

**Các phối hợp cần thận trọng**

**Thuốc chẹn beta:** Dùng cùng thuốc chẹn beta có thể tăng tác dụng lên tim mạch của các thuốc gây mê hít, bao gồm hạ huyết áp, giảm co bóp cơ tim. Nguy cơ ức chế cơ chế bù trừ tim mạch do giảm co bóp cơ tim tăng lên.

**Isoniazid:** Halothan có thể tăng tác dụng gây độc hại gan của isoniazid bằng cách tăng tạo các chất chuyển hóa độc hại của isoniazid. Nên ngừng điều trị bằng isoniazid một tuần trước khi phẫu thuật và không được tiếp tục dùng isoniazid cho tới 15 ngày sau.

**Adrenalin tiêm dưới da hoặc tiêm vào lợi:** Khi dùng cùng halothan có thể tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất nặng. Nên giảm liều adrenalin (ví dụ 0,1 mg adrenalin trong 10 phút hoặc 0,3 mg trong 1 giờ ở người lớn).

**Thuốc cường giao cảm gián tiếp (như amphetamin và các dẫn xuất, các thuốc kích thần, thuốc ức chế thèm ăn, ephedrin và các dẫn xuất):** Khi dùng cùng halothan có thể tăng nguy cơ tăng huyết áp trước và sau phẫu thuật. Ở bệnh nhân phẫu thuật không phải trường hợp cấp cứu, nên ngừng các thuốc này vài ngày trước khi phẫu thuật.

**Thuốc giãn cơ:** Tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng đều có thể dùng được cùng halothan. Tuy nhiên, halothan làm tăng tác dụng của gallamin và D-tubocurarin, phải giảm liều các thuốc này. Dùng kết hợp D-tubocurarin với halothan có thể dẫn đến giảm đáng kể huyết áp.

**Các thuốc ức chế hạch:** Nguy cơ xảy ra khi dùng halothan với các thuốc gây hạ huyết áp như pentolinium, trimetaphan. Phải giảm liều các thuốc này khi dùng cùng halothan.

**Kháng sinh nhóm aminoglycosid:** Halothan có thể tương tác với kháng sinh nhóm aminoglycosid gây ức chế hô hấp. Tác dụng này có thể tăng lên khi dùng cùng thuốc ức chế thần kinh cơ.

**Suxamethonium:** Không nên dùng suxamethonium cùng halothan do tăng nguy cơ sốt cao.

**Opioid, clorpromazin:** Các thuốc này có tác dụng ức chế hô hấp nên có thể tăng tác dụng ức chế hô hấp khi dùng cùng halothan.

**Ergometrin và oxytocin:** Tác dụng của các thuốc này khi đẻ có thể bị làm giảm đi bởi halothan.

**Các thuốc làm tăng tác dụng hạ huyết áp của halothan:** bao gồm thuốc chẹn adrenergic, thuốc chẹn alpha, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chống loạn thần.

**Succinylcholin:** Dùng succinylcholin với các thuốc gây mê hít có liên quan đến tăng nồng độ kali trong huyết tương (hiêm) dẫn đến rối loạn nhịp tim và gây tử vong ở bệnh nhân trẻ em trong quá trình hậu phẫu.

**Dinitro monoxyl ( $N_2O$ ):** MAC của halothan giảm khi dùng cùng dinitro monoxyl.

**Quá liều và xử trí**

Trong trường hợp quá liều, cần ngừng ngay thuốc gây mê, theo dõi chặt chẽ huyết áp và hô hấp. Tùy theo tình hình cụ thể mà tiếp tục sử dụng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp có kiểm soát với oxy 100%. Cần hỗ trợ và duy trì tình trạng huyết động tốt.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**HEPARIN**

**Tên chung quốc tế:** Heparin.

**Mã ATC:** B01AB01, C05BA03, S01XA14.

**Loại thuốc:** Chống đông máu (thuốc chống huyết khối).

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Các muối thường dùng là heparin calci, heparin natri trong dextrose

hoặc trong natri clorid. Một số dung dịch có thêm chất bảo quản là alcol benzylic hoặc clorobutanol. Liều biểu thị bằng đv USP hoặc đvqt (được coi như tương đương).

Ông tiêm hàm lượng 2, 10, 40, 50, 100, 1 000, 5 000, 10 000, 20 000 đvqt trong 1 ml.

**Dược lực học**

Heparin là một glucosaminoglycan sulfat hóa, dưới dạng anion, có trong các đường bào, có trọng lượng phân tử khoảng 12 000, được điều chế từ niêm mạc ruột lợn hoặc mô phổi bò. Heparin này được gọi là heparin thông thường (standard heparin) hay heparin chưa phân đoạn - để phân biệt với heparin phân tử lượng thấp.

Heparin nội sinh bình thường gắn với protein, là chất chống đông máu có tính acid mạnh. Thuốc có tác dụng chống đông máu *in vivo* và *in vitro* bằng cách làm tăng tác dụng của antithrombin III (kháng thrombin). Antithrombin III có trong huyết tương, có tác dụng ức chế hoạt tính của các yếu tố đông máu đã hoạt hóa bao gồm thrombin (yếu tố IIa), yếu tố X đã hoạt hóa (Xa), IXa, XIa, XIIa và các yếu tố đông máu khác. Heparin tạo phức với antithrombin III làm tăng hoạt lực của antithrombin III lên khoảng 1 000 lần (tác dụng phụ thuộc vào liều). Ở liều điều trị bình thường, heparin ức chế cả thrombin và yếu tố Xa và các yếu tố đông máu đã hoạt hóa khác. Ức chế thrombin dẫn tới fibrinogen không chuyển được thành fibrin; ức chế yếu tố Xa dẫn tới prothrombin không chuyển được thành thrombin. Các tác dụng này ngăn chặn cục huyết khối đã hình thành lan rộng. Liều thấp tiêm dưới da để dự phòng huyết khối tắc mạch có tác dụng ức chế chọn lọc đối với yếu tố Xa. Liều heparin rất cao làm giảm hoạt tính của antithrombin III.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Heparin không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Thuốc có tác dụng ngay lập tức khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bắt đầu truyền liên tục tĩnh mạch liều đầy đủ. Mức độ hấp thu sau khi tiêm sâu dưới da thay đổi nhiều giữa các người bệnh, tuy vậy thường bắt đầu tác dụng trong vòng 20 - 60 phút. Khi tiêm dưới da sâu, với liều bằng nhau, heparin calci có vẻ hấp thu chậm và ít hơn heparin natri.

Nồng độ heparin huyết tương có thể tăng và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (APTT) ở người cao tuổi (> 60 tuổi) có thể kéo dài hơn so với người trẻ.

**Phân bố:** Khi vào cơ thể, heparin liên kết rộng rãi với lipoprotein tỷ trọng thấp và globulin trong huyết tương, một phần bị trung hòa bởi nhiều yếu tố như yếu tố 4 tiêu cầu, fibrinogen, hệ thống lưới nội mô và bị giữ lại trong tế bào. Thuốc không qua nhau thai và sữa mẹ.

**Chuyển hóa:** Heparin bị chuyển hóa chủ yếu tại gan, một phần có thể thành uroheparin, là heparin khử sulfat một phần. Một phần có thể bị chuyển hóa ở lưới nội mô.

**Thải trừ:** Nửa đời trong huyết tương của heparin trung bình từ 1 - 2 giờ ở người lớn khỏe mạnh, tuy nhiên có sự khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào liều dùng và chức năng gan thận. Nửa đời của thuốc tăng lên khi tăng liều. Ở người suy thận nặng thì nửa đời của thuốc có thể kéo dài nhẹ, ngược lại nếu nghẽn mạch phổi thì nửa đời của thuốc sẽ rút ngắn lại. Nửa đời sinh học của heparin cũng bị giảm ở người có tổn thương gan, nhưng có thể kéo dài với người xơ gan. Heparin bị loại khỏi vòng tuần hoàn chủ yếu qua hệ thống lưới nội mô và có thể khu trú trên nội mạc động mạch, tĩnh mạch. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, nhưng nếu dùng liều cao thì có tới 50% được thải trừ nguyên dạng. Heparin không loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

**Chỉ định**

*Người lớn*

Điều trị thuyên tắc phổi nhẹ hoặc vừa, đau thắt ngực không ổn



- định, tắc động mạch ngoại vi cấp.
- Điều trị thuyên tắc phổi nặng.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu.
- Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân nằm lâu.
- Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân phẫu thuật.
- Dự phòng huyết khối trong thai kỳ.
- Lọc máu, tách thành phần máu.
- Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể.
- Chống đông trong cathete, ống canul hoặc các dụng cụ đặt trong tĩnh mạch khác.
- Điều trị đông máu nội mạch rải rác.

- Trẻ em*
- Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể.
  - Duy trì thông cathete động mạch rốn.
  - Điều trị huyết khối gián đoạn.
  - Dự phòng huyết khối gián đoạn.
  - Duy trì thông stent và shunt tim.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc hoặc các sản phẩm từ lợn.  
 Bệnh nhân giảm tiểu cầu nặng hoặc có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin hoặc giảm tiểu cầu kèm theo huyết khối.  
 Xuất huyết không kiểm soát, trừ khi các xuất huyết là biến chứng thứ cấp của rối loạn đông máu nội mạch rải rác.  
 Chống chỉ định dùng heparin khi không có điều kiện thường xuyên làm các xét nghiệm đông máu phù hợp.

**Thận trọng**

Tất cả các người bệnh phải được sàng lọc trước khi bắt đầu liệu pháp heparin để loại các rối loạn gây chảy máu. Heparin phải được dùng rất thận trọng khi có nguy cơ tăng chảy máu. Các yếu tố làm tăng nguy cơ chảy máu khi dùng liệu pháp heparin gồm có: Phối hợp với các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng đông máu và/hoặc chức năng tiểu cầu như các salicylat, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn bán cấp, xơ cứng động mạch, phình tách mạch, tăng tính thấm mao mạch, loét đường tiêu hóa, viêm túi thừa, loét đại tràng, rối loạn tạo máu (ví dụ, hemophilia, giảm tiểu cầu), kinh nguyệt, rụng trứng, dọa sảy thai, bệnh thận hoặc gan mật nặng, tăng huyết áp, thủ thuật dễ gây chảy máu như chọc dò tủy sống, gây tê tủy sống, đặt cathete, phẫu thuật cột sống, mắt, não, đặt dẫn lưu dạ dày hoặc ruột non.  
 Nguy cơ xuất huyết xảy ra cao hơn ở người già trên 60 tuổi, đặc biệt là nữ.

Heparin có thể làm giảm tiết aldosteron và gây ra giảm aldosteron kèm theo tăng kali huyết và/hoặc nhiễm toan chuyển hóa. Trường hợp này thấy đặc biệt rõ ở người bệnh có tăng kali huyết và ở người bệnh có nguy cơ cao (đái tháo đường, suy gan, suy thận mạn, nhiễm toan chuyển hóa từ trước, điều trị các thuốc dễ gây tăng kali huyết như thuốc NSAID và thuốc ức chế enzym chuyển). Nguy cơ tăng kali huyết tăng theo thời gian điều trị và thường hồi phục được. Khi điều trị heparin kéo dài, cần kiểm tra kali huyết ở người có nguy cơ.

Đã từng xảy ra giảm tiểu cầu cấp sau khi điều trị bằng heparin nên phải giám sát chặt số lượng tiểu cầu ở người có nguy cơ giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Đếm tiểu cầu trước khi điều trị, sau đó 2 lần/tuần, trong 21 ngày; nếu cần thiết phải điều trị kéo dài thì phải đếm tiểu cầu mỗi tuần 1 lần cho đến khi ngừng.

Heparin có thể gây ra giảm tiểu cầu nặng, đôi khi gây huyết khối, do miễn dịch typ II (HIT). HIT được định nghĩa khi số lượng tiểu cầu < 100 000 và/hoặc số lượng tiểu cầu giảm tương đối từ 30 - 50% ở 2 lần đếm liên tiếp. Giảm tiểu cầu thường xảy ra ở ngày thứ 5 và 21 sau khi bắt đầu điều trị heparin (đỉnh cao khoảng ngày thứ 10). Giảm tiểu cầu nhiều (30 - 50% so với ban đầu) là dấu hiệu báo

động. Trong tất cả các trường hợp giảm tiểu cầu nặng hoặc có tiền sử HIT hoặc HIT kèm huyết khối, phải ngừng dùng heparin. Nếu cần thiết phải tiếp tục điều trị chống đông, phải chuyển sang loại khác không có nguồn gốc heparin, ví dụ: argatroban, bivalirudin. Thận trọng khi dùng cho người bệnh có tiền sử dị ứng, đặc biệt người bị dị ứng với các protein động vật vì họ rất có thể sẽ bị dị ứng với thuốc này. Một số chế phẩm heparin chứa metabisulfit, có thể gây dị ứng bao gồm cả sốc phản vệ và cơn hen.

Những bệnh nhân có thiếu hụt antithrombin III di truyền có thể bị kháng với heparin, nguy cơ kháng heparin tăng lên ở bệnh nhân bị sốt, sau phẫu thuật, một số bệnh nhân nhồi máu cơ tim, viêm tĩnh mạch huyết khối, nhiễm khuẩn có xu hướng tạo huyết khối, rối loạn huyết khối quá mức, thuyên tắc phổi, đặc biệt liên quan tới nguyên nhân có khối u ác tính. Trong trường hợp đó, có thể cần tăng liều khởi đầu heparin để đạt đáp ứng cần thiết.

Đã có tai biến chết người xảy ra do nhầm lẫn giữa các dạng chế phẩm heparin khác nhau, đặc biệt là giữa heparin natri tiêm và lọ heparin để chống đông trong cathete.

Đặc biệt thận trọng khi dùng heparin cùng với dihydroergotamin do nguy cơ co thắt động mạch.

Khi dùng heparin natri cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, cần chọn chế phẩm không chứa chất bảo quản.

Tránh dùng heparin natri 100 đv/ml với mục đích chống đông trong cathete ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 10 kg thể trọng hoặc heparin natri 10 đv/ml với mục đích chống đông trong cathete ở trẻ sinh non dưới 1 kg thể trọng.

**Thời kỳ mang thai**

Heparin không qua nhau thai và có thể dùng làm thuốc chống đông máu trong thời kỳ này vì không ảnh hưởng đến cơ chế đông máu của thai. Tuy vậy, cần thận trọng khi dùng heparin trong 3 tháng cuối của thai kỳ và trong thời kỳ sau sinh do tăng nguy cơ xuất huyết của mẹ. Chỉ dùng khi lợi ích thu được lớn hơn những nguy cơ với thai nhi. Nếu phải dùng heparin, khuyến cáo dùng chế phẩm không chứa chất bảo quản (benzyl alcohol).

**Thời kỳ cho con bú**

Heparin không phân bố vào sữa mẹ nên không nguy hiểm cho trẻ bú mẹ, tuy nhiên có một số hiếm báo cáo thấy có gây loãng xương nhanh (trong vòng 2 - 4 tuần) hoặc xẹp đốt sống ở các bà mẹ dùng heparin trong thời kỳ này. Nếu phải dùng heparin, khuyến cáo dùng chế phẩm không chứa chất bảo quản (benzyl alcohol).

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Khoảng 10% người bệnh dùng heparin có ADR. Các rủi ro tăng theo liều dùng và thời gian dùng thuốc. Biến chứng nặng nhất là chảy máu: Chiếm 1 - 5% số người bệnh điều trị nội khoa huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi, 20% số người bệnh điều trị trong phẫu thuật. Nếu dùng heparin dự phòng huyết khối trong phẫu thuật thì chảy máu chiếm tới 6%. Nguy cơ loãng xương cũng tăng lên nếu điều trị kéo dài trên 2 tháng. Giảm tiểu cầu do heparin qua cơ chế miễn dịch kết hợp với huyết khối động mạch là một biến chứng có tỉ lệ 1 - 2%. Giảm tiểu cầu nhẹ (0 - 30%) thường không có ý nghĩa lâm sàng.

**Thường gặp**

Xuất huyết, tụ máu; ban đỏ; tăng transaminase.

**Ít gặp**

Giảm tiểu cầu (bao gồm HIT typ 1); phản vệ, HIT typ 2, quá mẫn; tăng kali huyết; hoại tử da; ban, mề đay, ngứa, ban đa dạng; loãng xương (khi dùng lâu dài); cương đau dương vật; phản ứng tại chỗ tiêm; tăng aPTT trên giới hạn điều trị.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu xuất huyết nhẹ thì chỉ cần ngừng heparin là hết, còn nếu chảy



máu nặng thì phải tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat thì mới giảm được ADR này. Sau đó, tiếp tục điều trị triệu chứng, điều trị giảm thể tích tuần hoàn bằng cách truyền dịch và truyền máu nếu cần.

Nếu thấy giảm tiểu cầu nhẹ vào ngày điều trị thứ 2 - 4, cần theo dõi số lượng tiểu cầu hàng ngày. Nếu tiểu cầu giảm nhiều, nhất là có kèm theo huyết khối mới hoặc xuất huyết thì phải ngừng heparin ngay. Giảm tiểu cầu nặng thường xảy ra vào ngày điều trị thứ 8.

Điều trị HIT bao gồm ngừng dùng heparin và thay thế bằng một chất chống đông không có nguồn gốc heparin như lepirudin, argatroban, bivalirudin (riêng bivalirudin thường dùng trong trường hợp HIT ở những người làm can thiệp mạch vành qua da). Ở đa số bệnh nhân, kháng thể HIT thường không xuất hiện sau 100 ngày kể từ khi dùng heparin. Không nên dùng lại heparin ở những người đã từng bị HIT.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Thuốc để tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm tĩnh mạch gián đoạn hoặc để tiêm dưới da sâu (trong lớp mỡ). Đối với liều thấp và cố định, thường dùng tiêm dưới da sâu. Không được tiêm bắp vì nguy cơ kích ứng, đau và tụ máu tại chỗ tiêm. Phải kiểm tra thuốc bằng mắt trước khi dùng, không dùng các dung dịch bị biến màu hoặc bị đục. Không dùng lẫn lộn giữa loại heparin tiêm với heparin để chống đông trong cathete.

Truyền tĩnh mạch liên tục heparin được khuyến dùng hơn là tiêm tĩnh mạch gián đoạn vì mức độ chống đông ổn định hơn, nguy cơ biến chứng xuất huyết thấp hơn. Để giảm nguy cơ quá liều, nên dùng bơm tiêm kiểm soát tốc độ. Dung dịch truyền tĩnh mạch nên được pha bằng cách hòa thuốc với một dung dịch truyền tĩnh mạch phù hợp, lắc trộn ít nhất 6 lần để đảm bảo phân bố đồng đều. Có thể dùng chế phẩm heparin dịch truyền pha sẵn trong dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9% hoặc dextrose 5%.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch gián đoạn có thể dùng dung dịch không pha loãng hoặc pha loãng trong 50 - 100 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

Tiêm dưới da: Dùng kim tiêm dài để tiêm sâu phía trên mào chậu hoặc vào lớp mỡ bụng để giảm thiểu nguy cơ chấn thương mô. Không nên xoa chỗ tiêm trước và sau khi tiêm. Nên đổi chỗ tiêm mỗi lần.

Theo dõi điều trị: aPTT là xét nghiệm phổ biến nhất để theo dõi điều trị heparin. Ngoài ra có thể dùng xét nghiệm ACT, đặc biệt ở những bệnh nhân tuần hoàn ngoài cơ thể. Giới hạn điều trị khi sử dụng xét nghiệm aPTT là 1,5 - 2 lần so với chứng, khi sử dụng xét nghiệm ACT là 2,5 - 3 lần so với chứng. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao huyết khối tắc mạch (ví dụ, phụ nữ mang thai đang dùng van tim nhân tạo), có thể xem xét ngưỡng điều trị tối thiểu là 2 lần so với chứng khi dùng aPTT. Khi dùng heparin truyền tĩnh mạch liên tục, cần làm các xét nghiệm đông máu trước khi bắt đầu dùng thuốc, trong giai đoạn đầu, làm xét nghiệm ít nhất 4 giờ/lần, sau đó, làm xét nghiệm hàng ngày. Khi dùng heparin tiêm tĩnh mạch gián đoạn hoặc tiêm dưới da sâu, cần làm xét nghiệm đông máu trước mỗi lần tiêm trong giai đoạn đầu, sau đó, lặp lại xét nghiệm với khoảng cách thích hợp. Cho dù dùng thuốc bằng đường tiêm gì, cần làm xét nghiệm tiểu cầu, hematocrit và xét nghiệm tim máu trong phân định kỳ trong suốt thời gian dùng thuốc.

Chuyển sang thuốc uống chống đông máu (loại coumarin hoặc tương tự):

Phải làm xét nghiệm thời gian prothrombin khoảng 5 giờ sau mũi tiêm tĩnh mạch cuối cùng hoặc 24 giờ sau liều tiêm dưới da cuối cùng. Nếu tiêm tĩnh mạch nhỏ giọt, có thể làm xét nghiệm thời gian prothrombin bất cứ lúc nào. Để bảo đảm chống đông máu liên tục, nên tiếp tục điều trị heparin với liều đầy đủ trong vài ngày sau khi

thời gian prothrombin đã đạt được mức điều trị.

**Liều dùng**

*Người lớn*

Điều trị thuyên tắc phổi nhẹ hoặc vừa, đau thắt ngực không ổn định, tắc động mạch ngoại vi cấp: Liều khởi đầu 5 000 đv tiêm tĩnh mạch hoặc 75 đv/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 18 đv/kg/giờ. Cần theo dõi chặt chẽ cận lâm sàng, tốt nhất là hàng ngày và điều chỉnh liều theo kết quả cận lâm sàng.

Điều trị thuyên tắc phổi nặng: Liều khởi đầu 10 000 đv tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 18 đv/kg/giờ. Cần theo dõi chặt chẽ cận lâm sàng, tốt nhất là hàng ngày và điều chỉnh liều theo kết quả cận lâm sàng.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu: Liều khởi đầu 5 000 đv tiêm tĩnh mạch hoặc 75 đv/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 18 đv/kg/giờ hoặc tiêm dưới da 15 000 đv/mỗi 12 giờ. Cần theo dõi chặt chẽ cận lâm sàng, tốt nhất là hàng ngày và điều chỉnh liều theo kết quả cận lâm sàng.

Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân nằm lâu: Tiêm dưới da 5 000 đv mỗi 8 - 12 giờ.

Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân phẫu thuật: Tiêm dưới da liều đơn 5 000 đv trước khi phẫu thuật 2 giờ, sau đó tiêm dưới da 5 000 đv, mỗi 8 - 12 giờ.

Dự phòng huyết khối trong thai kỳ: Tiêm dưới da 5 000 - 10 000 đv mỗi 12 giờ, theo dõi chặt chẽ, để phòng nguy cơ huyết khối van tim nhân tạo ở phụ nữ mang thai, cần xử trí từ các chuyên gia.

Lọc máu: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 1 000 - 5 000 đv, sau đó, truyền tĩnh mạch liên tục 250 - 1 000 đv/giờ.

Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể: Dùng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Chống đông trong cathete, ống canul hoặc các dụng cụ đặt trong tĩnh mạch khác: 10 - 200 đv, dùng để tráng dụng cụ mỗi 4 - 8 giờ, không dùng cho mục đích điều trị.

Điều trị đông máu nội mạch rải rác: Theo dõi và chỉnh liều theo xét nghiệm đông máu aPTT.

*Trẻ em*

Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể: Theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Duy trì thông cathete động mạch rốn: Truyền tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh 0,5 đv/giờ.

Điều trị huyết khối gián đoạn: Khởi đầu bằng truyền tĩnh mạch liên tục.

Trẻ sơ sinh dưới 35 tuần (tính theo tuổi thai mẹ): Khởi đầu 50 đv/kg, sau đó 25 đv/kg/giờ, điều chỉnh theo aPTT.

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu 75 đv/kg, sau đó 25 đv/kg/giờ, điều chỉnh theo aPTT.

Trẻ 1 - 11 tháng: Khởi đầu 75 đv/kg, sau đó 25 đv/kg/giờ, điều chỉnh theo aPTT.

Trẻ 1 - 17 tuổi: Khởi đầu 75 đv/kg, sau đó 20 đv/kg/giờ, điều chỉnh theo aPTT.

Tiêm dưới da: 250 đv/kg, 2 lần/ngày, điều chỉnh theo aPTT.

Dự phòng huyết khối gián đoạn: Tiêm dưới da 100 đv/kg, 2 lần/ngày, tối đa là 5 000 đv/liều, điều chỉnh theo aPTT.

Duy trì thông stent và shunt tim: Theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

**Tương tác thuốc**

Cần thận trọng khi phối hợp với các thuốc chống đông đường uống hoặc các thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu như aspirin, dextran, dipyridamol, phenylbutazon, hydroxycloquin, chất ức chế receptor GP IIb/IIIa như abciximab, eptifibatid, tirofiban.

Cần thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc tiêu huyết khối và cần theo dõi chặt chẽ.

Dùng phối hợp với dihydroergotamin mesylat tiêm dưới da không



làm thay đổi được động học của heparin nhưng làm giảm nồng độ đỉnh huyết tương và tốc độ hấp thu của dihydroergotamin.

Cần theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời heparin và nitroglycerin đường tĩnh mạch để tránh nguy cơ làm giảm tác dụng chống đông máu.

Các thuốc sau có thể ảnh hưởng đến tác dụng của heparin khi dùng đồng thời: Glycosid tim, nicotin, quinine, tetracyclin, kháng histamin. Ngoài ra, có một số bằng chứng thực nghiệm rằng heparin có thể làm đảo ngược tác dụng của corticosteroid, corticotropin, insulin.

Tác dụng chống đông máu của heparin bị tăng lên khi dùng đồng thời với antithrombin III ở bệnh nhân thiếu hụt ATIII. Để tránh xuất huyết, khuyến cáo giảm liều heparin trong khi điều trị với ATIII.

Thải trừ heparin có thể giảm đi ở người hút thuốc lá.

Heparin kéo dài thời gian prothrombin, cần thận trọng khi đánh giá xét nghiệm này ở bệnh nhân dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion cùng với heparin. Kết quả xét nghiệm PT sẽ đáng tin cậy hơn nếu lấy máu xét nghiệm ít nhất 4 - 6 giờ sau 1 liều tiêm tĩnh mạch hoặc 12 - 24 giờ sau 1 liều tiêm dưới da heparin. Kết quả PT ít bị ảnh hưởng bởi heparin dùng đường truyền tĩnh mạch liên tục, có thể lấy mẫu xét nghiệm bất kỳ lúc nào sau khi truyền.

Heparin ảnh hưởng tới xét nghiệm sulfobromophtalein do làm tăng cường độ màu, tăng độ hấp thụ quang ở bước sóng 580 - 595 nm.

Heparin ảnh hưởng tới phương pháp gắn protein cạnh tranh trong xét nghiệm định lượng thyroxin, dẫn đến kết quả tăng giả. Phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ và iod gắn protein không bị ảnh hưởng bởi heparin.

Khi dùng heparin làm chất chống đông *in vitro*, không làm xét nghiệm bạch cầu trong vòng 2 giờ sau khi thêm heparin. Không dùng máu chống đông bằng heparin để xét nghiệm tốc độ máu lắng, tiểu cầu, xét nghiệm sức bền hồng cầu và các xét nghiệm liên quan đến bổ thể hoặc isoagglutinin.

Heparin có thể làm tăng giả AST huyết tương khi dùng hệ thống xét nghiệm Ektachem dry-chemistry.

#### Tương kỵ

Heparin có tính acid mạnh, tương kỵ với nhiều dung dịch chứa đệm phosphat, natri carbonat, hoặc natri oxalat. Không trộn lẫn heparin với ciprofloxacin, doxorubicin, droperidol, mitoxantron do có thể gây tủa. Heparin có thể tương kỵ vật lý và/hoặc hóa học với nhiều thuốc khác nhưng mức độ phụ thuộc vào nhiều yếu tố (ví dụ: nồng độ, dung dịch dùng pha loãng, pH, nhiệt độ...). Vì vậy, không được trộn lẫn heparin hoặc tiêm vào tĩnh mạch cùng với các thuốc khác trừ khi biết rõ chúng tương hợp với nhau.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Chủ yếu là chảy máu, chảy máu cam, có máu trong nước tiểu, phân đen là dấu hiệu đầu tiên chảy máu. Dễ bầm tím, hoặc ban xuất huyết có thể thấy trước chảy máu rõ ràng.

**Xử trí:** Nếu quá liều nhẹ thì chỉ cần ngừng dùng heparin. Nếu nặng thì phải dùng protamin sulfat để trung hòa heparin. Cứ 1 mg protamin sulfat thì trung hòa được khoảng 80 đvqt heparin phổi bò hoặc 100 đvqt heparin ruột lợn. Thường dùng protamin tiêm chậm vào tĩnh mạch với liều không quá 50 mg trong 10 - 15 phút (cần xem chuyên luận protamin sulfat để biết thêm chi tiết).

Với các trường hợp chảy máu nặng thì phải truyền máu toàn phần hoặc huyết tương. Như vậy có thể pha loãng nhưng không trung hòa được tác dụng của heparin.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

## HOMATROPIN HYDROBROMID

**Tên chung quốc tế:** Homatropine hydrobromide.

**Mã ATC:** S01FA05.

**Loại thuốc:** Thuốc nhỏ mắt, kháng muscarin, giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nhỏ mắt dưới dạng muối hydrobromid 0,5%; 1%; 2%; 5% (có chứa chất bảo quản benzalkonium clorid hoặc không chứa chất bảo quản).

#### Dược lực học

Homatropin là một thuốc kháng muscarin có tác dụng tương tự như atropin. Trên mắt, thuốc gây giãn đồng tử và làm liệt cơ thể mi nhanh hơn và ngắn hơn atropin. Do vậy, thuốc hay được dùng với mục đích này hơn atropin. Tuy nhiên, tác dụng gây liệt cơ thể mi có thể không hoàn toàn. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt, homatropin phong bế đáp ứng của cơ thắt mỏng mắt và cơ mi của thủy tinh thể đối với kích thích của cholinergic, do đó thuốc gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

#### Dược động học

Tác dụng giãn đồng tử tối đa của homatropin hydrobromid đạt được sau khoảng 10 - 30 phút và liệt cơ thể mi tối đa sau khoảng 30 - 90 phút. Tác dụng giãn đồng tử có thể kéo dài từ 6 giờ đến 4 ngày và liệt cơ thể mi có thể kéo dài 10 - 48 giờ.

Độc tính toàn thân có thể xảy ra sau khi nhỏ thuốc homatropin vào mắt.

#### Chỉ định

Gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ.

Điều trị viêm màng bồ đào cấp.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với homatropin.

Tăng nhãn áp góc đóng.

Tăng nhãn áp nguyên phát hoặc nguy cơ tăng nhãn áp (ví dụ: góc tiền phòng hẹp).

#### Thận trọng

Không nên dùng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi vì có thể liệt cơ thể mi, gây giảm thị lực.

Thận trọng với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người cao tuổi do mẫn cảm cao với thuốc, dễ gây ADR toàn thân.

Sử dụng quá nhiều, đặc biệt là ở trẻ em và người già, có thể dẫn đến lú lẫn, kích động và hiếm khi hôn mê.

Tránh tiếp xúc với niêm mạc miệng.

Rửa tay thật kỹ sau khi sử dụng.

Để tránh gây ra bệnh tăng nhãn áp góc đóng, cần đánh giá góc tiền phòng trước khi nhỏ thuốc.

Thận trọng ở trẻ em bị tổn thương não, người bị hội chứng Down.

Dùng homatropin dài ngày có thể gây kích ứng tại chỗ, đặc trưng bởi viêm kết mạc nang, sung huyết mạch máu, phù nề, tiết dịch và viêm da.

Có thể nhìn mờ nhất thời khi nhỏ thuốc. Người bệnh không được lái xe hoặc điều khiển máy móc trừ khi mắt vẫn nhìn rõ.

Tránh sử dụng ở người lớn tuổi bị mất trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức do nguy cơ ADR tác dụng lên TKTW, gây mê sáng hoặc có nguy cơ cao bị mê sáng và ở nam giới lớn tuổi có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt vì giảm lưu lượng nước tiểu và bí tiểu có thể xảy ra.

#### Thời kỳ mang thai

An toàn sử dụng cho người mang thai chưa được xác định. Vì homatropin nhỏ mắt có thể hấp thu toàn thân, nên chỉ có thể dùng được cho phụ nữ mang thai sau khi cân nhắc kỹ lợi ích giữa mẹ và nguy cơ cho thai nhi.