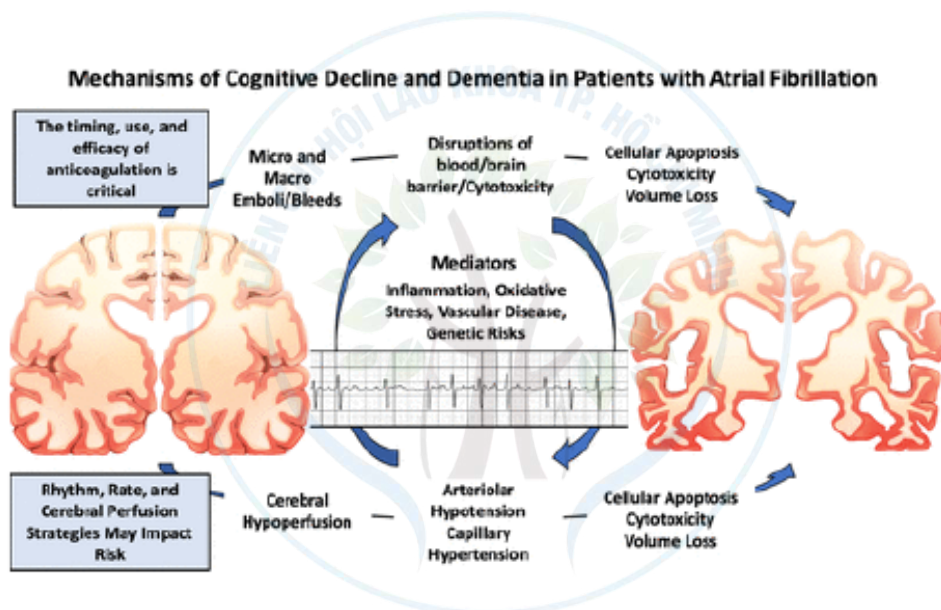
Figure. Comparative effectiveness of rivaroxaban vs warfarin. NIHSS indicates National Institutes of Health Stroke Scale.

Trong thời gian theo dõi trung bình 26 tháng, 2,6% rivaroxaban bệnh nhân và 3,9% bệnh nhân dùng warfarin bị đột quỵ

Alberts M và cộng sự. Đột quỵ. 2020;51:549-555.

Sa sút trí tuệ sau đột quỵ

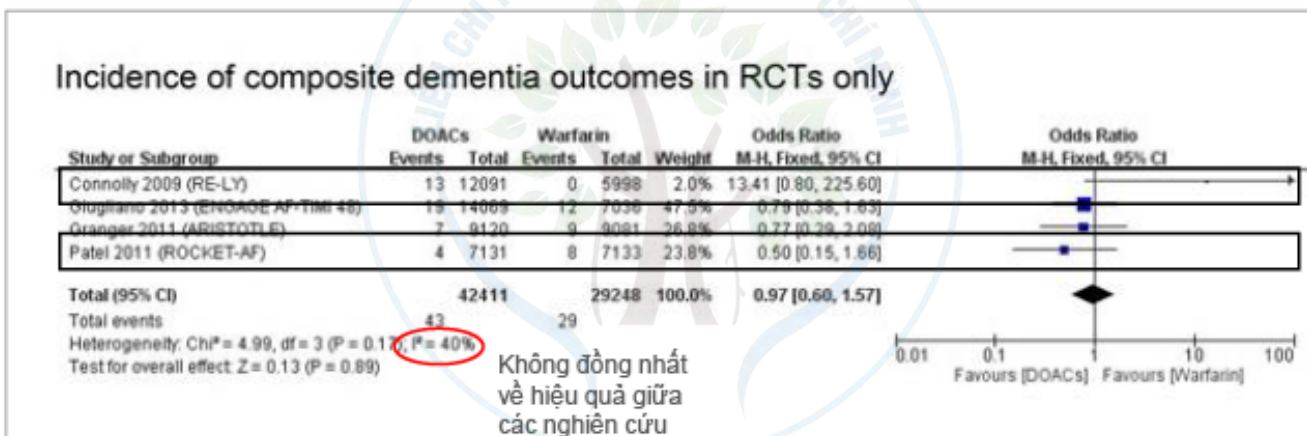
Mối liên hệ giữa rung nhĩ và sa sút trí tuệ



Bunch, T. Jared. "Atrial fibrillation and dementia." *Circulation* 142.7 (2020): 618-620.

Rivaroxaban: xu hướng giảm nguy cơ sa sút trí tuệ - RCT

- ◆ Nguy cơ sa sút trí tuệ: 20% bệnh nhân sau 5 năm bị đột quỵ xuất hiện sa sút trí tuệ

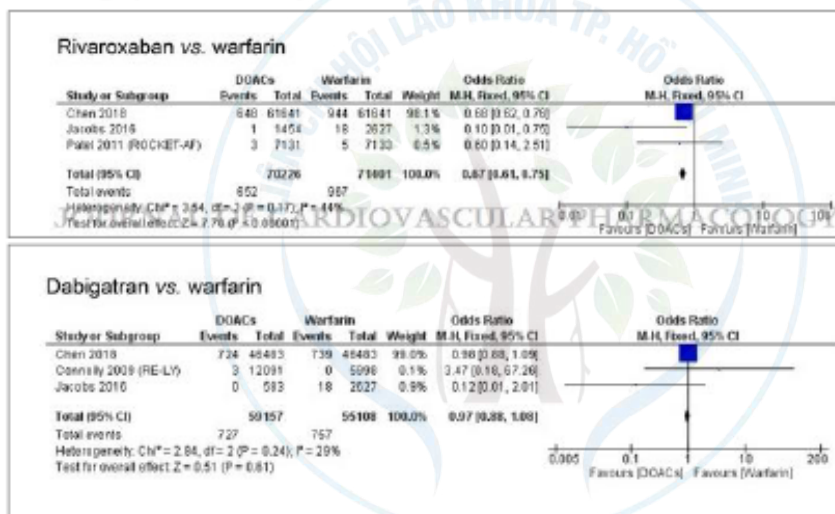


Waziry R, Claus JJ, Hofman A. *J Alzheimers Dis.* 2022;90(4):1535-1546. doi:10.3233/JAD-220317

Lee, Zong Xuan MBBCh; Ang, Eshen MBBCh; Lim, Xin Tian MBBCh; Arain, Salman Javed MBChB. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 77(1):p 22-31, January 2021. | DOI: 10.1097/FJC.0000000000000925

Metaanalysis: rivaroxaban giảm nguy cơ sa sút trí tuệ

- ◆ Rivaroxaban giúp làm giảm 33% nguy cơ sa sút trí tuệ ở bệnh nhân sau đột quỵ; kết quả tương tự không quan sát thấy ở dabigatran

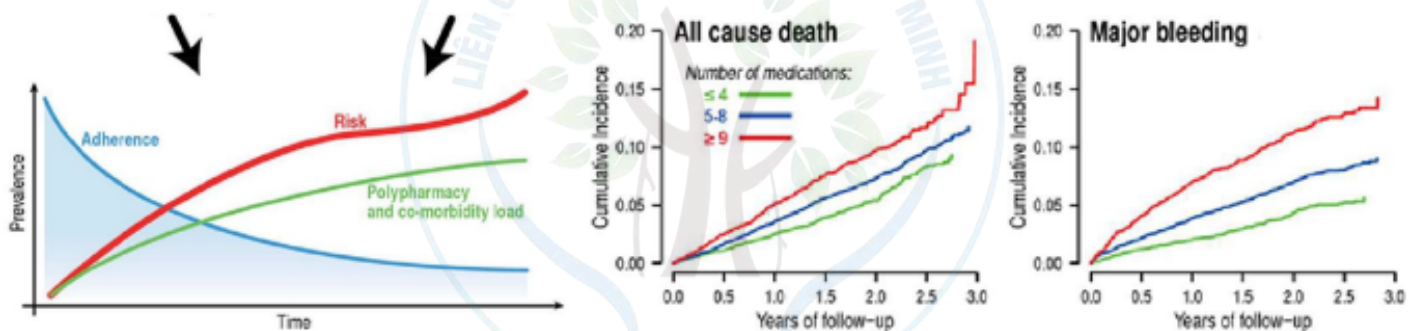


Lee, Zong Xuan MBBCh; Ang, Eshen MBBCh; Lim, Xin Tian MBBCh; Arain, Salman Javed MBChB. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 77(1):p 22-31, January 2021. | DOI: 10.1097/FJC.0000000000000925

Tuân thủ điều trị với kháng đông

Tuân thủ điều trị

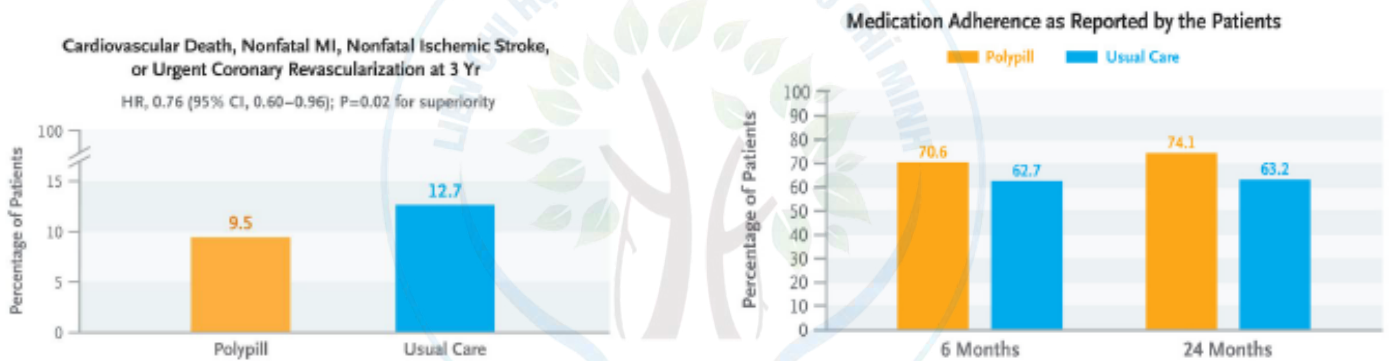
- ◆ Bệnh nhân rung nhĩ thường phải sử dụng nhiều thuốc
- ◆ Phân tích từ nghiên cứu RELY: Số thuốc sử dụng và bệnh mắc kèm các nhiều thì tuân thủ điều trị càng kém và dẫn đến kết cục lâm sàng càng xấu



Milneer D, Schumacher H, Brueckmann M, et al. Am J Cardiol. 2021;149:27-35. doi:10.1016/j.amjcard.2021.08.024

Bài học từ nghiên cứu SECURE – Công bố tại ESC 2022

- ◆ Giảm số lượng thuốc và số lần dùng thuốc không chỉ cải thiện tuân thủ điều trị mà còn cải thiện kết cục lâm sàng khi điều trị kéo dài trên nhóm bệnh lý tim mạch mạn tính.

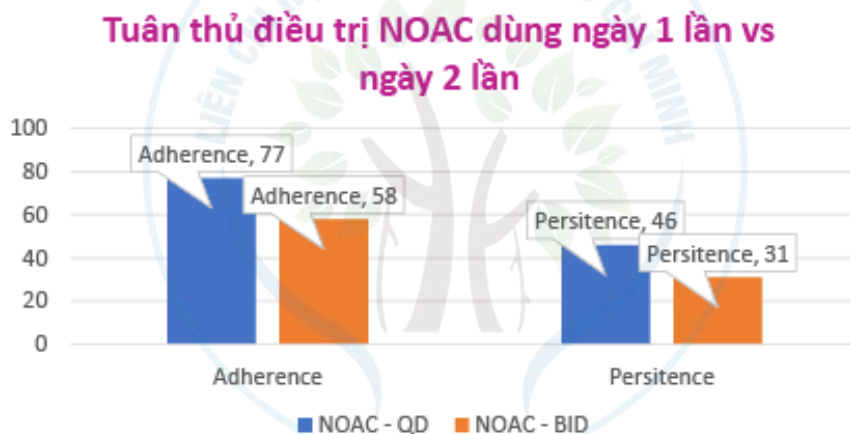


Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al, on behalf of the SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77.

MA-M RIV-VN-0365-1

NOAC: QD vs BID

- ◆ Phân tích trên 167,445 bệnh nhân rung nhĩ – thực hiện tại Đức, công bố 2022
- ◆ Tỷ lệ tuân thủ điều trị của NOAC liều 1 lần/ngày cao hơn so với 2 lần/ngày (77% vs 58%)
- ◆ Tỷ lệ tiếp tục điều trị tại thời điểm 1 năm ở nhóm sử dụng 1 lần/ngày cũng cao hơn (46% vs 31%)



Smits, E, Andreotti, F., Houben, E. et al. *Drugs - Real World Outcomes* 9, 199–209 (2022).

Tổng kết

- ◆ Bệnh nhân rung nhĩ có tiền sử đột quỵ hoặc TIA rất cần được bảo vệ để tránh nguy cơ tái phát đột quỵ và xuất huyết nội sọ.
- ◆ ROCKET là nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có tiền căn đột quỵ cao nhất, trong đó hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban trên phân nhóm tiền căn đột quỵ đồng nhất với kết quả ghi nhận trên dân số chung
- ◆ REAFFIRM: hiệu quả và độ an toàn rivaroxaban trong RCT được tái khẳng định trên nghiên cứu từ thực tế lâm sàng, giảm 55% nguy cơ đột quỵ và xuất huyết não so với warfarin
- ◆ Rivaroxaban: chế độ liều đơn giản 1 lần/ngày giúp tuân thủ điều trị và cải thiện kết cục lâm sàng.

Xin trân trọng cảm ơn