

Bài 30: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU VÀ TIÊU FIBRIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của vitamin K.
2. So sánh được cơ chế tác dụng, động học và áp dụng điều trị của dẫn xuất coumarin và heparin.
3. Phân tích được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc làm tiêu fibrin và chống tiêu fibrin.

1. THUỐC TÁC DỤNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

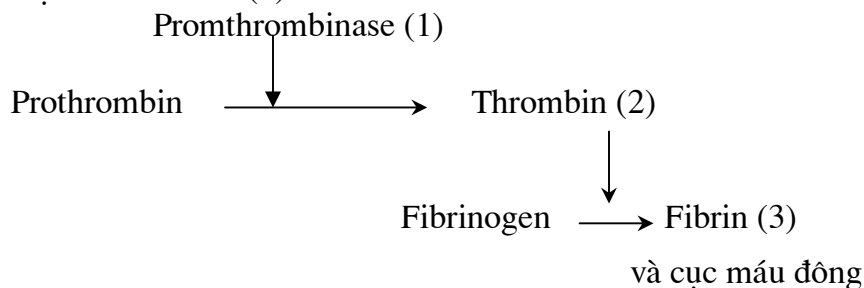
1.1. Cơ chế đông máu

Đông máu là một quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan và các sợi fibrin này bị trùng hợp tạo thành mạng lưới giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lại.

Bình thường, trong máu và trong các mô có các chất gây đông và chất chống đông, nhưng các chất gây đông ở dạng tiền chất, không có hoạt tính. Khi mạch máu bị tổn thương sẽ hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây truyền làm cho máu đông lại.

Quá trình đông máu xảy ra qua 3 giai đoạn :

- Giai đoạn tạo thành phức hợp prothrombinase (1)
- Giai đoạn tạo thành thrombin (2)
- Giai đoạn tạo thành fibrin (3)



1.1.1. Giai đoạn tạo thành phức hợp prothrombinase

Là quá trình phức tạp và kéo dài nhất thông qua hai cơ chế nội sinh và ngoại sinh tạo ra phức hợp prothrombinase.

* Cơ chế ngoại sinh:

Khi mạch máu tổn thương, máu tiếp xúc với vị trí tổn thương. Mô ở vị trí tổn thương giải phóng ra yếu tố III (thromboplastin mô) và phospholipid. Yếu tố III, IV (calci) cùng yếu tố VII, và phospholipid mô hoạt hóa yếu tố X. Yếu tố X hoạt hóa cùng với yếu tố V, phospholipid mô và ion calci tạo thành phức hợp prothrombinase.

* Cơ chế nội sinh :

Đồng thời khi máu tiếp xúc với vị trí tổn thương sẽ làm hoạt hóa yếu tố XII và tiểu cầu làm giải phóng phospho lipid. Yếu tố XII hoạt hóa yếu tố XI và yếu tố XI hoạt hóa yếu tố IX. Yếu tố IX cùng với yếu tố VIII hoạt hóa, phospho lipid tiểu cầu và Ca^{+2} hoạt hóa yếu tố X. Yếu tố X, yếu tố V, cùng với phospho lipid tiểu cầu và Ca^{+2} tạo nên phức hợp prothrombinase.

1.1.2. Giai đoạn tạo thành thrombin

Prothrombinase tạo ra theo cơ chế ngoại sinh và nội sinh cùng với ion calci xúc tác cho phản ứng chuyển prothrombin thành thrombin

1.1.3. Giai đoạn tạo thành fibrin và cục máu đông

Dưới tác dụng của thrombin, fibrinogen dạng hòa tan chuyển thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin nối lại với nhau và dưới tác dụng của yếu tố XIII hoạt hóa tạo ra mạng lưới fibrin bền vững giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lại.

1.2. Thuốc làm đông máu

1.2.1. Thuốc làm đông máu toàn thân

1.2.1.1. Vitamin K (K: Koagulation - đông máu)

+ Có 3 nguồn cung cấp vitamin K :

- Vitamin K_1 (phytonadion, phylloquinon) có nguồn gốc thực vật.
- Vitamin K_2 (menaquinon) do vi khuẩn gram âm đường ruột tổng hợp.
- Vitamin K_3 (menadion) có nguồn gốc tổng hợp.

+ Vitamin K tan trong lipid, nhưng riêng vitamin K_3 ở dạng muối natribisulfit hoặc muối tetra natri tan trong nước vào cơ thể bị chuyển hóa thành vitamin K_3 .

* Vai trò sinh lý :

+ Vitamin K giúp cho gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (II), VII, IX và X.

- Cơ chế : Bình thường, các yếu tố II, VII, IX và X ở dạng tiền chất. Khi có mặt vitamin K với vai trò cofactor cần thiết cho enzym ở microsom gan xúc tác chuyển các tiền chất thành các chất có hoạt tính bởi sự chuyển acid glutamic gắn acid amin cuối cùng của các tiền chất thành γ - carboxyglutamyl. Chất này cũng có mặt trong protein được bài tiết từ cốt bào và có vai trò trong sự tạo xương.

* Dấu hiệu của sự thiếu hụt :

Nhu cầu hàng ngày khoảng 1 µg/kg. Khi thiếu hụt sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hóa, răng miệng, đái ra máu, chảy máu trong sọ.

* Dược động học :

Vitamin K tan trong dầu, khi hấp thu cần có mặt của acid mật. Loại tan trong dầu thông qua hệ bạch huyết vào máu, còn dạng tan trong nước hấp thu đi trực tiếp vào máu. Vitamin K₁ được hấp thu nhờ vận chuyển tích cực còn K₂, K₃ được hấp thu nhờ khuếch tán thụ động.

Sau hấp thu vitamin K₁ tập trung nhiều ở gan và bị chuyển hóa nhanh thành chất có cực thải ra ngoài theo phân và nước tiểu.

* Độc tính :

Mặc dù có phạm vi điều trị rộng, nhưng có thể gặp thiếu máu tan máu và chết do vàng da tan máu ở trẻ dưới 30 tháng tuổi dùng vitamin K₃.

Vitamin K₃ còn gây kích ứng da, đường hô hấp, gây đái albumin, gây nôn và có thể gây tan máu ở người thiếu G₆PD.

* Chỉ định và liều dùng :

Vitamin K có thể uống hoặc tiêm bắp, dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch (dạng tan trong nước) với liều 100 - 200mg/ngày cho những bệnh nhân :

- Thiếu vitamin K do nguyên nhân khác nhau.
- Chuẩn bị phẫu thuật (để phòng chảy máu trong và sau phẫu thuật). Những trường hợp này phải dùng thuốc trước 2 -3 ngày.
- Giảm prothrombin máu
- Ngộ độc dẫn xuất coumarin.

1.2.1.2. *Calci clorid:*

Ca⁺² cần để hoạt hóa các yếu tố VIII, IX và X để chuyển prothrombin sang thrombin .

Liều trung bình: uống 2- 4g mỗi ngày, dùng cách quãng từng thời kỳ 3 - 4 ngày, rồi nghỉ. *Tiêm tĩnh mạch* cho những trường hợp chảy máu: 20ml dung dịch 5%. Thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch sẽ gây loét. Tuyệt đối cấm tiêm bắp thịt.

1.2.1.3. *Coagulen*

Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu. Dùng trong ngoại khoa ở người bệnh ưa chảy máu và trong những trạng thái chảy máu (ban chảy máu, đi ngoài ra máu v.v...).

Uống 1-5 ống mỗi ngày (ống 20ml).

Hemocoagulen: ống tiêm 5ml. Trường hợp nặng, có thể tiêm tới 4 ống mỗi ngày.

1.2.1.4. *Carbazochrom (Adrenoxyl):*

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch, nên làm giảm thời gian chảy máu. Tác dụng sau khi tiêm 6-24 giờ (tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg mỗi ngày hoặc uống 10-30 mg mỗi ngày).

Chữa chảy máu do giòn mao mạch hoặc phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt.

1.2.1.5. Ethamsylat và dobesilat calci:

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch. Dùng phòng chảy máu cấp trong phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt, rong kinh.

Mỗi ngày tiêm bắp 250-500mg hoặc uống 750-1500mg.

1.2.1.6. Vitamin P (flavonoid, rutosid rutin và dẫn xuất):

Rutosid và dẫn xuất nguồn gốc thực vật có hoạt tính vitamin P đều giảm tính thấm thành mạch và làm tăng sức kháng mao mạch do ức chế sự tự oxy hóa của adrenalin, và ức chế COMT ở gan, do đó kéo dài tác dụng của hormon này.. Hoạt tính vitamin P biểu hiện rõ trên sự tổng hợp mucopolysacharid và glycoprotein của mô liên kết. Uống 20 -40mg mỗi ngày, chữa giòn mao mạch và tăng tính đàn hồi mạch máu, có tác dụng sau khi uống 6 giờ.

1.2.2. Thuốc làm đông máu tại chỗ

1.2.2.1. Enzym làm đông máu

* Thrombokinas (prothrombinase): là tinh chất của phủ tạng người và động vật, thường lấy ở não và phổi. Tinh chất này chứa thrombokinas và cả những yếu tố đông máu khác. Tác dụng không chắc chắn bằng thrombin. Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, thường xuyên (chảy máu cam, răng miệng) và cả trong trường hợp chảy máu nhiều (phối hợp với băng chặt).

* Thrombin: Chuyển fibrinogen thành fibrin đơn phân, rồi thành fibrin polymer không tan trong huyết tương.

Chỉ dùng tại chỗ, tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch (vì máu đang chảy sẽ gây đông máu nguy hiểm).

Uống để chữa chảy máu dạ dày.

1.2.2.2. Những loại khác

- Các keo cao phân tử giúp tăng nhanh đông máu : Pectin, albumin v.v...

- Gelatin, fibrin dạng xốp tăng diện tiếp xúc, qua đó hủy tiểu cầu nhiều hơn, máu đông nhanh hơn.

- Muối kim loại nặng: Làm biến chất albumin, làm kết tủa fibrinogen và các protein khác của máu. Hay dùng dung dịch $FeCl_3$ 10% bôi tại chỗ hoặc tắm bông $FeCl_3$ đắp lên vết thương.

- Thuốc làm săn: Làm co mao mạch nhỏ, nên chống đông. Thường dùng tanin, muối Al, Pb, Zn hoặc KMnO_4 pha loãng.

1.3. Thuốc chống đông máu

1.3.1. Thuốc dùng ở phòng thí nghiệm và ngoài cơ thể

- Để giảm vỡ tiểu cầu, ống nghiệm phải tráng parafin, colodion, phim silicon. Ống nghiệm bằng pyrex làm máu đông chậm hơn là khi dùng loại bình thường.

- Dùng natri oxalat, natri fluorid để ngăn tác động của Ca^{+2} .

- Natri citrat tạo phức hợp với Ca^{+2} ; kết hợp với fibrinogen và các yếu tố II, VII, IX, X nên làm chậm đông máu. Máu dự trữ để truyền cho người bệnh thường có natri citrat (3 -4,0 gam/0,5l máu), vào cơ thể, nồng độ đó bị pha loãng, không có tai biến chảy máu in vivo. Nếu truyền nhiều, cần chú ý đến độc tính của natri citrat.

- Chất càng cua (chelating agents) như dinatri tetracetat (muối natri của acid etylen diamin tetracetic, EDTA, Complexon III, Sequestren) có tác dụng gắp Ca^{+2} .

1.3.2. Thuốc dùng ở lâm sàng

Trong thực tế hay dùng ba loại :

- Ức chế sự tổng hợp của các yếu tố đông máu ở gan (yếu tố II, VII, IX, X): Loại này chỉ tác dụng in vivo: dẫn xuất coumarin và indandion.

- Ức chế tác dụng của các yếu tố đông máu : Loại này tác dụng cả in vivo và in vitro: heparin.

- Chống kết dính tiểu cầu: aspirin, dipyridamol, ticlopidin, clopidogel.

1.3.2.1. Thuốc chống đông đường uống : Dẫn xuất của coumarin và indandion:

Là thuốc tổng hợp, độc bảng B.

- Dẫn xuất 4-hydroxycoumarin có: warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, dicoumarol, coumetarol, tromexan.

- Dẫn xuất indadion có : phenylindadion, clophenindion.

* Cơ chế tác dụng :

Do dẫn xuất coumarin và indandion có cấu trúc gần giống vitamin K, nên ức chế cạnh tranh enzym epoxid-reductase làm cản trở sự khử vitamin K-epoxid thành vitamin K cần thiết cho sự carboxyl hóa các tiền yếu tố đông máu dưới sự xúc của carboxylase thành các yếu tố đông máu II, VII, IX và X. Vì thế các thuốc nhóm này còn được gọi là thuốc kháng vitamin K.

* Dược động học :

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nhưng xuất hiện tác dụng sau khi uống 24-36 giờ. Các thuốc gắn vào protein tỷ lệ rất cao, tromexan 90%, warfarin 97%, phenprocoumon 99%.

Nhiều dẫn xuất của coumarin chuyển hóa qua hệ enzym oxy hóa ở microsom gan như : dicoumarol, warfarin, tromexan...

Chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu và mật - nhiều thuốc có chu kỳ gan ruột. Thuốc có thể đi qua rau thai, qua sữa. Nồng độ thuốc trong rau thai và trẻ em bú mẹ cao có thể gây xuất huyết cho thai nhi và trẻ bú mẹ. Nếu uống thuốc vào 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây cho trẻ sơ sinh một số dị thường ở mũi, mắt, xương.

* Độc tính :

- Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thẩm phân mao mạch, xuất huyết, rất nguy hiểm ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, chấn thương, cao huyết áp.
- Dị ứng, rụng tóc, viêm gan, thận, tăng bạch cầu ưa acid, nhưng lại giảm hoặc mất bạch cầu hạt.
- Nước tiểu đỏ màu da cam.

* Khi phối hợp dẫn xuất coumarin và indandion với một số thuốc có thể xảy ra tương tác dẫn đến thay đổi dược động học hoặc tác dụng .

- Thuốc làm thay đổi dược động học của coumarin và indandion :

+ Giảm hấp thu coumarin qua ống tiêu hóa:

Thuốc làm tăng pH dạ dày, thuốc nhuận tràng, thuốc kháng cholinergic, dầu parafin, than hoạt, cholestyramin (tạo phức với coumarin).

+ Thuốc đẩy coumarin ra khỏi protein - huyết tương :

Clofibrat, phenylbutazon, sulfa mid, tolbutamid, salicylat, acid ethacrynic

+ Thuốc ức chế chuyển hóa coumarin ở microsom gan:

Allopurinol, chloramphenicol, cimetidin, diazepam, metronidazol, phenylbutazon, sulfipyrazon, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng.

+ Thuốc cảm ứng enzym ở microsom gan làm tăng chuyển hóa coumarin: barbiturat, rifampicin...

* Áp dụng điều trị :

- Chống bệnh :

+ Phòng hoặc chữa bệnh tắc nghẽn mạch nhĩ - vành tim, tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim.

+ Diệt chuột : warfarin.

- Chống bệnh: Phòng cả thai, cho con bú; cao huyết áp, viêm tụy cấp; loét dạ dày - tá tràng tiêu triôn; tai biến mạch máu não và tăng cholestyramin.

- Liều dùng - cách dùng :

+ Tác dụng chống «ngộ độc thuốc» tổng quát.

+ Trong qu₂ tr₂nh [®]i₂u tr₂b₂ng d₂ến xu₂ết coumarin ho₂ặc indandion ph₂ñi gi₂ñm l₂ i₂u d₂çn v₂u c₂çn theo d₂âi th₂êi gian Quick, th₂êi gian Howell [®]ó ch₂ñnh li₂u nh₂»m duy tr₂x t₂u l₂õ prothrombin kho₂ñng 20% so v₂i b₂xnh th₂-êng. Sau khi d₂ĩng 36 -48 gi₂e l₂um x₂đt nghi₂õm [®]ó [®]ñh gi₂ t₂c d₂ông, ch₂ñn li₂u duy tr₂x ph₂i h₂i p. Giai [®]o¹n [®]i₂u tr₂b₂ duy tr₂x c₂ø sau 2 tu₂çn cho x₂đt nghi₂õm 1 l₂çn.

+ T₂c d₂ông ch₂èng [®]«ng c₂ña th₂u₂c l₂u gi₂n ti₂õp, li₂²n quan [®]õn s₂ù t₂æng h₂i p c₂c y₂õu t₂è [®]«ng m₂u ẽ gan n^²n xu₂ết hi₂õn t₂c d₂ông ch₂ẽm v₂u ch₂ñ t₂c d₂ông trong c₂- th₂õ, kh₂«ng c₂ñ t₂c d₂ông trong ẽng nghi₂õm. Mu₂èn [®]¹t hi₂õu qu₂ñ ch₂èng [®]«ng c₂çn ph₂ñi c₂ñ th₂êi gian.

+ C₂çn theo d₂âi nh₂:ng tri₂õu ch₂øng ch₂ñy m₂u nh₂á ch₂øng tá qu₂ li₂u : Ch₂ñy m₂u cam, ch₂ñy m₂u l₂i, ch₂ñy m₂u tr₂ũ, n₂-í c₂ ti₂õu c₂ñ v₂õt m₂u, t₂õ m₂u ẽ da v.v...

+ Khi qu₂ li₂u ho₂ặc ng₂é [®]éc d₂ến xu₂ết coumarin ho₂ặc indandion d₂ĩng vitamin K [®]ó [®]i₂u tr₂b.

+ D₂ua v₂u th₂êi gian xu₂ết hi₂õn t₂c d₂ông, c₂-êng [®]é t₂c d₂ông c₂c th₂u₂c [®]ó ch₂ñn th₂êi gian d₂ĩng th₂u₂c ph₂i h₂i p. Hi₂õn nay c₂ñ 3 nh₂ãm ch₂ñnh :

Li₂u duy tr₂x c₂c th₂u₂c [®]èi kh₂ñng vitamin K [®]-í c₂ t₂ẽp h₂i p trong b₂ñng 30.1.

Bảng 30.1: Li₂u duy trì của các d₂ẫn xu₂ất coumarin và indandion

<i>Tên thuốc</i>	<i>Biệt dược</i>	<i>Thời gian bán thải (giờ)</i>	<i>Li₂u duy trì (mg/ngày)</i>
Acenocumarol	Sintrom,	24	1-8
Dicumarol		24-96	50-100
Phenindion	Pindione	5-10	50-150
Ethylbiscoumacetat	Tromexan	1-2	450 - 600
Warfarin	Coumadin	36	3-9

1.3.2.2. Heparin

Th₂u₂c [®]éc b₂ñng B, v₂õa c₂ñ t₂c d₂ông trong c₂- th₂õ v₂u ngo₂uì c₂- th₂õ.

* Nguồn g₂ec:

Heparin l₂óc [®]çu t₂xm th₂êy n₂im 1916 b₂ẽi McLean v₂u c₂ñ nhi₂õu ẽ gan n^²n [®]æt t^²n heparin. Ngo₂uì gan ra, heparin c₂ñ [®]-í c₂ t₂xm th₂êy ẽ th₂ẽn, ph₂æi, h₂¹ch b₂¹ch huy₂õt, ni^²m m¹c ru₂ét.

Hi₂õn nay heparin [®]-í c₂ chi₂õt xu₂ết t₂õ ni^²m m¹c ru₂ét l₂i n₂ ho₂ặc ph₂æi tr₂õu, b₂ß ho₂ặc b₂ñn t₂æng h₂i p.

* C₂õu tr₂óc :

Heparin kh₂«ng ph₂ñi [®]-n ch₂ết. L₂u mét anion mucopolysacharid ho₂ặc glycosaminoglycan. Trong c₂õu tr₂óc c₂ñ nh₂ãm sulfat v₂u carboxylic. Nh₂ãm sulfat c₂çn thi₂õt cho s₂ù g₂ñn antithrombin v₂i thrombin. T₂u l₂õ l₂-u hu₂ñnh trong ph₂õn t₂õ heparin chi₂õm 13,6%.

* T₂ýnh ch₂ết :

+ Lỵ acid nẻi sinh m¹nh nhỂt, cã ®ẻ ion hãa m¹nh, rỂt tan trong n-íc vỵ tỷch ®iỠn Ỡm ẻ pH sinh lý.

+ V=ng bỠn ẻ pH tr^an 6,5. Sụn s«i trong 20 phỠt ẻ nhiỠt ®ẻ 120°C vỂn cỠn t_c đỠng. Nh-ng uềng bỠ phỠn hỠy ẻ ®-ềng ti^au hãa mỂt ho¹t tỠnh.

+ Trãng l-ỉng phỠn tỠ kh_c nhau dao ®ẻng tỠ 2-20 kDa nh-ng t_c đỠng sinh hãc giềng nhau. Khi heparin cã trãng l-ỉng phỠn tỠ tỠ 2-7 kDa gải lỵ heparin trãng l-ỉng phỠn tỠ thỂp.

* T_c đỠng :

- Chềng ®«ng m_u.

- Chềng ®«ng vãn tiỠu cỠu do kỠch thỠch tãng hỠp vỵ bỠi tiỠt yỠu tẻ ho¹t ho_u plasmin tã chỠc (t-PA).

- H¹ lipoprotein m_u ®Ểc biỠt lỵ triglycerid do giỠi phãng lipase giỠp thuũ phỠn triglycerid thụn acid bỠo vỵ glycerol. T_c đỠng nỵ xuỂt hiỠn ẻ nh-ng liỠu thỂp h-n liỠu cã t_c đỠng chềng ®«ng m_u. Cã hiỠn t-ỉng t'ng lipoprotein hẻi Ỡng (rebound) khi ngỠng heparin.

- T'ng t_c đỠng cã c_c yỠu tẻ ph_t triỠn nguy^an bۆo sỠ i cã tỠnh acid hoỂc base (aFGF vỵ bFGF) lỵm t'ng sù phỠn bۆo tỠ bۆo nẻi m« mao m¹ch, tỠ bۆo c- tr-n, tỠ bۆo trung m« g^Ỡy ra sù t'ng t'ỏ m¹ch.

* C- chỠ chềng ®«ng m_u :

- B«nh th-ềng antithrombin III trong huyỠt t--ng phỠn Ỡng chỂm ch'p ví i thrombin vỵ c_c yỠu tẻ ®«ng m_u IX, X, XI, XII ®. ho¹t hãa lỵm mỂt t_c đỠng cã c_c yỠu tẻ nỵ. Khi cã mỂt heparin, heparin t'ỏ phỠc ví i antithrombin III. PhỠc hỠp heparin - antithrombin III thỠc ®Ểy nhanh phỠn Ỡng gi÷a antithrombin vỵ thrombin; antithrombin ví i c_c yỠu tẻ IX, X, XI vỵ XII. HỂu quỠ c_c yỠu tẻ chềng ®«ng ®. ®¹t ho¹t hãa mỂt hiỠu lỳc nhanh, mỂt khỠ n'ng chuyỠn fibrinogen thụn fibrin.

- Nhẻ tỠch ®iỠn Ỡm do cã chỠa c_c gẻc sulfat n^an heparin ®. lỵm biỠn đ'ng thrombin vỵ prothrombin lỵm chỠng đỠ đỵng t'ỏ phỠc ví i antithrombin.

* D-ỉc ®ẻng hãc

Uềng kh«ng hỂp thu vỵ bỠ phỠn huũ ẻ ®-ềng ti^au hãa. Do vỂy, phỠi ti^am d-ỉ i da, ti^am tỠnh m¹ch, kh«ng ti^am b'p. Heparin bỠ heparinase ph_u huũ vỵ thỠi trỠ nhanh. Sau khi ti^am 1 giẻ, 30-50% ®-ỉc thỠi qua n-íc tiỠu. Kh«ng ®i qua rau thai.

Thẻi gian b_n thỠi phỠ thuốc vỵ liỠu l-ỉng. LiỠu cao vỵ ẻ ng-ẻi suy gan, thỂn th× thẻi gian b_n thỠi cãa thỳc dỵi.

* T_c đỠng kh«ng mong muèn.

- ChỠly m_u, giỠm tiỠu cỠu, triỠu chỠng nỵ th-ềng xuỂt hiỠn sau khi ti^am heparin 7-14 ngỵ vỵ hải phỠc sau khi ngỠng thỳc.

- Dùng, nhọc Ớu, n«n, g©y nèt Ớau, ho'i tồ g©n nõu tiªm d-í i da dùi nguy. Dùng kĐo dùi ví i liĐu trªn 15000 Ớ-n vĐ/nguy g©y lo- ng x--ng.

- Dùng AST, ALT.

* Áp dồng ỚiĐu trĐ :

- ChĐ ỚĐnh: phĐng, chềng huyết khèi. T, c dồng dùng khi dùng kĐt hĩ p ví i c, c thuộc chềng Ớ«ng vãn tiĐu cỚu nh-: aspirin, c, c thuộc chềng viªm phi steroid kh, c, dipyridamol, ticlopidin v.v...vĐ sĩ mĐt t, c dồng khi trên lĐn ví i gentamicin, colistin, cefaloridin do bĐ kĐt tĐa.

- Chềng chĐ ỚĐnh:

+ Dùng -a chĐy m, u; loĐt d' dụy - t, trung tiĐn triĐn; vĐt th--ng.

+ GiĐm chĐc n'ng gan, thĐn; c- thĐ suy nh-ĩ c, viªm nẻi t©m m'c, nhiĐm tri ng, lao tiĐn triĐn.

- ChĐ phĐm vĐ liĐu dùng :

+ Lª 5000 - 25000 Ớ-n vĐ/ml

Mét Ớ-n vĐ heparin lự l-ĩng heparin ng'ĩn cĐn Ớ-ĩ c sĐ Ớ«ng ỚĐc 1ml huyết t--ng Ớ. Ớ-ĩ c lựm mĐt calci bẻi citrat.

+ LiĐu dùng tuĐ thuộc vĐo tĐng bĐnh nh©n. Th«ng th-ềng truyĐn tĐnh m'ch 6000 Ớ-n vĐ/trong 6 giề ví i tẻc Ớẻ 1000 Ớ-n vĐ/giề.

HoĐc truyĐn tĐnh m'ch khèi Ớu 5000 - 10000 Ớ-n vĐ, sau Ớª c, ch 4-6 giề truyĐn 5000 - 10000 Ớ-n vĐ. LiĐu tiĐp theo phĐ thuộc vĐo thẻi gian Ớ«ng m, u vĐ thẻi gian Howell.

- Khi qu, liĐu phĐi ngĐng haparin ngay vĐ tiªm tĐnh m'ch chĐm protamin sulfat ỚĐ trung hĐa ví i tẻc Ớẻ 50 Ớ-n vĐ/phót.

Protamin sulfat lự protein kiĐm trªng l-ĩng ph©n tồ thĐp, thĐi trĐ nhanh h-n heparin nh-ng cª khĐ n'ng ph©n ly phĐc hĩ p antithrombin III -heaprin vĐ kĐt hĩ p ví i heparin lựm mĐt t, c dồng chềng Ớ«ng.

Mét mg protamin sulfat trung hĐa Ớ-ĩ c 100 Ớ-n vĐ heparin.

* HiĐn cª heparin trªng l-ĩng ph©n tồ thĐp, nh-ng cª t, c dồng sinh hác chĐ ỚĐnh, chềng chĐ ỚĐnh vĐ tai biĐn gĐn giềng heparin nguản gẻc từ nhiªn. Tuy nhiªn, cª t, c dồng Ớẻi kh, ng yĐu tẻ X ho't hªa m'nh vĐ thẻi gian t, c dồng dùi h-n heparin th«ng th-ềng. Do vĐy, chĐ cĐn tiªm d-í i da mét lĐn/nguy. Mét sẻ heparin trªng l-ĩng ph©n tồ thĐp Ớang Ớ-ĩ c sĐ dồng tằm tĐt trong bĐng 30.2.

Bảng 30.2: Chế phẩm và liều lượng một số heparin trọng lượng phân tử thấp

<i>Tên gốc</i>	<i>Biệt dược</i>	<i>Hàm lượng</i>	<i>Liều dùng/ngày</i>
Certoparin	Alphaparin	3000 Ớ-n vĐ/0,3ml	3000 Ớ-n vĐ
Dalteparin	Fragmin	12500, 25000 Ớ-n vĐ /ml	2500 Ớ-n vĐ
Enoxaparin	Clexan	100mg/ml	20 mg(2000 Ớ-n vĐ)

Reviparin	Clivarin	1432 ®-n vph/ 0,25ml	1432 ®-n vph
Tinzaparin	Innohep	10000 ®-n vph /ml	3500 ®-n vph

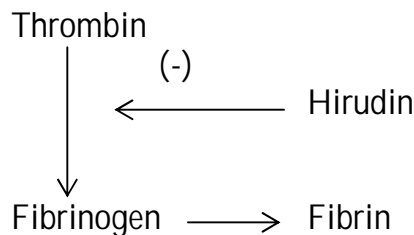
1.3.2.3. Heparinoid tổng hợp:

Lµ polysaccharid bñ ester hãa bñ acid sulfuric, cã c«ng thø c hãa hãc gçn giềng heparin, c- chõ t, c ðông giềng heparin nh-ng t, c ðông chềng ®«ng yõu h-n.

- Partiol t, c ðông kðm heparin 7 lçn.
- Trebuton t, c ðông yõu h-n heparin 3-4 lçn.

1.3.2.4. Hirudin

Lµ ®a peptid cã 65 acid amin, trãng l-î ng ph©n tñ 7000 - 9000 ®-î c chøa trong tủyõn ®-n bµo ò trong thùc qu¶n cña ®ña, v½t, cã t, c ðông chềng ®«ng m, u do ng·n c¶n t, c ðông cña thrombin th«ng qua sù t'õ phøc víi thrombin lµm cho fibrinogen kh«ng chuyõn thµnh fibrin.



Đi ng Hirudin trong chñn ®õ, n x, c ®phn ho¹t tñnh cña c, c yõu tñ ®«ng m, u nh- thrombin (Hirudin-toleranz-test; Hirudin test). Hiõn ch-a ®-î c đi ng ®iõu trb v x sè l-î ng t, ch chiõt cßn h¹n chõ.

Trong tương lai nhờ kỹ thuật gen có thể sản xuất được hiru din ®õ sò ðông trong ®iõu trb, chềng huyõt khòi.

1.4. Thuốc chống kết dính tiểu cầu

Tiểu cçu lµ nh-ng tñ bµo kh«ng nh©n, h-nh ®ña, tñch ®iõn ©m m¹nh. Trªn bõ mÆt mµng tiõu cçu cã chøa c, c yõu tñ ®«ng m, u I, V, VII. Cã c, c fibrinogen receptor (Gp IIb/IIIa) µm ®Æc tñnh kõt dñnh vµ kõt tñ nªn khi thµnh m¹ch bñ tãn th--ng c, c tiõu cçu dñnh vµo n-i bñ tãn th--ng vµ dñnh vµo nhau thµnh tång lí p t'õ ra nót tr½ng tiõu cçu cßn gãi lµ ®inh cçm m, u Hayem. Trong qu, tr-nh kõt dñnh, tiõu cçu cßn gi¶i phãng ra phospholip id gióp thóc ®Ëy qu, tr-nh t'õ ra phøc hì p prothrombinase.

Sù kõt dñnh tiõu cçu lµ yõu tñ t'õ ra m¶ng x- v÷a ®éng m¹nh vµ g©y nªn t½c m¹ch.

Hiõn cã mét sè thuèc chềng kõt dñnh tiõu cçu ®-î c sò ðông trong l©m sụng ®õ phßng vµ ®iõu trb huyõt khòi nh-: thuèc chềng viªm phi steroid (aspirin), dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel vµ thuèc øc chõ glycoprotein IIb/IIIa.

1.4.1. Aspirin (acid acetylsalicylic)

Ngoµi t, c ðông h¹ sèt, gi¶m ®au, chềng viªm, aspirin cßn cã t, c ðông chềng ®«ng vãn tiõu cçu.

- Chống chỉ định : xin xem bài “Thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm”.
- Dùng liều thấp duy nhất 10mg/kg cân nặng, cứ 48 giờ, aspirin ức chế 90% cyclooxygenase của tiểu cầu, rất ít ảnh hưởng đến cyclooxygenase của nội mô mạch máu. Ảnh hưởng không đáng kể của prostacyclin I_2 . Do vậy, tác dụng chống kết dính tiểu cầu phụ thuộc vào thời gian chảy máu. Dùng liều cao aspirin không ức chế COX ở tiểu cầu mà chỉ ức chế COX ở nội mô mạch máu hiệu quả chống kết dính tiểu cầu không cao.
- Ngoài ức chế COX ở tiểu cầu, aspirin còn làm ổn định màng tiểu cầu, hạn chế sự giải phóng ADP và phospholipid nên giảm sự kết dính tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.
- Chỉ định: dùng aspirin trong phòng và điều trị huyết khối động - tĩnh mạch với liều duy trì 75 mg/ngày..
- Chống chỉ định và tác dụng không mong muốn (xin xem bài thuốc hạ sốt, giảm đau và chống viêm).
- Hết sức thận trọng khi phối hợp aspirin với thuốc chống kết dính tiểu cầu khác và thuốc chống đông máu như heparin, dẫn xuất coumarin.

1.4.2. Dipyridamol (Persantone, Peridamol)

Vừa có tác dụng giãn mạch vành, vừa có tác dụng chống đông vón tiểu cầu do :

- + Ức chế sự nhập adenosin vào tiểu cầu và ức chế adenosin desaminase làm tăng adenosin trong máu. Adenosin tác động lên A_2 -receptor làm giảm sự đông vón tiểu cầu.
- + Ức chế phosphodiesterase làm tăng AMP_v trong tiểu cầu.
- Chỉ định: thuốc được phối hợp với warfarin trong phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

1.4.3. Ticlopidin (Ticlid)

- Do ticlopidin tương tác với glycoprotein IIb/IIIa receptor của fibrinogen làm ức chế sự gắn fibrinogen vào tiểu cầu hoạt hóa, ngăn cản sự kết dính tiểu cầu.
- Ngoài ra, thuốc còn làm tăng prostaglandin D_2 và E_2 góp phần chống đông vón tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.
- Thuốc được dùng để phòng huyết khối ở bệnh nhân bị bệnh tổn thương mạch não hoặc mạch vành với liều 500mg/ngày. Không dùng thuốc cho trẻ em. Khi dùng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, buồn nôn, ỉa chảy, giảm bạch cầu trung tính.

1.4.4. Clopidogrel (Plavix)

- Thuốc có tác dụng chống đông vón tiểu cầu do:
 - + Ức chế chọn lọc thụ thể ADP của tiểu cầu.
 - + Ngăn cản sự hoạt hóa glycoprotein IIb/IIIa của fibrinogen trên tiểu cầu, làm giảm sự gắn fibrinogen vào tiểu cầu.

- Uống liều duy nhất 75mg/ngày để phòng đông vón tiểu cầu.

1.4.5. Các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa receptor:

Glycoprotein IIb/IIIa có vai trò làm tăng sự gắn của fibrinogen vào receptor trên tiểu cầu. Một số thuốc gắn vào glycoprotein IIb/IIIa receptor ngăn cản sự gắn của fibrinogen vào tiểu cầu có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

+ Abcimab (Reopro): là một kháng thể đơn dòng, khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 250 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 125 nanogram/kg/phút (tối đa 10mcg/phút).

+ Eptifibatid (Integrilin): là peptid tổng hợp, khởi đầu tiêm tĩnh mạch 180 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 2 mcg/kg/phút liên tục trong 72 -96 giờ.

+ Tirofiban (Aggrastat): khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 400 nanogram/kg/phút trong 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch 100 mcg/kg/phút trong ít nhất 48 giờ.

2. THUỐC TIÊU FIBRIN

Cục máu đông có thể tan trở lại nhờ quá trình tiêu fibrin. Đó là quá trình ngược với đông máu. Bình thường, enzym plasmin xúc tác cho sự tiêu fibrin trong máu ở thể không hoạt tính gọi là plasminogen. Trong điều kiện nhất định, các chất hoạt hóa (kinase, activator) được giải phóng ra khỏi tổ chức, hoạt hóa plasminogen tạo thành plasmin. Plasmin vừa tạo thành giúp fibrin trở thành chất phân huỷ tan được.

2.1. Urokinase (Urokinase)

Là endopeptidase, gồm 2 chuỗi đa peptid chứa 411 acid amin, trọng lượng phân tử 53000, được phân lập từ nước tiểu người (URO = urine = nước tiểu) hoặc từ nuôi cấy tế bào phôi thận người.

Urokinase xúc tác cho phản ứng cắt liên kết peptid của plasminogen (plasminogen có 791 acid amin) tạo thành lys-plasminogen và chuyển thành plasmin. Lysin cuối cùng của plasmin là vị trí gắn có ái lực cao với fibrin giúp cho sự thủy phân fibrin.

UK bị chuyển hóa ở gan và có thời gian bán thải 15 -20 phút. Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch, khởi đầu 1.000 - 4.500 đơn vị/kg thể trọng, sau đó duy trì 4.400 đơn vị/giờ. Thuốc hầu như không có tính kháng nguyên, không bị trung hòa bởi kháng thể, nhưng có thể gây sốt.

2.2. Streptokinase (SK, Streptase)

Gồm một chuỗi đapeptid, phân tử lượng 48000, được phân lập từ liên cầu tan máu nhóm A.

Streptokinase kết hợp với plasminogen theo tỷ lệ đồng phân tử (equimolar) tạo thành phức hợp SK-plasminogen. Phức hợp này cắt liên kết arginin -valin ở vị trí 560 của plasminogen chuyển thành SK-plasmin có hoạt tính tiêu fibrin.

Ngoài tiêu fibrin, streptokinase còn xúc tác cho phản ứng thủy phân nucleoprotein thành các base purin tự do và pyrimidin nucleotid, do vậy làm loãng các dịch đông đặc như mủ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều thấp thời gian bán thải khoảng 18 phút, nhưng khi tiêm liều cao hoặc liều thấp kéo dài thì thời gian bán thải đạt 83 phút vì hết hiện tượng kết hợp kháng thể kháng streptokinase do đã bão hòa. Thuốc bị chuyển hóa và thải trừ qua thận.

- Trong quá trình dùng thuốc có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, dị ứng hay gặp vào ngày thứ 8, nên sau khi dùng thuốc 8 ngày, cần phải chuyển sang dùng thuốc khác.

- Liều dùng :

+ Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500.000 đơn vị trong 30 phút, sau đó mỗi giờ tiêm 100.000 - 150.000 đơn vị và dùng trong 24 - 48 giờ liền. Trong nhồi máu cơ tim có thể truyền tĩnh mạch 1500000 đơn vị trong 60 phút.

+ Có thể hòa tan 20.000 - 100.000 đơn vị vào 5-20ml nước muối sinh lý để tiêm thẳng vào túi mủ sau 6 - 24 giờ hút ra.

2.3. Anistreplase (Aminase)

Là phức hợp của plasminogen người tinh khiết và streptokinase của vi khuẩn đã được acetyl hoá để bảo vệ vị trí hoạt động của enzym. Khi sử dụng, nhóm acetyl được thủy phân, giải phóng phức hợp streptokinase - chất tiền hoạt hoá thành phức hợp, hoạt hoá plasminogen thành plasmin. Thuốc có tác dụng trên plasminogen của cục máu đông mạn hơn plasminogen tự do nên làm tan cục huyết khối nhanh. Ngoài cơ chế trên thuốc còn làm giảm yếu tố V, VIII và chất ức chế tiêu fibrin α -2-antiplasmin.

2.4. Chất hoạt hoá plasminogen mô(t-PA, Alteplase)

Là một protease sản phẩm của kỹ thuật tái tạo gen chứa 527 acid amin có tác dụng trên plasminogen gắn với fibrin mạnh gấp vài trăm lần plasminogen tự do. Khi lượng fibrin thấp tác dụng chuyển plasminogen thành plasmin thấp. Thuốc có thời gian bán thải ngắn 5-10 phút. Trong nhồi máu cơ tim cấp tiêm tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút và trong 60 phút tiếp theo truyền 35 mg (tổng liều truyền trong 90 phút không vượt quá 100 mg).

2.5. Reteplase (r-PA, Retavase, Rapilysin)

Là chất hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp thuộc thể hệ thứ 3, tác dụng giống Alteplase nhưng cường độ và thời gian xuất hiện tác dụng nhanh hơn. Thuốc được dùng trong nhồi máu cơ tim cấp khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 10 đơn vị trong 2 phút sau đó cứ 30 phút tiêm thêm 10 đơn vị.

2.6. Tenecteplase (Metalyse)

Thuốc mới có tác dụng tiêu fibrin và chỉ định như reteplase, tiêm tĩnh mạch toàn bộ liều 500-600 mcg/kg nhưng không vượt quá 50mg.

2.7. Chỉ định và chống chỉ định của các thuốc tiêu fibrin

* Chỉ định:

- Tác nghẽn động, tĩnh mạch

- Nhồi máu cơ tim
- Viêm mủ, đọng máu màng phổi hoặc ở các khớp xương hay các hạch dùng streptokinase tại chỗ.
- Bơm vào ống dẫn lưu mủ để tránh tắc (streptokinase).

* Chống chỉ định:

Sau khi phẫu thuật chưa quá 8 ngày; mới đẻ hoặc sảy thai chưa quá 4 ngày; cao huyết áp nghiêm trọng, quá trình cầm máu bất thường; cơ địa dị ứng; mới dùng streptokinase chưa quá 6 tháng; mới bị bệnh do liên cầu; có thai (thuốc không qua rau thai, nhưng để phòng bong rau sớm); chảy máu đường tiêu hóa nặng trong vòng 3 tháng; tiền sử tai biến mạch máu não; viêm màng ngoài tim cấp; phẫu thuật động mạch chủ; viêm tụy cấp; bệnh gan nặng.

2.8. Chất hoạt hóa plasminogen

Là những chất giúp giải phóng chất hoạt hóa (kinase, activator) để hoạt hóa plasminogen hoặc tăng tổng hợp plasminogen và cuối cùng làm cho fibrin trở thành chất phân hủy tan được. Thường dùng ethylestrenol, phenformin, nicotinamid. Dùng khi cơ thể không tự giải phóng được chất hoạt hóa, ví dụ khi ứ máu tĩnh mạch do tai biến huyết khối tĩnh mạch, hoặc phòng tái phát viêm tĩnh mạch (dùng ethylestrenol cùng phenformin).

3. THUỐC CHỐNG TIÊU FIBRIN

Có trạng thái bệnh làm tiêu nhanh fibrin, gây chảy máu trầm trọng, ví dụ khi người bị bệnh tăng plasmin trong máu.

Plasmin không những làm tiêu fibrin, mà còn kết hợp với một số yếu tố đông máu và hủy hoại chúng, làm cơ chế đông máu càng rối loạn.

Những phân tử mới sinh do fibrin bị hủy cũng kết hợp lại với fibrin để cho phức hợp không đông được nữa. Những chất phân huỷ này còn làm cho tiểu cầu không ngưng kết thành cục được. Kết quả làm chảy máu trầm trọng.

Thuốc làm giảm sự tiêu fibrin sẽ có tác dụng cầm máu. Hiện có một số thuốc chống tiêu fibrin đang được sử dụng trên lâm sàng để cầm máu.

3.1. Aprotinin (Trasylo)

Là thuốc ức chế protease gồm 58 acid amin, có 3 cầu nối disulfur, phân tử lượng 6500, lấy từ tuyến mang tai, phổi, gan. Điều chế đất tiên, thời gian bán thải ngắn: 150 phút; chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch với liều lượng tùy thuộc vào chỉ định. Phòng chảy máu khi phẫu thuật tim mở liều 2000000 đơn vị, chảy máu do tăng plasmin máu khởi đầu 500000-1000000 đơn vị.

Thuốc tạo phức với plasmin để cho phức hợp mới “aprotinin - plasmin” không có hoạt tính plasmin. Aprotinin còn ức chế được các enzym huỷ protein khác nữa, như trypsin, chymotrypsin, kalikrein.

Aprotinin thải qua nước tiểu dưới dạng mất hoạt tính, nên không dùng để chống tiêu fibrin đường tiết niệu. Dùng nhiều lần có thể gây những phản ứng quá mẫn ở người có cơ địa dị ứng.

3.2. Thuốc tổng hợp

3.2.1. Acid ω - aminocaproic

Có cấu trúc giống lysine có tác dụng chống tiêu fibrin nhờ hai nhóm amin và carboxyl cách nhau 0,7nm, ức chế sự hoạt hóa của plasminogen, kìm hãm không cho plasmin tác động lên fibrin, làm cho fibrin không bị giáng hóa bởi plasmin nữa.

Thuốc không ức chế được các chất hoạt hóa plasminogen (kinase, activator). Thuốc có thể uống 24 gam chia làm 4 lần trong ngày hoặc tiêm chậm tĩnh mạch 5 -7,5g để dự phòng hoặc điều trị chảy máu.

3.2.2. Acid tranexamic (Cyclokapron)

Là đồng đẳng và có tính chất, tác dụng giống acid ω - aminocaproic, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống để phòng chảy máu sau mổ tuyến tiền liệt, nhổ răng ở người bị hemophilia hoặc quá liều thuốc tiêu cục máu đông hoặc phụ nữ bị đa kinh với liều 2 - 4g/24 giờ, chia làm 3 lần .

3.3. Áp dụng điều trị của thuốc chống tiêu fibrin

- Chỉ định: Dùng trong trạng thái tiêu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp, dự phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt v.v...

- Chống chỉ định: Độc tính của Acid ω - aminocaproic và acid tranexamic rất ít, tuy nhiên cần dùng thận trọng khi suy thận nặng (có thể gây tích lũy thuốc), khi có tiền sử hoặc đã có biểu hiện huyết khối tắc tĩnh mạch hoặc động mạch.

Vị trí tác dụng của thuốc tiêu fibrin và chống tiêu fibrin xin xem trong cuốn “Dược lý học lâm sàng.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của vitamin K.
2. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của heparin.
3. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của dẫn xuất coumarin.
4. Trình bày cơ chế tác dụng chống đông vón tiểu cầu và áp dụng điều trị của aspirin.
5. Trình bày cơ chế tác dụng tiêu fibrin và áp dụng điều trị của urokinase và streptokinase.
6. Trình bày cơ chế tác dụng tiêu fibrin và áp dụng điều trị của anistreplase và chất hoạt hoá plasminogen mô.

7. Trình bày cơ chế tác dụng chống tiêu fibrin và áp dụng điều trị của aprotinin và acid ω -aminocaproic.

Hãy so sánh được động học và cơ chế tác dụng của heparin và dẫn xuất coumarin .