**SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG TRÊN BỆNH NHÂN COVID-19**

Điều trị bằng thuốc chống đông đã được đề xuất ngay từ giai đoạn đầu của đại dịch COVID-19. Nhiều bệnh nhân COVID-19 bị tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt là ở các mạch máu nhỏ. Trong phổi, điều này có thể cản trở sự trao đổi khí và thúc đẩy tình trạng suy hô hấp. Những người mắc bệnh nặng, đặc biệt nếu họ có thêm các yếu tố nguy cơ (ví dụ: Lớn tuổi, nam giới, béo phì, ung thư...), nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cao hơn những người bị nhẹ hoặc bệnh không có triệu chứng. Do đó điều trị chống đông đã được đề xuất.

**1. Dựa vào phân loại mức độ nặng bệnh nhân COVID-19**

***a) Mức độ nhẹ***

- Chưa điều trị.

- Nếu bệnh nhân đang duy trì thuốc chống đông theo bệnh lý nền: tiếp tục duy trì.

- Dùng liều dự phòng nếu bệnh nhân có nguy cơ cao: bệnh lý nền: tăng HA, tiểu đường, ung thư, bệnh phổi mạn tính, bệnh lý mạch vành, tiền sử huyết khối, béo phì.

- Phụ nữ có thai xem xét phối hợp thêm aspirin (nếu làm được xét nghiệm D-dimer, *xem Bảng 12*)

- Dùng liều dự phòng khi điểm Modified IMPROVE-VTE 2 hoặc 3.

***b) Mức độ trung bình***

Dùng liều dự phòng tăng cường/hoặc liều điều trị nếu có xét nghiệm theo dõi điều trị.

***c) Mức độ nặng***

Dùng liều điều trị/hoặc điều chỉnh theo quy trình của máy lọc máu (nếu bệnh nhân đang lọc máu).

***d) Mức độ nguy kịch (phụ thuộc tình trạng bệnh nhân)***

- Dùng liều dự phòng nếu bệnh nhân có giảm đông.

- Hoặc liều điều trị.

**2. Dựa vào kết quả xét nghiệm**

*Bảng 1. Sử dụng thuốc chống đông máu dựa trên xét nghiệm*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Căn cứ**  **xét nghiệm** | **Liều dự phòng**  *(chỉnh liều theo BMI và*  *chức năng thận - xem Bảng 9)* | **Liều điều trị**  *(chỉnh liều theo BMI và*  *chức năng thận -xem Bảng 9)* |
| **CRP** | Tăng ≤ 15 mg/L | > 15 mg/L |
| **Ferritin** | Tăng ≤ 1.000 ng/ml | > 1.000ng/ml |
| **D-dimer** | D-dimer tăng từ > 2 đến < 5 lần ngưỡng bình thường | • ≥ 5 lần ngưỡng bình thường;  • Tăng nhanh gấp 2 lần trong vòng 24- 48h;  • Gấp 2 bình thường + điểm Modified Improve = 2-3. |
| **IL-6** | 15 – 40 pg/ml | > 40 pg/ml |
| **Bạch cầu Lympho** | Chưa giảm → tham khảo các tiêu chuẩn khác | ≤ 0,8 G/l |
| **Bạch cầu trung tính** | Tăng ≤ 10 G/l | > 10 G/l |
| **Huyết khối được xác định bằng chẩn đoán hình ảnh** | Không có huyết khối → tham khảo các tiêu chuẩn khác | Có |
| **Tổn thương phổi trên XQ** | Chưa tổn thương → tham khảo các tiêu chuẩn khác | Có |

**3. Chống chỉ định thuốc chống đông**

- Không sử dụng chống đông nếu bệnh nhân có một trong những yếu tố sau: đang có chảy máu, mới xuất huyết não, Fibrinogen < 0,5 g/l, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp.

- Thận trọng dùng chống đông nếu bệnh nhân có một trong những yếu tố sau: điểm HAS-BLED ≥ 3, tiểu cầu < 25G/l. Với bệnh nhân có tiểu cầu < 50G/l: không dùng UFH.

**4. Liều dùng các thuốc chống đông**

- Lựa chọn một trong các thuốc chống đông và liều như sau (ưu tiên dùng enoxaparin liều tăng cường)

*Bảng 2. Các thuốc chống đông sử dụng dự phòng và điều trị COVID-19*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **BMI và chức năng thận** | **Heparin standard (UFH)** | **LMWH**  **(Enoxaparin)** | **Các thuốc chống đông khác (nếu không có Heparin)** |
| **Liều dự phòng**  Dùng từ 7-10 ngày | BMI ≤ 30kg/m2 và Crcl ≥ 30mL/phút | 5000U, hai lần/ngày TDD | \*Liều chuẩn: 40mg x 1 lần/ngày (TDD)  \*Liều tăng cường: 0,5mg/kg, 2 lần/ngày | - Có thể lựa chọn 1 trong các loại chống đông khác sau đây để thay thế heparin:  + Rivaroxaban 10-20mg, uống 1 lần/ngày  + Apixaban 2,5mg, uống 2 lần/ngày +Dabigatran 220mg, uống 1 lần/ngày |
| BMI > 30kg/m2 và CrCl ≥ 30ml/phút | 7500U, hai lần/ngày TDD | \*Liều chuẩn: 40mg TDD, có thể tăng lên 2 lần/ngày  \*Liều tăng cường: 0,5mg/kg, 2 lần/ngày |
|  | CrCl < 30ml/phút | 5000-7500U TDD mỗi 8- 12h | \*Liều chuẩn: 30mg x 1 lần/ngày (TDD).  \*Liều tăng cường: 0,5mg/kg x 1 lần/ngày (TDD) | + Dabigatran 75mg, uống 2 lần/ngày + Rivaroxaban 15mg, uống 1 lần/ngày Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút |
| **Liều điều trị**  Dùng từ 2-6 tuần, nếu có bằng chứng huyết khối dùng từ 3-6 tháng | BMI ≤ 30kg/m2 và CrCl ≥ 30ml/phút | Có thể xem xét tiêm bolus 5000UI (hoặc 80UI/kg), sau đó 18UI/kg/h hoặc 250U/kg, TDD mỗi 12h. | \*Khởi đầu bằng 1mg/kg x 2 lần/ngày (TDD) | + Nhóm acenocumarol, warfarin: Đạt INR 2-3;  + Rivaroxaban 15mg, uống 2 lần/ngày;  + Dabigatran 150mg, uống 2 lần/ngày;  Ở bệnh nhân cao tuổi, có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ chảy máu, dùng liều 110mg, uống, 2 lần/ngày.  + Apixaban 5-10mg, uống 2 lần/ngày;  + Endoxaban 30mg -60mg, uống ngày 1 lần;  + Warfarin: Đạt INR 2-3.  Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút |
| BMI > 30kg/m2 và CrCl ≥ 30ml/phú |  | \*Khởi đầu bằng liều 0,8mg/kg, TDD 2 lần/ngày Liều 1 lần/ngày không áp dụng với bệnh nhân BMI > 30kg/m2 và CrCl ≥ 30ml/phút |
| CrCl < 30ml/phút | Liều điều trị, có thể bolus sau đó truyền tĩnh mạch | 1mg/kg/ngày | + Warfarin: Đạt INR 2-3;  + Dabigatran 75mg, uống 2 lần/ngày;  + Rivaroxaban 15mg, uống 1 lần/ngày; +Endoxaban 30mg, uống ngày 1 lần.  Không dùng DOACs khi CrCl < 15ml/phút |

***\* Ghi chú:***

- Bệnh nhân đang dùng aspirin thì khi vẫn tiếp tục dùng aspirin nếu dùng chống đông liều dự phòng, ngừng aspirin nếu dùng liều điều trị.

- Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống, ngừng lại chuyển sang dùng heparin

**5. Thời gian điều trị thuốc chống đông**

- Sử dụng thuốc chống đông đến khi lâm sàng và xét nghiệm ổn định hoặc Ddimer giảm < 2 lần, và có thể duy trì chống đông sau khi xuất viện căn cứ vào nguy cơ huyết khối của bệnh nhân dựa vào 1 trong các điều kiện như sau:

- Nhóm nguy cơ cao huyết khối:

+ Modified IMPROVE-VTE score ≥ 4;

+ Modified IMPROVE-VTE score ≥ 2 và D-dimer > 2 lần bình thường

+ ≥ 75 tuổi;

+ > 60 tuổi và D-dimer > 2 lần bình thường;

+ 40 - 60 tuổi, D-dimer > 2 lần bình thường, có tiền sử huyết khối hoặc bệnh nền ung thư;

- Nhóm huyết khối: có bằng chứng của huyết khối dựa trên chẩn đoán hình ảnh.- **Thuốc và liều dùng**: Chống đông đường uống liều dự phòng (rivaroxaban 10mg/ngày, apixaban 5mg/ngày hoặc dabigatran 110mg/ngày) với thời gian dùng:

+ Nhóm nguy cơ huyết khối cao: 2-6 tuần.

+ Nhóm huyết khối: 3-6 tháng.

***\* Chú ý:***

- Nếu có bất kỳ triệu chứng chảy máu hoặc đau ngực, sưng nề chi thì cần khám lại ngay.

- Luôn phải đánh giá theo cá thể bệnh nhân về nguy cơ huyết, nguy cơ chảy máu của bệnh nhân.

**6. Theo dõi điều trị thuốc chống đông**

- Thực hiện các xét nghiệm theo dõi như sau (tần suất xét nghiệm tùy tình trạng người bệnh và điều kiện cơ sở điều trị): Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, PT, APTT, Fibrinogen, D-dimer, anti-Xa, FM, ROTEM.

- Khi dùng heparin tiêu chuẩn: theo dõi bằng xét nghiệm anti-Xa cần đạt là 0,3-0,7 UI/ml (nên theo dõi bằng antiXa, không nên sử dụng APTT vì yếu tố VIII ở bệnh nhân COVID-19 tăng rất cao, > 70% bệnh nhân có kháng đông nội sinh lưu hành và sai lệch khi người bệnh suy thận). Trường hợp chỉ có xét nghiệm APTT thì cần chỉnh liều với mục tiêu rAPTT từ 1,5 -2 (tối đa đến 2,5). Lấy mẫu xét sau tiêm 4h.

- Khi dùng enoxaparin: theo dõi bằng anti-Xa với mục tiêu cần đạt là 0,5-1 UI/ml (tối đa đến 1,5 UI/ml). Lấy mẫu xét nghiệm sau tiêm dưới da 3-4h.

- Không khuyến cáo theo dõi anti-Xa với liều UFH hay LMWH dự phòng, tuy nhiên với người bệnh có ClCr < 30ml cần kiểm tra sau 10 liều. Cân nặng < 50kg: theo dõi sau tiêm 10 liều. Cân nặng > 120kg: theo dõi sau tiêm 3 liều. Mục tiêu anti Xa cần đạt: 0,1-0,4 UI/ml.

- Nếu có tình trạng giảm tiểu cầu do heparin (HIT) cần dừng heparin và dùng chống đông khác thay thế như agatroban, fondaparinux hoặc DOACs

**7. Các trường hợp đặc biệt**

***a) Với bệnh nhân Lọc máu hay ECMO: dùng heparin tiêu chuẩn***

- Chỉnh liều heparin theo APTT

*Bảng 3. Nguyên tắc chỉnh liều heparin theo mức rAPTT*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mức rAPTT**  **(bệnh/ chứng)** | **Bolus tiêm tĩnh mạch** | **Liều truyền tĩnh mạch** |
| Liều khởi đầu | 80 UI/kg | 18 UI/kg/h |
| < 1,2 | 80 UI/kg | Tăng 4 UI/kg/h |
| 1,2 – 1,5 | 40 UI/kg | Tăng 2 UI/kg/h |
| 1,5 – 2,5 | Không tiêm | Không thay đổi |
| 2,5 – 3 | Không tiêm | Giảm 2 UI/kg/h |
| > 3 | Không tiêm | Dừng 1h sau đó giảm 3 UI/kg/h |

- Chỉnh liều heparin theo anti-Xa

*Bảng 4. Nguyên tắc chỉnh liều heparin theo mức anti-Xa*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mức anti-Xa (UI/ml)** | **Liều điều chỉnh** | **Khuyến cáo khác** |
| < 0,1 | Tăng 400 UI/h | Có thể xem xét bolus 2000 UI |
| 0,1 - 0,19 | Tăng 200 UI/h |  |
| 0,2 - 0,29 | Tăng 100 UI/h |  |
| 0,3 - 0,7 | Không thay đổi |  |
| 0,71 - 0,8 | Giảm 100 UI/h | Tạm ngừng truyền trong 30p |
| 0,81 - 1,7 | Giảm 200 UI/h | Tạm ngừng truyền trong 1h |
| > 1,7 | Giảm 300 UI/h | Tạm ngừng truyền trong 1h |

***b) Với nhóm phụ nữ mang thai dùng liều dự phòng: dùng enoxaparin theo bảng sau nếu xét nghiệm D-dimer***

*Bảng 5. Sử dụng enoxaparin cho phụ nữ có thai*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mức D-dimer** | **CrCl** | **Chỉ định aspirin** | **BMI ≤ 40kg/m2** | **BMI ≥ 40kg/m2** |
| **Mắc COVID-19** và/ hoặc D-dimer tăng  < 7 lần so với ngưỡng bình thường: **dùng liều dự phòng chuẩn** | CrCl ≥ 30ml/phút | **Có thể** | Enoxaparin 40mg TDD hàng ngày | Enoxaparin 40mg TDD mỗi 12h |
| CrCl ≤ 30ml/phú | **Có thể** | Enoxaparin 30mg TDD hàng ngày | Enoxaparin 40mg TDD hàng ngày |
| 7-10 lần: **dùng liều dự phòng tăng cường** | CrCl ≥ 30ml/phút | **Có thể** | Enoxaparin 0,5mg/kg TDD mỗi 12h | Enoxaparin 0,5mg/kg TDD mỗi 12h |
| CrCl ≤ 30ml/phú | **Có thể** | Enoxaparin 0,5mg/kg TDD mỗi 12h | Enoxaparin 0,5mg/kg TDD mỗi 12h |
| - Nếu can thiệp sản khoa cần dừng chống đông trước tối thiểu 12h hoặc dùng chất trung hòa  - Nếu tiên lượng bệnh nhân có thể đẻ thường hoặc can thiệp sản khoa thì không dùng aspirin | | | | |

***c) Với huyết khối ở các vị trí nguy hiểm hoặc chống đông không hiệu quả***

- Có thể dùng tiêu sợi huyết bằng r-tPA với điều kiện Fibrinogen > 0,5g/l; TC > 50 G/l.

- Khuyến khích liều thấp: TM 0,6mg/kg/15 phút

Tuy dữ liệu về nguy cơ đông máu là rất hạn chế, hầu hết các chuyên gia đều đồng ý rằng nếu không có chống chỉ định, những bệnh nhân COVID có dấu hiệu tăng đông đủ để khuyến cáo chỉ định các biện pháp dự phòng nguy cơ huyết khối. Việc bỏ lỡ liều thuốc chống đông là khá phổ biến, đồng thời có liên quan đến những kết quả điều trị xấu hơn. Vì vậy, nên đảm bảo cho các bệnh nhân được điều trị với các liều chống đông phù hợp.

*Tài liệu tham khảo:*

1. *Điều trị chống đông, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19, Bộ Y tế, ban hành 6/10/2021, mục 6.7, trang37-42.*
2. *Antithrombotic therary in patients with COVID-19, COVID-19 treatment guidelines, (*[*https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/*](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/)*)*
3. *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease. J of Am College of Card (*[*https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031*](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031)*)*

***Khoa Nội Tim mạch – Lão học, Bệnh viện đa khoa trung tâm An Giang***