



Xét nghiệm Đông Máu

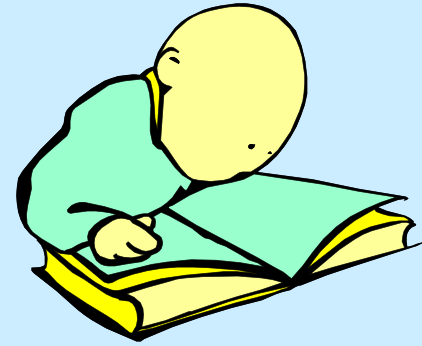
THEO DÕI

TRONG LÂM SÀNG SỬ DỤNG KHÁNG ĐÔNG



BS. Phạm Quý Trọng
Nguyên, Bộ môn Huyết học
Khoa Y - ĐHYD TP. HCM
2017

Mục tiêu



1. Nhắc lại ý nghĩa của các xét nghiệm đông máu theo dõi điều trị kháng đông
2. Biết khai thác các xét nghiệm đông máu và huyết khối
3. Theo dõi được BN dùng kháng đông

Cách trình bày : FAQ

- ❖ **Nêu vấn đề** dưới hình thức câu hỏi (FAQ : Frequently Asked Questions)
- ❖ **Giải đáp** các câu hỏi ấy

Thuật ngữ (1)

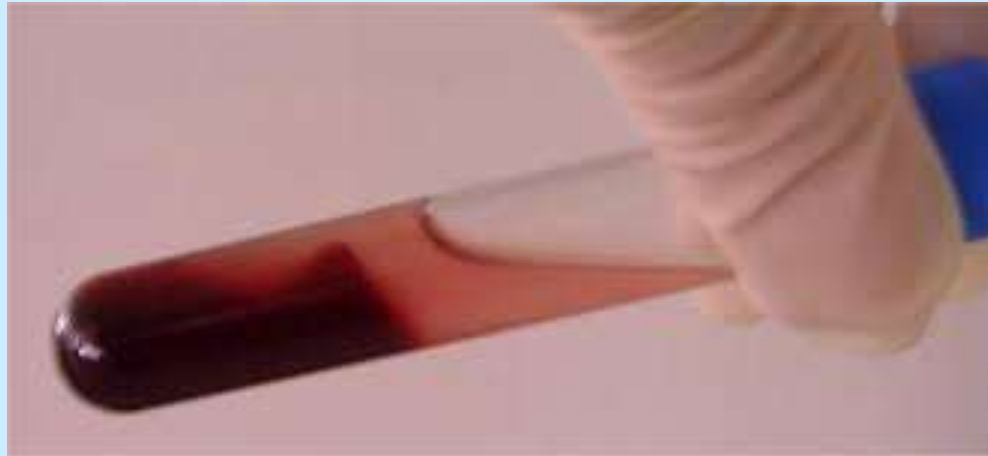
- ❖ **aPTT** = TCK , TCA
- ❖ **PT** = TQ (thời gian Quick) format thời gian (giây)
= TP (tỷ lệ Prothrombin) format %
= format INR
- ❖ **TT** = Thời gian thrombin

Thuật ngữ (2)

- ❖ **F. II** = factor II = yếu tố II đông máu
- ❖ **F. Xa** , **Xa** = **activated** factor X
= yếu tố X **hoạt hóa**



1.- Làm sao biết : tube máu này đông theo **đường nội sinh** hay **ngoại sinh** hay **cả hai** ... ?

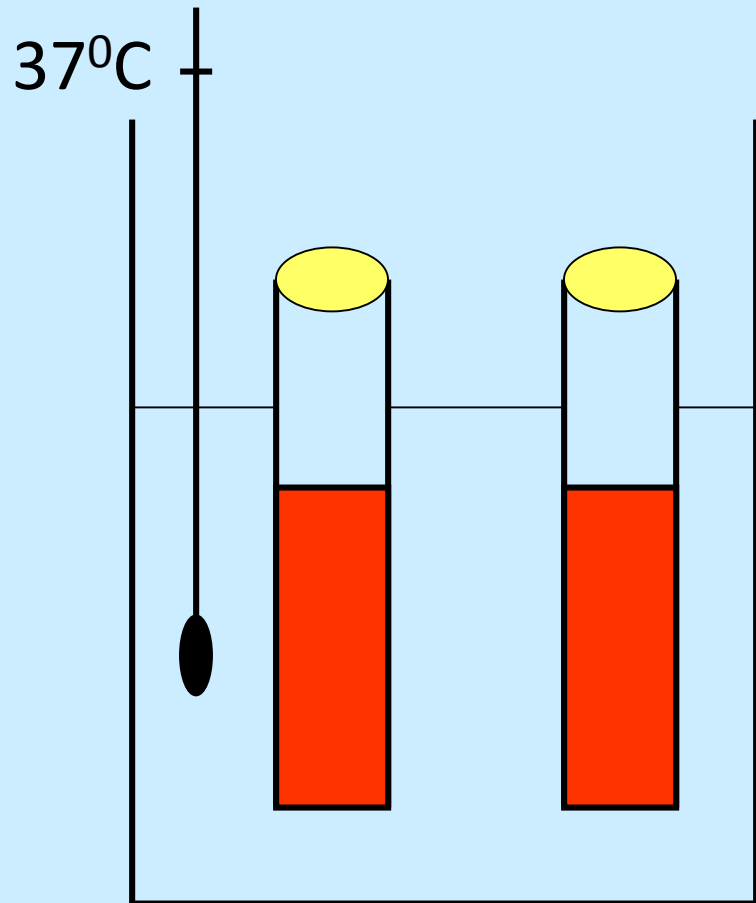


➔ Không biết ! Vì **sản phẩm cuối cùng** là **fibrin** thì như nhau

**2.- Vậy làm sao biết là : có 2 đường
nội ~ ngoại sinh khác nhau ?**



Xét nghiệm (xưa kia) với máu toàn bộ
(whole blood), để **máu đông tự nhiên**



Quan sát bằng **mắt** ;



Quan sát bằng **mắt** ;
Phát hiện chậm

TC = 8 - 12 mn

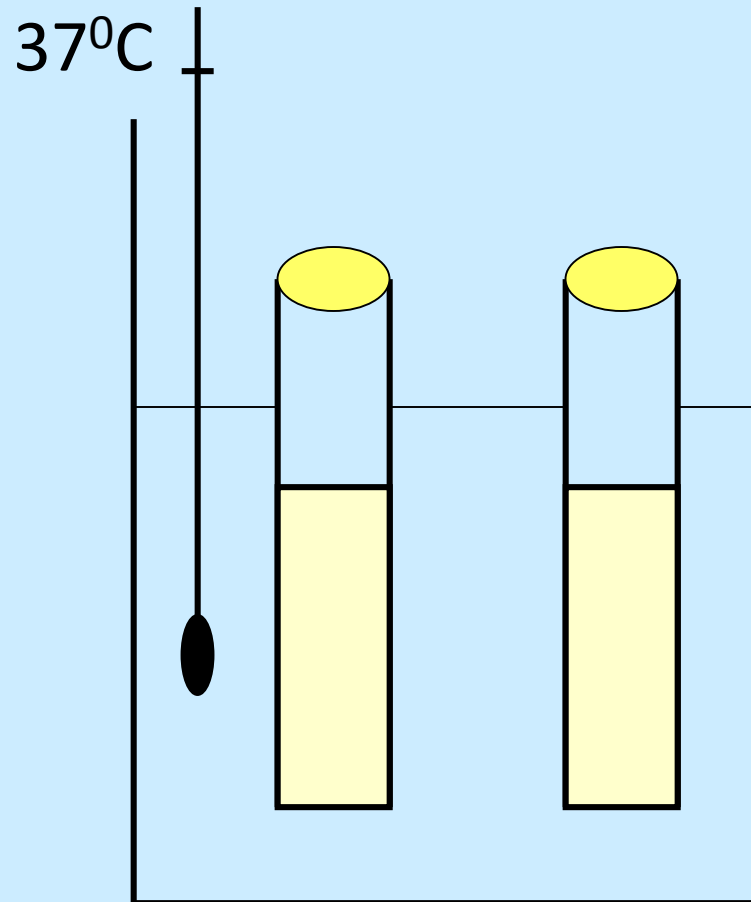


Dùng **plasma** (thay vì máu nguyên vẹn)



Cho kháng đông, ly tâm, chiết **plasma** ra riêng

Dùng **plasma** (thay vì máu nguyên vẹn), kích hoạt cho đông nhanh :
cephalin, kaolin



Quan sát **plasma** ;
Phát hiện sớm

TCK \approx 38 - 42 sec

Dùng **plasma**, kích hoạt cho đông nhanh :
cephalin, hạt **célite**, hạt **thủy tinh** ...



Quan sát bằng **máy** ;
Phát hiện sớm

TCA, aPTT \approx 28 - 32 sec

* Thời gian céphaline (chưa có kaolin)
= (PTT : Partial Thromboplastin Time)

* Thời gian céphaline-kaolin (TCK)

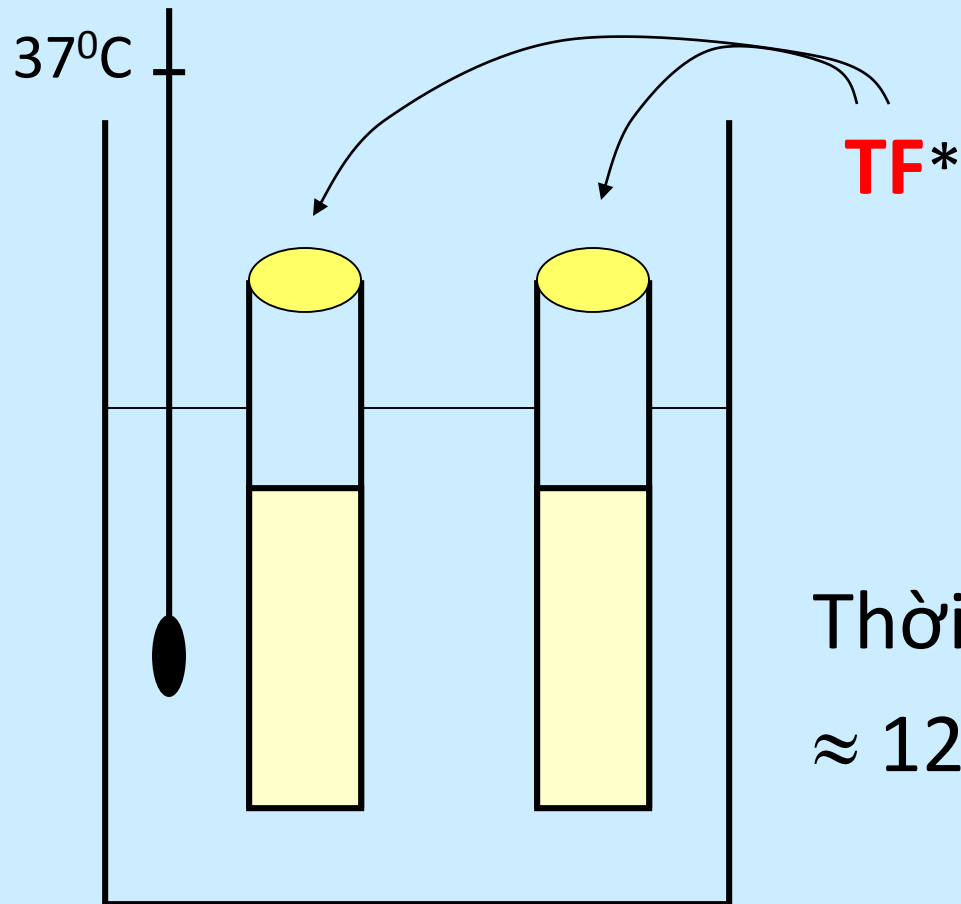
= (aPTT : activated PTT)

= TCA : Temps de céphaline activé)

28" - 32"

Đến đây tưởng là MÁU không thể đông nhanh hơn 30" được

- * Nhưng **không phải** !
- * MÁU có thể **đông nhanh hơn**
- * Từ nhận xét ... qua các vết thương **dập nát** ...



Thời gian Quick* (TQ)
 ≈ 12 sec

*Armand J. Quick (1935)

* TF = tissue factor

Từ đó đưa ra nhận xét :

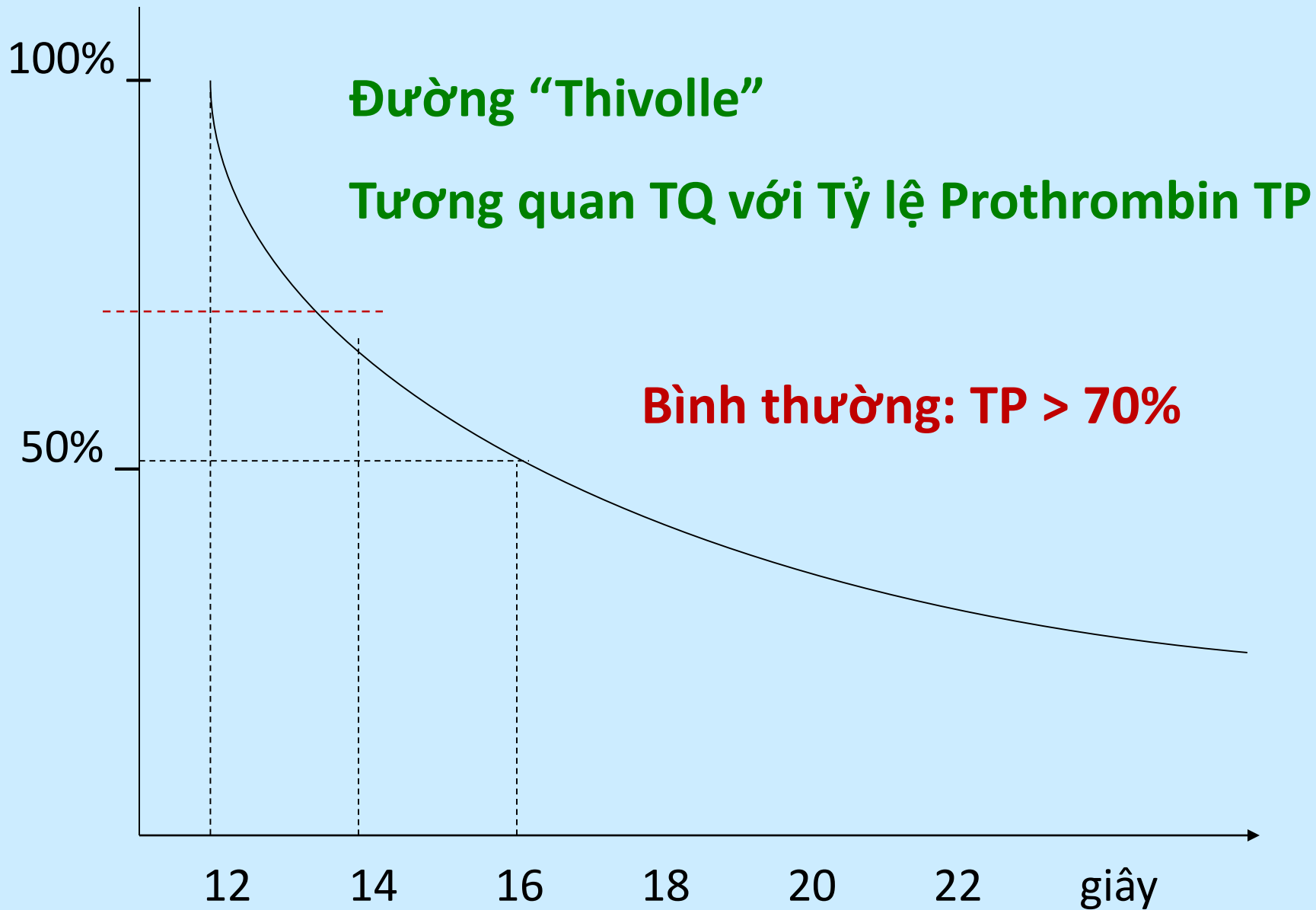
- * **Nếu có yếu tố mô** (từ ngoài, không có sẵn trong dòng máu) tham gia vô
- * **Thì máu đông nhanh hơn**

* Phát hiện ra đường đông máu thứ 2

* Đường đông máu **ngoại sinh**

Các format khác :

- * **Tỷ lệ Prothrombin** (taux de Prothrombin)
(Prothrombin time : PT)
- * **INR** (International Normalized Ratio)



$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ}_{\text{BN}}}{\text{TQ}_{\text{T}}} \right)^{\text{ISI}^*} \quad \text{BT} = 1 - 1.2$$

Mục đích : theo dõi điều trị kháng đông anti-vit. K
(Warfarin, Sintrom ...)

Lưu ý : **INR** không phải là một xét nghiệm,
chỉ là một thuật toán

* ISI : *International Sensitivity Index* (Tom B. Kirkwood, 1983)

Tuổi : 68
Mã số bệnh nhân : 111
Bác sĩ điều trị : BS. HẬU
Mẫu XN : Máu

MSBS:454

Ngày : 25/ 10/ 2010

KẾT QUẢ HUYẾT HỌC

XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	BÌNH THƯỜNG
INR	<u>2,63</u>	0,9 – 1,3

INR của BN đang được điều trị kháng đông AVK

*Thăm dò đường **nội sinh***

- aPTT (TCK, TCA)

*Thăm dò đường **ngoại sinh***

- PT (TQ, TP, INR)

Bộ xét nghiệm ***đông máu cơ bản*** nên là:

- TS

- TCK (TCA, aPTT)

- TQ (PT)

(+ xem **số lượng tiểu cầu** trong huyết đồ)

Tại một BV TP.HCM *hiện đại* :

MCH	31.8	26 - 32 pg
MCHC	35.1	32 - 36 g/dl
RDW	10.8	%
Plaquet	288	150 - 450 K/uL
PDW	20.2	fL
MPV	7.06	fL
PCT	0.203	%
TS (Thời gian máu chảy)	2	0 - 3 Phút
TC (Thời gian máu đông)	7	5 - 8 Phút

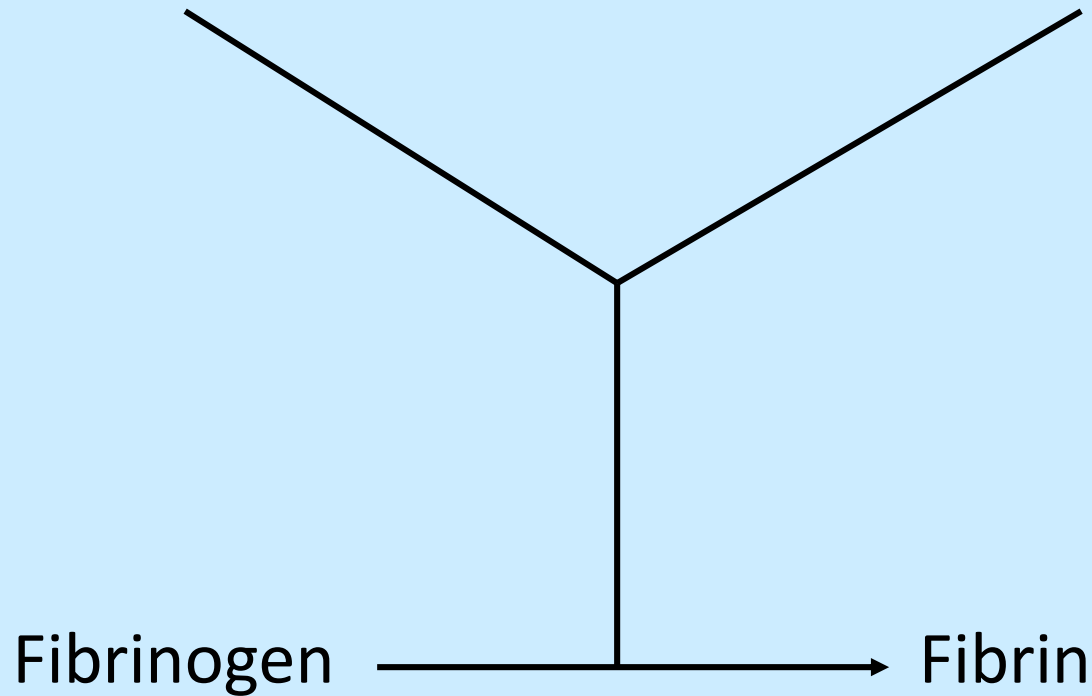
- Ngày thực hiện: 08:04, 19/10/2015

- Ghi chú:

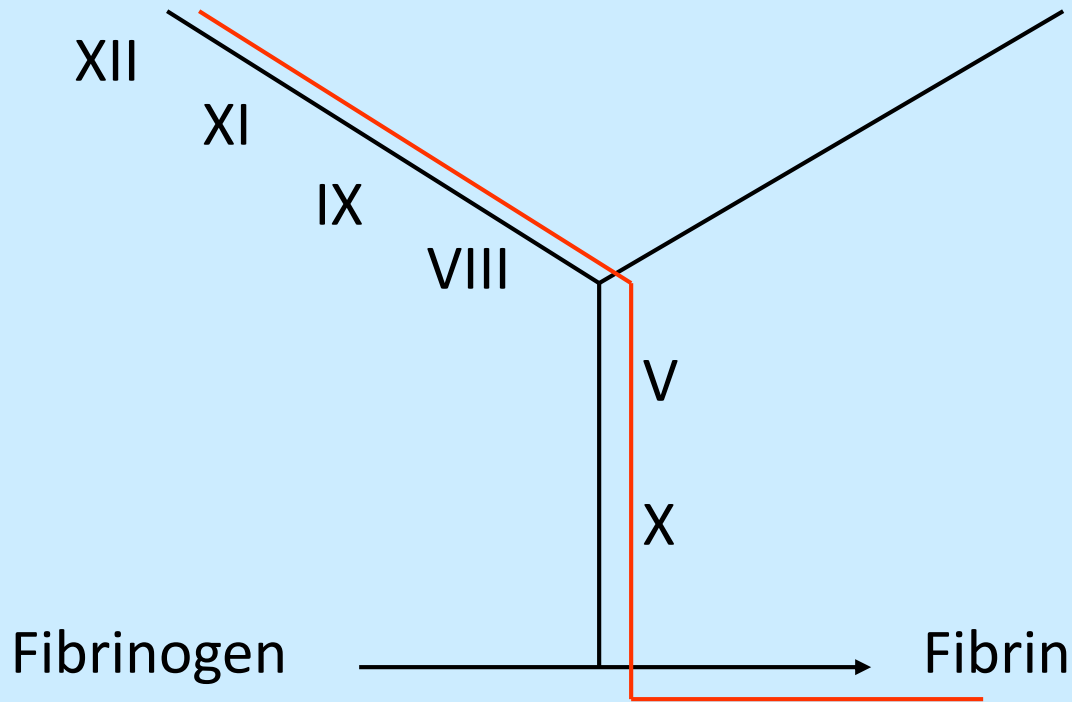
Ngày 19 tháng 10 năm 2015

KT. Trưởng Khoa Xét Nghiệm

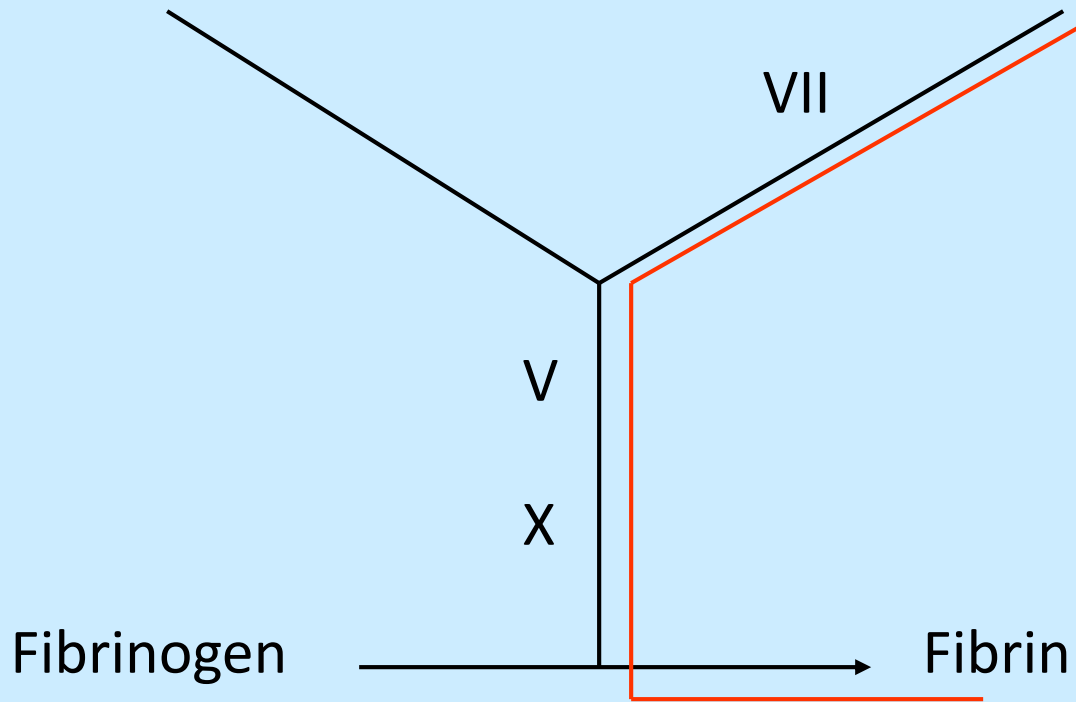
Hai đường đông máu Nội & Ngoại sinh



TCA (aPTT) thăm dò đường **Nội sinh**



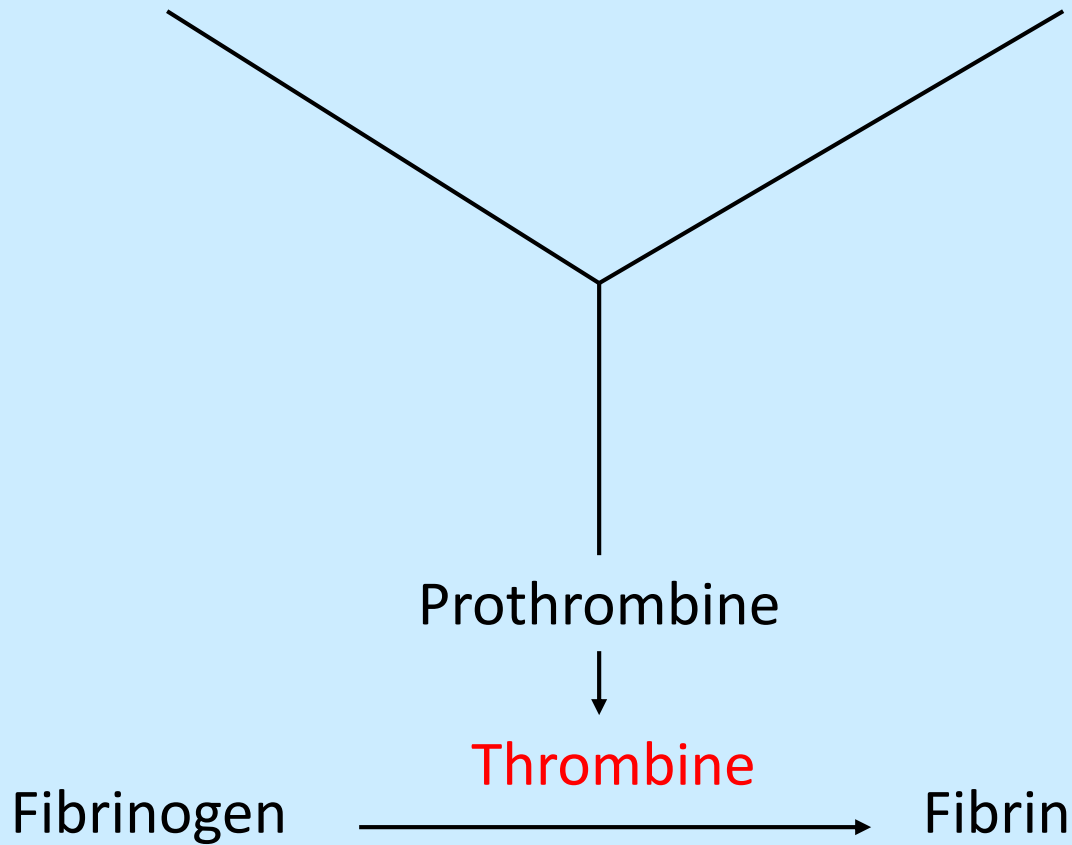
TQ (PT) thăm dò đường **Ngoại sinh**

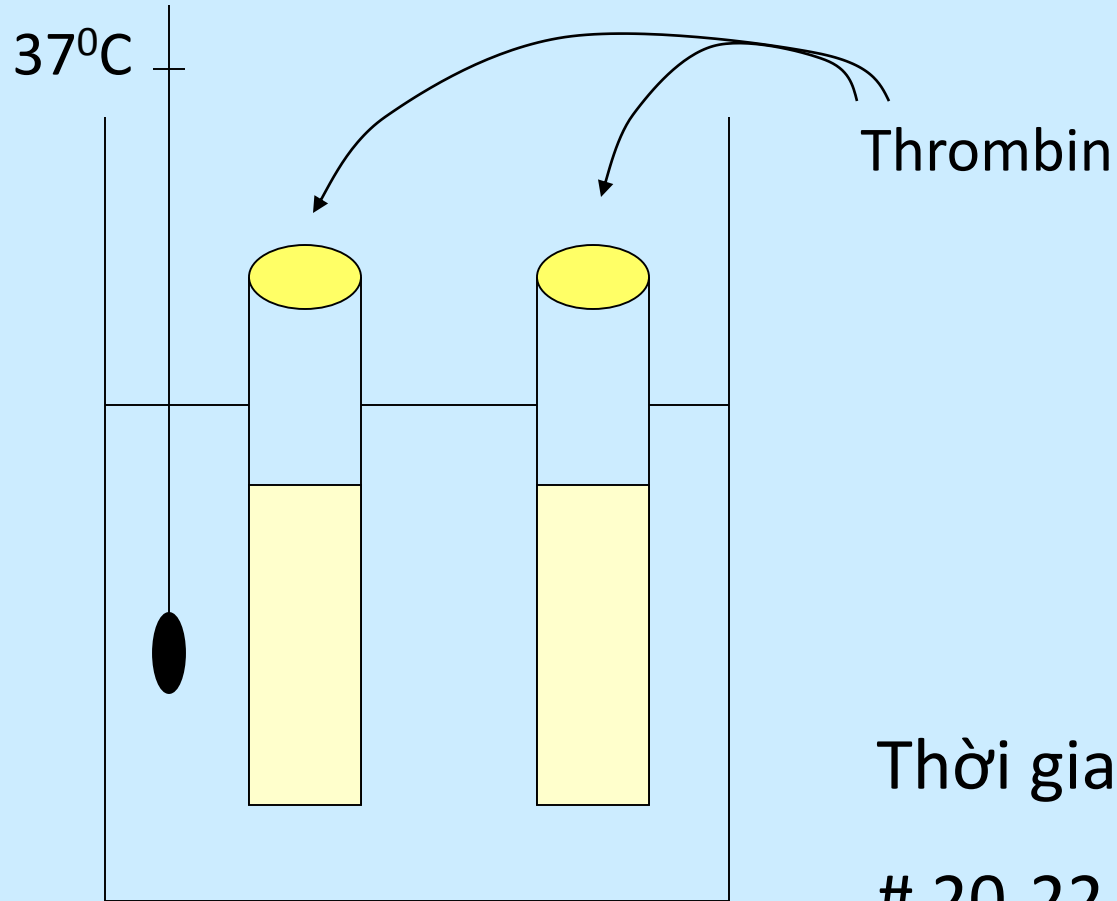


3.- Thời gian Thrombin thăm dò điều gì ?



Thời gian Thrombine



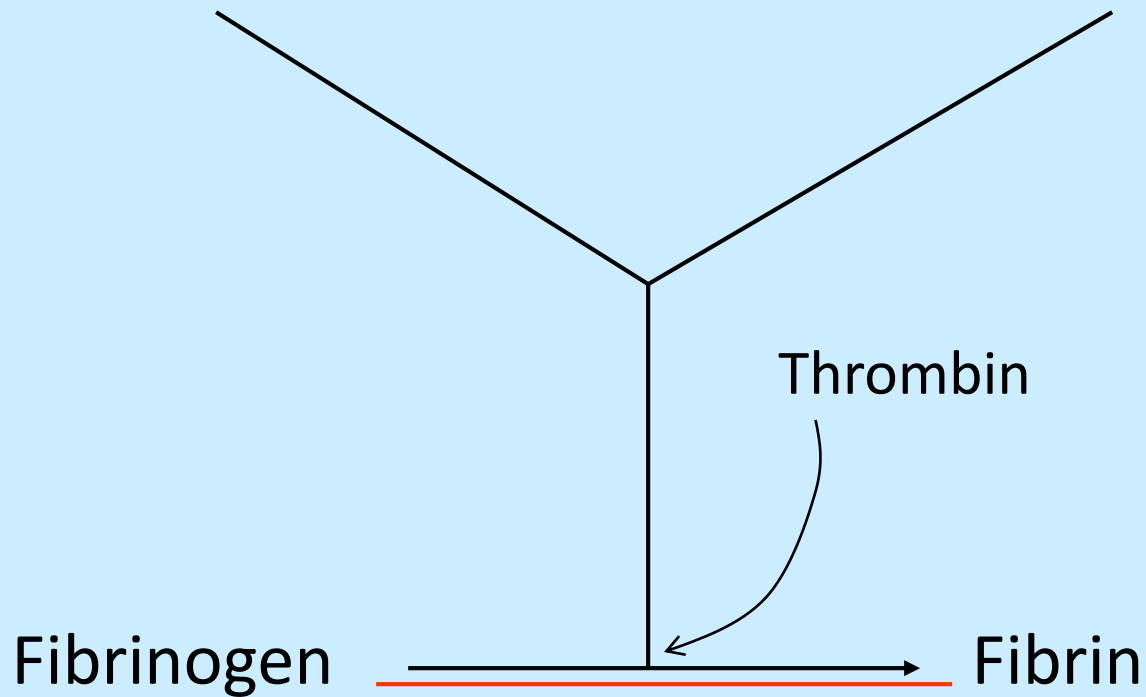


Thời gian Thrombin (TT)

20-22 sec

TT thăm dò :

- ❖ sự hình thành Fibrin
- ❖ và hoạt tính anti-thrombin (TT hỗn hợp)



PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Họ tên: LÊ T. Y Y.

Tuổi: 32

Giới: Nữ

Địa chỉ:

Chẩn đoán: LUPUS

BS chỉ định:

Nơi gửi: Phòng Khám

Yêu cầu xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm	Trị số bình thường	Đơn vị
--------------------	--------------------	--------------------	--------

Đông máu

*TQ(PT=Prothrombin time)	----> 12.1		giây
TQ CHỨNG	----> 12.3		
Tỷ lệ Prothombin	100	(>70%)	%
INR	1.00		
PT (bn)/PT (chứng)	0.98	< 1.2	
*TCK (APTT)	----> 29.1		giây
TCK CHỨNG	----> 30.0		
APTT(bn)/APTT(chứng)	0.97	<1.3	

Ngày: 09/03/2011 09:53:56

Khoa Xét Nghiệm

4.- Mục tiêu của điều trị kháng đông ?

Gây môi trường **giảm đông**
(hypocoagulability)

Chứ **không** phải **mất đông**
(acoagulability)

5.- Thử thách (challenge) của điều trị kháng đông ?

Tạo **cân bằng** giữa **kháng đông**

Mà **nguy cơ chảy máu** vẫn tối thiểu

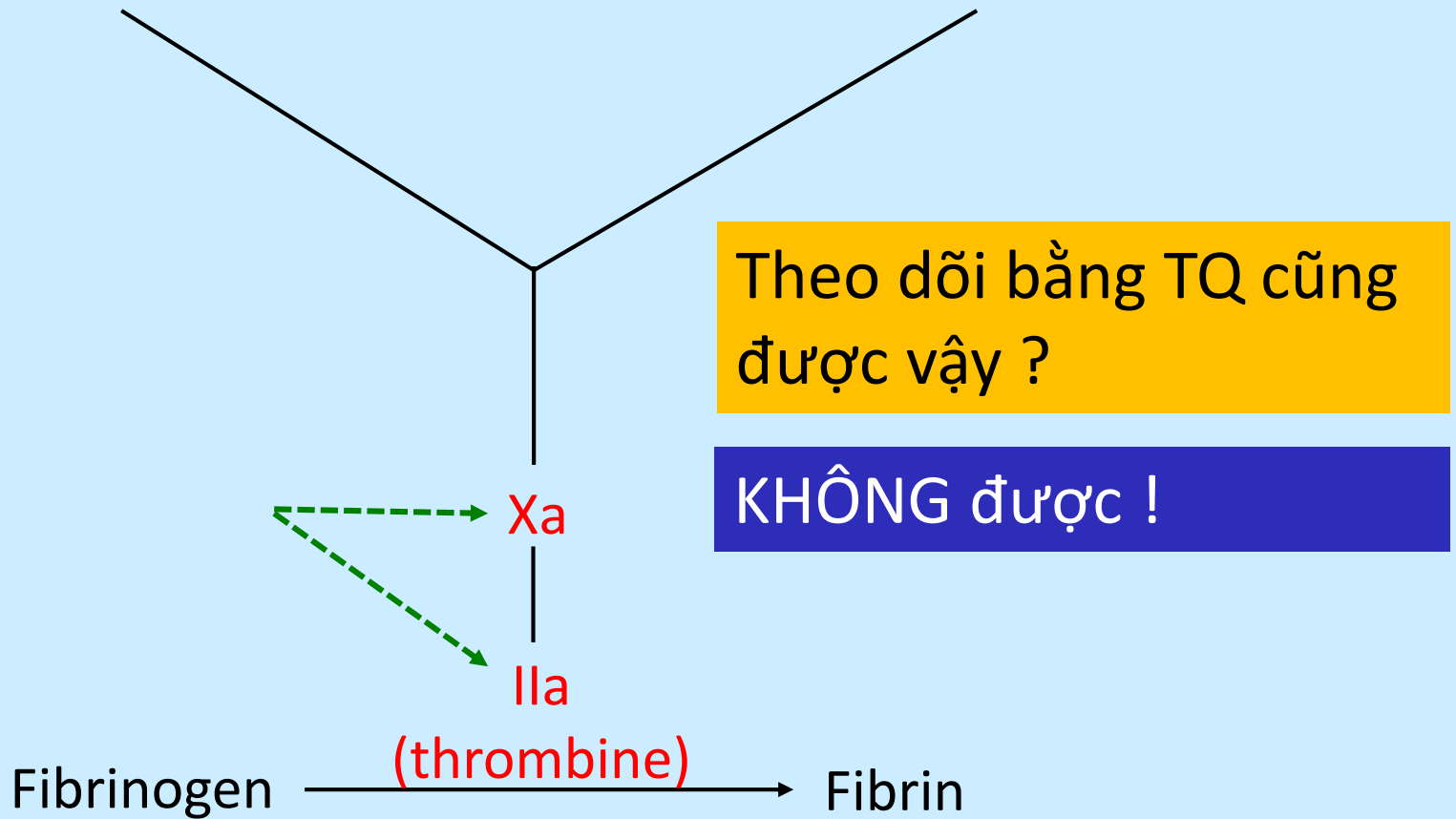
Vấn đề còn lại là ?

Theo dõi sử dụng **kháng đông**



6.- Vì sao khi dùng *Heparin* thì theo dõi bằng **aPTT (TCA)** ?

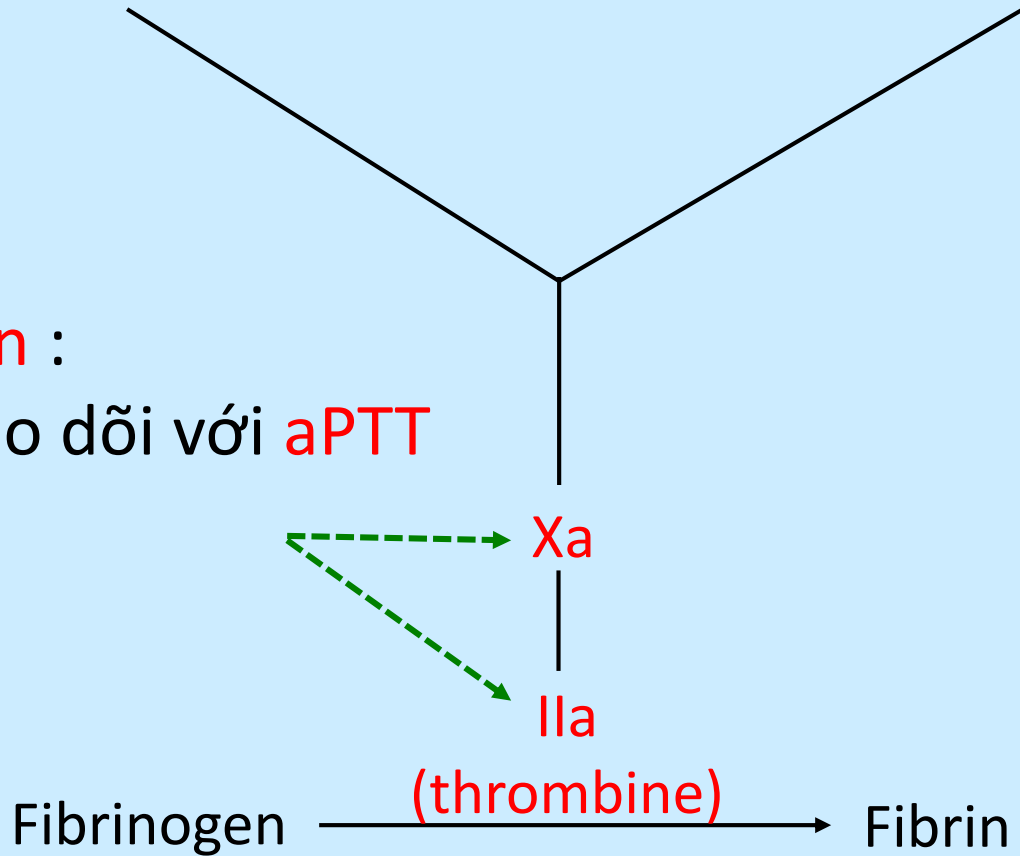
Các vị trí t/d của Heparin



Vì nguyên tắc : chỉ dùng xét nghiệm nhạy
với thuốc chọn dùng

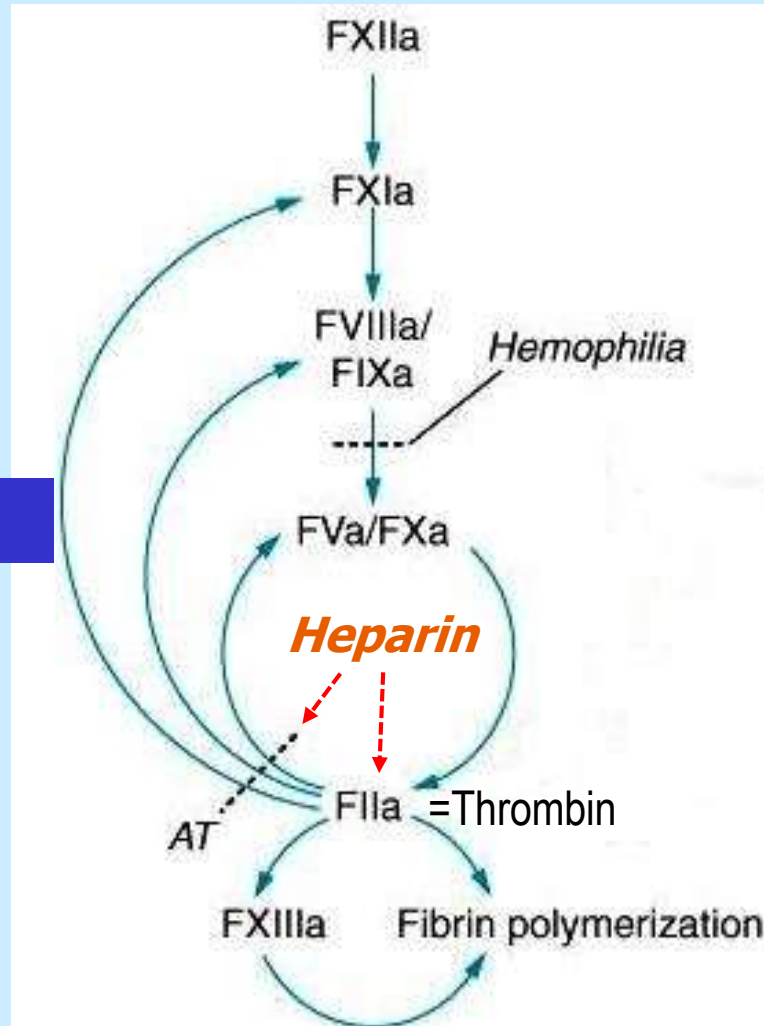
Heparin :

Chỉ theo dõi với aPTT

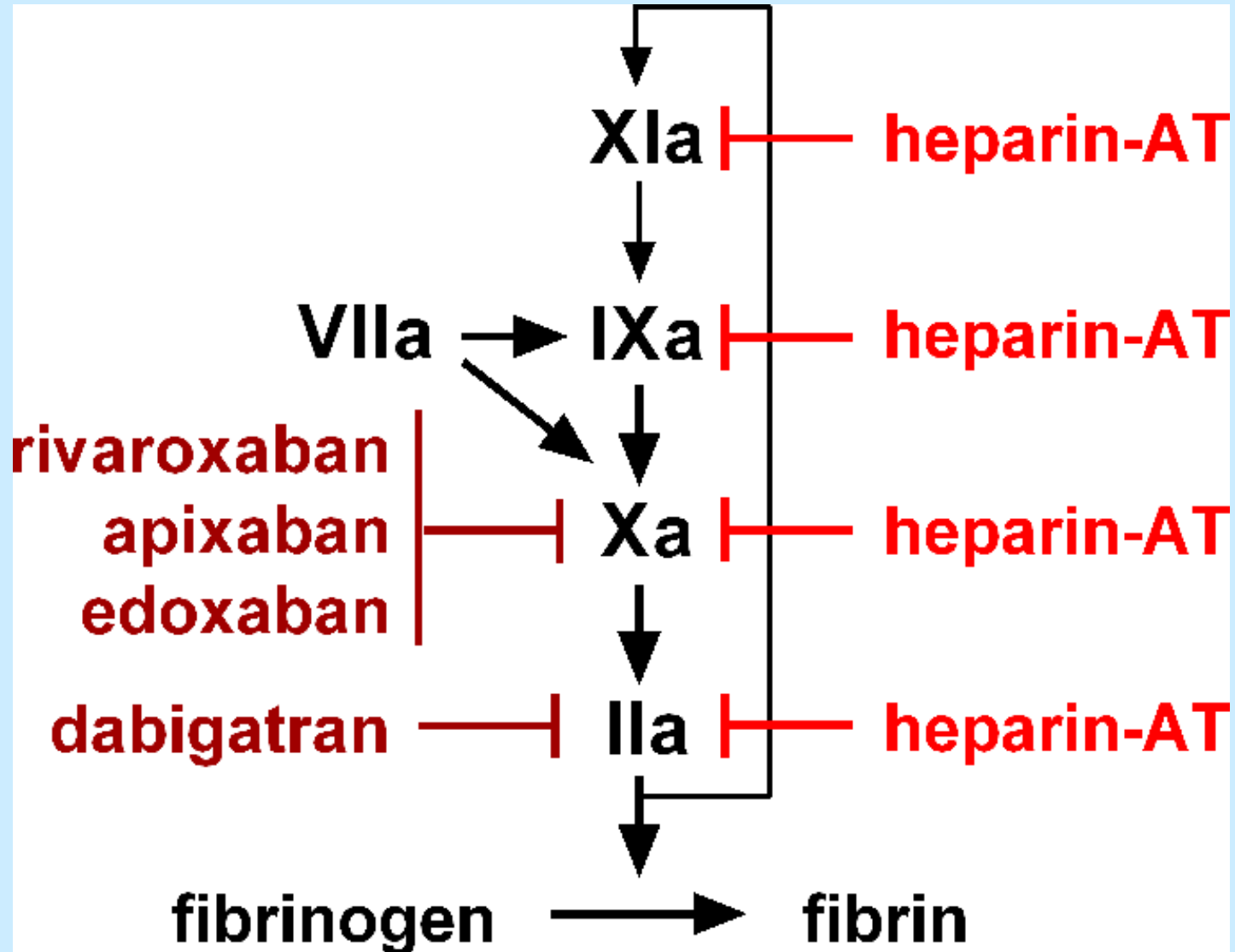


Lý do : có vòng feedback (+) trên
đường **đông máu nội sinh**

aPTT



aPTT (TCA) mới thăm dò chính xác t/d Heparin



aPTT bao nhiêu cho vừa và an toàn ?

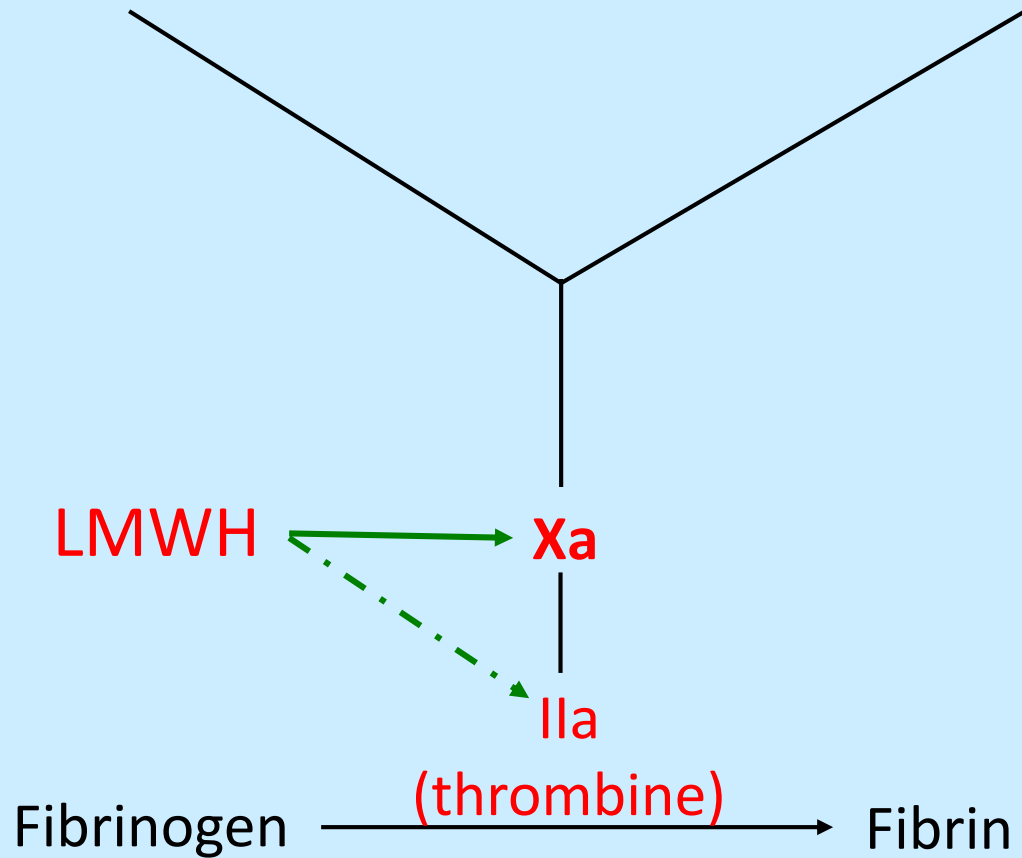
aPTT (BN) # 2 - 2,5 x aPTT chứng
< 3 x



7.- Lợi ích của Heparin TLPTT ? (LMWH)



7.- Lợi ích của Heparin TLPTT ? (LMWH)



8.- Ý nghĩa của tỷ số **anti Xa : anti IIa**

	-Xa	:	-IIa
* Heparin UFH	1	:	1
* Nadroparin	3	:	1
* Enoxaparin	4	:	1

Thường được diễn giải là
Hoạt tính anti Xa của **LMWH** mạnh hơn
Heparin UFH 3 hay 4 lần

8.- Ý nghĩa của tỷ số **anti Xa : anti IIa**

Thực ra không phải như vậy, phải ghi lại là

		anti Xa : anti IIa
* Heparin UFH	1 : 1	1 : 1
* Nadroparin	3 : 1	1 : 1/3
* Enoxaparin	4 : 1	1 : 1/4

T/d anti-IIa dịu hơn Heparin UFH

8.- Ý nghĩa của tỷ số **anti Xa : anti IIa**

Nhờ vậy :

		anti Xa : anti IIa
* Heparin UFH	1 : 1	1 : 1
* Enoxaparin	4 : 1	1 : 1/4

- 1- Nguy cơ chảy máu giảm hẳn, và
- 2- Không cần XN theo dõi

9.- Vì sao với **Heparin** phải XN theo dõi, còn **LMWH** thì không cần ?

Heparin UFH

Vì Sinh Khả Dụng (bioavailability) $\approx 30\%$ rất khác nhau giữa các cá thể

- ⇒ không dự báo được hiệu lực thuốc
- ⇒ không dự báo được nguy cơ chảy máu

LMWH

Vì Sinh Khả Dụng $\approx 100\%$, rất thuần nhất

⇒ dự báo được hiệu lực kháng đông

⇒ ước lượng được nguy cơ chảy máu

E. A. Nutescu et al.

required in most patients. The bioavailability of LMWHs following subcutaneous injection approaches 100 %. Peak anti-Factor-Xa activity occurs about 3–4 h following a subcutaneous dose. Unlike UFH, the pharmacokinetics of LMWHs are linear across doses studied [26].

10.- Nếu vẫn muốn XN theo dõi **LMWH** thì được không ?

LMWH

- ⇒ Được, nhưng đo aPTT sẽ không thấy “nhúc nhích”
- ⇒ Thực nghiệm **anti-Xa assay** được, nhưng không có giá trị thực hành

11.- Vì sao PT, **INR**, “nhảy múa” khi dùng AVK ?

... đang 2,63

Tuổi : 68
Mã số bệnh nhân : 111
Bác sĩ điều trị : BS. HẬU
Mẫu XN : Máu

MSBS:454
Ngày : 25/ 10/ 2010

KẾT QUẢ HUYẾT HỌC

XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	BÌNH THƯỜNG
INR	<u>2,63</u>	0,9 – 1,3



11.- Vì sao PT, **INR**, “nhảy múa” khi dùng AVK ?

... vọt lên 8,15 !

Tuổi : 067
Mã số bệnh nhân : 179
Bác sĩ điều trị : BS. HẬU
Mẫu XN : Máu

MSBS: 454
Ngày : 11/ 10/ 2010

KẾT QUẢ HUYẾT HỌC

XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	BÌNH THƯỜNG
INR	<u>8,15</u>	0,9 – 1,3



11.- Vì sao PT, **INR**, “nhảy múa” khi dùng AVK ?

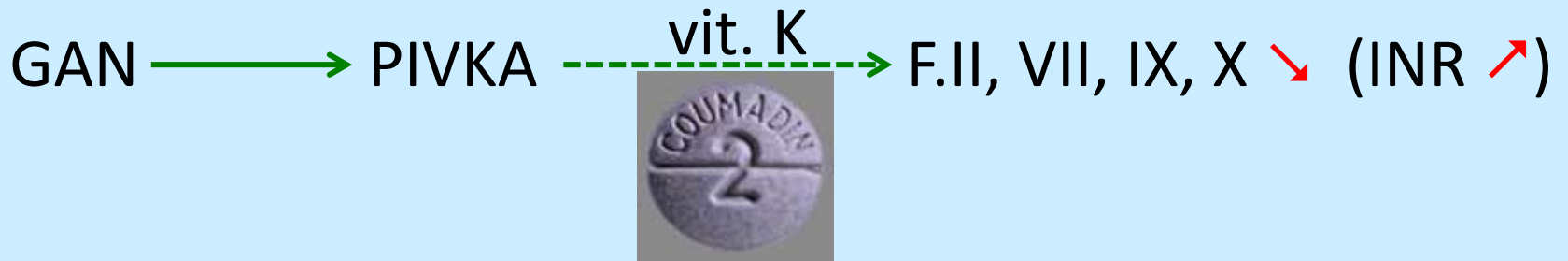
11.1- Vì BN không **tuân thủ** đúng

11.2- Vì BN thay đổi **nếp** ăn uống, uống thuốc khác kèm



11.2- Vì BN thay đổi **nếp** ăn uống, uống thuốc khác kèm ...

→ a) Làm **tăng \ giảm** lượng **vitamin K** **thiên nhiên** theo khẩu phần ăn

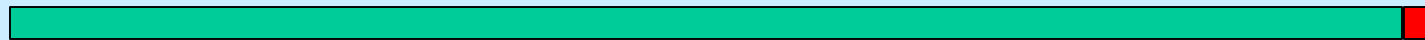


* PIVKA : Protein Induced by Vitamin K Antagonist

11.2- Vì BN thay đổi **nếp** ăn uống, uống thuốc khác kèm

→ b) Làm lệch **tỷ lệ kết gắn** protein/máu

99% lượng thuốc kết gắn protein



Phần t/d : 1%



Kháng đông uống : Anti - vitamin K

Tên

$T_{1/2}$

Khởi t/d

Thời gian

Nhóm 4-OH-Coumarin

Acenocoumarol (Sintrom[®])

10G

24-48 G

2- 4ngày

Warfarin (Coumadine[®])

40

36-72

2- 5

Uống bao nhiêu lần/ngày ? - 1 duy nhất

Sao có nơi cho 2 lần/ngày : - được, nhưng không cần thiết

Lý do ?

Thuốc và các yếu tố gây tăng tác dụng

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

Thuốc và các yếu tố gây giảm tác dụng

Thuốc

Tình huống

Corticoids

Griseofulvine

Excess dietary

Barbiturate

Rifampicin

Vitamin K

Carbamazepine

Sucralfate

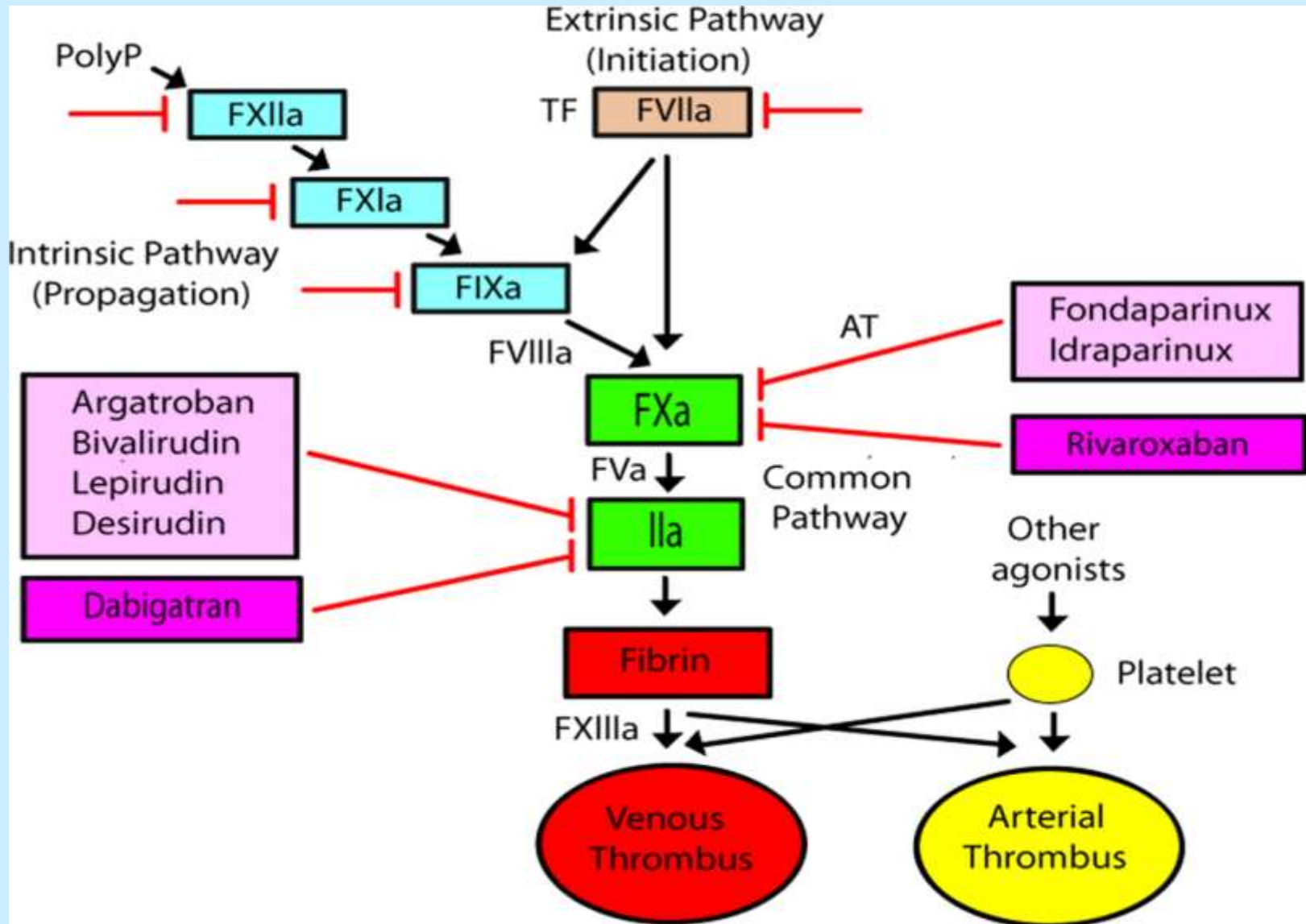
Nhược giáp

Chlordiazepoxide

Cholestyramine

\$ thận hư

12.- NOAC (Novel Oral Anti-Coagulants) ?



12.- Xét nghiệm nào cho nhóm thuốc **NOAC (Novel Oral Anti-Coagulants) ?**

11.1- Trong thực hành: **KHÔNG CÓ**

11.2- Về khảo sát chuyên biệt : ***anti-Xa assay***
và ***anti-IIa assay***



Parameter	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	Yes	No	No
Dosing	Fixed	Fixed	Fixed
Bioavailability (%)	6.5	80	90
Food Effects	Delay Tmax 2–4 hours	Delays Tmax	Not reported
Half-life (hours)	12–17	5–9	12
Renal excretion (%)	80	65	25
Coagulation Monitoring	No	No	No
Antidote	None	None	None
Interactions	P-gp inhibitors*	Combined P-gp and CYP 3A4 inhibitors**	Potent 3CYP3A4 inhibitors**

13.- ACT là gì ?

ACT : Activated Clotting Time

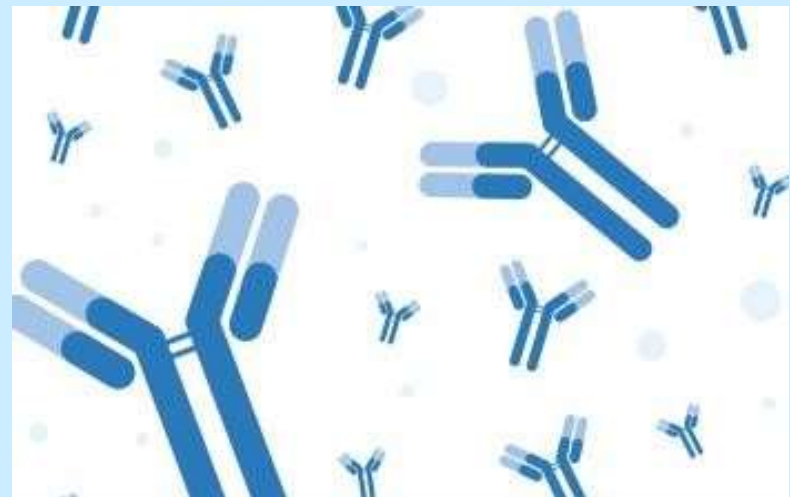
- ❖ Cũng là test dùng **máu toàn bộ** có **kaolin, celite** kích hoạt
- ❖ Không chuyên biệt
- ❖ Ngay tại LS, phòng chạy thận... theo dõi hoạt tính heparin



14.- Trơ với Heparin : nguyên nhân ?

Một số nguyên nhân chính :

1- Kháng thể chống Heparin do dùng trước kia



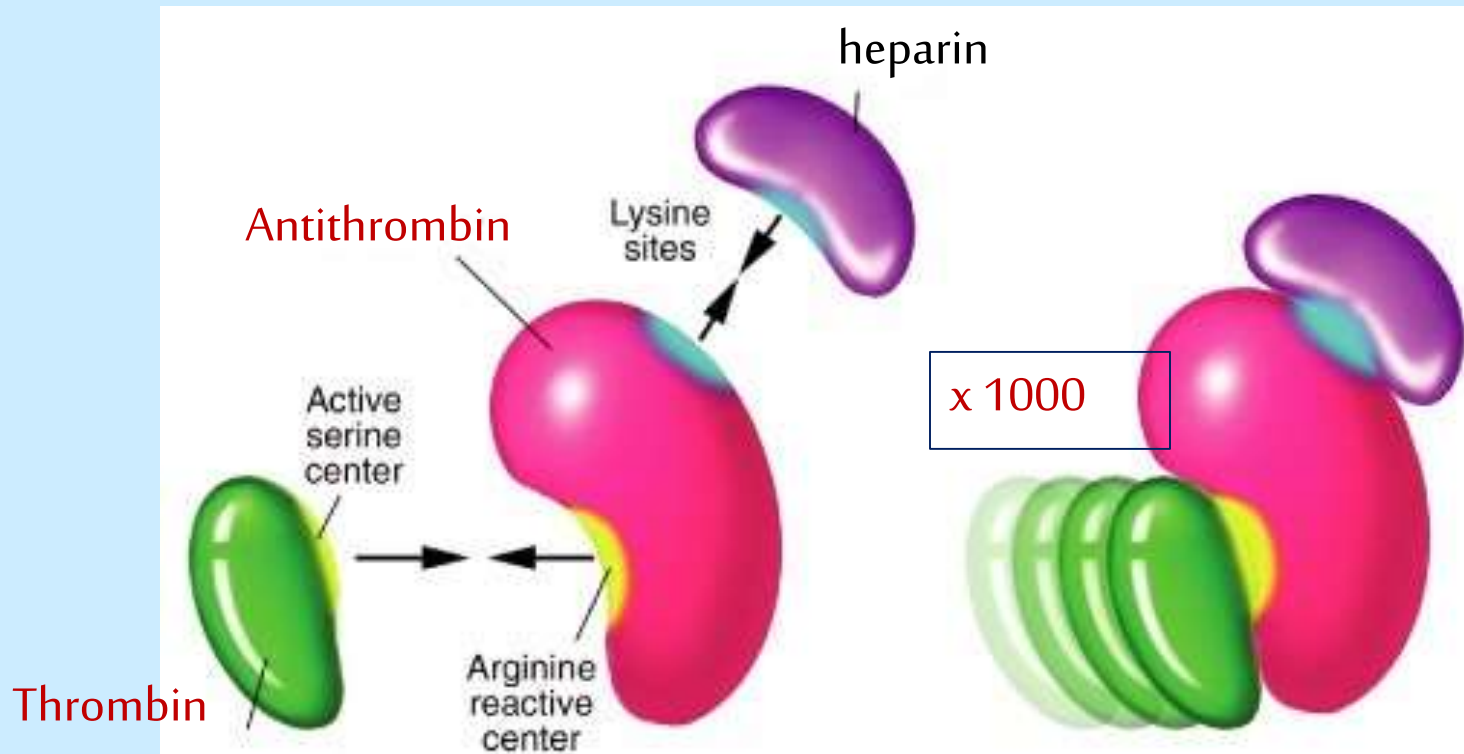
14.- Trơ với Heparin : nguyên nhân ?

Một số nguyên nhân chính :

2- Giảm AT III do Suy gan

3- Giảm AT III bẩm sinh

....



Cảm ơn sự kiên nhẫn

của quý đồng nghiệp!

Xin mời đặt câu hỏi

