

**Cập nhật các nghiên cứu dùng  
thuốc kháng đông mới  
trong phòng ngừa đột quỵ tái phát**

PGS.TS Cao Phi Phong

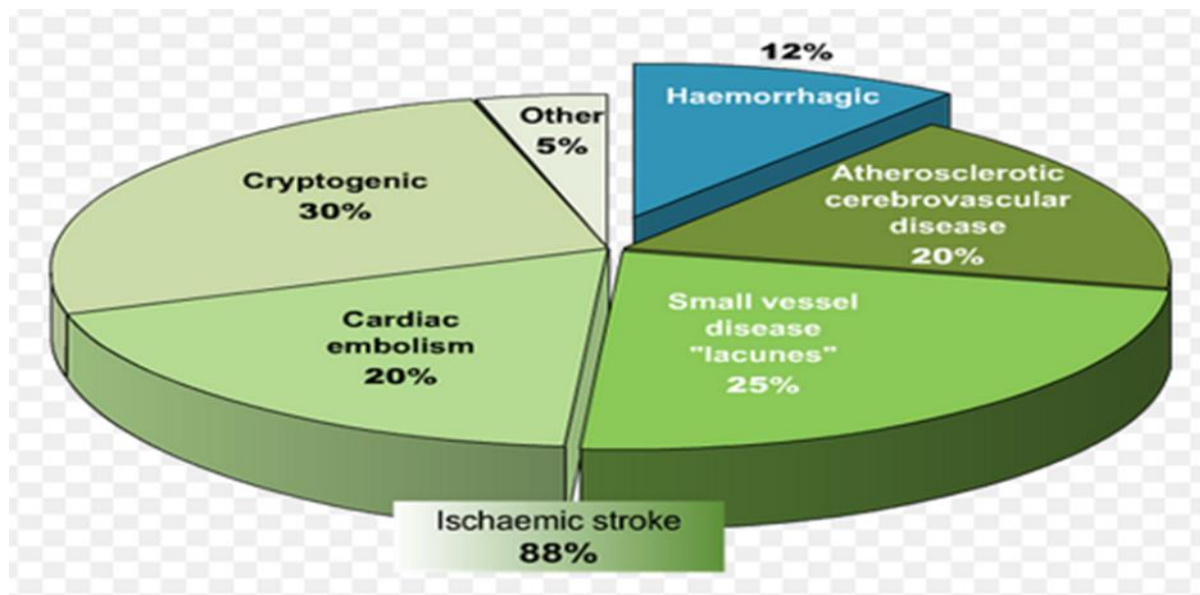
---

2018

# Giới thiệu đột quy não

*ĐỘT QUY* và thiếu máu cơ tim là nguyên nhân thường gặp gây tử vong và tàn phế trên thế giới.

Nguyên nhân đột quy não: thiếu máu và xuất huyết



## ***Cardioembolic stroke xảy ra:***

*“Khi tim bơm vật liệu không mong muốn lên tuần hoàn não bộ, kết quả làm tắc mạch máu và tổn thương mô não”*

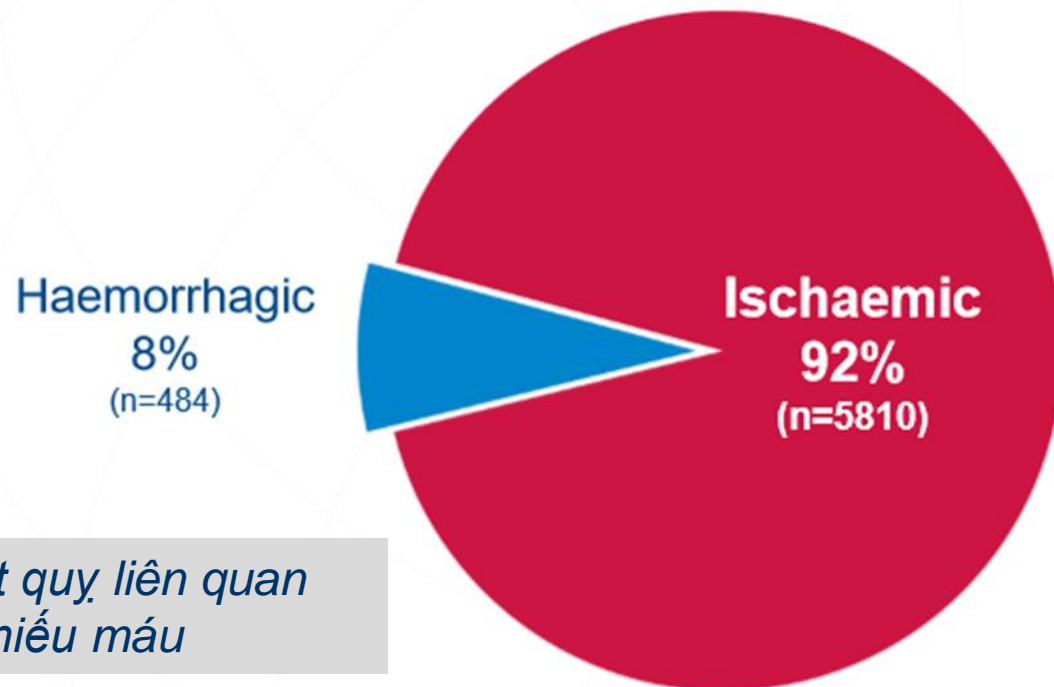


*“The presence of a potential cardioembolic source in the absence of cerebrovascular disease in a patient with a non-lacunar stroke”*

***Cerebral Embolism Task Force, 1989***

- ❑ *Đột quy do cardioembolism thường nặng, dễ tái phát và tử vong cao*
- ❑ ***Non-valvular atrial fibrillation*** là nguyên nhân thường nhất

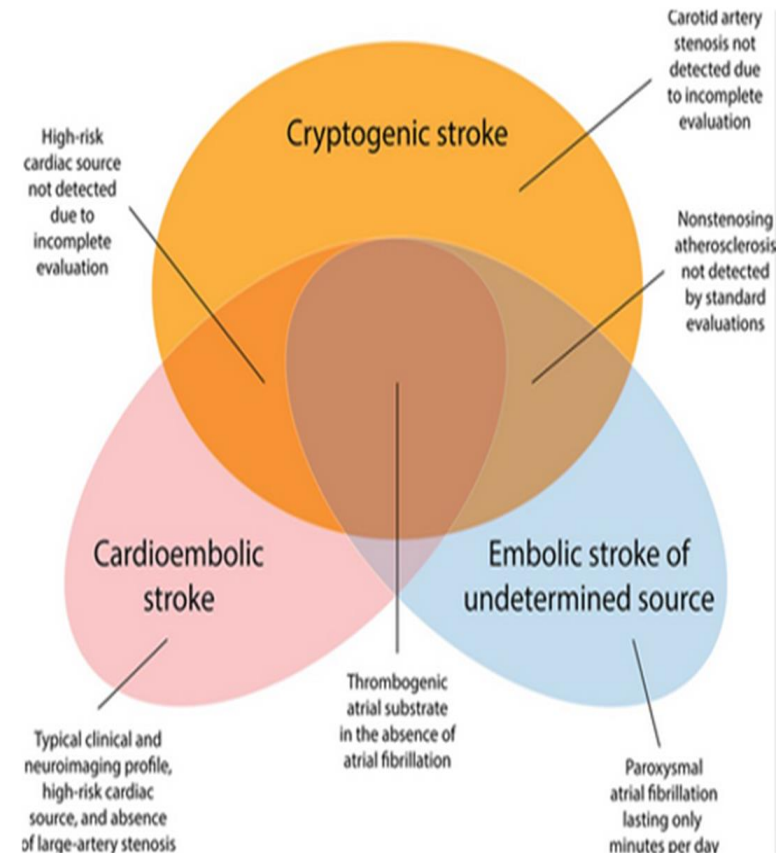
## ***Phân loại đột quy bệnh nhân rung nhĩ***



*Phần lớn đột quy liên quan rung nhĩ là thiếu máu*

# Đột quy chưa rõ nguồn gốc

1. Hẹp đm cảnh không phát hiện do không đánh giá đầy đủ
2. Xơ vữa động mạch không hẹp, không phát hiện qua đánh giá thông thường
3. Nguồn nguy cơ cao từ tim không đánh giá đầy đủ
4. Cơ rung nhĩ kịch phát chỉ kéo dài vài phút trong ngày  
(*embolic stroke không xác định nguồn*)
5. Huyết khối thành lập từ nhĩ trên bn không rung nhĩ



## Sự cân nhắc đặc biệt



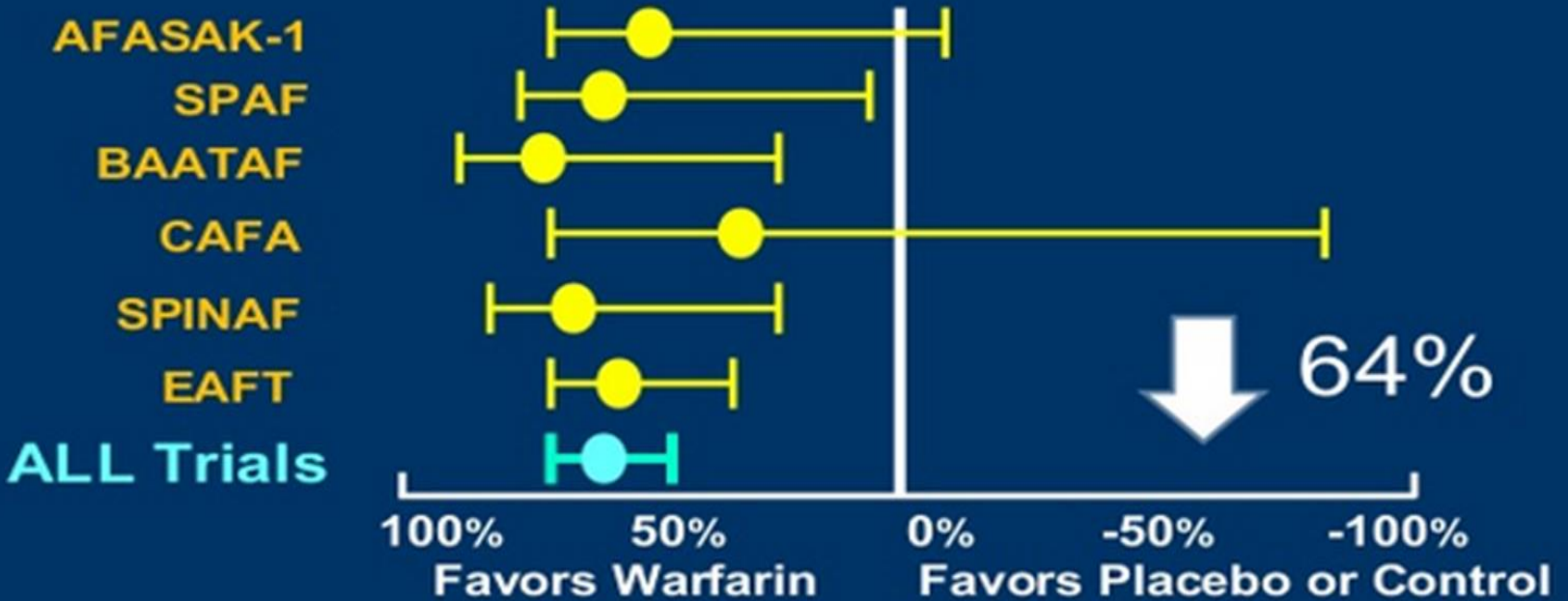
- ❑ Cardioembolic và cryptogenic strokes cũng có đặc điểm lâm sàng và can thiệp giống nhau
- ❑ Đòi hỏi can thiệp nhiều hơn ( $p=0,012$ ) và có dự hậu xấu hơn so với noncardioembolic strokes ( $p=0,011$ )

*Dr Boeckh-Behrens đề nghị do cơ chế cardioembolic phần lớn xuất hiện là dưới cryptogenic strokes, thực tế chuẩn mực trên thế giới phòng ngừa thứ phát cryptogenic stroke có thể xem xét kháng đông so với ức chế tiểu cầu*

*(Boeckh-Behrens, MD, from the Department of Neuroradiology at the Klinikum Rechts der Isar of the Technical University of Munich in Germany)*

# Phòng ngừa đột quỵ trong rung nhĩ

(Warfarin so với Placebo(6 NC, 2900bn)



# CHADS<sub>2</sub> score-2001

## Stroke risk stratification

CHADS <sub>2</sub> score <sup>1</sup>		Criteria	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score <sup>2</sup>
1	C	CHF/LV dysfunction	1
1	H	Hypertension	1
1	A	Age ≥75 years	2
1	D	Diabetes mellitus	1
2	S	Stroke/TIA/TE	2
N/A	V	Vascular disease*	1
N/A	A	Age 65-74 years	1
N/A	Sc	Sex category (female gender)	1

Assessment of risk based on score<sup>2</sup>

0: Low risk

1: Intermediate risk

≥ 2: High risk

\*Includes prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque.<sup>2</sup>

1. Gage BF et al. *JAMA*. 2001;285:2864-2870.

2. Lip GYH et al. *Chest* 2010;137:263-272.



	Weight (points)
Congestive heart failure or LVEF < 35%	1
Hypertension	1
Age > 75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/systemic embolism	2
Vascular Disease (MI/PAD/Aortic plaque)	1
Age 65-74 years	1
Sex category (female)	1

**Moderate-High risk**      **≥ 2**

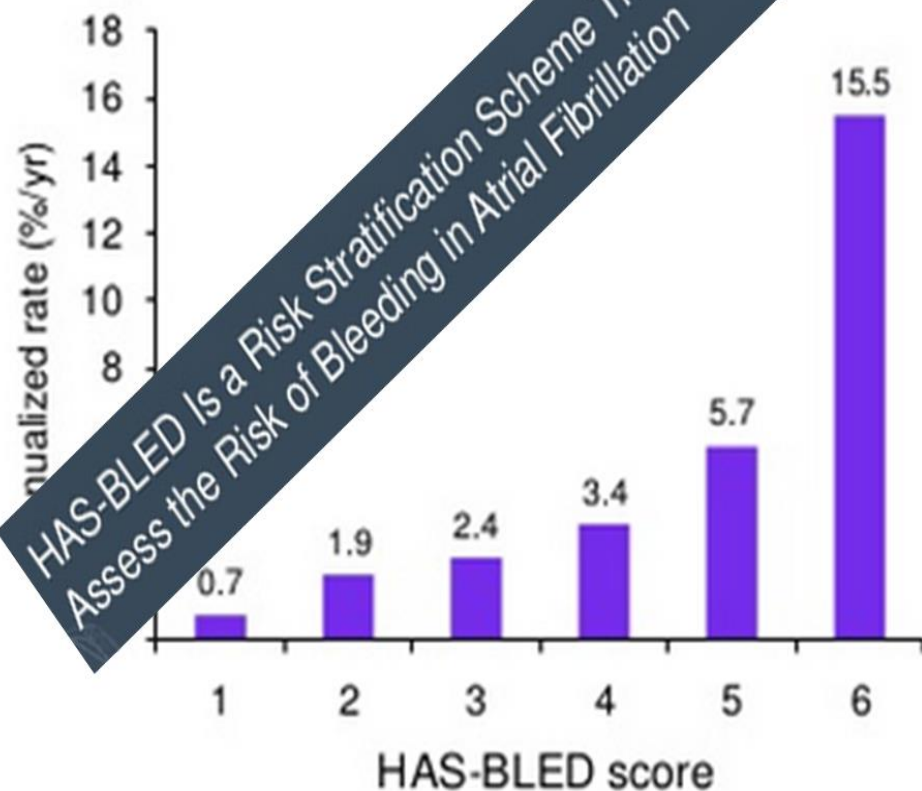
**Low risk**                      **0-1**

**CHA2DS2-VASc Score**  
 (Điểm nguy cơ đột quỵ cho rung nhĩ)

## HAS-BLED Scoring System<sup>1</sup>

Score		Criteria
1	<b>H</b>	Hypertension
1 or 2	<b>A</b>	Abnormal renal and liver function (1 pt each)
1	<b>S</b>	Stroke
1	<b>B</b>	Bleeding
1	<b>L</b>	Labile INRs
1	<b>E</b>	Elderly
1 or 2	<b>D</b>	Drugs or alcohol (1 pt each)

Annualized rate of major bleeding in anticoagulated\* patients



\*48,599 patients with AFib on anticoagulation, does not include patients on anticoagulation + aspirin

1. Pisters R et al. *CHEST*. 2010;138:1093-1100.

2. Friberg L et al. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-1510.

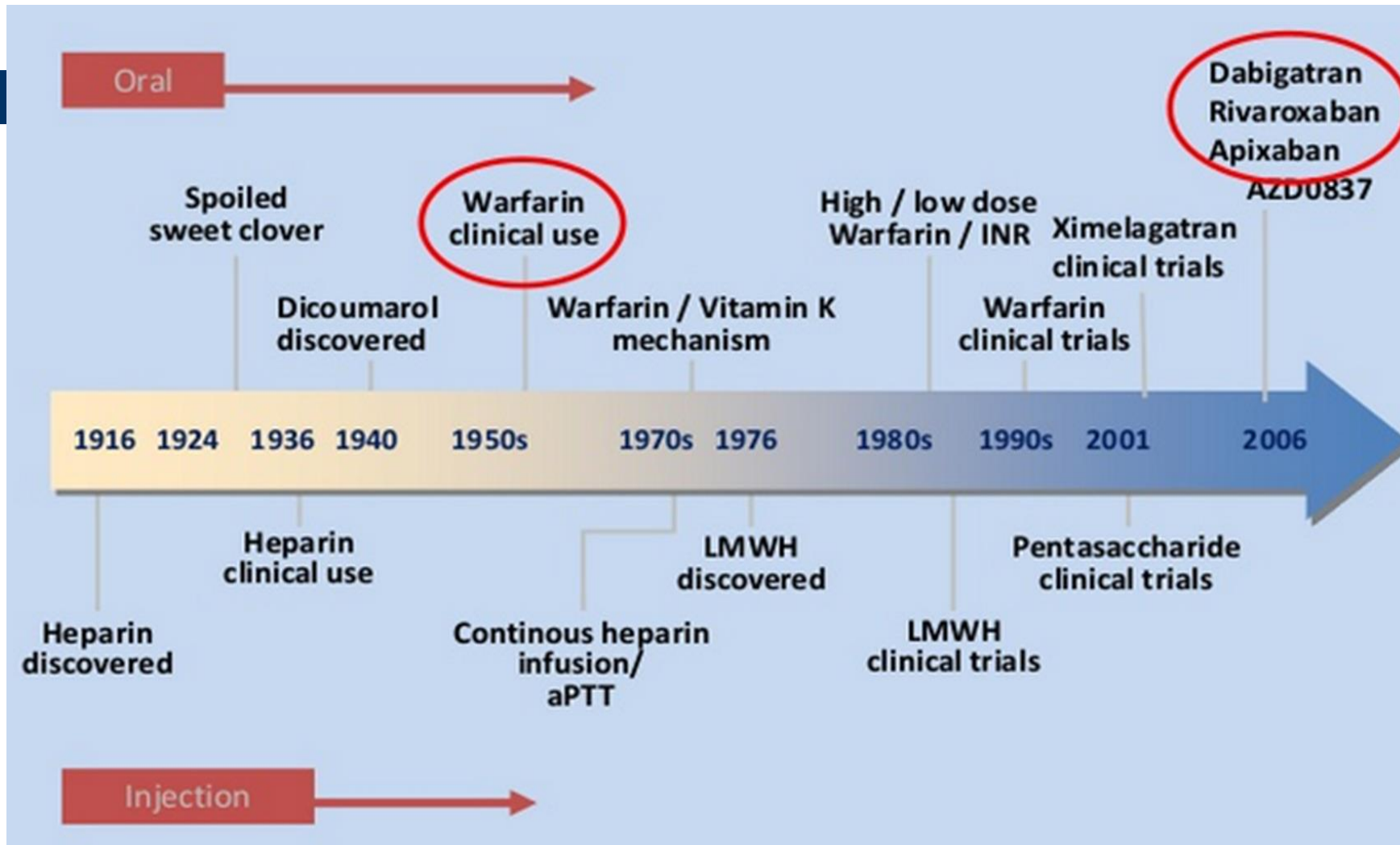
# ESC 2012 AF Hướng dẫn cập nhật

- ❑ Đánh giá nguy cơ đột quỵ sử dụng CHA2DS2-VASc và không dùng CHADS2
- ❑ ESC Guidelines khuyến cáo dùng kháng đông trong phòng ngừa đột quỵ với CHA2DS2-VASc điểm 1 hay lớn hơn
- ❑ Sự ưa chuộng hơn kháng đông mới, không theo dõi: apixaban, rivaroxaban, và dabigatran

# ACC 2014 guidelines SPAF

1. CHA2DS2VASc Score dùng đánh giá nguy cơ huyết khối thuyên tắc (thromboembolic)
2. Quyết định kháng đông trên cơ nguy cơ không theo phân loại rung nhĩ
3. Quyết định phải cân bằng nguy cơ huyết khối thuyên tắc với nguy cơ chảy máu và chọn lựa bệnh nhân
4. CHA2DS2VASc điểm **2** hay lớn hơn cho kháng đông bn rung nhĩ không van tim cả warfarin (INR 2-3) hay NOAC
5. CHA2DS2VASc **0** non-valvular afib, hợp lý không dung kháng đông
6. CHA2DS2VASc **1** (dealers choice ) asa hay anticoagulant hay nothing
7. Bn không thể duy trì INR điều trị có non-valvular AFIB, chỉ định NOAC
8. Mechanical valve với afib Warfarin INR 2-3 (aortic) 2.5-3.5 (mitral)

# Lịch sử phát triển thuốc kháng đông



# Đặc tính chủ yếu của kháng vitamin K

- Khởi phát chậm và tác động bù trừ, với một vài thrombophilia trong khởi phát và bù trừ
- Cửa sổ điều trị hẹp (target INR 2.0–3.0)
- Tương tác nhiều thức ăn và thuốc, ảnh hưởng độ mạnh kháng đông
- Liều đáp ứng thay đổi lệ thuộc trên nền di truyền cá nhân
- INR- hướng dẫn liều cần thiết theo dõi INR thường xuyên và điều chỉnh liều
- TTR >65–70% là cần thiết cho phòng ngừa đột quỵ tối ưu
- Dùng trong thực hành lâm sàng lâu dài và không đắt tiền

## ***Time in Therapeutic range ( TTR)***

*All patients :53.7% On therapy < 6 months: 47.6% On therapy > 6 months: 57.5%*

***Note: clinical Trials vs NOAC's 64% TTR***

*(National assessment of warfarin Anticoagulation Therapy for Stroke prevention in AFIB Circulation 2014*

## ***Hạn chế chủ yếu kháng đông kinh điển(kháng vitamin K)***

- Cửa sổ điều trị đủ kháng đông không chảy máu hẹp
- Liều đáp ứng thay đổi nhiều, đòi hỏi theo dõi xét nghiệm

## Kháng vitamin K(Warfarin) không được sử dụng – tại sao ?

### Yếu tố bệnh nhân

- Từ chối, nhận thấy bất tiện
- Trách nhiệm liên hệ theo dõi INR
- Không đầy đủ kiến thức

### Yếu tố thầy thuốc

- Đánh giá cao nguy cơ chảy máu
- Yếu tố an toàn và theo dõi



# Hạn chế điều trị kháng vitamin K

Unpredictable response

Narrow therapeutic window (INR range 2.0–3.0)

Slow onset/offset of action

Routine coagulation monitoring



Frequent dose adjustments

**VKA therapy has several limitations that make it difficult to use in practice**

Numerous food–drug interactions

Numerous drug–drug interactions

Warfarin resistance

Phòng ngừa chống huyết khối được khuyến cáo khi  
ích lợi nhiều hơn nguy cơ.....



Những hạn chế trên đã thúc đẩy phát triển các thuốc chống huyết khối thế hệ mới.....

## Thuốc kháng đông uống mới

**NOACs**

New / Novel Oral Anticoagulants (NOACs)

Non-warfarin Oral Anti Coagulants (NOACs)

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)

# *Thuốc kháng đông uống mới (NOACs)*

- Khởi phát và tác động bù trừ nhanh, khởi phát nhanh hơn bù trừ
- Cố định liều một hay hai lần trong ngày
- Rất ít lâm sàng liên quan tương tác với thuốc khác và không tương tác với thức ăn
- Liều liên quan tác dụng kháng đông ổn định, không cần theo dõi xét nghiệm thường xuyên độ mạnh kháng đông, nhưng chức năng thận có tính bắt buộc ở mức ranh giới và trong suốt thời gian theo dõi, tùy thuộc ranh giới chức năng thận
- Sự tôn trọng chắc chắn với điều trị NOACs cho hiệu quả tối ưu
- Liên hệ thuốc mới, đắt tiền, nhưng cost-effective, so sánh với điều trị vitamin K antagonist

# Thuốc ức chế trực tiếp thrombin

- ❑ **Thuốc dùng đường tiêm truyền** (như hirudin, argatroban và bivalirudin)
- ❑ **Thuốc đường uống**
  - Thuốc ức chế trực tiếp thrombin đường uống được nghiên cứu là **ximelagatran** và **dabigatran**, tuy nhiên chỉ có dabigatran được sử dụng trong lâm sàng.

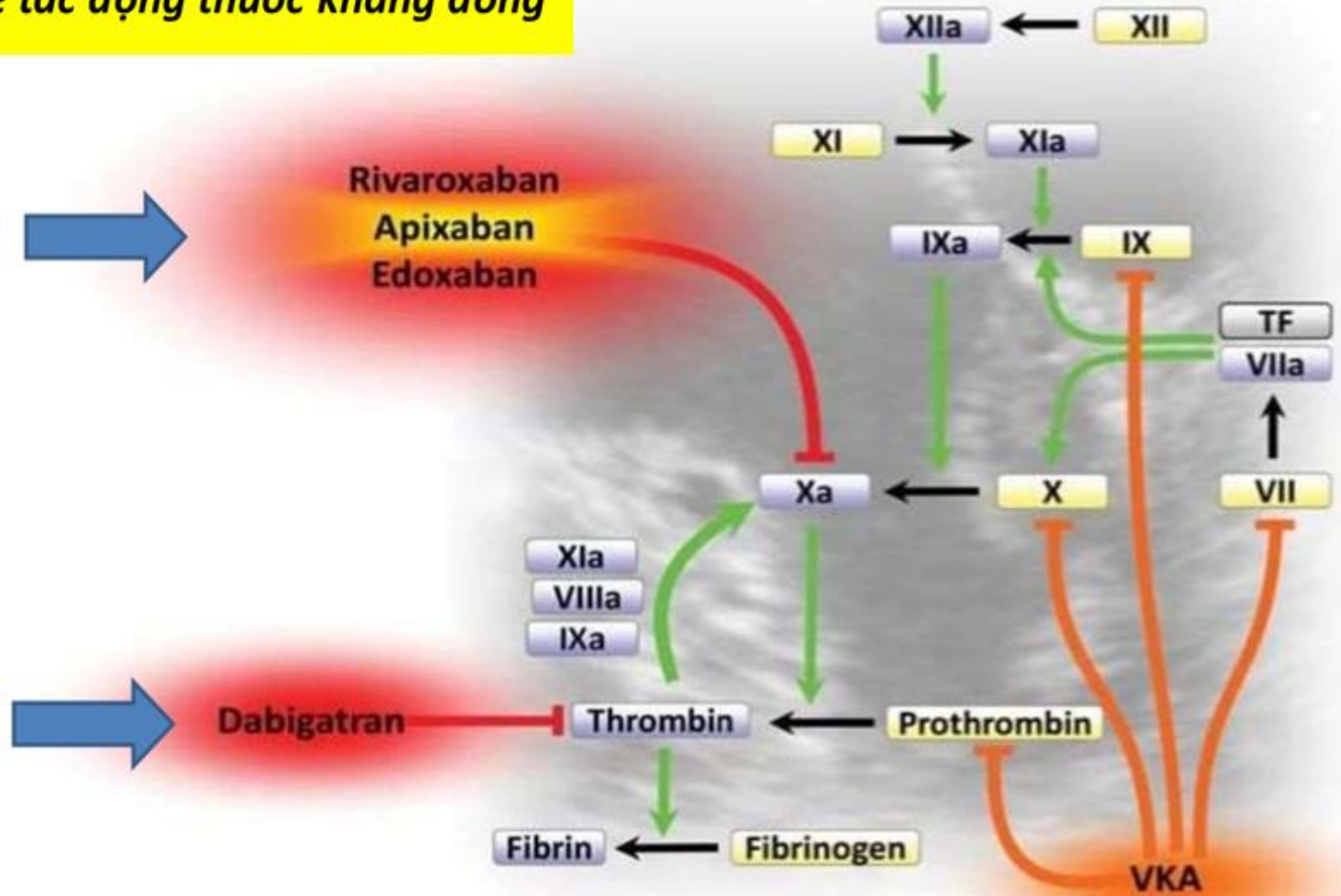
*(Trong hai nghiên cứu SPORTIF (Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) III và SPORTIF V, **ximelagatran có hiệu quả tương đương warfarin trong việc ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ**. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ alanine aminotransferase huyết thanh tăng ít nhất gấp 3 lần ở nhóm ximelagatran so với ở nhóm warfarin (6,1% so với 0,8%).*

# Thuốc ức chế trực tiếp Xa

- ❑ Ức chế trực tiếp Xa gắn (có thể đảo ngược) vào vị trí hoạt động của yếu tố Xa, ức chế trực tiếp yếu tố Xa không cần tham gia antithrombin huyết tương.
- ❑ Nhiều thuốc đã được nghiên cứu, tuy nhiên chỉ có hai thuốc được dùng trong lâm sàng là **rivaroxaban** (biệt dược **Xarelto** của công ty Bayer) và **apixaban** (biệt dược **Eliquis**, do hai công ty Pfizer và Bristol-Myers Squibb hợp tác bào chế).

*(đặc điểm dược lý của hai thuốc này được dùng với liều cố định và không phải theo dõi điều trị bằng xét nghiệm đông máu).*

## Cơ chế tác động thuốc kháng đông





## **Kháng đông uống mới trong phòng ngừa đột quỵ bệnh nhân rung nhĩ (NVAF)**

**Dabigatran (Pradaxa®) – thrombin inhibitor**

*FDA phê chuẩn 2010: phòng ngừa đột quỵ bn rung nhĩ không bị van tim; phê chuẩn điều huyết khối tĩnh mạch(VTE) 2014*

**Rivaroxaban (Xarelto®) – Xa inhibitor**

*FDA phê chuẩn 2010/11: phòng ngừa VTE sau phẫu thuật, phòng ngừa đột quỵ bn rung nhĩ, điều trị VTE*

**Apixaban (Eliquis®) – Xa inhibitor**

*FDA phê chuẩn 2012: phòng ngừa đột quỵ bn rung nhĩ ; 2014 phê chuẩn phòng ngừa VTE sau đại phẫu chỉnh hình  
FDA phê chuẩn điều trị VTE 2014*

**Edoxaban (Savaysa®) – Xa inhibitor**

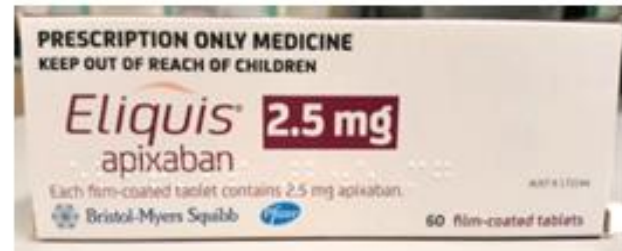
*FDA phê chuẩn 1/2015: phòng ngừa đột quỵ bn rung nhĩ, điều trị VTE cấp*



# Dabigatran (Pradaxa®)



Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)



Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)



**Savaysa**<sup>™</sup>  
(edoxaban) tablets

FDA Approved January 8, 2015

**Lixiana**<sup>®</sup>  
edoxaban

Europe Approved June 26, 2015

once-daily  
**Savaysa**<sup>™</sup>  
(edoxaban) tablets

Prescribing Information

Medication Guide

#### INDICATIONS

SAVAYSA<sup>™</sup> (edoxaban) is indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism (SE) in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF). SAVAYSA should not be used in patients with creatinine clearance (CrCL) > 95 mL/min because of an increased risk of ischemic stroke compared to warfarin.

SAVAYSA is indicated for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) following 5 to 10 days of initial therapy with a parenteral anticoagulant.

#### NOW APPROVED FOR:

##### Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAF)

- Reduction in the risk of stroke and systemic embolism (SE) in patients with NVAF
- SAVAYSA should not be used in patients with creatinine clearance (CrCL) > 95 mL/min because of increased risk of ischemic stroke compared to warfarin

##### Deep Venous Thrombosis (DVT) & Pulmonary Embolism (PE)

- For the treatment of DVT and PE following 5-10 days of initial therapy with a parenteral anticoagulant

## Các nghiên cứu warfarin so kháng đông mới ở bn rung nhĩ

ROCKET AF 

J-ROCKET AF 



RELY®

Study of stroke prevention  
in atrial fibrillation



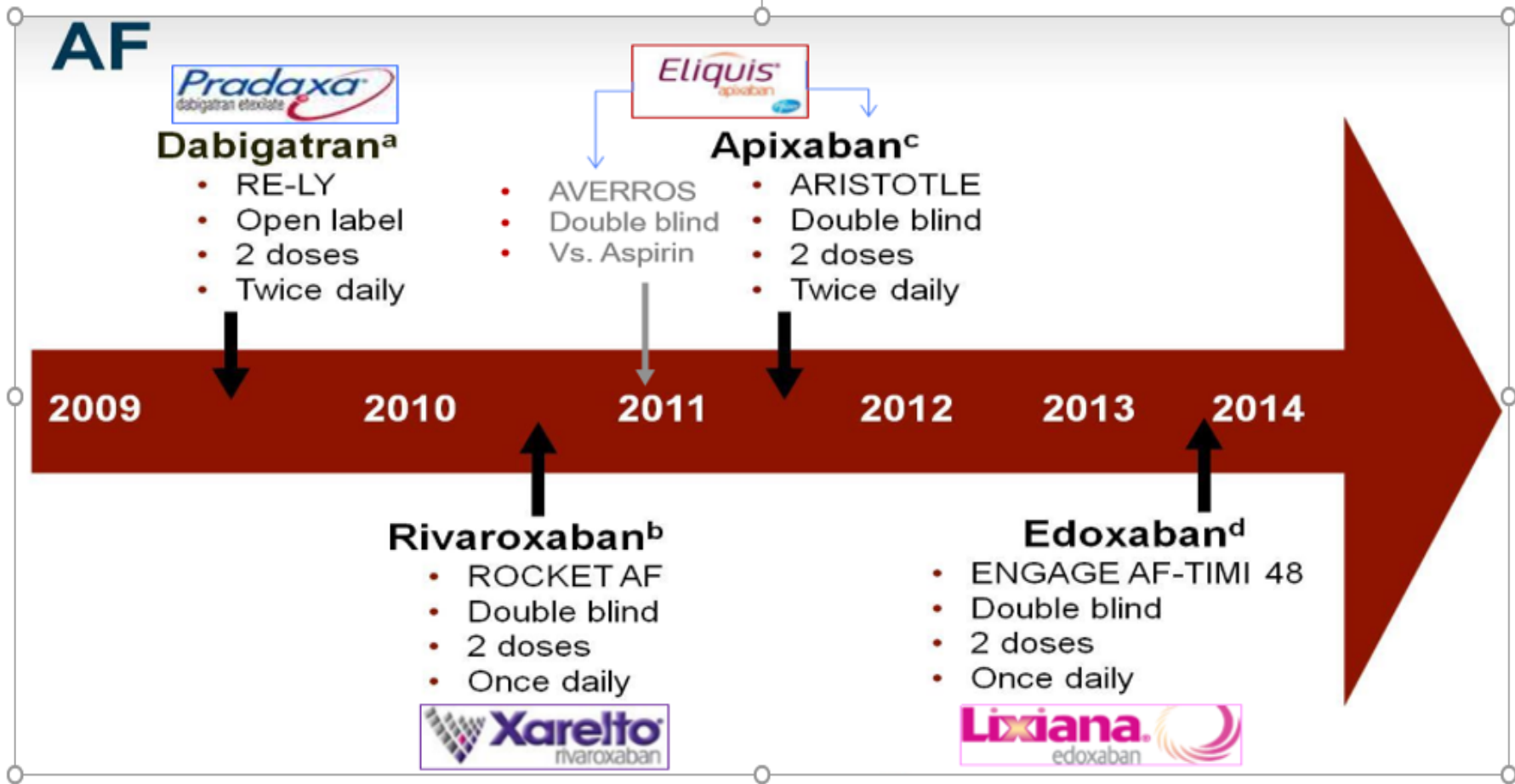
ARISTOTLE

AVERROES

Engage AF  
TIMI 48

- 4 Drugs
  - Dabigatran
  - Apixaban
  - Rivaroxaban
  - Edoxaban
- > 55,000 patients with broad risk profiles
- Global exposure
- Strong foundation for evidence-based clinical decisions

# Lịch sử các nghiên cứu NOACs



a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151<sup>[4]</sup>; b. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891<sup>[5]</sup>; c. Granger CB, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992<sup>[6]</sup>; d. Giuliano RP, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.<sup>[7]</sup>



# RE-LY<sup>®</sup>: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

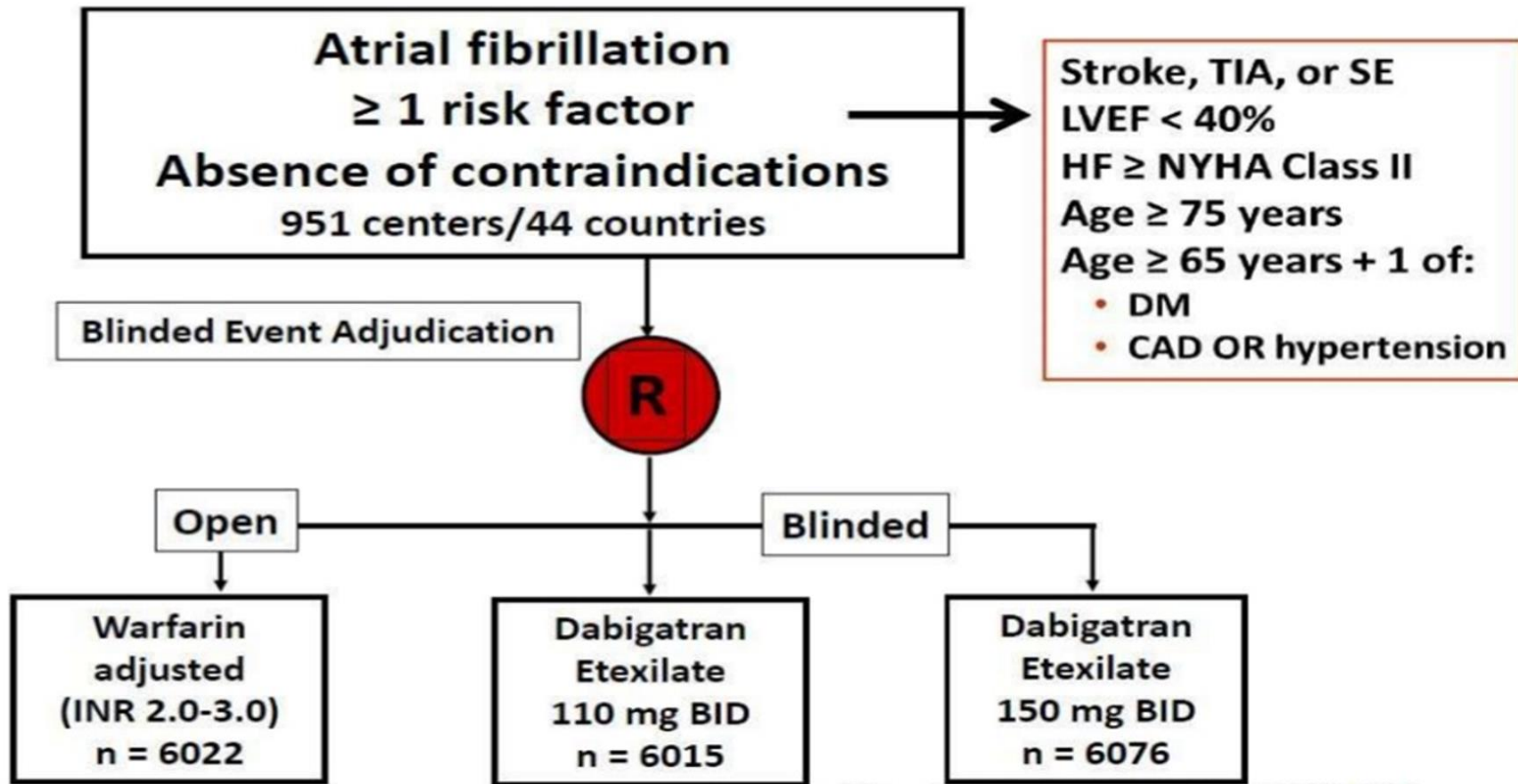
### Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators\*

# The RE-LY Study:

Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy

❖ Dabigatran Compared to Warfarin in 18,113 Patients with AF at Risk of Stroke



(Left ventricular ejection fraction <40%,  
New York Heart Association class II or higher heart failure within 6 months before screening)

# Đối tượng nghiên cứu

## ❑ **Tiêu chuẩn đưa vào:**

- 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,
- 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 6 tháng trước,
- độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, bệnh gan tiến triển, và có thai



# Kết quả

- ❑ Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào 1 trong 3 nhóm:
  - dabigatran 110 mg x 2/ngày,
  - dabigatran 150 mg x 2/ngày
  - 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
  - hiệu quả: đột quy hoặc thuyên tắc mạch hệ thống.
  - tính an toàn: 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 ở một vùng hoặc cơ quan quan trọng*).

# Kết quả RE-LY

## □ Tần suất đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống:

- 1,69% /năm 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)*
- **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;  $p < 0,001$ )*

# Kết quả RE-LY

## ❑ Tần suất chảy máu nặng:

- 3,36%/năm ở nhóm warfarin,
- **2,71%/năm** ở nhóm dabigatran 110 mg ( $p = 0,003$  so với warfarin)
- 3,11%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg ( $p = 0,31$  so với warfarin).

## ❑ Tần suất tử vong do mọi nguyên nhân:

- 4,13%/năm ở nhóm warfarin,
- 3,75%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg ( $p = 0,13$  so với warfarin)
- **3,64%/năm** ở nhóm dabigatran 150mg ( $p = 0,051$  so với warfarin).

# *Phân tích tiểu nhóm RE-LY: BN rung nhĩ và tiền căn đột quỵ hay TIA*

## *Tổng số bn 3623*

- 1233 bn điều trị dabigatran 110mg BID
- 1233 bn điều trị dabigatran 150 mg BID
- 1195 bn điều trị warfarin

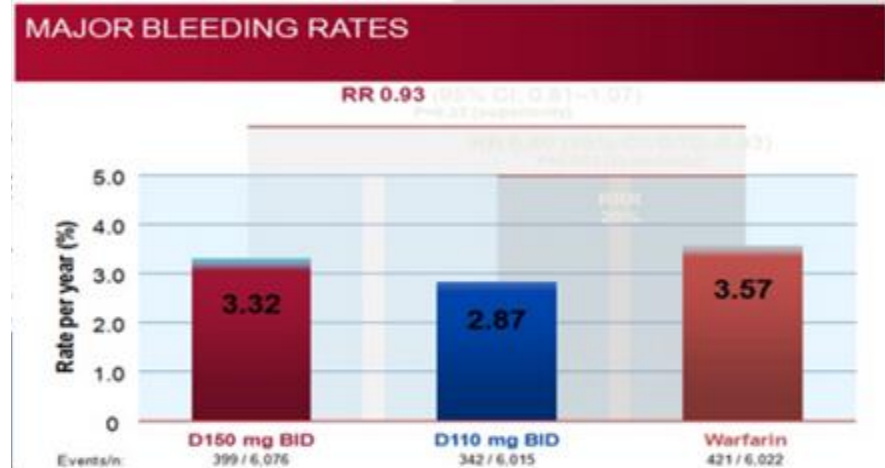
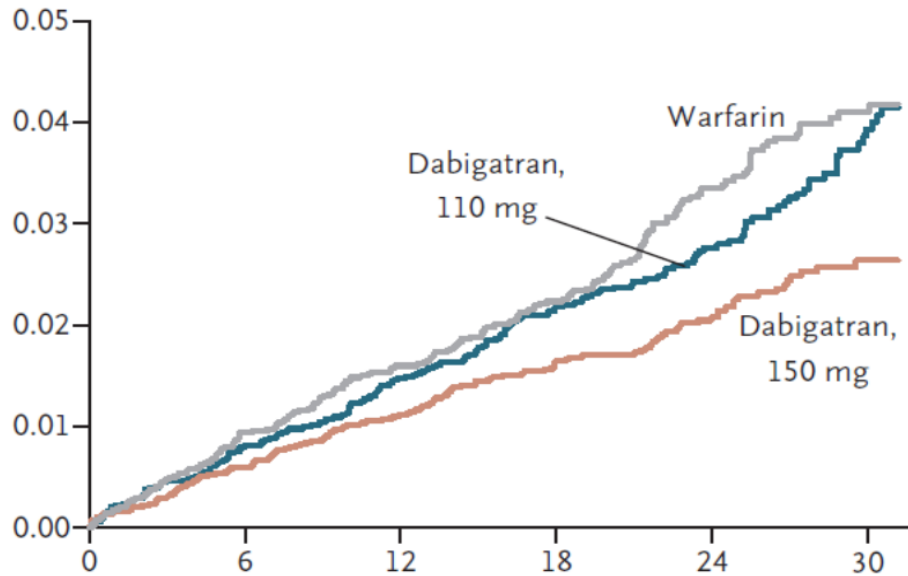
## *Kết quả*

- Tỷ lệ mới mắc đột quỵ/năm: 2.23% , 1.91% và 2.53% (không có sự khác biệt)
- Tỷ lệ mới mắc đột quỵ thiếu máu, không rõ nguyên nhân/năm: 2.19%, 1.75% và 1.75% (không có sự khác biệt)

## *Biến chứng*

- Chảy máu nội sọ/năm: **0.25%**, **0.53%** và **1.28%** (khác biệt có ý nghĩa thống kê)
- Chảy máu nặng/năm: **2.74%**, 4.15% và 4.15%( khác biệt có ý nghĩa tiểu nhóm 110mg BID)

# Tóm tắt RE-LY



(tần suất cơn stroke/embolism theo thời gian (tháng))

- (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

# Khuyến cáo

1. Dựa vào kết quả RE-LY, ngày 19/10/2010 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 tim.

2. Đầu tháng 8/2011, Cơ quan Dược phẩm châu Âu (European Medicines Agency) cũng đã chấp thuận cho dùng dabigatran (cả hai 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 trên.

**ROCKET AF** 

**The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

**Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation**

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators\*

*Nghiên cứu rivaroxaban phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.*

*Nghiên cứu xác định vị trí của rivaroxaban trong chỉ định này là ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)*

ROCKET AF là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên mù đôi thực hiện trên 14.264 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

- Có tiền sử đột quy, cơn thiếu máu não thoáng qua, thuyên tắc mạch hệ thống
- Hoặc ít nhất 2 trong số các yếu tố sau: suy tim hoặc phân suất tống máu thất trái  $\leq 35\%$ , tăng huyết áp, tuổi  $\geq 75$ , đái tháo đường.



Bệnh nhân chọn ngẫu nhiên một trong hai nhóm:

- *nhóm rivaroxaban (liều 20 mg/ngày, hoặc 15mg/ngày nếu độ thanh thải creatinin trong khoảng 30-49 ml/phút)*
- *nhóm warfarin (liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3).*

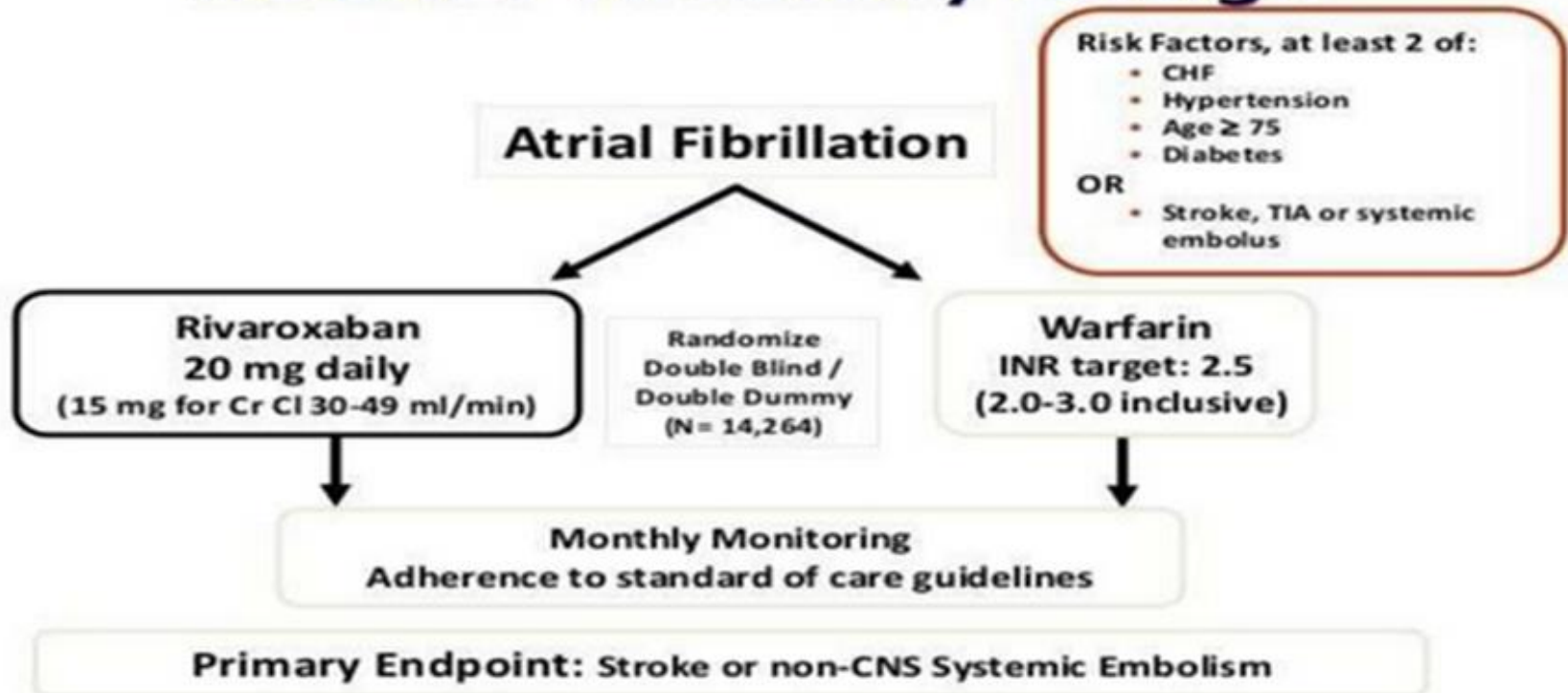
Thời gian theo dõi trung vị là 707 ngày.

Tiêu chí đánh giá chính:

- *hiệu quả là phối hợp các biến cố đột quy (dạng thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết) và thuyên tắc mạch hệ thống.*
- *đánh giá chính về tính an toàn là chảy máu.*



## ROCKET AF: Study Design



# Kết quả ROCKET AF

❑ Tần suất các biến cố thuộc tiêu chí đánh giá chính trên hai nhóm rivaroxaban và warfarin không khác biệt (2,1%/năm so với 2,4%/năm,  $p = 0,12$ ).

❑ Tần suất chảy máu ở hai nhóm cũng không khác biệt (14,9%/năm ở nhóm rivaroxaban và 14,5%/năm ở nhóm warfarin,  $p = 0,44$ ).

*(Tuy nhiên tần suất chảy máu trong hộp sọ ở nhóm rivaroxaban thấp hơn có ý nghĩa (0,5% so với 0,7%,  $p = 0,02$ ) và tần suất chảy máu gây chết ở nhóm rivaroxaban cũng thấp hơn có ý nghĩa (0,2% so với 0,5%,  $p = 0,003$ ).*

# Phân tích tiểu nhóm ROCKET-AF: BN rung nhĩ và tiền căn đột quỵ hay TIA

## Tổng số bn 7468 có tiền căn đột quỵ/TIA (52%)

- 3754 điều trị rivaroxaban
- 3714 điều trị warfarin

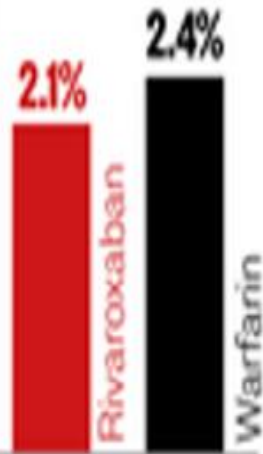
## Kết quả

- Tỷ lệ mới mắc đột quỵ/năm: 2.66% cho rivaroxaban và 2.71% warfarin (không có sự khác biệt)
- Tỷ lệ mới mắc đột quỵ thiếu máu và không rõ nguyên nhân/năm: 2.34% và 2.27% (không có sự khác biệt trong cả 2 tiêu chí)

## Biến chứng

- Chảy máu nội sọ/năm: 0.59% và 0.80% (thấp hơn trong rivaroxaban nhưng không ý nghĩa thống kê)
- Chảy máu nặng/năm: 3.13% và 3.22% (không có sự khác biệt)

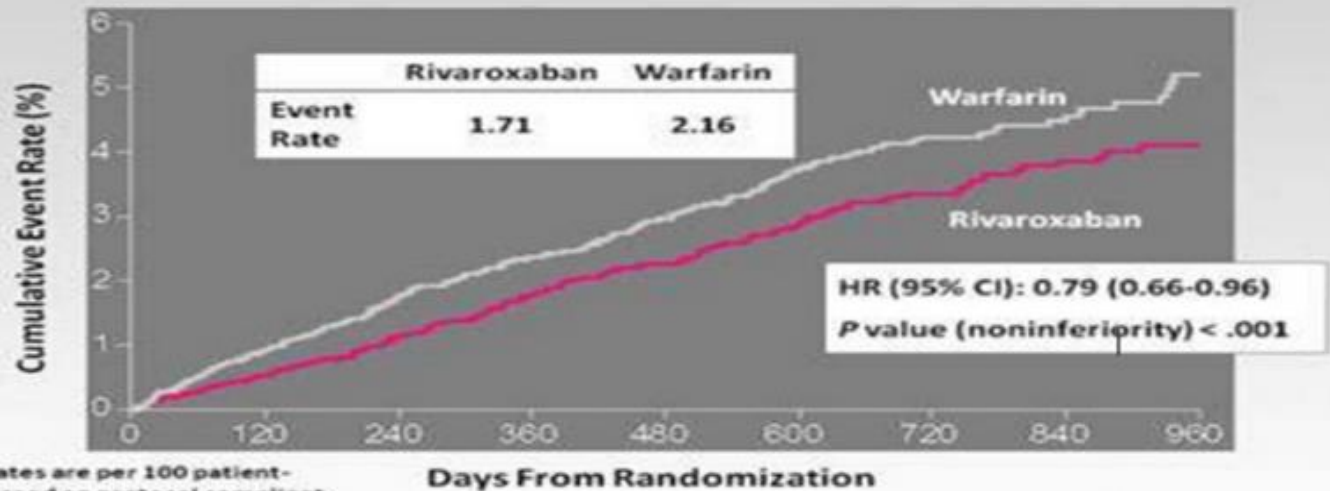
RATE OF PRIMARY  
OUTCOME/YEAR:



## Kết quả ROCKET-AF

*Phòng ngừa đột quỵ và embolism hệ thống không thấp hơn (non-inferior) warfarin, không khác biệt nguy cơ chảy máu nặng mặc dù chảy máu nội sọ và chảy máu gây tử vong thấp hơn trong nhóm rivaroxaban và chảy máu đường tiêu hóa lớn hơn*

### ROCKET-AF: Primary Efficacy Outcome Stroke and Non-CNS Embolism



Rivaroxaban hiện đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam cho chỉ định phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng (viên 10 mg).

# Apixaban

- ❑ Apixaban thuốc chống đông uống mới có nhiều triển vọng.
- ❑ Nghiên cứu ADVANCE (Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events) cho thấy apixaban uống (2,5 mg x 2/ngày) hiệu quả phòng ngừa cấp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tương đương enoxaparin liều 30 mg x 2/ngày và cao hơn enoxaparin liều 40 mg/ngày trong thay khớp gối.
- ❑ Apixaban được nghiên cứu trong chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ qua hai NC lâm sàng lớn là AVERROES và ARISTOTLE

ORIGINAL ARTICLE

## Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

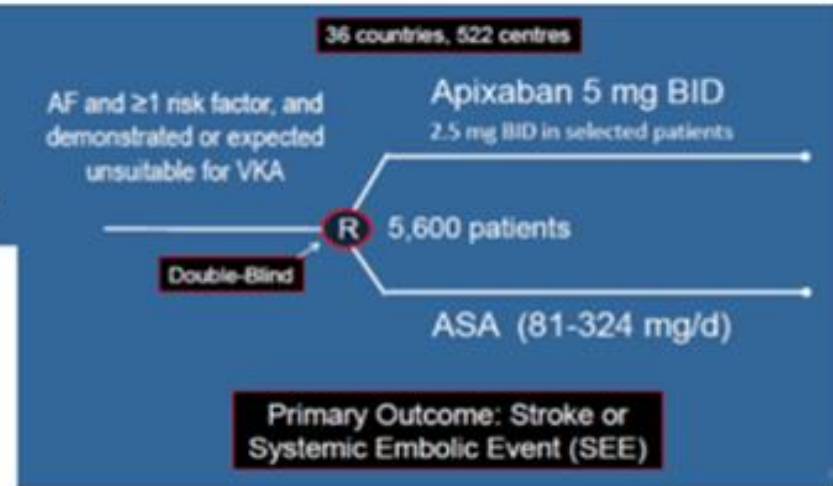
# AVERROES

### Apixaban Versus ASA To Reduce the Risk Of Stroke

•DMC recommended early study termination at 1st analysis of efficacy – May 28, 2010

- 4 SD x 2 in favour of apixaban
- Long-term open-label apixaban follow-up\*

- 94% patients received apixaban 5 mg BID
- 91% patients received aspirin  $\leq$ 162 mg daily
- Median follow-up: 1.1 year



NEJM February 10, 2011

Phương pháp, NC mù đôi, ngẫu nhiên 5599 bn rung nhĩ nguy cơ đột quỵ cao, chống chỉ định điều trị VKA, bn điều trị apixaban (liều 5mg 2 lần/ngày) hay aspirin (81-324mg/ngày), xác định hiệu quả apixaban có trên không. BN theo dõi 1,1 năm. Tiêu chí chính là đột quỵ hay huyết khối thuyên tắc hệ thống



## Kết quả AVERROSE

- AVERROSE study: nc mù đôi, 5599 bn không thích hợp điều trị VKA (mean CHADS2 score of 2)
- Sau theo dõi trung bình 1.1 năm, nc ngưng sớm do ích lợi rõ ràng của apixaban
- Bn tổn thương thận nặng loại trừ trong nc ARISTOTLE và AVERROSE
- Bn rung nhĩ điều trị VTK không thích hợp, apixaban giảm nguy cơ đột quỵ hay embolism hệ thống, không gia tăng nguy cơ chảy máu nặng hay chảy máu nội sọ

Apixaban hiệu quả hơn aspirin trong phòng ngừa stroke hay systemic embolism

ARISTOTLE

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

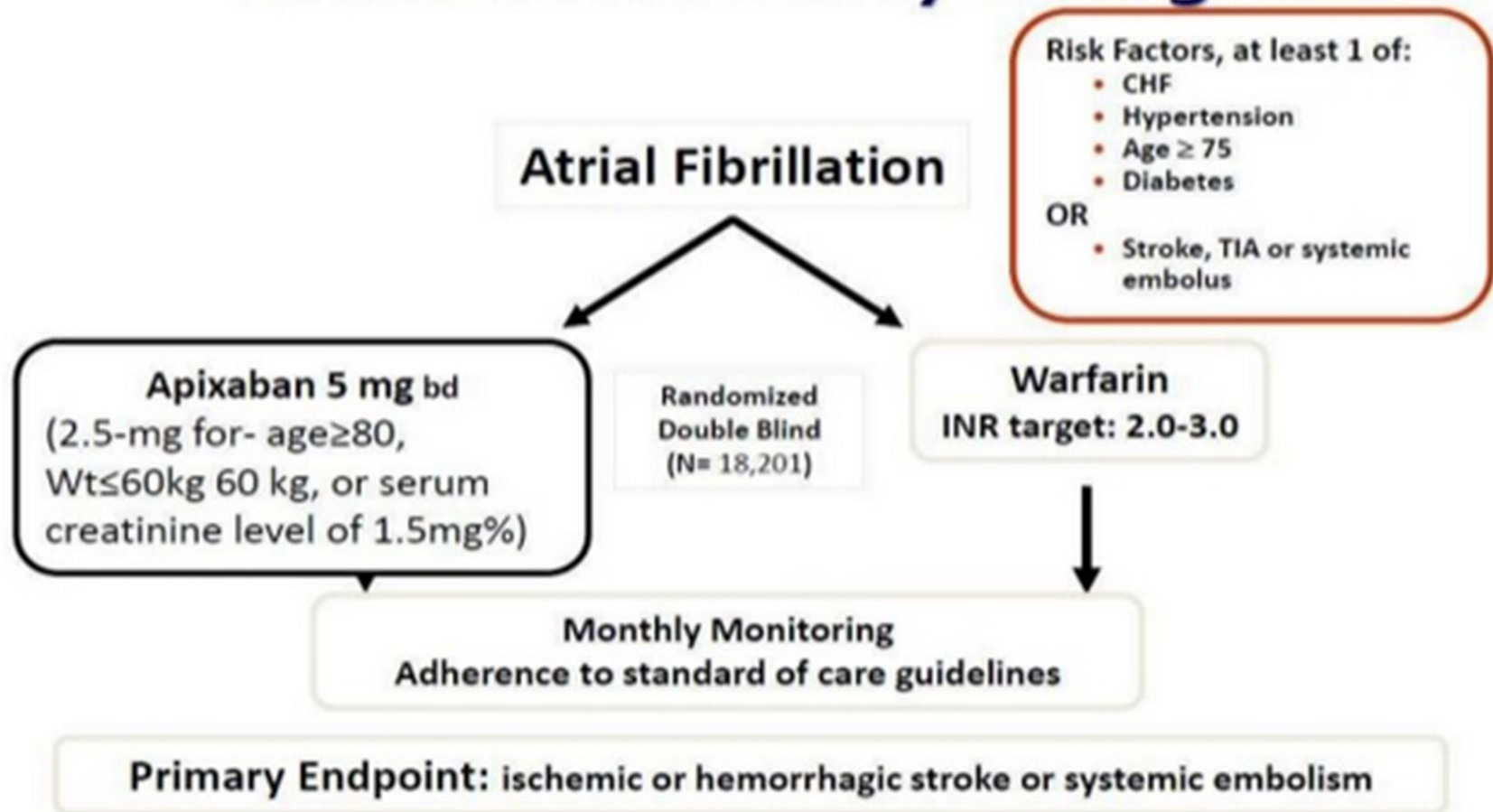
SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

**Apixaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation**

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

# ARISTOTLE: Study Design



# Nghiên cứu ARISTOTLE

Công bố cuối tháng 8/2011,

- ❑ 18.201 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim có kèm ít nhất một yếu tố nguy cơ khác của đột quy. Chọn ngẫu nhiên
  - *apixaban (5 mg x 2/ngày)*
  - *hoặc warfarin (liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3).*
- ❑ Theo dõi trung vị 1,8 năm,
- ❑ Kết quả
  - *tần suất đột quy hoặc thuyên tắc mạch hệ thống ở nhóm apixaban thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm warfarin (1,27%/năm so với 1,60%/năm,  $p = 0,01$ ).*
  - *Ngoài ra, apixaban còn giảm nguy cơ chảy máu nặng và tử vong do mọi nguyên nhân so với warfarin*

*(tần suất chảy máu nặng ở hai nhóm 2,13%/năm và 3,09%/năm,  $p < 0,001$ ; tử vong do mọi nguyên nhân ở hai nhóm 3,52% và 3,94%,  $p = 0,047$ ).*

# Phân tích tiểu nhóm *ARISTOTLE*: BN rung nhĩ và tiền căn đột quy hay TIA

## Tổng số bn 3436 có tiền căn đột quy/TIA (19%)

- 1694 điều trị apixaban
- 1742 điều trị warfarin

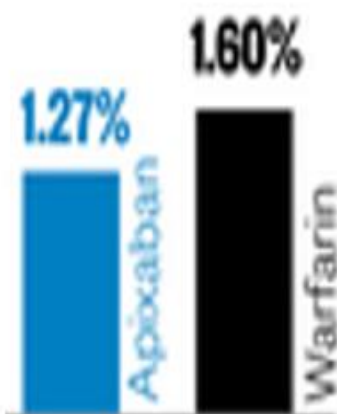
## Kết quả

- Tỷ lệ mới mắc đột quy/năm: **2.26%** cho apixaban và **3.17%** warfarin( phân tích trong phòng ngừa đột quy thứ phát tìm thấy giảm có sự khác biệt)
- Tỷ lệ mới mắc đột quy thiếu máu hay không rõ nguyên nhân/năm: 1.92% và 2.23% ( không có sự khác biệt)

## Biến chứng

- Chảy máu nội sọ/năm: **0.55%** và **1,49%**( thấp hơn trong apixaban có ý nghĩa thống kê)
- Chảy máu nặng/năm: **2.84%** và **3.91%** (có sự khác biệt)

RATE OF PRIMARY  
OUTCOME/YEAR:



## Kết quả

NC cho thấy apixaban trên warfarin trong phòng ngừa đột quỵ và embolism hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ, kết quả tử vong thấp hơn, BN điều trị apixaban chảy máu nội sọ thấp hơn nhưng đường tiêu hóa như nhau trong 2 nhóm

### ARISTOTLE: Efficacy and Bleeding Outcomes

	Apixaban n = 9120	Warfarin n = 9081	HR 95% CI	P Value
	Event Rate	Event Rate		
Death from any cause	3.52	3.94	0.89 (0.80-0.998)	<b>.047</b>
ISTH major bleeding	2.13	3.09	0.69 (0.60-0.80)	< .001
Intracranial bleeding	0.33	0.80	0.42 (0.30-0.58)	< .001
Any bleeding	18.1	25.8	0.71 (0.68-0.75)	< .001



ORIGINAL ARTICLE

## Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the **ENGAGE AF-TIMI 48** Investigators\*



*Phương pháp, nc ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh edoxaban 2 liều dùng ngày 1 lần với warfarin cho 21.105 bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ từ trung bình đến nặng, theo dõi trung vị 2,8 năm. Tiêu chí hiệu quả chính là đột quỵ hay huyết khối thuyên tắc hệ thống. Mỗi liều edoxaban được đánh giá không dưới warfarin trong thời gian điều trị. Tiêu chí an toàn chính là chảy máu nặng*

# ENGAGE-AF

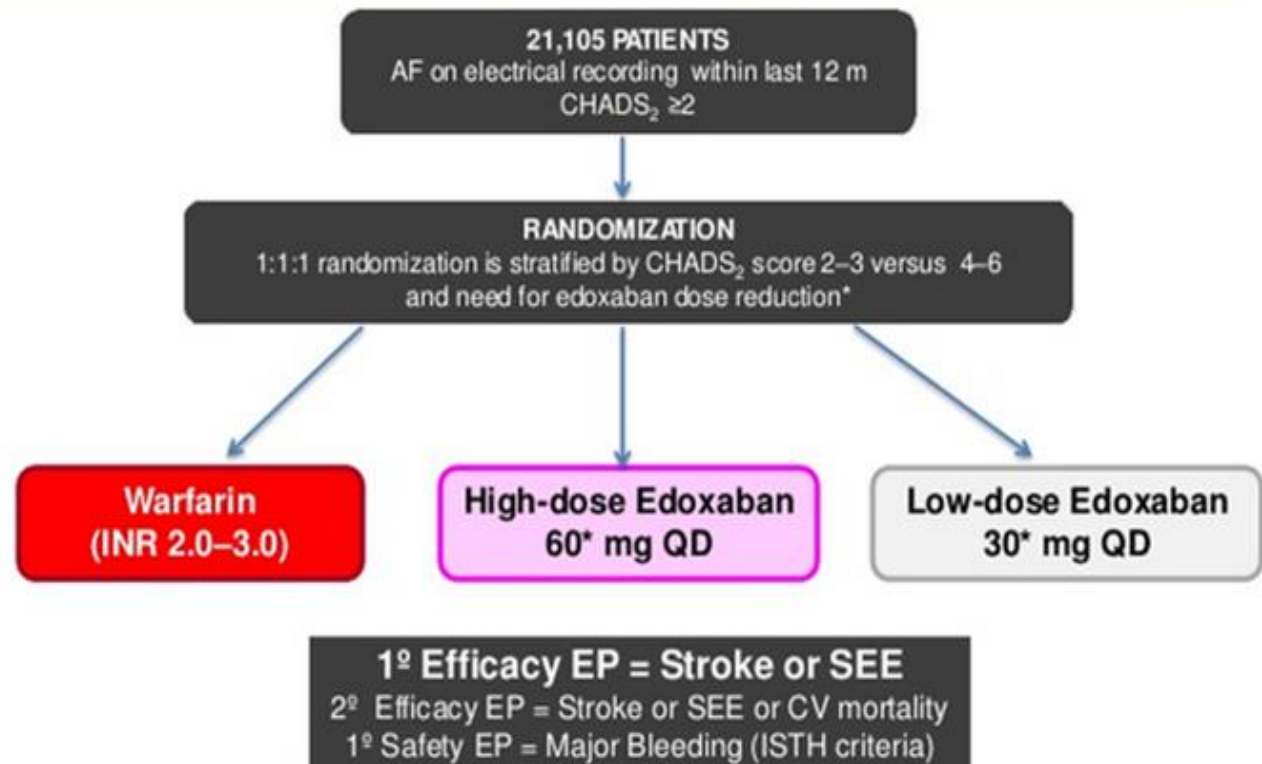


FDA Approved January 8, 2015



Europe Approved June 26, 2015

## Study Design





# ENGAGE-AF

## Low-Dose Edoxaban vs Warfarin

Annualized Event Rates (%)	Warfarin (n = 7036)	Low-Dose Edoxaban (n = 7034)	HR 97.5% CI	P value
Stroke or embolic event <sup>a</sup>	1.50	1.61	1.07 (0.87-1.31)	.005 <sup>c</sup> .44 <sup>d</sup>
Stroke or embolic event <sup>b</sup>	1.80	2.04	1.13 (0.96-1.34)	.10
Hemorrhagic stroke <sup>b</sup>	0.47	0.16	0.33 (0.22-0.50) <sup>e</sup>	< .001
Ischemic stroke <sup>b</sup>	1.25	1.77	1.41 (1.19-1.67) <sup>e</sup>	< .001

HR = hazard ratio; CI = confidence interval

<sup>a</sup> Modified intention-to-treat; treatment period

<sup>b</sup> Prespecified superiority analysis/intention-to-treat; overall study period

<sup>c</sup> P for noninferiority

<sup>d</sup> P for superiority

<sup>e</sup> 95% confidence interval

# ENGAGE-AF

## High-Dose Edoxaban vs Warfarin

Annualized Event Rates (%)	Warfarin (n = 7036)	High-Dose Edoxaban (n = 7035)	HR (97.5% CI)	P value
Stroke or embolic event <sup>a</sup>	1.50	1.18	0.79 (0.63-0.99)	< .001 <sup>c</sup> .02 <sup>d</sup>
Stroke or embolic event <sup>b</sup>	1.80	1.57	0.87 (0.73-1.04)	.08
Hemorrhagic stroke <sup>b</sup>	0.47	0.26	0.54 (0.38-0.77) <sup>e</sup>	< .001
Ischemic stroke <sup>b</sup>	1.25	1.25	1.00 (0.83-1.09) <sup>e</sup>	.97

HR = hazard ratio; CI = confidence interval

<sup>a</sup> Modified intention-to-treat; treatment period

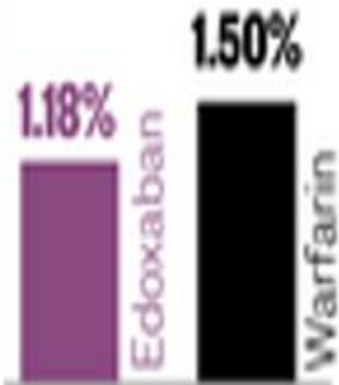
<sup>b</sup> Prespecified superiority analysis/intention-to-treat; overall study period

<sup>c</sup> P for noninferiority

<sup>d</sup> P for superiority

<sup>e</sup> 95% confidence interval

## RATE OF PRIMARY OUTCOME/YEAR:



## Kết quả

*Edoxaban không thấp hơn (noninferior) warfarin trong phòng ngừa đột quỵ hay embolism hệ thống và liên hệ tỉ lệ chảy máu và tử vong do nguyên nhân tim mạch thấp hơn, chảy máu tiêu hóa gia tăng liều 60mg edoxaban*

## ENGAGE-AF

Annualized Rates of Bleeding (%)	High-Dose Edoxaban (n = 7035)	Low-Dose Edoxaban (n = 7034)	Warfarin (n = 7036)	P value (both doses)
Major bleeding	2.75	1.61	3.43	< .001
Life-threatening bleeding	0.40	0.25	0.78	< .001
Intracranial bleeding	0.39	0.26	0.85	< .001
Major + clinically relevant bleeding	11.10	7.97	13.02	< .001
Major gastrointestinal bleeding	1.51	0.82	1.23	High vs warfarin P = .03 Low vs warfarin P < .001

# *Edoxaban liều cao so liều thấp*

- ❑ Tỷ lệ stroke hay systemic embolic thấp hơn trong liều cao
- ❑ Tỷ lệ ischemic stroke thấp hơn và tỷ lệ hemorrhagic stroke cao hơn trong liều cao
- ❑ Liều thấp liên hệ tỷ lệ chảy máu thấp hơn
- ❑ Không có sự khác biệt tỷ lệ tử vong hay chết do tim mạch với cả 2 liều
- ❑ Bn giảm liều(25,3% mẫu) trong 2 nhóm có hiệu quả tương tự và cải thiện độ an toàn

- ❑ Cả 2 liều edoxaban thì không thấp hơn warfarin (*noninferior to well-managed warfarin*(median time in therapeutic range, 68.4%, TTR)
- ❑ Phòng ngừa đột quỵ hay systemic embolic, liều cao edoxaban có khuynh hướng hiệu quả hơn warfarin
- ❑ Tỷ lệ ischemic stroke tương tự cho warfarin và edoxaban liều cao nhưng cao hơn với liều thấp edoxaban
- ❑ Tỷ lệ hemorrhagic stroke và chết do tim mạch thấp hơn cả 2 liều edoxaban so với warfarin
- ❑ Edoxaban có tỷ lệ chảy máu tất cả các loại thấp hơn ngoại trừ tiêu hóa

# ***FDA phê chuẩn***

- ❑ Khuyến cáo liều 60mg một lần trong ngày bn có độ lọc creatinine trên 50-95ml/phút và giảm liều 30mg ngày một lần cho bn tổn thương thận trung bình đến nặng (creatinine clearance 15-50ml/phút)
- ❑ Rung nhĩ không valve tim, đánh giá creatinine clearance trước khi khởi đầu điều trị với thuốc bài tiết qua thận



## Bảng tóm tắt đặc điểm các nghiên cứu

Characteristic	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Number of patients	18,113	14,264	18,201
Lost to follow-up (n)	20	32	69
Median Follow-up (years)	2	1.9	1.8
CHADS <sub>2</sub> score (mean)	2.1	3.5	2.1
0 or 1	31.9%	0	33.9%
2	35.6%	13.0%	35.8%
3-6	32.5%	86.9%	30.2%
Age (years)	71 (mean)	73 (median)	70 (median)
Female sex (%)	36	40	35
Previous stroke or TIA (%)	20	55	19
Aspirin use (%)	40	37	31
Mean TTR for warfarin (%)	64	55	62
Creatinine clearance			
≤30 ml/min	0	0	1.5%
30–50 ml/min	19.4%	20.7%	18.1%
>50 ml/min	80.6%	79.6%	82.9%

### **% của TTR( time in therapeutic range)**

- Chất lượng kiểm soát INR
- Ích lợi warfarin lớn nhất khi TTR trên 60%
- ROCKET-AF thấp hơn(TTR=55%)

Dân số NC trong ROCKET-AF nguy cơ đột quỵ cao  
CHADS2 score = 3-6: 86,9%



Loại trừ  
Clcr<30ml/phút



RE-LY : 0      ROCKET-AF : 0

Loại trừ  
Clcr<25ml/phút

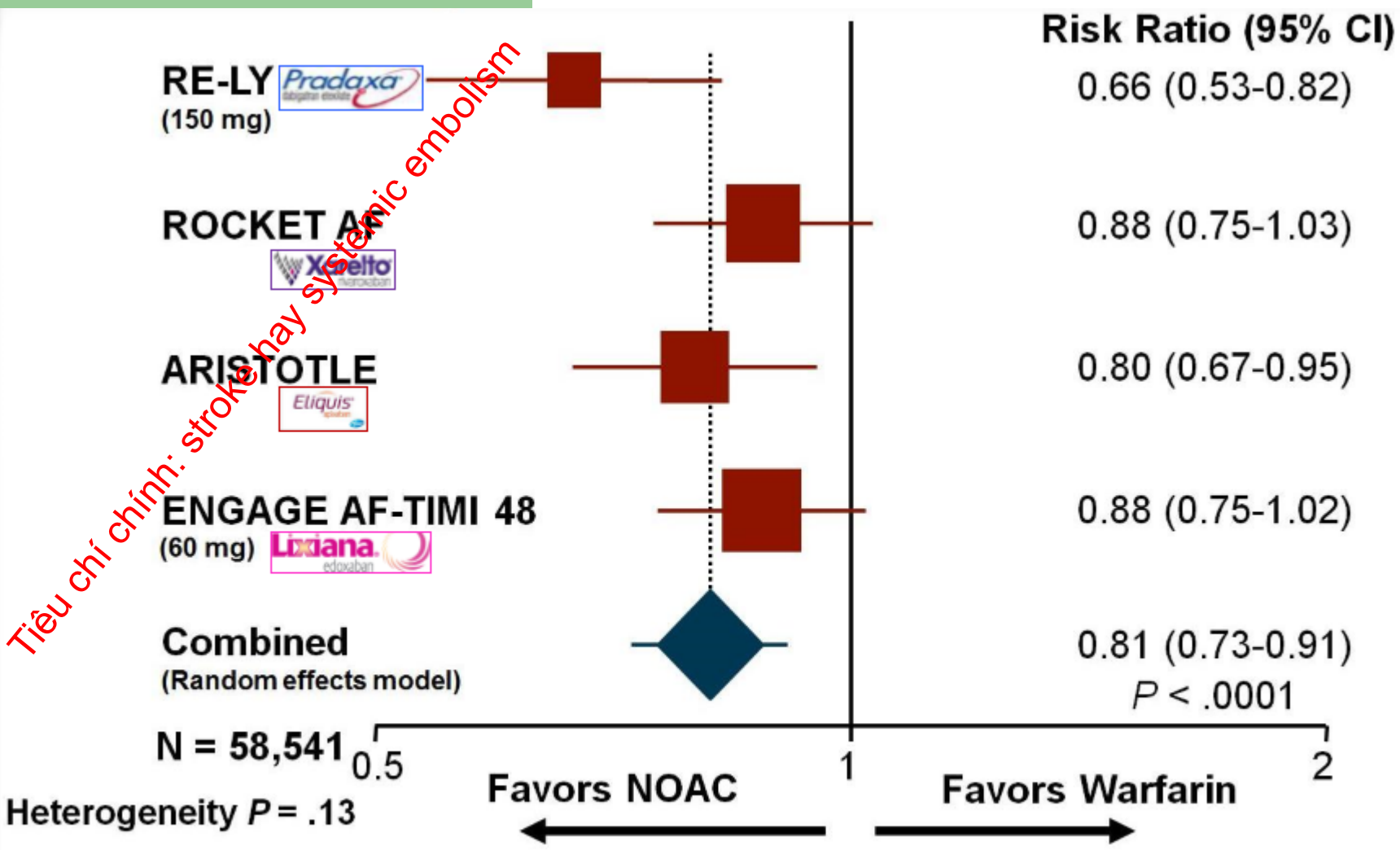


ARISTOTLE : 1.5%

## Kết cục

Outcome	Dabigatran 110 mg vs. warfarin	Dabigatran 150 mg vs. warfarin	Rivaroxaban vs. warfarin	Apixaban vs. warfarin
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Stroke or systemic embolism	0.90 (0.74–1.10)	0.65 (0.52–0.81) ↓	PPOT 0.79 (0.66–0.96) ↓ ITT 0.88 (0.75–1.03) ↔	0.79 (0.66–0.95) ↓
Ischemic stroke	1.11 (0.88–1.39)	0.76 (0.59–0.97) ↓	NA	0.92 (0.74–1.13)
Hemorrhagic stroke	0.31 (0.17–0.56) ↓	0.26 (0.14–0.49) ↓	0.59 (0.37–0.93) ↓	0.51 (0.35–0.75) ↓
Major bleeding	0.80 (0.70–0.93) ↓	0.93 (0.81–1.07)	1.04 (0.90–1.20)	0.69 (0.60–0.80) ↓
Intracranial hemorrhage	0.30 (0.19–0.45) ↓	0.41 (0.28–0.60) ↓	0.67 (0.47–0.93) ↓	0.42 (0.30–0.58) ↓
All-cause mortality	0.91 (0.80–1.03)	0.88 (0.77–1.00)	0.92 (0.82–1.03)	0.89 (0.80–0.99) ↓
Myocardial infarction	1.29 (0.96–1.75)	1.27 (0.94–1.71)	0.81 (0.63–1.06)	0.88 (0.66–1.17)
Gastrointestinal bleeding	1.08 (0.85–1.38)	1.48 (1.18–1.85) ↑	NA	0.89 (0.70–1.15)

Tiêu chí chính: stroke hay systemic embolism



Reproduced from Ruff CT, et al. *Lancet*. 2014;383:955-962. ©2014, with permission from Elsevier.<sup>[15]</sup>

- ❑ Gia tăng nhồi máu cơ tim trong cả 2 liều dabigatran
- ❑ Không có ý nghĩa thống kê và nguy cơ đột quỵ hay systemic embolism nhiều hơn

RE-LY  
(150 mg)

ROCKET AF

ARISTOTLE

ENGAGE AF-TIMI 48  
(60 mg)

Combined  
(Random effects model)  
N = 58,498

Chảy máu nặng

Risk Ratio (95% CI)

0.94 (0.82-1.07)

1.03 (0.90-1.18)

0.71 (0.61-0.81)

0.80 (0.71-0.90)

0.86 (0.73-1.00)  
P = .06

Heterogeneity P = .001

Favors NOAC

Favors Warfarin

## Độ an toàn của NOACs so với warfarin

	Dabigatran 150mg BID	Dabigatran 110mg BID	Rivaroxaban 20mg OD	Apixaban 5mg BID
<b>Major bleeds</b>	=	↓	=	↓
<b>ICH</b>	↓	↓	↓	↓
<b>Life-threatening bleeds</b>	↓	↓	NA	↓
<b>Major GI bleeds</b>	↑	=	↑	=
<b>Total bleeds</b>	↓	↓	=*	↓

NA=not available; \* Includes major and nonmajor clinically relevant bleeding events only Based on an indirect comparison, where dabigatran , rivaroxaban and apixaban were all compared against the reference drug warfarin (target INR 2-3). Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6 ; Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91 ; Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92

## Nguy cơ chảy máu người lớn tuổi và trẻ hơn

Major bleeding	Dabigatran 110 mg vs Warfarin (n=12,037)		Dabigatran 150 mg vs Warfarin (n=12,098)	
	RR (95% CI)		RR (95% CI)	
Age <75 y	0.62 (0.50–0.77)	↓	0.70 (0.57–0.86)	↓
<b>Age ≥75 y</b>	1.01 (0.83–1.23)	<i>P</i> <0.001	1.18 (0.98–1.42)	<i>P</i> <0.001

Cả 2 liều dabigatran giảm chảy máu nặng có ý nghĩa so warfarin ở bn < 75 tuổi

## *Phân tích tiểu nhóm bn tiền căn đột quỵ hay TIA*

Outcome	Dabigatran 110 mg vs. warfarin	Dabigatran 150 mg vs. warfarin	Rivaroxaban vs. warfarin	Apixaban vs. warfarin
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Stroke or systemic embolism	0.84 (0.58–1.20)	0.75 (0.52–1.08)	0.94 (0.77–1.16)	0.76 (0.56–1.03)
Major bleeding	0.66 (0.48–0.90) ↓	1.01 (0.77–1.34)	0.97 (0.79–1.19)	0.73 (0.55–0.98) ↓
Hemorrhagic stroke	0.11 (0.03–0.47) ↓	0.27 (0.10–0.72) ↓	0.73 (0.42–1.26)	0.37 (0.21–0.67) ↓

*Kết cục cho tiểu nhóm bn có tiền căn đột quỵ và TIA không thay đổi*



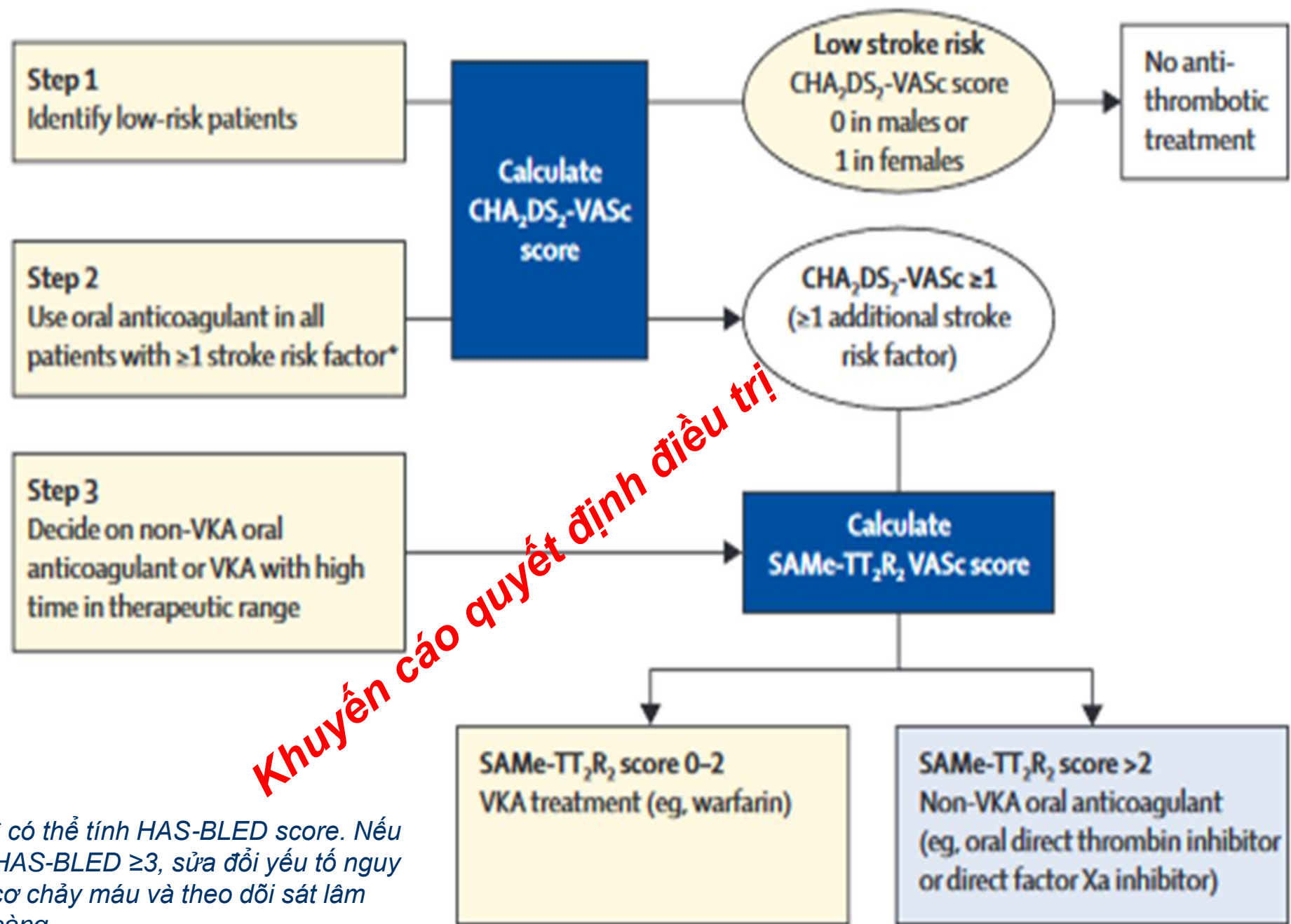
Bệnh nhân nào dùng NOAC ?



# NOACs nào tốt nhất ?

Không có so sánh “Head to head”

- CHADS2 score và tiền căn đột quy, TIA nhiều hơn trong ROCKET AF
- Ischemic Stroke giảm chỉ với dabigatran 150 mg BID
- Chảy máu đường tiêu hóa trong nghiên cứu:
  - **Gia tăng với:**
    - Dabigatran 150 mg
    - Rivaroxaban
    - Edoxaban 60 mg
  - **Không gia tăng với:**
    - Apixaban
    - Edoxaban 30 mg
- Giảm tử vong toàn bộ:
  - Rivaroxaban
  - Edoxaban 30 mg



**Khuyến cáo quyết định điều trị**

\* có thể tính HAS-BLED score. Nếu HAS-BLED  $\geq 3$ , sửa đổi yếu tố nguy cơ chảy máu và theo dõi sát lâm sàng

## Calculate the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score [\[ edit \]](#)

Condition/influencing factor	Points
Sex (female)	1
Age (<60 years)	1
Medical history (two of the following: hypertension, diabetes, MI, PAD, congestive heart failure, history of stroke, pulmonary disease, hepatic or renal disease)	1
Treatment (interacting medications e.g. amiodarone)	1
Tobacco use (within 2 years)	2
Race (non-Caucasian)	2

Using the above table add together points assigned for different factors to a maximum score of 8.

## Results [\[ edit \]](#)

Score result	Action (Untested) <sup>[9]</sup>
0-2	Patients are likely to achieve a high TTR (e.g. >65%) so initiating with a VKA is likely beneficial.
≥2	Improve education regarding anticoagulation control (e.g. a structured educational programme <sup>[10]</sup> ) or select a NOAC would be better initial options.

# Matching the NOAC to the Patient

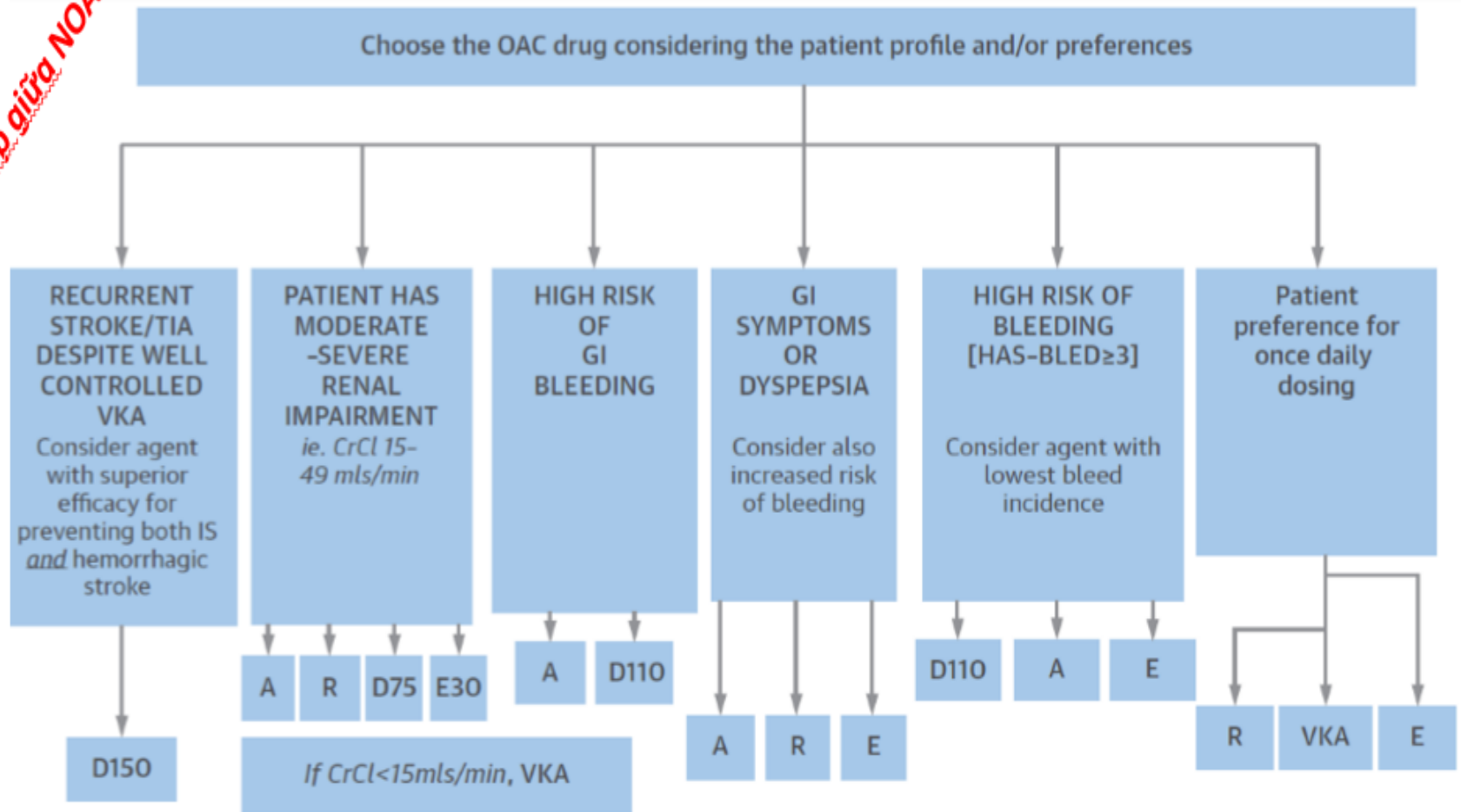
## Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors

JACC VOL. 66, NO. 21, 2015

DECEMBER 1, 2015:2282-4

Gregory Y.H. Lip

*Phù hợp giữa NOACs và bn*



A= Apixaban, D=dabigatran, E= edoxaban, R=rivaroxaban

# Twice- or Once-Daily Dosing of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention: A Fixed-Effects Meta-Analysis with Predefined Heterogeneity Quality Criteria

Andreas Clemens<sup>1,2\*</sup>, Herbert Noack<sup>3</sup>, Martina Brueckmann<sup>3,4</sup>, Gregory Y. H. Lip<sup>5</sup>

PLOS ONE

June 2014 | Volume 9 | Issue 6

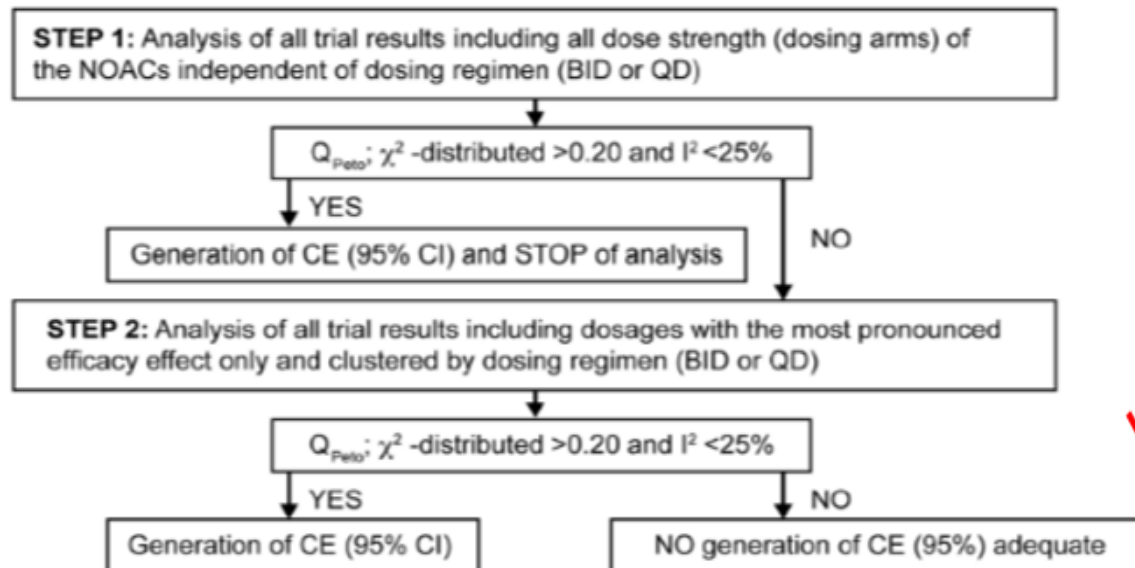


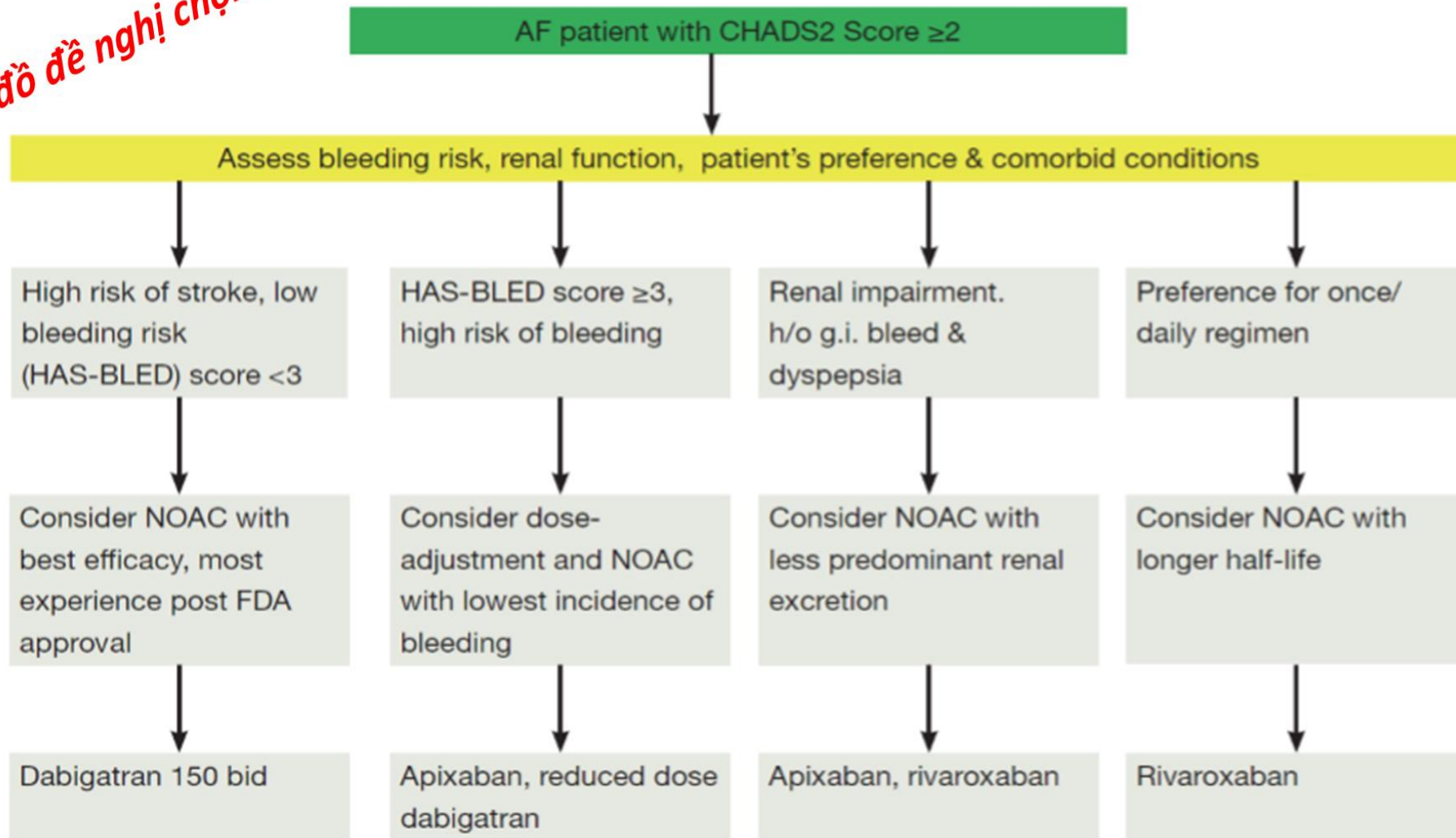
Figure 2. Scheme of the strict, stepwise, fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria.

*Liều một hay hai lần trong ngày?*

***Kết luận: liều sử dụng NOACs hai lần trong ngày cân bằng giữa nguy cơ-ích lợi nhiều hơn trong phòng ngừa đột quỵ và chảy máu nội sọ***



*Sơ đồ đề nghị chọn NOACs*





## NOAC Antidotes – nghiên cứu lâm sàng

Andexanet<sup>a</sup>  
(PRT064445)

- Antidote for factor Xa inhibitors
- Recombinant protein binding to factor Xa inhibitor site

**Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. NEJM Nov. 2015**

Aripazine<sup>b</sup>  
(PER977)

- Antidote for factor Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors, low molecular-weight heparins, and fondaparinux
- Synthetic small molecule; reversal effect through direct binding to anticoagulant

Idarucizumab<sup>c</sup>  
(BI 655075)

- Antidote for direct thrombin inhibitors
- Fully humanized antibody fragment

**FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa-October 16, 2015**

## Tóm tắt

*(từ các nghiên cứu điều trị NOACs phòng ngừa đột quỵ ở bn non-valvular atrial fibrillation )*

- NOACs trên warfarin (dabigatran 150 mg hay apixaban) hay tương tự warfarin (dabigatran 110 mg, rivaroxaban, hay edoxaban cả 2 liều) giảm đột quỵ hay systemic embolism.
- Giảm đột quỵ do giảm đột quỵ xuất huyết ( tất cả NOACs so VKAs), ảnh hưởng rất nhỏ trên đột quỵ thiếu máu, giảm đáng kể chỉ báo cáo trong dabigatran 150 mg
- NOACs cả an toàn hơn warfarin (dabigatran 110 mg, apixaban, hay edoxaban cả 2 liều) hay an toàn như warfarin (dabigatran 150 mg hay rivaroxaban) với xuất huyết nghiêm trọng.
- Apixaban hiệu quả hơn aspirin trong phòng ngừa stroke hay systemic embolism, với so sánh an toàn (major bleeding, haemorrhagic stroke, ICH, và gastrointestinal bleeding), và dung nạp tốt hơn.

- Hiệu quả và an toàn của dabigatran, rivaroxaban và apixaban trong dữ liệu thực tế trên thế giới “real-world data” thì phù hợp cao với tìm thấy từ các nghiên cứu, tuy nhiên nghiên cứu ROCKET-AF bao gồm bn nguy cơ cao với nhiều biến cố trong nghiên cứu thực tế trên thế giới
- Chảy máu đường tiêu hóa thường nhất chảy máu nghiêm trọng
- Chảy máu não hay chảy máu gây tử vong rất ít gặp
- Nguy cơ chảy máu trong khởi đầu dùng kháng đông uống thì cao hơn với warfarin hơn với dabigatran

- Điều trị OAC phòng ngừa đột quỵ gia tăng trong thập kỷ vừa qua. Dùng OAC trong thực hành tổng quát ở Hoa kỳ 45% và Nhật 50% đến 82% ở BS tim mạch Châu âu và 87% ở Nhật
- Cardiologists và electrophysiologists thường kê đơn OAC nhiều hơn nội trú chuyên khoa hay bác sĩ chăm sóc ban đầu
- OAC thường dung nhiều hơn ở Châu âu và Nhật hơn Hoa kỳ
- VKAs vẫn còn là OACs thường dùng nhất trong nhiều vùng.
- OACs vẫn còn không được tận dụng ở bn đủ tiêu chuẩn và lạm dụng ở bn có nguy cơ đột quỵ thấp

- Nhận thức đột quỵ của bác sĩ và nguy cơ chảy máu thường khác biệt
- Lý do thường nhất không dùng OAC là bác sĩ quyết định (*real or perceived high bleeding risk, need or perceived need for concomitant antiplatelet treatment, paroxysmal or asymptomatic atrial fibrillation, only one stroke risk factor*), tiếp theo là chối bệnh nhân
- Không tiếp tục thường trực warfarin thường gặp bn atrial fibrillation (20% to >50%), đặc biệt bệnh nhân trẻ. Sự không tiếp tục thường gặp bởi vì sự ưa chuộng thầy thuốc, bn từ chối, sự cố chảy máu
- Điều trị Antiplatelet, phần lớn aspirin, được dùng khoảng 1/3 bệnh nhân, thường điều trị đơn thuần đặc biệt người lớn tuổi. Khi đi kèm theo OAC, chỉ phân nửa có bệnh mạch máu

# Tương lai

- ❑ Gia tăng sự quan tâm về vai trò không nhận biết được rung nhĩ sẽ thúc giục cố gắng phát hiện rung nhĩ trước khi đột quỵ xảy ra và xây dựng dự phòng huyết khối bằng kháng đông uống hiệu quả
- ❑ Phổ biến nhận thức vai trò điều trị không đúng mức rung nhĩ gây đột quỵ thiếu máu, chủ yếu sẽ cố gắng liên hệ bằng chứng do điều trị thiếu OACs và thay thế aspirin bằng OACs
- ❑ Nghiên cứu về cơ bản và lâm sàng là cần thiết để hiểu nhiều hơn về bệnh lý chất nền của nhĩ (atrial substrate) dẫn đến cardioembolism
- ❑ Lâu dài, cố gắng gián tiếp phòng ngừa nguyên phát rung nhĩ

## Cost per month of oral anticoagulants

Rivaroxaban (20 mg/day) : \$290

Dabigatran (150 mg bid): \$290

Apixaban (5 mg bid): \$147

Warfarin (7.5 mg/day): \$31