



HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM



PHÂN HỘI NHỊP TIM VIỆT NAM

Hướng dẫn sử dụng thuốc kháng đông phòng ngừa thuyên tắc do huyết khối trong rung nhĩ không do bệnh lý van tim

Năm 2014

DANH SÁCH BAN BIÊN SOẠN KHUYẾN CÁO

*(Đã được thông qua trong cuộc họp Ban soạn thảo khuyến cáo ngày 26 tháng 10 năm 2013
tại Hội nghị Điện sinh lý học tim và Tạo nhịp tim toàn quốc lần thứ II tại Đà Nẵng)*

CHỦ BIÊN

TS.BS. Phạm Quốc Khánh - Chủ Tịch Phân hội Nhịp Tim Việt Nam (VNHR).

ĐỒNG CHỦ BIÊN

GS.TS. Phạm Gia Khải - Chủ Tịch Hội Tim mạch Việt Nam (VNHA).

BAN BIÊN SOẠN

GS. TS. Phạm Gia Khải - Chủ tịch Hội Tim mạch Việt Nam.

GS.TS. Nguyễn Lâm Việt - Phó Chủ tịch Hội Tim mạch Việt Nam.

GS.TS. Huỳnh Văn Minh - Phó Chủ tịch Hội Tim mạch Việt Nam.

TS.BS. Phạm Quốc Khánh - Chủ tịch Phân hội Nhịp Tim Việt Nam.

TS.BS. Tôn Thất Minh - Phó Chủ tịch Phân hội Nhịp Tim Việt Nam.

TS.BS. Trần Văn Đồng - Phó Chủ tịch Phân hội Nhịp Tim Việt Nam.

TS.BS. Lê Thanh Liêm - Phó Chủ tịch Phân hội Nhịp Tim Việt Nam.

PGS.TS. Đỗ Doãn Lợi - Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam.

PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương - Phó Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam.

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng - Tổng Thư ký Hội Tim mạch Việt Nam.

PGS.TS. Phạm Thị Hồng Thi - Viện Tim mạch Việt Nam.

PGS.TS. Tạ Mạnh Cường - Viện Tim mạch Việt Nam.

PGS.TS. Phạm Nguyên Sơn - Phó Giám đốc Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

PGS.TS. Nguyễn Đức Công - Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất - TP.Hồ Chí Minh

TS.BS. Trương Đình Cẩm - Trưởng khoa Tim mạch Bệnh viện 175 - TP.Hồ Chí Minh.

TS.BS. Trần Song Giang - Viện Tim mạch Việt Nam.

Bs.CKII. Nguyễn Bằng Phong - Bệnh viện Vinmec, Hà Nội.

ThS.BS. Phạm Trần Linh - Tổng thư ký Phân hội Nhịp tim Việt Nam.

ThS.B. Phan Đình Phong - Phó Tổng thư ký Phân hội Nhịp Tim Việt Nam.

THƯ KÝ

ThS.BS. Phạm Trần Linh - ThS.BS. Phan Đình Phong

MỤC LỤC

Phần 1: MỞ ĐẦU

Phần 2: NHÓM THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI

1. Nhóm kháng đông: kháng vitamin K (VKA), nhóm kháng đông đường uống mới (NOAC)
2. Theo dõi hoạt tính nhóm kháng đông
3. Chống chỉ định
4. Tác dụng phụ
5. Tương tác thuốc

Phần 3: CHỌN LỰA KHÁNG ĐÔNG TRONG PHÒNG NGỪA RUNG NHĨ KHÔNG DO VAN TIM

1. Phân tầng nguy cơ đột quy và tắc mạch hệ thống
2. Thang điểm đánh giá nguy cơ xuất huyết khi sử dụng kháng đông
3. Lựa chọn kháng đông
4. Các khuyến cáo sử dụng kháng đông trong phòng ngừa đột quy do rung nhĩ

Phần 4: CÁC HƯỚNG DẪN VỀ CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ KHÁNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO VAN TIM

1. Xử trí xuất huyết khi sử dụng kháng đông uống nói chung
2. Xử trí xuất huyết khi sử dụng NOAC

3. Biện pháp xử trí quá liều nhưng chưa xuất huyết
4. Dùng và sử dụng kháng đông bắc cầu
5. Cách chuyển đổi thuốc kháng đông
6. Làm gì khi dùng sai liều

Phần 5: CÁCH SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG MỚI (NOACs)

1. Bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính
2. Bệnh nhân phẫu thuật chương trình hoặc đột rung nhĩ
3. Bệnh nhân phẫu thuật cấp cứu
4. Bệnh nhân chuyển nhịp
5. Bệnh nhân đột quy cấp
6. Bệnh nhân rung nhĩ và hẹp động mạch cảnh
7. Bệnh nhân bệnh mạch vành
8. Bệnh nhân có bệnh lý ác tính

Phần 6: THEO DÕI BỆNH NHÂN SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG

1. Thẻ theo dõi sử dụng kháng đông
2. Những điểm cần theo dõi
3. Đảm bảo bệnh nhân tuân thủ điều trị

TÀI LIỆU THAM KHẢO

CÁC CHỮ VIẾT TẮT:

NOAC: Kháng đông đường uống mới

OAC: Kháng đông đường uống

VKA: Kháng vitamin K

LWMH: heparin trọng lượng phân tử thấp

UFH: heparin không phân đoạn

TTR (Time in therapeutic Range): Thời gian đạt ngưỡng điều trị

Cmax: Nồng độ cao nhất trong huyết tương

aPTT: Thời gian hoạt hóa thromboplastin

DTT (Diluted thrombin time): Thời gian pha loãng thrombin.

NSAID: Thuốc kháng viêm không steroid.

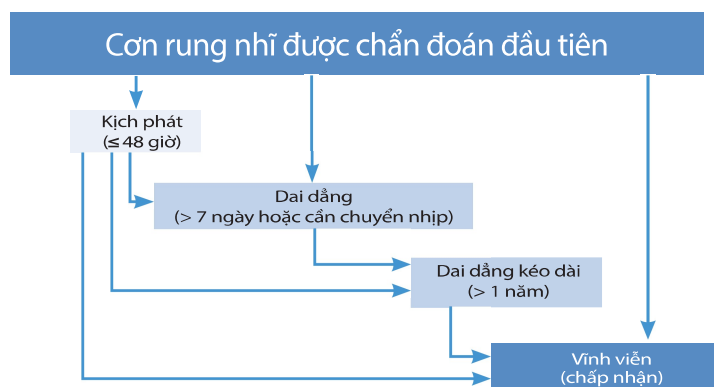
RN: Rung nhĩ.

CKD: Bệnh thận mãn tính.

Phần 1: MỞ ĐẦU

- Rung nhĩ là rối loạn nhịp thường gặp nhất với tần suất gia tăng theo tuổi (27). Tỷ lệ rung nhĩ trên dân số chung là 1.5-2%. Ở người < 60 tuổi tỷ lệ rung nhĩ xấp xỉ 1%, và lên đến 12% ở những người từ 75 đến 84 tuổi (20). Hơn 1/3 số lượng bệnh nhân rung nhĩ là trên 80 tuổi (21, 22).
- Rung nhĩ đi kèm với gia tăng nguy cơ đột quỵ lên gấp 5 lần (26). Diễn biến đột quỵ liên quan rung nhĩ thường nặng hơn so với một số nguyên nhân khác (28).
- Các thể lâm sàng của rung nhĩ:
 - Rung nhĩ kịch phát: rung nhĩ thường tự chuyển về nhịp xoang hoặc khi có can thiệp trong vòng 7 ngày từ lúc khởi phát. Có thể tái phát với tần suất thay đổi.
 - Rung nhĩ bền bỉ (dai dẳng): rung nhĩ liên tục kéo dài > 7 ngày không tự chuyển về nhịp xoang được mà cần phải chuyển nhịp.
 - Rung nhĩ bền bỉ (dai dẳng) kéo dài: rung nhĩ liên tục kéo dài > 12 tháng.
 - Rung nhĩ mạn tính: là rung nhĩ kéo dài với chuyển nhịp thất bại hoặc không thể thực hiện. Bệnh nhân phải chấp nhận sống chung với rung nhĩ.

→ Không có sự khác biệt về nguy cơ đột quỵ giữa các thể lâm sàng của rung nhĩ.



- Sàng lọc rung nhĩ:

Chẩn đoán rung nhĩ trước khi có biến chứng đầu tiên xảy ra được xem như là ưu tiên trong phòng ngừa đột quỵ (11). Nhiều nghiên cứu dịch tễ gần đây cho thấy việc sử dụng các phương tiện chẩn đoán (12) và điện tâm đồ giúp khẳng định thậm chí ở những cơn rung nhĩ “thầm lặng” chuyển dạng tăng nguy cơ đột quỵ (13).

Khuyến cáo	Mức độ khuyến cáo	Mức độ bằng chứng	Tài liệu tham khảo
Những thông tin từ điện tâm đồ giúp chẩn đoán rung nhĩ	I	C	2014 AHA/ACC
Sàng lọc cho bệnh nhân rung nhĩ ≥ 65 tuổi bằng đếm mạch, sau đó ghi điện tâm đồ ở bệnh nhân có mạch không đều là điều quan trọng để phát hiện rung nhĩ trước khi đột quỵ lần đầu xảy ra (14, 15)	I	B	14,15

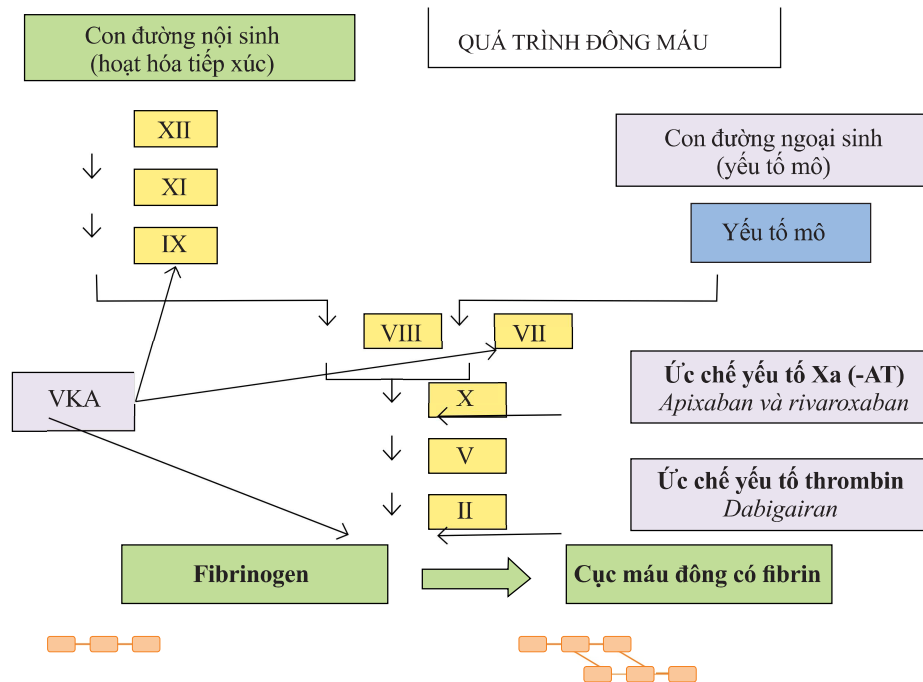
- Điều trị rung nhĩ:
- Mục đích điều trị: chuyển nhịp, duy trì nhịp xoang và phòng ngừa các biến chứng nghiêm trọng đi kèm rung nhĩ như đột quỵ, thuyên tắc mạch hệ thống, tử vong.
- Liệu pháp điều trị gồm: liệu pháp phòng ngừa huyết khối, kiểm soát nhịp thất và bệnh lý tim mạch đi kèm. Ngoài ra việc giảm triệu chứng có thể cần thêm liệu pháp kiểm soát nhịp bằng chuyển nhịp, thuốc chống loạn nhịp hoặc đốt điện.

Phần 2: NHÓM THUỐC KHÁNG ĐÔNG

- Thuốc chống huyết khối gồm:
 - Thuốc kháng kết tập tiểu cầu gồm: aspirin, clopidogrel.
 - Thuốc kháng đông tác động ức chế thrombin (dabigatran), ức chế yếu tố Xa (rivaroxaban, apixaban) hoặc nhiều yếu tố đông máu gồm kháng vitamin K (warfarin).
 - Thuốc tiêu sợi huyết
- Thuốc ngăn ngừa huyết khối dự phòng đột quỵ và tắc mạch hệ thống gồm kháng kết tập tiểu cầu và kháng đông ở những bệnh nhân rung nhĩ nhờ việc giảm tạo thành huyết khối giàu tiểu cầu hoặc fibrin ở nhĩ trái hoặc tiểu nhĩ trái.

1. Các thuốc kháng đông

Cơ chế tác động



1.1. Kháng vitamin K (VKA)

Để dự phòng đột quỵ hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ có thang điểm CHA2DS2-VASc ≥ 1 được sử dụng VKA như sau:

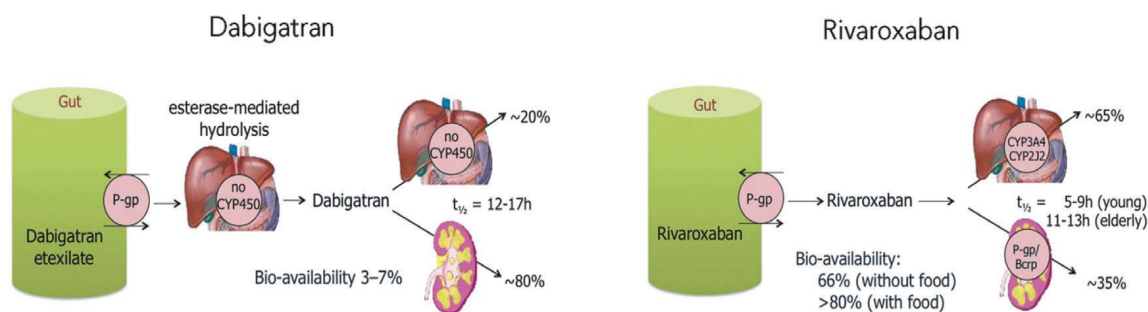
- VKA nên được kiểm soát tốt đạt ngưỡng INR 2-3, với tỉ lệ thời gian đạt ngưỡng điều trị TTR ít nhất là 70% (28).
- VKA giúp giảm nguy cơ tuyệt đối đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim là 2.7% mỗi năm, có nghĩa là để phòng 1 ca đột quỵ trong 1 năm cần điều trị 37 bệnh nhân và điều trị 12 bệnh nhân có tiền căn đột quỵ và cơn thiếu máu não thoáng qua (29).

1.2. Kháng đông đường uống mới

- So với thuốc kháng Vitamin K (VKA), thế hệ thuốc kháng đông đường uống mới: Novel Oral AntiCoagulants (NOACs) mang lại nhiều tiện ích trong việc dự phòng đột quỵ & huyết khối thuyên tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim, vì:
 - Dự đoán được hiệu quả điều trị mà không cần theo dõi INR.
 - Ít tương tác với các thuốc & thực phẩm.
 - Thời gian bán thải & cơ chế bài tiết rõ hơn.
 - Cải thiện cả về hiệu quả cũng như độ an toàn của việc điều trị.
- Không có đầy đủ các bằng chứng để so sánh đối đầu giữa các thuốc NOACs, điều quan trọng của việc lựa chọn thuốc là dựa vào đặc tính của từng bệnh nhân cụ thể, sự tuân thủ và dung nạp với thuốc cũng như chi phí điều trị.

Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban
Cơ chế tác dụng	Ức chế trực tiếp Thrombin	Ức chế trực tiếp yếu tố Xa
Liều dùng	150 mg, uống 2 lần/ngày 110 mg, uống 2 lần/ngày	20 mg, uống 1 lần/ngày 15 mg, uống 1 lần/ngày
Nghiên cứu pha III	RE-LY ¹	ROCKET-AF ⁵

- Đặc điểm dược động học của nhóm NOACs :



Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban
Sinh khả dụng	3-7%	66% (không dùng kèm thức ăn) ~100% (dùng với thức ăn)
Tiền chất	Dạng tiền chất	Không phải tiền chất
Độ thanh thải: không qua thận/qua thận nếu chức năng thận bình thường	20%/80%	65%/35%
Chuyển hóa ở gan: CYP3A4	không	có (bài tiết)
Hấp thu với thức ăn	Không ảnh hưởng	+39%
Dùng với thức ăn?	Không nên	Khuyến dùng
Hấp thu với H2B/PPI	Nồng độ trong huyết tương giảm -12 tới -30%	Không ảnh hưởng
Ảnh hưởng bởi sắc tộc châu Á	Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng +25%	Không ảnh hưởng
Rối loạn tiêu hóa	Tỷ lệ rối loạn tiêu hóa 5-10%	Không vấn đề
Thời gian bán thải	12 - 17 giờ	5 - 9 giờ (thanh niên) 11 - 13 giờ (người già)

2. Theo dõi hoạt tính của thuốc kháng đông

2.1. Kháng vitamin K

Kiểm tra INR mỗi ngày tới khi đạt ngưỡng điều trị (nếu dùng liều tấn công, hoặc nên kiểm tra INR ít nhất mỗi tuần trong thời gian khởi trị và ít nhất mỗi tháng /lần cho đến khi hiệu quả kháng đông ổn định trong vòng 3 tháng liên tiếp. Sau đó mỗi 1-3 tháng/lần).

2.2. NOACs

Không cần phải kiểm soát chỉ số đông máu thường xuyên. Tuy nhiên, cần thiết phải định lượng mức độ tác động của thuốc kháng đông trong những trường hợp sau:

- Xuất huyết nghiêm trọng & biến cố huyết khối xảy ra.
- Phẫu thuật khẩn cấp.
- Suy chức năng gan hoặc suy thận.
- Có khả năng tương tác thuốc.
- Nghi ngờ quá liều chống đông.
- Đo lường hiệu quả kháng đông của NOACs
 - Cần phải biết chính xác thời gian bệnh nhân dùng NOACs khi lấy mẫu máu xét nghiệm. Thuốc cho hiệu lực mạnh nhất khi đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương (Cmax đạt khoảng 3 giờ sau khi uống).
 - Chỉ số aPTT (Activated partial thromboplastin time): là chỉ số định tính của dabigatran, nhưng

độ nhạy cũng hay bị thay đổi.

- DTT (Diluted thrombin time): Hemoclot® có thể dùng để định tính dabigatran nhưng chưa có dữ liệu chứng minh giá trị DTT nào sẽ an toàn cho phẫu thuật.
- Phép thử chỉ thị màu của Kháng yếu tố Xa (anti-FXa chromogenic assays): giúp đánh giá định tính Xa, nhưng không có dữ liệu cho thấy mối liên hệ với tỷ lệ chảy máu hoặc nguy cơ gặp huyết khối thuyên tắc.

Bảng hướng dẫn đo lường hiệu quả kháng đông :

Đặc điểm	Dabigatran	Rivaroxaban
Nồng độ đỉnh trong huyết tương	2h sau khi uống	2 - 4h sau khi uống
Nồng độ đáy trong huyết tương	12 - 24h sau khi uống	16 - 24h sau khi uống
PT	Không thể sử dụng	Nếu kéo dài: Có thể giúp dự đoán chảy máu quá mức nhưng cần chuẩn độ phù hợp
INR	Không thể sử dụng	Không thể sử dụng
aPTT	Ở mức đáy > 2 lần giá trị trên của giới hạn bình thường; Chảy máu quá mức	Không thể sử dụng
DTT	Ở mức đáy > 200ng/ml hoặc ≥ 65 giây; Chảy máu quá mức	Không thể sử dụng
Anti-FXa assays	Không thể áp dụng	Định lượng; không có dữ liệu về giá trị ngưỡng của xuất huyết hoặc huyết khối
Ecarin clotting time (ECT)	Ở mức đáy >3 lần giá trị trên của giới hạn bình thường; Chảy máu quá mức	Không bị ảnh hưởng

3. Chống chỉ định

3.1. Kháng Vitamin K (2,3)

- THA không kiểm soát.
- Đột quy mới xảy ra.
- Xơ gan.
- Có nguy cơ chảy máu tiêu hóa hoặc tiết niệu sinh dục.

3.2. NOACs (4,6)

- Quá mẫn với các thành phần của thuốc.
- Chảy máu bệnh lý đang tiến triển.
- Suy gan thận nặng.
- Phụ nữ có thai và cho con bú không nên dùng vì chưa có nghiên cứu.

4. Tác dụng phụ cần lưu ý (2, 7 - 10)

4.1. Kháng vitamin K (3)

Xuất huyết, tuy nhiên tần suất có thể chấp nhận được. Điều quan trọng là theo dõi và chỉnh liều để đạt hiệu quả phòng ngừa và tránh được nguy cơ xuất huyết.

4.2. NOACs (3-4)

- Tác dụng chủ yếu khó tiêu (dabigatran) > 10%. Ngoài ra có thể gặp như tăng men gan > 3lần (<3%), phù dị ứng và sốc phản vệ (< 1%).
- Tác dụng phụ đáng ngại là xuất huyết mặc dù an toàn hơn so với nhóm thế hệ cũ, tỉ lệ chảy máu nghiêm trọng < 6%. Hầu hết là xuất huyết tiêu hóa. Có thể chảy máu sau thủ thuật, vết mổ và tiểu máu.

5. Tương tác thuốc (4)

5.1. Kháng vitamin K

- Tương tác với khoảng 80 thuốc khác nhau.
- Các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu của kháng vitamin K: kháng sinh (metronidazole, co-trimoxazol) và các thuốc kháng kết tập tiểu cầu, NSAID ...
- Các thuốc có nguy cơ làm tăng nồng độ thuốc là allopurinol, amiodarone và cephalosporin ...
- Các thuốc làm giảm tác dụng: thuốc an thần như barbiturate hay phenytoin.
- Ngoài ra, kháng vitamin K còn tương tác

nhiều với nhiều loại thực phẩm như các loại rau cải bắp, bông cải ...

5.2. NOACs

Tương tác thuốc của NOACs:

- P-glycoprotein liên quan đến quá trình hấp thu & thải trừ tại thận. Nồng độ thuốc trong huyết tương bị ảnh hưởng bởi P-glycoprotein (P-gp).
- Cytochrome P450 CYP3A4 tham gia vào quá trình đào thải qua gan của rivaroxaban - nồng độ thuốc trong huyết tương bị ảnh hưởng bởi CYP3A4.

Cần làm gì khi có tương tác thuốc ?

3 mức độ cảnh báo:

- **Đỏ** - chống chỉ định/khuyến cáo không sử dụng.
- **Da cam** - liều NOAC phù hợp.
- Dabigatran: 150 mg → 110 mg x 2 lần/ngày.
- Rivaroxaban: 20 mg → 15 mg/lần/ngày.
- **Vàng** - cần nhắc giảm liều nếu 2 tương tác vàng cùng xảy ra.
- Với những trường hợp chưa có dữ liệu, NOACs chưa được khuyến cáo.

Những tương tác thuốc có thể xảy ra:

Thuốc	Tương tác qua	Dabigatran	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp/ CYP3A4	+18%	Không
Digoxin	P-gp	Không	Không
Verapamil	P-gp/ wk CYP3A4	+12-180%	Rất thấp
Diltiazem	P-gp/ wk CYP3A4	Không	Rất thấp
Quinidine	P-gp	+50%	+50%
Amiodarone	P-gp	+12-60%	Rất thấp

(Tiếp bảng)

Dronedarone	P-gp/CYP3A4	+70-100%	Chưa có dữ liệu
Ketoconazole; Itraconazole; Voriconazole; Posaconazole;	P-gp & BCRP/ CYP3A4	+140-150%	+160%
Fluconazole	CYP3A4	Chưa có dữ liệu	+42%
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp	Chưa có dữ liệu	+50%
Clarithromycin; Erythromycin	P-gp/ CYP3A4	+15-20%	+30-54%
HIV protease inhibitors	P-gp & BCRP/ CYP3A4	Chưa có dữ liệu	+153%
Rifampicin; St John's wort; Carbamezepine; Phenytoin; Phenobarbital	P-gp & BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	-66%	-50%
Antacids	Hấp thu tại đường tiêu hóa	-12-30%	Không

Những yếu tố đi kèm có thể làm tăng nồng độ NOACs trong huyết tương:

		Dabigatran	Rivaroxaban
Tuổi ≥ 80	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		
Tuổi ≥ 75	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		
Cân nặng ≤ 60 kg	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		
Chức năng thận	Tăng nồng độ thuốc trong huyết tương		

Những nguy cơ
xuất huyết khác



- Tương tác dược động học- kháng kết tập tiểu cầu, NSAIDs, corticoids đường toàn thân, những thuốc kháng đông khác
- Bệnh nhân mới phẫu thuật những cơ quan quan trọng (não, mắt)
- Giảm tiểu cầu (vd: hóa trị)
- HAS-BLED ≥ 3

Màu cam - giảm liều; vàng - xem xét giảm liều nếu đã có yếu tố màu vàng khác.

Phần 3: CHỌN LỰA THUỐC KHÁNG ĐÔNG TRONG PHÒNG NGỪA ĐỘT QUỴ Ở BỆNH

NHÂN RUNG NHĨ:

Có 2 loại rung nhĩ:

- Rung nhĩ do bệnh lý van tim: kháng vitamin K là thuốc kháng đông được chỉ định duy nhất hiện nay.
- Rung nhĩ không do bệnh lý van tim (16): là rung nhĩ không do bệnh van tim hậu thấp (chủ yếu hẹp van 2 lá), thay van cơ học hoặc sinh học.

Trong phạm vi khuyến cáo chỉ đề cập đến rung nhĩ không do bệnh lý van tim.

Việc quyết định và chọn lựa thuốc kháng đông để phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ được thực hiện theo các bước:

1. Phân tầng nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc huyết khối

Phân tầng nguy cơ đột quỵ dựa vào thang điểm CHA₂DS₂-VASc (thay vì thang điểm CHADS₂):

Yếu tố nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim	
Yếu tố nguy cơ chính	Yếu tố nguy cơ phụ liên quan lâm sàng
<ul style="list-style-type: none"> - Tiền sử đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc thuyên tắc mạch hệ thống - Tuổi ≥ 75 	<ul style="list-style-type: none"> - Suy tim hoặc giảm chức năng tâm thu thất trái mức độ vừa đến nặng (phân suất tổng máu EF thất trái ≤ 40%) - Tăng huyết áp - Đái tháo đường - Giới nữ - Tuổi từ 65-74 - Bệnh mạch máu
Thang điểm CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Yếu tố nguy cơ	Điểm
Suy tim sung huyết	1
Tăng huyết áp	1
Tuổi ≥ 75	2
Đái tháo đường	1
Đột quỵ/Cơn thiếu máu não thoáng qua/Thuyên tắc mạch	2
Bệnh mạch máu (tiền căn nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên, hoặc xơ vữa động mạch chủ)	1
Tuổi 65-74	1
Giới nữ	1
Điểm tối đa	9

Phân tầng nguy cơ đột quỵ với thang điểm CHA ₂ DS ₂ -VAsC	
CHA ₂ DS ₂ -VAsC (điểm)	Tỉ lệ đột quỵ được điều chỉnh (% mỗi năm)
0	0.0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.2%

2. Thang điểm đánh giá nguy cơ xuất huyết

Các đặc điểm lâm sàng trong thang điểm nguy cơ xuất huyết HAS-BLED		
Chữ viết tắt	Các đặc điểm lâm sàng ^a	Điểm số
H	Tăng huyết áp	1
A	Bất thường chức năng gan và thận (1 điểm cho mỗi bệnh lý)	1 hoặc 2
S	Đột quỵ	1
B	Xuất huyết	1
L	INR bất thường	1
E	Lớn tuổi (vd > 65 tuổi)	1
D	Thuốc hoặc rượu (1 điểm cho mỗi loại)	1 hoặc 2
		Tối đa 9 điểm

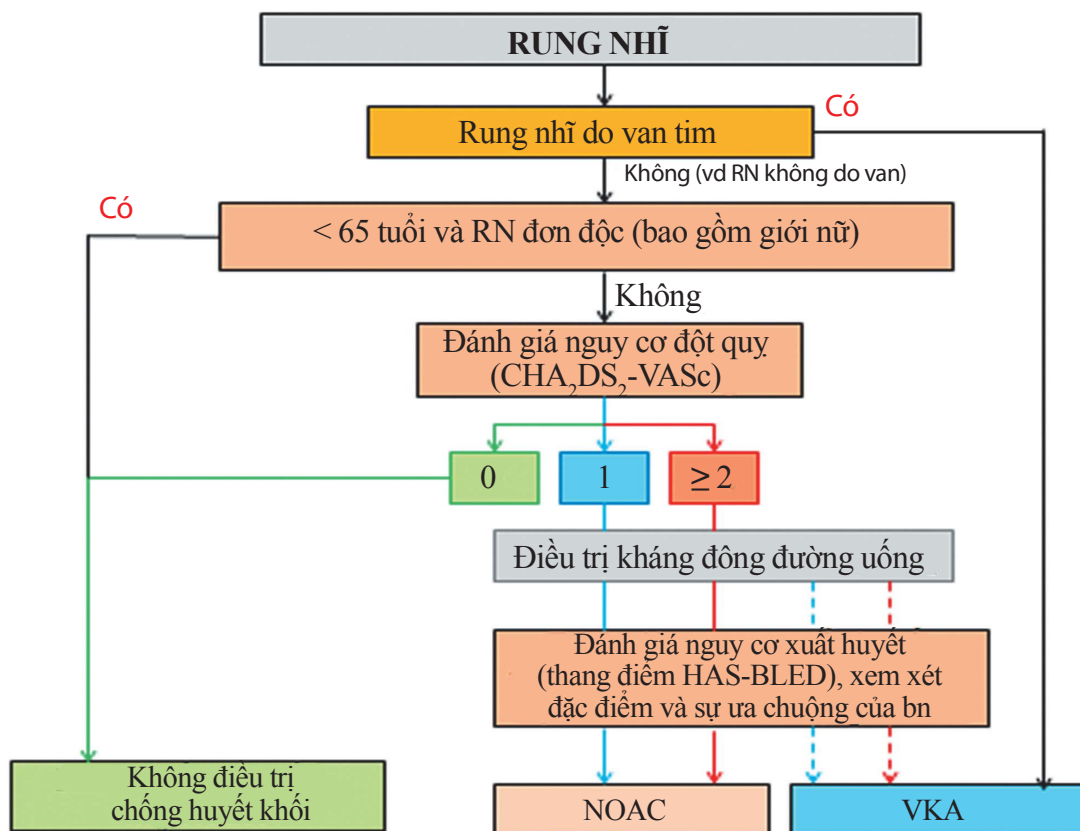
^aTăng huyết áp: HATT > 160mmHg; Bất thường chức năng thận: lọc thận mạn tính hoặc ghép thận hoặc creatinin huyết thanh $\geq 220\mu\text{mol/L}$; Bất thường chức năng gan: bệnh gan mạn tính (vd xơ gan) hoặc thay đổi sinh hóa của giảm chức năng gan đáng kể (vd bilirubin > 2 lần giới hạn trên bình thường, đi kèm aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase > 3 lần giới hạn trên bình thường ...). 'Xuất huyết' gồm tiền căn XH và/hoặc nguy cơ XH có sẵn như cơ địa XH, thiếu máu... 'Bất thường INRs': tăng/không ổn định INRs hoặc thời gian đạt ngưỡng thấp (vd 60%). Thuốc/rượu: thuốc dùng đồng thời như kháng kết tập tiểu cầu, kháng viêm non-steroidal, hoặc nghiện rượu ...

INR: international normalized ratio. Nguồn: Pisters et al. (30)

- Đánh giá nguy cơ xuất huyết được đề nghị cho tất cả bệnh nhân rung nhĩ, và những bệnh nhân có điểm HAS-BLED ≥ 3 .
- Điểm số HAS-BLED không nên được xem như là để loại trừ việc sử dụng kháng đông uống nhưng cho phép thông báo về nguy cơ xuất huyết và có thể điều chỉnh yếu tố nguy cơ xuất huyết: huyết áp không kiểm soát được, sử dụng đồng thời aspirin/NSAID, INR bất thường ...

- Việc sử dụng CHA2DS2-VASc và HAS-BLED để hỗ trợ quyết định lâm sàng cho dự phòng huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do van (10).

3. Lựa chọn kháng đông



Màu: CHA2DS2-VASc; xanh lá cây = 0, xanh dương = 1, đỏ ≥2.

Đường kẻ: liên tục = ưu tiên lựa chọn; ngắt quãng = lựa chọn thay thế.

RN = rung nhĩ; Rung nhĩ do van tim bao gồm: bệnh van tim hậu thấp và van tim nhân tạo.

Liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu gồm aspirin kết hợp clopidogrel, hoặc chỉ aspirin (kém hiệu quả hơn) có thể được xem xét ở bệnh nhân từ chối sử dụng bất kỳ thuốc chống đông khác như VKA/NOAC, hoặc không thể dung nạp kháng đông với những lý do không liên quan đến xuất huyết. Nếu có chống chỉ định với VKA/NOAC hoặc kháng kết tập tiểu cầu thì nên xem xét việc can thiệp bất tiểu nhĩ trái hoặc cắt bỏ tiểu nhĩ trái.

Điều trị chống huyết khối dựa theo nguy cơ: các khuyến cáo:

- Tham khảo từ: ESC 2012 (16) và ACC/AHA/HRS 2014 (17)

Khuyến cáo	Mức độ khuyến cáo	Mức độ bằng chứng
Khuyến cáo phòng ngừa thuyên tắc do huyết khối trên bệnh nhân RUNG NHÍ không do bệnh lý van tim		
Điều trị dự phòng huyết khối để phòng ngừa thuyên tắc mạch được đề nghị cho tất cả bệnh nhân rung nhĩ, ngoại trừ bệnh nhân (kể cả nam và nữ) có nguy cơ thấp (rung nhĩ đơn độc, < 65 tuổi), hoặc chống chỉ định.	I	A
Việc lựa chọn liệu pháp dự phòng huyết khối dựa trên nguy cơ tuyệt đối của đột quỵ/thuyên tắc cũng như nguy cơ chảy máu và lợi ích lâm sàng đem lại cho bệnh nhân.	I	A
Thang điểm CHA2DS2-VASc được khuyến cáo là một phương tiện đánh giá nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim.	I	A
Ở bệnh nhân có thang điểm CHA2DS2-VASc = 0 (bệnh nhân < 65 tuổi có rung nhĩ đơn độc) là bệnh nhân có nguy cơ thấp không cần điều trị kháng đông.	I	B
Kháng đông đường uống được đề nghị cho bệnh nhân có tiền sử đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc CHA2DS2-VASc ≥ 2 :		
Warfarin	I	A
Dabigatran, rivaroxaban, hoặc apixaban	I	B
Ở bệnh nhân có CHA2DS2-VASc = 1, điều trị kháng đông đường uống được đề nghị dựa trên việc đánh giá nguy cơ xuất huyết và sự lựa chọn của bệnh nhân gồm : <ul style="list-style-type: none"> • Kháng vitamin K (INR 2-3); hoặc • Ức chế trực tiếp thrombin (dabigatran); hoặc • Ức chế trực tiếp yếu tố Xa đường uống (rivaroxaban, apixaban) 	IIa	A
Bệnh nhân nữ < 65 tuổi bị rung nhĩ đơn độc (nhưng vẫn có CHA2DS2-VASc = 1 do yếu tố là giới nữ) là bệnh nhân có nguy cơ thấp thì không cần điều trị kháng đông.	IIa	B
Khi bệnh nhân từ chối không sử dụng bất kỳ kháng đông đường uống nào (VKA, NOAC), thì kháng kết tập tiểu cầu được đề nghị, gồm kết hợp aspirin 75-100 mg và clopidogrel 75 mg mỗi ngày (trên bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết thấp) hoặc chỉ aspirin 75-325 mg mỗi ngày (kém hiệu quả hơn).	IIa	B
Khi sử dụng warfarin, nên kiểm tra INR tối thiểu mỗi tuần trong suốt giai đoạn khởi đầu và mỗi tháng khi đã ổn định	I	A

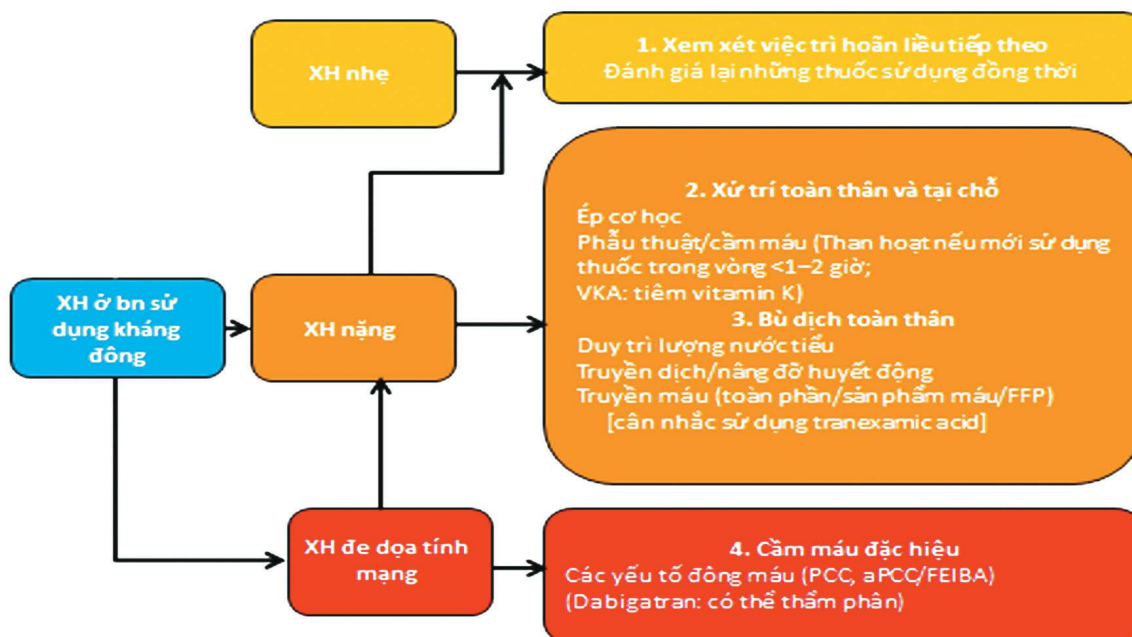
Đối với cuồng nhĩ, điều trị kháng đông được đề nghị như rung nhĩ	I	C
Khuyến cáo phòng ngừa thuyên tắc huyết khối trên bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim - bằng kháng đông đường uống mới (NOACs)		
Khi VKA (INR 2-3) không thể sử dụng được ở bệnh nhân rung nhĩ, do có những khó khăn duy trì kháng đông trong ngưỡng điều trị, do tác dụng phụ của VKA, hoặc bệnh nhân không thể kiểm tra INR, thì một trong các NOACs có thể dùng là: • Ức chế trực tiếp thrombin (dabigatran); hoặc • Ức chế trực tiếp yếu tố Xa đường uống (rivaroxaban, apixaban)	I	B
Một trong các NOACs gồm: • Ức chế trực tiếp thrombin (dabigatran); hoặc • Ức chế trực tiếp yếu tố Xa đường uống (rivaroxaban, apixaban) được khuyến cáo hơn là VKA (INR 2-3) nhờ vào việc đem lại những lợi ích lâm sàng.	IIa	A
Nếu dùng dabigatran, thì liều 150 mg ngày 2 lần nên được ưu tiên ở hầu hết bệnh nhân hơn là liều 110 mg ngày 2 lần, trừ những bệnh nhân sau đây nên sử dụng liều 110 mg ngày 2 lần: • Bệnh nhân lớn tuổi ≥ 80 • Sử dụng đồng thời các thuốc gây tương tác (verapamil) • Nguy cơ cao xuất huyết (HAS-BLED score ≥ 3) • Suy thận mức độ trung bình (CrCl 30-49 mL/min).	IIa	B
Nếu dùng rivaroxaban, thì liều 20 mg ngày 1 lần nên được xem xét ở hầu hết các bệnh nhân hơn là liều 15mg ngày 1 lần, trừ những bệnh nhân sau đây nên sử dụng liều 15mg ngày 1 lần : • Nguy cơ cao xuất huyết (HAS-BLED score ≥ 3) • Suy thận mức độ trung bình (CrCl 30-49 mL/min).	IIa	C
Việc đánh giá chức năng thận bằng CrCl thường quy lúc đầu và những lần theo dõi sau được khuyến cáo ở những bệnh nhân khởi đầu với bất kỳ NOAC, với thời gian là hàng năm nhưng ở bệnh nhân suy thận nên được đánh giá 2 - 3 lần mỗi năm.	IIa	B
NOACs (dabigatran, rivaroxaban, và apixaban) không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nặng (CrCl <30 mL/min).	III	A
Khuyến cáo phòng ngừa thuyên tắc huyết khối trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim - XUẤT HUYẾT		
Đánh giá nguy cơ xuất huyết được đề nghị khi sử dụng thuốc kháng đông (VKA, NOAC, aspirin/clopidogrel, hoặc aspirin).	I	A

<p>Thang điểm HAS-BLED được xem xét như thước đo đánh giá nguy cơ xuất huyết (nếu ≥ 3 điểm là 'nguy cơ cao' và cần thận trọng và xem xét thường quy), khi khởi đầu điều trị kháng đông OAC hoặc kháng kết tập tiểu cầu (Mức độ bằng chứng = A).</p> <p>Cần xác định các yếu tố nguy cơ của xuất huyết có thể điều chỉnh (Huyết áp không kiểm soát được, INR không ổn định nếu bệnh nhân sử dụng VKA, thuốc sử dụng đồng thời: aspirin, NSAIDs, rượu) (Mức độ bằng chứng = B).</p> <p>Thang điểm HAS-BLED nên được sử dụng để xác định nguy cơ xuất huyết có thể điều chỉnh nhưng không nên dùng để loại trừ việc điều trị chống đông cho bệnh nhân (Mức độ bằng chứng = B).</p>	IIa	B
<p>Nguy cơ xuất huyết nặng khi sử dụng kháng kết tập tiểu cầu (kết hợp aspirin-clopidogrel và đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi - đơn trị liệu aspirin) nên được xem xét tương tự như VKA.</p>	IIa	B
<p>Khuyến cáo phòng ngừa thuyên tắc huyết khối trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim - CHUYỂN NHỊP</p>		
<p>Ở những bệnh nhân có cơn rung nhĩ kéo dài ≥ 48 giờ hoặc không rõ thời gian, thì VKA (với INR 2-3) hoặc NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) được đề nghị ≥ 3 tuần trước và ≥ 4 tuần sau chuyển nhịp, bất kể chuyển nhịp bằng sốc điện hay thuốc.</p>	I	B
<p>Ở bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ hoặc tái phát rung nhĩ, thì điều trị bằng VKA (với INR 2-3) hoặc NOAC, nên được tiếp tục lâu dài bất kể sự hiện diện rõ ràng của nhịp xoang sau chuyển nhịp.</p>	I	B
<p>Khuyến cáo phòng ngừa thuyên tắc huyết khối trên bệnh nhân RUNG NHĨ DO VAN TIM</p>		
<p>Warfarin được đề nghị cho bệnh nhân có van tim cơ học. Ngưỡng INR mục tiêu nên dựa trên đặc tính và vị trí của van nhân tạo.</p>	I	B
<p>Việc điều trị bắc cầu bằng Heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc Heparin tiêu chuẩn được đề nghị cho van cơ học nếu dùng warfarin.</p> <p>Việc điều trị bắc cầu nên cân nhắc giữa nguy cơ đột quỵ và xuất huyết.</p>	I	C

Phần 4 : CÁC HƯỚNG DẪN VỀ CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ KHÁNG ĐÔNG Ở

BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH LÝ VAN TIM :

Xử trí xuất huyết khi sử dụng kháng đông đường uống :



1. Makris et al, 2012; 2. Peacock et al, 2012; 3. Heldbuchel et al, 2013

2. Xử trí xuất huyết cụ thể đối với nhóm NOACs (18)

Xuất huyết Không đe dọa tính mạng

Ức chế trực tiếp thrombin	Ức chế trực tiếp yếu tố Xa
<ul style="list-style-type: none"> - Xác định lần uống cuối cùng khi nào và liều dùng - Bình thường hóa bằng biện pháp cầm máu : - chức năng thận bình thường: $\pm 24h$ - CrCl 50-80 ml/min: 24-36h - CrCl 30-50 ml/min: 36-48h - CrCl <30 ml/min: $\geq 48h$ - Duy trì lợi tiểu - Xác định khả năng cầm máu tại chỗ - Bù dịch - Truyền hồng cầu (nếu có thể) 	<ul style="list-style-type: none"> - Xác định lần uống cuối cùng khi nào và liều dùng - Bình thường hóa bằng biện pháp cầm máu: $\pm 24h$ - Xác định khả năng cầm máu tại chỗ - Bù dịch - Truyền hồng cầu (nếu có thể) - Truyền tiểu cầu (trường hợp tiểu cầu giảm $\leq 60 \times 10^9 /L$ hay bệnh đông máu)

(Tiếp bảng)

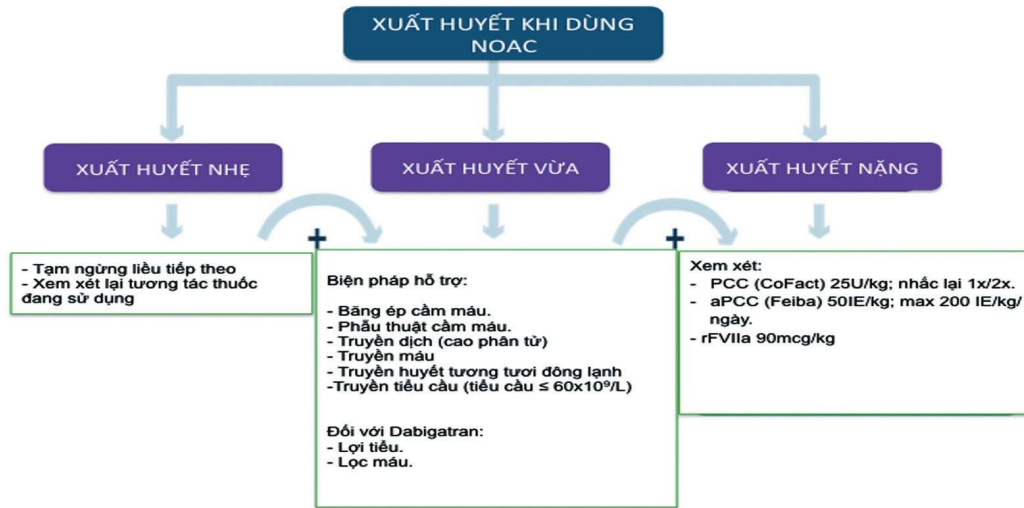
<ul style="list-style-type: none"> - Truyền tiểu cầu (khi giảm tiểu cầu $\leq 60 \times 10^9$ /L hoặc bệnh đông máu) - Huyết tương tươi đông lạnh - Tranexamic acid có thể xem như sản phẩm thêm vào. - Thuốc cầm máu có thể dùng trong trường hợp đặc biệt (bệnh rối loạn đông máu hoặc bệnh huyết học) - Cân nhắc lọc thận (bằng chứng lâm sàng: lọc 65% sau 4giờ) - Không khuyến cáo dùng than hoạt (không đủ liệu). 	<ul style="list-style-type: none"> - Truyền huyết tương tương đông lạnh - Tranexamic acid có thể xem như sản phẩm thêm vào. - Thuốc cầm máu có thể dùng trong trường hợp đặc biệt (bệnh rối loạn đông máu hoặc bệnh huyết học).
--	--

Xuất huyết đe dọa tính mạng

Ức chế trực tiếp thrombin	Ức chế trực tiếp yếu tố Xa
<ul style="list-style-type: none"> - Tất cả biện pháp trên - Truyền Prothrombin complex concentrate (PCC) 25 U/g (có thể lập lại 1 hoặc 2 lần, nhưng chưa có bằng chứng lâm sàng) - PCC hoạt hóa 50IE/kg; tối đa 200 IE/ngày: không có bằng chứng lâm sàng mạnh về ích lợi của PCC. - Kích hoạt yếu tố VII (rFVIIa; 90mg/kg); chưa có dữ liệu lâm sàng về ích lợi + chi phí của biện pháp này (chỉ có nghiên cứu trên súc vật) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tất cả những biện pháp trên - Truyền Prothrombin complex concentrate 25 U/kg (có thể lập lại 1 hoặc 2 lần, nhưng chưa có bằng chứng lâm sàng) - PCC hoạt hóa 50IE/kg tối đa 200 IE/ngày: không có bằng chứng lâm sàng mạnh về ích lợi của PCC. - Kích hoạt yếu tố VII (rFVIIa; 90mg/kg); chưa có dữ liệu lâm sàng về ích lợi + kinh nghiệm thực tế của biện pháp này (chỉ có nghiên cứu trên súc vật)

Tóm tắt: xử trí chảy máu khi dùng NOACs (31)

- Kiểm tra tình trạng huyết động học, xét nghiệm đông máu cơ bản để đánh giá hiệu quả kháng đông (vd: aPTT cho dabigatran, PT hoặc kháng Xa cho rivaroxaban), chức năng thận...



3. Biện pháp xử trí quá liều nhưng chưa xuất huyết hoặc xét nghiệm đông máu thấy có nguy cơ xuất huyết

- Ngay khi dùng quá liều: Giải độc bằng than hoạt để giảm hấp thu (liều chuẩn cho người trưởng thành là 30 đến 50g).
- Làm xét nghiệm đông máu để đánh giá nguy cơ xuất huyết.
- Khi chưa có xuất huyết, nên theo dõi một thời gian.

4. Dừng và sử dụng kháng đông bắc cầu (18)

- Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế.
- Khuyến cáo dùng chiến lược bắc cầu (với thời gian dùng thuốc trước phẫu thuật) và bắt đầu lại với NOAC sau phẫu thuật.
- Để an toàn hơn, có thể dùng kháng vitamin K với INR trong chuẩn độ 2-3 và triệt đốt rung nhĩ, tuy vẫn còn nhiều lo ngại về khả năng chảy máu hoặc tai biến thuyên tắc.

5. Cách chuyển đổi thuốc kháng đông (18)

Từ VKA sang NOAC	INR < 2.0: dùng ngay INR 2.0 - 2.5: dùng ngay hoặc ngày hôm sau INR > 2.5: dùng INR và VKA thời gian bán hủy để ước tính thời gian đạt INR < 2.5
Từ kháng đông tiêm sang NOAC: Heparin (không phân đoạn) Heparin TLPTT (LMWH)	Bắt đầu ngay khi dùng heparin không phân đoạn (T1/2= 2giờ). Có thể lâu hơn ở nhóm bệnh nhân suy thận. Bắt đầu ngay thời gian lờ ra sẽ dùng liều tiếp theo.
NOAC sang VKA	Uống chung 2 loại cho tới khi INR đạt mức chuẩn độ yêu cầu Đo INR trước khi dùng liều tiếp theo của NOAC Kiểm tra lại trong vòng 24h sau viên NOAC gần nhất Kiểm soát INR trong tháng đầu cho tới khi đạt chuẩn độ ổn định (2.0-3.0).

NOAC sang kháng đông tiềm	Bắt đầu ngay khi liều tiếp theo của NOAC
NOAC sang NOAC khác	Dùng NOAC mới ngay lần uống tiếp theo, ngoại trừ khi nồng độ trong huyết tương tăng cao (nhất là ở nhóm bệnh nhân suy thận).
Aspirin hoặc clodiprogel sang NOAC	Chuyển thuốc ngay, trừ khi cần điều trị phối hợp.

6. Làm gì khi dùng sai liều

Quên liều:	Liều 2 lần/ngày: uống liều đã quên trong vòng 6 giờ (tính từ giờ lẽ ra đã uống). Nếu không, phải bỏ liều đã quên & dùng liều tiếp theo như kế hoạch ban đầu. Liều 1 lần/ngày: uống ngay, nếu phát hiện quên liều trong vòng 12 giờ. Nếu không, phải bỏ liều đã quên & dùng liều tiếp theo theo kế hoạch ban đầu.
Dùng liều gấp đôi:	Liều 2 lần/ngày: bỏ liều kế tiếp & bắt đầu lại sau 24 giờ (2 lần/ngày) Liều 1 lần/ngày: tiếp tục dùng như bình thường.
Không nhớ chính xác thời gian uống thuốc:	2 lần/ngày: tiếp tục uống như bình thường. 1 lần/ngày: uống viên khác & tiếp tục uống như bình thường
Quá liều:	Nhập viện để bác sỹ tư vấn.

Phần 5 : CÁCH SỬ DỤNG NOAC TRONG MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT:

1. Ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (Chronic Kidney Disease - CKD).

1.1. Ước tính $t_{1/2}$ và AUC của nồng độ NOAC trong huyết tương khi so với người bình thường

	Dabigatran	Rivaroxaban
CrCl \geq 60 ml/ph CKD giai đoạn I & II	~ 14 giờ ³²	~ 8.5 giờ ³³ (+44%)
CrCl 30-60 ml/ph CKD giai đoạn III	~ 18 giờ ³²	~ 9 giờ ³³ (+52%)
CrCl 15-30 ml/ph CKD giai đoạn IV	~ 28 giờ ³²	~ 9.5 giờ ³³ (+64%)
CrCl \leq 15 ml/ph CKD giai đoạn V	Không dữ liệu	Không dữ liệu

1.2. Liều khuyến cáo khi dùng NOACs ở bệnh nhân suy thận

Dabigatran	Rivaroxaban
<ul style="list-style-type: none"> - CrCl 30-49 ml/ph, 150 mg x 2 lần/ngày nhưng 110 mg x 2 lần/ngày nếu “nguy cơ chảy máu cao” hoặc “được khuyến cáo đặc biệt” (16) - Lưu ý: 75 mg x 2 lần/ngày được phê duyệt tại Hoa Kỳ** <p>Khi CrCl 15-30 ml/ph</p> <p>Khi CrCl 30-49 ml/ph và những yếu tố báo động màu da cam khác (vd. verapamil)</p> <p>**EMA chưa phê duyệt, FDA phê duyệt dựa trên được động học.</p>	<p>15 mg /1 lần/ngày khi CrCl 15-49 ml/ph</p>

1.3. Những đề xuất trong thực hành lâm sàng khi dùng NOAC ở bệnh nhân suy thận mạn

- Ước chế trực tiếp thrombin không nên là chọn lựa đầu tay cho suy thận khởi phát, nhưng có thể dùng cho bệnh nhân khi tình trạng bệnh đã ổn định.
- Thuốc ức chế yếu tố Xa đào thải qua thận 25 - 50% → có thể được cân nhắc sử dụng.
- Giảm liều cho bệnh nhân có CrCl < 50 ml/phút: rivaroxaban 15 mg/ngày(2).
- Tránh dùng NOAC cho bệnh nhân rung nhĩ đang phải chạy thận: nên chọn VKA.

Dùng NOACs ở bệnh nhân suy thận mạn để xuất trong thực hành lâm sàng:

- Đánh giá lại chức năng thận thường xuyên và điều chỉnh liều dùng phù hợp:

Đánh giá chức năng thận vào những thời điểm:

Hàng năm	Suy thận GĐ I-II (CrCl ≥ 60 ml/phút)
Mỗi 6 tháng	Suy thận GĐ III, người già (> 75 tuổi) hoặc bệnh nhân dùng dabigatran có CrCl 30 - 60 ml/phút
Mỗi 3 tháng	Suy thận GĐ IV (CrCl ≤ 30 ml/phút)

2. Bệnh nhân cần can thiệp, phẫu thuật có kế hoạch hoặc đột rung nhĩ: Phân loại phẫu thuật theo nguy cơ xuất huyết.

2.1. Những phẫu thuật can thiệp không phải dùng thuốc chống đông

Có thể cân nhắc lập kế hoạch phẫu thuật khi đang dùng NOAC ở những trường hợp sau: cách giờ

uống viên thuốc gần nhất 18 - 24 giờ và bắt đầu uống liều tiếp theo sau ít nhất 6 giờ (với liều dùng 2 viên/ngày, thì sẽ bỏ 1 liều NOAC).

- Phẫu thuật trong nha khoa:
 - Nhổ từ 1 tới 3 chiếc răng
 - Phẫu thuật nha chu
 - Rạch áp-xe
 - Cấy ghép răng
- Nhân khoa:
 - Mổ tăng nhãn áp hoặc đục thủy tinh thể
- Nội soi không phẫu thuật.
- Phẫu thuật bề mặt (vd: rạch áp xe, tiểu phẫu trên bề mặt da).

2.2. Dùng NOACs trước những ca phẫu thuật lớn

Chú ý thời điểm bệnh nhân uống viên thuốc cuối cùng

	Dabigatran		Rivaroxaban	
	Không có nguy cơ xuất huyết và/hoặc cầm máu khu trú: xảy ra ở nồng độ thuốc tối thiểu trong huyết tương (≥ 12h hoặc 24h cách viên thuốc gần nhất)			
Nguy cơ xuất huyết của ca mổ	Nguy cơ thấp	Nguy cơ cao	Nguy cơ thấp	Nguy cơ cao
CrCl ≥ 80 ml/phút	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 50-80 ml/phút	≥ 36h	≥ 72h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 30-50 ml/phút	≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h
CrCl 15-30 ml/phút	Không chỉ định		≥ 36h	≥ 48h
CrCl < 15 ml/phút	Không có chỉ định chính thức			

2.3. Khi nào bắt đầu dùng lại NOAC sau phẫu thuật có kế hoạch

Phẫu thuật được cầm máu hoàn toàn và tức thì: Gây tê/mê vùng tủy sống/ màng cứng không chấn thương Chọc dò tủy sống	Ước tính 6 - 8 h sau mổ
Phẫu thuật bất động: Phẫu thuật có nguy cơ xuất huyết hậu phẫu:	Dùng ngay lập tức liều thấp của LMWH 6 - 8 giờ sau phẫu thuật (nếu cầm máu tốt). Bắt đầu dùng lại NOAC 48 - 72 giờ sau khi cầm máu hoàn toàn. Dự phòng huyết khối (với LMWH) có thể dùng sau phẫu thuật 6 - 8 giờ.

2.4. Khuyến cáo dùng & bắt đầu dùng lại NOAC sau khi triệt đốt rung nhĩ

- Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế.
- Khuyến cáo dùng chiến lược bắc cầu (với thời gian dùng thuốc trước can thiệp) và bắt đầu lại với NOACs sau can thiệp.
- Để an toàn hơn, có thể dùng kháng vitamin K với INR 2-3 và triệt đốt rung nhĩ, tuy vẫn còn nhiều lo ngại về khả năng chảy máu hoặc tai biến tắc mạch.

3. Bệnh nhân đang dùng NOAC cần phải phẫu thuật cấp cứu (34)

- Dừng ngay NOAC.
- Cố trì hoãn phẫu thuật ít nhất 12 giờ và lý tưởng nhất là 24 giờ sau liều gần nhất.
- Trường hợp phẫu thuật khẩn cấp, bệnh nhân có thể có nguy cơ xuất huyết cao hơn trường hợp phẫu thuật chủ động. Tuy vậy nguy cơ xuất huyết vẫn thấp hơn nhóm bệnh nhân dùng VKA.
- Có thể cân nhắc cho xét nghiệm đông máu (xét nghiệm cổ điển hoặc xét nghiệm đặc hiệu). Tuy vậy, những quyết định phẫu thuật dựa trên kết quả xét nghiệm này chưa bao giờ được đánh giá. Vì vậy không được khuyến cáo dùng thường quy.

4. Chuyển nhịp ở bệnh nhân dùng NOAC

- Ở bệnh nhân có cơn rung nhĩ > 48h cần chuyển nhịp, thuốc kháng đông đường uống nên được chỉ định ít nhất 3 tuần trước chuyển nhịp.
- Cần tiếp tục kháng đông đường uống ít nhất 4 tuần sau chuyển nhịp thành công.
- Dữ liệu lâm sàng chứng minh không có sự khác biệt về nguy cơ thêm vào giữa nhóm dùng NOAC so với VKA.
- Nếu tuân thủ đúng phác đồ với NOAC, quá trình chuyển nhịp sẽ an toàn.
- Nếu nghi ngờ mức độ tuân thủ, nên xem xét siêu âm tim qua thực quản trước khi chuyển nhịp.

5. Bệnh nhân đột quy

5.1. Nếu bệnh nhân bị đột quy cấp khi dùng NOAC

a. Xuất huyết não cấp tính

- Dừng ngay NOAC.
- Dữ liệu còn hạn chế cho việc sử dụng các chất tiền đông không đặc hiệu như PCC, aPCC và aFVII.
- Dùng PCC hoặc huyết tương tươi đông lạnh cho trường hợp xuất huyết nặng.
- Tiên lượng xấu như khi dùng wafarin.

b. Đột quy do thiếu máu cục bộ

- Đánh giá thời gian cửa sổ (từ khi dùng viên NOAC gần nhất): liệu pháp tiêu sợi huyết có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết trong vòng 48h (tính từ liều NOAC sau cùng).
- Trường hợp không chắc dùng liều cuối cùng khi nào, việc xét nghiệm aPTT (dabigatran) hoặc PT (FXa inhibitors) kéo dài → không nên dùng liệu pháp tiêu sợi huyết.
- Nếu NOACs đã được dùng trong vòng 48 giờ và không thực hiện các xét nghiệm đông máu hoặc kết quả xét nghiệm đông máu bình thường có thể cân nhắc đặt dẫn lưu máu.
- Xử trí sau cơn đột quy cấp do thiếu máu cục bộ có nguồn gốc thuyên tắc từ tim:
 - ✓ Việc sử dụng NOAC phụ thuộc vào kích thước ổ nhồi máu và nguy cơ đột quy do thuyên tắc mới.

✓ Không cần bắc cầu với LMHW.

✓ Aspirin không ích lợi trong trường hợp dự phòng đột quy thứ phát.

5.2. Xử trí sau cơn đột quy cấp

Do xuất huyết

- Nếu có nguy cơ cao thuyên tắc do tim và nguy cơ xuất huyết mới thấp, bắt đầu lại NOAC sau 10 - 14 ngày xuất huyết nội sọ.
- Với bệnh nhân có nguy cơ thuyên tắc tim thấp và nguy cơ xuất huyết cao, nên cân nhắc việc


sử dụng lại NOAC: chống chỉ định trừ khi nguy cơ xuất huyết đã được bảo tồn.

- Cân nhắc chiến lược khác thay cho NOAC (triệt đốt RN hoặc bít tiểu nhĩ).
- Phẫu thuật lấy huyết khối không ly giải: không giới hạn.

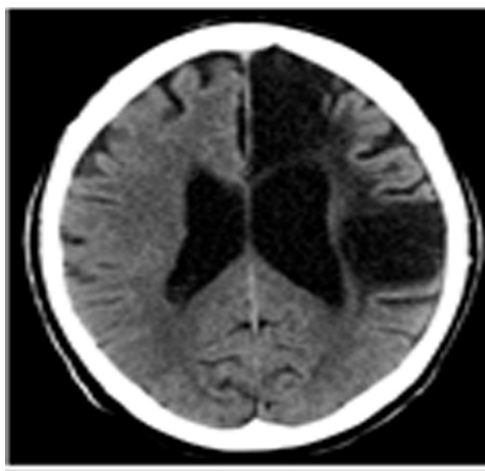
a. Do thiếu máu cục bộ

Nếu kích thước ổ nhồi máu không có xu hướng gia tăng nguy cơ tái phát xuất huyết nội sọ, có thể dùng lại thuốc trong các trường hợp:

Kích thước ổ nhồi máu	Thời gian dùng lại NOACs
Bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ thoáng qua	1 ngày
Bệnh nhân có ổ nhồi máu nhỏ, không gây tàn phế	3 ngày
Bệnh nhân có ổ nhồi máu lớn	Không dùng lại trong vòng ít nhất 2 tuần



H1. ổ nhồi máu nhỏ



H2. ổ nhồi máu lớn

5.3. Xử trí sau đột quy do thiếu máu não thoáng qua

- Bắt đầu dùng lại hoặc bắt đầu với NOAC càng sớm càng tốt.
- Không cần bắc cầu với LMWH.

6. Bệnh nhân rung nhĩ và hẹp động mạch cảnh

Phẫu thuật bóc tách nội mạc động mạch cảnh và đặt stent không được khuyến cáo nhằm tránh điều trị kết hợp 3 thuốc chống huyết khối.

7. Sử dụng NOAC ở bệnh nhân rung nhĩ có bệnh mạch vành

Bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định (> 1 năm) kèm rung nhĩ mới

Vì VKA đơn trị liệu tốt hơn aspirin, nên xem xét việc chỉ sử dụng thuốc kháng đông cho bệnh nhân rung nhĩ kèm bệnh động mạch vành ổn định.

Vì NOAC ưu điểm hơn VKA nên xem xét NOAC như là liệu pháp an toàn và thay thế VKA ở bệnh nhân bệnh động mạch vành mạn tính kèm rung nhĩ.

Nói chung, không có sự khác biệt giữa các NOAC.

Điều trị bệnh nhân sau Hội chứng vành cấp gần đây (<1 năm) kèm rung nhĩ mới khởi phát

Ở bệnh nhân có nguy cơ huyết khối do xơ vữa thấp (GRACE < 118), thì nên xem xét đơn trị liệu VKA sau 1-3 tháng (hoặc 6 tháng trong trường hợp stent phủ thuốc) đặc biệt khi nguy cơ xuất huyết gia tăng (HAS-BLED \geq 3)

Ở bệnh nhân có nguy cơ huyết khối do xơ vữa cao (GRACE > 118), thì nên xem xét kết hợp đơn trị liệu kháng kết tập tiểu cầu (clopidogrel được ưa chuộng hơn) đặc biệt khi nguy cơ xuất huyết chấp nhận được (HAS-BLED < 3)

Kháng kết tập tiểu cầu kép không kết hợp kháng đông là liệu pháp thay thế cho bệnh nhân có điểm CHA2DS2-VASc thấp (\leq 1) nhưng có nguy cơ huyết khối do xơ vữa cao (GRACE > 118)

Nếu NOAC được chỉ định, thì ức chế Xa được lựa chọn.

Nếu dabigatran được chỉ định, nên dùng liều thấp 110 mg ngày 2 lần kết hợp với liều thấp aspirin hoặc với clopidogrel.

Liều cực thấp rivaroxaban (2.5 mg hoặc 5 mg ngày 2 lần) kết hợp với kháng kết tập tiểu cầu kép không được đánh giá cao trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ và có thể không được đề nghị.

Điều trị Hội chứng vành cấp ở bệnh nhân rung nhĩ đang uống NOAC

1. Tạm thời ngừng NOAC.
2. Khởi đầu ngay bằng kháng kết tập tiểu cầu kép trừ khi bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao (chỉ sử dụng aspirin, trì hoãn kháng kết tập tiểu cầu kép cho đến khi hết hiệu quả của NOAC). Trừ khi bệnh nhân bị dị ứng với aspirin, thì đơn trị liệu clopidogrel không được đề nghị trong giai đoạn cấp.
3. Liều thấp aspirin (150-300 mg liều nạp; 75-100 mg/ngày sau đó) kết hợp ức chế thụ thể ADP (ticagrelor hoặc prasugrel hơn là clopidogrel).
4. Sau khi hết hiệu lực của NOAC, nên khởi đầu với kháng đông truyền tĩnh mạch. Fondaparinux được đề nghị cho bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên bởi vì nguy cơ xuất huyết thấp hơn.
5. Với Hội chứng mạch vành cấp có ST chênh lên, can thiệp động mạch vành qua da thì đầu được khuyến cáo mạnh hơn dùng thuốc tiêu sợi huyết.
 - (a) Nếu tiêu sợi huyết là trị liệu duy nhất cho tái tưới máu thì tránh dùng Heparin tiêu chuẩn hoặc enoxaparin cho đến khi hết hiệu lực của NOAC.
6. Với Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên:
 - (a) Nếu không cấp cứu, thì nên trì hoãn chụp mạch vành cho đến khi hết hiệu lực của NOAC.
 - (b) Kháng đông trong can thiệp tùy vào kinh nghiệm lâm sàng (Heparin tiêu chuẩn hoặc bivalirudin).
7. Trường hợp can thiệp động mạch vành qua da:
 - (a) Nên đi đường động mạch quay để giảm tối thiểu nguy cơ xuất huyết tại chỗ.
 - (b) Nếu có thể và được chỉ định, nong bằng bóng không đặt stent giúp giảm đáng kể nhu cầu dùng 3 thuốc chống huyết khối kéo dài.

(Tiếp bảng)


<p>(c) Nên sử dụng stent không phủ thuốc để hạn chế thời gian sử dụng 2 hoặc 3 thuốc chống huyết khối.</p> <p>(d) Nên dùng kháng đông tiềm bất kể thời gian dùng liệu cuối NOAC.</p> <p>(e) Do thời gian bán thải ngắn và giảm nguy cơ xuất huyết nên bivalirudin được đề nghị sử dụng và ngừng ngay sau can thiệp mạch vành qua da hoàn tất.</p>
<p>8. Tổn thương nhiều nhánh nên phẫu thuật bắc cầu để tránh sử dụng 3 thuốc chống huyết khối kéo dài.</p> <p>9. Khi bắt đầu lại NOAC nên xem xét giảm liều tùy vào nguy cơ xuất huyết và huyết khối trong stent cũng như thời gian ngắn nhất cần điều trị 2 hoặc 3 thuốc chống huyết khối.</p> <p>10. Những thuốc kháng kết tập tiểu cầu mới hơn như prasugrel và ticagrelor không được đánh giá khi kết hợp với OAC hoặc NOAC. Nên chờ có thêm bằng chứng trước khi phối hợp.</p>

8. NOACs so với VKA ở bệnh nhân có ung thư

- Bệnh nhân có bệnh lý ác tính sẽ tăng nguy cơ biến cố thuyên tắc huyết khối do u bướu có thể tiết các yếu tố tiền đông hoặc tạo ra phản ứng viêm ...
- Điều trị ung thư tăng nguy cơ xuất huyết thông qua phẫu thuật, tổn thương mô do tia xạ hoặc ức chế tủy.
- Nhiều bệnh lý ác tính đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết niêm mạc.
- Hóa trị gây ức chế tủy (giảm bạch cầu/giảm tiểu cầu). Điều này dẫn đến giảm hồng cầu và làm nặng thêm biến cố xuất huyết.
- Đề nghị về việc sử dụng kháng đông:
 - Được theo dõi chặt bởi chuyên gia tim mạch và chuyên gia ung thư.
 - Khi bắt đầu kháng đông mới nên xem xét VKA hơn là NOAC vì có nhiều kinh nghiệm lâm sàng và có thuốc đối kháng tác dụng mặc dù khó để kiểm soát INR.
 - Nếu đã điều trị ổn định bằng NOAC thì vẫn tiếp tục trừ khi chống chỉ định.
 - Không cần thêm kháng đông khác khi đang sử dụng NOAC.
 - NOAC vẫn được duy trì ở bệnh nhân đang điều trị ức chế tủy.
 - Nguyên tắc sử dụng kháng đông ở bệnh nhân phẫu thuật do ung thư tương tự phẫu thuật có kế hoạch chủ động khác.
 - Theo dõi những thay đổi cơ quan khác do điều trị và chỉnh liều phù hợp.
 - Ở bệnh nhân điều trị xạ trị hoặc hóa trị bị ức chế tủy cần xem xét giảm liều hoặc dừng tạm thời NOAC.
 - Kiểm tra công thức máu, dấu hiệu xuất huyết và chức năng gan và thận.
 - Sử dụng thuốc bảo vệ dạ dày như ức chế bơm proton PPI hoặc ức chế H2 ở tất cả bệnh nhân điều trị bằng NOAC.
 - Bệnh nhân sử dụng thuốc nên được hướng dẫn về cách kiểm tra các dấu hiệu xuất huyết (đốm xuất huyết, ho ra máu, phân đen) và đến trung tâm y tế khám khi có dấu hiệu xuất huyết.

Phần 6: THAM KHẢO KHUYẾN CÁO CỦA EHRA ĐỀ NGHỊ THIẾT LẬP NHỮNG THẺ THEO DÕI SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG MỚI:

1. Thẻ theo dõi sử dụng thuốc kháng đông mới

<p style="text-align: center;">Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card <small>for non-vitamin-K anticoagulants</small></p> <p>Patient name: _____ DOB: _____</p> <p>Patient address: _____</p> <p>Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food: _____</p> <p>Treatment indication: _____</p> <p>Treatment started: _____</p> <p>Name and address of anticoagulant prescriber: _____</p> <p>Telephone number of prescriber or clinic: _____</p> <div style="text-align: center;">  <p>More info: www.NOACforAF.eu www.noacforaf.eu</p> </div> <p style="text-align: center; font-size: small;">Page 1</p>	<p style="text-align: center;">Planned or unplanned visits</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th style="width: 20%;">Date (or date range):</th> <th style="width: 30%;">Site (GP, clinic, cardiologist: ...):</th> <th style="width: 50%;">To do / findings:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Page 2</p>	Date (or date range):	Site (GP, clinic, cardiologist: ...):	To do / findings:																															<p style="text-align: center;">Recommended follow-up</p> <p style="font-size: x-small;">(see EHRA at www.NOACforAF.eu for information & practical advice)</p> <p>Check each visit: 1. Compliance (pt. should bring remaining meds)? 2. Thrombo-embolic events? 3. Bleeding events? 4. Other side effects? 5. Co-medications and over-the-counter drugs.</p> <p>Blood sampling: - monitoring of anticoagulation level is not required! - yearly: Hb, renal and liver function - if CrCl 30-40 ml/min, >75y, or fragile: 6-monthly renal function - if CrCl 15-30 ml/min: 3-monthly renal function - if intercurring condition that may have impact: renal and/or liver function</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th style="width: 15%;">Date</th> <th style="width: 15%;">Serum creatinine</th> <th style="width: 15%;">Creatinine clearance</th> <th style="width: 15%;">Hemo- globin</th> <th style="width: 15%;">Liver tests</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Page 3</p>	Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo- globin	Liver tests																																																			<p style="text-align: center;">Important patient instructions</p> <p style="font-size: x-small;">Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily). No drug is no protection! Never stop your medicine without consulting your physician. Never add any other medication without consulting your physician, not even short-term painkillers that you can get without prescription. Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.</p> <p style="text-align: center;">Concomitant medication</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th style="width: 70%;">Name:</th> <th style="width: 30%;">Dose:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Emergency information</p> <p style="font-size: x-small;">Standard tests do not quantitatively reflect level of anticoagulation!</p> <p>Name & telephone of patient relative to contact if emergency: _____</p> <p>Patient blood group (+ physician signature): _____</p> <p style="text-align: center; font-size: small;">Page 4</p>	Name:	Dose:																				
Date (or date range):	Site (GP, clinic, cardiologist: ...):	To do / findings:																																																																																																															
Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo- globin	Liver tests																																																																																																													
Name:	Dose:																																																																																																																

2. Những điểm cần theo dõi

2.1. Khởi đầu điều trị với NOACs & theo dõi diễn biến trên lâm sàng

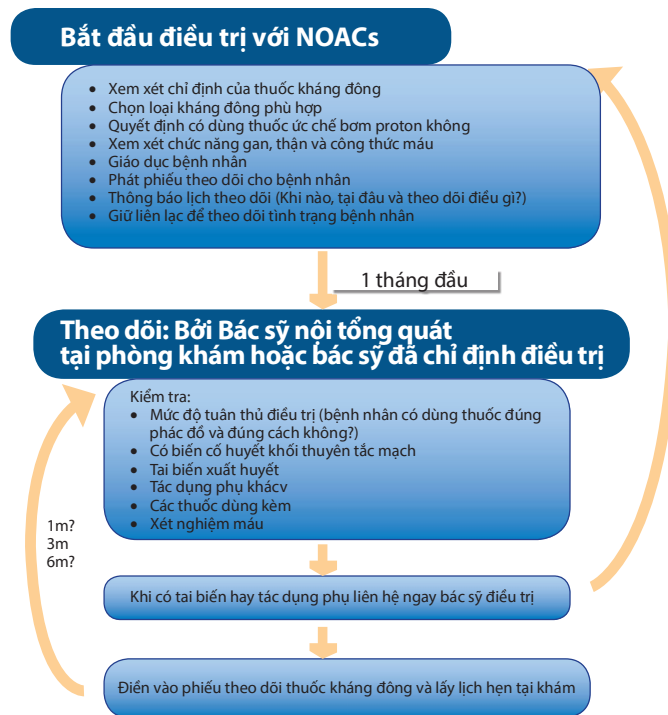
- Cân nhắc nguy cơ/ích lợi: có đúng chỉ định của NOACs không ?
- Khi chọn điều trị với NOACs, cân nhắc những thuốc bệnh nhân đang sử dụng: có tương tác thuốc không ?
- Cân nhắc những thuốc dùng kèm như ức chế bơm proton (vd: omeprazol ...) để có thể giảm bớt nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.
- Đề nghị bệnh nhân mang theo thẻ theo dõi sử dụng NOACs.
- Giáo dục bệnh nhân: tuân thủ chế độ điều trị - cảnh báo nguy cơ sẽ gặp khi ngưng thuốc.

2.2. Những điểm cần theo dõi

- Tất cả những NOACs đều là thuốc kháng đông, vì vậy, có thể gây xuất huyết.
- Tất cả các loại NOACs đều có thể có tương tác thuốc (DDIs).
- Bệnh nhân rung nhĩ là nhóm bệnh nhân có sức khỏe yếu kém.
- Bệnh nhân cần có lịch được khám lại để được đánh giá tình hình và cân nhắc lại phác đồ điều trị đã được thiết lập trước đây.
- Bác sỹ chuyên khoa hoặc nội tổng quát giàu kinh nghiệm với việc sử dụng kháng đông trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ là những người sẽ theo dõi cho các bệnh nhân đang sử dụng NOACs.

2.3. Quy trình theo dõi

Quy trình theo dõi



2.4. Cần chú ý theo dõi

- Chức năng thận: hàm lượng thuốc trong huyết tương sẽ tăng lên ở bệnh nhân suy chức năng thận, vì vậy, hiệu lực của các thuốc kháng đông đặc biệt dabigatran sẽ tăng lên. → Cần được chỉ định giảm liều trong trường hợp này.
- Xuất huyết nhẹ: hầu hết các trường hợp này đều là tạm thời và có thể gây “khó chịu” cho bệnh nhân. Nhưng không nên dừng thuốc hoặc giảm liều, trừ khi tần suất xuất huyết & triệu chứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân.

3. Đảm bảo bệnh nhân tuân thủ phác đồ

Hiệu lực kháng đông giảm nhanh sau 12-24 h.

- Thông thường, dùng 1 lần/ngày chứng tỏ thuốc gắn kết tốt hơn loại dùng 2 lần/ngày. Nhưng không có dữ liệu lâm sàng chứng minh hiệu quả nào tối ưu.
- Giáo dục bệnh nhân: tờ rơi, thẻ theo dõi sử dụng thuốc an toàn, đánh giá nhóm, ...
- Kêu gọi người thân của bệnh nhân tham gia nhắc nhở.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Connolly et al, *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
2. Brunton.L et al : Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 2008:959.
3. Opie.L.H: drugs for the Heart. Saunders, 8th.2013 : 275-319
4. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15, 625-651.
5. Patel et al, *N Engl J Med* 2011;365:883-91
6. You.JJ et al: Antithrombotic therapy for AF : ACCP 2012:e531S-e569S.
7. ACC/AHA/ESC Guidelines for Management of Patients with Atrial Fibrillation.*JACC* Vol 38, No 4, 2006:e149-246
8. Jeffrey E.Olgin and Douglas P.Zipes: Specific Arrhythmias : Dignosis and treatment. In Eugene Brauwald, Douglas P.Zipes, Peter Libby : Heart Disease 9th.W.B Saunders Company, 2012: 816-819.
9. Eric N.prystowsky : A symposium : Atrial Fibrillation : Advances for the new millennium.*AJC* vol 85 May 25, 2000: 1D-45D.
10. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:860-865.
11. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M,Blomstrom-Lundqvist C, Borenstein M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubên nhâner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leute A, Lobban T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* 2012;14:8-27.
12. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-129.
13. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;121:1904-1911.
14. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening vs. routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *Br Med J* 2007;335:383.
15. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) vs. routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
16. Camm.J et al: 2012 focused update of the ESC guidelines for management of AF.*European Heart Jourung nhial* (2012) 33, 2719-2747
17. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation
18. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: 2013 executive summary

19. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arung nhiesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-1425.
20. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1996;131:790-5.
21. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
23. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-e146.
24. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6.
25. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009;158:111-7.
26. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-4.
28. Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke*. 2005;36:360-6.
29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print]
31. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2012;125:417-20.
32. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
33. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Brit J Clin Pharmacol* 2010;70:703-12.
34. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY Randomized Trial. *Circulation* 2012;126:343-8.