

# SO SÁNH HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA THUỐC RIVAROXABAN VỚI PHÁC ĐỒ TIÊU CHUẨN TRONG ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH

Bùi Mỹ Hạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Trường Sơn<sup>2</sup>, Phạm Thanh Việt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội, <sup>2</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

Thuốc chống đông máu đường uống thế hệ mới - rivaroxaban bước đầu cho thấy sự hiệu quả, dễ dàng sử dụng mà ít phải theo dõi bằng xét nghiệm so với các phương pháp điều trị truyền thống khi điều trị cho người bệnh mắc huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (HKTMSCD) và tắc mạch phổi (TMP). Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của thuốc uống rivaroxaban (15 mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần, sau đó là 20 mg mỗi ngày một lần) với liệu pháp tiêu chuẩn (enoxaparin 1,0 mg/kg hai lần mỗi ngày kết hợp chất đối kháng vitamin K). Người bệnh được điều trị trong 1 - 3 tháng và được theo dõi để phát hiện ca nghi ngờ HKTMS tái phát và chảy máu. Tổng cộng có 187 người bệnh HKTMS được đưa vào nghiên cứu. 83 người bệnh đã được cho dùng rivaroxaban và 104 người bệnh nhận enoxaparin kết hợp chất đối kháng vitamin K (VKA). HKTMS tái phát xảy ra ở 3 (3,6%) người bệnh được điều trị bằng rivaroxaban so với 5 (4,8%) người bệnh ở nhóm điều trị chuẩn (OR: 0,74, KTC 95%: 0,17 đến 3,20,  $p > 0,05$ ). Chảy máu lớn được phát hiện ở 1 (1,8%) và 4 (3,9%) người bệnh trong nhóm điều trị bằng rivaroxaban và enoxaparin tương ứng (OR: 0,30, KTC 95%, 0,03 đến 2,76,  $p > 0,05$ ). Kết quả của nghiên cứu này ở những người bệnh Việt Nam bị HKTMS và/hoặc TMP cấp tính cho thấy hiệu quả và an toàn tương tự của rivaroxaban so với phác đồ enoxaparin kết hợp VKA, phù hợp với những kết quả nghiên cứu trên thế giới.

**Từ khóa:** huyết khối tĩnh mạch, tắc mạch phổi, rivaroxaban, enoxaparin

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết khối tĩnh mạch (HKTMS), bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (HKTMSD) hoặc tắc mạch phổi, (TMP) là biến chứng phổ biến xuất hiện ở người bệnh nằm viện, với tỷ lệ mắc hàng năm khoảng 1 đến 2 trên 1000 trong quần thể phương Tây [1; 2]. Ở châu Á, tỷ lệ mắc bệnh HKTMS đã tăng lên trong những năm gần đây nhưng vẫn thấp hơn so với các nước phương Tây [3; 4]. Điều trị chống đông máu có hiệu quả

làm giảm tỷ lệ mắc HKTMS tái phát từ khoảng 25% xuống còn 3% trong vòng 6 - 12 tháng đầu tiên, nhưng nguy cơ mắc HKTMS tái phát vẫn ở mức khoảng 5 - 10% sau một năm điều trị [5]. Rivaroxaban là một thuốc chống đông đường uống thế hệ mới, ức chế trực tiếp yếu tố Xa, được phát triển bởi hãng dược phẩm Bayer, Đức. Các đặc điểm dược động học được ưa thích của thuốc là: khởi phát tác dụng nhanh (đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 2,5 - 4 giờ sau khi uống), sinh khả dụng đường uống cao ( $> 80\%$ ), có thể tiên đoán được liều lượng - đáp ứng, không bị tương tác với nhiều thức ăn hoặc các thuốc khác và không cần theo dõi chức năng đông máu khi dùng thuốc [6; 7]. Rivaroxaban được chỉ định để điều trị và

Tác giả liên hệ: Bùi Mỹ Hạnh,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: buimyhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/04/2019

Ngày được chấp nhận: 10/05/2019

dự phòng huyết khối tĩnh mạch và có thể dùng ngay trong giai đoạn cấp thay cho phác đồ điều trị chống đông bằng heparin kết hợp với thuốc kháng vitamin K được thể hiện qua các nghiên cứu EINSTEIN [7; 8]. Mặc dù có một số nghiên cứu được công bố về sử dụng rivaroxaban trong điều trị HKTMS và/hoặc TMP trong tài liệu, nhưng ở nước ta phương pháp này vẫn còn khá mới và chưa được nghiên cứu nhiều. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu: *So sánh hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban so với liệu pháp điều trị chuẩn (enoxaparin/VKA) ở người bệnh mắc HKTMS và TMP.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

Người trưởng thành ( $\geq 18$  tuổi) sau khi được chẩn đoán xác định HKTMS bằng siêu âm doppler tĩnh mạch hoặc chẩn đoán xác định TMP bằng chụp cắt lớp vi tính.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Người bệnh đã nhận được một liều điều trị thuốc chống đông máu đường tiêm trong hơn 48 giờ trước khi tham gia vào nghiên cứu; hoặc nếu người bệnh đã trải qua phẫu thuật loại bỏ huyết khối, sử dụng lưới lọc tĩnh mạch chủ; hoặc nếu người bệnh có bất kỳ chống chỉ định nào liên quan đến sử dụng enoxaparin, hoặc thuốc đối kháng Vitamin K. Các tiêu chí loại trừ khác như có biểu hiện lâm sàng bệnh gan (ví dụ, viêm gan cấp tính, viêm gan mạn tính hoặc xơ gan); người bệnh bị xuất huyết não; chảy máu tích cực hoặc có nguy cơ chảy máu cao, bị chống chỉ định điều trị chống đông máu; suy thận với độ thanh thải creatinin (CrCl)  $< 30$  mL/phút; huyết áp tâm thu trên 180 mm Hg hoặc huyết áp tâm trương hơn 110 mm Hg; phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

### 2. Phương pháp

Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu

#### *Cỡ mẫu và chọn mẫu*

Áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Tất cả những bệnh nhân đạt tiêu chuẩn lựa chọn đều được đề xuất tham gia vào nghiên cứu.

Các người bệnh tham gia vào nghiên cứu được chia thành 2 nhóm: 83 người dùng rivaroxaban và 104 người dùng enoxaparin kết hợp thuốc kháng vitamin K (warfarin hoặc acenocoumarol). Người bệnh trong nhóm thuốc điều trị chống đông mới được nhận 15 mg rivaroxaban, uống 2 lần/ngày trong 21 ngày đầu, sau đó chuyển sang rivaroxaban 20 mg, uống 1 lần/ngày. Trong khi đó nhóm điều trị chống đông theo phác đồ chuẩn nhận enoxaparin (heparin trọng lượng phân tử thấp) tiêm dưới da liều 1.0 mg/ kg trọng lượng cơ thể 2 lần, và warfarin hoặc acenocoumarol (5 - 10 mg/ngày đối với warfarin hoặc 2 - 4 mg/ngày đối với acenocoumarol), bắt đầu trong vòng 48 giờ sau khi lựa chọn vào nghiên cứu. Dùng chống đông bằng enoxaparin khi chỉ số INR (international normalized ratio) được ghi nhận là 2.0 hoặc cao hơn trong 2 ngày liên tiếp và sau khi người bệnh được điều trị tối thiểu 5 ngày. Liều VKA được điều chỉnh để duy trì chỉ số INR trong phạm vi trị liệu (2.0 - 3.0). Chỉ số INR được xác định thường xuyên và khi ổn định, ít nhất một lần mỗi tháng.

#### *Quy trình nghiên cứu*

Người bệnh được quản lý theo thực hành lâm sàng của bệnh viện và không phải chịu bất kỳ sự can thiệp nào được xác định trước. Sau khi xuất viện, tất cả người bệnh được theo dõi trong thời gian 3 tháng. Trong mỗi lần tái khám, bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào gợi ý tái phát DVT hoặc PE hoặc biến chứng chảy máu đã được ghi lại. Bên cạnh đó, người bệnh được nhân viên y tế gọi điện thăm hỏi về tình trạng sức khỏe và hướng dẫn báo cáo

cho nghiên cứu viên nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào trong quá trình sinh hoạt tại nhà. Các giai đoạn của HKTMS hoặc TMP tái phát bị nghi ngờ lâm sàng được ghi nhận bằng siêu âm Duplex tĩnh mạch và/hoặc chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi.

*Thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1/2017 đến tháng 8/2018

*Địa điểm nghiên cứu:* tại Bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

### 3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 19.0. Mô tả dưới dạng tỷ lệ phần trăm đối với các biến định tính, dạng trung bình hoặc trung vị, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất đối với các biến định lượng. Sử dụng test c2 (hoặc Fisher's exact test, nếu giá trị mong đợi trong các ô < 5) khi so sánh các tỷ lệ. Thuật toán có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội Đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội và bệnh viện Chợ Rẫy. Mọi thông tin thu thập liên quan đến người bệnh đều được bảo mật. Nghiên cứu chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu

71(85%) người bệnh sử dụng rivaroxaban mắc HKTMS so với 91(87%) người bệnh trong nhóm điều trị chuẩn; Bên cạnh đó, 3,6% so với 4,8% người bệnh bị mắc cả HKTMS và TMP và; 10,8% so với 6,7% người bệnh mắc TMP. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất khi xuất hiện là sưng chân tay và đau đối với HKTMS, khó thở và đau ngực đối với TMP. Ở nhóm người bệnh điều trị huyết khối bằng thuốc rivaroxaban, 63,9% là nữ giới, tuổi trung bình là  $57,08 \pm 19,5$ . Độ thanh thải creatinine chiếm tỷ lệ cao nhất ở nồng độ  $\geq 80$  mL/phút, thấp nhất ở nồng độ  $30 - < 50$  mL/phút. Số người bệnh bị bệnh đồng mắc chiếm 47,1% trong giai đoạn điều trị huyết khối. Yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất là tình trạng bất động kéo dài xuất hiện ở 9,6% người bệnh. Tương tự, ở nhóm điều trị huyết khối theo phác đồ chuẩn, 74,8% là nữ giới, tuổi trung bình là  $60,2 \pm 16,4$ . 59,8% người bệnh được chẩn đoán mắc bệnh khác cùng với tình trạng huyết khối. Tỷ lệ người bệnh có nồng độ creatinine  $\geq 80$  mL/phút là cao nhất (52,9%). Bất động kéo dài và ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm lần lượt là 10,6%.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm	Rivaroxaban (n = 83)	Nhóm điều trị chuẩn (n = 104)	p
Tuổi trung bình	57,08 ± 19,5	60,2 ± 16,4	0,24
Giới tính nữ (%)	53 (63,9%)	77 (74,8%)	0,13
Cân nặng trung bình	55,8 ± 10,1	55,4 ± 9,0	0,84
Bị bệnh đồng mắc (%)	33 (47,1%)	58 (59,8%)	0,12
Chảy máu lớn trước đó 1 tháng (%)	1 (1,2%)	0	0,27
Độ thanh thải Creatinine (%)	30 - < 50 mL/phút	7 (8,4%)	13 (12,5%)
	50 - < 80 mL/phút	28 (33,7%)	34 (32,7%)
	$\geq 80$ mL/phút	44 (53,01%)	55 (52,9%)

Ung thư	5 (6%)	9 (8,4%)	0,74
Phẫu thuật gần đây	2 (2,4%)	3 (2,8%)	0,99
Bất động kéo dài ( $\geq 4$ ngày)	8 (9,6%)	11 (10,6%)	0,41
Sử dụng liệu pháp hormone (Estrogen)	1 (1,2%)	0	0,25
Tiền sử mắc HKTMs	3 (3,6%)	3 (2,9%)	0,60
Thời kỳ sau sinh	1 (1,2%)	2 (1,9%)	0,54
Hội chứng tăng đông	3 (3,6%)	4 (3,8%)	0,96
Chỉ mắc HKTMs (%)	71 (85,5%)	91 (87,5%)	
HKTMs kết hợp TMP	3 (3,6%)	5 (4,8%)	
Chỉ mắc TMP (%)	9 (10,8%)	7 (6,7%)	

Bảng 2. Các đặc điểm điều trị chống đông

Đặc điểm	Rivaroxaban (n = 83)	Nhóm điều trị chuẩn (n = 104)	p
Bất động trong 3 ngày đầu điều trị	8	16	0,45
Hoàn toàn (%)	1 (1,2%)	1 (0,96%)	
Tương đối (%)	7 (8,3%)	15 (14,4%)	
Tỷ lệ (%) thời gian INR nằm trong ngưỡng điều trị	< 2,0	NA	25,3%
	2,0 - 3,0	NA	54,8%
	> 3,0	NA	17,9%
Số ngày điều trị nghiên cứu trung bình	67,6 $\pm$ 5,8	69,2 $\pm$ 6,4	0,61
Thời gian điều trị liên tục dự kiến	1 tháng	70	88
	3 tháng	12	16

Số bệnh nhân phải nằm bất động trong 3 ngày đầu điều trị ở nhóm rivaroxaban là 7 người (8,3%) và nhóm điều trị chuẩn là 15 người (14,4%). Tuy nhiên, ở cả hai nhóm điều trị, chỉ có một người bệnh có tình trạng bất động hoàn toàn. Trong nhóm điều trị enoxaparin, số ngày điều trị nghiên cứu trung bình là 69,2  $\pm$  6,4 ngày và tỷ lệ thời gian INR nằm trong ngưỡng điều trị mục tiêu (2,0 đến 3,0) chiếm 54,8% (Bảng 2).

## 2. So sánh hiệu quả, an toàn của hai phương pháp điều trị chống đông

HKTMs tái phát được phát hiện ở 3 người bệnh trong nhóm rivaroxaban và 4 người bệnh trong nhóm điều trị chuẩn. Có 6 trường hợp tử vong được báo cáo trong nghiên cứu, 2 trường hợp trong nhóm rivaroxaban và 4 trường hợp trong nhóm trị liệu chuẩn. Tuy nhiên, nguyên nhân tử vong không liên quan đến các biến chứng HKTMs hoặc chảy máu mà là do các bệnh khác như đột quỵ, suy hô hấp và tiểu đường. Về tiêu chí an toàn, chảy máu lớn hoặc vừa liên quan lâm sàng xảy ra ở 5 người bệnh dùng thuốc rivaroxaban và 10 người bệnh trong nhóm phác đồ chuẩn (Bảng 3).

Bảng 3. So sánh kết quả điều trị

Kết quả điều trị		Rivaroxaban (n = 83)	Nhóm điều trị chuẩn (n = 104)	OR (95% CI)	P
HKTM tái phát (%)		3 (3,6%)	5 (4,8%)	0,74 (0,17-3,20)	0,69
Loại HKTM tái phát	TMP gây tử vong	0	0		
	TMP không gây tử vong	1	1		
	HKTMS tái phát	2	3		
Tử vong do mọi nguyên nhân (%)		2 (2,4%)	4 (3,9%)	0,61 (0,11-3,43)	0,57
TMP		0	0		
Chảy máu		0	0		
Bệnh tim mạch		0	0		
Nguyên nhân khác		2	4		
Biến chứng chảy máu (%)	Chảy máu lớn	1 (1,8%)	4 (3,9%)	0,30 (0,03-2,76)	0,26
	Chảy máu vừa và nhỏ, liên quan lâm sàng (%)	9 (10,8%)	11 (10,6%)	1,02 (0,40-2,59)	0,97

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của người bệnh trong nhóm rivaroxaban là  $56,5 \pm 20,1$  tuổi, trẻ hơn một ít so với người bệnh trong nhóm điều trị chuẩn ( $61,2 \pm 18,8$  tuổi). Tuổi trung bình trong dân số nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu EISTEIN trên người bệnh Trung Quốc:  $58,6 \pm 15,8$  và so với  $59,0 \pm 15,0$  năm, tương ứng [9]. Người bệnh nữ chiếm tỷ lệ 63,9% ở nhóm rivaroxaban và 74,8% ở nhóm điều trị chuẩn. Tỷ lệ nam thấp hơn so với những người trong các nghiên cứu lâm sàng đương đại [8; 10]. Các yếu tố nguy cơ thường gặp nhất ở người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là bất động kéo dài, ung thư, tiền sử huyết khối và trải qua phẫu thuật gần đây, tương đương với các yếu tố được báo cáo trong các nghiên

cứu dựa trên quần thể ở các nước phương Tây [11; 12]. Bên cạnh đó, 2,4% người bệnh dùng rivaroxaban và 2,8% người bệnh nhận phác đồ chuẩn trả lời rằng đã trải qua phẫu thuật gần đây. Điều này chỉ ra rằng điều trị dự phòng huyết khối thất bại ở những người bệnh phẫu thuật này. Vấn đề thực hiện dự phòng thấp ở người bệnh phẫu thuật đã được báo cáo gần đây trong các nghiên cứu nước ngoài [13; 14]. Trên cơ sở những dữ liệu này, việc cải thiện chất lượng cần nhấn mạnh tầm quan trọng của việc thực hiện điều trị dự phòng chuyên sâu hơn ở những người bệnh có nguy cơ cao. Ngoài ra, chất lượng điều trị của phác đồ tiêu chuẩn là tốt về mặt lâm sàng với thời gian trong ngưỡng điều trị INR (2.0 - 3.0) chiếm 54,8% và vượt ngưỡng lớn hơn 3,0 chiếm 17,9%. Các kết quả này phù hợp với các nghiên cứu nước

ngoài khác về điều trị HKTM [7; 15].

Chúng tôi nhận thấy rằng rivaroxaban không thua kém enoxaparin về hiệu quả và độ an toàn. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn trong thời gian theo dõi 3 tháng tương tự như tỷ lệ được báo cáo bởi tác giả Wang trong phân tích phân nhóm của nghiên cứu EINSTEIN DVT và PE ở người bệnh Trung Quốc [9]. Tỷ lệ mắc VTE tái phát trong phân tích đó là 3,2% người bệnh ở cả nhóm rivaroxaban và nhóm điều trị chuẩn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, VTE tái phát được chẩn đoán ở 3,6% người bệnh trong nhóm rivaroxaban so với 4,8% người bệnh trong phân nhóm điều trị chuẩn. Chảy máu là biến chứng phổ biến nhất trong nghiên cứu này, xảy ra ở cả hai nhóm nhỏ trong quá trình trị liệu ban đầu. Mặc dù tỷ lệ xuất huyết liên quan đến lâm sàng tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị (lần lượt là 10,8% và 10,6%), tỷ lệ xuất huyết lớn ở người bệnh dùng rivaroxaban thấp hơn, với tỷ lệ 1,8% so với 3,8% (OR: 0,26 ; KTC 95%: 0,03-2,76). Kết quả này có vẻ thấp hơn một chút so với kết quả của những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Nghiên cứu EINSTEIN đã so sánh hiệu quả và độ an toàn của rivaroxaban so với phác đồ điều trị chuẩn (enoxaparin kết hợp VKA) và tỷ lệ xuất huyết lớn là 0,8% và 1,2% (OR: 0,65; KTC 95%: 0,33 - 1,30; p = 0,21) của các người bệnh trong các phân nhóm trị liệu bằng rivaroxaban và trị liệu tiêu chuẩn, tương ứng. Giải thích có khả năng nhất cho sự khác biệt này có thể là sự khác biệt trong tiêu chí loại trừ để tuyển dụng người bệnh trong cả hai nghiên cứu. Hơn nữa, tỷ lệ chảy máu vừa và nhỏ liên quan đến lâm sàng là như nhau ở 2 nhóm điều trị (8,1% ở cả hai nhóm) [7].

Tác giả Prin MH và các cộng sự đã tiến hành phân tích tổng hợp các nghiên cứu EINSTEIN-DVT và EINSTEIN - PE và ghi nhận rằng tỷ lệ tử vong là 2,3% và 2,4% lần lượt

ở hai nghiên cứu. Trong số này, tỷ lệ tử vong do TMP chiếm 0,4% số người bệnh sử dụng thuốc rivaroxaban và 0,3% ở những người nhận phác đồ điều trị chuẩn (enoxaparin/VKA) trong khi tử vong liên quan đến chảy máu xảy ra ở 0,1% và 0,2% người bệnh, tương ứng [8]. So với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù có 6 người bệnh tử vong trong quá trình nghiên cứu, nhưng chưa ghi nhận nguyên nhân tử vong nào liên quan đến HKTM tái phát hoặc chảy máu.

Nghiên cứu của chúng tôi mới được trên triển khai trên một nhóm bệnh nhân chọn có chủ đích với số lượng ít, chưa đại diện cho quần thể. Ngoài ra, sau ra viện, bệnh nhân không tái khám nên nghiên cứu không theo dõi được thời điểm sau 6 tháng và chỉ theo dõi được ở thời điểm 3 tháng sau điều trị. Do vậy, mở rộng phạm vi và thời gian nghiên cứu là rất cần thiết để đánh giá hiệu quả và an toàn của rivaroxaban trong điều trị HKTM.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rằng rivaroxaban cho thấy hiệu quả như liệu pháp điều trị chuẩn (enoxaparin/VKA) ở người bệnh Việt Nam, với độ an toàn tương tự để điều trị HKTMS và / hoặc TMP cấp tính, cũng như trong điều trị kéo dài. Một khía cạnh nổi bật là việc sử dụng rivaroxaban như một tác nhân duy nhất có thể thay thế cả hai chất đối kháng enoxaparin và vitamin K trong điều trị HKTM ở người bệnh Việt Nam.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn Bệnh viện Chợ Rẫy đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Chúng tôi cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Naess IA, Christiansen SC,

- Romundstad P et al. (2007).** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study, *J Thromb Haemost*, **5(4)**, 692-9.
- 2. Spencer FA, Emery C, Joffe SW et al (2009).** Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study, *J Thromb Thrombolysis*, **28(4)**, 401-9.
- 3. Jang MJ, Bang SM and Oh D (2011).** Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database, *J Thromb Haemost*, **9(1)**, 85-91.
- 4. JCS Joint Working Group (2011).** Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009), *Circ J*, **75(5)**, 1258-81.
- 5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al(2012).** Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*, **141(2)**, e419S-e496S.
- 6. Sarich TC, Peters G, Berkowitz SD et al (2013).** Rivaroxaban: a novel oral anticoagulant for the prevention and treatment of several thrombosis-mediated conditions, *Ann N Y Acad Sci*, **1291**, 42-55.
- 7. The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD et al (2010).** Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism, *N Engl J Med*, **363(26)**, 2499-510.
- 8. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R et al (2013).** Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies, *Thromb J*, **11(1)**, 21.
- 9. Yuqi Wang, Chen Wang, Zhong Chen et al (2013).** Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studie, *Thromb J*, **11**, 25.
- 10. Coleman CI, Bunz TJ and Turpie AGG (2017).** Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin for treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism, *Thromb Haemost*, **117(10)**, 1841-1847.
- 11. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al (1991).** A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study, *Arch Intern Med*, **151(5)**, 933-8.
- 12. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al (2000).** Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study, *Arch Intern Med*, **160(6)**, 809-15.
- 13. Caiafa JS, de Bastos M, Moura LK et al (2002).** Managing venous thromboembolism in Latin American patients: emerging results from the Brazilian Registry, *Semin Thromb Hemost*, **28**, 47-50.
- 14. Goldhaber SZ, Dunn K and Mac Dougrall RC (2000).** New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment, *Chest*, **118**, 1680-4.
- 15. Büller HR, Gallus AS, Pillion G et al (2012).** Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial, *Lancet*, **379(9811)**, 123-9.

## Summary

# RIVAROXABAN VERSUS STANDARD THERAPY FOR TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Research of the direct oral anticoagulant, rivaroxaban, initially showed its effectiveness and ease of use as well as less necessity for laboratory monitoring than standard treatments when treating patients with deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). An open-label, case-control, prospective study compared the efficacy and safety of oral rivaroxaban alone (15 mg twice-daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) with standard therapy (enoxaparin 1.0 mg/kg twice-daily followed by a vitamin K antagonist). Patients were treated for 1 - 3 months and followed-up for suspect recurrent VTE and bleeding. A total 187 patients were enrolled in the study. Eighty-three patients were given rivaroxaban and 104 received enoxaparin plus a vitamin K antagonist (VKAs). Recurrent VTE occurred in 3 (3.6%) rivaroxaban-received patients compared with 5 (4.8%) standard-treatment received patients (OR: 0.74, 95% CI, 0.17 to 3.20,  $p > 0.05$ ). Major bleeding occurred in 1 (1.8%) and 4 (3.9%) patients in the rivaroxaban and standard-therapy groups, respectively (OR: 0.30, 95% CI, 0.03 to 2.76,  $p > 0.05$ ). The finding of this study in Vietnamese patients with acute DVT and/or PE suggest a similar efficacy and safety profile with rivaroxaban compared to enoxaparin followed by VKAs, consistent with those found in global population.

**Key word:** Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, rivaroxaban, standard therapy