

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG MỚI

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques*, số 525, tháng 4/2013
Lương Thị Thu Hằng, Hoàng Hà Phương dịch

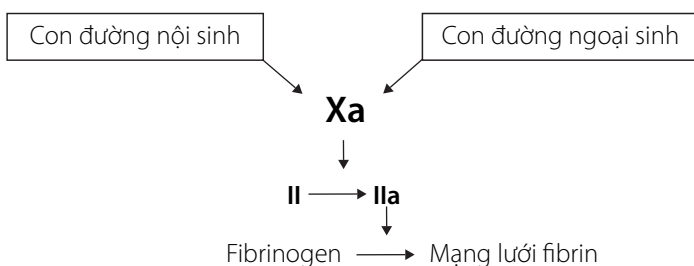
Các thuốc chống đông đường uống có tác dụng ức chế trực tiếp các yếu tố đông máu: dabigatran ức chế yếu tố IIa, rivaroxaban và apixaban ức chế yếu tố Xa. Mặc dù việc sử dụng những thuốc này tương đối đơn giản, không cần hiệu chỉnh liều và không yêu cầu theo dõi các chỉ số sinh học. Tuy nhiên, trong quá trình sử dụng vẫn cần giám sát nguy cơ chảy máu. Do không tiến hành được theo dõi các chỉ số sinh học nên khó phát hiện quá liều. Hơn nữa, khác với heparin hay những thuốc kháng vitamin K, hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho các thuốc chống đông đường uống mới.

Trong những năm gần đây, các thuốc chống đông mới đã có mặt trên thị trường với mục đích khắc phục những hạn chế của việc sử dụng thuốc kháng vitamin K như cần hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả giám sát sinh học, nguy cơ tương tác cao với thực phẩm hoặc với các thuốc khác.

Cơ chế tác dụng – đặc tính dược lý

Các thuốc chống đông mới là những chất ức chế chọn lọc một số yếu tố đông máu (hình 1).

- **Dabigatran** là một chất ức chế mạnh trực tiếp, cạnh tranh và có tính chất thuận nghịch với



Hình 1: Các giai đoạn cuối cùng của quá trình đông máu

thrombin (yếu tố II hoạt hóa hay IIa) ở dạng tự do hoặc liên kết với fibrin (bảng 1). Sự ức chế yếu tố IIa ngăn chặn quá trình hình thành các cục máu đông. Dabigatran etexilat là tiền thuốc, sau khi uống, được hấp thu nhanh chóng và chuyển hóa thành dabigatran, nhờ sự thủy phân qua xúc tác của esterase, có mặt trong huyết tương và ở gan (bảng 2).

- **Rivaroxaban và apixaban** là những chất ức chế trực tiếp, có tính chọn lọc cao yếu tố Xa, đồng thời sinh khả dụng đường uống khá cao. Tương tự yếu tố IIa, việc ức chế yếu tố Xa làm gián đoạn các con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông máu, từ đó ức chế hình thành thrombin và sự phát triển của huyết khối. Rivaroxaban và apixaban không ức chế thrombin.

Lưu ý:

Thrombin là một serin protease xúc tác chuyển fibrinogen thành fibrin trong quá trình đông máu.

Chỉ định

Các thuốc chống đông đường uống mới được chỉ định trong những trường hợp sau:

- Dự phòng nguyên phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân người lớn sau phẫu thuật chỉnh hình theo chương trình ở hông hoặc đầu gối (dabigatran 75 và 110 mg, rivaroxaban 10 mg, apixaban 2,5 mg).

- Dự phòng tai biến mạch não và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân người lớn mắc rung nhĩ không liên quan đến van tim có kèm theo một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau:

- + Tiền sử tai biến mạch não, thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc tắc mạch hệ thống;
- + Suy tim đã có biểu hiện triệu chứng, từ giai đoạn II trở lên theo Hội Tim New York (NYHA) hoặc có phân số tổng máu thất trái < 40 %;
- + Tuổi ≥ 75;
- + Tuổi ≥ 65 có mắc kèm một trong các bệnh sau: đái tháo đường, bệnh mạch vành hoặc tăng huyết áp động mạch (dabigatran 110 và 150 mg, rivaroxaban 15 và 20 mg).

- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (hình 2) và dự phòng tái phát các huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc nghẽn phổi con cấp huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân người lớn (rivaroxaban 15 và 20 mg).



Hình 2: Những thuốc chống đông mới được chỉ định trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu

Chống chỉ định

Chống chỉ định những thuốc chống đông đường uống mới trong các trường hợp:

- Bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút) đối với dabigatran;
- Bệnh nhân đang có chảy máu lâm sàng tiến triển rõ rệt.
- Bệnh nhân suy gan hoặc có bệnh gan nặng kết hợp với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu rõ rệt trên lâm sàng.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú

Chưa có dữ liệu đầy đủ liên quan đến việc sử dụng các thuốc chống đông mới ở phụ nữ mang thai. Do đó phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nên tránh mang thai trong khi điều trị hoặc không nên sử dụng các thuốc chống đông này trong thai kỳ.

Không có dữ liệu lâm sàng về tác dụng của các thuốc chống đông mới ở trẻ bú sữa mẹ. Vì thế, nên ngừng việc cho con bú trong khi điều trị bằng các thuốc chống đông này.

Tác dụng không mong muốn

- **Chảy máu:** bầm tím, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa hoặc niệu sinh dục.
- **Hệ tiêu hóa:** đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu.
- **Huyết học:** thiếu máu, giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu.
- **Bệnh gan:** tăng transaminase.
- **Rối loạn thần kinh:** chóng mặt, nhức đầu, ngất (rivaroxaban), lú lẫn (apixaban).
- **Bệnh tim mạch (rivaroxaban):** nhịp tim nhanh.
- **Da (rivaroxaban):** ngứa.

Ghi chú:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tình trạng xuất huyết niêm mạc (chảy máu cam, chảy máu mũi, tiêu hóa, tiết niệu, ...) và thiếu máu đã được ghi nhận thường xuyên hơn khi sử dụng biệt dược Xarelto so với thuốc kháng vitamin K trong suốt thời gian điều trị lâu dài.

Tương tác thuốc

- **Với các thuốc chống đông khác:** heparin không phân đoạn, heparin khối lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, ...), fondaparinux, các thuốc chống đông đường uống (warfarin, acenocoumarol, fluindion), trừ trường hợp có khoảng thời gian nghỉ giữa các đợt dùng thuốc chống đông.

Thận trọng khi dùng cùng với các thuốc khác ảnh hưởng đến đông máu bao gồm thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), aspirin, các thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc các thuốc chống đông khác. Ở những bệnh nhân có nguy cơ loét tiêu hóa, nên có điều trị dự phòng thích hợp.

- **Với các thuốc ức chế P-glycoprotein (P-gp):** dabigatran etexilat, rivaroxaban là cơ chất của P-gp, protein xuyên màng có tác dụng bơm tống thuốc ra ngoài tế bào. Dùng đồng thời thuốc ức chế mạnh P-gp sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc. Do đó, chống chỉ định phối hợp thuốc với ketoconazol đường uống, itraconazol, cyclosporin, tacrolimus và dronedaron. Cần thận trọng khi phối hợp với các chất ức chế mạnh P-gp khác như amiodaron, quinidin, verapamil, hoặc clarithromycin. Mặc dù không chống chỉ định, vẫn cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ (giám sát các dấu hiệu chảy máu hoặc thiếu máu) khi dabigatran được dùng đồng thời với các thuốc trên.

- **Với các thuốc gây cảm ứng P-gp:** nên tránh việc dùng đồng thời một thuốc gây cảm ứng P-gp (như rifampin, cây cỏ ban - *Hypericum perforatum*, carbamazepin hoặc phenytoin) do có thể dẫn đến giảm nồng độ dabigatran.

Những thuốc ức chế protease như ritonavir, dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc ức chế protease khác, có tác động đến P-gp (như một chất ức chế hoặc như một chất cảm ứng) và do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời với Pradaxa.

- **Rivaroxaban và apixaban với các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc:** các thuốc kháng nấm nhóm azol (như ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) hoặc các thuốc ức chế protease của HIV (ví dụ, ritonavir) là những chất ức chế mạnh CYP3A4, làm tăng nồng độ rivaroxaban hoặc apixaban huyết tương và do đó làm tăng nguy cơ chảy máu. Tương tự, nên tránh sử dụng đồng thời với các

Bảng 1: Các thuốc chống đông đường uống mới thường gặp

Loại	Hoạt chất	Biệt dược	Dạng bào chế	Liều	Thời gian bán thải (giờ)
Kháng IIa	Dabigatran	Pradaxa	Viên nang 75, 110 và 150 mg	Phẫu thuật chỉnh hình chi dưới theo chương trình: 220 mg/ngày, mỗi ngày một lần trong 10 ngày (với khớp gối) hoặc 28-35 ngày (với khớp háng), khởi đầu với liều 110 mg trong vòng 1-4 giờ sau khi kết thúc phẫu thuật. Nếu tuổi ≥ 75, độ thanh thải creatinin từ 30-50 ml/phút hoặc dùng phối hợp với verapamil, amiodaron, quinidin: giảm liều 150 mg/lần, 1 lần/ngày. Rung nhĩ: 150 mg, 2 lần/ngày trong thời gian dài. Nếu tuổi ≥ 80 hoặc phối hợp verapamil: giảm liều 110 mg, 2 lần/ngày.	11 đến 14
Kháng Xa	Rivaroxaban	Xarelto	Viên nén 10, 15 và 20 mg	Phẫu thuật chỉnh hình chi dưới theo chương trình: 10 mg/ngày trong 2 tuần (với khớp gối) đến 5 tuần (với khớp háng). Rung nhĩ: 20 mg/ngày. Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và dự phòng tái phát: 20 mg/ngày; khởi đầu với liều 15 mg, 2 lần/ngày trong 3 tuần.	5 đến 13
	Apixaban	Eliquis	Viên nén 2,5 mg	Phẫu thuật chỉnh hình chi dưới theo chương trình: 2,5 mg hai lần/ngày trong 10 đến 14 ngày (với khớp gối) hoặc 32-38 ngày (với khớp háng). Dùng liều đầu tiên trong vòng 12 đến 24 giờ sau khi kết thúc phẫu thuật.	12

Bảng 2: Dược động học của các thuốc chống đông đường uống mới

Sinh khả dụng đường uống	6,5 % (Pradaxa), 50 % (Eliquis), 100 % (Xarelto).
Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương	35 % (Pradaxa), 87 % (Eliquis), 95 % (Xarelto).
Chuyển hóa ở gan	Dabigatran etexilat là một tiền chất được chuyển hóa trong huyết tương và ở gan thành dabigatran sau đó bài xuất dưới dạng không đổi. Rivaroxaban và apixaban được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2J2.
Thải trừ	Dabigatran thải trừ qua thận (85 %). Rivaroxaban và apixaban thải trừ qua thận và qua mật.
Thời gian bán thải	Khoảng 10 giờ.

kháng sinh macrolid như erythromycin hoặc clarithromycin.

- **Với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4:** việc dùng đồng thời rivaroxaban và các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 khác (ví dụ, rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc cây cỏ bọ) có thể làm giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, cần thận trọng khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4.

Nguyên tắc kê đơn

- **Trường hợp thay thế thuốc kháng vitamin K bằng thuốc kháng đông ức chế trực tiếp,** đầu tiên phải dùng thuốc kháng vitamin K. Ở những bệnh nhân được điều trị để dự phòng đột quỵ và tắc mạch hệ thống, có thể bắt đầu điều trị bằng một thuốc chống đông đường uống mới khi giá trị INR ≤ 3,0. Ở những bệnh nhân điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và dự phòng tái phát huyết khối tĩnh

mạch sâu và tắc nghẽn phổi, nên bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế trực tiếp khi INR $\leq 2,5$.

- Sử dụng thuốc kháng vitamin K sau khi đã dùng một thuốc kháng đông ức chế trực tiếp, có thể có nguy cơ chống đông không đầy đủ. Cần đảm bảo hiệu quả chống đông liên tục khi chuyển sang sử dụng một thuốc chống đông khác. Do đó, cần dùng phối hợp với các thuốc kháng vitamin K cho đến khi INR $\geq 2,0$. Trong hai ngày đầu tiên của quá trình chuyển tiếp, sử dụng các thuốc kháng vitamin K ở liều khởi đầu tiêu chuẩn, sau đó liều lượng phải được điều chỉnh trên cơ sở kết quả xét nghiệm INR. Trong thời gian điều trị đồng thời thuốc ức chế trực tiếp và thuốc kháng vitamin K, nên xác định INR ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng của thuốc ức chế trực tiếp và trước liều kế tiếp. Cuối cùng, sau khi dùng thuốc ức chế trực tiếp, giá trị INR ổn định có thể đạt được sau 24 giờ.

- Trường hợp sử dụng thuốc kháng đông ức chế trực tiếp sau khi đã dùng thuốc chống đông đường tiêm, cần bắt đầu thuốc ức chế trực tiếp trong vòng từ 0-2 giờ trước giờ dự kiến dùng thuốc tiêm liều kế tiếp (ví dụ, heparin khối lượng phân tử thấp) hoặc tại thời điểm ngừng thuốc tiêm trong trường hợp truyền liên tục (ví dụ, heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

- Trường hợp sử dụng thuốc chống đông đường tiêm sau khi đã dùng thuốc ức chế trực tiếp, dùng liều đầu tiên thuốc chống đông đường tiêm tại thời điểm mà liều kế tiếp của thuốc ức chế trực tiếp lẽ ra phải được thực hiện.

Giám sát sinh học

Về nguyên tắc, không yêu cầu theo dõi thường xuyên việc sử dụng các thuốc chống đông mới. Nếu có dấu hiệu chảy máu, có thể thực hiện một số xét nghiệm.

Dabigatran kéo dài các thông số sau:

- Thời gian thrombin hiệu chỉnh và pha loãng, đây là một xét nghiệm cho phép ước tính nồng độ của dabigatran trong huyết tương;

- Thời gian ecarin (ECT), tương ứng với một phép đo trực tiếp hoạt động của các chất ức chế trực tiếp thrombin;

- Thời gian cephalin hoạt hóa (TCA), cho phép phát hiện tương đối về cường độ chống đông đạt được với dabigatran.

Đối với rivaroxaban và apixaban, nên định lượng hoạt tính kháng yếu tố Xa để đánh giá mức độ chống đông.

Những khuyến cáo kèm theo

- Không có bằng chứng về tương tác của

nhóm thuốc này với thực phẩm, khác với thuốc kháng vitamin K.

- Không nên mở viên nang Pradaxa để tránh nguy cơ quá liều.

- Với các thuốc chống đông đường uống có thời gian bán thải ngắn, cần đặc biệt chú ý đến sự tuân thủ điều trị, để đảm bảo hiệu quả dự phòng nguy cơ chảy máu do dùng thuốc, các loại thuốc này không có thuốc giải độc đặc hiệu trong trường hợp quá liều.

- Trong trường hợp quên một liều thuốc chống đông, bệnh nhân nên dùng ngay lập tức viên thuốc bị bỏ lỡ đó, không tăng gấp đôi liều thường ngày để bù vào, và tiếp tục điều trị bình thường ngay ngày hôm sau, ở liều khuyến cáo. Đơn giản là cùng một liều lượng có thể được dùng một lần thay vì hai lần như thông thường trong trường hợp quên liều đầu tiên.

- Điều trị theo kinh nghiệm có thể không cần giám sát sinh học về mức độ đông máu. Tuy nhiên, cần theo dõi chức năng thận thường xuyên để dự phòng nguy cơ suy thận. Tương tự, bệnh nhân cần phải nhận thức được tầm quan trọng của việc tự giám sát, đặc biệt là các dấu hiệu chảy máu (các nốt thâm tím bất thường, chảy máu cam, tiểu ra máu, phân đen, ...) có thể báo hiệu nguy cơ quá liều.

Kết luận

Các thuốc chống đông đường uống mới ức chế trực tiếp các yếu tố đông máu: dabigatran ức chế yếu tố IIa, rivaroxaban và apixaban ức chế yếu tố Xa. Ngay cả khi việc sử dụng những thuốc này đơn giản bởi liều lượng cố định và không yêu cầu giám sát sinh học, nguy cơ chảy máu vẫn cần được giám sát. Đặc biệt, không thực hiện giám sát sinh học sẽ gây khó khăn cho việc phát hiện quá liều. Hơn nữa, hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho các thuốc này.

Vị trí của các thuốc mới trong điều trị hiện tại còn cần thời gian để khẳng định thêm, đặc biệt so với các thuốc chống đông kháng vitamin K. Có thể liệt kê những ưu điểm và hạn chế của các thuốc chống đông mới như sau:

- Lợi ích của thuốc chống đông đường uống mới:

+ Tương tác thuốc ít hơn so với những thuốc kháng vitamin K;

+ Không có tương tác với thực phẩm, khác với thuốc kháng vitamin K có thể phụ thuộc vào chế độ ăn uống có chứa vitamin K;

+ Không yêu cầu giám sát sinh học mức độ chống đông, tạo điều kiện dễ dàng trong sử dụng;

+ Sử dụng liều cố định giúp tuân thủ dễ dàng;

+ Giảm thiểu các biến chứng chảy máu nội

sợ so với thuốc kháng vitamin K;

+ Thời gian khởi phát tác dụng nhanh, hạn chế sự cần thiết phải chuyển đổi trung gian với thuốc chống đông đường tiêm như heparin khối lượng phân tử thấp.

- Hạn chế của thuốc chống đông đường uống mới:

+ Thải trừ qua thận, nên hạn chế việc sử dụng trong trường hợp suy thận và cần phải theo dõi chức năng thận thường xuyên;

+ Không có thuốc giải độc đặc hiệu như các thuốc kháng vitamin K (dùng vitamin K và phức hợp prothrombin để giải độc);

+ Tăng biến chứng xuất huyết tiêu hóa so với các thuốc kháng vitamin K;

+ Cần nâng cao nhận thức về vai trò của việc tuân thủ điều trị, do thuốc có thời gian bán thải ngắn;

+ Tiềm ẩn nguy cơ dùng sai thuốc do là thuốc mới, do sự tồn tại của nhiều hàm lượng khác nhau và chế độ liều khác nhau tùy theo

chỉ định, thiếu giám sát sinh học và tiềm ẩn nguy cơ sử dụng ngoài chỉ định được phê duyệt;

+ Giá cao hơn. Do đó, cần cân nhắc giá thành so với chi phí xét nghiệm sinh học và chi phí giám sát các biến chứng tiềm ẩn.

Hiện nay, các thuốc chống đông đường uống mới đang được triển khai kế hoạch giám sát nguy cơ theo quy định của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu và được giám sát tăng cường tại Pháp. Ở Việt Nam, ngày 12/9/2013, cục Quản lý Dược đã có quyết định số 15115/QLD-ĐK yêu cầu cập nhật thông tin dược lý trên nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc chứa hoạt chất dabigatran etexilat (bổ sung chống chỉ định “Bệnh nhân đặt van tim nhân tạo cơ học”, bổ sung cảnh báo “Không khuyến cáo sử dụng dabigatran etexilat trên đối tượng bệnh nhân đặt van tim sinh học”) nhằm đảm bảo bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.