

Tổng quan các công bố nước ngoài về thuốc chống đông mới (noac – new oral anti-coagulant) hay còn gọi là thuốc chống đông đường uống trực tiếp (doac – direct oral anti-coagulant)

Overview of foreign publications on new oral anti-coagulants (noac)also called direct oral anti-coagulants (doac)

Võ Hoàng Vinh¹, Nguyễn Minh Trí², Trần Quốc Đạt³, Ngô Minh Phát⁴

¹Bệnh viện Đa Khoa khu vực Gò Công, Tiền Giang

²Công ty Cổ phần Dược Phẩm Pharmacity

³Công ty TNHH Thương Mại và Dược Phẩm DHP

⁴Bệnh viện Đa Khoa Tâm Anh, Tp. Hồ Chí Minh

Tác giả liên hệ: Võ Hoàng Vinh. Email: vinhhb97@gmail.com

Tóm tắt: Thuốc chống đông máu đường uống mới (novel oral anticoagulant – NOAC) là dòng thuốc chống đông máu thế hệ mới. NOAC làm gián đoạn một phần trong cơ chế phức tạp liên quan đến sự hình thành các cục máu đông. Điều này làm kéo dài thêm thời gian hình thành cục máu đông và giảm nguy cơ đột quỵ liên quan đến rung tâm nhĩ (Atrial fibrillation- AF). Đây đều là các thuốc sử dụng đường uống, sinh khả dụng tương đối cao, tiện lợi, có hiệu quả và độ an toàn không thua kém so với các lựa chọn cũ như thuốc kháng vitamin K. So sánh về dược động học-dược lực học đóng vai trò quan trọng trong việc sử dụng thuốc hiệu quả và hạn chế biến cố bất lợi. Trong bài viết này dược động học – dược lực học của các thuốc chống đông đường uống mới và ứng dụng trong tư vấn sử dụng thuốc cho bệnh nhân sẽ được phân tích và bàn luận.

Từ khóa: *DOAC; NOAC; thuốc chống đông đường uống*

Abstract: Novel oral anticoagulant (NOAC) is a new generation of anticoagulants. NOACs partially disrupt the complex mechanism involved in the formation of blood clots. This prolongs blood clot formation time and reduces the risk of (Atrial fibrillation(AF)-related strokes. These are all drugs for oral use, with relatively high bioavailability, convenience, effectiveness, and safety not inferior to older options such as vitamin K antagonists. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics plays an important role in the effective use of drugs and the reduction of adverse events. In this article, the pharmacokinetics - pharmacodynamics of new oral anticoagulants and their application in drug counseling for patients will be analyzed and discussed.

Keywords: *DOAC; NOAC; oral anticoagulants*

1. Đặt vấn đề

Thuốc chống đông mới (NOAC – new oral anti-coagulant), hay còn gọi là thuốc chống đông đường uống trực tiếp (DOAC – direct oral anti-coagulant) là một nhóm thuốc mới; bao gồm các thuốc: Dabigatran (được FDA phê duyệt cấp phép năm 2010), Rivaroxaban

(được cấp phép lưu hành trên thị trường Mỹ năm 2011), Apixaban (được cấp phép lưu hành trên thị trường Mỹ năm 2012), Edoxaban (được cấp phép lưu hành trên thị trường Mỹ năm 2015).

Nhóm NOAC có hai phân loại, tương ứng với hai cơ chế chống đông [1]:

Ức chế trực tiếp thrombin: Là cơ chế của hoạt chất dabigatran (cùng các dẫn chất acyl glucuronide). Dabigatran ức chế trực tiếp, theo cơ chế cạnh tranh và có thể đảo nghịch, tại thụ thể trên phân tử thrombin, dẫn tới ức chế sự chuyển hóa fibrinogen thành fibrin (do thrombin xúc tác), làm ngăn sự hình thành huyết khối. Dabigatran làm kéo dài chỉ số thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (activated partial thromboplastin time – aPTT) tuy giá trị này sẽ chạm ngưỡng nhất định khi nồng độ thuốc trong máu tăng; ảnh hưởng của thuốc tới giá trị mức độ hình thành các cục máu đông - International Normalized Ratio - INR) là không ổn định.

Ức chế yếu tố Xa, dẫn tới ức chế kết tập tiểu cầu thông qua giảm sự tạo thành thrombin, ngăn sự hình thành huyết khối. Đây là cơ chế của rivaroxaban, apixaban và edoxaban. Các thuốc này ảnh hưởng tới thông số thời gian prothrombin (PT) nhiều hơn aPTT – nhưng chỉ có ảnh hưởng tới mức độ nhất định; PT không đánh giá được hoạt tính chống đông của các thuốc kể trên.

Nhóm NOAC đã cho thấy sự vượt trội, hoặc không thua kém, so với các thuốc có từ trước như nhóm kháng vitamin K (warfarin) hoặc heparin phân tử lượng thấp, trong giảm nguy cơ biến chứng huyết khối – trong khi nguy cơ chảy máu tương đồng hoặc giảm [2] [3] [4] [5]. Đồng thời, việc sử dụng nhóm NOAC không yêu cầu giám sát, theo dõi chặt chẽ, thường xuyên bằng nhóm thuốc chống đông kháng vitamin K, cũng như ít tương tác thuốc-thuốc và thuốc-thức ăn hơn [6]. Các chỉ định chính của nhóm NOAC bao gồm :Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân thay khớp hông hoặc thay khớp gối, Dự phòng và điều trị đột quy, thuyên tắc mạch ở bệnh nhân người lớn rung nhĩ không liên quan tới van tim, Dự phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi

2. Tổng quan nội dung

2.1. Đặc điểm dược động học của các thuốc thuộc nhóm NOAC, chỉ định và liều dùng

Các đặc điểm dược động học của các thuốc thuộc nhóm NOAC được tóm tắt trong bảng 1:

Bảng 1. Tóm tắt các đặc điểm dược động học của các thuốc thuộc nhóm NOAC [1]

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Hấp thu	F=6%; Đạt đỉnh hoạt tính sau 2h	F= 80%; Đạt đỉnh tác dụng sau 3h Hấp thu chủ yếu tại dạ dày	F = 50% Không bị thức ăn ảnh hưởng	F = 62% Không bị thức ăn ảnh hưởng

Phân bố	Gắn với protein huyết tương: 35%	Gắn với protein huyết tương: 95%	Thời gian đạt nồng độ đỉnh Tmax = 1-3 h Gắn với protein huyết tương 87%	Thời gian đạt nồng độ đỉnh Tmax = 1-2h Gắn với protein huyết tương 55%
Chuyển hóa	$t^{1/2} = 12 - 14h$	$t^{1/2} = 7 - 11h$ Chuyển hóa bởi CYP3A4	$t^{1/2} = 12h$ Chuyển hóa bởi CYP3A4	$t^{1/2} = 10 - 14h$ Ít chuyển hóa tại gan
Thải trừ	80% qua thận (không đổi)	1/3 thải qua thận (không đổi); Chất chuyển hóa thải qua nước tiểu & phân	27% thải trừ qua thận (không đổi); Chất chuyển hóa thải qua nước tiểu & phân	50% thải trừ qua thận (không đổi)
Hoạt tính tương đối*[7]	11.25	1	0.20	1.40
*Hoạt tính tương đối so với rivaroxaban; dựa trên hằng số ức chế Ki, đại diện cho nồng độ mà tại đó chất ức chế gắn với 50% số thụ thể trong điều kiện không có chất ức chế cạnh tranh [1]				

Các thuốc thuộc nhóm NOAC đều được sử dụng qua đường uống; đặc điểm dược động học của chúng có sự khác nhau nhất định. Dabigatran là thuốc có sinh khả dụng thấp nhất ($F = 6\%$), tỉ lệ gắn với protein huyết tương thấp (35%). Rivaroxaban, apixaban, edoxaban đều hấp thu tốt qua đường uống với sinh khả dụng cao, cùng với tỉ lệ gắn với protein cao hơn so với dabigatran. Apixaban là thuốc có hoạt tính lớn hơn cả khi so sánh

với rivaroxaban và edoxaban, thể hiện qua giá trị hằng số ức chế phân li đối với yếu tố Xa (Ki) thấp nhất; chế độ liều apixaban hai lần/ngày có khả năng chống đông tương đương warfarin, tương đương với trên 90% hoạt lực của chế độ rivaroxaban hai lần/ngày [7].

Chế độ liều của các thuốc NOAC được tóm tắt trong bảng 2:

Bảng 2. Tóm tắt liều thông thường của các thuốc NOAC đối với các chỉ định chính

	Dabigatran [8]	Rivaroxaban [9]	Apixaban [10]	Edoxaban [11]
Dự phòng	<ul style="list-style-type: none"> - Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng: 110 mg trong ngày đầu; 220 mg/ngày 1 lần trong các ngày tiếp theo - Dự phòng tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 150 mg b.i.d - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lí van: 150 mg b.i.d 	<ul style="list-style-type: none"> - Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng: 10 mg o.d - Dự phòng tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 10 mg o.d - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lí van: 20 mg o.d 	<ul style="list-style-type: none"> - Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng: 2.5 mg b.i.d - Dự phòng tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc mạch phổi: 2.5 mg b.i.d - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lí van: 5 mg b.i.d 	<ul style="list-style-type: none"> - Dự phòng nguy cơ biến cố huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lí van: 60 mg o.d
Điều trị	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết khối tắc	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và	Điều trị tái phát thuyên tắc tĩnh mạch sâu và huyết

	khối tắc mạch phổi: 150 mg b.i.d	mạch phổi: 15 mg b.i.d trong 21 ngày; sau đó 20 mg o.d	huyết khối tắc mạch phổi: 10 mg b.i.d trong 7 ngày; sau đó 5 mg b.i.d	khối tắc mạch phổi: 60 mg o.d
*b.i.d: twice (two times) a day: hai lần/ngày; o.d: once per day: một lần/ngày				

Các thuốc thuộc nhóm NOAC đều có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trong khoảng 12 giờ. Như vậy, nếu thuốc NOAC được kê theo chế độ 2 lần/ngày (mỗi lần cách nhau 12 giờ), liều kế tiếp sẽ được đưa vào thời điểm trùng với thời gian bán thải. Thực tế, khi đưa liều kéo dài, nồng độ đáy sẽ tăng dần, tạo hoạt tính kháng đông liên tục tương tự như warfarin [12]. Tuy nhiên, nếu thuốc NOAC được kê 1 lần/ngày, khoảng cách giữa nồng độ đáy và nồng độ đỉnh của thuốc trong máu sẽ cao hơn; hoạt tính chống đông nội sinh yếu còn lại kể cả khi nồng độ thuốc giảm cho phép NOAC có thể được kê với chế độ một lần/ngày [7]. Đối với edoxaban, tỉ lệ chảy máu ở những bệnh nhân được kê chế độ liều hai lần/ngày cao hơn so với chế độ liều một lần/ngày ở cùng mức liều mỗi ngày, do đó edoxaban được chấp thuận lưu hành với

chế độ liều một lần/ngày [13]. Kết quả tương tự cũng được quan sát ở rivaroxaban [14] [15]. Đối với apixaban, hiệu quả và độ an toàn của hai chế độ liều (một lần/ngày và hai lần/ngày) là tương đương, do đó apixaban được kê hai lần/ngày. Trong trường hợp dabigatran là một thuốc ức chế trực tiếp thrombin, cần thiết phải kê đơn hai lần/ngày do hiệu quả của chế độ liều một lần/ngày không đạt mức yêu cầu [7].

2. Một số lưu ý khác khi sử dụng nhóm thuốc NOAC

2.1. Điều chỉnh liều theo chức năng gan/thận

Liều khuyến cáo theo chức năng gan/thận của các thuốc thuộc nhóm NOAC được tóm tắt trong bảng 3 và 4

Bảng 3. Liều khuyến cáo theo chức năng thận của các thuốc thuộc nhóm NOAC

Độ thanh thải creatinine (CrCl)	Dabigatran [8]	Apixaban [10]	Edoxaban [11]	Rivaroxaban [9]
< 15 ml/phút	Chống chỉ định	Không khuyến cáo sử dụng	Không khuyến cáo sử dụng	Không khuyến cáo sử dụng

Tổng quan các công bố nước ngoài về thuốc chống đông mới (NOAC – New Oral Anti-Coagulant) hay còn gọi là thuốc chống đông đường uống trực tiếp (DOAC –Direct Oral Anti-Coagulant)

≤ 29 ml/phút	Chống chỉ định	2.5 mg b.i.d	30 mg o.d cho tất cả chỉ định	15 mg o.d
30-50 ml/phút	75 mg b.i.d	Yêu cầu hiệu chỉnh liều (2.5 mg b.i.d) cho một số chỉ định		15 mg o.d
51-80 ml/phút	Không cần hiệu chỉnh liều	Không cần hiệu chỉnh liều	Không cần hiệu chỉnh liều	Không cần hiệu chỉnh liều
Clcr > 80 ml/phút	không cần hiệu chỉnh liều	không cần hiệu chỉnh liều	Không cần hiệu chỉnh liều Giảm hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van có CrCl > 95 ml/phút	không cần hiệu chỉnh liều
*b.i.d: twice (two times) a day: hai lần/ngày; o.d: once per day: một lần/ngày				

Bảng 4. Liều khuyến cáo theo chức năng gan của các thuốc thuộc nhóm NOAC

Điểm Child-Pugh	Dabigatran [8]	Apixaban [10]	Edoxaban [11]	Rivaroxaban [9]
Child-Pugh A	Không cần hiệu chỉnh liều	Không phải giảm liều cho bệnh nhân xơ gan nhẹ	Không phải giảm liều cho bệnh nhân xơ gan nhẹ	Không phải giảm liều cho bệnh nhân xơ gan nhẹ
Child-Pugh B	Không cần hiệu chỉnh liều	Không cần hiệu chỉnh liều	Không khuyến cáo cho bệnh nhân xơ gan vừa tới nặng	Không khuyến cáo cho bệnh nhân xơ gan vừa tới nặng hoặc bệnh nhân có bệnh lý gan gắn liền với rối loạn đông máu

Child-Pugh C	Không cần hiệu chỉnh liều	Không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân xơ gan nặng	Không khuyến cáo cho bệnh nhân xơ gan vừa tới nặng	Không khuyến cáo cho bệnh nhân xơ gan vừa tới nặng (Child-Pugh B và C) hoặc bệnh nhân có bệnh lý gan gắn liền với rối loạn đông máu
--------------	---------------------------	--	--	---

Các thuốc thuộc nhóm NOAC đều được hướng dẫn điều chỉnh liều theo chức năng thận của bệnh nhân trong tờ thông tin hướng dẫn sử dụng. Dabigatran là thuốc được thải nhiều qua thận nhất trong nhóm NOAC với tỉ lệ thải 80% (dưới dạng không đổi), trong khi ba thuốc ức chế yếu tố Xa có độ thanh thải dao động trong khoảng 20 – 50%. Tất cả các thuốc trong nhóm NOAC đều có chống chỉ định, hoặc không khuyến cáo sử dụng, cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine (CrCl) dưới 15 mL/phút; dabigatran là thuốc duy nhất trong nhóm có chống chỉ định cho bệnh nhân có CrCl < 30 mL/phút. Với những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (30 < CrCl < 50 mL/phút), liều của các thuốc trong nhóm NOAC đều được khuyến cáo giảm một nửa so với liều thông thường. Edoxaban là thuốc duy nhất trong nhóm NOAC không được khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh lý van tim có CrCl > 95 mL/phút, do kết quả thử nghiệm lâm sàng ENGAGE AF-TIMI 48 cho thấy đối tượng bệnh nhân này có tỉ lệ mắc biến cố đột quy thiếu máu tăng cao hơn so với những bệnh nhân tương tự được điều trị bằng warfarin; trong trường hợp

này, nên đổi sang loại thuốc chống đông khác cho bệnh nhân [11].

Dabigatran thải ít qua gan; không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều dabigatran cho bệnh nhân xơ gan do các nghiên cứu không cho thấy biến đổi đáng kể về dược động học ở bệnh nhân xơ gan [8]. Các thuốc ức chế yếu tố Xa đều có sự thải trừ nhất định qua gan mật; tất cả các thuốc này đều được khuyến cáo không sử dụng cho bệnh nhân xơ gan từ mức vừa trở lên (Child-Pugh B và C) do nguy cơ có những bất thường về đông máu ở những bệnh nhân này, cũng như nguy cơ tăng nồng độ thuốc [9] [10] [11].

2.2. Thời điểm sử dụng thuốc

Dabigatran có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng với bữa ăn [8]. Rivaroxaban có thể được sử dụng hoặc không cùng với bữa ăn; thông thường, rivaroxaban được khuyến cáo nên uống cùng với bữa ăn để tăng hấp thu, do mức độ hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào địa điểm giải phóng thuốc, càng xa dạ dày thì mức độ hấp thu càng giảm [9]. Đặc điểm hấp thu của apixaban và edoxaban đều không bị ảnh hưởng bởi thức ăn [10], [11].

2.3. Tương tác thuốc

Các thuốc thuộc nhóm NOAC là cơ chất của P-gp và đều gây cảm ứng CYP3A4; do đó các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp sẽ làm tăng nồng độ thuốc NOAC, dẫn tới tăng nguy cơ xuất huyết, trong khi các chất cảm ứng CYP3A4 và P-gp làm giảm nồng độ thuốc chống đông, gây tăng nguy cơ hình thành huyết khối và các biến cố tim mạch. Bên cạnh đó, việc sử dụng chung nhóm NOAC với các thuốc chống đông, chống kết tập

tiểu cầu khác làm tăng nguy cơ xuất huyết. NOAC có thể có tương tác thuốc với nước ép bưởi. Các thành phần của bưởi và nước ép bưởi, chủ yếu là furanocoumarins, ức chế hoạt động của CYP3A4 và P-gp, [16], có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của NOAC [17].

Một số tương tác thuốc và khuyến cáo được tóm tắt trong bảng 5:

Bảng 5. Tổng hợp một số tương tác thuốc và khuyến cáo

Thuốc		Dabigatran [8]	Rivaroxaban [9]	Apixaban [10]	Edoxaban [11]
Các chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp	Ketoconazole, Itraconazole, Ritonavir,...	Nên sử dụng cách xa vài tiếng Tránh sử dụng chung nếu bệnh nhân có CrCl < 50 mL/phút, bệnh nhân suy thận nặng.	Tránh sử dụng chung. Tránh sử dụng chung với erythromycin ở bệnh nhân có CrCl 15 tới dưới 80 mL/phút trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.	Nếu đang sử dụng liều 5 mg hoặc 10 mg/ngày: Giảm liều 50% Nếu đang sử dụng liều 2.5 mg: Tránh sử dụng chung	Không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng chung
	Clarithromycin		Không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng chung	Không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng chung	Không cần thiết điều chỉnh liều khi dùng chung

<p>Các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (rifampin, carbamazepine, ...)</p>		<p>Không khuyến cáo sử dụng chung</p>	<p>Không khuyến cáo sử dụng chung</p>	<p>Không khuyến cáo sử dụng chung</p>	<p>Không khuyến cáo sử dụng chung</p>
---	--	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

2.4. Chỉ định NOAC kém hiệu quả hơn so với warfarin

Trong một số trường hợp, NOAC được chỉ định có tác dụng kém hiệu quả hơn so với warfarin như ở bệnh nhân xuất huyết nội sọ sau chấn thương sọ não. Việc sử dụng NOAC thường có nguy cơ chảy máu cao và có thể gây bất lợi cho các chấn thương sọ não, tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ, can thiệp phẫu thuật thần kinh và tử vong sau chấn thương sọ não mức nhẹ và trung bình [18]

3. Kết luận

Các thuốc chống đông mới ức chế trực tiếp các yếu tố đông máu: dabigatran ức chế thrombin, rivaroxaban, edoxaban và apixaban ức chế yếu tố Xa, là những lựa chọn mới trong dự phòng và điều trị các biến cố liên quan tới huyết khối. Đây đều là các thuốc sử dụng đường uống, sinh khả dụng tương đối cao. Tuy tiện lợi, có hiệu quả và độ an toàn không thua kém so với các lựa chọn cũ như

thuốc kháng vitamin K, việc sử dụng các thuốc trên cần phải chú ý để tránh sử dụng kém hiệu quả cũng như xảy ra các biến cố bất lợi; cụ thể, cần phải chú ý điều chỉnh liều theo chức năng gan thận của bệnh nhân – tránh sử dụng các thuốc thuộc nhóm trên cho bệnh nhân suy gan nặng cũng như suy thận nặng, chú ý giảm liều phù hợp các thuốc ức chế yếu tố Xa cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận suy giảm.

Tài liệu tham khảo

[1] Mihic, S., et al., Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, in Hypnotics and sedatives. 2018, Mc Graw Hill, New York. p. 339-354.
 [2] Chen, A., E. Stecker, and B. A. Warden, Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. Journal of the American Heart Association, 2020. 9(13): p. e017559.
 [3] Van der Hulle, T., et al., Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and

meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014. 12(3): p. 320-328.

[4] Ruff, C.T., et al., Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2014. 383(9921): p. 955-962.

[5] Kapoor, A., et al., Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017. 15(2): p. 284-294.

[6] Rose, D.K. and B. Bar, Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018. 27(8): p. 2049-2058.

[7] Ieko, M., et al., Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage—dosage and dose regimen differences. *Journal of intensive care*, 2016. 4: p. 1-6.

[8] DailyMed - DABIGATRAN ETEXILATE capsule, coated pellets [Internet]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3a8ec82a-c367-40dc-9302-e1896fcb05ea>.

[9] DailyMed - XARELTO- rivaroxaban tablet, film coated [Internet]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=38b11f5d-f0fc-46dc-ae1f-ea31872bb621>.

[10] DailyMed - APIXABAN tablet, film coated [Internet]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=095a08ac-cf0e-497e-a682-ddef38d6b29c>.

[11] DailyMed - SAVAYSA- edoxaban tosylate tablet, film coated [Internet]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e77d3400-56ad-11e3-949a-0800200c9a66>.

[12] Mannucci, P.M. and M. Franchini, Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Annals of medicine*, 2011. 43(2): p. 116-123.

[13] Weitz, J.I., et al., Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in

patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*, 2010. 104(09): p. 633-641.

[14] Agnelli, G., et al., Treatment of Proximal Deep-Vein Thrombosis With the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939) The ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) Study. *Circulation*, 2007. 116(2): p. 180-187.

[15] Buller, H.R., et al., A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein–DVT Dose-Ranging Study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2008. 112(6): p. 2242-2247.

[16] Guo, L.Q. and Y. Yamazoe, Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin*, 2004. 25(2): p. 129-36.

[17] Grzešk, G., et al., The Clinical Significance of Drug-Food Interactions of Direct Oral Anticoagulants. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(16).

[18] Zeeshan, M., et al., The novel oral anticoagulants (NOACs) have worse outcomes compared with warfarin in patients with intracranial hemorrhage after TBI. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018. 85(5): p. 915-920.

Ngày nhận bài: 14/6/2023

Ngày hoàn thành sửa bài: 23/6/2023

Ngày chấp nhận đăng: 28/6/2023