

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN CÁC HEPARIN KHỐI LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques*, no 523, février 2013

Nguyễn Duy Hưng, Hoàng Hà Phương dịch

Heparin là các thuốc chống đông đường tiêm. Trong khi heparin không phân đoạn tác dụng trên yếu tố IIa và Xa thì heparin khối lượng phân tử thấp (KLPTT) và fondaparinux (pentasacarid) tác dụng chủ yếu thông qua cơ chế ức chế yếu tố Xa. Điểm đáng chú ý của heparin KLPTT là thời gian bán thải (t1/2) dài nên chỉ cần tiêm 1-2 lần/ngày. Thông thường, thuốc chỉ được sử dụng một thời gian, sau đó sẽ được thay thế bằng một thuốc chống đông đường uống như thuốc kháng vitamin K để điều trị lâu dài. Khi sử dụng, cần lưu ý tương tác thuốc và các chống chỉ định có liên quan đến nguy cơ chảy máu.

Heparin KLPTT là hỗn hợp không đồng nhất của các mucopolysacarid sulfat. Khác với heparin không phân đoạn được chiết từ ruột lợn, có khối lượng phân tử từ 4000 - 30.000 dalton, heparin KLPTT được sản xuất bằng con đường bán tổng hợp và có khối lượng phân tử trung bình là 5000 dalton. Hiện có 4 loại heparin KLPTT lưu hành trên thị trường với cách tổng hợp phụ thuộc vào từng công ty sản xuất: depolymer hóa bằng acid nitơ (dalteparin và nadroparin),

depolymer hóa trong kiềm và benzyl hóa (enoxaparin), depolymer hóa bằng enzym heparinase (tinzaparin).

Cơ chế tác dụng, đặc tính dược lý

Mặc dù khác nhau về độ dài các chuỗi mucopolysacarid sulfat, tất cả các heparin KLPTT đều có một vùng có 5 phân tử đường đặc hiệu. Nhờ có vùng pentasacarid này, heparin KLPTT có thể gắn với antithrombin III và gia tăng tốc độ phản ứng (*lưu ý 1*). Việc khuếch đại hoạt tính của antithrombin III dẫn đến tác dụng chống đông của heparin KLPTT. Trên thực tế, quá trình ức chế thrombin (yếu tố IIa) cần sự liên kết đồng thời của chuỗi heparin với antithrombin III và thrombin, trong khi đó quá trình ức chế yếu tố Xa chỉ cần liên kết giữa chuỗi heparin và antithrombin III. Trên cơ sở đó, những chuỗi khối lượng phân tử dưới 5400 dalton chỉ có tác dụng kháng Xa trong khi những chuỗi có khối lượng phân tử lớn hơn 5400 dalton có cả tác dụng kháng IIa. Các heparin KLPTT có khối lượng phân tử nhỏ nên có tác dụng kháng Xa mạnh hơn tác dụng kháng IIa, với tỷ lệ hoạt tính kháng Xa/kháng IIa dao động từ 2-4 lần tùy theo thuốc.

Bảng 1: Một số heparin KLPTT được đăng kí lưu hành tại Việt Nam

Loại	Hoạt chất	Biệt dược	Dạng trình bày	Thời gian bán thải (giờ)
Heparin KLPTT	Dalteparin	Conpac	Dung dịch tiêm 2500 IU/ml	3-4
	Nadroparin	Fraxiparine	Dung dịch tiêm 2850 anti-Xa IU/0,3 ml; 3800 IU/0,4 ml	3-4
	Enoxaparin	Lovenox, Troynoxa, Enoxaplen, Gemapaxane	Dung dịch tiêm 20 mg; 40 mg; 60 mg; 2000 IU/0,2 ml; 4000 IU/0,4 ml; 6000 IU/0,6 ml	4-7
Pentasacarid	Fondaparinux	Arixtra	Dung dịch tiêm 2,5 mg/0,5 ml	17-21

Do có kích thước nhỏ nên thuốc chỉ có tác dụng ức chế yếu tố Xa. Các chuỗi polysacarid khi dùng bằng đường uống sẽ bị phân hủy trước khi hấp thu nên các heparin KLPTT và pentasacarid sẽ được dùng đường tiêm, thông thường là tiêm dưới da (*bảng 2*). Thời gian bán thải của các heparin KLPTT khoảng 4 giờ (dài hơn rất nhiều so với thời gian bán thải của heparin không phân đoạn: 60-90 phút).

Chỉ định

• Phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch: Heparin KLPTT chỉ được dùng trong một khoảng thời gian ngắn, sau đó sẽ được chuyển sang dùng thuốc kháng vitamin K khi có chỉ định điều trị lâu dài (*bảng 3*). Liệu pháp điều trị bằng heparin vẫn là biện pháp cơ bản trong dự phòng biến cố huyết khối ở các trường hợp có nguy cơ.

Bảng 2: Dược động học của heparin KLPTT

Hấp thu	Sinh khả dụng đạt 98% sau khi tiêm dưới da
Chuyển hóa	Chủ yếu ở gan (phản ứng desulfat và depolymer hóa)
Thải trừ	Qua thận
Thời gian bán thải	Khoảng 4 giờ
Thời gian duy trì tác dụng	12-24 giờ

• *Hội chứng mạch vành cấp*: Hiện các thuốc heparin KLPTT (Lovenox, Fraxiparine) và Arixtra đã được phê duyệt chỉ định kết hợp với một thuốc chống kết tập tiểu cầu trong trường hợp đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim.

• *Chỉ định khác*: Huyết khối động mạch và dự phòng đông máu tuần hoàn ngoài cơ thể trong quá trình lọc máu.

Lưu ý 1:

Hai điều kiện cần có để heparin phát huy tác dụng:

- Bình thường về cả số lượng và chất lượng antithrombin III.
- Vùng pentasacarid của phân tử heparin phải có mặt ở ít nhất 1/3 số chuỗi.

Bảng 3: Điều trị huyết khối tĩnh mạch

Chỉ định	Thời gian
Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu: tiêm dưới da 1 lần/ngày	
<i>Trường hợp phẫu thuật</i>	Dalteparin 5000 IU hoặc enoxaparin 4000 IU hoặc fondaparinux 2,5 mg Tối đa 10 ngày cho đến khi bệnh nhân có thể tự sinh hoạt trở lại
<i>Trường hợp thời gian nằm viện kéo dài do các bệnh lý cấp tính</i>	Dalteparin 5000 IU hoặc enoxaparin 4000 IU hoặc fondaparinux 2,5 mg Tối đa 14 ngày
Điều trị huyết khối: tiêm dưới da 2 lần/ngày (trừ Arixtra: tiêm 1 lần/ngày)	
<i>Trường hợp tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu đã được xác định</i>	Dalteparin: 100 IU anti-Xa/kg Enoxaparin: 100 IU anti-Xa/kg Nadroparin: 85 IU anti-Xa/kg Fondaparinux (Arixtra): 7,5 mg (5 mg nếu cân nặng bệnh nhân < 50 kg hoặc 10 mg nếu cân nặng bệnh nhân > 100 kg) Tối đa 10 ngày sau đó thay bằng các thuốc kháng vitamin K đường uống
<i>Trường hợp tắc mạch phổi</i>	Enoxaparin: 100 IU anti-Xa/kg Tinzaparin (Innohep): 175 IU anti-Xa/kg Fondaparinux (Arixtra): 7,5 mg (5 mg nếu cân nặng bệnh nhân < 50 kg hoặc 10 mg nếu cân nặng bệnh nhân > 100 kg) Tối đa 10 ngày sau đó thay bằng các thuốc kháng vitamin K đường uống

Chống chỉ định

Chống chỉ định tuyệt đối:

- Tiền sử giảm tiểu cầu do heparin KLPTT hoặc heparin không phân đoạn.
- Hiện đang chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu do rối loạn đông máu.
- Tổn thương các cơ quan dễ chảy máu.
- Chảy máu nội sọ.
- Gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống.

- Tiêm bắp.

- Suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút). Trong trường hợp này, heparin không phân đoạn dạng calciparin là thuốc duy nhất có thể dùng.

Chống chỉ định tương đối:

- Tai biến mạch máu não do thiếu máu cục bộ trong giai đoạn cấp tính.
- Viêm nội tâm mạc cấp.

- Suy giảm chức năng thận mức độ từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).

Thận trọng khi sử dụng:

- Tìm kiếm các dấu hiệu xuất huyết: Trong trường hợp chảy máu, phải làm rõ nguyên nhân và có biện pháp điều trị.

- Đánh giá chức năng thận: Trước khi bắt đầu điều trị bằng heparin KLPTT, nhất thiết phải đánh giá chức năng thận, đặc biệt là với bệnh nhân trên 75 tuổi. Tính độ thanh thải creatinin dựa trên công thức Cockcroft:

$$\text{Độ thanh thải creatinin (ml/phút)} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)}}{0,814 \times \text{creatinin huyết thanh (micromol/l)}} \\ \text{(với phụ nữ, nhân kết quả với 0,85).}$$

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú

Heparin KLPTT không qua được nhau thai. Tuy nhiên, tất cả các biệt dược của heparin KLPTT đều không được khuyến cáo dùng ở liều điều trị huyết khối cho phụ nữ có thai. Ngoại trừ Innohep không được khuyến cáo dùng cho phụ nữ có thai ở mọi giai đoạn của thai kỳ, những heparin KLPTT khác vẫn có thể được dùng ở liều dự phòng trong trường hợp cần thiết, sau khi đã cân nhắc lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các thuốc này có thể dùng được trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

- *Nguy cơ chảy máu*, đặc biệt trong các trường hợp không tuân thủ về liều, thời gian điều trị, chống chỉ định, tương tác thuốc và lưu ý đến tuổi của bệnh nhân.

- *Tụ máu tại vị trí chỗ tiêm* có thể xảy ra sau khi có ban xuất huyết.

- *Giảm tiểu cầu*: Thường gặp nhất là typ 1, mức độ trung bình (tiểu cầu < 100.000 tế bào/mm³), xuất hiện sớm và không cần ngừng điều trị. Hiếm gặp giảm tiểu cầu dị ứng miễn dịch typ 2.

- *Các dị ứng hiếm gặp*, trên da hoặc toàn thân.

- *Nguy cơ loãng xương* trong trường hợp điều trị dài ngày.

- *Tăng enzym gan transaminase thoáng qua*.

- *Hiếm gặp, tăng kali máu hoặc tăng bạch cầu ái toan*.

Tương tác thuốc

Không có tương tác thuốc nào được coi là chống chỉ định tuyệt đối. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời heparin KLPTT với những thuốc khác có tác dụng lên quá trình đông

máu có thể tăng nguy cơ chảy máu và tăng kali máu.

Nguy cơ chảy máu:

- Thuốc chống kết tập tiểu cầu: ticlodipin (Ticlid), clopidogrel (Plavix), abciximab (Reopro), tirofiban (Agrastat)...

- Sử dụng corticoid toàn thân với liều cao hoặc trong thời gian dài (> 10 ngày): nguy cơ tổn thương niêm mạc tiêu hóa hoặc các mạch máu nhỏ.

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) đường toàn thân: ức chế hoạt động của tiểu cầu và gây tổn thương niêm mạc tiêu hóa.

- Acid acetylsalicylic (aspirin) và các salicylic khác sử dụng ở liều giảm đau, hạ sốt hoặc chống viêm.

Nguy cơ tăng kali máu khi phối hợp với:

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs).

- Ciclosporin (Neoral).

- Thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton, amilorid).

- Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể AT1 (sartans).

- Trimethoprim (Bactrim, Cotrimoxazol).

- Muối kali (Diffu-K, Kaleorid...).

Phối hợp thuốc

- *Thay thế heparin KLPTT bằng thuốc kháng vitamin K*: trên bệnh nhân có tiền sử gặp biến cố huyết khối tĩnh mạch hoặc sau phẫu thuật tim mạch, việc thay thế heparin KLPTT bằng một thuốc kháng vitamin K là cần thiết để đảm bảo thời gian điều trị bằng heparin KLPTT không quá dài. Trên thực tế, việc sử dụng đồng thời 2 thuốc thường chỉ kéo dài từ 2-5 ngày. Heparin sẽ được dùng khi chỉ số INR nằm trong khoảng mục tiêu (từ 2-3).

- *Thay thế thuốc kháng vitamin K bằng heparin KLPTT*: ở những bệnh nhân sử dụng thuốc kháng vitamin K, trước khi trải qua can thiệp bằng phẫu thuật, cần phải theo dõi INR trong vòng 7-10 ngày trước can thiệp. Nếu giá trị cuối cùng nằm trong khoảng điều trị, thuốc kháng vitamin K sẽ được dùng 4-5 ngày trước khi can thiệp và thay thế bằng heparin KLPTT ở liều điều trị:

48 giờ sau lần cuối dùng warfarin (Coumadin).

24 giờ sau lần cuối dùng acenocoumarol (Sintrom).

Ngoài ra, cần xác định chỉ số INR trước khi phẫu thuật do những bệnh nhân có INR > 1,5 tại thời điểm này phải dùng thêm 5 mg vitamin K đường uống.

Nguyên tắc kê đơn

Cần tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng để phát hiện các chống chỉ định và thăm dò bilan sinh hóa/huyết học trước khi bắt đầu điều trị:

- Số lượng tiểu cầu.
- Chức năng thận (thanh thải creatinin).

Theo dõi các chỉ số sinh học: trong mọi trường hợp, cần theo dõi số lượng tiểu cầu 2 lần/tuần trong 1 tháng, sau đó 1 lần/tháng. Trong cả trường hợp sử dụng với mục đích dự phòng và điều trị, việc điều trị bằng heparin KLPTT không yêu cầu phải theo dõi chức năng đông máu, ngoại trừ các trường hợp đặc biệt như bệnh nhân cao tuổi, có cân nặng dưới 40 kg hoặc trên 100 kg, có suy giảm chức năng thận, phụ nữ có thai hoặc bệnh nhân có biến cố chảy máu (*lưu ý 2*).

Lưu ý 2:

Việc theo dõi chỉ số sinh học ở bệnh nhân dùng heparin KLPTT không nghiêm ngặt như với bệnh nhân dùng heparin không phân đoạn do thuốc có nguy cơ chảy máu cũng như nguy cơ giảm tiểu cầu thấp hơn và thời gian bán thải dài hơn heparin không phân đoạn.

Bảng 4: Liều dự phòng của heparin KLPTT

Thuốc	Liều
Dalteparin	2500-5000 IU Tiêm dưới da 1 lần/ngày
Nadroparin (Fraxiparine)	Cân nặng: Dưới 51 kg: 0,2-0,3 ml/ngày 51-70 kg: 0,3-0,4 ml/ngày Trên 70 kg: 0,3-0,6 ml/ngày Tiêm dưới da 1 lần/ngày
Enoxaparin (Lovenox)	Từ 2000 IU/0,2 ml đến 4000 IU/0,4 ml Tiêm dưới da 1 lần/ngày

- Liều dùng và nhịp đưa thuốc: liều dùng của heparin KLPTT được lựa chọn dựa trên chỉ định và cân nặng của bệnh nhân (*bảng 4*). Tùy theo từng thuốc và chỉ định, có thể tiêm dưới da 1-2 lần/ngày.

Khuyến cáo kèm theo

Việc phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu bao gồm cả những biện pháp không dùng thuốc:

- Tránh nằm cố định một chỗ trong thời gian dài.
- Các biện pháp kim chế cơ học (việc dùng băng ép tĩnh mạch là bắt buộc khi sử dụng phác đồ điều trị huyết khối).
- Trong phẫu thuật, sử dụng biện pháp gây tê tủy sống và vận động sớm.

- Với các bệnh nhân có nguy cơ cao, theo dõi các dấu hiệu bất thường ở chân.

Một điều rất quan trọng với các bệnh nhân điều trị bằng heparin KLPTT là cần giúp bệnh nhân hiểu về phác đồ điều trị (tư vấn cho bệnh nhân cách thao tác trong trường hợp tự tiêm thuốc) và nhận biết những dấu hiệu bất thường:

- Dấu hiệu chảy máu:

- + Chảy máu mũi.
- + Chảy máu lợi.
- + Rong kinh.

Tùy thuộc vào mức độ và vị trí xuất huyết, các biện pháp xử trí bao gồm:

+ Ngừng dùng thuốc ngay hoặc giảm liều, dựa trên mức độ mất máu và mức độ nguy cơ khi không thể tiếp tục dùng thuốc chống đông.

+ Truyền máu.

+ Dùng protamin sulfat với tác dụng giải độc, do protamin trung hòa tác dụng chống đông của heparin bằng cách liên kết với thuốc, phá hủy phức hợp heparin-antithrombin. Liều của protamin được điều chỉnh dựa trên liều heparin đã dùng trước đó, có tính đến thời gian bán thải, dựa trên cơ sở 1 mg protamin có thể trung hòa 100 IU heparin.

- Dấu hiệu trên da: cần theo dõi vị trí tiêm do có thể xảy ra dị ứng với heparin hoặc một trong những thành phần của thuốc. Thêm vào đó, bệnh nhân cần chú ý theo dõi hàng ngày để tìm ra những vết bầm tím hoặc những dấu hiệu bất thường trên da.

- Khi đi du lịch: tất cả những bệnh nhân đã trải qua một biến cố huyết khối nặng cần được khám cẩn thận trước những chuyến đi dài (trên 4 giờ), kể cả bằng đường hàng không hay đường bộ. Sự thay đổi về áp suất hoặc ứ trệ tuần hoàn kéo dài do ngồi lâu có thể dẫn đến nguy cơ huyết khối. Để dự phòng, bệnh nhân có thể sử dụng băng ép tĩnh mạch và tiêm một liều heparin KLPTT 2 giờ trước khi khởi hành (chuẩn bị trước mũi tiêm lần 2 khi quay về). Trong trường hợp đi máy bay, bệnh nhân cần mang theo heparin và đơn thuốc (bằng tiếng Anh hoặc dịch sang ngôn ngữ của nước sắp đến). Tương tự như vậy, cần hỏi kĩ thông tin để biết được nơi đến trong trường hợp xảy ra vấn đề về sức khỏe tại nơi đó.

- Sử dụng các thuốc không kê đơn: không nên dùng thuốc đồng thời với các NSAIDs, có thể thay thế bằng thuốc giảm đau khác như paracetamol. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời với một NSAID, cần phải theo dõi lâm sàng rất nghiêm ngặt.