

2022

*THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH:
KHỞI TRỊ KHÁNG ĐÔNG (10 NGÀY ĐẦU)*



Bs. Nguyễn Hoàng Lộc

4/16/2022

Venous thromboembolism: Initiation of anticoagulation (first 10 days)

Authors: [Gregory YH Lip, MD, FRCPE, FESC, FACC](#), [Russell D Hull, MBBS, MSc](#)

Section Editors: [Lawrence LK Leung, MD](#), [Jess Mandel, MD](#)

Deputy Editor: [Geraldine Finlay, MD](#)

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: **Mar 2022**. | This topic last updated: **Apr 06, 2022**.

Table of Contents

GIỚI THIỆU	3
DANH PHÁP	3
CHỈ ĐỊNH	3
NGUYÊN CƠ XUẤT HUYẾT	4
<i>Bảng 1a : những yếu tố nguy cơ xuất huyết khi dùng kháng đông</i>	4
<i>Bảng 1b: tỉ lệ xuất huyết xếp theo yếu tố nguy cơ</i>	4
CHỌN LỰA THUỐC KHÁNG ĐÔNG	5
A. Bệnh nhân không có tình trạng đặc biệt	5
• Kháng đông trực tiếp đường uống	5
• Kháng đông trọng lượng phân tử thấp	6
• Fondaparinux	6
• Heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch	6
B. Bệnh nhân có tình trạng đặc biệt	6
<i>Bảng: các yếu tố sẽ ảnh hưởng đến việc lựa chọn thuốc kháng đông trên bệnh nhân với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp</i>	7
1. Bệnh nhân suy thận	7
2. Bệnh nhân có huyết động không ổn định	7
3. Cục huyết khối lớn	7
4. Khả năng phải ngưng kháng đông hoặc kháng đông có chất giải	8
5. Bệnh nhân béo phì hoặc rối loạn hấp thu	8
6. Bệnh nhân có bệnh lý ác tính	8
7. Bệnh nhân trong thai kỳ	8
8. Bệnh nhân với giảm tiểu cầu gây ra do heparin (Heparin-induced thrombocytopenia -HIT)	8
KHÁNG ĐÔNG VỚI BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ	8
CÁC THUỐC KHÁNG ĐÔNG	9
A. Heparin trọng lượng phân tử thấp	9
a. Liều lượng	9
<i>Bảng: hướng dẫn chỉnh liều heparin trọng lượng phân tử thấp với nhóm bệnh nhân suy chức năng thận</i>	10
b. Hiệu quả	10
B. Fondaparinux	12

a.	Liều lượng -----	12
b.	Hiệu quả -----	12
C.	Heparin không phân đoạn -----	12
a.	Liều lượng -----	13
	Bảng: Hướng dẫn chỉnh liều heparin không phân đoạn ở người lớn dựa vào hoạt động của yếu tố kháng Xa hoặc aPTT (tính theo cân nặng) -----	13
	Bảng: Hướng dẫn chỉnh liều heparin không phân đoạn ở người lớn dựa (không theo cân nặng) A-B -----	14
b.	Hiệu quả -----	16
D.	Các thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp và thrombin -----	17
a.	Liều lượng -----	17
b.	Hiệu quả -----	18
	KHOẢNG THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ HEPARIN -----	18
	• Các thuốc ức chế yếu tố Xa và thrombin trực tiếp -----	18
	• Warfarin -----	19
	Bảng: Protocol đề nghị cho việc khởi trị Warfarin -----	19
	• Bệnh nhân khả năng cao phải sử dụng tiêu sợi huyết -----	19
	KHÁNG ĐÔNG KINH NGHIỆM -----	20
	Bảng: thang điểm Wells score (và Well score giản lược) đánh giá khả năng mắc huyết khối tĩnh mạch sâu -----	20
	CHUYỂN SANG LIỆU TRÌNH DUY TRÌ -----	20
	Bảng: chuyển qua lại giữa các kháng đông (DOAC & WARFARIN) -----	21

GIỚI THIỆU

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) gồm 2 thực thể, huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE). VTE có tỉ lệ gây tàn phế và tử vong khá cao cho cả 2 nhóm bệnh nhân nội viện và ngoại trú. Nguy cơ tái phát cục huyết khối hoặc tái phát thuyên tắc sẽ ở mức cao nhất trong vài ngày đầu và vài tuần tiếp theo sau khi chẩn đoán xác định. Chính vì vậy, điều trị kháng đông trong những ngày đầu là điều trị đóng vai trò then chốt trong việc phòng ngừa tái phát lại VTE/

Sử dụng kháng đông gì? Với liều lượng và thời gian ra sao? Sẽ được trình bày trong bài này. Chỉ định và tổng quan về điều trị kháng đông kéo dài (3-12 tháng), và mở rộng kháng đông như thế nào sẽ được trình bày trong một chủ đề khác.

Cách tiếp cận kháng đông mà chúng tôi nêu ra trong bài này nhìn chung nhất quán với các đồng thuận từ các hội nhóm quốc tế như: *The American College of Chest Physicians, The American College of Physicians, The European Society of Cardiology, The European Respiratory Society.*

DANH PHÁP

Để thống nhất và dễ dàng thảo luận trong bài này, các gốc từ chuyên ngành sau đây sẽ được áp dụng:

- Kháng đông ban đầu (Initial anticoagulation) có nghĩa là liệu pháp kháng đông được sử dụng ngay lập tức ngay sau khi chẩn đoán VTE được thành lập; thường là trong khoảng thời gian vài ngày đầu (**0-10 ngày đầu**), trong khi lập kế hoạch cho chiến lược điều trị kháng đông dài hạn hơn về sau. Gốc từ Liệu trình điều trị kháng đông dài hạn (Long-term anticoagulant therapy), nhìn chung là có thời gian hữu hạn, thường sẽ là 3-6 tháng và thỉnh thoảng nó được mở rộng lên đến tận 12 tháng.
- Các thuốc ức chế yếu tố Xa và ức chế thrombin trực tiếp có nhiều cách gọi khác nhau như kháng đông đường uống mới hay kháng đông uống hiện đại, các thuốc kháng đông đường uống loại không phải kháng Vitamin K (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants - (NOAs, NOACs)); kháng đông đường uống trực tiếp (DOACs); và kháng đông đường uống mục tiêu chuyên biệt (TOACs, TSOACs).

CHỈ ĐỊNH

Hầu hết các bệnh nhân với huyết khối tĩnh mạch sâu “đoạn gần - Proximal” được phát hiện thấy bằng siêu âm (tĩnh mạch khoeo, đùi, chậu). Và hầu hết các ca với huyết khối ở các vị trí xa “distal” có triệu chứng (dưới gối hoặc trong tĩnh mạch bẹn chân; ; huyết khối tĩnh mạch sâu ở các vị trí xung quanh, phía sau hoặc phía trước xương chày) nên được điều trị bằng kháng đông. Tương tự vậy, các bệnh nhân thuyên tắc phổi có triệu chứng và hầu hết các bệnh nhân có thuyên tắc phổi dưới phân thùy nên được điều trị kháng đông. Với mỗi bệnh nhân, khi dùng kháng đông, cần cân nhắc nặng nhẹ giữa việc nếu

không dùng kháng đông sẽ dẫn đến các biến cố tệ hại như tàn phế/tử vong với việc nguy cơ chảy máu nếu sử dụng kháng đông.

NGUY CƠ XUẤT HUYẾT

Với tất cả các bệnh nhân, việc sử dụng kháng đông phải được cá thể hóa điều trị dựa trên lợi ích và nguy cơ xuất huyết khi sử dụng kháng đông. Hầu hết các bác sĩ đồng ý với nhau rằng nếu nguy cơ xuất huyết trong 3 tháng của bệnh nhân thấp hơn 2% (nguy cơ thấp) thì kháng đông có thể được sử dụng, nhưng nếu con số này là 13% (nguy cơ cao), thì không nên sử dụng kháng đông. Nếu giá trị nguy cơ rơi vào mức trung bình (2-13%), thì cho đến bây giờ vẫn chưa có một sự đồng thuận nhất quán, việc quyết định sử dụng kháng đông hay không vẫn phụ thuộc vào việc cá nhân hóa dựa trên các tiêu chí như mong muốn của bệnh nhân, lợi ích và nguy cơ xuất huyết của kháng đông.

Các công cụ dùng để ước tính khả năng xuất huyết cho các bệnh nhân sử dụng kháng đông cũng đã ra đời (như thang điểm HAS-BLED). Dĩ nhiên, cho tới nay, không có công cụ nào được phê duyệt để được thông qua sử dụng chuyên biệt cho các bệnh nhân sử dụng kháng đông để điều trị VTE.

Bảng 1a : những yếu tố nguy cơ xuất huyết khi dùng kháng đông

Các yếu tố nguy cơ
Tuổi >75
Tuổi >65
Chảy máu trước đó
Ung thư
Ung thư di căn
Suy thận
Suy gan
Giảm tiểu cầu
Tai biến trước đó
Thiếu máu
Đái tháo đường
Đang điều trị kháng kết tập tiểu cầu
Kiểm soát kháng đông kém
Gần đây có phẫu thuật
Té ngã mới đây
Nghiện rượu

Bảng 1b: tỉ lệ xuất huyết xếp theo yếu tố nguy cơ

Nguy cơ xuất huyết	3 tháng đầu	Sau 3 tháng đầu
Thấp (không có yếu tố nguy cơ)	1.6%	0.8%
Trung bình (1 yếu tố nguy cơ)	3.2%	1.3%
Cao (≥ 2 yếu tố nguy cơ)	12.8%	$\geq 6.5\%$

CHỌN LỰA THUỐC KHÁNG ĐÔNG

Kháng đông ban đầu (Initial anticoagulation) có nghĩa là liệu pháp kháng đông được sử dụng ngay lập tức ngay sau khi chẩn đoán VTE được thành lập; thường là trong khoảng thời gian vài ngày đầu (**0-10 ngày đầu**), trong khi lập kế hoạch cho chiến lược điều trị kháng đông dài hạn hơn về sau. Nếu đã quyết định khởi trị kháng đông thì nên thực hiện ngay vì trì hoãn hay chậm trễ có thể dẫn đến hậu quả thuyên tắc đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Các lựa chọn cho việc khởi trị kháng đông bao gồm các thuốc sau đây:

- Heparin trọng lượng phân tử thấp
- Fondaparinux
- Heparin không phân đoạn (UFH)
- Các thuốc ức chế yếu tố Xa đường uống hay ức chế Thrombin trực tiếp.

Các tiếp cận của chúng tôi nhất quán với các chuyên gia từ *Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ* và các chuyên gia huyết khối *Canada*.

A. Bệnh nhân **không** có tình trạng đặc biệt

Với nhóm bệnh nhân chung, tức là không có nhóm bệnh nhân có thai, ung thư đang hoạt động hay suy chức năng thận nặng (ví dụ như eGFR dưới 30ml/min), chúng tôi đề nghị các tiếp cận sau:

Với hầu hết các bệnh nhân VTE nhưng huyết động ổn định, chúng tôi đề nghị sử dụng Heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da hoặc fondaparinux, hoặc các thuốc ức chế yếu tố Xa đường uống, rivaroxaban or apixaban hơn là sử dụng Heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch. Khuyến cáo này dựa trên các bằng chứng tuy còn nhiều hạn chế phát biểu rằng heparin trọng lượng phân tử thấp và Fondaparinux vượt trội hơn Heparin không phân đoạn, và các bằng chứng cũng cho thấy kháng đông trực tiếp đường uống cho hiệu quả tương tự như là heparin trọng lượng phân tử thấp/warfarin. Dĩ nhiên, trong thực hành lâm sàng, việc quyết định chọn lựa qua lại giữa các thuốc này còn dựa trên kinh nghiệm của bác sĩ, cũng như yếu tố nguy cơ chảy máu, giá thành, và độ tiện lợi khi sử dụng thuốc.

- **Kháng đông trực tiếp đường uống**
[Rivaroxaban và apixaban](#) là 2 thuốc kháng đông trực tiếp đường uống duy nhất được nghiên cứu chứng minh là thuốc đơn trị (không cần dùng heparin trước khi điều trị) để điều trị bệnh nhân với VTE. Hai thuốc này sẽ phù hợp với các bệnh nhân muốn uống chứ không muốn tiêm. Quan trọng cần nhớ, heparin trọng lượng phân tử thấp (hoặc heparin không phân đoạn) nên được sử dụng nếu có một lý do nào đó trì hoãn việc sử dụng các thuốc này.

Khi kê toa [dabigatran](#) ức chế thrombin trực tiếp, **hoặc** [edoxaban](#) ức chế yếu tố Xa, chúng tôi đề nghị sử dụng heparin (kính điển là heparin trọng lượng phân tử thấp) trong một thời gian ngắn

cho khoảng 05 ngày trước khi chuyển qua điều trị kháng đông đường uống. Bởi vì hiệu quả của việc sử dụng đơn trị các thuốc vừa nêu vẫn chưa được nghiên cứu hoặc chứng minh.

Quan trọng cần phải nhớ, các thuốc kháng đông trực tiếp đường uống này không phù hợp để điều trị cho các bệnh nhân với huyết động không ổn định, hoặc cục huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới không lơ. Bởi vì hiệu quả của chúng trong các tình huống vừa nêu chưa được nghiên cứu đầy đủ và chúng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc tiêu sợi huyết hoặc ảnh hưởng đến việc lấy huyết khối bằng can thiệp ngoại khoa.

- ***Kháng đông trọng lượng phân tử thấp***

Kháng đông trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da sẽ được ưu tiên chọn khi mà các kháng đông đường uống không còn khả thi (không thể hấp thu đường uống, rối loạn hấp thu), hoặc trong trường hợp kháng đông [rivaroxaban](#) hoặc [apixaban](#) không phù hợp (vd như giá thành quá đắt đỏ)

- ***Fondaparinux***

Là loại kháng đông tiêm dưới da được chấp thuận thay thế cho heparin trọng lượng phân tử thấp (trong các trường hợp như: bệnh nhân chỉ muốn tiêm 1 lần/ ngày, hay bệnh nhân có giảm tiểu cầu gây ra do heparin - [heparin-induced thrombocytopenia \[HIT\]](#))).

- ***Heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch***

Đây là kháng đông chỉ phù hợp cho các bệnh nhân nội trú. Heparin không phân đoạn là kháng đông yêu thích của chúng tôi trong các nhóm bệnh nhân đặc biệt mà sẽ được thảo luận ở phía dưới bài.

Warfarin không thể được sử dụng đơn độc khi khởi trị bệnh nhân với VTE. Chính vì thế, nếu đã chọn Warfarin cho mục đích sử dụng lâu dài, thì nó phải sánh bước đi cùng với heparin để tác dụng chống đông được phát huy hoàn toàn.

B. Bệnh nhân có tình trạng đặc biệt

Khi chọn lựa kháng đông trong giai đoạn ban đầu, các bệnh nhân với bệnh lý ác tính, phụ nữ mang thai, bệnh nhân ngoại trú, và các bệnh nhân có tiền sử bị HIT, cần phải cho thuốc một cách thận trọng, xem xét trước sau. ([bảng](#))

Bảng: các yếu tố sẽ ảnh hưởng đến việc lựa chọn thuốc kháng đông trên bệnh nhân với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp

Yếu tố	Kháng đông được chọn	Qualifying remarks
Ung thư	Heparin trọng lượng phân tử thấp	
Điều trị ngoài đường uống bị tránh	Rivaroxaban; apixaban	VKA, dabigatran, and edoxaban là các thuốc nhất thiết phải điều trị ban đầu bằng đường ngoài đường uống
Uống 1 lần /ngày	Rivaroxaban; edoxaban; VKA	
Bệnh gan và đông máu	Heparin trọng lượng phân tử thấp	DOACs chống chỉ định khi INR tăng vì bệnh gan; VKA thì khó kiểm soát
Bệnh thận và creatinine clearance <30 mL/min	VKA(VKA: vitamin K-dependent antagonist (ie, warfarin)	
Bệnh mạch vành	VKA, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	
Rối loạn tiêu hóa hay tiền sử có xuất huyết dạ dày ruột	VKA, apixaban	Dabigatran tăng rối loạn tiêu hóa, Dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban có nguy cơ chảy máu nhiều hơn VKA
Tuần thủ kém	VKA	Theo dõi kỹ INR có thể phát hiện được vấn đề
Dùng liệu pháp tiêu sợi huyết	Truyền heparin không phân đoạn (UFH)	
Có thuốc giải	VKA, UFH, DOACS	
Có thai hoặc thai kỳ nguy cơ	Heparin trọng lượng phân tử thấp	Vì khả năng các thuốc khác qua được hàng rào nhau thai

1. Bệnh nhân suy thận

Heparin không phân đoạn tiêm mạch là lựa chọn ưu tiên của chúng tôi cho các bệnh nhân suy thận nặng (CrCl <30 mL/minute), bởi vì, không cần chỉnh liều khi sử dụng.

2. Bệnh nhân có huyết động không ổn định

Heparin không phân đoạn tiêm mạch là lựa chọn ưu tiên của chúng tôi cho các bệnh nhân có huyết động không ổn định, bởi vì trên các bệnh nhân này, tiêu sợi huyết, thủ thuật lấy huyết khối, và phẫu thuật ngoại khoa có thể được cân nhắc tới sau đó.

3. Cục huyết khối lớn

Heparin không phân đoạn tiêm mạch là lựa chọn ưu tiên của chúng tôi cho các bệnh nhân có cục huyết khối lớn, bởi vì khả năng các bệnh nhân này sẽ phải can thiệp ngoại khoa sau đó. Hơn nữa, kháng đông trực tiếp đường uống hay heparin trọng lượng phân tử thấp chưa được thử trên nhóm bệnh nhân này.

4. **Khả năng phải ngưng kháng đông hoặc kháng đông có chất giải**

Bởi vì heparin không phân đoạn có thời gian bán hủy khá ngắn (từ 3-4 tiếng) và có chất đối kháng đã được biết (**protamine sulfate**), chính vì thế, nó là lựa chọn ưa thích của chúng tôi trên nhóm bệnh nhân mà chúng tôi nghi ngờ là sẽ phải ngưng kháng đông đột ngột (ví dụ như bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết, hoặc bệnh nhân cần chấm dứt tác dụng của kháng đông nhanh để còn can thiệp thủ thuật/phẫu thuật lấy huyết khối)

5. **Bệnh nhân béo phì hoặc rối loạn hấp thu**

Không có một kháng đông nào được ưu tiên yêu thích ở nhóm bệnh nhân béo phì. Dĩ nhiên, có thể sử dụng kháng đông heparin không phân đoạn tiêm mạch. Và nó có thể thay thế heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da, khi mà đường tiêm dưới da có khả năng là sẽ hấp thu kém (ví dụ như phù toàn thân nặng).

6. **Bệnh nhân có bệnh lý ác tính**

Trên nhóm bệnh nhân này, khi mà chức năng cầu thận còn cho phép ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/minute}$), heparin trọng lượng phân tử thấp sẽ là kháng đông được ưu tiên yêu thích chọn lựa hơn cả để điều trị giai đoạn ban đầu.

7. **Bệnh nhân trong thai kỳ**

Trên các sản phụ với VTE cấp tính, heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da với liều hiệu chỉnh sẽ là kháng đông được ưu tiên yêu thích chọn sử dụng, bởi vì nó có nhiều nghiên cứu minh chứng cho độ an toàn của nó, đặc biệt khi so sánh với Warfarin.

8. **Bệnh nhân với giảm tiểu cầu gây ra do heparin (Heparin-induced thrombocytopenia -HIT)**

Các bệnh nhân với VTE cấp có thể có một tiền sử HIT trước đó, hoặc có thể sẽ bùng lên triệu chứng HIT trong đợt điều trị heparin lần này. Với nhóm bệnh nhân này, Heparin là thuốc bị chống chỉ định, và các chế phẩm kháng đông không chứa heparin sẽ được sử dụng để thay thế. Chẩn đoán và điều trị HIT sẽ được thảo luận trong một chuyên đề khác.

KHÁNG ĐÔNG VỚI BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ

Không phải tất cả các bệnh nhân có thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đều cần thiết phải nhập viện để sử dụng chiến lược điều trị kháng đông ban đầu. Nhiều nghiên cứu lâm sàng, phân tích ngẫu nhiên, hầu hết các nghiên cứu này được thực hiện so sánh nhóm bệnh nhân ngoại trú điều trị với heparin trọng lượng phân tử thấp và nhóm bệnh nhân nội trú điều trị với heparin không phân đoạn tiêm mạch, đã chỉ ra rằng, trong quần thể các bệnh nhân chọn lựa, điều trị kháng đông tại nhà thì an toàn và hiệu quả. Chọn lựa bệnh nhân thế nào sẽ là yếu tố then chốt, khi cân nhắc điều trị kháng đông ngoại trú với thuyên tắc tĩnh mạch sâu và/ hoặc thuyên tắc phổi. Chi tiết của việc này được thảo luận ở một nơi khác ([bảng](#))

Bác sĩ phải đảm bảo rằng tất cả các điều kiện sau đây đều phải thỏa:
<i>Bệnh nhân có thể vận động và có tình trạng ổn định, với các dấu hiệu sinh tồn bình thường</i>
<i>Có nguy cơ xuất huyết trước đó ở ngưỡng thấp</i>
<i>Không có suy thận nặng</i>
<i>Có khả năng</i>
<i>Điều trị Heparin và/hoặc Warfarin với sự theo dõi thích hợp và</i>

CÁC THUỐC KHÁNG ĐÔNG

Với các bệnh nhân bị VTE, nguy cơ thuyên tắc sẽ xảy ra với tần số cao nhất là trong vài ngày đầu, đặc biệt nếu họ không được sử dụng kháng đông. Do đó, kháng đông nên được khởi trị **ngay lập tức**, việc trì trệ có thể dẫn đến các biến cố thuyên tắc đe dọa tính mạng. Các xét nghiệm để kiểm tra tình trạng đông máu của bệnh nhân (như prothrombin time, international normalized ratio [INR], activated partial thromboplastin time [aPTT]), nên được thực hiện trước khi sử dụng kháng đông để có một mức nền của bệnh nhân tiện theo dõi. Thời điểm, khoảng thời gian sử dụng và liều lượng kháng đông sẽ rất biến thiên với từng loại thuốc kháng đông được lựa chọn và sẽ được thảo luận bên dưới.

A. Heparin trọng lượng phân tử thấp

Đây là kháng đông ưu tiên chọn lựa của chúng tôi trên các bệnh nhân ung thư hoặc trên các thai phụ, hoặc trên các bệnh nhân mà **warfarin**, **dabigatran**, hoặc **edoxaban** được chọn là các kháng đông sử dụng đường dài, cũng như trên nhóm bệnh nhân mà tiên lượng là không thể hấp thu bằng đường uống (vd như ói, rối loạn hấp thu). Trên nhóm bệnh nhân mà **rivaroxaban** or **apixaban** được chọn là kháng đông đường uống sử dụng đường dài, heparin trọng lượng phân tử thấp không cần thiết sử dụng.

a. Liều lượng

Ngưỡng liều điều trị ban đầu của heparin trọng lượng phân tử thấp (gồm **enoxaparin**, **dalteparin**, **tinzaparin**) sẽ biến thiên bởi chế phẩm. Lý thuyết kinh điển, liều lượng sẽ được hiệu chỉnh dựa theo cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân, và tất cả phải được tiêm dưới da. Liều lượng bắt đầu như sau:

- **Enoxaparin** 1 mg/kg 2 lần/ngày (ưu tiên); thay thế bằng, 1.5 mg/kg 1 lần/ngày có thể sử dụng trên nhóm bệnh nhân nội trú chọn lọc, không có béo phì; với điều trị ngoại trú, liều lượng 2 lần/ngày được nghiên cứu rõ hơn và vì thế được nhiều chuyên gia chọn.
- **Dalteparin** 200 units/kg 1 lần/ngày hoặc 100 units/kg 2 lần/ngày (vd, bệnh nhân với vấn đề hấp thu)
- **Tinzaparin** 175 units/kg 1 lần/ngày (thuốc không có ở Mỹ)
- **Nadroparin** 171 units/kg 1 lần/ngày hoặc 86 units/kg 2 lần/ngày (thuốc không có ở Mỹ)

Liều cho bệnh nhân suy thận được liệt kê ở **bảng**

Bảng: hướng dẫn chỉnh liều heparin trọng lượng phân tử thấp với nhóm bệnh nhân suy chức năng thận

	Điều trị VTE	Phòng ngừa VTE*
Enoxaparin	CrCl ≥ 30 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl < 30 mL/min: giảm còn 1mg/kg 1 lần/ngày	CrCl ≥ 30 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl < 30 mL/min: giảm còn 30mg 1 lần/ngày (các bệnh nhân nội khoa hay phẫu thuật)
Dalteparin	CrCl ≥ 30 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl < 30 mL/min: dùng một kháng đông khác mà ít phụ thuộc chức năng thận	CrCl ≥ 30 mL/min: không cần chỉnh liều
Nadroparin (thuốc không có ở Mỹ)	CrCl ≥ 50 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl từ 30 đến 50 mL/min: giảm 25 đến 33% liều nếu lâm sàng ổn CrCl < 30 mL/min: chống chỉ định	CrCl ≥ 50 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl 30 đến 50 mL/min: giảm 25 đến 33% liều nếu lâm sàng ổn CrCl < 30 mL/min: giảm liều 25 đến 33%
Tinzaparin (thuốc không có ở Mỹ)	CrCl ≥ 30 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl < 30 mL/min: sử dụng nhưng cần thận trọng, mặc dù các bằng chứng cho thấy tích tụ thuốc khi CrCl dưới 20 mL/min	CrCl ≥ 30 mL/min: không cần chỉnh liều CrCl < 30 mL/min: sử dụng nhưng cần thận trọng, mặc dù các bằng chứng cho thấy tích tụ thuốc khi CrCl dưới 20 mL/min

* Sử dụng điều trị dự phòng VTE ngắn hạn (có thể lên đến 10 ngày). Với việc sử dụng lâu dài hơn, xét nghiệm định kỳ yếu tố kháng Xa có thể hữu ích để loại trừ việc tích tụ thuốc kháng đông.

b. Hiệu quả

Bằng chứng từ nhiều nghiên cứu phân tích lâm sàng, ngẫu nhiên đã được báo cáo, so sánh heparin không phân đoạn giữa tiêm mạch và tiêm dưới da, heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da có xác suất cao hơn để ly giải cục huyết khối và đồng thời có tỷ lệ thấp của tái phát huyết khối, chảy máu nặng và tử vong. Dữ liệu ủng hộ cho việc sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp bao gồm các nghiên cứu sau:

- Trong một nghiên cứu phân tích vào năm 2017, gồm 29 nghiên cứu so sánh heparin trọng lượng phân tử thấp với heparin không phân đoạn tiêm mạch hoặc tiêm dưới da trên bệnh nhân VTE cấp (huyết khối tĩnh mạch sâu, và/hoặc PE, vào thời điểm 3 tháng, heparin trọng lượng phân tử thấp cho thấy các điều sau:
 - Một vài biến chứng huyết khối (vd như tái phát, thuyên tắc), (3.7 so với 5.1%; odds ratio [OR] 0.70, 95% CI 0.56-0.90)
 - Tiêu cục huyết khối (51 so với 42%; OR 0.71, 95% CI 0.61-0.82)
 - Giảm tỷ lệ xuất huyết nặng (1.5 so với 2.1%; OR 0.69, 95% CI 0.5-0.95)

- Giảm không rõ ràng tỷ lệ tử vong (4.8 so với 5.7%; OR 0.84, 95% CI 0.70-1.01)
- Một nghiên cứu cũ hơn, gồm 13 nghiên cứu bệnh nhân VTE cấp được thực hiện vào giữa những năm 1980 và 1994 đã báo cáo thấy, so với heparin không phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp cho thấy một tỷ lệ thấp cho cả tiêu chí tái phát VTE ((2.7 so với 7%) cũng như tiêu chí xuất huyết nặng (0.9 so với 3.2%)
- Một nghiên cứu phân tích gộp 11 nghiên cứu khác được thực hiện vào năm 1999, với VTE cấp đã ghi nhận thấy tỷ lệ tử thấp hơn ở thời điểm 3 đến 6 tháng trong nhóm bệnh nhân sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp, so với nhóm điều trị bằng heparin không phân đoạn (OR 0.71, 95% CI 0.53-0.94). Không có sự khác biệt về các tiêu chí tái phát thuyên tắc huyết khối và tỷ lệ xuất huyết nặng ở cả 2 nhóm.

Phác đồ sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW) liều 1 lần/ngày thì cũng cho thấy hiệu quả như liều 2 lần/ngày. Nhiều nghiên cứu được thực hiện so sánh giữa mô thức dùng 1 lần/ngày với 2 lần/ngày không tìm thấy có sự khác biệt nào về tỷ lệ tái phát, xuất huyết nặng cũng như tử vong giữa 2 mô thức. Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên lớn với cỡ mẫu 900 bệnh nhân mắc DVT có triệu chứng, 1/3 có PE đồng mắc, đã so sánh LMW heparin [enoxaparin](#), điều trị theo mô thức tiêu chuẩn 2 lần/ngày (1 mg/kg 2 lần/ngày), với mô thức điều trị 1 lần/ngày (1.5 mg/kg lần/ngày). Mặc dù, tỷ lệ tái phát (3 versus 4 percent) cả tỷ lệ xuất huyết nặng (1 versus 2 percent) thấp hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị theo mô thức 2 lần/ngày, sự khác biệt này vẫn không qua chênh lệch.

LMW heparin có nhiều ưu điểm hơn so với heparin không phân đoạn.

- Sinh khả dụng cao hơn khi tiêm dưới da
- Thời gian tác dụng dài hơn, cho phép chỉ cần sử dụng mô thức 1 hoặc 2 lần/ngày
- Liều hiệu chỉnh có thể khả thi theo đáp ứng của kháng đông (anti Xa) tính theo cân nặng
- Xét nghiệm máu theo dõi là không cần thiết (mối tương quan giữa hoạt động đối kháng Xa và xuất huyết hay tái phát thì thấp)
- Nguy cơ thấp gây giảm tiêu cầu do Heparin (HIT)
- Có thể sử dụng điều trị ngoại trú

Bất lợi của LMW heparin khi so với Heparin không phân đoạn đó là: giá thành cao, và, mặc dù có thuốc giải protamine, khi bệnh nhân bị xuất huyết nhưng hiệu quả của nó là không hoàn hảo. Thêm nữa, hiệu quả của nó sẽ ít cố định khi dùng trên nhóm bệnh nhân béo phì, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân già nhẹ cân (<45kg). LMW heparin nên tránh hoặc chỉnh liều lại trong các tình huống này.

LMW heparin cũng cho thấy hiệu quả tương đương với [fondaparinux](#) tiêm dưới da 1 lần/ngày.

Các nghiên cứu thực nghiệm so sánh trực tiếp LMW heparin với các thuốc ức chế Thrombin trực tiếp và yếu tố Xa đường uống, trên bệnh nhân DVT cấp cho tới nay vẫn chưa được thực hiện.

B. Fondaparinux

Là một kháng đông thay thế cho heparin trọng lượng phân tử thấp, [fondaparinux](#) được chấp thuận cho hầu hết các bệnh nhân không sử dụng được LME heparin (vd như hội chứng HIT)

a. Liều lượng

Liều lượng của Fondaparinux được tính theo cân nặng của bệnh nhân, liều 5 mg 1 lần/ngày (<50 kg), 7.5 mg 1 lần/ngày 1 lần/ngày (50 to 100 kg), và 10 mg (>100 kg). Fondaparinux được bài tiết qua thận, thông tin chi tiết hơn về liều lượng cũng như tác dụng phụ được thảo luận ở một chương khác.

b. Hiệu quả

Mặc dù Fondaparinux tiêm dưới da ít được nghiên cứu hơn so với LMW heparin hay heparin không phân đoạn trong trường hợp bệnh nhân vừa nêu. Nhưng các nghiên cứu ít ỏi được thực hiện cho thấy độ an toàn và hiệu quả của nó tương đương với LMW heparin. *Một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện trên cỡ mẫu 2205 bệnh nhân chia thành 2 nhóm, một nhóm sử dụng [Fondaparinux 7.5mg](#) tiêm dưới da 1 lần/ngày (5mg với bn <50kg và 10mg với bn >100kg); nhóm thứ hai sử dụng [enoxaparin 1 mg/kg](#) tiêm dưới da 2 lần/ngày kèm với [warfarin](#), với thời gian ít nhất là 05 ngày. Người ta nhận thấy không có sự khác biệt gì về tỷ lệ tái phát thuyên tắc huyết khối, tỷ lệ xuất huyết nặng và cả tỷ lệ tử vong (3 so với 4%) khi so sánh 2 nhóm.*

Fondaparinux tiêm dưới da và heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch cũng được báo cáo là có hiệu quả tương tự trên tỷ lệ tử vong, tỷ lệ tái phát thuyên tắc huyết khối, và các biến cố xuất huyết nặng. *Phát biểu này được minh chứng qua nghiên cứu thực nghiệm chọn ngẫu nhiên 2213 bệnh nhân với PE cấp tính, sẽ được điều trị bằng Fondaparinux tiêm dưới da hoặc là heparin không phân đoạn tiêm mạch. Nghiên cứu không tìm thấy có sự khác biệt gì rõ rệt về tỷ lệ tử vong (5.2 so với 4.3 % với tĩnh mạch UFH), các biến cố tái phát thuyên tắc huyết khối (3.8 versus 5% với IV UFH), hoặc xuất huyết nặng (2 versus 2.3 % with IV UFH).*

C. Heparin không phân đoạn

Đây là loại kháng đông yêu thích ưu tiên dùng của chúng tôi trong trường hợp bệnh nhân có suy thận nặng (eg, CrCl <30 mL/minute), hoặc trên các bệnh nhân mà tác động chống đông của thuốc kháng đông cần phải được chấm dứt càng nhanh càng tốt (ví dụ như những bệnh nhân cần phải làm thủ thuật/phẫu thuật, những bệnh nhân huyết động không ổn định cần phải tiêu sợi huyết, cục huyết khối lớn). Đây cũng là kháng đông có thể thay thế LMW heparin trong các trường hợp tiên lượng là bệnh nhân có hấp thu qua đường da kém (vd như phù, béo phì).

a. Liều lượng

Liều khởi đầu của UFH tiêm dưới da và tiêm mạch cũng phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân, nhưng sẽ không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Chúng tôi thích sử dụng phác đồ tính liều dựa trên cân nặng hơn là phác đồ liều được fix. Mục tiêu là kiểm soát aPTT từ 1.5-2.5s

Việc sử dụng UFH bằng đường tiêm tĩnh mạch có thể tăng thời gian aPTT khi ở ngưỡng điều trị. Việc đạt được và duy trì ngưỡng điều trị với một thời gian aPTT phù hợp là một thách thức thật sự. *ví dụ như, trong một nghiên cứu đánh giá, đã báo cáo rằng, có tới 60% bệnh nhân thất bại để đạt được một đáp ứng aPTT đầy đủ trong suốt 24h đầu khởi trị, 30 đến 40% vẫn dưới ngưỡng điều trị trong 3-4 ngày sau đó. Chính từ nghiên cứu này đã dẫn đến các phác đồ hướng dẫn để có thể tối ưu hóa hiệu quả và duy trì được aPTT mục tiêu. Các phác đồ được sử dụng phổ biến là: (bảng)*

Bảng: Hướng dẫn chỉnh liều heparin không phân đoạn ở người lớn dựa vào hoạt động của yếu tố kháng Xa hoặc aPTT (tính theo cân nặng)

Bolus (truyền nhanh): 80 đơn vị/kg (sử dụng tổng cân nặng) Tối đa = 10,000 đơn vị		
Tốc độ truyền ban đầu: 18 đơn vị/kg/giờ (sử dụng tổng cân nặng) Tối đa = 2000 đơn vị/giờ		
Nếu sử dụng anti factor Xa activity* (IU/mL)	Đáp ứng	Nếu sử dụng aPTT (giây)
0.00 to 0.09	- Bolus 25 đơn vị/kg - Tăng tốc độ truyền bước 3 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h	<40s
0.10 to 0.19	- Tăng tốc độ truyền bước 2 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h	40 – 49s
0.20 to 0.29	- Tăng tốc độ truyền bước 1 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h	50 – 69s
0.30 to 0.7	- KHÔNG THAY ĐỔI (trong ngưỡng điều trị) - Lặp lại xét nghiệm sau 6h	70 – 110s
0.71 to 0.79	Giảm tốc độ truyền bước 1 đơn vị/kg/h	111 – 120s

	Lặp lại xét nghiệm sau 6h	
0.80 to 0.89	- NGỪNG TRUYỀN trong 1 giờ, sau đó giảm tốc độ truyền bước 2 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h sau khi bắt đầu truyền lại	121 – 130s
0.90 to 0.99	- NGỪNG TRUYỀN trong 1 giờ, sau đó giảm tốc độ truyền bước 3 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h sau khi bắt đầu truyền lại	131 – 140s
1.00 to 1.09	- NGỪNG TRUYỀN trong 2 giờ, sau đó giảm tốc độ truyền bước 4 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h sau khi bắt đầu truyền lại	141 to 150s
≥ 1.10	- NGỪNG TRUYỀN trong 2 giờ, sau đó giảm tốc độ truyền bước 5 đơn vị/kg/h - Lặp lại xét nghiệm sau 6h sau khi bắt đầu truyền lại	>150s

Bảng: Hướng dẫn chỉnh liều heparin không phân đoạn ở người lớn dựa (không theo cân nặng) A-B

A. Hướng dẫn liều heparin không theo cân nặng: phần I

Truyền nhanh heparin tĩnh mạch ban đầu liều: 5000 đơn vị
Truyền heparin liên tục: khởi đầu 42ml/h với 20.000 đơn vị (tức 1680 đơn vị/h) trong chai dịch với 2/3 là desxtrose và 1/3 là nước muối đẳng trương (một liều heparin 24h với 40.320 đơn vị), ngoại trừ các bệnh nhân sau, ở những người này, tốc độ truyền sẽ khởi đầu ở mức 31ml/h (tức 1240 đơn vị/h)(ví dụ 1 liều 24h với 29.760 đơn vị)
Bệnh nhân mà đã có tiền căn phẫu thuật trong 2 tuần trước

Bệnh nhân có tiền sử loét, xuất huyết dạ dày hoặc xuất huyết đường niệu sinh dục
Bệnh nhân với tiền căn nhồi máu não trong vòng 2 tuần trước
Bệnh nhân có mức tiểu cầu <150.000
Bệnh nhân có nguy cơ cao sẽ xuất huyết (suy gan, suy thận hoặc thiếu Vit K)
Chỉnh liều heparin theo aPTT. Xét nghiệm aPTT được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân sau đây:
4-6 giờ sau khi khởi trị heparin; liều heparin sẽ được chỉnh theo phác đồ B cho đến khi aPTT nằm trong ngưỡng điều trị
Sau đó, xét nghiệm aPTT sẽ được làm lại chỉ 1 lần mỗi ngày. Nếu giá trị rơi ngoài ngưỡng điều trị, liều sẽ lại được chỉnh theo phác đồ B cho đến khi giá trị trở về ngưỡng điều trị.

B. Hướng dẫn liều heparin không theo cân nặng : chỉnh liều dựa vào aPTT

Truyền tĩnh mạch			
aPTT	Thay đổi tốc độ truyền, mL/giờ*	Thay đổi liều, đơn vị/24h	Các hành động bổ trợ
≤45	+6	+5760	Lặp lại aPTT¶ mỗi 4 to 6 giờ
46 to 54	+3	+2880	Lặp lại aPTT¶ mỗi 4 to 6 giờ
55 to 85	0	0	Không
86 to 110	-3	-2880	Ngưng điều trị sodium heparin trong 1 giờ, làm xét nghiệm aPTT sau 4-6 giờ, khởi động lại điều trị heparin
>110	-6	-5760	Ngưng điều trị heparin trong 1 giờ, làm xét nghiệm aPTT sau 4-6 giờ, khởi động lại điều trị heparin

* Nồng độ Heparin sodium, 20,000 đơn vị trong 500 mL = 40 đơn vị/mL.

Các giá trị về xét nghiệm được nêu ra trong phác đồ chỉnh liều theo cân nặng được đưa ra thông qua một nghiên cứu ngẫu nhiên trên một cỡ mẫu mà có sự trộn tạp nhiều bệnh nhân cần dùng heparin không phân đoạn cho nhiều chỉ định khác nhau chứ không chỉ cho riêng DVT (huyết khối động và tĩnh mạch, đau thắt ngực không ổn định). Trong nghiên cứu đó, người ta đã cho kháng đông với một nhóm bệnh nhân theo phác đồ cân nặng và đem so sánh với một nhóm bệnh nhân khác điều trị nhưng không chỉnh liều theo cân nặng, với mục tiêu là duy trì tỷ số aPTT từ 1.5 đến 2.3 lần giá trị chứng. Nhóm bệnh nhân chỉnh liều theo cân nặng được bắt đầu bởi một liều bolus 80 đơn vị/kg, ngay sau đó truyền duy trì với tốc độ 18 đơn vị/kg/giờ. Và liều lại được chỉnh mỗi 6 tiếng. Còn với nhóm bệnh nhân điều trị chuẩn, sẽ nhận được một liều bolus 5000 đơn vị, ngay sau đó truyền duy trì 1000 đơn vị trong một

giờ và chỉnh liều cũng được thực hiện mỗi 6 tiếng. Người ta đã quan sát thấy rằng, tỷ lệ phần trăm cao hơn hẳn ở nhóm bệnh nhân chỉnh liều theo cân nặng khi đặt tiêu chí là đạt ngưỡng aPTT điều trị trong 24 giờ (97% so với 77%) và quan trọng không tăng hơn nguy cơ xuất huyết nặng. Tỷ lệ tái phát thuyên tắc huyết khối cao hơn ở nhóm bệnh nhân không chỉnh liều theo cân nặng (relative risk 5.0, 95% CI 1.1-21.9). Chính vì nghiên cứu này mà phác đồ chỉnh liều theo cân nặng được sử dụng rộng rãi và thường qui trên lâm sàng. Tuy nhiên, cũng cần phải biết, vẫn có đến 1/3 bệnh nhân vẫn không đạt được aPTT ngưỡng điều trị sau 48 giờ.

Mặc dù, không được sử dụng thường qui, **Heparin không phân đoạn tiêm dưới da**, đã từng có giai thoại sử dụng trên các bệnh nhân mà đường tĩnh mạch không thể sử dụng và có chống chỉ định với heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW) (vd như trường hợp suy thận nặng) hoặc các kháng đông khác. Điển hình, heparin không phân đoạn tiêm dưới da khi sử dụng theo cân nặng, sẽ được tiêm 333 đơn vị/kg ở liều tải và ngay sau đó là tiêm 250 đơn vị/kg mỗi 12 giờ.

Liều tối ưu của UFH trên các bệnh nhân béo phì thì cho tới nay vẫn không được biết rõ. Với nhóm bệnh nhân này hầu hết các bác sĩ sử dụng cân nặng lý tưởng để tính liều, và tăng aPTT đến mục tiêu mong muốn. Nhưng hiệu quả của cách tiếp cận lâm sàng này (tính theo cân nặng lý tưởng) thì chưa được biết rõ ràng.

b. Hiệu quả

Trong quá khứ hào hùng của mình, **heparin không phân đoạn tiêm tĩnh mạch** đã từng là tiêu chuẩn vàng cho việc khởi trị kháng đông trên những bệnh nhân DVT, cho đến một ngày LMW heparin xuất hiện. So với LMW heparin, UFH gây tăng nhẹ tỷ lệ tái phát huyết khối và xuất huyết nặng.

Hiệu quả của UFH tiêm tĩnh mạch lệ thuộc vào việc đạt được ngưỡng điều trị tích cực càng sớm càng tốt, lý tưởng là trong vòng 24h đầu sau điều trị, thường thông qua truyền tĩnh mạch liên tục. Ngưỡng điều trị tích cực của heparin được đo bằng thời gian aPTT, mục tiêu rơi vào 1.5 đến 2.5 lần chứng, tương ứng với một định mức heparin từ 0.3 đến 0.7 đơn vị/ml khi đo bằng xét nghiệm anti-Xa.

Các nghiên cứu ủng hộ cho ngưỡng mục tiêu vừa nêu trên bao gồm:

- Một nghiên cứu tiến cứu đã lâu, được thực hiện trên các bệnh nhân DVT cấp, so sánh với một aPTT ratio >1.5, các bệnh nhân mà có aPTT nhỏ hơn 1.5 lần so với chứng trong 3 ngày có tỷ lệ tái phát huyết khối cao hơn.
- Một phân tích 3 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, đánh giá việc sử dụng UFH (chủ yếu đường tĩnh mạch) ở mức ngưỡng và dưới ngưỡng điều trị cho DVT proximal cấp. Trong 24 giờ, So với các bệnh nhân vượt trên ngưỡng điều trị, thất bại để đạt được ngưỡng điều trị trong thời gian đó sẽ có mối liên hệ với tỷ lệ tăng nguy cơ tái phát huyết khối. (23 so với 4%).

Mặc dù, người ta đã biết có một mối liên quan chặt chẽ giữa tỷ lệ tái phát huyết khối và giá trị aPTT dưới ngưỡng điều trị, nhưng có hay không mối liên quan giữa tỷ lệ xuất huyết và giá trị aPTT trên ngưỡng điều trị thì ít được nghiên cứu rõ. Mà dù sao đi nữa, thì tránh dưới hay trên và nhắm đúng ngưỡng điều trị vẫn là yếu tố chủ chốt.

Các điểm mạnh của UFH tĩnh mạch khi so với LMW heparin là giá thành thấp và độ an toàn của nó khi dùng cho các bệnh nhân suy thận. Một lợi thế nữa đó là nó có thời gian bán hủy ngắn nên có thể mất tác dụng nhanh trong những trường hợp cần (vd như sắp phẫu thuật khẩn). Bất lợi lớn của nó là phải nhập viện theo dõi và dù tiêm mạch hay tiêm dưới da nó cũng đồng hành với nguy cơ cao hơn gây ra HIT (giảm tiêu cầu do heparin).

Các dữ liệu ủng hộ cho hiệu quả của UFH khi tiêm dưới da bao gồm:

- Một phân tích 16 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên trên bệnh nhân VTE, khi so sánh với UFH tiêm mạch lúc khởi đầu, đường tiêm dưới da cho tỷ lệ tương tự khi xét về tiêu chí tái phát (5.7 versus 3.5 percent), tử vong (0.3 percent each) và xuất huyết (4.4 versus 4.8 percent).
- Một phân tích 4 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên khác, đã chứng minh LMW heparin và UFH tiêm dưới da có tỷ lệ tương tự xét trên tiêu chí tử vong (4.3 so 4% với UFH tiêm dưới da), tái phát huyết khối (3.3 so 4% với UFH tiêm dưới da) và xuất huyết nặng (2.3 so 1.8 % với UFH tiêm dưới da).

D. Các thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp và thrombin

Các thuốc ức chế yếu tố Xa đường uống (như [rivaroxaban](#), [apixaban](#), [edoxaban](#)) hay các thuốc ức chế thrombin trực tiếp (như [dabigatran](#)), là những ứng cử viên tiềm năng cho kháng đông khởi đầu trên những bệnh nhân VTE vì khả năng khởi phát tác dụng cấp kỳ của chúng (hiệu quả đạt đỉnh chỉ sau 1 đến 4 giờ sau khi uống). [Rivaroxaban and apixaban](#) là các kháng đông đã được đánh giá và kết luận có thể sử dụng đơn trị mà không cần sử dụng heparin trước đó. Ngược lại, các nghiên cứu thử nghiệm đánh giá 2 thuốc, [dabigatran and edoxaban](#), tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều đã được điều trị kháng đông heparin trong 5 ngày trước đó rồi mới dùng đến chúng. Chính do nghiên cứu này, chúng tôi ưu tiên sử dụng heparin ngắn hạn (thường là LMW heparin) sau đó chuyển sang dùng dabigatran hoặc edoxaban.

a. Liều lượng

Liều khởi đầu kinh điển với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường là:

- [Rivaroxaban](#) 15 mg dùng 2 lần/ngày (trong 3 tuần đầu)
- [Apixaban](#) 10 mg dùng 2 lần/ngày (trong 7 ngày đầu)
- [Edoxaban](#) 60 mg dùng 1 lần/ngày (và 30 mg 1 lần/ngày ở các bệnh nhân cân nặng dưới 60 kg) (sau liệu trình ban đầu 5 đến 10 ngày với 1 kháng đông ngoài đường uống)

- **Dabigatran** 150 mg 2 lần/ngày (sau liệu trình ban đầu 5 đến 10 ngày với 1 kháng đông ngoài đường uống)

Bám sát hiệu quả đã được chỉ ra trong các nghiên cứu lâm sàng, với các bệnh nhân mà sẽ khởi đầu bằng heparin, chúng tôi yêu thích và ưu tiên sử dụng các thuốc ức chế yếu tố Xa đường uống và ức chế thrombin trực tiếp trong khoảng từ 6-12 giờ sau khi liều cuối cùng của LMW heparin được tiêm dưới da cho bệnh nhân, và trong bối cảnh này, thuốc sẽ được sử dụng 2 lần/ngày; hoặc trong vòng 12-24 tiếng thì sẽ sử dụng 1 lần/ngày. Việc truyền UFH có thể ngưng ngay lập tức sau khi sử dụng các thuốc uống này.

Đa phần các thuốc này sẽ bài tiết qua thận, chính vì vậy, **đừng** dẫn đo cân nhắc sử dụng cho các bệnh nhân suy thận. Việc phân phối hấp thu và hiệu quả của các thuốc này trên bệnh nhân béo phì cho tới nay vẫn chưa được biết rõ.

Hiệu quả cũng như độ an toàn khi sử dụng các thuốc ức chế Xa hay ức chế thrombin trực tiếp trong những tình huống nặng (như: DVT lớn, hoặc thuyên tắc phổi ảnh hưởng huyết động rõ rệt) vẫn chưa được biết rõ, chính vì điều này, chúng **không nên** được sử dụng trên các bệnh nhân mà khả năng là phải cần tiêu sợi huyết

b. Hiệu quả

Các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đã được thực hiện trên bệnh nhân VTE để kiểm chứng độ hiệu quả cũng như tính an toàn khi sử dụng lâu dài (hơn 3 tháng) các thuốc kháng đông đường uống này. Khi so sánh với một liệu trình chứng khác (LMW heparin hoặc UFH tiêm mạch và sau đó sử dụng warfarin làm kháng đông kéo dài), người ta thấy tỷ lệ tử vong và biến cố xuất huyết nặng như nhau. Dĩ nhiên, các nghiên cứu lâm sàng đã báo cáo thấy có hiệu quả khi sử dụng liệu pháp **Dabigatran** (ức chế thrombin trực tiếp) và **edoxaban** (ức chế yếu tố Xa), sử dụng với thời gian tối thiểu là 5 ngày với kháng đông LMW hoặc UFH trước khi chuyển sang chúng (Dabigatran hay Edoxaban) để sử dụng kéo dài. Tuy nhiên, ngược lại, các nghiên cứu lâm sàng với 2 thuốc là **rivaroxaban** và **apixaban** đã báo cáo cho thấy 2 thuốc này cũng có hiệu quả tốt, mặc dầu chúng được dùng đơn độc (đơn trị). Mặc dù, một liệu trình ngắn hạn (<48h) điều trị với heparin trước khi dùng chúng vẫn được cho phép, nhưng theo kinh nghiệm của chúng tôi, và theo như các nghiên cứu đã dẫn ra thì đơn trị với các thuốc này vẫn có hiệu quả và độ an toàn.

KHOẢNG THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ HEPARIN

Khoảng thời gian điều trị sẽ thay đổi dựa trên tiêu chí sử dụng thuốc kháng đông đường uống nào hay liệu rằng bệnh nhân này có khả năng phải tiêu sợi huyết hay không?

- **Các thuốc ức chế yếu tố Xa và thrombin trực tiếp**

Khi các thuốc này được chọn, liệu pháp điều trị cùng với heparin không phải lúc nào cũng cần. Dĩ nhiên, một liệu trình ngắn hạn sử dụng heparin trước khi dùng [rivaroxaban](#) và [apixaban](#) được chấp thuận, và nếu bạn sử dụng [dabigatran](#) và [edoxaban](#) thì heparin phải sử dụng trước đó là 5 ngày.

- **Warfarin**

Khi điều trị cùng với Warfarin vào ngày 1, không có lợi ích nào được tìm thấy để kéo dài liệu trình heparin vượt ra ngoài ngưỡng INR điều trị ([bảng](#)). Các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đã chỉ ra một liệu trình ngắn hạn của heparin (điển hình từ 4-5 ngày) kèm với cho thêm Warfarin vào ngày thứ 1, cũng cho ra hiệu quả tương đương với liệu trình sử dụng heparin dài hạn (10 đến 14 ngày) với việc trì hoãn sử dụng Warfarin hơn (bắt đầu sử dụng rơi vào ngày 5 đến ngày 10). Ví dụ, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên trên các bệnh nhân proximal DVT sử dụng heparin ngoài đường uống, khởi trị Warfarin vào ngày 1 của liệu trình, người ta thấy cũng tương đương với việc bắt đầu nó vào thời điểm từ ngày 5-10 (7% mỗi nhóm) , khi xét trên tiêu chí tái phát VTE trong thời gian quan sát là 3 tháng. Chính cách tiếp cận này, đã tạo ra nhiều thuận lợi cho việc tối thiểu hóa tổng số ngày bệnh nhân phải dùng kháng đông heparin, và do đó, giảm nguy cơ [HIT](#). Trong thực hành lâm sàng, tiếp cận tương tự được chấp nhận với LMW heparin tiêm dưới da, UFH, và Fondaparinux.

Bảng: Protocol đề nghị cho việc khởi trị Warfarin

Số ngày điều trị Warfarin	INR <1.5	INR 1.5 đến 1.9	INR 2.0 đến 3.0	INR >3.0
Liều đề nghị ban đầu ở ngày 1 và 2				
Bệnh nhân bình thường	5 mg*	n/a	n/a	n/a
Suy kiệt, suy dinh dưỡng, già, bệnh gan	2.5 mg*	n/a	n/a	n/a
Liều ở ngày 1 và sau đó				
Ngày 3	5 to 10 mg	2.5 to 5 mg	0 to 2.5 mg	No dose
Ngày 4	10 mg	5 to 7.5 mg	0 to 5 mg	No dose
Ngày 5	10 mg	7.5 to 10 mg	0 to 5 mg	No dose
Ngày 6	7.5 to 12.5 mg	5 to 10 mg	0 to 7.5 mg	No dose

* bảng này được đề nghị trên bệnh nhân với một mức INR khởi đầu bình thường

- **Bệnh nhân khả năng cao phải sử dụng tiêu sợi huyết**

Do một số bệnh nhân sẽ có cục huyết khối lớn ở chi dưới hay thuyên tắc phổi với cục huyết khối khổng lồ, UFH tiêm mạch thì thường được sử dụng cho giai đoạn “quyết định bệnh - ill-define period” (thỉnh thoảng nó có thể hơn 48 giờ), cho đến khi được bác sĩ đánh giá là tiêu sợi huyết không có chỉ định. Chẳng có hướng dẫn nào giúp cho việc định hướng thời gian sử dụng kháng đông trong các tình huống vừa nêu.

KHÁNG ĐÔNG KINH NGHIỆM

Khởi trị kháng đông theo kinh nghiệm sẽ phụ thuộc vào mức độ nghi ngờ VTE trong khi chờ các xét nghiệm xác chẩn. ([thang điểm Wells](#))

Bảng: thang điểm Wells score (và Well score giản lược) đánh giá khả năng mắc huyết khối tĩnh mạch sâu

Đặc điểm lâm sàng	Điểm
Ung thư hoạt động (đang điều trị hoặc trong 6 tháng trước hoặc đang chăm sóc giảm nhẹ)	1
Liệt, bất động chi dưới	1
Nằm liệt giường với thời gian hơn 3 ngày, hay phẫu thuật lớn trong vòng 4 tuần	1
Phù căng khu trú đi theo đường đi của hệ tĩnh mạch sâu	1
Phù toàn bộ chân	1
Phù sưng vùng bụng chân hơn 3cm khi so với chân còn lại (không triệu chứng) (đo ngay dưới móm củ xương chày)	1
Phù ấn lõm (rõ hơn ở chân có triệu chứng)	1
Nổi các tĩnh mạch nông (không giãn)	1
Chẩn đoán phân biệt khác khả năng cao không phải là huyết khối tĩnh mạch sâu	-2 (trừ 2)
Điểm số	
Khả năng cao	≥ 3 điểm
Khả năng trung bình	1 hoặc 2 điểm
Khả năng thấp	0 hoặc thấp hơn
Giản lược	
Thang điểm giản lược này thêm vào một biến: với các bệnh nhân có tiền sử DVT sẽ được tính thêm 1 điểm. Thang điểm giản lược nay chỉ xét 2 khả năng: có hoặc không	
Khả năng có DVT	≥ 2 điểm
Khả năng không có DVT	1 hoặc thấp hơn

CHUYỂN SANG LIỆU TRÌNH DUY TRÌ

Điều trị kháng đông nên được sử dụng trong suốt giai đoạn giao thoa từ liệu trình khởi đầu bước qua giai đoạn kéo dài (duy trì) ([bảng](#))

Bảng: chuyển qua lại giữa các kháng đông (DOAC & WARFARIN)

Chuyển từ một DOAC sang Warfarin	
Dabigatran	Sử dụng gói đầu Dabigatran với warfarin trong 3 ngày (chức năng thận bình thường); 2 ngày (với CrCl 30 to 50 mL/min); hoặc 1 ngày (CrCl 15 to 30 mL/min); lưu ý Dabigatran có thể góp phần làm tăng INR. Hoặc Sử dụng gói đầu Dabigatran cho đến khi INR đạt ngưỡng điều trị với Warfarin (ASH)*
Apixaban	Nếu như tiếp tục kháng đông là điều cần thiết, ngưng Apigatran và khởi trị một kháng đông ngoài đường uống với Warfarin. Tiếp tục kháng đông ngoài đường uống cho đến khi INR đạt ngưỡng điều trị với Warfarin (PI). Lưu ý Apigatran có thể góp phần làm tăng INR. Hoặc Sử dụng gói đầu Apigatran và Warfarin cho đến khi đạt ngưỡng INR điều trị với Warfarin, xét nghiệm kiểm tra trước khi cho liều Apigatran tiếp theo để hạn chế việc tăng INR (ASH)*.
Edoxaban	Giảm một nửa liều (từ 60mg còn 30mg mỗi ngày hoặc từ 30mg còn 15mg mỗi ngày) và đồng thời khởi trị Warfarin (PI). Ngưng Edoxaban khi INR ≥ 2; lưu ý Edoxaban có thể gây tăng INR. Hoặc Ngưng Edoxaban và khởi trị một kháng đông ngoài đường uống kèm với Warfarin; tiếp tục kháng đông ngoài đường uống cho đến khi INR đạt ngưỡng điều trị với Warfarin. Hoặc Sử dụng gói đầu Edoxaban và Warfarin cho đến khi INR đạt ngưỡng điều trị với Warfarin , xét nghiệm kiểm tra trước khi cho liều Edoxaban tiếp theo để hạn chế việc tăng INR (ASH)*.
Rivaroxaban	Ngưng Rivaroxaban và khởi trị một kháng đông ngoài đường uống kèm với Warfarin; tiếp tục kháng đông ngoài đường uống cho đến khi INR đạt ngưỡng điều trị với Warfarin. Lưu ý Rivaroxaban có thể góp phần gây tăng INR. Hoặc Sử dụng gói đầu Warfarin và Rivaroxaban cho đến khi INR đạt ngưỡng điều trị với Warfarin , xét nghiệm kiểm tra trước khi cho liều Rivaroxaban tiếp theo để hạn chế việc tăng INR (ASH)*.

Chuyển từ Warfarin sang một DOAC	
Dabigatran	Ngưng Warfarin, theo dõi PT/INR, khởi trị Dabigatran khi INR<2(PI)
Apixaban	Ngưng Warfarin, theo dõi PT/INR, khởi trị Apixaban khi INR<2(PI)
Edoxaban	Ngưng Warfarin, theo dõi PT/INR, khởi trị Edoxaban khi INR≤2.5 (PI)
Rivaroxaban	Ngưng Warfarin, theo dõi PT/INR, khởi trị Rivaroxaban khi INR<3(PI)
Chuyển từ một DOAC sang một DOAC khác	
Bất kỳ loại DOAC nào	Bắt đầu liều DOAC thứ 2 khi liều tiếp theo của loại DOAC đầu tiên đến, không sử dụng gói đầu.

DOAC: direct oral anticoagulant (kháng đông trực tiếp) ; CrCl: creatinine clearance; INR: international normalized ratio; ASH: American Society of Hematology clinical practice guideline – hiệp hội hướng dẫn thực hành lâm sàng huyết học Hoa Kỳ; PI: package insert; PT: prothrombin time.

*từ 2 đến 3 ngày sử dụng gói đầu sau khi INR đạt ngưỡng điều trị có thể sẽ cần thiết trên các đối tượng nguy cơ huyết khối cao hơn , bởi vì PT/INR có thể vào ngưỡng điều trị **trước cả khi** hiệu lực của kháng đông tác dụng hoàn toàn. Với những bệnh nhân sử dụng chiến lược gói đầu Warfarin và DOAC, bác sĩ cần nhớ DOAC có thể góp phần tăng INR.

The End – Thank you

