

DOI: 10.58490/ctump.2024i76.2683

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM VÀ VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ BỆNH KÈM TRONG ĐIỀU TRỊ CHỐNG HUYẾT KHỐI DỰA VÀO THANG ĐIỂM HAS-BLED Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI CÓ RUNG NHĨ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ CẦN THƠ VÀ BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG ƯƠNG CẦN THƠ**

*Lâm Nhựt Minh<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Diễm<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hoàng<sup>2</sup>, Phạm Thị Ngọc Nga<sup>1</sup>*

*1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ*

*2. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Long An*

*\*Email: lamnhutminh97@gmail.com*

*Ngày nhận bài: 06/5/2024*

*Ngày phản biện: 29/6/2024*

*Ngày duyệt đăng: 25/7/2024*

**TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** Chỉ số bệnh kèm được sử dụng để đánh giá gánh nặng bệnh kết hợp ở bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ liên quan đến nhiều yếu tố như nguy cơ xuất huyết, liều thuốc acenocoumarol và thuốc kháng kết tập tiểu cầu dùng chung. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu đặc điểm và vai trò của chỉ số bệnh kèm trong điều trị chống huyết khối dựa vào thang điểm HAS-BLED ở bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 167 bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ tại bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ và bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ năm 2022-2024. **Kết quả:** Bệnh kết hợp thường gặp nhất là suy tim sung huyết (58,7%). Chỉ số bệnh kèm có mối tương quan thuận với nguy cơ xuất huyết cao (HAS-BLED $\geq$ 3) với Hệ số tương quan (r)=0,35 (p<0,001). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy Chỉ số bệnh kèm $\geq$ 2 làm tăng kê toa thuốc kháng kết tập tiểu cầu 24 lần (p=0,001) trong khi đó giảm gần 1,5 lần liều acenocoumarol so với liều chuẩn (p<0,001). **Kết luận:** Suy tim sung huyết là bệnh kết hợp thường gặp nhất ở bệnh nhân cao tuổi mắc rung nhĩ. Chỉ số bệnh kèm $\geq$ 2 dự đoán việc tăng kê toa thuốc kháng kết tập tiểu cầu và nguy cơ xuất huyết cao. Khi Chỉ số bệnh kèm $\geq$ 2, cần thiết dùng liều acenocoumarol thấp hơn so với liều chuẩn trong khi đó duy trì liều thuốc kháng kết tập tiểu cầu để điều trị các bệnh lý đi kèm.

**Từ khóa:** Rung nhĩ, Chỉ số bệnh kèm, thang điểm HAS-BLED, liều acenocoumarol.

**ABSTRACT**

**RESEARCH THE CHARACTERISTICS AND VALUES OF CHARLSON COMORBIDITY INDEX ON ANTITHROMBOTIC THERAPY BASED ON HAS-BLED SCORE IN OLDER PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AT CAN THO CITY GENERAL HOSPITAL AND CAN THO CENTRAL GENERAL HOSPITAL**

*Lam Nhut Minh<sup>1\*</sup>, Nguyen Thi Diem<sup>1</sup>, Nguyen Van Hoang<sup>2</sup>, Pham Thi Ngoc Nga<sup>1</sup>*

*1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy*

*2. Long An City General Hospital*

**Background:** Charlson Comorbidity Index is used to be evaluated comorbidity burden in older patients with atrial fibrillation which associates with some factors such as bleeding risk, dosage of acenocoumarol and antiplatelet drug as a combination therapy. **Objectives:** Study on the characteristics and values of Charlson Comorbidity Index on antithrombotic therapy based on HAS-BLED score in older patients with atrial fibrillation. **Materials and methods:** A descriptive cross-

sectional study of 167 older patients with atrial fibrillation at Can Tho City General Hospital and Can Tho Central General Hospital from 2022 to 2024. **Results:** The most common comorbidity was congestive heart failure (58.7%). There was a positive correlation between Charlson Comorbidity Index and high bleeding risk ( $HAS-BLED \geq 3$ ) with Correlation coefficient ( $r=0.35$ ) ( $p<0.001$ ). The results of a multivariate logistic regression analysis showed that Charlson Comorbidity Index  $\geq 2$  led to increase about 24 times of antiplatelet prescription ( $p=0.001$ ) while decreased about 1.5 times of acenocoumarol dose compared to standard dose ( $p<0.001$ ). **Conclusions:** Congestive heart failure was the most common comorbidity in older patients with atrial fibrillation. Charlson Comorbidity Index  $\geq 2$  predicted increased antiplatelet prescription and high bleeding risk. When Charlson Comorbidity Index  $\geq 2$ , it was necessary to use low acenocoumarol dose compared to standard dose while maintained antiplatelet dose in order to treat multimorbidity.

**Keywords:** Atrial fibrillation, Charlson Comorbidity Index, HAS-BLED score, dosage of acenocoumarol.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ là rối loạn nhịp tim thường gặp, tỷ lệ này tăng lên theo tuổi [1]. Thuốc acenocoumarol được dùng để dự phòng biến cố tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ và thuốc kháng kết tập tiểu cầu được sử dụng điều trị bệnh đồng mắc đi kèm. Bên cạnh yếu tố di truyền, thức ăn, gánh nặng bệnh kết hợp (theo Chỉ số bệnh kèm-CCI) ở bệnh nhân cao tuổi cũng ảnh hưởng đến tính an toàn và hiệu quả của thuốc [2]. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến việc CCI có liên quan đến điều trị chống huyết khối (thuốc acenocoumarol và thuốc kháng kết tập tiểu cầu). Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm và vai trò của chỉ số bệnh kèm trong điều trị chống huyết khối dựa vào thang điểm HAS-BLED ở bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên được chẩn đoán rung nhĩ, đang điều trị với acenocoumarol, đến khám tại khoa Nội Tim mạch bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ và khoa Nội Tim mạch bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ từ tháng 06 năm 2022 đến tháng 08 năm 2024.

#### - Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định rung nhĩ theo Hội Tim mạch Châu Âu 2020, với tiêu chuẩn trên điện tâm đồ 12 chuyển đạo bao gồm: Khoảng RR không đều một cách bất qui tắc, không có mặt của sóng P mà thay sóng P bằng sóng f lẫn tăn.

Điều trị thuốc kháng đông trong rung nhĩ:

+ Rung nhĩ có hẹp van hai lá mức độ trung bình-nặng (diện tích mở van  $<1,5\text{cm}^2$ ), chẩn đoán bằng siêu âm tim qua thành ngực, được chỉ định thuốc kháng đông kháng vitamin K theo Hiệp hội Tim mạch Châu Âu-Hiệp hội Phẫu thuật Tim Lồng ngực Châu Âu 2017.

+ Rung nhĩ có van tim nhân tạo (van nhân tạo cơ học và van nhân tạo sinh học), chẩn đoán bằng siêu âm tim qua thành ngực, được chỉ định thuốc kháng đông kháng vitamin K theo Hiệp hội Tim mạch Châu Âu-Hiệp hội Phẫu thuật Tim Lồng ngực Châu Âu 2017.

+ Đối tượng khác: đánh giá nguy cơ đột quy theo thang điểm CHA2DS2-VASc.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, suy gan nặng (Child Pugh C), giãn tĩnh mạch thực quản, tăng huyết áp không kiểm soát (huyết áp  $>180/100\text{mmHg}$ ), mới can thiệp ngoại khoa về thần kinh và mắt, mãn cảm đã biết với các dẫn chất coumarin hay thành phần có trong thuốc, loét dạ dày-tá tràng đang tiến triển.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang.
- **Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu tính theo công thức:

$$n = Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu.

Z là hệ số tin cậy, với mức ý nghĩa  $\alpha=0,05$  thì  $Z=1,96$ .

d là sai số cho phép (lấy  $d=0,07$ ).

p là tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ có CCI cao ( $CCI \geq 2$ ).

Nghiên cứu của Marco Proietti ở bệnh nhân Tây Ban Nha mắc rung nhĩ, tỷ lệ này là 30,5%; tính ra  $p=0,305$  [2]. Do đó, cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu của chúng tôi là 167 mẫu.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Thông tin hành chánh, đặc điểm lâm sàng (tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể (BMI), CCI, liều acenocoumarol, sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu), cận lâm sàng (số lượng tiểu cầu (PLT), INR-International Normalized Ratio).

- + Tìm mối liên quan giữa CCI với các đặc điểm nói trên, trong đó:

PLT được phân thành 2 nhóm:  $<150 \times 10^9/L$  và  $\geq 150 \times 10^9/L$

HAS-BLED phân loại thành 2 nhóm: HAS-BLED $<3$  (nguy cơ xuất huyết thấp) và HAS-BLED $\geq 3$  (nguy cơ xuất huyết cao).

Liều acenocoumarol (mg/tuần): được xác định khi INR đạt mục tiêu liên tục trong 3 tháng (INR từ 2-3 với rung nhĩ không do bệnh van tim nhân tạo cơ học và từ 2,5-3,5 đối với rung nhĩ do bệnh van tim nhân tạo cơ học).

- **Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện thông qua đề cương với sự đồng ý của Hội đồng trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Dược Cần Thơ với số phiếu chấp thuận: 22.273.HV/PCT-HĐĐĐ.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=167)

Đặc điểm		Tần số (%)	Trung bình±độ lệch chuẩn
Nhóm tuổi	$\geq 75$	83 (49,7)	76,16±8,57
	60-74	84 (50,3)	
Giới tính	Nam	76 (45,5)	
	Nữ	91 (54,5)	
Phân loại BMI	Nhẹ cân	8 (4,8)	22,06±2,07
	Bình thường	85 (50,9)	
	Thừa cân	65 (38,9)	
	Béo phì độ I	9 (5,4)	
Tỷ lệ bệnh kèm	Nhồi máu cơ tim	40 (24)	1,41±1,3
	Suy tim sung huyết	98 (58,7)	
	Bệnh mạch máu ngoại biên	10 (6)	
	Bệnh mạch máu não	9 (5,4)	

Đặc điểm	Tần số (%)	Trung bình±độ lệch chuẩn
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	5 (3)	
Bệnh gan	13 (7,8)	
Bệnh đái tháo đường	58 (34,8)	
Liệt nửa người	7 (4,2)	

Nhận xét: Tuổi trung bình là 76,16±8,57 trong đó nhóm tuổi 60-74 chiếm đa số (50,3%). Nữ chiếm đa số (54,5%) với tỷ lệ nữ/nam=1,2/1. BMI trung bình là 22,06±2,07 Kg/m<sup>2</sup> với nhóm BMI bình thường chiếm đa số (50,9%). Bệnh kết hợp chủ yếu là suy tim sung huyết (58,7%) với CCI trung bình là 1,41±1,3.

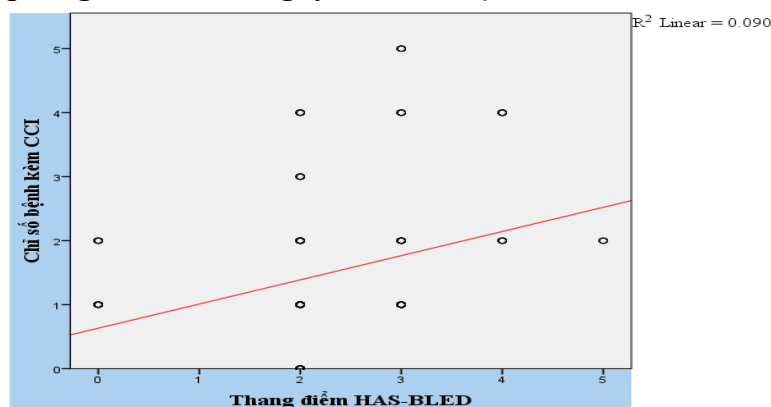
### 3.2. Liên quan giữa CCI và một số yếu tố liên quan

Bảng 2. Liên quan giữa CCI và một số yếu tố liên quan

Các yếu tố liên quan		Chỉ số bệnh kèm CCI		p	OR (95% CI)
		≥2	0-1		
Nhóm tuổi, n (%)	≥75	37 (62,7)	46 (42,6)	0,013	2,27 (1,18-4,35)
	60-74	22 (37,3)	62 (57,4)		
Giới tính, n (%)	Nam	28 (47,5)	48 (44,4)	0,71	
	Nữ	31 (52,5)	60 (55,6)		
Phân loại BMI, n (%)	Thừa cân-béo phì	35 (59,3)	39 (36,1)	0,004	2,58 (1,35-4,95)
	Nhẹ cân-bình thường	24 (40,7)	69 (63,9)		
Thuốc kháng kết tập tiểu cầu, n (%)	Có	38 (64,4)	8 (7,4)	<0,001	22,62 (9,23-55,41)
	Không	21 (35,6)	100 (92,6)		
PLT (x10 <sup>9</sup> /L), n (%)	<150	17 (28,8)	27 (25)	0,593	
	≥150	42 (71,2)	81 (75)		
Phân loại HAS-BLED, n (%)	≥3	36 (61)	23 (21,3)	<0,001	5,78 (2,88-11,62)
	<3	23 (39)	85 (78,7)		
Liều acenocoumarol (mg/tuần), trung bình±độ lệch chuẩn		6,02±2,02	8,39±2,04	<0,001	

Nhận xét: Kết quả cho thấy nhóm tuổi, BMI, thuốc kháng kết tập tiểu cầu đi kèm, phân loại HAS-BLED và liều acenocoumarol có liên quan đến CCI (p<0,05). Giới tính và PLT chưa có mối liên quan đến CCI (p>0,05).

### 3.3. Tương quan giữa CCI với nguy cơ xuất huyết



Biểu đồ 1. Biểu đồ phân tán thể hiện sự tương quan giữa CCI và thang điểm HAS-BLED

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy mối tương quan thuận chiều mức độ vừa giữa CCI và nguy cơ xuất huyết (thang điểm HAS-BLED) với hệ số tương quan (r)=0,35 (p<0,001).

**3.4. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố làm tăng chỉ số CCI**

Bảng 3. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố làm tăng chỉ số CCI

Các yếu tố liên quan		Hệ số	p	Khoảng tin cậy 95%		OR
Nhóm tuổi	≥75	0				2,27
	60-74	0,82	0,014	1,18	4,35	
Giới tính	Nam	0				1,13
	Nữ	0,12	0,71	0,6	2,13	
Phân loại BMI	Thừa cân-béo phì	0				2,58
	Nhẹ cân-bình thường	0,95	0,004	1,35	4,95	
Thuốc kháng kết tập tiểu cầu	Có	0				22,62
	Không	3,12	<0,001	9,23	55,41	
PLT (x10 <sup>9</sup> /L)	<150	0				1,21
	≥150	0,19	0,593	0,6	2,48	
Liều acenocoumarol (mg/tuần)		0,34	<0,001	1,19	1,68	1,41

Nhận xét: Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy CCI cao (CCI≥2) có tương quan thuận với nhóm tuổi≥75, BMI thừa cân-béo phì, có sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu phối hợp và tương quan nghịch với liều acenocoumarol (p<0,05). Tuy nhiên, CCI≥2 chưa có sự tương quan với giới tính và PLT (p>0,05).

**3.5. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố làm tăng chỉ số CCI**

Bảng 4. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố làm tăng chỉ số CCI

Các yếu tố liên quan	Hệ số	p	Khoảng tin cậy 95%		OR
Nhóm tuổi	0,68	0,13	0,82	4,7	1,96
BMI	0,65	0,14	0,8	4,6	1,92
Thuốc kháng kết tập tiểu cầu	3,18	<0,001	8,85	65,1	24
Liều acenocoumarol (mg/tuần)	0,4	0,001	1,18	1,88	1,49

Nhận xét: Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy tăng sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu và liều thấp acenocoumarol là các yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng CCI (p<0,05).

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu 167 bệnh nhân có tuổi trung bình là 76,16±8,57. Nghiên cứu Trương Tú Trạch cho thấy độ tuổi trung bình khoảng 49,4 [3]. Ye Zhu nghiên cứu ở đối tượng rung nhĩ không do bệnh van tim, tuổi trung bình 70,5 [4]. Sự khác biệt có thể do tiêu chuẩn chọn bệnh. Nghiên cứu Phạm Thị Thùy khảo sát nhóm đối tượng phẫu thuật tim, chủ yếu là dân số trẻ, được phát hiện và phẫu thuật sớm. Tỷ lệ nữ/nam=1,2/1, tương tự với nghiên cứu của Phạm Thị Thùy [5]. Rung nhĩ thường gặp ở nữ do nhiều yếu tố kết hợp [7], [8]. Nhóm BMI bình thường chiếm đa số (50,9%); kết quả này tương tự trong nghiên cứu của Phạm Thị Thùy [5]. Bệnh đi kèm: suy tim sung huyết chiếm đa số (58,7%) và chưa ghi nhận bệnh lý sa sút trí tuệ, bệnh bạch cầu, u lympho, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (0%). CCI trung bình là 1,41±1,3; tương tự với nghiên cứu của Marco Proietti là 1,1±1,2 [2].

**4.2. Liên quan giữa CCI với một số yếu tố liên quan**

Kết quả cho thấy CCI có liên quan đến nhóm tuổi, BMI, thang điểm HAS-BLED, liều acenocoumarol, sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu đi kèm (p<0,05) và CCI không liên quan đến giới tính và PLT (p>0,05). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của Marco

Proetti, các yếu tố liên quan đến CCI bao gồm: giới tính, BMI, eGFR, sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu phối hợp và thang điểm HAS-BLED [2].

#### 4.3. Tương quan giữa CCI với nguy cơ xuất huyết

Kết quả cho thấy có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa CCI và thang điểm HAS-BLED ( $p < 0,001$ ). Nói một cách khác, bệnh kết hợp tăng (đặc biệt khi  $CCI \geq 2$ ) thì nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng càng cao ( $HAS-BLED \geq 3$ ). Nghiên cứu của Marco Proietti cho thấy tình trạng xuất huyết tăng khi  $CCI \geq 2$  [2]. Tương tự trong nghiên cứu của André M Nicolau,  $CCI \geq 4$  liên quan đến biến cố huyết khối tắc mạch, xuất huyết [8].

#### 4.4. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố làm tăng chỉ số CCI

Qua phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy:  $CCI \geq 2$  tương quan thuận với nhóm tuổi, BMI, có sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu và tương quan nghịch với liều acenocoumarol ( $p < 0,05$ ); chưa có sự tương quan với giới tính và PLT ( $p > 0,05$ ). Kết quả này khá tương đồng trong nghiên cứu của Marco Proietti [2]. Về tương quan giữa CCI và PLT, nghiên cứu của Moonki Jung cho thấy  $CCI \geq 4$  làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng, tuy nhiên việc sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu cũng tăng lên mà không có chống chỉ định [9].

#### 4.5. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố làm tăng chỉ số CCI

Qua phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy:  $CCI \geq 2$  tương quan cộng gộp với liều thấp acenocoumarol và tăng sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu ( $p < 0,05$ ). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Moonki Jung,  $CCI \geq 4$  tăng nguy cơ xuất huyết nặng và cần thiết giảm liều kháng đông đường uống và dự đoán việc sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu tăng [9]. Tương tự trong nghiên cứu của Gabriela Silvia Gheorghie cho thấy quyết định sử dụng thuốc kháng đông liên quan đến bệnh đi kèm [10].

## V. KẾT LUẬN

Bệnh rung nhĩ ở người cao tuổi thường kèm theo tình trạng đa bệnh (chỉ số bệnh kèm - CCI). Bệnh kết hợp thường gặp nhất là suy tim sung huyết. Khi  $CCI \geq 2$  dự đoán việc tăng nguy cơ xuất huyết cao và tăng nhu cầu sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu để điều trị các bệnh lý đi kèm. Đồng thời khi  $CCI \geq 2$  cần thiết dùng liều acenocoumarol thấp hơn liều chuẩn, tuy nhiên không cần giảm liều thuốc kháng kết tập tiểu cầu dùng chung.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Díez-Villanueva, P., and Alfonso, F. Atrial fibrillation in the elderly. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2019. 16(1), 49-53, <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005>.
2. Proietti, M., Esteve-Pastor, M. A., Rivera-Caravaca, J. M., Roldán, V., Rabadán, I. R., et al. Relationship between multimorbidity and outcomes in atrial fibrillation. *Experimental Gerontology*. 2021. 153, 111482, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111482>.
3. Trạch, T. T., Hoa, C. N., và Vũ, H. A. Ảnh hưởng của biến thể gen CYP2C9, VKORC1 và yếu tố lâm sàng trên liều acenocoumarol. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2021. 160.
4. Zhu, Y., You, J., Gu, X. L., Zhu, H., and Liu, J. A retrospective cohort study of pharmacogenetics of warfarin dosing in chinese adults with nonvalvular atrial fibrillation. 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2146463/v1>.
5. Thùy, P. T., Hương, B. T. T. H. và Hương, N. T. Mối liên quan giữa đa hình gen VKORC1-1639G>A, 1173C>T, CYP2C9\*3 và liều thuốc acenocoumarol ở bệnh nhân tim mạch tại bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021. 500(1), <https://doi.org/10.51298/vmj.v500i1.315>.

6. Wang, S., Wu, J., Men, C., and Guo, Y. Analysis of the Impact Factors on a Stable Warfarin Dose in Extreme Elderly (Age  $\geq$  80 Years) Chinese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *World Journal of Cardiovascular Disease*. 2020. 10, 329-336, <https://doi.org/10.4236/wjcd.2020.105031>.
  7. Westerman, S., and Wenger, N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcome. *Current cardiology reviews*. 2019. 15(2), 136-144, <https://doi.org/10.2174/1573403X15666181205110624>.
  8. Nicolau, A. M., Corbalan, R., Nicolau, J. C., Ruff, C. T., Zierhut, W., et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin according to the burden of diseases in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020. 6(3), 167-175, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz061>.
  9. Jung, M., Yang, P. S., S., Kim, D., Sung, J. H., Jang, E., et al. Multimorbidity in atrial fibrillation for clinical implications using the Charlson Comorbidity Index. *International Journal of Cardiology*. 2024. 398, 131605, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131605>.
  10. Gheorghe, G. S., Hodoroagea, A. S., Gheorghe, A. C. D., Popa, D. E., Vulpe, S., et al. Decision of anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in the real world in the non-antivitamin K anticoagulants era. *In Healthcare*. 2022. 10(7), 1333, <https://doi.org/10.3390/healthcare10071333>.
-