

# Thuốc kháng đông trong thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: hiện tại và tương lai

PGS. Nguyễn Văn Trí  
Đại học y dược TP.HCM

# Thuốc kháng đông

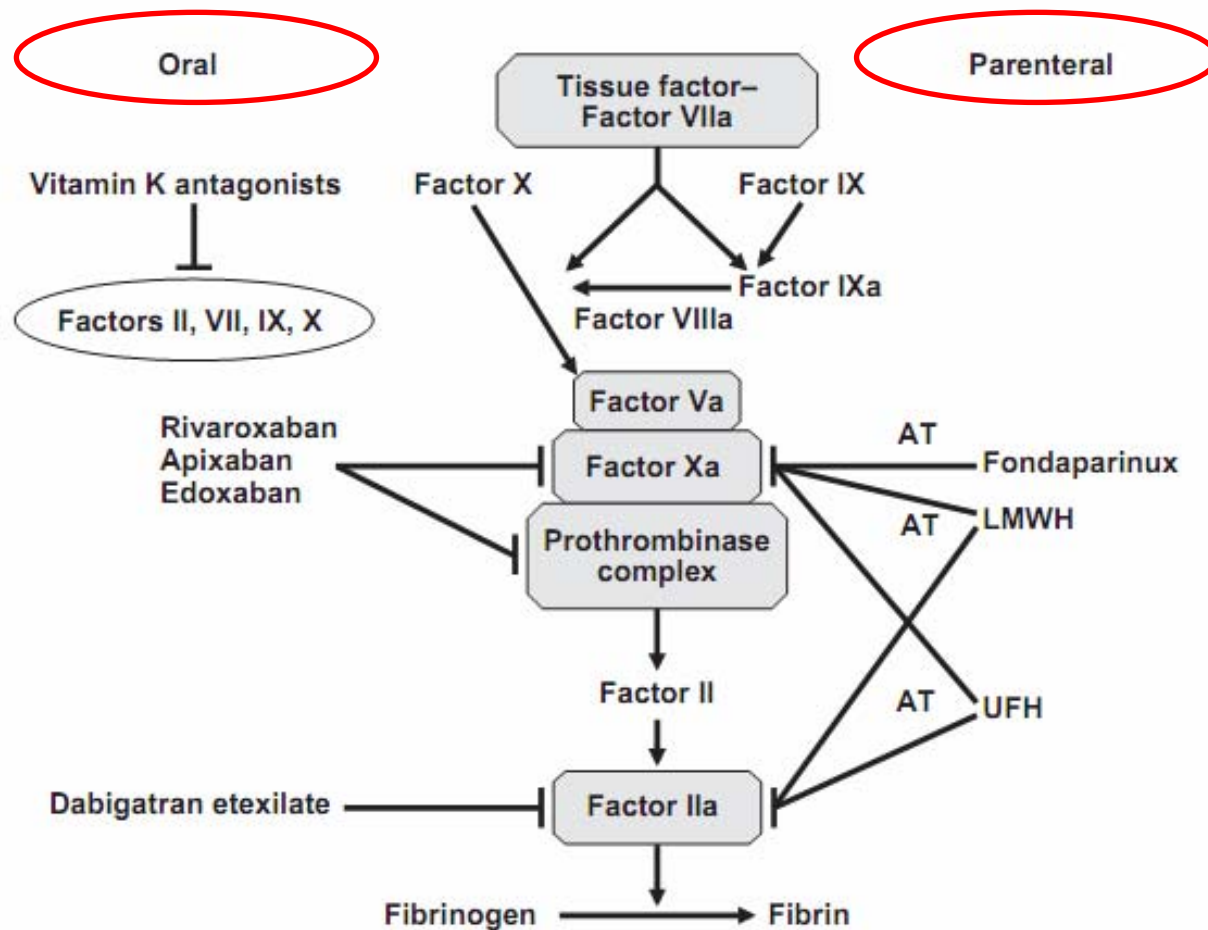


Fig. 2. Targets of conventional and new anticoagulant drugs. AT, antithrombin; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

# Thuốc kháng đông hiện tại

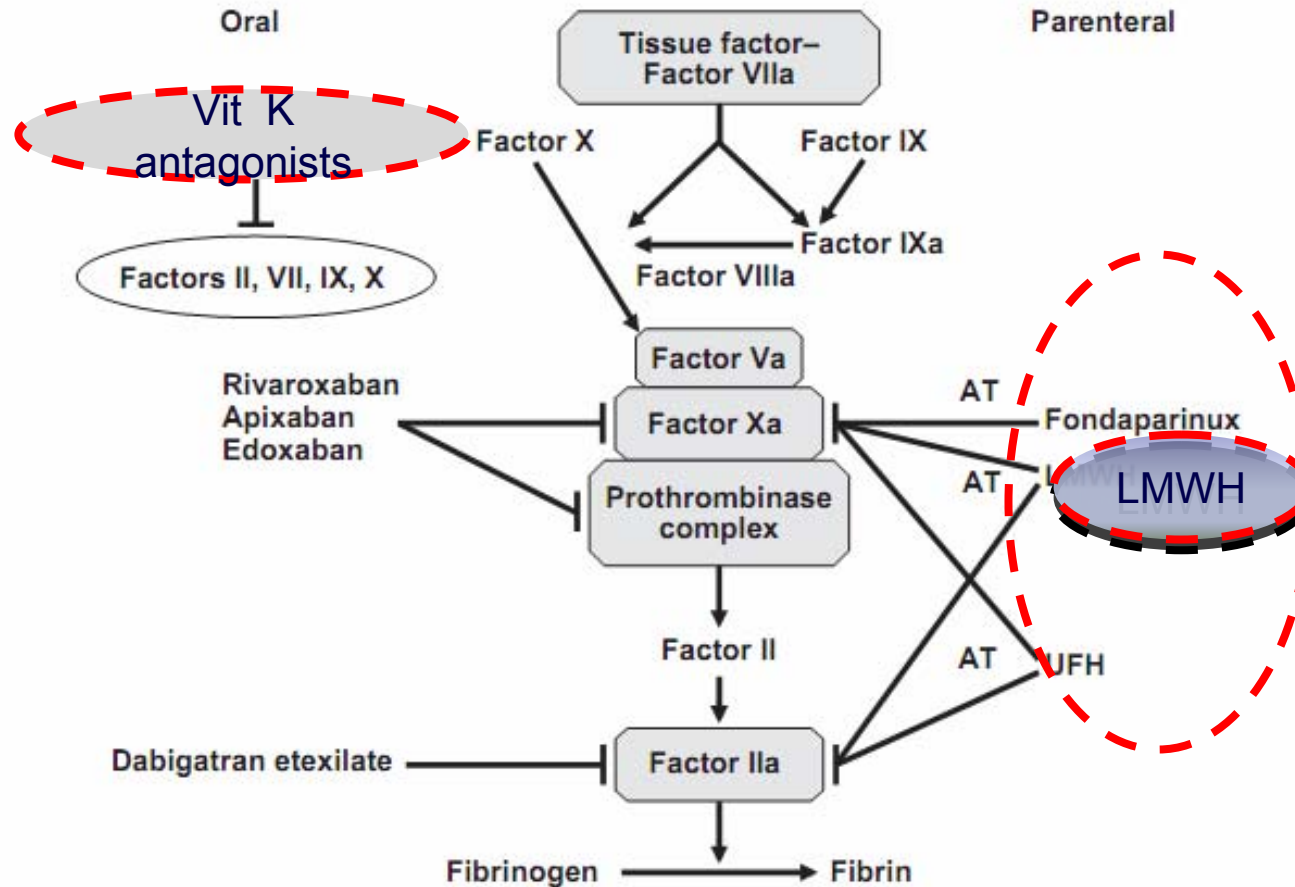


Fig. 2. Targets of conventional and new anticoagulant drugs. AT, antithrombin; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

# Phòng ngừa TTHKTM hiện tại

<b>Patients</b>	Medical Surgical – general, gynecologic, urologic, neurosurgery
<b>Options</b>	Low molecular weight heparin Low dose heparin Fondaparinux Mechanical if high bleeding risk
<b>Duration</b>	Until discharge

# Phòng ngừa HKTMS phẫu thuật chỉnh hình

## Patients

Major orthopedic – hip and knee  
arthroplasty, hip fracture repair

Major trauma

## Options

Low molecular weight heparin

Fondaparinux

Warfarin (INR 2-3)

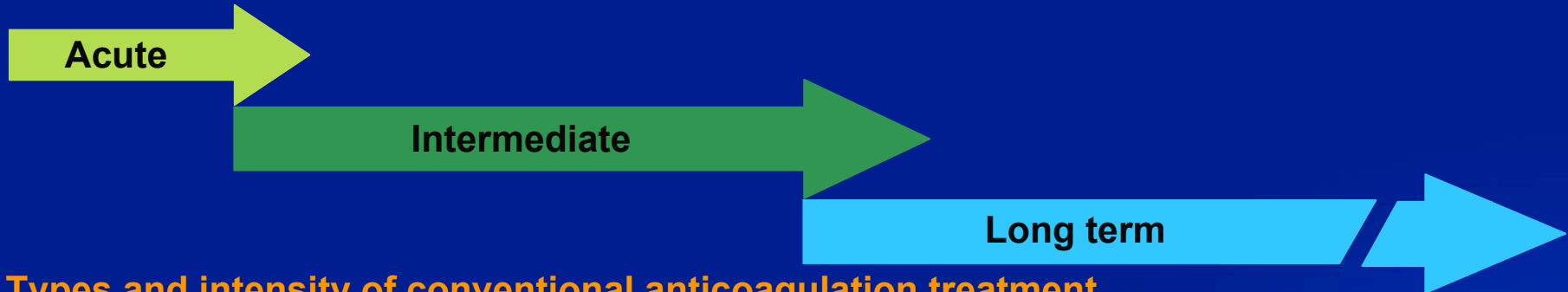
Mechanical if high bleeding risk

## Duration

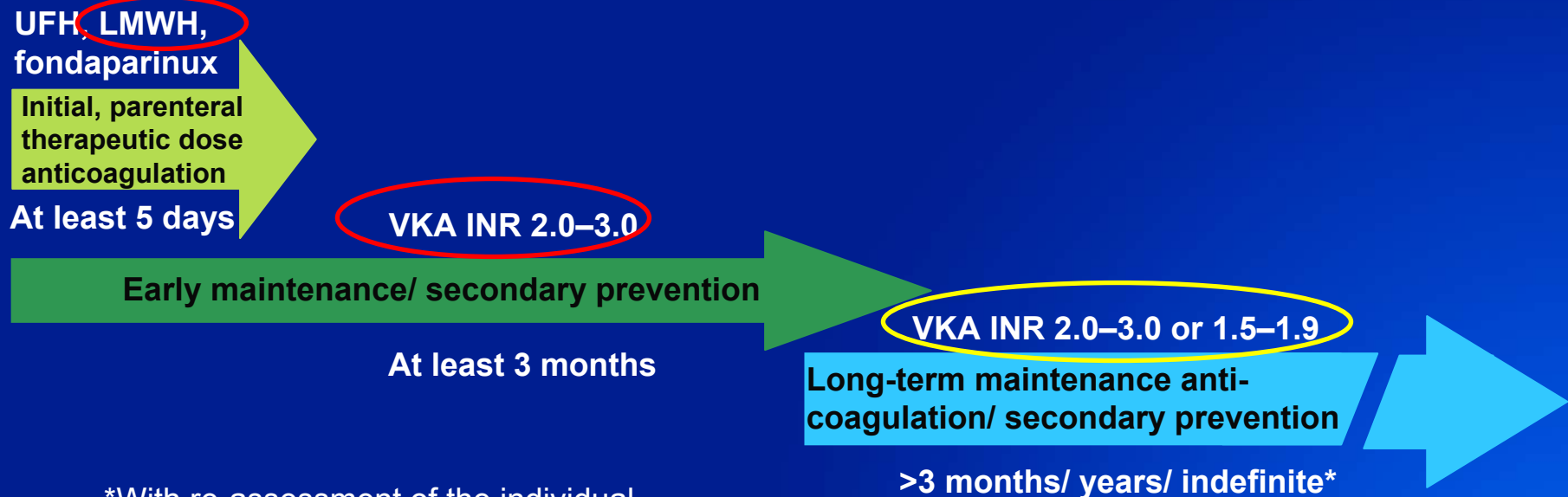
At least 10 days (2-5 weeks)

# TTHKTM: Điều trị **hiện tại** với thuốc chống đông

## Phases of the disease



## Types and intensity of conventional anticoagulation treatment



\*With re-assessment of the individual benefit–risk at periodic intervals; INR, international normalized ratio; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin; VKA vitamin K antagonist  
Kearon C, *et al.* Chest 2008;133:454–545; ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd Edition 2009; Chapter 37 Schellong S, Bounameaux H, Büller HR pp 1348–1349

# Thuốc kháng đông hiện tại

## Warfarin

- Slow onset and offset of action
- Unpredictable patient response
- Monitoring and dose adjustment required
- Narrow therapeutic window
- Multiple food and drug interactions

## Low molecular weight heparin

- Parenteral administration
- No inhibition of clot-bound coagulation factors
- Risk of heparin-induced thrombocytopenia
- Bleeding complications in patients with renal insufficiency
- Animal origin (potential contamination)

# Thuốc kháng đông lý tưởng

- Uống, một lần ngày
- Tác dụng nhanh
- Tiên đoán được được động và dược lực học
- Ít tương tác với thức ăn và thuốc khác
- Liều lượng cố định
- Cửa sổ điều trị rộng
- Dễ dùng, không cần theo dõi
- Giá thành chấp nhận được

-LMWH tiêm dưới da  
- AKA nhiều bất tiện



# Thuốc kháng đông mới

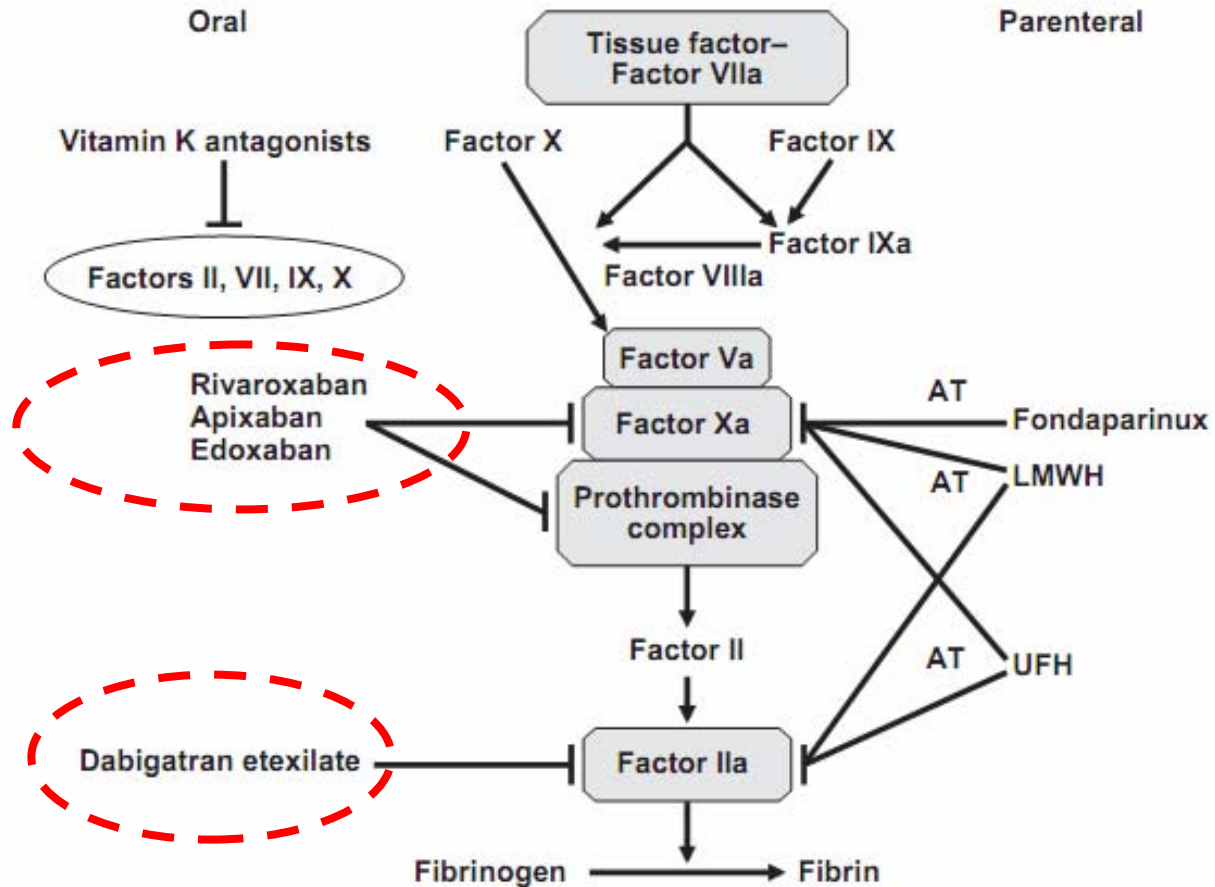


Fig. 2. Targets of conventional and new anticoagulant drugs. AT, antithrombin; LMWH, low molecular weight heparin; UFH, unfractionated heparin.

# Thuốc kháng đông uống mới

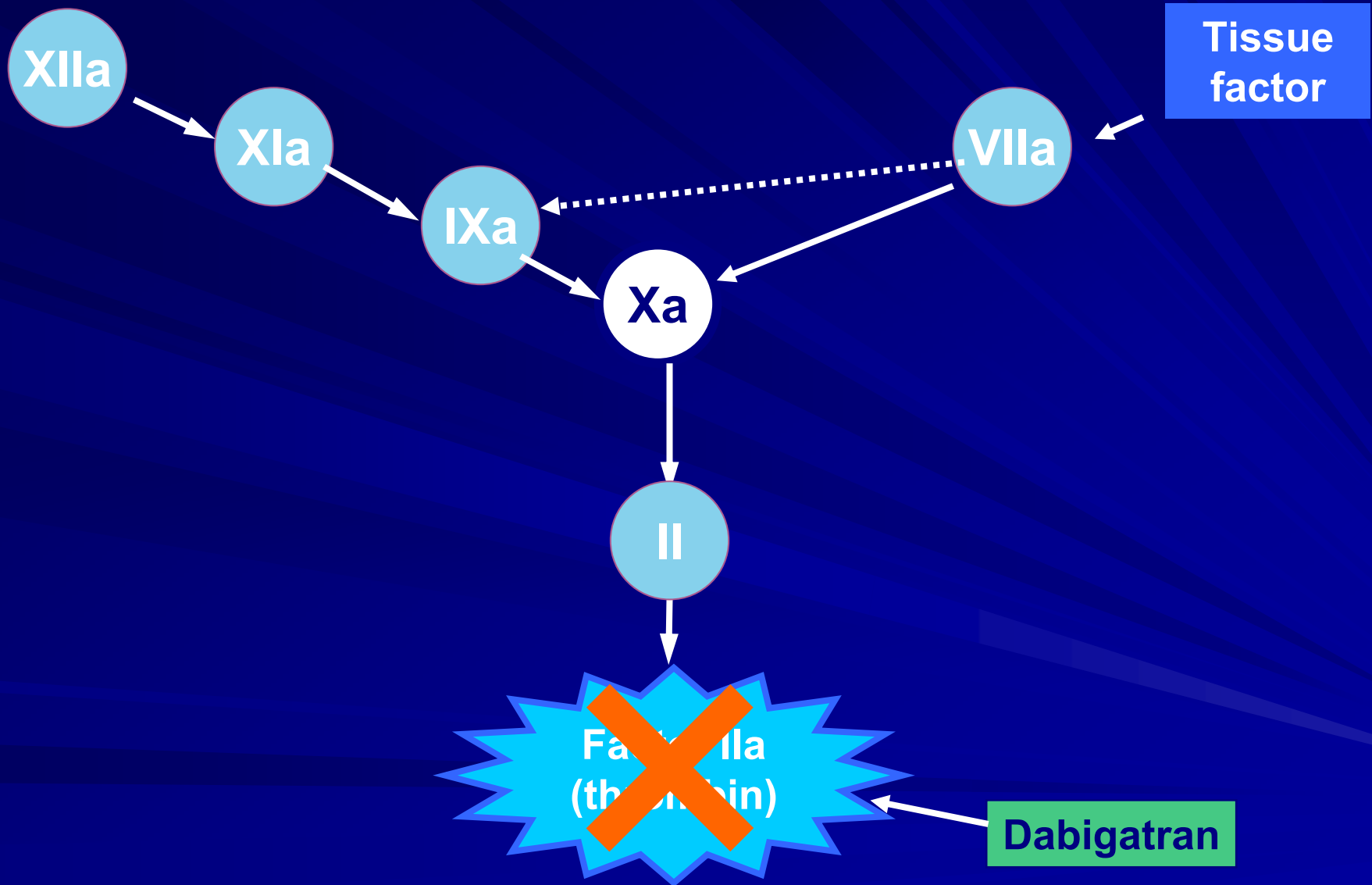
Features	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran etexilate
Target	Xa	Xa	Ila
Molecular weight (D)	436	460	628
Prodrug	No	No	Yes
Bioavailability (%)	80	50	6
Time to peak (h)	3	3	2
Half-life (h)	9	9 – 14	12 – 17
Renal excretion (%)	65	25	80

Gross PL, Weitz JI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:380-386.

Turpie AG. *Eur Heart J.* 2008;29:155-165.

Harenberg J, Wehling M. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:39-57.

# Direct Thrombin inhibition



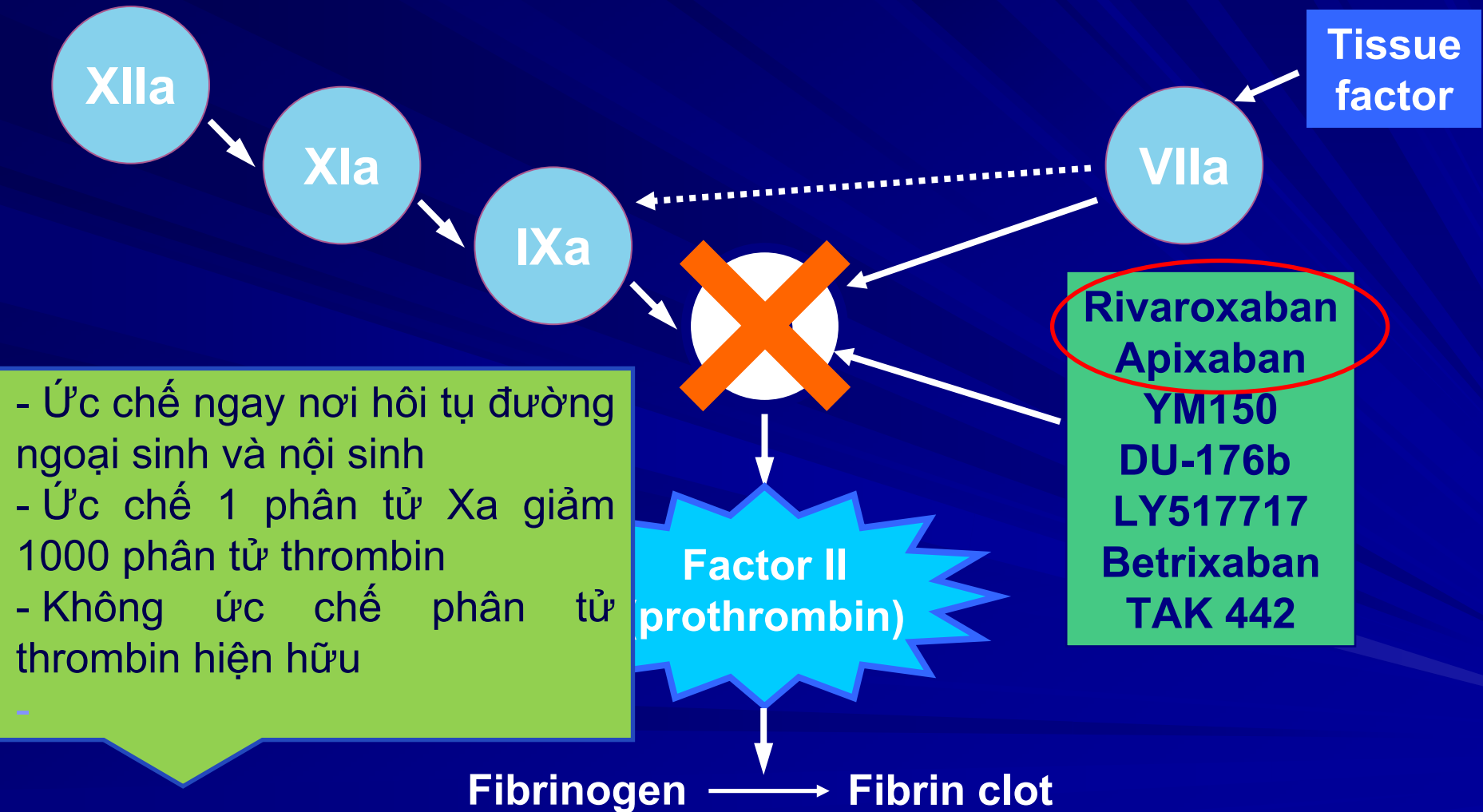
# Dabigatran phòng ngừa TTHKTM sau phẫu thuật chỉnh hình

	Enoxaparin	Dabigatran (150 mg)	Dabigatran (220 mg)
D R	6.7	8.0	8.0
		<i>p</i> <0.001*	Non inferior
			inferior*
RE-MOBILIZE	25.3	33.0	33.0
		<i>p</i> =0.0009 <sup>†</sup>	<i>p</i> =0.02 <sup>†</sup>
RE-MODEL	37.7	40.5	39.4
		<i>p</i> =0.001*	Non inferior*
<b>Major bleeding (%)</b>			
		Non inferior	
RE-NOVATE	1.6	1.3	2.0
RE-MOBILIZE	1.4	0.6	0.6
RE-MODEL	1.3	1.3	1.5

\*Non-inferior to enoxaparin; <sup>†</sup>inferior to enoxaparin

Eriksson *et al. Blood* 2006; Friedman *et al. J Thromb Haemost* 2007; Eriksson *et al. J Thromb Haemost* 2007

# Direct Factor Xa inhibition

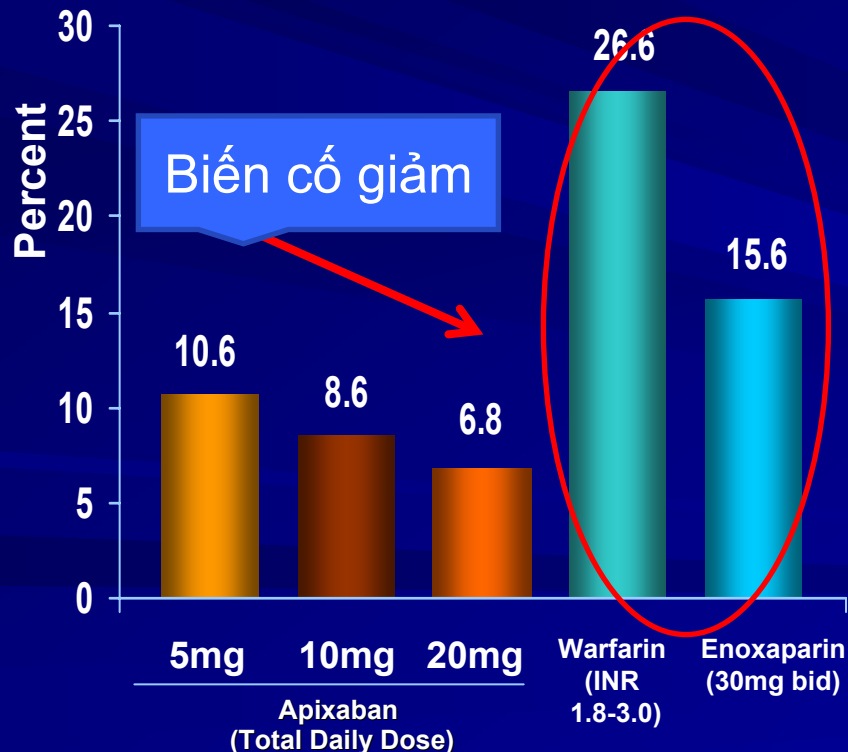


- Ức chế ngay nơi hội tụ đường ngoại sinh và nội sinh
- Ức chế 1 phân tử Xa giảm 1000 phân tử thrombin
- Không ức chế phân tử thrombin hiện hữu

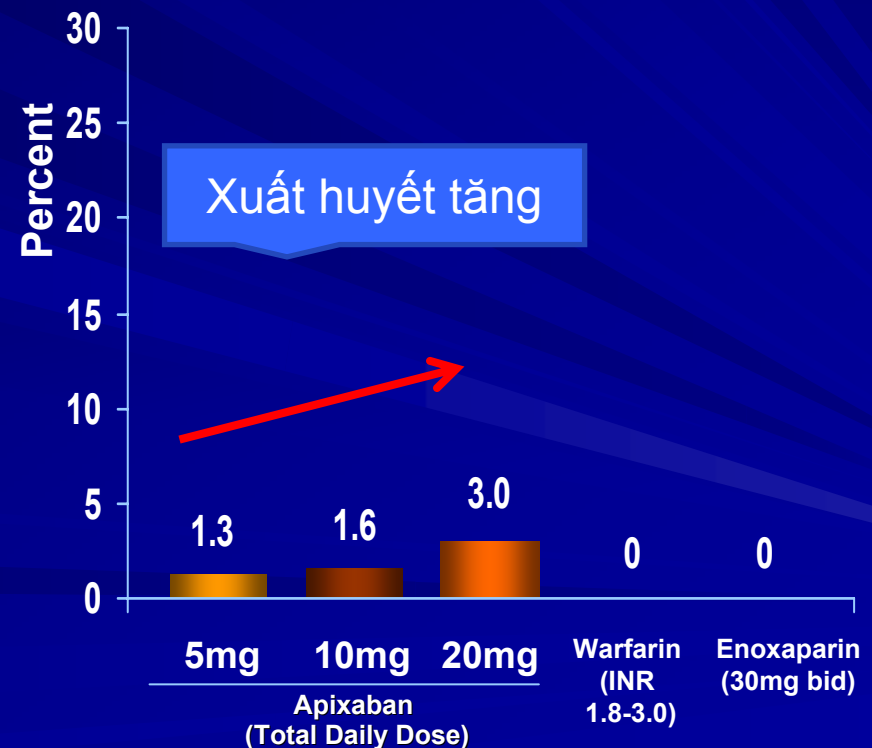
# Apixaban phòng ngừa TTHKTM sau phẫu thuật chỉnh hình

- Apixaban od and bid (total daily doses 5-20mg) were assessed relative to enoxaparin and warfarin, in 1,217 patients

**Total VTE and All-Cause Mortality (%)**



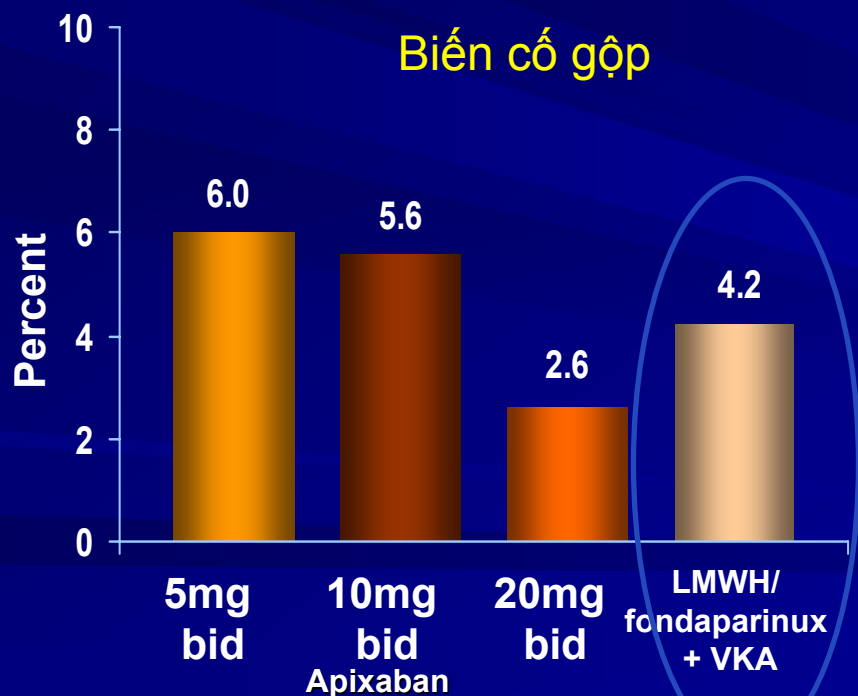
**Major Bleeding (%)**



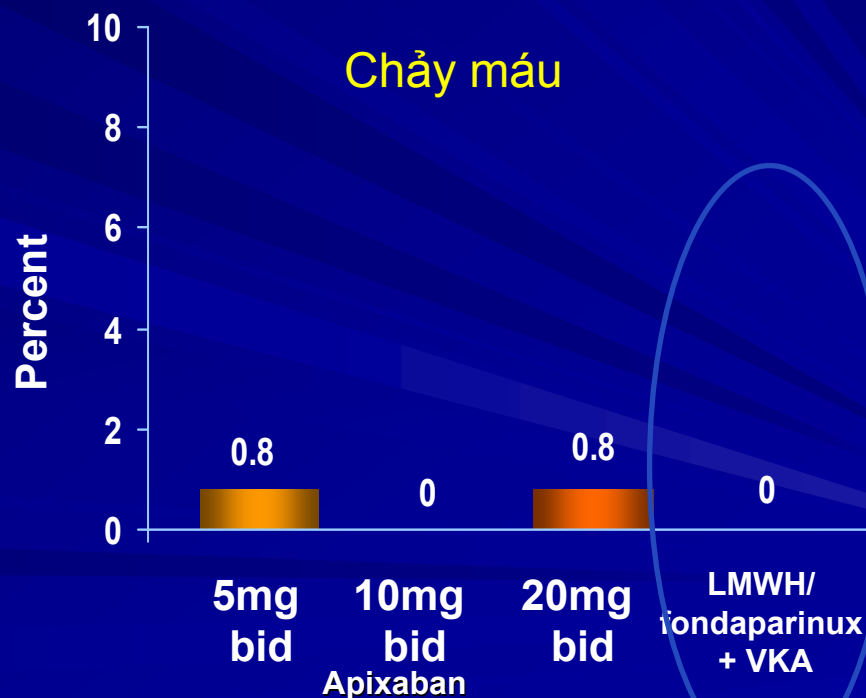
# Apixaban **điều trị** HKTMS: The Botticelli-DVT Study

- Apixaban bid (5 and 10mg) and od (20mg) were assessed relative to low molecular weight heparin (LMWH) or fondaparinux followed by VKA, in 520 patients

*Composite of Symptomatic Recurrent VTE and Deterioration of Thrombotic Burden (%)*

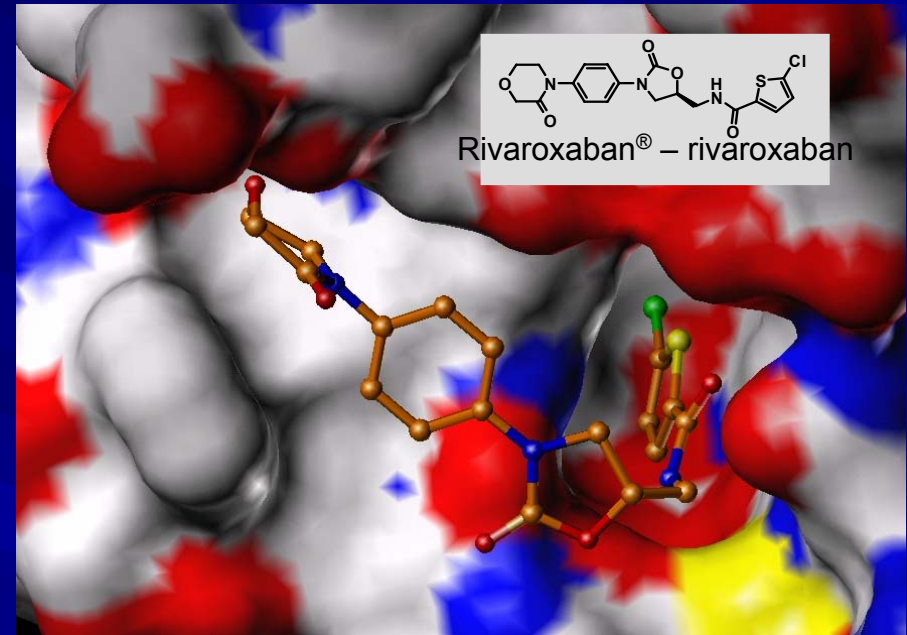


*Major Bleeding (%)*



# Rivaroxaban: ức chế yếu tố Xa trực tiếp

- Khả dụng sinh học cao
- Dược lý tiên đoán được
- Tương tác thuốc thấp
- Liều cố định
- Không cần XN theo dõi





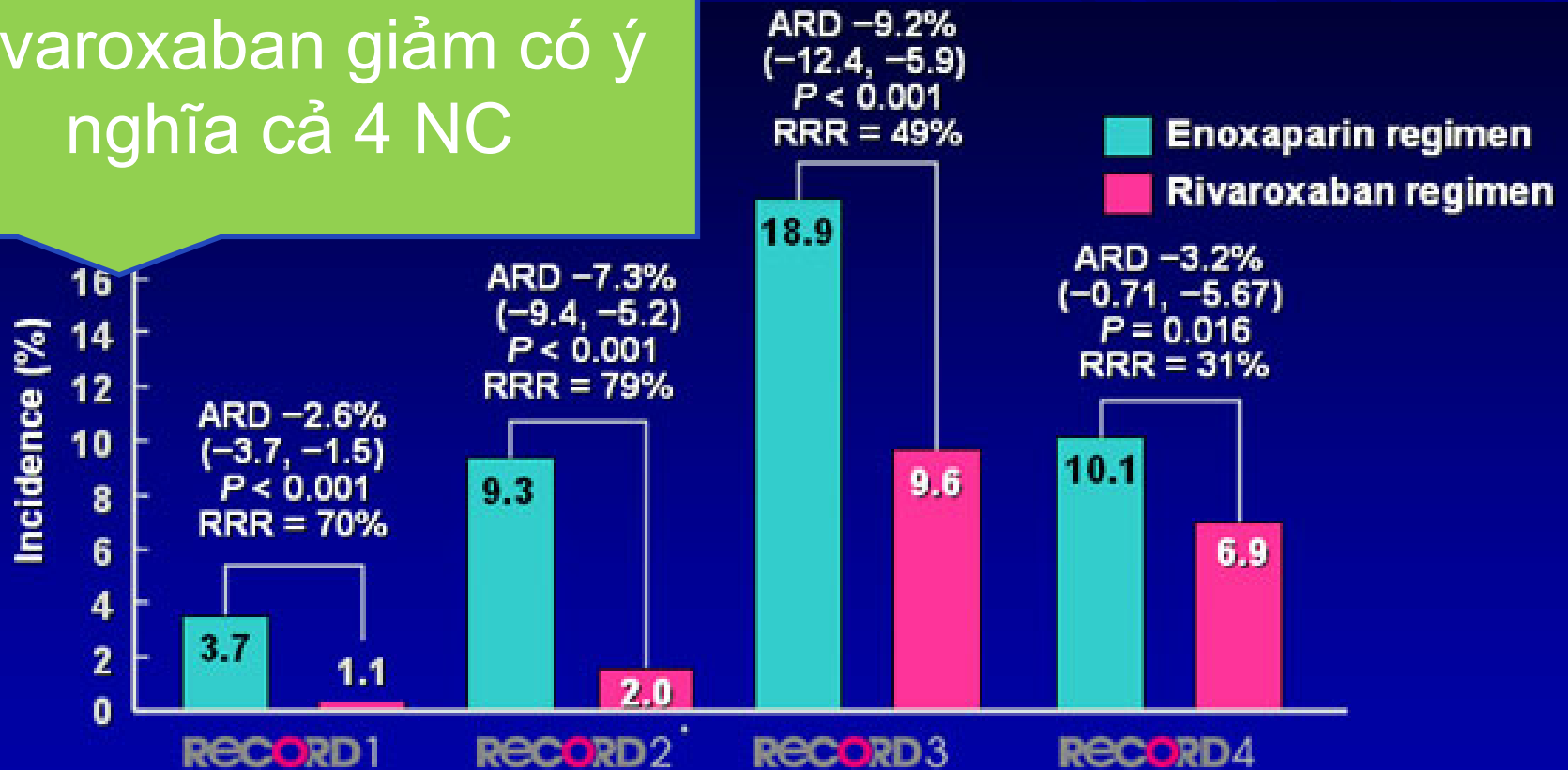
# Rivaroxaban phòng ngừa TTHKTM sau phẫu thuật chỉnh hình

	Hip trials		Knee trials	
	RECORD 1	RECORD 2	RECORD 3	RECORD 4
Rivaroxaban dosing	10 mg OD	10 mg OD	10 mg OD	10 mg OD
Comparator dosing	Enoxaparin 40 mg OD	Enoxaparin 40 mg OD	Enoxaparin 40 mg OD	Enoxaparin 30 mg BID
Duration	Riva: 35 days Enox: 35 days	Riva: 35 days Enox: 14 days	14 days	14 days
Randomized	4,541	2,509	2,531	3,148

Rivaroxaban was compared with enoxaparin in 12,729 patients

# Phòng ngừa TTHKTM sau PT chỉnh hình

Rivaroxaban giảm có ý nghĩa cả 4 NC



\*RECORD2 compared extended-duration ( $35 \pm 4$  days) rivaroxaban with short-duration ( $12 \pm 2$  days) enoxaparin.

ARD = absolute weighted risk difference (95% CI).

# Treatment-Emergent Bleeding Total Treatment Duration Pool

	Enoxaparin regimens (n = 6,200)	Rivaroxaban regimens (n = 6,183)	<i>P</i> <sup>†</sup>		
Major bleeding	Rivaroxaban không gây chảy máu nhiều hơn		0.076		
Major bleeding including surgical site			0.063		
Any clinically-relevant non-major bleeding			0.076		
Major + clinically relevant non-major bleeding			158 (2.55)	197 <sup>†</sup> (3.19)	0.039
Any bleeding			401 (6.47)	434 (7.02)	0.255



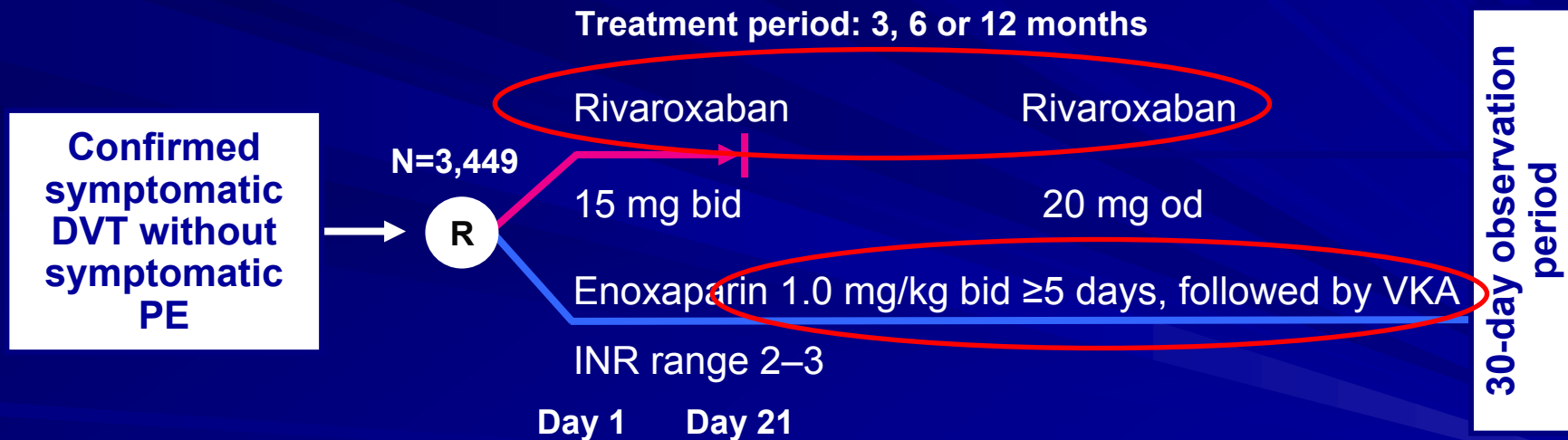
<sup>†</sup>Analyzed using a Cox regression model;

<sup>†</sup>Patients may have had more than one type of event; safety population, N = 12,383

# EINSTEIN: **Điều trị** huyết khối tĩnh mạch sâu

Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

- ◆ Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry
- ◆ 88 primary efficacy outcomes needed



# Kết quả từ NC EINSTEIN

- ◆ Rivaroxaban:
  - Hiệu quả như LMWH/VKA : HR=0.68 (0.44–1.04);  $p<0.0001$
  - An toàn tương tự: HR=0.97 (0.76–1.22);  $p=0.77$
  - Hiệu quả và an toàn không phụ thuộc tuổi, cân nặng, giới tính, độ lọc cầu thận
- ◆ Rivaroxaban, uống 15 mg 2 lần ngày/3 tuần, tiếp sau 20 mg ngày, tiện lợi hơn trong điều trị TTHKTM

# Kết luận

- Hiện tại: Heparin trọng lượng phân tử thấp và kháng đông kháng Vit K uống đang khuyến cáo TTHKTM
- Thuốc mới đường uống hiệu quả, an toàn như thuốc hiện hành trong điều trị và phòng ngừa sau phẫu thuật chỉnh hình nhưng tiện lợi hơn
- Chúng ta đang tiến gần đến “thuốc kháng đông lý tưởng”