# Góc nhìn kháng đông trên bệnh nhân rung nhĩ sau can thiệp mạch vành ở người cao tuổi

BS CK2 TRẦN QUANG KHÁNH
Khoa Tim mạch can thiệp – Bệnh viện Chợ Rẫy

SC-VN-02855

This presentation is financially supported by BIVN



## MATADOR-PCI: nghiên cứu sổ bộ quan sát, tiền cứu tại Ý cho BN bị rung nhĩ được điều trị PCI

**Sơ lược**: Nghiên cứu sổ bộ quan sát, tiền cứu, toàn quốc bao gồm 76 CCUs (từ 08/2018–12/2019) ở BN được chẩn đoán xác định ACS* và được PCI (98% DES)

**Mục tiêu**: Đánh giá về điều trị chống huyết khối và biến cố lâm sàng ở BN bị rung nhĩ từ trước hoặc mới khởi phát được PCI đặt stent

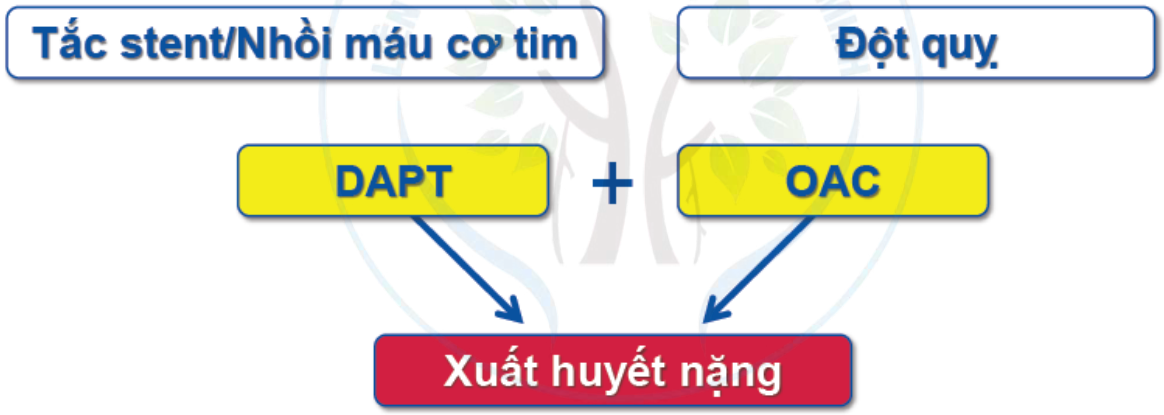
**Dân số đầu vào**

| | Rung nhĩ từ trước n=292 | Rung nhĩ mới n=306 | Giá trị P |
|---|---|---|---|
| Tuổi, trung bình (độ lệch chuẩn) | 76 (10) | 72 (10) | <0.0001 |
| Nam, n (%) | 203 (69.5) | 214 (69.9) | 0.91 |
| STEMI, n (%) | 101 (34.6) | 172 (56.2) | <0.0001 |

**BN rung nhĩ từ trước lớn tuổi hơn, tỷ lệ có các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng cao hơn, và điểm trung bình $CHA_2DS_2$-VASc và HAS-BLED cao hơn so với BN mới khởi phát rung nhĩ trong khi nằm viện.**

*Non-ST elevation-ACS hoặc ST-elevation myocardial infarction (STEMI); CCU, coronary care unit
De Luca et al. BMJ Open 2020;10:e041044

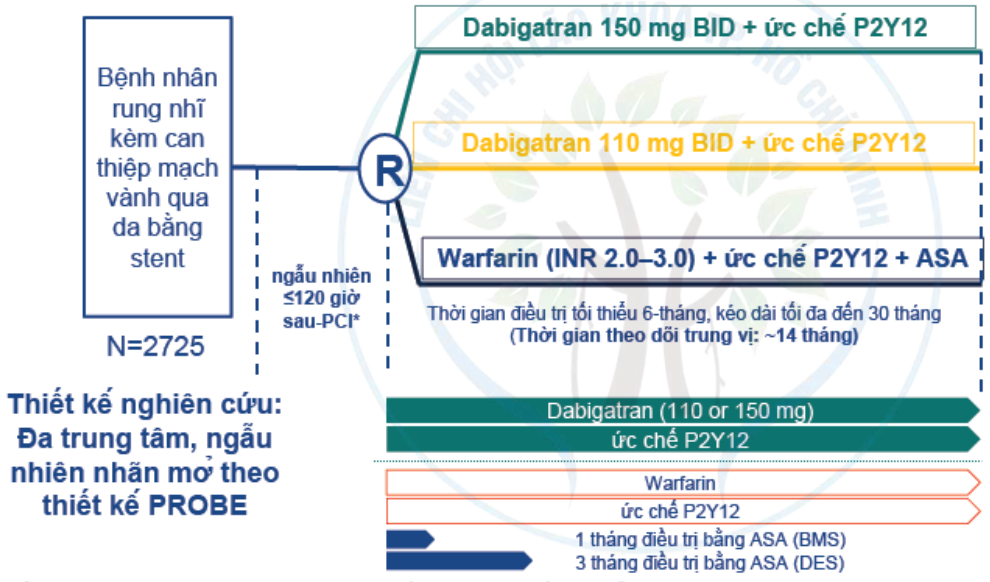
## Đặt stent mạch vành ở bệnh nhân rung nhĩ nguy cơ cao đột quỵ




DAPT, dual antiplatelet therapy; OAC, oral anticoagulant.

Disclaimer: Content and images are provided by speaker.

## REDUAL PCI nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của 2 phác đồ điều trị bộ đôi với dabigatran so với phác đồ điều trị bộ ba với warfarin

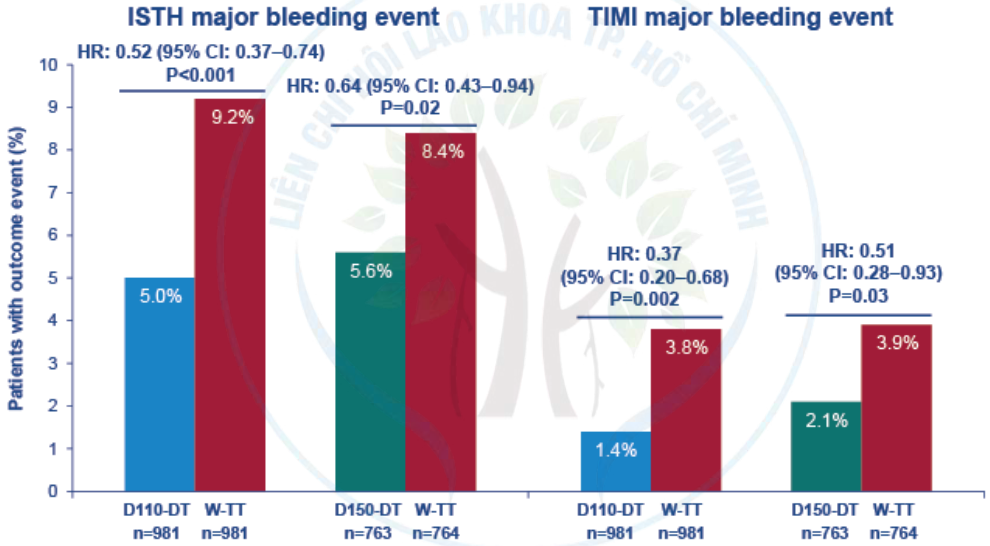



**Kết cục chính: Xuất huyết nặng theo ISTH hoặc xuất huyết không nặng ghi nhận được trên lâm sàng (CRNM)**

**Thiết kế nghiên cứu: Đa trung tâm, ngẫu nhiên nhãn mở theo thiết kế PROBE**

*Thuốc trong nghiên cứu nên được chỉ định 6h sau khi kết thúc can thiệp và không trễ hơn 120h sau can thiệp (≤72h được ưu tiên hơn). PROBE, prospective, randomized, open, blinded end-point; CRNM, clinically relevant non-major; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; PCI, percutaneous coronary intervention R, randomization; BMS, bare metal stent; DES, drug-eluting stent. ClinicalTrials.gov: NCT02164864; Cannon et al. Clin Cardiol 2016

## Biến cố chảy máu nặng theo ISTH và TIMI: thấp hơn một cách có ý nghĩa đối với liệu pháp dùng dabigatran

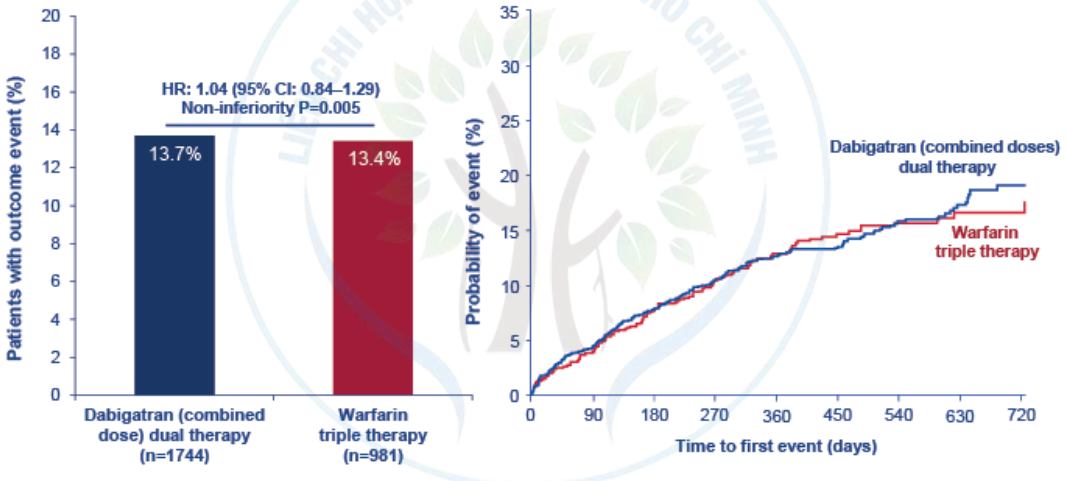



ISTH major bleeding definition: fatal, critical organ (including ICH), clinically overt bleeding with fall in Hb ≥2 g/dL; TIMI major bleeding definition: fatal, ICH, clinically overt bleeding with fall in Hb ≥5 g/dL. D110/150-DT, dabigatran 110 mg/150 mg dual therapy; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; W-TT, warfarin triple therapy; Cannon et al. N Engl J Med 2017

5

## Dabigatran trong liệu pháp bộ đôi không thua kém warfarin trong liệu pháp bộ ba trên tiêu chí về hiệu quả

Kết cục gộp về tử vong hoặc thuyên tắc (MI, đột quỵ, thuyên tắc hệ thống) hoặc tái tưới máu không theo chương trình.




CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; Cannon et al. N Engl J Med 2017; Cannon et al ESC 2017

6

## Tổng hợp RE-DUAL PCI

Liệu pháp bộ đôi với liều theo chỉ định dabigatran (150 mg BID và 110 mg BID) giảm 1 cách có ý nghĩa nguy cơ chảy máu nặng so với warfarin trong liệu pháp bộ ba

Dabigatran trong liệu pháp bộ đôi hiệu quả tương đương warfarin trong liệu pháp bộ ba theo tiêu chí hiệu quả gộp (thuyên tắc huyết khối, tử vong, và tái tưới máu không theo chương trình)

Cả 2 liều dabigatran được sử dụng trong nghiên cứu RE-DUAL PCI đã được chứng minh vượt trội hoặc tương dương trong phòng chống đột quỵ do rung nhĩ so với warfarin trong nghiên cứu RELY, do đó bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng dabigatran với liều dùng được chấp thuận trong chỉ định SPAF sau can thiệp vành.

*Both doses combined
PCI, percutaneous coronary intervention
SPAF, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

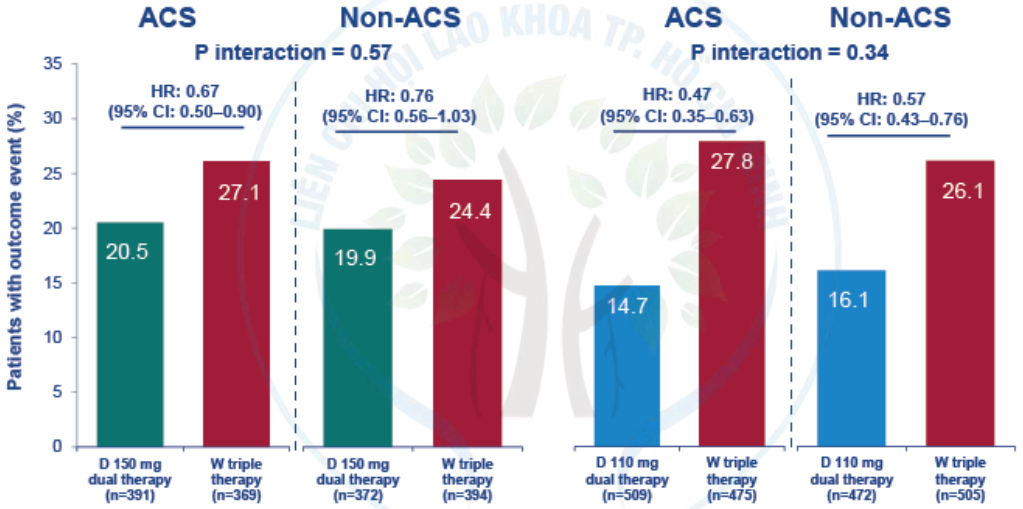
7

## Các nghiên cứu dưới nhóm cung cấp thêm góc nhìn cho các quyết định lâm sàng liên quan đến những dân số bệnh nhân đặc biệt

1. ACS vs non-ACS indication for PCI
2. Renal function
3. Age
4. Landmark analysis
5. Diabetes mellitus
6. PCI complexity
7. P2Y12 inhibition with clopidogrel vs ticagrelor
8. Choice of stent: BMS vs DES
9. Switching OACs
10. Baseline stroke and bleeding risk scores
11. PPI use at baseline
12. Net clinical benefit
13. Time in therapeutic range

8

## Trên dân số bệnh nhân có hoặc không có hội chứng vành cấp, tỷ lệ xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng ghi nhận được trên lâm sàng theo tiêu chuẩn ISTH thấp hơn ở nhóm dabigatran so với warfarin



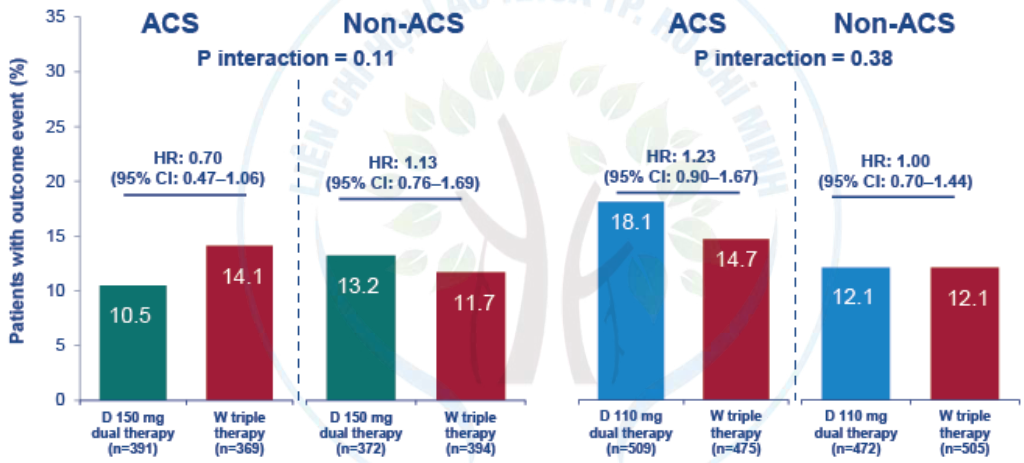

**Không có sự tương tác có ý nghĩa giữa việc điều trị và dân số bệnh nhân có hoặc không có hội chứng vành cấp trên tiêu chí chính về tính an toàn**

Baseline characteristics were similar in patients with or without ACS
ACS, acute coronary syndrome; CRNM, clinically relevant non-major; D, dabigatran; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; W, warfarin; Oldgren et al. Presented at AHA 2017

9

## Tỷ lệ tương tự biến cố về hiệu quả giữa dabigatran so với warfarin trên bệnh nhân có hoặc không có hội chứng vành cấp

Kết cục gộp về tử vong hoặc thuyên tắc (MI, đột quỵ, thuyên tắc hệ thống) hoặc tái tưới máu không theo chương trình.




**Không có sự tương tác có ý nghĩa giữa việc điều trị và dân số bệnh nhân có hoặc không có hội chứng vành cấp trên tiêu chí chính về tính an toàn**

ACS, acute coronary syndrome; D, dabigatran; W, warfarin
Oldgren et al. Presented at AHA 2017

10

# Điều trị bộ đôi có bảo vệ khỏi bị huyết khối stent không ?

## AUGUSTUS: ~76% BN được PCI; ~38% bị ACS

| | So sánh về kháng đông | | So sánh về kháng tiểu cầu | |
|---|---|---|---|---|
| | Apixaban (DT/TT) n=2297 | Warfarin (DT/TT) n=2298 | ASA (TT) n=2293 | Placebo (DT) n=2302 |
| **Biến cố ban đầu, n (%)** | | | | |
| ACS và PCI | 873 (38.0) | 841 (36.6) | 844 (36.8) | 870 (37.8) |
| ACS điều trị nội khoa | 547 (23.8) | 550 (23.9) | 547 (23.9) | 550 (23.9) |
| PCI chương trình | 877 (38.2) | 907 (39.5) | 902 (39.3) | 882 (38.3) |
| **Huyết khối stent chắc chắn hoặc khả dĩ theo ARC, n/N (%)** | **14/2306 (0.6)** | **18/2308 (0.8)** | **11/2307 (0.5)** | **21/2307 (0.9)** |
| **Tỷ lệ biến cố trên 100 bệnh nhân-năm** | 1.3 | 1.6 | 1.0 | 1.9 |

***AUGUSTUS không được thiết kế để chứng minh khác biệt về các kết cuộc riêng lẻ thuyên tắc huyết khối.***

ARC, Academic Research Consortium; DT, dual therapy; TT, triple therapy
Lopes et al. NEJM 2019;380:1509

# Điều trị bộ đôi có bảo vệ khỏi bị huyết khối stent không ?

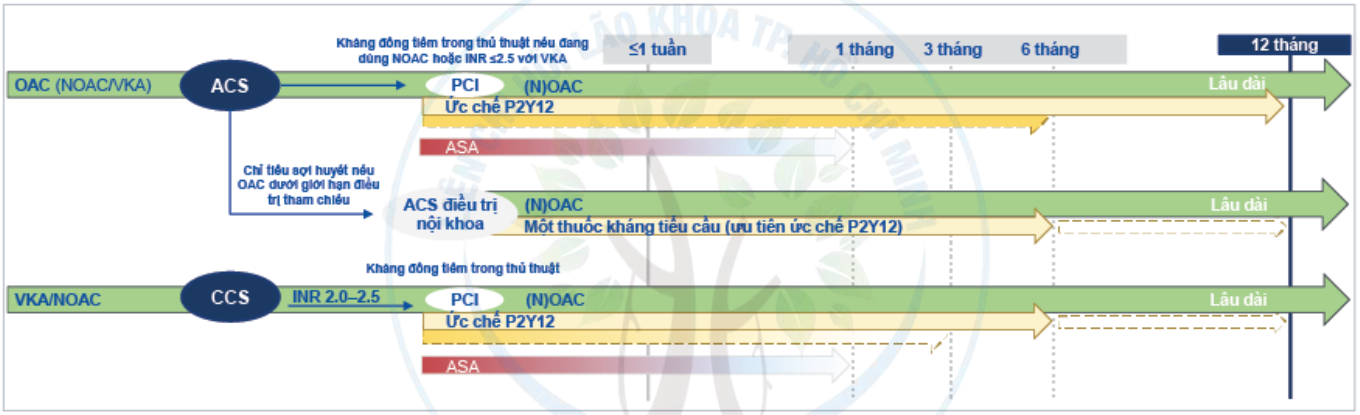
## RE-DUAL PCI: 100% BN được PCI; ~50% BN bị ACS

| | Dabigatran 150 mg (DT) n=763 | Warfarin (TT) n=764 | Dabigatran 110 mg (DT) n=981 | Warfarin (TT) n=981 |
|---|---|---|---|---|
| **Chỉ định PCI, n (%)** | | | | |
| Đau thắt ngực ổn định hoặc stress test bất thường | 320 (41.9) | 339 (44.4) | 433 (44.1) | 429 (43.7) |
| ACS | 391 (51.2) | 369 (48.3) | 509 (51.9) | 475 (48.4) |
| Thủ thuật theo kế hoạch | 138 (18.1) | 134 (17.5) | 156 (15.9) | 168 (17.1) |
| Trường hợp khác | 65 (8.5) | 50 (6.5) | 43 (4.4) | 62 (6.3) |
| **Huyết khối stent chắc chắn, n (%)** | 7 (0.9) | 7 (0.9) | 15 (1.5) | 8 (0.8) |

***RE-DUAL PCI cũng không được thiết kế để chứng minh khác biệt về các kết cuộc riêng lẻ thuyên tắc huyết khối.***

Cannon et al. NEJM 2017;377:1513

## Hướng dẫn ESC AF 2020 khuyến cáo điều trị bộ đôi với một NOAC là thường quy sau PCI cho đa số bệnh nhân




'Nhìn chung, **điều trị bộ đôi chống huyết khối** gồm OAC (**ưu tiên NOAC**) và một ức chế P2Y12 (**ưu tiên clopidogrel**) khiến **chảy máu nặng (và xuất huyết nội sọ) ít hơn đáng kể so với điều trị bộ ba**.
Tuy nhiên, các bằng chứng hiện có gợi ý rằng ít nhất là **một liệu trình ngắn sử dụng bộ ba (vd ≤1 tuần) có thể phù hợp ở một số BN rung nhĩ** sau khi bị ACS hoặc PCI gần đây, nhất là những người có nguy cơ cao bị biến cố thiếu máu cục bộ.'

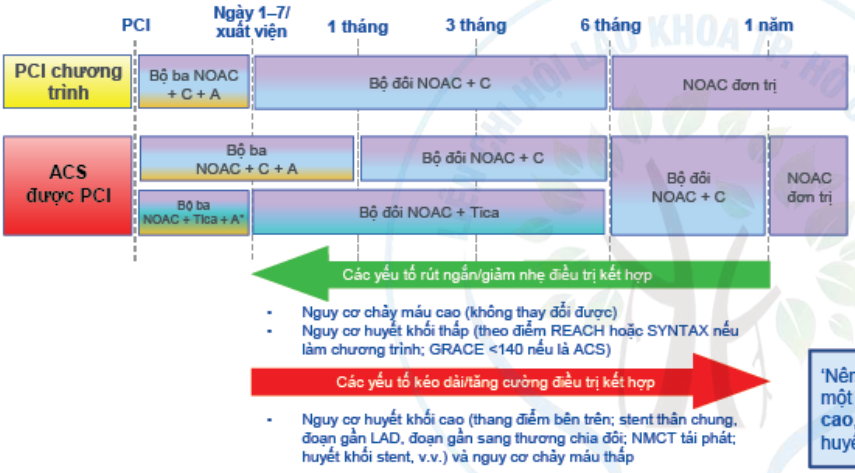
CCS, chronic coronary syndrome
Hindricks et al. Eur Heart J 2021;42:373

## ESC GUIDELINES 2020 đã nâng mức khuyến cáo lên mức I cho liệu pháp bộ đôi

| | |
|---|---|
| *Recommendations for AF patients with ACS* | |
| In AF patients with ACS undergoing an uncomplicated PCI, early cessation (≤1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with an OAC and a $P2Y_{12}$ inhibitor (preferably clopidogrel) for up to 12 months is recommended if the risk of stent thrombosis is low or if concerns about bleeding risk prevail over concerns about risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used. | I |
| *Recommendations in AF patients with a CCS undergoing PCI* | |
| After uncomplicated PCI, early cessation (≤1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with OAC for up to 6 months and clopidogrel is recommended if the risk of stent thrombosis is low or if concerns about bleeding risk prevail over concerns about risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used. | I |

European Heart Journal (2020) 00, 1126

## Hướng dẫn của EHRA 2021 cho kháng đông sau PCI/ACS (+ NOAC)




'Nên cân nhắc **kéo dài điều trị bộ ba** với kháng tiểu cầu kép và một NOAC **đến 30 ngày ở những BN có nguy cơ huyết khối cao**, bao gồm những người sau PCI phức tạp hoặc có tiền căn huyết khối trong stent'

*Trên mọi bệnh nhân:*
- *Tránh dùng BMS/DES thế hệ đầu*
- *Dùng ức chế bơm proton khi điều trị bộ đôi/bộ ba*
- *Giảm thiểu nguy cơ chảy máu bằng cách đánh giá và xử trí các yếu tố nguy cơ thay đổi được (vd: tăng HA)*
- *Theo dõi sát; kiểm tra các dấu hiệu chảy máu (rõ rệt/ẩn)*

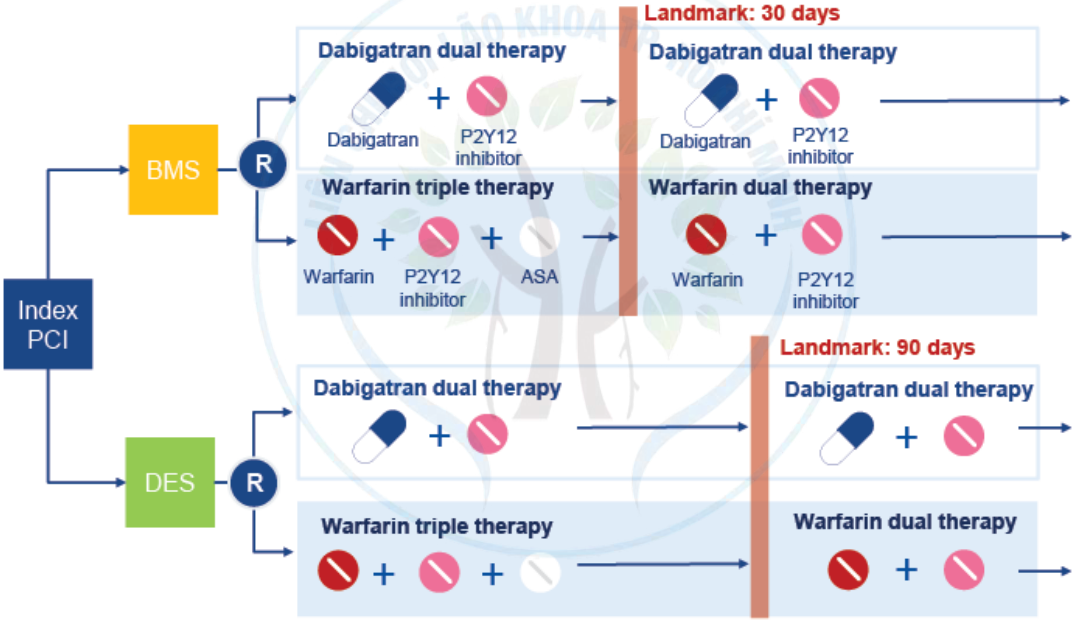
***Nếu cần ngưng điều trị bộ ba sau khi xuất viện, ưu tiên dùng clopidogrel thay vì ticagrelor (do thiếu dữ liệu)**

**A, acetylsalicylic acid; C, clopidogrel; Tica, ticagrelor**

Steffel et al. Europace 2021; doi: 10.1093/europace/euab065

## Phân tích dưới nhóm theo mốc thời gian điều trị

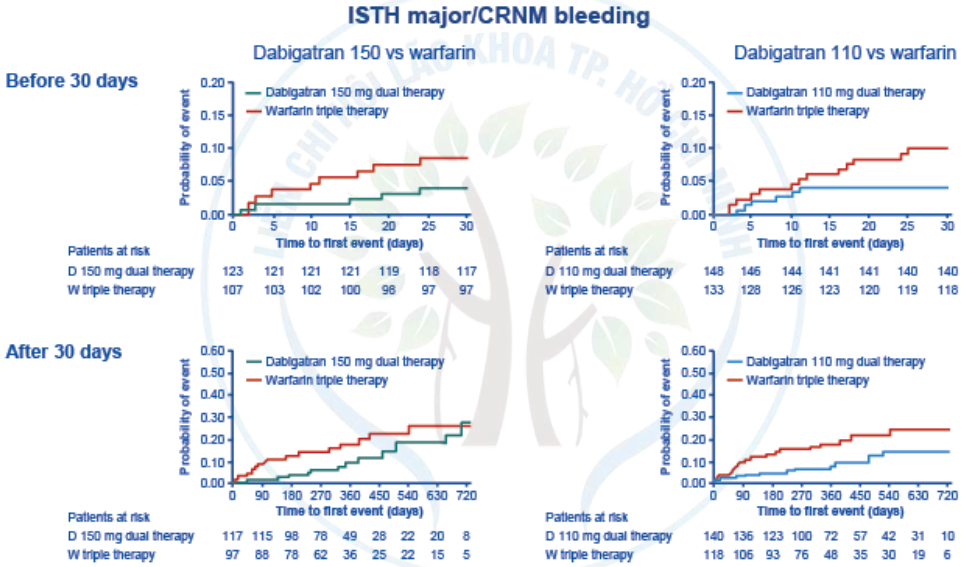
## Trên phân tích theo mốc thời gian điều trị, nghiên cứu viên so sánh kết cục điều trị trước và sau khi ASA được ngưng sử dụng




ASA, acetylsalicylic acid; BMS, bare-metal stent; DES, drug-eluting stent; PCI, percutaneous coronary intervention; R, randomization
Peterson et al. Presented at AHA 2018

17

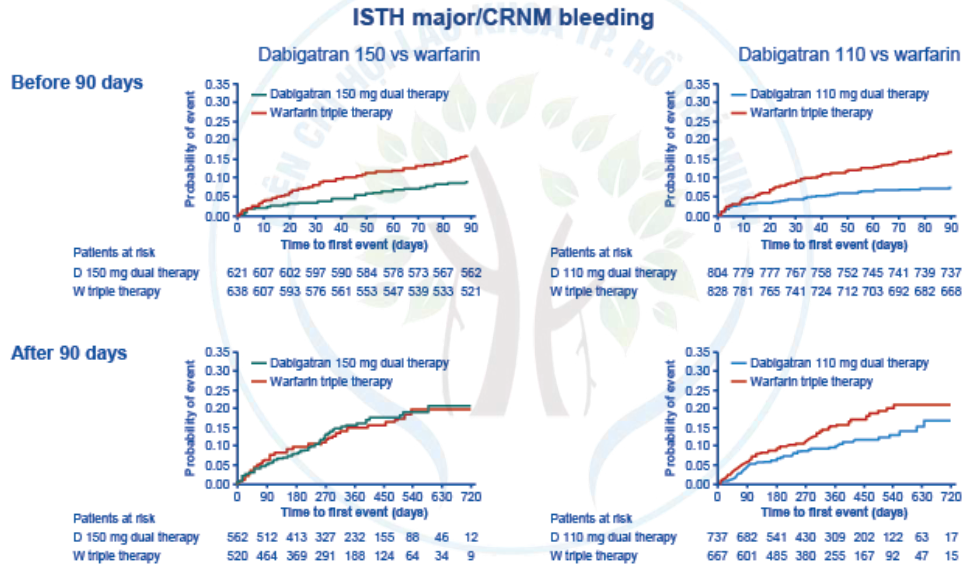
## Can thiệp bởi BMS: Sau khi ngưng sử dụng ASA tại thời điểm 30 ngày, Dabigatran liệu pháp bộ đôi cho thấy tỷ lệ chảy máu nặng thấp hơn so với warfarin trong liệu pháp bộ ba




For the comparison with dabigatran 150 mg dual therapy, elderly patients outside the USA were excluded
*ASA was removed from the warfarin triple therapy arm 30 days after BMS implant in RE-DUAL PCI
ASA, acetylsalicylic acid; BMS, bare-metal stent; CRNM, clinically relevant non-major; D, dabigatran; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; W, warfarin; Peterson et al. Presented at AHA 2018

18

## Can thiệp DES: Sau khi ngưng ASA tại ngày 90, dabigatran 110 mg liệu pháp bộ đôi cho thấy tỷ lệ chảy máu nặng thấp hơn so với warfarin trong liệu pháp bộ ba

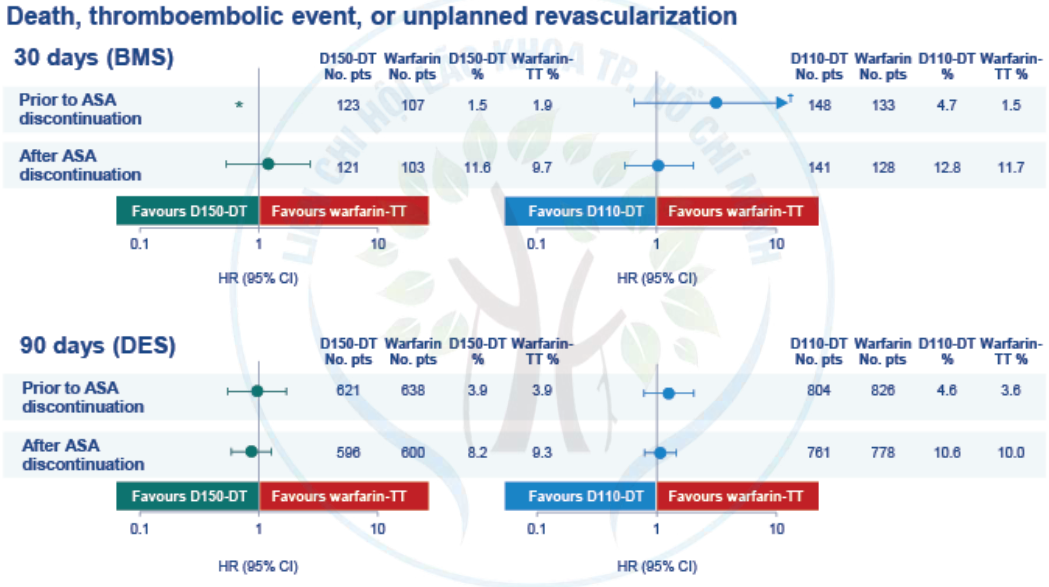



For the comparison with dabigatran 150 mg dual therapy, elderly patients outside the USA were excluded

ASA, acetylsalicylic acid; CRNM, clinically relevant non-major; D, dabigatran; DES, drug-eluting stent; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; W, warfarin; Peterson et al. Presented at AHA 2018

19

## Tỷ lệ biến cố gộp về hiệu quả tương đương với mỗi loại liều dùng dabigatran so với warfarin, trước và sau khi ngưng ASA




*Too few events to calculate HR; †Very low event rates.

ASA, acetylsalicylic acid; BMS, bare-metal stent; D, dabigatran; DES, drug-eluting stent; DT, dual therapy; TT, triple therapy; W, warfarin

Peterson et al. Presented at AHA 2018; Boehringer Ingelheim data on file

20

# Phân tích dưới nhóm theo tuổi

Subgroup analysis from RE-DUAL PCI

**JM ten Berg,** PG Steg, DL Bhatt et al.

**European Society of Cardiology Congress 2018; Poster P18-08149**

21

# Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân rung nhĩ ≥75 tuổi

**Trong nghiên cứu ATRIA, tần suất bệnh nhân rung nhĩ ở người trưởng thành**

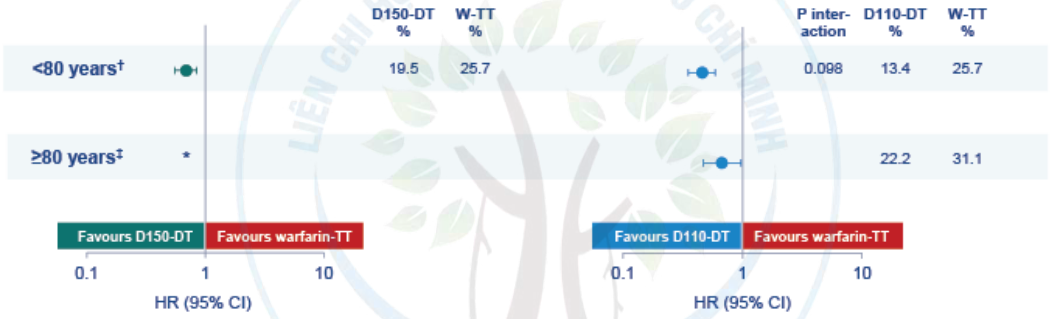
**Nghiên cứu sổ bộ gần đây cho thấy con số tương tự**

**Nghiên cứu Phase III của NOACs trên chỉ định phòng ngừa đột quỵ cho bệnh nhân rung nhĩ bao gồm dân số bệnh nhân trên 75 tuổi: RE-LY®, 40%;[4,5] ROCKET-AF, 44%;[6–8] ARISTOTLE, 31%;[9,10] ENGAGE-AF, 40%[11]**

1. Go AS et al. JAMA 2001; 2. BI, data on file; 3. Kakkar AK et al. PLoS One 2013; 4. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 5. Eikelboom JW et al. Circulation 2011; 6. Nessel C et al. Chest 2012; 7. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 8. Halperin JL et al. Circulation 2014; 9. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 10. Halvorsen S et al. Eur Heart J 2014; 11 Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013

22
Jan 2016

## Tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng/ hoặc XH ghi nhận được trên lâm sàng ở nhóm bộ đôi dùng dabigatran là thấp hơn nhóm bộ ba với warfarin ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi




In RE-DUAL PCI, for the comparison with dabigatran 150 mg BID dual therapy, elderly patients (≥80 years [≥70 years in Japan]) outside the USA were excluded as specified in the trial protocol

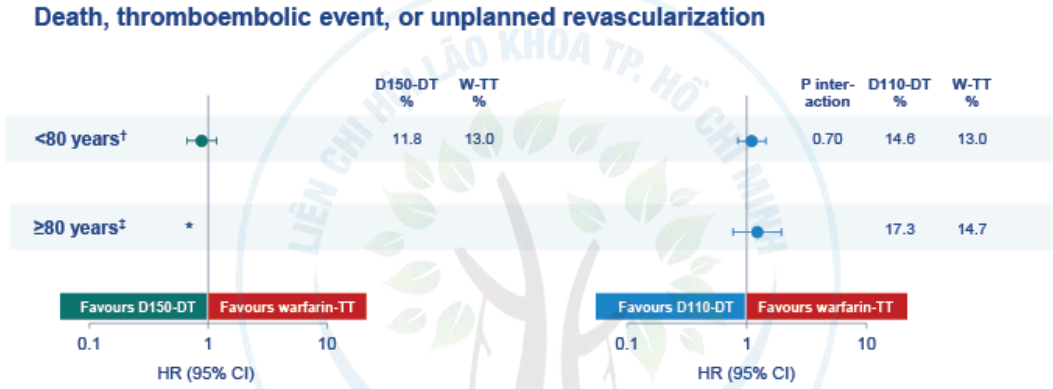
†In Japan, <70 years. ‡In Japan, ≥70 years

CRNM, clinically relevant non-major; D, dabigatran; DT, dual therapy; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; TT, triple therapy; W, warfarin

ten Berg et al. Presented at ESC 2018

23

## Tỷ lệ kết cục về hiệu quả (các biến cố thuyên tắc) là tương đương giữa 2 nhóm bộ đôi và bộ ba trên nhóm người cao tuổi




In RE-DUAL PCI, for the comparison with dabigatran 150 mg BID dual therapy, elderly patients (≥80 years [≥70 years in Japan]) outside the USA were excluded as specified in the trial protocol. Treatment with dabigatran 150 mg BID in patients aged ≥80 years is not recommended (Dabigatran SPC, 2018)

†In Japan, <70 years. ‡In Japan, ≥70 years

D, dabigatran; DT, dual therapy; TT, triple therapy; W, warfarin

ten Berg et al. Presented at ESC 2018

24

# Điều trị OAC trước thủ thuật ở bệnh nhân được PCI

| | | |
|---|---|---|
| **Đồng thuận 2018 chống huyết khối trong AF kèm ACS/PCI** | **VKA** | • Ưu tiên cách dùng **không gián đoạn**<br>• Thêm kháng đông đường tiêm nếu INR <2.5 |
| | **NOAC** | • PCI chương trình: ưu tiên cách dùng **gián đoạn** (12–48 g tùy thuốc và chức năng thận)<br>• NSTE-ACS: ưu tiên cách dùng **không gián đoạn**<br>• Thêm kháng đông đường tiêm bất kể thời gian uống liều cuối |
| **Hướng dẫn ESC 2020 cho NSTE-ACS** | **VKA** | • Ưu tiên cách dùng **không gián đoạn**<br>• Thêm kháng đông đường tiêm nếu INR <2.5 |
| | **NOAC** | • Ưu tiên cách dùng **không gián đoạn**<br>• Thêm kháng đông đường tiêm bất kể thời gian uống liều cuối |
| **Đồng thuận ACC 2020 cho AF hoặc VTE + CAD/PCI** | **VKA** | • Ưu tiên cách dùng **gián đoạn,** trì hoãn thủ thuật cho đến khi INR ≤2.0 |
| | **NOAC** | • Ưu tiên cách dùng **gián đoạn**; trì hoãn thủ thuật trong ≥24 g đến ≤120 g tùy theo thuốc, chức năng thận, và dùng đường mạch quay hoặc mạch đùi |
| **Đồng thuận Bắc Mỹ 2021** | **VKA** | • Ưu tiên cách dùng **gián đoạn**; trì hoãn thủ thuật cho đến khi INR ≤2.0 (đường mạch quay) và ≤1.5 (đường mạch đùi) |
| | **NOAC** | • Ưu tiên cách dùng **gián đoạn**; trì hoãn thủ thuật trong 24 g (hoặc 48 g đối với dabigatran nếu suy giảm chức năng thận) |

ACC, American College of Cardiology; ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; NSTE, non-ST-segment elevation
Capranzano, Angiolillo. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:764

## Một nghiên cứu (GLORIA-AF) cho thấy: Biến cố trên lâm sàng thấp trên những bệnh nhân có can thiệp tim mạch nhận trị liệu không gián đoạn Dabigatran

**412* can thiệp tim mạch không gián đoạn dabigatran**

| | Đột quỵ/thuyên tắc hệ thống | Chảy máu nặng |
|---|---|---|
| Số biến cố | 1 | 1 |
| Tỷ số nguy cơ (95% CI) | 0.25% (0.01–1.36) | 0.25% (0.01–1.36) |

Thời gian theo dõi **7.52 ± 2.37 tuần**

Mean age of these patients was 67.2 (69.6) years, 64.5% were male, 75.3% had hypertension, 28.6% heart failure and 20.8 % coronary disease. Mean CHA2DS2-VASc score was 2.7 (61.4). Within an average follow-up of 7.52 weeks

*Multiple interventions on the same day are counted once and risks are estimated on 408 interventions
SE, systemic embolism . Lip et al. EHRA 2018

## Tác nhân đối kháng dành cho NOACs có thể khuyến khích việc dự phòng đột quy bệnh nhân rung nhĩ

Cardiac Safety Research Consortium

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

'Sự xuất hiện của chất hoá giải chuyên biệt dành cho NOACs sẽ gia tăng sự tự tin của thầy thuốc và bệnh nhân trong việc sử dụng thuốc mới và cổ vũ cho các liệu pháp dự phòng đột quy trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim'[1]

Tác nhân đối kháng có thể mang lại lợi ích trong trường hợp cấp cứu ở bệnh nhân cần phẫu thuật khẩn hoặc can thiệp và chữa trị trong tình huống đe doạ tính mạng[1]

1. Sarich TC et al. Am Heart J 2015 (Anticoagulant-Induced Bleeding and Reversal Agents Think Tank co-sponsored by the Cardiac Safety Research Consortium and the FDA on 22 April 2014)

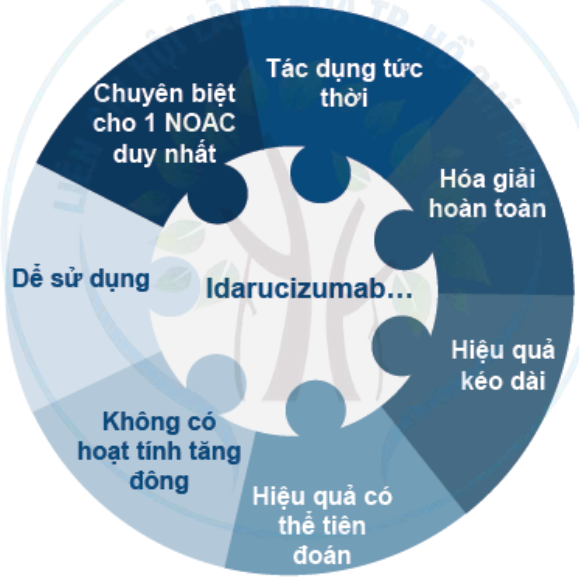
## Chất đối kháng tác dụng nhanh giải trừ hiệu quả kháng đông là giải pháp trong những trường hợp khẩn cấp

**Một tác nhân đối kháng có thể giải trừ NOAC trong những trường hợp đặc biệt**

Trong khi chất đối kháng chuyên biệt có thể giải trừ hiệu quả kháng đông, nhưng phương pháp khác (vd phẫu thuật, dung dịch thay thế) sẽ vẫn cần thiết để khắc phục nguồn cơn gây chảy máu và hệ quả của nó.

References are provided in slide notes

## Idarucizumab: hóa giải tác dụng kháng đông của dabigatran




## Tổng kết

1. Tính an toàn của 2 liều dùng dabigatran ở liệu pháp bộ đôi ở người cao tuổi ưu thế hơn dùng bộ ba với warfarin nhất quán với dân số chung
2. Kết cục gộp về hiệu quả tương đương giữa nhóm dabigatran và warfarin
3. Với sự có mặt của chất hóa giải, người cao tuổi nguy cơ cao có nhiều sự hỗ trợ hơn về độ an toàn