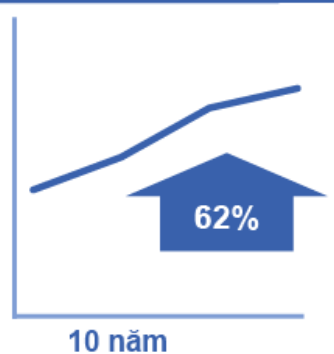


Phòng ngừa đột quỵ và biến cố tim mạch cho bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường

TS Phan Đình Phong
Tổng thư kí phân hội Nhịp tim Việt Nam.

Đái tháo đường đã trở thành đại dịch toàn cầu

Số người mắc đái tháo đường đã tăng 62% trong 10 năm qua

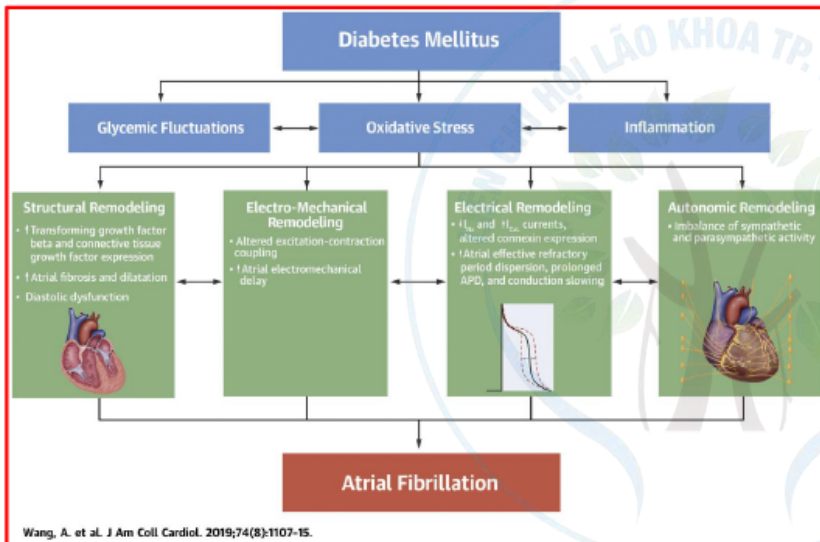


Tại thời điểm 2019, 463 triệu người đang sống chung với bệnh tiểu đường trên toàn thế giới, chiếm 9,3% người trưởng thành từ 20–79 tuổi.

50% số bệnh nhân trên không biết mình mắc đái tháo đường



Mối liên quan: Đái tháo đường- rung nhĩ- đột quỵ



| | CHADS2 | | CHA2DS2-VASc |
|--------------------------|--------|--------------------------|--------------|
| Congestive heart failure | 1 | Congestive heart failure | 1 |
| Hypertension | 1 | Hypertension | 1 |
| Age ≥ 75 years | 1 | Age ≥ 75 years | 2 |
| Diabetes | 1 | Diabetes | 1 |
| Stroke/TIA | 2 | Stroke/TIA | 2 |
| | | Vascular disease | 1 |
| | | Age 65-74 years | 1 |
| | | Female | 1 |

Đái tháo đường trong thang điểm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ

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

Đái tháo đường có liên quan đến loại rung nhĩ nào?

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Association of Diabetes With Atrial Fibrillation Phenotype and Cardiac and Neurological Comorbidities: Insights From the Swiss-AF Study

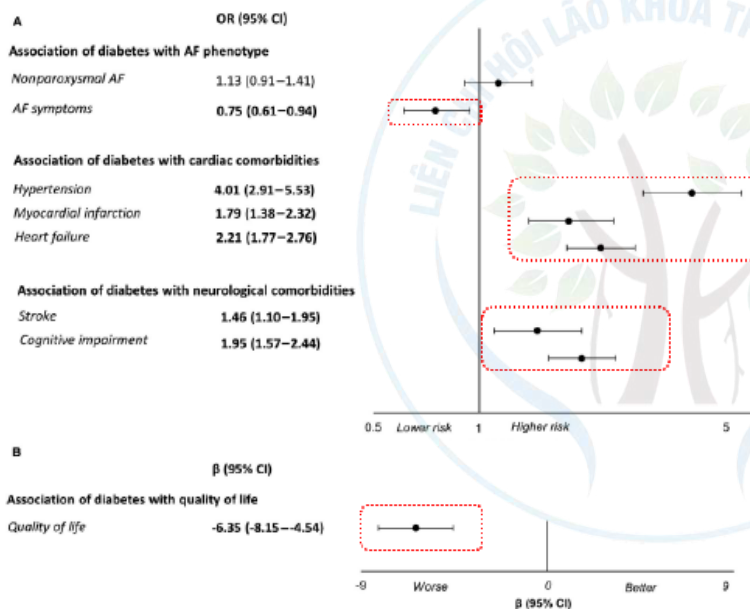
Arjola Bano ^{ORCID}, MD, PhD; Nicolas Rodondi ^{ORCID}, MD, MAS; Jürg H. Beer ^{ORCID}, MD; Giorgio Moschovitis ^{ORCID}, MD; Richard Kobza ^{ORCID}, MD; Stefanie Aeschbacher ^{ORCID}, PhD; Oliver Baretella, MD, PhD; Taulant Muka, MD, PhD; Christoph Stettler, MD; Oscar H. Franco, MD, PhD; Giulio Conte ^{ORCID}, MD, PhD; Christian Sticherling ^{ORCID}, MD; Christine S. Zuern, MD; David Conen ^{ORCID}, MD, MPH; Michael Kühne ^{ORCID}, MD; Stefan Osswald ^{ORCID}, MD; Laurent Roten, MD; Tobias Reichlin ^{ORCID}, MD; on behalf of the Swiss-AF Investigators*

BACKGROUND: Diabetes is a major risk factor for atrial fibrillation (AF). However, it remains unclear whether individual AF phenotype and related comorbidities differ between patients who have AF with and without diabetes. This study investigated the association of diabetes with AF phenotype and cardiac and neurological comorbidities in patients with documented AF.

- Nghiên cứu theo dõi tiến cứu từ 14 trung tâm ở Thụy Sĩ, từ 2014-2017
- 2411 bệnh nhân rung nhĩ được đưa phân tích. 420 bệnh nhân (17,4%) có đái tháo đường

Bano et al Diabetes and Atrial Fibrillation Phenotype *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021800. DOI: 10.1161/JAHA.121.021800

Đái tháo đường có liên quan đến loại rung nhĩ nào?



Kết quả rút ra: Bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường:

- Ít có triệu chứng rung nhĩ được nhận biết
- Tuy vậy lại thường có mắc kèm các bệnh tim mạch khác, hoặc tiền sử có đột quỵ, suy giảm nhận thức, chất lượng sống thấp hơn.



- Kết quả này đặt ra câu hỏi: Có nên sàng lọc một cách hệ thống tất cả các bệnh nhân đái tháo đường để phát hiện rung nhĩ thầm lặng?
- Bệnh nhân có đồng mắc rung nhĩ và đái tháo đường cần thiết phải quản lý điều trị chặt chẽ hơn.

Bano et al Diabetes and Atrial Fibrillation Phenotype *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021800. DOI: 10.1161/JAHA.121.021800

Khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam 2022: Khuyến khích ứng dụng các công cụ tiên tiến để sàng lọc rung nhĩ



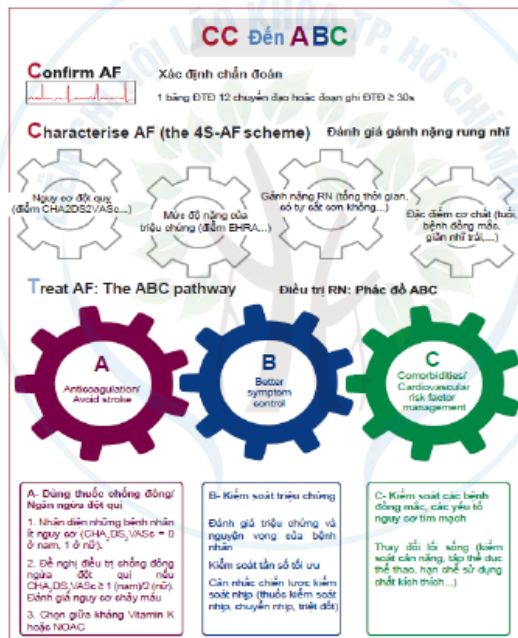
Hình 4. Các hệ công cụ để sàng lọc rung nhĩ. Bốt mạch, máy đo huyết áp tự động, các thiết bị ghi điện tâm đồ một chuyển đạo, các thiết bị dùng cảm biến quang học (PPG), các loại cảm biến khác ứng dụng trong điện thoại thông minh, vòng đeo tay, đồng hồ thông minh (theo ESC 2020)

Chẩn đoán, điều trị toàn diện rung nhĩ theo mô hình CC đến ABC

- Dùng thuốc chống đông, dự phòng đột quỵ
- Kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch, bệnh lý mắc kèm



Cải thiện kết cục cho bệnh nhân rung nhĩ, cũng như bệnh nhân rung nhĩ mắc kèm đái tháo đường



Đái tháo đường ảnh hưởng thế nào đến kết cục bệnh nhân rung nhĩ?

Nghiên cứu số bộ ORBIT AF (n=9749)

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 70, NO. 11, 2017
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.755>

Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes

ORBIT-AF Registry

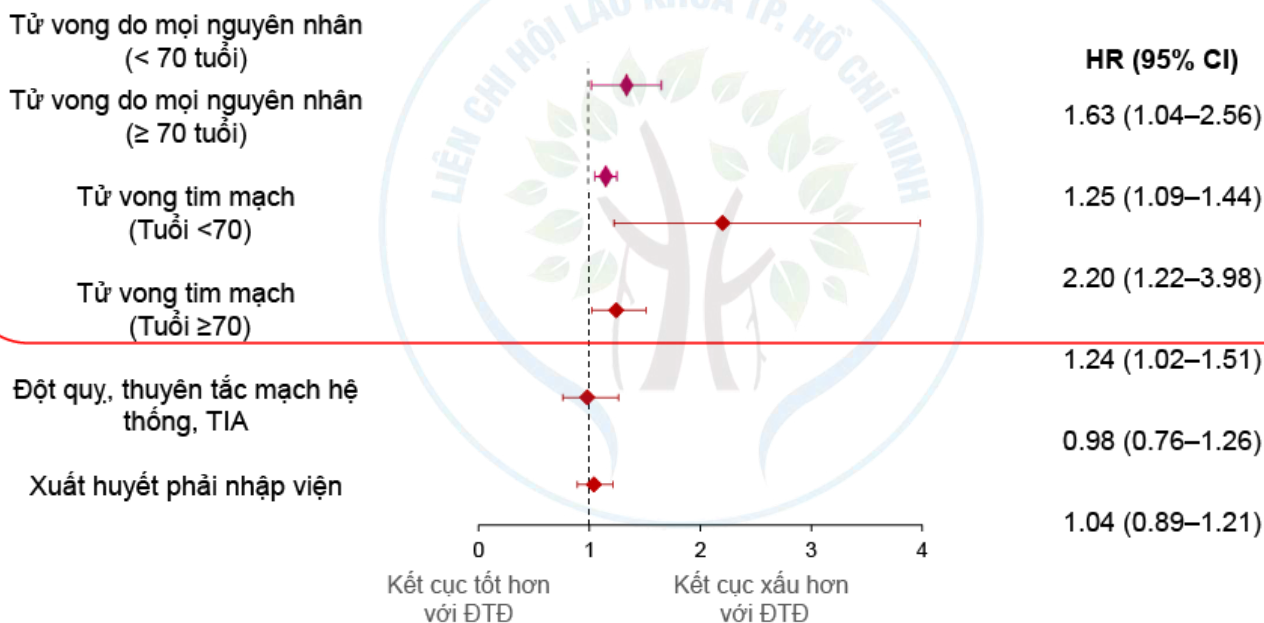
Justin B. Echouffo-Tcheugui, MD, PhD,^a Peter Shrader, MA,^b Laine Thomas, PhD,^b Bernard J. Gersh, MBChB, DPHIL,^c Peter R. Kowey, MD,^d Kenneth W. Mahaffey, MD,^e Daniel E. Singer, MD,^f Elaine M. Hylek, MD, MPH,^g Alan S. Go, MD,^h Eric D. Peterson, MD, MPH,^b Jonathan P. Piccini, MD, MHS,^b Gregg C. Fonarow, MDⁱ



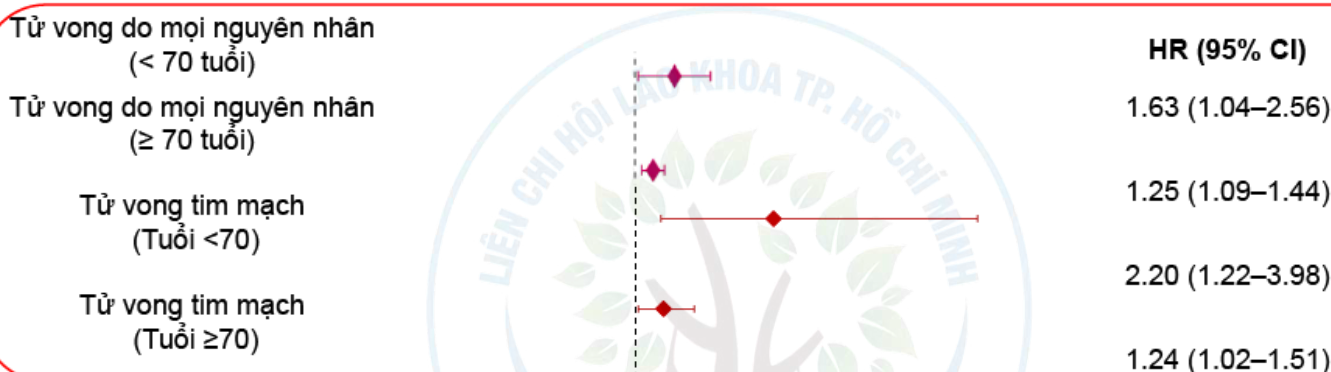
HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Đái tháo đường làm gia tăng nguy cơ tử vong tim mạch và tử vong chung ở bệnh nhân rung nhĩ, đặc biệt là bệnh nhân dưới 70 tuổi.

Nghiên cứu số bộ ORBIT AF (n=9749)



Bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường, cần bảo vệ trước nguy cơ tử vong, tử vong tim mạch



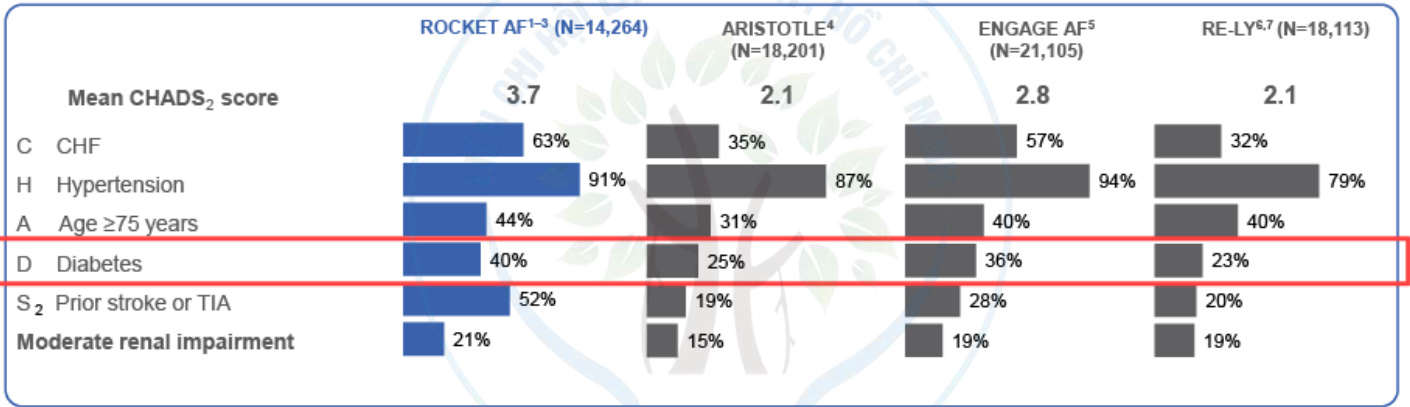
Lựa chọn thuốc chống đông để phòng ngừa đột quy, có giúp bảo vệ bệnh nhân giảm nguy cơ tử vong do nguyên nhân tim mạch?

Echouffo-Tcheugui JB et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1325–1335

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

Phân tích dưới nhóm các bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường từ các thử nghiệm pha III

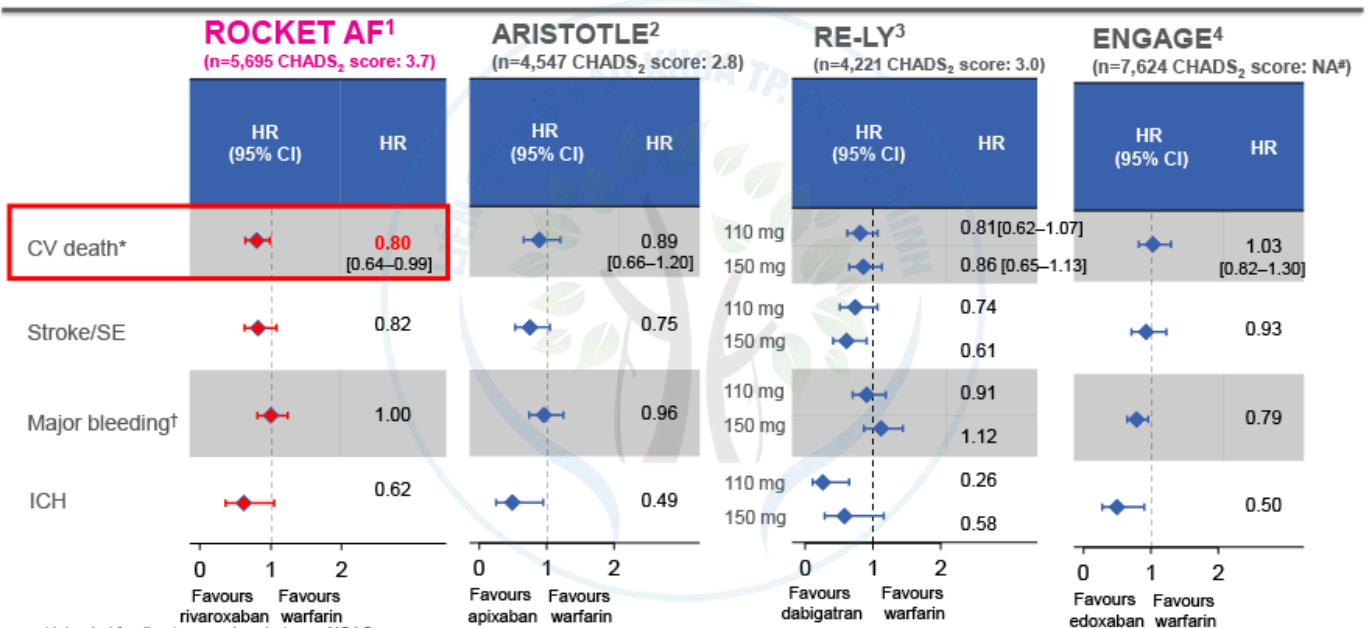
Đặc điểm dân số ban đầu trong các nghiên cứu pha III của NOACs



40% bệnh nhân trong nghiên cứu ROCKET AF có rung nhĩ kèm đái tháo đường với điểm trung bình CHADS₂ là 3.7^{1,8}

1. Bansilal S et al. *Am Heart J* 2015;170:875–82; 2. Fox KA et al. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394; 3. Halperin JL et al. *Circulation* 2014;130:38–48; 4. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365:981–992; 5. Giugliano RP et al. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104; 6. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151; 7. Lauw MN et al. *Heart* 2017;103:1015–1023; 8. Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.

Phân tích dưới nhóm các bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường từ các thử nghiệm pha III



Hiệu quả và tính an toàn của NOAC ở người bệnh rung nhĩ kèm ĐTĐ được tái khẳng định bởi các dữ liệu lâm sàng thế giới thực

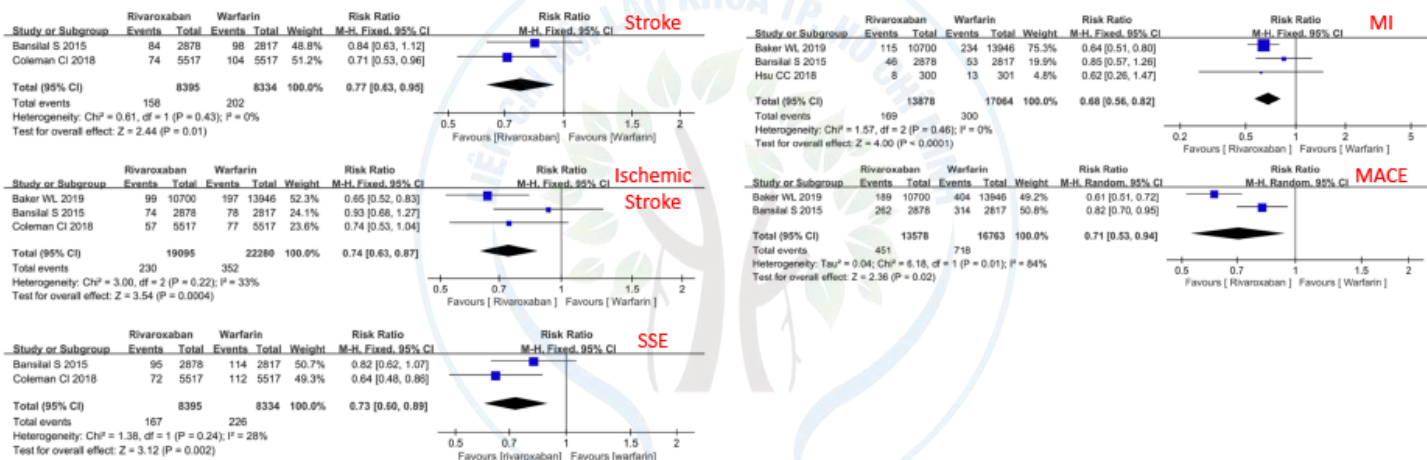
Dữ liệu bệnh án đã xóa thông tin định danh US Optum® De-Identified từ tháng 11/2010 đến tháng 12/2019, trên 116.049 bệnh nhân

| All doses | Rivaroxaban events (%/year) n=32.078 | Warfarin events (%/year) n=83.971 | HR (95% CI) | HR (95% CI) |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|-------------|-------------------------|
| Ischaemic stroke | 1026 (1.10) | 2519 (1.05) | | 1.05 (0.97–1.14) |
| Systemic embolism | 128 (0.13) | 420 (0.16) | | 0.82 (0.66–1.02) |
| Myocardial infarction | 898 (0.99) | 2267 (0.95) | | 1.04 (0.96–1.14) |
| Vascular death | 2598 (2.81) | 7641 (3.18) | | 0.90 (0.86–0.95) |
| Major bleed | 834 (0.90) | 2687 (1.11) | | 0.80 (0.74–0.97) |
| Critical organ bleed | 321 (0.35) | 1344 (0.54) | | 0.63 (0.55–0.72) |
| Intracranial haemorrhage | 257 (0.29) | 1008 (0.40) | | 0.72 (0.62–0.84) |
| Extracranial bleed | 1732 (1.87) | 4450 (1.86) | | 1.00 (0.95–1.07) |

US Optum® De-Identified EHR data set for the period November 2010 to December 2019.
Coleman et al. Cardiovasc Diabetol (2021) 20:52 <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01250-5>

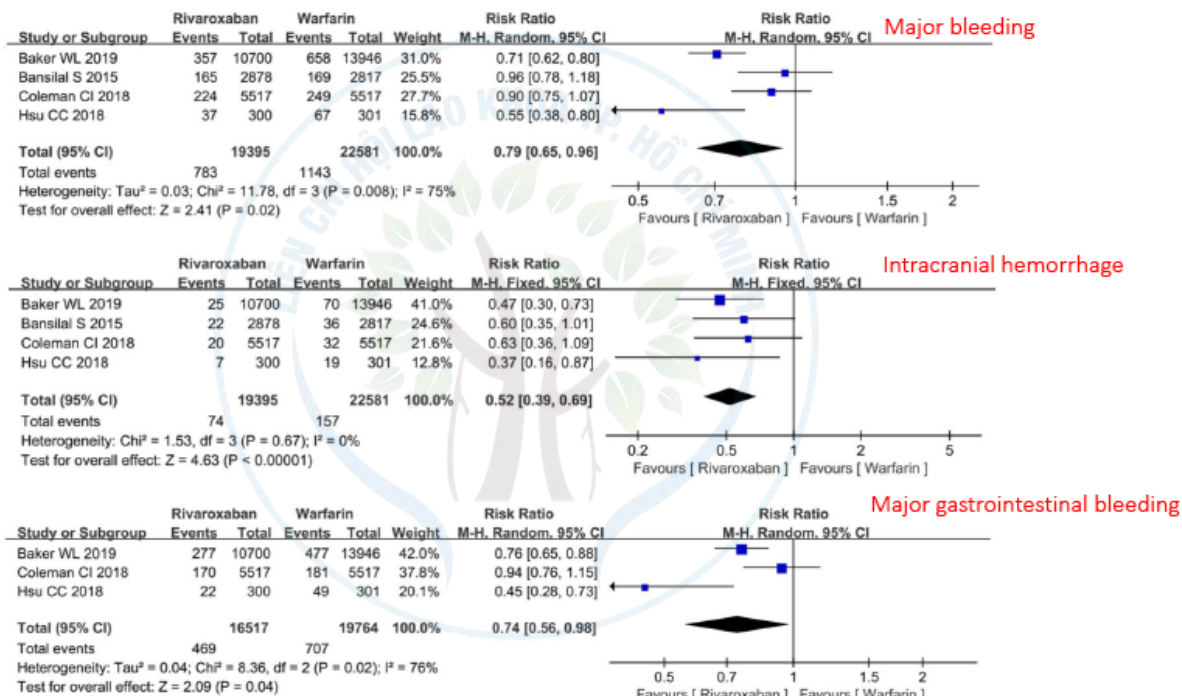
Favours rivaroxaban Favours warfarin

Systematic Review and Meta-analysis: So sánh hiệu quả Rivaroxaban vs. Warfarin trên BN RN và ĐTĐ (1 RCT; 3 Cohort study)



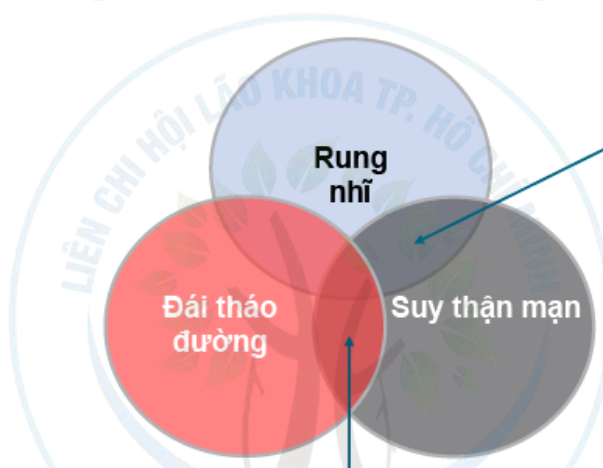
Hua Y et al. Am J Cardiovasc Drugs 21, 51–61 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00407-z>

Meta-Analysis: So sánh tính an toàn Rivaroxaban vs Warfarin trên BN RN và ĐTĐ



Hua Y et al. Am J Cardiovasc Drugs 21, 51–61 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00407-z>

Sự chồng chéo bệnh lý làm gia tăng nguy cơ cho bệnh nhân: Suy thận thường đi cùng với rung nhĩ và đái tháo đường



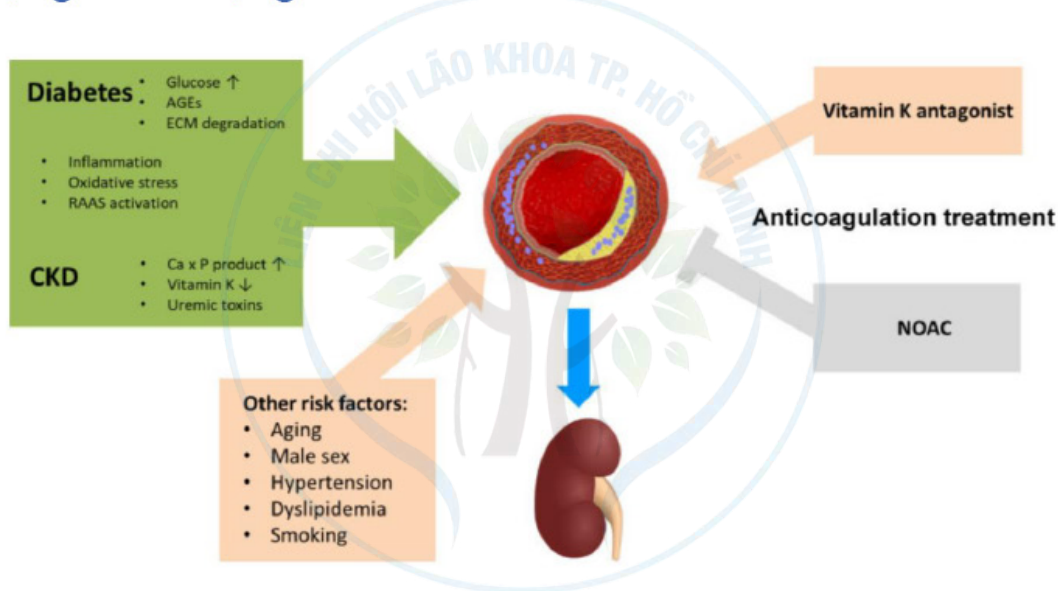
- 65% bệnh nhân AF có suy thận mạn ở các mức độ khác nhau⁴
- Suy thận mạn làm tăng nguy cơ hình thành rung nhĩ và ngược lại⁵, đồng thời cũng tăng nguy cơ chảy máu^{6,7}

- Biến chứng mạch máu nhỏ ở bệnh nhân đái tháo đường dẫn tới tổn thương thận⁸
- Bệnh thận – đái tháo đường xảy ra ở 1/3 số bệnh nhân đái tháo đường⁹

*Suy thận được định nghĩa là có eGFR <80 mL/min/1.73 m². AF, atrial fibrillation; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; RR, relative risk.

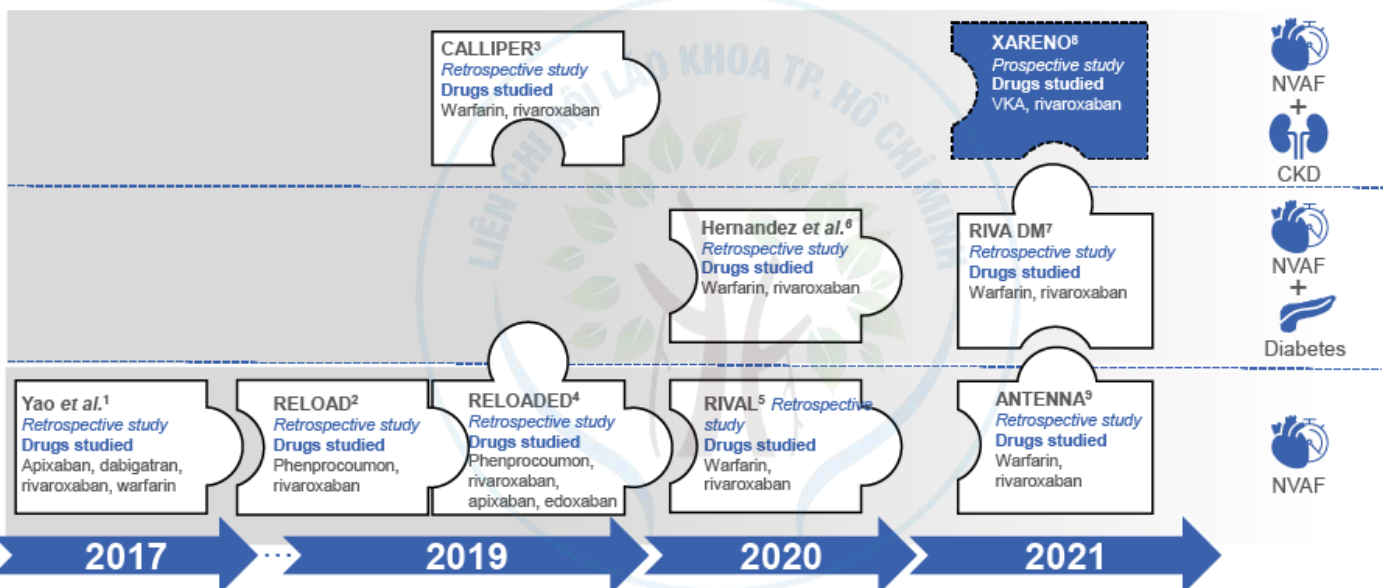
1. Steinberg BA, et al. Am Heart J. 2017; 194: 132–140; 2. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Neurology 2007;69:545–554; 3. Bansilal S, et al. Am Heart J 2015;170:675–682 e8; 4. Boriani G, et al. Sci Rep 2016;6:30271; 5. Boriani G, et al. Europace 2015;17:1169–1196; 6. Kirochhof P, et al. Eur Heart J 2016;37:2893–2962; 7. Olesen JB, et al. N Engl J Med 2012;367:625–635; 8. Beckman JA, et al. JAMA 2002;287:2570–2581; 9. Pecoits-Filho P, et al. Diabetol Metab Syndr 2016;8:50.

**Các yếu tố liên quan đến vôi hóa mạch máu và tổn thương thận:
Tác động khác biệt giữa VKA và NOACs**



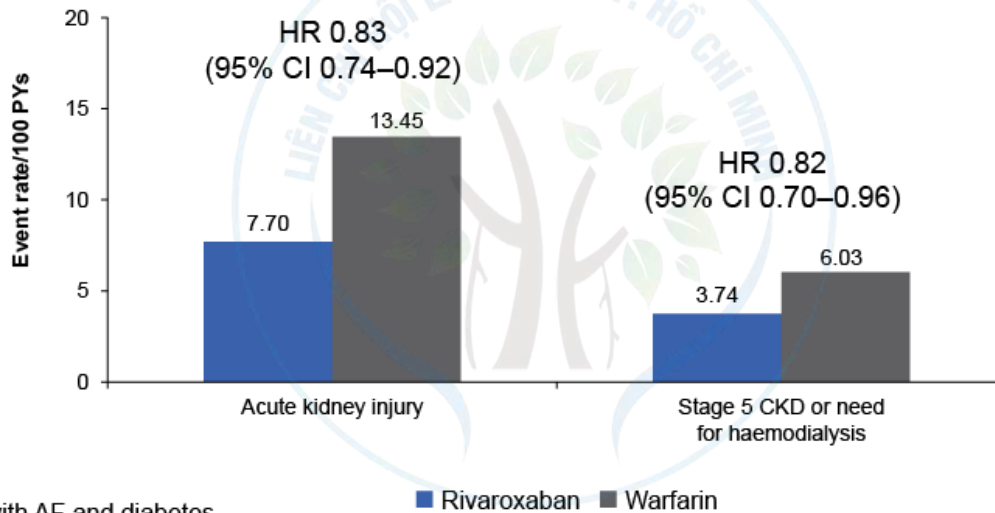
Kreutz R et al. European Heart Journal Supplements (2020) 22 (Supplement O), O78–O86

**Các bằng chứng ngày càng đầy đủ để ủng hộ cho việc sử dụng
rivaroxaban trên tiêu chí giảm thiểu tác dụng bất lợi trên thận**



1. Yao X et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632. 2. Bonneau H et al. Int J Cardiol Heart Vasc 2019;23:100367. 3. Vaitiakhovich T et al. Eur Heart J 2019;40:ehz745.1122. 4. Bonneau H et al. Eur Heart J 2019; ehz745.1125. 5. Coleman CI et al. Clin Appl Thromb Hemost 2019;25:1–8. 6. Hernandez AV et al. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020;6:301–307. 7. Costa OS et al. Curr Med Res Opin 2021;1-8:doi: 10.1080/03007995.2021.1947217. 8. Kreutz R et al. ACC. Washington DC, USA, 2–4 April 2022. 9. González Pérez A, et al. Int J Cardiol 2022;352:165–171.

Rivaroxaban hạn chế tiến triển suy thận ở bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường



Patients with AF and diabetes

MarketScan claims data; 22.8% on a reduced dose of 15 mg OD; patients with baseline stage 5 chronic kidney disease or undergoing haemodialysis excluded; hazard ratios estimated using Cox regression.

Hernandez AV et al. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; pii: qcz047.

Limb amputation

Cắt cụt chi là một biến cố thường gặp trên BN đái tháo đường



Multivariate analysis of factors associated with major amputation

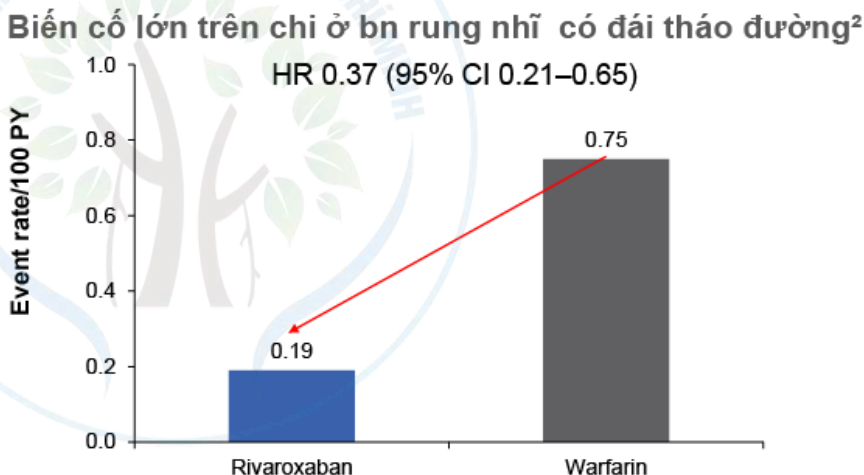
| Risk variable | OR | 95% CI | P-value |
|---|-----|------------|---------|
| Antidiabetic medication (insulin vs oral hypoglycemic agents) | 6.9 | 1.9-25.4 | 0.004 |
| HbA1c ($\geq 8\%$ vs $< 8\%$) | 4.0 | 1.3-12.4 | 0.015 |
| Duration of diabetes (≥ 15 years vs < 15 years) | 6.0 | 1.8-20.9 | 0.004 |
| Renal impairment (yes vs no) | 3.5 | 6-10.2 | 0.023 |
| Gangrene (yes vs no) | 4.2 | 1.561-11.5 | 0.005 |

Abbreviations: HbA1c, glycated hemoglobin level; OR, odds ratio.

BN đái tháo đường đối mặt với nguy cơ cắt cụt chi

BN ĐTĐ dùng rivaroxaban có tỷ lệ cắt cụt chi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với warfarin

- Baker và cs: Trên bệnh nhân NVAF mắc kèm đái tháo đường typ 2 So với warfarin, điều trị bằng rivaroxaban giúp:
 - Giảm 25% nguy cơ biến cố tim mạch lớn và giảm 63% nguy cơ biến cố lớn trên chi
 - Không khác biệt về tỉ lệ chảy máu nặng giữa rivaroxaban và warfarin.



MarketScan claims data in patients with atrial fibrillation and diabetes; 24% of patients in the rivaroxaban arm were on a reduced dose of 15 mg OD.
1. Wukich DK et al. *Foot Ankle Spec* 2018;11:17–21; 2. Baker WL et al. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2107–2114.

Hiệu quả giảm biến cố lớn trên chi của rivaroxaban so với warfarin trên bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường – thống nhất với hiệu quả trên bệnh nhân PAD trong thử nghiệm COMPASS

Outcomes of retrospective claims analysis in patients with AF and co-morbid diabetes¹

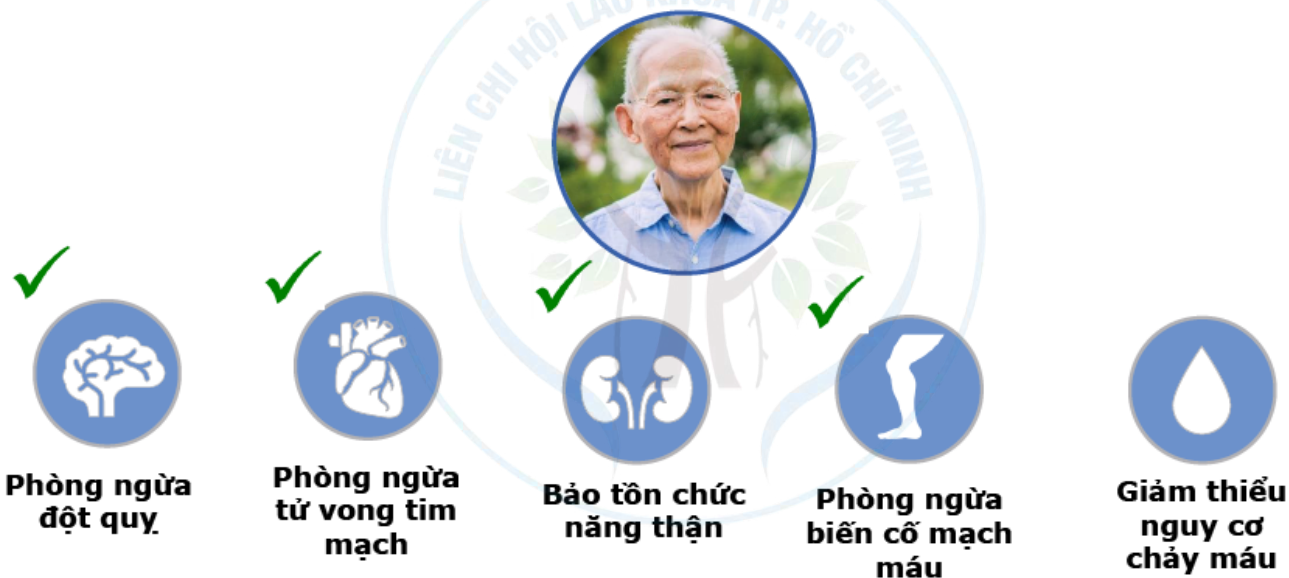
| | Event rate (per 100 person-years) | | HR (95%CI) |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------|------------------|
| | Rivaroxaban (n=10,700) | Warfarin (n=13,946) | |
| Major adverse cardiac events | 1.26 | 2.07 | 0.75 (0.59–0.96) |
| Ischaemic stroke | 0.66 | 1.01 | 0.83 (0.59–1.17) |
| Myocardial infarction | 0.77 | 1.20 | 0.77 (0.56–1.06) |
| Major adverse limb events | 0.19 | 0.75 | 0.37 (0.21–0.65) |
| Major limb amputation | 0.03 | 0.18 | 0.20 (0.06–0.69) |
| Surgical revascularization | 0.12 | 0.27 | 0.66 (0.31–1.39) |
| Endovascular revascularization | 0.07 | 0.39 | 0.27 (0.11–0.67) |
| Minor limb amputation | 0.14 | 0.27 | 0.72 (0.34–1.53) |
| Major bleeding | 2.38 | 3.37 | 0.95 (0.79–1.15) |
| Intracranial | 0.17 | 0.36 | 0.59 (0.30–1.13) |
| Gastrointestinal | 1.85 | 2.44 | 1.04 (0.84–1.30) |

Outcomes in pre-specified subgroup of patients with PAD in the Phase III COMPASS study²

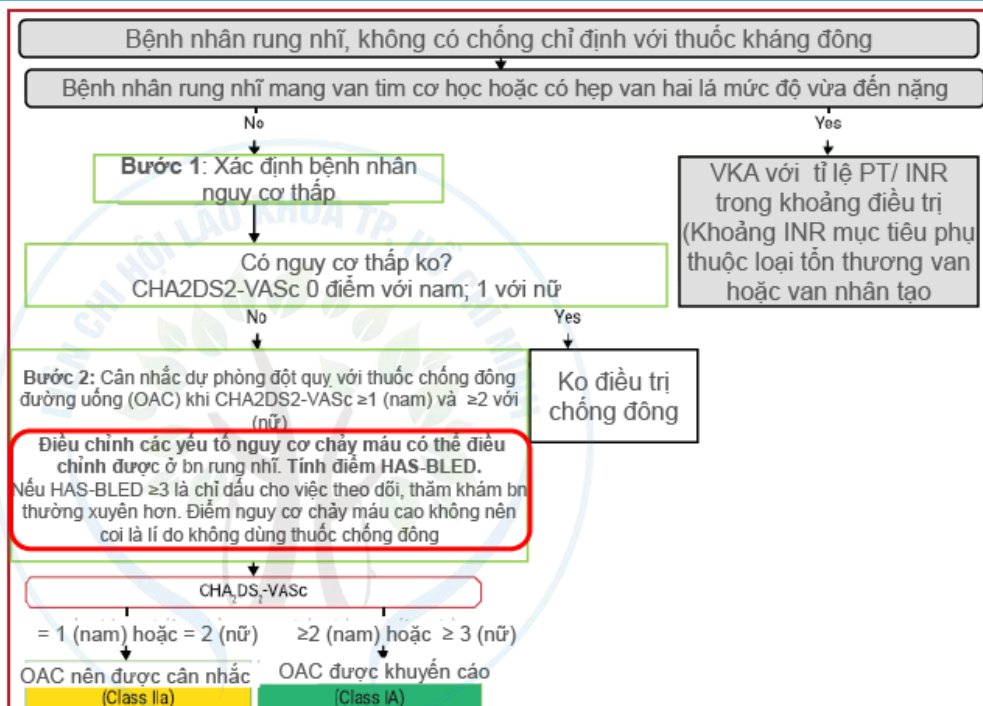
| | Low-dose rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone | |
|--|--|---------|
| | HR (95% CI) | p value |
| Primary and secondary outcomes | | |
| Cardiovascular death, stroke, myocardial infarction* | 0.72 (0.57–0.90) | 0.0047 |
| Coronary heart disease death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia† | 0.68 (0.53–0.86) | 0.0011 |
| Cardiovascular death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia† | 0.71 (0.57–0.88) | 0.0019 |
| Myocardial infarction | 0.76 (0.53–1.09) | .. |
| Stroke | 0.54 (0.33–0.87) | .. |
| Cardiovascular death | 0.82 (0.59–1.14) | .. |
| Death | 0.91 (0.72–1.16) | .. |
| Prespecified limb outcomes | | |
| Acute limb ischaemia† | 0.56 (0.32–0.99) | 0.042 |
| Chronic limb ischaemia† | 0.67 (0.35–1.26) | 0.21 |
| Major adverse limb event‡ | 0.54 (0.35–0.84) | 0.0054 |
| All vascular amputations | 0.40 (0.20–0.79) | 0.0069 |
| Major amputation‡ | 0.30 (0.11–0.80) | 0.011 |
| Major adverse limb event plus major amputation§ | 0.54 (0.35–0.82) | 0.0037 |
| Key composite outcomes for PAD | | |
| Cardiovascular death, stroke, myocardial infarction or major adverse limb event | 0.69 (0.56–0.85) | 0.0004 |
| Cardiovascular death, stroke, myocardial infarction or major adverse limb event including major amputation | 0.69 (0.56–0.85) | 0.0003 |

1. Baker WL et al. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2107–2114. 2. Anand SS et al. *Lancet* 2018;391:219–229.

Bảo vệ tối ưu
bệnh nhân rung nhĩ có đái tháo đường



ESC 2020: Điểm HAS-BLED cao không phải là chống chỉ định với thuốc kháng đông. Nhấn mạnh điều chỉnh các yếu tố nguy cơ chảy máu



Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et. al. *Eur Heart J* 2020;Aug 29;Epub ahead of print

| Recommendation | Class | Level |
|--|-------|-------|
| Dự phòng đột quỵ cho bệnh nhân rung nhĩ, NOACs được khuyến cáo ưu tiên hơn VKAs* | I | A |

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

Kết cục về xuất huyết nặng: Bệnh nhân có đái tháo đường với bệnh nhân không có đái tháo đường có được bảo vệ như nhau?

| NOAC | HR Major Bleeds (không DM) | HR Major Bleeds (DM) | P Value for interaction |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| 110 mg Dabigatran ¹ | 0.76 | 0.91 | 0.26 |
| 150 mg Dabigatran ¹ | 0.86 | 1.12 | 0.09 |
| Rivaroxaban ² | 1.10 | 0.97 | 0.43 |
| Apixaban ³ | 0.60 | 0.96 | 0.0034* |
| Edoxaban liều cao ⁴ | 0.83 | 0.79 | NS |

Không so sánh trực tiếp giữa các NOAC trong các nghiên cứu khác nhau

Rivaroxaban có độ an toàn tổng nhất giữa người bệnh đái tháo đường hay không đái tháo đường¹

1. Brambatti M *et al*, *Int J Cardiol* 2015;196:127–131
2. Bansilal S, *et al*, *Am Heart J* 2015;170:675–682.e8
3. Ezekowitz JA *et al*. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:86–94.
4. A Plitt *et al*, *International Journal of cardiology* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.009>



European Heart Journal (2020) 00, 1–125
doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

ESC GUIDELINES

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Previous meta-analyses showed no significant interaction between diabetes mellitus and NOAC effects in AF patients,^{423,1040} but vascular mortality was lower in patients with diabetes treated with NOACs than in those on warfarin.¹⁰⁴⁰ Bleeding risk reduction with NOACs was similar in diabetic and non-diabetic patients except for apixaban, where a lower reduction in haemorrhagic complications was reported in the AF patients with diabetes compared with AF patients without diabetes.¹⁰⁴¹ Regarding potential side-effects of OAC, there is no evidence that bleeding risk is increased in patients with diabetes and retinopathy.³⁴¹

1041. Hylek EM, Held C, Alexander JH *et al*. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-2147.

Kết luận

- ◆ Rung nhĩ có kèm theo đái tháo đường khá thường gặp, trung bình cứ 4 bệnh nhân rung nhĩ sẽ có 1 bệnh nhân mắc kèm đái tháo đường. Các NOACs nên được ưu tiên chọn lựa nhằm dự phòng đột quy/tắc mạch và giảm thiểu biến cố chảy máu so với warfarin tương tự như ở bệnh nhân không kèm đái tháo đường.
- ◆ Bên cạnh dự phòng đột quy với thuốc kháng đông, các kết cục khác cũng cần được quan tâm (và hưởng lợi từ NOAC) ở bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường: tử