

Tình trạng sử dụng thuốc kháng đông và biến cố xuất huyết trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2

Anticoagulant treatment and its hemorrhagic complications in SARS-CoV-2 patients

Phạm Ngọc Đan, Nguyễn Minh Nhật,
Trương Ngọc Khôi Nguyên,
Nguyễn Công Thành, Phạm Đặng Duy Quang

Bệnh viện ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tình trạng sử dụng thuốc kháng đông và biến cố xuất huyết trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu quan sát, tiến cứu trên 492 bệnh nhân nhập viện tại Trung tâm hồi sức người bệnh Covid-19, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ tháng 08/2021 đến tháng 12/2021. **Kết quả:** Có 95,7% bệnh nhân dùng thuốc kháng đông. Tỷ lệ dùng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), heparin không phân đoạn (UFH) và thuốc kháng vitamin K lần lượt là 90,45%, 8,92% và 0,63%. Tỷ lệ xuất huyết là 12,6%. Vị trí xuất huyết hay gặp nhất là xuất huyết tiêu hóa (50%). Tỷ lệ tử vong do xuất huyết là 11,29%. Tiền căn xuất huyết (OR: 7,18; 95%CI: 1,29-39,73; p=0,024) và eGFR < 60 ml/phút/1,73m² da (OR: 1,82; 95%CI: 1,00-3,29; p=0,048) có liên quan đến xuất huyết. **Kết luận:** Bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được dùng thuốc kháng đông chiếm tỷ lệ cao. Tiền căn xuất huyết và eGFR < 60ml/phút/1,73m² da có liên quan đến xuất huyết.

Từ khóa: Nhiễm SARS-CoV-2, thuốc kháng đông, xuất huyết.

Summary

Objective: The purpose of this study is to describe the use of anticoagulant therapy and associated hemorrhagic complications in SARS-CoV-2 patients. **Subject and method:** We conducted a prospective observational study on 492 patients admitted to the Covid-19 Center of University of Medicine and Pharmacy Hospital in Ho Chi Minh City between August and December 2021. **Result:** 95.7% of patients received anticoagulant therapy, in particular low molecular weight heparin (LMWH), unfractionated heparin (UFH), and vitamin K antagonists of 90.45%, 8.92%, and 0.63%, respectively. The overall incidence of bleeding was 12.6%, which occurred most commonly in the gastrointestinal system, accounting for 50% of all hemorrhagic cases. The incidence of fatal bleeding was 11.29%. History of bleeding (OR: 7.18; 95%CI: 1.29-39.73; p=0.024) and eGFR < 60ml/min/1.73m² (OR: 1.82; 95%CI: 1.00-3.29; p=0.048) were associated with hemorrhage. **Conclusion:** A large percentage of patients with SARS-CoV-2 received anticoagulant therapy. History of bleeding and eGFR <60 ml/min/1.73m² were associated with hemorrhagic complications.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, anticoagulant, bleeding.

Ngày nhận bài: 11/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 24/9/2023

Người phản hồi: Phạm Ngọc Đan, Mail: dan.pn@umc.edu.vn - Bệnh viện ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

1. Đặt vấn đề

Tại thời điểm dịch COVID-19 bùng phát, các nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỉ lệ huyết khối cao 25-31% nhưng việc sử dụng kháng đông dự phòng không nhất quán giữa các nghiên cứu và các trung tâm [4]. Bên cạnh đó cũng chưa có sự đồng thuận về kháng đông liều dự phòng hay điều trị là tối ưu, vì vậy khuyến cáo cần đánh giá nguy cơ thuyên tắc - huyết khối [2]. Một ý kiến khác cho rằng nên dùng Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) liều trung gian hoặc liều điều trị hoặc truyền Heparin không phân đoạn (UFH) ở những bệnh nhân D-dimer cao mặc dù chưa có bằng chứng huyết khối. Việc dùng kháng đông giúp cải thiện biến cố bất lợi ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nhập viện, tuy nhiên cần đánh giá nguy cơ xuất huyết và cá thể hóa bệnh nhân [8]. Vì vậy chưa có sự thống nhất giữa các quốc gia, các hiệp hội về vấn đề kháng đông. Trong bối cảnh đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát tình trạng sử dụng kháng đông và biến cố xuất huyết để có số liệu cụ thể, góp phần trong việc chuẩn hóa điều trị và theo dõi bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 tại trung tâm chúng tôi.*

2. Đối tượng và phương pháp

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả bệnh nhân nhập viện tại Trung tâm hồi sức người bệnh COVID-19, Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 08/2021 đến tháng 12/2021.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát, tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Chúng tôi thu thập thông tin, hỏi bệnh sử và tiền căn, khám lâm sàng, ghi nhận các kết quả cận lâm sàng bằng bảng thu thập số liệu soạn sẵn. Nhóm nghiên cứu theo dõi diễn tiến bệnh, kết quả điều trị đến khi bệnh nhân xuất viện, ghi nhận biến cố xuất huyết và tử vong nội viện.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định tính được mô tả bằng tần số, tỉ lệ phần trăm, được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình

phương. Biến định lượng được mô tả bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và được kiểm định bằng phép kiểm T (phân phối chuẩn) hoặc trung vị (khoảng bách phân vị 25-75) và kiểm định bằng phép kiểm Mann - Whitney U (phân phối không chuẩn). Phân tích đơn biến và phân tích hồi quy Logistic đa biến xác định các yếu tố độc lập liên quan đến xuất huyết.

3. Kết quả

Có 492 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 từ 16 đến 100 tuổi, với tuổi trung bình là $61,40 \pm 15,99$ được đưa vào nghiên cứu. Nữ giới chiếm 56,3%. Bệnh lý đi kèm bao gồm tăng huyết áp (57,1%), bệnh mạch vành (13,8%), suy tim (2,4%), rung nhĩ (26%), van cơ học (0,2%), tiền sử có thuyên tắc huyết khối (động $\pm$ tĩnh mạch) (0,8%), đái tháo đường (40,2%), COPD (2,4%), hen phế quản (1,8%), loét đường tiêu hóa (0,6%), ung thư (3%), tiền sử xuất huyết đáng kể (1,4%), xơ gan (2,6%), bệnh thận mạn (9,1%) và bệnh lý mạch máu não (7,9%). Bệnh nhân béo phì trong nghiên cứu chiếm 30,3%. Tỉ lệ nhiễm SARS-CoV-2 mức độ nặng (phân loại theo NEJM 2021) là 71,3%. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 95,7% bệnh nhân được dùng kháng đông; trong đó chỉ định kháng đông do nhiễm SARS-CoV-2 chiếm đa số (90,4%), huyết khối động mạch (2,4%), huyết khối tĩnh mạch (0,2%), rung nhĩ (1,6%), van cơ học (0,2%), CRRT (0,6%) và ECMO (0,2%).

Tại trung tâm chúng tôi, chỉ định dùng kháng đông và lựa chọn liều dựa theo khuyến cáo Bộ y tế thời điểm nghiên cứu, với 3 mức liều: Liều dự phòng (Heparin trọng lượng phân tử thấp LMWH: 40mg/24 giờ, heparin không phân đoạn UFH: 5000UI/6-8 giờ), liều điều trị (LMWH: 0,75-1mg/kg/12 giờ theo tuổi, UFH truyền tĩnh mạch), liều trung gian (giữa liều dự phòng và điều trị). Tỉ lệ dùng LMWH, UFH và kháng vitamin K lần lượt là 90,45%, 8,92% và 0,63%. Trong tổng số 471 bệnh nhân dùng kháng đông, chúng tôi ghi nhận có 39,06% bệnh nhân dùng liều dự phòng, 39,28% liều trung gian và 21,66% liều điều trị.

Bảng 1. Đặc điểm cận lâm sàng dân số nghiên cứu (thời điểm nhập viện)

Đặc điểm	Trung vị (Bách phân vị 25-75)	Đặc điểm	Trung vị (Bách phân vị 25-75)
Hb (g/L)	131 (130-143,25)	AST (UI/L)	58 (34-87,5)
Tiểu cầu (G/L)	243 (181-332)	ALT (UI/L)	44 (26,5-81,5)
APTT (giây)	31,2 (27,8-34,8)	D-dimer (ng/mL)	1100 (659-2544)
INR	1,12 (1,02-1,26)	Ferritin (ng/mL)	1117,21 (686,93-1751,35)
Fibrinogen (g/L)	5,13 (4,17-6,07)	IL-6 (pg/mL)	25,6 (10,17-79,87)
Ure (mg/dL)	39,55 (28,76-59,47)	Albumin (g/L)	27,4 (24,8-31,1)
Creatinin (mg/dL)	0,87 (0,69-1,18)	CRP (mg/L)	63 (28,7-120,1)

Trong số những bệnh nhân được sử dụng heparin có 67,89% bệnh nhân được định lượng nồng độ Anti-Xa 1 lần và 40,7% được định lượng Anti-Xa từ 2 lần trở lên. Nồng độ Anti-Xa ở nhóm LMWH (n = 426) là 0,5 (0,35-0,71) và nhóm UFH (n = 42) là 0,29 (0,06-0,63). Tỷ lệ đạt nồng độ Anti-Xa trong nghiên cứu là 42,4% (LMWH) và 7,15% (UFH) (Bảng 2).

Bảng 2. Nồng độ Anti-Xa (lần đầu tiên) trong dân số nghiên cứu

Nồng độ Anti-Xa	LMWH (n = 426) (n (%))	UFH (n = 42) (n (%))
Không xét nghiệm	106 (24,9)	32 (76,2)
Chưa đạt	62 (14,6)	3 (7,15)
Đạt ngưỡng *	181 (42,4)	3 (7,15)
Quá ngưỡng	77 (18,1)	4 (9,5)

* LMWH: 0,3-0,7UI/mL với điều trị dự phòng và 0,7-1,2UI/mL với điều trị huyết khối [9]; UFH: 0,1-0,4 UI/mL với điều trị dự phòng và 0,3-0,7UI/mL với điều trị huyết khối [10].

Tỷ lệ xuất huyết trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,6%; trong đó 48,39% xuất huyết mức độ nặng, 4,84% mức độ trung bình và 46,77% mức độ nhẹ (theo ISTH). Vị trí xuất huyết hay gặp nhất là xuất huyết tiêu hóa (50%). Tỷ lệ tử vong do xuất huyết chiếm 11,29% trong tổng số 62 trường hợp xuất huyết.

Tại thời điểm xuất huyết có 51,6% bệnh nhân được định lượng Anti-Xa; tỷ lệ nồng độ Anti-Xa chưa đạt, đạt ngưỡng và vượt ngưỡng lần lượt là 21%,

17,7% và 12,9%. Tỷ lệ xuất huyết trên bệnh nhân dùng kháng đông liều dự phòng là 37,1%, liều trung gian 30,6%, liều điều trị 24,2% và không dùng kháng đông là 8,1%. Phân tích đơn biến ghi nhận các yếu tố liên quan đến xuất huyết bao gồm tiền căn xuất huyết, phân độ nặng theo NEJM 2021, tuổi và eGFR < 60 ml/phút/1,73m² da. Phân tích hồi qui logistic đa biến cho thấy tiền căn xuất huyết và eGFR < 60 ml/phút/1,73m² da có liên quan đến xuất huyết (Bảng 3).

Bảng 3. Các yếu tố liên quan xuất huyết

Yếu tố	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	p	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)
Tiền căn xuất huyết*	0,027	7,46 (1,47-37,85)	0,024	7,18 (1,29-39,73)
Phân độ nặng (theo NEJM 2021)	0,034	2,13 (1,05-4,35)	0,064	-
eGFR < 60 ml/phút/1,73m ²	0,002	2,42 (1,38-4,23)	0,048	1,82 (1,0-3,29)
Tuổi	0,003	(2,28-10,62)	0,029	0,98 (0,95-0,99)

*: Bệnh nhân có xuất huyết trước đây và được xác nhận bởi nhân viên y tế.

4. Bàn luận

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 69 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nguy kịch tại Khoa Hồi sức tích cực từ tháng 4 đến tháng 8/2020 tại Saudi Arabia [6], tác giả ghi nhận tỉ lệ dùng Enoxaparin liều dự phòng tăng cường (40-50-60mg/12 giờ theo BMI và D-dimer) là 24,6%, 42% enoxaparin liều điều trị (1mg/kg/12 giờ) và 33,3% UFH liều điều trị. Trong đó < 1/3 (31,8%) Anti-Xa đạt ngưỡng. Tỉ lệ xuất huyết là 20,3%, trong đó 11,8% ở nhóm enoxaparin liều dự phòng tăng cường, 20,7% nhóm enoxaparin liều điều trị và 26,1% nhóm UFH liều điều trị. Trong tổng số 14 bệnh nhân xuất huyết, có 8 trường hợp xuất huyết tiêu hóa, 2 xuất huyết trong cơ, 1 xuất huyết dưới màng cứng và 1 chảy máu mũi nhiều, không có trường hợp nào xuất huyết gây tử vong hoặc cần can thiệp xâm lấn. Tỉ lệ xuất huyết trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn có khả năng do khác nhau về chế độ liều kháng đông.

Có 95,7% bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi dùng kháng đông. Tỉ lệ này cao hơn nhiều so với một nghiên cứu trên 2773 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 tại New York, với tỉ lệ điều trị kháng đông trong suốt thời gian nằm viện là 28% [8]. Tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có và không điều trị kháng đông lần lượt là 22,5% và 22,8%. Bệnh nhân dùng kháng đông liều điều trị có tỉ lệ thở máy xâm lấn cao hơn (29,8% so với 8,1%, $p < 0,001$) so với bệnh nhân nhận liều kháng đông dự phòng hoặc không dùng kháng đông, khoảng thời gian điều trị kháng đông có liên quan đến giảm nguy cơ tử vong (HR 0,86/ngày, 95%CI: 0,82-0,89; $p < 0,001$). Tác giả cũng ghi nhận có mối liên quan giữa liều điều trị với biến cố xuất huyết. Biến cố xuất huyết thường gặp ở nhóm bệnh nhân đặt nội khí quản (7,5%) hơn nhóm không đặt nội khí quản (1,35%). Theo Al-Samkari H và cộng sự, khi tiến hành hồi cứu trên 400 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 được điều trị kháng đông dự phòng, tác giả ghi nhận tỉ lệ xuất huyết là 4,8% và 2,3% xuất huyết mức độ nặng. Các yếu tố liên quan biến cố xuất huyết bao gồm D-dimer > 2500ng/mL (OR: 3,56, 95%CI: 1,01-12,66), DIC, giảm tiểu cầu và giảm Fibrinogen [1]. Khác với nghiên cứu trên, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ xuất huyết

và xuất huyết mức độ nặng cao hơn với tỉ lệ lần lượt là 12,6% và 48,39%; tiền căn xuất huyết và eGFR < 60ml/phút/1,73m² da có liên quan đến xuất huyết.

Mặt khác, tác giả Megan Fraissé và cộng sự tiến hành khảo sát trên 92 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nhập Khoa Hồi sức tích cực tại Pháp từ ngày 06/3/2020 đến ngày 22/4/2020. Tất cả các bệnh nhân này được điều trị kháng đông liều dự phòng hoặc điều trị tùy theo phân tầng nguy cơ. Tỉ lệ xuất huyết là 21%; trong có 16/19 bệnh nhân (84%) dùng liều điều trị, 3 bệnh nhân (14%) tử vong (2 xuất huyết nội sọ, 1 xuất huyết trong cơ), 14 (64%) phải truyền chế phẩm máu, 5 bệnh nhân (24%) phải nội soi phế quản hoặc nội soi đường tiêu hóa. Chỉ có 1/15 bệnh nhân (7%) xét nghiệm Anti-Xa vượt ngưỡng [5]. Trong khi nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ xét nghiệm Anti-Xa vượt ngưỡng cao hơn (12,9%) tại thời điểm xuất huyết nhưng tỉ lệ xuất huyết thấp hơn (12,6%). Tại 11 bệnh viện ở Ý tổng hợp được 38 bệnh nhân biến cố xuất huyết nặng trong khoảng thời gian 23/3/2022 đến 26/4/2022 với tuổi trung bình $67,4 \pm 12,9$ dùng heparin liều điều trị. Vị trí xuất huyết chiếm đa số là xuất huyết trong cơ (89,4%), 2,6% bệnh nhân xuất huyết do dị dạng động-tĩnh mạch não, 2,6% xuất huyết sau phúc mạc và 2,6% xuất huyết lách [7]. Tuy nhiên, xuất huyết tiêu hóa là vị trí xuất huyết chiếm tỉ lệ cao nhất (50%) trong nghiên cứu của chúng tôi.

Với các báo cáo của nhiều trung tâm trên Thế giới, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt trong phân tầng và lựa chọn liều kháng đông trên bệnh nhân SARS-CoV-2, từ đó dẫn đến sự khác biệt tỉ lệ biến cố xuất huyết. Bên cạnh đó vấn đề định lượng Anti-Xa cũng có sự khác biệt giữa các trung tâm. Trong thực hành lâm sàng, chúng tôi kiến nghị cần cá thể hóa bệnh nhân, phân tầng nguy cơ mức độ bệnh, nguy cơ thuyên tắc - xuất huyết,... để có chiến lược kháng đông phù hợp.

5. Kết luận

Bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được dùng kháng đông chiếm tỉ lệ cao (95,7%). Tỉ lệ biến cố xuất huyết là 12,6%. Tỉ lệ tử vong do xuất huyết 11,29%. Tiền căn xuất huyết và eGFR <

60ml/phút/1,73m² da có liên quan đến xuất huyết. Biến cố xuất huyết dao động 4-21% trong các báo cáo, chủ yếu ở nhóm dùng kháng đông liều điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH et al (2020) *COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection*. Blood. 136(4): 489-500.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al (2020) *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol 75(23): 2950-2973.
3. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S et al *Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified?* Thromb Haemost 120(8): 1230-1232.
4. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, and Wang F (2020) *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost 18(6): 1421-1424.
5. Fraissé Megan, Elsa Logre, Olivier Pajot et al (2020) *Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study*. Critical Care 24(1): 275.
6. Hamad MA, Dasuqi SA, Aleem A et al (2021) *Assessment of anti-factor Xa activity in critically ill COVID-19 patients receiving three different anticoagulation regimens*. SAGE Open Med 9(20503121211049931).
7. Lucatelli P, De Rubeis G, Citone M et al (2020) *Heparin-related major bleeding in Covid-19-positive patient: Perspective from the outbreak*. Cardiovasc Intervent Radiol 43(8): 1216-1217.
8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al (2020) *Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19*. J Am Coll Cardiol 76(1): 122-124.
9. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP et al (2016) *Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism*. J Thromb Thrombolysis 41(1): 165-186.
10. Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG et al (2020) *Monitoring of unfractionated heparin in severe COVID-19: An observational study of patients on CRRT and ECMO*. TH Open 4(4): 365-375.