

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHSK.2025.030>

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CHỐNG ĐÔNG CỦA ACENOCOUMAROL TRÊN BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐÌNH NĂM 2024

Nguyễn Tiên Hưng^{1,*}, Nguyễn Thị Thu Hương¹, Phạm Hồng Thắm²

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Bệnh viện Nhân dân Gia Định

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thuốc chống đông kháng vitamin K có khoảng trị liệu hẹp, đạt mục tiêu điều trị còn nhiều khó khăn. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K, đánh giá hiệu quả-an toàn và phân tích các yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 372 hồ sơ bệnh án bệnh nhân ngoại trú tại phòng khám tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định 01/01/2024 - 30/9/2024. Hiệu quả dựa trên thời gian trong phạm vi điều trị (TTR) và tần suất trong khoảng mục tiêu (FIR) được đánh giá bằng chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR), tính an toàn dựa vào biến cố khi sử dụng thuốc. Phân tích yếu tố liên quan bằng hồi quy logistic. **Kết quả:** Tuổi trung bình 64.0 ± 11.6 . Toàn bộ đối tượng sử dụng acenocoumarol: thay van tim cơ học (46.5%), rung nhĩ không do van (36.3%), rung nhĩ do van (11.0%), thuyên tắc (6.2%). Liều trung vị tuần 8.0 (7.0 - 10.6)mg. Mức độ phức tạp sử dụng acenocoumarol: thấp (67.2%), trung bình (19.9%), cao (12.9%). INR trung bình 2.81 ± 0.74 , thời gian trong phạm vi điều trị tốt TTR $\geq 60\%$ (16.4%), tần suất trong khoảng mục tiêu tốt FIR $\geq 50\%$ (36.6%), ADE huyết khối (8.6%), ADE xuất huyết (16.7%). Phân tích đa biến có mối liên hệ: liều trung vị tuần với FIR $\geq 50\%$ (OR = 1.070; 95% CI 1.011 - 1.132; $p = 0.020$), liều trung vị tuần với ADE huyết khối (OR = 1.100; 95% CI 1.009 - 1.199; $p = 0.030$), mức độ phức tạp sử dụng acenocoumarol trung bình với ADE xuất huyết (OR = 2.105; 95% CI 1.068 - 4.150; $p = 0.032$). **Kết luận:** Hiệu quả acenocoumarol chưa cao, cần theo dõi đối tượng nguy cơ cao, nguy cơ huyết khối cần hiệu chỉnh liều phù hợp, nguy cơ xuất huyết cần tư vấn cách sử dụng thuốc an toàn.

Từ khóa: thuốc chống đông kháng vitamin K (VKA), acenocoumarol, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ACENOCOUMAROL IN OUTPATIENTS AT GIA DINH PEOPLE'S HOSPITAL IN 2024

Nguyen Tien Hung, Nguyen Thi Thu Huong, Pham Hong Tham

ABSTRACT

Background: Vitamin K antagonists (VKAs) have a narrow therapeutic range, making it challenging to achieve treatment targets. **Objectives:** To determine the proportion of VKA use, evaluate their efficacy and safety, as well as analyzing related factors. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted on 372 outpatients' medical records from a cardiology clinic between January 1, 2024, and September 30, 2024. Effectiveness was assessed based on time in therapeutic range (TTR) and frequency in target range (FIR) using the international normalized ratio (INR), while safety was evaluated based on adverse events related to medication use. Associated factors were analyzed using logistic regression. **Results:** The average age was 64.0 ± 11.6 . All patients used acenocoumarol: mechanical heart valve replacement (46.5%), non-valvular atrial fibrillation (36.3%), valvular atrial fibrillation (11.0%), and embolism (6.2%). The median weekly dose was 8.0

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Tiên Hưng, Email: nguyentienhung1404@gmail.com

(Ngày nhận bài: 26/3/2025; Ngày nhận bản sửa: 30/4/2025; Ngày duyệt đăng: 20/5/2025)

(7.0 - 10.6) mg. The complexity of acenocoumarol usage was classified as low (67.2%), moderate (19.9%), and high (12.9%). The mean INR was 2.81 ± 0.74 , the therapeutic time in range $TTR \geq 60\%$ was 16.4% and the frequency in target range $FIR \geq 50\%$ was 36.6%. Thrombotic adverse drug events (ADE) was 8.6% and bleeding ADEs was 16.7%. Multivariate analysis showed a correlation between median weekly dose and $FIR \geq 50\%$ ($OR = 1.070$; 95% CI 1.011 - 1.132; $p = 0.020$), as well as an association between median weekly dose and thrombotic events ($OR = 1.100$; 95% CI 1.009 - 1.199; $p = 0.030$). Moderate complexity in acenocoumarol use was linked to an increased risk of bleeding events ($OR = 2.105$; 95% CI 1.068 - 4.150; $p = 0.032$). Conclusions: The effectiveness of acenocoumarol treatment remains low. High-risk patients need close monitoring; high thrombotic risks require appropriate dose adjustments, while patients at high risk of bleeding require thorough counseling on the safety medication use.

Keywords: Vitamin K antagonist anticoagulants (VKA), acenocoumarol, Gia Dinh People's Hospital

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K như acenocoumarol và warfarin là thiết yếu trong điều trị một số bệnh, đặc biệt là rung nhĩ hay dự phòng huyết khối nhất là trên bệnh nhân đã phẫu thuật thay van tim cơ học. Tác dụng chung các thuốc nhóm này giảm các biến chứng nghiêm trọng hơn do huyết khối gây nên như nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

Tuy nhiên, thuốc chống đông kháng vitamin K được biết đến là một thuốc có khoảng trị liệu hẹp, nguy cơ gặp biến cố trong quá trình sử dụng thuốc là rất cao và hiệu quả điều trị có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tương tác thuốc, tình trạng và sự tuân thủ của bệnh nhân. Để theo dõi điều trị, cần phải duy trì chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR) nằm trong khoảng mong muốn. Ngoài ra để phản ánh chính xác hơn về hiệu quả của thuốc, thời gian trong phạm vi điều trị (TTR) được sử dụng để đánh giá hiệu quả và an toàn trong sử dụng thuốc [1]. Một nghiên cứu năm 2023 cho kết quả INR trung bình 2.24 ± 0.91 và TTR $46.5 \pm 29,3\%$ với tỉ lệ biến chứng xuất huyết là 13.6% và tỉ lệ gặp biến chứng huyết khối là 0.56% [2].

Tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định, đã có nghiên cứu thực hiện trên về kiến thức, sự tuân thủ và biến cố trên bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông đường uống. Tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu về hiệu quả của thuốc chống đông kháng vitamin K. Nhằm cung cấp thông tin tổng quan hơn về thực trạng sử dụng thuốc VKA, nghiên cứu được thực hiện với các mục tiêu:

- Xác định tỷ lệ thuốc chống đông kháng vitamin K được sử dụng ở bệnh nhân có bệnh lý tim mạch điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định năm 2024.
- Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của việc sử dụng acenocoumarol ở bệnh nhân có bệnh lý tim mạch điều trị ngoại trú thông qua chỉ số INR, biến chứng huyết khối và biến chứng xuất huyết.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Có 372 hồ sơ bệnh án được lựa chọn có chỉ định sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K, các đối tượng nghiên cứu là hồ sơ bệnh án được điều trị ngoại trú và có ít nhất 3 lần được đo chỉ số INR tại khoa tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 01/01 đến tháng 30/9 năm 2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chỉ định thuốc chống đông kháng vitamin K.
- Bệnh nhân có ít nhất 3 lần tái khám và được đo chỉ số INR tối thiểu 3 lần.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- Bệnh nhân mang thai.
- Chỉ số INR được đo trong quá trình nhập viện.

- Bệnh nhân được chỉ định sử dụng acenocoumarol cho hội chứng kháng phospholipid không có tiền sử huyết khối.

2.1.3. Lựa chọn mẫu

Phương pháp lấy mẫu có mục đích, thu thập số liệu mẫu nghiên cứu tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 1/2024, dựa trên hồ sơ bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ. Áp dụng công thức ước lượng một tỷ lệ trong quần thể:

$$n = \frac{Z^2 \times p(1-p)}{c^2}$$

Với độ tin cậy mong muốn 95% thì $Z = 1.96$; sai số cho phép của nghiên cứu là $c = 5\%$ và ước đoán tham số của quần thể. Dựa theo nghiên cứu của Đơn Thị Thanh Thủy năm 2016, với chỉ số hiệu quả $p = 33.1\%$ [3], kết quả cỡ mẫu cần là $n = 340.3$.

Để tăng độ tin cậy của kết quả nghiên cứu, lấy hoàn toàn 372 đối tượng đạt các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

- Hiệu quả:

Dựa vào xét nghiệm chỉ số chuẩn hóa quốc tế International Normalized Ratio (INR) có thể đánh giá hiệu quả của thuốc dựa trên thời gian trong phạm vi điều trị (TTR) và tần suất trong khoảng mục tiêu (FIR) theo công thức dưới đây. Dựa trên nghiên cứu tại Malaysia được thực hiện với chỉ số thời gian trong phạm vi điều trị tốt là $\geq 60\%$ [4]. Ngoài ra, chỉ số này cũng đồng nhất theo hướng dẫn điều trị rung nhĩ của ESC năm 2024 với $TTR \geq 60\%$ được xem là kiểm soát đông máu tốt, và chỉ số này sẽ tương ứng với $FIR \geq 50\%$ [2, 5].

$$TTR = \frac{\text{Số ngày INR nằm trong khoảng mục tiêu}}{\text{Tổng số ngày theo dõi}}$$

$$FIR = \frac{\text{Số lần INR nằm trong khoảng mục tiêu}}{\text{Tổng số lần đo INR}}$$

- An toàn:

Biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc Adverse Drug Events (ADE): Gồm biến cố huyết khối, biến cố xuất huyết và biến cố rối loạn đông máu (biến cố rối loạn đông máu là sự xuất hiện của cả biến cố huyết khối hoặc xuất huyết).

Ngoài ra, dựa vào đặc điểm bệnh nhân, tình trạng bệnh hay thuốc sử dụng có thể đánh giá nguy cơ xuất hiện huyết khối bằng bảng điểm CHA2DS2 - VASc và đánh giá nguy cơ cao gặp biến cố xuất huyết bằng thang điểm HAS - BLED [6, 7].

Mức độ phức tạp sử dụng acenocoumarol chỉ số phức tạp của chế độ sử dụng thuốc hay Medication Regimen Complexity Index (MRCI) được ứng dụng để đánh giá với nhiều tiêu chí phân thành 3 mục: Đường dùng thuốc (mục A), chế độ liều (mục B) và các chỉ định thêm (mục C). Tổng điểm của cả 3 mục MRCI được phân loại thành các mức: thấp (≤ 4), trung bình (5 - 8) hoặc cao (> 8) [8].

2.2.3. Xử lý số liệu

Thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0. Biến định tính được trình bày dưới dạng số lượng (n) và tỷ lệ (%), biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn hoặc trung vị và tứ phân vị.

Phân tích đa biến bằng hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến các đích hiệu quả và an toàn dựa vào tỷ số chênh (OR), khoảng tin cậy 95% (95% CI) và p - value, khi p - value < 0.05 thì biến ảnh hưởng

có ý nghĩa thống kê.

2.2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng thông qua ngày 09/4/2024 theo Quyết định số 152/PCT-HĐĐĐ-SDH.

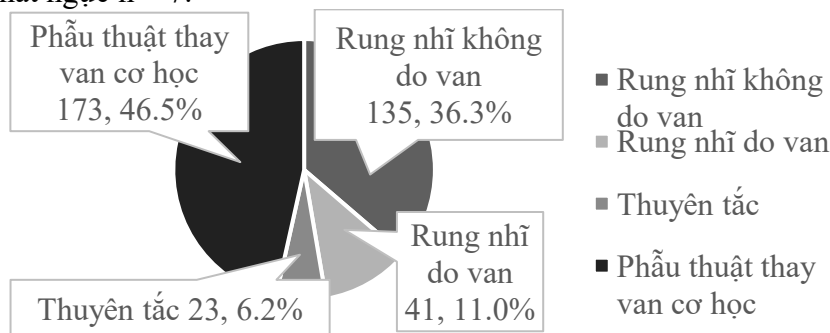
Người thực hiện không can thiệp vào đối tượng nghiên cứu, đảm bảo bảo mật thông tin cá nhân. Dữ liệu thu thập trung thực, khách quan, không bị ảnh hưởng bởi ý kiến cá nhân.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nữ	195	52.4
	Nam	177	47.6
Tuổi	Tuổi ≥ 60	131	35.2
	Tuổi < 60	241	64.8
Bệnh đồng mắc	Tim mạch	352	94.6
	Bệnh đường tiêu hóa	117	31.5
	Đái tháo đường	75	20.2
	Bệnh thận	38	10.2
	Bệnh đường hô hấp	20	5.4
	Bệnh gan	8	2.2

Nhận xét: Tuổi trung bình 64.0 ± 11.6 . Có 97.8% đối tượng có bệnh đồng mắc với số bệnh trung vị = 3 (2 - 4). Bệnh tim mạch đồng mắc gồm rối loạn lipid huyết $n = 277$, huyết áp cao $n = 228$, suy tim $n = 145$ và đau thắt ngực $n = 7$.



Hình 1. Chỉ định điều trị acenocoumarol

Bảng 2. Đặc điểm điều trị sử dụng thuốc acenocoumarol

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lần khám trong nghiên cứu		9 (7 - 9)	
Liều trung vị tuần (mg)		8.0 (7.0 - 10.6)	
Mức độ phức tạp sử dụng acenocoumarol MRCI (n = 372)	Thấp: ≤ 4 điểm	250	67.2
	Trung bình: 5 - 8 điểm	74	19.9
	Cao: > 8 điểm	48	12.9
Phân nhóm điều trị (n = 372)	Acenocoumarol đơn trị	343	92.2
	Acenocoumarol phối hợp	29	7.8
Phối hợp thuốc tương tác		61	12.6

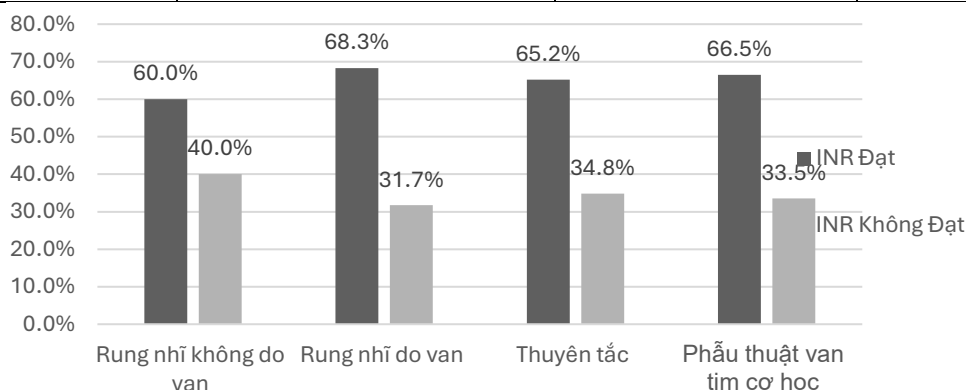
Nhận xét: Liều trung vị acenocoumarol cho chỉ định phẫu thuật van cơ học là 10.5 (7.0 - 13.3) mg, chỉ định rung nhĩ không do van là 7.0 (6.1 - 10.5) mg, liều trung vị, Liều trung vị cho chỉ định rung nhĩ do van và thuyên tắc là 7.0 (7.0 - 10.5).

Sự xuất hiện của aspirin n = 25 và clopidogrel n = 5 được xem là điều trị acenocoumarol phối hợp, có một đối tượng được sử dụng đồng thời aspirin + clopidogrel.

Các thuốc gây tương tác là esomeprazol (n = 51); pantoprazol (n = 6); amiodaron (n = 3); celecoxib (n = 2); aceclofenac (n = 1) .

Bảng 3. Chỉ số INR

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
INR trung bình		2.81 ± 0.74	
Phân nhóm INR theo mục tiêu (n = 372)	INR 2.0 - 3.0	199	53.5
	INR 2.5 - 3.5	173	46.5



Hình 2. Tỷ lệ INR trung bình theo chỉ định chính

Bảng 4. Chỉ số đánh giá hiệu quả sử dụng acenocoumarol

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Chỉ số TTR 0.34 (0.22 - 0.51)	TTR < 60%	310	83.6
	TTR ≥ 60%	61	16.4
Chỉ số FIR 0.40 (0.23 - 0.56)	FIR < 50%	236	63.4
	FIR ≥ 50%	136	36.6

Nhận xét: Tần suất trong khoảng mục tiêu tốt (FIR ≥ 50%) cao hơn khoảng 2 lần thời gian trong phạm vi điều trị tốt (TTR ≥ 60%).

Bảng 5. Mối liên hệ giữa các biến liên quan đến hiệu quả điều trị

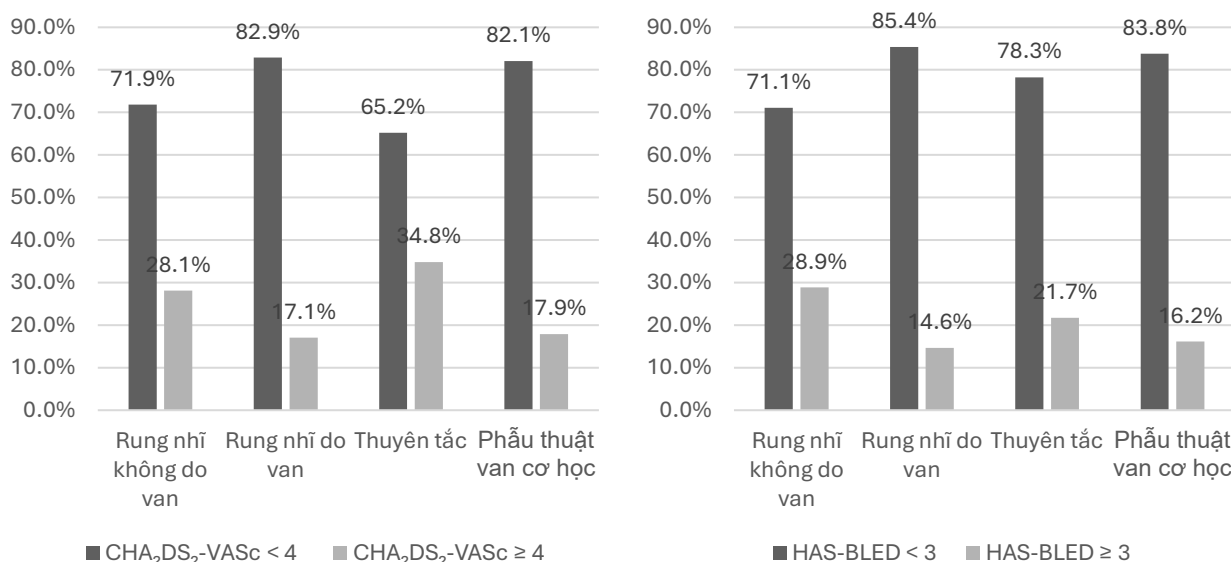
Đặc điểm		OR	95% CI	p - value
Thời gian trong phạm vi điều trị TTR ≥ 60%	Chỉ định điều trị acenocoumarol			
	Rung nhĩ không do van			
	Rung nhĩ do van	0.631	0.198 - 2.009	0.435
	Thuyên tắc	1.284	0.314 - 5.244	0.728
	Phẫu thuật van tim cơ học	1.041	0.511 - 2.120	0.911
Tần suất trong khoảng mục tiêu FIR ≥ 50%	Chỉ định điều trị acenocoumarol			
	Rung nhĩ không do van			
	Rung nhĩ do van	2.243	1.063 - 4.732	0.034
	Thuyên tắc	1.261	0.441 - 3.602	0.665
	Phẫu thuật van tim cơ học	1.340	0.761 - 2.359	0.311
	Tuổi	1.759	1.056 - 2.932	0.030
Liều trung vị tuần	1.070	1.011 - 1.132	0.020	

Nhận xét: Không tìm được mối liên hệ giữa các biến với thời gian trong phạm vi điều trị TTR $\geq 60\%$. Chỉ định acenocoumarol cho nhóm rung nhĩ do van có khả năng đạt FIR $\geq 50\%$ gấp 2.2 lần so với nhóm rung nhĩ không do van, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR = 2.243; 95% CI 1.063 - 4.732; p = 0.034).

Nhóm người cao tuổi ≥ 60 tuổi có khả năng đạt FIR $\geq 50\%$ gấp 1.7 lần so với nhóm < 60 tuổi có ý nghĩa thống kê (OR = 1.759; 95% CI 1.056 - 2.932; p = 0.030). Mỗi đơn vị liều trung bình tuần tăng thì khả năng FIR $\geq 50\%$ tăng 7% có ý nghĩa thống kê (OR = 1.070; 95% CI 1.011 - 1.132; p = 0.020).

Bảng 6. Đối tượng nguy cơ cao gặp biến cố

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
CHA ₂ DS ₂ - VASc	CHA ₂ DS ₂ - VASc < 4	288	77.4
	CHA ₂ DS ₂ - VASc \geq 4	84	22.6
HAS - BLED	HAS - BLED < 3	294	79.0
	HAS - BLED \geq 3	78	21.0



Hình 3. Đối tượng nguy cơ cao theo chỉ định

Nhận xét: Đối tượng có nguy cơ gặp huyết khối cao CHA₂DS₂ - VASc ≥ 4 gồm 84 ca với 22.6%, đối tượng có nguy cơ gặp xuất huyết cao HASBLED ≥ 3 gồm 78 ca với 21.0%. Biến cố rối loạn đông máu đối tượng có điểm CHA₂DS₂ - VASc ≥ 4 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm < 4 (OR = 0.984; 95% CI 0.178 - 0.783; p = 0.009). Đối tượng có điểm HAS - BLED ≥ 3 có nguy cơ gặp biến cố rối loạn đông máu gấp 2.7 lần nhóm có điểm < 3 (OR = 2.711; 95% CI 1.474 - 4.983; p = 0.001).

Bảng 7. Biến cố trong quá trình sử dụng thuốc

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Biến cố huyết khối (n = 372)	32	8.6
Biến cố xuất huyết (n = 372)	62	16.7
Biến cố rối loạn đông máu (n = 372)	76	20.4

Nhận xét: Đối với biến cố liên quan đến thuyên tắc có tổng cộng 32 biến cố gồm 8 ca biến cố đột quy hoặc nhồi máu não, có 5 ca huyết khối hoặc nhồi máu cơ tim, có 4 ca huyết khối tay/ chi dưới, có 5 ca với chỉ số INR Thấp cần nhập viện và có 10 ca huyết khối tĩnh mạch khác.

Có 62 biến cố xuất huyết gồm: rối loạn INR cao (n = 22), huyết tiêu hóa (n = 12), xuất huyết ở chi hoặc dưới da (n = 9), xuất huyết não/dưới nhện (n = 5); xuất huyết đường niệu (n = 5).

Bảng 8. Mối liên hệ giữa các biến liên quan đến biến cố trong quá trình sử dụng thuốc

Đặc điểm		OR	95% CI	p - value	
Biến cố huyết khối	Chỉ định điều trị acenocoumarol	Rung nhĩ không do van			
		Rung nhĩ do van	0.345	0.039 - 3.079	0.341
		Thuyên tắc	21.359	5.582 - 81.723	< 0.001
		Phẫu thuật van tim cơ học	0.556	0.165 - 1.875	0.344
	Liều trung vị tuần	1.100	1.009 - 1.199	0.030	
Biến cố xuất huyết	Chỉ định điều trị acenocoumarol	Rung nhĩ không do van			
		Rung nhĩ do van	0.740	0.222 - 2.469	0.624
		Thuyên tắc	1.031	0.239 - 4.452	0.967
		Phẫu thuật van tim cơ học	2.352	1.096 - 5.048	0.028
	Phức tạp trong sử dụng acenocoumarol	Thấp: ≤ 4 điểm			
		Trung bình: 5 - 8 điểm	2.105	1.068 - 4.150	0.032
		Cao: > 8 điểm	1.645	0.701 - 3.860	0.253
Biến cố rối loạn đông máu	Chỉ định điều trị acenocoumarol	Rung nhĩ không do van			
		Rung nhĩ do van	0.645	0.221 - 1.887	0.424
		Thuyên tắc	5.918	2.029 - 17.265	0.001
		Phẫu thuật van tim cơ học	1.206	0.600 - 2.424	0.599
	Phối hợp thuốc tương tác	0.295	0.109 - 0.801	0.017	

Nhận xét: Khả năng gặp biến cố huyết khối trên chỉ định thuyên tắc cao hơn trên chỉ định rung nhĩ không do van gấp 21.4 lần có ý nghĩa thống kê (OR = 21.359; 95% CI 5.582 - 81.723; p < 0.001). Liều trung vị tuần cứ tăng mỗi đơn vị thì khả năng gặp biến cố huyết khối sẽ tăng 10% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với (OR = 1.100; 95% CI 1.009 - 1.199; p = 0.030).

Nhóm có chỉ định phẫu thuật thay van tim cơ học có khả năng gặp xuất huyết hơn rung nhĩ không do van gấp 2.4 lần, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR = 2.352; 95% CI 1.096 - 5.048; p = 0.028). Mức độ phức tạp trung bình trong sử dụng acenocoumarol có khả năng mắc biến cố xuất huyết cao hơn gấp 2.1 lần mức độ thấp có ý nghĩa thống kê (OR = 2.105; 95% CI 1.068 - 4.150; p = 0.032).

Khả năng gặp biến cố rối loạn đông máu trên đối tượng chỉ định thuyên tắc bằng gấp 5.9 lần đối tượng rung nhĩ không do van (OR = 5.918; 95% CI 2.029 - 17.265; p = 0.001). Đối tượng có sử dụng thuốc gây tương tác có khả năng gặp biến cố rối loạn đông máu thấp hơn nhóm đối tượng không sử dụng (OR = 0.295; 95% CI 0.109 - 0.801; p = 0.017).

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 372 hồ sơ bệnh án, được chỉ định điều trị ngoại trú sử dụng acenocoumarol. Tuổi trung bình là 64.0 ± 11.6, tương đồng với các nghiên cứu tại Việt Nam và quốc tế.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ định sử dụng acenocoumarol phổ biến nhất là phẫu thuật van cơ học (46.5%), tiếp theo là rung nhĩ không do van (36.3%), rung nhĩ do van (11%), và thuyên tắc (6.2%). Khi so với nghiên cứu Đinh Hiếu Nhân và Nguyễn Minh Phúc gồm các chỉ định cho VKA là rung nhĩ 16.4%; bệnh van tim cơ học 74.0%; rung nhĩ hẹp van 2 lá 2.3% và chỉ định khác là 7.34% [1]. Ngoài ra, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy và các cộng sự gồm các chỉ định VKA như sau: Rung nhĩ không kèm bệnh van tim 65.0%; rung nhĩ kèm bệnh van tim 15.9%; van tim nhân tạo 10.2%; huyết khối tĩnh mạch 6.4% và hẹp hở van không kèm rung nhĩ 2.5% [9]. Kết quả có sự đồng thuận với nghiên cứu của Đinh Hiếu Nhân nhưng không đồng thuận với Nguyễn Thị Thu Thủy, điều này có lẽ là do sự khác biệt về địa lý, nghiên cứu Đinh Hiếu Nhân thực hiện tại miền Nam, còn của Nguyễn Thị Thu Thủy thì thực hiện tại miền Bắc.

Liều trung vị tuần trong nghiên cứu này là 8.0 (7.0 - 10.6) mg. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy và các cộng sự liều trung bình của acenocoumarol là 8.9 ± 4.7 mg [9]. Theo nghiên cứu của Đinh Hiếu Nhân tại Bệnh viện Đại học Y Dược liều trung bình được ghi nhận là 10.8 ± 5.6 mg [1]. Sự chênh lệch về liều trung bình này có lẽ là do ảnh hưởng bởi tỷ lệ chỉ định VKA cho đối tượng phẫu thuật van tim cơ học có liều điều trị trung bình cao hơn so với nhóm khác.

4.1. Tính hiệu quả

INR trung bình trong khoảng mục tiêu được coi là đạt, với tỷ lệ đạt theo chỉ định: rung nhĩ không do van 60.0%, rung nhĩ do van 68.3%, thuyên tắc 65.2% và thay van cơ học 66.5%. Nhìn chung, acenocoumarol cho hiệu quả kiểm soát INR $\geq 60.0\%$ ở các nhóm bệnh nhân.

TTR trung bình trong nghiên cứu này là 36.8 ± 22.4 %, thấp hơn so với kết quả của Đinh Hiếu Nhân và Nguyễn Minh Phúc tại Bệnh viện Đại học Y Dược vào năm 2023 [1], với TTR trung bình đạt $46.46 \pm 29.28\%$. Khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 [9], các kết quả được phân ra làm hai nhóm mục tiêu INR khác nhau (2.0 - 3.0 và 2.5 - 3.5) với TTR trung bình tương ứng lần lượt là 32.9% và 20.6%. Ngoài ra, các kết quả có sự tương đồng với một nghiên cứu thực hiện tại Hồng Kông có TTR trung bình $40.2 \pm 17.1\%$ [10].

Trong nghiên cứu này trung bình tỷ lệ INR đạt là 64% cao hơn so với nghiên cứu của Đôn Thị Thanh Thủy, Hà Thị Yến Trang với trung bình tỉ lệ đạt INR trong ngưỡng điều trị chung là $33.1 \pm 28.3\%$ [8], sự khác biệt có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau, một điểm tương đồng giữa nghiên cứu hai nghiên cứu này đó chính là trên nhóm chỉ định van tim cơ học có tỷ lệ INR trung bình đạt cao hơn so với nhóm rung nhĩ, TTR trung bình trong nghiên cứu này là 36.8 ± 22.4 %, thấp hơn so với kết quả của Đinh Hiếu Nhân và Nguyễn Minh Phúc tại Bệnh viện Đại học Y Dược vào năm 2023, với TTR trung bình đạt $46.46 \pm 29.28\%$ [1]. Sự chênh lệch này có thể là do nhiều yếu tố khác nhau như khác biệt về đặc điểm mẫu nghiên cứu và điều trị, với nghiên cứu của Đinh Hiếu Nhân có tỷ lệ bệnh nhân chỉ định dùng VKA do thay van tim cơ học cao hơn và trong nghiên cứu của họ còn có thêm Warfarin được sử dụng. Khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, các kết quả được phân ra làm hai nhóm mục tiêu INR khác nhau (2.0 - 3.0 và 2.5 - 3.5) với TTR trung bình tương ứng lần lượt là 32.9% và 20.6% [9].

Trong nghiên cứu này nhóm FIR $\geq 50\%$ có tỷ lệ 36.6%, khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thủy tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với FIR $\geq 65\%$ với đích 2.0 - 3.0 có tỷ lệ là 9.1% còn đích 2.5 - 3.5 có tỷ lệ là 1.8% [9], cho thấy FIR của nghiên cứu này có cao hơn so với nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chỉ số FIR ít được đánh giá tại Việt Nam nên ít có nghiên cứu có thể so sánh. Ở một nghiên cứu thực hiện tại 3 tỉnh ở Chile có FIR $\geq 50\%$ lần lượt là 49.4%; 47.3% và 43.7% [11] có tỷ lệ đạt FIR tốt hơn so với nghiên cứu này, tuy nhiên nghiên cứu được thực hiện tại Chile có ưu điểm đó chính là có thêm sự can thiệp của nhân viên y tế bằng tư vấn trực tiếp hoặc gọi điện tư vấn cho bệnh nhân.

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông kháng vitamin K, việc kiểm soát chống

đông máu tốt giúp làm giảm nguy cơ mắc các biến cố tim mạch gồm huyết khối và chảy máu. Việc kiểm soát chống đông tốt còn được phản ánh bằng điểm $CHA_2DS_2 - VASc$ và HAS-BLED thấp hơn [12].

4.2. Tính an toàn

Điểm $CHA_2DS_2 - VASc \geq 4$ chiếm 22.6% và HAS - BLED ≥ 3 chiếm 21.0%, với các giá trị trung bình lần lượt là 3 (2 - 3) và 2 (1 - 2). Dựa vào tỉ lệ thì điểm $CHA_2DS_2 - VASc \geq 4$ cao nhất 34.8% cho chỉ định thuyên tắc. Với điểm HAS - BLED ≥ 3 thì rung nhĩ không do van chiếm tỉ lệ cao nhất là 28.9%. So với các nghiên cứu khác, tỷ lệ điểm được coi là $CHA_2DS_2 - VASc$ cao và HAS - BLED cao có sự chênh lệch nhiều có lẽ là do còn nhiều sự khác biệt giữa các nhóm đối tượng nghiên cứu.

Đối với biến cố huyết khối, các đối tượng sử dụng acenocoumarol do tiền sử thuyên tắc sẽ có nguy cơ gặp biến cố huyết khối cao hơn so với nhóm rung nhĩ không do van tim gấp 21 lần (OR = 21.359; 95% CI 5.582 - 81.723; $p < 0.001$). Và các đối tượng này cần được theo dõi liều trung vị tuần tăng mỗi đơn vị thì khả năng gặp biến cố huyết khối tăng 10% có ý nghĩa thống kê (OR = 1.100; 95% CI 1.009 - 1.199; $p = 0.030$). Điều này có lẽ khi tăng liều cao, người bệnh sẽ được hướng dẫn sử dụng thuốc cách xa thời gian nhau ra hơn, điều này có lẽ sẽ dẫn đến nguy cơ gặp biến cố huyết khối trong quá trình sử dụng thuốc. Hoặc có lẽ là do sử dụng liều cao dài ngày, cơ thể sẽ thích nghi với thuốc và tạo ra phản xạ bù khiến cho cơ thể đông máu nhiều hơn.

Biến cố rối xuất huyết xảy ra ở 16.7% trường hợp, với 62 biến cố được ghi nhận, trong đó 35.5% là xuất huyết trung bình - nặng (bao gồm 5 ca xuất huyết nội sọ) và 64.5% là xuất huyết nhẹ. Phân tích hồi quy logistic đa biến được thực hiện với kết cục là biến cố xuất huyết trong quá trình điều trị bằng thuốc acenocoumarol cho thấy thứ nhất là chỉ định thuốc do phẫu thuật van tim cơ học có nguy cơ gặp biến cố xuất huyết gấp 2.3 lần so với rung nhĩ không do van có ý nghĩa thống kê (OR = 2.352; 95% CI 1.096 - 5.048; $p = 0.028$). So sánh TTR $\geq 60\%$ và FIR $\geq 50\%$ của cả hai chỉ định rung nhĩ không do van và phẫu thuật van tim cơ học ngang nhau, cho thấy sự kiểm soát INR khá tốt trên cả hai nhóm chỉ định. Tuy nhiên, khi phân tích trong những đối tượng có INR không đạt trong từng chỉ định thì tỷ lệ INR cao của chỉ định phẫu thuật van tim cơ học là 75.9% cao hơn so với chỉ định rung nhĩ không do van là 51.9%, điều này cho thấy INR cao là yếu tố rất quan trọng dẫn đến biến cố xuất huyết.

Thêm vào đó, mức độ phức tạp trong sử dụng acenocoumarol trung bình (MRCI 5 - 8) có nguy cơ gặp biến cố xuất huyết cao hơn gấp 2.1 lần mức độ thấp, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR = 2.105; 95% CI 1.068 - 4.150; $p = 0.032$). Khi so sánh sự phức tạp trong sử dụng thuốc cho thấy MRCI trung bình sẽ gây nguy cơ xuất huyết hơn MRCI thấp, tuy nhiên MRCI cao lại không gây nguy cơ xuất huyết khác biệt có ý nghĩa thống kê với MRCI thấp, thể hiện là mối liên hệ giữa mức độ phức tạp khi dùng acenocoumarol và biến cố xuất huyết là không tuyến tính, Có lẽ điều này là do trên những đối tượng có cách sử dụng phức tạp cao MRCI > 8 , sẽ được nhân viên y tế theo dõi và hướng dẫn sử dụng thuốc tốt hơn. Ngoài ra do chưa phân tích sự phức tạp của việc sử dụng các thuốc gây ra tương tác với acenocoumarol nên chưa tìm được mối liên hệ với chế độ sử dụng thuốc phức tạp cao.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 372 hồ sơ bệnh án được chỉ định thuốc acenocoumarol tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định năm 2024 cho thấy, hiệu quả điều trị còn thấp với TTR $\geq 60\%$ chỉ đạt 16.4% và FIR $\geq 50\%$ là 36.6%. Tỷ lệ xuất hiện biến cố xuất huyết là 16.7% cao hơn tỷ lệ biến cố huyết khối là 8.6%, liều dùng có ảnh hưởng ý nghĩa thống kê với FIR $\geq 50\%$ OR = 1.070; 95% CI 1.011 - 1.132; $p = 0.020$. Đối tượng thuyên tắc có nguy cơ cao gặp biến cố huyết khối, ngoài ra việc liều cũng được xác định là yếu tố ảnh hưởng đến biến cố này (OR = 1.100; 95% CI 1.009 - 1.199; $p = 0.030$). Đối với biến cố xuất huyết thì đối tượng phẫu thuật van cơ học có nguy cơ cao mắc, ngoài ra mức độ phức tạp trong

sử dụng acenocoumarol trung bình có ảnh hưởng đến biến cố này (2.105; 95% CI 1.068 - 4.150; p = 0.032). Những người có nguy cơ huyết khối cao cần được theo dõi chặt chẽ để điều chỉnh liều thuốc phù hợp. Các đối tượng có nguy cơ xuất huyết cao cần được tư vấn kỹ lưỡng về cách sử dụng thuốc an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Đ. H. Nhân and N. M. Phúc, “Kết quả điều trị thuốc kháng đông kháng vitamin K,” *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 543, pp. 129-133, 2024.
- [2] I. C. Van Gelder, M. Rienstra, K. V. Bunting, R. Casado-Arroyo, V. Caso, H. J. G. M. Crijns, and T. J. R. De Potte, “2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),” *European Heart Journal*, vol. 45, no. 36, 2024.
- [3] Đ. T. T. Thủy, H. T. Y. Trang, L. H. Khanh, N. T. H. N. Nhung, “Khảo sát hiệu quả điều trị của thuốc kháng vitamin K trên bệnh nhân rung nhĩ hoặc có van tim cơ học tại bệnh viện Trung Vương,” *Timmachhoc*, 2016.
- [4] S. L. Lee, T. J. Ong, W. Mazlan-Kepli, A. Mageswaran, K. H. Tan, A.-M. Abd-Malek, R. Cronshaw, “Patients’ time in therapeutic range on warfarin among atrial fibrillation patients in Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic,” *World J Cardiol*, vol. 13, no. 9, pp. 483-492, 2021.
- [5] P. Parbhoo, B. Jacobson, “A comparison between TTR and FIR as a measure of the quality of anticoagulation in patients with atrial fibrillation,” *World J. Clin. Med*, vol. 1, no. 1, pp. 23-30, 2019.
- [6] G. Y. Lip, “Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation,” *Am J Med*, vol. 124, no. 2, pp. 111-4, 2011.
- [7] S. C. Harb, T. K. M. Wang, “CHA₂DS₂-VASc score stratifies mortality risk in patients with and without atrial fibrillation,” *Open Heart*, 2021, doi: 8:e001794.
- [8] A. T. Kassaw, A. K. Sendekie, A. Minyihun, B. M. Gebresillassie, “Medication regimen complexity and its impact on medication adherence in patients with multimorbidity at a comprehensive specialized hospital in Ethiopia,” *Front Med*, vol. 27;11:1369569, 2024.
- [9] N. T. T. Thủy, N. H. Duyên, P. V. Huy, N. K. Huyền, N. T. L. Hương, N. Đ. Trung, “Nghiên cứu kết quả điều trị chống đông của thuốc kháng vitamin K ở bệnh nhân ngoại trú tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,” *Journal of 108 Clinical Medicine and Pharmacy*, 2024.
- [10] A. S. M. Lam, I. M. H. Lee, S. K. S. Mak, B. P. Y. Yan, V. W. Y. Lee, “Warfarin control in Hong Kong clinical practice: a single-centre observational study,” *Hong Kong Med J*, vol. 26, no. 4, pp. 294-303, 2020.
- [11] E. Nieto, M. Suarez, Á. Roco, *et al.*, “Anticoagulation management with coumarinic drugs in Chilean patients,” *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 25, 2019.
- [12] A. S. Mainar, J. Salazar-Mendiguchía, M. I. del Campo Alonso, A. Echeto, D. V. Larena, and J. C. Colet, “Consequences of the poor anticoagulation control of patients with non-valvular atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists,” *J. Clin. Med*, vol. 13, no. 21, 2024.