

Xử trí: Rửa dạ dày.

Nhịp chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin 1 - 3 mg, chia 3 lần. Nếu chưa có đáp ứng cho thêm isoproterenol tĩnh mạch (5 microgam/phút), theo dõi liên tục cho tới khi có đáp ứng.

Tụt huyết áp dai dẳng: Cần cho các thuốc kích thích giao cảm như epinephrin, dopamin hoặc dobutamin.

Trong những trường hợp ngộ độc nghiêm trọng với suy giảm tuần hoàn không đáp ứng với atropin và catecholamin, tiêm tĩnh mạch glucagon 10 - 20 mg có thể cải thiện đáng kể. Đặt máy tạo nhịp khi rối loạn nhịp nặng.

Cơ thất phế quản: Cần cho các thuốc nhóm theophyllin như aminophyllin hoặc kích thích beta₂ giao cảm như terbutalin.

Thâm tách máu có thể loại được acebutolol.

Cập nhật lần cuối: 2020.

ACENOCOUMAROL

Tên chung quốc tế: Acenocoumarol.

Mã ATC: B01AA07.

Loại thuốc: Thuốc uống chống đông máu. Thuốc kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 4 mg.

Dược lực học

Acenocoumarol là một dẫn chất coumarin kháng vitamin K. Những thuốc này ức chế enzym vitamin K epoxid reductase dẫn tới ngăn cản quá trình chuyển acid glutamic thành acid gamma-carboxyglutamic của các protein tiền thân của các yếu tố đông máu II, VII, IX, X.

Như vậy, các dẫn chất coumarin kháng vitamin K có tác dụng chống đông máu gián tiếp bằng cách ngăn cản sự tổng hợp các dạng hoạt động của các yếu tố đông máu trên (II, VII, IX, X).

Sau khi uống acenocoumarol, tác dụng kéo dài thời gian prothrombin thường đạt tối đa trong vòng từ 24 - 48 giờ, tùy thuộc liều dùng. Sau khi ngừng thuốc 48 giờ, thời gian prothrombin trở về mức trước khi dùng thuốc.

Sau khi uống, nói chung các dẫn chất coumarin kháng vitamin K gây hạ prothrombin máu trong vòng 36 - 72 giờ. Cân bằng điều trị bằng thuốc kháng vitamin K đòi hỏi nhiều ngày. Sau khi ngừng thuốc, tác dụng chống đông máu còn có thể kéo dài thêm 2 - 3 ngày. Thuốc có thể hạn chế được sự phát triển của các cục huyết khối đã có trước và ngăn ngừa được các triệu chứng huyết khối tắc mạch thứ phát, tuy không có tác dụng tiêu huyết khối trực tiếp vì không đảo ngược được thương tổn của mô bị thiếu máu cục bộ.

So với warfarin và phenprocoumon, acenocoumarol có ưu điểm là thời gian tác dụng ngắn hơn.

Dược động học

Hấp thu: Acenocoumarol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống đạt 60%. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống một liều 10 mg. Một phần đáng kể đồng phân S(-)acenocoumarol qua chuyển hóa bước đầu tại gan, trong khi sinh khả dụng của đồng phân R(+)acenocoumarol là 100%.

Phân bố: Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (99%). Thể tích phân bố 0,16 - 0,34 lít/kg. Acenocoumarol qua nhau thai và một phần nhỏ được phát hiện trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Acenocoumarol bị chuyển hóa ở gan bởi hệ enzym cytochrom P450 (isoenzym CYP2C9 chuyển hóa đồng phân S, đồng phân R bị chuyển hóa bởi một số isoenzym khác) thành các chất chuyển hóa amin và acetamid không có hoạt tính. Một

vài chất chuyển hóa khác như diastereoisometric alcohol và chất chuyển hóa hydroxyl có thể có hoạt tính. Các nhà lâm sàng cần biết khả năng một số người bệnh nhạy cảm cao với acenocoumarol do tính đa hình của ty lạp thể ở gan, và có thể phải giảm liều ở người bệnh đó.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của acenocoumarol khoảng 8 - 11 giờ.

Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu (60% trong khoảng 1 tuần) ở dưới dạng chuyển hóa và một phần qua phân (29% trong khoảng 1 tuần), đào thải qua thận ở dạng không đổi dưới 0,2%.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng các bệnh thuyên tắc huyết khối (như huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc phổi).

Dự phòng thuyên tắc trong bệnh rung nhĩ và bệnh thấp tim.

Dự phòng sau khi đặt van tim nhân tạo.

Con thiếu máu não thoáng qua.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với các dẫn chất coumarin.

Phụ nữ mang thai.

Viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim, viêm màng trong tim do vi khuẩn.

Loạn sản máu hoặc bất kỳ rối loạn máu nào làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Tăng huyết áp nặng.

Nguy cơ xuất huyết trước hoặc mới can thiệp ngoại khoa về thần kinh và mắt hay khả năng phải mổ lại.

Xuất huyết não, xuất huyết đường tiêu hóa, đường tiêu hoặc đường hô hấp.

Suy thận nặng.

Suy gan nặng, đặc biệt khi thời gian prothrombin đã bị kéo dài.

Loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển.

Không dùng acenocoumarol trong vòng 48 giờ sau khi sinh.

Thận trọng

Lưu ý đến khả năng nhận thức của người bệnh trong quá trình điều trị (nguy cơ uống thuốc nhầm). Hướng dẫn cẩn thận để họ tuân thủ chỉ định chính xác, hiểu rõ nguy cơ và thái độ xử lý, nhất là với người cao tuổi.

Chú ý: Uống thuốc đều hàng ngày vào cùng một thời điểm.

Xét nghiệm kiểm tra thời gian prothrombin (PT)/tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) định kỳ và tại cùng một nơi.

Trường hợp can thiệp ngoại khoa, phải xem xét từng trường hợp để điều chỉnh hoặc tạm ngừng dùng thuốc chống đông máu, cân cứ vào nguy cơ huyết khối của người bệnh và nguy cơ chảy máu liên quan đến từng loại phẫu thuật.

Theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều cho phù hợp ở người suy thận vừa và nhẹ hoặc hạ protein máu.

Ở bệnh nhân suy tim nặng, cần chỉnh liều một cách thận trọng vì tình trạng sung huyết gan có thể làm giảm hoạt hóa gamma-carboxyl hóa các yếu tố đông máu. Khi tình trạng hồi phục, có thể cần tăng liều trở lại.

Tai biến xuất huyết dễ xảy ra trong những tháng đầu điều trị, nên cần theo dõi chặt chẽ, đặc biệt khi người bệnh ra viện trở về nhà.

Không nên dùng thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Đã có thống kê khoảng 4% dị dạng thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này trong quý đầu thai kỳ. Vào các quý sau, vẫn thấy có nguy cơ (cá sấu thai). Vì vậy tránh dùng cho phụ nữ mang thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu và 3 tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Tránh cho con bú. Nếu phải cho bú thì nên bù vitamin K cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các biểu hiện chảy máu là biến chứng hay gặp nhất, có thể xảy ra trên khắp cơ thể: Hệ TKTW, các chi, các phủ tạng, trong ổ bụng, trong nhân cầu...

Đôi khi xảy ra tiêu chảy (có thể kèm theo phản nhiễm mỡ), đau khớp riêng lẻ.

Hiếm khi xảy ra: rụng tóc; hoại tử da khu trú, có thể do di truyền thiếu protein C hay đông yếu tố là protein S; mẩn da dị ứng; giảm cảm giác thèm ăn, buồn nôn, nôn.

Rất hiếm thấy bị viêm mạch máu, tổn thương gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Uống thuốc đúng giờ mỗi ngày. Uống nguyên viên hoặc một phần viên với một ly nước.

Liều dùng

Người lớn: Liều lượng phải được điều chỉnh nhằm đạt mục đích ngăn cản cơ chế đông máu tới mức không xảy ra huyết khối nhưng tránh được chảy máu tự phát. Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng điều trị của từng người.

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu thông thường từ 2 - 4 mg/ngày dùng trong 2 ngày, không có liều nạp. Hoặc khởi đầu với liều nạp, thường là 6 mg vào ngày đầu tiên và 4 mg vào ngày thứ 2.

Liều duy trì và theo dõi đông máu: Liều duy trì thay đổi tùy theo bệnh nhân dựa theo kết quả của thời gian prothrombin (PT) và chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR). PT/INR nên được đánh giá định kỳ, ví dụ mỗi tháng. Liều thường dùng từ 1 - 8 mg/ngày, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân, bệnh nền, chỉ định lâm sàng và mục tiêu chống đông.

Nhìn chung, INR từ 2 - 3 được khuyến cáo để phòng hoặc điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, bao gồm thuyên tắc phổi, rung nhĩ, van sinh học. INR từ 2 - 3,5 được khuyến cáo ở người bệnh van tim cơ học, hoặc hội chứng kháng phospholipid.

Không cần giảm liều từ từ trước khi ngưng thuốc. Tuy nhiên, có thể cần thực hiện ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao như người bệnh sau nhồi máu cơ tim.

Nếu quên uống, liều quên phải uống ngay trong cùng ngày, càng sớm càng tốt. Không được uống hai liều vào ngày hôm sau để bù cho liều quên.

Điều trị nối tiếp liệu pháp heparin: Do các thuốc kháng vitamin K cho tác dụng chống đông máu chậm, heparin phải được duy trì cùng lúc với liều không đổi cho tới khi INR nằm trong trị số mong muốn 2 ngày liên tiếp.

Điều trị trong thời gian phẫu thuật và điều trị nha khoa: Trong một số trường hợp như vị trí phẫu thuật giới hạn, tiêu phẫu răng miệng, thuốc chống đông vẫn có thể tiếp tục dùng. Tuy nhiên với các phẫu thuật lớn và xâm lấn, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng đông máu và quyết định ngưng thuốc dựa trên lợi ích và nguy cơ cho bệnh nhân. Khi ngưng acenocoumarol trước phẫu thuật, việc dùng thêm các thuốc chống đông khác như heparin để hỗ trợ cần được đánh giá cẩn thận dựa trên nguy cơ thuyên tắc huyết khối và xuất huyết.

Liều cho một số đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Có thể sử dụng liều thấp hơn. Nên thận trọng và theo dõi PT/INR thường xuyên hơn.

Trẻ em: Chưa có nhiều dữ liệu.

Người suy thận, suy gan: Chống chỉ định ở người suy thận, suy gan nặng do tăng nguy cơ xuất huyết. Thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan từ nhẹ đến trung bình.

Tương tác thuốc

Rất nhiều thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K theo cơ chế ảnh hưởng đến sự hấp thu, cảm ứng hoặc ức chế enzym (chủ yếu là CYP2C9) và giảm vitamin K₁. Vì vậy, khi bắt đầu dùng thêm hoặc bớt thuốc phối hợp với acenocoumarol, cần theo dõi và thực hiện các xét nghiệm đông máu (ví dụ mỗi 2 tuần).

Tránh phối hợp: Heparin và các heparin trọng lượng phân tử thấp, trừ các trường hợp cần cho tác dụng kháng đông nhanh.

Các thuốc chống kết tập tiểu cầu như dipyridamol, clopidogrel, acid salicylic và dẫn chất (như acid acetylsalicylic, para-amino salicylic, diflunisal).

Miconazol: Xuất huyết bất ngờ có thể nặng do tăng dạng tự do trong máu và ức chế chuyển hóa thuốc kháng vitamin K.

Thuốc chống viêm không steroid (kể cả loại ức chế chọn lọc COX-2), phenylbutazon và dẫn chất pyrazolon khác: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế tiểu cầu và kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Thận trọng khi phối hợp: Có thể làm tăng tác dụng chống đông của acenocoumarol: Alopurinol, amiodaron, androgen, thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc, cephalosporin, cimetidin, cisaprid, cyclin, 5-fluorouracil, tramadol, fibrat, fluoroquinolon, cloramphenicol, heparin, nội tiết tố tuyến giáp, statin, macrolid (trừ spiramycin), neviparin, efavirenz, nhóm kháng nấm imidazol, orlistat, pentoxifylin, một số sulfamid (sulfamethoxazol, sulfafurazol, sulfamethizol), thuốc trị ung thư (tamoxifen, raloxifen), tibolon...

Có thể làm giảm tác dụng chống đông của acenocoumarol: carbamazepin, phenobarbital, cholestyramin, thuốc gây cảm ứng enzym, corticoid (prednison, methylprednisolon), griseofulvin, thuốc uống tránh thai, rifampicin, sucralfat, lợi tiểu thiazid, vitamin E.

Ảnh hưởng không dự đoán được trên tác dụng chống đông của acenocoumarol: thuốc ức chế protease (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir).

Ảnh hưởng của acenocoumarol trên các thuốc khác: Có thể làm tăng nồng độ phenytoin, làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các sulfonylurê (glyburid, glimepirid).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là các dấu hiệu xuất huyết trong vòng 1 đến 5 ngày sau khi dùng thuốc. Có thể xảy ra chảy máu mũi, nôn ra máu, ho ra máu, xuất huyết tiêu hóa, âm đạo, tiểu ra máu, xuất huyết dưới da, chảy máu răng miệng, ổ tụ máu... Ngoài ra, các triệu chứng khác bao gồm tim nhanh, hạ huyết áp, rối loạn tuần hoàn ngoại biên do mất máu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đau bụng.

Xử trí: Trường hợp cấp cứu do xuất huyết nặng đe dọa tính mạng, có thể cho bệnh nhân sử dụng: khối hồng cầu hoặc máu toàn phần tùy theo lượng huyết sắc tố của bệnh nhân; huyết tương tươi đông lạnh liều 15 - 20 ml/kg; yếu tố VIIa tái tổ hợp; phức hợp prothrombin cô đặc (yếu tố II, VII, IX, X); vitamin K₁.

Thuốc giải độc: Vitamin K₁ (phytomenadion) có thể đối kháng tác dụng của acenocoumarol trên việc gamma carboxylat hóa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K trong vòng 3 đến 5 giờ. Nếu không xuất huyết nhiều trên lâm sàng, ví dụ chảy máu mũi ít hoặc u máu nhỏ, có thể tạm giảm liều hoặc bỏ một liều acenocoumarol. Nếu xuất huyết từ trung bình đến nặng, cho bệnh nhân uống vitamin K₁.

Liều vitamin K₁ hơn 5 mg có thể gây kháng các liệu pháp chống đông sau đó trong vài ngày. Nếu cần tác dụng chống đông, có thể tạm thời sử dụng heparin, cùng lúc đó dùng lại liệu pháp chống đông và ngưng heparin khi INR đạt mục tiêu điều trị.

Cập nhật lần cuối: 2021.