

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN HEPARIN KHÔNG PHÂN ĐOẠN

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques*, n° 522, 1/2013
Hoàng Hà Phương, Trần Thu Thủy dịch

Heparin là một chất mucopolysaccharid sulfat tự nhiên, chiết xuất từ động vật. Khối lượng phân tử heparin dao động trong khoảng 5000 đến 30000 dalton. Đại phân tử này không hấp thu qua đường uống, do đó cần sử dụng theo đường tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch. Các heparin không phân đoạn được sử dụng trong phác đồ điều trị biến chứng huyết khối tắc mạch hoặc trong các can thiệp phẫu thuật có nguy cơ huyết khối cao. Heparin không qua được nhau thai nên có thể sử dụng cho phụ nữ có thai. Thuốc có thời gian bán thải ngắn nên cần tiêm thuốc 2 đến 3 lần/ngày. Cần theo dõi chặt chẽ kết quả xét nghiệm đông máu để đảm bảo mức độ chống đông phù hợp và kịp thời phát hiện các nguy cơ chảy máu hoặc giảm tiểu cầu.

Heparin tiêu chuẩn (hay còn gọi là heparin tự nhiên, heparin không phân đoạn) là một mucopolysaccharid sulfat tự nhiên có khối lượng phân tử lớn (5000 đến 30000 dalton). Hoạt chất glycosaminoglycan này được hình thành từ các phân tử polyme khác nhau có cấu tạo chính là các đơn vị disaccharid trisulfat: acid L-iduronic-2-O-sulfat và D-glucosamin-N-sulfat, 6-O-sulfat.

Heparin được phát hiện từ năm 1916 và đến nay vẫn có vai trò quan trọng trong điều trị do có hoạt tính chống đông mạnh. Heparin trên thị trường được chiết xuất và tinh chế từ màng nhày ruột lợn hoặc phổi của bò, dưới dạng muối calci hoặc natri (bảng 1, lưu ý 1).

Bảng 1: Các dạng heparin không phân đoạn

Tên chung quốc tế	Biệt dược	Dạng đóng gói	Liều dùng	Thời gian bán thải
Heparin natri	Heparin, Heparin Injection, Limhepa Injection, Hesorin Injection, Mon Parin Injection, Paringold Injection, Starhep 1000, Tixeparin, Vaxcel Heparin Sodium Injection, Wellparin, Anticlot, Halinet Inj., Heborin.	Dung dịch tiêm tĩnh mạch, dạng ống tiêm 5000 IU/ml hoặc dạng lọ 25000 IU/5 ml.	Điều trị huyết khối: Liều khởi đầu 20 IU/kg/giờ theo đường tĩnh mạch, có thể kết hợp với một liều tĩnh mạch nhanh 50 IU/kg để nhanh đạt nồng độ heparin cần thiết trong máu. Sau đó cần chỉnh liều heparin dựa trên kết quả xét nghiệm huyết học.	1-2 giờ
Heparin calci	Calciparine (Hiện không có chế phẩm chứa hoạt chất tương ứng ở Việt Nam).	Dung dịch tiêm dưới da, dạng ống tiêm 12500 IU/0,5 ml, 20000 IU/0,8 ml, hoặc 25000 IU/ml; hoặc dạng bơm tiêm đơn liều nạp sẵn 7500 IU/0,3 ml hoặc 5000 IU/0,2 ml.	Điều trị dự phòng: Liều khởi đầu 500 IU/kg/24 giờ theo đường tiêm dưới da, chia làm 2 lần/ngày (mỗi 12 giờ) hoặc 3 lần/ngày (mỗi 8 giờ). Tiêm dưới da một lượng nhiều hơn 15000 IU, có thể làm giảm khả năng hấp thu của heparin. Tiêm tĩnh mạch nhanh một liều 50 đến 100 IU/kg có thể kết hợp với liều tiêm dưới da ban đầu để nhanh chóng đạt nồng độ heparin cần thiết trong máu. Liều heparin sau đó cần được điều chỉnh theo kết quả xét nghiệm huyết học. Điều trị huyết khối: Tiêm dưới da 5000 IU heparin 2 giờ trước khi can thiệp, sau đó tiêm tiếp 5000 IU mỗi 12 giờ trong vòng ít nhất 10 ngày sau can thiệp.	Giảm

Lưu ý 1

Muối calci được chỉ định tiêm dưới da, muối natri được chỉ định theo đường tiêm tĩnh mạch. Tránh tiêm bắp do có nguy cơ tụ máu.

Lưu ý 2

Antithrombin là một protein huyết tương sinh lý tổng hợp bởi gan và tế bào nội mô, ức chế các serin protease hoặc các yếu tố đông máu.

Lưu ý 3

Chỉ cần dùng liều thấp heparin để đạt được tác dụng dự phòng, còn chỉ định điều trị huyết khối thường cần dùng heparin liều cao hơn.

Bảng 2: Dược động học của heparin không phân đoạn (đường tiêm dưới da)

Thời gian để thuốc bắt đầu phát huy tác dụng	30-60 phút
Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương	120-150 phút
Thời gian tác dụng	8-14 giờ
Thải trừ	Thông qua cơ chế bắt giữ của tế bào

Cơ chế tác dụng - Tính chất dược lý

Heparin là thuốc chống đông đường tiêm, tác động lên quá trình đông máu và cản trở sự hình thành cục máu đông. Heparin gắn vào antithrombin (hay còn gọi là antithrombin III) (*bảng 1, lưu ý 2*), làm tăng rõ rệt khả năng ức chế nội sinh của antithrombin đối với các yếu tố đông máu, đặc biệt là các yếu tố (IIa) (thrombin), (Xa) (yếu tố Stuart) và (XIIa) (yếu tố Hageman). Do vậy, heparin có hoạt tính chống đông tức thời, mạnh, không chỉ phụ thuộc vào nồng độ heparin mà còn phụ thuộc vào nồng độ antithrombin và các yếu tố đông máu. Các xét nghiệm heparin huyết tương được sử dụng để đo hoạt tính của heparin. Nồng độ này dao động tùy thuộc vào dạng thuốc, liều heparin sử dụng, liều này thường được xác định chính xác theo đơn vị quốc tế (IU). Heparin có thời gian bán thải khá ngắn nên cần phải tiêm nhiều lần trong ngày (*bảng 2*).

Chỉ định

- *Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu trong giai đoạn cấp* bao gồm tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim có hoặc không có sóng Q, đau thắt ngực thể không ổn định, tắc động mạch ngoài não và một số trường hợp rối loạn đông máu.

- *Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và/hoặc*

động mạch trong phẫu thuật (*lưu ý 3*), đối với các bệnh nhân nằm lâu ngày sau bệnh lý cấp tính (nhất là sau nhồi máu cơ tim, suy tim, sau tai biến mạch máu não do thiếu máu cục bộ kèm theo liệt chi dưới ở bệnh nhân suy thận nặng).

- *Dự phòng đông máu* trong lọc máu ngoài thận hoặc các trường hợp lọc máu ngoài cơ thể (*lưu ý 3*).

Chống chỉ định

Chống chỉ định tuyệt đối:

- Với tất cả các chế độ liều (bao gồm cả điều trị và dự phòng) :

+ Bệnh nhân có tiền sử giảm tiểu cầu nặng typ II (giảm tiểu cầu gây ra do heparin) khi sử dụng heparin không phân đoạn hoặc heparin khối lượng phân tử thấp.

+ Bệnh nhân có bệnh lý chảy máu bẩm sinh.

- Với liều điều trị :

+ Bệnh nhân có tổn thương cơ quan dễ bị chảy máu.

+ Bệnh nhân có tình trạng chảy máu hoặc nguy cơ chảy máu liên quan đến rối loạn huyết động.

+ Bệnh nhân bị chảy máu nội sọ.

Ngoài ra, không bao giờ được thực hiện gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống trong lúc đang sử dụng phác đồ heparin ở liều điều trị.

Chống chỉ định tương đối:

- Với liều điều trị:

+ Bệnh nhân bị tai biến mạch não do thiếu máu cục bộ tiến triển ở giai đoạn cấp, có hoặc không có rối loạn ý thức (với tai biến mạch não do tắc mạch, thời gian chờ là 72 giờ).

+ Bệnh nhân có viêm nội tâm mạc cấp (trừ trường hợp sử dụng các thiết bị hỗ trợ)

+ Bệnh nhân tăng huyết áp chưa được kiểm soát.

- Với liều dự phòng: trong 24 giờ đầu sau khi chảy máu nội sọ.

Phụ nữ có thai và cho con bú

- *Phụ nữ có thai:* heparin không qua được nhau thai. Chưa có báo cáo về độc tính đối với bào thai hay dị tật liên quan đến heparin trên động vật cũng như trên người. Tuy nhiên, khi sử dụng cho phụ nữ có thai, cần hết sức thận trọng do nguy cơ chảy máu nhau thai và tử cung, đặc biệt vào thời điểm chuyển dạ. Do đó, khi có dự định gây tê ngoài màng cứng, phải ngừng sử dụng heparin.

- *Phụ nữ đang cho con bú:* heparin không bài xuất vào sữa mẹ và cũng không hấp thu qua đường tiêu hóa, nên có thể sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

- *Chảy máu:* các yếu tố nguy cơ như có tổn thương cơ quan dễ chảy máu, suy thận hoặc một số bệnh kết hợp có thể làm nặng thêm tình trạng chảy máu. Đây là tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng heparin.

- *Giảm tiểu cầu* (thường gặp):

+ Giảm tiểu cầu typ 1 do hình thành đám kết tập tiểu cầu: là dạng giảm tiểu cầu phổ biến nhất, thường ở mức trung bình (>100000 tiểu cầu/mm³), xuất hiện sớm (trước ngày điều trị thứ 5) và không cần phải ngừng heparin do triệu chứng chỉ thoáng qua.

+ Giảm tiểu cầu nghiêm trọng typ 2 (giảm tiểu cầu do heparin): theo cơ chế miễn dịch, hiếm gặp hơn. Trong trường hợp này cần ngừng sử dụng heparin.

- *Tụ máu:* có thể xảy ra ở vị trí tiêm, thường khi tiêm dưới da, hầu hết do không tuân thủ đúng kỹ thuật tiêm hoặc sử dụng dụng cụ tiêm không phù hợp.

- *Loãng xương:* có thể xảy ra khi điều trị với liều cao trong thời gian dài.

- *Tác dụng không mong muốn khác:* một số trường hợp có thể thấy tăng enzyme gan transaminase, gamma GT, hiếm gặp hơn là tăng bạch cầu ưa acid.

Tương tác thuốc

- *Tương tác thuốc cần tránh:*

+ Aspirin ở liều giảm đau, hạ sốt và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) đường toàn thân: phối hợp các thuốc này với heparin có thể làm tăng nguy cơ chảy máu do ức chế chức năng tiểu cầu và làm tổn thương lớp màng nhày trên niêm mạc dạ dày tá tràng. Do đó, nên sử dụng một thuốc giảm đau hạ sốt không thuộc nhóm salicylat. Nếu nhất thiết phải sử dụng kết hợp với một thuốc NSAID, cần giám sát chặt chẽ dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm.

+ Dextran 40 (đường tiêm): tăng nguy cơ chảy máu do ức chế chức năng tiểu cầu. Cần điều chỉnh liều heparin để các chỉ số xét nghiệm về khả năng chống đông máu không vượt quá 1,5 lần giá trị giới hạn trên của mẫu đối chiếu trong suốt thời gian phối hợp và sau khi đã ngừng Dextran 40.

- *Tương tác thuốc cần thận trọng:*

+ Aspirin khi sử dụng ở liều chống kết tập tiểu cầu cũng như các chất chống kết tập tiểu cầu khác (ticlopidin, clopidogrel, thuốc ức chế thụ thể GPIIb/IIIa tiểu cầu, dipyridamol): có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, cần giám sát chặt chẽ.

+ Các thuốc điều trị huyết khối: tăng nguy cơ chảy máu, cần giám sát chặt chẽ.

Phối hợp thuốc

Cần nhắc đến việc chuyển dần từ heparin sang các thuốc chống đông đường uống (thuốc kháng vitamin K) ngay khi có thể. Có thể bắt đầu các thuốc kháng vitamin K trong khoảng ngày thứ 1 đến ngày thứ 3 của chu trình điều trị, để thời gian sử dụng heparin không vượt quá 7 đến 10 ngày. Do thuốc kháng vitamin K cần thời gian nhất định để phát huy tác dụng nên chỉ dừng heparin khi chỉ số INR (international normalized ratio) trong hai ngày liên tiếp đều nằm trong khoảng điều trị mong muốn (khoảng điều trị được quyết định tùy thuộc vào bệnh lý cụ thể). Trong giai đoạn này, cần giám sát thời gian cephalin hoạt hóa (xét nghiệm aPTT) để tránh nguy cơ chảy máu.

Lời khuyên

- Cần chọn vị trí tiêm heparin ở mô dưới da vùng bụng thắt lưng phía trước và phía sau ở cả hai bên, có thể thay đổi lúc bên trái, lúc bên phải. Đưa kim tiêm vuông góc, không nghiêng. Người tiêm dùng ngón trỏ và ngón cái để kéo lớp da lên, tiêm vào phần da vừa

kéo đồng thời giữ vị trí tay trong suốt thời gian tiêm.

- Các xét nghiệm trước khi điều trị bao gồm: công thức máu, thời gian cephalin hoạt hoá (để phát hiện bệnh lý có nguy cơ chảy máu tiềm tàng), thời gian Quick, số lượng tiểu cầu.

- Cần giám sát thường xuyên kết quả xét nghiệm để đánh giá hiệu quả của phác đồ chống đông, ít nhất là hàng ngày, lần lấy mẫu xét nghiệm đầu tiên cần được tiến hành chính xác giữa hai lần tiêm đầu tiên (tức là 4 đến 6 giờ sau mũi thứ nhất, nếu bệnh nhân được chỉ định 2 hoặc 3 mũi/ngày).

Tùy theo một số trường hợp cụ thể, có thể cần thêm xét nghiệm:

+ Thời gian cephalin hoạt hóa (giá trị bình thường là 40 giây). Giá trị này cần nằm trong khoảng 1,5 đến 3 lần mẫu đối chiếu tùy theo mức nhạy cảm của chất phản ứng sử dụng.

+ Hoạt tính anti-Xa (nồng độ heparin trong máu) là một xét nghiệm đặc hiệu và cần nằm trong khoảng 0,2 đến 0,6 IU/ml (ưu tiên thực hiện trong trường hợp thời gian cephalin hoạt hóa cho giá trị bất thường, bệnh nhân hồi sức và trong trường hợp có dấu hiệu viêm).

- Thời gian lấy máu đóng vai trò đặc biệt quan trọng:

+ Trong trường hợp truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ heparin trong máu đạt mức cân bằng, có thể lấy máu định lượng tại mọi thời điểm.

+ Trong trường hợp tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, cần lấy máu tại thời điểm 3/4 khoảng đưa liều giữa hai lần tiêm.

- Việc giám sát tác dụng không mong muốn có thể thực hiện bằng nhiều cách khác nhau:

+ Kiểm tra số lượng tiểu cầu thường xuyên (dự phòng giảm tiểu cầu).

+ Định lượng antithrombin.

+ Kiểm tra nồng độ hemoglobin (huyết sắc tố), công thức máu.

Những điểm cần chú ý trong trường hợp quá liều

Quá liều có thể xảy ra sau khi tiêm một liều lớn heparin và có thể dẫn đến biến chứng chảy máu. Nguy cơ chảy máu tỷ lệ với mức độ giảm khả năng đông máu và độ bền thành mạch ở mỗi bệnh nhân.

Xử trí quá liều: có thể dùng thuốc giải độc là protamin sulfat (Protamin Choay), một thuốc trung hòa heparin do tạo thành phức hợp bất hoạt. 100 đơn vị kháng heparin (UAH) của protamin có thể trung hòa hoạt tính của 100 đơn vị heparin (IU). Liều protamin cần thiết để giải độc phụ thuộc vào liều heparin đã tiêm, thời gian bán thải của chế phẩm heparin và thời gian kể từ lúc tiêm heparin. Các yếu tố này có thể dùng để xem xét giảm liều thuốc giải độc. Tuy nhiên, cũng cần chú ý đến các tác dụng không mong muốn tiềm tàng khi sử dụng thuốc này.