



Ca lâm sàng

Bệnh nhân nữ 71 tuổi nhập viện vì hôn mê
Khoảng 2 giờ sáng cùng ngày nhập viện bệnh nhân tự vào nhà vệ sinh đi tiểu đến khoảng 3 giờ người nhà thấy bệnh nhân nằm ngửa trong nhà vệ sinh lay gọi không trả lời bệnh nhân ngay lập tức được đưa đến nhập bệnh viện



Khám bệnh

Lúc nhập viện M: 84l/p, HA: 120/70mmHg, T: 37°C NT: 20 l/p
Bệnh hôn mê Glasgow 7 điểm (E1,M5,V1).

Đồng tử 2 bên tròn đều, kt #4 mm, PXAS yếu

- Liệt 1/2 người trái > phải (nửa người (P) 4/5, chân (T): 2/5, tay(T):1/5
- PXGC (2+)/tứ chi
- Babinski (+) 2 bên



Tiền sử

1. Tăng huyết áp 10 năm (lúc cao nhất 180mmHg)
uống thuốc đều hàng ngày (sáng 1 viên amlodipine
5mg) đo huyết áp hàng ngày ổn



Cận lâm sàng

1/ CTM:

- HC 4.85 T/L (*Hb 135,1 g/l; Hct 43,8%*)
- BC 10.23 g/l (*N: 86,8%; Lym: 6,1% Mono: 5,3% ; Eos: 1,44%*)
- PLT: 335 g/l

2/ Sinh hóa: ĐH: 140mg%, ALT: 13U/L, AST: 34U/L,
Ure: 3,82mmol/L, creatinin: 73.5 mmol/l, Ion đồ: Na: 140, K:
3.77, Cl: 102, Ca: 1.19 mmol/L

3/ ECG: rung nhĩ đáp ứng thất 80l/p

4/ siêu âm tim: hẹp 2 lá, hẹp hở chủ nhẹ, tăng áp ĐMP

5/ siêu âm mạch máu: Xơ vữa hành cảnh 2 bên



MRI

Nhồi máu não cấp tính đa ổ trên và dưới lều thuộc vùng cung cấp tuần hoàn sau:

- nhồi máu diện rộng tiểu não trái, cầu, cuống não, đồi thị 2 bên($p>t$)
- nhồi máu cũ nhỏ đỉnh trái và bao ngoài thùy đảo trái
- MRA tắc ĐM cảnh trong phải và ĐM não sau 2 bên



Chẩn đoán xác định

Hôn mê do nhồi máu não tuần hoàn sau / rung nhĩ



Câu hỏi

1. Đánh giá đột quỵ và nguy cơ chảy máu BN rung nhĩ ?
2. Điều trị phù hợp kháng đông BN đột quỵ do rung nhĩ



Điều trị và phòng ngừa đột quỵ do rung nhĩ

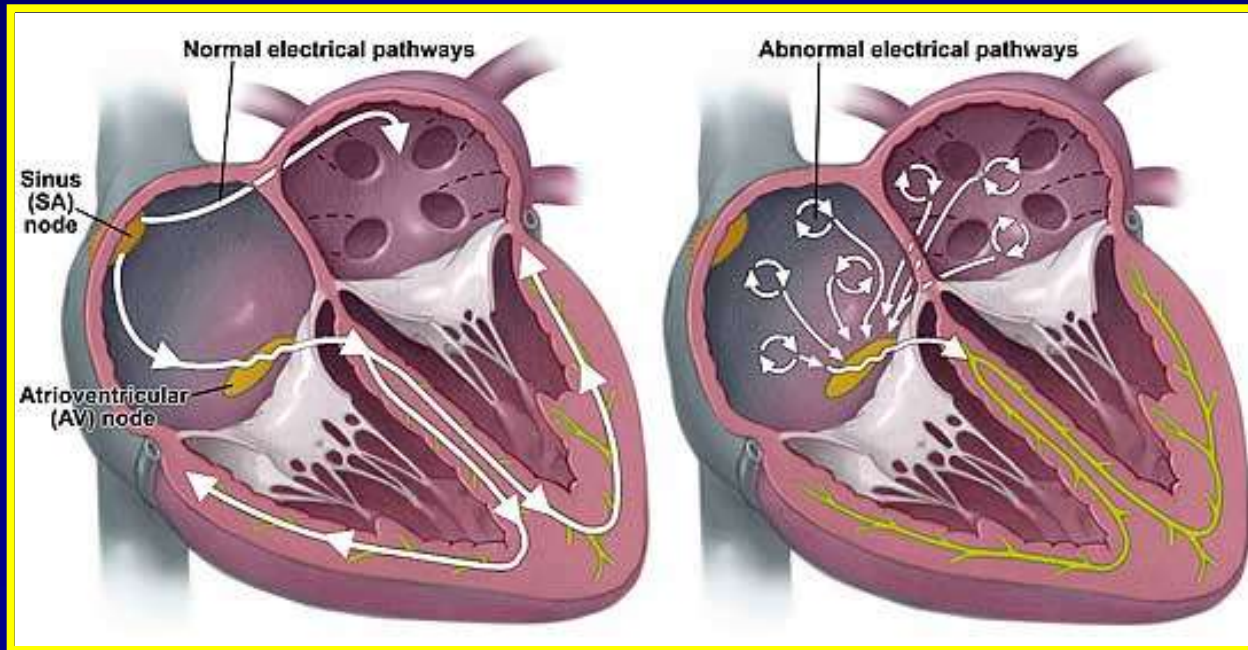
PGS.TS Cao Phi Phong



1. Rung nhĩ là yếu tố nguy cơ độc lập đột quy, cao hơn gấp 5-6 lần
2. Tỷ lệ hiện mắc (Prevalence) gấp đôi trong 50 năm tới
3. Ích lợi phòng ngừa huyết khối được chứng minh trong nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên

ECG

Nhịp
xoang
bình
thường
(sinus
rhythm)



Atrial
fibrillation





Phân loại rung nhĩ

**Cơn
(Paroxysmal)**

Self-Terminating



**Kéo dài
(Persistent)**

Lasts > 7 Days



**Thường
trực
(Permanent)**

**Cardioversion
Failed or Not
Attempted**



Normal Sinus Rhythm



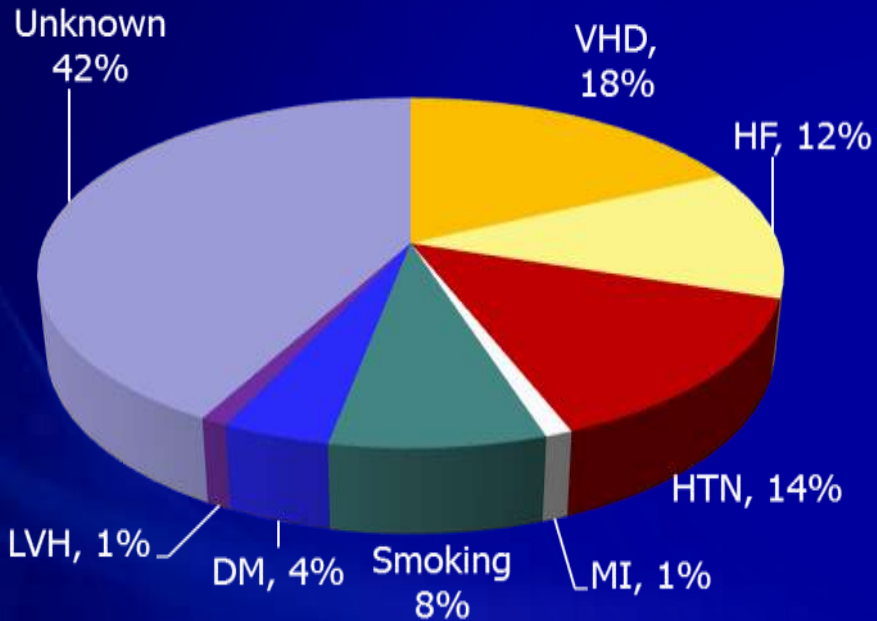
Atrial Fibrillation

**Cơn AF có thể gây đột quỵ như
AF kéo dài hay thường trực**

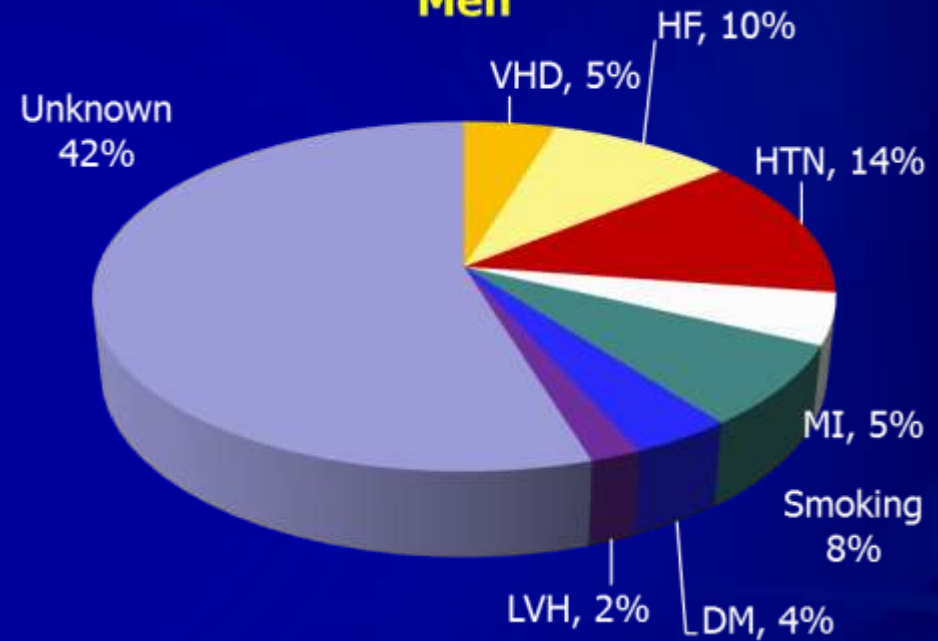


Nguy cơ rung nhĩ

Women

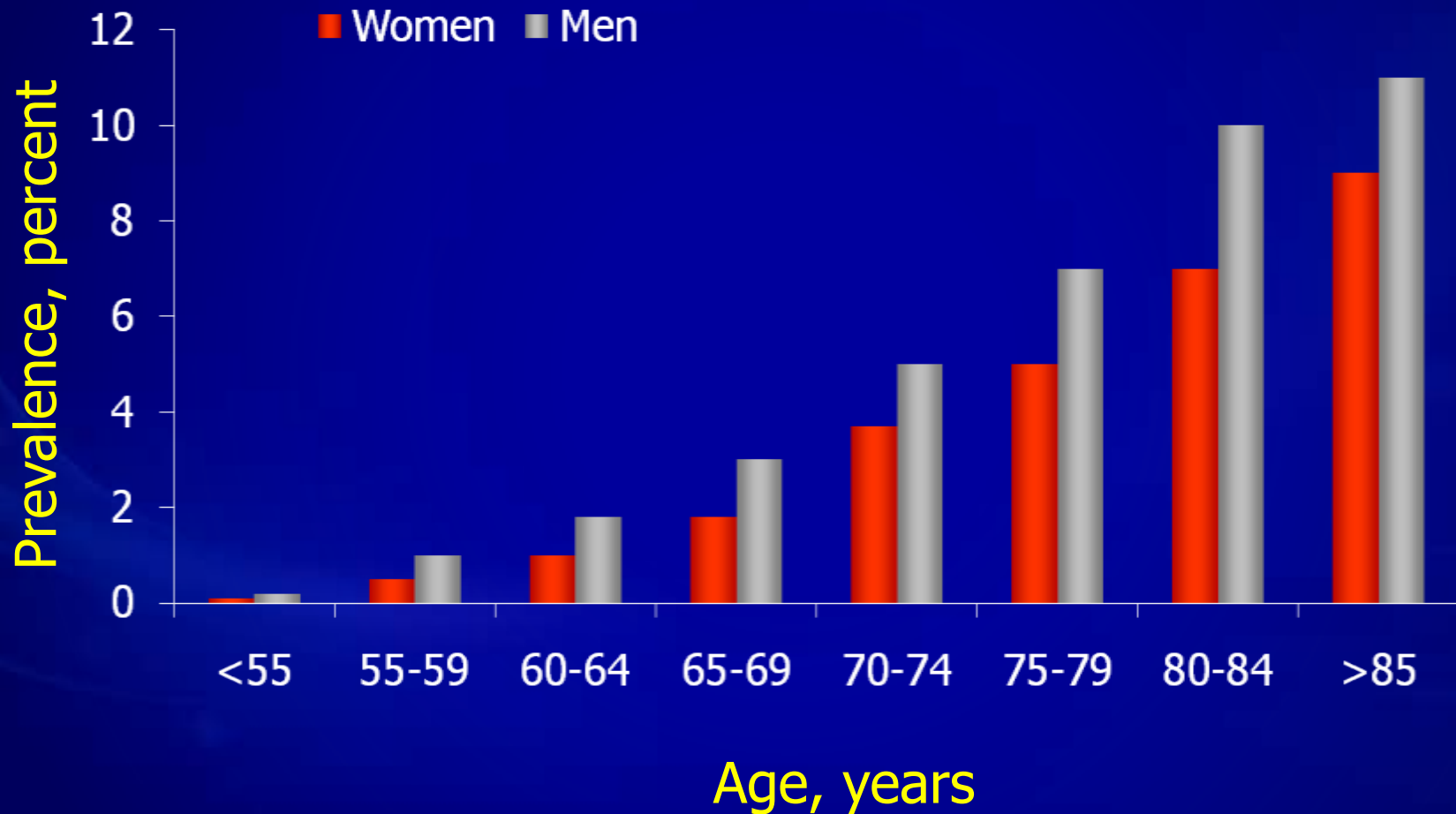


Men





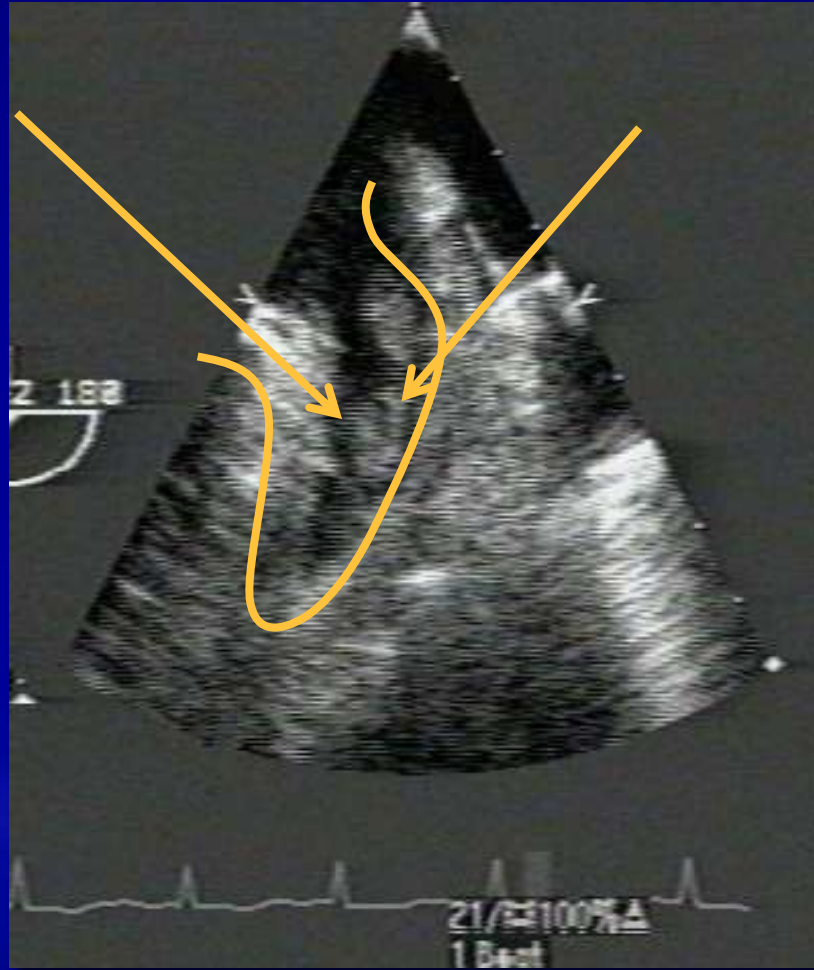
Liên hệ giữa rung nhĩ và tuổi





Rung nhĩ gây đột quỵ

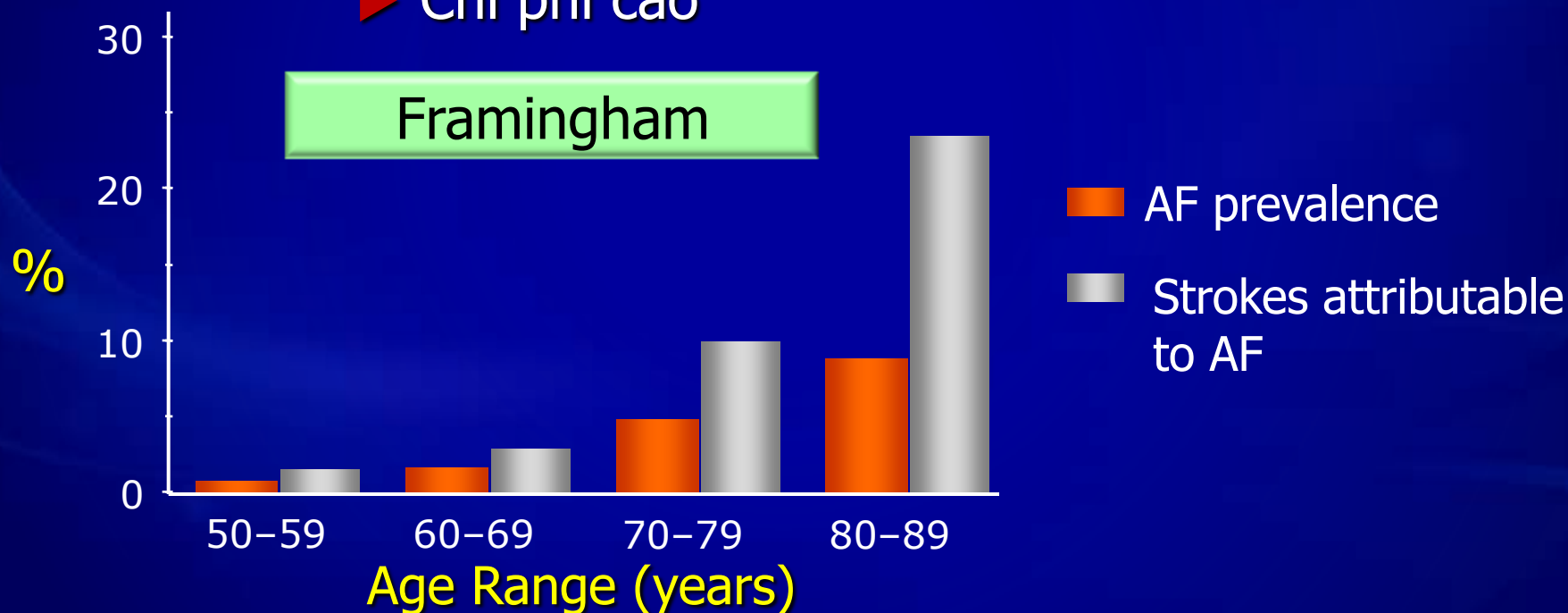
Left Atrial Appendage(LAA) Thrombus



Đột quỵ và rung nhĩ

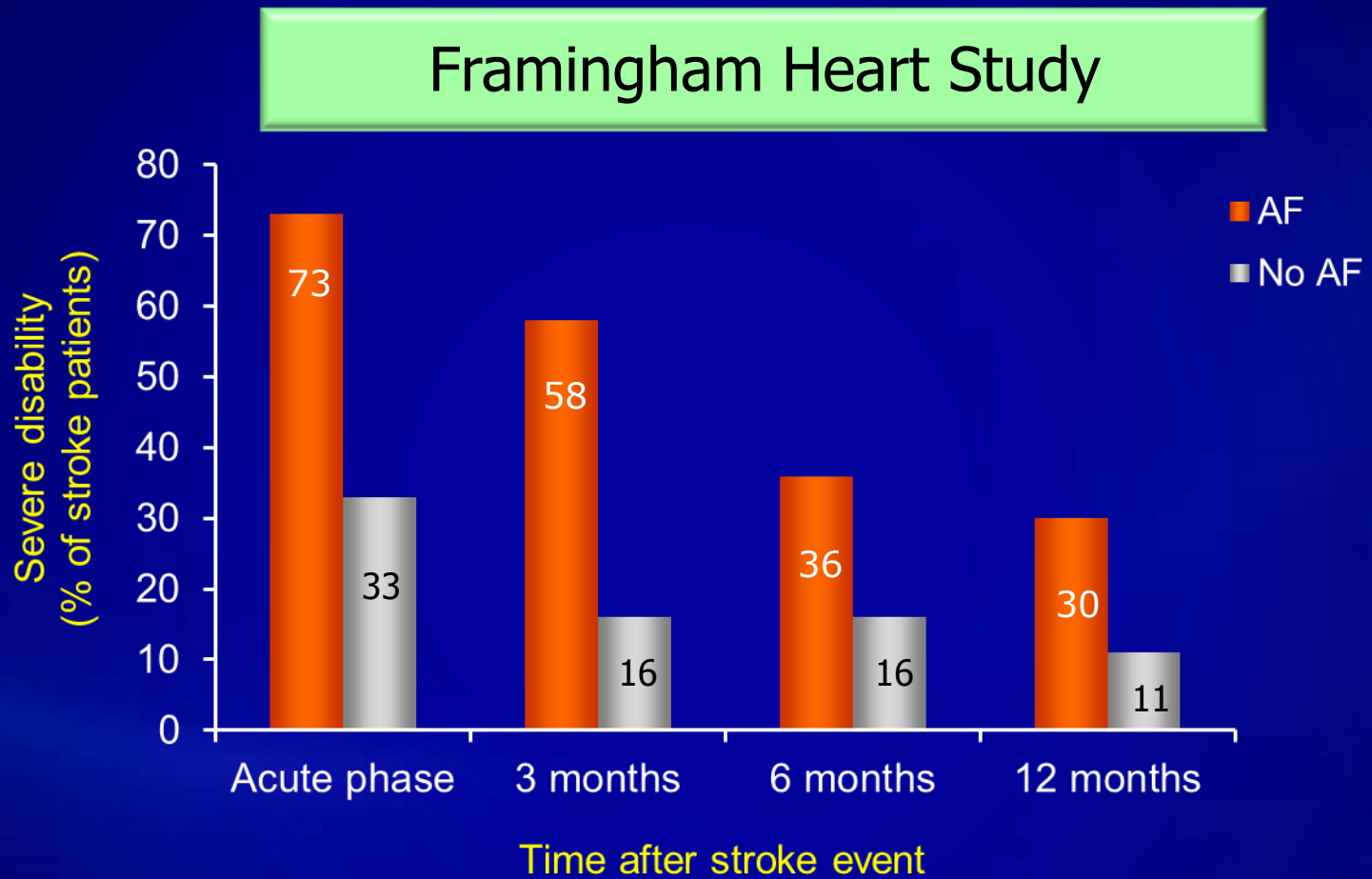


- ▶ Tăng gấp 5 lần nguy cơ đột quỵ
- ▶ Xác định nguy cơ: CHADS₂/ CHA₂DS₂-VASc
- ▶ Dự hậu xấu
- ▶ Chi phí cao





Đột quỵ thiếu máu do rung nhĩ nặng hơn





Điều trị kháng động giai đoạn đột quy cấp ?

Kết luận và khuyến cáo AHA 2007 (7 năm trước)

Class III

1. Kháng đông khẩn cấp mục tiêu ngăn ngừa đột quy tái phát sớm, làm triệu chứng thần kinh giảm xấu hơn hay cải thiện dự hậu sau đột quy cấp, không khuyến cáo điều trị BN đột quy cấp.(L.A)
2. Khuyến cáo có thể thay đổi nếu thêm vào dữ liệu chứng minh ích lợi điều trị kháng đông sớm BN nhồi máu do huyết khối ĐM lớn hay embolism từ tim(L.A).

Class III

3. Kháng đông không dùng khẩn cấp cho đột quy trung bình đến nặng vì nguy cơ biến chứng xuất huyết(L.A).
4. Dùng kháng đông điều trị trong 24 giờ điều trị rt-PA không được khuyến cáo. (L.B)

Khuyến cáo AHA-2013

Điểm cơ bản: các nghiên cứu không cung cấp dùng kháng đông trong đột quỵ cấp.

Không thay đổi: dùng kháng đông khẩn cấp không khuyến cáo trong đột quỵ cấp và cũng không trong điều kiện không phải mạch máu não ở BN đột quỵ cấp từ trung bình đến nặng do tăng nguy cơ xuất huyết não
Kháng đông không khuyến cáo trong 24 giờ dùng rt-PA

Mới: ích lợi của argatroban và các ức chế thrombin khác trong đột quỵ thiếu máu cấp chưa được thiết lập trong thời điểm guideline xuất bản, cũng không ích lợi dùng kháng đông cho BN hẹp nặng động mạch cảnh cùng bên thiếu máu não .

Khuyến cáo AHA điều trị kháng đông

1. Hiện nay ích lợi của argatroban hay các ức chế thrombin khác trong điều trị bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cấp chưa xác định (*Class IIb; Level of Evidence B*). Khuyến cáo dùng trong nghiên cứu lâm sàng. (*New recommendation*)

2. Ích lợi dùng kháng đông khẩn cấp trong bệnh nhân đột quỵ thiếu máu có hẹp động mạch cảnh trong nặng cùng bên thiếu máu não chưa xác định (*Class IIb; Level of Evidence B*). (*New recommendation*)

3. Kháng đông khẩn cấp mục tiêu ngăn ngừa đột quy tái phát sớm, làm triệu chứng thần kinh giảm xấu hơn hay cải thiện dự hậu sau đột quy cấp, không khuyến cáo điều trị BN đột quy cấp.(C.III; L.A)

4. Điều trị kháng đông khẩn các nguyên nhân không phải TBMMN cho bệnh nhân đột quỵ trung bình đến nặng không khuyến cáo do biến chứng XHN (ClassIII, Level A), không thay đổi so khuyến cáo trước.

5. Dùng kháng đông điều trị trong 24 giờ điều trị rt-PA không được khuyến cáo. (C.III; L.B)



AHA khuyến cáo phòng ngừa đột quỵ

PHÒNG NGỪA NGUYÊN PHÁT

Rung nhĩ

1. Tầm soát rung nhĩ (theo dõi mạch và ECG) bệnh nhân trên 65 tuổi (C.IIa, L.B).
2. Điều chỉnh Warfarin (đích INR 2.0-3.0) cho tất cả bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh van tim có nguy cơ đột quỵ cao và nhiều trường hợp trung bình có thể điều trị an toàn(C.I, L.A).

Rung nhĩ

3. Điều trị chống tiểu cầu Aspirin cho bệnh nhân rung nhĩ nguy cơ thấp và một số trung bình. (C.I, L.A).
(ưu tiên bệnh nhân, ước lượng nguy cơ xuất huyết nếu dùng kháng đông, và chất lượng theo dõi kháng đông)

Rung nhĩ

4. Bệnh nhân rung nhĩ nguy cơ cao không dùng được kháng đông, dùng kết hợp Clopidogrel và Aspirin chống đột quỵ tốt hơn Aspirin đơn thuần nhưng gia tăng nguy cơ xuất huyết nặng và có thể hợp ý (C.IIb, L.B).
5. Điều trị tấn công huyết áp kết hợp phòng ngừa huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ lớn tuổi thì có lợi (C.IIa, L.B)



Điều trị phòng ngừa thứ phát

Khuyến cáo- Rung nhĩ	Class/Level of Evidence
☞ Rung nhĩ từng đợt hay thường trực, khuyến cáo dùng kháng đông đối vận vitamin K (target INR 2.5; range, 2.0 to 3.0).	Class I; LOE A
☞ Bệnh nhân không dùng được kháng đông uống, khuyến cáo dùng aspirin ☞ Phối hợp clopidogrel với aspirin nguy cơ xuất huyết cao, không được khuyến cáo cho bệnh nhân xuất huyết chống chỉ định warfarin	Class I; LOE A Class III; LOE B Khuyến cáo mới

Khuyến cáo - Rung nhĩ

Class/Level
of Evidence

☞ Bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ cao (đột quỵ hay TIA trong 3 tháng, CHADS₂ điểm 5 hay 6, valve tim cơ học hay bệnh valve tim hậu thấp)

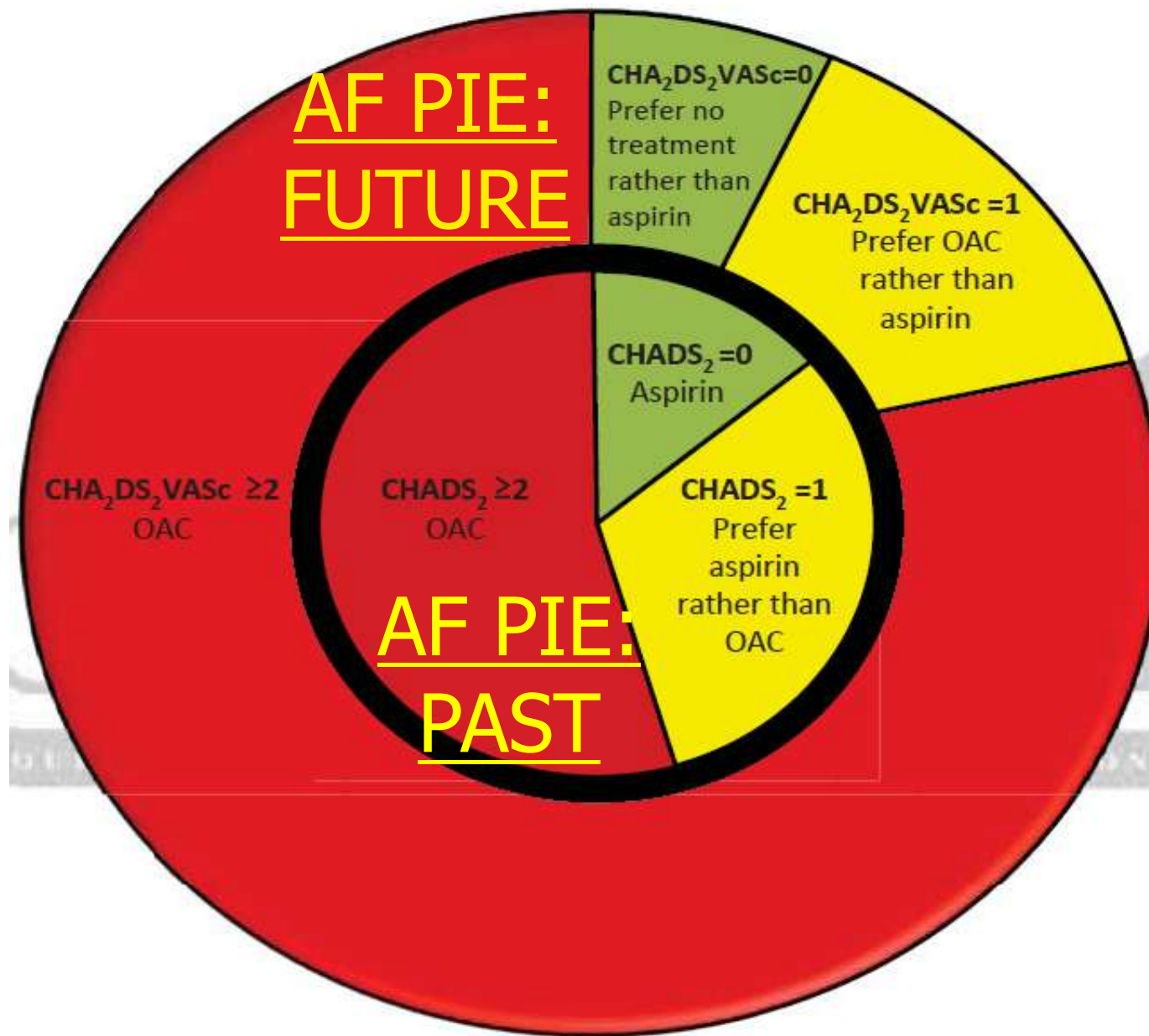
☞ Tạm thời ngưng kháng đông uống, điều trị bắc cầu (bridging therapy) với heparin trong lượng phân tử thấp (LMWH) tiêm dưới da

**Class IIa;
LOE C
Khuyến cáo
mới**



Warfarin (Class I; Level of Evidence A), dabigatran (Class I; Level of Evidence B), apixaban (Class I; Level of Evidence B), và rivaroxaban (Class IIa; Level of Evidence B) được chỉ định trong phòng ngừa thứ phát bệnh nhân rung nhĩ không do van tim

(sự lựa chọn antithrombotic tùy thuộc từng cá nhân dựa trên cơ sở: risk factors, cost, tolerability, sự thích hợp của bệnh nhân, khả năng tương tác thuốc và đặc điểm khác của lâm sàng bao gồm INR nếu BN dùng warfarin)





Cập nhật guideline ESC* 2012

Các phát tiến bộ mới quan trọng

- ▶ Đánh giá nguy cơ đột quỵ với $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ và không còn dùng CHADS_2
- ▶ ESC Guidelines khuyến cáo kháng đông phòng ngừa đột quỵ với $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ lớn hơn hay bằng 1
- ▶ Ưu tiên kháng đông mới, non-monitored anticoagulants: apixaban, rivaroxaban, và dabigatran



Thuốc kháng đông mới

(Novel Oral Anticoagulants)

Dabigatran

- Oral direct thrombin inhibitor
- Twice daily dosing
- Renal clearance

Rivaroxaban

- Direct factor Xa inhibitor
- Once daily (maintenance), twice daily (loading)
- Renal clearance

Apixaban

- Direct factor Xa inhibitor
- Twice daily dosing
- Hepatic clearance

Edoxaban

- Direct factor Xa inhibitor
- Once daily dosing
- Hepatic clearance



*Hiện nay chỉ DTI
(dabigatran etexilate)
có nghiên cứu pha III
đánh giá lâm sàng
phòng ngừa đột quỵ
trong rung nhĩ*

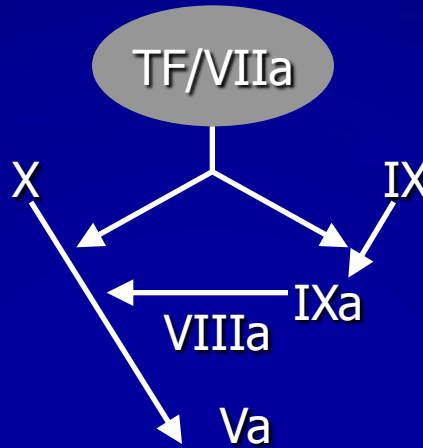


Cơ chế tác động kháng đông mới

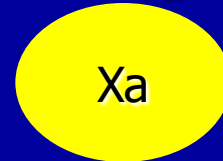
Các bước đông máu

thuốc

Khởi đầu



Nhân giống



Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban
Betrixaban

Hình thành Fibrin



Dabigatran

Fibrinogen → Fibrin



NOAC phòng ngừa đột quỵ

Approved NOACs for Stroke Prophylaxis in Patients with AF

NOAC	Recommended Dose
Rivaroxaban ^a	20 mg once daily (CrCl >50 mL/min) 15 mg once daily (CrCl 15-50 mL/min)
Dabigatran ^b	150 mg twice daily (CrCl >30 mL/min) 75 mg twice daily (CrCl 15-30 mL/min)
Apixaban ^c	5 mg twice daily 2.5 mg twice daily (with 2 of the following characteristics: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL)



So sánh kháng đông mới với Warfarin

	Warfarin	New Agents
Khởi phát	Slow	Rapid
Liều	Variable	Fixed
Ảnh hưởng thức ăn	Yes	No
Tương tác thuốc	Many	Few
Theo dõi	Yes	No
Half-life	Long	Short
Antidote	Yes	No



Các vấn đề của Warfarin

- 1) Trì hoãn trong khởi đầu/bù trừ
- 2) Không tiên lượng liều đáp ứng
- 3) Chỉ số điều trị hẹp
- 4) Tương tác thuốc-thuốc, thức ăn-thuốc
- 5) Vấn đề theo dõi
- 6) Tỷ lệ chảy máu cao
- 7) Đảo ngược chậm



Hội chứng “ suy phòng ngừa ” (A “*Failure to Prophylax*” Syndrome)

- ▶ Trên một thập kỷ qua, 40% BN rung nhĩ không được phòng ngừa đột quỵ do không kê đơn kháng đông.



SPAF 2012: kết luận

1. Tỷ lệ rung nhĩ đang gia tăng kéo theo tỷ đột quy cũng gia tăng
2. Anticoagulants có thể giảm nguy cơ đột quy nhưng rất ít sử dụng.
3. NOACs ít nguy cơ chảy máu hơn warfarin và trên hay ít nhất không thấp hơn trong phòng ngừa đột quy
4. Chúng ta phải khắc phục hội chứng suy phòng ngừa rung nhĩ (*the failure-to-prophylax syndrome*)

SPAF=Stroke Prevention in Atrial Fibrillation



Các thang điểm tính nguy cơ đột
quỵ ở BN rung nhĩ



The CHADS₂ Score

(Thang điểm nguy cơ đột quỵ trong rung nhĩ)

	Score (points)	Prevalence (%)*
Congestive Heart failure	1	32
Hypertension	1	65
Age > 75 years	1	28
Diabetes mellitus	1	18
Stroke or TIA	2	10
Moderate-High risk	<u>≥2</u>	50-60
Low risk	0-1	40-50

VanWalraven C, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163:936.

* Nieuwlaat R, et al. (EuroHeart survey) *Eur Heart J* 2006 (E-published).



The CHA₂DS₂-VASc Score

(Thang điểm nguy cơ đột quỵ trong rung nhĩ)

	Weight (points)
C ongestive heart failure or LVEF $\leq$ 35%	1
H ypertension	1
A ge > 75 years	2
D iabetes mellitus	1
S troke/TIA/systemic embolism	2
V ascular Disease (MI/PAD/Aortic plaque)	1
A ge 65-74 years	1
S ex c ategory (female)	1
Moderate-High risk	≥ 2
Low risk	0-1

CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Stroke Risk Index

Risk Factors	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
CHF/LV dysfunction	1	1
Hypertension	1	1
Age ≥75 years	1	2
Diabetes mellitus	1	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2	2
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	--	1
Age 65-74 years	--	1
Sex category (female sex)	--	1
Maximum Score	6	9*

Maximum score is 9 because age may contribute 0, 1, or 2 points.



Hypertension = SBP >160 mmHg; abnormal kidney function = presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$; abnormal liver function = chronic hepatic disease (eg, cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (eg, bilirubin $>2 \times \text{ULN}$, in association with AST/ALT/ALP $>3 \times \text{ULN}$, etc); bleeding = previous bleeding history and/or predisposition to bleeding (eg, bleeding diathesis, anemia, etc.); labile INRs = unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (eg $<60\%$); drugs/alcohol use = concomitant use of drugs with oral anticoagulants, such as antiplatelet agents, NSAIDs, etc.

Pisters R, et al. *Chest*. 2010;138:1093-1100.^[10]



HAS-BLED Score

Thang điểm tiên lượng chảy máu BN rung nhĩ dùng kháng đông

	Weight (points)
H ypertension (> 160 mm Hg systolic)	1
A bnormal renal or hepatic function	1-2
S troke	1
B leeding history or anemia	1
L abile INR (TTR < 60%)	1
E lderly (age > 75 years)	1
D rugs (antiplatelet, NSAID) or alcohol	1-2
High risk (> 4%/year)	≥ 4
Moderate risk (2-4%/year)	2-3
Low risk (< 2%.year)	0-1

Pisters R, et al. *Chest* 2010; 138: 1093.

Lip GYH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 57: 173.

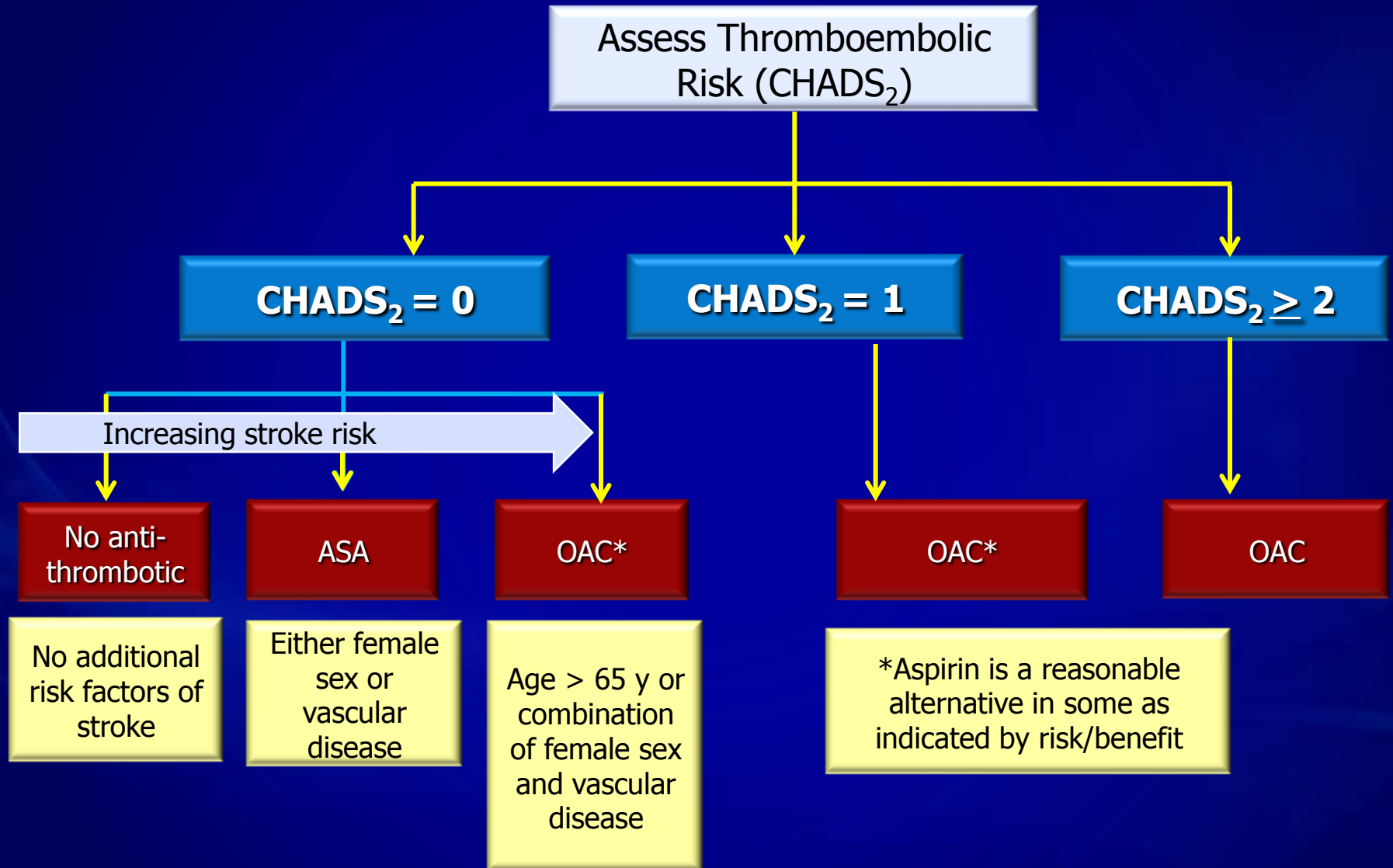


Đánh giá nguy cơ

- ▶ **CHA₂DS₂-VASc** thay thế **CHADS₂** công cụ đánh giá tiên đoán đột quỵ ưu thế (ESC 2012 AF Guidelines Update).
- ▶ **HAS-BLED** đạt được ưu thế như một chỉ số tiên lượng chảy máu tốt nhất.(ESC 2012).



Canadian Cardiovascular Society AF Guidelines 2012 Update





Canadian Cardiovascular Society AF Guidelines 2012 Update

- ▶ Tất cả bn atrial fibrillation, atrial flutter (paroxysmal, persistent, or permanent), được phân tầng nguy cơ đột quỵ (CHADS₂) và nguy cơ chảy máu (HAS-BLED), và điều trị kháng đông uống hay aspirin.

(Strong recommendation, high quality evidence)

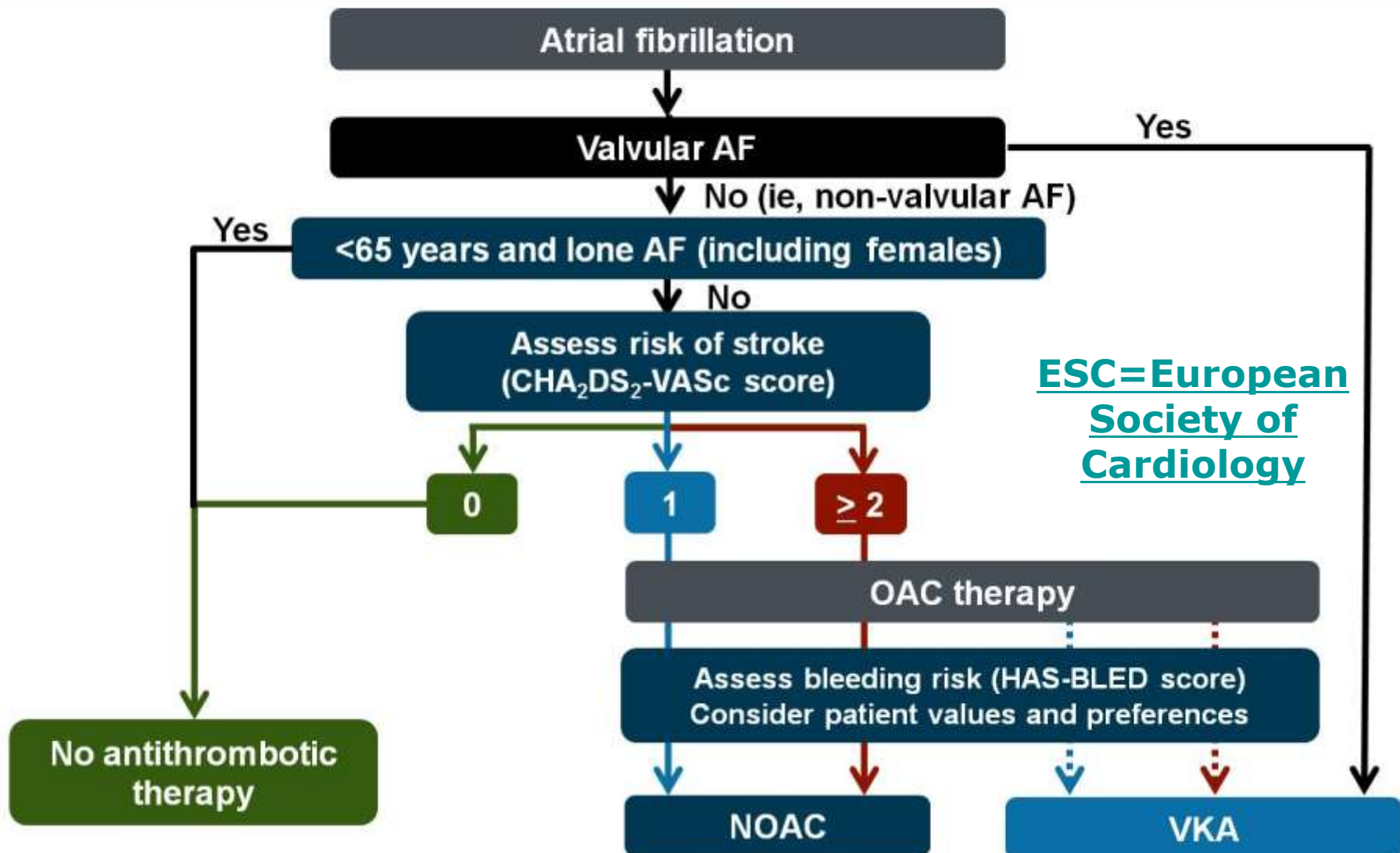
- ▶ Khi oral anticoagulation therapy, hầu hết điều trị dabigatran, rivaroxaban, or apixaban* ưu tiên hơn warfarin.

(Conditional recommendation. high-quality evidence).

*Once approved by Health Canada.

ESC Guidelines on AF

Risk Stratification and OAC Treatment





Gía tiền Dabigatran vs Warfarin

- ▶ Dabigatran retail: \$240/month
- ▶ Warfarin discount retail: \$4/month

Avorn J. Circulation 2011; 123: 2519-2521



Thay đổi điều trị từ Warfarin đến Dabigatran và ngược lại

- ▶ **Warfarin to dabigatran:** Discontinue warfarin and start dabigatran when the international normalized ratio (INR) is below 2.0.
- ▶ **Dabigatran to warfarin:**
 - CrCl > 50 mL/min, start warfarin 3 days before discontinuing dabigatran.
 - CrCl 31-50 mL/min, start warfarin 2 days before discontinuing dabigatran.
 - CrCl 15-30 mL/min, start warfarin 1 day before discontinuing dabigatran.
 - CrCl < 15 mL/min, no recommendations can be made.

Because dabigatran can contribute to an elevated INR, the INR will better reflect warfarin's effect after dabigatran has been stopped for at least 2 days.

Xuất huyết não (ICH)

Biến chứng nguy hiểm nhất dùng thuốc chống huyết khối

- **>10% of intracerebral hemorrhages (ICH) occur in patients on antithrombotic therapy**
- **Aspirin increases the by ~ 40%**
- **Warfarin (INR 2–3) doubles the risk to 0.3–0.6%/year**
- **ICH trong dùng kháng đông là một thảm họa**

Chảy máu

- **Dabigatran, rivaroxaban và các thuốc mới khác**
 - Không biết antidotes
 - Half-lives roughly 7-17 hours
 - Điều trị nâng đỡ (Supportive care)
 - Blood product support
 - Fresh frozen plasma
 - Có thể cân nhắc dialysis với dabigatran

Sự đảo ngược thuốc chống đông mới

- Đề nghị:
 - Transfuse khi cần thiết
 - Packed red blood cells
 - Platelets as needed
 - Fresh frozen plasma as needed

Sự đảo ngược thuốc chống đông mới

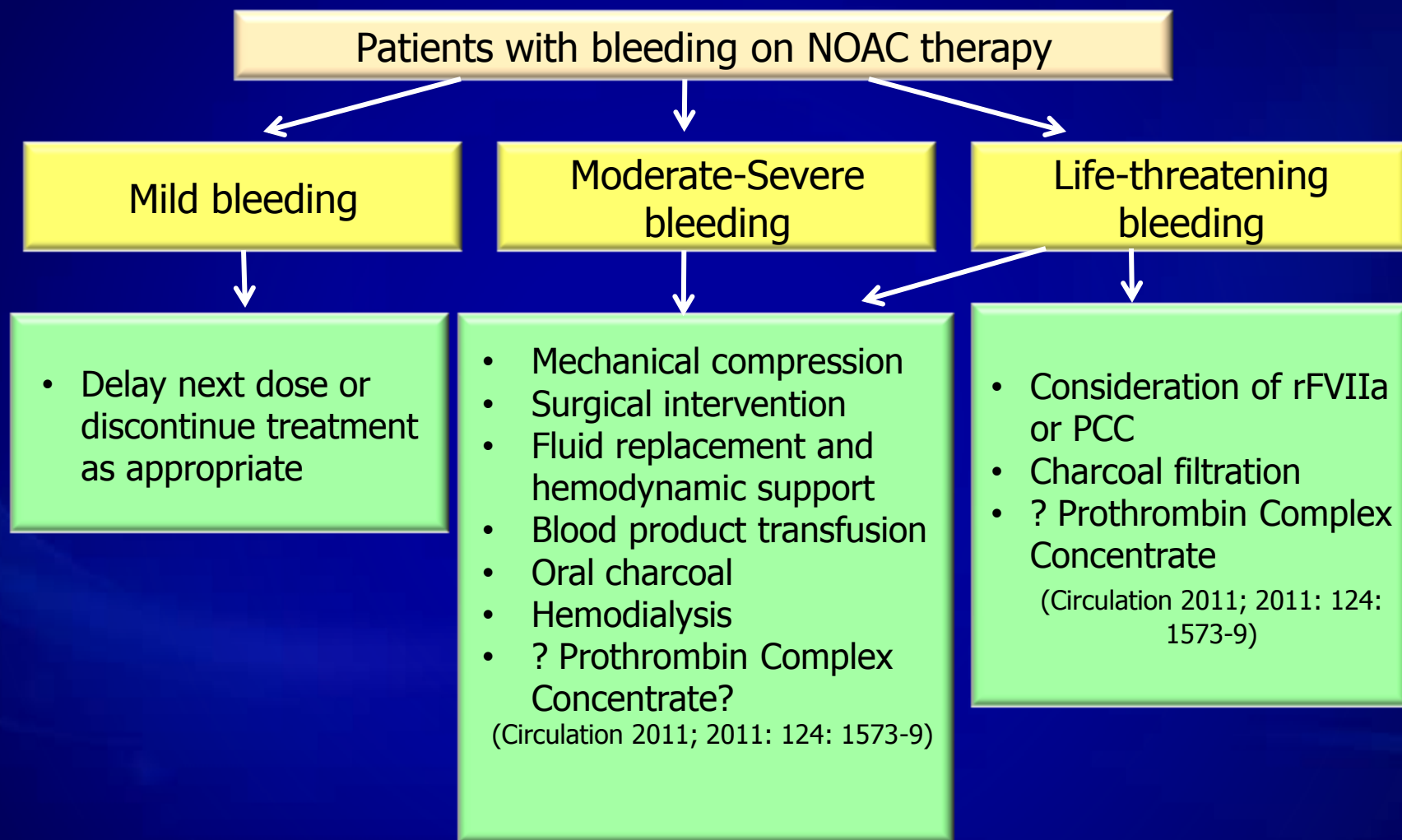
- Đề nghị:
 - Cân nhắc dùng các sản phẩm khác của máu
 - ? Prothrombin complex concentrates
 - ? Activated factor VIIa – should it even be offered
(Cochrane cho thấy gia tăng tỷ lệ huyết khối động mạch)
- Không có bằng chứng nhiều !

Sự đảo ngược thuốc chống đông mới

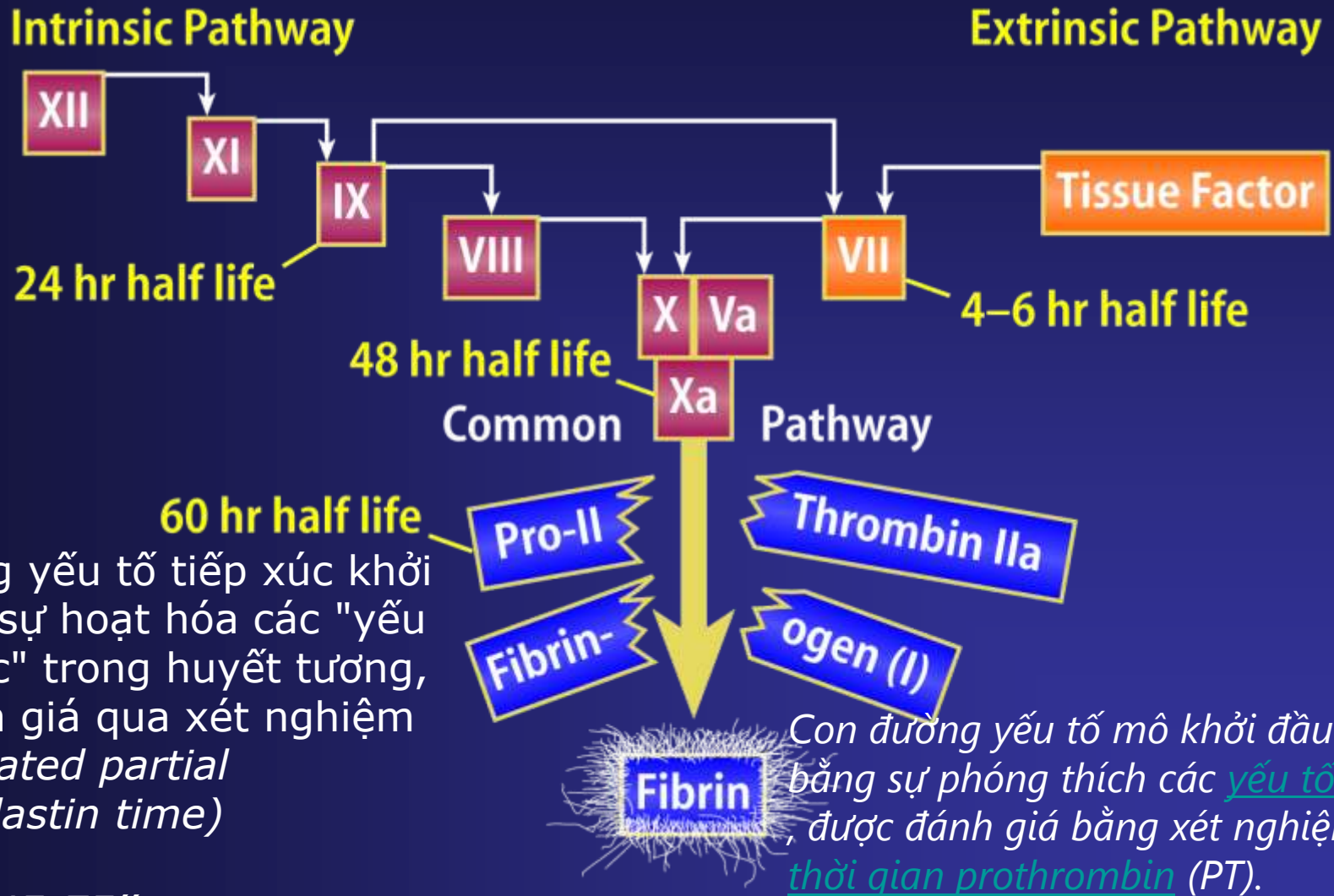
- Warfarin có nhiều chọn lựa cho đảo ngược:
 - Vitamin K
 - Fresh frozen plasma
 - Activated prothrombin complex concentrates
- Không có tác nhân cho kháng đông mới
 - Tuy nhiên nguy cơ chảy máu thấp



Hướng dẫn điều trị chảy máu bn dùng NOAC



Quá trình đông máu (Clotting Cascade)



Con đường yếu tố tiếp xúc khởi đầu bằng sự hoạt hóa các "yếu tố tiếp xúc" trong huyết tương, được đánh giá qua xét nghiệm PTT (*activated partial thromboplastin time*)
 N=30"
 Điều trị= 45-75"

Con đường yếu tố mô khởi đầu bằng sự phóng thích các yếu tố mô, được đánh giá bằng xét nghiệm thời gian prothrombin (PT).

INR Equation

$$\text{INR} = \frac{\text{Patient's PT in Seconds}}{\text{Mean Normal PT in Seconds}}^{\text{ISI}}$$

INR = International Normalized Ratio

ISI = International Sensitivity Index

Cầm máu (hemostatis)

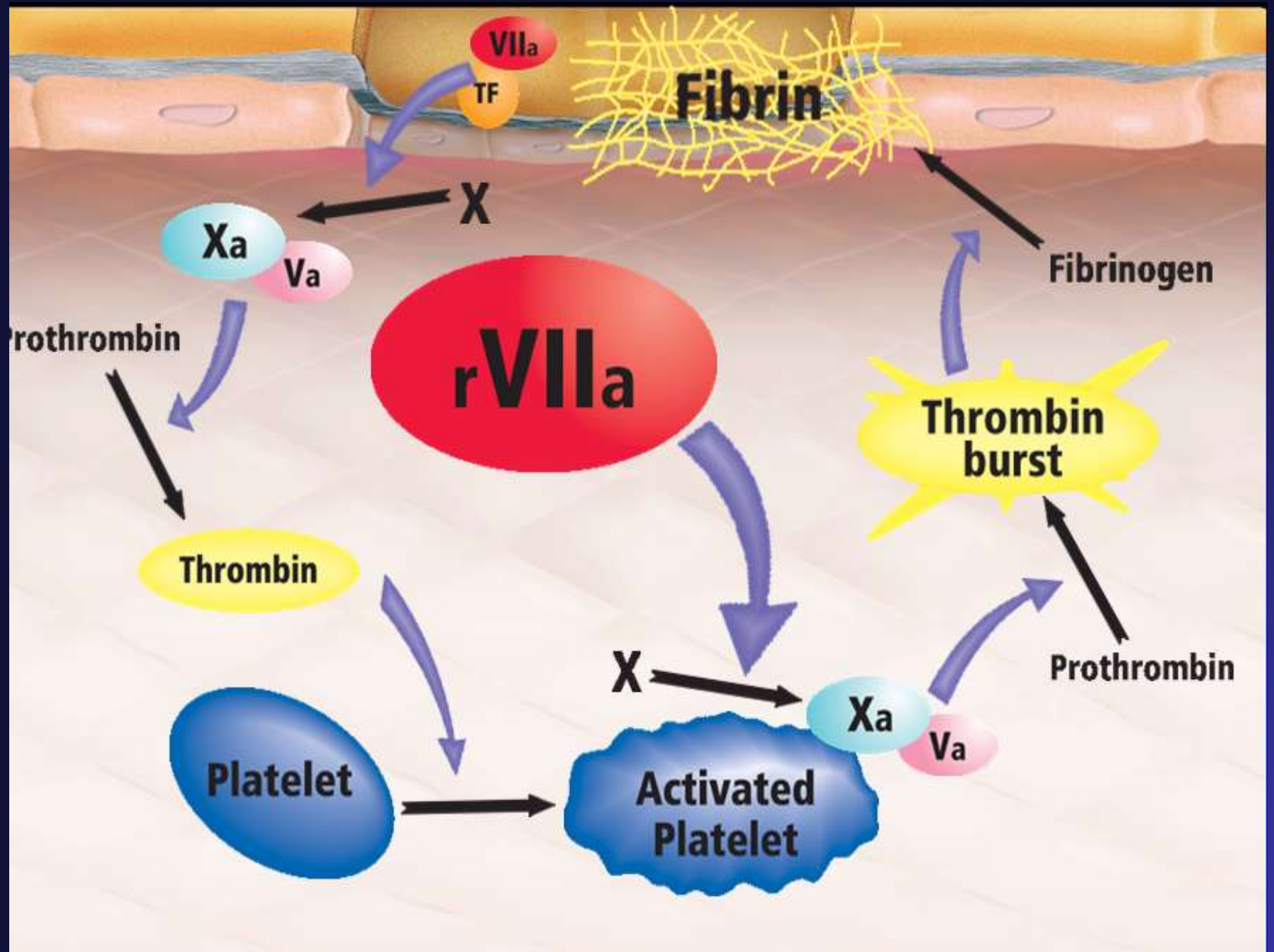
Thành mạch, tiểu cầu, yếu tố đông máu

1. Giai đoạn cầm máu ban đầu

2. Giai đoạn đông máu huyết tương (13 yếu tố đông máu)

3. Giai đoạn tiêu fibrin

- Plasminogen (dạng không hoạt động) trong huyết tương được hoạt hoá để trở thành dạng hoạt động (plasmin).
- Có ba chất hoạt hoá plasminogen chính của hệ thống tiêu sợi huyết, đó là:
 - + tPA (chất hoạt hoá plasminogen tổ chức).
 - + Urokinase.
 - + Yếu tố XIIa.
- Plasmin hình thành có khả năng phân hủy fibrinogen, fibrin và một số yếu tố đông máu khác như: VI, VII...



Thuốc cầm máu

1. Desmopressin được dùng để cải thiện chức năng tiểu cầu
2. Các yếu tố đông máu nồng độ cao:

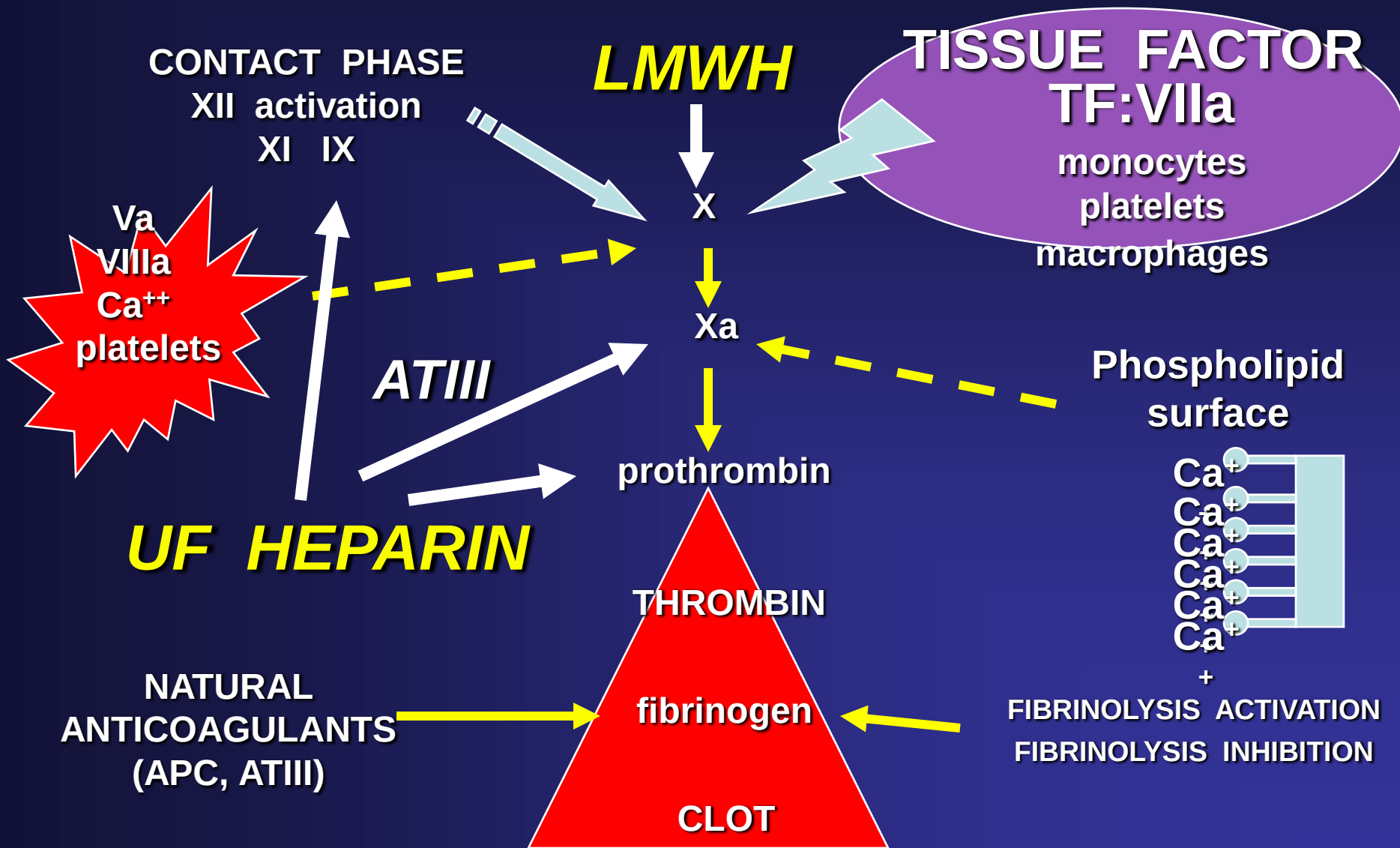
- Phức hợp prothrombin cô đặc,
- Cryoprecipitate
- Huyết thanh tươi đông lạnh
- Yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp

là các thuốc cầm máu thường được sử dụng.

- 3 Acid tranexamic and acid aminocaproic ức chế sự hủy fibrin
- 4 Keo thrombin và fibrin được dùng trong phẫu thuật để cầm máu và để điều trị các phình mạch thrombose.

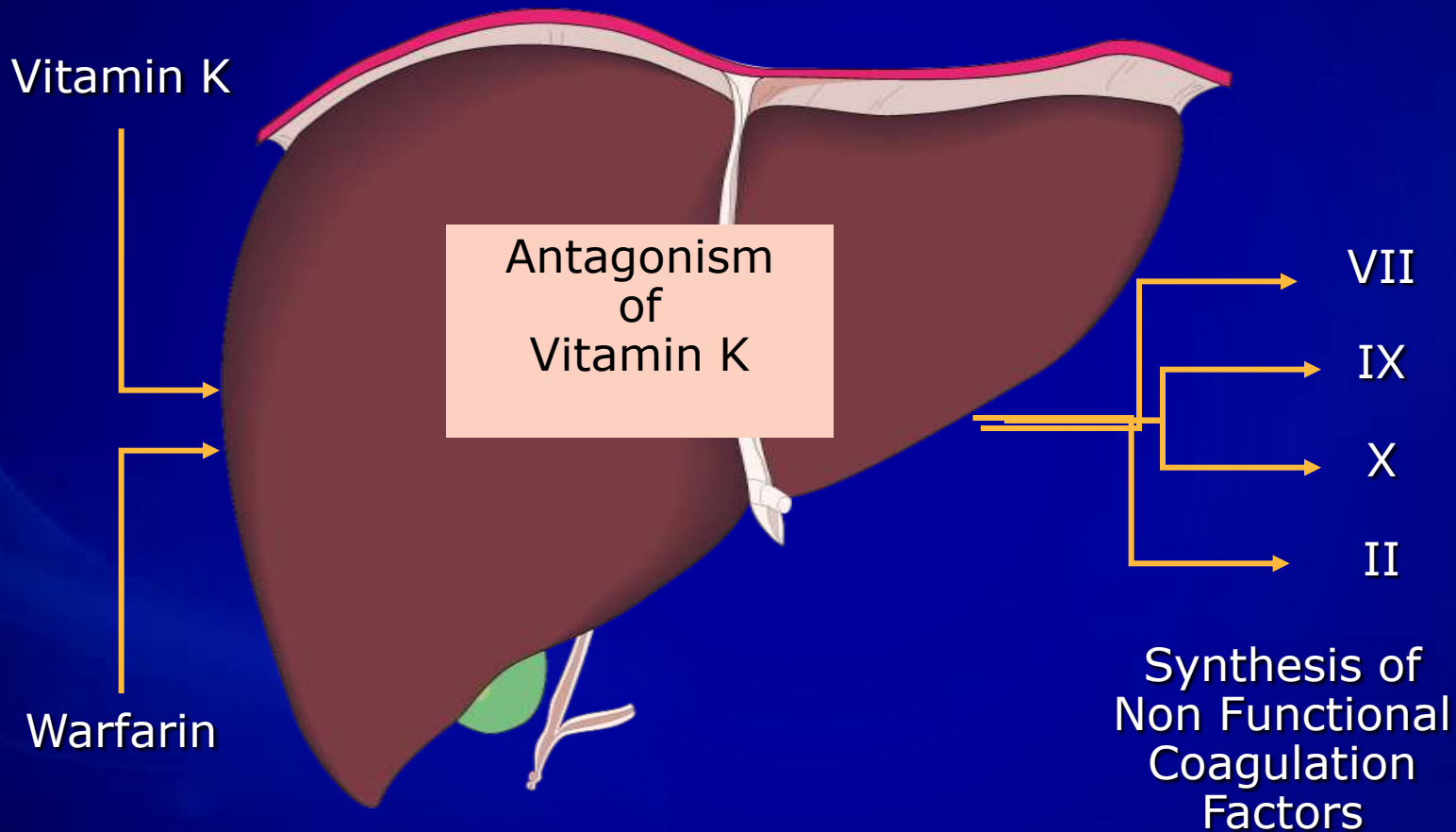
Thuốc chống đông

- 1. Các thuốc kháng tiểu cầu:** aspirin, clopidogrel, Ticlopidine, dipyridamol; dạng dùng ngoài đường tiêu hóa glycoprotein Ib/IIIa inhibitors được dùng cho tình trạng angioplasty
- 2. Các thuốc kháng đông warfarin** là thường dùng nhất. Warfarin tương tác với vitamin K
- 3. Heparin và các hợp chất tương tự** làm tăng hoạt động của antithrombin trên thrombin và yếu tố Xa.
- 4. Một lớp thuốc mới, ức chế trực tiếp thrombin,** đang được phát triển.





Cơ chế tác dụng Warfarin



Liều Warfarin cho người cao tuổi

Mean Warfarin Daily Dose					
(mg)					
Patient Age	<50	50–59	60–69	70–79	>80
Gurwitz, et al, 1992 (n=530 patients total study)	6.4	5.1	4.2	3.6	ND
James, et al, 1992 (n=2,305 patients total study)	6.1	5.3	4.3	3.9	3.5

Increasing age has been associated with an increased response to the effects of warfarin

Gurwitz JH, et al. Ann Int Med 1992; 116(11): 901-904.
James AH, et al. J Clin Path 1992; 45: 704-706.

Chuyển đổi từ Heparin đến Warfarin

- May begin concomitantly with heparin therapy
- Heparin should be continued for a minimum of four days
 - Time to peak antithrombotic effect of warfarin is delayed 96 hours (despite INR)
- When INR reaches desired therapeutic range, discontinue heparin (after a minimum of four days)

Warfarin: liều và theo dõi

- **Start low**
 - Initiate 5 mg daily*
 - Educate patient
- **Stabilize**
 - Titrate to appropriate INR
 - Monitor INR frequently (daily then weekly)
- **Adjust as necessary**
- **Monitor INR regularly (every 1–4 weeks) and adjust**

* Elderly, frail, liver disease, malnourished: 2 mg/day

Chống chỉ định tương đối

(Relative Contraindications)

- **Pregnancy**
- **Situations where the risk of hemorrhage is greater than the potential clinical benefits of therapy**
 - **Uncontrolled alcohol/drug abuse**
 - **Unsupervised dementia/psychosis**

Dấu hiệu quá liều Warfarin

- **Any unusual bleeding:**
 - Blood in stools or urine
 - Excessive menstrual bleeding
 - Bruising
 - Excessive nose bleeds/bleeding gums
 - Persistent oozing from superficial injuries
 - Bleeding from tumor, ulcer, or other lesion

Warfarin Dosing Schedule

Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun	Total Weekly Dose
5	5	5	5	5	5	5	35 mg
2.5	5	5	2.5	5	5	5	30 mg
2.5	5	2.5	5	2.5	5	5	27.5 mg

SINTROM 1MG TABLET
SINTROM 4MG TABLET
Acenocoumarol

Dosage Adjustment Algorithm

INR	Warfarin Dose Adjustment*	Current Daily Dose (mg)				
		2.0	5.0	7.5	10.0	12.5
		Adjusted Daily Dose (mg)				
1.0-2.0	Increase x 2 days	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0
2.0-3.0	No change	—	—	—	—	—
3.0-6.0	Decrease x 2 days	1.25	2.5	5.0	7.5	10.0
6.0-10.0†	Decrease x 2 days	0	1.25	2.5	5.0	7.5
10.0-18.0§	Decrease x 2 days	0	0	0	0	2.5
>18.0§	Discontinue warfarin and consider hospitalization/reversal of anticoagulation					

[†] Consider oral vitamin K, 2.5–5 mg

[‡] Oral vitamin K, 2.5–5 mg

* Allow 2 days after dosage change for clotting factor equilibration. Repeat prothrombin time 2 days after increasing or decreasing warfarin dosage and use new guide to management (INR = International Normalized Ratio). After increase or decrease of dose for two days, go to new higher (or lower) dosage level (e.g., if 5.0 qd, alternate 5.0/7.5; if alternate 2.5/5.0, increase to 5.0 qd).

Drug Interactions with Warfarin: Potentiation

Level of Evidence	Potentiation
I	Alcohol (if concomitant liver disease) amiodarone (anabolic steroids, cimetidine, [†] clofibrate, cotrimoxazole, erythromycin, fluconazole, isoniazid [600 mg daily] metronidazole), miconazole, omeprazole, phenylbutazone, piroxicam, propafenone, propranolol, [†] sulfinpyrazone (biphasic with later inhibition)
II	Acetaminophen, chloral hydrate, ciprofloxacin, dextropropoxyphene, disulfiram, itraconazole, quinidine, phenytoin (biphasic with later inhibition), tamoxifen, tetracycline, flu vaccine
III	Acetylsalicylic acid, disopyramide, fluorouracil, ifosfamide, ketoprofen, lovastatin, metozalone, moricizine, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, propoxyphene, sulindac, tolmetin, topical salicylates
IV	Cefamandole, cefazolin, gemfibrozil, heparin, indomethacin, sulfisoxazole

[†]In a small number of volunteer subjects, an inhibitory drug interaction occurred.

Drug Interactions with Warfarin: Inhibition

Level of Evidence	Inhibition
I	Barbiturates, carbamazepine, chlordiazepoxide, cholestyramine, griseofulvin, nafcillin, rifampin, sucralfate
II	Dicloxacillin
III	Azathioprine, cyclosporine, etretinate, trazodone
IV	

Drug Interactions with Warfarin: No Effect

Level of Evidence	No Effect
I	Alcohol, antacids, atenolol, bumetadine, enoxacin, famotidine, fluoxetine, ketorolac metoprolol, naproxen, nizatidine, psyllium, ranitidine [†]
II	Ibuprofen, ketoconazole
III	
IV	Diltiazem, tobacco, vancomycin

Chảy máu do warfarin

- **Vitamin K**
 - 5-10 mg if acute bleed
 - Takes ~1 day to reverse effect
- **Fresh frozen plasma**
 - Large volume
 - Incomplete reversal
- **Prothrombin complex concentrate**
 - Works within 1 hour
 - More effective than plasma at reversing INR
 - Small volume

Điều trị warfarin và phẫu thuật

- Warfarin gia tăng nguy cơ chảy máu
- Ngưng các thủ thuật hay phẫu thuật
- Half life dài, warfarin cần ngưng trước 5 ngày

Thời gian uống Warfarin?

- It is best to take warfarin at the same time each day.
- Generally, it is recommended to take warfarin in the evening. This will allow your healthcare provider to make dosage adjustments based on your daytime blood test before you have taken your daily dose.

Khi quên uống thuốc?

- It is OK to take your dose a little late. If you wake up the next day and realize that you have missed a dose, it is not OK to double up on your dose.
- If you miss your dose and it is the next day, simply take the prescribed dose for that day.
- Make sure to notify your anticoagulation therapy provider if you miss a dose.

Thời gian uống thuốc Warfarin?

- For some conditions, it may be only weeks or months.
- In many cases it is a lifelong medication.
- You should never stop taking this medication without discussing it with your healthcare provider first.

Condition	Warfarin Duration
<i>DEEP VENOUS THROMBOSIS (DVT)</i>	
Prophylaxis (high-risk surgery)	Short term only
Treatment single episode	3 to 6 months
Recurrent	Indefinite
<i>PREVENTION OF SYSTEMIC EMBOLISM</i>	
Atrial fibrillation (AF)	Indefinite
AF: cardioversion	3 wk prior; 4 wk post sinus rhythm
Valvular heart disease	Indefinite
Cardiomyopathy	Indefinite

Condition	Warfarin Duration
<i>ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION</i>	
Prevention of systemic embolization	<3 mo
Prevention of recurrence	Indefinite
<i>PROSTHETIC VALVES</i>	
Tissue heart valves	3 months
Bileaflet mechanical valve in aortic position	2 to 3 months to indefinite
Other mechanical prosthetic valves	Indefinite



Các nghiên cứu cứu NOAC



Comparison of Phase 3 SPAF Trials for NOACs: A Robust Trial Base

Novel Anticoagulants

FIIa Inhibitor

Dabigatran

Open Label

Two Doses

Twice Daily

RE-LY

Fxa Inhibitor

Rivaroxaban

Double Blind

Two Doses

Once Daily

ROCKET-AF

Apixaban

Double Blind

Two Doses

Twice Daily

ARISTOTLE

Edoxaban

Double Blind

Two Doses

Once Daily

ENGAGE



Pivotal Atrial Fibrillation Trials

Baseline Characteristics

	RE-LY (Dabigatran)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE AF-TIMI 48* (Edoxaban)	ROCKET-AF (Rivaroxaban)
# Enrolled	18,113	18,201	21,105	14,264
Age (yrs)	72 ± 9	70 [63-76]	72 [64-77]	73 [65-78]
Female	36%	35%	38%	40%
CHADS ₂ score ≥3	32%	30%	52%	87%
VKA naive	50%	43%	41%	38%
Paroxysmal AF	33%	15%	25%	18%
Prior stroke/TIA	20%	19%	18% / 12%	55%**
Diabetes	23%	25%	36%	40%
Prior CHF	32%	35%	56%	62%
Hypertension	79%	87%	90%	91%

*Preliminary data

**includes prior systemic embolism

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-51

Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365:883-91

Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365:981-92

Ruff CR et al. Am Heart J 2010; 160:635-41

Pivotal Atrial Fibrillation Trials

Dose Comparison

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
N	18,113	14,266	18,201	21,105
Dose (mg) Frequency	150, 110 bid	20 qd	5 bid	60, 30 qd
Initial Dose adj*	No	20 → 15 mg	5 → 2.5 mg	60 → 30 mg 30 → 15 mg
Dose adj (%)	0	21	4.7	> 25
Dose adj* after randomization	No	No	No	Yes
Design	PROBE	2 x blind	2 x blind	2 x blind

*Dose adjusted in patients with ↓ drug clearance.
 PROBE = prospective, randomized,
 open-label, blinded end point evaluation

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-51
 Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365:883-91
 Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365:981-92
 Ruff CR et al. Am Heart J 2010; 160:635-41



Pivotal Atrial Fibrillation Trials

Results to Date

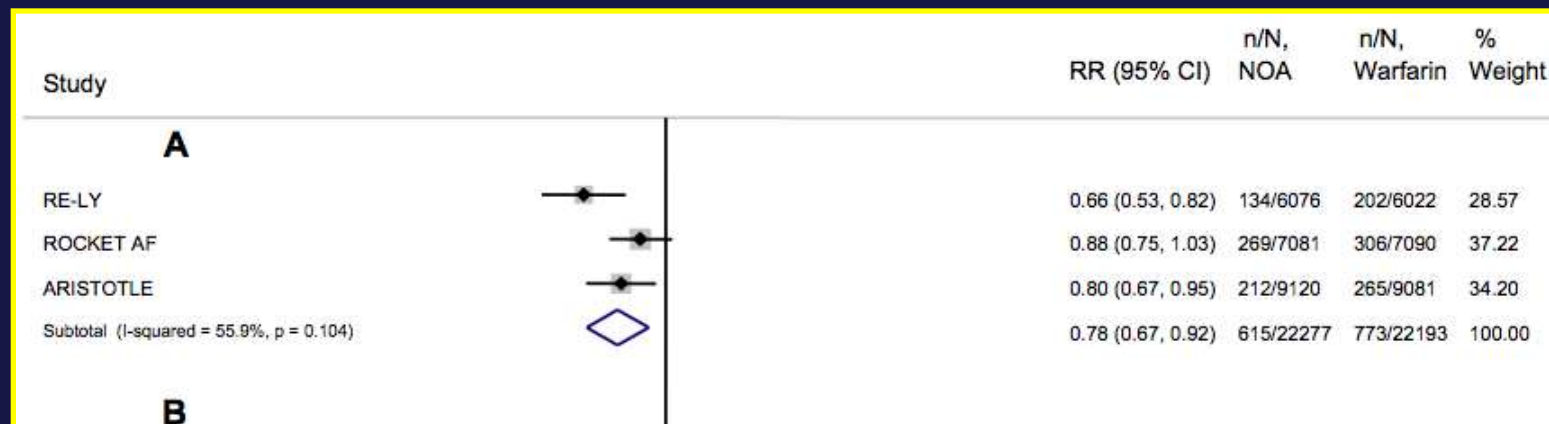
Drug Dose (mg)	RE-LY		ROCKET-AF	ARISTOTLE
	Dabigatran 110 bid	150 BID	Rivaroxaban 20 mg qd	Apixaban 5 mg bid
Stroke + SEE	non-infer	Superior	ITT cohort: non-infer. On Rx cohort: Superior	Superior
ICH	Superior	Superior	Superior	Superior
Bleeding	Lower	similar	similar	Lower
Mortality	similar	$P = 0.051$	similar	Superior: $P = 0.047$
Ischemic stroke	similar	Lower	similar	similar
Mean TTR	64%		55%	62%
Stopped drug	21%		23%	23%
WD consent	2.3%		8.7%	1.1%

TTR = time in therapeutic range

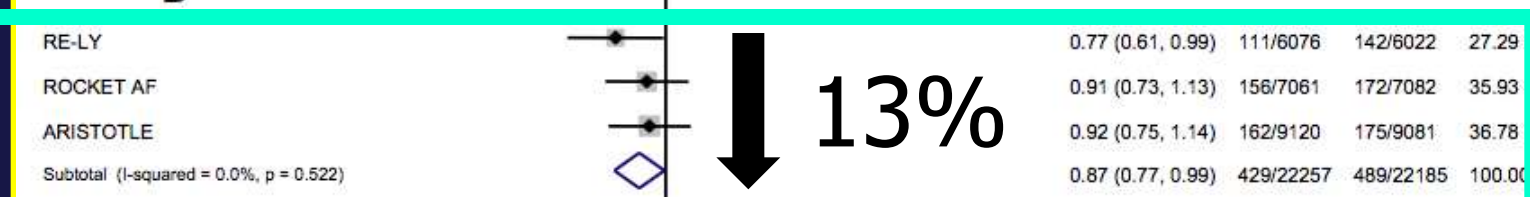
WD consent = withdrawal of consent, no further data available

Efficacy of New Oral Anticoagulants

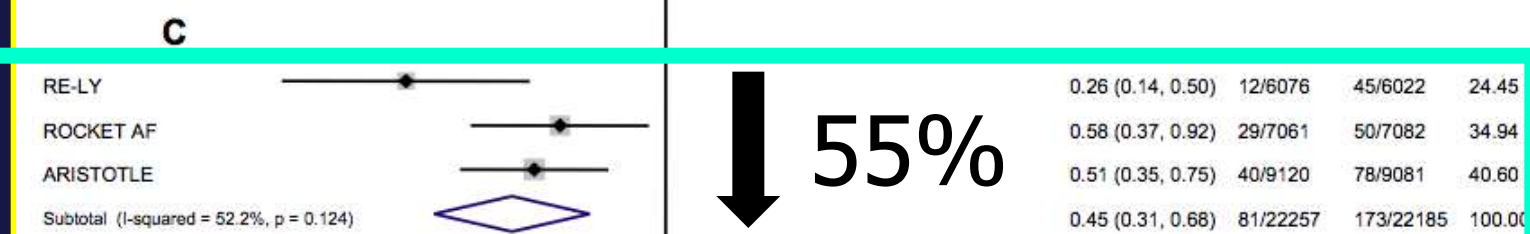
Stroke & SEE



Ischemic & Unsp. Stroke



Hemorrhagic Stroke



← Favours NOACs Favours Warfarin →

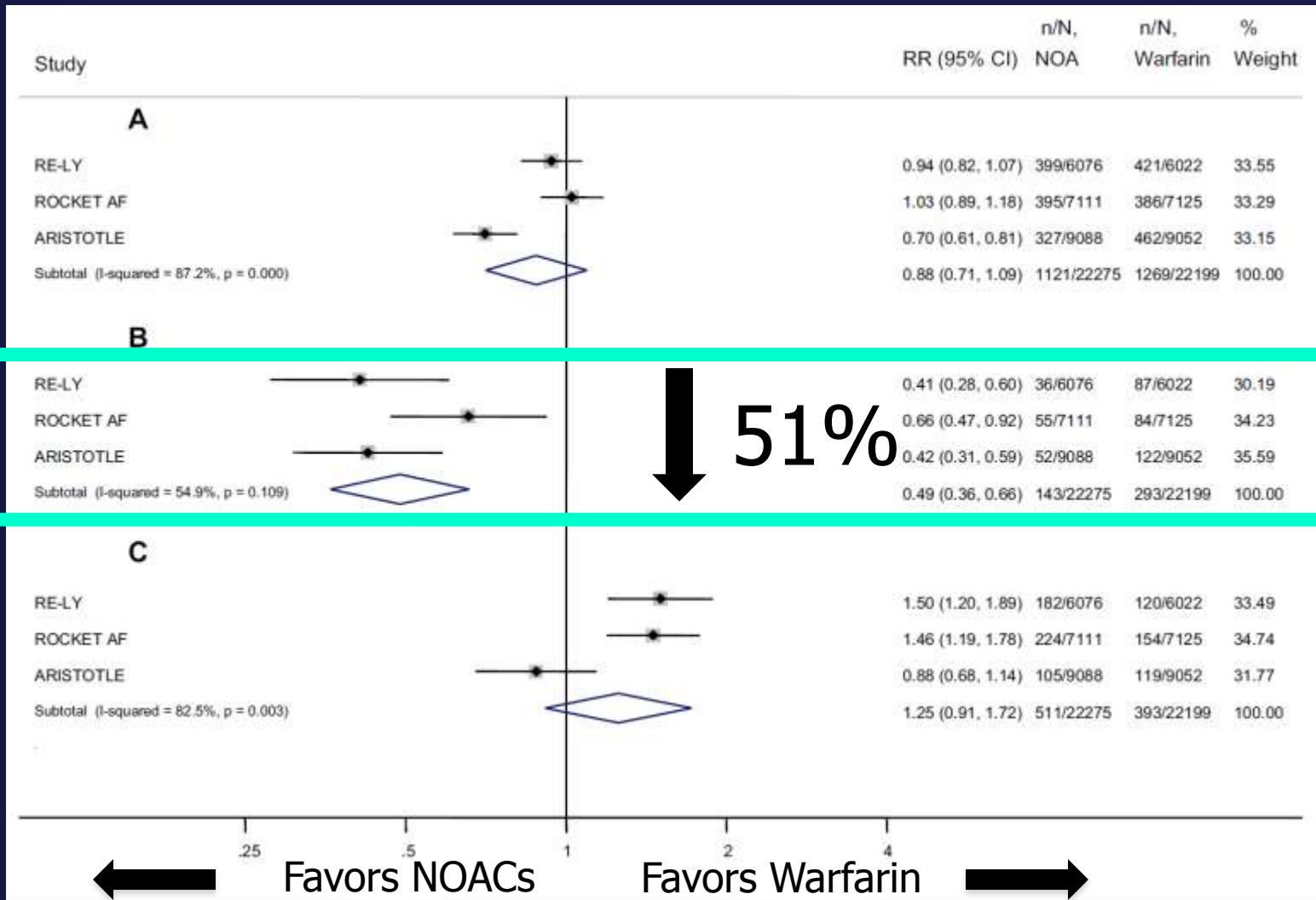
Safety of New Oral Anticoagulants

Bleeding

Major

ICH

GI



NOACs vs Warfarin: *Trial Summary*

Outcome	RE-LY Dabigatran 150 mg vs Warfarin RR (95% CI)	ROCKET AF Rivaroxaban vs Warfarin RR (95% CI)	ARISTOTLE Apixaban vs Warfarin RR (95% CI)	ENGAGE AF Edoxaban* 60 mg vs Warfarin HR (95% CI)
Stroke or SE	0.65 (0.52-0.81) <i>P</i> <.001	0.79 (0.66-0.96) <i>P</i> <.001	0.79 (0.66-0.95) <i>P</i> =01	0.79 (0.63–0.99) <i>P</i> <.001
Death from any cause	0.88 (0.77-1.00) <i>P</i> =.051	--	0.89 (0.80-0.998) <i>P</i> =.047	0.92 (0.83-1.01) <i>P</i> =.08
Intracranial hemorrhage	0.40 (0.27-0.60) <i>P</i> <.001	0.67 (0.47-0.93) <i>P</i> =.02	0.42 (0.30-0.58) <i>P</i> <.001	0.47 (0.34-0.63) <i>P</i> <.001
Net clinical benefit	0.91 (0.82-1.00) <i>P</i> =.04	--	0.85 (0.78-0.92) <i>P</i> <.001	0.89 (0.83–0.96) <i>P</i> =.003
Trial group size	Dabig 150: 6076 W: 6022	Riva: 7131† W: 7133	Apix: 9120 W: 9081	Edox 60mg: 7035 W: 7036

Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.^[17]
 Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.^[19]
 Granger CB, et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.^[18]
 Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.^[21]

* Edoxaban is not yet approved
 for stroke prevention in AF patients.
 † ITT population at baseline

SE: systemic embolism, HR Hazard Ratio, RR Relative Risk

“Best Options” for Anticoagulation

The Consensus is Shifting

Despite continued use of warfarin, NOACs are considered by many professional medical organizations to be the “best option” for anticoagulation of SPAF patients:

- ESC 2012 AF Update Guidelines**
- ACCP 2012 Guidelines**
- Canadian AF Guidelines**

QUESTIONS ?



WE'RE ALWAYS HERE FOR YOU



THANK YOU

clipart.com