

DABIGATRAN (PRADAXA 110-150 mg)

Thuật ngữ "rung nhĩ không do bệnh van tim" (*nonvalvular atrial fibrillation*) dùng để chỉ các trường hợp rung nhĩ ở người không có bệnh van 2 lá hậu thấp, không từng được thay van 2 lá nhân tạo hoặc sửa van 2 lá ¹. Rung nhĩ không do bệnh van tim rất phổ biến ở các nước phát triển. Khoảng 5% những người trên 65 tuổi và 10% những người trên 80 tuổi bị rung nhĩ và ước tính đến năm 2050 sẽ có hơn 5 triệu người Mỹ bị rung nhĩ, hầu hết là rung nhĩ không do bệnh van tim ². Bệnh nền trong rung nhĩ không do bệnh van tim có thể là bệnh mạch vành, tăng huyết áp, bệnh cơ tim, hội chứng suy nút xoang, hội chứng kích thích sớm, thông liên nhĩ, cường giáp, u phổi hoặc rối loạn điện giải ³. Cũng có nhiều người rung nhĩ không do bệnh van tim không có một bệnh nền nào, những trường hợp này gọi là "rung nhĩ đơn độc" (*lone atrial fibrillation*).

Trước đây y giới chỉ quan tâm đến đột quỵ liên quan với rung nhĩ ở bệnh nhân hẹp van 2 lá hậu thấp, tuy nhiên hiện nay có nhiều chứng cứ cho thấy rung nhĩ không do bệnh van tim cũng làm tăng đáng kể nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống nói chung. So với người nhịp xoang bình thường, bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim có nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống cao hơn gấp 4-5 lần, bất kể rung nhĩ này là kịch phát hay thường trực ⁴. Nếu bệnh nhân lớn tuổi hay có bệnh tim thực thể thì nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống càng cao.

Trong số các phương pháp phân tầng nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống dành cho bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, thang điểm CHADS₂ (*CHADS₂ score*) thường được dùng nhất vì có giá trị đã được kiểm chứng. Trong 5 chữ cái C, H, A, D và S, chữ C là viết tắt của *Congestive heart failure* (bệnh nhân có suy tim hoặc phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$), H là viết tắt của *Hypertension* (tăng huyết áp), A là viết tắt của *Age* (tuổi cao > 75), D là viết tắt của *Diabetes* (đái tháo đường) và S là viết tắt của *Stroke* (tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua). Số 2 ở sau chữ S (S₂) nhằm nhấn mạnh là yếu tố nguy cơ này có tầm quan trọng gấp đôi các yếu tố còn lại. Cách tính điểm dựa vào thang điểm CHADS₂ như sau: mỗi thành phần C, H, A hoặc D đều được

tính 1 điểm, còn thành phần S₂ được tính 2 điểm. Phân tầng nguy cơ dựa vào thang điểm CHADS₂ được lấy làm cơ sở cho chỉ định điều trị chống đông dài hạn: Nếu bệnh nhân có điểm 0 thì không cần điều trị chống đông, còn nếu bệnh nhân có tổng số điểm ≥ 2 thì có chỉ định dùng thuốc chống đông dài hạn. Điểm bằng 1 là một "vùng xám": Trong trường hợp này các tác giả không thống nhất với nhau về hướng xử trí, một số đề nghị dùng thuốc chống đông uống, một số khác thì đề nghị dùng aspirin liều thấp.

Năm 2010 Hội Tim mạch Châu Âu đưa ra hướng dẫn mới về điều trị rung nhĩ, trong đó có đề cập đến thang điểm CHA₂DS₂-VASc⁵. So với thang điểm CHADS₂, thang điểm CHA₂DS₂-VASc có ưu điểm là phân tầng nguy cơ một cách chi tiết hơn. Trong thang điểm này có 2 yếu tố nguy cơ chính (*major risk factor*) là A₂ và S₂. A₂ (*Age* ≥ 75) là tuổi ≥ 75 và S₂ (*Stroke/TIA/Systemic embolism*) là tiền sử đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc thuyên tắc mạch hệ thống. Mỗi yếu tố nguy cơ chính được tính 2 điểm. Có 6 yếu tố nguy cơ quan trọng về mặt lâm sàng (*clinically relevant risk factor*) là: C (*Congestive heart failure / LV systolic dysfunction* - suy tim hoặc phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$), H (*Hypertension* - tăng huyết áp), D (*Diabetes* - đái tháo đường), V (*Vascular disease* - bệnh mạch máu, gồm tiền sử nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại vi hoặc sự hiện diện mảng xơ vữa phức tạp trong động mạch chủ), A (*Age* - tuổi 65-74) và Sc (*Sex category* - giới nữ). Mỗi yếu tố nguy cơ quan trọng về mặt lâm sàng được tính 1 điểm. Trên bảng 1 là cách tính điểm theo thang điểm CHA₂DS₂-VASc. Tổng điểm càng cao thì nguy cơ đột quỵ càng cao. Phân tầng nguy cơ theo thang điểm CHA₂DS₂-VASc được lấy làm cơ sở cho chỉ định điều trị chống đông.

DABIGATRAN: BƯỚC TIẾN QUAN TRỌNG TRONG ĐIỀU TRỊ CHỐNG ĐÔNG

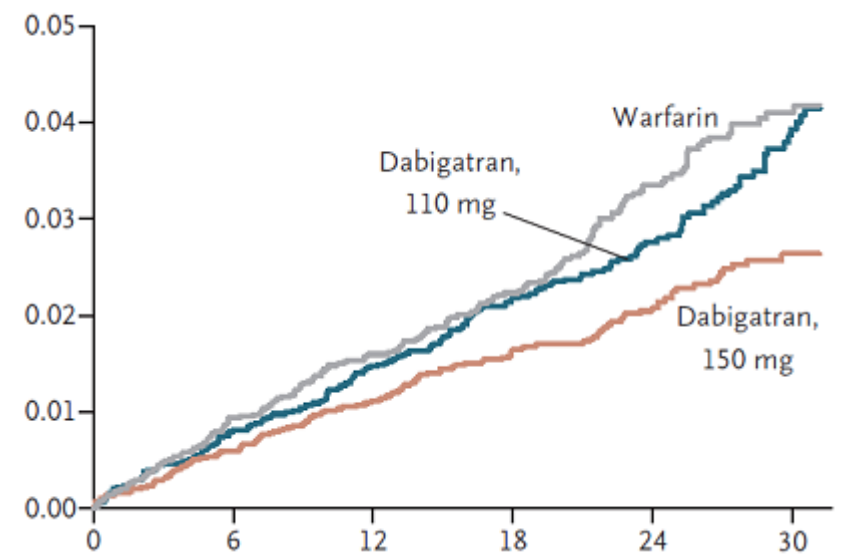
Dabigatran là thuốc **ức chế trực tiếp thrombin dùng đường uống đầu tiên** (và đến nay là duy nhất) được đưa vào dùng trong lâm sàng. Dabigatran có dạng bào chế là dabigatran etexilate. Sau khi hấp thu qua đường uống, dabigatran etexilate được chuyển thành dabigatran là dạng có hoạt tính dưới tác dụng của enzym esterase trong huyết thanh. Dabigatran được thải khoảng 80% ở thận và có bán thời gian loại thải là 12-17 giờ⁸. Dabigatran có những ưu điểm sau so với thuốc kháng vitamin K: bắt đầu tác dụng sớm (0,5-2 giờ) sau khi uống, không tương tác với thức ăn, không chuyển hóa bởi hệ

CYP450 ở gan (do đó nguy cơ tương tác thuốc được giảm thiểu) và quan trọng nhất là được dùng với liều cố định mà không cần phải theo dõi xét nghiệm đông máu ⁸.

Dabigatran đã được nghiên cứu trong 2 chỉ định. **Chỉ định thứ nhất là phòng ngừa tiên phát và thứ phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.** Vị trí của dabigatran trong phòng ngừa tiên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi nghiên cứu RE-MODEL thực hiện trên 2101 bệnh nhân được thay khớp gối toàn phần và nghiên cứu RE-NOVATE thực hiện trên 3494 bệnh nhân được thay khớp háng toàn phần ^{9,10}. Kết quả 2 nghiên cứu này cho thấy dabigatran uống có hiệu quả và tính an toàn tương đương với enoxaparin tiêm dưới da trong phòng ngừa tiên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau các phẫu thuật chỉnh hình lớn. Vị trí của dabigatran trong phòng ngừa thứ phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi nghiên cứu RE-COVER ¹¹. RE-COVER là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm. Đối tượng nghiên cứu là 2539 bệnh nhân thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông dạng tiêm (heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da) trong thời gian trung vị 9 ngày, sau đó được phân ngẫu nhiên cho dùng dabigatran 150 mg x 2/ngày hoặc warfarin (liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3). Tiêu chí đánh giá chính là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng hoặc chết liên quan với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau 6 tháng. Kết quả RE-COVER cho thấy tần suất các biến cố thuộc tiêu chí đánh giá chính của 2 nhóm không khác biệt và tần suất chảy máu nặng của 2 nhóm cũng không khác biệt. Tần suất chảy máu nói chung (cả nặng lẫn nhẹ) trong nhóm dabigatran thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm warfarin (16,1% so với 21,9%, $p < 0,001$) nhưng bù lại tần suất rối loạn dạ dày trong nhóm dabigatran cao hơn so với nhóm warfarin (3,1% so với 0,7%, $p < 0,001$) (Rối loạn dạ dày có liên quan với sự hiện diện của lõi acid tartaric trong thành phần viên thuốc, nhằm làm tăng sự hòa tan và hấp thu của dabigatran etexilate trong ống tiêu hóa).

Chỉ định thứ hai của dabigatran là phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ. Nghiên cứu giúp xác định vị trí của dabigatran trong chỉ định này là RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*) ¹². RE-LY là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên thực hiện trên 18.113 bệnh nhân rung nhĩ kèm ít nhất một tình trạng sau: tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua, phân suất tổng máu thất trái dưới 40%,

có triệu chứng suy tim từ độ II trở lên theo phân độ NYHA (*New York Heart Association*) trong vòng 6 tháng trước, và tuổi ít nhất là 75 hoặc tuổi 65-74 kèm đái tháo đường, tăng huyết áp hoặc bệnh mạch vành. Tiêu chuẩn loại trừ gồm: bệnh van tim nặng, đột quỵ trong vòng 14 ngày hoặc đột quỵ nặng trong vòng 6 tháng trước, độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, bệnh gan tiến triển và có thai. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình 71,5, nam giới chiếm tỉ lệ 64%, 20% đã từng bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua, gần 17% đã từng bị nhồi máu cơ tim, 79% có tăng huyết áp, 23% có đái tháo đường và 32% có suy tim. Tỉ lệ rung nhĩ kịch phát (*paroxysmal*)/dai dẳng (*persistent*)/thường trực (*permanent*) là 32%/33%/35%. Điểm CHADS₂ trung bình của bệnh nhân là $2,1 \pm 1,1$ (khoảng 1/3 có điểm 0-1, 1/3 có điểm 2 và 1/3 có điểm 3-6). Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào 1 trong 3 nhóm: nhóm dùng dabigatran 110 mg x 2/ngày, nhóm dùng dabigatran 150 mg x 2/ngày và nhóm dùng warfarin (với liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3). Thời gian theo dõi trung vị là 2 năm. Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả là đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống. Tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn là chảy máu nặng (chảy máu khiến hemoglobin giảm ít nhất 20 g/l, phải truyền ít nhất 2 đơn vị máu, hoặc chảy máu có triệu chứng vào một vùng hoặc cơ quan quan trọng). Kết quả RE-LY cho thấy tần suất đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống là 1,69%/năm ở nhóm warfarin, 1,53%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg (nguy cơ tương đối so với warfarin 0,91; Khoảng tin cậy 95% 0,74 đến 1,11) và 1,11%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg (nguy cơ tương đối so với warfarin 0,66; Khoảng tin cậy 95% 0,53 đến 0,82; $P < 0,001$). Trên hình 1 là các đường Kaplan-Meier biểu diễn tần suất dồn của biến cố đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống của 3 nhóm. Tần suất chảy máu nặng là 3,36%/năm ở nhóm warfarin, 2,71%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg ($p = 0,003$ so với warfarin) và 3,11%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg ($p = 0,31$ so với warfarin). Tần suất tử vong do mọi nguyên nhân là 4,13%/năm ở nhóm warfarin, 3,75%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg ($p = 0,13$ so với warfarin) và 3,64%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg ($p = 0,051$ so với warfarin). Nói tóm lại, nghiên cứu RE-LY chứng tỏ ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim: (1) Dabigatran 110 mg x 2/ngày có hiệu quả tương đương warfarin trong việc ngăn ngừa đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống và ít gây chảy máu nặng hơn; (2) Dabigatran 150 mg x 2/ngày có hiệu quả cao hơn warfarin trong việc ngăn ngừa đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống nhưng gây chảy máu nặng tương đương warfarin.



Dựa vào kết quả RE-LY, ngày 19/10/2010 Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (*Food and Drug Administration - FDA*) đã chấp thuận cho dùng dabigatran với liều 150 mg x 2/ngày (75 mg x 2/ngày nếu độ lọc cầu thận trong khoảng 15-30 ml/phút) để ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở người rung nhĩ không do bệnh van tim¹³. Đầu tháng 8/2011, Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (*European Medicines Agency*) cũng đã chấp thuận cho dùng dabigatran (cả 2 liều 110 mg x 2/ngày và 150 mg x 2/ngày, liều 110 mg x 2/ngày ưu tiên cho người trên 80 tuổi hoặc có nguy cơ chảy máu cao) trong chỉ định trên¹⁴. Trong năm 2011, các chuyên gia thuộc Trường Môn Tim mạch Hoa Kỳ, Hiệp hội Tim Hoa Kỳ và Hội Nhịp tim Hoa Kỳ đã thống nhất bổ sung một khuyến cáo về việc dùng dabigatran trong hướng dẫn điều trị rung nhĩ như sau: "Dabigatran hữu ích như một biện pháp thay thế cho warfarin nhằm phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân có rung nhĩ kịch phát hoặc thường trực kèm các yếu tố nguy cơ của đột quỵ/thuyên tắc hệ thống và không có van tim nhân tạo hoặc bệnh van tim đáng kể về mặt huyết động, suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút) hoặc bệnh gan tiến triển (gây rối loạn chức năng đông máu)" (khuyến cáo loại I, mức chứng cứ B)¹⁵. Mặc dù trong nghiên cứu RE-LY không có bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút tham gia, cả FDA lẫn Trường Môn Tim mạch/Hiệp hội Tim Hoa Kỳ đều cho phép dùng dabigatran với liều 75 mg x 2/ngày cho bệnh

nhân có độ thanh thải creatinin trong khoảng 15-30 ml/phút (chỉ chống chỉ định khi độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút) ^{13,15}.

Dabigatran etexilate có biệt dược là Pradaxa, hiện đã có mặt tại Việt Nam.

CHỈ ĐỊNH DÙNG DABIGATRAN TRONG RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM

Dabigatran rõ ràng là một bước tiến quan trọng trong điều trị chống đông nói chung và trong phòng ngừa đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim nói riêng. Vậy những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim nào cần được điều trị bằng dabigatran?

Có thể tóm tắt chỉ định cụ thể như sau:

- Thứ nhất, đó là những bệnh nhân có nguy cơ cao bị đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống (chỉ định chắc chắn nếu điểm **CHA₂DS₂-VASc ≥ 2** ; có thể xem xét dùng nếu điểm CHA₂DS₂-VASc = 1).
- Thứ hai, bệnh nhân **không có chống chỉ định với dabigatran** (bao gồm: độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút theo hướng dẫn của nhà sản xuất hay < 15 ml/phút theo FDA và Trường Môn Tim mạch/Hiệp hội Tim Hoa Kỳ, bệnh gan tiến triển gây rối loạn đông máu, đang điều trị bằng ketoconazole, itraconazole, cyclosporine hoặc tacrolimus là những thuốc tương tác làm tăng nồng độ dabigatran huyết tương).
- Trong trường hợp khởi trị (bệnh nhân chưa từng uống thuốc chống đông), dabigatran là thuốc chống đông được lựa chọn nếu **bệnh nhân không muốn hoặc không thể theo dõi thường xuyên INR**.
- Trong trường hợp bệnh nhân đang uống thuốc kháng vitamin K, nên chuyển sang dùng dabigatran nếu INR của bệnh nhân dao động nhiều.

DÙNG DABIGATRAN TRONG MỘT SỐ TÌNH HUỐNG ĐẶC BIỆT

1) Chọn liều dabigatran:

Trong nghiên cứu RE-LY có 2 liều dabigatran được dùng là 110 mg x 2/ngày và 150 mg x 2/ngày. Tại Hoa Kỳ FDA chỉ chấp thuận liều 150 mg x 2/ngày cho bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, còn tại Châu Âu cả 2 liều đều được công nhận. Theo Huisman và cộng sự, nên ưu tiên dùng liều 110 mg x 2/ngày cho các đối tượng có nguy cơ chảy máu cao ¹⁶. Đó là những người tuổi ≥ 75 , có độ thanh thải

creatinin 30-50 ml/phút, cân nặng < 50 kg, có dùng đồng thời aspirin, clopidogrel hoặc thuốc kháng viêm không steroid hoặc có các tình trạng làm tăng nguy cơ chảy máu khi dùng thuốc chống đông (rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải, giảm tiểu cầu hoặc khiếm khuyết chức năng tiểu cầu, loét dạ dày tiến triển, xuất huyết tiêu hóa mới, mới làm sinh thiết hoặc mới phẫu thuật lớn, chảy máu trong hộp sọ mới, phẫu thuật não hoặc cột sống, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng).

2) Chuyển đổi giữa dabigatran và các thuốc chống đông khác

Huisman và cộng sự đã đưa ra hướng dẫn về việc chuyển đổi giữa dabigatran và các loại thuốc chống đông khác ¹⁶. Hướng dẫn này được tóm tắt trên bảng 3.

Bảng 3: Chuyển đổi giữa dabigatran và các loại thuốc chống đông

Chuyển đổi	Thời hạn bắt đầu thuốc
Từ thuốc kháng vitamin K sang dabigatran	Ngưng kháng vitamin K và bắt đầu dabigatran khi INR < 2
Từ dabigatran sang thuốc kháng vitamin K ^a	Thời hạn bắt đầu kháng vitamin K tùy thuộc chức năng thận: - Thanh thải creatinin ≥ 50 ml/phút: bắt đầu kháng vitamin K 3 ngày trước khi ngưng dabigatran - Thanh thải creatinin ≥ 30 đến < 50 ml/phút: bắt đầu kháng vitamin K 2 ngày trước khi ngưng dabigatran - Thanh thải creatinin 15-30 ml/phút: bắt đầu kháng vitamin K 1 ngày trước khi ngưng dabigatran ^b
Từ dabigatran sang thuốc tiêm	Bắt đầu thuốc chống đông tiêm 12 giờ sau liều dabigatran cuối
Từ thuốc tiêm sang dabigatran	Bắt đầu dabigatran trong vòng 2 giờ trước cỡ tiêm kế tiếp (dạng tiêm dưới da) hoặc vào thời điểm ngưng thuốc truyền tĩnh mạch liên tục

Ghi chú: ^aDabigatran có thể góp phần là tăng INR, do đó INR phản ánh hiệu quả của thuốc kháng vitamin K đúng hơn nếu dabigatran đã được ngưng ít nhất 2 ngày; ^bÁp dụng cho những bệnh nhân được

điều trị tại Hoa Kỳ và những bệnh nhân có thanh thải creatinin giảm xuống dưới 30 ml/phút trong quá trình điều trị.

3) Xét nghiệm đông máu:

Các xét nghiệm đông máu không cần làm thường qui khi dùng dabigatran nhưng có thể cần thiết trong một số trường hợp như nghi ngờ quá liều, chảy máu, trong giai đoạn chu phẫu hay ở người có chức năng thận suy tiến triển. Xét nghiệm đông máu lấy trong vòng 2 giờ sau khi uống dabigatran (thời điểm đỉnh) sẽ cho trị số cao hơn nhiều so với lấy 10-12 giờ sau khi uống (thời điểm đáy). 2 xét nghiệm aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*) và TT (*Thrombin Time*) hữu ích để theo dõi chống đông bằng dabigatran. aPTT > 80 giây vào thời điểm đáy có liên quan với nguy cơ chảy máu cao¹⁷. Các xét nghiệm Hemoclot Thrombin Inhibitor và Ecarin Clotting Time (ECT) đặc hiệu hơn trong theo dõi chống đông bằng dabigatran nhưng khó làm thường qui trong thực hành hàng ngày.

4) Dabigatran và phẫu thuật:

Theo Huisman và van Ryn, thời hạn ngưng dabigatran trước phẫu thuật chương trình tùy thuộc vào chức năng thận (độ thanh thải creatinin) của bệnh nhân^{16,17}. Thời hạn ngưng dabigatran trước các phẫu thuật chương trình được tóm tắt trên bảng 4. Trong trường hợp phẫu thuật bán khẩn (trong vòng 2-12 giờ sau liều dabigatran cuối), cần cân nhắc giữa nguy cơ chảy máu với nhu cầu phẫu thuật. Lý tưởng là dời cuộc mổ lại cho đến khi aPTT hoặc TT trở về mức bình thường hoặc cho đến ít nhất 12 giờ sau liều dabigatran cuối. Trong trường hợp cần phẫu thuật khẩn trong vòng vài giờ sau liều dabigatran cuối, bác sĩ điều trị phải chuẩn bị tinh thần cho biến chứng chảy máu. Có thể xem xét làm thận nhân tạo để loại dabigatran cho những bệnh nhân này.

Việc bắt đầu lại dabigatran sau mổ tùy thuộc vào tính chất cuộc mổ, sự cấp thiết phải bắt đầu lại liệu pháp chống đông sau mổ và tình trạng đông máu-cầm máu của bệnh nhân. Nếu không có chảy máu ngoại khoa và tình trạng đông máu-cầm máu sau mổ bình thường, có thể cho uống một viên dabigatran (110 mg hoặc 150 mg) 1-4 giờ sau cuộc mổ và dùng lại liều thường ngày kể từ ngày hôm sau.

Bảng 4: Thời hạn ngưng dabigatran trước các phẫu thuật chương trình

Thanh thải creatinin (ml/phút)	Bán thời gian loại thải ước tính (giờ)	Thời điểm ngưng dabigatran trước phẫu thuật	
		Nguy cơ chảy máu chuẩn	Nguy cơ chảy máu cao
≥ 80	13 (11-22)	24 giờ trước	2 ngày trước
≥ 50 đến < 80	15 (12-34)	1-2 ngày trước	2-3 ngày trước
≥ 30 đến < 50	18 (13-23)	2-3 ngày trước (> 48 giờ)	4 ngày trước

Ghi chú: Nguy cơ chảy máu cao là những trường hợp cần có tình trạng đông máu-cầm máu hoàn chỉnh khi mổ, gồm phẫu thuật tim, phẫu thuật thần kinh, phẫu thuật bụng và phẫu thuật trên các cơ quan lớn. Gây tê tủy sống cũng đòi hỏi tình trạng đông máu-cầm máu hoàn chỉnh.

5) Xử trí chảy máu:



Hiện nay mới có antidote của dabigatran (**Idarucizumab-biệt dược: Praxbind**) được chấp nhận dùng trong lâm sàng; là kháng thể đơn dòng từ người (humanized monoclonal antibody fragment) có tác dụng trung hòa hiệu quả kháng đông của dabigatran. Thuốc được FDA chấp thuận vào 10/2015 cho 2 chỉ định: (1) phẫu thuật cấp cứu, (2) chảy máu đe dọa tính mạng hoặc không kiểm soát.

Liều dùng: 5g truyền tĩnh mạch (TM) chia 2 lần, cách nhau ít nhất 15 phút (một lần 2,5g/50ml nước muối sinh lý truyền TM nhanh). Thuốc sẽ trung hòa tới gần 99% nồng độ dabigatran. Thuốc chủ yếu thải qua thận, không tương tác với các thuốc khác, và thời gian bán hủy ngắn^(21, 22).

<https://www.praxbind.com/>

<http://reference.medscape.com/drug/praxbind-idarucizumab-1000042>

<https://www.drugs.com/history/praxbind.html>