

ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC CHỐNG ĐÔNG

TS. Tạ Mạnh Cường

Viện Tim Mạch Việt Nam

Điều trị bằng thuốc chống đông là một phương pháp điều trị được sử dụng rộng rãi nhằm mục đích điều trị và phòng ngừa huyết khối. Phương pháp đã cho thấy tính hiệu quả của nó tuy nhiên nguy cơ dẫn đến chảy máu khi sử dụng các thuốc chống đông là không phải hiếm gặp. Hiểu biết cặn kẽ về cơ chế tác động của các thuốc sử dụng, chỉ định và các biến chứng có thể để sử dụng chúng một cách có ý thức và đạt độ an toàn cao.

CƠ CHẾ CỦA SỰ HÌNH THÀNH HUYẾT KHỐI

Huyết khối có thể coi như một quá trình đông máu được khởi phát bởi sự biến đổi lớp áo trong của mạch máu (Owren). Điều trị chống đông nhằm phòng ngừa sự hình thành huyết khối tuy nhiên vẫn phải duy trì sự đông máu cần thiết cho sự sống.

Sinh lý của quá trình đông máu

Máu chảy trong một hệ thống kín. Trong trường hợp mạch máu bị tổn thương, cơ thể phát động một cơ chế chống đỡ: đông máu. Đông máu (hémostase) bao gồm một giai đoạn khởi đầu là giai đoạn tiểu cầu bám dính nội mạc mạch máu (endothélioplaquettaire) và một giai đoạn thứ hai gọi là hình thành cục máu đông (coagulation)

Giai đoạn đầu của quá trình đông máu

Khi nội mạc máu bị tổn thương tiểu cầu sẽ di chuyển đến và bám dính vào chỗ tổn thương, đồng thời giải phóng ra các chất trung gian co mạch và các chất hoá hướng động bạch cầu. Sau đó tiểu cầu sẽ bị phân huỷ và tập trung các tiểu cầu khác tới, hình thành nên sự ngưng kết tiểu cầu.

Sự kết dính tiểu cầu có vai trò của lớp nội mô và dưới nội mô, các thụ thể của màng tiểu cầu và một số glycoprotéine huyết tương. Khi nội mạc mạch máu bị tổn thương, nó bộc lộ lớp collagène dưới nội mạc và tiểu cầu dính vào lớp collagène này nhờ phức hợp glycoprotéine GP Ia/IIa và dính vào fibronectine nhờ glycoprotéine GP Ic/IIa.

Sau khi kết dính, các tiểu cầu trải rộng ra bề mặt bị tổn thương. Lúc này tiểu cầu được hoạt hoá bởi các yếu tố ngoại sinh như là collagène hoặc thrombine. Khi tiểu cầu hoạt hoá sẽ giải phóng các thành phần trong hạt của tiểu cầu: các hạt đặc chứa ADP và sérotonine, các hạt alpha chứa fibrinogène, fibronectine, yếu tố vWF và yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF).

Sau khi hoạt hoá nồng độ canxi trong tiểu cầu tăng và do đó yếu tố tiểu cầu GP IIb/IIIa bị hoạt hoá. Dưới tác động của yếu tố này, các tiểu cầu tiến lại gần nhau và dính vào nhau thành từng lớp và giữa các lớp là fibrinogène và vWF. Cùng trong thời gian này, axit arachidonique được giải phóng ra từ thành tiểu cầu và được chuyển dạng bởi oxyclo-oxygénase thành endoperoxydes. Thromboxane synthétase tác động vào một trong các endoperoxyde này để tạo nên thromboxane A₂.

Thromboxane A₂ chuyển vận dòng canxi trong tiểu cầu và tham gia hoạt hoá thụ thể GP IIb/IIIa. Đây là một yếu tố làm gia tăng phản ứng co mạch.

Sự kết dính của tiểu cầu bị ức chế bởi một prostaglandine dẫn xuất từ axit arachidonique và từ sự tổng hợp của thành mạch: prostacycline là một chất giãn mạch.

Đông máu thứ phát hay sự hình thành cục máu đông

Sự hình thành cục máu đông làm cho huyết khối chắc lại do sự chuyển fibrinogène dễ tan thành fibrinogène không hoà tan hay fibrine.

Quá trình đông máu bị chi phối bởi hàng loạt yếu tố mà phần lớn các yếu tố này được tổng hợp từ gan. Nó được gọi theo tên hay theo số tương ứng với danh pháp quốc tế. Các yếu tố này thuộc hai nhóm:

- Các enzyme hay tiền enzyme được tổng hợp phần lớn từ gan. Tất cả các enzymes này trừ yếu tố XIIIa, thuộc nhóm sérine protéase. Bốn yếu tố (II, VII, IX, X) cần phải có vitamine K để tổng hợp chúng từ gan.

- Các yếu tố thúc đẩy phản ứng enzyme bao gồm:

- Proaccélérine (yếu tố V) tổng hợp từ gan,
- Yếu tố chống hémophilie A (yếu tố VIII),
- Kininogène có trọng lượng phân tử cao đóng vai trò bề mặt của quá trình hình thành cục máu đông.

Quá trình hình thành cục máu đông tiến triển theo hai con đường, con đường ngoại sinh và con đường nội sinh.

- 1) Con đường ngoại sinh là một con đường được triển khai nhanh chóng trong thời gian vài giây. Yếu tố VII (proconvertine) tự gắn vào phần phospholipide của thromboplastine tế bào khi có mặt của canxi. Khi đã hoạt hoá, yếu tố VII tác động vào yếu tố X (Stuart). Yếu tố X đã hoạt hoá (Xa) khi có mặt của yếu tố V (proaccélérine) cắt prothrombine (yếu tố II) thành nhiều mảnh gọi là thrombine.
- 2) Con đường nội sinh triển khai chậm hơn. Điểm khởi phát của con đường này là các bề mặt không phải là nội mạc mạch máu (dưới nội mô, mảng vữa xơ, bề mặt nhân tạo) và có vai trò của 4 yếu tố: yếu tố XII (yếu tố Hageman), kininogène trọng lượng phân tử cao, prékallicréine, yếu tố XI (plasma thromboplastine antécédent). Yếu tố XI hoạt hoá sẽ tác động vào yếu tố IX (yếu tố chống hémophilie B). Yếu tố IX sau khi được hoạt hoá sẽ gắn vào một phospholipide để tạo thành một phức hợp với yếu tố VIII (yếu tố chống hémophilie A). Phức hợp này sẽ hoạt hoá yếu tố X (Stuart) lúc đó cũng gắn vào phospholipide này của tiểu cầu. Hai con đường nội sinh và ngoại sinh lúc này kết hợp với nhau: yếu tố Xa khi có mặt của yếu tố V sẽ cắt prothrombine thành thrombine.

Sự hình thành fibrine là một giai đoạn nhanh nhất của quá trình hình thành cục máu đông. Thrombine cắt các peptides A và B ở vị trí đầu của chuỗi A alpha và A beta của fibrinogène và biến đổi liên kết monomères một cách tự phát thành

polymères. Sự ổn định của fibrine cần phải có sự tác động của yếu tố XIII (yếu tố ổn định fibrine) hoạt hoá bởi fibrine khi có mặt của canxi. Fibrine tạo thành một mạng lưới vây các hồng cầu trong khu vực này: đó là huyết khối đỏ. Sự co cục máu trong cơ thể cho phép củng cố vững chắc quá trình đông máu. Co cục máu này là do các tiểu cầu cố định trên mạng lưới fibrine co lại.

Vấn đề là có sự tồn tại của các chất ức chế sự hình thành cục máu đông

- Quan trọng nhất đó là antithrombine III do gan tổng hợp và được gọi là đồng yếu tố (co-facteur) của héparine.

- Protéine C là một yếu tố ức chế sinh lý sự hình thành cục máu đông, phụ thuộc vitamine K . Protéine C được hoạt hoá bởi thrombine khi có mặt của thrombo-moduline nội mạc và một yếu tố phụ thuộc vitamine K huyết tương khác đó là protéine S. Protéine C bất hoạt yếu tố Va và yếu tố VIIIa. Protéine C hoạt hoá có thể bị bất hoạt bởi yếu tố bất hoạt plasminogène type I (PAI-1).

Hệ thống đại thực bào đặc biệt của gan ngăn ngừa sự lan rộng của cục máu đông bằng cách phá huỷ các phân tử hoạt hoá lưu hành trong tuần hoàn.

Tiêu sợi huyết

Quá trình tiêu sợi huyết cho phép hoà tan cục máu đông. Nó thực hiện nhờ sự hoạt hoá plasminogène thành plasmine, một chất tiêu huỷ protéine chủ yếu của hệ thống tiêu fibrine.

Plasminogène là một glycoprotéine được tổng hợp từ gan. Đời sống bán huỷ của nó là 48 giờ. Plasminogène có thể gắn vào được fibrine. Sự hoạt hoá plasminogène được thực hiện theo con đường nội sinh hoặc ngoại sinh.

Con đường ngoại sinh được phát động bởi tPA. Đó là một sản phẩm hoạt hoá sinh lý của tế bào nội mạc. Tỷ lệ của tPA giảm đi ở người có tuổi và 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai, tăng lên sau ứ trệ tĩnh mạch, hoạt động thể lực và can thiệp phẫu thuật.

Con đường nội sinh phụ thuộc vào yếu tố XII và được thực hiện thông qua một protéine trung gian có tên là "đồng yếu tố của yếu tố Hageman" (Hageman's factor cofactor).

Con đường nội sinh cũng có thể được hoạt hoá bởi pro-urokinase, tiền chất của urokinase hình thành từ hai chuỗi phân huỷ của fibrine.

Plasmine bao gồm hai chuỗi, một chuỗi nặng (60 000 daltons) và một chuỗi nhẹ (25 000 daltons). Nó tự tấn công không những fibrine mà còn cả fibrinogène và các yếu tố V, VII, XII, XIII của quá trình hình thành cục máu đông.

Plasmine có thể hoạt hoá các tiểu cầu và đây là cơ sở cho điều trị phối hợp bằng các chất chống ngưng tập tiểu cầu khi sử dụng trị liệu tiêu sợi huyết để ngăn ngừa hiện tượng tái tắc nghẽn.

Sinh lý bệnh của sự hình thành huyết khối

Huyết khối là một quá trình dẫn đến sự hình thành cục máu đông trong cơ thể: cục huyết khối. Ba yếu tố đóng vai trò xác định trong cơ chế bệnh sinh của nó.

Yếu tố thành mạch: sự không toàn vẹn của lớp nội mô

Từ các thương tổn có bản chất tự nhiên khác nhau (chấn thương, viêm, dị ứng, nhiễm độc, do nguyên nhân dinh dưỡng), các thương tổn nội mạc giải phóng ra thromboplastine tổ chức. Dưới tác động của 3 yếu tố huyết tương: yếu tố VII (proconvertine), yếu tố X (stuart), yếu tố V (proaccélerine), thromboplastine tổ chức chuyển thành prothrombinase. Các tiểu cầu sẽ cố định trên các mép vết thương để tạo thành cục huyết khối trắng (nút tiểu cầu), tiếp theo là cục tắc có thành phần fibrine-máu (fibrino-cruorique) hay huyết khối đỏ.

Do vậy, vết loét của lớp nội mạc động mạch do các mảng vữa xơ liệu có thể khởi phát một hệ thống hình thành cục máu đông ngoại sinh gây ra huyết khối động mạch.

Yếu tố máu

Máu tăng đông có thể có do tăng thời gian hình thành thromboplastine ngoại sinh, do suy giảm cơ chế ức chế, nhất là antithrombine, do rối loạn fibrinogène. Đa hồng cầu, tăng tiểu cầu, rối loạn chuyển hoá lipide cũng là các yếu tố thuận lợi cho sự hình thành huyết khối.

Yếu tố huyết động

Tốc độ tuần hoàn chậm là một yếu tố chủ yếu trong sự hình thành huyết khối tĩnh mạch.

Thực tế các yếu tố không gây tác động riêng rẽ mà chằng chịt, nó tương tác ở những mức độ khác nhau, các yếu tố thành mạch và tiểu cầu đóng vai trò chủ yếu trong nguyên nhân của huyết khối động mạch, tốc độ tuần hoàn chậm và rối loạn trong môi trường tuần hoàn lại là nguyên nhân chủ yếu của huyết khối tĩnh mạch.

Sự bảo vệ sinh lý chống lại huyết khối

Cơ thể có những công cụ để chống lại hiện tượng đông máu nội mạch:

- Prostacycline (PGI_2) được tổng hợp bởi thành mạch bình thường, chống lại hiện tượng kết dính tiểu cầu; nó phân tán các tiểu cầu đã kết dính lại.
- Dòng chảy của máu tuần hoàn cuốn đi và làm phân tán các đám tiểu cầu. Nó hoà tan thrombine ở bề mặt huyết khối.
- Gan và hệ thống liên võng nội mạc, một mặt sản xuất ra các chất ức chế tự nhiên (đặc biệt antithrombine), mặt khác, phá huỷ và trung hoà các yếu tố đông máu hoạt hoá;
- Sự tiêu fibrine sinh lý làm hoà tan các huyết khối fibrine

CÁC THUỐC CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU

Axít Acétylsalicylique

Axít acétylsalicylique (aspirine) ức chế sự giải phóng và tập trung tiểu cầu do bất hoạt men cyclo-oxygénase của tiểu cầu. Aspirine được hấp thu một cách nhanh chóng ở dạ dày và tá tràng với nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được ngay sau 15 phút sử dụng thuốc. Thuốc cũng có thể được sử dụng theo đường tĩnh mạch và có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu ngay sau một vài phút tiêm tĩnh mạch. Các tác dụng phụ chủ yếu xảy ra tại đường tiêu hoá (xuất huyết tiêu hoá do thủng hay loét dạ dày) và các tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều lượng sử dụng. Ngược lại, các đặc tính antithrombine xuất hiện ngay từ liều 80 mg/ngày và nó cũng không tăng cao hơn ở những liều mạnh hơn.

Ticlopidine

Ticlopidine (Ticlid) ngăn chặn sự ngưng tập tiểu cầu bằng cách ức chế liên kết phụ thuộc ADP của fibrinogène ở màng tiểu cầu. Thuốc được dùng theo đường uống 2 viên 250 mg/ngày và thời điểm tác động tối đa của thuốc bắt đầu từ ngày thứ 3. Nguy cơ giảm bạch cầu hạt của thuốc là có thể nên sự theo dõi công thức máu cứ 2 tuần/lần trong 3 tháng đầu điều trị là cần thiết. Các tác dụng phụ khác của thuốc là gây ảnh hưởng trên hệ tiêu hoá (ỉa chảy, buồn nôn và viêm gan), trên da (ban ngứa) và sẽ mất đi khi ngừng thuốc.

Phối hợp aspirine và ticlodipine sẽ tạo nên một sự hiệp đồng tác dụng trong việc chống tạo thành huyết khối. Trị liệu phối hợp này được áp dụng trong tháng đầu sau khi nong mạch vành có đặt stent để tránh hình thành huyết khối trong lòng stent.

Một số chất chống ngưng tập tiểu cầu khác

Dipyridamole (Persantine) trên thực nghiệm có khả năng ức chế sự ngưng tập tiểu cầu thông qua việc ức chế ADP của fibrinogène ở màng tiểu cầu.

Các dung dịch Dextran (Promit, Rhéomacrodex, Hémodex) được sử dụng để truyền tĩnh mạch trong trường hợp cần nâng thể tích tuần hoàn. Nó cho phép điều chỉnh tính tăng kết dính và tính tăng độ tập trung tiểu cầu trong các trường hợp này.

CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG

Héparine thường (héparine non fractionnée)

Được phân lập từ năm 1916 bởi Mac Lean và Howell và được sử dụng lần đầu tiên vào năm 1924, héparin là một mucopolysaccharide có trọng lượng phân tử khoảng 17 000 daltons. Người ta có thể tìm thấy héparine trong nhiều cơ quan, đặc biệt trong phổi và trong gan.

Sau khi đưa vào cơ thể, héparine gắn với alpha-2-globuline và khuếch tán một phần vào khoảng quanh mạch. Thuốc không vượt qua lớp thanh mạc và rau thai (vì vậy ta có thể sử dụng cho người mang thai). Nó sẽ mất hoạt tính chống đông dưới tác động của men héparinase có nguồn gốc từ gan và thuốc được đào

thải qua thận. Suy gan và suy thận sẽ tạo điều kiện cho sự tích lũy thuốc trong máu. Khi tiêm truyền tĩnh mạch, đời sống bán huỷ của thuốc rất ngắn: 60 - 90 phút. Với đường tiêm dưới da, sự hấp thu thuốc xảy ra từ từ và tác dụng kéo dài từ 8 đến 12 giờ tùy theo liều lượng sử dụng.

Kiểu tác dụng

Tác động trên sự đông máu

Tác động chính của thuốc là chống thrombine. Thuốc tăng cường tác động của đồng yếu tố protéine, antithrombine III, trung hoà thrombine và như vậy nó chống lại sự chuyển dạng fibrinogène thành fibrine. Tác dụng này xảy ra tức thì. Cường độ của nó phụ thuộc vào tỷ lệ giữa số lượng héparine lưu hành và nồng độ thrombine hình thành. Ở nồng độ huyết tương cao (trên 30 microgam/ml) héparine ngăn chặn hoàn toàn sự chuyển dạng nói trên. Ở nồng độ huyết tương thấp hơn (2-10 microgam/ml), nó làm chậm đi sự hình thành fibrine và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tự bảo vệ sinh lý chống lại sự đông máu nội mạch và hình thành huyết khối. Héparine bị bất hoạt trong trường hợp cơ thể nhiễm toan.

Phức hợp AT III - héparine cũng có tác dụng antithromboplastine. Phức hợp này làm giảm hoạt động của các yếu tố XII, XI, IX và ức chế yếu tố Xa.

Héparine tạo điều kiện một cách gián tiếp cho sự tiêu sợi huyết bằng cách tăng nồng độ các chất hoạt hoá plasminogène ở mức độ fibrine.

Cách dùng

Các nguyên tắc chung

Héparine được sử dụng theo đường tĩnh mạch hay tiêm dưới da.

Hai dạng thuốc được đóng ống hiện nay có thể sử dụng được là:

- Héparinate Natri 5% (1 ml = 50 mg = 5 000 đơn vị)
- Héparinate Canxi 25% (1 ml = 250 mg = 25 000 đơn vị)

Liều lượng được chỉ định theo mg (hệ thống y tế Pháp) hay bằng đơn vị quốc tế (hệ thống anglo-saxon): 1 mg = 100 đơn vị.

Để đạt hiệu quả điều trị, trị liệu héparine đòi hỏi phải đạt được một sự giảm đông với TCA từ 2 đến 3 lần so với chứng. Từ 4 lần so với chứng trở đi sẽ có nguy

cơ gây chảy máu. Nồng độ héparine trong máu tuần hoàn có thể định lượng trực tiếp. Phạm vi điều trị trong khoảng từ 0,2 đến 0,5 U/ml huyết tương.

Ở người bình thường, héparine trong máu từ 2 đến 3 microgam/ml đủ để đảm bảo một sự giảm đông có hiệu quả. Liều lượng héparine theo thứ tự là 5mg/kg/ngày trong 2 ngày đầu tiên sau đó giảm liều xuống 3 hoặc 4 mg/kg/ngày trong những ngày tiếp theo.

Trong bệnh lý huyết khối, độ nhạy cảm của cơ thể đối với héparine bị giảm. Liều điều trị khởi đầu nên đạt được 10 mg/kg/ngày. Trong quá trình tiến triển, độ nhạy cảm của cơ thể đối với héparine dần trở về bình thường.

Việc điều trị như vậy phải đáp ứng đúng từng giai đoạn tiến triển của bệnh.

Thông thường, liều đầu tiên, gọi là liều phỏng đoán, được tính toán dựa trên cơ sở 5-6 mg/kg/ngày. Liều này cho phép thử độ nhạy cảm của cơ thể người bệnh với héparine. Những liều về sau được tính toán dựa trên cơ sở của kết quả xét nghiệm đối chứng.

Với một trị liệu héparine dự phòng, liều phỏng đoán có thể vào khoảng 4mg/kg/ngày.

Trong trường hợp có nguy cơ chảy máu, liều phỏng đoán giảm đi một nửa.

Cho dù bất cứ thuốc được sử dụng theo đường nào, khởi đầu của việc sử dụng thuốc nên được áp dụng theo đường tĩnh mạch với liều từ 0,5 - 1 mg/kg đối với các trường hợp bệnh lý huyết khối tắc mạch để có thể đạt được nồng độ héparine hiệu quả một cách tức thì.

Trị liệu héparine đường tĩnh mạch

Thông thường người ta sử dụng Héparinate Natri.

Truyền tĩnh mạch liên tục là một cách dùng lý tưởng cho người bệnh. Héparine hoàn toàn ổn định trong dung dịch glucose 5% và nếu sử dụng bơm tiêm điện thì cung lượng héparine truyền vào rất hằng định. Nếu không ta có thể sử dụng cách tiêm tĩnh mạch qua cathéter cứ mỗi 2 giờ.

Khi cần phải dừng héparine vì biến chứng chảy máu hoặc phải can thiệp phẫu thuật, sự bình thường về đông máu có thể đạt được trung bình sau 3 giờ kể từ

khi ngừng truyền héparine. Trong trường hợp khẩn cấp một liều duy nhất 0,5 mg/kg protamine sulfate hoặc clohydrate đủ để trung hoà héparine trong máu.

Trị liệu Héparine tiêm dưới da

Đường tiêm dưới da được sử dụng với chế phẩm Héparinate Canxi (Calciparine dưới da). Với đường tiêm này, héparine ngấm vào máu nhanh chóng và ổn định và tác dụng kéo dài từ 8 đến 12 giờ. Liều lượng cũng giống như chỉ định đối với đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều lượng phỏng đoán nói chung được chỉ định cho 2 lần tiêm/ngày là 0,1 ml/10 kg.

Trong trường hợp bị huyết khối-tắc mạch, khởi đầu của điều trị nên tiêm dưới da 3 lần/24 giờ (cứ mỗi 8 giờ). Bắt đầu từ ngày thứ 6 hay thứ 7, có thể áp dụng tiêm 2 lần/ngày (cứ mỗi 12 giờ).

Trong trường hợp sử dụng để phòng ngừa huyết khối, có thể chỉ định ngay cách tiêm cứ mỗi 12 giờ/ngày.

Khi ngừng tiêm héparine dưới da, sự bình thường về đông máu trở lại sau 12-14 giờ kể từ khi tiêm mũi tiêm sau cùng. Trong trường hợp khẩn cấp cần đạt sự bình thường ngay về đông máu, cần tiêm tĩnh mạch protamine sulfate hay clohydrate với liều 0,5 mg/kg và cứ như vậy lặp lại sau mỗi 3 giờ cho đến giờ thứ 12 kể từ thời điểm tiêm mũi tiêm cuối cùng.

Trị liệu héparine tiêm dưới da là một cách thức điều trị có thể áp dụng lâu dài cho người bệnh. Cách thức điều trị này có thể tiếp theo cách thức điều trị truyền liên tục tĩnh mạch. Trong trường hợp này, liều đầu tiên tiêm dưới da phải dưới 0,2 ml của liều phỏng đoán chuẩn (hoặc 0,4 ml cho một bệnh nhân 60 kg). Đường truyền tĩnh mạch được ngừng sau khi tiêm mũi này 10 phút. Liều lượng của mũi tiêm thứ hai sẽ tùy thuộc vào kết quả của xét nghiệm kiểm tra tiến hành vào giờ thứ 6.

Theo dõi sinh hóa của điều trị chống đông bằng héparine

Hiện nay hai xét nghiệm được sử dụng để theo dõi việc điều trị bằng héparine là thời gian céphaline-kaolin hoạt hoá (temp de céphalin-kaolin activé - TCA) và định lượng héparine máu. Để đạt hiệu quả điều trị, TCA phải đạt từ 2-3

lần so với chứng và héparine máu phải đạt từ 0,2 đến 0,5 đơn vị/ml. Hiện nay, chúng ta chủ yếu dựa vào thời gian Howell. Theo dõi và đánh giá thời gian Howell cũng gần giống như TCA.

Thời gian làm xét nghiệm kiểm tra tùy thuộc vào cách thức sử dụng héparine. Với héparine truyền tĩnh mạch liên tục, xét nghiệm kiểm tra thực hiện lần đầu tiên sau 4 giờ, sau đó có thể thực hiện các xét nghiệm theo dõi vào bất cứ thời điểm nào. Trong trường hợp héparine tiêm tĩnh mạch cứ mỗi 2 giờ, xét nghiệm theo dõi lần đầu tiên thực hiện 1 giờ sau mũi tiêm thứ hai. Với héparine tiêm dưới da, xét nghiệm được thực hiện 6 giờ sau mũi tiêm thứ nhất. Các lần xét nghiệm sau có thể thực hiện trong khoảng thời gian từ 2 đến 6 giờ sau các lần tiêm. Làm lại một xét nghiệm sau 10 giờ kể từ lúc bắt đầu điều trị mà một điều nên làm. Nó cho phép biết được rằng, liệu 2 lần tiêm trong một ngày có thể duy trì được một sự giảm đông có hiệu quả một cách hằng định hay không.

Các xét nghiệm kiểm tra vào những ngày tiếp theo được tiến hành hàng ngày hay 2 ngày/lần trong tuần lễ đầu tiên, rồi tiến hành hàng tuần vào thời gian tiếp theo khi điều trị đã cân bằng ở liều thấp hơn hay bằng 5 mg/kg.

Liều lượng cần được điều chỉnh theo kết quả xét nghiệm kiểm tra. Liều sẽ giảm xuống từ 20 đến 25% khi TCA trong khoảng từ 3-4 lần so với chứng, 50% khi TCA > 4 lần so với chứng. Liều cũng sẽ được tăng lên từ 20-25% khi TCA = 1,5 - 2,0 lần so với chứng, tăng lên 50% nếu không có sự thay đổi nào hay chỉ thay đổi không đáng kể của TCA.

Héparine trọng lượng phân tử thấp

Từ héparine thường, người ta có thể tạo ra được héparine trọng lượng phân tử thấp. Trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 2000 - 10000 Da. Hiệu quả điều trị không phụ thuộc vào sự kéo dài của TCA. Các xét nghiệm sinh hoá không cần phải tiến hành một cách hệ thống. Thuốc được sử dụng dài ngày cho những bệnh nhân cao tuổi hoặc suy thận. Xét nghiệm theo dõi đối với điều trị bần héparine trọng lượng phân tử thấp là định lượng yếu tố kháng Xa hoạt hoá. Xét nghiệm được làm sau khi tiêm dưới da 4 giờ. Phạm vi điều trị từ 0,5-1,0 UI anti-Xa nếu không có nguy cơ chảy máu, 0,3 - 0,6 trong những trường hợp khác.

Nhiều loại héparine trọng lượng phân tử thấp hiện nay được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị biến chứng huyết khối - tắc mạch:

- nadroparine (Fraxiparine, ống 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8 hay 1 ml),
- enoxaparine (Lovenox, ống 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 hay 1 ml),
- daltéparine (Fragmine, ống 0,2 ml chứa 2 500 hay 5 000 UI anti-Xa),
- tinzaparine (Innohep, ống 0,5; 0,7; 0,9 ml với 1 ml = 20 000 UI anti-Xa).

Fraxiparine được chỉ định trong điều trị phòng ngừa bệnh huyết khối-tắc mạch với liều lượng 1 lần tiêm dưới da 0,3 ml trong ngày. Trong điều trị huyết khối - tắc mạch, liều lượng cần thiết là 100 UI/kg tiêm dưới da cứ mỗi 12 giờ.

Không nên chỉ định dùng thuốc trong trường hợp loét dạ dày - hành tá tràng tiến triển, bệnh lý chảy máu và tai biến mạch não (ngoại trừ tai biến tắc nghẽn mạch não). thuốc được sử dụng thận trọng trong các trường hợp tăng huyết áp, suy gan hoặc suy thận, bệnh lý mạch máu võng mạc, tiền sử loét đường tiêu hoá, phụ nữ có thai, các điều trị đang được chỉ định có các thuốc chống viêm giảm đau hay axit acétylsalicylique, dextran, chống ngưng tập tiểu cầu hay kháng vitamine K (có thể tăng cường tác dụng).

Thuốc kháng vitamine K

Đây là những thuốc chống hình thành cục máu đông dùng theo đường uống và có thể điều trị lâu dài cho người bệnh. Tác dụng của chúng kéo dài hơn của héparine nhưng xuất hiện muộn. Có thể chia AVK làm hai nhóm theo thành phần hoá học:

Các dẫn xuất của coumarine

Đây là những thuốc được công bố đầu tiên (phân lập từ dicoumarol bởi Link năm 1941). Thuộc nhóm này có Sintrom, Coumadine (muối warfarine), Apegmone chỉ có một nhân coumarine duy nhất.

Các dẫn chất của indanedione

Các thuốc được sử dụng hiện nay là Préviscan và Pindione.

Cơ chế tác dụng

Các kháng vitamine K (AVK) có một tác động cạnh tranh với vitamine K trong tế bào gan mà ở đây các tế bào này tổng hợp nên các yếu tố đông máu của huyết tương: II, VII, IX, X. Vitamine K có khả năng tác động như là một nhóm prosthétique của một enzyme cần thiết cho sự tổng hợp này. Tác động của thuốc kéo theo sự thiếu hụt dần dần của các yếu tố khác nhau và làm giảm nhiều nhất là tỷ lệ prothrombine. Gan lúc này sẽ tổng hợp nên các protéine không hoàn chỉnh gọi là PIVKA (proteins induced by vitamine K absence or antagonists). Đặc điểm của các protéines này không có một số lượng lớn các vị trí của axit carboxy-glutamine cần thiết để gắn canxi.

Vì có khả năng làm giảm tỷ lệ thrombine và làm chậm sự hình thành thrombine, tạo thuận lợi cho tác dụng antithrombine sinh lý nên các AVK có tác dụng phòng ngừa sự hình thành huyết khối.

Hiệu quả điều trị không có ngay tức thì. Để tác động trên tỷ lệ prothrombine, thời gian cần thiết là 5 ngày, 36 giờ đối với yếu tố X, 24 giờ đối với yếu tố IX, 4 giờ đối với yếu tố VII. Điều trị lâu dài là cần thiết để có được một sự giảm đông ổn định.

Tác dụng của các AVK không những bị ảnh hưởng bởi các yếu tố đông máu khác (yếu tố V, VII, tiểu cầu, antithrombine huyết tương) mà còn chịu ảnh hưởng của những yếu tố tham gia vào sự chuyển hoá protéine: tác dụng chống đông được tăng cường khi gan giảm tổng hợp protéine trong trường hợp suy gan, suy kiệt nặng hoặc trong trường hợp tăng cường chuyển hoá protéine (cường giáp trạng, nhiễm trùng, điều trị bằng corticoides).

Chuyển hoá

Các AVK được hấp thu nhanh chóng trong đường tiêu hoá (dưới 24 giờ nếu như không có rối loạn tiêu hoá). Nó được chuyển vận bởi albuimine huyết tương và sẽ cố định chủ yếu trong gan. Thuốc được đào thải theo mật dưới dạng các chất chuyển hoá không hoạt động, tái hấp thu theo chu trình ruột gan và bài tiết theo đường thận.

Tác dụng chống đông thay đổi tùy thuộc từng cá thể và thay đổi ngay trên cùng một cá thể. Chuyển hoá AVK có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố: thức ăn

có nhiều hay ít vitamine K, có uống rượu hay không; tình trạng hấp thu của ruột; các thuốc: salicylés (nhất là aspirine), noramidopyrine, phénylbutazone và các dẫn xuất của nó, clofibrate, probénécide (Prototapen), các sulfamides và kháng sinh có phổ rộng, propafénol (Rythmol), cimétidine, thyoxine, các thuốc chống động kinh dẫn xuất của hydantoines, quinine, quinidine, tolbutamide, allopurinol, amiodarone, céphlosporine, kétoconazole, metronidazole, chlorpropamide làm tăng cường tác dụng của AVK. Ngược lại, các bacbituriques, mépropamate, éthinyl-oestradiol, rifampicine, cholestyramine, haloperidol, thuốc lợi tiểu, digitalis, các kháng giáp trạng tổng hợp làm giảm tác dụng của AVK. Suy thận làm tăng cường tác dụng của AVK, đặc biệt là Sintrom.

Các AVK qua được hàng rào rau thai và sữa mẹ. Thuốc chống chỉ định trong 3 tháng đầu và 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai và trong giai đoạn nuôi con bằng sữa mẹ.

Áp dụng lâm sàng

Lựa chọn thuốc kháng vitamine K

Hiện nay có khá nhiều loại AVK. Người ta phân chia thành 3 loại:

- Loại tác động nhanh (từ 6 đến 18 giờ) nhưng thời gian kéo dài tác dụng ngắn (1-2 ngày): Tromexane, viên 300 mg thuộc nhóm này.
- Loại tác động bán nhanh (semi-rapide) (từ 24 - 48 giờ) và thời hạn tác dụng trung bình (2 -3 ngày): Sintrom viên 4 mg, Préviscan viên 20 mg thuộc nhóm này.
- Loại tác động chậm (2 - 3 ngày) nhưng kéo dài (4 - 5 ngày), tác dụng rất ổn định với một lần duy nhất sử dụng thuốc trong ngày. Coumadine (viên 2 và 10 mg), Apegmone (viên 4 mg) thuộc nhóm này.

Sự lựa chọn AVK trước hết phụ thuộc vào thói quen và kinh nghiệm sử dụng của người thầy thuốc. Tuy nhiên, với những trường hợp cần điều trị dài ngày thì chính các AVK có tác dụng ổn định, thời gian kéo dài tác dụng ở mức độ trung bình là những AVK được sử dụng nhiều nhất.

Liều lượng

Liều lượng trong những ngày đầu tiên có thể cho 1/2 - 1 viên/ngày và sau đó điều chỉnh liều lượng tùy theo kết quả xét nghiệm làm vào ngày thứ 2 hay thứ 3 tùy theo thời gian tác động của loại AVK đã lựa chọn.

Khi muốn ngừng trị liệu héparine và thay thế bằng trị liệu kháng vitamine K thì trong thời gian từ 36 đến 48 giờ trước khi ngừng héparine, người bệnh phải được bắt đầu cho dùng AVK với liều duy trì ở mức độ trung bình để khi ngừng héparine, AVK đã bắt đầu có tác dụng thực sự.

Ngừng điều trị AVK phải được tiến hành một cách từ từ để tránh một phản ứng tăng đông kịch phát rất nguy hiểm.

Theo dõi điều trị

Theo dõi sinh hoá của điều trị bằng AVK bao gồm sự phối hợp hai xét nghiệm:

Thời gian Quick (tỷ lệ Prothrombine): bình thường tỷ lệ prothrombine coi như bằng 100. Giảm prothrombine máu đạt hiệu quả điều trị khi tỷ lệ prothrombine từ 25 -35%. Một tỷ lệ prothrombine dưới 10% được coi như là nguy hiểm (tuy nhiên tai biến chảy máu vẫn có thể xảy ra với một tỷ lệ prothrombine cao hơn). Trong điều trị bằng thuốc kháng vitamine K, tỷ lệ prothrombine từ 60% trở lên được coi như thời gian Quick bình thường và như vậy, đồng nghĩa với hiệu quả điều trị bằng 0.

Thời gian Quick hiện nay được biểu diễn bằng International Normalized Ratio (INR) là tỷ lệ giữa thời gian Quick của bệnh nhân và thời gian Quick của người chứng. INR phải nằm trong khoảng từ 2-3 trong phòng ngừa và điều trị huyết khối tĩnh mạch, tắc mạch phổi, trong phòng ngừa các biến chứng huyết khối-tắc mạch trong nhồi máu cơ tim, trong rung nhĩ và trong 3 tháng đầu tiên sau khi thay van tim sinh học. INR phải nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5 đối với van cơ học động mạch chủ dạng đĩa, trong khoảng từ 3,5 đến 4,5 đối với van cơ học thuộc thể hệ đầu tiên (Starr-Edwards, Omniscience, Bjork-Shiley).

Thời hạn của các xét nghiệm theo dõi phụ thuộc rất nhiều vào sự ổn định của điều trị, vào tinh thần của bệnh nhân mà sự giáo dục người bệnh là cơ bản.

Theo dõi định kỳ hàng tháng thông thường là đủ đối với những trường hợp điều trị

kéo dài và dung nạp tốt, tính ổn định cao. Khi tiến hành xét nghiệm nên cho kiểm tra thêm về hémoglobine để phát hiện kịp thời các trường hợp chảy máu kín đáo. Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng AVK khi có biến chứng chảy máu đều phải được làm các xét nghiệm về đông máu cấp.

CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH CỦA THUỐC CHỐNG ĐÔNG

Chỉ định tuyệt đối

Tất cả những triệu chứng và dấu hiệu của bệnh huyết khối - tắc mạch đều cần phải điều trị bằng các thuốc chống đông. Điều trị chống đông này có thể là điều trị bệnh hay điều trị phòng ngừa.

Điều trị bệnh

Điều trị bệnh chủ yếu giành cho các trường hợp huyết khối sắp xảy ra hay huyết khối vừa mới hình thành: viêm tắc tĩnh mạch, nhồi máu phổi, tắc các động mạch ngoại biên có đường kính nhỏ, đợt huyết khối mới của bệnh động mạch chi dưới, huyết khối mạch vành, tắc mạch não mà cơ chế của tai biến mạch rõ ràng.

Trị liệu héparine nên được áp dụng sớm nhất nếu có thể.

Điều trị kế tiếp bằng kháng vitamine K chỉ nên thực hiện khi đã làm giảm một cách chắc chắn sự tăng đông trong thời gian hình thành huyết khối.

Điều trị phòng ngừa

Điều trị chống đông ngắn hạn hay thời hạn trung bình được chỉ định trong thời gian bất động do gãy xương, do can thiệp phẫu thuật ngoại khoa hay sản khoa đặc biệt dễ xuất hiện huyết khối hay những giai đoạn bất động của một bệnh lý mà có nhiều khả năng hình thành huyết khối ví dụ như những giai đoạn suy tim mất bù. Điều trị chống đông cũng được chỉ định cho những trường hợp trước khi điều chỉnh những rối loạn nhịp nhĩ trở về nhịp xoang và cả sau khi nhịp xoang đã được thiết lập ở những trường hợp này (từ 4 đến 6 tuần lễ).

Trong khoa ngoại, trị liệu héparine thông thường được tiêm dưới da theo phương pháp Kakkar (tiêm 0,2 ml héparinate canxi 2 giờ trước khi can thiệp phẫu thuật sau đó tiêm dưới da cứ mỗi 12 giờ - 8 giờ). Hiện nay, phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật bằng héparine trọng lượng phân tử thấp một lần tiêm

dưới da/ngày (Lovenox 2000 UI/ngày, Fragmine 2500 UI/ngày). Liều lượng được tăng gấp đôi trong trường hợp nguy cơ huyết khối cao.

Điều trị chống đông dài ngày bằng kháng vitamine K phải được tiến hành một cách hệ thống:

- trong những trường hợp van tim nhân tạo (3 tháng đối với van sinh học, cả đời đối với van cơ học); nguy cơ huyết khối là 40% trong trường hợp không điều trị chống đông, 5% trong trường hợp tuy đã được chống đông một cách hiệu quả;
- trong các bệnh van tim (nhất là van hai lá) có biến chứng loạn nhịp tim hay suy tim;
- trong bệnh lý cơ tim nguyên phát có tim to hoặc suy tim;
- trong bệnh tim phổi mạn tính do nguyên nhân huyết khối;
- trong cơ rung nhĩ kịch phát hay rung nhĩ mạn tính khi có những yếu tố nguy cơ về huyết khối phổi hợp (tiền sử tai biến mạch não, bệnh lý mạch vành, suy tim, tiểu đường, tăng huyết áp bệnh van tim, cường giáp trạng). INR nằm trong khoảng 2-3.

Các chỉ định tương đối

Trong bệnh mạch vành sau khi nhồi máu cơ tim, thuốc chống đông chỉ nên chỉ định cho những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trước rộng, phình vách thất, rối loạn chức năng thất trái nặng, rung nhĩ, tiền sử có tắc động mạch phổi hay những động mạch hệ thống. INR nên nằm trong khoảng 2-3. Đối với những bệnh nhân khác nên chỉ định aspirine ở liều lượng chống ngưng tập tiểu cầu.

Trong các bệnh động mạch chi dưới, điều trị chống đông được chỉ định cho những bệnh nhân bị những đợt tiến triển cấp tính và có thể chỉ có tác dụng đối với các bệnh nhân đã điều trị ngoại khoa hay làm cầu nối động mạch, hoặc đã được nạo sạch lòng mạch. Chỉ định còn được áp dụng cho những trường hợp sau phẫu thuật những động mạch xa hay cầu nối động mạch bị tắc do huyết khối. Các bệnh nhân khác, đặc biệt sau phẫu thuật các động mạch có đường kính trên 6 mm, nên được điều trị bằng các thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Trong các trường hợp loạn nhịp hoàn toàn không rõ nguyên nhân, chỉ định chống đông được căn cứ vào tuổi của bệnh nhân, con số huyết áp, mức độ giãn các buồng tim.

Chống chỉ định

Chống chỉ định tuyệt đối

- Các cơ địa chảy máu (chảy máu tiêu hoá, suy gan nặng, bệnh máu),
- Loét tiến triển đường tiêu hoá,
- Tăng huyết áp nặng với các tổn thương quan trọng ở đáy mắt,
- Viêm màng ngoài tim cấp,
- Phình tách thành động mạch chủ,
- Xơ vữa mạch não tiến triển, nhất là khi trong tiền sử có tai biến mạch não.

Các chống chỉ định tương đối:

- Tuổi trên 70,
- Loét dạ dày, tá tràng cũ,
- Polype đường tiêu hoá hay thận,
- Sỏi thận, thận đa nang, suy thận,
- Đái tháo đường có viêm võng mạc,
- Tăng huyết áp mức độ vừa phải,
- Rối loạn tâm thần kinh.

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA ĐIỀU TRỊ CHỐNG ĐÔNG

Biến chứng thường gặp nhất là các tai biến chảy máu. Các biến chứng khác có thể có nhưng rất hiếm gặp.

Các tai biến chảy máu

Tai biến chảy máu xảy ra đối với AVK lớn hơn rất nhiều so với héparine.

Các nguyên nhân thuận lợi

Thông thường là nội sinh, đó là:

- Giảm đông do quá liều;
- Có các rối loạn đông máu phối hợp: thiếu yếu tố PTA, Hageman, Stuart, hay thiếu toàn bộ các yếu tố đông máu do suy gan, giảm tiểu cầu...;

- Các cơ địa thuận lợi: tổn thương đường tiêu hoá (loét, u, thoát vị cơ hoành, trĩ), viêm nhiễm mạn tính (viêm tai giữa chảy máu, viêm màng ngoài tim do chảy máu màng ngoài tim);
- Cuối cùng là do sai lầm trong điều trị: các tai biến do tiêm truyền, chọc vào động mạch, chọc dò màng phổi hay tuỷ sống, nhổ răng, phối hợp thêm các thuốc có khả năng làm tăng cường nguy cơ chảy máu (aspirine, phénylbutazone, thuốc giảm cholestérol máu...). Cần phải nhấn mạnh tác động gây độc đối với niêm mạc dạ dày - tá tràng của trị liệu kết hợp corticoides - chống đông.

Biểu hiện lâm sàng

Thể nhẹ

Nói chung các dấu hiệu thể hiện một sự tăng đông quá mức, cần phải kiểm tra lại các xét nghiệm đông máu và điều chỉnh lại liều lượng thuốc.

Các dấu hiệu lâm sàng thường là chảy máu mũi, chảy máu răng lợi, nốt chảy máu tự nhiên hay khi bị chấn thương nhẹ, đái máu...

Thể nặng

Đôi khi biểu hiện bằng một hội chứng chảy máu nặng. Trường hợp này gặp nhiều trong điều trị bằng AVK. Các dấu hiệu lâm sàng thường bao gồm chảy máu nội tạng kết hợp với chảy máu mũi, các nốt chảy máu và tụ máu khắp nơi.

Cũng có thể chảy máu chỉ khu trú nhưng không kém phần nguy hiểm:

- Chảy máu não - màng não,
- Chảy máu tiêu hoá, tiết niệu, chảy máu trong ổ bụng,
- Chảy máu bao hoạt dịch, chảy máu trong cơ, tụ máu quanh thận, tụ máu trong ruột gây hội chứng tắc hay bán tắc ruột,
- Tràn máu màng ngoài tim có thể gây ép tim,
- Chảy máu thượng thận hai bên có thể gây nên một hội chứng suy tuyến thượng thận cấp,
- Chảy máu nhãn cầu, mê đạo.

Điều trị và phòng ngừa tai biến

Thái độ điều trị phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tai biến bao gồm các động tác như giảm liều điều trị hay ngừng điều trị, sử dụng chất đối kháng hay các biện pháp điều trị phụ trợ.

Các tai biến chảy máu do héparine thường ít khi nghiêm trọng. Nói chung ngừng điều trị có thể là đủ, sau một vài giờ các thành phần đông máu có thể trở về bình thường.

Trong trường hợp tai biến nặng, việc trung hoà cũng không quá khó khăn bằng protamine (100 UI protamine trung hoà 100 đơn vị héparine).

Các tai biến chảy máu do dùng AVK cũng có thể chỉ cần ngừng thuốc là có thể đủ. Khi các tai biến này trở nên đe dọa tính mạng người bệnh, cần phải sử dụng thuốc đối kháng đặc hiệu: vitamine K (10 - 50 mg tĩnh mạch), nhưng trong thời gian từ 3-6 giờ phải nâng được prothrombine máu lên mức hiệu quả. Trong trường hợp cấp cứu, phải truyền tĩnh mạch huyết tương tươi đông lạnh PBSB. Liều lượng trung bình là 0,5 ml/kg.

Phòng ngừa tai biến chảy máu bao gồm tuân thủ đúng chỉ định, tôn trọng các chống chỉ định, theo dõi tốt về lâm sàng và xét nghiệm, giáo dục bệnh nhân và có sự phối hợp chặt chẽ giữa bệnh nhân và thầy thuốc.

Các tai biến không chảy máu

Rất hiếm.

Tai biến thuộc vấn đề nhạy cảm

- Sốc do héparine,
- Các dấu hiệu dị ứng: dấu hiệu da, máu (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt...), tiêu hoá, gan thận hay toàn thân (sốc kéo dài),
- Giảm tiểu cầu là một tai biến hiếm gặp nhưng lại là một tai biến nặng. Nguồn gốc do miễn dịch. Tai biến này có thể gây chảy máu và tắc mạch do huyết khối mà cơ chế có thể do sự hình thành các đám tiểu cầu.

Loãng xương do sử dụng héparine kéo dài

Gãy xương tự phát đã gặp trong quá trình điều trị bằng héparine dài ngày do loãng xương.

Các tai biến sản khoa

Khi sử dụng AVK có thể gây tụ máu phía sau bánh rau và gây quái thai và vì vậy nên sử dụng héparine trong 3 tháng đầu và 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai

Phần lớn các biến chứng do điều trị bằng thuốc chống đông có thể tránh được bằng sự thận trọng khi chỉ định và khi dùng thuốc. Các tai biến này không làm mất đi lợi ích của thuốc trong việc điều trị và phòng ngừa tai biến huyết khối - tắc mạch.