

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC CHỐNG ĐÔNG KHÁNG VITAMIN K

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques*, n° 524, mars 2013
Lương Thị Thu Hằng, Hoàng Hà Phương dịch

Thuốc chống đông kháng vitamin K là các thuốc chống đông đường uống, sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ huyết khối. Trước đây, nhóm thuốc này thường được sử dụng sau khi đã điều trị bằng heparin. Hiện nay, thuốc kháng vitamin K được sử dụng ngày càng phổ biến, nhưng không thể vì thế mà coi nhẹ các phản ứng bất lợi do thuốc gây ra, đặc biệt là nguy cơ chảy máu. Điều này đòi hỏi sự giám sát nghiêm ngặt của bác sĩ và dược sĩ theo dõi điều trị.

Thuốc chống đông kháng vitamin K được sử dụng lần đầu từ những năm 1930 với vai trò là thuốc trừ sâu. Ra đời từ những năm 1960, sau một loạt báo cáo ở Mỹ về tình trạng chảy máu ở gia súc ăn cỏ ngọt ba lá lên men có chứa dicoumarol, thuốc kháng vitamin K hiện đã trở thành phác đồ cơ bản trong liệu pháp chống đông. Chỉ trong vòng 10 năm trở lại đây, số lượng tiêu thụ nhóm thuốc này đã tăng gấp đôi. Tuy nhiên, nguy cơ xảy ra bệnh lý do thuốc trong nhóm thuốc này, đặc biệt là nguy cơ chảy máu, lại

rất cao. Các thuốc kháng vitamin K đã gây ra gần 6000 ca tử vong (trong đó, có 4000 ca có thể tránh được) và 17300 ca nhập viện có thể tránh được mỗi năm. Nhóm thuốc này cũng là nguyên nhân hàng đầu gây nhập viện do phản ứng bất lợi của thuốc (12,3%).

Vì vậy, cần theo dõi điều trị thông qua tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) ít nhất 1 lần/tháng. Thực tế điều trị đã ghi nhận giá trị INR có thể nằm ngoài phạm vi điều trị trong khoảng 40% thời gian dùng thuốc.

Bảng 1: Các thuốc kháng vitamin K chính sử dụng trong điều trị

Nhóm/ thuốc gốc	Biệt dược	Dạng trình bày	Liều dùng	Thời gian bán thải (giờ)
Dẫn xuất coumarin				
Acenocoumarol	Sintrom	Viên nén 4 mg có vạch chia 1/4	Người lớn: Liều khởi đầu 4 mg/ngày Trẻ em: 0,05 đến 0,14 mg/kg/ngày	8-11
	Mini-sintrom	Viên nén 1 mg	Người lớn: Liều khởi đầu 4 mg/ngày Trẻ em: 0,05 đến 0,14 mg/kg/ngày	8-11
Warfarin	Coumadine	Viên nén 2 mg có vạch chia	Người lớn: Liều khởi đầu 5 mg/ngày Trẻ em: 0,09 đến 0,32 mg/kg/ngày	35-45
	Coumadine	Viên nén 5 mg có vạch chia	Người lớn: Liều khởi đầu 5 mg/ngày Trẻ em: 0,09 đến 0,32 mg/kg/ngày	35-45
Dẫn xuất indanedion				
Fluindion	Previscan	Viên nén 20 mg có vạch chia 1/4	Người lớn: Liều khởi đầu 20 mg/ngày Trẻ em: 0,37 đến 1,4 mg/kg/ngày	31

Cơ chế tác dụng - Đặc tính dược lý

Thuốc kháng vitamin K là các thuốc chống đông (bảng 1) đặc biệt hiệu quả trên tĩnh mạch, khác với thuốc chống kết tập tiểu cầu tác động ưu tiên trên động mạch. Thuốc kháng vitamin K ngăn chặn gián tiếp chu trình đông máu bằng cách cạnh tranh với vitamin K. Được hấp thu qua niêm mạc ruột, các thuốc này ức chế epoxyd reductase, enzym tham gia vào hoạt

động của vitamin K, do đó ngăn ngừa quá trình tổng hợp ở gan của một số tiền yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (yếu tố II, VII, IX và X).

Do thời gian bán thải của một số yếu tố phụ thuộc vitamin K tương đối dài (40-60 giờ), tác dụng của thuốc kháng vitamin K xuất hiện chậm và tăng dần theo thời gian (48-72 giờ).

Cũng vì lý do này, thời gian tác dụng của thuốc kháng vitamin K tương đối dài, tác dụng

chống đông có thể vẫn còn ngay cả khi đã ngừng điều trị (bảng 2).

Thuốc kháng vitamin K có bản chất acid, liên kết mạnh với albumin. Do đó, có thể xảy ra tương tác với các thuốc khác do cạnh tranh

liên kết albumin trong huyết tương, hoặc tác động lên chuyển hóa ở gan, làm tăng nguy cơ chảy máu. Một điểm lưu ý quan trọng nữa là các thuốc kháng vitamin K có tính thân lipid nên có thể qua được nhau thai.

Bảng 2: Dược động học của các thuốc kháng vitamin K

Thuốc	Thời gian bán thải (giờ)	Thời gian tác dụng (ngày)	Chuyển hóa tại gan của các đồng phân	Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương
Acenocoumarol (Sintrom)	8-11	2-3	S: CYP2C9 R: 1A2, 2C9, 2B19, 3A4	97 %
Fluindion (Previscan)	31	3-5	2C9 ?	97 % (albumin)
Warfarin (Coumadine)	35-45	4-5	S: CYP2C9 R: 1A2, 2C19, 3A4	95 % (albumin)

Chỉ định

Các thuốc kháng vitamin K được chỉ định dự phòng các biến chứng huyết khối trong các bệnh tim mạch có nguy cơ nghẽn mạch, bao gồm:

- Rung nhĩ;
- Bệnh van hai lá;
- Đặt van nhân tạo, đặc biệt là van cơ học.

Các thuốc kháng vitamin K cũng được chỉ định để dự phòng huyết khối sau nhồi máu cơ tim biến chứng, sau khi đã sử dụng heparin.

Thuốc cũng được sử dụng trong điều trị và dự phòng tái phát huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi sau khi đã dùng heparin.

Chống chỉ định

Chống chỉ định sử dụng các thuốc kháng vitamin K trong những trường hợp sau:

- Bệnh nhân bị chảy máu hoặc tổn thương cơ quan có thể gây chảy máu, như mới bị loét dạ dày - tá tràng.
- Bệnh nhân vừa được phẫu thuật thần kinh, mắt, hoặc làm thủ thuật chọc dò sâu.

- Bệnh nhân mới bị tai biến mạch máu não.
- Bệnh nhân tăng huyết áp ác tính.
- Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng.

Thận trọng khi sử dụng

Nên sử dụng thận trọng thuốc kháng vitamin K trong các trường hợp sau (bảng 3):

- Người cao tuổi (có bệnh mắc kèm, dùng nhiều thuốc, có nguy cơ xảy ra tai nạn gây chảy máu (ngã), suy giảm chức năng nhận thức, ...).
- Khi bắt đầu điều trị (cần theo dõi để tránh nguy cơ quá liều).
- Suy gan mức độ trung bình.
- Giảm protein huyết tương.
- Đợt nhiễm trùng cấp.
- Phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn.
- Thiếu hụt bẩm sinh protein S hoặc C.

Thời gian điều trị bằng thuốc kháng vitamin K thường kéo dài. Do đó, cần đảm bảo rằng bệnh nhân có đủ chức năng nhận thức, hoàn cảnh tâm lý và xã hội để sử dụng thuốc theo đúng chỉ dẫn.

Bảng 3: Tương tác thuốc cần thận trọng khi sử dụng thuốc kháng vitamin K

Tăng tác dụng chống đông và nguy cơ chảy máu

Allopurinol, amiodaron, nội tiết tố androgen, thuốc chống trầm cảm nhóm ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin, kháng sinh cephalosporin, cimetidin (liều ≥ 800 mg/ngày), dẫn chất 5 nitro-imidazol (metronidazol), cisaprid, colchicin, kháng sinh nhóm cyclin (doxycyclin), danazol, econazol, thuốc nhóm fibrat (fenofibrat, gemfibrozil), fluconazol, kháng sinh nhóm fluoroquinolon, glucocorticoid, heparin khối lượng phân tử thấp và heparin không phân đoạn, hormon tuyến giáp, kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin), itraconazol, orlistat, paracetamol, proguanil, propafenon, thuốc nhóm statin, sulfamethoxazol, tamoxifen, tramadol, viloxazin, vitamin E (liều ≥ 500 mg/ngày), voriconazol.

Giảm tác dụng của thuốc chống đông đường uống

Thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme (phenytoin, phenobarbital, phenytoin, primidon), thuốc kích thích ăn ngon, azathioprin, cholestyramin, efavirenz, griseofulvin, mercaptopurin, nevirapin, rifampicin, ritonavir, sucralfat.

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

Các thuốc kháng vitamin K qua được nhau thai. Đã có báo cáo về nguy cơ xảy ra dị tật, tình trạng hồng phôi hoặc bào thai liên quan đến tất cả các thuốc kháng vitamin K. Do đó, khi sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, cần khuyến cáo nghiêm ngặt bệnh nhân phải sử dụng biện pháp tránh thai.

Ở phụ nữ mang thai, chỉ sử dụng thuốc kháng vitamin K trong trường hợp không thể sử dụng được heparin.

Warfarin và acenocoumarol vào được sữa mẹ với một lượng nhỏ và không có tác dụng bất lợi nào được ghi nhận ở trẻ sơ sinh bú mẹ. Ngược lại, chống chỉ định dùng fluindion trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Các thuốc kháng vitamin K có khoảng điều trị hẹp.

Nguy cơ chảy máu khi quá liều là tác dụng không mong muốn quan trọng nhất của nhóm thuốc này, đặc biệt do các thuốc kháng vitamin K có sự biến đổi lớn giữa các cá thể và ngay trên cùng một bệnh nhân.

Ngược lại, trong trường hợp không đủ liều, nguy cơ huyết khối không được dự phòng đầy đủ. Cần tư vấn cho bệnh nhân và giám sát các chỉ số sinh học để theo dõi hiệu quả và hạn chế nguy cơ liên quan đến việc điều trị.

Xuất huyết do các thuốc kháng vitamin K là nguyên nhân hàng đầu gây nhập viện do tác dụng không mong muốn của thuốc. Thêm vào đó, thuốc kháng vitamin K gây tử vong cho hàng nghìn bệnh nhân mỗi năm, trong đó, một lượng lớn trường hợp có thể phòng ngừa được.

Các tác dụng không mong muốn khác có thể xảy ra với hầu hết các thuốc kháng vitamin K bao gồm:

- Tiêu chảy;
- "Hội chứng tắc mạch cholesterol" do sự vỡ vụn các mảng cholesterol không ổn định;
- Hoại tử da hoặc hoại tử do huyết khối mao mạch, đặc biệt khi bệnh nhân có sự thiếu hụt protein C hoặc S và khi dùng các thuốc kháng vitamin K liều cao trong giai đoạn bắt đầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn có thể xảy ra với từng nhóm dẫn xuất:

- Với các dẫn xuất coumarin: buồn nôn, nôn, đau dạ dày, mày đay, rụng tóc, loét miệng (acenocoumarol);
- Với fluindion, có thể xảy ra phản ứng quá mẫn hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong (mệt mỏi, phát ban, sốt, giảm bạch cầu hoặc thiếu máu bất sản, viêm thận kẽ kèm theo vô niệu,

viêm cơ tim). Trong trường hợp này, bắt buộc phải ngừng thuốc.

Tương tác thuốc

Nhiều loại thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K thông qua cạnh tranh liên kết với protein huyết tương hoặc quá trình chuyển hoá thuốc được thực hiện bởi các isoenzym cytochrom P450. Do đó, cần kiểm soát chỉ số INR 3-4 ngày sau mỗi lần bắt đầu, hiệu chỉnh hoặc ngừng một phác đồ điều trị nào có liên quan.

- Các phối hợp chống chỉ định do nguy cơ chảy máu:

- + Aspirin và các thuốc salicylat khác ở liều chống viêm (≥ 1 g/lần và/hoặc 3 g/ngày) hoặc ở liều giảm đau, hạ sốt (≥ 500 mg/lần), trên bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày - tá tràng;
- + Phenylbutazon (Butazolidine);
- + Miconazol gel bôi miệng (Daktarin).

- Phối hợp chống chỉ định do nguy cơ huyết khối: cỏ thánh John (chất cảm ứng enzym).

- Các phối hợp nên tránh do làm tăng nguy cơ chảy máu:

- + Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) dùng đường toàn thân;
- + Aspirin và salicylat ở liều giảm đau hoặc hạ sốt trên bệnh nhân không có tiền sử loét dạ dày - tá tràng;
- + Aspirin và salicylat với liều chống kết tập tiểu cầu (50-375 mg/ngày) ở những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày - tá tràng;
- + Một số hoá trị liệu điều trị ung thư như 5-fluorouracil, tegafur và capecitabin.

Khi phối hợp thuốc kháng vitamin K với kháng sinh, đặc biệt nhóm fluoroquinolon, một số kháng sinh nhóm macrolid, tetracyclin, cotrimoxazol và một số cephalosporin, cần kiểm soát sớm giá trị INR.

- Một số thuốc hoặc thực phẩm bổ sung không nên kết hợp với thuốc kháng vitamin K, do có thể làm giảm hấp thu hoặc tăng nguy cơ chảy máu, bao gồm:

- + Các thuốc nhuận tràng bôi trơn, làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong dầu, đặc biệt là vitamin K;
- + Các acid béo omega 3 (Maxepa, dầu loài nhuyễn thể);
- + Các thuốc chống loét tại chỗ (sucralfat), làm giảm hoặc làm chậm sự hấp thu các thuốc chống đông;
- + Lá của cỏ ngọt ba lá (Esberiven) và vỏ cây dẻ Ấn Độ (Circularine, Opo-Veinogène), được ghi nhận làm tăng INR;
- + Nhân sâm, quả việt quất;
- + Lá bạch quả (Ginkor fort, Tanakan), với nguy cơ xuất huyết não đã được báo cáo;

+ Các loại tinh dầu có chứa methyl salicylat, như tinh dầu châu thụ hay liễu;

+ Một số chế phẩm multivitamin, trà xanh hay các sản phẩm dinh dưỡng (Vitalipide) do có chứa vitamin K.

Phối hợp thuốc

Sử dụng thuốc kháng vitamin K sau khi đã dùng một heparin khối lượng phân tử thấp

Ở những bệnh nhân có tiền sử huyết khối tĩnh mạch hoặc sau phẫu thuật tim mạch, cần chuyển sang dùng thuốc kháng vitamin K để rút ngắn thời gian điều trị bằng heparin khối lượng phân tử thấp.

Trên thực tế, thời gian phối hợp hai loại thuốc chỉ dao động từ 2-5 ngày. Ngay khi INR nằm trong khoảng mục tiêu (2-3), có thể ngừng sử dụng heparin.

Sử dụng heparin khối lượng phân tử thấp sau khi dùng thuốc kháng vitamin K

Trên những bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật theo chương trình đang sử dụng thuốc kháng vitamin K, cần theo dõi chỉ số INR trong vòng 7-10 ngày trước phẫu thuật. Nếu chỉ số này nằm trong phạm vi điều trị thì dùng thuốc 4-5 ngày trước khi phẫu thuật và chuyển sang heparin khối lượng phân tử thấp ở liều điều trị:

- 48 giờ sau liều cuối cùng của fluindion hoặc warfarin;

- 24 giờ sau liều cuối cùng của acenocoumarol.

Ngoài ra, cần xác định giá trị INR 1 ngày trước ngày phẫu thuật vì những bệnh nhân có chỉ số INR trên 1,5 cần dùng 5 mg vitamin K qua đường uống.

Các bệnh ung bướu

Khối u có thể làm tăng nguy cơ huyết khối. Do đó trong nhiều trường hợp phải dùng thuốc chống đông phối hợp với hoá trị liệu chống ung thư. Tuy nhiên, rất khó dự đoán hiệu quả của cách phối hợp này. Trong trường hợp thực sự cần điều trị bằng thuốc chống đông, cần làm xét nghiệm INR thường xuyên hơn.

Loạn nhịp

Trong một số bệnh lý loạn nhịp như rung nhĩ, các thuốc chống loạn nhịp như amiodaron hoặc sotalol được dùng kết hợp với thuốc chống đông để dự phòng nguy cơ tắc mạch. Trong trường hợp này, cần hiệu chỉnh liều thuốc kháng vitamin K để khắc phục ảnh hưởng của thuốc chống loạn nhịp tim trên INR.

Những điểm cần lưu ý khi sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K

Cần cần nhắc những vấn đề sau đây trong quá trình theo dõi lâm sàng, điều trị và xét nghiệm.

Theo dõi lâm sàng

Tư vấn cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K để biết cách tự giám sát, đặc biệt trong trường hợp xuất hiện các dấu hiệu chảy máu (các nốt thâm tím bất thường, đi ngoài phân đen, tiểu ra máu, chảy máu cam, chảy máu lợi khi đánh răng, chảy máu ở kết mạc, đờm hoặc chất nôn có máu, ...). Cần cảnh báo bệnh nhân phải đến gặp bác sĩ ngay khi thấy các triệu chứng trên, vì có thể cần điều chỉnh phác đồ.

Để tránh nguy cơ chảy máu, bệnh nhân nên hạn chế các hoạt động rủi ro như tập thể thao mạnh (quyển anh, bóng bầu dục, ...), hoặc làm các công việc như sửa chữa/ làm vườn mà không có phương tiện bảo vệ.

Để kiểm soát lâu dài nguy cơ chảy máu, có thể sử dụng một tấm thẻ ghi rõ bệnh nhân đang dùng thuốc kháng vitamin K. Bệnh nhân sẽ xuất trình thẻ này cho nhân viên y tế (nha sĩ, bác sĩ phục hồi chức năng, bác sĩ gây mê, điều dưỡng, ...). Thẻ được giữ trong người để đề phòng khi xảy ra tai nạn cũng có thể tìm thấy. Điều này sẽ có ích trong điều trị cấp cứu để tránh tiêm bắp do có thể gây các vết thâm tím.

Giám sát điều trị

- Acenocoumarol được dùng một hoặc hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ, trong khi warfarin hoặc fluindion chỉ dùng một liều duy nhất mỗi ngày. Tuy nhiên, do sự biến thiên giữa các cá thể cao, liều của thuốc kháng vitamin K phải được hiệu chỉnh phù hợp với từng bệnh nhân. Liều khởi đầu thông thường của acenocoumarol, warfarin và fluindion lần lượt là 4, 5 hoặc 20 mg. Đối với bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao (cân nặng < 50 kg, người cao tuổi, bệnh nhân suy gan), liều ban đầu thường bằng một nửa liều thông thường. Liều dùng nên được điều chỉnh với các mức thang tương ứng là 1,1 hoặc 5 mg.

Nên dùng thuốc kháng vitamin K vào buổi tối để hạn chế những biến cố tắc mạch thường xảy ra vào sáng sớm (nhịp sinh học của quá trình đông máu, nhịp bài tiết sinh lý cortisol và adrenalin). Dùng thuốc vào chiều tối còn cho phép hiệu chỉnh liều sớm nhất có thể sau khi có kết quả xét nghiệm trong ngày hôm sau.

- Trong trường hợp quên thuốc, có thể uống liều bị bỏ quên trong vòng 8 giờ sau giờ dùng thường ngày. Nếu vượt quá thời gian này, tốt nhất nên bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo vào giờ dự kiến thông thường. Bệnh nhân không được dùng liều gấp đôi để bù liều đã quên. Cần ghi lại việc bỏ quên này vào sổ theo dõi của mình.

- Bệnh nhân nên hạn chế tối đa việc tự dùng thuốc. Trên thực tế, không nên tự sử dụng đồng thời một số loại thuốc như aspirin, thuốc chống viêm không steroid hoặc các thuốc bao bọc đường tiêu hóa. Để tránh rủi ro, cần giải thích cho bệnh nhân những thuốc có thể dùng khi xảy ra các triệu chứng thông thường (buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, ...). Ví dụ, khi bị đau, có thể sử dụng paracetamol, nhưng không dùng liều cao.

- Tránh dùng một số thực phẩm giàu vitamin K như bông cải xanh, cải bắp, rau chân vịt, đậu xanh, rau diếp hoặc tỏi tây để tránh những thay đổi đáng kể trong việc bổ sung vitamin K nhằm hạn chế những biến động của INR.

Lưu ý:

Vitamin K là một vitamin tan trong dầu được bổ sung qua chế độ ăn uống (K1) hoặc tổng hợp bởi hệ vi khuẩn chí đường ruột (K2). Ở dạng khử, đây là một đồng yếu tố của enzym carboxylase tham gia vào quá trình tổng hợp ở gan của một số yếu tố đông máu (II, VII, IX, X, protein C và S). Bản thân vitamin K cũng cần được hoạt hóa bởi enzym epoxid reductase.

- Trong phẫu thuật, 3 hướng tiếp cận điều trị cần được cân nhắc là:

+ Với phẫu thuật không gây chảy máu (phẫu thuật da, đục thủy tinh thể, xương khớp, nha khoa, nội soi tiêu hóa): tiếp tục dùng thuốc kháng vitamin K;

+ Với phẫu thuật theo chương trình (mổ phiến): chuyển sang dùng heparin ở liều điều trị từ 4 ngày trước cho đến sau phẫu thuật (khi INR <1,5);

+ Với phẫu thuật hoặc can thiệp cấp cứu: quy trình cần được thực hiện một cách thận trọng sau khi dùng vitamin K1 và phức hợp prothrombin như Kaskadil.

Giám sát sinh học

Do có sự dao động về hiệu quả của thuốc kháng vitamin K giữa các cá thể, cần giám sát sinh học ngay khi bắt đầu điều trị để điều chỉnh liều lượng của thuốc chống đông và ngăn ngừa nguy cơ quá liều. Nguy cơ này thường gặp vào lúc bắt đầu lại phác đồ điều trị.

Giám sát sinh học được thực hiện dựa trên chỉ số INR (*ghi nhớ 1*). Giám sát INR được bắt đầu sau liều thuốc kháng vitamin K thứ ba (vào buổi sáng của ngày thứ tư), sau đó thực hiện ba ngày một lần cho đến khi ổn định. Các xét nghiệm sau đó nên được thực hiện mỗi tuần một lần, sau đó 15 ngày một lần và cuối cùng là mỗi tháng một lần. Các giá trị INR nên được ghi vào sổ khám bệnh và theo dõi điều trị.

Ghi nhớ 1: Tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR)

Tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) là chỉ số biểu hiện thời gian prothrombin, phản ánh hoạt động của các yếu tố II, VII và X, có tính đến độ nhạy của thuốc thử (thromboplastin) được sử dụng:

$$INR = (\text{thời gian prothrombin bệnh nhân} / \text{thời gian prothrombin chứng})^{SI}$$

(SI: chỉ số độ nhạy quốc tế)

Cách biểu diễn này làm giảm khác biệt giữa các phòng xét nghiệm và cho phép giám sát điều trị tốt hơn giá trị thời gian prothrombin (PT) được dùng trước đây.

Khi không điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, INR của người bình thường ≤ 1,2. Đối với đa số bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, giá trị INR cần đạt nằm trong khoảng giữa 2 và 3, với giá trị mục tiêu là 2,5 (*bảng 4*). INR thấp hơn 2 phản ánh nguy cơ huyết khối, trong khi INR lớn hơn 5 có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Bảng 4: Giá trị INR mục tiêu trong các chỉ định điều trị

Chỉ định	INR mục tiêu
Điều trị tiếp nối heparin trong huyết khối tĩnh mạch và tắc nghẽn tĩnh mạch phổi. Phòng ngừa tiên phát huyết khối tĩnh mạch (phẫu thuật khớp háng). Phòng ngừa tắc mạch hệ thống trong rung nhĩ hoặc nhồi máu cơ tim cấp.	2,5 (2 đến 3)
Bệnh van hai lá. Đặt van cơ học. Tắc mạch hệ thống tái phát. Hội chứng kháng phospholipid.	3,7 (3 đến 4,5)

- Các yếu tố liên quan đến tình trạng không ổn định của INR: di chuyển (du lịch), dọn nhà, trầm cảm, ly hôn, có tang, suy dinh dưỡng, sa sút trí tuệ.

- Nguyên nhân của tình trạng INR thấp hơn mục tiêu bao gồm: tuân thủ điều trị kém (quên uống thuốc), tăng đáng kể hoạt động thể lực, tăng sử dụng các loại rau màu xanh, thay đổi phác đồ, uống rượu thường xuyên.

- Nguyên nhân của tình trạng INR cao hơn mục tiêu bao gồm: tuân thủ điều trị kém (uống lặp liều), giảm đáng kể hoạt động thể lực, thay đổi phác đồ, tác động cấp tính của rượu hoặc hội chứng cai rượu mạn tính, cai thuốc lá, các vấn đề sức khỏe mới gặp (nhiễm trùng, cảm cúm, ...).

- Việc cần làm trong trường hợp INR cao hơn giá trị mục tiêu (2,5):

+ Nếu INR < 4, phải kiểm tra INR ngày hôm sau;

+ Nếu INR < 6, phải uống cách liều;

+ Trong trường hợp không có triệu chứng hoặc có chảy máu nhẹ với $6 \leq \text{INR} < 10$, nên dùng điều trị và uống vitamin K1 (1-2 mg);

+ Nếu INR ≥ 10 , cần dùng điều trị và uống vitamin K1 (5 mg);

+ Trong trường hợp có chảy máu nghiêm trọng bất kể giá trị INR là bao nhiêu, ngừng điều trị và dùng vitamin K1 (5-10 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch) phối hợp với phức hợp prothrombin.

- Trong trường hợp có chấn thương nghiêm trọng, nên kiểm tra ngay INR và đưa bệnh nhân nhập viện để phát hiện khả năng chảy máu trong.

- Kiểm soát việc thực hiện xét nghiệm.

Dược sĩ có trách nhiệm giám sát việc đo INR, ít nhất là hàng tháng, mặc dù các phép đo này có vẻ không được thực hiện đầy đủ cho khoảng 20% bệnh nhân. Khi có dấu hiệu chảy máu hoặc dùng thêm thuốc khác, cần xác định lại INR.