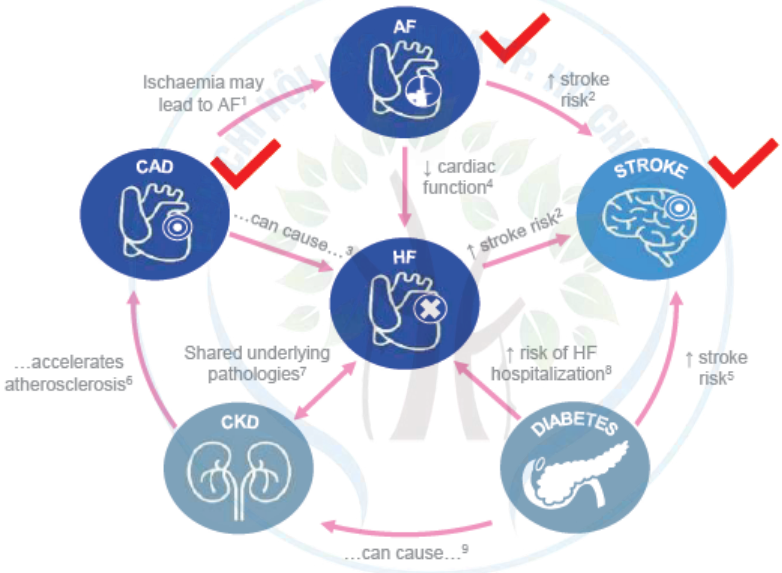
Bảo vệ toàn diện bệnh nhân rung nhĩ mắc kèm bệnh động mạch vành

GS. TS. BS. VÕ THÀNH NHÂN
ĐH Y Dược – BV Vinmec Central Park – LC Hội Tim Mạch Can Thiệp TP Hồ Chí Minh

MA-M_RIV-VN-0425-1

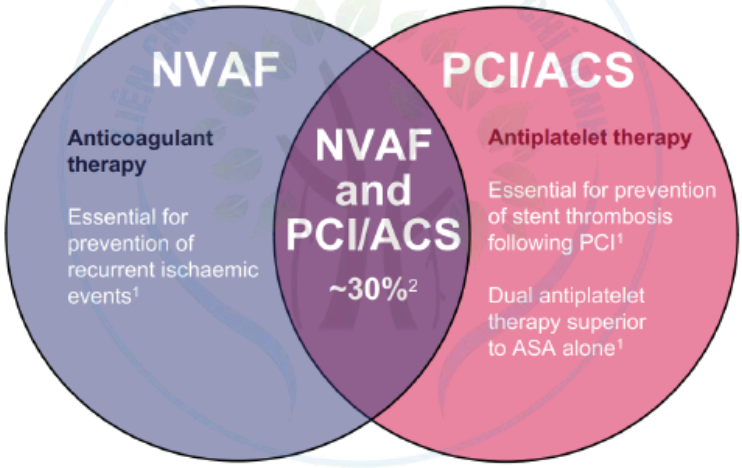
Mối tương quan chặt chẽ giữa các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ tim mạch



AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure

1. Stirbys P, J Atr Fibrillation 2013;5:797; 2. Wolf PA et al, Stroke 1991;22:983–988; 3. Lloyd-Jones DM et al, Circulation 2002;106:3068–3072;
4. Efremidis M et al, Eur Cardiol Rev 2009;5:41–45; 5. O'Donnell MJ et al, Lancet 2010;376:112–123; 6. Olechnowicz-Tietz S et al, Int Urol Nephrol 2013;45:1605–1612;
7. Ronco C et al, Intensive Care Med 2008;34:957–962; 8. Muñoz-Rivas N et al, Eur J Intern Med 2019;59:53–59; 9. Cavanaugh KL et al, Clinical Diabetes 2007;25:90–97

Bệnh nhân rung nhĩ kèm bệnh mạch vành



Lip et al. EHJ 2014

Đâu là chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân rung nhĩ có bệnh mạch vành?

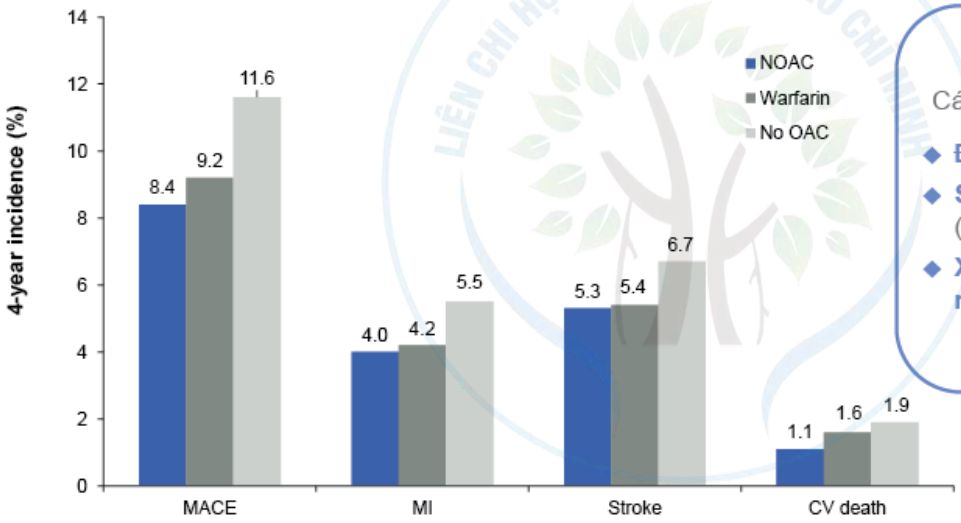
Kháng đông + Kháng tiểu cầu

Các biến cố nặng trong AF	Các biến cố nặng liên quan đến CAD
Đột quỵ và thuyên tắc hệ thống	Nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch
Hiệu quả trong việc dự phòng đột quỵ/thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ nguy cơ trung bình - cao	Điều trị chuẩn trong CAD **nhằm giảm nguy cơ các biến cố mạch vành**
OAC	Antiplatelet
Vitamin K antagonist • Warfarin	**Kháng tiểu cầu đơn** • Aspirin • Clopidogrel • Prasugrel • Ticagrelor
Non-Vitamin K antagonist • Rivaroxaban • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban	**Kháng tiểu cầu kép** • Aspirin + Clopidogrel • Aspirin + Prasugrel • Aspirin + Ticagrelor

?

Hiệu quả của NOACs trong việc bảo vệ bệnh nhân rung nhĩ có xơ vữa động mạch

77,752 bệnh nhân có rung nhĩ và xơ vữa động mạch*



Các yếu tố làm tăng nguy cơ MACE:

- **Đái tháo đường** (11% ↑ nguy cơ)
- **Suy thận từ giai đoạn 3 trở đi** (23% ↑ nguy cơ)
- **Xơ vữa nhiều giường mạch máu**† (87% ↑ nguy cơ)

*Defined as CAD, CVD, PAD or ≥3 risk factors for atherosclerotic disease.
†Data shown are for CAD + CVD + PAD.

Miao B et al. *Clin Cardiol* 2020;43:524–531.

Phân tích dưới nhóm của ROCKET-AF trên bệnh nhân rung nhĩ có tiền căn nhồi máu cơ tim (MI)

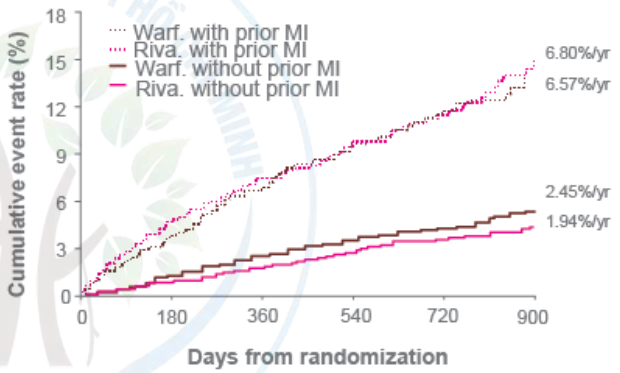
Kết quả

- 2,468 bệnh nhân (17%) có tiền căn nhồi máu cơ tim (MI)
- Hiệu quả và an toàn của Rivaroxaban đồng nhất giữa bệnh nhân có và không có tiền căn MI
- Tiền căn MI: có xu hướng giảm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đau thắt ngực (p=0.051)

Kết luận

- Rivaroxaban cho thấy lợi ích khi sử dụng trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ có tiền căn MI

CV death, MI, UA



HR (95% CI) riva. vs. warf.:
With prior MI: 1.04 (0.81–1.33);
Without prior MI: 0.79 (0.65–0.96)

Mahaffey KW et al. Eur Heart J. 2014;35(4):233-241

Chiến lược sử dụng thuốc chống huyết khối trong vòng năm đầu tiên sau PCI

Đột quỵ và xuất huyết là những nguy cơ bệnh nhân rung nhĩ phải đối mặt khi thực hiện các thủ thuật[1–3]

Khoảng

Bệnh nhân sử dụng ba thuốc chống huyết khối sau khi thực hiện PCI **có tỷ lệ xuất huyết nặng cao trong vòng 1 năm**[1]

Khoảng

Bệnh nhân **có nguy cơ đột quỵ** khi không sử dụng thuốc chống đông trong quá trình chuyển nhịp[2]

Nguyên nhân tử vong trong 30 ngày sau khi thực hiện cắt đốt là do đột quỵ[3]

* Defined as VKA + aspirin + P2Y12 inhibitor; AF, atrial fibrillation; PCI, percutaneous coronary intervention; VKA, vitamin K antagonist.

1. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375:2423–2434; 2. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J 2014;35:3346–3355; 3. Cappato R, Calkins H, Chen S et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;53:1798–1803.

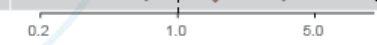
NOACs trên nhóm bệnh nhân cần thực hiện PCI

Safety Outcome (ISTH Major or Clinically Relevant Non-major Bleeding)

Study or Subgroup	NOAC DAT Events	NOAC DAT Total	VKA TAT Events	VKA TAT Total	Risk Ratio, 95 % CI
AUGUSTUS	84	1143	210	1123	0.39 (0.31, 0.50)
ENTRUST AF-PCI	128	751	152	755	0.85 (0.68, 1.05)
PIONEER AF-PCI	117	696	178	697	0.66 (0.53, 0.81)
RE-DUAL PCI	305	1744	264	981	0.65 (0.56, 0.75)

Efficacy Outcome (Stent Thrombosis)

Study or Subgroup	NOAC DAT Events	NOAC DAT Total	VKA TAT Events	VKA TAT Total	Risk Ratio, 95 % CI
AUGUSTUS	21	1153	12	1154	1.75 (0.87, 3.54)
ENTRUST AF-PCI	8	751	6	755	1.34 (0.47, 3.84)
PIONEER AF-PCI	5	694	4	695	1.25 (0.34, 4.64)
RE-DUAL PCI	22	1744	8	981	1.55 (0.69, 3.46)



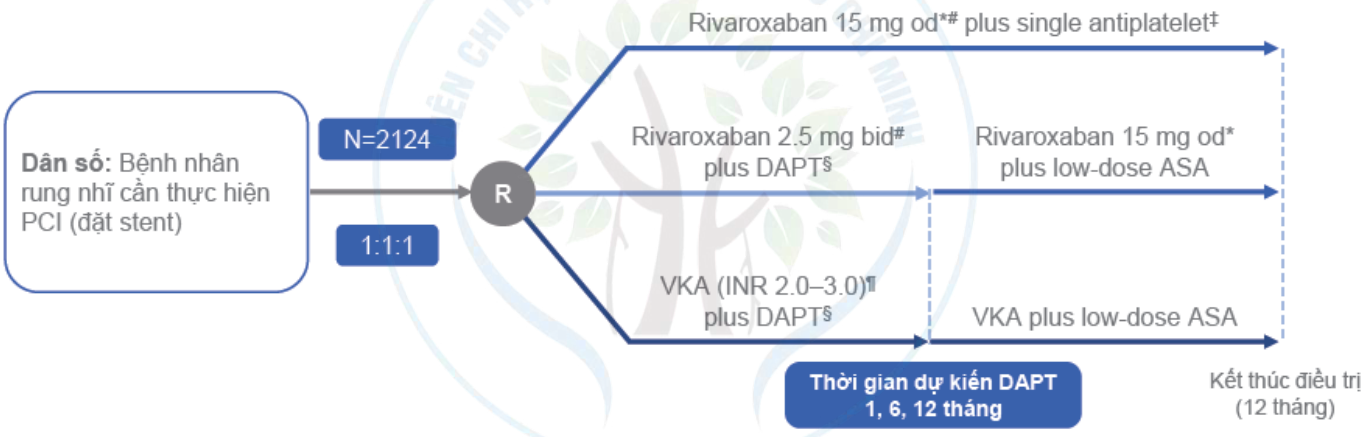
PIONEER AF-PCI cho thấy sự cân bằng giữ hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân rung nhĩ có chỉ định PCI

Please note this information is from separate, independent studies and the studies are not directly comparable owing to different study design. Therefore, it should be carefully interpreted.

1. European Heart Journal (2019) 0, 1–11 doi:10.1093/eurheartj/ehz732

PIONEER AF-PCI: độ an toàn của Rivaroxaban ở bệnh nhân AF cần thực hiện PCI

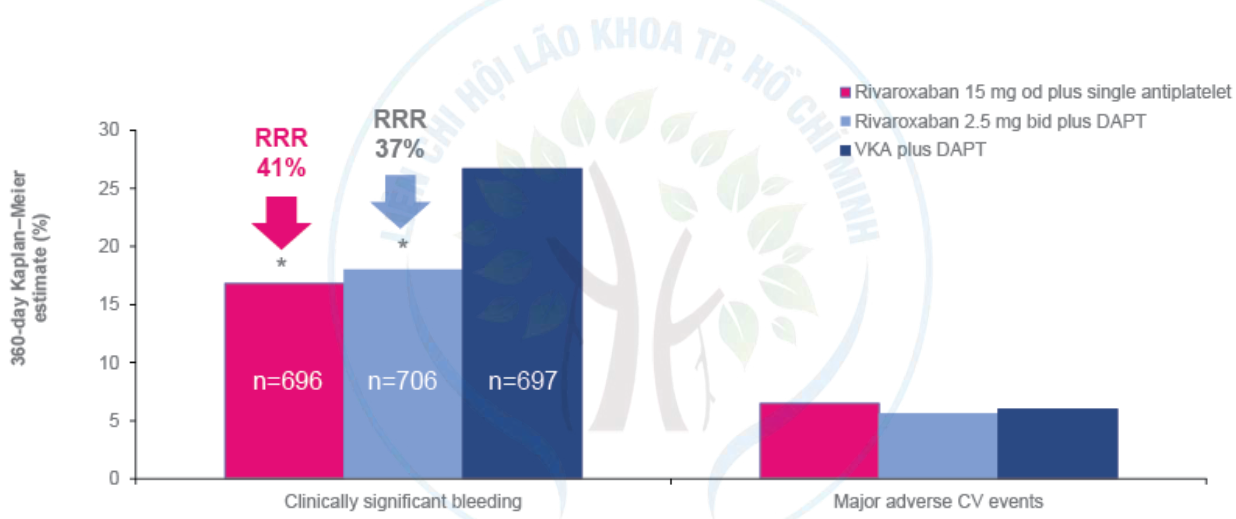
Thiết kế: Ngẫu nhiên, đối chứng, nhãn mở, nghiên cứu phase IIIb đánh giá tính an toàn[1–3]



*CrCl 30–49 ml/min: 10 mg od; #first dose 72–96 hours after sheath removal; ‡clopidogrel (75 mg od) (alternative use of prasugrel or ticagrelor allowed, but capped at 15%); §ASA (75–100 mg per day) plus clopidogrel (75 mg od) (alternative use of prasugrel or ticagrelor allowed, but capped at 15%); ¶first dose 12–72 hours after sheath removal

1. Janssen Scientific Affairs, LLC. 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830543 [accessed 25 Jul 2019]; 2. Gibson CM *et al*, *Am Heart J* 2015;169:472–478.e5; 3. Gibson CM *et al*, *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434

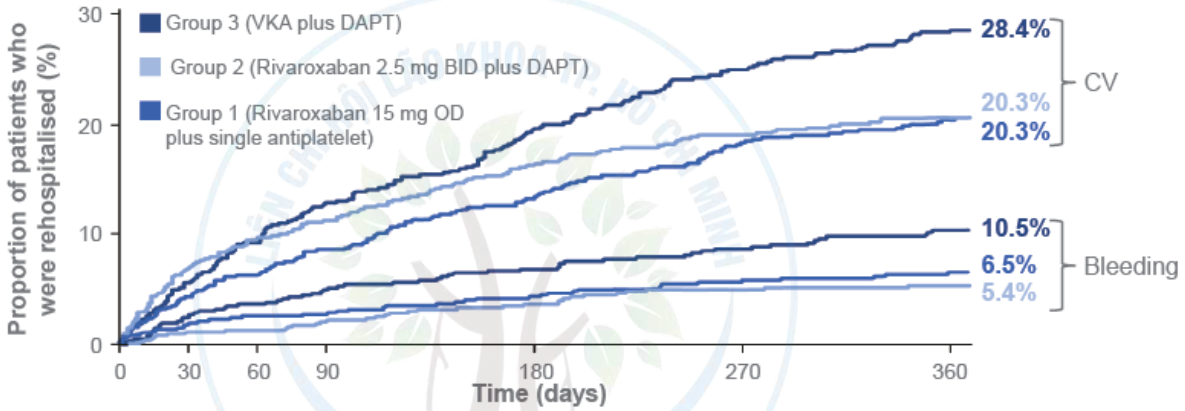
Rivaroxaban cho thấy độ an toàn được cải thiện đáng kể với hiệu quả tương tự so với VKA +DAPT



*p<0.001 vs VKA plus DAPT; #rivaroxaban 15 mg od in addition to a $P2Y_{12}$ inhibitor is the only approved rivaroxaban regimen for use in patients with NVAF who undergo PCI with stenting

Gibson CM *et al*, *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434

Tái nhập viện do các biên cô tim mạch hoặc xuất huyết: giám đáng kê với hai nhánh sử dụng rivaroxaban



CV

Group 1 vs Group 3:
HR=0.68; (95% CI 0.54–0.85); p<0.001
ARR=8.1%; NNT=13
Group 2 vs Group 3:
HR=0.73 (95% CI 0.58–0.91); p=0.005
ARR=8.1%; NNT=13

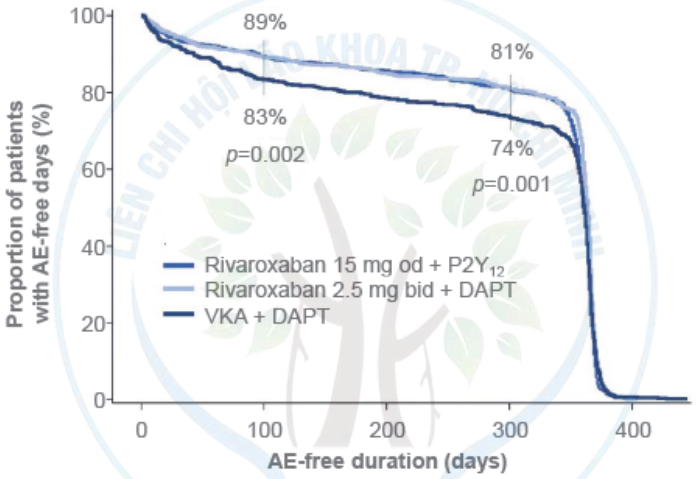
Bleeding

Group 1 vs Group 3:
HR=0.61; (95% CI 0.41–0.90); p=0.012
ARR=4.0%; NNT=25
Group 2 vs Group 3:
HR=0.51 (95% CI 0.34–0.77); p=0.001
ARR=5.1%; NNT=20

Adverse events leading to hospitalisation were classified by consensus panel blinded to treatment group as potentially related to either bleeding, CV, or other causes. Rehospitalisations do not include the index event and include the first rehospitalisation after the index event.

Gibson CM *et al*, *Circulation* 2017;135:323–333

Bệnh nhân sử dụng Rivaroxaban gặp ít biến cố bất lợi ở ngoại viện hơn so với sử dụng VKA kết hợp kháng tiểu cầu kép (DAPT)



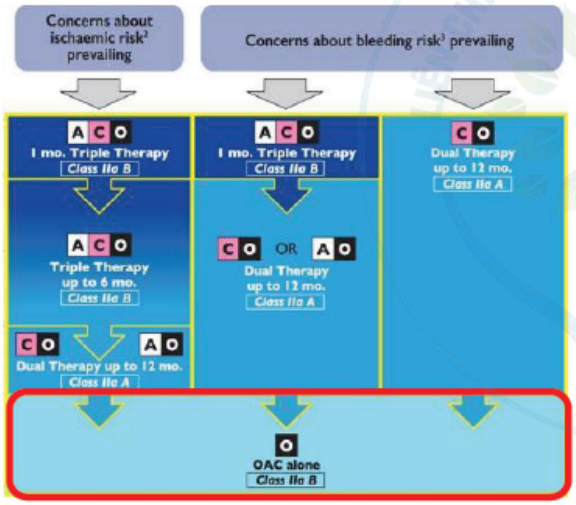
Bệnh nhân rung nhĩ sau khi thực hiện PCI sử dụng rivaroxaban 2.5mg kết hợp DAPT hoặc rivaroxaban 15mg kết hợp 1 kháng tiểu cầu gặp ít biến cố bất lợi hơn khi so với sử dụng VKA kết hợp DAPT

Gibson CM *et al*, Presented at ESC 2017. Poster (P3590)

Bệnh nhân sau 1 năm thực hiện PCI

Sử dụng kháng đông như thế nào sau 1 năm thực hiện PCI?

- Lược đồ điều trị kháng kết tập tiểu cầu kép (DAPT) ở bệnh nhân có chỉ định dùng kháng đông sau thiệp mạch vành qua da (PCI)[1]

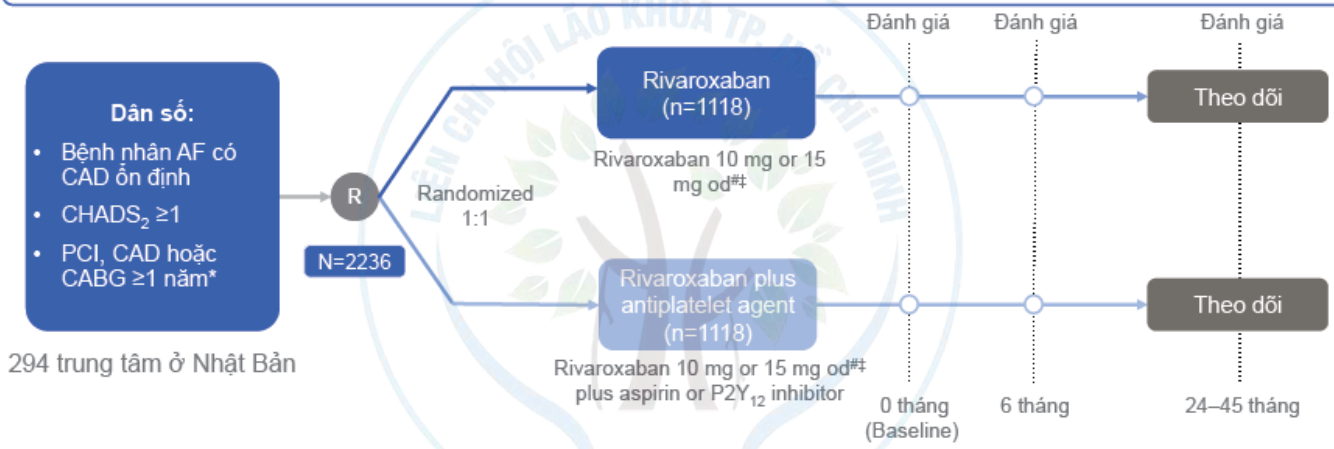


- Sau 12 tháng điều trị phối hợp, hoặc ở những bệnh nhân rung nhĩ và có CAD ổn định không cần can thiệp, **các hướng dẫn hiện tại khuyến cáo đơn trị liệu bằng thuốc chống đông đường uống.**
- **Tuy nhiên, các khuyến nghị này không dựa trên các nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng**
- Hơn nữa, **một số lượng đáng kể bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng liệu pháp phối hợp**, cho thấy khoảng cách giữa khuyến cáo và thực hành lâm sàng[2]

1. Valgimigli M, *et al.*, *Eur Heart J*, 2018 2. Ancedy Y, et al., Int J Cardiol 2016

Nghiên cứu AFIRE: đánh giá hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban trên bệnh nhân rung nhĩ có CAD ổn định

Thiết kế: Tiến cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, nhóm song song[1,2]



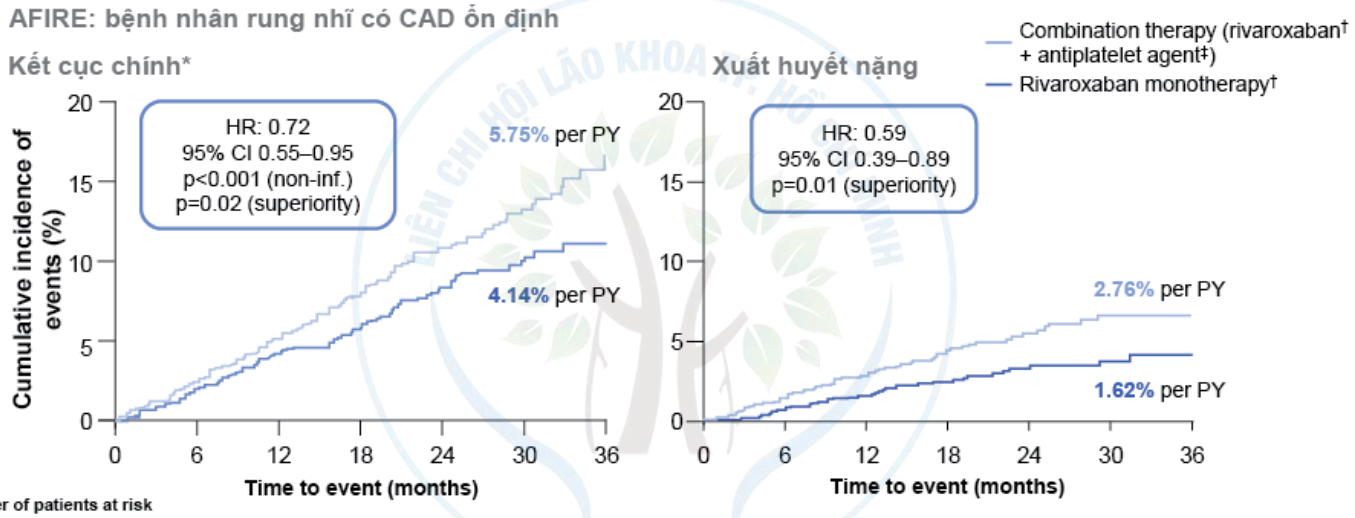
Bayer does not recommend off-label use of products. Before prescribing any products, please consult the relevant local prescribing information.

*Patients who underwent PCI, or had angiographically confirmed CAD not requiring PCI, or underwent CABG at least 1 year prior to enrolment; #Rivaroxaban 10 mg od in patients with CrCl 15–49 ml/min and 15 mg od in patients with CrCl ≥50 ml/min; ‡Rivaroxaban doses approved in Japan for stroke prevention in atrial fibrillation (doses not approved in Europe)[3,4]

1. Yasuda S *et al*, *N Engl J Med* 2019;381:1103–1113; 2. Yasuda S *et al*, *Int J Cardiol* 2018;265:108–112; 3. Rivaroxaban PI; 4. Rivaroxaban SmPC

Bệnh nhân rung nhĩ có CAD ổn định cần được bảo vệ khỏi các biến cố tim mạch và tử vong

AFIRE: bệnh nhân rung nhĩ có CAD ổn định



Number of patients at risk

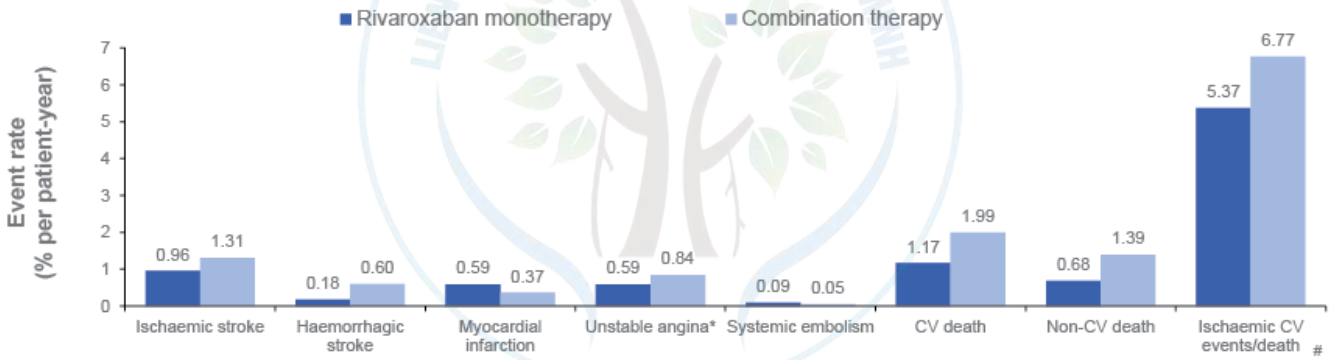
Rivaroxaban monotherapy	1107	1071	984	774	518	309	89	1099	1074	994	786	526	312	89
Combination therapy	1108	1057	962	754	499	292	80	1099	1055	962	750	506	294	80

*The composite endpoint included stroke, systemic embolism, myocardial infarction, unstable angina requiring revascularisation and all-cause mortality. †15 mg OD in patients with CrCl ≥50 mL/min; 10 mg OD for patients with CrCl 15–49 mL/min; ‡Aspirin or $P2Y_{12}$ inhibitor at physician discretion.

Yasuda S et al. *N Engl J Med* 2019;381:1103–1113.

Các kết cục khác trong nghiên cứu AFIRE

- Tỷ lệ **tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn ở nhánh sử dụng rivaroxaban** đơn trị liệu so với nhánh điều trị phối hợp (HR=0,55; 95% CI 0,38–0,81)
- Thử nghiệm được **kết thúc sớm** vì nguy cơ tử vong cao hơn ở nhanh phối hợp trị liệu
- **Nguyên nhân tử vong** phổ biến nhất là **suy tim, đột quỵ** và **ung thư**



Bayer does not recommend off-label use of products. Before prescribing any products, please consult the relevant local prescribing information.

*Unstable angina requiring revascularization; #composite of death from any cause, myocardial infarction, unstable angina requiring revascularization, stroke, transient ischaemic attack, systemic arterial embolism, venous thromboembolism, revascularization or stent thrombosis

Yasuda S et al. *N Engl J Med* 2019;381:1103–1113.

Dữ liệu trên thực tế lâm sàng

Hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban so với warfarin trên bệnh nhân rung nhĩ kèm CAD/PAD: dữ liệu từ thực tế lâm sàng

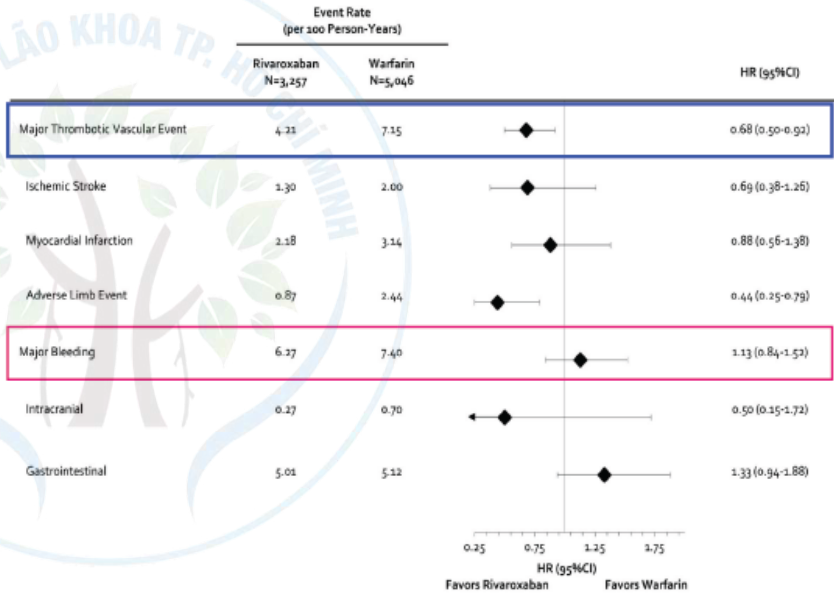
- Phân tích hồi cứu dữ liệu từ MarketScan trong khoảng thời gian 2012 - 2017
- Bệnh nhân rung nhĩ, kèm CAD/PAD chưa được điều trị trước đó được sử dụng rivaroxaban/warfarin
- Tiêu chí đánh giá: tiêu chí gộp các biến cố huyết khối nặng (bao gồm đột quỵ, MI, tái thông chi dưới/đoạn chi); xuất huyết nặng

	Rivaroxaban (N = 3257)	Warfarin (N = 5046)
CAD (%)	47.3	47.0
PAD (%)	45.8	45.3
Age ≥80 years (%)	31.2	32.4
Heart failure (%)	39.4	41.8
Hypertension (%)	86.1	86.0
Ischemic stroke (%)	11.0	11.5
Diabetes mellitus (%)	45.8	46.6
CKD stage 3-5 (%)	24.7	28.6

Craig I Coleman, William L Baker, Anna-Katharina Meinecke, Daniel Eriksson, Brandon K Martinez, Thomas J Bunz, Mark J Alberts, Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 6, Issue 3, May 2020, Pages 159–166, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz047

Lợi ích của rivaroxaban trên bệnh nhân rung nhĩ kèm CAD/PAD được chứng minh trên thực tế lâm sàng

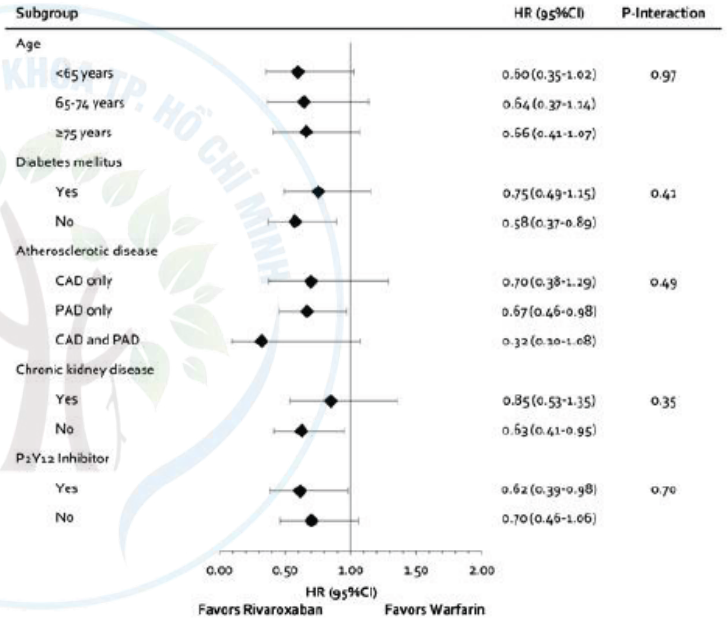
- Rivaroxaban vượt trội warfarin trong việc bảo vệ bệnh nhân khỏi các biến cố huyết khối: giảm 32% nguy cơ các biến cố huyết khối nặng (HR 0.68, 95% CI 0.50 – 0.92)
- Rivaroxaban không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng so với warfarin.



Craig I Coleman, William L Baker, Anna-Katharina Meinecke, Daniel Eriksson, Brandon K Martinez, Thomas J Bunz, Mark J Alberts, Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 6, Issue 3, May 2020, Pages 159–166, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz047

Lợi ích của rivaroxaban trên bệnh nhân rung nhĩ kèm CAD/PAD được chứng minh trên thực tế lâm sàng

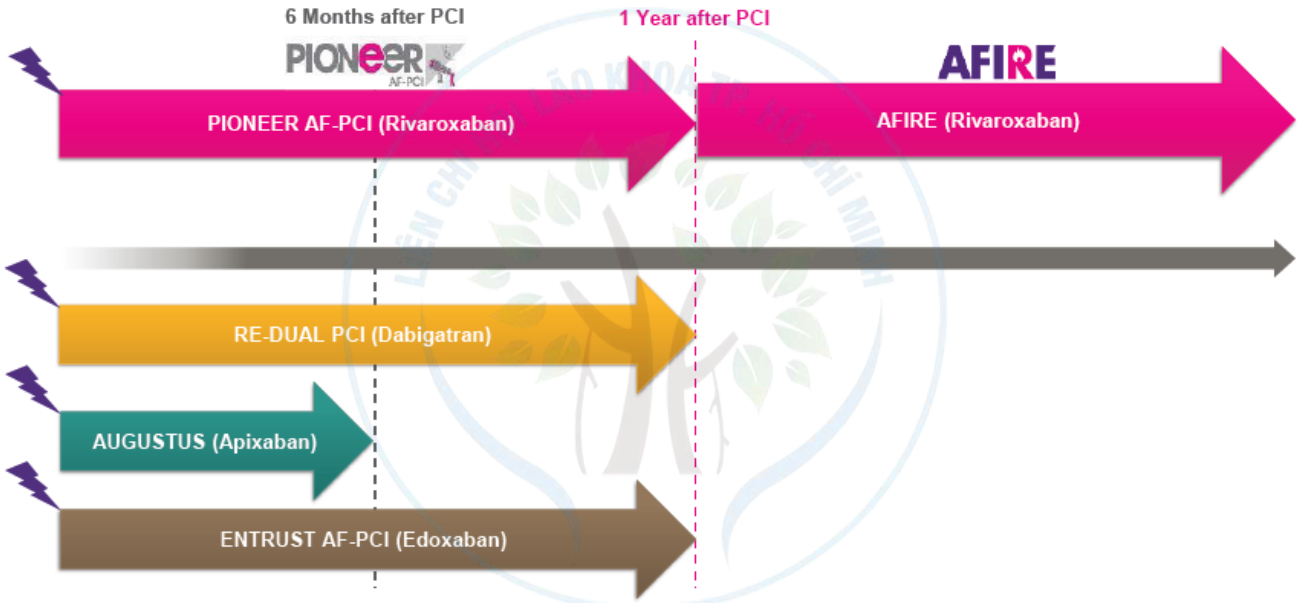
- Hiệu quả bảo vệ của rivaroxaban trên bệnh nhân rung nhĩ kèm CAD/PAD đồng nhất giữa các quần thể dân số khác nhau.



Craig I Coleman, William L Baker, Anna-Katharina Meinecke, Daniel Eriksson, Brandon K Martinez, Thomas J Bunz, Mark J Alberts, Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 6, Issue 3, May 2020, Pages 159–166, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz047

Khuyến cáo lâm sàng

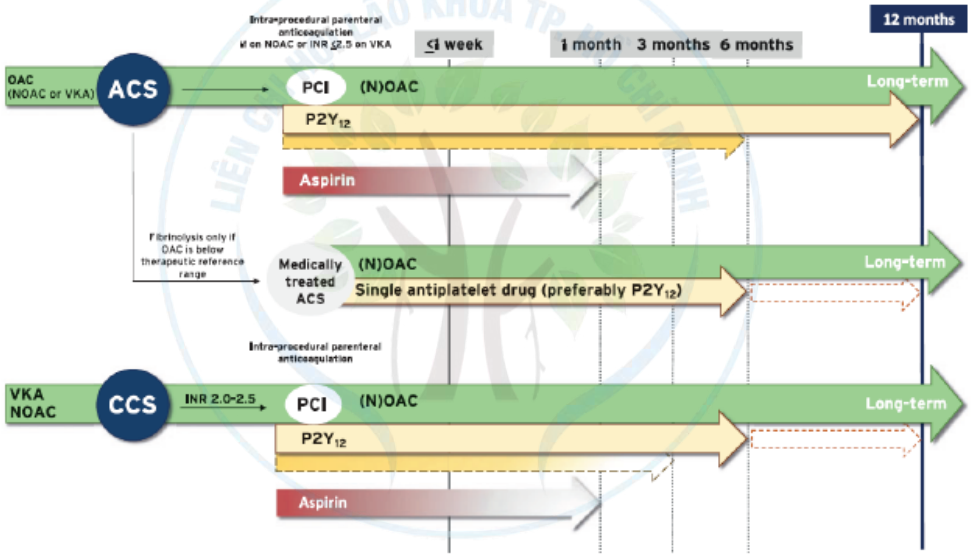
Tổng hợp các nghiên cứu trên bệnh nhân rung nhĩ có bệnh mạch vành



Please note this information is from separate, independent studies and the studies are not directly comparable owing to different study design. Therefore it should be carefully interpreted.

1. Gibson CM et al, New Engl J Med 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611594 2. Christopher PC et al, New Engl J Med 2017; 377:1513-1524
3. Lopes RD et al, New Engl J Med 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1817083 4. Vranckx P et al, American Heart Journal. 2018;196:105-112

ESC 2020 – Cập nhật hướng dẫn điều trị bệnh nhân rung nhĩ có bệnh mạch vành



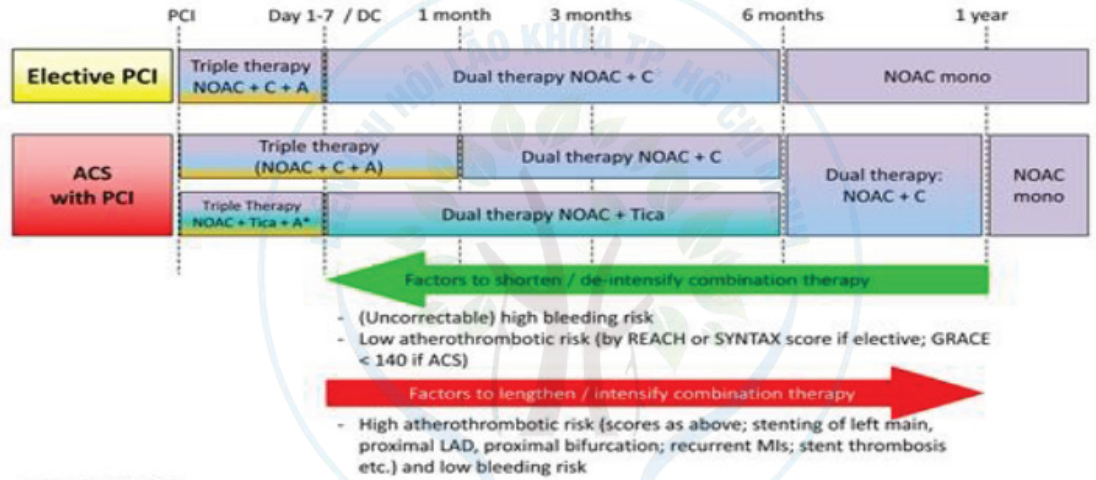
Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara et al 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

ESC 2020: NOAC ưu tiên hơn VKA khi phối hợp với thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Recommendation	Class	Level
In AF patients eligible for NOACs, it is recommended to use a NOAC in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy	I	A
In patients at **high bleeding risk** (HAS-BLED ≥3), **rivaroxaban 15 mg od** should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg od for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk	IIa	B
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED ≥3), dabigatran 110 mg bid should be considered in preference to dabigatran 150 mg bid for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk	IIa	B
In AF patients with an indication for a VKA in combination with antiplatelet therapy, the VKA dosing should be carefully regulated with a target INR of 2.0–2.5 and TTR >70%	IIa	B

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

EHRA 2021: phối hợp thuốc chống huyết khối trên bệnh nhân rung nhĩ có bệnh mạch vành



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

Jan Steffel, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1612–1676, https://doi.org/10.1093/europace/euab065

Tổng kết

- Rung nhĩ và bệnh mạch vành liên quan chặt chẽ với nhau và làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch
- Sử dụng thuốc kháng đông trong rung nhĩ kèm bệnh mạch vành, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc kháng tiểu cầu cần cân nhắc giữa lợi ích dự phòng huyết khối và nguy cơ xuất huyết nặng
- Các dữ liệu và khuyến cáo lâm sàng ủng hộ việc sử dụng NOAC trong dự phòng đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ kèm CAD:
  - PIONEER-AF PCI: rivaroxaban + thuốc ức chế P2Y12 giảm nguy cơ xuất huyết nặng so với phác đồ 3 thuốc chống huyết khối có warfarin; đồng thời không làm tăng nguy cơ các biến cố huyết khối
  - AFIRE: rivaroxaban đơn trị liệu trên bệnh nhân AF kèm CAD ổn định cho hiệu quả ít nhất tương đương đồng thời giảm nguy cơ xuất huyết nặng so với phác đồ phối hợp kháng tiểu cầu. Đây là RCT chuyên biệt duy nhất của NOAC trên nhóm bệnh nhân AF kèm CAD cho đến hiện tại.