

## TIÊU SỢI HUYẾT, HEPARINE VÀ KHÁNG VITAMINE K

### Mục tiêu

1. Trình bày tác dụng, liều lượng, chỉ định, chống chỉ định, các tác dụng phụ và xử trí của tiêu sợi huyết trong điều trị bệnh tim mạch.
2. Trình bày tác dụng, liều lượng, chỉ định, chống chỉ định, các tác dụng phụ và xử trí của heparine trong điều trị bệnh tim mạch.
3. Trình bày tác dụng, liều lượng, chỉ định, chống chỉ định, các tác dụng phụ và xử trí của các thuốc kháng vitamine K trong điều trị bệnh tim mạch.

### Nội dung

## I. TIÊU SỢI HUYẾT

### 1. Đại cương

- Tiêu sợi huyết là sự ly giải cục máu đông chứa fibrine và tiểu cầu.
- Tiêu sợi huyết (TSH) chủ yếu được sử dụng trong nhồi máu cơ tim (NMCT) và thuyên tắc phổi.

Cục máu đông fibrine tiểu cầu bao gồm một lưới fibrine giữ các tiểu cầu. Sự phá huỷ cục máu đông cần phải ly giải lưới fibrine trước hết. Điều này thực hiện nhờ plasmine là một dẫn chất của một tiền chất bất hoạt gọi là plasminogene. Plasminogen có hai loại: loại lưu hành dưới dạng tự do và loại dính vào fibrine của cục máu đông.

Hoạt hoá plasminogen thành plasmine là một quá trình sinh lý, chậm, qua trung gian tPA (hoạt hoá plasminogen mô) hoặc nhanh hơn nhờ TSH.

Các chất TSH thường khác nhau về:

- Nguồn gốc: hoặc xuất phát từ vi khuẩn (streptokinase, anistreplase) làm cho chúng có khả năng kháng gene mạnh do đó thường chống chỉ định khi sử dụng liên tiếp TSH quá gần nhau và khi dùng cần phải kết hợp một cách hệ thống với corticoid. Hoặc có nguồn gốc từ công nghệ gene nên không có những bất lợi trên.
- Khác nhau về tính đặc hiệu của plasminogen gắn với fibrine. Điều này giải thích tác dụng TSH mạnh hơn và sự tiêu fibrine toàn bộ thường yếu hơn (do plasminogen lưu hành ít hoạt hoá). Tuy vậy lại ít bị tai biến xuất huyết hơn, có khả năng phối hợp đồng thời với heparin và không cần theo dõi fibrinogen.

### 2. Các chất TSH

Alteplase (Actilyse) là chất thường dùng nhất trong NMCT và nhồi máu phổi do đảm bảo tỉ lệ nguy cơ xuất huyết / tính hiệu quả (tái thông suốt) tốt nhất. Các TSH hiện nay như reteplase (rapilysine) ngoài những đặc tính trên còn có tính năng sử dụng cao hơn như chỉ cần liều mạnh trong 30 phút thay vì chuyền trong 90 phút).

**Bảng 1: Một số tiêu sợi huyết thông dụng**

Tên chất TSH	Nguồn gốc	Đặc hiệu lên fibrine của cục máu đông	Chỉ định và liều dùng
Alteplase (Actilyse)	Công nghệ gen	Có	NMCT: 15mg TM sau đó 0.75mg/kg/30ph rồi duy trì 0.5 mg/kg/60 ph (tổng liều < 100 mg). Nhồi máu phổi(NMP): 90 mg/kg/120 ph
Anistreplase (Eminase)	Vi khuẩn	Trung bình	NMCT: 30 đv/ 5 ph
Retepase (Rapilysine)	Công nghệ gen	Có	NMCT: 10 đv (2 liều mạnh cách nhau 30 ph)
Streptokinase (Streptase)	Công nghệ gen	Không	NMCT: 1.5 triệu đv/ 45ph NMP: 100.000đv/giờ trong 12giờ đến 24 giờ
Urokinase (Urokinase)	Công nghệ gen	Không	NMP: 2.000 đến 4.400 đv trong 12 đến 24 giờ

Lưu ý: Sử dụng Heparine tĩnh mạch (TM) liên tục kết hợp TSH nhằm tránh sự tái tắc ở các mạch máu đã tái thông. Heparine dùng ngay khi bắt đầu alteplase, reteplase (1000 đv/ giờ) và xa hơn với các loại khác như khi fibrinogen > 1g/l đối với streptokinase hoặc 4 giờ với antitreplase.

Hemisuccinate hydrocortisone 100 mg TM rồi 50 mg/ 6 giờ được cho một cách hệ thống với anistreplase, streptokinase và urokinase nhằm tránh các tác dụng phụ dị ứng

### 3. Chỉ định

#### 3.1. Nhồi máu cơ tim

- NMCT dưới 12 giờ với các tiêu chuẩn như sau: đau thắt ngực > 30 phút, đề kháng trinitrine, ST chênh lên > 2 mm trong 2 chuyển đạo trước tim, > 1 mm đối với ngoại biên hoặc bloc nhánh trái.
- Một số trường hợp có thể cho giữa giờ thứ 12 và giờ thứ 24, nếu còn đau thắt ngực và ST còn chênh lên do khả năng NMCT diện rộng.

TSH đảm bảo tái thông trong khoảng 70% trường hợp, hạn chế diện nhồi máu, giảm sự xuất hiện suy tim và tử vong về sau. Tuy vậy phương pháp nong mạch vành vẫn ưu thế hơn TSH nhất là trong NMCT có choáng. Cần kết hợp hệ thống TSH với aspirine và heparine.

#### 3.2. Thuyên tắc phổi

- Chỉ chỉ định trong thuyên tắc phổi mới xảy ra < 7 ngày và có rối loạn huyết động.
- Không cải thiện dự hậu trung hạn và dài hạn do nguy cơ tâm phế mạn.

TSH cải thiện dự hậu ngắn hạn những nhồi máu phổi (NMP) có biến chứng như choáng do tắc nghẽn cấp một nhánh của động mạch phổi.

### 3.3. Tác tĩnh mạch gần

- Chỉ định không qui ước: dù có cải thiện nhanh những dấu chứng tại chỗ viêm tĩnh mạch, TSH không giảm sự xuất hiện những biến chứng về sau (bệnh tĩnh mạch sau viêm) và có nguy cơ xuất huyết không bỏ qua.
- Chỉ định chủ yếu trong một số trường hợp tắc tĩnh mạch gần, ở vùng chẻ hai, mới xảy ra < 5 ngày, không tắc hoặc không biến chứng NMP.

Liều tương tự trong NMP và luôn phối hợp heparine.

### 3.4. Tác van nhân tạo

Điều trị chủ yếu là thay van. TSH thường chống chỉ định khi có tắc mạch não thoáng qua hoặc tai biến mạch não. Chỉ chỉ định khi bệnh nhân có nguy cơ cao phẫu thuật hoặc khi chờ phẫu thuật.

### 3.5. Tác tĩnh mạch trung tâm

TSH tại chỗ với 2 mg Actilyse.

## 4. Chống chỉ định

Khi có chống chỉ định phải chọn phương án thay thế TSH như: nong van trong NMCT, lấy cục máu đông bằng phẫu thuật trong NMP. Sốc điện ngoài lồng ngực không phải là một chống chỉ định của TSH.

**Bảng 2: Các chống chỉ định của TSH**

Tuyệt đối	Trương đối
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xuất huyết não - màng não.</li> <li>- Tai biến mạch não(TBMN) kiểu thiếu máu, ngay cả TBMN thoáng qua (6 tháng).</li> <li>- Phẫu thuật não - màng não (3 tháng), mắt (3 tháng), mạch máu có đặt dụng cụ (2 tháng), nội tạng hoặc chỉnh hình nặng (1tháng), tổng quát (15 ngày).</li> <li>- Chấn thương não mới xảy ra.</li> <li>- Xuất huyết mới xuất hiện.</li> <li>- Bệnh võng mạc đái tháo đường nặng.</li> <li>- Loát dạ dày- tá tràng tiến triển.</li> <li>- THA nặng không kiểm soát</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chọc động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm không có ép (10 ngày), sinh thiết gan hoặc thận, chọc màng phổi hoặc tủy sống. Chích bắp. (48 giờ).</li> <li>- Hồi sức tim- phổi kéo dài (xoa bóp tim ngoài lồng ngực, đặt nội khí quản do chấn thương)</li> <li>- Tuổi &gt; 75.</li> <li>- Suy thận, suy gan nặng.</li> <li>- Giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu.</li> <li>- Thai nghén.</li> </ul>

Chống chỉ định đối với streptase, emminase, anistreptase: nhiễm liên cầu mới mắc, đã xử dụng thuốc < 6 tháng, hen phế quản, dị ứng thuốc.

## 5. Tác dụng phụ

- Xuất huyết nặng (3-4%) nhất là xuất huyết màng não (1%, nguy cơ liên quan tuổi) và tiêu hoá. Phải ngừng TSH và heparine, nếu xuất huyết không kiểm soát phải cho aprotinine (antagosan), acid aminocaproique (hemocaprol), acid tranexamique (exacyl). Nếu cần phải chuyển máu, điều trị tổn thương xuất huyết.

- Xuất huyết nhẹ như chảy máu cam, u máu, xuất huyết chỗ chích.
- Dị ứng thuốc.

## II. HEPARINE

Chia làm hai loại: heparine không phân đoạn (HKPĐ) và heparine tiêu chuẩn có trọng lượng phân tử thấp (HPTT).

### 1. Dược động học

#### 1.1. Đặc điểm

- Tác dụng chống đông: các HKPĐ là những glycosaminoglycan, polymere trọng lượng phân tử cao tạo với kháng thrombine III thành một phức hợp ức chế sự tạo thành thrombine do ngăn cản các chất hoạt hoá của nó như: yếu tố IXa, Xa, XIa (tác dụng chống Xa)., ức chế tác dụng thrombine (tác dụng kháng IIa).

Các HPTT được tạo thành do sự phân đoạn của sự đồng phân HKPĐ và sự chọn lọc các chuỗi ngắn. Sự mất các dài heparine tạo ra sự mất một phần tác dụng kháng IIa, tác dụng kháng Xa vẫn duy trì (tỉ lệ kháng IIa/Xa đi từ 1 trong HKPĐ đến 3 đối với HPTT). Thật vậy, sự ức chế thrombine cần có những chuỗi dài có nhiệm vụ liên kết đồng thời với thrombine và kháng thrombine III.

- Những tác dụng khác của heparine: chống viêm, chống ngưng kết tiểu cầu, hoạt hoá tPA, ức chế sự tăng sinh nội mạc, hoạt hoá lipoproteine lipase, kháng aldosterone, hoạt hoá sự ly giải collagen.

#### 2.2. Dược động học

- HKPĐ: bất hoạt khi uống, chỉ cho bằng đường tĩnh mạch hoặc dưới da, không chích vào trong cơ do nguy cơ tụ máu. Sau khi qua huyết tương, sự cố định vững chắc vào protein và mô giải thích lợi ích khi cho liều tấn công và cần phải giảm liều heparine trong những ngày sau nhằm duy trì ở ngưỡng điều trị. Heparine có thời gian bán huỷ 90 phút khi chích TM cho đến 10 giờ nếu chích dưới da (calciparine, chích hai ba lần mỗi ngày). Heparine loại trừ qua gan, thải qua thận. Heparine không qua hàng rào nhau thai do có trọng lượng phân tử cao.

- HPTT: có những đặc tính tương tự HKPĐ. Sự phân bố sinh học tối ưu do cố định mô thấp. Thời gian bán huỷ kéo dài 4 giờ đường TM, 12 giờ đến 20 giờ khi chích dưới da.

### 2. Các loại Heparine

- HKPĐ chích tĩnh mạch: Heparinate de sodium: 1ml- 5.000 đv.

- HKPĐ chích dưới da: Heparinate de calcium (Calciparine) 1 ml: 25.000 đv.

- HPTT:

+ Dalteparine (Fragmine) ống 2500, 5000 và 10.000 đv kháng Xa.

+ Enoxaparine (Lovenox) ống 20,40, 60, 80 và 100 mg (100mg= 10.000đv kháng Xa)

+ Nadroparine (Fraxiparine) ống 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1 ml(1ml= 10250 đv kháng Xa)

+ Reviparine (Clivarine) ống 1750 và 4200 đv kháng Xa.

+ Tinzaparine (Innohep) ống 0.5, 0.7 và 0.9 ml (1ml= 20.000 đv kháng Xa)

### 3. Chỉ định

**Bảng 3. Chỉ định và liều lượng**

	Chỉ định	Liều lượng
HKPD	Dự phòng bệnh lý tắc mạch: - Nguy cơ vừa. - Nguy cơ cao	Calciparine TDD 5000 đv 2 giờ trước đó rồi chích mỗi 8 giờ. - Calciparine TDD mỗi 8 giờ với TCA gấp 1.5 lần chứng.
	Điều trị bệnh lý tắc mạch: - NMCT cấp. - TBMN thiếu máu - Tắc động mạch. - Đông máu rải rác nội mạch	- Heparine TM: 500 đv/kg/ngày +/- liều tấn công 100 đv/kg TM chuyển TM liên tục hoặc gián đoạn (IVD/ 2giờ) - Calciparine TDD 5000 đv/ kg/ngày trong 3 lần chích liên tiếp.
HPTT	Dự phòng bệnh lý thuyên tắc - Nguy cơ vừa: chích trước mũi thứ nhất dưới da 4 giờ rồi chích mỗi ngày 1 mũi. - Nguy cơ cao: chích mũi thứ nhất 12 giờ trước rồi 1 mũi/ ngày.	- Fragmine 2.500 đv - Lovenox 20 mg - Clivarine 1750 đv  - Fragmine 5000 đv - Lovenox 40 mg - Clivarine 4200 đv
	Điều trị: Đau thắt ngực không ổn định	-Fragmine 100đv/kg 2 lần/ngày - Lovenox 1mg/kg/2 lần/ngày - Clivarine 175 đv/kg 2 lần/ ngày

### 4. Chống chỉ định

- Tuyệt đối: Dị ứng Heparine, xuất huyết đang tiến triển nhất là xuất huyết não (< 2 tuần) hoặc xuất huyết nội tạng (< 10 ngày), phẫu thuật thần kinh- nhãn khoa hoặc chấn thương sọ não nặng (< 3 tuần), rối loạn cầm máu (bệnh tiêu sợi huyết, giảm tiểu cầu), chích vào bắp thịt hoặc vào khớp.

- Tương đối: Hậu phẫu, THA nặng, loét dạ dày tiến triển, dùng phối hợp thuốc kháng viêm không steroid, aspirine, ticlopidine; viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trừ phi thay van cơ học hoặc rung nhĩ ; viêm màng ngoài tim, bóc tách động mạch, tác dụng phụ.

### 5. Biến chứng và xử trí

#### 5.1. Xuất huyết

- Nhẹ: điều trị triệu chứng, kiểm soát thời gian cephalin (TCA) hoặc hoạt hoá kháng anti Xa, việc ngừng heparine ít khi cần thiết trừ khi quá liều hoặc không kiểm soát xuất huyết được.

Nặng: điều trị triệu chứng, kiểm soát TCA hoặc hoạt hoá kháng anti Xa, ngừng heparine, dùng chất đối kháng nếu quá liều: protamine 1m TM/ 100 đv heparine.

### 5.2. Giảm tiểu cầu do heparine

- liên quan đến các loại heparine, thường gặp với HKPD, chiếm 1%.

- Giảm nhẹ.

- Giảm nặng: triệu chứng nhằm với xuất huyết giảm tiểu cầu: tắc mạch nhiều ổ ở các mạch máu lớn, trung bình(TBMN, NMCT, thiếu máu chi dưới...) hoặc TM (TTP), thường nhiều lần dù có chống đông hiệu quả, hiếm khi xuất huyết. Nặng hơn đưa đến tử vong > 50%.

Thái độ xử trí: xác định khả năng giảm tiểu cầu bằng ống nghiệm EDTA, ngừng ngay heparine, xác định khả năng miễn dịch dị ứng của sự giảm tiểu cầu: tìm kháng thể tiểu cầu dính với tiểu cầu khi có heparine (lưu ý xét âm tính không loại bỏ chẩn đoán). Điều trị bắt đầu với Hirudine (Refludan) hoặc Heparinoid tổng hợp (Orgaran) duy trì sau đó bằng kháng vitamine K.

Dự phòng: Không dùng heparine nếu bệnh nhân dị ứng. Thay thế bằng kháng vitamine K liều hữu hiệu vào ngày thứ 7 nhưng trước đó phải khởi đầu 1-2 ngày trước. Trong tháng đầu cần kiểm tra tiểu cầu mỗi 3 ngày.

### Bảng 4. Đặc điểm và xử trí giảm tiểu cầu

	Giảm tiểu cầu nhẹ	Giảm tiểu cầu miễn dịch dị ứng
Cơ chế	Ngưng kết tiểu cầu	Phá huỷ tiểu cầu
Ngày	Thứ 2 và thứ 5	Thứ 7 và thứ 20
Đặc điểm	- Vừa (>100.000tiểu cầu/ml) - Từ từ - Lành tính. - Không triệu chứng. - Thường gặp (10%)	- Rõ rệt (< 50.000 tiểu cầu/phút) - Dữ dội - Trầm trọng (30% tử vong) - Thuyên tắc động-tĩnh mạch nhiều nơi. - Hiếm (1%)
Thái độ xử trí	- Tiếp tục heparine - Định lượng tiểu cầu hằng ngày cho đến khi bình thường	- Ngừng ngay và xác định về mặt sinh học của sự dị ứng. - Dùng heparinoid hoặc hirudine sau đó duy trì bằng kháng vitamine K.

### 5.3. Các tác dụng phụ khác

- Loãng xương và tăng kali máu.

- Nổi ban da.

- Tăng men gan.

## 6. Cách cho thuốc

### 6.1. Trước khi điều trị

Phát hiện bất thường cầm máu đông máu. Tìm xem có suy thận, suy gan không. Dự kiến sự thay thế bằng kháng vitamine K sớm nếu cần.

6.2. Trong khi điều trị

**Bảng 5. Theo dõi lâm sàng: tìm dấu xuất huyết.** Định lượng tiểu cầu mỗi 3 ngày.

	Trắc nghiệm	Giới hạn hiệu quả	Điều chỉnh liều lượng	Số lần làm trắc nghiệm
HKPD TM liên tục,  HKPD TM/2 giờ	TCA	1.5 - 3 lần chứng tương ứng TCA # 45-90 giây	< 1.5: tăng 100đv/giờ	- 4 giờ sau khi bắt đầu chuyển hoặc 4 giờ sau khi chích mũi thứ 2.
HKPD dưới da			3-4: giảm 100đv/giờ	
			> 4: ngừng 1 giờ sau đó giảm 100 đv/ml	
			< 1.5: tăng 0.05 ml/lần chích.	- tương tự sau khi thay đổi chuyển.
			3-4: giảm 0.05đv/lần chích	- hằng ngày
			> 4: bỏ qua 1 lần chích sau đó giảm 0.05 ml	
HPTT điều trị	Kháng Xa	0.5 -1 đv kháng Xa/ml	Có thể 10-20 đv kháng Xa/kg/ngày	4 giờ sau khi chích mũi thứ 2
HPTT dự phòng	Không, trừ phi	trừ khi có suy thận,	suy gan, xuất huyết	

7. Duy trì kháng Vitamine K và Heparine

Cần làm sớm vào ngày thứ 1 hoặc ngày thứ 2. Dùng liều heparine hữu hiệu cho đến khi INR (International Normalized Ratio) trong giới hạn điều trị. INR vào giờ 48- 72 sau khi bắt đầu kháng vit K hoặc sau khi chỉnh liều. Ngừng heparine khi liều INR đầu tiên hiệu quả.

**Bảng 6. Một số tình huống xử trí khi duy trì kháng vitamine K/ heparine**

INR	TCA	Thái độ xử trí
Thích hợp hoặc cao quá	Bình thường, quá thấp hoặc quá cao	Ngừng heparine. Giảm liều kháng vitamine K nếu cần
	Quá thấp	Tăng liều heparine Tăng kháng vitamine K
Quá thấp	Bình thường	Heparine như cũ Tăng kháng vitamine K
	Quá cao	Giảm Heparine Gia tăng kháng vitamine K

### III. KHÁNG VITAMINE K

Có hai nhóm, nhóm coumarine (coumadine, apegmone, sintrom, tromexane) và các dẫn xuất indanedione (previscan, pindione) có tác dụng ức chế tương tranh vitamine K trong tế bào gan.

#### 1. Dược lý học

- Tác dụng chống đông gián tiếp liên quan đến sự giảm tổng hợp tại gan các yếu tố phụ thuộc vitamine K: prothrombine (II), proconvertine (VII), yếu tố Stuart (X) và chống hemophilie (IX) cũng như protein C và S.
- Tác dụng chống đông được đánh giá qua chỉ số INR (international normalized ratio) giúp tiêu chuẩn hoá những kết quả chống đông nghĩa là không phụ thuộc vào labô xét nghiệm.
- Các kháng vitamine K có lợi là hấp thu mạnh qua đường tiêu hoá, di chuyển trong máu nhờ sự cố định mạnh protein rồi sau đó được chuyển hoá tại gan. Những đặc điểm này giải thích những tương tác thường gặp giữa các loại thuốc khác lên kháng vitamine K như hấp thu tại dạ dày, cố định lên gan, thoái biến tại gan, biến đổi sự tổng hợp những yếu tố đông máu nhất là chu kỳ gan -ruột của vitamine K.

#### 2. Các loại kháng vitamine K

Thường các loại này khác nhau chủ yếu dựa vào thời gian bán huỷ, sau đó đến tác dụng phụ (đi ứng với indanedione).

Thời gian tác dụng ngắn cho thấy có ích khi tác dụng chống đông biến mất nhanh trong khi tác dụng kéo dài lại có tác dụng chống đông ổn định.

**Bảng 7: Thời gian tác dụng của các kháng Vitamin K**

Biệt dược	Tên gốc	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng	Số lần dùng mỗi ngày
Coumadine	Warfarine	36-72 giờ	3-5 ngày	1
Apegmone	Ticloमारol	36-72 giờ	2-3 ngày	1
Sintrome	Acenocomarol	24-48 giờ	2-3 ngày	2
Tromexane	Biscoumacetate d' ethyl	24-48 giờ	1-2 ngày	2
Previscan	Fluindione	36-72 giờ	2-3 ngày	1
Pindione	Phénindione	24-48 giờ	1-2 ngày	2

#### 3. Chỉ định

##### 3.1. Bệnh lý thuyên tắc

- + Dùng liền 6 tháng sau khi tắc mạch phổi hoặc tắc tĩnh mạch sâu.
- + Tiếp tục trong các trường hợp: tái phát, bệnh tâm phế mạn, bất thường đông máu do thiếu protêin C.S, ATIII..
- + Điều trị dự phòng trong bó bột lâu dài chi dưới trong các trường hợp này chỉ cần INR mức độ vừa phải: 2-3.

3.2. *Rung nhĩ*: Cho kháng vitamine K lâu dài cần được đặt ra khi có nguy cơ tắc mạch trong rung nhĩ loại kịch phát rồi đến mạn tính. Chú ý các nguy cơ theo mức độ như:

+ Nguy cơ cao: rung nhĩ ở bệnh van tim mắc phải hoặc nhân tạo, hoặc van tim đã bị tắc rồi, cục đông nhĩ trái, suy tim.

+ Nguy cơ vừa: rung nhĩ xảy ra ở những trường hợp không phải ở bệnh van tim nhưng có nguy cơ tắc mạch như: dày thất, tăng huyết áp, tuổi > 75, đái tháo đường.

+ Nguy cơ thấp: Rung nhĩ không rõ nguyên do ở người trẻ, không có bệnh tim kèm theo.

**Bảng 8. Mức độ nguy cơ thuyên tắc và điều trị**

Nguy cơ thuyên tắc	Điều trị	Thời gian
Thấp	Aspirine	?
Trung bình	Kháng vitamine K với INR 2-3	Suốt đời
Nặng	Kháng vitamine K với INR 3-4.5	Suốt đời

Các trường hợp khác cần cho kháng vitamine K trong 1 tháng sau đó giảm dần.

3.3. *Van tim nhân tạo*

**Bảng 9. Sử dụng kháng vitamin K ở bệnh nhân mang van tim nhân tạo**

INR	Loại van nhân tạo	Thời gian dùng kháng vitamine K
3-4.5	Cơ học (trừ những trường hợp dưới đây)	Suốt đời
2-3	Van động mạch chủ cơ học, có cánh, nhịp xoang Van sinh học (và sửa van) có rung nhĩ	
	Van sinh học (và sửa van) có rung nhĩ	3 tháng sau phẫu thuật

3.4. *Các nguyên nhân tắc động mạch khác*

- Suy tim ở bệnh tim dẫn, nhóm III và IV của NYHA nhất là khi có rối loạn nhĩ hoặc thất.
- Phình thất trái sau nhồi máu.
- Bệnh động mạch chi dưới (chỉ định hiếm và bàn cãi): viêm động mạch đã tái thông nhưng lưới mạch máu hạ lưu kém.
- Tai biến mạch não hoặc TBMN thoáng qua.

**4. Chống chỉ định**

- Cho bú.
- Thai những tháng đầu do nguy cơ gây bệnh não do coumarine và tháng thứ ba do nguy cơ xuất huyết.
- Dị ứng thuốc.
- Xuất huyết tiến triển.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

- THA ác tính.
- Phẫu thuật thần kinh hoặc phẫu thuật mắt mới xảy ra.
- Tai biến mạch não mới xảy ra.
- Suy gan hoặc suy thận nặng.

**4. Tác dụng tương tác thuốc kháng vitamine K**

**Bảng 10. Tác dụng tương tác thuốc kháng vitamine K**

Gia tăng tác dụng kháng vitamine K	Ức chế tác dụng kháng vitamine K
Gia tăng sự hấp thu đường tiêu hoá các kháng vitamine K	Giảm sự hấp thu đường tiêu hoá các kháng vitamine K
Chậm nhu động ruột	Thuốc nhuận tràng. Thuốc chống loét. Cholestyramine(Questran), than hoạt hoá.
Giảm sự cố định protêin kháng vit K	
Kháng viêm không steroid Aspirine liều cao. Sulffamid hạ đường máu hoặc kháng sinh. Fibrate Acide tienilique (Diflurex) Miconazole (Daktakin)	
Ức chế thải qua thận	
Probenecide (Benemide)	
Ức chế thoái biến gan thuốc kháng vitamin K	Tạo nên sự thoái biến gan của kháng vitamin K
Cimetidine Allopurinol Chloramphenicol Ketoconazole	Barbiturique Carbamazepine Phenytoine (Đihyan) Meprobamate Rifampicine Griseofulvine Rượu
Giảm sự tổng hợp các yếu tố phụ thuộc vitamine K	Tăng sự tổng hợp các yếu tố phụ thuộc vitamine K
Suy gan nặng Kháng viêm không steroid Amiodarone	Ostrogene Corticoid

Quinidine và dẫn xuất	
Giảm nồng độ vitamine K	Tăng nồng độ kháng vitamin K
Ứ mật Kháng sinh uống nhất là tetracycline, sulfamid Cường giáp	Thức ăn vitamin K Vitamin K đường chuyên

## 6. Tác dụng phụ

### 6.1. Xuất huyết

- Xuất huyết nặng (TBMN, xuất huyết tiêu hoá, u máu cơ đáy chậu hoặc sau phúc mạc): ngừng ngay kháng vitamine K, chuyển PPSB người (nếu quá liều), chích vitamine K, duy trì Heparine chích TM qua bơm điện khi INR < 1.5 với TCA: 1.2-1.5.
- Xuất huyết nhẹ không quá liều: INR > 5: ngừng hoặc giảm kháng vitamine K trong 24 giờ rồi duy trì lại với 1/2 hoặc 3/4 liều.
- Cầm máu tại chỗ.
- Vitamine K uống nếu quá liều nặng INR > 8-10

### 6.2. Phản ứng dị ứng với indanedione

Hiếm nhưng nặng: phản ứng da, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, bệnh thận, viêm gan.

### 6.3. Tác dụng phụ của coumarine

Đau dạ dày, nôn, ngứa, rụng lông, loét miệng.

### 6.3. Bệnh não do coumarine

Xảy ra ngay cả với pindione vào tuần thứ 6 và tuần thứ 9, là nguyên nhân teo mũi, canxi hoá đầu xương, chậm phát triển thần kinh vận động.

## 7. Cách cho thuốc

### 7.1. Trước khi cho thuốc

Loại trừ các chống chỉ định hoặc tương tác thuốc. Loại trừ rối loạn đông máu (INR, TCA) hoặc suy thận, suy gan, có sẵn nhóm máu.

Bắt đầu liều 1viên/ ngày (3/4 nếu bệnh nhân lớn tuổi, nhẹ cân, suy gan hoặc suy thận vừa), INR định lượng sau 48-96 giờ.

### 7.2. Thay đổi liều mỗi 1/4 viên

Định lượng INR về sau mỗi 48 đến 96 giờ cho toàn bộ việc điều chỉnh liều. INR mỗi 48 giờ khi ở trong giới hạn điều trị. Mỗi tuần cho đến khi ổn định trong hai lần kiểm tra máu liên tiếp.

### 7.3. Cấp bệnh nhân một phiếu theo dõi thuốc chống đông