

Điều trị kháng đông trong huyết khối tĩnh mạch não

PGS.TS CAO PHI PHONG

2014

Giới thiệu

1. Huyết khối của xoang màng cứng và/hoặc tĩnh mạch não(HKTMN) là một thể ít gặp của đột quy.
2. HKTMN chiếm khoảng 0,5 – 1% trong các loại đột quy.
3. Yếu tố tăng đông hoặc nguyên nhân trực tiếp được xác định trong khoảng 2/3 bệnh nhân bị HKTMN

Giới thiệu

4. Heparin tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là warfarin là phác đồ lý tưởng điều trị huyết khối tĩnh mạch não, tĩnh mạch sâu cấp và tắc mạch phổi cấp.
5. Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) là bước tiến bộ quan trọng so với heparin do số lần dùng ít hơn heparin và không cần theo dõi cận lâm sàng

ĐIỀU TRỊ CHỐNG HUYẾT KHỐI CẤP

Mục tiêu:

1. Tái thông chỗ tắc nghẽn xoang/tĩnh mạch
2. Ngăn ngừa hình thành huyết khối
3. Điều trị căn nguyên tình trạng prothrombotic
ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi và tái phát CVT

Prothrombotic=Describing any agent or condition that leads to thrombosis
CVT=*Cerebral Venous Thrombosis*.

ĐIỀU TRỊ CHỐNG HUYẾT KHỐI CẤP

1. Điều trị heparin hay heparin trọng lượng phân tử thấp(LMWH).
2. Endovascular thrombolysis: hạn chế ở BN dự hậu xấu, không đáp ứng heparin
3. Chống kết tập tiểu cầu có thể thay thế khi chống chỉ định kháng đông, nhưng không có bằng chứng

Kháng đông

1. Mặc dù bằng chứng hiệu quả không đầy đủ, có sự thống nhất chung điều trị kháng đông heparin hay heparin trong lượng phân tử thấp thì thích hợp
2. Hạn chế dữ liệu LMWH hiệu quả hơn unfractionated heparin, an toàn trong điều trị CVT
3. Kháng đông điều trị CVT ở người lớn an toàn ngay cả có xuất huyết trong não hay khoang dưới nhện
4. Kháng đông điều trị CVT ở trẻ em an toàn (NC mô tả)

Tiêu huyết khối can thiệp nội mạch

1. Một vài BN CVT xấu đi mặc dù anticoagulant therapy. Điều trị thay thế "Direct endovascular thrombolysis". (urokinase hay rt-PA)
2. *No randomized controlled trials have evaluated systemic or local thrombolysis for the treatment of CVT*

(possible benefit for severe CVT cases, indicating that thrombolytics may reduce case fatality in critically ill patients.)

Chọn lựa điều trị người lớn

The AHA/ASA guidelines for the diagnosis and management of CVT (2011):

1. khởi đầu kháng đông liều đầy đủ với heparin không phân đoạn hay heparin trong lượng phân tử thấp
2. tiếp theo kháng vitamin K, không quan tâm đến hiện diện xuất huyết não
3. Can thiệp nội mạch có thể xem xét nếu thần kinh xấu đi mặc dù điều trị khẩn cấp kháng đông

Chọn lựa điều trị người lớn

4. Phòng ngừa thứ phát bệnh nhân bệnh nhân CVT có yếu tố nguy cơ (yếu tố nguy cơ thoáng qua), kháng vitamin K có thể tiếp tục 3- 6 tháng
5. BN không có yếu tố gây ra CVT (không xác định yếu tố thúc đẩy), kháng vitamin K có thể tiếp tục 6-12 tháng.

Chọn lựa điều trị người lớn

6. BN tái phát CVT, thromboembolism tĩnh mạch sau CVT, hay CVT đầu tiên với thrombophilia nặng (ưu huyết khối nặng)

(ie, homozygous prothrombin G20210A; homozygous factor V Leiden; deficiencies of protein C, protein S, or antithrombin; combined thrombophilia defects; or antiphospholipid syndrome)

☞ Kháng đông không thời hạn có thể cân nhắc.

Trong tất cả các trường hợp khuyến cáo INR từ 2-3

Khuyến cáo

1. Subcutaneous LMWH hay intravenous heparin_ nếu không chống chỉ định.
2. Hemorrhagic venous infarction thì không chống chỉ định anticoagulant treatment trong CVT.
3. Bằng chứng có giá trị đề nghị nhưng không thiết lập subcutaneous LMWH hiệu quả hơn unfractionated heparin.
4. Chọn nhiều subcutaneous LMWH trừ khi lâm sàng bệnh nhân không ổn định và can thiệp xâm lấn như chọc dò tắc lừng hay phẫu thuật

Khuyến cáo

5. BN CVT có dấu thần kinh tiến triển xấu hơn mặc dù điều trị kháng đông đầy đủ với intravenous heparin hay subcutaneous LMWH, điều trị tiêu huyết khối nội mạch ở những trung tâm có kinh nghiệm với điều trị này
6. Tuy nhiên giới hạn bằng chứng có giá trị đề nghị không ích lợi BN nhồi máu lớn và dọa tụt não

(However, the limited available evidence suggests no benefit for patients with large infarcts and impending herniation.)

Chọn lựa điều trị cho trẻ em

acute phase of CVT is similar to that for adults, but the evidence is weaker since there are no randomized controlled trials in this age group.

The AHA/ASA guidelines for the diagnosis and management of CVT(2011):

1.Ở trẻ em với CVT cấp được chẩn đoán sau 28 ngày đầu sau sinh, có thể điều trị với liều chuẩn heparin trọng lượng phân tử thấp(full-dose LMWH), thậm chí khi có xuất huyết trong sọ, và có thể tiếp tục điều trị với liều chuẩn heparin trọng lượng phân tử thấp, hoặc thuốc kháng vitamin K đường uống trong 3 – 6 tháng

Chọn lựa điều trị cho trẻ em

acute phase of CVT is similar to that for adults, but the evidence is weaker since there are no randomized controlled trials in this age group.

The AHA/ASA guidelines for the diagnosis and management of CVT(2011):

2. Trẻ sơ sinh(neonates) CVT cấp, có thể xem xét và tiếp tục LMWH trong 6 tuần đến 3 tháng.

Khuyến cáo

1. Khởi đầu anticoagulation với subcutaneous LMWH hay unfractionated heparin ở trẻ em CVT có hay không có xuất huyết thứ phát.

Khuyến cáo

2. Endovascular thrombolysis ở trung tâm có kinh nghiệm điều trị cho trẻ em khi dấu thần kinh xấu đi mặc dù dùng đầy đủ kháng đông IV heparin hay subcutaneous LMWH.
4. Hạn chế bằng chứng giá trị đề nghị không ích lợi tiêu sợi huyết nội mạch cho trẻ em nhồi máu lớn hay dọa tụ máu não

Điều trị sau giai đoạn cấp

Thời gian điều trị chống huyết khối

Mục tiêu điều trị anticoagulation sau giai đoạn cấp:

1. Phòng ngừa tái phát CVT (2-7%)
2. Phòng ngừa extracerebral venous thrombosis, (xảy ra trên 5% BN CVT: deep venous thrombosis chỉ hay vùng chậu và/hay pulmonary embolism)

- 
3. Anticoagulation với warfarin_ tối thiểu 3 tháng sau CVT cấp , mục tiêu INR 2,5(từ 2-3)
 4. European guidelines khuyến cáo 3 tháng điều trị kháng đông uống cho BN CVT có yếu tố nguy cơ thoáng qua, 6-12 tháng cho CVT vô căn và có ưu huyết khối nhẹ và không xác định thời gian cho bệnh nhân cả tái phát CVT hay một cơn CVT và ưu huyết khối nặng ('severe' thrombophilia).

Phân loại ưu huyết khối

'Mild' thrombophilia was defined as the presence of heterozygous factor V Leiden mutation, heterozygous prothrombin G20210A mutation, or high plasma levels of factor VIII;

'Severe' thrombophilia was defined as the presence of any one of antithrombin, protein C or protein S deficiency, homozygous factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation, antiphospholipid antibodies, or combined prothrombotic conditions.

(Available data for children show that CVT recurrence is more frequent in children who are not administered anticoagulants . In addition, approximately 70 percent of the recurrences develop within six months after initial CVT onset.)

1. Sau pha cấp ở trẻ em CVT, anticoagulation với WARFARIN từ 3 đến 6 tháng, mục tiêu INR 2.5 (chấp nhận: 2 - 3).

(The 2012 ACCP guidelines suggest a similar duration of therapy).

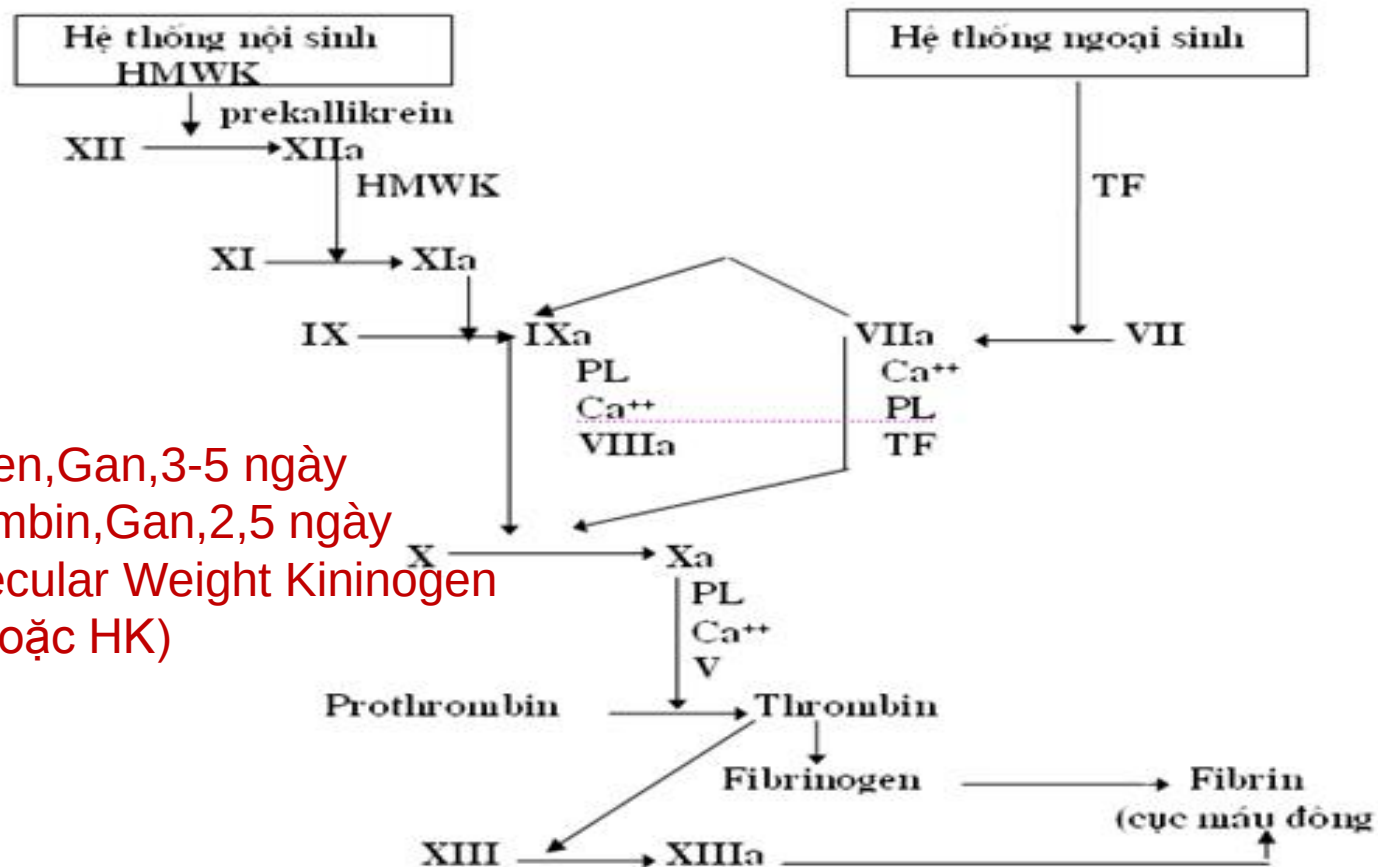
2. Chronic oral anticoagulation cho BN tái phát CVT, thrombophilia nặng hay kết hợp prothrombotic bao gồm antiphospholipid syndrome.

Cầm máu (hemostatis)

Thành mạch, tiểu cầu, yếu tố đông máu

1. Giai đoạn cầm máu ban đầu

2. Giai đoạn đông máu huyết tương (13 y^t đông máu)



I: Fibrinogen, Gan, 3-5 ngày
II: Prothrombin, Gan, 2,5 ngày
High Molecular Weight Kininogen
(HMWK hoặc HK)

Cầm máu (hemostatis)

Thành mạch, tiểu cầu, yếu tố đông máu

1. Giai đoạn cầm máu ban đầu

2. Giai đoạn đông máu huyết tương (13 yt đông máu)

3. Giai đoạn tiêu fibrin

- Plasminogen (dạng không hoạt động) trong huyết tương được hoạt hoá để trở thành dạng hoạt động (plasmin).
- Có ba chất hoạt hoá plasminogen chính của hệ thống tiêu sợi huyết, đó là:
 - + tPA (chất hoạt hoá plasminogen tổ chức).
 - + Urokinase.
 - + Yếu tố XIIa.
- Plasmin hình thành có khả năng phân hủy fibrinogen, fibrin và một số yếu tố đông máu khác như: VI, VII...

Các chất kháng đông

Có ba cơ chế kiểm soát dòng thác đông máu.

(Bất thường của các cơ chế này dẫn đến tình trạng dễ tạo cục máu đông)

1.PROTEIN C là chất kháng đông sinh lý chính, . Đó là một enzyme serine protease phụ thuộc vitamin K được thrombin hoạt hóa thành APC (activated protein C). Dạng hoạt hóa (cùng với protein S và phospholipid đóng vai trò đồng yếu tố) làm thoái hóa các yếu tố Va và VIIIa.

2.ANTITHROMBIN cũng là một chất ức chế serine protease

Các chất kháng đông

3. CHẤT ỨC CHẾ CON ĐƯỜNG YẾU TỐ MÔ(TFPI - Tissue factor pathway inhibitor) ức chế yếu tố sự hoạt hóa các yếu tố IX và X có liên quan đến yếu tố VIIa sau khi sự hoạt hóa này khởi động.

Thuốc chống đông

1. Các thuốc kháng tiểu cầu: aspirin, clopidogrel, Ticlopidine, dipyridamol; dạng dùng ngoài đường tiêu hóa glycoprotein IIb/IIIa inhibitors được dùng cho tình trạng angioplasty
2. Các thuốc kháng đông warfarin và coumarin là thường dùng nhất. Warfarin tương tác với vitamin K
3. Heparin và các hợp chất tương tự làm tăng hoạt động của antithrombin trên thrombin và yếu tố Xa.
4. Một lớp thuốc mới, ức chế trực tiếp thrombin, đang được phát triển.

Thuốc cầm máu

1. Desmopressin được dùng để cải thiện chức năng tiểu cầu

2. Các yếu tố đông máu nồng độ cao:

- Phức hợp prothrombin cô đặc,

- cryoprecipitate

- huyết thanh tươi đông lạnh

- Yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp

là các thuốc cầm máu thường được sử dụng.

3 Acid tranexamic and acid aminocaproic ức chế sự hủy fibrin

4 Keo thrombin và fibrin được dùng trong phẫu thuật để cầm máu và để điều trị các phình mạch thrombose.

Xét nghiệm đông máu

1. Xét nghiệm thường làm: aPTT, PT (còn dùng để tính INR), fibrinogen, đếm số lượng tiểu cầu, xét nghiệm chất lượng tiểu cầu (như PFA-100).
2. Xét nghiệm yếu tố đông máu, kháng thể kháng antiphospholipid, D-dimer, xét nghiệm di truyền (vd. yếu tố V Leiden, đột biến prothrombin G20210A),

activated partial thromboplastin time: aPPT
prothrombin time: PT

Xét nghiệm đông máu

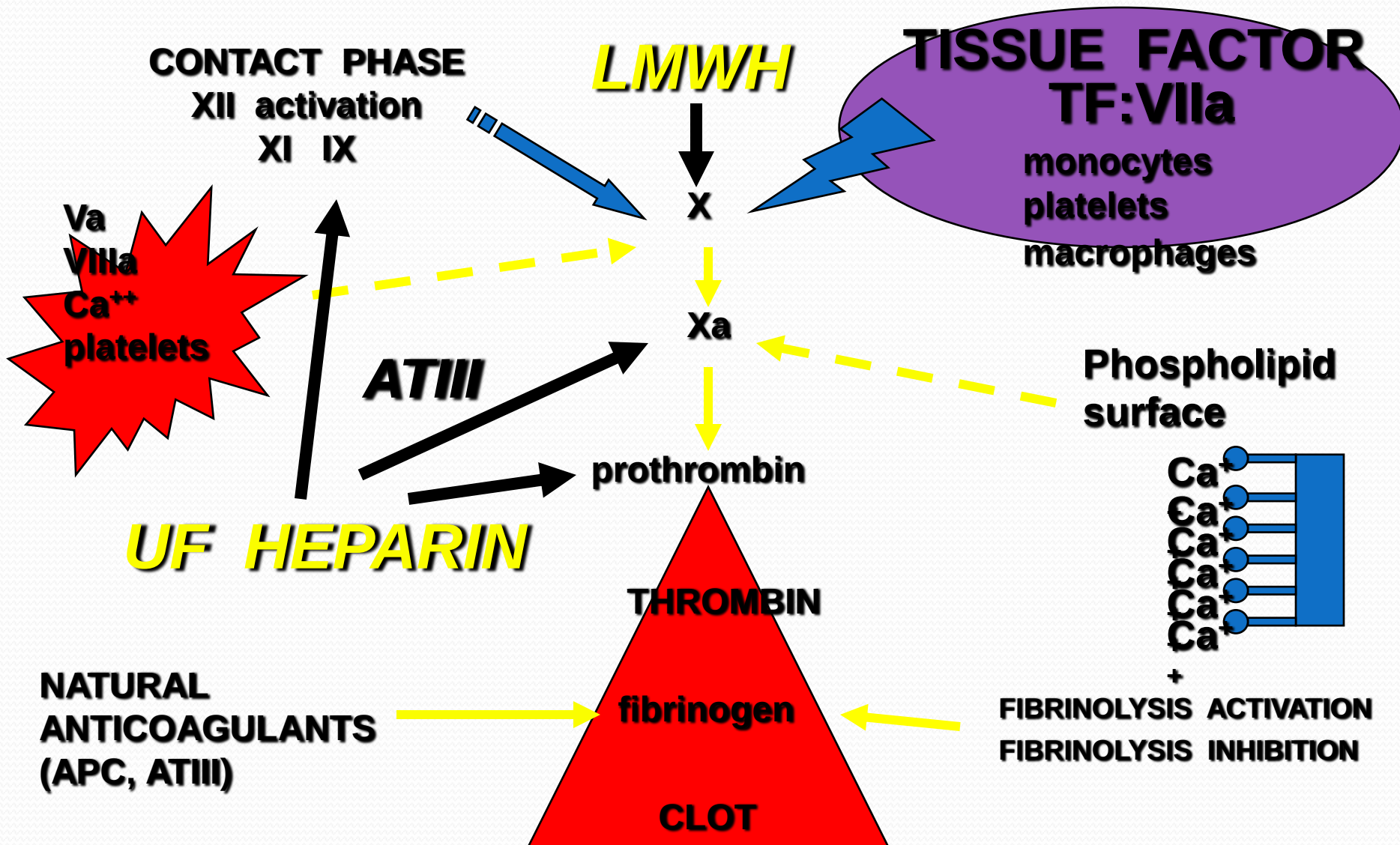
1. Con đường yếu tố tiếp xúc khởi đầu bằng sự hoạt hóa các "yếu tố tiếp xúc" trong huyết tương, được đánh giá qua xét nghiệm aPTT.
2. Con đường yếu tố mô khởi đầu bằng sự phóng thích các yếu tố mô , được đánh giá bằng xét nghiệm thời gian prothrombin (PT).

(Kết quả PT thường được biểu diễn dưới dạng một tỷ số (INR), thường dùng để theo dõi bệnh nhân dùng những thuốc kháng đông đường uống như warfarin)



Điều trị heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp

Vị trí tác động của heparin



Cơ chế tác dụng

Chủ yếu tác động vào con đường nội sinh.và đường chung

- Tạo phức hợp: Heparin + AT-III + Thrombin.
- Heparin cùng với AT có thể ức chế 3 giai đoạn:
 - + tạo Xa (do bất hoạt IXa, XIa, XIIa)
 - + tạo IIa (do bất hoạt Xa)
 - + chuyển Fibrinogen thành Fibrin (do bất hoạt Thrombin)

Theo dõi điều trị heparin

aPTT xét nghiệm thường dùng theo dõi điều trị Heparin tự nhiên hay Heparin chưa phân đoạn

1.aPTT MEAN NORMAL = 30 seconds

2.Therapeutic Range = 45 – 75 seconds (1.5 – 2.5 x MEAN NORMAL)

Therapeutic Range =

0.1 Units	=	47 seconds (aPTT)
0.3	=	64 seconds
0.7	=	98 seconds

Đường dùng

- + Tĩnh mạch liên tục. Hiệu quả ngay sau khi TTM
- + Tĩnh mạch ngắt quãng.
- + Tiêm dưới da: liều khởi đầu phải cao hơn 10% so với TTM
- Khi TDD 500 đv/kg/24h, tác dụng chống đông bắt đầu sau 1h, nồng độ đỉnh đạt được sau 3h
- T1/2: phụ thuộc vào liều chỉ định: 100, 400, 800 UI /kg → T1/2: 1-2,5-5h

Cách 1

Cách thứ nhất :

Liều : 400-800 UI/kg/24 giờ. TTM liên tục

Hướng dẫn thời điểm lấy mẫu theo dõi Kết quả cần đạt được

1. Truyền tĩnh mạch liên tục

Bất cứ lúc nào.

- aPTT = 2 - 3 lần so với chứng.
- Anti-Xa = 0,4 - 0,6 UI/ml.

Lấy máu vào 1 giờ trước khi tiêm mũi tiếp theo.

- aPTT = 1,2 - 2,0 lần so với chứng.
- Anti-Xa = 0,15 - 0,3 UI/ml.

2. Tiêm dưới da.

Lấy máu giữa 2 lần tiêm.

- aPTT = 2 - 3 lần so với chứng.
- Anti-Xa = 0,4 - 0,6 UI/ml.

Hướng dẫn thời điểm lấy mẫu theo dõi Kết quả cần đạt được

3. Tiêm tĩnh mạch cách hồi (nay ít dùng)

Lấy máu 1 giờ trước khi tiêm

- aPTT = 1.5 - 2,0 lần so với chứng.
- Anti-Xa = 0,15 - 0,30 UI/ml.

Cách 2

Cách thứ hai :

Liều và cách dùng :

- + Tiêm tĩnh mạch mỗi đầu tiên 5.000 UI.
- + Sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 30.000-40.000 UI/ngày.

Theo dõi: lấy máu 4-6 giờ sau khi tiêm.

Xét nghiệm aPTT = 1,5 – 2,5 lần so với chứng.

Điều chỉnh liều :

- + Khi aPTT < 1,2 lần. Tiêm thêm liều 5.000 UI.
- + Khi aPTT < 1,5 lần. Tiêm thêm liều 2.500 UI

Heparin trọng lượng phân tử thấp

Thuốc	Điều trị dự phòng	Điều trị:
Lovenox 20mg- 0,2 ml 40mg-0,4ml	Nguy cơ HK tb: 20 mg TDD 1 lần/d Nguy cơ HK cao: 40mg TDD 1 lần/d	1mg/kg/12h TDD 2lần/d
Fraxiparin 0,2-0,3-0,4-0,6-0.8-1 ml (1ml chứa 9500UI chống Xa)	Nguy cơ HK tb: 750UI TDD 1 lần/d Nguy cơ HK cao: 1000-1500UI TDD 1 lần/d	100-225UI/Kg/12h TDD 2 lần/d

Lấy máu 3-4 giờ sau khi tiêm để xét nghiệm anti-Xa
(không cần theo dõi aPTT)

Điều trị dự phòng: Kết quả cần đạt: nồng độ anti-Xa = 0.4 UI/ml.

Điều trị: Kết quả cần đạt: nồng độ anti-Xa = 0,5-1,0 UI/ml

Phối hợp Heparin với thuốc kháng Vitamin K

Phác đồ tổng quát :

- + Bắt đầu là dùng Heparin
- + Sau 4-5 ngày dùng Warfarin phối hợp với Heparin.
- + Sau 3-5 ngày thì cắt Heparin để sử dụng Warfarin đơn độc.

Xét nghiệm theo dõi :

- + Giai đoạn sử dụng Heparin : aPTT và/ hoặc định lượng anti-Xa
- + Giai đoạn sử dụng Warfarin : PT(% giây), INR. Duy trì INR=2-3.

BIẾN CHỨNG SỬ DỤNG HEPARIN

1-Xuất huyết:

- Có thể gặp 5%
- Hay gặp ở BN đang PT, đột quy, có tiền sử XHTH, bệnh thận, tuổi cao, giảm tiểu cầu, hoặc BN cùng lúc điều trị thuốc kháng TC, tiêu sợi huyết

2-Giảm tiểu cầu

- Gặp ở 3 – 5% bệnh nhân sau điều trị Heparin 5 – 10 ngày.
- Do kháng thể chống lại phức hợp Heparin với yếu tố 4 tiểu cầu.→ do cơ chế miễn dịch (heparin-induced thrombocytopenia – HIT)
- Biểu hiện: có thể có xuất huyết nhưng ít, chủ yếu là xảy ra huyết khối, đặc biệt là huyết khối động mạch

Xử lý: Ngừng Heparin. Số lượng tiểu cầu sẽ trở lại bình thường trong vòng 4 ngày

BIẾN CHỨNG SỬ DỤNG HEPARIN

3-Loãng xương

Khi sử dụng heparin liều cao (> 20.000 IU/ngày) và kéo dài (> 5 tháng) thì có thể xảy ra biến chứng loãng xương, do bởi tăng hoạt động của hủy cốt bào (Osteoclast)

4-Các tác dụng phụ khác

- Giảm Aldosteron
- Phản ứng quá mẫn.
- Tăng men gan.
- Hoại tử da khu trú..
- Tăng Kali máu..

KHÁNG HEPARIN

Gọi là kháng Heparin khi phải sử dụng với liều > 35.000 IU/24 giờ mới tạo ra được hiệu quả kháng đông trung bình.

- Nguyên nhân: là do tăng việc gắn heparin với các protein huyết tương (như vitronectin), yếu tố 4 tiểu cầu, Monocyt hoặc tế bào nội mạc.

Xử lý: nhanh chóng loại bỏ nguyên nhân gây ra huyết khối; Có thể tăng liều Heparin lên dưới sự kiểm soát chặt chẽ của xét nghiệm TCA; Tuy nhiên không được quá lạm dụng vì rất dễ gây ra biến chứng giảm tiểu cầu, chảy máu do dùng quá liều Heparin

QUÁ LIỀU HEPARIN

Sử dụng Heparin quá liều:

1. nguy cơ xuất huyết, giảm tính đông máu của các serin protease.
2. sử dụng protamin. 1mg Protamin Sulphat có thể trung hoà được 100 IU Heparin.
3. Protamin chỉ trung hòa được hiện lực chống Thrombin nhưng không trung hòa được hiệu lực chống Xa của Heparin.

QUÁ LIỀU HEPARIN

Các liều thông thường được sử dụng theo đường tĩnh mạch ở người lớn :

- 3ml (= 3.000 UAH) Protamin nếu sự trung hòa được thực hiện trong vòng 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều Heparin cuối cùng.

- 2 ml (= 2.000 UAH) Protamin nếu sự trung hòa được thực hiện sau 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều Heparin cuối cùng.

Có thể sử dụng lặp lại sau mỗi 2 hoặc 3 giờ cho đến 12 giờ sau

Heparin sodium, heparin calcium

1. 1000 đv/ml tới 40.000 đv/ml.
2. Người lớn: Tiêm tĩnh mạch liều nạp 5.000 đv (10.000 đv nếu nghẽn mạch phổi nặng), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 15 - 25 đv/kg/giờ hoặc tiêm dưới da 15.000 đv/12 giờ. Trẻ em hoặc người lớn có thể hình nhỏ: Liều nạp thấp hơn liều trên, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 15 - 25 đv/kg/giờ hoặc tiêm dưới da 250 đv/kg/12 giờ.
3. Xét nghiệm APTT (activated partial thromboplastin time) hoặc thời gian Howell hàng ngày để điều chỉnh liều. Yêu cầu aPTT: giá trị bệnh/chứng 2 - 2,5, Howell: bệnh/chứng 2 - 3

Heparin trọng lượng phân tử thấp

1. Lovenox , fraxiparin, certoparin, dalteparin, enoxaparin, reviparin, nadroparin và tinzaparin
2. Các thuốc này ức chế chủ yếu yếu tố Stuart (yếu tố Xa), nhưng lại ít ức chế thrombin (yếu tố IIa) nên có lợi điểm so với heparin không phân đoạn là ít có nguy cơ gây chảy máu, ít gây giảm tiểu cầu nhưng tác dụng lại kéo dài và ít phải theo dõi xét nghiệm
3. Hàng ngày chỉ phải tiêm dưới da 1 lần