

HEPARIN- ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG

*BS Huỳnh Thị Thanh Trang
Khoa Nội Tổng Hợp*

A-ĐẠI CƯƠNG:

1-Nhắc lại sơ đồ đông máu:

- Giai đoạn cầm máu sơ khởi: Tiểu cầu → Nút chặn tiểu cầu
- Giai đoạn đông máu: Các yếu tố đông máu → Thrombin → Fibrin
- Giai đoạn tiêu sợi huyết: Plasminogen, Plasmin, Urokinase, t-PA

2-Cơ chế điều hòa đông máu:

- Antithrombin III (AT III)
- Heparin
- Protein C
- Protein S
- TFPI
- Protein Z

3- Cơ chế tăng đông- Huyết khối:

- Mất thăng bằng cơ chế đông máu: Hệ đông máu bị kích hoạt, tăng các yếu tố đông máu, giảm các yt chống đông, giảm các yt TSH → Tăng đông
- Huyết khối: Tam chứng Virchow

4-Điều trị huyết khối:

- Chống giai đoạn tiểu cầu : Dipyridamole, Aspirin, Ticlopidine, Clopidogrel, Tirofiban, C7E3
- Kháng đông máu: Heparin, kháng vitamin K
- Tiêu sợi huyết: Streptokinase, Urokinase, t-PA

B-HEPARIN:

1-Lịch sử:

- 1916: Mac Lean tìm ra Heparin,
- 1936: 2 thử nghiệm lâm sàng phòng ngừa thuyên tắc phổi.
- 1939: Brinhou: Cơ chế tác dụng Heparin với sự tham gia của 1 yếu tố- Heparin đồng yếu tố - cần thiết để Heparin có hiệu quả.
- 1940: Thử nghiệm lâm sàng sử dụng Heparin để điều trị huyết khối ở Mỹ và Thụy sĩ
- 1968: Abildgaard đặt tên Heparin đồng yếu tố là AT III
- 1970: Cơ chế tương tác Heparin- AT III được sáng tỏ
- 1980: xuất hiện Heparin TLPTT, đầu tiên là Nadroparin (Fraxiparin)

2-Heparin tiêu chuẩn

Còn gọi là Heparin tự nhiên hay Heparin chưa phân đoạn (unfractionated heparin).

Là 1 hỗn hợp không đồng nhất những chuỗi Mucopolysacharride có chiều dài rất khác nhau
Trọng lượng phân tử 3000- 30 000 dalton, tb 15.000

a- Nguồn gốc:

- Từ tế bào mast của tổ chức liên kết.
- Sau khi được phóng thích, Heparin bị đại thực bào phá hủy → BT không thấy trong huyết tương
- Heparin dùng trong Y khoa được trích ly từ màng ruột của heo hoặc bò

b-Cơ chế tác dụng: chủ yếu tác động vào con đường nội sinh.và đường chung

- Tạo phức hợp: Heparin + AT-III + Thrombin.
- Heparin cùng với AT có thể ức chế 3 gđoạn:
 - + tạo Xa (do bất hoạt IXa, XIa, XIIa)
 - + tạo IIa (do bất hoạt Xa)

- + chuyển Fibrinogen thành Fibrin (do bất hoạt Thrombin)
 - Bản thân Heparin không là chất chống đông, AT mới là chất chống đông thật sự
 - Heparin làm gia tăng tốc độ phản ứng T-AT
 - Sau khi gắn AT, Thrombin bị bất hoạt
- c- Hấp thu và dược động học:
- Không hấp thu bằng đường tiêu hóa
 - Đường dùng:
 - + Tĩnh mạch liên tục. Hiệu quả ngay sau khi TTM
 - + Tĩnh mạch ngắt quãng.
 - + Tiêm dưới da: liều khởi đầu phải cao hơn 10% so với TTM
 - Khi TDD 500 đv/kg/24h, tác dụng chống đông bắt đầu sau 1h, nồng độ đỉnh đạt được sau 3h
 - T1/2: phụ thuộc vào liều chỉ định: 100, 400, 800 UI /kg → T1/2: 1-2,5-5h
 - Lọc sạch phân hủy nhờ hệ võng nội mô. Chuyển hóa tại gan, bài tiết qua nước tiểu
- d- Xét nghiệm khi sử dụng Heparin:
- Cần theo dõi vì hiệu quả chống đông phụ thuộc:
 - Cân nặng
 - Độ lớn của HK
 - Độ gắn của Heparin vào huyết tương và các tế bào võng nội mô
 - Theo dõi để đạt liều điều trị
 - XN theo dõi
 - + aPTT (TCA)- có thể thay thế bằng xét nghiệm Howell.
 - 1,5-2,5 lần so với chứng
 - Tương ứng nồng độ Heparin 0,2-0,4U/ml
 - + Hoạch định lượng anti-Xa: BN có yếu tố chống đông trong Lupus hoặc TCA cơ bản đã kéo dài
 - + Đo nồng độ Heparin hoặc đánh giá thời gian đông hoạt hóa

3- Heparin trọng lượng phân tử thấp (Low Molecular Weight Heparin=LMWH)

- Thu được bằng cách khử polymer Heparin KPĐ
- Trọng lượng phân tử trung bình 4000- 6.000 dalton.
- LMWH có hoạt tính chống Xa cao hơn so với hoạt tính chống Thrombin
- Dược động học:
 - + LMWH có độ khả dụng sinh học gần 100%
 - + Hoạt tính chống Xa đạt đỉnh 3-5 giờ sau TDD
- So với Heparin KPĐ, LMWH
 - + gắn với protein plasma ít hơn → tác dụng chống đông có thể dự báo đúng hơn, không cần XN theo dõi điều trị
 - + gắn đại thực bào ít hơn → . được loại thải qua thận, T1/2 dài hơn → TDD 1-2 lần/ng
 - + gắn với Tiểu cầu ít hơn → KT phụ thuộc Heparin ít hơn → ít gây giảm Tiểu cầu do

Heparin

- Lựa chọn xét nghiệm để theo dõi :
 - + Định lượng anti-Xa.
 - + TCA :không nhạy bằng.
- Một số biệt dược :
 - + Lovenox (Enoxaparin)
 - + Fragmin (Dalteparin).
 - + Fraxiparin.(Nadroparin)

4-Chỉ định điều trị bằng Heparin:

- Nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (điều trị dự phòng và điều trị chữa bệnh).
- Huyết khối động mạch vành.
- Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).
- Phẫu thuật bypass tim phổi.
- Huyết khối gây nghẽn mạch não.

- Đề phòng huyết khối trong chạy thận nhân tạo.

5-Chống chỉ định điều trị bằng Heparin:

- Xuất huyết nội
- Tiền căn giảm Tiểu cầu
- Loét dạ dày đang tiến triển
- Viêm màng ngoài tim cấp
- Tăng HA ác tính

Chống chỉ định tương đối:

- Cao tuổi, suy dinh dưỡng, tăng HA
- Suy gan, Suy thận, tiền căn loét dạ dày tá tràng

6-Tương tác thuốc:

- Không dùng với NSAID, Ticlopidin
- Theo dõi điều chỉnh liều với thuốc kháng vit K, Glucocorticoid, ACE, lợi tiểu giữ Kali, Nitrates
- Cẩn thận với: Cephalosporin, PNC, Omega 3, Dichofenac bôi tại chỗ

C-SỬ DỤNG HEPARIN:

1-Heparin tiêu chuẩn

a-Trong điều trị dự phòng:

Liều 200 UI/kg/24 giờ (phác đồ Kakkar)

Sau đó tiêm dưới da 5.000UI/lần, ngày tiêm 2-3 lần.

Theo dõi: XN TCA hoặc định lượng nồng độ anti-Xa, lấy máu giữa 2 lần tiêm.

+ TCA: kéo dài hơn so với chứng 10-12 giây.

+ Hoặc nồng độ anti-Xa = 0,1-0,5 UI/ml.

b-Trong điều trị:

Cách thứ nhất :

Liều : 400-800 UI/kg/24 giờ.

Theo dõi liều bằng Heparin (Liều : 400-800 UI/kg/24 giờ)

Hướng dẫn	Thời điểm lấy mẫu theo dõi	Kết quả cần đạt được
1. Truyền tĩnh mạch liên tục	Bất cứ lúc nào.	- TCA= 2 - 3 lần so với chứng. - Anti-Xa = 0,4 - 0,6 UI/ml.
2. Tiêm dưới da.	Lấy máu vào 1 giờ trước khi tiêm mũi tiếp theo.	- TCA= 1,2 - 2,0 lần so với chứng. - Anti-Xa = 0,15 - 0,3 UI/ml.
	Lấy máu giữa 2 lần tiêm.	- TCA= 2 - 3 lần so với chứng. - Anti-Xa = 0,4 - 0,6 UI/ml.
3. Tiêm tĩnh mạch cách hồi (nay ít dùng)	Lấy máu 1 giờ trước khi tiêm	- TCA= 1,5 - 2,0 lần so với chứng. - Anti-Xa = 0,15 - 0,30 UI/ml.

Cách thứ hai :

Liều và cách dùng :

+ Tiêm tĩnh mạch mũi đầu tiên 5.000 UI.

+ Sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 30.000-40.000 UI/ngày.

Theo dõi: lấy máu 4-6 giờ sau khi tiêm.

Xét nghiệm TCA = 1,5 – 2,5 lần so với chứng.

Điều chỉnh liều :

+ Khi TCA < 1,2 lần. Tiêm thêm liều 5.000 UI.

+ Khi TCA < 1,5 lần. Tiêm thêm liều 2.500 UI

Cách thứ ba :

Pha thuốc : 20.000 UI/ trong 500 ml dịch truyền (nồng độ thuốc cố định 40UI/ml)

Cách dùng :

+ Tiêm tĩnh mạch liều đầu 5.000 UI (bolus)

+ Truyền tĩnh mạch liên tục.

- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, liều 31 ml/giờ.

(31 ml x 40 UI x 24 giờ = 29.760 UI)

- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thấp, liều 42 ml/giờ.

(42 ml x 40 UI x 24 giờ = 40.320 UI)

Lấy máu sau 4 – 6 giờ, điều chỉnh và theo dõi theo bảng sau :

Xét nghiệm TCA	Thay đổi tỉ lệ	Thay đổi liều	Cần làm tiếp
Giây	Thêm 6ml/giờ	Thêm 5.760 IU/ngày (= 40IU x 6 ml x 24 giờ)	Sau 4-6 giờ làm lại xét nghiệm TCA
46 – 54 giây	Thêm 3ml/giờ	Thêm 2.800 IU/ ngày	Sau 4-6 giờ làm lại xét nghiệm TCA
55 – 85 giây	Không	Không	Không
86 – 110 giây	Bớt 3ml/giờ	Giảm 2.880 IU/ngày (= 40IU x 3ml x 24 giờ)	Ngừng truyền Heparin 1giờ, sau đó thì truyền lại. Lấy máu kiểm tra TCA sau khi dùng lại heparin 4-6 giờ.
> 110 giây	Bớt 6ml/giờ	Giảm 5.760 IU/ngày	Ngừng truyền Heparin 1giờ, sau đó thì truyền lại. Lấy máu kiểm tra TCA sau khi dùng lại Heparin 4-6 giờ.

+ Liều khởi đầu 80U/kg TM, sau đó truyền TM 18U/kg/giờ

TCA(giây)	Tỉ lệ TCA/TCA chứng	Liều TM	Truyền liên tục
<35	<1,2	80U/kg	Tăng 4U/kg/giờ
35-45	1,2-1,5	40U/kg	Tăng 2U/kg/giờ
46-70	1,5-2,3		
71-90	2,3-3,0		Giảm 02U/kg/giờ
>90	>90		Ngưng truyền trong 1giờ, rồi giảm 03U/kg/giờ

+Kiểm tra TCA 06giờ sau mỗi lần chỉnh liều đến khi đạt 46-70giây→theo dõi TCA mỗi ngày.

2-Heparin trọng lượng phân tử thấp:

Thuốc	Điều trị dự phòng	Điều trị:
Lovenox 20mg- 0,2 ml 40mg-0,4ml	Nguy cơ HK tb: 20 mg TDD 1 lần/d Nguy cơ HK cao: 40mg TDD 1 lần/d	1mg/kg/12h TDD 2lần/d
Fraxiparin 0,2-0,3-0,4-0,6-0.8-1 ml (1ml chứa 9500UI chống Xa)	Nguy cơ HK tb: 750UI TDD 1 lần/d Nguy cơ HK cao: 1000-1500UI TDD 1 lần/d	100-225UI/Kg/12h TDD 2 lần/d

Lấy máu 3-4 giờ sau khi tiêm để xét nghiệm anti-Xa (không cần theo dõi TCA)

Điều trị dự phòng: Kết quả cần đạt: nồng độ anti-Xa = 0.4 UI/ml.

Điều trị: Kết quả cần đạt: nồng độ anti-Xa = 0,5-1,0 UI/ml

3-Phối hợp Heparin với thuốc kháng Vitamin K

Sử dụng trong điều trị bệnh lý huyết khối.

Phác đồ tổng quát :

+ Bắt đầu là dùng Heparin

+ Sau 4-5 ngày dùng Warfarin phối hợp với Heparin.

+ Sau 3-5 ngày thì cắt Heparin để sử dụng Warfarin đơn độc.

Xét nghiệm theo dõi :

- + Giai đoạn sử dụng Heparin : TCA và/ hoặc định lượng anti-Xa.
- + Giai đoạn sử dụng Warfarin : PT(% giây), INR. Duy trì INR = 2-3.

4-Thời gian sử dụng kháng đông:

- Giai đoạn đầu sau khi bị HK hay thuyên tắc phổi, BN tiếp tục uống kháng đông từ 3-6 tháng ngăn chặn sớm sự tái phát
- Sau 6 tháng đánh giá lại
- Đối với BN HK di truyền tiếp tục trên 6 tháng

Phân loại nguy cơ:

Thời gian

- Nguy cơ trung bình: Tùy nguy cơ cao mà phòng bệnh kéo dài
1 HK, không triệu chứng
- Nguy cơ cao: Không hạn định
≥ 2 HK tự phát
1 HK tự phát đe dọa cuộc sống
1 HK tự phát ở vị trí bất thường
(mạch máu não hay nhồi máu mạc treo)
1 HK tự phát hiện diện với khiếm khuyết sinh học
HK tái phát

D-BIẾN CHỨNG SỬ DỤNG HEPARIN:

1-Xuất huyết:

- Có thể gặp 5%
- Hay gặp ở BN đang PT, đột quy, có tiền sử XHTH, bệnh thận, tuổi cao, giảm tiểu cầu, hoặc BN cùng lúc điều trị thuốc kháng TC, tiêu sợi huyết

2-Giảm tiểu cầu

- Gặp ở 3 – 5% bệnh nhân sau điều trị Heparin 5 – 10 ngày.
 - Do kháng thể chống lại phức hợp Heparin với yếu tố 4 tiểu cầu. → do cơ chế miễn dịch (*heparin-induced thrombocytopenia – HIT*)
 - Biểu hiện: có thể có xuất huyết nhưng ít, chủ yếu là xảy ra huyết khối, đặc biệt là huyết khối động mạch
- Xử lý: Ngừng Heparin. Số lượng tiểu cầu sẽ trở lại bình thường trong vòng 4 ngày.
Điều trị huyết khối bằng Lepirudin.

3-Loãng xương

Khi sử dụng heparin liều cao (> 20.000 IU/ngày) và kéo dài (> 5 tháng) thì có thể xảy ra biến chứng loãng xương, do bởi tăng hoạt động của hủy cốt bào (Osteoclast)

4-Các tác dụng phụ khác

- Giảm Aldosteron
- Phản ứng quá mẫn.
- Tăng men gan.
- Hoại tử da khu trú..
- Tăng Kali máu..

E- KHÁNG HEPARIN

- Gọi là kháng Heparin khi phải sử dụng với liều > 35.000 IU/24 giờ mới tạo ra được hiệu quả kháng đông trung bình.

- Nguyên nhân: là do tăng việc gắn heparin với các protein huyết tương (như vitronectin), yếu tố 4 tiểu cầu, Monocyt hoặc tế bào nội mạc.

Mặc khác cũng chứng tỏ quá trình huyết khối vẫn còn xảy ra mạnh mẽ (mặc dầu đang có điều trị chống đông); Hoặc ở đây có sự bất lực tương đối của phức hợp Heparin AT III trong việc trung hòa Thrombin.

- Xử lý: nhanh chóng loại bỏ nguyên nhân gây ra huyết khối; Có thể tăng liều Heparin lên dưới sự kiểm soát chặt chẽ của xét nghiệm TCA; Tuy nhiên không được quá lạm dụng vì rất dễ gây ra biến chứng giảm tiểu cầu, chảy máu do dùng quá liều Heparin.

F- QUÁ LIỀU HEPARIN

Sử dụng Heparin quá liều có thể gây ra một số biến chứng nghiêm trọng như tăng nguy cơ xuất huyết, giảm tính đông máu của các serin protease.

Để hủy bỏ tác dụng của heparin nên sử dụng protamin. 1 mg Protamin Sulphat có thể trung hoà được 100 IU Heparin. Protamin chỉ trung hòa được hiệu lực chống Thrombin nhưng không trung hòa được hiệu lực chống Xa của Heparin.

Các liều thông thường được sử dụng theo đường tĩnh mạch ở người lớn là :

- 3ml (= 3.000 UAH) Protamin nếu sự trung hòa được thực hiện trong vòng 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều Heparin cuối cùng.
- 2 ml (= 2.000 UAH) Protamin nếu sự trung hòa được thực hiện sau 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều Heparin cuối cùng.

Có thể sử dụng lặp lại sau mỗi 2 hoặc 3 giờ cho đến 12 giờ sau

G- MỘT SỐ TÌNH HUỐNG SỬ DỤNG HEPARIN

1-Hội chứng mạch vành cấp:

a) Hội chứng mạch vành cấp không có ST ↑

Liệu pháp chống huyết khối tối ưu gồm: Aspirin + Clopidogrel + Heparin TLPT thấp (có thể thuốc ức chế GP IIb/IIIa cho BN nguy cơ cao cần can thiệp ĐMV qua da)

b) NMCT cấp với ST ↑

Ưu tiên hàng đầu là phải tái lưu thông ĐMV bị tắc do huyết khối.

- Có 2 phương pháp tái lưu thông ĐMV bị tắc: dùng thuốc tiêu huyết khối (streptokinase, rt-PA) và can thiệp ĐMV qua da.

- Điều trị chống huyết khối đóng vai trò hỗ trợ cho việc tái lưu thông ĐMV, giúp ngăn ngừa tắc ĐMV tái phát (sau khi đã tái lưu thông ĐMV thành công bằng thuốc hoặc can thiệp qua da) và tắc ĐMV ở những vị trí khác.

- Điều trị chống huyết khối bao gồm điều trị chống tiểu cầu (Aspirin cần thiết cho mọi BN -nếu không có CCD) và điều trị chống đông.

- Khi truyền thuốc tiêu huyết khối hoặc nong/đặt stent, cục máu đông trong ĐMV bị phân rã và giải phóng một lượng lớn Thrombin → phải dùng Heparin để ức chế lượng thrombin này.

- ❖ BN được can thiệp ĐMV qua da cần được dùng Heparin KPĐ TTM. 60-100 UI/Kg (tối đa 5000 UI) IV Bolus + TTM 12-15UI/kg/24 giờ, TCA= 1,5 – 2 chứng
- ❖ BN được điều trị bằng thuốc tiêu HK chọn lọc (rt-PA – Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) dùng liều Heparin ở giới hạn dưới
- ❖ BN được điều trị bằng thuốc tiêu HK không chọn lọc (Streptokinase, Anistreplase, Urokinase) có nguy cơ cao bị thuyên tắc mạch hệ thống cũng cần được dùng heparin KPĐ TTM (Nguy cơ cao bị thuyên tắc mạch hệ thống: NMCT rộng hoặc thành trước, rung nhĩ, có huyết khối trong buồng thất trái, có tiền sử thuyên tắc mạch). Nhiều nghiên cứu cho thấy Clopidogrel + Aspirin có lợi hơn aspirin đơn trị (BN có dùng thuốc tiêu huyết khối hoặc không) và Enoxaparin có lợi hơn Heparin KPĐ (BN có dùng thuốc tiêu huyết khối).

Liều Enoxaparin : 30 mg bolus + 1 mg/kg TDD /12 giờ (không bolus nếu ≥ 75 tuổi)

2-Huyết khối tĩnh mạch sâu-Thuyên tắc phổi:

a-Phòng ngừa HKTMs sâu

Được chỉ định cho BN bị bệnh nặng (nhất là suy tim, suy hô hấp, ung thư) hay sau mổ, sau chấn thương phải nằm bất động lâu.

Phòng ngừa đặc biệt cần thiết nếu BN lớn tuổi, có tình trạng tăng đông hoặc tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu và sau một số phẫu thuật chỉnh hình (thay khớp gối, thay khớp háng giả).

Dùng Heparin KPĐ liều thấp (5000 đơn vị x 2 /ngày TDD) hoặc Heparin TLPT thấp TDD 1 lần /ngày. Nếu phải phòng ngừa kéo dài (ví dụ sau phẫu thuật chỉnh hình lớn), dùng thuốc KVK uống (INR = 2–3).

b-Điều trị HKTM sâu và thuyên tắc phổi

Dùng Heparin KPĐ liều cao TTM hoặc Heparin TLPT thấp TDD ít nhất 5 ngày

- Enoxaparin 1 mg /kg x 2/ngày TDD

- Fraxiparine 0,4 – 0,9 ml x 2/ngày TDD

< 50 kg: 0,4 ml

50-59 kg: 0,5 ml

60-69 kg: 0,6 ml

70-79 kg: 0,7 ml

80-89 kg : 0,8 ml

≥ 90 kg : 0,9 ml

(1 ml chứa 9500 đv anti-Xa)

- Bắt đầu thuốc KVK uống cùng lúc với Heparin, dùng song song 2 thuốc và ngưng Heparin khi nào INR đạt mức ổn định và > 2,0.

3-Nhồi máu não

- Aspirine dùng trong 48 giờ đầu có làm giảm tỷ lệ tử vong và tỷ lệ thương tật trong nhồi máu não. Aspirine, Ticlopidine, Clopidogrel, có kết quả trong phòng ngừa thứ phát nhồi máu não

- Heparine TLPTT được chỉ định điều trị trong HKTM não vô trùng, ngay cả trường hợp HKTM gây nhồi máu có xuất huyết, tuy nhiên nếu có máu tụ thì không sử dụng.

- Sau giai đoạn cấp sẽ dùng kháng đông uống trong 3-6 tháng.

- Heparine TLPTT còn được chỉ định trong bóc tách nội mạc động mạch cảnh và động mạch cột sống tự phát hay sau chấn thương.

4-Trên BN phẫu thuật

a- Phẫu thuật khẩn cho BN đang dùng KVK: truyền huyết tương tươi đông lạnh để điều chỉnh đông máu.

b- Phẫu thuật chương trình:

- Phác đồ thông thường: ngưng KVK 72 giờ trước mổ. Khi INR giảm ≤ 1,5 có thể mổ an toàn.

- Trường hợp BN nguy cơ cao : cho BN nhập viện, ngưng KVK 3 ngày trước mổ, bắt đầu Heparin truyền TM khi INR hạ xuống < 2 và ngưng Heparin 6 giờ trước mổ.

Nguy cơ cao: Huyết khối thuyên tắc mạch mới (trong vòng 1 năm trước)

hoặc van nhân tạo kiểu cũ

hoặc BN có nhiều YTNC (rung nhĩ, tiền căn thuyên tắc mạch, tình trạng tăng đông, van nhân tạo cơ học, EF < 30%)

- Sau mổ cho BN uống KVK lại sớm nếu không có vấn đề chảy máu hậu phẫu, có thể ngay ngày hôm sau. Đối với BN nguy cơ cao bắt đầu heparin trong vòng 24 giờ sau mổ và tiếp tục cho đến khi BN có thể uống được thuốc KVK và INR > 2.

- Phẫu thuật, thủ thuật có nguy cơ chảy máu thấp (mổ ngoài da, mổ đục thủy tinh thể hoặc glaucoma, đánh bóng răng, trám răng) : không cần ngưng KVK trước.

-Nhổ răng: giảm liều KVK để đạt INR = 2 - 2,5. Ngay sau đó tiếp tục thuốc KVK với liều như cũ. Nếu phải nhổ nhiều răng hoặc nhổ răng khó có thể phải ngưng KVK 2 ngày trước để tránh chảy máu nhiều và bắt đầu KVK lại ngay buổi chiều ngày nhổ răng với liều như cũ.

d-Nhồi máu mạc treo:

- Sử dụng kháng đông sớm khi có chẩn đoán NMMT
- Giới hạn sự tiến triển của HK và ngăn ngừa tái phát
- Nhiều nghiên cứu cho thấy nếu BN không dùng kháng đông sau mổ có tỷ lệ tái phát và tử vong cao
- Sử dụng Heparin sớm trong vòng 24 giờ sau mổ và tiếp tục cho đến khi BN có thể uống được thuốc KVK, giữ INR > 2.

5-Trên BN có thai

Trong thai kỳ có tình trạng tăng đông do :

- Tăng nồng độ các yếu tố đông máu VII, VIII, X và Fibrinogen, đề kháng với Protein S và giảm nồng độ Protein C.
- Giảm hoạt tính tiêu Fibrin do tăng PAI-1 & 2.

a-Một số tình huống sử dụng:

-Van tim nhân tạo

-Di truyền:

- + Thiếu yếu tố V Leiden.
- + Đột biến gene Prothrombine.
- + Thiếu Proteine C.
- + Thiếu Proteine S.
- + Thiếu Antithrombine III.

- Có huyết khối tĩnh mạch trước đó.

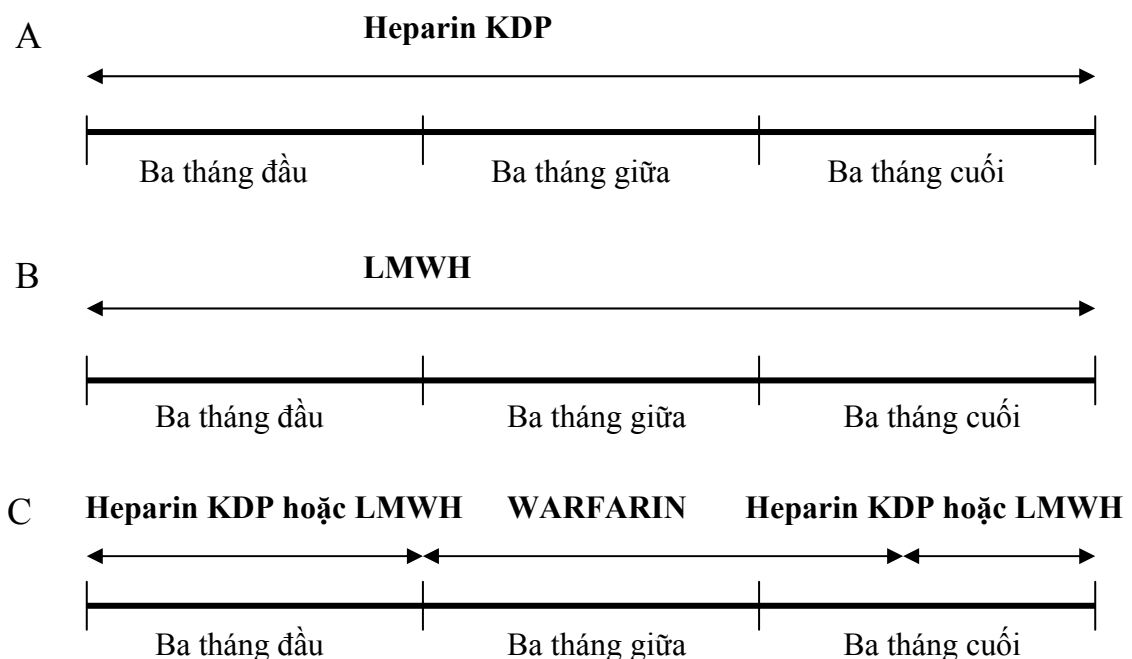
- Thuyên tắc tĩnh mạch lúc có thai.

- Hội chứng kháng thể kháng Phospholipide.

- Rung nhĩ mạn.

b-Loại thuốc sử dụng:.

Theo *Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy* đã khuyến cáo sử dụng 03 chiến lược điều trị thuốc kháng đông trong lúc có thai:



Đa số dùng chiến lược C: dùng Heparin trong 03 tháng đầu và sau tuần thứ 35; Warfarin trong 03 tháng giữa và phần đầu của 03 tháng cuối. Tuy nhiên, sự lựa chọn chế độ kháng đông phụ

thuộc vào sự thích hợp của từng bệnh nhân và thầy thuốc sau khi đã xem xét những nguy cơ cho mẹ và thai với mỗi loại thuốc

-Thuốc KVK đi qua nhau thai, có thể gây xảy thai và dị dạng thai nhi. Tần suất dị dạng thai nhi (dị dạng mũi, sụn xương, cột sống, hệ TKTU, mắt) đặc biệt cao nếu dùng KVK từ tuần 6 đến tuần 12 của thai kỳ. KVK tương đối an toàn trong tam cá nguyệt thứ 2 và 3.

-Heparin không đi qua nhau thai, tuy nhiên khi dùng kéo dài có thể gây loãng xương và giảm tiểu cầu.).

Tài liệu tham khảo

1. **Andrew I. Schafer.** Thrombotic Disorders. Hypercoagulable states. Cecil 2002
2. **Trần Văn Bé-** Điều trị chống huyết khối. Lâm sàng Huyết học: 294-296. 1998
3. **Trần Văn Bé.** Tăng đông và huyết khối. Thực hành huyết học và truyền máu: 112-115. 2003
4. **Trần Văn Bình** –Tăng đông Tắc mạch - Bài giảng sau đại học. 2001
5. **Boneu.B. Cazenave.J.P.** Les Héparines. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose:254-267, 1997.
6. **Goodman and Gilman's-** The Pharmacological-Basis of Therapeutics-9th Ed.
7. **Handin.R.I-** Bản dịch của Nguyễn Văn Tiệp. Liệu pháp chống đông máu, tiêu Fibrin và chống tiểu cầu. Các nguyên lý Y học Nội khoa Harrison. Tập 5: 657-663, 2004
8. **James A. Castellone et all.** Ischemic Bowel Syndromes. EMR Textbook. 2004
9. **Kenneth A. Bauer.** Hypercoagulable states. Hematology.Basic principles and practice. 3 rd Edition: 2009-2033. 2000
10. **Lê Văn Nam.** Điều trị chống huyết khối trong tai biến mạch máu não. 2004
11. **Đặng Vạn Phước.** Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. 2004
12. **Nguyễn Anh Trí.** Điều trị bằng các thuốc kháng đông. Đông máu –Ứng dụng trong lâm sàng: 191-213. 2000
13. **Nguyễn Anh Trí.** Heparin và ứng dụng Heparin trong lâm sàng.Một số chuyên đề Huyết học truyền máu. Tập 2. Nhà xuất bản Y học:146-152. 2006
14. **Hồ Huỳnh Quang Trí.** Điều trị chống đông trong bệnh lý tim mạch. 2006
15. **Hồ Huỳnh Quang Trí.** Enoxaparin trong điều trị bệnh tim mạch. Thời sự Tim mạch học. Số 97. 03- 2006

LƯU Ý

Giảm tiểu cầu do Heparin: có 2 loại giảm tiểu cầu do heparin

1) Giảm tiểu cầu nhẹ do tác dụng trực tiếp của heparin lên tiểu cầu : Tiểu cầu = 100.000–150.000/mm³, thường không triệu chứng, xuất hiện 1–3 ngày sau khi bắt đầu dùng heparin và tự hết sau vài ngày.

2) Giảm tiểu cầu nặng do cơ chế miễn dịch (*heparin-induced thrombocytopenia – HIT*) : Tiểu cầu có thể < 50.000/mm³, xuất hiện 3–15 ngày sau khi bắt đầu heparin (sớm hơn nếu trước đó BN đã có dùng heparin).
Biểu hiện : tắc mạch (do huyết khối tiểu cầu) ± chảy máu.

Xử trí : ngưng heparin, điều trị huyết khối bằng lepirudin.

* **Chú ý** : Để đề phòng các bên chứng chảy máu hoặc giảm tiểu cầu do điều trị bằng heparin nhất thiết phải sử dụng các xét nghiệm đông máu để theo dõi.

Bảng 1 . Thăm dò các bệnh nhân bị chảy máu trong khi đang điều trị heparin

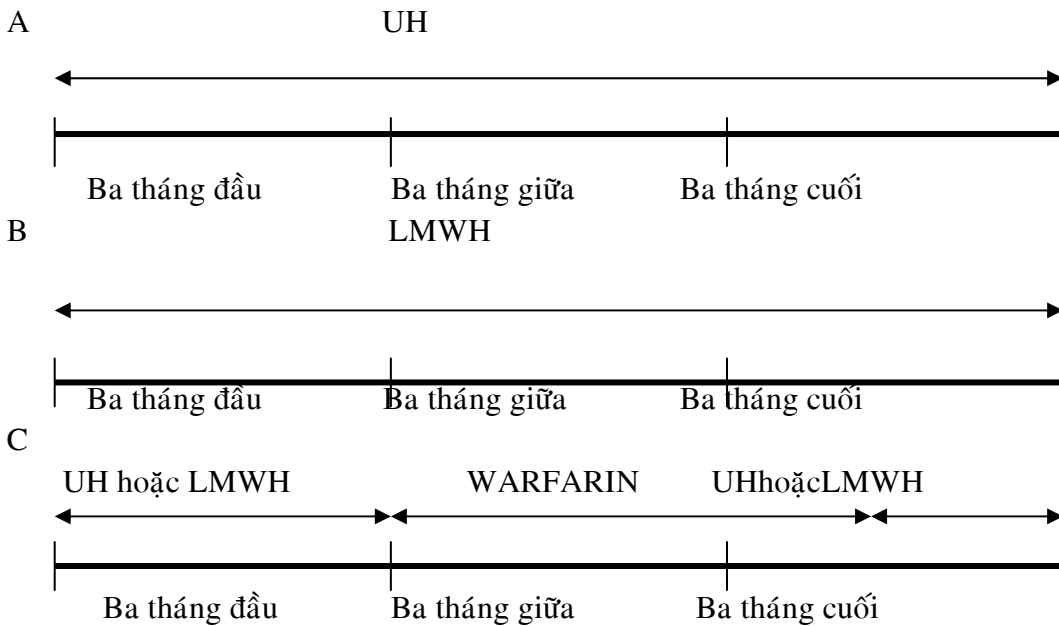
Kết quả xét nghiệm	Lý do và xử lý
- APTT : dài gấp 2-3 lần so với chúng - Tiểu cầu bình thường. - Fibrinogen : Bình thường.	- Quá liều heparin. - Giảm hoặc ngưng điều trị heparin.
- APTT : trong giới hạn bình thường hoặc kéo dài. - Tiểu cầu thấp .	- Giảm tiểu cầu do dùng heparin. - Ngừng sử dụng heparin.
- APTT : rất dài. - Tiểu cầu thấp. - Fibrinogen : Thấp.	- Có thể DIC hoặc bệnh lý gan hay thận ? - Nếu đang sy73 dụng heparin thì : + Định lượng lại nồng độ heparin (bằng kỹ thuật anti-Xa assay). + Điều chỉnh lại liều heparin

Thuốc kháng đông trên BN có thai

Những tình huống sử dụng thuốc kháng đông lúc có thai

- * Van tim nhân tạo
- * Di truyền:
 - + Thiếu yếu tố V Leiden.
 - + Đột biến gene Prothrombine.
 - + Thiếu Proteine C.
 - + Thiếu Proteine S.
 - + Thiếu Antithrombine III.
- * Có huyết khối tĩnh mạch trước đó.
- * HKTMS cấp hoặc thuyên tắc tĩnh mạch lúc có thai.
- * Hội chứng kháng thể kháng phospholipide.
(Antiphospholipide antibody syndrome)
- * Rung nhĩ mạn.
- * Hội chứng Eisenmenger.

Ba loại thuốc thường được sử dụng lúc có thai: Heparin không phân đoạn (UH = unfractionated heparin); Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH = low molecular weight heparin) và Warfarin. Theo *Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy* đã khuyến cáo sử dụng 03 chiến lược điều trị thuốc kháng đông trong lúc có thai:



Đa số các thầy thuốc lâm sàng dùng chiến lược C: dùng Heparin trong 03 tháng đầu và sau tuần thứ 35; Warfarin trong 03 tháng giữa và phần đầu của 03 tháng cuối. Tuy nhiên, sự lựa chọn chế độ kháng đông phụ thuộc vào sự thích hợp của từng bệnh nhân và thầy thuốc sau khi đã xem xét những nguy cơ cho mẹ và thai với mỗi loại thuốc.

- **Warfarin:** qua dễ dàng hàng rào nhau và có thể gây hại cho thai, nhưng an toàn trong lúc cho con bú. Tần suất bệnh cho phôi (embryopathy): bất thường về sự thành lập về sụn và xương cho thai là 4-10 %, nguy cơ cao hơn khi Warfarin được sử dụng trong tuần thứ 6 và thứ 12 của thai kỳ. Khi sử dụng trong 03 tháng giữa và cuối, Warfarin có thể gây những bất thường hệ TKTW. Tuy nhiên, những dữ liệu gần đây thừa nhận rằng *nguy cơ gây bệnh cho phôi thì thấp nếu sử dụng với liều < 5mg/ ngày.*

- **UH:** không qua được nhau và được xem là an toàn nhất cho thai. Tuy nhiên lại gây ảnh hưởng cho mẹ: loãng xương, xuất huyết, giảm tiểu cầu do heparin (HIT = heparin – induced thrombocytopenia) và có tần suất cao huyết khối ở bệnh nhân có van tim cơ học.

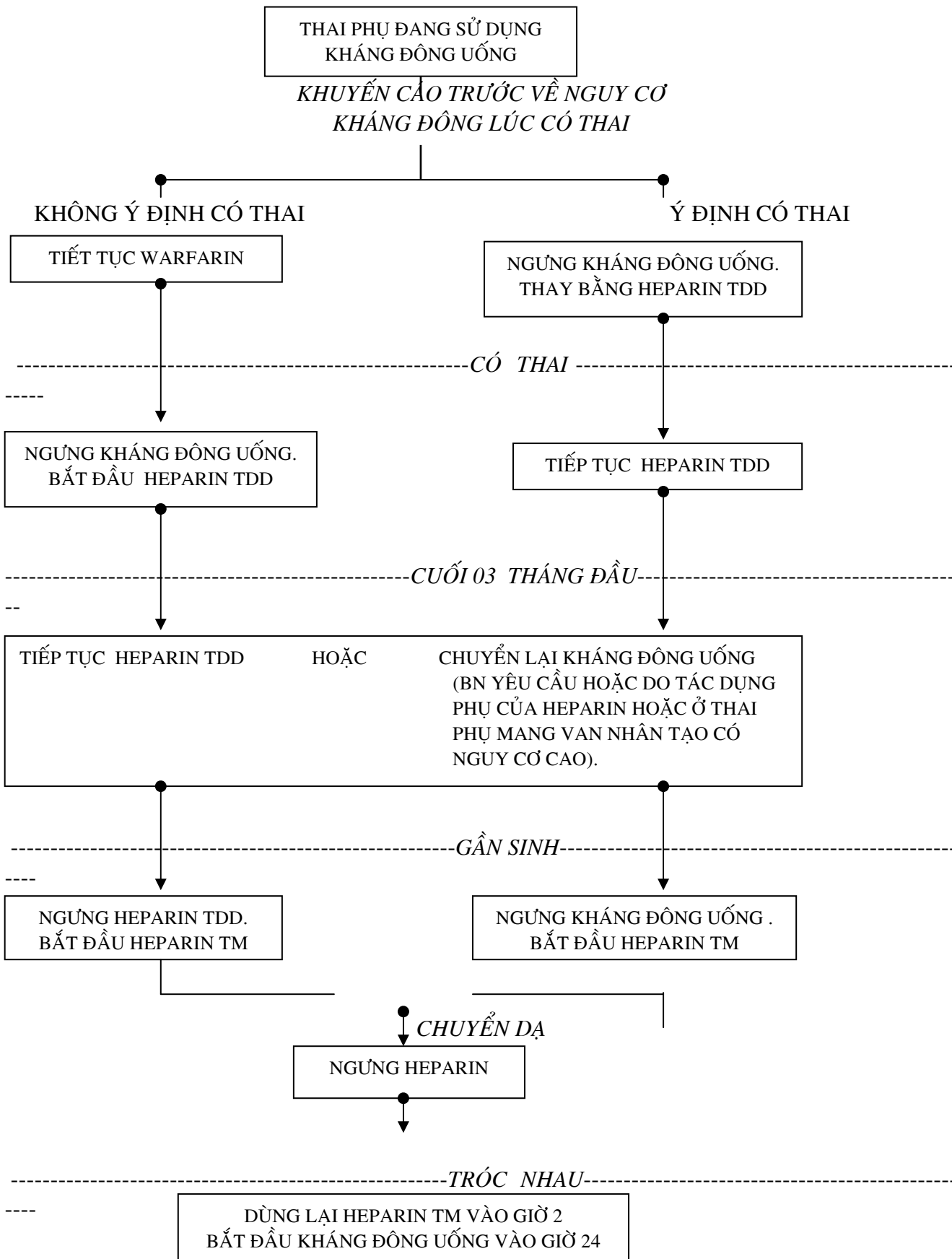
UH có thể cho tĩnh mạch (TM) hoặc tiêm dưới da (TDD) suốt lúc có thai .TDD 10.000 U × 2 lần / ngày; đánh giá liều thích hợp dựa trên aPTT 2-3 lần chứng. Liều UH thường sử dụng cao hơn để đạt aPTT do tình trạng tăng đông lúc có thai. Đường TM phải ngừng 04 giờ trước khi mổ bắt con và sử dụng lại 06-12 giờ sau sanh.

- **LMWH:** ít gây HIT. Ảnh hưởng trên mật độ xương chưa rõ ràng .LMWH có thể TDD mà không cần theo dõi aPTT. Dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của LMWH ở bệnh nhân có van tim cơ học chưa đầy đủ. Nói chung, LMWH thường được sử dụng trong 03 tháng đầu của thai kỳ.

- **Thuốc chống kết tập tiểu cầu** làm tăng xuất huyết cho mẹ và qua được nhau. Aspirin tăng tần suất sinh non và chậm phát triển thai. Tác dụng ức chế tổng hợp Prostaglandine của Aspirin dẫn đến đóng ống ĐM. Aspirin được sử dụng trong những chỉ định đặc biệt (Nhồi máu cơ tim) và dự phòng tiền sản giật. Chưa có dữ liệu về hiệu quả của Dypyridamole, Clopidogrel, hoặc những chất ức chế thụ thể Glycoproteine IIb,IIIa của tiểu cầu.

Nghiên cứu đa trung tâm ở Pháp trên 155 thai phụ có van tim nhân tạo cơ học: nguy cơ huyết khối tắc mạch và nghẹt van ở những người dùng heparin cao gấp 4 lần so với những người dùng thuốc KVK (Arch Mal Coeur 1994; 87: 429-437)

SƠ ĐỒ CHIẾN LƯỢC DÙNG THUỐC KHÁNG ĐÔNG LÚC CÓ THAI



Điều trị TT phổi:

- Liều lượng Heparin không phân nhánh(UFH): có 02 chế độ :

▪ Thông thường:5000-10.000U Tm,sau đó truyền liên tục 1000-1500U/giờ sao cho aPTT 1,5-2,5 lần chứng.

▪ Liều lượng dựa trên cân nặng:ưu điểm hơn đạt được nồng độ kháng đông nhanh và an toàn:

+ Pha 20.000U Heparin vào 500ml dung dịch truyền(40U/ml)

+ Liều khởi đầu 80U/kg cân nặng TM,sau đó truyền TM 18U/kg/giờ

+ Kiểm tra aPTT 06giờ sau khi truyền và điều chỉnh liều theo sau:

PTT(giây)	Tỉ lệ PTT	Liều TM	Truyền liên tục
<35	<1,2	80U/kg	Tăng 4U/kg/giờ
35-45	1,2-1,5	40U/kg	Tăng 2U/kg/giờ
46-70	1,5-2,3		
71-90	2,3-3,0		Giảm 02U/kg/giờ
>90	>90		Ngưng truyền trong 1giờ, rồi giảm 03U/kg/giờ

+Kiểm tra aPTT 06giờ sau mỗi lần chỉnh liều đến khi đạt 46-70giây→theo dõi aPTT mỗi ngày.