

Sử dụng thuốc kháng vitamin K trong điều trị ngoại trú

ThS.BS.Nguyễn Thùy Châu

MỤC TIÊU

- Mô tả được tác dụng kháng đông của thuốc kháng vitamin K (AVK)
- Phân tích được giá trị INR so với INR mục tiêu
- Trình bày được các chống chỉ định tuyệt đối của việc điều trị với AVK.
- Phân tích được nguy cơ của AVK đối với phụ nữ có thai và cho con bú.
- Trình bày được nguyên tắc xử trí quá liều AVK

1. Giới thiệu thuốc kháng vitamin K (Antivitamin K – AVK)

- Tại gan, vitamin K tham gia vào quá trình tổng hợp:
 - + 4 yếu tố đông máu **II, VII, IX, X**
 - + 2 yếu tố chống đông: protein C và protein S.
- Tác dụng của AVK:
 - + Kháng đông: do làm giảm sự tổng hợp các yếu tố đông máu
 - + Tạo phản ứng “*tăng đông nghịch đảo*” thoáng qua bởi sự sụt giảm 2 protein C và S.
 - + Giảm prothrombin máu trong 36 – 72 giờ
 - ***Cân bằng điều trị cần trung bình 2 đến 3 ngày.***

1. Giới thiệu thuốc kháng vitamin K (Antivitamin K – AVK)

- **Tính chất dược lý:**
 - + Được hấp thu ở ống tiêu hóa
 - + Thành phần không hoạt tính gắn với albumin trong huyết tương ($>90\%$)
 - + Thành phần có hoạt tính ở dạng tự do và tham gia vào chuyển hóa ($<10\%$)
 - + Bị đào thải qua nước tiểu
 - + Đi qua được hàng rào nhau thai và vào nguồn sữa mẹ

1. Giới thiệu thuốc kháng vitamin K (Antivitamin K – AVK)



Các nhóm thuốc AVK

Biệt dược	Tên chung quốc tế	Tên thương mại	Thời gian bán hủy
Coumarin	Acenocoumarol	Sintrom 4mg	8 giờ
		Minisintrom 1mg	
	Warfarin	Coumadine 2mg Coumadine 5mg	35 – 45 giờ
Indanedione	Fluindione	Previscan 20mg	31 giờ

Trước khi quyết định điều trị AVK, cần đánh giá:

- Tỷ lệ giữa lợi ích (kháng đông) và nguy cơ (xuất huyết)
- Chức năng nhận thức và tình trạng tâm lý – xã hội (đặc biệt ở người lớn tuổi).

2. Chỉ định điều trị AVK

- Phòng ngừa huyết khối trong nhiều bệnh cảnh có nguy cơ cao tạo huyết khối:

Bệnh tim có liên quan đến van tim	➤ Rung nhĩ do van tim ➤ Bệnh van tim với dẫn nhĩ trái nặng ➤ Thay van cơ học ➤ Hậu phẫu 3 tháng sau thay van sinh học ➤ Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng trên van
Hậu nhồi máu cơ tim	➤ Nguy cơ cao: + giảm chức năng thất trái nặng +loạn động thành thất ➤ Không dung nạp aspirine
Phẫu thuật khớp háng	
Bệnh lý viêm động mạch	
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới và thuyên tắc phổi.	

3. Phương thức sử dụng

3.1. Lựa chọn liều

Nguyên tắc chung

- Mang tính chất đặc thù đối với từng bệnh nhân cụ thể
- Liều khởi đầu
 - + thường được ước lượng theo bệnh lý và cơ địa
 - + cần được điều chỉnh tùy vào kết quả INR nhằm xác định liều cân bằng.
- Đối với bệnh nhân có nhiều nguy cơ xuất huyết (người lớn tuổi, suy chức năng gan): liều khởi đầu sẽ thấp hơn bình thường.

3. Phương thức sử dụng

3.1. Lựa chọn liều

**Liều khởi đầu và khoảng chỉnh liều đối với các thuốc AVK
(Người lớn > 18 tuổi)**

	Liều khởi đầu (số viên)	Khoảng chỉnh liều (số viên)
Sintrom 4mg	4mg (1viên)	1mg (1/4 viên)
Minisintrom 1mg	4mg (4viên)	1mg (1 viên)
Coumadine 2mg	5mg (2,5 viên)	1mg (1/2 viên)
Coumadine 5mg	5mg (1viên)	1mg (1/2 viên 2mg)
Previscan 20mg	20mg (1viên)	5mg (1/4 viên)

3. Phương thức sử dụng

3.1. Lựa chọn liều

Liều dùng ở đối tượng đặc biệt

- Liều cân bằng ở **người lớn tuổi** thường thấp hơn ở người trẻ (1/2 – 3/4 liều thông thường)
- Ở **trẻ em**:
 - + Cần phối hợp chặt chẽ với chuyên khoa nhi
 - + Trẻ < 1 tháng tuổi: tránh dùng AVK
 - + Trẻ > 1 tháng tuổi: liều được tính bằng mg/kg/ngày.

3. Phương thức sử dụng

3.2. Theo dõi điều trị

- **INR** (*International Normalized Ratio*)

- + Là giá trị được theo dõi khi điều trị với AVK
- + Công thức tính:

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Prothrombin Time của bệnh nhân}}{\text{Prothrombin của nhóm chứng}} \right]^{\text{ISI}}$$

Hệ số lũy thừa ISI (International Sensitivity Index) đặc thù cho mỗi phòng thí nghiệm.

- + Giá trị bình thường: 0,8 – 1,2

3. Phương thức sử dụng

3.2. Theo dõi điều trị

- **Mục tiêu** điều trị AVK thông thường: **INR = 2 - 3**.
Điều này có ý nghĩa:
 - + INR tối ưu vào khoảng 2,5
 - + $\text{INR} < 2$: tác dụng kháng đông chưa đủ
→ nguy cơ huyết khối
 - + $\text{INR} > 3$: tác dụng kháng đông vượt ngưỡng
→ nguy cơ xuất huyết
- **Quá liều** AVK sinh học được định nghĩa: **INR > 5**

3. Phương thức sử dụng

3.2. Theo dõi điều trị

- **Sổ tay theo dõi:**
 - Thông tin về thuốc (tên thuốc, hàm lượng, liều lượng, thời điểm uống)
 - INR các lần đo
- **Lịch theo dõi INR:** Khi bắt đầu điều trị + Sau mỗi lần chỉnh thuốc



- **Đánh giá hiệu quả** kháng đông
- **kết quả INR:**
 - Chưa đạt, vượt mức hay bất ổn định
 - Nhằm có kế hoạch tăng hay giảm liều thích hợp.
- **Cần nhiều thời gian** để đạt liều cân bằng

3. Phương thức sử dụng

3.2. Theo dõi điều trị: INR mục tiêu tham khảo

Bệnh lý nguy cơ cao huyết khối	INR mục tiêu	Thời gian điều trị (tháng)
Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới <i>Thời gian điều trị kéo dài trên bệnh nhân có bất thường tăng đông, bệnh ác tính đang tiến triển...</i>	2 – 3	3 – 6
Hậu nhồi máu cơ tim - Nguy cơ cao - Không dung nạp aspirine	2 – 3 2 – 3	1 – 3 Suốt đời
Phẫu thuật khớp háng	2 – 3	Tùy nguy cơ
Rung nhĩ trên van tim tự nhiên Bệnh van tim chưa sửa chữa <i>Tăng INR mục tiêu 2,5 – 3,5 khi kèm dẫn nhĩ trái nặng, huyết khối buồng tim</i>	2 – 3	Đến khi can thiệp Sau đó tùy nguy cơ
Thay van sinh học <i>Thời gian điều trị kéo dài nếu kèm rung nhĩ, nhồi máu cơ tim, phân xuất tổng máu giảm <35%, tình trạng tăng đông</i>	2 – 3	3
Thay van cơ học - Vị trí van 2 lá - Vị trí van động mạch chủ <i>Nguy cơ huyết khối: Tại van 2 lá > van động mạch chủ Van thế hệ cũ > van thế hệ mới</i>	2,5 – 4 2 – 3,5	Suốt đời Suốt đời

3. Phương thức sử dụng

3.2. Theo dõi điều trị

Trường hợp quên uống 1 cử thuốc

- Có thể uống cử thuốc đó trong vòng 8 giờ sau thời điểm uống thuốc hàng ngày.
- Quá thời gian 8 giờ, bệnh nhân không nên uống cử thuốc đó cũng như không được tự ý uống bù với liều gấp 2 vào ngày hôm sau.
- Bệnh nhân cần ghi lại việc quên thuốc vào sổ theo dõi và báo cho bác sĩ vào lần đo INR tiếp theo.

3. Phương thức sử dụng

3.2. Thông tin cho bệnh nhân: 9 điều

1. Lý do cần điều trị và INR mục tiêu
2. Liều và thời điểm uống thuốc (buổi tối)
3. Dặn dò BN luôn đem theo:
 - +Sổ tay theo dõi điều trị AVK
 - +Phiếu xác định nhóm máu
4. Dặn dò BN thông báo cho các bác sĩ đồng điều trị về việc đang sử dụng AVK
5. Tránh những thức ăn chứa hàm lượng vitamin K cao.
6. Tránh những hoạt động dễ gây thương tích: thể thao đối kháng, công việc sử dụng máy khoan, cưa, đinh, dao...

3. Phương thức sử dụng

3.2. Thông tin cho bệnh nhân

Những thức ăn cần tránh khi điều trị AVK

Hàm lượng vitamin K **rất cao** (**không dùng**):

Lá củ cải đỏ/ trắng	Rong biển
Cải xoăn	Rau bi na
Gan động vật	Lá trà xanh
Ngò tây (mùi tây)	

Hàm lượng **tương đối cao** (**thỉnh thoảng dùng**):

Các loại salade	Măng tây
Bông cải xanh	Hành lá
Ớt chuông xanh	Cà rốt, cà chua

Nguyên tắc chung:

Tránh rau quả có màu xanh lục đậm



3. Phương thức sử dụng

3.2. Thông tin cho bệnh nhân: 9 điều

7. Hỏi ý kiến bác sĩ trước mọi quyết định sử dụng thuốc mới hay thực hiện thủ thuật/phẫu thuật

Một số thuốc có tương tác với AVK

Các thuốc đối kháng tác dụng của kháng vitamin K

1. Giảm hấp thu : cholestyramine
2. Tăng đào thải : barbiturate, rifampicin, carbamazepine, rượu
3. Cơ chế chưa rõ : nafcillin, sucralfate

Các thuốc tăng cường tác dụng của kháng vitamin K

1. Ức chế đào thải: phenylbutazone, sulfinpyrazone, disulfiram, metronidazole, cotrimoxazole, cimetidine, amiodarone
2. Tăng cường tác dụng chống đông: cephalosporin thế hệ 2-3, clofibrate, heparin, ancrod
3. Cơ chế chưa rõ: erythromycin, phenytoin, ketoconazole, fluconazole, isoniazide, quinidine, vitamin E liều cao, propafenone, anabolic steroid

Các thuốc tăng nguy cơ chảy máu khi phối hợp với kháng vitamin K

Aspirin, thuốc kháng viêm không steroid, clopidogrel, ticlopidine

3. Phương thức sử dụng

3.2. Thông tin cho bệnh nhân: 9 điều

8. Dấu hiệu xuất huyết cần được thông báo sớm :

- + Mảng bầm dưới da
- + Chảy máu niêm mạc miệng – mũi
- + Mất máu nhiều khi hành kinh/xuất huyết âm đạo bất thường
- + Máu trong phân – nước tiểu
- + Mọi triệu chứng mệt mỏi, xanh xao kéo dài gợi ý tình trạng xuất huyết ẩn.

9. Dấu hiệu dị ứng thuốc cần thông báo ngay: ngứa, nổi ban, phù khu trú, phù môi – mắt...

4. Chống chỉ định

4.1. Tuyệt đối

- Dị ứng với thành phần của thuốc
- Suy chức năng gan nặng
- Kết hợp điều trị với:



➤ **Acetylsalicylic acid** liều cao:

$\geq 1\text{g/lần dùng và/hoặc } \geq 3\text{g/ngày}$ với tác dụng chống viêm

$\geq 500\text{mg/lần dùng và/hoặc } < 3\text{g/ngày}$ + tiền căn loét dạ dày

➤ Thuốc kháng nấm **Miconazole** đường uống và gel bôi

➤ **Kháng viêm không steroide** nhóm pyrazinamide (phenylbutazone)

➤ Dược liệu có nguồn gốc từ **cỏ ban**.

- Kháng vitamin K nhóm **fluindione** khi **cho con bú**

4. Chống chỉ định

4.2. Tương đối



- **Nguy cơ xuất huyết cao:**
 - Tổn thương thực thể có khả năng xuất huyết
 - Hậu phẫu thần kinh hoặc nhãn khoa trong vòng 3 tháng
 - Nguy cơ phải phẫu thuật
 - Loét dạ dày – ruột mới xuất hiện hoặc đang tiến triển
 - Dẫn tĩnh mạch thực quản
 - Tăng huyết áp ác tính (huyết áp tâm trương > 120mmHg)
 - Tai biến mạch máu não (do xuất huyết).
- **Suy thận nặng** ($\text{CrCl} < 20\text{ml/phút}$)

4. Chống chỉ định

4.2. Tương đối (tiếp theo)



- **Kết hợp điều trị**

- *Acetylsalicylic acid* :

- $\geq 500\text{mg/lần dùng}$ và $< 3\text{g/ngày}$ + không tiền căn loét dạ dày
 - $50\text{mg} - 325\text{mg/ngày}$ + tiền căn loét dạ dày

- *Kháng viêm không steroid*: Diflunisal

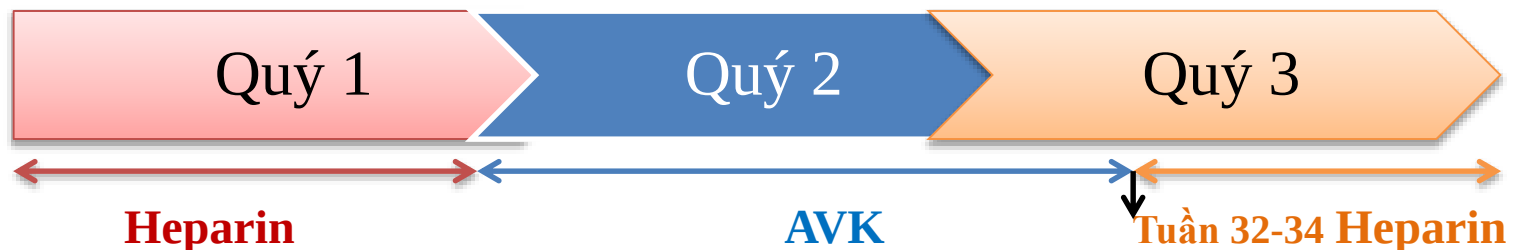
- Riêng với warfarin: các thuốc *chống ung thư* 5-fluorouracile, tegafur và capecitabine

5. AVK đối với phụ nữ có thai và cho con bú

5.1. Phụ nữ có thai

- Nguy cơ khi sử dụng AVK:
 - + tuần thứ 6 – 9 vô kinh: bất thường hình thái học
 - + giai đoạn trễ hơn: bệnh não bài thai
 - + giai đoạn bất kỳ: mất phôi – thai, xuất huyết
- Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ nên được tư vấn tránh thai nếu phải điều trị với AVK.
- Trong trường hợp lỡ có thai và vẫn phải duy trì điều trị AVK, có thể thực hiện theo phác đồ sau theo khuyến cáo:

AVK tương đối an toàn khi được dùng trong quý 2



5. AVK đối với phụ nữ có thai và cho con bú

5.2. Cho con bú

- Nhóm indanediones (Previscan): không được cho con bú
- Nhóm coumarin (Sintrom, Coumadin):
 - + Đi vào sữa mẹ với hàm lượng rất ít
 - + Hầu như không gây tác dụng không mong muốn nào
 - + Nên bổ sung thêm vitamin K1 cho trẻ



✓ Coumarin
x Previscan

6. Xử trí khi quá liều kháng vitamin K

6.1. Không triệu chứng

- Có thể thực hiện trong điều kiện ngoại trú khi tình trạng bệnh nhân cho phép.
- Chuyển viện với ý kiến chuyên khoa khi bệnh nhân mang nhiều yếu tố nguy cơ chảy máu.
- Trong mọi trường hợp:
 - + Tích cực tìm và điều trị nguyên nhân
 - + Giảm liều khi không có chỉ định ngưng thuốc
 - + Kiểm tra INR vào 48-72h sau khi thay đổi điều trị

6. Xử trí khi quá liều kháng vitamin K

6.1. Không triệu chứng

Phương pháp xử trí quá liều kháng vitamin K không triệu chứng

	INR mục tiêu : 2 – 3	INR mục tiêu > 3
INR < 4	▪ Không cần ngưng thuốc ▪ Không cần bổ sung vitamin K	
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	▪ Ngưng 1 cử thuốc ▪ Không cần bổ sung vitamin K	▪ Không cần ngưng thuốc ▪ Không cần bổ sung vitamin K
$6 \leq \text{INR} < 10$	▪ Tạm dừng điều trị ▪ Vitamin K 1- 2mg (uống)	▪ Ngưng 1 cử thuốc ▪ Vitamin K 1-2mg đường uống với ý kiến chuyên khoa
INR ≥ 10	▪ Tạm dừng điều trị ▪ Vitamin K 5mg (uống)	▪ Xin ý kiến chuyên khoa ▪ Chuẩn bị bệnh nhân nhập viện

Nếu sau thay đổi điều trị, INR vẫn vượt ngưỡng mục tiêu + BN không triệu chứng: tiếp tục thực hiện theo những khuyến cáo trong bảng trên

6. Xử trí khi quá liều kháng vitamin K

6.2. Xuất huyết

Tiêu chuẩn nặng:

1. **Không kiểm soát được** với những phương tiện thông thường
2. **Huyết động bất ổn**: HATThu < 90mmHg hoặc giảm ≥ 40 mmHg so với trị số HA bình thường hoặc HATTr < 65mmHg hoặc mọi dấu hiệu của sốc
3. **Có chỉ định can thiệp cấp cứu**: phẫu thuật, nội soi, truyền máu...
4. **Vị trí xuất huyết ảnh hưởng sống còn**: đầu - sọ, cột sống, khớp, hốc mắt, tràn máu màng phổi - sau phúc mạc - màng ngoài tim, tụ máu sâu trong cơ, xuất huyết tiêu hóa cấp.

Nặng
 ≥ 1 tiêu chuẩn

Không nặng
Không có tiêu chuẩn nào

6. Xử trí khi quá liều kháng vitamin K

6.2. Xuất huyết

Nặng
 ≥ 1 tiêu chuẩn

- Test nhanh INR
- Cấp cứu chuyển viện
- Thông báo nhận viên cấp cứu về điều trị AVK nhằm chuẩn bị tốt:
 - + phức hợp prothrombin đậm đặc
 - + vitamin K (uống + tiêm mạch)

Không nặng
Không có tiêu chuẩn nào

- Test nhanh INR
- Nếu INR vượt mục tiêu: xử trí như quá liều AVK không triệu chứng
- Tìm nguyên nhân
- Theo dõi sát và đánh giá lâm sàng thường xuyên

7. AVK và nguy cơ xuất huyết khi thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn

7.1. Nguy cơ thấp

- Cần phối hợp chặt chẽ với ý kiến từng chuyên khoa để xác định loại hình can thiệp có thể duy trì AVK.
- Khi quyết định duy trì AVK, INR cần được kiểm tra có trị số ổn định trong vùng mục tiêu điều trị.
- Việc tạm ngưng AVK vẫn được đặt ra khi bệnh nhân:
 - +đang phải điều trị với thuốc có tương tác với AVK
 - +có nhiều nguy cơ xuất huyết.
- Việc tiêm dưới da là an toàn trong khi tiêm trong cơ không được khuyến cáo.

7. AVK và nguy cơ xuất huyết khi thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn

7.2. Nguy cơ cao cần tạm ngưng AVK:

INR cần đạt $< 1,5$ khi bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật

- *Chuyển đổi AVK – Heparin* :

- Nhằm duy trì tác dụng kháng đông khi việc ngưng AVK trước và sau thực hiện can thiệp gây nguy cơ cao huyết khối.
- Là *bắt buộc* trong những tình huống sau:
 - + Mang *van tim cơ học*
 - + *Loạn nhịp hoàn toàn* với tiền sử thuyên tắc mạch hệ thống
 - + Bệnh lý *huyết khối tĩnh mạch* với tiền sử thuyên tắc tĩnh mạch hoặc thuyên tắc phổi.

7. AVK và nguy cơ xuất huyết khi thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn

7.2. Nguy cơ cao cần tạm ngưng AVK:

INR cần đạt $< 1,5$ khi bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật

Chuyển đổi AVK – Heparin (tiếp theo)

- Có thể được thực hiện ngoại viện với quy trình như sau:
 - ✓ INR được đo vào 7 – 10 ngày trước cuộc mổ chương trình
 - ✓ Ngày 5 trước phẫu thuật: giữ cữ AVK sau cùng
 - ✓ Ngày 4: ngừng uống AVK
 - ✓ Ngày 3: Liều Heparin đầu tiên (tiêm dưới da) vào buổi tối
 - ✓ Ngày 2: Heparin tiêm dưới da 2 lần/ngày
 - ✓ Ngày 1: Nhập viện
 - ✓ Ngày 0: Phẫu thuật

Nếu quá trình chuyển đổi **khó thực hiện ở ngoại viện**, bệnh nhân cần được **nhập viện sớm** sau khi ngừng cữ AVK sau cùng (ngày 4).

7. AVK và nguy cơ xuất huyết khi thực hiện phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn

7.2. Nguy cơ cao cần tạm ngưng AVK:

INR cần đạt $< 1,5$ khi bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật

- Quyết định chuyển đổi AVK – Heparin được dựa trên nguy cơ xuất huyết:
 - Từ bệnh lý thực thể chính
 - Từ tình trạng chức năng các cơ quan
 - Từ cơ địa (tuổi, thể chất, độ nhạy cảm...)
- Khi không cần chuyển đổi AVK – Heparin:
 - Có thể ngừng AVK từ ngày 4 trước phẫu thuật
 - Bắt đầu điều trị trở lại vào 24 – 48h sau mổ.

TÓM TẮT

- Kháng vitamin K là thuốc kháng đông cổ điển vẫn còn được sử dụng nhiều trong điều trị và phòng ngừa huyết khối ở bệnh lý nguy cơ cao.
- Sử dụng AVK cần được cân nhắc giữa lợi ích (kháng đông) và nguy cơ (xuất huyết).
- Việc đạt cân bằng điều trị đòi hỏi sự kiên trì.
- Quá trình theo dõi điều trị AVK luôn phải được theo dõi sát.