

THÔNG TIN THUỐC THÁNG 7

SỬ DỤNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ

DS.CKI. Nguyễn Thị Bảo Ngọc

1. Đặt vấn đề

Hầu hết bệnh nhân rung nhĩ cần được điều trị thuốc chống đông đường uống dài hạn để giảm nguy cơ đột quỵ thiếu máu cục bộ và các biến cố tắc mạch khác. Ở hầu hết bệnh nhân, lợi ích thu được từ điều trị chống đông thường lớn hơn nguy cơ chảy máu tăng thêm do thuốc gây ra.

Bài viết tập trung vào việc sử dụng thuốc chống đông ở bệnh nhân rung nhĩ không mang thai, ngoại trừ các trường hợp hẹp van hai lá do thấp khớp mức độ vừa đến nặng, van sinh học mới được cấy ghép trong vòng 3 - 6 tháng hoặc có van tim cơ học.

2. Chiến lược điều trị chống đông

2.1. Lựa chọn thuốc chống đông máu

- Xác định xem bệnh nhân có chỉ định điều trị thuốc chống đông hay không.

Trước khi khởi trị, cần cân nhắc các chống chỉ định của thuốc đối với từng bệnh nhân.

- Lựa chọn thuốc chống đông:

+ Đối với hầu hết bệnh nhân rung nhĩ có chỉ định dùng thuốc chống đông, khuyến cáo sử dụng thuốc chống đông đường uống trực tiếp (DOAC) thay vì thuốc chống đông kháng vitamin K (VKA, ví dụ: warfarin). Điều này bao gồm cả những bệnh nhân trước đây đã được điều trị bằng warfarin với thời gian trong ngưỡng điều trị (TTR) hàng năm dưới 70%.

+ Đối với những bệnh nhân rung nhĩ đã được điều trị bằng warfarin với TTR hàng năm $\geq 70\%$, khuyến cáo chuyển sang dùng DOAC. Tuy nhiên, việc tiếp tục điều trị bằng VKA vẫn là lựa chọn hợp lý ở những bệnh nhân có cân nhắc về chi phí hoặc các lý do phù hợp khác.

+ Các trường hợp VKA là thuốc được lựa chọn và không nên sử dụng DOAC:

- Bệnh nhân có van tim cơ học, bất kỳ loại và vị trí thay van;

- Bệnh nhân mắc bệnh van hai lá do thấp;

- Bệnh nhân cần tránh sử dụng DOAC do tương tác thuốc (ví dụ: những người đang dùng thuốc gây cảm ứng bơm tổng thuốc P-glycoprotein [P-gp] có thể làm giảm tác dụng chống đông của DOAC).

+ Các trường hợp VKA là lựa chọn hợp lý hoặc ưu tiên hơn so với DOAC:

- Bệnh nhân không thể tuân thủ việc dùng dabigatran hoặc apixaban hai lần mỗi ngày và không thể dùng rivaroxaban hoặc edoxaban một lần mỗi ngày do không dung nạp thuốc;

- Những bệnh nhân mà việc sử dụng DOAC sẽ dẫn đến chi phí điều trị tăng cao, vượt quá khả năng chi trả;

- Đối với bệnh nhân mắc bệnh thận mạn nặng với độ thanh thải creatinine (CrCl tính theo công thức Cockcroft-Gault) dưới 25-30ml/phút, apixaban thường được ưu tiên sử dụng. Tuy nhiên, warfarin vẫn có thể được chỉ định ở những bệnh nhân phù hợp trong nhóm đối tượng này.

Các khuyến cáo trên được hỗ trợ bởi bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, trong đó việc sử dụng DOAC dẫn đến tỷ lệ đột quỵ thiếu máu cục bộ và chảy máu nghiêm trọng tương tự hoặc thấp hơn so với điều trị bằng warfarin liều hiệu chỉnh (INR từ 2,0 đến 3,0). Những ưu điểm khác của DOAC bao gồm giảm nguy cơ xuất huyết nội sọ, thuận tiện trong sử dụng do không cần theo dõi INR thường quy, đồng thời có ít tương tác với thuốc và thực phẩm hơn so với VKA. Nhược điểm của DOAC bao gồm thiếu dữ liệu về hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn nặng, không có xét nghiệm theo dõi thường quy để đánh giá hiệu quả chống đông, khó đánh giá mức độ tuân thủ điều trị và chi phí thuốc bệnh nhân phải chi trả cao hơn.

2.2. Khởi đầu điều trị

- DOAC: đối với bệnh nhân rung nhĩ bắt đầu điều trị bằng DOAC, hiệu quả chống đông máu đạt được trong vòng vài giờ. Không khuyến cáo sử dụng liệu pháp bắc cầu bằng heparin khi khởi trị DOAC.

- VKA: tất cả bệnh nhân nên được đo chỉ số INR trước khi bắt đầu điều trị:

- + Nếu bệnh nhân không có huyết khối trong tim hoặc tiền sử huyết khối tắc mạch, nguy cơ xảy ra biến cố huyết khối trong vài ngày khi chờ warfarin đạt hiệu quả điều trị thường rất thấp. Vì vậy, có thể khởi trị warfarin cho bệnh nhân ngoại trú mà không cần phối hợp heparin trọng lượng phân tử thấp.

- + Nếu bệnh nhân có nguy cơ huyết khối tắc mạch cao (ví dụ: tiền sử tai biến mạch máu não/con thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc huyết khối trong tim) và nguy cơ xuất huyết nội sọ thấp, việc bắt đầu điều trị bằng warfarin với phác đồ bắc cầu heparin có thể hợp lý trong một số tình huống lâm sàng (ví dụ: bệnh nhân nhập viện vì một bệnh lý khác, chẳng hạn như suy tim và không bị đột quỵ cấp tính), mặc dù hiện chưa có bằng chứng chất lượng cao nào chứng minh lợi ích của chiến lược này.

2.3. Liều dùng

- DOAC: các khuyến cáo về liều dùng của DOAC chủ yếu được xây dựng dựa trên bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. DOAC thường được dùng ở liều cố định mà không cần theo dõi xét nghiệm thường quy để hiệu chỉnh liều.

+ Apixaban: liều dùng tiêu chuẩn của apixaban là 5mg, hai lần mỗi ngày (cách nhau khoảng 12 giờ);

- Đối với bệnh nhân có từ hai trong số các tiêu chí sau trở lên: tuổi ≥ 80 , cân nặng $\leq 60\text{kg}$ hoặc nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 1,5\text{mg/dL}$ (133 micromol/L) thì liều apixaban là 2,5mg hai lần mỗi ngày. Việc điều chỉnh liều này dành cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ trung bình;

- Dữ liệu còn hạn chế ở bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15\text{ ml/phút}$ hoặc đang chạy thận nhân tạo.

+ Dabigatran:

- $\text{CrCl} > 30\text{ml/phút}$: liều dabigatran là 150mg hai lần mỗi ngày. Đối với hầu hết bệnh nhân được kê đơn dabigatran, liều đề xuất là 150mg hai lần mỗi ngày, thay vì liều 110mg, dựa trên kết quả của thử nghiệm RE-LY. Liều 110mg hai lần mỗi ngày có thể được ưu tiên cho những bệnh nhân được đánh giá là có nguy cơ chảy máu cao hơn;

- CrCl từ 15 - 30ml/phút: liều dùng là 75mg đường uống, hai lần mỗi ngày.

Nên tránh sử dụng đồng thời với thuốc ức chế P-gp hoặc thuốc kháng virus.

Dabigatran thường tránh sử dụng trong trường hợp này;

- $\text{CrCl} < 15\text{ml/phút}$ hoặc đang chạy thận nhân tạo: không có khuyến cáo về liều, tránh sử dụng dabigatran trong trường hợp này.

+ Edoxaban:

- $\text{CrCl} > 95\text{ ml/phút}$: không nên sử dụng edoxaban do hiệu quả phòng ngừa đột quỵ ở nhóm này thấp hơn so với warfarin do độ thanh thải thận cao. Đối với những bệnh nhân này, nên cân nhắc lựa chọn một loại DOAC khác;

- $\text{CrCl} > 50 - 95\text{ml/phút}$: liều edoxaban được sử dụng là 60mg một lần mỗi ngày;

- $\text{CrCl} 15 - 50\text{ml/phút}$: liều dùng là 30mg một lần mỗi ngày;

- $\text{CrCl} < 15\text{ml/phút}$: dữ liệu còn hạn chế, do đó nên tránh sử dụng edoxaban ở những bệnh nhân này;

- Đối với bệnh nhân ≥ 65 tuổi kèm theo ít nhất một trong những đặc điểm: cân nặng $\leq 60\text{kg}$ hoặc sử dụng đồng thời với các chất ức chế P-gp mạnh (ví dụ: verapamil, quinidin), liều dùng là 30mg một lần mỗi ngày;

- Đối với bệnh nhân cao tuổi (≥ 80 tuổi) và cân nặng thấp ($\leq 45\text{kg}$ hoặc $\leq 60\text{kg}$ cộng với một yếu tố nguy cơ bổ sung), liều edoxaban thấp hơn (15mg một lần mỗi ngày) có thể an toàn và hiệu quả.

+ Rivaroxaban:

- $\text{CrCl} > 50\text{ml/phút}$, liều rivaroxaban là 20mg một lần mỗi ngày, dùng cùng bữa ăn chính (>500 kcal), thường là bữa tối.

- $\text{CrCl} 15 - 50 \text{ ml/phút}$, liều rivaroxaban là 15mg một lần mỗi ngày, dùng cùng bữa ăn chính (> 500 kcal).

- $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/phút}$, tránh sử dụng rivaroxaban.

- Thuốc chống đông kháng vitamin K: Đối với bệnh nhân rung nhĩ được điều trị bằng VKA (ví dụ: warfarin), chỉ số INR từ 2,0-3,0 được khuyến cáo với TTR trung bình hàng năm $> 70\%$. Khuyến cáo này dựa trên bằng chứng cho thấy nguy cơ đột quỵ tăng đáng kể khi INR dưới 2,0 (cao gấp 4-6 lần ở bệnh nhân có INR 1,3 so với INR $\geq 2,0$), trong khi nguy cơ chảy máu tăng lên khi INR vượt quá 3,0.

2.4. Thất bại trong điều trị chống đông máu

Các biến cố huyết khối tắc mạch vẫn có thể xảy ra với bệnh nhân rung nhĩ mặc dù đã được điều trị chống đông đầy đủ. Không có nghiên cứu nào về chiến lược chống đông máu tối ưu cho những người bị biến cố huyết khối tắc mạch dù đã điều trị thuốc chống đông. Đối với những bệnh nhân có INR dưới mức điều trị với warfarin tại thời điểm xảy ra biến cố, cần cố gắng xác định nguyên nhân (tuân thủ, tương tác thuốc/thức ăn) và xem xét chuyển sang DOAC nếu TTR hàng năm dưới 70%. Đối với những người dùng DOAC hai lần một ngày, nên xem xét dùng DOAC một lần một ngày nếu việc tuân thủ điều trị là một vấn đề đáng lo ngại. Đối với bệnh nhân dùng DOAC một lần mỗi ngày, có thể xem xét một loại thuốc khác dùng một lần một ngày (ví dụ: một loại DOAC khác hoặc warfarin để có thể theo dõi mức độ chống đông thông qua INR). Mặc dù các chiến lược này có vẻ hợp lý về mặt lâm sàng, hiện chưa có bằng chứng chứng minh lợi ích rõ ràng của bất kỳ phương pháp nào.

2.5. Tương tác thuốc

Các DOAC được đào thải với mức độ khác nhau thông qua quá trình chuyển hóa bởi CYP3A4 hoặc vận chuyển qua bơm P-gp. Do đó, DOAC có thể chịu ảnh hưởng của các tương tác dược động học, mặc dù số lượng tương tác ít hơn so với warfarin.

- Các thuốc ức chế chuyển hóa CYP3A4 hoặc bơm P-gp có thể làm tăng nồng độ DOAC trong huyết tương, từ đó làm tăng tác dụng chống đông và nguy cơ chảy máu.

Ví dụ, diltiazem ức chế chuyển hóa CYP3A4 và thường được dùng đồng thời với các DOAC như rivaroxaban hoặc apixaban. Nguy cơ chảy máu khi dùng rivaroxaban hoặc apixaban có thể cao hơn khi dùng diltiazem, đặc biệt ở liều $\geq 120\text{mg/ngày}$.

- Mặt khác, các loại thuốc gây cảm ứng CYP3A4 sẽ làm giảm tác dụng của DOAC, tăng nguy cơ thất bại trong điều trị.

* Ví dụ về các chất ức chế P-gp làm giảm quá trình chuyển hóa DOAC, dẫn đến tăng nồng độ DOAC, bao gồm clarithromycin, verapamil và chế phẩm phối hợp chứa ombitasvir hoặc ritonavir. Ví dụ về các chất cảm ứng P-gp làm giảm nồng độ DOAC như phenytoin, rifampin,...

** Ví dụ về các chất ức chế CYP3A4 mạnh bao gồm clarithromycin và các chế phẩm phối hợp có chứa ombitasvir hoặc ritonavir. Ví dụ về các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh bao gồm carbamazepin, phenytoin và rifampin.

*** Việc ức chế CYP3A4 (tức là không kèm theo ức chế P-gp) cũng có thể làm tăng tác dụng của apixaban và rivaroxaban, nhưng ở mức độ thấp hơn so với việc ức chế kép CYP3A4 và P-gp. Ví dụ về các chất ức chế CYP3A4 mà không ức chế P-gp bao gồm diltiazem, fluconazol và voriconazol.

Khuyến cáo tăng cường theo dõi khi phối hợp.

3. Sử dụng thuốc chống đông ở một số nhóm bệnh nhân cụ thể

Bệnh nhân có bệnh van tim

Các cân nhắc chung trong lựa chọn thuốc chống đông (DOAC so với VKA) áp dụng cho phần lớn bệnh nhân mắc bệnh van tim, ngoại trừ các trường hợp hẹp van hai lá do thấp mức độ nặng hoặc có ý nghĩa lâm sàng (diện tích van hai lá $\leq 1,5\text{cm}^2$), van sinh học mới được cấy ghép trong vòng 3-6 tháng, hoặc van tim cơ học ở bất kỳ vị trí nào. Tuy nhiên, bằng chứng ở bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh phức tạp vẫn còn hạn chế hơn so với quần thể rung nhĩ nói chung.

Một số bệnh nhân có tổn thương van tim nhưng không thuộc nhóm “rung nhĩ do bệnh van tim”, như sa van hai lá, hở van hai lá mức độ vừa đến nặng không do thấp, bệnh nhân đã sửa van hai lá (ngoại trừ trong 3-6 tháng đầu sau phẫu thuật), hoặc bệnh van động mạch chủ mức độ nhẹ đến vừa, đã được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng đánh giá DOAC.

Ngoài ra, các nghiên cứu này cũng bao gồm một số bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh phức tạp (có hoặc không kèm suy tim) nhưng chưa có chỉ định thay van tim. Ví dụ, trong thử nghiệm ARISTOTLE so sánh apixaban với warfarin, khoảng 26% bệnh nhân có tiền sử bệnh van tim mức độ vừa hoặc nặng hoặc từng phẫu thuật van tim trước đó (không bao gồm van tim cơ học). Mặc dù nhóm bệnh nhân này có nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống cao hơn so với bệnh nhân không mắc bệnh van tim, lợi ích của apixaban trong việc

giảm nguy cơ đột quỵ/ tắc mạch hệ thống và xuất huyết nặng so với warfarin vẫn tương tự như ở nhóm không có bệnh van tim.

Người cao tuổi

Đối với hầu hết bệnh nhân cao tuổi, bao gồm cả những người trên 75 tuổi, khuyến cáo ưu tiên sử dụng DOAC hơn warfarin vì nguy cơ xuất huyết nội sọ thấp hơn. Vì không có thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh trực tiếp các loại DOAC ở nhóm bệnh nhân này, nên không ưu tiên một loại DOAC cụ thể nào.

Cần điều chỉnh liều nếu bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí liên quan, chẳng hạn như chức năng thận đối với các DOAC.

Bệnh thận mạn (CKD)

Giai đoạn 2 hoặc 3: khuyến cáo ưu tiên DOAC thay vì VKA. Tuy nhiên, bằng chứng hỗ trợ lựa chọn này ở bệnh nhân CKD còn hạn chế. Vì CKD có khả năng tiến triển, apixaban (thuốc được ưu tiên cho bệnh thận giai đoạn 4 hoặc 5) được ưu tiên hơn các DOAC khác trong trường hợp này.

Giai đoạn 4 hoặc 5: Đối với bệnh nhân rung nhĩ và CKD nặng (giai đoạn 4 hoặc 5; tốc độ lọc cầu thận ước tính $eGFR < 30\text{ml/phút}/1,73\text{ m}^2$), đang chạy thận nhân tạo hoặc bị tổn thương thận cấp tính, thuốc chống đông dài hạn được ưu tiên là apixaban. Dựa trên mô hình dược động học, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt liều DOAC để sử dụng cho một số bệnh nhân mắc bệnh thận mạn dựa trên độ thanh thải creatinine (đã trình bày ở mục 2.3).

Apixaban ít phụ thuộc vào chức năng thận để thanh thải hơn các DOAC khác và dữ liệu quan sát cho thấy apixaban gây chảy máu ít hơn các thuốc chống đông máu đường uống khác trong trường hợp bệnh thận nặng.

Warfarin là một lựa chọn khác cho bệnh nhân mắc bệnh thận nặng. Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn 4 và 5 có nguy cơ suy giảm chức năng thận cấp tính cao hơn so với những người có chức năng thận bình thường và sự suy giảm chức năng thận đột ngột này có thể làm giảm đáng kể khả năng thải trừ của các DOAC phụ thuộc nhiều vào thận. Trong trường hợp này, việc sử dụng warfarin cho phép theo dõi hiệu quả chống đông thông qua xét nghiệm INR có thể được ưu tiên. Thời gian trong ngưỡng điều trị hàng năm (TTR) $>70\%$ là lý tưởng.

Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa

Việc lựa chọn apixaban hoặc dabigatran thay vì rivaroxaban hoặc warfarin có thể là một quyết định thận trọng để ngăn ngừa các biến cố chảy máu nghiêm trọng ở bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ cao bị chảy máu đường tiêu hóa. Trong một phân tích nhóm nhỏ của nghiên cứu quan sát ARISTOPHANES, 381.054 bệnh nhân được điều trị chống đông cho

bệnh rung nhĩ không do van tim và có nguy cơ cao bị chảy máu đường tiêu hóa đã được theo dõi về các biến cố chảy máu nghiêm trọng. So với warfarin, apixaban và dabigatran có liên quan đến nguy cơ chảy máu nghiêm trọng thấp hơn (apixaban: HR 0,59; 95%CI 0,56-0,63; dabigatran: HR 0,78; 95% CI 0,70-0,86), trong khi rivaroxaban có liên quan đến nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa cao hơn (HR 1,11; 95%CI 1,05-1,16).

Tài liệu tham khảo

Atrial fibrillation in adults: Use of oral anticoagulants. Trong: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Truy cập tại: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-in-adults-use-of-oral-anticoagulants> (truy cập ngày 28/05/2026).