HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2024

Bài báo cáo

Kháng đông trên bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường: hơn cả dự phòng đột quỵ

TS.BS Phạm Trần Linh

• TS.BS Phạm Trần Linh

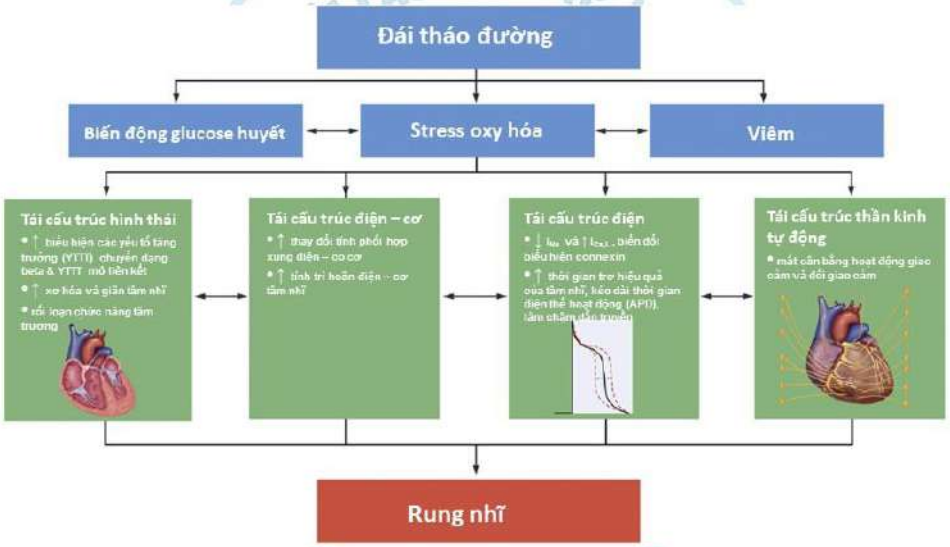
Kháng đông trên bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường: hơn cả dự phòng đột quỵ

MA-M_RIV-VN-0626-1

Miễn trừ trách nhiệm

- Thông tin trong phần trình bày này nhằm cung cấp cho các quý đồng nghiệp dữ liệu khoa học cập nhật dựa trên các bằng chứng và khuyến cáo quốc tế
- Thông tin này không nhằm mục đích quảng bá hoặc khuyến nghị việc sử dụng thuốc với bất kỳ chỉ định, liều lượng hoặc tuyên bố nào khác không có trong thông tin sản phẩm được cấp phép.
- Xin tham khảo thông tin chi tiết trong tờ Hướng dẫn sử dụng được phê duyệt bởi Bộ Y Tế Việt Nam

Rung nhĩ và đái tháo đường có mối liên hệ bệnh sinh chặt chẽ

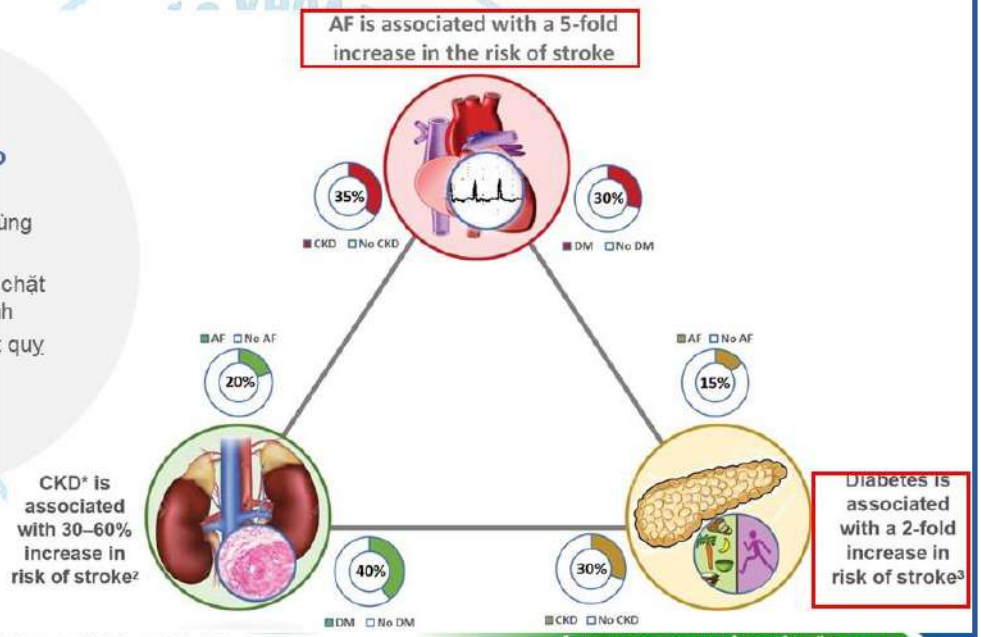


Wang, A et al. "Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week." JACC 2019;74:1107-1115.

Rung nhĩ – Đái tháo đường: tăng gánh nặng đột quỵ

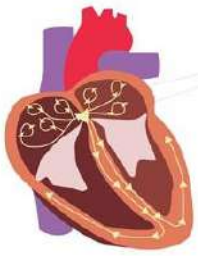
Rung nhĩ – Đái tháo đường

- Thường xuất hiện cùng nhau
- Có mối tương quan chặt chẽ về mặt bệnh sinh
- Tăng gánh nặng đột quỵ cho bệnh nhân

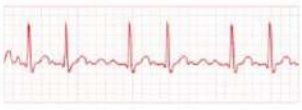


Laurent Fauchiers et al. EP Europace, Volume 23, Issue 12, December 2021, Pages 1873–1891,

Đái tháo đường là một trong những bệnh đồng mắc phổ biến nhất ở bệnh nhân rung nhĩ Việt Nam



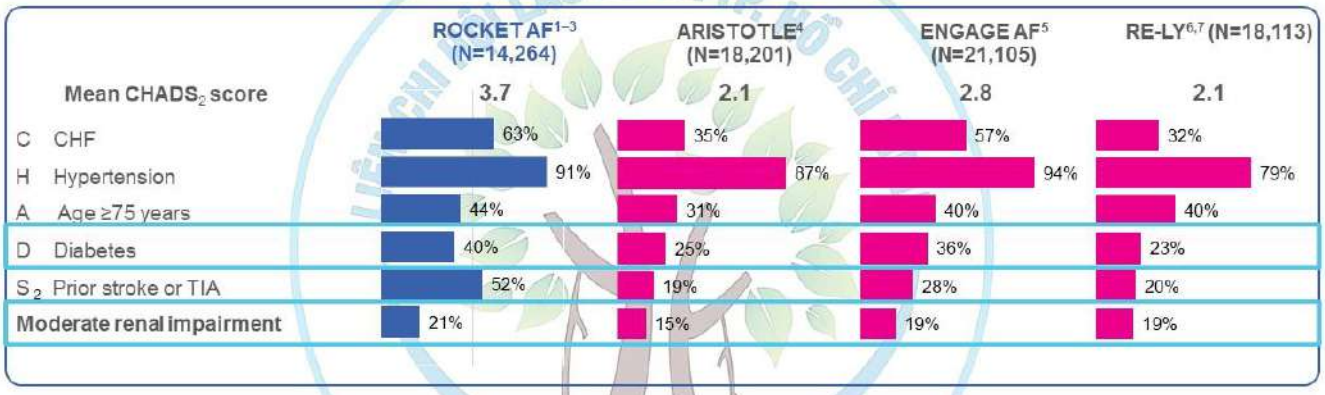
1% in general population



- 56.9 – 80.2% Hypertension
- 30.1% Coronary artery disease
- 15.2 – 44.4 % Diabetes mellitus
- 11.7 – 27.5 % History of Stroke/ TIA
- 22.2% Renal impairment
- 55 – 88.9 % Elderly (≥ 65 year old)

1. European Cardiology Review 2023. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2023.24

Đặc điểm dân số trong các nghiên cứu phase III của NOACs



ROCKET AF là nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường/suy giảm chức năng thận cao nhất trong các nghiên cứu phase III

1. Bansilal S et al. *Am Heart J* 2015;170:675–82; 2. Fox KA et al. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394; 3. Halperin JL et al. *Circulation* 2014;130:38–46; 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.

NOAC trên bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường

NOAC: giảm nguy cơ đột quỵ nhưng không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng trên nhóm bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường

ESC European Society of Cardiology
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)

HR (95% CI)

etween

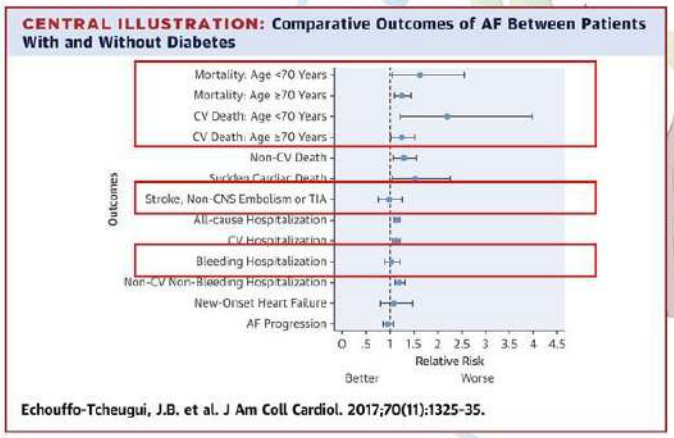
vascu-

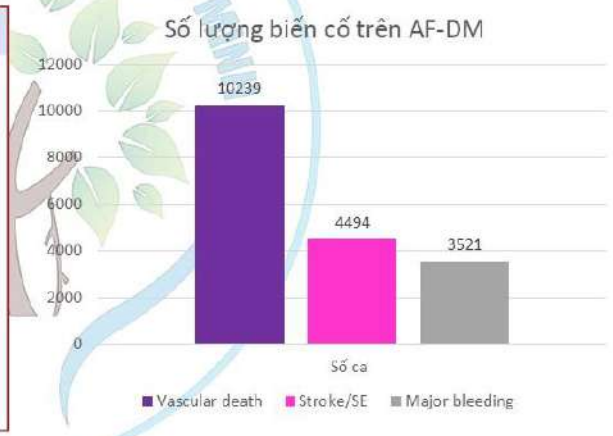
lar mortality was lower in patients with diabetes treated with NOACs than in those on warfarin.[1040] Bleeding risk reduction with NOACs was similar in diabetic and non-diabetic patients except for apixaban, where a lower reduction in haemorrhagic complications was reported in the AF patients with diabetes 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]

Anna Plitt, Thomas A Zelniker, Jeong-Gun Park, Darren K McGuire, Christian T Ruff, Elliott M Antman, Eugene Braunwald, Robert P Giugliano, Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58 634 patients across four randomized controlled trials, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 7, Issue Fi1, April 2021, Pages f40–f49, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa120

Những vấn đề lâm sàng cần quan tâm ở bệnh nhân AF-DM

- ORBIT-AF: Đái tháo đường làm tăng nguy cơ **tử vong và tử vong tim mạch**
- Phân tích trên 116,049 bệnh nhân AF-DM: số ca **tử vong tim mạch** lớn hơn tổng số ca đột quỵ và xuất huyết nặng

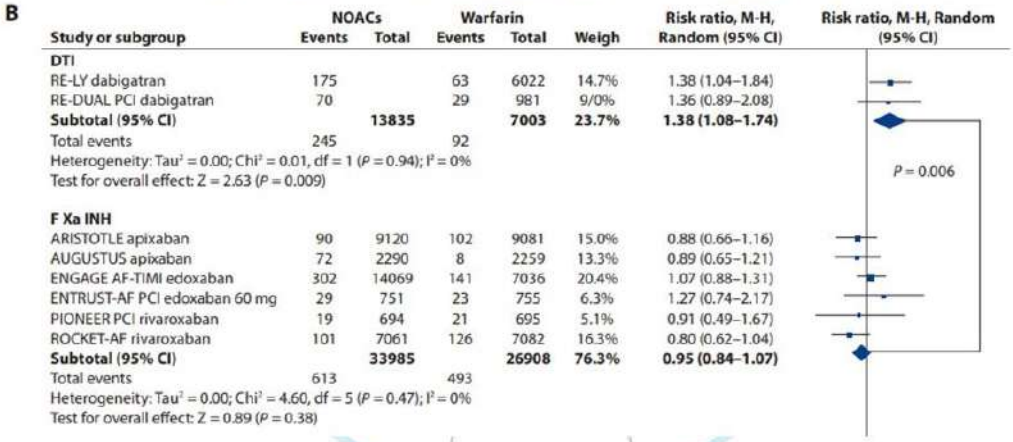




1. Echouffo-Tcheugui J.B., et al. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1325-1335
2. Coleman, C.I et al. Cardiovasc Diabetol 2021; 20: 52

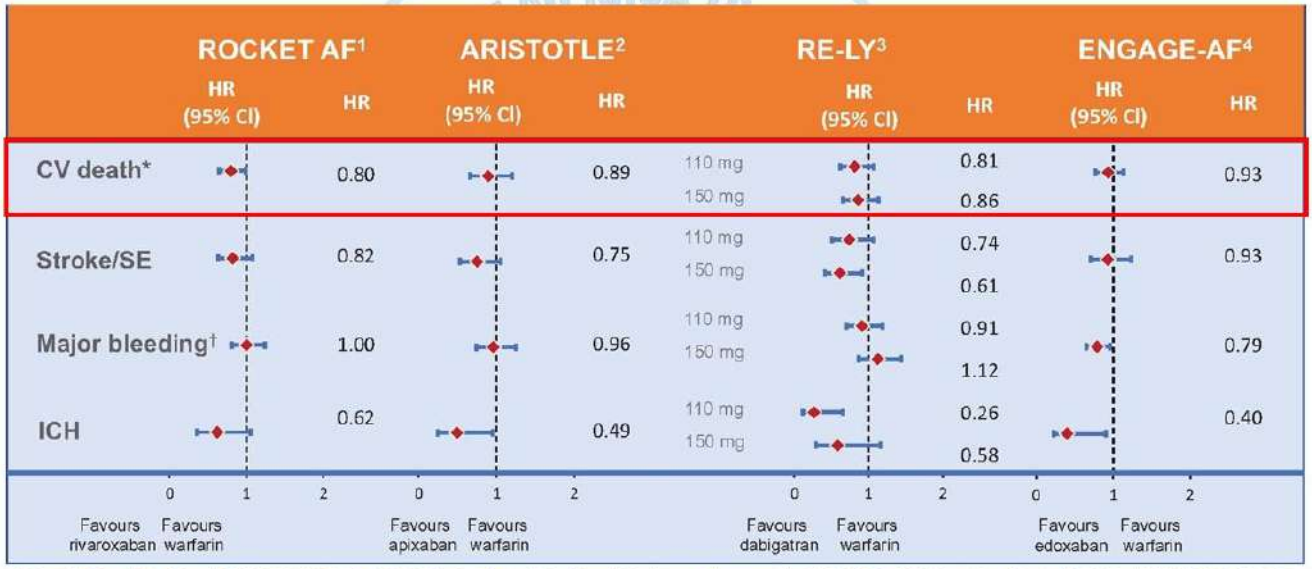
Dabigatran có thể có mối liên hệ với tăng nguy cơ MI so với VKA trên bệnh nhân rung nhĩ

- Nhồi máu cơ tim là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân đái tháo đường



Seshasai SR et al. N Engl J Med 2011; 364:829–841.
Grajek S, Kałużna-Oleksy M. Do non-vitamin K antagonist oral anticoagulants increase the risk of myocardial infarction? Kardiol Pol 2022;80:16–24.

Rivaroxaban: giảm tử vong tim mạch trên bệnh nhân AF – DM trong các nghiên cứu phase III



1. Bansilal S et al. Am Heart J 2015;170:675–682.e8; 2. Ezekowitz JA et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2015;1:86–94; 3. Brambatti M et al. Int J Cardiol 2015;196:127–131; 4) Plitt A, et al. Int J Cardiol. 2020 Jan 30. pii: S0167-5273(19)35229-5.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN NĂM 2024

Hiệu quả giảm nguy cơ tử vong do tim mạch trên bệnh nhân AF-DM được tái khẳng định lại trên thực tế lâm sàng

- RIVA DM: hồi cứu trên 116.049 bệnh nhân AF-DM, từ 2010 - 2019

All doses	Rivaroxaban events (%/year) n=32.078	Warfarin events (%/year) n=83.971	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)

Favours rivaroxaban
Favours warfarin

Coleman et al. CardiovascDiabetol (2021) 20:52 https://doi.org/10.1186/s12933-021-01250-5

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN NĂM 2024

RIVA DM: phân tích dưới nhóm

❖ Hiệu quả bảo vệ bệnh nhân rung nhĩ đái tháo đường đồng nhất trên hai nhóm dân số khác nhau

Outcome	Age ≥80 Years			Age <80 Years		
	Rivaroxaban N = 6606 Incidence rate (%/year)	Warfarin N = 25,335 Incidence rate (%/year)	HR (95% CI)	Rivaroxaban N = 25,472 Incidence rate (%/year)	Warfarin N = 58,636 Incidence rate (%/year)	HR (95% CI)
CV outcomes						
SSE/vascular death	6.31	6.86	0.93 (0.87-1.00)	3.24	3.62	0.91* (0.86-0.96)
Vascular death	4.81	5.34	0.92 (0.85-0.99)	2.26	2.58	0.90* (0.84-0.95)
MALE	1.09	1.37	0.80 (0.68-0.94)	1.10	1.44	0.76* (0.70-0.83)
Bleeding outcomes						
Major bleed	1.11	1.43	0.77 (0.66-0.91)	0.86	1.05	0.82* (0.74-0.91)
Intracranial bleed	0.26	0.63	0.68 (0.52-0.89)	0.26	0.34	0.75* (0.63-0.90)

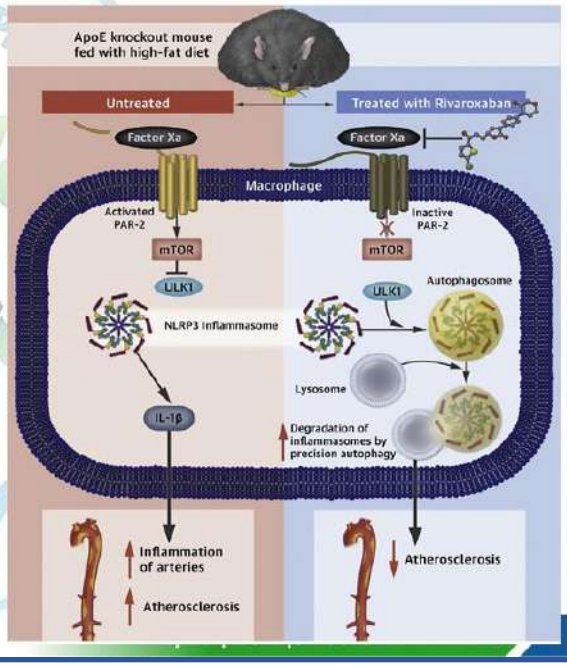
Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MALE, major adverse limb event; SSE, stroke or systemic embolism.

Coleman CI, Costa OS, Brescia CW, et al. A RIVA-DM Subanalysis Investigating Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Aged Under Versus Over 80 Years. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2022;28. doi:10.1177/10760296221133083

Rivaroxaban: cơ chế chống viêm và chống xơ vữa

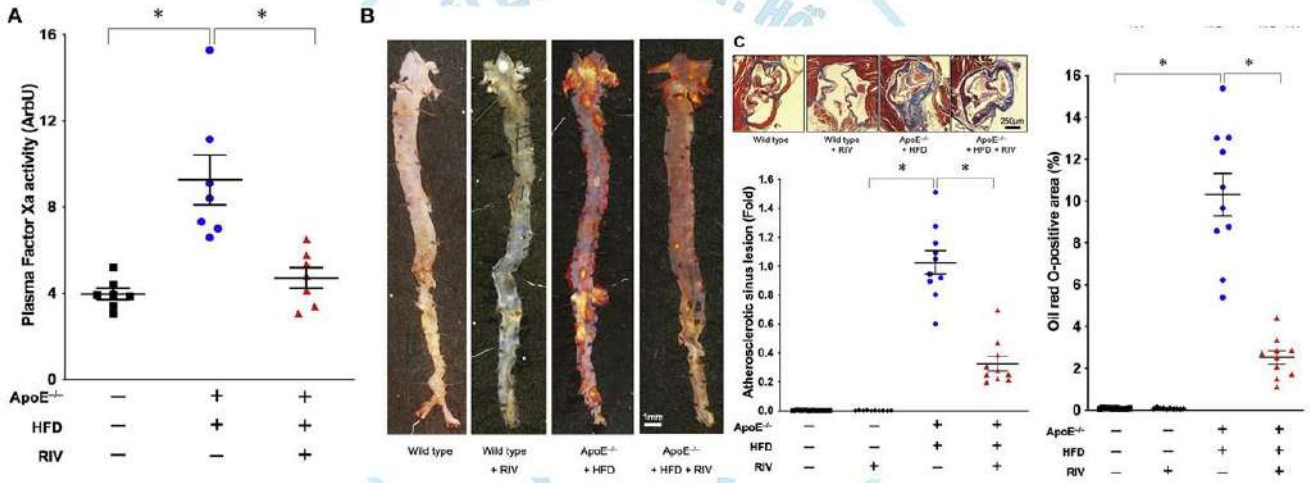
❖ **Mô hình thực nghiệm trên động vật (chuột) cho thấy:**

- Yếu tố Xa ức chế quá trình tự thực bào của đại thực bào, làm gia tăng phản ứng viêm qua trung gian PAR-2.
- **Rivaroxaban** ức chế quá trình hình thành mảng xơ vữa thông qua việc điều hòa quá trình tự thực bào qua trung gian Xa-PAR-2, đồng thời ức chế các tác nhân kích hoạt phản ứng viêm.



Ito Y, Maejima Y, Nakagama S, Shinetdo-Watanabe Y, Tamura N, Sasano T. Rivaroxaban, a Direct Oral Factor Xa Inhibitor, Attenuates Atherosclerosis by Alleviating Factor Xa-PAR2-Mediated Autophagy Suppression. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(12):964-980. Published 2021 Dec 27. doi:10.1016/j.jacbts.2021.09.010

Rivaroxaban: giảm đáng kể vùng xơ vữa ở động mạch chủ và xoang động mạch chủ



Hình B: vùng xơ vữa ở động mạch chủ

Hình C: vùng xơ vữa ở xoang động mạch chủ

Ito Y, Maejima Y, Nakagama S, Shiheido-Watanabe Y, Tamura N, Sasano T. Rivaroxaban, a Direct Oral Factor Xa Inhibitor, Attenuates Atherosclerosis by Alleviating Factor Xa-PAR2-Mediated Autophagy Suppression. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(12):964-980. Published 2021 Dec 27. doi:10.1016/j.jacbts.2021.09.010

Những vấn đề lâm sàng cần quan tâm ở bệnh nhân AF-DM: BCMMN

NOAC RCTs[1]

23–40%

GARFIELD-AF and ORBIT registries[2]

22–29%

EHR, administrative claims databases[3]

~1 in 3

Biến chứng mạch máu nhỏ

Bệnh võng mạc đái tháo đường
Nguyên nhân gây mù hàng đầu ở người trưởng thành [4]

Bệnh thận đái tháo đường
Nguyên nhân hàng đầu dẫn đến suy thận giai đoạn cuối[5]

Bệnh lý thần kinh đái tháo đường
Nguyên nhân hàng đầu gây đoạn chi dưới không liên quan đến chấn thương[6]

Biến chứng mạch máu lớn

Đột quỵ
Tăng 2- 4 lần nguy cơ đột quỵ và tử vong tim mạch[7]

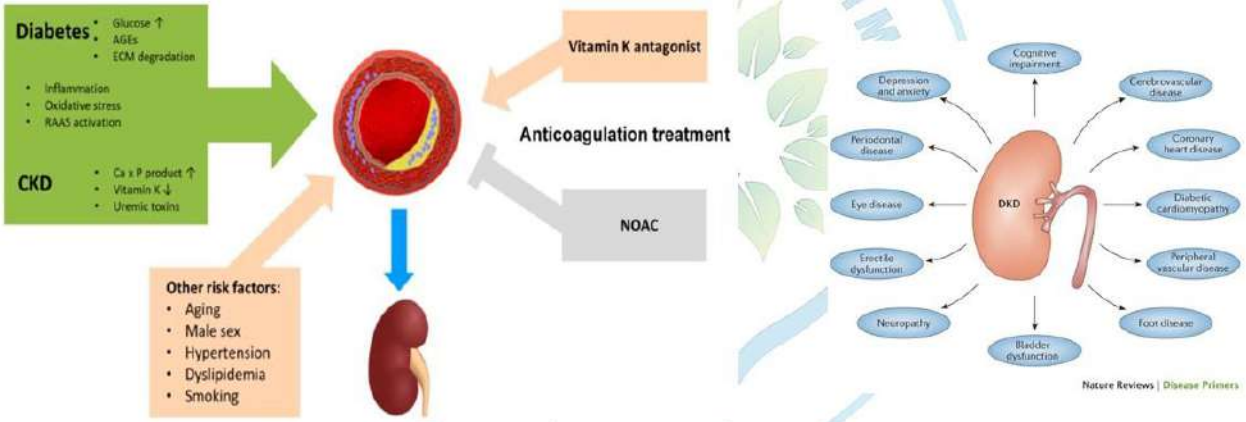
Biến cố tim mạch
8 trong 10 bệnh nhân đái tháo đường tử vong do các biến cố tim mạch[8]

CHA_2DS_2-VASc Score[10]
C = CHF
H = HTN
A_2 = Age ≥75 years
D = DM
S_2 = Stroke
V = Vascular disease
A = Age 65–74 years
Sc = Female sex

1. Ruff CT *et al. Am Heart J* 2017;194:132–140. 2. Steinberg BA *et al. Am Heart J* 2017;194:132–140. 3. Yao X *et al. J Am Heart Assoc* 2016;5:e003074. 4. Lee R *et al. Eye Vis (Lond)* 2015;2:17. 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003;26:S94–S98. 6. Lin CW *et al. BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7:e000795. 7. Bertoloni MG and Rocha VZ. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:25. 8. Martín-Timón I *et al. World J Diabetes* 2014;5:444–470; 9. Pokorney SD *et al. J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197. 10. Lip

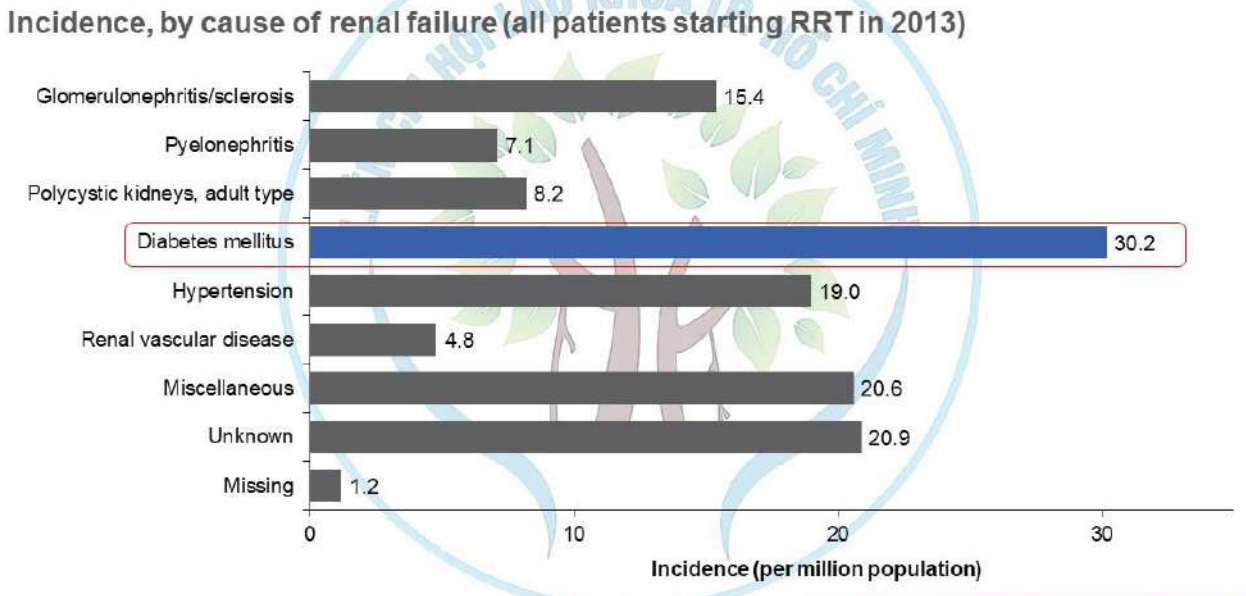
Bệnh nhân AF-DM đối diện với gánh nặng biến cố thận

❖ Diễn tiến bệnh thận mạn trên nhóm bệnh nhân rung nhĩ đái tháo đường: nhiều yếu tố ảnh hưởng lên sự xuất hiện và diễn tiến của tổn thương thận mạn



Kreutz R, Camm AJ, Rossing P. Concomitant diabetes with atrial fibrillation and anticoagulation management considerations. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl O):O78-O86. Published 2020 Dec 22. doi:10.1093/eurheartj/suaa182

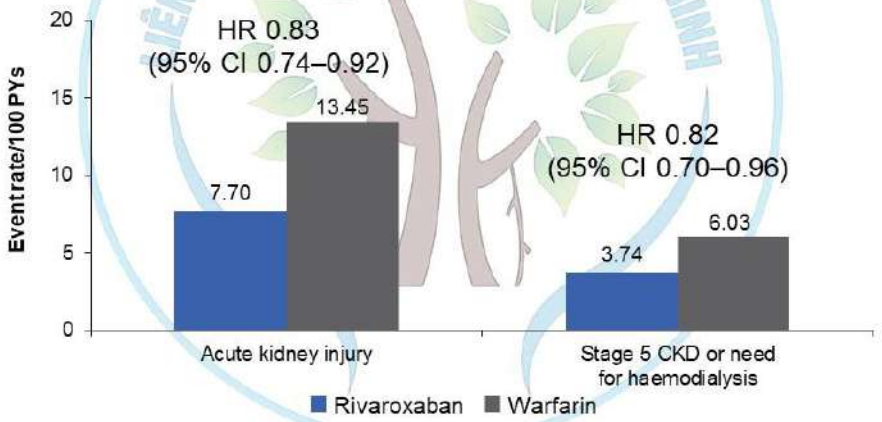
Đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến suy thận



Adapted from: ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center. Department of Medical Informatics. Amsterdam

Rivaroxaban: hiệu quả trên các biến cố thận ở bệnh nhân AF-DM

- Phân tích hồi cứu trên 21,682 bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường, sử dụng rivaroxaban/warfarin ≥ 12 tháng
- Rivaroxaban giảm nguy cơ tổn thương thận cấp và diễn tiến qua bệnh thận giai đoạn cuối/cần lọc máu

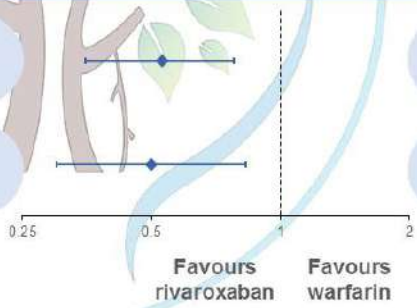


Hernandez AV et al. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; pii: qcz047.

Rivaroxaban: hiệu quả trên các biến cố thận ở bệnh nhân AF-DM

- CALLIPER: Phân tích hồi cứu dữ liệu trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn III–IV (N=7372)
- Rivaroxaban giảm 50% nguy cơ diễn tiến bệnh thận trên bệnh nhân có đái tháo đường

Cohort	Event rate per 100 person-years		HR (95% CI)	HR (95% CI)
	Rivaroxaban	Warfarin		
Patients with AF and CKD 3/4	3.86	7.49		0.53 (0.35–0.78)
Patients with AF, CKD 3/4 and diabetes	4.95	10.01		0.50 (0.30–0.83)



Vaitsiakhovich T et al. *Eur Heart J* 2019;40:ehz745.1122

Kết cục trên thận ở các NOAC khác nhau trên bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường

RELOADED: *Trên nhóm bệnh nhân rung nhĩ có kèm đái tháo đường*

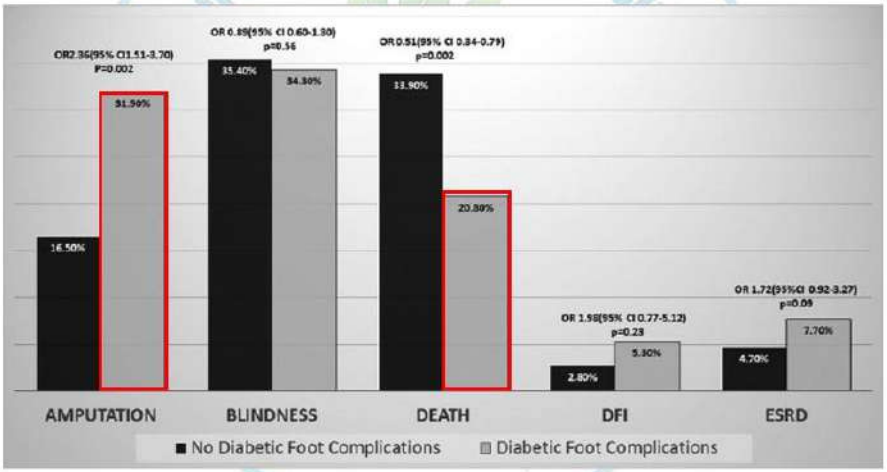
	HR (95% CI) vs VKA*	
	Suy thận tiến triển đến giai đoạn cuối/ chạy thận nhân tạo	Tổn thương thận cấp
Rivaroxaban (N=6997)	0.32 (0.19–0.53)	0.72 (0.53–0.97)
Apixaban (N=5438)	0.60 (0.40–0.89)	1.07 (0.82–1.41)
Edoxaban (N=865)	N<5	0.56 (0.23–1.37)

Trên kết cục tổn thương thận cấp, duy nhất rivaroxaban có sự giảm nguy cơ có ý nghĩa (28%) so với warfarin.

On-treatment analysis. *Phenprocoumon (N=8545).
Bonnemeier H et al. Presented at ESOC 2019, Milan, Italy, AS25-069.

Bệnh nhân AF-DM đối diện với gánh nặng biến cố chi

❖Bệnh nhân có bàn chân đái tháo đường: sợ bị đoạn chi hơn sợ chết!



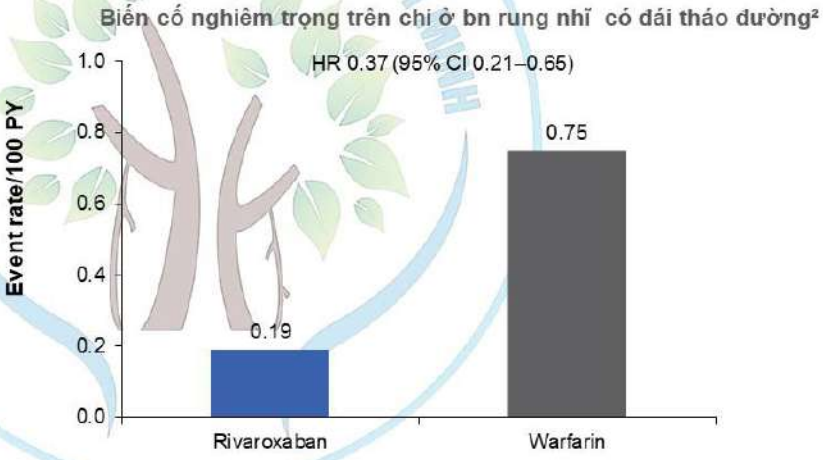
Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot & Ankle Specialist*. 2018;11(1):17-23.

Rivaroxaban: bảo vệ bệnh nhân đái tháo đường trước biến cố nghiêm trọng trên chi

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

So với warfarin, điều trị bằng rivaroxaban giúp:

- Giảm 25% nguy cơ biến cố tim mạch lớn và giảm **63% nguy cơ biến cố nghiêm trọng trên chi**



1. Wukich DK et al. *Foot Ankle Spec* 2018;11:17–21; 2. Baker WL et al. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2107–2114

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN NĂM 2024

Hiệu quả bảo vệ bệnh nhân trước biến cố chi cũng được quan sát thấy trên nhóm dân số khác (COMPASS)

Outcomes of retrospective claims analysis in patients with AF and co-morbid diabetes[1]

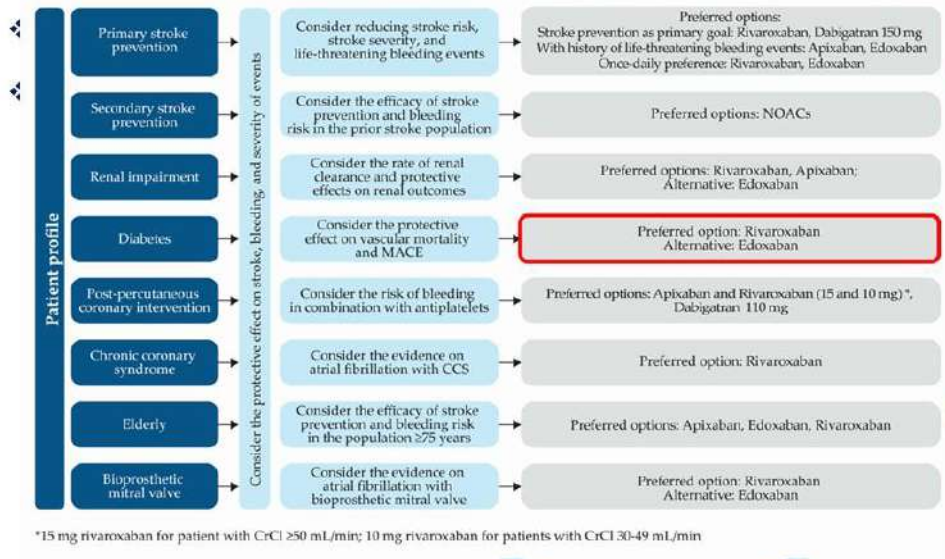
	Event rate (per 100 person-years)		
	Rivaroxaban (n=10,700)	Warfarin (n=13,946)	HR (95%CI)
Major adverse cardiac events	1.26	2.07	0.75 (0.59–0.96)
Ischaemic stroke	0.66	1.01	0.83 (0.59–1.17)
Myocardial infarction	0.77	1.20	0.77 (0.56–1.06)
Major adverse limb events	0.19	0.75	0.37 (0.21–0.65)
Major limb 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 study[2]

	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.

Lựa chọn kháng đông trên bệnh nhân đái tháo đường



*15 mg rivaroxaban for patient with CrCl ≥50 mL/min; 10 mg rivaroxaban for patients with CrCl 30-49 mL/min

❖Lựa chọn ưu tiên: rivaroxaban
❖Lựa chọn thay thế: edoxaban

1. European Cardiology Review 2023. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2023.24
2. European Cardiology Review 2023. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2023.25.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN NĂM 2024

- Rung nhĩ và đái tháo đường là những bệnh lý mạ xuất hiện đồng thời
- Quản lý bệnh nhân rung nhĩ kèm đái tháo đường phòng đột quỵ mà còn cần chú ý đến các vấn đề tối ưu hóa hiệu quả điều trị: tử vong tim mạch, bi
- Rivaroxaban là lựa chọn ưu tiên trên bệnh nhân đường nhờ hiệu quả giảm tử vong tim mạch, giả Warfarin. Hiệu quả và an toàn của Rivaroxaban đ nghiên cứu RCT và được tái khẳng định trong cá