

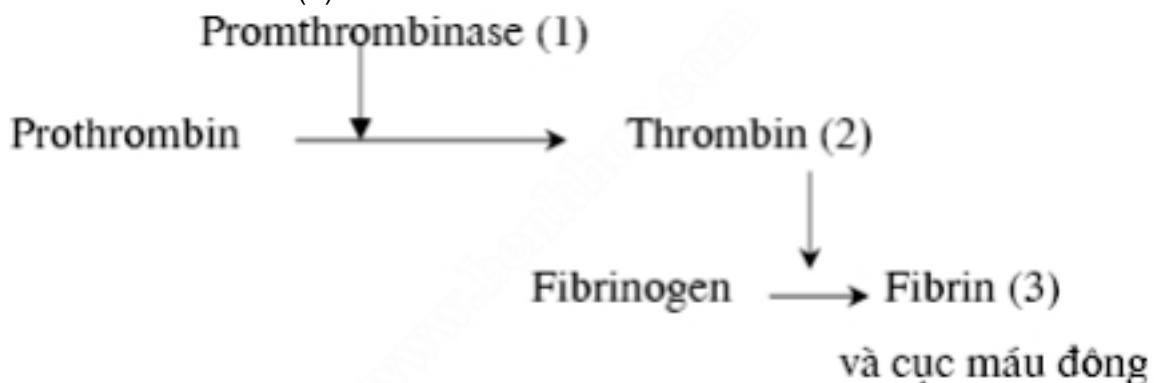
1. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

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 bắt chéo nhau thành mạng lưới để 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 có động tính chọn lọc, không có hoạt tính. Khi mạch máu bị tổn thương sẽ hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây chuyền làm cho máu đông lại. Quá trình đông máu xảy ra qua 3 giai đoạn :

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



1.1.1. Giai đoạn 1 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 bị tổn thương, máu tiếp xúc với vật trí tổn thương. Mô vật trí tổn thương giải phóng ra yếu tố III (thromboplastin mô) và phospholipid. Yếu tố III, IV (calci) cùng yếu tố VII, và phospholipid 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 :

Đông thrombin khi máu tiếp xúc với vật trí tổn thương sẽ làm hoạt hóa yếu tố XII và tiếp tục 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 cách 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

Đông tử tác động của thrombin, fibrinogen đông hòa tan chuyển thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin nối liền với nhau và đông tử tác động của yếu tố XIII hoạt hóa tạo ra mạng lưới fibrin bền vững giảm 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 K1 (phytonadion, phylloquinon) có nguồn gốc thực vật.
- Vitamin K2 (menaquinon) do vi khuẩn gram âm đường ruột tổng hợp.
- Vitamin K3 (menadion) có nguồn gốc tổng hợp.

+ Vitamin K tan trong lipid, nhưng riêng vitamin K3 là dạng muối natri bisulfite hoặc muối tetra natri tan trong nước vào cơ thể chuyển hóa thành vitamin K3.

* Vai trò sinh lý :

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

- Chức năng : Bình thường, các yếu tố II, VII, IX và X là 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 thành acid amin cuối cùng các tiền chất thành γ -carboxyglutamyl. Chất này cũng có mặt trong protein đông cầm máu tiểu cầu và có vai trò trong sự tạo xương.

* Dấu hiệu của thiếu hụt :

Nhu cầu hàng ngày khoảng $1 \mu\text{g}/\text{kg}$. Khi thiếu hụt sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hóa, răng miệng, đái ra máu, chảy máu trong sụn.

* Đặc tính dược :

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 như vitamin chuyển tích cực còn K2, K3 được hấp thu như khuếch tán thụ động.

Sau hấp thu vitamin K 1 tập trung nhiều ở gan và bị chuyển hóa nhanh thành chất có chức năng ra ngoài theo phân và nước tiểu.

* Đặc tính :

Mặc dù có phạm vi điều trị rộng, nhưng có thể gặp thiếu máu tan máu và chất 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 nặng ở thiếu trẻ G6PD.

* Chống chỉ định và lưu ý 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 bệnh nhân :

- Thiếu vitamin K do nguyên nhân khác nhau.

- Chuyển bệnh phụ thuộc (điều chỉnh chảy máu trong và sau phẫu thuật). Nhưng trường hợp này phải dùng thuốc từ 2 - 3 ngày.

- Giảm prothrombin máu
- Ngăn cản dòng xuất coumarin.

1.2.1.2. Calci clorid:

Ca²⁺ 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 ngày 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. Tuy nhiên cần tiêm bắp thịt.

1.2.1.3. Coagulen

Là tinh chế máu toàn phần, để có tính chất của tiểu cầu. Dùng trong ngoại khoa những bệnh chảy máu và trong những trường hợp chảy máu (ban chảy máu, đi ngoài ra máu v.v...).

Uống 1-5 ngày mỗi ngày (ngày 20ml).

Hemocoagulen: ngày tiêm 5ml. Trường hợp nặng, có thể tiêm tới 4 ngày 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 động sau khi tiêm 6 -24 giờ (tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg mỗi ngày hoặc uống 10 -30 mg mỗi ngày).

Chảy máu do giòn mao mạch hoặc phòng chảy máu sau phẫu thuật ổ 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 ổ 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 ngưng tụ các thành vữa có hoạt tính vitamin P để giảm tính thấm thành mạch và làm tăng sức kháng mao mạch do ức chế sự oxy hóa của adrenalin, và ức chế COMT gan, do đó kéo dài tác động của hormon này.. Hoạt tính vitamin P biểu hiện rõ trên sự ngưng tụ mucopolysacharid và glycoprotein của mô liên kết. Uống 20 -40mg mỗi ngày, chảy máu do giòn mao mạch và tăng tính đàn hồi mạch máu, có tác động 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 chế của phosphatase và động vật, thymonin ở yếm và phổi. Tinh chế này chứa thrombokinas và các thành phần đông máu khác. Tác động không đặc hiệu như thrombin. Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, thrombokinas xuyên (chảy máu cam, răng miệng) và có trong trường hợp chảy máu nhĩ u (phổi hoặc vòm họng).

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

Chỉ dùng tại chỗ, tuy nhiên 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 động vật tăng diện tích tiếp xúc, qua đó huyết tương chảy ra ngoài, 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 FeCl₃ 10% bôi tại chỗ hoặc tiêm bắp FeCl₃ để lên vết

thông ng.

- Thuốc làm sẵn: Làm co mao mạch nhỏ, nên chống đông. Thuốc dùng tannin, muối Al, Pb, Zn hoặc KMnO₄ pha loãng.

1.3. Thuốc chống đông máu

1.3.1. Thuốc dùng phòng thí nghiệm và ngoài cơ thể

- Để giảm vỡ tế bào, dùng nghiệm phẩm tráng parafin, colodion, phim silicon. Dùng nghiệm bình pyrex làm máu đông chậm hơn là khi dùng lọ bình thông 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 để trừ để truyền cho người bị bệnh thông thường có natri citrat (3-4,0 gam/0,5l máu), vào cơ thể, nên để đó pha loãng, không có tai biến chuyển máu in vivo.

Nếu truyền nhiều, cần chú ý đến tính của natri citrat.

- Chất cầm cua (chelating agents) như dinatri tetracetat (muối natri của acid etylen diamin tetracetat, EDTA, Complexon III, Sequestren) có tác động giảm Ca⁺².

1.3.2. Thuốc dùng lâm sàng

Trong thực tế hay dùng ba loại:

- Các chất tạo ngưng kết các yếu tố đông máu gan (yếu tố II, VII, IX, X): Loại này chỉ tác động in vivo: dẫn xuất coumarin và indandion.

- Các chất tác động của các yếu tố đông máu: Loại này tác động cả in vivo và in vitro: heparin.

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

1.3.2.1. Thuốc chống đông dẫn xuất coumarin và indandion:

Là thuốc tạo ngưng kết, dẫn xuất B.

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

* Cơ chế tác động:

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 tiểu yếu tố đông máu để đi vào xúc tác 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.

* Đặc tính dược học:

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nhưng xuất hiện tác động sau khi uống 24-36 giờ. Các thuốc gắn vào protein 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...

Chỉ chuyển hóa thì đi qua nước tiểu và một - nhiều thuốc có chu kỳ gan ruột. Thuốc có thể đi qua rau thai, qua sữa. Nên để 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 mất sự dẫn thông ống mật, mất, xuất huyết.

* Đặc tính:

- Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thym phân mao mạch, xuất huyết, rối loạn nguy hiểm ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, bệnh thông thường, cao huyết áp.

- Đau ngực, rối loạn tiêu hóa, viêm gan, thận, tăng bạch cầu ưa acid, bệnh lý giảm hoặc mất bạch cầu hồng cầu.

- Nồng độ tiểu cầu màu da cam.

* Khi phối hợp dẫn xuất coumarin và indandion với một số thuốc có thể xảy ra tương tác dẫn

điều kiện thay đổi điều kiện đông máu hoặc tác động.

- Thuốc làm thay đổi điều kiện đông máu của coumarin và indandion :

+ Giảm hấp thu coumarin qua đường tiêu hóa:

Thuốc làm tăng pH dạ dày, thuốc nhuận tràng, thuốc kháng cholinergic, dầu parafin, than hoạt tính, 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 chẹn kênh canxi vòng.

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

* Áp dụng điều trị :

- Chống đông :

+ Phòng hoặc chữa bệnh tắc nghẽn mạch máu : viêm tĩnh mạch, tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim.

+ Điều trị : warfarin.

- Chống chống đông: Phụ nữ có thai, cho con bú; cao huyết áp, viêm tiểu cầu; loét dạ dày - tá tràng tiến triển; tai biến mạch máu não và tăng chảy máu.

- Liều dùng - cách dùng :

+ Tác động chống đông phụ thuộc vào tăng cá thể.

+ Trong quá trình điều trị bệnh dùng thuốc coumarin hoặc indandion phải giảm liều dần và cần theo dõi thời gian Quick, thời gian Howell để chọn liều duy trì tỉ lệ prothrombin khoảng 20% so với bình thường. Sau khi dùng 36 -48 giờ làm xét nghiệm để đánh giá tác động, chọn liều duy trì phù hợp. Giai đoạn điều trị duy trì cần sau 2 tuần cho xét nghiệm 1 lần.

+ Tác động chống đông của thuốc là gián tiếp, liên quan đến sự tăng hấp các yếu tố đông máu ở gan nên xuất hiện tác động chậm và chỉ tác động trong một thời gian, không có tác động trong ngắn hạn. Muốn đạt hiệu quả chống đông cần phải có thời gian.

+ Cần theo dõi những triệu chứng chảy máu như chảy máu quá liều : Chảy máu cam, chảy máu mũi, chảy máu trĩ, nốt chảy máu có vết máu, tím máu da v.v...

+ Khi quá liều hoặc ngưng thuốc coumarin hoặc indandion dùng vitamin K để điều trị.

+ Dưa vào thời gian xuất hiện tác động, cường độ tác động các thuốc để chọn thời gian dùng thuốc phù hợp. Hiện nay có 3 nhóm chính :

Liều duy trì các thuốc để kháng vitamin K được tính theo bảng 30.1.

Bảng 30.1: Liều duy trì của các thuốc coumarin và indandion

<i>Tên thuốc</i>	<i>Biệt dược</i>	<i>Thời gian bán thải (giờ)</i>	<i>Liều 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

Thuốc được dùng B, và có tác động trong cơ thể và ngoài cơ thể.

* Nguồn gốc:

Heparin lúc đầu tìm thấy năm 1916 bởi McLean và có nhiều người gan nên đặt tên heparin. Ngoài gan ra, heparin còn được tìm thấy ở thận, phổi, hạch bạch huyết, niêm mạc ruột.

Hiện nay heparin được chiết xuất từ niêm mạc ruột lợn hoặc phổi trâu, bò hoặc bán tổng hợp.

* Cấu trúc:

Heparin không phải đơn chất. Là một anion mucopolysacharid hoặc glycosaminoglycan. Trong cấu trúc có nhóm sulfat và carboxylic. Nhóm sulfat cần thiết cho sự gắn antithrombin với thrombin. Tỷ lệ lưu huỳnh trong phân tử heparin chỉ 13,6%.

* Tính chất:

+ Là acid nơ sinh mạnh nhớt, có điện ion hóa mạnh, rất tan trong nước và tích điện âm ở pH sinh lý.

+ Dùng ở pH trên 6,5. Đun sôi trong 20 phút ở nhiệt độ 120°C vẫn còn tác động. Nhiệt độ cao phân hủy được tiêu hóa mất hoạt tính.

+ Trọng lượng phân tử khác nhau dao động từ 2 -20 kDa nhiệt độ tác động sinh học giống nhau. Khi heparin có trọng lượng phân tử từ 2 -7 kDa gọi là heparin trọng lượng phân tử thấp.

* Tác động:

- Chống đông máu.

- Chống đông vón tiểu cầu do kích thích ngưng kết và bài tiết yếu tố hoạt hóa plasmin (t-PA).

- Hấp lipoprotein máu được biết là triglycerid do giải phóng lipase giúp thu phân triglycerid thành acid béo và glycerol. Tác động này xuất hiện ngay lập tức sau khi dùng heparin có tác động chống đông máu. Có hiện tượng tăng lipoprotein khi ngưng heparin (rebound) khi ngưng heparin.

- Tăng tác động của các yếu tố phát triển nguyên bào sợi có tính acid hoặc base (aFGF và bFGF) làm tăng sự phân bào tế bào nội mô mạch, tế bào cơ trơn, tế bào trung mô gây ra sự tăng tạo mạch.

* Chống chống đông máu:

- Bình thường antithrombin III trong huyết tương phân hủy bởi thrombin và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hóa làm mất tác động của các yếu tố này. Khi có mặt heparin, heparin tạo phức với antithrombin III. Phức hợp heparin - antithrombin III thúc đẩy nhanh phân hủy của antithrombin và thrombin; antithrombin với các yếu tố IX, X, XI và XII. Hầu như các yếu tố chống đông đã hoạt hóa mất hiệu lực nhanh, mất khả năng chuyển fibrinogen thành fibrin.

- Nhiệt độ tích điện âm do có chứa các gốc sulfat nên heparin đã làm biến đổi thrombin và prothrombin làm chúng dễ dàng tạo phức với antithrombin.

* Dược động học

Uống không hấp thu và bị phân huỷ được tiêu hóa. Do vậy, phải tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, không tiêm bắp. Heparin bị heparinase phá huỷ và thải trừ nhanh. Sau khi tiêm 1 giờ, 30-50% được thải qua nước tiểu. Không đi qua rau thai.

Thải trừ gian bán thải phức tạp vào lưu huỳnh. Liều cao và ngừng suy gan, thận thì thải gian bán thải của thuốc dài.

* Tác động không mong muốn.

- Chảy máu, giảm tiểu cầu, triệu chứng này thường xuất hiện sau khi tiêm heparin 7 -14 ngày và hết phức sau khi ngưng thuốc.

- Đau ngực, nhức đầu, nôn, gây ngứa đau, ho, ỉn gân ngứa tiêm dưới da dài ngày. Dùng kéo dài với liều trên 15000 đơn vị/ngày gây loãng xương.

- Tăng AST, ALT.

* Áp dụng điều trị :

- Chống chỉ: phòng, chống huyết khối. Tác dụng tăng khi dùng kết hợp với các thuốc chống đông vốn tiêu cục như : aspirin, các thuốc chống viêm phi steroid khác, dipyridamol, ticlopidin v.v...và số một tác dụng khi trị n l n với gentamicin, colistin, cefaloridin do kết tủa.

- Chống chỉ chỉ:

+ Tăng áp huyết; loét dạ dày - tá tràng tiêu n tri n; vết t h ng.

+ Giảm chức năng gan, thận; chức suy nh c, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng, lao tiêu n tri n.

- Chống ph m và liều dùng :

+ L 5000 - 25000 đơn vị/ml

Một đơn vị heparin là liều ng heparin ngăn c n đ c s đông đ c 1ml huyết t ng đã đ c làm một calci b i citrat.

+ Liều dùng tu thuốc vào t ng b nh nhân. Thông thường truy n tĩnh m ch 6000 đơn vị/trong 6 gi v i t c đ 1000 đơn vị/gi .

Ho c truy n tĩnh m ch khi i đ u 5000 - 10000 đơn vị , sau đó cách 4 -6 gi truy n 5000 - 10000 đơn vị . Liều tiêu p theo ph t hu c vào th i gian đông máu và th i gian Howell.

- Khi quá liều phải ngừng heparin ngay và tiêm tĩnh m ch ch m protamin sulfat đ trung hòa với t c đ 50 đơn vị/phút.

Protamin sulfat là protein kìm tr ng liều ng phân t th p, th i tr nhanh h n heparin nh ng có khả năng phân ly phức h p antithrombin III -heparin và kết h p với heparin làm một tác dụng chống đông.

Một mg protamin sulfat trung hòa đ c 100 đơn vị heparin.

* Hi n có heparin tr ng liều ng phân t th p, nh ng có tác dụng sinh h c ch đ nh, chống ch đ nh và tai biến g n gi ng heparin ngu n g c t nhiên. Tuy nhiên, có tác dụng đ i kháng yếu tố X hoạt hóa m nh và th i gian tác dụng dài h n heparin thông thường. Do vậy, chống c n tiêm dưới da một l n/ngày. Một số heparin tr ng liều ng phân t th p đang đ c s d ng tóm t t trong b ng 30.2.

B ng 30.2: Chống ph m và liều l n ng một số heparin tr ng liều ng phân t th p

Tên gốc	Biệt dược	Hàm lượng	Liều dùng/ngày
Certoparin	Alphaparin	3000 đơn vị/0,3ml	3000 đơn vị
Dalteparin	Fragmin	12500, 25000 đơn vị /ml	2500 đơn vị
Enoxaparin	Clexan	100mg/ml	20 mg(2000 đơn
Reviparin	Clivarin	1432 đơn vị/ 0,25ml	1432 đơn vị
Tinzaparin	Innohep	10000 đơn vị /ml	3500 đơn vị

1.3.2.3. Heparinoid tiêu h p:

Là polysaccharid b ester hóa b i acid sulfuric, có công th c hóa h c g n gi ng heparin, c ch tác dụng gi ng heparin nh ng tác dụng chống đông yếu h n.

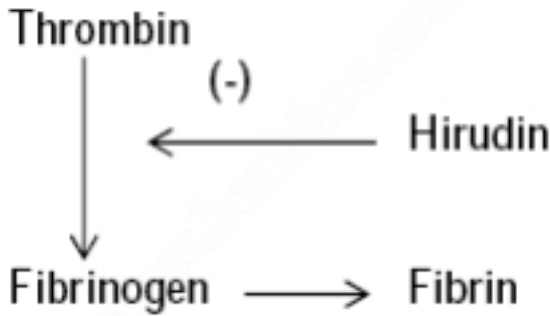
- Partiol tác dụng kém heparin 7 l n.

- Trebuton tác dụng yếu h n heparin 3 -4 l n.

1.3.2.4. Hirudin

Là đa peptid có 65 acid amin, trọng lượng phân tử 7000 - 9000 đơc chơa trong tủy n đơn bào ở trong thớ c quĩn cĩa đĩa, vớ t, có tác đĩng chĩng đĩng máu do ỏnĩn cĩn tác đĩng cĩa thrombin thông qua sũ tĩ o phĩc vớ i thrombin làm cho fibrinogen không chuyĩn thành fibrin.

Dùng Hirudin trong chĩn đĩn xác đĩnh hoĩ t tĩnh cĩa các yũ u tĩ đĩng máu nhĩ thrombin (Hirudin-toleranz-test; Hirudin test). Hiĩn chĩa đĩnh cĩn dùng đĩu trĩ vì sũ lĩĩng tách chĩ t cĩn hĩn chĩ.



Trong tĩĩng lai nhĩ kĩ thuĩ t gen có thĩ sũn xuĩ t đĩnh cĩn hirudin đĩ sũ đĩng trong đĩu trĩ, chĩng huyĩ t khĩi.

1.4. Thuốc chĩng kĩ t đĩnh tiũ cũ u

Tiũ cũ u là nhĩng tĩ bào không nhĩn, hình đĩa, tích đĩn ỏm mĩnh. Trên bĩ mĩt mĩng tiũ cũ u có chĩa các yũ u tĩ đĩng máu I, V, VII. Có các fibrinogen receptor (Gp IIb/IIIa) và đĩnh kĩ t đĩnh và kĩ t tĩĩn khi thành mĩch bĩ tĩn thĩĩng các tiũ cũ u đĩnh vào nĩ bĩ tĩn thĩĩng và đĩnh vào nhau thành tĩng lĩp tĩ o ra nút trĩng tiũ cũ u cĩn gĩi là đĩnh cĩm máu Hayem. Trong quá trình kĩ t đĩnh, tiũ cũ u cĩn gĩi phĩng ra phospholipid giũp thĩc đĩy quá trình tĩ o ra phĩc hĩp prothrombinase.

Sũ kĩ t đĩnh tiũ cũ u là yũ u tĩ tĩ o ra mĩng xĩ vĩa đĩng mĩnh và gĩy ỏnĩn tĩ c mĩch.

Hiĩn có mĩt sũ thuĩ c chĩng kĩ t đĩnh tiũ cũ u đĩnh cĩn sũ đĩng trong lĩm sỏng đĩ phĩng và đĩu trĩ huyĩ t khĩi nhĩ: thuĩ c chĩng viĩm phi steroid (aspirin), dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel và thuĩ c cĩ chĩ glycoprotein IIb/IIIa.

1.4.1. Aspirin (acid acetylsalicylic)

Ngoài tác đĩng hĩ sũ t, giĩ m đĩu, chĩng viĩm, aspirin cĩn có tác đĩng chĩng đĩng vĩn tiũ cũ u.

- Cĩ chĩ: xin xem bài “Thuĩ c hĩ sũ t, giĩ m đĩu, chĩng viĩm”.

- Dùng liũ u thĩp duy nhĩ t 10mg/kg cĩn nĩng, cách quĩng 48 giĩ, aspirin ỏĩ chĩ 90% cyclooxygenase cĩa tiũ cũ u, rĩ t ít ỏĩ nhĩ hĩĩng đĩn cyclooxygenase cĩa nĩi mĩ mĩch nhĩn hĩĩng không đĩng kĩ sũ tĩng hĩp cĩa prostacyclin I 2. Do vĩy, tác đĩng chĩng kĩ t đĩnh tiũ cũ u và kĩ dũi thĩi gian chĩy máu ỏĩ liũ u này là tĩi đĩ. Dùng liũ u cao aspirin không chĩ cĩ chĩ COX ỏĩ tiũ cũ u mà cĩn ỏĩ chĩ COX ỏĩ nĩi mĩ mĩch nhĩn hiũ quĩ chĩng kĩ t đĩnh tiũ cũ u không cao.

- Ngoài ỏĩ chĩ COX ỏĩ tiũ cũ u, aspirin cĩn làm ỏĩn đĩnh mĩng tiũ cũ u, hĩn chĩ sũ giĩi phĩng ADP và phospholipid nhĩn giĩ m sũ kĩ t đĩnh tiũ cũ u và tĩng thĩi gian chĩy máu.

- Chĩ đĩnh: dùng aspirin trong phĩng và đĩu trĩ huyĩ t khĩi đĩng - tĩnh mĩch vĩa liũ u duy trĩ 75 mg/ngũy..

- Chĩng chĩ đĩnh và tác đĩng không mong mũn (xin xem bài thuĩ c hĩ sũ t, giĩ m đĩu và chĩng

viêm).

- Hội chứng 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)

Via có tác động giãn mạch vành, via có tác động 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 A₂-receptor làm giảm sự đông vón tiểu cầu.

+ ức chế phosphodiesterase làm tăng AMP v trong tiểu cầu.

- Chống chỉ: thuốc chống kết dính tiểu cầu với warfarin trong phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

1.4.3. Ticlopidin (Ticlid)

- Do ticlopidin tác động 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 D₂ và E₂ góp phần chống đông vón tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.

- Thuốc chống chỉ dùng để phòng huyết khối ở bệnh nhân bệnh nhân thận nặng mạch não hoặc mạch vành với liều 500mg/ngày. Không dùng thuốc cho trẻ em. Khi dùng có thể gặp một số tác động không mong muốn: chảy máu, buồn nôn, đau dạ dày, giảm bạch cầu trung tính.

1.4.4. Clopidogrel (Plavix)

- Thuốc có tác động chống đông vón tiểu cầu do:

+ ức chế chuyển đổi thymine 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 động ngăn chống đông vón tiểu cầu.

+ Abciximab (Reopro): là một kháng thể đơn dòng, khi tiêm tĩnh mạch 250 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 125 nanogram/kg/phút (tổng 10mcg/phút).

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

+ Tirofiban (Aggrastat): khi tiêm 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

Các máu đông có thể tan trừ khi quá trình tiêu fibrin. Đó là quá trình ngược với đông máu.

Bình thường, enzym plasmin xúc tác cho sự tiêu fibrin trong máu để không hoạt tính gọi là plasminogen. Trong điều kiện nhất định, các chất hoạt hóa (kinase, activator) được giải phóng ra khỏi tế bào, hoạt hóa plasminogen tạo thành plasmin. Plasmin vừa tạo thành giúp fibrin trở thành chất phân huỷ tan được.

2.1. Urokinase (Abbokinase)

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 thu phân fibrin.

UK bị chuyển hóa ở gan và có thời gian bán thải 15 -20 phút. Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch, khối lượng 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)

Glucosaminidase, phân tử lượng 48000, được phân lập từ liên cầu tan máu nhóm A. Streptokinase kết hợp với plasminogen theo tỉ lệ đồng phân tử (equimolar) tạo thành phức hợp SK-plasminogen. Phức hợp này kết 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 phân hủy phân nucleoprotein thành các base purin tự do và pyrimidin nucleotid, do vậy làm loãng các cục đông đặc nhỏ.

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 hoạt động 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 động không mong muốn: chảy máu, đau ngực hay gặp vào ngày thứ 8, nên sau khi dùng thuốc 8 ngày, cần phải chuyển sang dùng thuốc khác.

- Liều dùng :

+ Khối lượng 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 cấp tim có thể truy cập 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 màng sau 6 - 24 giờ hút ra.

2.3. Anistreplase (Aminase)

Là phức hợp của plasminogen ngưng kết và streptokinase của vi khuẩn đã được acetyl hoá để bảo vệ vị trí hoạt động của enzym. Khi sử dụng, nhóm acetyl được phân giải phóng phức hợp streptokinase - chất tiểu hoạt hoá thành phức hợp, hoạt hoá plasminogen thành plasmin. Thuốc có tác động trên plasminogen của các cục máu đông mới hình thành plasminogen tự do nên làm tan cục huyết khối nhanh. Ngoài chức năng trên thuốc còn làm giảm yếu tố V, VIII và chất ức chế tiêu fibrin -2-antiplasmin.

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

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

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

Là chất hoạt hoá plasminogen tái hợp thuốc có thời gian bán thải 3, tác động giống Alteplase nhưng công dụng đơn giản xuất hiện tác động nhanh hơn. Thuốc được dùng trong nhồi máu cấp tim cấp khi liều tiêm tĩnh mạch 10 đơn vị trong 2 phút sau đó 30 phút tiêm thêm 10 đơn vị.

2.6. Tenecteplase (Metalyse)

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

2.7. Chất dẫn nh và chất ngưng kết dẫn nh của các thuốc tiêu fibrin

* Chất dẫn nh:

- Tác dụng ngưng kết, tĩnh mạch

- Nhồi máu cơ tim

- Viêm màng, đông máu màng phổi hoặc các khớp xương hay các hạch dùng streptokinase tại chỗ.

- Bơm vào ống dẫn lưu máu để tránh tắc (streptokinase).

* Chống chỉ định:

Sau khi phẫu thuật chửa quá 8 ngày; mẹ đẻ hoặc sản phụ chửa quá 4 ngày; cao huyết áp nghiêm trọng, quá trình cầm máu bất thường; có đờm ỉu; mẹ đẻ dùng streptokinase chửa quá 6 tháng; mẹ đẻ 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; tổn thương tai biến nội sọ; viêm màng ngoài tim cấp; phẫu thuật động mạch chủ; viêm tiểu cầu; 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 cường hoạt động plasminogen và cuối cùng làm cho fibrin trở thành chất phân hủy tan rã.

Thuốc dùng ethylestrenol, phenformin, nicotinamid. Dùng khi cần thiết không giải phóng chất hoạt hóa, ví dụ khi 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 tác dụng thái biến làm tiêu nhanh fibrin, gây chảy máu trầm trọng, ví dụ khi ngừng hoặc biến tăng plasmin trong máu.

Plasmin không những làm tiêu fibrin, mà còn kết hợp với máu tạo đông máu và huyết khối, làm cản trở đông máu càng rõ rệt.

Những phân tử máu sinh do fibrin biến huyết cũng kết hợp với fibrin để cho phức hợp không đông rã. Những chất phân huỷ này còn làm cho tiểu cầu không ngưng kết thành cục rã. Kết quả làm chảy máu trầm trọng.

Thuốc làm giảm số tiêu fibrin sẽ có tác động 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 man g tai, phổi, gan. Điểu chỉnh thời gian bán thải: 150 phút; chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch với liều hàng tuần thuốc vào chỗ đẻ. Phòng chảy máu khi phẫu thuật tim với liều 2000000 đơn vị, chảy máu do tăng plasmin máu khi đẻ 500000-1000000 đơn vị.

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

Aprotinin thối qua nước tiểu đi đường mật hoạt tính, nên không dùng để chống tiêu fibrin đường tĩnh mạch. Dùng nhiều lần có thể gây những phản ứng quá mẫn nên ngừng nếu có đờm ỉu.

3.2. Thuốc tăng huyết áp

3.2.1. Acid w- aminocaproic

Có cấu trúc giống lysine có tác động 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 giải phóng 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 phòng hoặc điều trị chảy máu.

3.2.2. Acid tranexamic (Cyclokapron)

Là thuốc chống đông và có tính chống, tác động giải phóng acid w- aminocaproic, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống để phòng chảy máu sau mổ tùy tình trạng lâm sàng, như chảy máu ở bệnh hemophilia hoặc quá liều thuốc tiêu cục máu đông hoặc phẫu thuật đa kính và liều 2 - 4g/24 giờ, chia làm 3 lần.

3.3. Áp dụng điều trị của thuốc chống tiêu fibrin

- Chống chỉ định: Dùng trong trạng thái tiêu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp, để phòng chảy máu sau phẫu thuật tim mạch, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt v.v...

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

Về trí tác động của thuốc tiêu fibrin và chống tiêu fibrin xin xem trong cuốn "Dược lý học lâm sàng."

Nguồn web site: Benhhoc.com