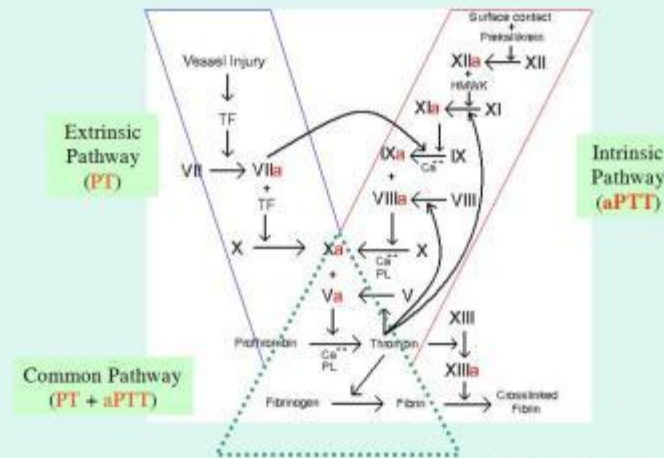


SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN THAY VAN TIM

TS.BS.NGUYỄN THỊ HẬU
KHOA NỘI TIM MẠCH
BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

SƠ ĐỒ ĐÔNG MÁU (COAGULATION CASCADE)



The Washington Manual of Medical therapeutics 32nd

CÁC LOẠI KHÁNG ĐÔNG

- **Héparine :**
 - + H. không phân đoạn (UFH)= H chuẩn
 - + H. trọng lượng phân tử thấp (LMWH)
- **Thuốc kháng vitamin K**
- Thuốc kháng Thrombin

Héparine

Glycoaminoglycan : 4 K - 40 KDa

Trung bình 15 KDa # 50 IU monosaccharide

LMWH : ≈ 4 - 6 KDa

Trọng khối phân tử quyết định các đặc điểm dược lý học của Héparine

Héparine chuẩn (unfractionated)

Héparine Na : tiêm TM, truyền TM

Héparine Ca : tiêm S/C (Calciparine®)

Cơ chế t/d :

- chống thrombin (F. IIa), gia tăng hiệu năng kết hợp AT_{III} + Thrombin
- Chống F. Xa , IXa, XIa, XIIa, VIIa

Héparine chuẩn (unfractionated)

Protocol	cơ bản	thực hành
- TM bolus	75-80 IU/kg	5000 IU
- TTM chậm	15 IU/kg/h	800-1000 IU/h

Héparine chuẩn (unfractionated)

Dược động học :

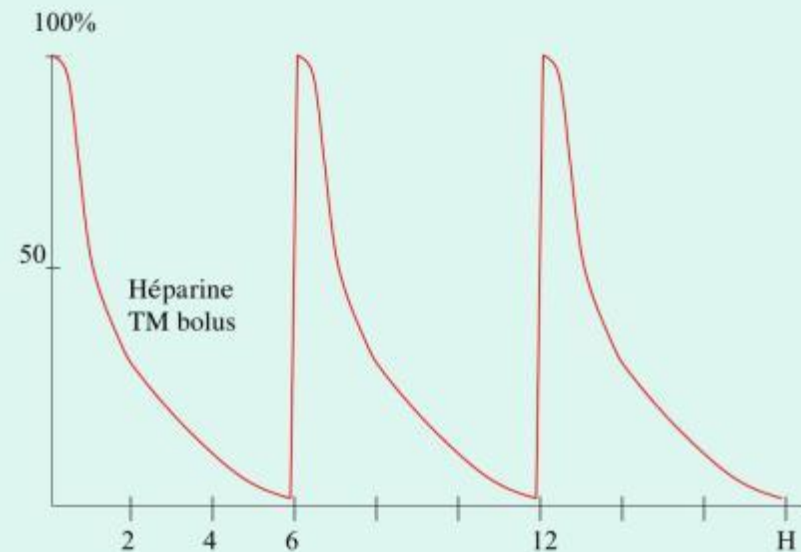
- **TM bolus** : $T_{1/2} \approx 60$ phút (thay đổi tùy liều tiêm)

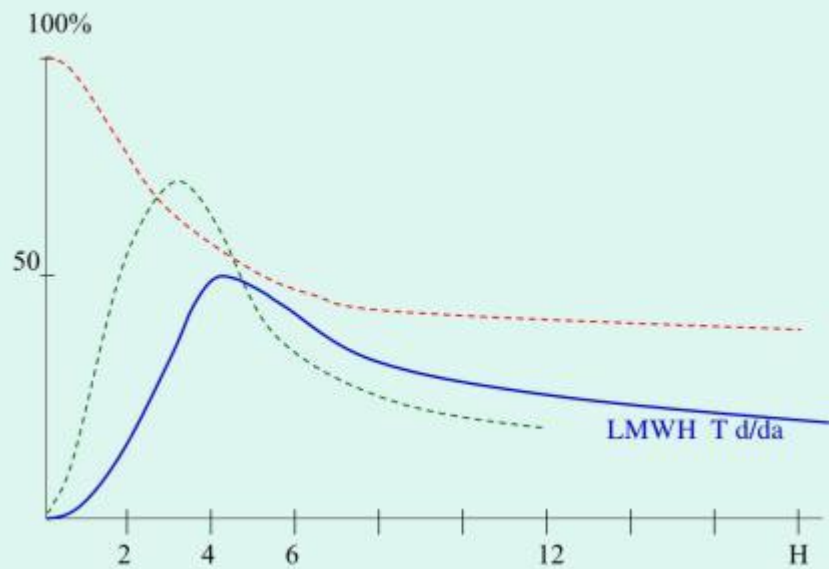
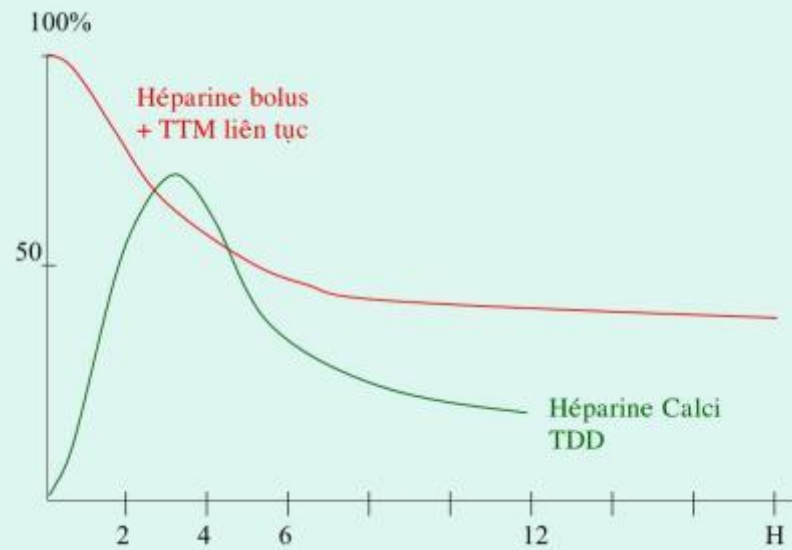
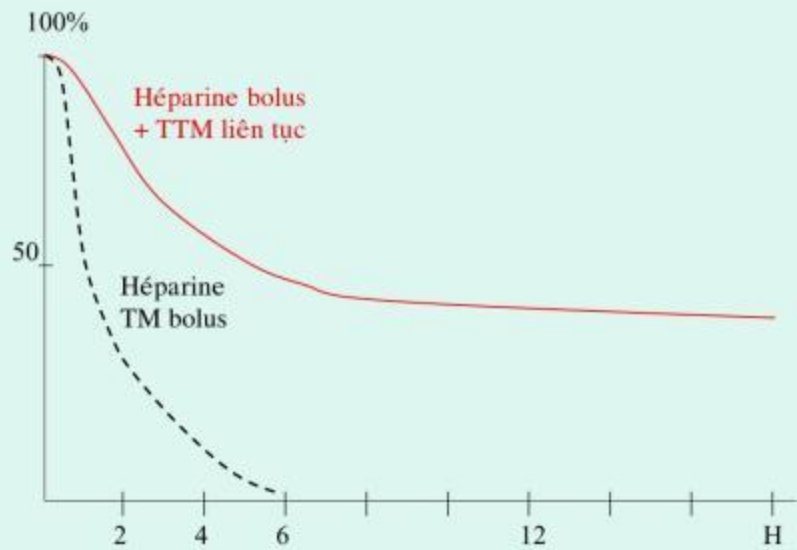
Hấp phụ bởi tế bào nội mạc

Thải qua thận

⇒ **Sinh khả dụng $\approx 30\%$** ; mất sau 6 g

- **Tiêm S/C** : $T_{1/2} \approx 1-2$ giờ , mất sau 12g





Héparine chuẩn (unfractionated)

Theo dõi : TCA (TCK, aPTT)

Chỉnh liều : $TCA_{BN} \approx 1,5 - 2,5 \times TCA_T$



Không nên để $TCA_{BN} > 3 \times TCA_T$

Héparine chuẩn (unfractionated)

Lịch theo dõi

Cách cho thuốc	Giờ kiểm tra
- TTM chậm	H 3, 6, 12, 24
- S/c 2 lần / ngày	H 6
- S/c 3 lần / ngày	H 4

Nếu $TCA_{BN} < 1,2 \times TCA_T$ 80 U/kg bolus
tăng 4 U/kg/h

Nếu $TCA_{BN} \approx 1,2-1,5 TCA_T$ 40 U/kg bolus
tăng 2 U/kg/h

Nếu $TCA_{BN} \approx 1,5-2,5 \times TCA_T$ giữ liều

Nếu $TCA_{BN} \approx 2,5-3 \times TCA_T$ giảm 4 U/kg/h

Nếu $TCA_{BN} > 3 \times TCA_T$ ngưng 1h;
giảm 4 U/kg/h

Héparine chuẩn (unfractionated)



Nếu cần **tăng** hay **giảm** :

Héparine chuẩn

Chỉ định :

- điều trị huyết khối TM sâu
- thuyên tắc phổi
- hội chứng mạch vành cấp
- Nhồi máu cơ tim cấp
- Can thiệp mạch vành
- Vi phẫu

Héparine TLPTT (LMWH)

Dược động học :

- Tiêm S/C : $T_{1/2} \approx 3-6$ giờ (không thay đổi theo liều tiêm) = 2- 4 lần Héparin chuẩn

- Không bị kết hợp với tế bào nội mạc

⇒ **Sinh khả dụng > 90%**

- Còn hiệu quả sau khi tiêm đến 18 g

⇒ **Tiêm 1-2 lần / ngày**

Héparine TLPTT (LMWH)

Hiệu quả ức chế : tỷ số $\frac{\text{Anti Xa}}{\text{Anti IIa}}$

Enoxaparin (Lovenox®) 3.8 : 1

Nadroparin (Fraxiparine®) 3.2 : 1

Dalteparin (Fragmin®) 2.0 : 1

Tinzaparin (Innohep®) 1.9 : 1

Héparin chuẩn 1 : 1

Héparine TLPTT (LMWH)

Chỉ định :

- phòng ngừa huyết khối TM

- điều trị huyết khối TM sâu

- thuyên tắc phổi

- hội chứng mạch vành cấp

- PCI

- Vi phẫu

Hiệu quả : hơn Heparin chuẩn ? An toàn

Héparine TLPTT (LMWH)

Theo dõi : ?

- Có ! : hoạt tính anti-Xa assay

- Không cần theo dõi TCK

Héparine

Tai biến : thường với *Heparin chuẩn* > *LMWH*

- chảy máu (# 2% với UFH)
- giảm tiểu cầu (# 3% với UFH): 1- 3 tuần (tiểu cầu ↓ <100.000 hoặc < 50% so với trước điều trị)
- huyết khối
- Osteoporosis (≥ 1 tháng, 2-3% gãy cột sống, 30% giảm mật độ xương với UFH)

Héparine : xử trí tai biến chảy máu

* Sau tiêm TM bolus (e.g. 5000 IU)

- 1 h : 1/2 liều (25 mg Protamin)
- 2 h : 1/4 liều (12,5 mg)

* Đang truyền TM liên tục : 15-20 mg Protamin

* Sau tiêm S/C : (eg : 10.000 IU)

- lập tức : tính 1/2 liều (50 mg Protamin)
- sau 6 h : tính 1/4 liều (25 mg Protamin)

Héparine

Tai biến **chảy máu** : antidote

1 mg Protamin sulfat ≡ 100 IU Héparin

Lưu ý :

- bản thân Protamin có t/d kháng đông
- phải tính liều tồn lưu Heparin trước

LMWH so với Héparine chuẩn

Lợi điểm :

- Chỉ định =
- Hiệu quả >
- An toàn
- Tiện lợi cho NV y-tế
- Tiện lợi cho BN
- Chi phí / hiệu quả : có lợi
- Compliance >>

Kháng đông uống : Anti-vitamin K

Tác dụng : ức chế tổng hợp các yếu tố lệ thuộc vit-K tại gan : II, VII, IX, X

Hấp thu : qua ruột (tá tràng)

Nồng độ đỉnh : 3 giờ (warfarin), 6-10h tùy loại

Vận chuyển : 90 - 99% kết hợp albumine

Dạng hoạt động : dạng tự do

Qua được nhau thai, không qua sữa

Chuyển hóa ở gan và thận, thải qua nước tiểu & phân



Kháng đông uống : Anti-vitamin K (AVK)

Theo dõi : TQ (PT) format **INR**
(**International Normalized Ratio**)

Chỉnh liều mỗi ngày để duy trì INR theo quy định của mỗi loại bệnh lý



Kháng đông uống : Anti - vitamin K

Tên	T _{1/2}	Khởi t/d	Thời gian
<i>Nhóm 4-OH-Coumarin</i>			
Biscoumacétat (Tromexan®)	2-3H	18-24H	1- 2 ngày
Acenocoumarol (Sintrom ®)	10	24-48	2- 4
Warfarin (Coumadine ®)	40	36-72	2- 5
<i>Indane-dione</i>			
Phenindione (Pindione ®)	5-10	18-24	24-48
Fluindione (Previscan ®)	# 31	48-96	48-72

Chỉ định

Target INR

Phòng ngừa DVT	2.0 - 2.5
Điều trị DVT	2.5 ± 0.5
Rung nhĩ	“
Bệnh cơ tim dẫn nở	“
Huyết khối thành tim do MI	“
Bệnh van 2 lá hậu thấp	“
Tái phát DVT \ thuyên tắc phổi	3.5 ± 0.5
Van tim cơ học	3.5 ± 0.5

Hoán đổi với Heparine

Khởi sự đồng thời khi đang dùng Heparin
Khi đạt số INR mong muốn thì cắt Heparin
(khoảng 3 - 4 ngày)

Ngộ độc : Nguy cơ cao khi INR > 4.5

- Do dùng thuốc tranh kết với albumin
- do thay đổi chế độ ăn, uống rượu
- do dùng kháng sinh diệt vi khuẩn đường ruột
- dùng chung aspirine, NSAID

Thuốc và các yếu tố gây giảm tác dụng

Thuốc		Tình huống
Corticoids	Griseofulvine	Excess dietary
Barbiturate	Rifampicin	Vitamin K
Carbamazepine	Sucralfate	Nhược giáp
Chlordiazepoxide	Cholestyramine	\$ thận mỡ

Thuốc và các yếu tố gây tăng tác dụng

Thuốc		Tình huống
Acetaminophen	Omeprazole	Cao tuổi
Anabolic steroids	Metronidazole	Bệnh gan
KS phổ rộng	Phenylbutazone	Bệnh mật
Cimetidine	Indometacine	\$ kém hấp thu
Lovastatine	ASA	Suy DD
Clofibrate	Propranolol	Thiếu vit. K
Quinine	Quinidine	Cường giáp
Thuốc Thyroid	Amiodarone	Ung thư

Quá liều

1. **INR vượt khung + không chảy máu :**
Ngưng ; giảm liều 1/ 2
2. **INR tăng cao + không chảy máu :**
Uống vitamin K : 5- 10 mg
3. **Có biến chứng chảy máu :**
Truyền Plasma tươi đông lạnh : 10 - 20 mL/kg
(Fresh Frozen Plasma)
Vitamin K₁ : TM 10 mg

KHÁNG ĐÔNG Ở BN THAY VAN TIM

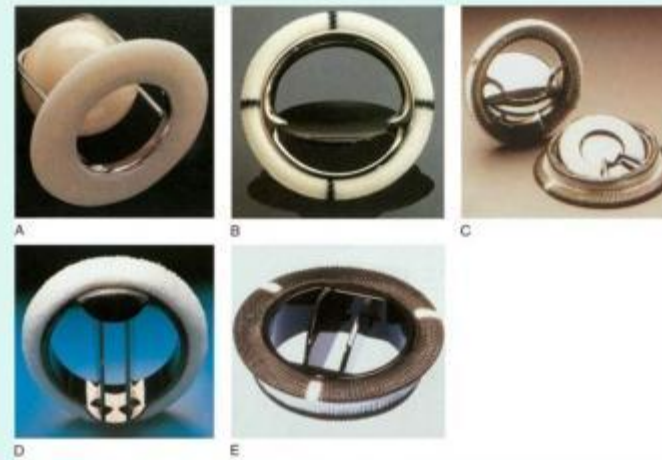
ĐẶT VẤN ĐỀ

- 1960, lần đầu tiên thay van thành công ở người.
- VN: số bn được thay van tim tăng.
- Hiện tại van nhân tạo có 2 nhóm lớn:
 - Van nhân tạo cơ học (mechanical prostheses)
 - Van nhân tạo có nguồn gốc tự nhiên (bioprostheses)
- Nguy cơ huyết khối ở van cơ học mỗi năm đưa đến tử vong là 0,2%, và không gây tử vong 2% ở van động mạch chủ; 3,5% ở van 2 lá.

PHÂN LOẠI VAN CƠ HỌC

- Hiện nay có 3 loại van cơ học chính:
 - Bileaflet: St. Jude, CarboMedic
 - Tilting- disc: Omniscience, Medtronic-Hall
 - Ball- cage: Starr- Edward
- Trong 3 loại van cơ học thì loại van Bileaflet là loại van thường được dùng nhất vì không cần cấu trúc nâng đỡ van và tạo ra độ chênh áp qua van thấp nhất.

PHÂN LOẠI VAN CƠ HỌC



SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG

Table 80-2 Antithrombotic Therapy—Prosthetic Heart Valves^a

	Mechanical Prosthetic Valves			Biologic Prosthetic Valves		
	Warfarin INR 2-3	Warfarin INR 2.5-3.5	Aspirin 50-100 mg	Warfarin INR 2-3	Warfarin INR 2.5-3.5	Aspirin 50-100 mg
First 3 months after valve replacement		+	±		+	±
After first 3 months						
Aortic valve						
Aortic valve	+		±			+
Aortic valve + risk factor ^b	+		+	+		
Aortic valve + embolus ^c		+	+	+		+
Mitral valve		+	±			+
Mitral valve + risk factor		+	+		+	±
Mitral valve + embolism ^c		+	+		+	+

Kháng đông uống

+ Tác dụng bảo vệ mẹ cao nhất (nguy cơ lấp mạch do huyết khối 3,9%, nguy cơ tử vong 1,8%),

Thai phụ có van tim nhân tạo:

- Van sinh học không cần dùng kháng đông, nhưng không bền.
- Cần điều trị kháng đông ở bệnh nhân có van tim cơ học vì sản phụ luôn có tình trạng tăng đông. Hiện chưa có thử nghiệm lâm sàng nào hướng dẫn lựa chọn thuốc kháng đông trong thai kỳ. Tử vong mẹ # 2,9%. Biến chứng xuất huyết nặng # 2,5%, đa số tại thời điểm sanh.

Kháng đông uống

+ Ảnh hưởng trên thai:

- thuốc qua được nhau gây mất thai cao # 30% (gồm sảy thai tự nhiên, thai chết lưu và tử vong sơ sinh), nhất là giữa tuần thứ 6 và 12. Nên ngưng thuốc trước tuần thai thứ 6.
- Thai có thể bị thiếu sản mũi, rỗ xương (6%). Tần suất bệnh cho phôi vẫn còn bàn cãi, chiếm 6,4% ở bn có sử dụng AVK suốt thai kỳ và 5% vào giữa tuần thứ 6 và 7 thai kỳ. Nguy cơ phụ thuộc vào liều.

Kháng đông uống

- + Ảnh hưởng trên thai:
 - Phải ngưng AVK trước lúc sanh vì nguy cơ xuất huyết cho thai.
 - Sử dụng liên tục AVK an toàn và kháng đông ổn định cho mẹ. Dữ liệu gần đây thừa nhận rằng nguy cơ sẩy thai hoặc bệnh lý cho phôi rất thấp nếu thai phụ dùng Warfarine < 5mg/ngày.

Quyết định sử dụng KĐ / thai phụ van tim cơ học

Đánh giá các nguy cơ thuyên tắc :

- Loại van.
- Vị trí van.
- Tiền căn thuyên tắc huyết khối

Quyết định tùy thuộc sự chọn lựa của BN sau khi trao đổi.

Kháng đông chích

- + Không qua nhau nhưng điều trị kéo dài tăng nguy cơ thuyên tắc do huyết khối cho mẹ (9,2%), tử vong (4,2%), giảm tiểu cầu, thiếu sản tế bào xương.
- + Chưa có những thử nghiệm ngẫu nhiên để so sánh chính xác những chế độ kháng đông khác nhau lúc có thai. Chế độ sử dụng UFH tiêm dưới da trong 3 tháng đầu thai kỳ nhất là tuần thứ 6 và 7 thai kỳ giảm nguy cơ cho phôi giảm đến 0% nếu Heparine bắt đầu trước tuần thứ 6. LMWH có nguy cơ thấp hơn UFH và có lẽ an toàn cho thai nhi hơn.
- + Chưa có sự thống nhất về điều trị kháng đông trong 3 tháng đầu thai kỳ

Chiến lược sử dụng kháng đông trên thai phụ có van tim cơ học

Theo ACCP 2008:

Chuẩn bị có thai: thường xuyên làm test thai và chuyển AVK sang LMWH hoặc UFH khi test (+)

Chiến lược sử dụng kháng đông trên thai phụ có van tim cơ học

- LMWH x 2 lần, suốt thai kỳ (1C). Theo dõi nồng độ anti-Xa 4 giờ sau tiêm LMWH.
- UFH x 2 lần, suốt thai kỳ (1C). Giữ aPTT gấp 2 chứng hoặc nồng độ anti-Xa heparin 0,35-0,7 U/mL(1C).
- **LMWH hoặc UFH đến tuần 13 → AVK đến gần sanh → LMWH hoặc UFH (1C)**

- Bất kỳ chế độ kháng đông gì, thai phụ có van tim cơ học có tỉ lệ tử vong cho mẹ là 1 – 4% chủ yếu là do thuyên tắc van trong lúc sử dụng Heparine.

- Nên sửa chữa van trước khi có thai (nếu có thể) hoặc thay van tim sinh học. Mặc dù có thai tự nó không tăng sự thoái hoá van sinh học, tính bền của van vẫn kém và bệnh nhân cần thiết chấp nhận tái phẫu thuật trong thời gian vài năm.

- AVK suốt thai kỳ → UFH hoặc LMWH lúc gần sanh đ/với sản phụ có nguy cơ thuyên tắc cao * (sau khi đã bàn về nguy cơ - lợi ích) (2C), phối hợp Aspirin liều thấp 75-100mg/ng (tam cá nguyệt 2 – 3)

*

Nguy cơ tạo huyết khối: rung nhĩ, huyết khối thuyên tắc trước đây, rối loạn chức năng thất trái, van 3 lá cơ học, có từ 2 van cơ học trở lên.

SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG CHU PHẪU

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ TẠO HUYẾT KHỐI

- Cao (>10%/năm): van ĐMC hệ cũ, vừa bị TBMMN hoặc cơn thoáng thiếu máu não.
- Trung bình (4-10%/năm): van ĐMC bileaflet kèm rung nhĩ, hoặc tiền căn TBMMN hoặc các YTNC (THA, ĐTĐ, suy tim, >75tuổi)
- Thấp (<4%/năm): van ĐMC bileaflet không kèm rung nhĩ hoặc YTNC.

Nguy cơ thuyên tắc huyết khối ĐM chu phẫu: 0,4% trong giai đoạn 8 ngày ngưng AVK.

SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG CHU PHẪU

CLASS I

LEVEL OF EVIDENCE

Đối với BN có nguy cơ tạo huyết khối thấp: van Bileaflet ở động mạch chủ không kèm yếu tố nguy cơ tạo huyết khối, AVK được khuyến cáo **ngưng 48- 72g** trước thủ thuật (INR < 1,5) và sử dụng lại **trong vòng 24 giờ** sau thủ thuật. Heparin thường không cần thiết.

B

Đối với bệnh nhân có nguy cơ cao tạo huyết khối: van cơ học ở nhĩ – thất, van cơ học ở động mạch chủ kèm yếu tố nguy cơ tạo huyết khối, **UFH** được sử dụng TTM **48g** trước thủ thuật (khi INR < 2), ngưng **4-6g** trước thủ thuật; hoặc LMWH TDD và ngưng 24g. Sử dụng lại sớm Heparin sau thủ thuật khi ổn định chảy máu và ngưng khi AVK đạt yêu cầu kháng đông.

B

KHÁNG ĐÔNG SAU PHẪU THUẬT

Thời điểm dùng lại LMWH tùy thuộc nguy cơ chảy máu trước đó và tình trạng đông-cầm máu hậu phẫu.

- khoảng 24g: thủ thuật ít nguy cơ chảy máu (nội soi tiêu hóa, thông tim)
- khoảng 48-72g: PT lớn

SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG CHU PHẪU

KHÁNG ĐÔNG TRƯỚC PHẪU THUẬT (sau khi ngưng AVK)

- Nguy cơ cao: LMWH 1mg/kg/12g TDD hoặc UFH TM.
 - Nguy cơ trung bình: LMWH 1mg/kg/12g TDD hoặc UFH TM hoặc LMWH liều thấp.
 - Nguy cơ thấp: LMWH liều thấp.
- Ngưng thuốc trước phẫu thuật: LMWH 24g, UFH 4g.

Chuyển trở lại Heparin sau thời gian dài với thuốc viên (bridging)

Table 7. Recommendations for Bridge Therapy Protocol* Based on Expert Opinion

Day	Recommendation
-7	Stop aspirin therapy and check INR
-5 or -4	Stop warfarin (Coumadin) therapy and check INR
-3 or -2	Start LMWH once or twice daily
-1	Last dose of LMWH 12 to 24 hours before procedure Check INR; if 1.5 or higher, give vitamin K (1 mg orally)
0 (day of surgery)	No LMWH Assess hemostasis

Chuyển trở lại Heparin sau thời gian dài với thuốc viên (bridging)

0 (day of surgery)	No LMWH Assess hemostasis * Start regular warfarin dosage in evening
1	Continue regular warfarin dosage Restart LMWH therapeutic dosage (procedures with low risk of bleeding and/or patients or procedures with high risk of thrombosis)† or LMWH prophylactic dosage (procedures with high risk of bleeding)†
2	Check INR
4 to 10	Check INR Stop LMWH when INR is 2.0 or higher

Chuyển trở lại Heparin sau thời gian dài với thuốc viên (bridging)

After surgery

Restart low-molecular-weight heparin approximately 24 hours after procedure or consist of low-molecular-weight heparin on first postoperative day if patient is at high risk for thrombosis. Discuss above with surgeon

* Start warfarin at patient's preoperative dose on postoperative day 1
Daily prothrombin time and INR until patient is discharged and periodically thereafter until II
Daily phone follow-up with patient by the Anticoagulation Clinic pharmacist to assess for a
Complete blood cell count with platelets on day 3 and day 7
Discontinue low-molecular-weight heparin when INR is 2-3 for 2 consecutive days

Chuyển trở lại Heparin sau thời gian dài với thuốc viên (bridging)

TABLE 2

Cleveland Clinic Anticoagulation Clinic protocol for low-molecular-weight heparin as a bridge to surgery in patients on warfarin

Inclusion criteria

Age > 18 years, needing to undergo therapy with low-molecular-weight heparin
Treating physician thinks patient needs bridging therapy (see TABLE 1)
Medically and hemodynamically stable
Scheduled for elective procedure or surgery

Exclusion criteria

Allergy to unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin
Weight > 150 kg
Pregnant woman with a mechanical valve
History of bleeding disorder or intracranial hemorrhage
Creatinine clearance < 30 mL/minute
Gastrointestinal bleeding within the last 10 days
Major trauma or stroke within the past 2 weeks
History of heparin-induced thrombocytopenia or severe thrombocytopenia

KẾT LUẬN

- Quyết định dùng kháng đông ở thai phụ có van tim cơ học cần đánh giá các YTNC đi kèm gây thuyên tắc huyết khối.
- Cần chuẩn bị các bước chuyển đổi kháng đông thích hợp cho các bn có van tim cơ học khi phẫu thuật chương trình để tránh biến chứng chảy máu nguy hiểm.

Cám ơn sự theo dõi của quý đồng nghiệp

