

## TỔNG QUAN THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG THỂ HỆ MỚI

Nguyễn Bửu Huy, Nguyễn Hiền Việt Anh,  
Nguyễn Thị Hồng Diệp, Nguyễn Ánh Nhựt, Thái Thị Cẩm<sup>3</sup>

**Tóm tắt:** Thuốc chống đông kháng vitamin K là nhóm thuốc được sử dụng trên các đối tượng có nguy cơ huyết khối cao, dự phòng cho các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim, đột quỵ và đã cứu sống được rất nhiều trường hợp. Nhóm thuốc này được sử dụng sau khi đã điều trị với heparin. Hiện nay, chỉ định điều trị các thuốc kháng vitamin ngày càng phổ biến do những đặc điểm ưu việt, nhưng đòi hỏi phải có giám sát nghiêm ngặt của bác sĩ để tối ưu hóa hiệu quả điều trị với một liều đủ cao warfarin để ngăn ngừa hình thành cục máu đông và cũng không để xảy ra rủi ro, xuất huyết não. Gần đây thì có sự ra đời các thuốc chống đông thể hệ mới có thể sử dụng bằng đường uống với cơ chế ức chế trực tiếp các yếu tố đông máu X và thrombin, đang được nghiên cứu và phát triển ở pha thứ ba thử nghiệm lâm sàng để cung cấp thêm các cách dự phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch, liệu pháp chống đông máu sẽ ngày được hoàn thiện hơn trong nhiều năm tới.

**Từ khóa:** thuốc chống đông máu kháng vitamin K, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, huyết khối, xuất huyết.

**Abstract:** Vitamin K antagonist drug is used for patients with high risk of thrombosis, by preventing the blood clots that trigger heart attack and stroke, the anticoagulant drug warfarin, acenocoumarol saves countless lives. The anticoagulation drug is used after treating with heparin. Doctors must regularly monitor patients' blood levels in order to prescribe a high enough dose of warfarin to prevent deadly blood clots, but not an excessive dose that could lead to fatal hemorrhage. Recently, new antithrombotic drugs that act directly by inhibiting activated coagulation factors such as factor X or thrombin have been developed and investigated in phase III clinical trials to offer the prevention and treatment venous thromboembolism and anticoagulant therapy management will be most probably improved in the coming years.

**Keywords:** anticoagulation drug, vitamin K antagonist, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, thrombosis, serious bleeding.

Thuốc chống đông kháng vitamin K được sử dụng lần đầu từ những năm 1930 với vai trò là thuốc trừ sâu. Ra đời từ những năm 1960, sau đó là hàng loạt các báo cáo ở Mỹ về tình

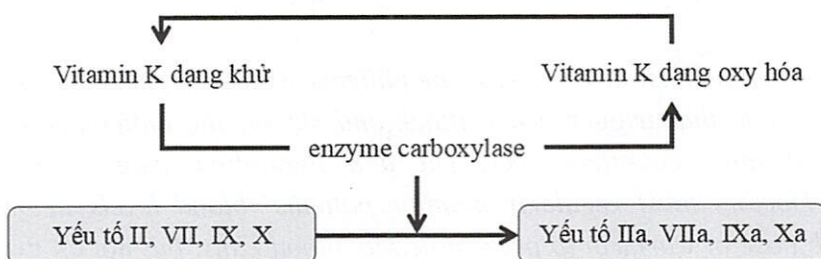
<sup>3</sup> Thạc sĩ Trường Đại học Nam Cần Thơ

trạng chảy máu ở gia súc ăn cỏ ngọt ba lá lên men có chứa các chất thuộc dẫn xuất dicoumarol, từ đó thuốc kháng vitamin K ra đời và hiện đã trở thành phác đồ cơ bản trong liệu pháp chống đông. Tuy nhiên, nguy cơ xảy ra bệnh lý do thuốc trong nhóm thuốc này, đặc biệt là nguy cơ chảy máu rất cao nếu không có chế độ chăm sóc điều trị phù hợp. Các thuốc kháng vitamin K đã gây ra gần 6000 ca tử vong và 17300 ca nhập viện có thể tránh được mỗi năm. Nhóm thuốc này cũng là nguyên nhân hàng đầu gây nhập viện do phản ứng bất lợi của thuốc (12,3%).

Vi vậy, cần theo dõi điều trị thông qua chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR), thực hiện ít nhất 1 lần/ tháng.

**Cơ chế kháng đông**

Thuốc kháng vitamin K ngăn chặn gián tiếp chu trình đông máu bằng cách không chuyển hóa thành vitamin K dạng khử. Được hấp thu qua niêm mạc ruột, thuốc sẽ ức chế epoxyd reductase, enzym tham gia vào chu trình chuyển hóa của vitamin K, nên ngăn ngừa quá trình tổng hợp ở gan của một số yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (II, VII, IX, X). Thời gian tác dụng của thuốc kháng vitamin K tương đối dài, tác dụng có thể vẫn còn ngay cả khi đã ngừng điều trị. Thuốc có bản chất acid, liên kết mạnh với albumin. Một điểm lưu ý quan trọng nữa là các thuốc kháng vitamin K có tính thân lipid nên có thể qua được nhau thai.



**Hình 1.** Sơ đồ tác dụng của vitamin lên quá trình đông máu

**Bảng 1:** Các thuốc kháng vitamin K được sử dụng trong điều trị

| Nhóm                     | Biệt dược | Dạng bào chế                  | Liều dùng   | Thời gian bán thải |
|--------------------------|-----------|-------------------------------|---|--------------------|
| <b>Dẫn xuất coumarin</b> |           |                               |   |                    |
| <b>Acenocoumarol</b>     | Sintrom   | Viên nén 4mg có vạch chia 1/4 | Người lớn: liều đầu 4mg/ngày.<br>Trẻ em: 0,05 - 0,14mg/kg/ngày. | 8-11               |
| <b>Warfarin</b>          | Coumadine | Viên nén 2mg có vạch chia     | Người lớn: liều đầu 5mg/ngày.                                   | 35-45              |



|                             |           |                              |  |       |
|-----------------------------|-----------|------------------------------|--|-------|
|                             |           |                              | Trẻ em:<br>0,09 - 0,32mg/kg/ngày.                                    |       |
|                             | Coumadine | Viên nén 5mg<br>có vạch chia |  | 35-45 |
| <b>Dẫn xuất indanedione</b> |           |                              |  |       |
| <b>Fluindione</b>           | Previscan | Viên nén 5mg<br>có vạch chia | Người lớn:<br>liều đầu 5mg/ngày.<br>Trẻ em:<br>0,09 - 0,32mg/kg/ngày | 31    |

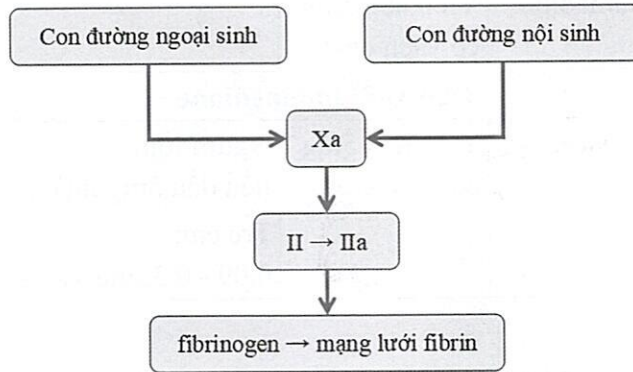
### **Chỉ định dùng thuốc kháng vitamin K:**

- Rung nhĩ
- Phòng đột quỵ, thuyên tắc mạch hệ thống trong bệnh van hai lá hậu thấp
- Phòng huyết khối van tim nhân tạo
- Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp hai (huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc động mạch phổi).

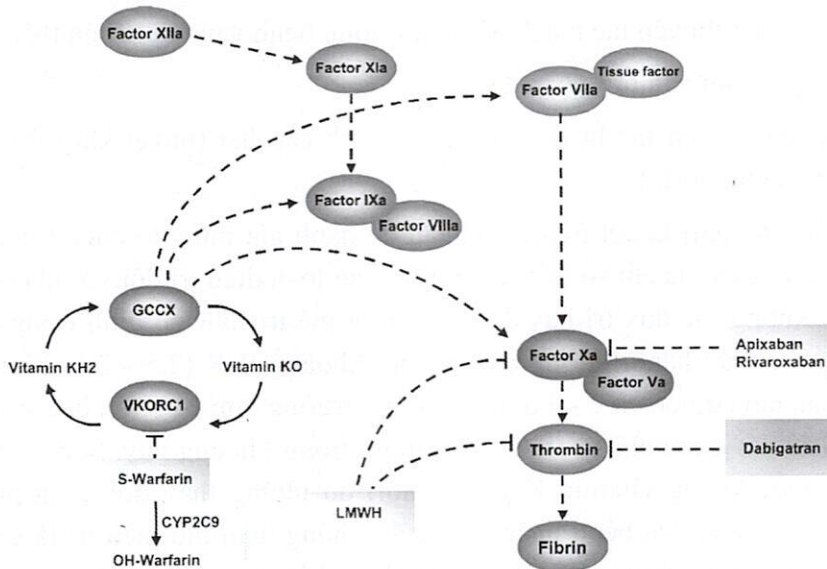
INR hiện được xem là xét nghiệm chuẩn để đánh giá mức độ chống đông bằng thuốc kháng vitamin K và cũng là chỉ số để theo dõi tính an toàn điều trị đối với nhóm thuốc cửa sổ điều trị hẹp. Vì không thể duy trì hay đạt được một giá trị INR cố định trong suốt quá trình nên các hướng dẫn thực hành thường đưa ra một khoảng INR (2,5 - 3,5 đối với bệnh nhân thay van tim nhân tạo cơ học và 2 - 3 đối với những trường hợp còn lại), bác sĩ điều trị sẽ phải hiệu chỉnh liều để đạt được chỉ số tối ưu dao động trong khoảng này. Song, INR có thể dao động (dù liều thuốc kháng vitamin K không đổi) do những thay đổi cũng như các yếu tố khách quan lẫn chủ quan của bệnh nhân, trong đó không tuân thủ điều trị là yếu tố đáng lưu tâm [1]. Bên cạnh các tác dụng không thể thay thế thì là các nhược điểm như: khởi phát tác dụng chậm, cách theo dõi cũng như giám sát điều trị phức tạp, thuốc có khoảng trị liệu hẹp, tương tác với nhiều loại thức ăn và thuốc.

Hiện nay, một số hoạt chất đã được đề xuất cũng như thực hiện các nghiên cứu lớn nhỏ nhằm tìm thêm các lựa chọn cho danh mục các thuốc chống đông đường uống và khắc phục những nhược điểm của thuốc kháng vitamin K. Hai nhóm thuốc đã được đưa vào dùng trong lâm sàng là nhóm ức chế trực tiếp thrombin và nhóm ức chế trực tiếp Xa. Mặc dù tương đối đơn giản trong sử dụng, không cần phải hiệu chỉnh liều và theo dõi các chỉ số sinh học. Nhưng cũng chính điều này lại tạo ra một vấn đề là khó có thể phát hiện sớm tình trạng quá liều hay nói cách khác là không thể dự đoán được nguy cơ xuất huyết và quan trọng hơn là

tính đến thời điểm hiện tại chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho các thuốc đông đường uống thế hệ mới.



Hình 2. Sơ đồ cơ chế đông máu



Hình 3. Cơ chế hoạt động các yếu tố đông máu

**Thuốc ức chế trực tiếp thrombin**

Nhóm thuốc này có hai loại đường dùng, đường tiêm truyền (như hirudin, argatroban và bivalirudin) và thuốc dùng đường uống [2]. Có hai thuốc ức chế trực tiếp thrombin dùng đường uống đã được nghiên cứu là ximelagatran và dabigatran, hiện chỉ có dabigatran là được đưa vào dùng trong lâm sàng. Hai nghiên cứu *SPORTIF III* (Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) và *SPORTIF V*, cơ bản thì hoạt chất ximelagatran có hiệu quả tương đương warfarin trong dự phòng thiếu máu não cục bộ và



thuyên tắc mạch hệ thống trong bệnh lý rung nhĩ. Song, ở *SPORTIF III* và *SPORTIF V* cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ alanin aminotransferase tăng ít nhất gấp 3 lần giới hạn trên ở nhóm bệnh nhân dùng ximelagatran cao hơn đáng kể so với ở nhóm warfarin (6,1% so với 0,8%). Chính vì điều này Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ (Food and Drug Administration - FDA) đã không cấp phép lưu hành cho ximelagatran. Trong khi đó, Dabigatran được dùng dưới dạng tiền chất dabigatran etexilat, sau khi hấp thu qua đường uống sẽ được chuyển thành dạng có hoạt tính dưới tác dụng của thủy phân esterase trong huyết tương. Dabigatran được thải khoảng 80% ở thận và có thời gian bán thải là 12-17 giờ [2]. So với thuốc kháng vitamin K thì dabigatran có nhiều ưu điểm: khởi phát tác dụng sớm (0,5-2 giờ) sau khi uống, không tương tác với thức ăn, không chuyển hóa bởi hệ CYP450 ở gan (do đó nguy cơ tương tác thuốc được giảm thiểu), dùng với liều cố định mà không cần phải theo dõi xét nghiệm đông máu [2], [3]. Dabigatran cũng không ảnh hưởng đến nồng độ aminotransferase huyết thanh.

### **Dabigatran đã được nghiên cứu trong hai chỉ định.**

#### ***[1]. Chỉ định thứ nhất: phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ.***

Nghiên cứu thực hiện xác định vị trí của dabigatran trong chỉ định này là *Nghiên cứu RE-LY* (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) [4]. RE-LY là thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên thực hiện trên 18.113 bệnh nhân rung nhĩ kèm ít nhất một tình trạng sau: tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), phân suất tổng máu thất trái dưới 40%, có triệu chứng suy tim từ độ II trở lên theo phân độ NYHA (New York Heart Association) trong vòng 6 tháng trước, và tuổi ít nhất là 75 hoặc tuổi 65-74 kèm đái tháo đường, tăng huyết áp hoặc bệnh mạch vành. Tiêu chuẩn loại trừ gồm: bệnh van tim nặng, đột quỵ trong vòng 14 ngày hoặc đột quỵ nặng trong vòng 6 tháng trước, độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, bệnh gan tiến triển, và có thai. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình 71,5, nam giới chiếm tỉ lệ 64%, 20% đã từng bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua và gần 17% đã từng bị nhồi máu cơ tim. Tỉ lệ rung nhĩ kịch phát (paroxysmal)/dai dẳng (persistent)/thường trực (permanent) là 32%/33%/35%. Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được phân ngẫu nhiên vào 1 trong 3 nhóm: nhóm dùng dabigatran 110 mg x 2/ngày, nhóm dùng dabigatran 150 mg x 2/ngày và nhóm dùng warfarin (với liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3). Thời gian theo dõi trung vị là 2 năm. *Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả* là đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống. *Tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn* là chảy máu nặng (chảy máu khiến hemoglobin giảm ít nhất 20 g/l, phải truyền ít nhất 2 đơn vị máu, hoặc chảy máu có triệu chứng ở một vùng hoặc cơ quan quan trọng). Kết quả RE-LY: tần suất đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống là 1,69%/năm ở nhóm warfarin, 1,53%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg (nguy cơ tương đối so với warfarin 0,91; khoảng tin



cây 95% 0,74 đến 1,11) và 1,11%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg (nguy cơ tương đối so với warfarin 0,66; khoảng tin cậy 95%: 0,53 đến 0,82;  $p < 0,001$ ).

Nghiên cứu RE-LY chỉ ra được ở bệnh nhân rung nhĩ (chủ yếu không do bệnh van tim): (1) Dabigatran 110 mg x 2/ngày có hiệu quả tương đương warfarin trong việc ngăn ngừa đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống và ít gây chảy máu nặng hơn; (2) Dabigatran 150 mg x 2/ngày có hiệu quả cao hơn warfarin trong việc ngăn ngừa đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống nhưng gây chảy máu nặng tương đương warfarin. Dựa trên kết quả ghi nhận được từ RE-LY, 19/10/2010 FDA đã cấp phép chỉ định: dabigatran với liều 150 mg x 2/ngày (75 mg x 2/ngày nếu độ lọc cầu thận trong khoảng 15-30 ml/phút) để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Đầu tháng 8/2011, Cơ quan Dược phẩm châu Âu (European Medicines Agency) cũng đã chấp thuận cho dùng dabigatran (cả hai liều 110 mg x 2/ngày và 150 mg x 2/ngày, liều 110 mg x 2/ngày ưu tiên cho người trên 80 tuổi hoặc có nguy cơ chảy máu cao) trong chỉ định trên [5].

**[2]. Chỉ định thứ hai của dabigatran là phòng ngừa cấp một và cấp hai đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.**

Vị trí của dabigatran trong phòng ngừa cấp một thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi hai nghiên cứu: *nghiên cứu RE-MODEL* thực hiện trên 2.101 bệnh nhân được thay khớp gối toàn phần và *nghiên cứu RE-NOVATE* thực hiện trên 3.494 bệnh nhân được thay khớp háng toàn phần [11], [12]. Trong hai nghiên cứu này, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên cho dùng enoxaparin tiêm dưới da 40 mg/ngày hoặc dabigatran uống 150 mg/ngày hoặc 220 mg/ngày (bắt đầu 1-4 giờ sau mổ). Kết quả khẳng định dabigatran có hiệu quả và tính an toàn tương đương với enoxaparin trong phòng ngừa cấp một thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau các phẫu thuật chỉnh hình lớn.

**Bảng 2:** Kết quả nghiên cứu RE-MODEL và RE-NOVATE

**Hiệu quả và tính an toàn của dabigatran so với enoxaparin trong phòng ngừa tiên phát thuyên tắc tĩnh mạch huyết khối sau phẫu thuật chỉnh hình lớn**

|  | RE-MODEL |      |      | RE-NOVATE |      |      |
|--|----------|------|------|-----------|------|------|
|  | E        | D150 | D220 | E         | D150 | D220 |
| <b>Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/chết do mọi nguyên nhân %</b> | 37.7     | 40.5 | 36.4 | 6.7       | 8.6  | 6.0  |
| <b>Chảy máu nặng*</b>  | 1.3      | 1.3  | 1.5  | 1.6       | 1.3  | 2.0  |

Ghi chú: E: enoxaparin, D150 dabigatran 150mg/ngày, D220: dabigatran 220mg/ngày

Khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê

\*: Chảy máu khiến hemoglobin giảm ít nhất 20 g/l, phải truyền ít nhất 2 đơn vị máu, hoặc chảy máu có triệu chứng ở một vùng hoặc cơ quan quan trọng



Vị trí của dabigatran trong phòng ngừa cấp hai thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi nghiên cứu RE-COVER [8], đây là thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm. Đối tượng nghiên cứu là 2.539 bệnh nhân thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp. Tiêu chuẩn loại trừ gồm: triệu chứng kéo dài hơn 14 ngày, thuyên tắc động mạch phổi gây rối loạn huyết động hoặc phải điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết, nguy cơ chảy máu cao, bệnh gan với nồng độ aminotransferase huyết thanh hơn 2 lần giới hạn trên, độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, mang thai, triển vọng sống dưới 6 tháng. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông dạng tiêm (heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp tiêm dưới da) trong thời gian trung vị 9 ngày, sau đó được phân ngẫu nhiên cho dùng dabigatran 150 mg x 2/ngày hoặc warfarin (liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3). Thời gian điều trị là 6 tháng. Tiêu chí đánh giá chính là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng hoặc tử vong liên quan với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau 6 tháng. Kết quả cho thấy: tần suất các biến cố thuộc tiêu chí đánh giá chính ở hai nhóm không khác biệt (2,4% trong nhóm dabigatran và 2,1% trong nhóm warfarin) và tần suất chảy máu nặng ở hai nhóm cũng không khác biệt (1,6% trong nhóm dabigatran và 1,9% trong nhóm warfarin). Tần suất chảy máu nói chung trong nhóm dabigatran thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm warfarin (16,1% so với 21,9%,  $p < 0,001$ ) nhưng bù lại tần suất rối loạn dạ dày trong nhóm dabigatran cao hơn so với nhóm warfarin (3,1% so với 0,7%,  $p < 0,001$ ). Dabigatran etexilat có biệt dược là Pradaxa do công ty Boehringer-Ingelheim bào chế, được cấp phép lưu hành tại Việt Nam từ tháng 12/2010 cho chỉ định phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng.

### Thuốc ức chế trực tiếp Xa

Các thuốc ức chế trực tiếp Xa gắn vào vị trí hoạt động của yếu tố Xa, ức chế trực tiếp yếu tố Xa mà không cần sự tham gia của antithrombin trong huyết tương [9]. Hiện nay chỉ có hai thuốc ức chế trực tiếp Xa được đưa vào dùng trong lâm sàng là rivaroxaban (Xarelto, công ty Bayer) và apixaban (Eliquis, hai công ty Pfizer và Bristol-Myers Squibb hợp tác bào chế). Cả hai thuốc này đều được dùng với liều cố định và không phải theo dõi điều trị bằng xét nghiệm đông máu. Một số đặc điểm dược lý của hai thuốc kháng đông ức chế Xa.

**Bảng 3:** Một số thông số dược động học của rivaroxaban và apixaban

|                    | Rivaroxaban                                | Apixaban   |
|--------------------|--|------------|
| Sinh khả dụng      | 80   | 60         |
| Thời gian bán thải | 7-11                                       | 12         |
| Thanh thải ở thận  | 66   | 25         |
| Liều dùng          | 1 lần/ngày                                 | 2 lần/ngày |
| Tương tác thuốc    | Tương tác với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 |            |



***Rivaroxaban đã được nghiên cứu trong hai chỉ định chính.***

***[1]. Chỉ định thứ nhất là phòng ngừa và điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.***

Vị trí của rivaroxaban trong phòng ngừa cấp một thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau các phẫu thuật chỉnh hình lớn được xác định bởi chương trình nghiên cứu RECORD (Regulation of Coagulation in Major Orthopedic Surgery Reducing the Risk of DVT and PE) gồm bốn nghiên cứu: RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3, RECORD 4.

Hai nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân thay khớp háng toàn phần là RECORD 1 (n = 4541) và RECORD 2 (n = 2509) [15,16]. Trong hai nghiên cứu này, rivaroxaban uống (10 mg/ngày, bắt đầu 6-8 giờ sau khi đóng da, thời gian dùng 31-39 ngày sau mổ) được so sánh với enoxaparin tiêm dưới da (liều 40 mg/ngày, thời gian dùng 31-39 ngày trong RECORD 1 và 10-14 ngày trong RECORD 2). Kết quả cả hai đều cho thấy rivaroxaban làm giảm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có ý nghĩa so với enoxaparin và không tăng nguy cơ chảy máu nặng.

Hai nghiên cứu khác được tiến hành trên bệnh nhân thay khớp gối toàn phần là RECORD 3 (n = 2531) và RECORD 4 (n = 3148). Trong hai nghiên cứu này, rivaroxaban uống (10 mg/ngày, bắt đầu 6-8 giờ sau khi đóng da, thời gian dùng 10-14 ngày sau mổ) được so sánh với enoxaparin tiêm dưới da (liều 40 mg/ngày trong RECORD 3 và 30 mg x 2/ngày trong RECORD 4, thời gian dùng 10-14 ngày). Kết quả cho thấy rivaroxaban giảm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có ý nghĩa so với enoxaparin và không làm tăng nguy cơ chảy máu nặng.

**Bảng 4:** Kết quả chương trình nghiên cứu RECORD

|                 | Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc chết do bất kì nguyên nhân % |             | Xuất huyết nặng % |             |
|-----------------|---|-------------|-------------------|-------------|
|                 | Enoxaparin  | Rivaroxaban | Enoxaparin        | Rivaroxaban |
| <b>RECORD 1</b> | 3.7   | 1.1         | 0.1               | 0.3         |
| <b>RECORD 2</b> | 9.3   | 2.0         | <0.1              | <0.1        |
| <b>RECORD 3</b> | 18.9  | 9.6         | 0.5               | 0.6         |
| <b>RECORD 4</b> | 10.1  | 6.9         | 0.3               | 0.7         |

Rivaroxaban cũng được nghiên cứu trong phòng ngừa cấp một thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân nội khoa qua thử nghiệm lâm sàng MAGELLAN (Multicenter, randomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of VTE in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enoxaparin). Trong MAGELLAN, 8.101 bệnh nhân nội khoa nặng đang nằm viện được phân ngẫu nhiên cho dùng rivaroxaban uống (10 mg/ngày trong 35 ngày) hoặc enoxaparin tiêm dưới da (40 mg/ngày trong 10 ngày). Kết quả ban đầu của MAGELLAN cho thấy rivaroxaban giảm



nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch so với enoxaparin (tần suất thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau 35 ngày là 4,4% ở nhóm rivaroxaban và 5,7% ở nhóm enoxaparin,  $p = 0,02$ ) nhưng làm tăng nguy cơ chảy máu (tần suất chảy máu sau 10 ngày là 2,8% so với 1,2%,  $p < 0,0001$ , và sau 35 ngày là 4,1% so với 1,7%,  $p < 0,0001$ ) [10].

Vị trí của rivaroxaban trong điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cấp và phòng ngừa cấp hai được xác định bởi chương trình  *nghiên cứu EINSTEIN* gồm ba thử nghiệm lâm sàng: *EINSTEIN-DVT* thực hiện trên bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu cấp, *EINSTEIN-PE* thực hiện trên bệnh nhân thuyên tắc động mạch phổi cấp và *EINSTEIN-EXTENSION* thực hiện trên bệnh nhân thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được điều trị bằng thuốc chống đông uống trong 6-12 tháng. Trong hai thử nghiệm lâm sàng đầu (DVT và PE), bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm rivaroxaban uống (15 mg x 2/ngày trong 3 tuần, sau đó 20 mg x 1 lần/ngày trong 3, 6 hoặc 12 tháng) hoặc nhóm điều trị chứng (enoxaparin tiêm dưới da 1 mg/kg x 2/ngày trong ít nhất 5 ngày, kèm warfarin hoặc acenocoumarol uống bắt đầu 48 giờ sau phân nhóm ngẫu nhiên, liều được điều chỉnh để đạt INR 2-3). Trong *EINSTEIN-EXTENSION* những bệnh nhân đã được điều trị bằng rivaroxaban hoặc thuốc kháng vitamin K trong 6-12 tháng được phân ngẫu nhiên cho dùng rivaroxaban (20 mg 1 lần/ngày) hoặc giả dược thêm 6-12 tháng nữa.  *Tiêu chí đánh giá chính* là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng (là phối hợp các biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc động mạch phổi gây chết hoặc không). Kết quả của *EINSTEIN-DVT* và *EINSTEIN-EXTENSION* được công bố năm 2010. *EINSTEIN-DVT* cho thấy rivaroxaban có hiệu quả tương đương điều trị chứng trong dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch thứ phát (tần suất các biến cố là 2,1% ở nhóm rivaroxaban và 3,0% ở nhóm điều trị chứng) và nguy cơ chảy máu cũng tương đương (tần suất chảy máu là 8,1% ở cả hai nhóm) [10]. Đối với *EINSTEIN-EXTENSION*, rivaroxaban có hiệu quả cao hơn giả dược trong phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát (tần suất các biến cố là 1,3% ở nhóm rivaroxaban và 7,1% ở nhóm giả dược,  $p < 0,001$ ) và nguy cơ chảy máu nặng tương đương (0,7% so với 0%,  $p = 0,11$ ) [10]

**[2]. Chỉ định thứ hai được nghiên cứu của rivaroxaban là phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.**

Nghiên cứu xác định vị trí của rivaroxaban trong chỉ định này là *ROCKET AF* (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [11]. *ROCKET AF* là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên mù đôi thực hiện trên 14.264 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim có tiền sử đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua, thuyên tắc mạch hệ thống hoặc ít nhất 2 trong số các yếu tố sau: suy tim hoặc phân suất tống máu thất trái  $\leq 35\%$ , tăng huyết áp, tuổi  $\geq 75$ , đái tháo đường. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung vị 73, nữ giới chiếm tỉ lệ gần 40%, 55% đã từng bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc thuyên tắc mạch hệ thống và 17% đã từng bị nhồi máu cơ



tim. Tỷ lệ rung nhĩ kịch phát (paroxysmal) /dai dẳng (persistent) là 18%/82%. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm: nhóm rivaroxaban (liều 20 mg/ngày, hoặc 15 mg/ngày nếu độ thanh thải creatinin trong khoảng 30-49 ml/phút) hoặc nhóm warfarin (liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3). Thời gian theo dõi trung vị là 707 ngày. *Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả* là phối hợp các biến cố đột quỵ (dạng thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết) và thuyên tắc mạch hệ thống. *Tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn* là chảy máu. Kết quả ROCKET AF cho thấy tần suất các biến cố thuộc tiêu chí đánh giá chính trên hai nhóm rivaroxaban và warfarin không khác biệt (2,1%/năm so với 2,4%/năm,  $p = 0,12$ ). Tần suất chảy máu ở hai nhóm cũng không khác biệt (14,9%/năm ở nhóm rivaroxaban và 14,5%/năm ở nhóm warfarin,  $p = 0,44$ ). Tuy nhiên tần suất chảy máu trong hộp sọ ở nhóm rivaroxaban thấp hơn có ý nghĩa (0,5% so với 0,7%,  $p = 0,02$ ) và tần suất chảy máu gây chết ở nhóm rivaroxaban cũng thấp hơn có ý nghĩa (0,2% so với 0,5%,  $p = 0,003$ ). Rivaroxaban hiện đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam cho chỉ định phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng (viên 10 mg).

**Apixaban** cũng là một thuốc chống đông uống mới có nhiều triển vọng. Kết quả chương trình *ngiên cứu ADVANCE* (Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events) cho thấy apixaban uống (2,5 mg x 2/ngày) có hiệu quả phòng ngừa cấp một đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tương đương enoxaparin liều 30 mg x 2/ngày và cao hơn enoxaparin liều 40 mg/ngày trong phẫu thuật thay khớp gối [12], [13]. Apixaban cũng được nghiên cứu trong chỉ định phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ qua hai thử nghiệm lâm sàng lớn là *AVERROES* (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) và *ARISTOTLE* (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Trong *AVERROES*, 5.599 bệnh nhân rung nhĩ không thích hợp với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K được phân ngẫu nhiên cho dùng apixaban (5 mg x 2/ngày) hoặc aspirin (81-324 mg/ngày). Kết quả *AVERROES* cho thấy apixaban giảm có ý nghĩa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống so với aspirin (mức giảm 55%,  $p < 0,001$ ) và không tăng nguy cơ chảy máu nặng [14]. Trong nghiên cứu *ARISTOTLE* được công bố cuối tháng 8/2011, 18.201 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim có kèm ít nhất một yếu tố nguy cơ khác của đột quỵ được phân ngẫu nhiên cho dùng apixaban (5 mg x 2/ngày) hoặc warfarin (liều được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng 2-3). Sau thời gian theo dõi trung vị 1,8 năm, các nhà nghiên cứu nhận thấy tần suất đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống ở nhóm apixaban thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm warfarin (1,27%/năm so với 1,60%/năm,  $p = 0,01$ ). Ngoài ra, apixaban còn giảm nguy cơ chảy máu nặng và tử vong do mọi nguyên nhân so với warfarin (tần suất chảy máu nặng ở hai nhóm lần lượt là 2,13%/năm và 3,09%/năm,  $p < 0,001$ ; tử vong do mọi nguyên nhân ở hai nhóm lần lượt là 3,52% và 3,94%,  $p = 0,047$ ) [15]. Phòng ngừa cấp hai đối với các biến cố thiếu máu cục bộ sau hội chứng mạch vành cấp là một hướng nghiên cứu mới về vai trò của các thuốc ức chế trực tiếp Xa. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu APPRAISE-2 về vấn đề này đã gây thất vọng



cho y giới [16]. Trong thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên mù đôi này, bệnh nhân mới bị hội chứng mạch vành cấp (trong vòng 7 ngày) được cho dùng thêm apixaban (5 mg x 2/ngày) hoặc giả dược ngoài liệu pháp kháng tiêu cầu chuẩn. APPRAISE-2 đã phải kết thúc sớm sau khi tuyển được 7.392 bệnh nhân, với lý do là apixaban không giảm các biến cố thiếu máu cục bộ (nhồi máu cơ tim, đột quy dạng thiếu máu cục bộ hoặc chết do nguyên nhân tim mạch) và còn làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu, đặc biệt là chảy máu trong hộp sọ và chảy máu gây chết [16].

### **Kết luận**

Đồng thời sở hữu ưu điểm sử dụng được đường uống giống với thuốc kháng vitamin K, các thuốc thế hệ mới đã cải thiện được các nhược điểm cũng như có được những tính năng vượt trội về mặt dược lý và bằng chứng tích lũy từ các thử nghiệm lâm sàng lớn đã thực hiện và đang “thai nghén”, hy vọng có nhiều động lực để thay thế dần liệu pháp chống đông cổ điển với thuốc kháng vitamin K trong một số chỉ định nhằm giảm tải áp lực điều trị cũng như góp phần nâng cao tính tuân thủ điều trị cho bệnh, vốn là yếu tố tác động không nhỏ đến thành công toàn bộ liệu trình trước và sau khi điều trị.

- Chỉ định thứ nhất: phòng ngừa cấp một đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp háng và khớp gối: Dabigatran, rivaroxaban và apixaban đều là liệu pháp thay thế ưu việt hơn so với enoxaparin tiêm dưới da.

- Chỉ định thứ hai: phòng ngừa cấp hai đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: Cả dabigatran và rivaroxaban đều có thể thay thế thuốc kháng vitamin K.

- Chỉ định thứ ba: là phòng ngừa đột quy và thuyên tắc mạch hệ thống ở *Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim*: dabigatran, rivaroxaban, apixaban đều có thể thay thế thuốc kháng vitamin K, riêng dabigatran đã được các cơ quan quản lý dược chấp thuận cho dùng trong chỉ định này, tức là không cần đến khi bệnh nhân có chống chỉ định hay gặp ADR trong quá trình điều trị với kháng vitamin K trước đó. Ưu điểm của các thuốc chống đông uống mới so với thuốc kháng vitamin K đã quá rõ ràng, nhưng trở ngại duy nhất là giá thành nên nhìn nhận một cách thực tế đây chính là rào cản lớn nhất đối với bệnh nhân lẫn bác sĩ.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- [1]. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, và cs. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133:160S-198S.
- [2]. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005;353:1028-1040.
- [3]. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin. Current and future advances. Circulation 2007;116:552-560.



- [4]. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, và cs, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- [5]. [http://www.pharmatimes.com/Article/11-08-05/Europe\\_OK\\_for\\_Boehringer\\_s\\_Pradoxax\\_to\\_prevent\\_AF\\_related\\_stroke\\_aspx](http://www.pharmatimes.com/Article/11-08-05/Europe_OK_for_Boehringer_s_Pradoxax_to_prevent_AF_related_stroke_aspx).
- [6]. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, và cs, for the RE-MODEL Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
- [7]. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, và cs. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
- [8]. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, và cs, for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
- [9]. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-1532.
- [10]. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
- [11]. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, và cs, and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 (10.1056/NEJMoa1009638).
- [12]. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, và cs. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
- [13]. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, và cs. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815.
- [14]. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, và cs, for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 (10.1056/NEJMoa1007432).
- [15]. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, và cs, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 (10.1056/NEJMoa1107039).
- [16]. Alexander JH, Lopes RD, James S, và cs, for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011 (10.1056/NEJMoa1105819).