

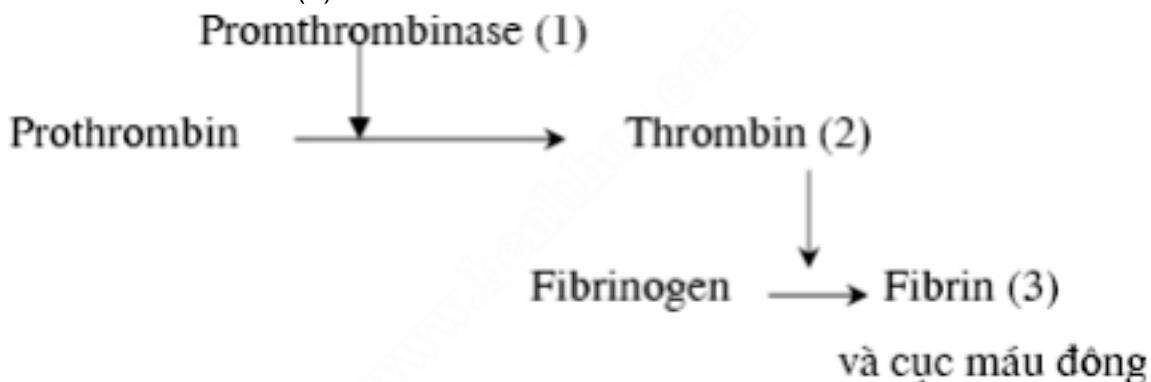
1. THUẬT TẮC DỄ NG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

1.1. CÁCH HỘI ĐÔNG MÁU

Đông máu là một quá trình máu chuyển từ lỏng thành thắt do chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan và các sợi fibrin này bù trung hợp tạo thành mảng lồi i giâm giữ các thành phần của máu làm máu đông lồi.

Bình thường, trong máu và trong các mô có các chất gây đông và chất chống đông, nhưng các chất gây đông là động tiết, không có hoạt tính. Khi mổ ch máu bỗn thình sẽ hoạt hóa các yếu tố đông máu theo kiểu dây truyền làm cho máu đông lồi. Quá trình đông máu xảy ra qua 3 giai đoạn :

- Giai đoạn 1: thành phasic prothrombinase (1)
- Giai đoạn 2: thành thrombin (2)
- Giai đoạn 3: thành fibrin (3)



1.1.1. Giai đoạn 1: thành phasic haptoglobin prothrombinase

Là quá trình phasic tiếp và kéo dài nhút thон qua hai cách tự sinh và ngoại sinh tạo ra phasic haptoglobin prothrombinase.

* Cách ngoại sinh:

Khi mổ ch máu bỗn thình, máu tiếp xúc với vách trái bồn thình. Một số vách trái bồn thình giáp phóng ra yếu tố III (thromboplastin mỏ) và phospholipid. Yếu tố III, IV (calcium) cùng yếu tố VII, và phospholipid mỏ hoạt hóa yếu tố X. Yếu tố X hoạt hóa cùng với yếu tố V, phospholipid mỏ và ion calcium tạo thành phasic haptoglobin prothrombinase.

* Cách tự sinh:

Đồng thời khi máu tiếp xúc với vách trái bồn thình sẽ làm hoạt hóa yếu tố XII và tiếp tục tạo giáp phóng phospholipid. 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 tiều cữu và Ca +2 hoạt hóa yếu tố X. Yếu tố X, yếu tố V, cùng với phospho lipid tiều cữu 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 đổi prothrombin thành thrombin

1.1.3. Giai đoạn tạo thành fibrin và các máu đông

Đối tác của thrombin, fibrinogen đóng hòa tan chuyển thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin nối liền với nhau và đối tác đóng của yếu tố XIII hoạt hóa tạo ra mảng fibrin bao vây giam giữ các thành phần của máu làm máu đông lỏi.

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, phulloquinon) có nguồn gốc từ thực vật.
- Vitamin K2 (menaquinon) do vi khuẩn gram âm đồng ruột tạo ra.
- Vitamin K3 (menadion) có nguồn gốc từ nấm.

+ Vitamin K tan trong lipid, nhưng riêng vitamin K3 là không muối natribisulfit hoặc muối tetra natri tan trong nước vào cơ thể bị 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.

- Cơ chế : Bình thường, các yếu tố II, VII, IX và X là đang tiễn chở. Khi có một vitamin K vào vai trò cofactor cần thiết cho enzym microsom gan xúc tác chuyển các tiễn chở thành các chở có hoạt tính bồi sữ chuyển acid glutamic gần acid amin cuối cùng của các tiễn chở thành γ-carboxyglutamyl. Chở này cũng có một trong protein đặc biệt bài tiết từ cát bào và có vai trò trong sự tạo xương.

* Dấu hiệu của sự thiếu hụt :

Nhu cầu hàng ngày khoảng 1 µg/kg. Khi thiếu hụt sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hóa, rãng miếng, đái ra máu, chảy máu trong sỗ.

* Đặc điểm :

Vitamin K tan trong dầu, khi hấp thu cần có một chất acid măt. Loại tan trong dầu thông qua hít bùn huyết vào máu, còn dạng tan trong nước hấp thu đi trực tiếp vào máu. Vitamin K1 đặc biệt hấp thu nhanh và có khả năng tích trữ cao K2, K3 đặc biệt hấp thu chậm khuya chán thời gian.

Sau hấp thu vitamin K1 tiếp tục ở gan và bùn chuyển hóa nhanh thành chở có đặc thù ra ngoài theo phân và nước tiểu.

* Đặc tính :

Mặc dù có phím viết đều trống, nhưng có thể giúp tiêu máu tan máu và chở 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 ở người thiền G 6PD.

* Chế độ nh và liều dùng :

Vitamin K có thể uống hoặc tiêm bùn, đặc biệt là tiêm tĩnh mạch (đóng tan trong nước) với liều 100 - 200mg/ngày cho những bệnh nhân :

- Thiếu vitamin K do nguyên nhân khác nhau.
- Chuẩn bù phim thuỷ (để phò ng chảy máu trong và sau phim thuỷ). Những trường hợp này phải dùng thuốc trước 2-3 ngày.

- Giảm prothrombin máu
- Ngăn chặn xuất coumarin.

1.2.1.2. Calci clorid:

Ca+2 cần để hoà tan các yếu tố VIII, IX và X để chuyển prothrombin sang thrombin. Liều trung bình: 10g 2 - 4g mỗi ngày, dùng cách quãng 3 - 4 ngày, riêng biệt. Tiêm tĩnh mạch cho những trường hợp chảy máu: 20ml dung dịch 5%. Thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch sẽ gây loét. Tuyệt đối cấm tiêm bắp thường.

1.2.1.3. Coagulen

Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tính chất凝聚 của tiểu cầu. Dùng trong ngoại khoa và nhổ răng, ban chảy máu, đi ngoài ra máu v.v...). Uống 1-5 ml mỗi ngày (lòng 20ml).

Hemocoagulen: lỏng tiêm 5ml. Trứng huyết nồng, có thể tiêm tối đa 4 lỏng mỗi ngày.

1.2.1.4. Carbazochrom (Adrenoxyl):

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thrombin thành mao mạch, nên làm giảm thời gian chảy máu. Tác dụng sau khi tiêm 6-24 giờ (tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg mỗi ngày hoặc uống 10-30 mg mỗi ngày).

Chất chống đông do giàn mao mạch hỗ trợ phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bóc tuyỷn tiết liết.

1.2.1.5. Ethamsylat và dobesilat calci:

Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thrombin thành mao mạch. Dùng phòng chảy máu cấp trong phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bóc tuyỷn tiết liết, rong kinh.

Mỗi ngày tiêm bắp 250-500mg hoặc uống 750-1500mg.

1.2.1.6. Vitamin P (flavonoid, rutosid rutin và dến xuất):

Rutosid và đến xuất có khả năng làm tăng tính thrombin thành mao mạch và làm tăng sức kháng mao mạch do có chất saponin oxy hóa của adrenalin, và chất COMT gan, do đó kéo dài tác dụng của hormon này. Hỗ trợ tăng tính vitamin P biểu hiện rõ trên sự tăng hấp thụ mucopolysaccharid và glycoprotein của mô liên kết. Uống 20-40mg mỗi ngày, chất giàn mao mạch và tăng tính đàn hồi mao mạch máu, có tác dụng sau khi uống 6 giờ.

1.2.2. Thuốc làm đông máu tối thiểu

1.2.2.1. Enzym làm đông máu

* Thrombokinase (prothrombinase): là tinh chất của phế tạng ngoại và động vật, thay đổi não và phổi. Tinh chất này chia thành thrombokinase và chất nhũng yếu tố đông máu khác. Tác dụng không chia thành bông thrombin. Dùng khi chảy máu ít, tối thiểu, thủng xuyên (chảy máu cam, rãnh miếng) và chỉ trong trường hợp chảy máu nhỉu (phết huyết với băng chia).

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

Chỉ dùng tối thiểu, tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch (vì máu đang chảy sẽ gây đông máu nguy hiểm).

Uống để chia chảy máu dài.

1.2.2.2. Nhóm loài khác

- Các keo cao phân tách giúp tăng nhanh đông máu : Pectin, albumin v.v...
- Gelatin, fibrin đứt xép tăng độ凝聚力, qua đó hỗ trợ凝聚 nhỉu hơn, máu đông nhanh hơn.
- Muối kim loại nồng: Làm biến chất albumin, làm kết tủa fibrinogen và các protein khác của máu. Hay dùng dung dịch FeCl3 10% bôi tối thiểu hoạc thêm bông FeCl3 đứt lên vết

thông.

- Thuốc làm săn: Làm co mao mạch nhạy, nên chống đông. Thường dùng tanin, 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

- Đều giảm viscosity của, ống nghiệm phủi parafin, colodion, phim silicon. Ống nghiệm bằng pyrex làm máu đông chậm hơn là khi dùng lõi bình thường.

- Dùng natri oxalat, natri fluorid để ngăn tác động của Ca +2.

- Natri citrat tạo pháp với Ca +2; kết hợp với fibrinogen và các yếu tố II, VII, IX, X nên làm chậm đông máu. Máu dễ trôi dài truy cập cho người bình thường có natri citrat (3-4,0 gam/0,5 lít máu), vào cơ thể, nhưng đó là pha loãng, không có tai biến chảy máu in vivo.

Nếu truy cập nhanh, cần chú ý đến đặc tính của natri citrat.

- Chất chelating (chelating agents) như dinatri tetracemate (muối natri clorua acid etylen diamine tetracetic, EDTA, Complexon III, Sequestren) có tác động giảm giao Ca +2.

1.3.2. Thuốc dùng lâm sàng

Trong thuốc tiêm hay dùng bôi:

- C大家一起使用抗凝血酶 II, VII, IX, X: Loại này có tác động in vivo: đặc biệt coumarin và indandion.

- C大家一起使用抗凝血酶 II, VII, IX, X: Loại này có tác động cả in vivo và in vitro: heparin.

- Chất kìm đính tiêm: aspirin, dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel.

1.3.2.1. Thuốc chống đông đặc biệt dùng uống: Đặc biệt coumarin và indandion:

Là thuốc tiêm hoặc đặc biệt B.

- Đặc biệt coumarin có: warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, dicoumarol, coumetarol, tromexan. - Đặc biệt indandion có: phenylindadion, clophenindion.

* Cần chú ý tác động:

Đặc biệt coumarin và indandion có cấu trúc gần giống vitamin K, nên大家一起使用抗凝血酶 II, VII, IX và X. Vì thế các thuốc nhóm này còn đặc biệt là thuốc kháng vitamin K.

* Đặc biệt đặc biệt:

Hỗn thu nhanh qua đặc biệt tiêu hóa, nhưng đặc biệt hình thành tác động sau khi uống 24-36 giờ. Các thuốc gần vào protein đặc biệt cao, tromexan 90%, warfarin 97%, phenprocoumon 99%.

Nhiều đặc biệt coumarin chuyển hóa qua hỗn enzym oxy hóa đặc biệt microsomes như: dicoumarol, warfarin, tromexan....

Chuyển hóa thông qua đặc biệt tiêm và mổ - nhiều thuốc có chu kỳ gan ruột. Thuốc có thể đi qua rau thai, qua sữa. Nhiều đặc biệt trong rau thai và trẻ em bú mổ cao có thể gây đặc biệt huyệt cho thai nhi và trẻ bú mổ. Nếu uống thuốc vào 3 tháng đặc biệt thai kỳ có thể gây cho trẻ sơ sinh mổ đặc biệt thủng đặc biệt mũi, mồm, xoang.

* Đặc biệt tính:

- Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thời gian phản mao mạch, đặc biệt huyệt, rối loạn hemostasis nhân loét đặc biệt dày đặc, đặc biệt tăng, đặc biệt cao huyệt áp.

- Đặc biệt, rối loạn tóc, viêm gan, thời gian, tăng đặc biệt đặc biệt, nhung lồi giáp hoóc mồi đặc biệt đặc biệt huyệt.

- Nhiều đặc biệt đặc biệt màu da cam.

- * Khi phai hỗn đặc biệt coumarin và indandion với một số thuốc có thể xảy ra tương tác đặc biệt

để thay đổi đặc tính đông hemicoagulant của thuốc.

- Thuốc làm thay đổi đặc tính đông hemicoumarin và indandion :

+ Giảm hoạt động coumarin qua đường tiêu hóa:

Thuốc làm tăng pH dài, thuốc nhuộn tràng, thuốc kháng cholinergic, dầu parafin, than hoát, cholestyramin (tùy thuộc vào couramin).

+ Thuốc đưa coumarin ra khỏi protein - hủy tinh thể:

Clofibrat, phenylbutazon, sulfa mid, tolbutamid, salicylat, acid ethacrylic

+ Thuốc ức chế chuyển hóa coumarin ở microsomes gan:

Allopurinol, chloramphenicol, cimetidine, diazepam, metronidazole, phenylbutazon, sulfapyrazine, thuốc chống trào ngược acid loài ba vòng.

+ Thuốc giảm hoạt động enzym ở microsomes gan làm tăng chuyển hóa coumarin: barbiturate, rifampicin

* Áp dụng điều trị :

- Chứng đột nhát:

+ Phòng ngừa chấn thương tủy sống mạn tính: viêm tĩnh mạch, tủy mạn tính phổi, nhồi máu cơ tim.

+ Điều trị chuột rút: warfarin.

- Chứng chấn thương: Phản ứng có thai, cho con bú; cao huyết áp, viêm tủy cấp; loét dài - tái tràng tiền triều; tai biến mạch máu não và tủy chấn thương.

- Liều lượng - cách dùng :

+ Tác động chung phái thuốc vào tủy cá voi.

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

+ Tác động chung đối với thuốc là gián tiếp, liên quan đến sự tăng huyết các yếu tố đông máu ở gan nên xuất hiện tác động chậm và chỉ tác động trong cơ thể, không có tác động trong xét nghiệm. Muốn điều chỉnh chung đông cầm phái có thời gian.

+ Cần theo dõi nồng độ trong chấn thương máu như chung tủy quá liều: Chấn thương cam, chấn thương mèo, chấn thương trĩ, nồng độ tủy có vết thương, tủy mèo da v.v...

+ Khi quá liều hoặc ngừng điều trị xuất coumarin hoặc indandion dùng vitamin K để điều trị.

+ Dùng vào thời gian xuất hiện tác động, cần điều chỉnh tác động các thuốc điều chỉnh thời gian dùng thuốc phù hợp. Hiện nay có 3 nhóm chính:

Liều duy trì các thuốc điều kháng vitamin K điều tủy phù hợp trong bảng 30.1.

Bảng 30.1: Liều duy trì của các đường xuất coumarin và indandion

| Tên thuốc | Biệt dược | Thời gian bán thải (giờ) | Liều duy trì (mg/ngày) |
|---------------------|-----------|--------------------------|------------------------|
| Acenocumarol | Sintrom, | 24 | 1-8 |
| Dicumarol | | 24-96 | 50-100 |
| Phenindion | Pindione | 5-10 | 50-150 |
| Ethylbiscoumacetate | Tromexan | 1-2 | 450 - 600 |
| Warfarin | Coumadin | 36 | 3-9 |

1.3.2.2. Heparin

Thuốc đặc biệt B, vừa có tác dụng trong cơ thể và ngoài cơ thể.

* Nguồn gốc:

Heparin lần đầu tiên được năm 1916 bởi McLean và có nguồn gốc gan nên đặt tên heparin. Ngoài gan ra, heparin còn đặc biệt tìm thấy ở thận, phổi, hạch bạch huyết, niêm mạc ruột.

Hiện nay heparin đặc biệt xuất tinh niêm mạc ruột lợn hoặc phổi trâu, bò hoặc bán tông hổ.

* Cơ chế:

Heparin không phải là protein. Là một anion mucopolysaccharid hoặc glycosaminoglycan. Trong cấu trúc có nhóm sulfat và carboxylic. Nhóm sulfat có khả năng ức chế hoạt động của thrombin. Tỷ lệ lưu huỳnh trong phân tử heparin chiếm 13,6%.

* Tính chất:

+ Là acid non sinh mạnh mẽ, có đặc tính ion hóa mạnh, rất tan trong nước và tích điện âm ở pH sinh lý.

+ Vùng bùn ở pH trên 6,5. Đun sôi trong 20 phút ở nhiệt độ 120°C vẫn còn tác dụng. Nhưng vùng bùn phân hủy ở nhiệt độ cao hóa mất hoàn toàn.

+ Trong cùng phân tử khác nhau dao động từ 2-20 kDa nhưng tác dụng sinh học giống nhau.

Khi heparin có trọng lượng phân tử từ 2-7 kDa gọi là heparin trong trọng lượng phân tử thấp.

* Tác dụng:

- Chống đông máu.

- Chống đông vón tủy xương do kích thích tăng hổ trợ và bài tiết yếu tố hoà plasmin tPA (t-PA).

- Hỗn hợp protein máu đặc biệt là triglycerid do gián tiếp lipase giúp thuỷ phân triglycerid thành acid béo và glycerol. Tác dụng này xuất hiện ở những liều thấp hơn liều có tác dụng chống đông máu. Có hiện tượng tăng lipoprotein高い (rebound) khi ngừng heparin.

- Tăng tác dụng của các yếu tố phát triển nguyên bào sợi có tính acid hoặc base (aFGF và bFGF) làm tăng số phân bào tế bào nội mô mao mạch, tế bào cung tròn, tế bào trung mô gây ra sự tăng trưởng mô.

* Cơ chế chống đông máu:

- Bình thường antithrombin III trong huyết tương phản ứng với chum chup với thrombin và các yếu tố đông máu IX, X, XI, XII đã hoạt hóa làm mất tác dụng của các yếu tố này. Khi có một heparin, heparin tạo phản ứng với antithrombin III. Phản ứng heparin - antithrombin III thúc đẩy nhanh phản ứng giữa antithrombin và thrombin; antithrombin với các yếu tố IX, X, XI và XII. Hỗn hợp các yếu tố chống đông đã đứt hoà một cách nhanh, một khía cạnh chuyển fibrinogen thành fibrin.

- Nhờ tích điện âm do có chứa các group sulfat nên heparin đã làm biến đổi thrombin và prothrombin làm chúng dễ dàng tạo phản ứng với antithrombin.

* Đặc điểm hổ trợ

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

Thời gian bán thải phải thuỷ phân vào lâu dài. Liều cao và nguy hiểm suy gan, thời gian bán thải có thể dài.

* Tác dụng không mong muốn.

- Chảy máu, giảm tiểu cầu, tăng coagulation này thường xuất hiện sau khi tiêm heparin 7-14 ngày và kéo dài sau khi ngừng thuốc.

- Dùng, nhức đùi, nôn, gây nứt đau, hoại tử gân nứt tiêm dài da dài ngày. Dùng kéo dài với liều trên 15000 đơn vị/ngày gây loãng xương.

- Tăng AST, ALT.

* Áp dụng điều trị :

- Chẩn đoán: phòng, chẩn đoán huyệt khai. Tác dụng tăng khi dùng kết hợp với các thuốc chống đông vón máu có nhau: aspirin, các thuốc chống viêm phi steroid khác, dipyridamol, ticlopidin v.v... và một tác dụng khi trộn lẫn với gentamicin, colistin, cefaloridin do kết tủa.

- Chẩn đoán:

+ Thời gian chảy máu; loét dài - tá tràng tiền triền; vết thương.

+ Giảm chức năng gan, thận; cơ thắt suy nhược, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng, lao tiền triền.

- Chẩn đoán và liều dùng :

+ Lượng 5000 - 25000 đơn vị/ml

Một đơn vị heparin là lượng heparin ngăn chặn đông đặc 1ml huyết tương đã đặc làm một calci bã citrat.

+ Liều dùng thường xuyên trung bình 6000 đơn vị/trong 6 giờ và tối đa 1000 đơn vị/giờ.

Hỗn hợp trung bình molar khai đặc 5000 - 10000 đơn vị, sau đó cách 4 - 6 giờ trung bình 5000 - 10000 đơn vị. Liều tiêm theo phết huyết vào thời gian đông máu và thời gian Howell.

- Khi quá liều phải ngưng heparin ngay và tiêm tĩnh mạch chum protamin sulfat để trung hòa với tốc độ 50 đơn vị/phút.

Protamin sulfat là protein kiềm trong lòng phân tách, thời gian nhanh hơn heparin nhưng có khả năng phân ly phết huyết antithrombin III -heparin và kết hợp với heparin làm một tác dụng chống đông.

Một mg protamin sulfat trung hòa đặc 100 đơn vị heparin.

* Hiện có heparin trong lòng phân tách, nhưng có tác dụng sinh học chậm, không chỉ đặc và tai biến gần giống heparin nguyên gốc tự nhiên. Tuy nhiên, có tác dụng đặc biệt kháng yếu tố X hoạt hóa mao mạch và thời gian tác dụng dài hơn heparin thông thường. Do vậy, chỉ cần tiêm đặc biệt một lần/ngày. Một số heparin trong lòng phân tách đang đặc đặc sệt đậm đặc trong bãng 30.2.

Bảng 30.2: Chẩn đoán và liều lượng một số heparin trong lòng phân tách

| 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 vị) |
| Reviparin | Clivarin | 1432 đơn vị/ 0,25ml | 1432 đơn vị |
| Tinzaparin | Innohep | 10000 đơn vị /ml | 3500 đơn vị |

1.3.2.3. Heparinoid tách huyết:

Là polysaccharid bã ester hóa bởi acid sulfuric, có công thức hóa học gần giống heparin, có chia tác dụng gần giống heparin nhưng tác dụng chậm hơn.

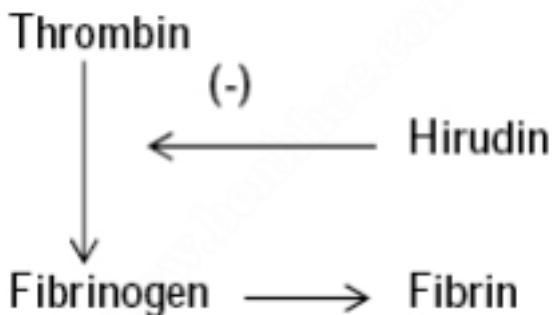
- Partiol tác dụng kém heparin 7 lần.

- Trebuton tác dụng yếu hơn heparin 3 -4 lần.

1.3.2.4. Hirudin

Là đa peptid có 65 acid amin, trọng lượng phân tử 7000 - 9000 đạm chia trong tuyến đông bào trong thrombin có tác dụng chung đông máu do ngăn chặn tác dụng của thrombin thông qua sự妨碍 phASIC với thrombin làm cho fibrinogen không chuyển thành fibrin.

Dùng Hirudin trong chẩn đoán xác định hoạt tính của các yếu tố đông máu như thrombin (Hirudin-toleranz-test; Hirudin test). Hirudin chỉ có đặc điểm dùng điều trị vì sự ức chế tách chiết còn hạn chế.



Trong tủy lai nhau kỉ thuỷt gen có thay đổi xuât hiện đặc trưng trong điều trị, chung huyệt khói.

1.4. Thuật chung kỉt dính tiếu cùu

Tiếu cùu là nhung tủy bào không nhân, hình đĩa, tích đỉn âm mờ nh. Trên bề mặt màng tiếu cùu có chia các yếu tố đông máu I, V, VII. Có các fibrinogen receptor (Gp IIb/IIIa) và đặc tính kỉt dính và kỉt tơ nên khi thành mảng bám trên thừng các tiếu cùu dính vào nhau bám trên thừng và dính vào nhau thành tảng lỏp tơ ra nút trũng tiếu cùu còn gọi là đinh cùm máu Hayem. Trong quá trình kỉt dính, tiếu cùu còn giải phóng ra phospholipid giúp thúc đẩy quá trình tơ ra phASIC hỗ trợ prothrombinase.

Sử dụng tiếu cùu là yếu tố tơ ra mang tính vĩnh cửu và gây nên tắc mảng.

Hiện có một số thuỷt chung kỉt dính tiếu cùu đặc trưng trong lâm sàng để phòng và điều trị huyệt khói như: thuỷt viêm phi steroid (aspirin), dipyradomol, ticlopidin, clopidogrel và thuỷt cùc chung glycoprotein IIb/IIIa.

1.4.1. Aspirin (acid acetylsalicylic)

Ngoài tác dụng kháng viêm, aspirin còn có tác dụng chung đông vón tiếu cùu.

- Cú chung: xin xem bài "Thuỷt hổ sét, giảm đau, chung viêm".

- Dùng liều thấp duy nhất 10mg/kg cân nặng, cách quãng 48 giờ, aspirin ức chế 90% cyclooxygenase của tiếu cùu, ít ức chế hemsing đòn cyclooxygenase của nh mô mao mạch nên nh hemsing không đáng kể sẽ tơng ứng hỗ trợ prostacyclin I 2. Do vậy, tác dụng chung kỉt dính tiếu cùu và kéo dài thời gian chảy máu ở lỗ hổng này là tối đa. Dùng liều cao aspirin không ức chế COX ở tiếu cùu mà còn ức chế COX ở nh mô mao mạch nên hiệu quả chung kỉt dính tiếu cùu không cao.

- Ngoài ức chế COX ở tiếu cùu, aspirin còn làm ức chế nh màng tiếu cùu, hỗn chung sanguinolentia giải phóng ADP và phospholipid nên giảm sự kỉt dính tiếu cùu và tăng thời gian chảy máu.

- Chống đông: dùng aspirin trong phòng và điều trị huyệt khói đòn - tĩnh mạch vena i liều duy trì 75 mg/ngày..

- Chung chung ức chế đông và tác dụng không mong muốn (xin xem bài thuỷt hổ sét, giảm đau và chung

viêm).

- Hút súc thận trong khi phổi aspirin và thuốc chống kỵt dính tiều cung khác và thuốc chống đông máu như heparin, dẫn xuất coumarin.

1.4.2. Dipyridamol (Persantone, Peridamol)

Và có tác dụng giãn mạch vành, và có tác dụng chống đông vón tiều cung do :

+ ức chế sự nhảp adenosin vào tiều cung và ức chế adenosin desaminase làm tăng adenosin trong máu. Adenosin tác động lên A2-receptor làm giảm sự đông vón tiều cung.

+ ức chế phosphodiesterase làm tăng AMP v trong tiều cung.

- Chống đông: thuốc đặc hiệu phổi hít với warfarin trong phòng ngừa khói bụi bẩn nhân thay van tim nhân tạo.

1.4.3. Ticlopidin (Ticlid)

- Do ticlopidin có tác dụng với glycoprotein IIb/IIIa receptor của fibrinogen làm ức chế sự kết hợp fibrinogen vào tiều cung hoặt hóa, ngăn chặn sự kết dính tiều cung.

Ngoài ra, thuốc còn làm tăng prostaglandin D2 và E2 góp phần chống đông vón tiều cung và tăng thời gian chảy máu.

- Thuốc đặc hiệu dùng để phòng ngừa khói bụi bẩn nhân bù bẩn tốn thải mạc não hoặt mạc vành với liều 500mg/ngày. Không dùng thuốc cho trẻ em. Khi dùng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, buồn nôn, ợa chay, giảm bạch cầu trung tính.

1.4.4. Clopidogrel (Plavix)

- Thuốc có tác dụng chống đông vón tiều cung do:

+ ức chế chất ức chế ADP của tiều cung.

+ Ngăn chặn sự hoặt hóa glycoprotein IIb/IIIa của fibrinogen trên tiều cung, làm giảm sự kết hợp fibrinogen vào tiều cung.

- Uống liều duy nhất 75mg/ngày để phòng ngừa đông vón tiều cung.

1.4.5. Các chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa receptor:

Glycoprotein IIb/IIIa có vai trò làm tăng sự kết hợp fibrinogen vào receptor trên tiều cung. Một số thuốc giảm vào glycoprotein IIb/IIIa receptor ngăn chặn sự kết hợp fibrinogen vào tiều cung có tác dụng chống đông vón tiều cung.

+ Abcimab (Reopro): là một kháng thể đặc hiệu, khử iốt đeo tiêm tĩnh mạch mạc 250 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 125 nanogram/kg/phút (tối đa 10mcg/phút).

+ Eptifibatid (Integrilin): là peptid đặc hiệu, khử iốt đeo tiêm tĩnh mạch 180 mcg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 2 mcg/kg/phút liên tục trong 72 -96 giờ.

+ Tirofiban (Aggrastat): khử iốt đeo 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 rã i nhau quá trình tiêu fibrin. Đó là quá trình ngược với đông máu.

Bình thường, enzym plasmin xúc tác cho sự tiêu fibrin trong máu là không hoặt tính gọi là plasminogen. Trong điều kiện nhạy cảm, các chất hoặt hóa (kinase, activator) đặc biệt giái phóng ra khử iốt chay, hoặt hóa plasminogen thành plasmin. Plasmin và ta thành giúp fibrin trở thành chất phân huỷ tan đặc.

2.1. Urokinase (Abbokinase)

Là endopeptidase, gồm 2 chuỗi đa peptid chứa 411 acid amin, trọng lượng phân tử 53000, đặc biệt phân lập từ nước tiểu người (URO = urine = nước tiểu) hoặc từ nuôi cấy bào phôi thận người. Urokinase xúc tác cho phản ứng cắt liên kết peptid của plasminogen (plasminogen có 791 acid amin) thành lys-plasminogen và chuyển thành plasmin. Lysin cùng với plasmin là vị trí gắn có ái lực cao với fibrin giúp cho sự thuỷ phân fibrin.

UK bù chayén hóa gan và có thời gian bán thải 15 -20 phút. Thuốc chỉ đặc hiệu tiêm tĩnh mạch, khử đứt 1.000 - 4.500 đơn vị/kg thời trung, sau đó duy trì 4.400 đơn vị/giờ. Thuốc hữu hiệu không có tính kháng nguyên, không bù trung hòa bùi kháng thời, nhưng có thể gây sốt.

2.2. Streptokinase (SK, Streptase)

Globulin milt chuỗi đapeptid, phân tử lượng 48000, đặc hiệu phân lập từ liên cầu tan máu nhóm A. Streptokinase kết hợp với i plasminogen theo tỷ lệ bằng phân tử (equimolar) tạo thành phức hợp SK-plasminogen. Phức hợp này có liên kết arginin-valin ở vị trí 560 của plasminogen chayén thành SK-plasmin có hoạt tính tiêu fibrin.

Ngoài tiêu fibrin, streptokinase còn xúc tác cho phản ứng thuỷ phân nucleoprotein thành các base purin từ do và pyrimidin nucleotid, do vậy làm loãng các mạch động đứt nhứt mẻ.

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 đứt 83 phút vì hút hiến tủyng kết hợp kháng thời kháng streptokinase do đã bão hòa. Thuốc bù chayén hóa và thời trễ qua thời.

- Trong quá trình dùng thuốc có thể gặp milt số tác dụng không mong muốn: chảy máu, đứt mẻ hay gặp vào ngày thứ 8, nên sau khi dùng thuốc 8 ngày, cần phái chuyển sang dùng thuốc khác.

- Liều dùng :

+ Khí đứt 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 liên tục. Trong nhồi máu cơ tim có thể truyền tĩnh mạch 1500000 đơn vị trong 60 phút.

+ Có thể hòa tan 20.000 - 100.000 đơn vị vào 5 -20ml nồng độ muối sinh lý để tiêm thông vào túi mề sau 6 - 24 giờ hút ra.

2.3. Anitreplase (Aminase)

Là phức hợp của plasminogen ngưng tinh khiết và streptokinase của vi khuẩn đã đặc hiệu acetyl hóa để bao vây vị trí hoạt động của enzym. Khi sử dụng, nhóm acetyl đặc hiệu của phân, giúp phóng phức hợp streptokinase - chất tiễn hoạt hóa thành phức hợp, hoạt hóa plasminogen thành plasmin. Thuốc có tác dụng trên plasminogen của cả máu đông mềnh hàn plasminogen từ đó nên làm tan cục huyết khối nhanh. Ngoài ra còn trên thuốc còn làm giảm yếu tố V, VIII và chất kết tiểu fibrin -2-antiplasmin.

2.4. Chết hoạt hóa plasminogen môt -PA, Alteplase)

Là một protease săn phán của cả kỉ thuỷt tái tạo thời gian chia 527 acid amin có tác dụng trên plasminogen gắn với fibrin mềnh gặp vài trăm lần plasminogen từ đó. Khi lỏng fibrin thời tác dụng chayén plasminogen thành plasmin thời. Thuốc có thời gian bán thải ngắn 5-10 phút.

Trong nhồi máu cơ tim cấp tiêm tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút và trong 60 phút tiếp theo truyền 35 mg (tỷ lệ liều truyền trong 90 phút không vượt quá 100 mg).

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

Là chết hoạt hóa plasminogen tái tạo thời gian chia 3, tác dụng giống Alteplase nhưng có thời gian ngắn và thời gian xuất hiện tác dụng nhanh hơn. Thuốc đặc hiệu dùng trong nhồi máu cơ tim cấp khẩn đứt tiêm chậm tĩnh mạch 10 đơn vị trong 2 phút sau đó cứ 30 phút tiêm thêm 10 đơn vị.

2.6. Tenecteplase (Metalyse)

Thuốc mồi có tác dụng tiêu fibrin và chết đứt nhồi reteplase, tiêm tĩnh mạch toàn bộ liều 500-600 mcg/kg nhồi không vượt quá 50mg.

2.7. Chết đứt và chết đứt chết đứt của các thuốc tiêu fibrin

* Chết đứt:

- Thời gian đứt, tĩnh mạch mềnh

- Nhồi máu cơ tim
- Viêm màng, đònk máu màng phổi hoặc các khớp xương hay các hạch dùng streptokinase tẩy chay.
- Bơm vào lòng động lồng mao để tránh tắc (streptokinase).

* Chanyeung chay đònk nh:

Sau khi phẫu thuật chay quá 8 ngày; mồi đònk hoạc sảy thai chay quá 4 ngày; cao huyết áp nghiêm trọng, quá trìn học mao bít thòng; cơn đònk động; mồi dùng streptokinase chay quá 6 tháng; mồi bơm bónh do liên cùu; có thai (thuốc không qua rau thai, nhóngh đònk phòng bong rau sâm); chanyeung máu đònk tiêu hóa nồng trong vòng 3 tháng; tiêm sút tại bìn maoch máu não; viêm mào ngoài tim cấp; phẫu thuật đònk maoch chay; viêm tủy cấp; bónh gan nồng.

2.8. Chanyeung hoạc hóa plasminogen

Là nhóngh chanyeung giúp giái phóng chanyeung hoạc hóa (kinase, activator) đònk hoạc hóa plasminogen hoạc tăng tòng h?p plasminogen và cuội cùng làm cho fibrin trờ thành chanyeung phân h?p tan đònk.

Thòng dùng ethylestrenol, phenformin, nicotinamid. Dùng khi cùu không t?t giái phóng đònk chanyeung hoạc hóa, ví d? k?i k?i máu tĩnh maoch do tai bìn huy?t kh?i tĩnh maoch, hoạc phòng tái phát viêm tĩnh maoch (dùng ethylestrenol cùng phenformin).

3. THUỐC CHANEUNG TIÊU FIBRIN

Có tròng thai bónh làm tiêu nhanh fibrin, gây chanyeung máu trờm tròng, ví d? khi ngóni bơm bónh tăng plasmin trong máu.

Plasmin không nhòng làm tiêu fibrin, mà còn k?t h?p v?i m?t sút y?u t? đông máu và h?p ho?i chúng, làm cù chay đông máu càng r?p i lo?n.

Nhòng phân t?t mồi sinh do fibrin b? h?p cũng k?t h?p l?i v?i fibrin đònk cho ph?c h?p không đông đònk n?a. Nhòng chanyeung phân hu? này còn làm cho ti?u cùu không ng?ng k?t thành cùc đònk. K?t qu? làm chanyeung máu trờm tròng.

Thuốc làm gi?m sút tiêu fibrin sút có tác đònk cùm máu. Hiện có m?t sút thuốc chanyeung tiêu fibrin đang đònk sút đònk trên lâm sàng đònk cùm máu.

3.1. Aprotinin (Trasylol)

Là thuốc cùc chay protease gồm 58 acid amin, có 3 cùu n?i disulfur, phân t?t l?ng 6500, l? y t? tuy?n man g tai, phổi, gan. Điều chay đònk ti?u, th?i gian bán th?i ng?n:150 phút; chay tiêm tĩnh maoch hoạc truy?n tĩnh maoch v?i li?u l?ng tu?c vào chay đònk nh. Phòng chanyeung máu khi phẫu thuật tim mồi li?u 2000000 đònk v?, chanyeung máu do tăng plasmin máu kh?i đònk 500000-1000000 đònk v?.

Thuốc t?o ph?c v?i plasmin đònk cho ph?c h?p mồi "aprotinin -plasmin" không có hoạc tính plasmin. Aprotinin còn cùc chay đònk các enzym hu? protein khác n?a, nh? trypsin, chymotrypsin, kalikrein.

Aprotinin th?i qua n?i c ti?u d?i đònk m?t hoạc tín h, nên không dùng đònk chanyeung tiêu fibrin đònk ti?u ni?u. Dùng nhi?u l?n có th? gây nhòng ph?n l?ng quá m?n l? ng?n i có cù đ?a d? l?ng.

3.2. Thuốc t?ng h?p

3.2.1. Acid w- aminocaproic

Có cùu trúc gi?ng lysine có tác đònk chanyeung tiêu fibrin nh? hai nhóm amin và carboxyl cách nhau 0,7nm, cùc chay sút hoạc hóa cùa plasminogen, kìm hãm không cho plasmin tác đònk lên fibrin, làm cho fibrin không b? giáng hóa b?i plasmin n?a.

Thuốc không cùc chay đònk các chanyeung hoạc hóa plasminogen (kinase, activator). Thuốc có th? u?ng 24 gam chia làm 4 l?n trong ngày hoạc tiêm chay maoch 5 -7,5g đònk phòng hoạc đònk tr? chanyeung máu.

3.2.2. Acid tranexamic (Cyclokapron)

Là thuốc đông và có tính chất, tác dụng giống acid w- aminocaproic, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống để phòng chảy máu sau mổ tuy nhiên liều, nhẽ rằng ở người bị hemophilia hoặc quá liều thuốc tiêu cục máu đông hoặc phò nở bỗn đột kinh với liều 2 - 4g/24 giờ, chia làm 3 lõi.

3.3. Áp dụng điều trị của thuốc chống tiêu fibrin

- Chữa đứt nhau: Dùng trong trường thái tiêu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp, để phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bóc tuyến liệt v.v...
- Chống chảy đứt nhau: Độc tính của Acid w- aminocaproic và acid tranexamic rất ít, tuy nhiên cần dùng thận trọng khi suy thận nặng (có thể gây tích luỹ thuốc), khi có tiền sử hoặc đã có biến huyễn khái tách tĩnh mạch đòng mạch.

Vị trí tác dụng của thuốc tiêu fibrin và chống tiêu fibrin xin xem trong cuốn “Độc lý học lâm sàng”.

Nguồn web site: Benhhoc.com