

ĐÁNH GIÁ THỜI GIAN TRONG KHOẢNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN DÙNG THUỐC KHÁNG VITAMIN K TẠI BỆNH VIỆN ĐỒNG NAI

Nguyễn Tất Trung¹, Nguyễn Thị Bích Vân¹, Nguyễn Văn Tường¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.61.6

TÓM TẮT

Tổng quan: Thuốc kháng Vitamin K (Vitamin K antagonists -VKAs) thường được dùng phổ biến nhất để phòng ngừa biến chứng huyết khối và thuyên tắc trong các bệnh lý rung nhĩ, van cơ học, huyết khối tĩnh mạch sâu. Tuy nhiên cửa sổ điều trị hẹp, dễ tương tác với nhiều thuốc và thức ăn. Hiệu quả và an toàn của những thuốc này phụ thuộc vào tỉ số chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio - INR). Thời gian trong ngưỡng điều trị (Time in Therapeutic Range - TTR) là thông số phản ánh hiệu quả điều trị của thuốc VKAs theo thời gian.

Mục tiêu: Đánh giá thời gian trong khoảng điều trị của thuốc kháng Vitamin K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang 301 bệnh nhân đang điều trị VKAs tại Bệnh viện đa khoa Đồng Nai từ 12/2018 đến 09/2019 và được đánh giá TTR bằng phương pháp Rosendaal.

Kết quả: Tuổi trung bình là $61,6 \pm 12,1$, giới nữ chiếm 56,1%. Rung nhĩ không do bệnh van tim chiếm 44,8%; Van cơ học chiếm 31,2%; Rung nhĩ/Hẹp van hai lá trung bình- nặng 14%. Liều Acenocumarol trung bình $10,9 \pm 4,3$ mg/ tuần, khoảng cách thử INR trung bình là 26 ngày. Thời gian trong khoảng trị liệu (TTR) $40,3 \pm 22,2$. Tỉ lệ INR trong ngưỡng điều trị (FIR) $41,6 \pm 22$. Nhóm van cơ học có TTR cao hơn nhóm rung nhĩ không do bệnh van tim ($42,6 \pm 23,6$ với $38,7 \pm 20,4$).

Kết luận: Bệnh nhân sử dụng VKAs có thời gian trong khoảng điều trị còn thấp. Để nâng cao chất lượng điều trị, các bệnh nhân cần được theo dõi sát, tư vấn đầy đủ chế độ ăn, sự tương tác thuốc. Nên thành lập câu lạc bộ bệnh nhân chống đông, tổ chức phòng khám chống đông riêng biệt, tư vấn bệnh nhân dùng thuốc kháng đông thế hệ mới khi có chỉ định.

Từ khóa: Thuốc kháng vitamin K, thời gian trong ngưỡng trị liệu, chỉ số chuẩn hóa quốc tế, Rosendaal.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE TIME IN THE THERAPEUTIC RANGE ON PATIENTS WITH VITAMIN K ANTAGONISTS AT DONG NAI HOSPITAL

Nguyen Tat Trung¹, Nguyen Thi Bich Van¹, Nguyen Van Tuong¹

Overview: Vitamin K antagonists (VKAs) are the most commonly used to prevent thrombotic and embolic complications associated with atrial fibrillation, mechanical valves and deep vein thrombosis. However, the narrow therapeutic window, food and drug interactions are their limitations. The efficacy and safety of these drugs depend on the International Normalized Ratio (INR). Time in Therapeutic Range (TTR) is a parameter that reflects the effectiveness of VKAs over time.

1. Khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Đồng Nai

- Ngày nhận bài (Received): 12/4/2020; Ngày phản biện (Revised): 25/4/2020;
- Ngày đăng bài (Accepted): 29/5/2020
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Tất Trung
- Email: bstattrung@gmail.com; ĐT: 0379 078 825

Objectives: The study aimed to evaluate of time in therapeutic range with vitamin K antagonists.

Subjects and research methods: Cross-sectional research included 301 patients being treated for VKAs at Dong Nai General Hospital from 12/2018 to 09/2019 and TTR was evaluated by Rosendaal methods.

Results: The mean age was 61.6 ± 12.1 years, women accounted for 56.1%. Atrial fibrillation without heart valve disease accounted for 44.8%, mechanical valve accounted for 31.2%; Atrial fibrillation / moderate mitral stenosis accounted for 14%. The average dose of Acenocoumarol was 10.9 ± 4.3 mg / week, the average INR test interval was 26 days Time in the therapeutic range (TTR) 40.3 ± 22.2 . The INR ratio in the therapeutic threshold (FIR) was 41.6 ± 22 . The mechanical valve group had a higher TTR than that of the atrial fibrillation group (42.6 ± 23.6 with 38.7 ± 20.4).

Conclusion: Patients on VKAs have low TTR. In order to improve the quality of treatment, patients should be closely monitored, adequately educated for diet restrictions, and drug interactions. An anticoagulation patient club should be established. Anticoagulation clinics should be organized.

Keywords: Vitamin K antagonists, time in therapeutic range, International Normalized Ratio, Rosendaal,

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc chống đông là nền tảng trong điều trị bệnh lý huyết khối và các biến chứng thuyên tắc huyết khối của nhiều bệnh lý tim mạch[1]. Thuốc kháng Vitamin K (Vitamin K antagonists -VKAs) như Acenocoumarol, warfarin thường được dùng phổ biến nhất để phòng ngừa biến chứng huyết khối và thuyên tắc trong các bệnh lý rung nhĩ, van cơ học, huyết khối tĩnh mạch sâu, tuy nhiên cửa sổ điều trị hẹp[21], dễ tương tác với nhiều thuốc và thức ăn. Hiệu quả và an toàn của những thuốc này phụ thuộc vào tỉ số chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio -INR), điều này đòi hỏi bệnh nhân phải thường xuyên được xét nghiệm kiểm tra INR để điều chỉnh liều nếu khi kết quả nằm ngoài phạm vi điều trị đã gây tổn kém và bất tiện cho nhiều bệnh nhân[13].

Thời gian trong ngưỡng điều trị (Time in Therapeutic Range -TTR) là thông số phản ánh hiệu quả điều trị của thuốc VKAs theo thời gian. TTR càng thấp có liên quan đến tăng biến cố chảy máu hay huyết khối thuyên tắc[19]. Để đánh giá TTR có nhiều phương pháp như: 1) tỉ số INR đạt so với tổng số lần đo, 2) cắt ngang tại một thời điểm[12] 3) phương pháp Rosendaal[15]. Ở Việt Nam chủ yếu đánh giá hiệu quả của VKAs thông qua việc đo tỉ số INR mà ít sử dụng phương pháp Rosendaal để đánh giá.

Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài “Đánh giá thời gian trong khoảng điều trị ở Bệnh nhân dùng thuốc kháng vitamin K tại Bệnh viện Đồng Nai” thông qua việc khảo sát thời gian INR, đánh giá TTR theo phương pháp Rosendaal, để nhằm mục tiêu: Đánh

giá thời gian trong khoảng điều trị của thuốc kháng Vitamin K

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 301 bệnh nhân đang điều trị VKAs tại khoa Khám bệnh - Bệnh viện đa khoa Đồng Nai từ 12/2018 đến 09/2019. Bệnh nhân đang điều trị với thuốc VKAs ≥ 6 tháng, có ≥ 4 lần khám và đo INR trong vòng 6 tháng.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh nhân phải ngừng thuốc do lý do khác (vd phẫu thuật); Người bệnh tái khám không đều theo hẹn; Không sử dụng cùng một loại VKAs.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu : Mô tả cắt ngang

Phương pháp tiến hành nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, không có tiêu chuẩn loại trừ được thu thập số liệu từ hệ thống bệnh án điện tử eHospital. Kết quả INR được thu thập trong các lần khám định kỳ, từ tháng 12/2018 đến 09/2019, không kể những lần đo INR liên tiếp < 1 tuần để chỉnh liều thuốc. INR (2-3) cho hầu hết các trường hợp, INR(2,5-3,5) cho các trường hợp van 2 lá cơ học hoặc 2 van tim cơ học. Tổng liều thuốc VKAs (mg/tuần) được lấy trung bình trong khoảng thời gian theo dõi.

Thời gian trong khoảng điều trị (TTR): TTR được tính bằng cách lấy số ngày ước đoán có INR trong khoảng trị liệu chia cho tổng số ngày điều trị. Theo phương pháp Rosendaal INR của bệnh nhân uống thuốc VKAs thay đổi tuyến tính dần theo thời gian giữa hai lần xét nghiệm [15]

Đánh giá thời gian trong khoảng điều trị ở bệnh nhân...

Ví dụ: Một bệnh nhân được xét nghiệm INR ngày 22/2 là 2,1. đến ngày 26/3 kết quả là 3,2 cách nhau 32 ngày. Như vậy INR của bệnh nhân thay đổi 1,1 đơn vị (hiệu số của 3,2 trừ 2,1). INR trong khoảng trị liệu giữa hai lần xét nghiệm là 0,9 (hiệu số của 3,0 trừ 2,1). Tỷ lệ INR trong khoảng trị liệu so với tổng thay đổi INR là $0,9/1,1 = 0,82$. Số ngày ước đoán có INR trong khoảng trị liệu là $0,818 \times 32 = 26,2$. Ngày 22/4(sau 27 ngày) bệnh nhân được xét nghiệm INR lần 3 cho kết quả 1,9. Như vậy lần này INR của

bệnh nhân thay đổi 1,3 đơn vị (hiệu số của 3,2 trừ 1,9). Tỷ lệ INR trong khoảng trị liệu so với tổng thay đổi INR là $1/1,3 = 0,77$. Số ngày ước đoán có INR trong khoảng trị liệu là $0,77 \times 27 = 20,8$.

Ngày 8/5(sau 16 ngày) INR đo được 2,5.Tỉ lệ INR trong khoảng trị liệu so với tổng thay đổi INR là $0,5/0,6=0,83$. Số ngày ước đoán có INR trong khoảng trị liệu là $0,83 \times 16=13,3$.

Kết quả ở bệnh nhân này sau 4 lần xét nghiệm INR, ta tính được TTR là $(26,2+20,8+13,3)/(27+32+16) = 80,4\%$.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Test Date	INR	Since Last Test	INR Diff	Within Range?	Within Range?	Scenario	Above Range	Within Range	INR Diff Below Range	Range since Last Test	Range since Last Test			
22/02/2019	2.1				In Range								Low Range	2
25/03/2019	3.2	32	1.1	In Range	Above	Calculate	0.2	0.9	0	26.2	82%		High Range	3
22/04/2019	1.9	27	-1.3	Above	Below	Calculate	0.2	1	0.1	20.8	77%			
08/05/2019	2.5	16	0.6	Below	In Range	Calculate	0	0.5	0.1	13.3	83%			
			% in Range										Rosendaal Method	
			Total Number of Tests	4,0									Days Within Range	60,3
			Number of Tests in Range	2,0									Total Days	75,0
			% of Tests in Range	50,0%									% Days Within Range	80,4%

Chỉ số TTR của bệnh nhân được chúng tôi tính bằng cách nạp số liệu (ngày xét nghiệm và kết quả INR) vào phần mềm excel được tải về từ địa chỉ www.inrpro.com/rosendaal.asp. Chất lượng điều trị chống đông bằng thuốc KVK được gọi là kém nếu TTR dưới 70% [14].

Tỉ lệ INR trong ngưỡng điều trị: chỉ số FIR (Fraction in therapeutic Range) của mỗi bệnh nhân

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

bằng cách lấy số lần xét nghiệm INR nằm trong khoảng trị liệu chia cho tổng số lần xét nghiệm INR, theo ví dụ trên thì FIR là $2/4 = 50\%$.

Xử lý và phân tích số liệu

Thông tin được lưu trữ trên Excel và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20. Biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Biến định tính được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm.

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng

Đặc điểm	N=301
Tuổi (năm)	61,6 ± 12,1
Giới tính	
Nam	132 (43,9%)
Nữ	169 (56,1%)
Biên Hòa	194 (64,5%)
Chỉ định điều trị kháng đông	
Van 2 lá cơ học, 2 van tim cơ học	76 (25,2%)
Bệnh van động mạch chủ cơ học (%)	18 (6%)
Van 2 lá sinh học, sau nông van	18 (6%)
Huyết khối tĩnh mạch sâu, Tăng áp phổi (%)	12 (4%)
Rung nhĩ/Hẹp van hai lá trung bình - nặng (%)	42 (14%)
Rung nhĩ không do bệnh van tim (%)	135 (44,8%)

Bệnh viện Trung ương Huế

Suy tim (%)	55 (40,7%)
Đái tháo đường (%)	30 (22,2%)
Tăng huyết áp (%)	111 (82,2%)
Bệnh động mạch do xơ vữa (%)	57 (42,2%)
Tiền căn tai biến mạch máu não (%)	18 (13,3%)
CHA ₂ DS ₂ - VASc	3,5 ± 1,5
Thời gian	3.6± 3,2 năm

CHA₂DS₂Vasc score: Congestive heart failure (1 điểm), Hypertension (1 điểm), Age ≥75 years (2 điểm), Diabetes (1 điểm), previous Stroke (2 điểm), Vascular disease (1 điểm), age 65-74 (1 điểm), and female gender (1 điểm)

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2: Đặc điểm sinh hóa, huyết học

RBC	HGB	PLT	GOT	GPT	Creatinine	eGFR
4,3± 0,6	12,6± 1,6	199,8± 62,1	30,4± 14,3	27,1± 26	89,8± 25,2	73,9± 25,7

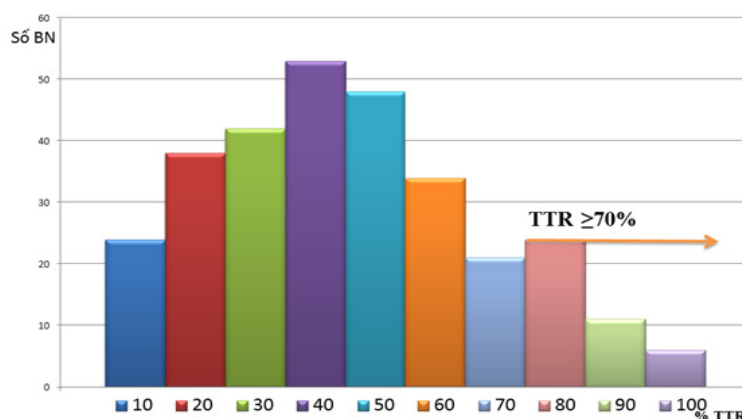
3.3. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 3: Thời gian TTR, FIR trung bình

	Trung bình	Min	Max
TTR	40,3±22,2	0	100
FIR	41,6± 22	0	100

Bảng 4: Thời gian trong ngưỡng điều trị theo chỉ định điều trị VKAs

Bệnh lý	TTR	FIR	n
Van cơ học	42,6±23,6	45,1±23	94
Van 2 lá cơ học, 2 van tim cơ học(%)	40,7±22,4	42,8±21,8	76
Bệnh van động mạch chủ cơ học (%)	50,2±27,3	54,9±25,6	18
Van 2 lá sinh học, nong van(%)	42,9±22,9	47,5±23,6	18
Huyết khối tĩnh mạch sâu, Tăng áp phổi (%)	46,1±26,1	43,5±27,6	12
RN/Hẹp van hai lá trung bình- nặng (%)	37,8±23,1	40±21,4	42
Rung nhĩ không do bệnh van tim (%)	38,7±20,4	38,8±20,6	135



Biểu đồ 1: Tần số bệnh nhân ứng với giá trị TTR và tỷ lệ bệnh nhân mắc TTR ≥70%

- Liều Acenocumarol trung bình 10,9± 4,3mg/ tuần, khoảng cách thử INR trung bình là 26 ngày

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $61,6 \pm 12,1$ tuổi, nữ chiếm 56,1%. Đặc điểm Rung nhĩ không do bệnh van tim chiếm 44,8%; Van cơ học chiếm 31,2%; Rung nhĩ/Hẹp van hai lá trung bình- nặng 14%.

Kháng vitamin K làm giảm 64% nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim [9], hiệu quả và an toàn của VKAs liên quan đến thời gian INR nằm trong khoảng trị liệu. Một phân tích hồi cứu hơn 3000 bệnh nhân được điều trị VKAs, có 1/3 bệnh nhân không kiểm soát tốt INR nguy cơ đột quỵ, nhồi máu cơ tim, xuất huyết và tử vong tăng gấp đôi so với 1/3 bệnh nhân kiểm soát tốt INR [20]. Từ năm 1993 Rosendaal đã đề nghị tính TTR để đánh giá chất lượng điều trị của thuốc VKAs [15], phương pháp này được sử dụng rộng rãi ở nước ngoài, tuy nhiên ở Việt Nam rất ít nghiên cứu sử dụng để đánh giá hiệu quả của VKAs.

Trong nghiên cứu của chúng tôi TTR $40,3 \pm 22,2$ và FIR là $41,6 \pm 22$ kết quả này cao hơn nghiên cứu của Hồ Huỳnh Quang Trí TTR 34,9 và FIR là 32,9 [5]. Theo Đôn Thị Thanh Thủy khảo sát 111 bệnh nhân sử dụng VKAs thì TTR trung bình $33,1 \pm 28,3$ [4]. Cũng theo nghiên cứu của Nguyễn Quốc Kính, Tạ Mạnh Cường khi đánh giá hiệu quả của thuốc VKAs sau thay van cơ học INR trong ngưỡng điều trị là 30-33% [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu Huỳnh Thanh Kiều với TTR $46,4 \pm 23,6$. Nghiên cứu của Phạm Gia Trung trên 430 bệnh nhân đánh giá thực trạng điều trị VKAs ở bệnh nhân sau thay van cơ học tại bệnh viện Tim Hà Nội INR trong ngưỡng điều trị là 45,5% [6] điều này có thể giải thích được vì tỉ lệ van cơ học trong nghiên cứu của chúng tôi thấp 31,2%; trong khi rung nhĩ không do bệnh van tim chiếm tỉ lệ cao 44,8%.

Trong nghiên cứu ROCKET-AF cho thấy TTR trung bình 55,2% (63% ở Tây Âu, 64% ở Bắc Mỹ) [18]. Nghiên cứu đa trung tâm ở Balan trên 430 bệnh nhân sử dụng VKAs thì TTR trung bình 55% [16]. Nghiên cứu RE-LY trên 15400 bệnh nhân cho thấy TTR trung bình là 62,4% ở Tây Âu và 50,9% ở Bắc Mỹ nhưng đều thấp hơn 40% ở Ấn Độ, Trung

Quốc, khu vực Đông Nam Á, và châu Phi [14]. Các nhóm tác giả này giải thích do ở các nước đang phát triển cơ sở hạ tầng y tế không đảm bảo tốt cho theo dõi chống đông. Bên cạnh đó sự khác biệt về yếu tố chủng tộc cũng có thể là nguyên nhân gây ra sự khác biệt này, đã được đề cập đến trong một số nghiên cứu của Johnson JA [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm van cơ học có TTR cao hơn nhóm rung nhĩ không do bệnh van tim ($42,6 \pm 23,6$ với $38,7 \pm 20,4$) điều này cũng dễ hiểu vì nhóm van tim cơ học thường có ý thức tuân thủ tốt hơn, thời gian dùng kháng đông kéo dài hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù sự khác biệt giữa TTR và FIR trên toàn bộ bệnh nhân không đáng kể ($40,3 \pm 22,2$ với $41,6 \pm 22$) tuy nhiên ở trên từng bệnh nhân thì có sự khác biệt rõ này như ví dụ của chúng tôi đưa ra TTR là 80,4% trong khi đó FIR là 50%, do vậy ở bệnh nhân dùng AVK nên khuyến cáo sử dụng phương pháp Rosendaal TTR để đánh giá hiệu quả.

Trong nghiên cứu của White và cs phân tích kết quả của 3587 bệnh nhân từ nghiên cứu SPORTIF III và IV cho thấy tỉ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống thấp hơn ở nhóm TTR $\geq 60\%$ so với nhóm TTR $< 60\%$ [19]. Lợi ích và an toàn tối đa mà bệnh nhân được hưởng khi TTR $\geq 70\%$ [11]. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 6250 bệnh nhân ở 4 nước Anh, Pháp, Đức, Ý TTR $> 70\%$ chiếm 44,1-65,4% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,6%, nếu tính TTR $\geq 60\%$ là 20,6% kết quả này cao hơn nghiên cứu của Hồ Huỳnh Quang Trí với TTR $\geq 60\%$ chiếm 16,1% [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Đôn Thị Thanh Thủy với TTR $\geq 70\%$ chiếm 15,3% [4].

Về liều AVK ở châu Á cần liều thấp, người da trắng cần liều trung bình và người da đen thường dùng liều cao [17]. Một khảo sát trên 5616 bệnh nhân rung nhĩ ở 27 bệnh viện Hàn Quốc từ năm 2000-2007, kết quả cho thấy liều warfarin trung bình sử dụng là $3,66 \pm 1,5$ mg/ ngày [20]. Trong nghiên cứu của chúng tôi liều VKAs trung bình $10,9 \pm 4,3$ mg/tuần thấp hơn so với người Hàn Quốc do chúng tôi dùng acenocumarol. Theo khuyến cáo hiệu quả của VKAs cần được đo INR trong 4-8 tuần [7], trong

Bệnh viện Trung ương Huế

nghiên cứu của chúng tôi khoảng cách thử INR trung bình là 26 ngày.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 301 bệnh nhân đang điều trị kháng vitamin K tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai chúng tôi nhận thấy:

- Tuổi trung bình là $61,6 \pm 12,1$, giới nữ chiếm 56,1%. Rung nhĩ không do bệnh van tim chiếm 44,8%; Van cơ học chiếm 31,2%; Rung nhĩ/Hẹp van hai lá trung bình- nặng 14%.

- Liều Acenocumarol trung bình $10,9 \pm 4,3$ mg/tuần, khoảng cách thử INR trung bình là 26 ngày

Thời gian trong khoảng trị liệu (TTR) $40,3 \pm 22,2$. Tỷ lệ INR trong ngưỡng điều trị (FIR) $41,6 \pm 22$. Nhóm van cơ học có TTR cao hơn nhóm rung nhĩ không do bệnh van tim ($42,6 \pm 23,6$ với $38,7 \pm 20,4$).

VI. KIẾN NGHỊ

Để nâng cao chất lượng điều trị các bệnh nhân sử dụng VKAs cần được theo dõi sát, tư vấn đầy đủ chế độ ăn, sự tương tác thuốc. Nên thành lập Câu lạc bộ bệnh nhân chống đông để quản lý nhóm bệnh nhân này, tổ chức phòng khám chống đông chuyên biệt, tư vấn dùng chống đông thể hệ mới khi có chỉ định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn thực hành xử trí biến cố chảy máu khi dùng thuốc chống đông đường uống 2018, Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam.
2. Huỳnh Thanh Kiều và cs (2015), khảo sát thời gian INR trong khoảng điều trị của người bệnh đang điều trị thuốc kháng vitamin K tại phòng khám Bệnh viện Tâm Đức. Chuyên đề Tim mạch học <http://timmachhoc.vn/tong-hop-tu-nghien-cuu-tren-lam-sang/1164-khao-sat-thoi-gian-inr-trong-khoang-dieu-tri-cua-benh-nhan-dang-dieu-tri-thuoc-khang-vitamin-k-tai-phong-kham-bv-tam-duc.html>.
3. Nguyễn Quốc Kính, Tạ Mạnh Cường (2011), “Đánh giá hiệu quả điều trị bằng thuốc chống đông kháng Vitamin K ở người bệnh sau thay van tim cơ học.”, Y học Việt Nam tháng 10 - số 2/2011; tr. 44 - 46.
4. Đôn Thị Thanh Thủy và cs (2016), Khảo sát hiệu quả điều trị của thuốc kháng vitamin K trên bệnh nhân rung nhĩ hoặc có van cơ học tại bệnh viện Trung Vương. <http://timmachhoc.vn/tong-hop-tu-nghien-cuu-tren-lam-sang/1308-khao-sat-hieu-qua-dieu-tri-cua-thuoc-khang-vitamin-k-tren-benh-nhan-rung-nhi-hoac-co-van-tim-co-hoc-tai-benh-vien-trung-vuong.html>.
5. Hồ Huỳnh Quang Trí (2017) Đánh giá chất lượng của điều trị chống đông bằng thuốc kháng Vitamin K ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. <http://timmachhoc.vn/tong-hop-tu-nghien-cuu-tren-lam-sang/1321-danh-gia-chat-luong-cua-dieu-tri-chong-dong-bang-thuoc-khang-vitamin-k-o-benh-nhan-rung-nhi-khong-do-benh-van-tim.html>.
6. Phạm Gia Trung (2013) Đánh giá thực trạng điều trị bằng thuốc chống đông kháng vitamin K ở bệnh nhân sau thay van tim cơ học tại bệnh viện Tim Hà Nội . Luận văn thạc sĩ.
7. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl): e44S–e88S, doi: 10.1378/chest.11-2292, indexed in Pubmed: 22315269.
8. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, Huguet M. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. Clin Ther. 2014 Sep 1;36(9):1160-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.016. Epub 2014 Aug 21.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial

- fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
10. Johnson JA. Ethnic differences in cardiovascular drug response: Potential contribution of pharmacogenetics. *Circulation* 2008; 118: 1383 - 1393.
11. Lader E, Martin N, Cohen G, et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37: 375 - 377 .
12. Loeliger EA. Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Acta Haematol.* 1985; 74(3): 125 - 131, doi: 10.1159/000206187, indexed in Pubmed: 3938155.
13. Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, Hurley JS, Pezzella S, Kaatz S: Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacother* 2005, 39: 446 - 451.
14. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY atrial fibrillation registry. *Circulation* 2014; 129: 1568 - 1576.
15. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993; 69(3): 236 - 239, indexed in Pubmed: 8470047.
16. Sawicka - Powierza J, Buczkowski K, Chlabicz S, Gugnowski Z, Powierza K, Ołtarzewska AM. Quality control of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in primary care patients in Poland: a multi-centre study. *Kardiol Pol.* 2018; 76 (4): 764 - 769. doi: 10.5603/KP.2018.0011. Epub 2018 Jan 9.
17. Shen AY, Chen W, Yao JF et al. Effect of race/ethnicity on the efficacy of warfarin: potential implication for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *CNS Drugs* 2008; 22: 815 - 825.
18. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, Halperin JL, Becker RC, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Nessel CC, Patel MR, Califf RM, Fox KA, ROCKET AF Investigators: Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2013, 2: e000067.
19. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW: Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007, 167: 239 - 245.
20. Willey VJ , Bullano MF , Hauch O , et al . Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting . *Clin Ther .* 2004 ; 26 (7): 1149 - 1159.
21. ACC/AHA/ESC guidelines: Fuster V et al. *Circulation* 2006;114:e257-354& *Eur Heart J* 2006; 27: 1979 - 2030.