

KHÁC BIỆT GIỮA NOACs VỀ HIỆU QUẢ, ĐỘ AN TOÀN VÀ LIỀU DÙNG



Ts.Bs. Phạm Trần Linh
Viện Tim mạch Việt Nam

History of anticoagulant therapy



Anticoagulant in spoiled sweet clover (K.P. Link)



First clinical use of 4-hydroxycoumarin (O. Meyer et al)



Warfarin mechanism elucidated (J. Suttie)

Warfarin dosing/INR

Warfarin clinical trials

Oral thrombin and Xa inhibitors

1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

Heparin discovered by medical student (McLean)



Clinical use of heparin

Requirement for plasma cofactor discovered (K. Brinkhous)

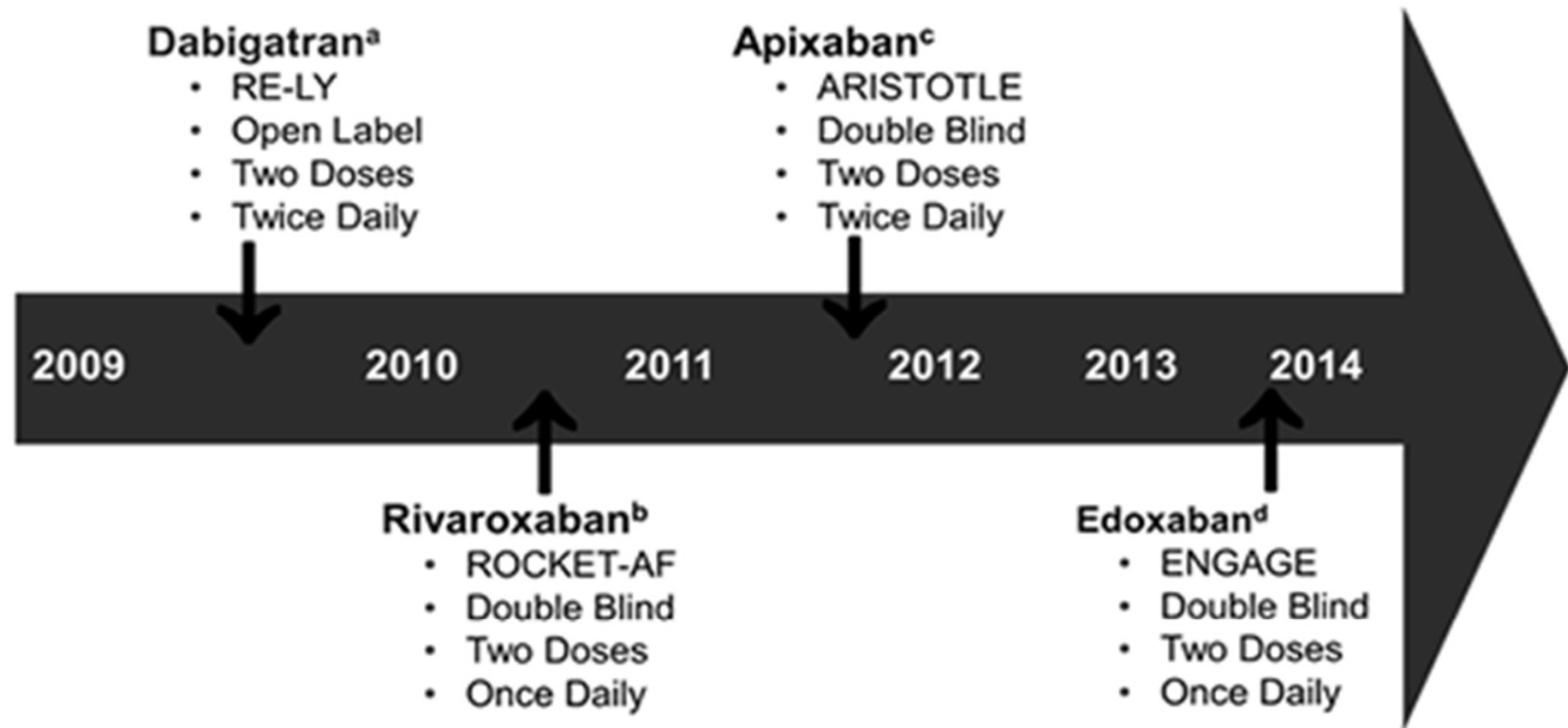
Cont infusion of heparin; aPTT monitoring

LMWH (J. Hirsch)

LMWH trials

Fondaparinux trials

Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in AF



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.^[9]

b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.^[10]

c. Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.^[11]

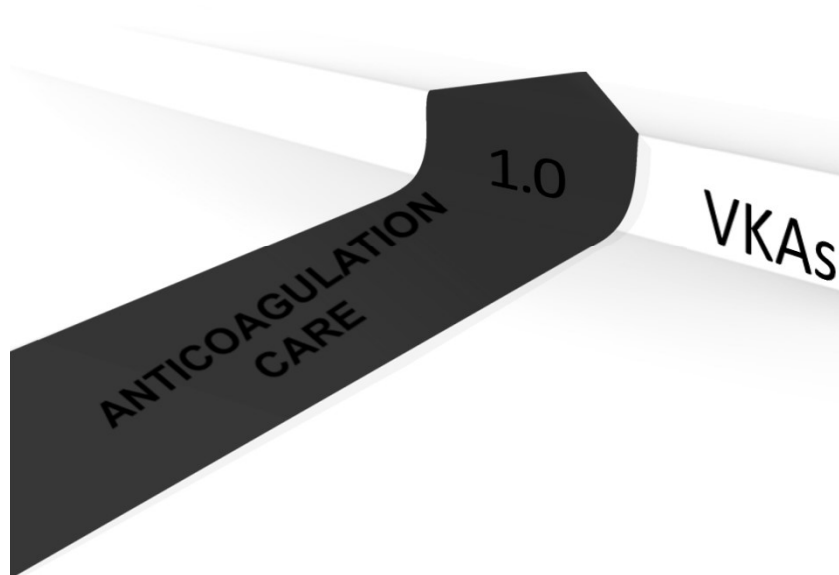
d. Giuliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.^[12]

Sự phát triển của kháng đông đường uống

Sự ra đời của thuốc kháng đông đường uống mở đầu cho một thời đại mới của việc sử dụng thuốc kháng đông

1.0 Thuốc kháng đông đường uống đầu tiên

Thuốc kháng Vitamin K bảo vệ tốt cho bệnh nhân khỏi các biến cố thuyên tắc

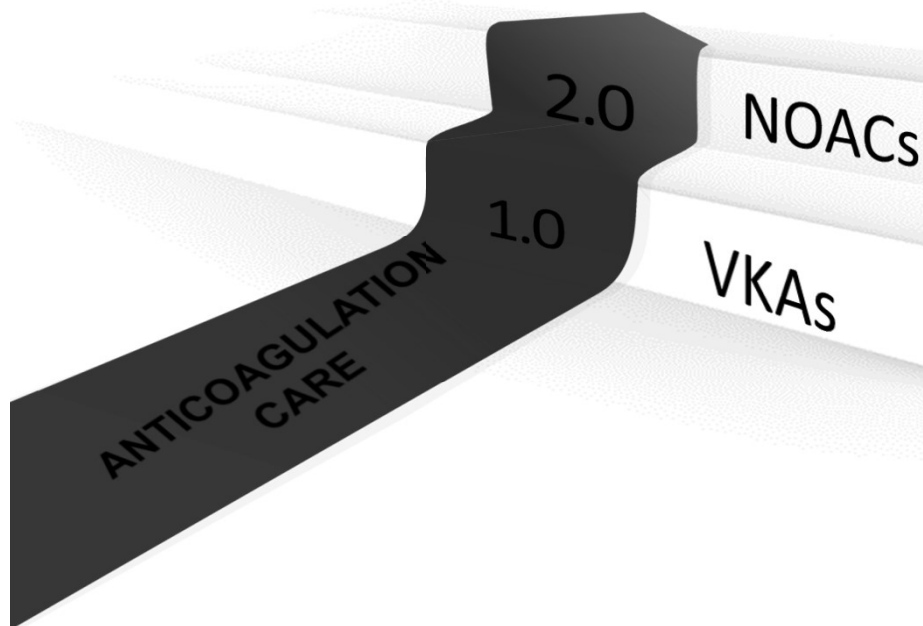


Tuy nhiên, VKA có hạn chế:^{1,2}

- Cửa sổ điều trị hẹp
- Dược động học/dược lực học biến thiên và khó tiên đoán
- Tương tác với thuốc và thức ăn
- Cần kiểm soát kháng đông thường quy và điều chỉnh liều
- Khởi phát và chấm dứt hoạt tính chậm

Thuốc kháng đông đường uống thế hệ mới (NOACs) với nhiều lợi điểm

2.0 50 năm sau thuốc kháng đông đường uống đầu tiên NOACs khắc phục nhiều hạn chế của VKA



- Các TNLS của NOACs đã chứng minh ưu thế về **hiệu quả và an toàn** so với warfarin^{1–5}
- Phân tích tổng hợp các nghiên cứu cho thấy NOACs:
 - Giảm nguy cơ đột quỵ/ thuyên tắc hệ thống, chảy máu nặng, và xuất huyết nội sọ trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ⁶
 - Hiệu quả tương đương và giảm nguy cơ chảy máu nặng trong điều trị VTE cấp⁷

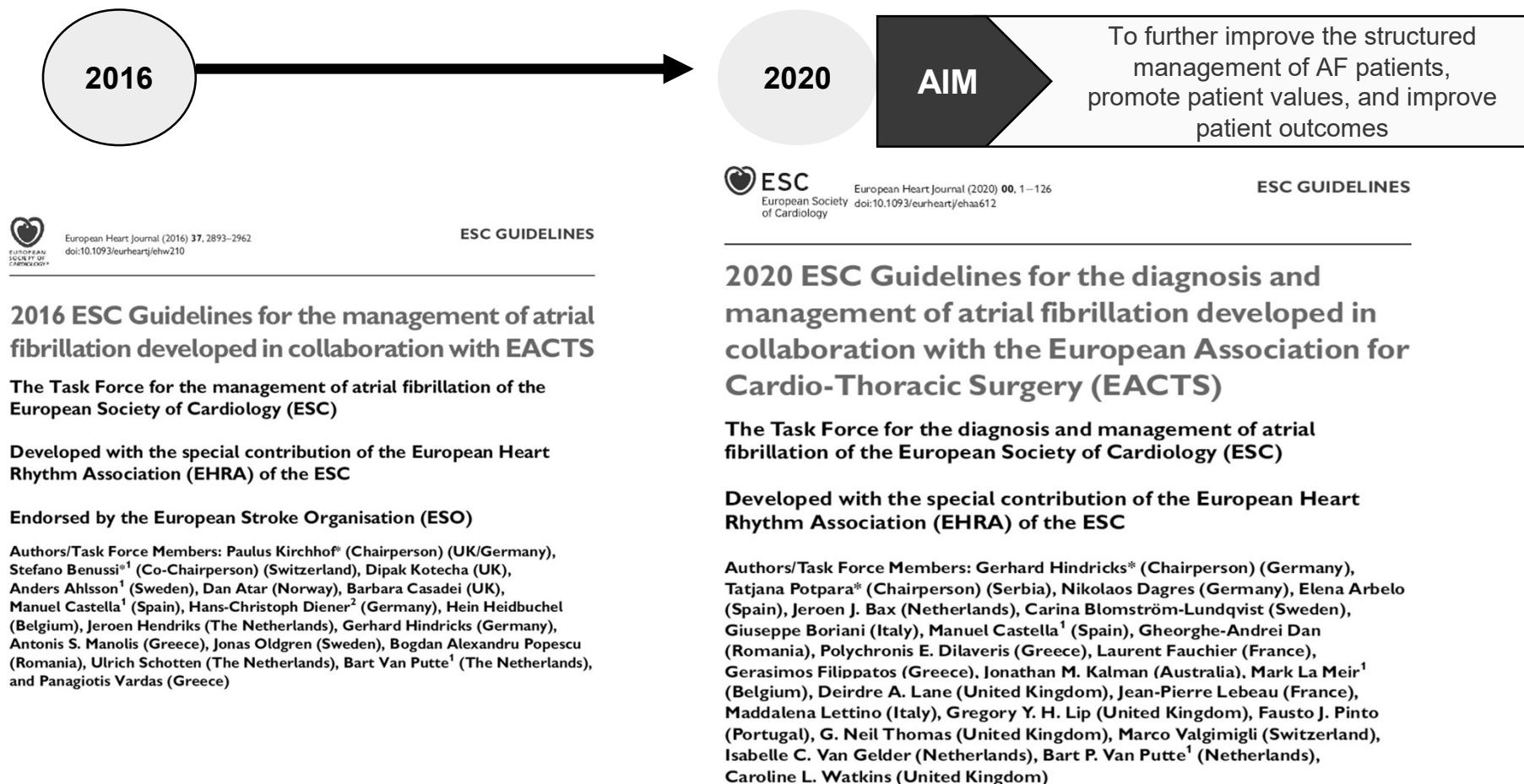
SE, systemic embolism

1. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 2. Connolly et al. N Engl J Med 2014; 3. Patel et al. N Engl J Med 2011;

4. Granger et al. N Engl J Med 2011; 5. Giugliano et al. N Engl J Med 2013; 6. Ruff et al. Lancet 2013;

7. van Es et al. Blood 2014

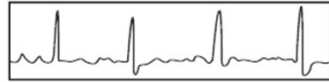
Cập nhật ESC 2020 quản lý bệnh nhân rung nhĩ



Tiếp cận ABC trong quản lý rung nhĩ

CC To ABC

Confirm AF



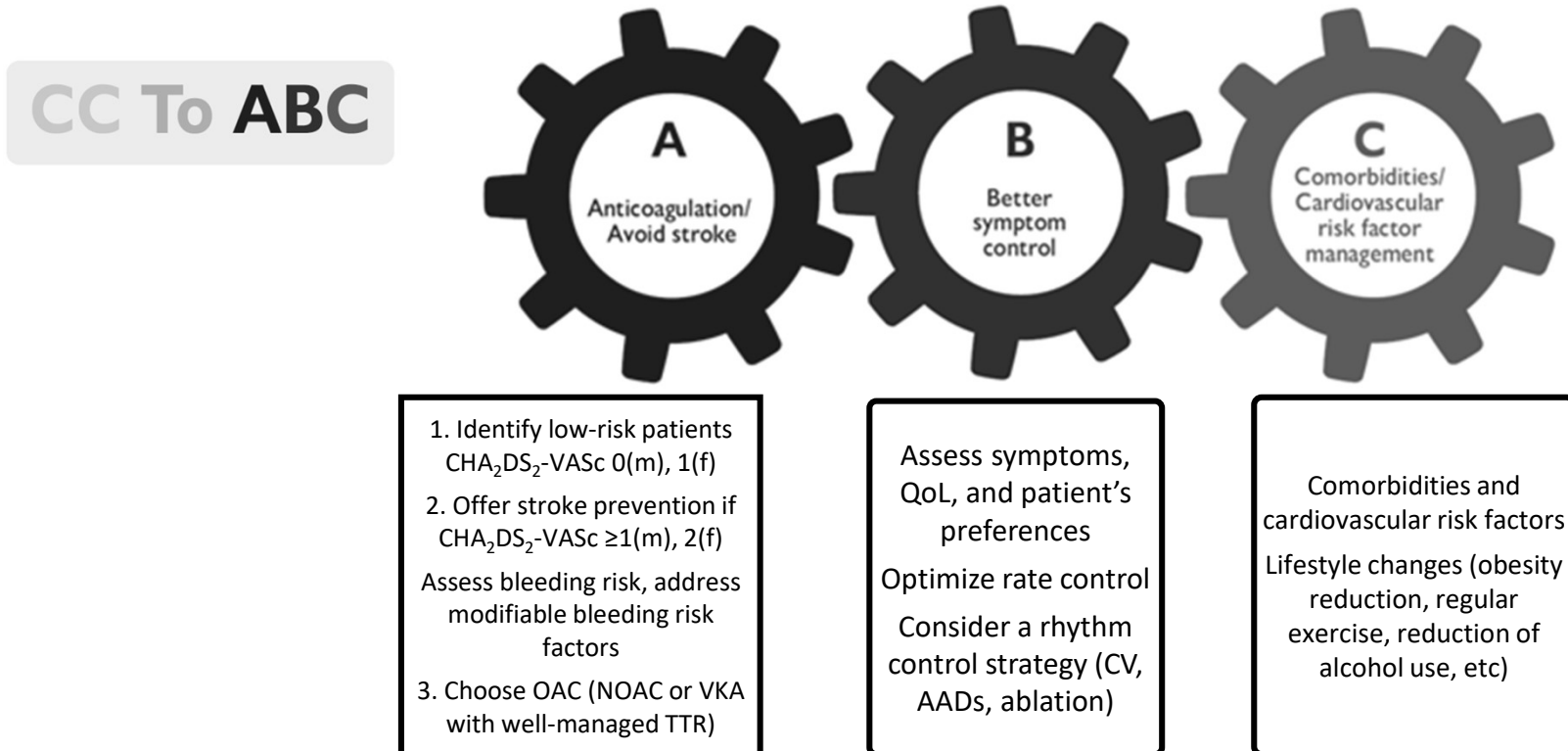
A 12-lead ECG or a rhythm strip showing AF pattern for ≥ 30 s

Characterise AF (the 4S-AF scheme)



Khuyến cáo NOAC so với kháng vitamin K

Treat AF: The ABC pathway

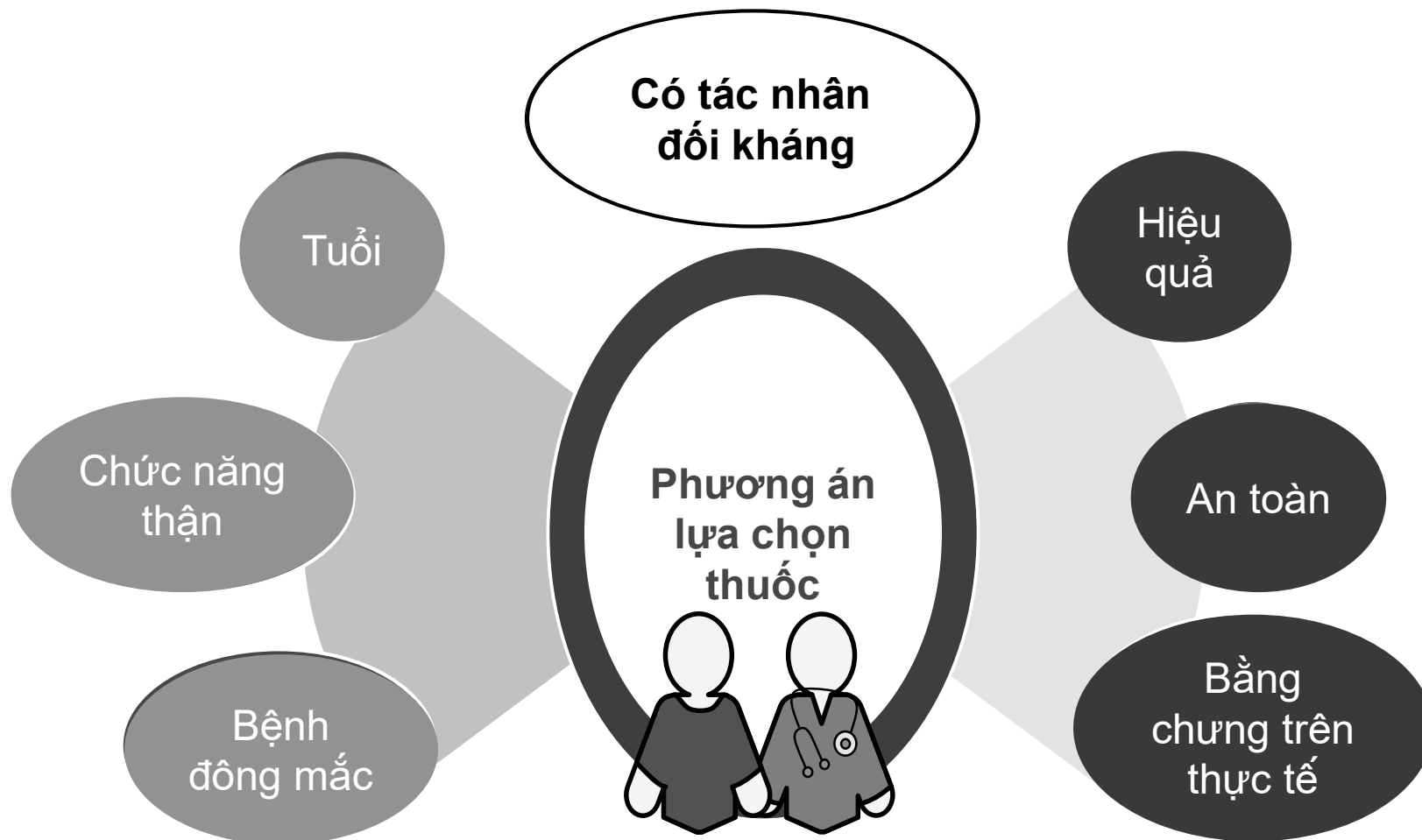


AAD, antiarrhythmic drug; CV, cardioversion; QoL, quality of life; TTR, time in therapeutic range

1. Hindricks et al. Eur Heart J 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa612; 2. Lane, Lip. Eur Heart J Suppl 2020;22(Suppl O):O14

The AF Better Care (ABC) approach aims to further improve the structured management of AF patients, promote patient values, and improve patient outcomes^{1,2}

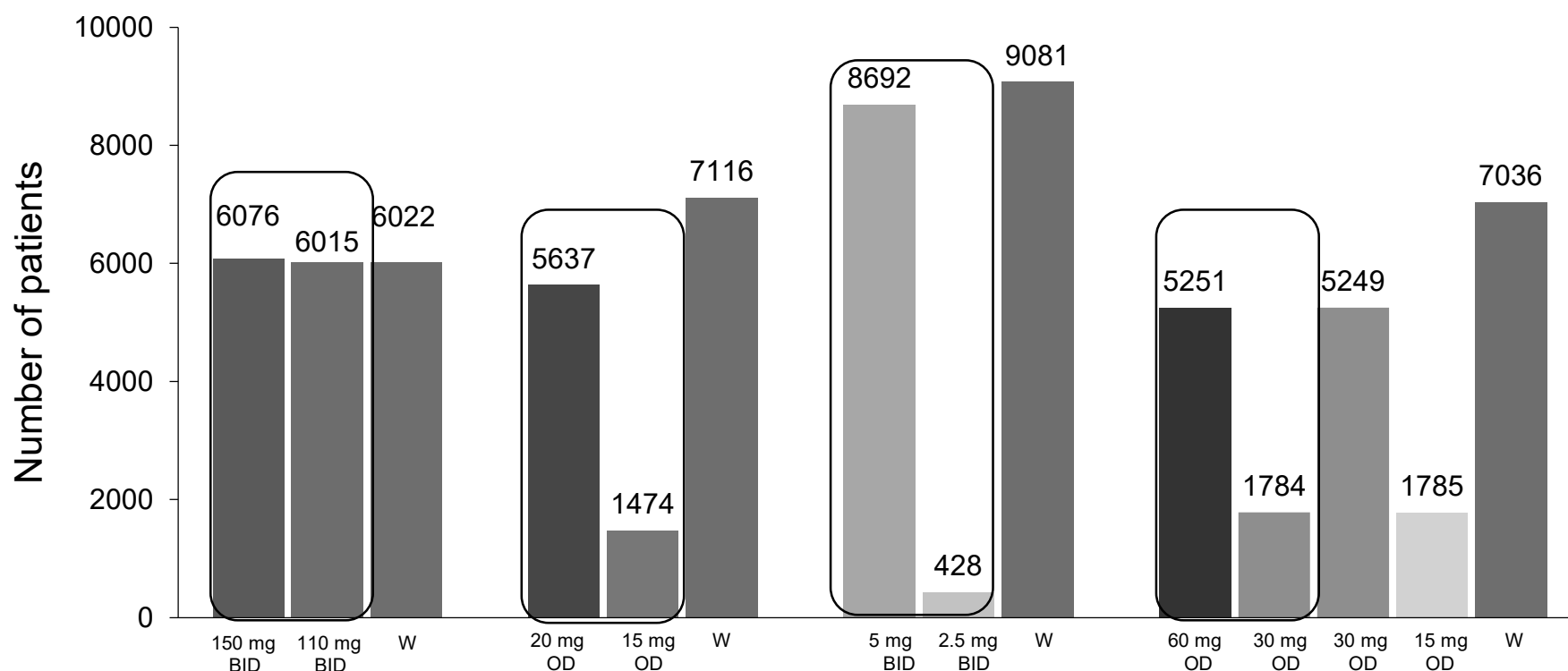
Làm thế nào để lựa chọn một thuốc kháng đông đường uống?





**Tất cả NOACs đều
giống nhau?**

4 thử nghiệm lâm sàng pha III trên 71.000 BN so sánh NOACs với warfarin trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ

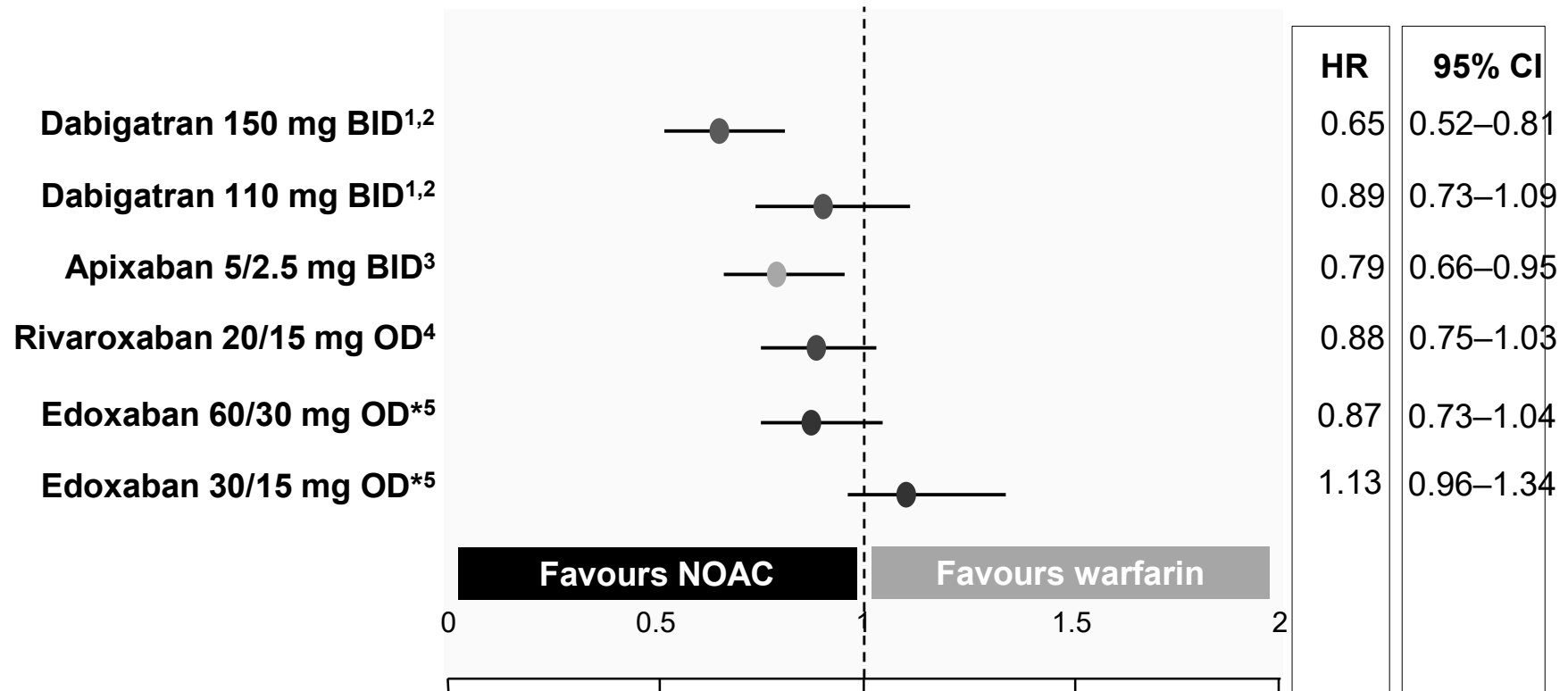


**Dabigatran với số lượng bệnh nhân nhiều và cân bằng giữa hai liều dùng
cung cấp thêm bằng chứng mạnh mẽ cho việc sử dụng cá thể hoá các liều dùng**

W, warfarin

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;
2. Fox et al. Eur Heart J 2011;
3. Granger et al. N Engl J Med 2011;
4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Biến cố đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống: NOACs giảm tốt hơn hoặc tương đương warfarin

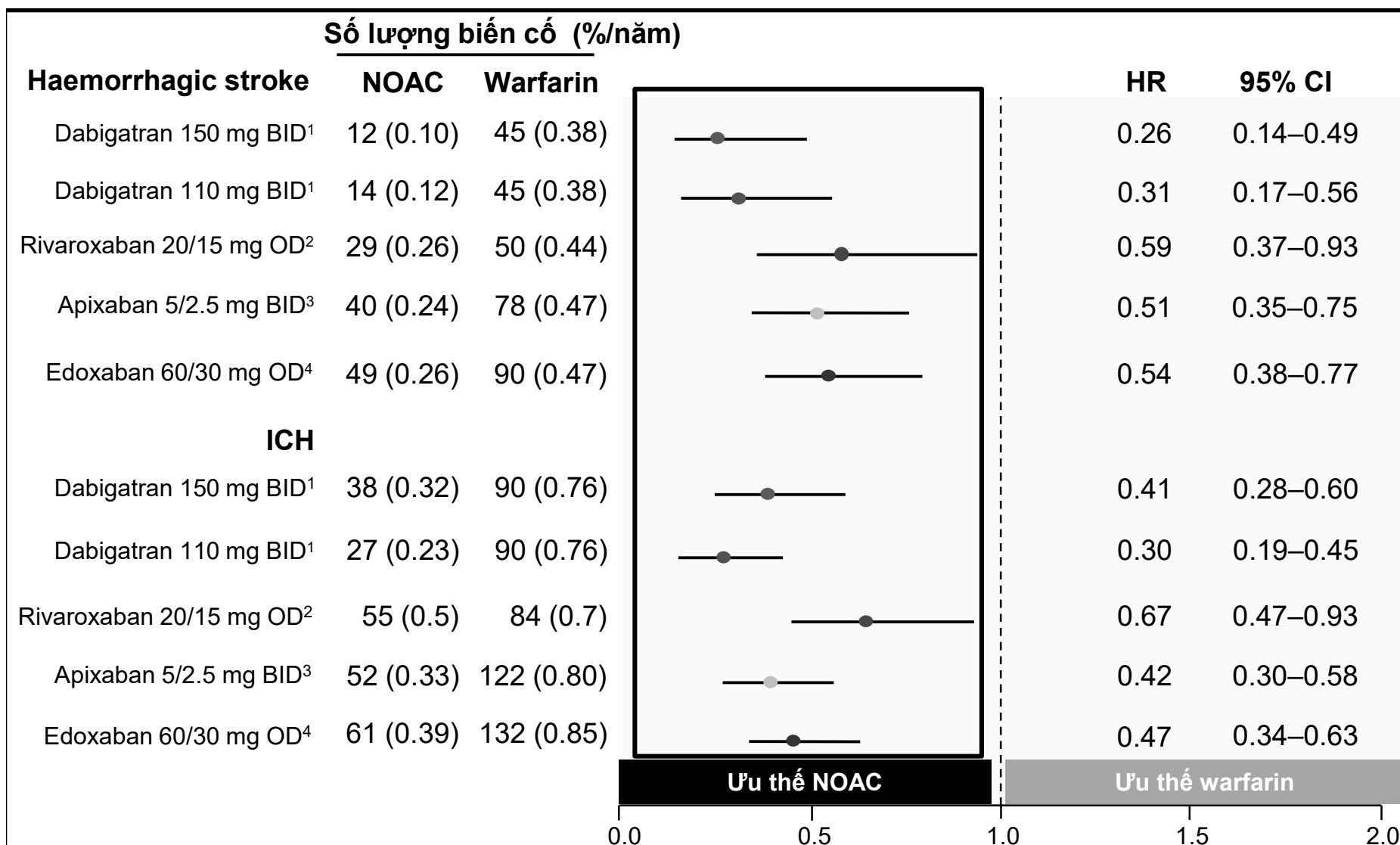


Not head-to-head comparison – no clinical conclusions can be drawn – adapted from references 1–5

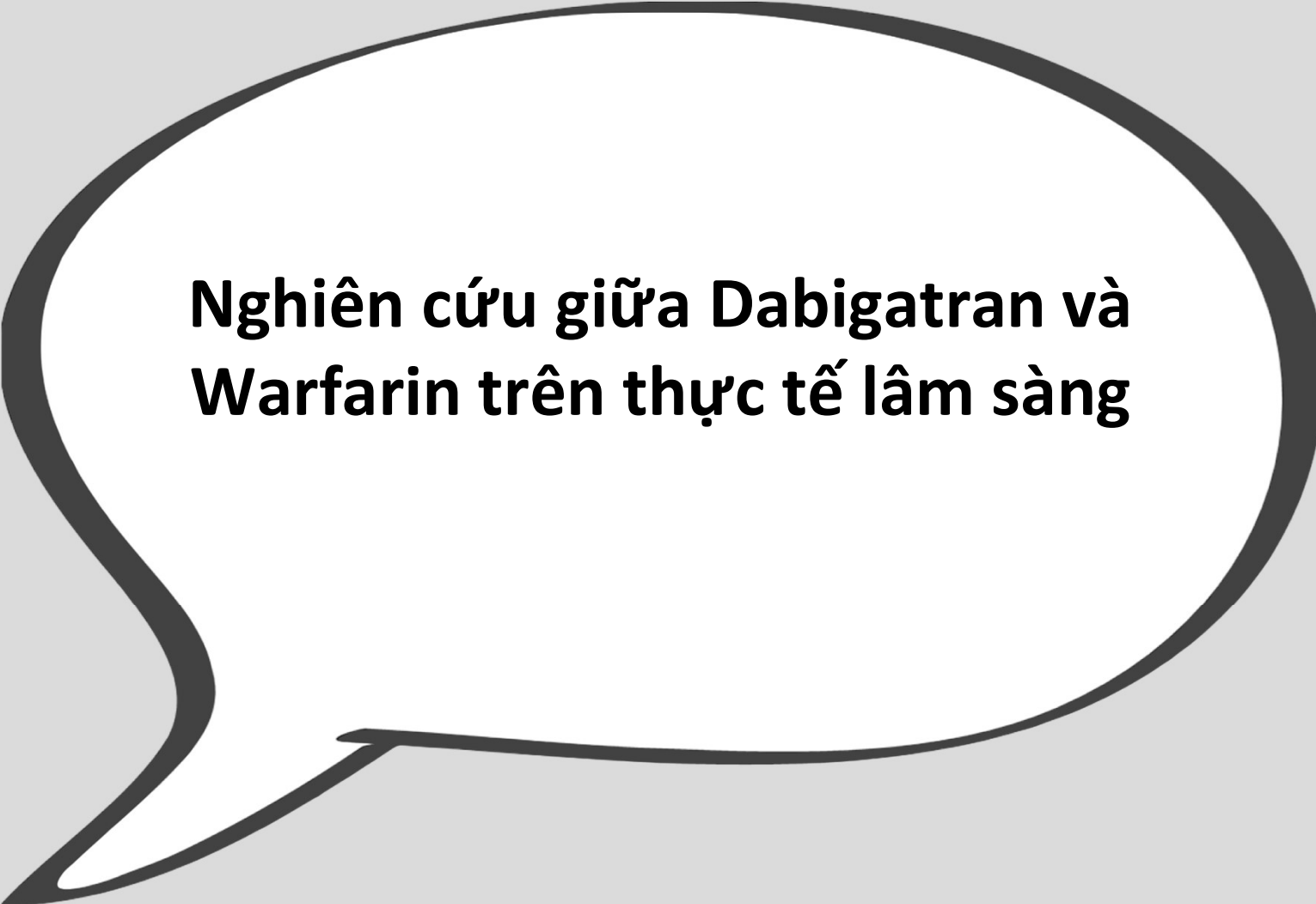
*Edoxaban dose halved (from 60 mg to 30 mg OD in the high-dose group; from 30 mg to 15 mg OD in the low-dose group) if creatinine clearance (CrCl) 30–50 mL/min, weight ≤60 kg, or concomitant verapamil, quinidine, or dronedarone

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009; 2. Dabigatran®: EU SPC, 2015; 3. Granger et al. N Engl J Med 2011; 4. Patel et al. N Engl J Med 2011; 5. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Tất cả NOACs đều giảm biến cố xuất huyết nội sọ



1. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 2. Patel et al. N Engl J Med 2011; 3. Granger et al. N Engl J Med 2011; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013



**Nghiên cứu giữa Dabigatran và
Warfarin trên thực tế lâm sàng**

Phân tích độc lập từ FDA vào năm 2015



The image is a screenshot of the Circulation journal website. At the top, the word "Circulation" is displayed in a large, bold, sans-serif font. To the right of the title, there are four buttons: "MY ALERTS", "SIGN IN", "JOIN", and "SIGN OUT". Below these buttons are social media icons for Facebook and Twitter. A horizontal navigation bar contains the following links: "HOME", "ABOUT THIS JOURNAL", "ALL ISSUES", "SUBJECTS", "BROWSE FEATURES", "RESOURCES", and "AHA JOURNALS". Below the navigation bar, the text "ORIGINAL ARTICLE" is displayed. The main title of the article is "Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation". Below the title, the authors are listed: David J. Graham, Marsha E. Reichman, Michael Wernecke, Rongmei Zhang, Mary Ross Southworth, Mark Levenson, Ting-Chang Sheu, Katrina Mott, Margie R. Goulding, Monika Houstoun, Thomas E. MaCurdy, Chris Worrall, and Jeffrey A. Kelman.

Circulation

MY ALERTS SIGN IN JOIN SIGN OUT

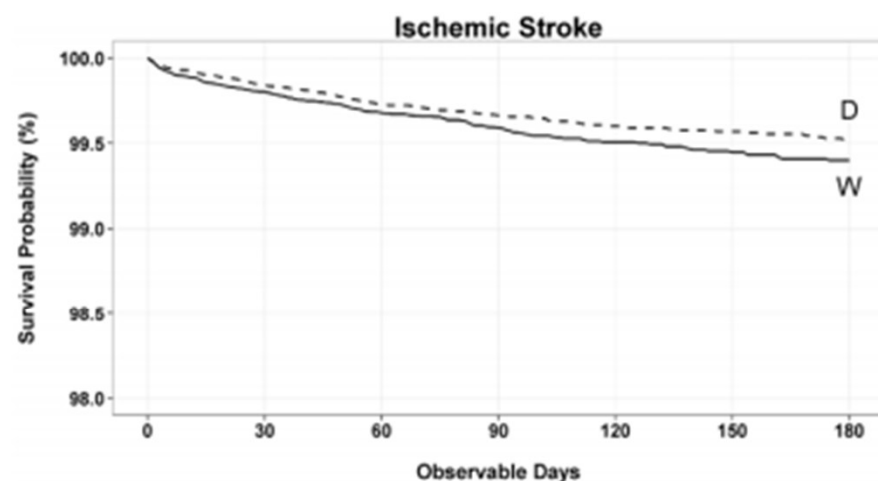
f t

HOME ABOUT THIS JOURNAL ▼ ALL ISSUES SUBJECTS ▼ BROWSE FEATURES ▼ RESOURCES ▼ AHA JOURNALS ▼

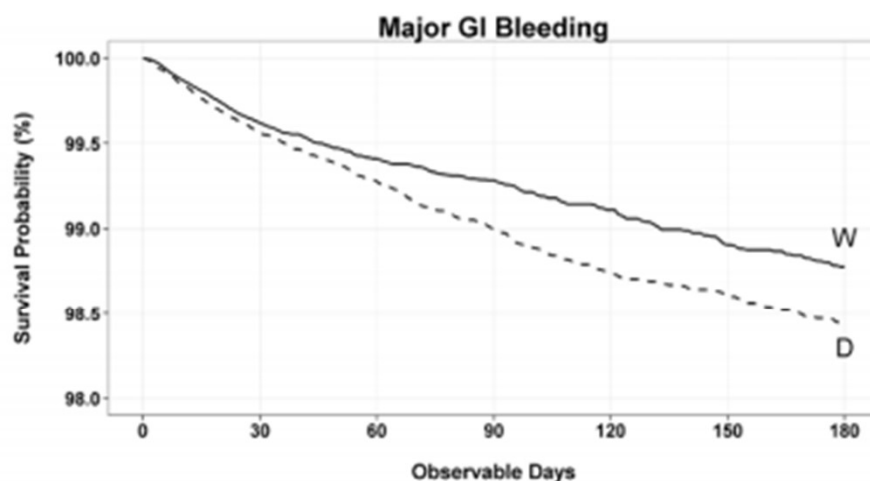
ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation

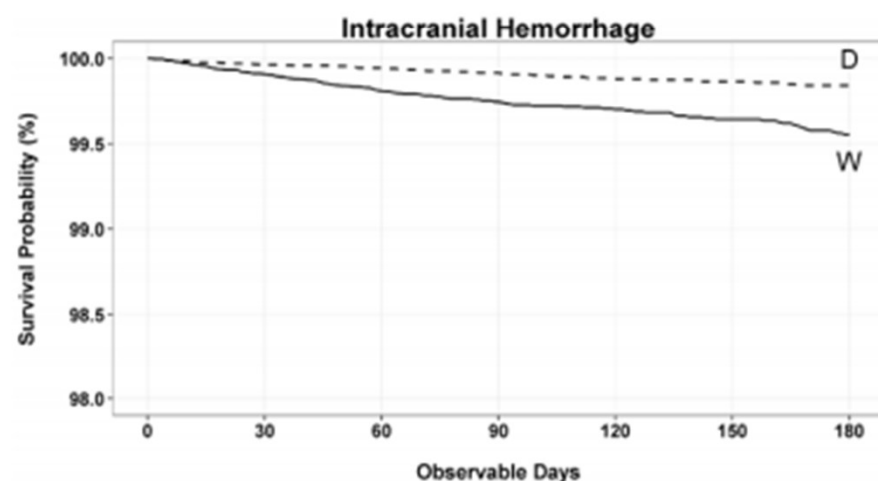
David J. Graham, Marsha E. Reichman, Michael Wernecke, Rongmei Zhang, Mary Ross Southworth, Mark Levenson, Ting-Chang Sheu, Katrina Mott, Margie R. Goulding, Monika Houstoun, Thomas E. MaCurdy, Chris Worrall, Jeffrey A. Kelman



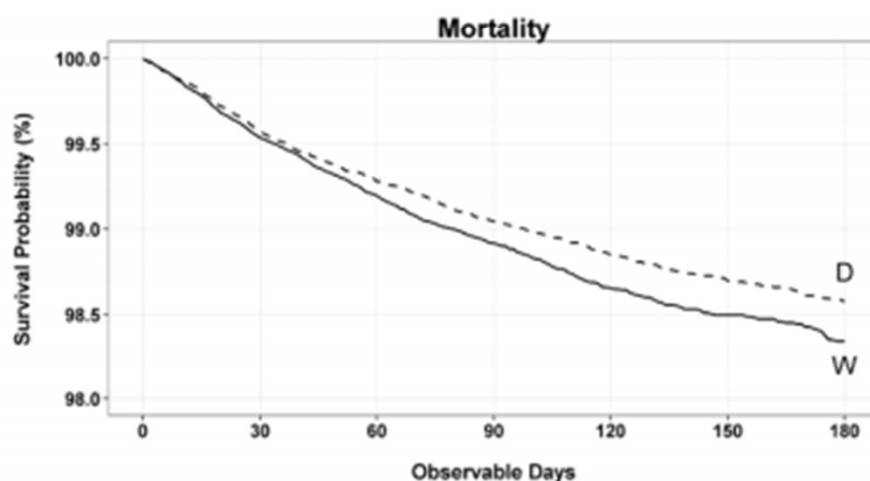
Number at Risk						
Warfarin (W)	67,207	60,238	40,757	31,740	17,550	13,812
Dabigatran (D)	67,207	61,498	34,258	25,686	17,365	13,715



Number at Risk						
Warfarin (W)	67,207	60,238	40,757	31,740	17,550	13,812
Dabigatran (D)	67,207	61,498	34,258	25,686	17,365	13,715



Number at Risk						
Warfarin (W)	67,207	60,238	40,757	31,740	17,550	13,812
Dabigatran (D)	67,207	61,498	34,258	25,686	17,365	13,715

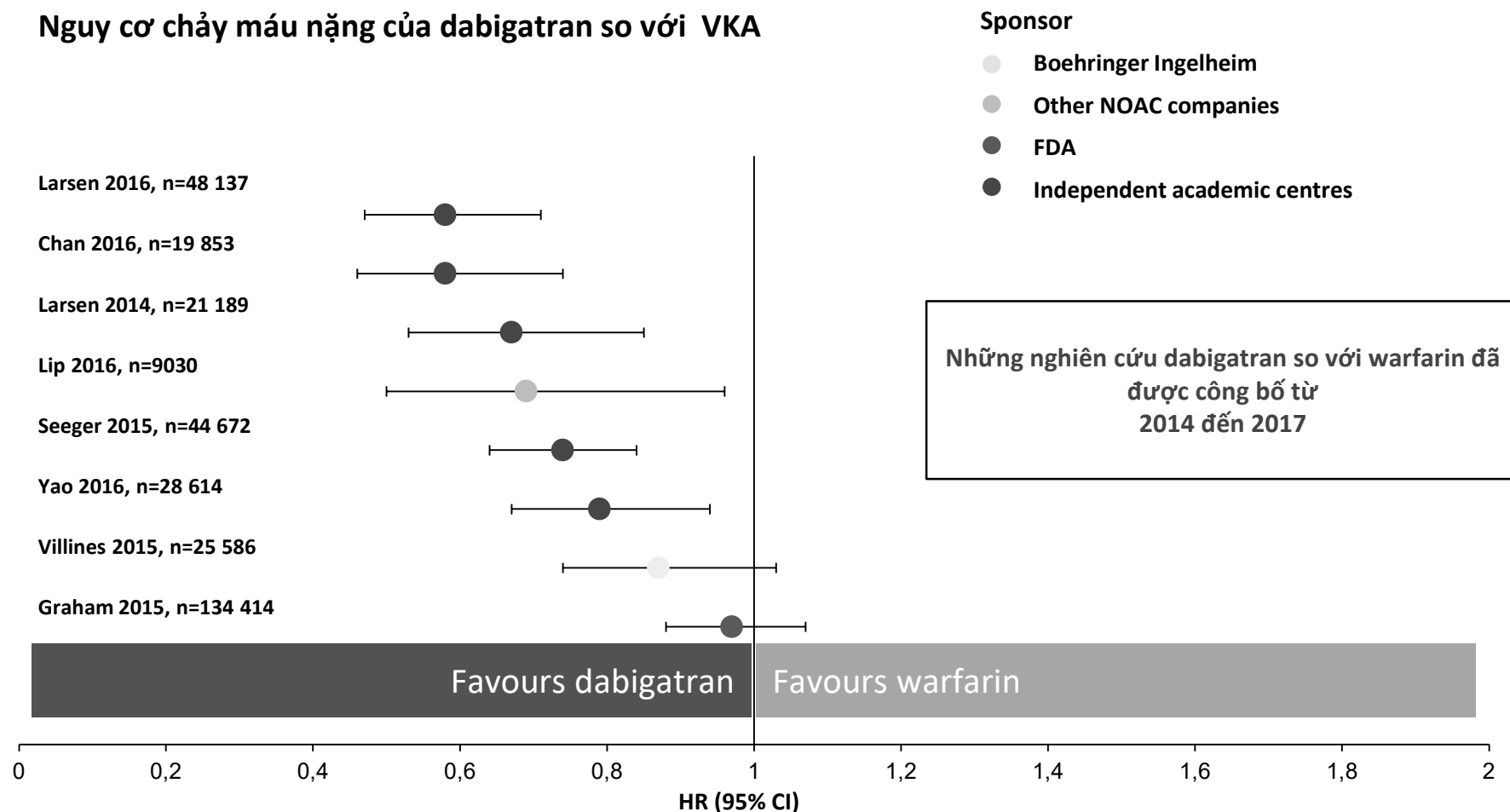


Number at Risk						
Warfarin (W)	67,207	60,921	41,062	31,907	17,659	13,875
Dabigatran (D)	67,207	62,145	34,537	25,852	17,468	13,765

Figure. Kaplan–Meier plots showing risk of ischemic stroke, major gastrointestinal (GI) bleeding, intracranial hemorrhage, and mortality in propensity score–matched cohorts treated with dabigatran (D; dotted line) or warfarin (W; solid line) for nonvalvular atrial fibrillation.

Dữ liệu trên thực hành lâm sàng chứng minh ưu thế về an toàn của Dabigatran so với Warfarin

Nguy cơ chảy máu nặng của dabigatran so với VKA



*Robustness assessed based on sample size, new-user design, use of propensity-score matching, and/or adjustment for patient characteristics. Sample sizes for comparison of dabigatran vs warfarin; Definition of major bleeding may differ across studies. References in notes

NOACs chứng minh được lợi ích về mặt an toàn và hiệu quả khi so sánh với Warfarin trên bệnh nhân rung nhĩ

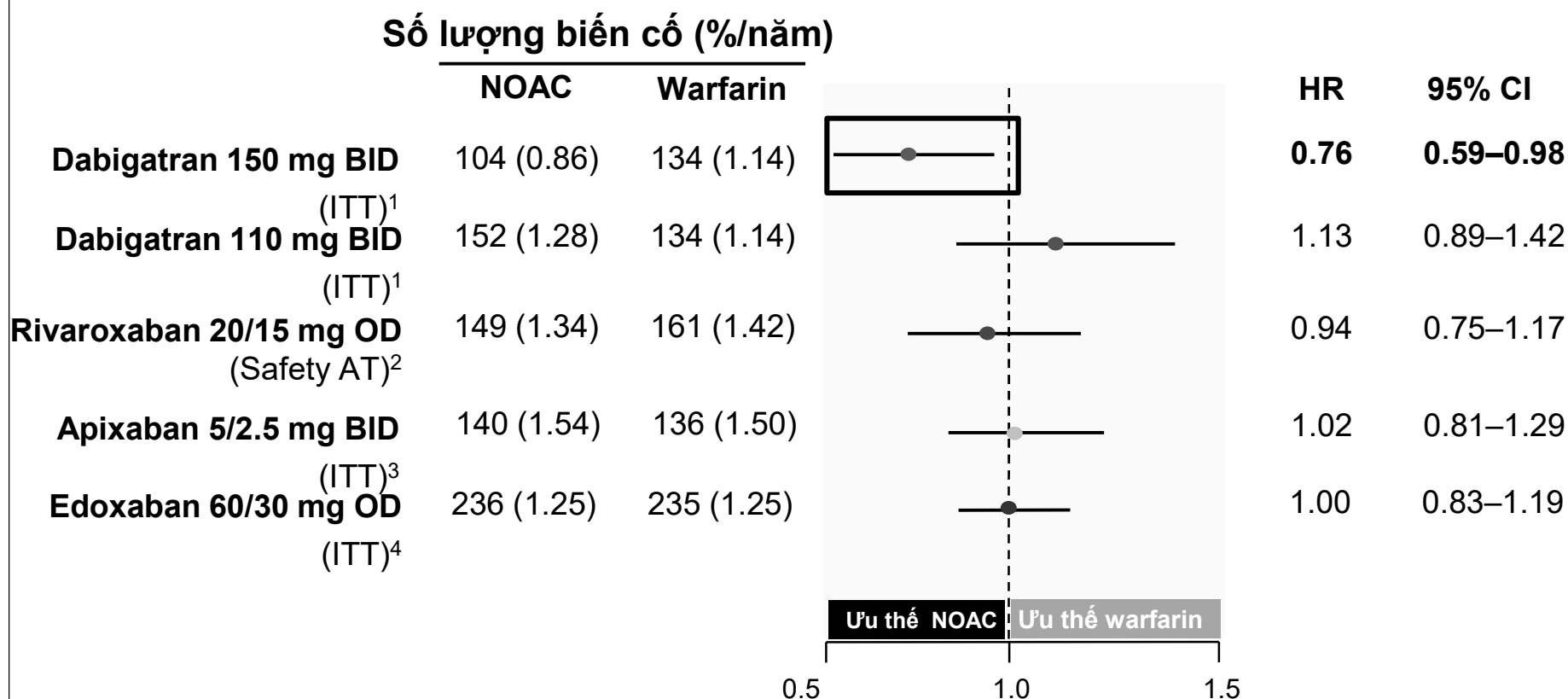
	Dabigatran^{1,2} 150 mg BID 110 mg BID		Apixaban^{3,4} 5/2.5 mg BID	Rivaroxaban⁵ 20/15 mg OD	Edoxaban 60/30 mg OD
Chảy máu nặng	Tương đương	↓ 20%	↓ 31%	Tương đương	↓ 20%
Đột quỵ thần tắc	↓ 24%	Tương đương	Tương đương	Tương đương	Tương đương
Đột quỵ xuất huyết	↓ 74%	↓ 64%	↓ 49%	↓ 42%	Tương đương

No direct head-to-head comparisons.

Relative risk reductions vs warfarin. TTHT: Thuyên tắc hệ thống.

1. Connolly et al. N Engl J Med 2014; 2. **Dabigatran** EU SPC 2017; 3. Granger et al. N Engl J Med 2011; 4. Lopes et al. 2012; 5. Patel et al. N Engl J Med 2011; 6. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Duy nhất Dabigatran 150 mg BID giảm nguy cơ đột quỵ thiếu máu cục bộ



No head-to-head comparison. Bold values indicate statistical significance

Adapted from references^{1–4}; **1.** Dabigatran®: EU SPC, 2016; **2.** Patel et al. N Engl J Med 2011; **3.** Lopes et al. Lancet 2012; **4.** Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Phân tích tổng hợp

Tiêu chí Hiệu quả và an toàn thứ phát

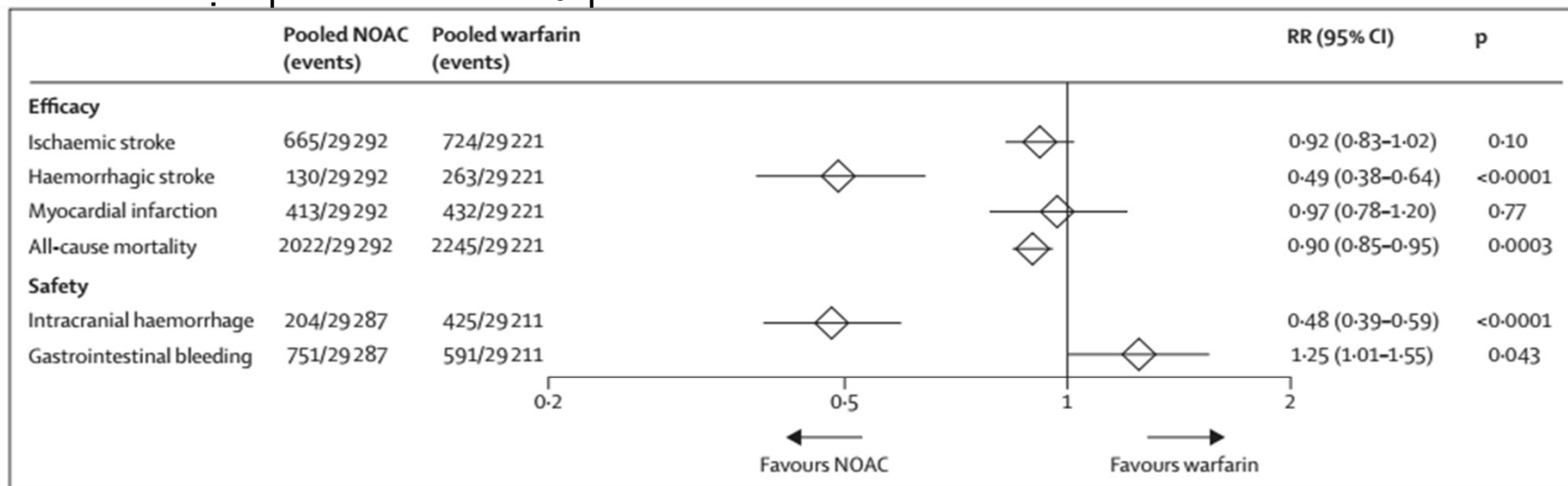


Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke $I^2=32\%$, $p=0.22$; haemorrhagic stroke $I^2=34\%$, $p=0.21$; myocardial infarction $I^2=48\%$, $p=0.13$; all-cause mortality $I^2=0\%$, $p=0.81$; intracranial haemorrhage $I^2=32\%$, $p=0.22$; gastrointestinal bleeding $I^2=74\%$, $p=0.009$. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.

Tiêu chí Chảy máu nặng

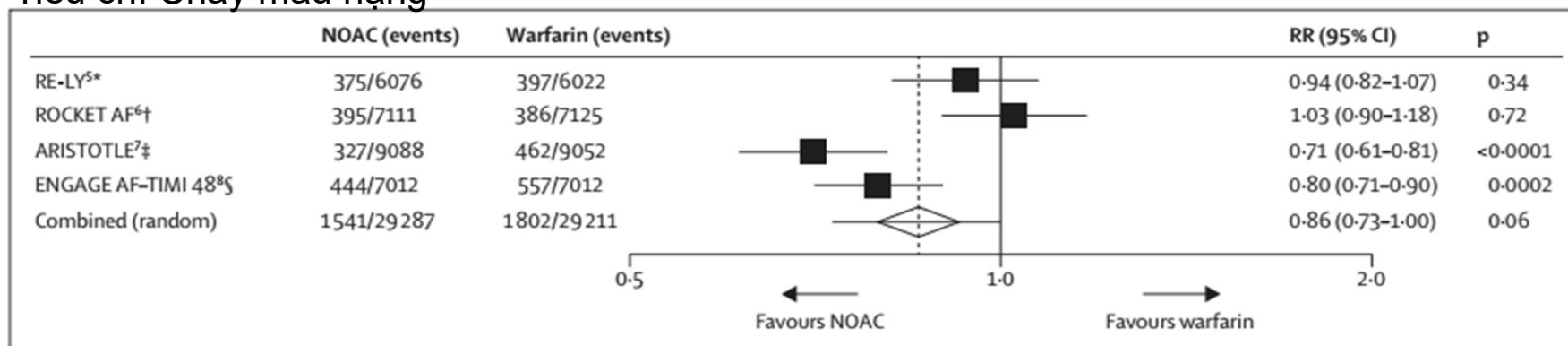


Figure 3: Major bleeding

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: $I^2=83\%$; $p=0.001$. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg twice daily.

†Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

Ruff et al Lancet 2014, Volume 383, Issue 9921, Pages 955–962

SC-VN-00275

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation

CHEST Guideline and Expert Panel Report



9. In patients with prior unprovoked bleeding, warfarin-associated bleeding, or at high risk of bleeding, we suggest using apixaban, edoxaban, or dabigatran 110 mg (where available) as all demonstrate significantly less major bleeding compared with warfarin (Weak recommendation, very low quality evidence).

Remark: In patients with prior gastrointestinal bleeding apixaban or dabigatran 110 mg bid may be preferable as they are the only NOACs associated without an increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin.

Remark: Dabigatran 150 mg twice daily recommended in patients at high risk of ischemic stroke as only agent/dose with superior efficacy compared with warfarin. However, bleeding risk would need to be assessed and patients monitored.

Trên những đối tượng bệnh nhân có tiền sử: chảy máu không rõ nguyên nhân, chảy máu liên quan warfarin, hoặc nguy cơ chảy máu cao, khuyến cáo sử dụng apixaban, edoxaban hay dabigatran 110mg chứng minh ít nguy cơ chảy máu nặng hơn so với warfarin (khuyến cáo mức độ yếu, bằng chứng rất thấp)

- Lưu ý: Bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa, apixaban và dabigatran 110 được lựa chọn vì là những NOACs duy nhất không gia tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa so với VKA
- Dabigatran 150 mg BID là nhân tố/liều dùng duy nhất ưu thế hơn về hiệu quả so với VKA và được khuyến cáo ở bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ thiếu máu cao. Tuy nhiên, cần xem xét và quản lý nguy cơ chảy máu cho bệnh nhân.

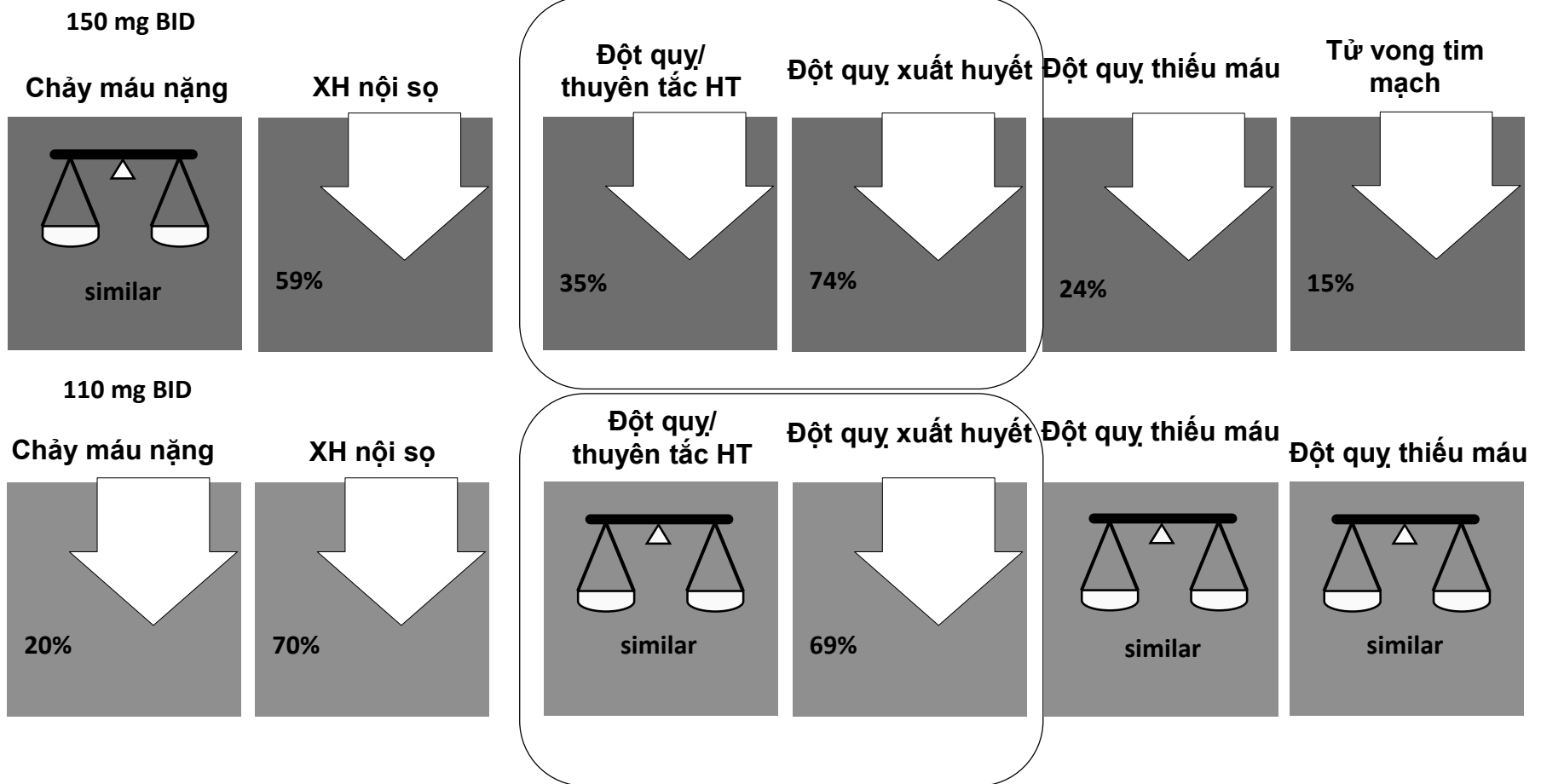
Nghiên cứu RE-LY® là một nghiên cứu ngẫu nhiên sử dụng cả 2 liều dùng của Dabigatran so sánh với Warfarin



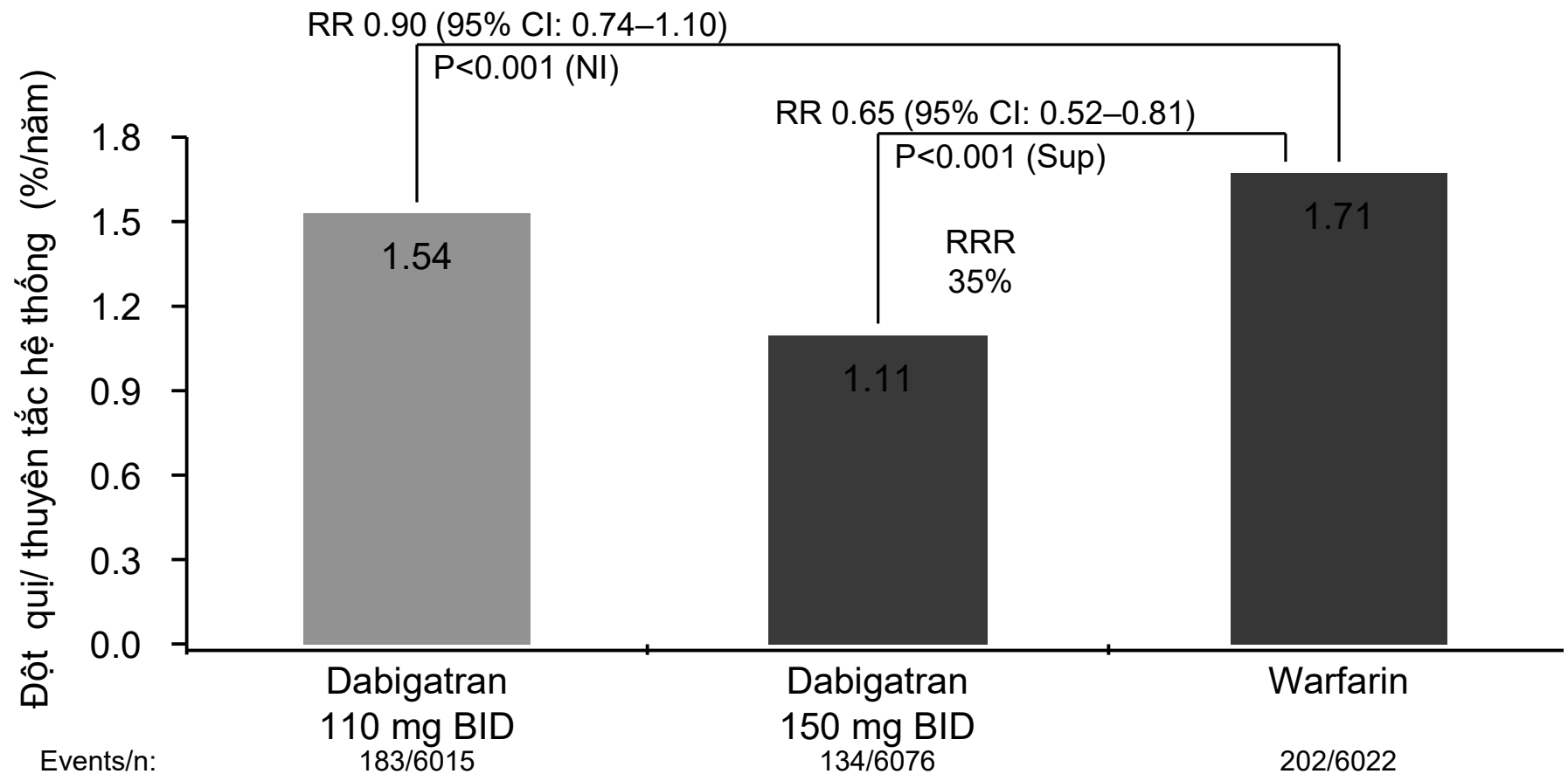
*Dose selection based on individual assessment of thromboembolic and bleeding risk in patients aged 75–79 yrs or with moderate renal impairment, gastritis, oesophagitis, GERD, or other risk factors for bleeding. RE-LY® followed a PROBE (prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation) design. R, randomization; TTR, time in therapeutic range

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 2. Dabigatran®: EU SPC, 2016

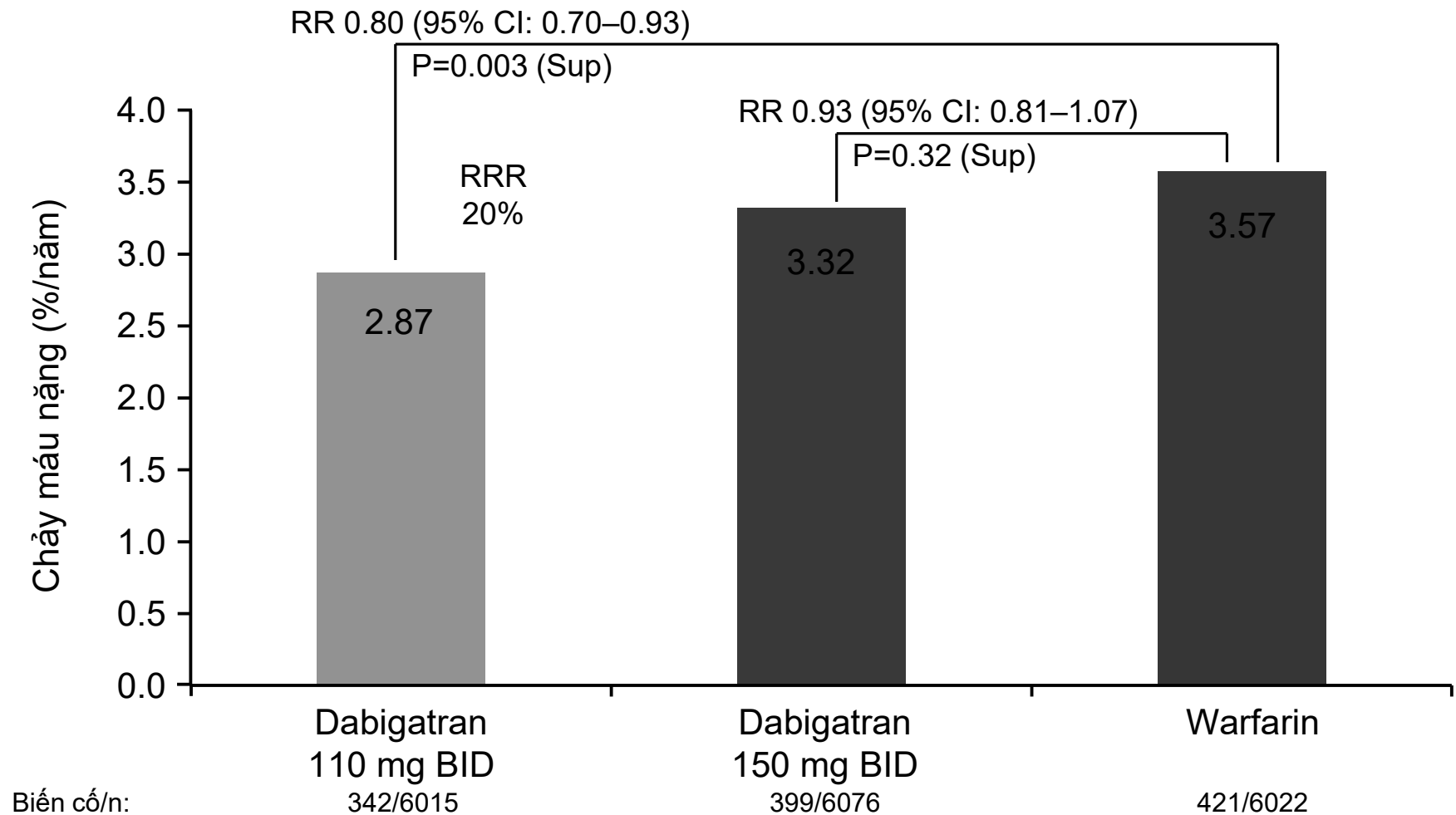
Cả hai liều Dabigatran cho thấy sự an toàn và hiệu quả khi so sánh với warfarin trên nghiên cứu RE-LY®



Tỉ lệ đột quị hoặc thuyên tắc hệ thống



Chảy máu nặng



RE-LY[®]: phân loại biến cố chảy máu

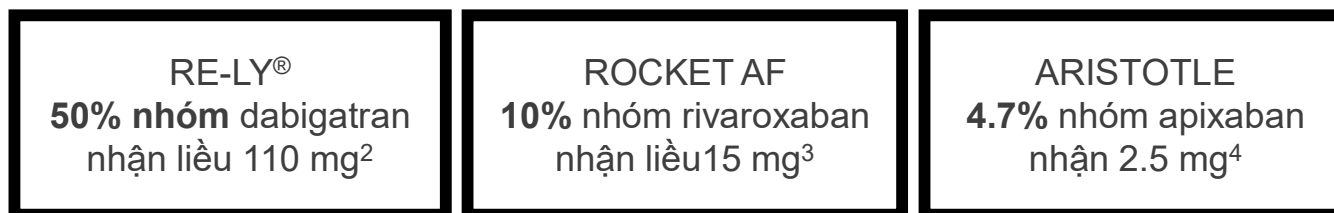
• Chảy máu nặng	• Giảm haemoglobin ≥ 20 g/L • Truyền ≥ 2 đơn vị máu • Chảy máu có triệu chứng tại các cơ quan/tổ chức quan trọng
• Chảy máu đe dọa tính mạng	Phân nhóm nhỏ của chảy máu nặng: • Chảy máu tử vong • XHNS có triệu chứng • Chảy máu giảm haemoglobin ≥ 50 g/L • Chảy máu cần truyền ≥ 4 đơn vị máu hoặc tác nhân hỗ trợ sự co thắt của tim hoặc cần phẫu thuật
• Chảy máu nhẹ	• Tất cả các biến cố chảy máu không thích hợp với các điều kiện trên

	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban 60 mg
Số lần dùng/ngày	BID		BID	OD	OD
RCTs: chảy máu nặng vs warfarin ¹⁻⁴	Not significant			Not significant	
RCTs: XH nội sọ vs warfarin ^{2-4,7}					
RCTs: Đột quy/thuyên tắc hệ thống vs warfarin ¹⁻⁴		Not significant		Not significant	Not significant
RCTs: đột quy thiếu máu vs warfarin ³⁻⁶		Not significant	Not significant	Not significant	Not significant
Nghiên cứu lâm sàng củng cố bởi phân tích của FDA ⁸					
Chất đối kháng chuyên biệt					

No head-to-head RCT comparison. ICH intracranial haemorrhage; SE, systemic embolism

1. Connolly et al. N Engl J Med 2014; 2. Granger et al. N Engl J Med 2011; 3. Patel et al. N Engl J Med 2011; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013; 5. Dabigatran®: EU SPC, 2016; 6. Lopes et al. Lancet 2012; 7. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 8. Graham et al Circulation 2015

Theo EHRA 2018, chỉ có liều dabigatran 110 mg BID là liều thấp duy nhất được khuyến cáo sử dụng cho mọi đối tượng bệnh nhân



Dabigatran 110 mg BID được đánh giá trên tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu RE-LY®, và do đó có thể xem xét **giá trị của liều dùng này** ¹

Rivaroxaban 15 mg OD và apixaban 2.5 mg BID được chỉ định trên dân số nhỏ suy thận trong nghiên cứu pha III

However, there is some rationale for reducing the dose of NOACs in patients with a high bleeding risk and/or when a higher plasma level of the drug can be anticipated based on a combination of factors.^{3,151–154} Prospective clinical trial data only exist for 'lower doses' of dabigatran (110 mg BID) and edoxaban (30/15 mg OD; but not approved). For dabigatran 110 mg BID, a similar stroke risk and reduced major bleeding vs. warfarin was observed²⁸; however, this was in an unselected AF population and not in selected high-risk patients in whom plasma levels may be increased and the benefit of a reduction in major bleeding may be lost.^{152,155} For edoxaban 30/15 mg OD a 41% higher ischaemic stroke risk compared with a well-controlled warfarin arm (median TTR >68%) was observed leading to non-approval of this dosing regimen; at the same time, a reduction in major bleeding, cardiovascular- and all-cause mortality was observed compared with warfarin.^{31,153} These data represent the only available RCT evidence of a 'lower dose' of a NOAC for stroke prevention in AF on hard clinical endpoints.^{28,31} In contrast, no 'lower dose' arm was included in ROCKET-AF (for rivaroxaban) or

Not head-to-head comparison; no clinical conclusions can be drawn

1. Lip et al. Eur Heart J 2014;
2. Connolly N Engl J Med 2009;
3. Fox et al. Eur Heart J 2011;
4. Granger et al. Engl J Med 2011
5. European Heart Journal (2018) 00, 1–64

Trong nhóm NOAC, dabigatran có liều dùng nhất quán trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên.

NOAC	SPAF	Cardioversion	Ablation	Post-PCI
D150 mg BID ¹⁻⁵	RE-LY (and RELY-ABLE)	RE-LY*	RE-CIRCUIT	RE-DUAL PCI
D110 mg BID ^{1-3,5}				
R20 mg OD ⁶⁻⁹	ROCKET AF	X-VeRT	VENTURE-AF	
R15 mg OD ^{6-8,10}				PIONEER AF-PCI [†]
R10 mg OD ^{†10}				
R2.5 mg BID ^{†10}				

*Subgroup analysis of RE-LY;³ †Doses not evaluated for SPAF

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009; 2. Ezekowitz et al. Europace 2016; 3. Nagarakanti et al. Circulation 2011; 4. Calkins et al. N Engl J Med 2017; 5. Cannon et al. N Engl J Med 2017; 6. Patel et al. New Engl J Med 2011; 7. Fox et al. Eur Heart J 2011; 8. Cappato et al. Eur Heart J 2014; 9. Cappato et al. Eur Heart J 2015; 10. Gibson et al. N Engl J Med 2016

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Những nghiên cứu tiến cứu cho thấy cụm từ “liều thấp” chỉ tồn tại dành riêng cho dabigatran 110 mg và edoxaban. Ngược lại, không có nhánh liều thấp trong nghiên cứu ROCKET AF (rivaroxaban) hoặc ARISTOTLE (apixaban) nên do đó, không có dữ kiện về việc giảm liều trên các thuốc này.

Table 13 NOACs and approved/studied doses across indications

Stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF)		
	Standard dose	Comments/dose reduction
Apixaban ³⁰	2 × 5 mg	2 × 2.5 mg if two out of three: weight ≤60 kg, age ≥80 years, serum creatinine ≥133 µmol/(1.5 mg/dL) [or if CrCl 15–29 mL/min]
Dabigatran ²⁸	2 × 150 mg / 2 × 110 mg	No pre-specified dose-reduction criteria ^a
Edoxaban ³¹	1 × 60 mg	1 × 30 mg if: weight ≤60 kg, CrCl ≤50 mL/min, concomitant therapy with strong P-Gp inhibitor (see chapter 5)
Rivaroxaban ²⁹	1 × 20 mg	1 × 15 mg if CrCl ≤50 mL/min

SC-VN-00275

Khuyến cáo từ thông tin kê toa tại Châu Âu về liều dùng dabigatran phù hợp

150 mg BID

Khuyến cáo dành cho bệnh nhân <80 tuổi

110 mg BID

Khuyến cáo cho bệnh nhân ≥80 tuổi, và bệnh nhân nhận điều trị đồng thời với verapamil

150 mg BID
hoặc
110 mg BID

Đánh giá trên nguy cơ thuyên tắc và chảy máu của từng cá thể:

- Bệnh nhân 75–80 tuổi
- Bệnh nhân suy thận mức độ trung bình
- Bệnh nhân viêm dạ dày, viêm thực quản, trào ngược dạ dày thực quản.
- Những bệnh nhân có gia tăng nguy cơ chảy máu.

So sánh về dược động học của các NOACs

Đặc tính	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Edoxaban</i>
Mục tiêu	Ila	Xa	Xa	Xa
Sinh khả dụng	7%	60%-80%	80%	50%
Thời gian đạt nồng độ đỉnh	2-3	0.5-3	3	1.5
Thời gian bán hủy	12-17 giờ	7-11 giờ	12 giờ	9-11 giờ
Độ thanh thải	80% qua thận	60% qua thận 33% qua mật	25% qua thận 75% qua mật	45% qua thận
Chuyển hoá	Gắn liền với glucuronides hoạt hoá	CYP3A4 CYP2J2	CYP3A4	
Tương tác P-GP	Có	Có	Ít	Có

Nghiên cứu tính ảnh hưởng thuốc 2 lần/ngày và 1 lần/ngày trên vấn đề tuân trị



Europace (2015) **17**, 514–523
doi:10.1093/europace/euu311

REVIEW

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence

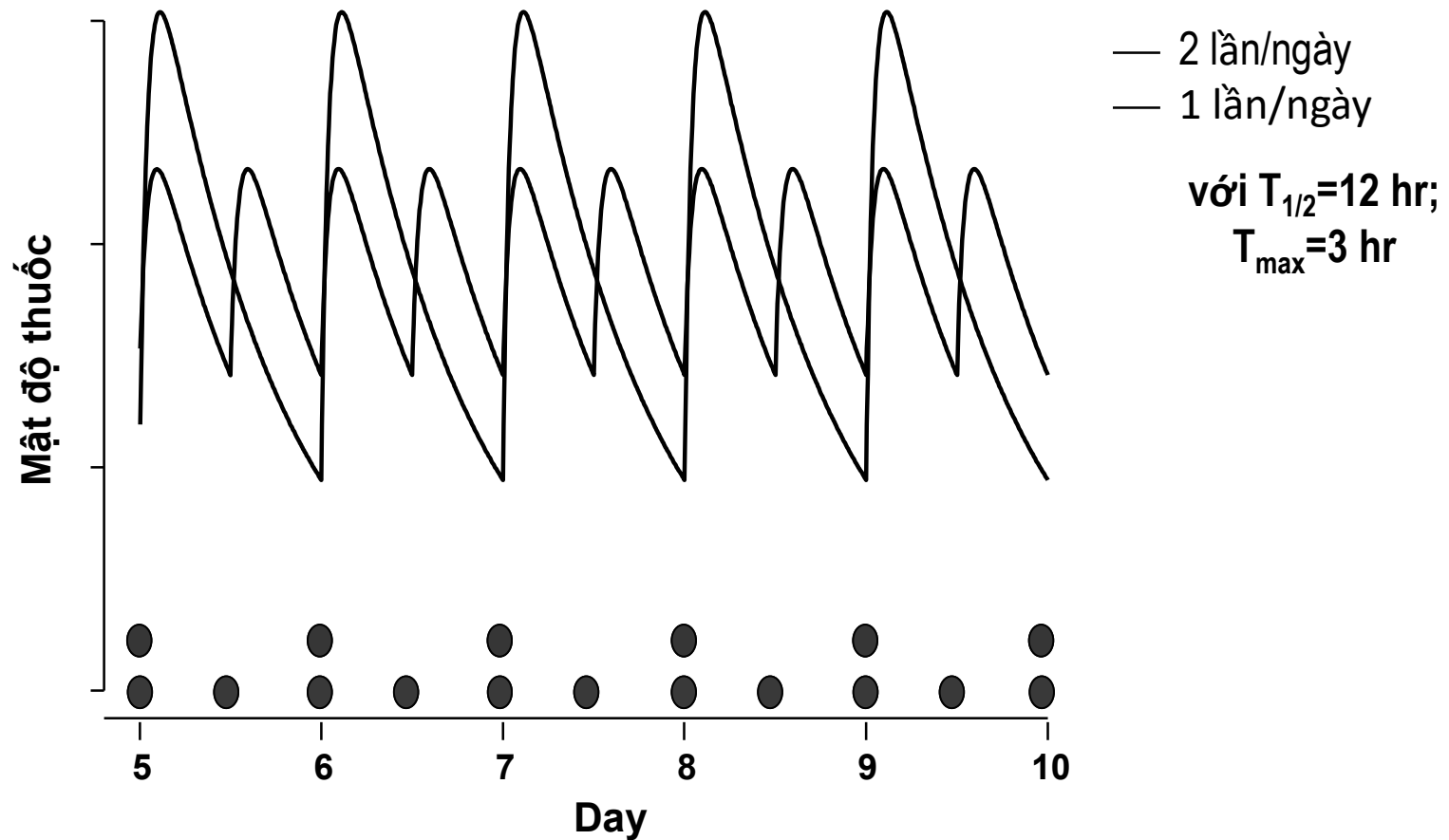
Bernard Vrijens^{1,2} and Hein Heidbuchel^{3*}

¹MWV Healthcare, Rue des Cyclistes Frontière 24, 4600 Visé, Belgium; ²Department of Biostatistics and Medical Informatics, CHU Sart Tilman, Liège; and ³Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Jessa Ziekenhuis, Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt, Belgium

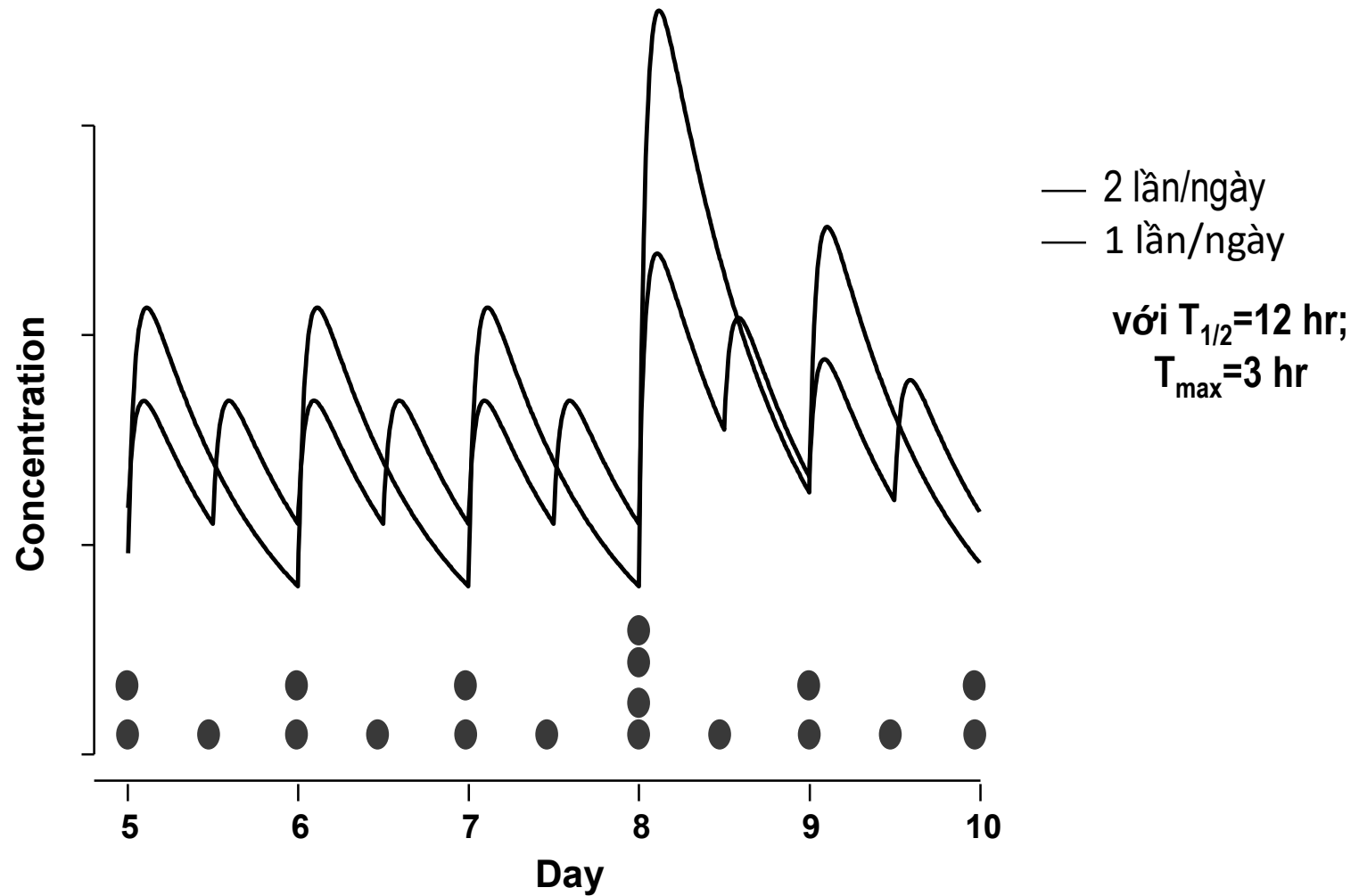
Received 7 August 2014; accepted after revision 14 October 2014; online publish-ahead-of-print 18 February 2015

Tính ổn định cao hơn ở liều 2 lần/ngày so với 1 lần/ngày

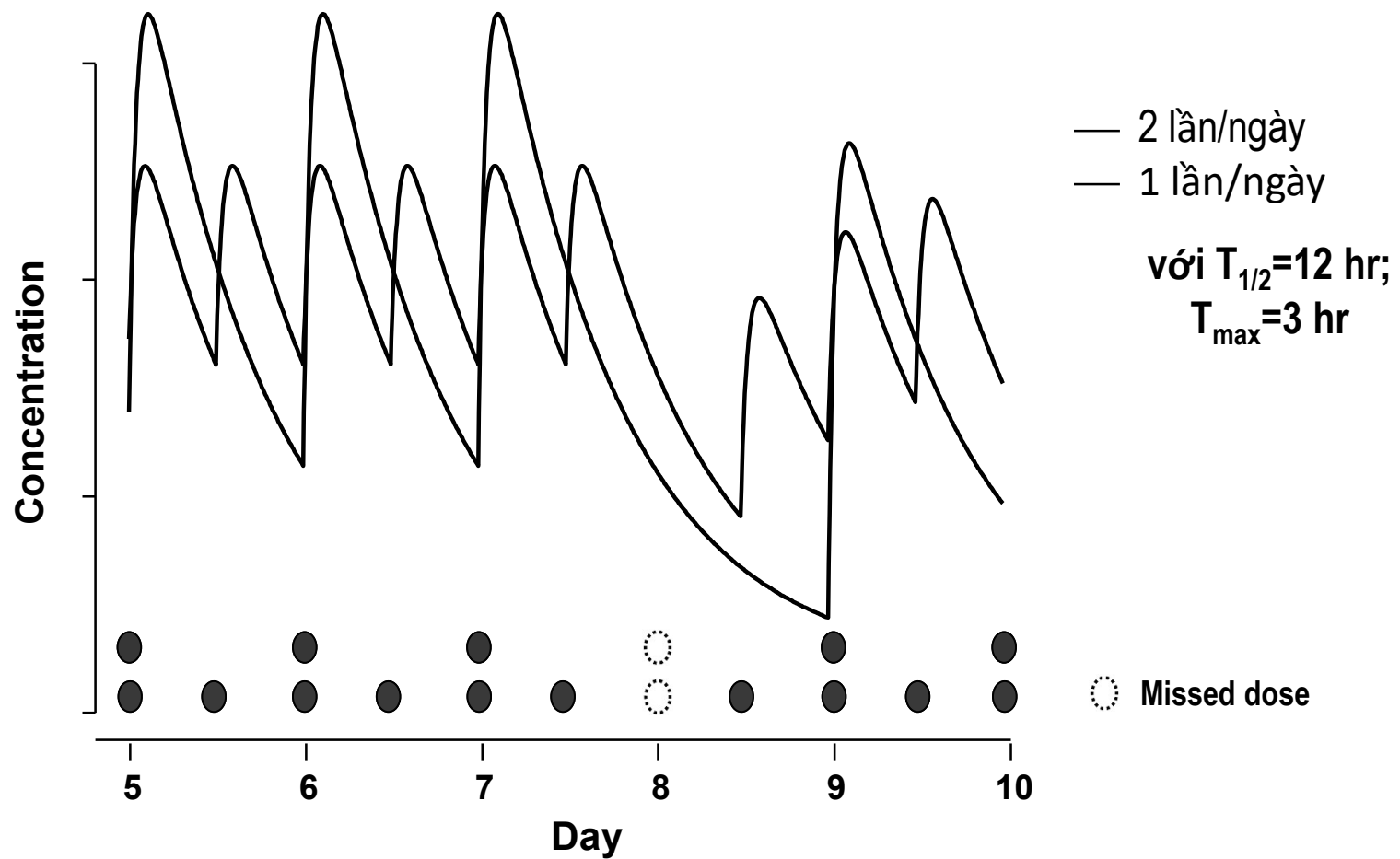
Sự lặp lại của các liều được giả lập trên một bệnh nhân tuân trị hoàn toàn



Sự chênh lệch nồng độ thuốc khi uống quá 1 liều



Sự chênh lệch nồng độ thuốc khi quên 1 liều





**KẾT QUẢ KIỂM CHỨNG TRÊN LÂM SÀNG
NÓI LÊN ĐIỀU GÌ?**

- ❖ Lợi ích và nguy cơ luôn tồn tại song song khi thực hành sử dụng thuốc kháng đông. Cần cân nhắc để giúp bệnh nhân đạt được dự phòng tốt nhất.
- ❖ Sử dụng liều 1 lần/ ngày có thể giúp cho việc tuân trị được dễ dàng hơn, tuy nhiên liều 2 lần/ngày có thể cho phép việc quên liều mà vẫn đảm bảo việc tuân trị gần như ở mức tối ưu.
- ❖ Liều 2 lần/ngày của NOACs có thể giúp duy trì tác dụng của thuốc mà không làm cho nồng độ thuốc dao động quá nhiều.

Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Antonios Douros^{1,2,3} · Madeleine Durand⁴ · Carla M. Doyle^{1,2} · Sarah Yoon^{1,2} · Pauline Reynier¹ · Kristian B. Filion^{1,2,5} 

© Springer Nature Switzerland AG 2019

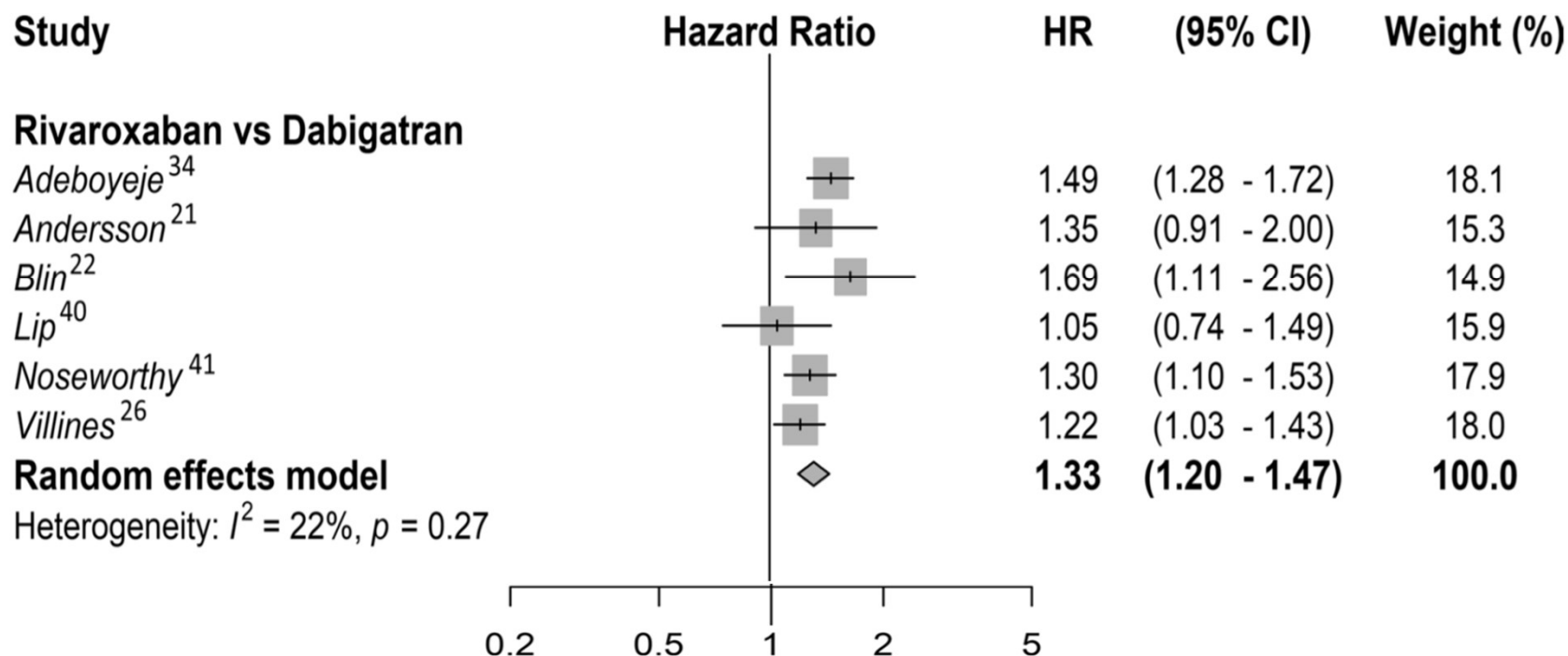
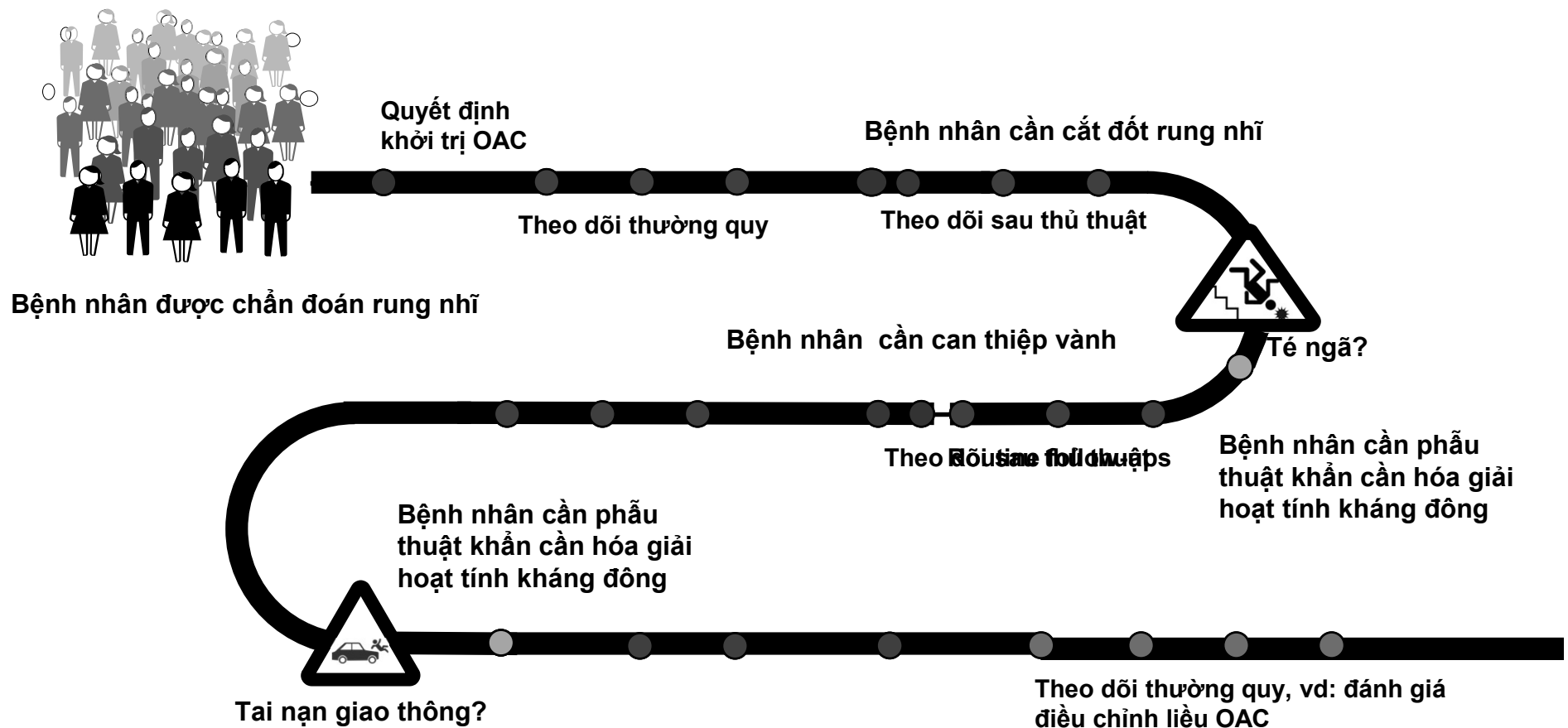


Fig. 2 Forest plots demonstrating individual and pooled relative risks of major bleeding for head-to-head comparisons among different direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *CI* confidence interval, *HR* hazard ratio

Bệnh nhân rung nhĩ cần phải sử dụng kháng đông suốt đời

Cuộc sống không thể đoán trước trước được...



Bệnh nhân sử dụng kháng đông có thể phải trải qua phẫu thuật hoặc can thiệp khẩn

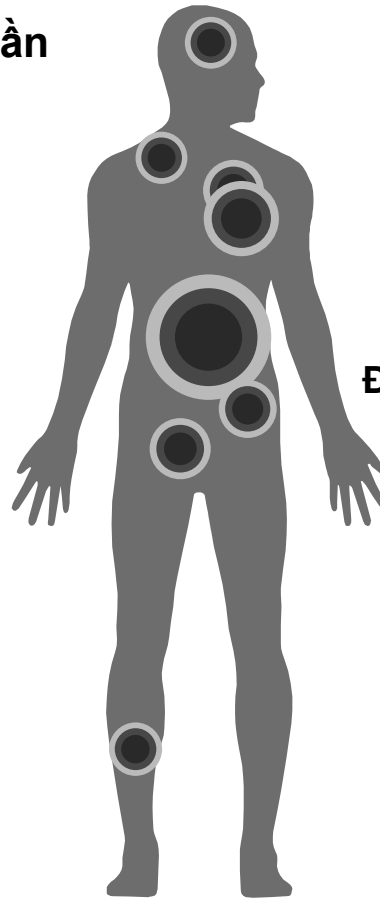
Phẫu thuật khẩn có thể trở nên cần thiết bởi những lý do khác nhau

Gãy xương

Bệnh lý bụng cấp tính (vd viêm ruột thừa)

Thoát vị

Nhiễm trùng



Nguy cơ ở bệnh nhân rung nhĩ đặc biệt cao hơn bình thường

Ly giải huyết khối khẩn cấp ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu

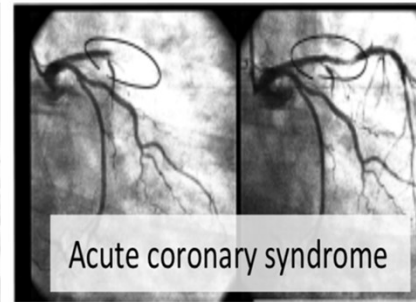
Đặt stent khẩn trong hội chứng vành cấp

Đặt máy tạo nhịp

Suy thận cấp

Thông thường nhu cầu phẫu thuật khẩn không liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng đông

NOACs - REVERSAL OF ACTION



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



Phẫu thuật khẩn



Chảy máu không kiểm soát



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.

Idarucizumab là tác nhân đối kháng chuyên biệt được chấp nhận và phổ biến trên nhiều nước dành cho Dabigatran



FXa, activated Factor X

1. Greinacher et al. Thromb Haemost 2015; 2. Pollack et al. N Engl J Med 2017; 3. Pollack et al. Thromb Haemost 2015; 4. Boehringer Ingelheim, data on file; 5. US FDA 2015 press release, 16 October 2015; 6. European Commission Community Register of Medicinal Products for Human Use 2015; 7. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02329327; 8. Portola Pharmaceuticals press release, 18 Dec 2015; 9. Portola Pharmaceuticals press release, 17 August 2016; 10. Portola Pharmaceuticals press release, 19 August 2016; 11. Ansell et al. N Engl J Med 2014; 12. Ansell et al. Thromb Res 2016

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

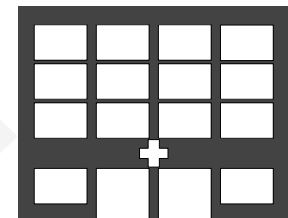
Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

Idarucizumab đang được sử dụng rộng rãi trên khắp thế giới



Cần biết bệnh viện gần nhất có Idarucizumab



Idarucizumab is not approved in all countries. Please check your local prescribing information for details. This information is presented for medical education purposes only

Vai trò hóa giải của idarucizumab được nêu rõ trong các khuyến cáo

Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations

Anticoagulation Education Task Force White Paper

Walter Ageno¹; Harry R. Büller²; Anna Falanga³; Werner Hacke⁴; Jeroen Hendriks^{5,6}; Trudie Lobban⁷; Jose Merino⁸; Ivan S. Milojevic⁹; Francisco Moya¹⁰; H. Bart van der Worp¹¹; Gary Randall¹²; Konstantinos Tsioufis¹³; Peter Verhamme¹⁴; A. John Camm^{15,16}

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting

A Scientific Statement From the American Heart Association



Europace
doi:10.1093/europace/euv309

EHRA PRACTICAL GUIDE

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴,
Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve²,
A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

Leading Opinion

Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion

HC Diener¹, R Bernstein^{2,3}, K Butcher⁴, B Campbell⁵, G Cloud⁶,
A Davalos⁷, S Davis⁸, JM Ferro⁹, M Grond¹⁰, D Krieger^{11,12},
G Ntaios¹³, A Slowik¹⁴ and E Touzé¹⁵

Bleeding while using a NOAC

- Inquire about last NOAC intake
- Blood sample to determine creatinine (clearance), hemoglobin etc.
- Rapid coagulation assessment, incl. plasma drug levels (if available)

Mild bleeding

- Delay or discontinue next dose
- Reconsider concomitant medication
- Reconsider choice of NOAC, dosing (see chapters 2, 5, and 15)

Non life-threatening major bleeding

- Supportive measures :
- Mechanical compression
 - Endoscopic haemostasis if gastro-intestinal bleed
 - Surgical haemostasis
 - Fluid replacement
 - RBC substitution if needed
 - Platelet substitution (if platelet count $\leq 60 \times 10^9/L$)
 - Consider adjuvant tranexamic acid
 - Maintain adequate diuresis

For dabigatran:

- Consider idarucizumab / hemodialysis (if idarucizumab is not available)

Life-threatening bleeding

- For dabigatran-treated patients: Idarucizumab 5g i.v.
- For FXa inhibitor-treated patients: Andexanet alpha (pending approval and availability)

Otherwise, consider:

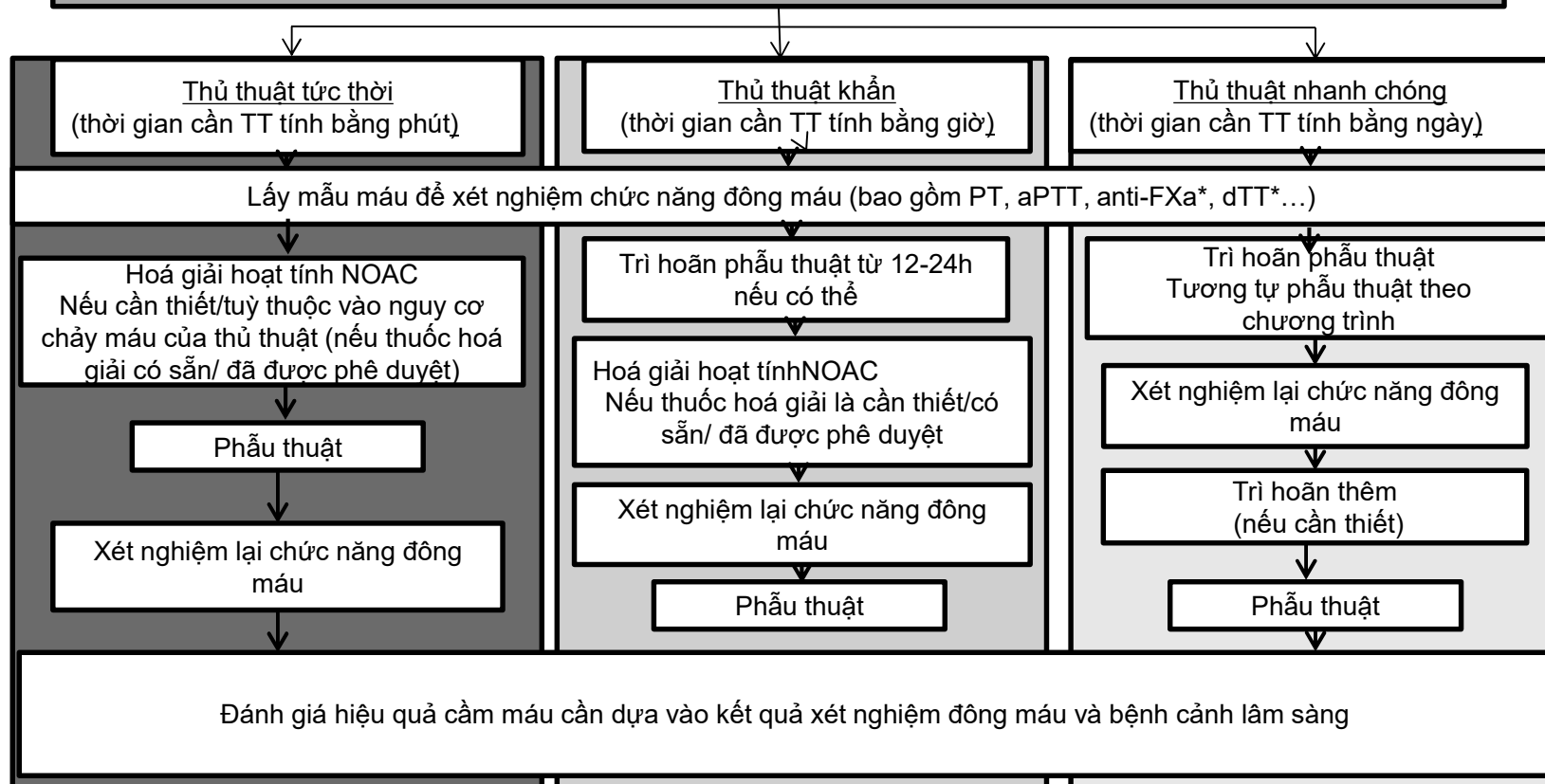
- PCC (e.g. Beriplex®, CoFact®) 50 U/kg; +25 U/kg if indicated
- aPCC (Feiba®) 50 U/kg; max 200 U/kg/day

From: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Eur Heart J. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136

Eur Heart J | Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2018. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com. This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model (https://academic.oup.com/journals/pages/about_us/legal/notices)

BỆNH NHÂN CẦN PHẪU THUẬT KHÔNG THEO CHƯƠNG TRÌNH



2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

Recommendations for Interruption and Bridging Anticoagulation Referenced studies that support new or modified recommendations are summarized in Online Data Supplement 3 .		
COR	LOE	Recommendations
I	C	1. Bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin is recommended for patients with AF and a mechanical heart valve undergoing procedures that require interruption of warfarin. Decisions on bridging therapy should balance the risks of stroke and bleeding.
I	B-R	2. For patients with AF without mechanical heart valves who require interruption of warfarin for procedures, decisions about bridging therapy (unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin) should balance the risks of stroke and bleeding and the duration of time a patient will not be anticoagulated (S4.3-1). MODIFIED: LOE was updated from C to B-R because of new evidence. (Section 4.1. in the 2014 AF Guideline)
I	B-NR	3. Idarucizumab is recommended for the reversal of dabigatran in the event of life-threatening bleeding or an urgent procedure (S4.3-2). NEW: New evidence has been published about idarucizumab to support LOE B-NR.
Ila	B-NR	4. Andexanet alfa can be useful for the reversal of rivaroxaban and apixaban in the event of life-threatening or uncontrolled bleeding (S4.3-3, S4.3-4). NEW: New evidence has been published about andexanet alfa to support LOE B-NR.

Anticoagulation 3.0: dabigatran & idarucizumab đại diện cho bước đột phá cuối cùng của lịch sử thuốc kháng đông

1

Dabigatran có ưu thế về mặt an toàn thông qua các nghiên cứu lâm sàng và được xác nhận qua các nghiên cứu trên thực tế, và là NOAC duy nhất có chất hoá giải

2

Idarucizumab cung cấp việc hoá giải hiệu quả kháng đông của dabigatran và không có chống chỉ định, không có những lưu ý về mặt an toàn được đề cập đến thời điểm này^{1,2}

3

Idarucizumab cung cấp thêm một giải pháp trong xử trí cấp cứu đối với bệnh nhân đang điều trị bằng dabigatran bằng cách hoá giải tác dụng của dabigatran tức thì.

Xin cảm ơn !