

ĐIỀU TRỊ CHỐNG ĐÔNG BẰNG THUỐC UỐNG: CÓ GÌ MỚI HIỆN NAY?

Hồ Huỳnh Quang Trí*

Thuốc kháng vitamin K đã được tìm ra từ hơn 60 năm và đã được dùng để điều trị chống đông từ hơn 40 năm nay.¹ Các thuốc kháng vitamin K là những dẫn xuất coumarin, gồm warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon và ethylbiscoumacetat. Các thuốc kháng vitamin K ức chế enzym vitamin K-epoxide-reductase và vitamin K-reductase, qua đó ức chế sự chuyển vitamin K dạng oxy-hóa thành vitamin K dạng khử. Hậu quả của sự thiếu hụt vitamin K dạng khử là suy giảm phản ứng carboxyl-hóa biến tiền yếu tố đông máu (chưa có hoạt tính) thành yếu tố đông máu có hoạt tính.² Như vậy, cơ chế tác dụng của thuốc kháng vitamin K là ức chế sự tổng hợp dạng có hoạt tính của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (gồm yếu tố II, VII, IX và X).

Chỉ định dùng thuốc kháng vitamin K gồm: ngừa đột quy và thuyên tắc mạch hệ thống trong bệnh van hai lá hậu thấp, ở bệnh nhân rung nhĩ, ngừa huyết khối van tim nhân tạo và phòng ngừa cấp hai thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc động mạch phổi). Hiện nay INR được xem là xét nghiệm chuẩn để đánh giá mức độ chống đông bằng thuốc kháng vitamin K.² Vì không thể có được một giá trị INR cố định trong suốt quá trình điều trị dài hạn, các hướng dẫn thực hành thường đưa ra một khoảng INR cần đạt (2,5 – 3,5 đối với người mang van tim nhân tạo cơ học và 2 – 3 trong những trường hợp còn lại). Liều thuốc kháng vitamin K được điều chỉnh để đạt INR trong khoảng này. Duy trì INR trong một khoảng nào đó là một công việc rất khó khăn. INR có thể dao động (dù liều thuốc kháng vitamin K không đổi) do những thay đổi của lượng vitamin K trong khẩu phần ăn (các loại thức ăn chứa nhiều vitamin K gồm bắp cải, bông cải, cải xoăn, rau diếp, rau bina, gan bò, gan heo), do thay đổi của chức năng gan, do tương tác thuốc (thuốc kháng vitamin K tương tác với rất nhiều thuốc) hoặc do bệnh nhân không tuân trị.² Trên thực tế, để duy trì INR trong một khoảng đích cần thực hiện xét nghiệm này một cách định kỳ, không thưa hơn một lần mỗi tháng và mỗi khi có phối hợp thêm một thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K. Ngoài ra, cần coi trọng việc

huấn luyện, giáo dục bệnh nhân. Gần đây hãng Roche Diagnostics giới thiệu một dụng cụ đo INR trên máu mao mạch trích từ đầu ngón tay (tương tự như dụng cụ đo đường huyết mao mạch). Dụng cụ này (mang tên CoaguChek) cho phép đơn giản hóa việc theo dõi INR, bệnh nhân có thể dùng nó để tự theo dõi và điều chỉnh liều thuốc kháng vitamin K tại nhà. Một nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên trên 737 bệnh nhân cho thấy tự theo dõi INR và điều chỉnh liều thuốc tại nhà với dụng cụ CoaguChek giúp đạt hiệu quả chống đông và độ an toàn tương đương điều trị chống đông qui ước tại phòng khám.³

Nói chung, thuốc kháng vitamin K có nhiều nhược điểm như: khởi phát tác dụng chậm, cách theo dõi điều trị phức tạp, khoảng trị liệu hẹp, tương tác với nhiều loại thức ăn và thuốc. Từ đầu thế kỷ này, các nhà nghiên cứu đã tìm cách phát triển những thuốc chống đông uống mới không có các nhược điểm nêu trên. 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.

Thuốc ức chế trực tiếp thrombin

Nhóm thuốc ức chế trực tiếp thrombin gồm những thuốc dùng đường tiêm truyền (như hirudin, argatroban và bivalirudin) và thuốc dùng đường uống.⁴ Có hai thuốc ức chế trực tiếp thrombin dùng đường uống đã được nghiên cứu là ximelagatran và dabigatran, tuy nhiên chỉ có dabigatran là được đưa vào dùng trong lâm sàng. Trong hai nghiên cứu SPORTIF (Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) III và SPORTIF V, ximelagatran có hiệu quả tương đương warfarin trong việc ngăn ngừa đột quy và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ.^{5,6} Tuy nhiên tổng hợp số liệu của hai nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ alanin aminotransferase huyết thanh tăng ít nhất gấp 3 lần giới hạn trên ở nhóm ximelagatran cao hơn đáng kể so với ở nhóm warfarin (6,1% so với 0,8%). Trên cơ sở này, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ (Food and Drug Administration – FDA) đã không cấp phép lưu hành cho ximelagatran.

Dabigatran được dùng dưới dạng tiền dược dabigatran etexilat. Sau khi hấp thu qua đường

*TS BS Viện Tim TP.HCM

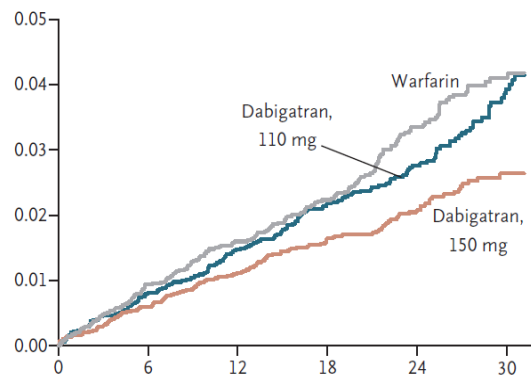
uống, dabigatran etexilat được chuyển thành dabigatran là dạng có hoạt tính dưới tác dụng của enzym esterase trong huyết thanh. Dabigatran được thải khoảng 80% ở thận và có thời gian bán thải là 12-17 giờ⁴. Dabigatran có những ưu điểm sau so với thuốc kháng vitamin K: khởi phát tác dụng sớm (0,5-2 giờ) 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.^{4,7} Khác với ximelagatran, dabigatran không ảnh hưởng đến nồng độ aminotransferase huyết thanh.

Dabigatran đã được nghiên cứu trong hai chỉ định. Chỉ định thứ nhất là phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ. Nghiên cứu giúp xác định vị trí của dabigatran trong chỉ định này là RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy).⁸ RE-LY là một 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, 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 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 trọng).

Kết quả RE-LY cho thấy 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 cậy 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; $p < 0,001$). Trên hình 1 là các đường Kaplan-Meier biểu diễn tần suất dồn của biến cố đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống của 3 nhóm. Tần suất chảy máu nặng là 3,36%/năm ở nhóm warfarin, 2,71%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg ($p = 0,003$ so với warfarin) và 3,11%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg ($p = 0,31$ so với warfarin). Tần suất tử vong do mọi nguyên nhân là 4,13%/năm ở nhóm warfarin, 3,75%/năm ở nhóm dabigatran 110 mg ($p = 0,13$ so với warfarin) và 3,64%/năm ở nhóm dabigatran 150 mg ($p = 0,051$ so với warfarin). Nói tóm lại, nghiên cứu RE-LY chứng tỏ 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 vào kết quả RE-LY, ngày 19/10/2010 FDA đã chấp thuận cho dùng 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 ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống ở người rung nhĩ không do bệnh van tim.⁹ 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.¹⁰



Hình 1: Tần suất dồn theo thời gian (tháng) của biến cố đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống ở các nhóm warfarin, dabigatran 110 mg và dabigatran 150 mg trong nghiên cứu RE-LY.

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 2101 bệnh nhân được thay khớp gối toàn phần và nghiên cứu RE-NOVATE

thực hiện trên 3494 bệnh nhân được thay khớp háng toàn phần.^{11,12} Trong hai thử nghiệm lâm sàng 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 RE-MODEL và RE-NOVATE được tóm tắt trong bảng 1. Kết quả này chứng tỏ 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.

Vị trí của dabigatran trong phòng ngừa cấp hai thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch được xác định bởi nghiên cứu RE-COVER.¹³ RE-COVER là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm. Đối tượng nghiên cứu là 2539 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, có 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 chết liên quan với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau 6 tháng.

Kết quả RE-COVER 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

Bảng 1: Hiệu quả và tính an toàn của dabigatran so với enoxaparin trong phòng ngừa tiên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau các phẫu thuật chỉnh hình lớn^{11,12}

	RE-MODEL			RE-NOVATE		
	E	D 150	D 220	E	D 150	D 220
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch / chết mọi nguyên nhân (%)	37,7	40,5	36,4	6,7	8,6	6,0
Chảy máu nặng (%)	1,3	1,3	1,5	1,6	1,3	2,0

Ghi chú: E: enoxaparin; D 150: dabigatran 150 mg/ngày; D 220: dabigatran 220 mg/ngày. Khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

dabigatran và 1,9% trong nhóm warfarin). Tần suất chảy máu nói chung (cả nặng lẫn nhẹ) 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%, $p < 0,001$) (Rối loạn dạ dày có liên quan với sự hiện diện của lõi acid tartaric trong thành phần viên thuốc, nhằm làm tăng độ hòa tan và hấp thu của dabigatran etexilat trong ống tiêu hóa).

Dabigatran etexilat có biệt dược là Pradaxa do công ty Boehringer-Ingelheim bào chế. Pradaxa đã 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 (có thể đảo ngược) 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.¹⁴ Có nhiều thuốc ức chế trực tiếp Xa đã được nghiên cứu, tuy nhiên hiện nay chỉ có hai thuốc được đưa vào dùng trong lâm sàng là rivaroxaban (biệt dược Xarelto của công ty Bayer) và apixaban (biệt dược Eliquis, do hai công ty Pfizer và Bristol-Myers Squibb hợp tác bào chế). Các đặc điểm dược lý của hai thuốc này được nêu trong bảng 2. Cả hai thuốc này đều được dùng với liều cố định và không phải theo dõi điều trị bằng xét nghiệm đông máu.

Rivaroxaban đã được nghiên cứu trong hai chỉ định chính. 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 được đánh số từ RECORD 1 đến 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 của hai nghiên cứu này 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 được tiến hành trên bệnh nhân thay khớp gối toàn phần là RECORD 3 (n = 2531) và RECORD 4 (n = 3148)^{17,18}. 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 của hai nghiên cứu này cho thấy rivaroxaban giảm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có ý nghĩa so với enoxaparin và không tăng nguy cơ chảy máu nặng. Bảng 3 tóm tắt kết quả của chương trình nghiên cứu RECORD.

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, 8101 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) 19.

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

Bảng 2: Các đặc điểm dược lý của rivaroxaban và apixaban¹⁴

	Rivaroxaban	Apixaban
Độ khả dụng sinh học (%)	80	60
Thời gian bán thải (giờ)	7 – 11	12
Thải trừ ở thận (%)	66*	25
Cách dùng	Liều cố định, uống 1 lần/ngày	Liều cố định, uống 2 lần/ngày
Tương tác thuốc	Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và P-glycoprotein [†]	Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 [†]

Ghi chú: *Một nửa lượng rivaroxaban đào thải ở thận là ở dạng không đổi và một nửa là ở dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính; [†] Các thuốc ức chế mạnh CYP3A và P-glycoprotein gồm các thuốc kháng nấm có gốc azole (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) và các thuốc ức chế protease như ritonavir. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 gồm các thuốc kháng nấm có gốc azole, các kháng sinh macrolide (như clarithromycin) và các thuốc ức chế protease như atazanavir.

Bảng 3: Kết quả chương trình nghiên cứu RECORD¹⁵⁻¹⁸.

	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc chết do mọi nguyên nhân (%)		Chảy máu nặng (%)	
	Enoxaparin	Rivaroxaban	Enoxaparin	Rivaroxaban
RECORD 1	3,7	1,1*	0,1	0,3
RECORD 2	9,3	2,0*	< 0,1	< 0,1
RECORD 3	18,9	9,6*	0,5	0,6
RECORD 4	10,1	6,9 [†]	0,3	0,7

Ghi chú: *p < 0,001 so với nhóm enoxaparin; [†]p = 0,012 so với nhóm enoxaparin.

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, 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

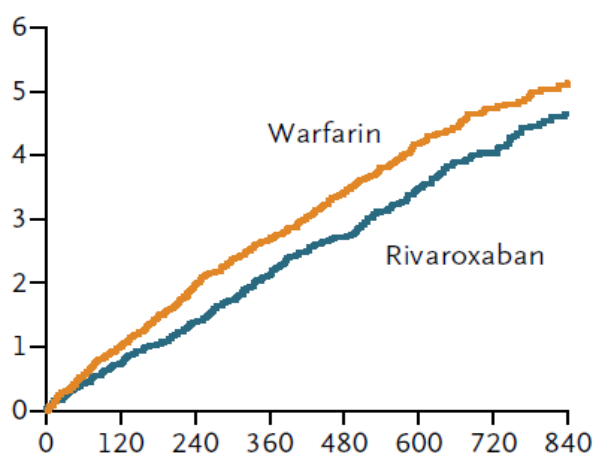
được thêm 6-12 tháng nữa. Tiêu chí đánh giá chính là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng (là phối hợp các biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc động mạch phổi gây chết hoặc không). Kết quả của EINSTEIN-DVT và EINSTEIN-EXTENSION được công bố năm 2010. EINSTEIN-DVT cho thấy rivaroxaban có hiệu quả tương đương điều trị chứng trong phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái 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).²⁰ Còn theo kết quả của EINSTEIN-EXTENSION, rivaroxaban có hiệu quả cao hơn giả được 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 được, $p < 0,001$) và nguy cơ chảy máu nặng tương đương (0,7% so với 0%, $p = 0,11$).²⁰

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).²¹ 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 ≥ 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. Tỉ 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, $p = 0,12$). Trên hình 2 là tần suất dồn của đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống trên hai nhóm rivaroxaban và warfarin trong ROCKET AF. 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).



Hình 2: Tần suất dồn theo thời gian (ngày) của biến cố đột quỵ/thuyên tắc mạch hệ thống ở nhóm warfarin và nhóm rivaroxaban trong nghiên cứu ROCKET AF.

Apixaban cũng là một thuốc chống đông uống mới có nhiều triển vọng. Kết quả chương trình nghiên 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.^{22,23} 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,

5599 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 quy và thuyên tắc mạch hệ thống so với aspirin (mức giảm 55%, $p < 0,001$) và không tăng nguy cơ chảy máu nặng.²⁴ 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 quy 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 quy 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%, $p = 0,047$).²⁵

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 giới²⁶. 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 7392 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.²⁶

Tương lai của điều trị chống đông bằng thuốc uống

Với những tính năng vượt trội về mặt dược lý và những chứng cứ tích lũy từ các thử nghiệm lâm sàng đã thực hiện và đang tiến hành, các thuốc chống đông uống mới nhiều khả năng sẽ thay thế dần liệu pháp chống đông cổ điển trong một số chỉ định. Đầu tiên là 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 là phòng ngừa cấp hai đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: Cả dabigatran lẫn rivaroxaban đều có thể thay thế thuốc kháng vitamin K. Cuối cùng là phòng ngừa đột quy và thuyên tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim: Cả dabigatran, rivaroxaban lẫn apixaban đều có thể thay thế thuốc kháng vitamin K, riêng dabigatran đã được các cơ quan quản lý được chấp thuận cho dùng trong chỉ định này. Ưu điểm của các thuốc chống đông uống mới so với thuốc kháng vitamin K đã quá rõ ràng, trở ngại duy nhất để các thuốc này thay thế hoàn toàn thuốc kháng vitamin K trong các chỉ định nêu trên chính là giá thành.

Ngoài dabigatran, rivaroxaban và apixaban hiện có một số thuốc chống đông uống mới khác đang được nghiên cứu ở pha II hoặc pha III. Trong nhóm ức chế trực tiếp thrombin có AZD0837 (của AstraZeneca) đang được nghiên cứu ở pha III, còn trong nhóm ức chế trực tiếp Xa có edoxaban (của Daiichi Sankyo) đang được nghiên cứu ở pha III và betrixaban (của Merck), YM150 (của Astellas Pharma) và TAK442 (của Takeda) đang được nghiên cứu ở pha II.¹⁴

Có một câu hỏi thú vị được nhiều nhà nghiên cứu nêu ra: Thuốc ức chế trực tiếp thrombin và thuốc ức chế trực tiếp Xa, thuốc nào tốt hơn? Lời giải đáp cho câu hỏi này sẽ không có trong tương lai gần vì các hãng dược phẩm sẽ không chấp nhận rủi ro (về mặt thương mại) để tài trợ cho những nghiên cứu so sánh đối đầu thuốc thuộc hai nhóm này.

Thuốc kháng vitamin K hiện vẫn còn chỉ định không thể thay thế trong phòng ngừa đột quy và thuyên tắc mạch hệ thống ở người bệnh van hai lá và trong phòng ngừa huyết khối van tim nhân tạo. Chúng ta hy vọng trong tương lai sẽ có những nghiên cứu giúp xác lập vị trí của các thuốc chống đông uống mới trong những “thành trì cuối cùng” này của thuốc kháng vitamin K.

Tài liệu tham khảo

- 1) Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;324:1865-1875.
- 2) Ansell J, Hirsh J, Hylek E, và cs. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
- 3) Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, và cs. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:1-10.
- 4) Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
- 5) Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial

- fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-1698.
- 6) Albers GW, Diener HC, Frison L, và cs. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.
 - 7) Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin. Current and future advances. *Circulation* 2007;116:552-560.
 - 8) 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.
 - 9) Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – Why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364:1788-1790.
 - 10) http://www.pharmatimes.com/Article/11-08-05/Europe_OK_for_Boehringer_s_Pradoxax_to_prevent_AF_related_stroke.aspx
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-1532.
 - 15) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, và cs. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
 - 16) Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, và cs. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
 - 17) Lassen MR, Agno W, Borris LC, và cs. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
 - 18) Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, và cs. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-1680.
 - 19) MAGELLAN: Rivaroxaban prevents VTE in medical patients, but bleeding an issue. www.theheart.org/article/1207331.do
 - 20) The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
 - 21) 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)
 - 22) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, và cs. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
 - 23) 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.
 - 24) 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)
 - 25) 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)
 - 26) 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)