

HEPARIN VÀ ỨNG DỤNG HEPARIN TRONG LÂM SÀNG

PGS. TS. Nguyễn Anh Trí

Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Phần một: NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

Có 2 loại :

- Heparin tiêu chuẩn
- Heparin có trọng lượng phân tử thấp.

I. Heparin tiêu chuẩn:

- Còn gọi là heparin tự nhiên, hay heparin chưa phân đoạn (unfractionated heparin).
- Nguồn gốc: Từ tế bào mast của tổ chức liên kết.
- Trọng lượng phân tử: ≥ 15.000 dalton.
- Heparin có thể gắn đến mức bão hoà với Protein huyết tương, tế bào nội mạc, monocyct.
- Cơ chế tác dụng: Chủ yếu tác động vào con đường nội sinh.

+ Tạo phức: Heparin + AT-III + Thrombin.

Qua đó:

- Ức chế tác dụng của Thrombin.
- Gia tốc sự phân huỷ Thrombin.

+ Ngoài ra: Còn bất hoạt được cả Xa, IXa.

- Đường dùng:

- + Tĩnh mạch liên tục.
- + Tĩnh mạch ngắt quãng.
- + Tiêm dưới da.

- Các xét nghiệm có thay đổi khi sử dụng Heparin:

- + Thời gian máu đông: Kéo dài.
- + Thời gian Howell: Kéo dài.
- + Thời gian Prothrombin (PT): Kéo dài.
- + Thời gian Cephalin (PTT): Kéo dài.
- + Thời gian Cephalin – Kaolin (APTT): Kéo dài.
- + Số lượng tiểu cầu: Giảm dần.

- + Định lượng anti-thrombin III (AT-III): Giảm.
- + Chỉ số (r + k) (trong TEG): Kéo dài.
- Lựa chọn xét nghiệm để theo dõi khi sử dụng Heparin tiêu chuẩn:
 - + Xét nghiệm được lựa chọn là APTT (nếu không làm được xét nghiệm này thì có thể thay thế bằng xét nghiệm Howell).
 - + Hoặc định lượng anti-Xa; Đặc biệt khi sử dụng Heparin với liều thấp ($< 0,2$ UI/ml) hoặc khi bệnh nhân có kháng đông lupus.

II. Heparin trong lượng phân tử thấp (Low molecular weight heparin = LMWH).

- Là loại Heparin có trọng lượng phân tử trung bình bằng 6.000 dalton.
- LMWH có hoạt tính chống Xa cao hơn so với hoạt tính chống Thrombin.
- Không gắn với protein plasma, đại thực bào hoặc tế bào nội mạc.
- LMWH ít gây ra giảm tiểu cầu và chảy máu hơn.
- Lựa chọn xét nghiệm để theo dõi:
 - + Nên dùng xét nghiệm định lượng anti-Xa.
 - + APTT: Cũng được, nhưng không nhạy bằng.
- Một số biệt dược:
 - + Lovenox (Levenox).
 - + Fragmin (Tedelparin).
 - + Fraxiparine.

Phần hai: CÁC CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ BẰNG HEPARIN.

1. Nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch (điều trị dự phòng và điều trị chữa bệnh).
2. Huyết khối động mạch vành.
3. Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).
4. Phẫu thuật bypass tim phổi.
5. Huyết khối gây nghẽn mạch não.
6. Đề phòng huyết khối trong chạy thận nhân tạo.
7. Các chỉ định khác:
 - Phòng ngừa tắc tĩnh mạch gan sau ghép tuỷ xương.
 - Hen do tập thể dục...

Phần ba: MỘT SỐ PHÁC ĐỒ CÓ SỬ DỤNG HEPARIN.

I. Các phác đồ có sử dụng Heparin đơn độc:

1. Heparin tiêu chuẩn

1.1. Trong điều trị dự phòng (preventive therapy).

- Liều 200 UI/kg/24h (phác đồ Kakkar).
 - Sau đó tiêm dưới da 5.000 UI/lần, ngày tiêm 2 – 3 lần).
 - Theo dõi: Bằng xét nghiệm APTT hoặc định lượng nồng độ anti-Xa, lấy máu giữa 2 lần tiêm.
- + APTT: Kéo dài hơn so với chứng 10 – 12 giây.
- + Hoặc nồng độ anti-Xa = 0,1 – 0,5 UI/ml.

1.2. Trong điều trị chữa bệnh (curative therapy):

1.2.1. Cách thứ nhất:

- Liều: 400 – 800 UI/kg/24h.

Theo dõi điều trị bằng Heparin (liều 400 – 800 UI/kg/24h).

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

1.2.2. Cách thứ hai:

- Liều và cách dùng:

- + Tiêm tĩnh mạch mũi đầu tiên 5000 UI.
- + Sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 30.000 – 40.000 UI/ngày.

- Theo dõi: Lấy máu 4 – 6h sau khi tiêm.

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

- Điều chỉnh liều:

- + Khi APTT < 1,2 lần – Tiêm thêm liều 5.000UI.
- + Khi APTT < 1,5 lần – Tiêm thêm liều 2.500 UI.

1.2.3 Cách thứ ba:

- Pha thuốc: 20.000 UI/trog 500 ml dịch truyền (nồng độ thuốc cố định 40 UI/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 31ml/h
($31\text{ml} \times 40\text{UI} \times 24\text{h} = 29.760 \text{ UI}$).
- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thấp, liều 42 ml/h
($42\text{ml} \times 40\text{UI} \times 24\text{h} = 40.320 \text{ UI}$).
- Cách theo dõi và điều chỉnh liều:

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

<i>Xét nghiệm APTT</i>	<i>Thay đổi tỷ lệ</i>	<i>Thay đổi liều</i>	<i>Cần làm tiếp</i>
≤ giây	Thêm 6ml/giờ	Thêm 5.760 IU/ngày (= $40\text{IU} \times 6\text{ml} \times 24 \text{ giờ}$)	Sau 4 – 6 giờ làm lại xét nghiệm APTT
46 – 54 giây	Thêm 3ml/giờ	Thêm 2.880 IU/ngày	Sau 4 – 6 giờ làm lại xét nghiệm APTT
55 – 85 giây	Không	Không	Không
86 – 110 giây	Bớt 3ml/giờ	Giảm 2.880 IU/ngày (= $40 \text{ IU} \times 3\text{ml} \times 24\text{giờ}$)	Ngừng truyền Heparin 1 giờ, sau đó thì truyền lại. Lấy máu kiểm tra APTT sau khi dừng lại Heparin 4 – 6 giờ
> 110 giây	Bớt 6ml/giờ	Giảm 5.760 IU/ngày	Ngừng truyền Heparin 1 giờ, sau đó thì truyền lại. Lấy máu kiểm tra APTT sau khi dừng lại Heparin 4 – 6 giờ

2. Heparin trọng lượng phân tử thấp (Fraxiparin).

2.1. Điều trị dự phòng: Tùy vào mục đích.

- Liều 25 – 35 UI anti-Xa/12h.
- Tiêm dưới da ngày 1 lần.
- Lấy máu 3 – 4h sau khi tiêm để xét nghiệm anti-Xa.
- Kết quả cần đạt được: Nồng độ anti-Xa = 0,4 UI/ml

2.2 . Điều trị chữa bệnh:

- Liều 100 UI anti-Xa/12h.
- Tiêm dưới da 2 lần/ngày.
- Lấy máu 3 – 4h sau khi tiêm.
- Kết quả đạt được: Nồng độ anti-Xa = 0,5 -1,0 UI/ml.

II. Các phác đồ sử dụng Heparin phối hợp với các thuốc khác.

1. Phối hợp Heparin với thuốc kháng đông đường uống:

- Là một phác đồ rất phổ biến trong điều trị bệnh lý huyết khối.
- Phác đồ tổng quát:
 - + Bắt đầu là dùng Heparin (dưới da hoặc tĩnh mạch).
 - + Sau 4 – 5 ngày thì 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: APTT và/hoặc định lượng anti-Xa.
 - + Giai đoạn sử dụng Warfarin: PT (%), INR. Duy trì INR = 2 -3 là được.

2. Phác đồ sử dụng Heparin với nhiều thuốc khác:

- Diễn hình là trong phác đồ điều trị Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).
- Các thuốc sử dụng trong phác đồ tổng hợp đó, bao gồm:
 - + Huyết tương tươi đông lạnh;
 - + Tủa lạnh yếu tố VIII;
 - + Khối tiểu cầu;
 - + Heparin;
 - + Transamin;
- Phác đồ điều trị và theo dõi DIC cụ thể (xem phần sau).

Phần bốn: NHỮNG VẤN ĐỀ CẦN LƯU Ý TRONG SỬ DỤNG HEPARIN

I. Biến chứng trong điều trị Heparin:

1. Chảy máu:

- Có thể gặp khoảng 5% ở các bệnh nhân điều trị Heparin đủ liều.
- Hay gặp ở các bệnh nhân đang phẫu thuật, đột quy; có tiền sử chảy máu tiêu hoá; bệnh thận, tuổi cao, số lượng tiểu cầu giảm ($<100 \times 10^9/l$); hoặc ở các bệnh nhân đồng thời có điều trị bằng các thuốc kháng tiểu cầu, hoặc tiêu đông.

2. Giảm tiểu cầu do Heparin:

- 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.
- Biểu hiện: Có thể có xuất huyết, nhưng ít; chủ yếu là xảy ra huyết khối, đặc biệt là huyết khối động mạch. Nguyên nhân do tiểu cầu được hoạt hoá In-vitro.
- Xử lý: Trước hết nên ngừng sử dụng Heparin khi có hiện tượng giảm tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu sẽ trở lại bình thường trong vòng 4 ngày sau khi ngừng sử dụng Heparin.

* **Chú ý:** Để đề phòng các biến 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 thăm dò các bệnh nhân bị chảy máu trong khi đang điều trị Heparin.

<i>Kết quả xét nghiệm</i>	<i>Lý do và xử lý</i>
- APTT: Dài gấp 2- 3 lần so với chứng. - Tiểu cầu bình thường. - Fibrinogen: Bình thường.	- Quá liều Heparin. - Giảm hoặc ngừng điều trị Heparin.
- APTT: Trong giới hạn bình thường hoặc kéo dài. - Tiểu cầu: Thấp. - Fibrinogen: Bình thường	- 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 sử dụng Heparin thì: + Định lượng lại nồng độ Heparin (bằng kỹ thuật Anti-Xa assay). + Điều chỉnh lại liều Heparin.

3. Loãng xương:

Khi sử dụng Heparin liều cao ($> 20.000\text{IU/ngày}$) và kéo dài ($> 5\text{tháng}$) 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.
- Cường đau dương vật.
- Hoại tử da khu trú...

II. Nói về hiện tượng kháng Heparin.

- Gọi là kháng Heparin khi phải sử dụng với liều $> 35.000\text{ IU/24h}$ 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, monocyte 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-ATIII trong việc trung hoà 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 APTT; Tuy nhiên không được quá lạm dụng vì rất dễ gây ra biến chứng giảm tiểu cầu, chảy máu do dùng quá liều Heparin.

III. 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 huỷ bỏ tác dụng của Heparin nên sử dụng Protamin . 1mg protamin sulphat có thể trung hoà được 100IU Heparin. Protamin chỉ trung hoà được hiệu lực chống Thrombin nhưng không trung hoà 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 hoà được thực hiện trong vòng 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều Heparin cuối cùng.

+ 2ml (= 2.000 UAH) protamin nếu sự trung hoà 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 nếu chưa trung hoà hết toàn bộ lượng Heparin.