

simvastatin, sirolimus, solifenacin, sorafenib, các sulfonil urê, sunitilic, tacrolimus (toàn thân, tại chỗ), tadalafil, tamsulosin, telaprevir, tetrabenazin, thioridazin, venlafacin, vilazodon, các thuốc kháng vitamin K, ziprasidon, zolpidem, artemether, nisoldipin, rifabutin, tolvaptan, toremifen, vandetanib.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của voriconazol: Alfuzosin, artemether, boceprevir, cloramphenicol, cloroquin, ciprofloxacin, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các thuốc ức chế CYP2C9, các thuốc ức chế CYP2C19, etravirin, fluconazol, gadobutrol, nước bưởi, lumefantrin, các kháng sinh macrolid, nilotinib, các thuốc ức chế protease, các thuốc ức chế bơm proton, quetiapin, quinin, telaprevir.

Voriconazol làm giảm nồng độ/tác dụng của: amphotericin B, prasugrel, saccharomyces boulardii, ticagrelor.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của voriconazol: các barbiturat, carbamazepin, các thuốc kích thích CYP2C19, các thuốc kích thích CYP2C9, darunavir, didanosin, etravirin, fosphenytoin, lopinavir, peginterferon alpha-2b, phenytoin, các thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifampicin, ritonavir, cò St. John, sucralfat, telaprevir, tocilizumab, rifabutin.

Tương kỵ

Voriconazol tương kỵ với dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, các sản phẩm máu, natri bicarbonat, tygecyclin, các dịch bồi phụ điện giải nồng độ đậm đặc.

Không truyền cùng dây truyền voriconazol với các dịch trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã ghi nhận 3 trường hợp quá liều trên bệnh nhi với liều dùng của voriconazol cao gấp 5 lần liều khuyến cáo đường tĩnh mạch. Trong đó đã ghi nhận 1 trường hợp có phản ứng sợ ánh sáng trong thời gian 10 phút. Hiện chưa có thuốc giải độc do quá liều voriconazol.

Xử trí: Ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt. Nếu có co giật dùng barbiturat, benzodiazepin. Theo dõi các dấu hiệu TKTW và cân bằng nước - điện giải, enzym gan.

Cập nhật lần cuối: 2018.

WARFARIN NATRI

Tên chung quốc tế: Warfarin sodium.

Mã ATC: B01AA03.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 2,5 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7,5 mg; 10 mg.

Bột đông khô pha tiêm: lọ 5 mg, hòa với 2,7 ml nước cất pha tiêm để có dung dịch chứa warfarin natri 2 mg/ml.

Hỗn dịch uống: 1 mg/ml (150 ml).

Dược lực học

Warfarin natri là thuốc chống đông máu nhóm coumarin, tác động gián tiếp. Warfarin ngăn cản tổng hợp một số yếu tố đông máu ở gan, bao gồm yếu tố II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (yếu tố Christmas hoặc thành phần thromboplastin huyết tương) và X (yếu tố Stuart-Prower) bằng cách ức chế tái sinh vitamin K dạng khử từ dạng oxy hóa nhờ ức chế enzym vitamin K epoxid reductase. Vitamin K dạng khử cần thiết cho quá trình gamma-carboxyl hóa protein tiền thân của các yếu tố đông máu II, VII, IX, X. Không có vitamin K dạng khử, quá trình carboxyl hóa này không thể xảy ra và các protein này không thể trở thành các yếu tố đông máu có hoạt tính. Warfarin cũng ức chế các protein C và

S chống đông máu. Không giống heparin, warfarin không có tác dụng chống đông máu *in vitro*.

Warfarin không dị hóa các yếu tố đông máu nên hiệu quả của thuốc chỉ được thấy rõ khi các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K đã được hoạt hóa và đang lưu hành trong máu thoái giáng hết. Sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin, nồng độ trong máu của yếu tố VII đã hoạt hóa (nửa đời huyết tương 4 - 7 giờ) bị ức chế đầu tiên, tiếp theo là yếu tố IX (nửa đời huyết tương 20 - 24 giờ) và X (nửa đời huyết tương 48 - 72 giờ) và cuối cùng là yếu tố II (nửa đời huyết tương 60 giờ hoặc lâu hơn). Khi ngừng liệu pháp warfarin hoặc cho dùng vitamin K₁, nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu hoạt động phụ thuộc vitamin K trở lại nồng độ trước khi điều trị.

Liệu pháp warfarin ngăn cản hình thành cục máu đông khi có ứ trệ và có thể ngăn cục máu đông đã hình thành và không có hoặc dụng trực tiếp trên cục máu đông đã hình thành và không có hoặc có rất ít tác dụng đến bệnh sinh của cục huyết khối động mạch do tương tác giữa tiểu cầu và thành mạch bất thường. Vì warfarin tác động đến sự tổng hợp các yếu tố đông máu liên quan đến cả hai hệ thống đông máu nội và ngoại sinh, nên thuốc có thể kéo dài thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (aPTT).

Dược động học

Hấp thu: Warfarin natri hấp thu nhanh và rất tốt ở đường tiêu hóa, nhưng tỷ lệ hấp thu thay đổi nhiều giữa các cá thể. Hấp thu phụ thuộc vào tốc độ hòa tan. Tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc có thể thay đổi giữa các chế phẩm viên nén trên thị trường. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu, nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Warfarin cũng hấp thu qua da.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ. Ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh đạt được 90 phút sau khi uống. Tuy nhiên, nồng độ warfarin trong huyết tương không nhất thiết liên quan đến tác dụng chống huyết khối và do đó không phải là một yếu tố hữu ích trong việc điều chỉnh liều lượng thuốc. Nếu tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh có thể đạt được sớm hơn so với đường uống nhưng không làm tăng thêm tác dụng chống đông hoặc cho tác dụng sớm hơn. Sau khi uống đủ liều warfarin, thuốc tác dụng sớm đến tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (trong vòng 24 giờ). Thuốc có tác dụng điều trị rõ ràng khi các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K đã được hoạt hóa bị thoái giáng hết. Tác dụng chống huyết khối có thể chưa có cho tới 2 - 7 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin. Tương tự như vậy, sau khi ngừng warfarin, cần một thời gian cho tới khi nồng độ của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K trong máu trở lại bình thường. Thời điểm khởi phát tác dụng chống huyết khối là tương tự nhau đối với warfarin uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch.

Phân bố: 99% warfarin gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy ngoài gan, thuốc được phân bố vào phổi, lách và thận. Warfarin qua nhau thai và nồng độ thuốc trong huyết tương bào thai có thể bằng nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Ở người, dữ liệu còn ít, cho thấy thuốc không vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Warfarin được dùng dưới dạng hỗn hợp racemic, đồng phân S là dạng có hoạt tính chủ yếu. Thuốc được chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 ở gan. Đồng phân R-warfarin được chuyển hóa bởi CYP1A2 và CYP3A4. Chất chuyển hóa có một số hoạt tính chống đông nhưng yếu hơn thuốc mẹ và được đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Đồng phân S-warfarin được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C9 thành dạng không hoạt tính và được đào thải qua mật. S-warfarin tác dụng mạnh hơn và được chuyển hóa nhanh hơn R-warfarin. CYP2C9 có tính đa dạng về di truyền. Các isoenzym CYP khác tham gia vào chuyển hóa warfarin gồm

có CYP2C8, 2C18, 2C19. Mức độ hoạt tính của CYP2C9 phụ thuộc vào di truyền và thay đổi tùy theo từng người. Người bệnh đồng hợp tử với alen CYP2C9*1 (khoảng 80% người da trắng) có hoạt tính enzym bình thường (nghĩa là người có chuyển hóa mạnh) và các phác đồ điều trị chuẩn phù hợp với nhóm người này. Khoảng 11% người da trắng có alen CYP2C9*2 thuộc nhóm người có chuyển hóa trung gian và 7% có alen CYP2C9*3 thuộc nhóm người có chuyển hóa warfarin kém. Thanh thải của S-warfarin bị giảm ở các nhóm này. Do đó, những người bệnh này có tăng nguy cơ chảy máu và chống đông máu quá mức (nghĩa là INR vượt 3) và cần dùng liều warfarin thấp hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Alen CYP2C9*2 và CYP2C9*3 lần lượt làm giảm chuyển hóa của warfarin khoảng 30 - 50% và 90%.

Thời trừ: Nửa đời thải trừ khỏi huyết tương của warfarin trung bình khoảng 40 giờ nhưng thay đổi rất lớn giữa các cá thể (dao động: 20 - 60 giờ) và thường không phụ thuộc vào liều. Nửa đời thải trừ của đồng phân R và S lần lượt là 37 - 39 giờ và 21 - 43 giờ. Tới 92% liều uống tìm thấy trong nước tiểu. Lượng warfarin không biến đổi bài xuất trong nước tiểu rất ít mà chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoặc rất ít hoạt tính.

Chỉ định

Người lớn:

Dự phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc phổi (nhồi máu phổi).

Dự phòng và điều trị các biến chứng thuyên tắc huyết khối liên quan đến rung nhĩ và/hoặc phẫu thuật thay van tim (van cơ học và van sinh học).

Dự phòng thuyên tắc hệ thống ở người bệnh thấp tim.

Giảm nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim tái diễn và các biến cố nghẽn mạch huyết khối như đột quỵ hay nghẽn mạch hệ thống sau nhồi máu cơ tim.

Cơ thiếu máu não thoáng qua.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với warfarin hoặc với các dẫn chất khác của coumarin.

Tình trạng dễ xuất huyết: loét tiêu hóa đang tiến triển; xuất huyết đường tiêu hóa, hô hấp hoặc tiết niệu sinh dục; phình mạch não; xuất huyết não; tách thành động mạch chủ; viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp.

Sau khi chọc tủy sống và các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị khác có khả năng gây chảy máu nặng; tiền sử xuất huyết tạng.

Rối loạn tạo máu.

Mới phẫu thuật ở mắt hoặc hệ TKTW; gãy tê phong bế lớn ở vùng thắt lưng hoặc phẫu thuật lớn.

Tăng huyết áp ác tính hoặc chưa kiểm soát được.

Tiền sử bị hoại tử do warfarin.

Người bệnh không tuân thủ dùng thuốc.

Nghiện rượu.

Tiền sử dễ bị ngã, người bệnh cao tuổi, tâm thần, không kiểm soát được.

Tiền sản giật/sản giật; dọa sảy thai.

Phụ nữ mang thai 3 tháng đầu và 3 tháng cuối (trừ phụ nữ mang van nhân tạo cơ học).

Trong vòng 48 tiếng sau sinh.

Suy gan nặng.

Thận trọng

Trước khi quyết định điều trị bằng warfarin, phải đặc biệt chú ý đến nhận thức của người bệnh vì có những ràng buộc phải thực hiện khi điều trị, như phải tuân thủ uống thuốc đều đặn, đúng giờ, không được quên; phải thực hiện đều đặn xét nghiệm máu (INR), phải cảnh giác đối với các thuốc phối hợp có thể làm mất cân bằng

điều trị. Phải có sổ theo dõi cho người bệnh.

Nguy cơ xuất huyết

Xuất huyết là ADR thường gặp nhất của thuốc chống đông dẫn xuất coumarin với mức độ dao động từ những vết máu bầm nhẹ ở da đến xuất huyết nặng có thể tử vong. Phải đặc biệt theo dõi những tháng đầu điều trị, nhất là thời gian mới xuất viện về nhà hoặc khi dùng liều cao vì nguy cơ xuất huyết cao. Các yếu tố nguy cơ của xuất huyết do warfarin bao gồm INR > 4, ≥ 65 tuổi, INR biến đổi nhiều, tiền sử xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, bệnh mạch máu não, bệnh tim nghiêm trọng, thiếu máu, bệnh ác tính, chấn thương, suy giảm chức năng thận, dùng chung với các thuốc cũng làm tăng PT và INR, điều trị lâu dài với warfarin. Cần định kỳ theo dõi INR cho tất cả người bệnh điều trị với warfarin. INR duy trì trong khoảng mục tiêu không đồng nghĩa với việc người bệnh không có nguy cơ xuất huyết. Người bệnh có yếu tố nguy cơ xuất huyết do warfarin cần theo dõi INR thường xuyên hơn, điều chỉnh liều để đạt INR mục tiêu cẩn thận hơn và dùng thuốc trong khoảng thời gian ngắn nhất có thể tương ứng với chỉ định đang điều trị. Trong khi đang điều trị thấy có xuất huyết, cần loại trừ quá liều bằng cách kiểm tra INR. Phải rất thận trọng đối với người cao tuổi vì thường có nhiều bệnh kèm nên thường dùng nhiều thuốc kết hợp, dễ ngã, dễ quên liều và uống nhầm liều. Nguy cơ quá liều, đặc biệt lúc đầu điều trị, phải đặc biệt theo dõi. Cần hướng dẫn người bệnh cách giảm nguy cơ xuất huyết và phải báo cho nhân viên y tế lập tức nếu có dấu hiệu và triệu chứng xuất huyết. Dùng phối hợp với thuốc khác, thay đổi chế độ ăn và nhiều yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến hiệu quả và an toàn của warfarin. Do đó, cần theo dõi INR thường xuyên hơn trong những trường hợp này.

Suy giảm chức năng thận

Thanh thải ở thận được xem là một yếu tố không quan trọng đối với tác động chống đông của warfarin. Không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, cần theo dõi INR thường xuyên hơn.

Suy giảm chức năng gan

Suy giảm chức năng gan có thể tăng tác động của warfarin do làm giảm tổng hợp các yếu tố đông máu và giảm chuyển hóa warfarin. Cần thận trọng và theo dõi nguy cơ xuất huyết thường xuyên hơn khi dùng warfarin ở người bệnh suy giảm chức năng gan.

Hoại tử mô

Warfarin có thể gây hoại tử và/hoặc hoại thư da và các mô khác. Đây là ADR ít gặp (< 0,1%) nhưng rất nguy hiểm. Hoại tử có thể liên quan đến huyết khối cục bộ và thường xảy ra trong vài ngày đầu điều trị (1 - 10 ngày). Cần theo dõi kỹ và điều trị tích cực nếu xảy ra hoại tử. Ngưng warfarin và tìm liệu pháp khác thay thế.

Chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da (calciophylaxis)

Warfarin có thể gây ra chứng calci hóa mạch máu và hoại tử da rất nguy hiểm và có thể tử vong. Nếu xảy ra, cần ngưng warfarin và điều trị tích cực. Cần nhắc thay thế liệu pháp chống đông.

Đột quỵ nhồi máu não

Sử dụng thuốc chống đông sau khi bị đột quỵ nhồi máu làm tăng nguy cơ xuất huyết thứ phát ở vùng não bị nhồi máu. Nên trì hoãn điều trị warfarin sau khi điều trị đột quỵ nhồi máu. Warfarin nên được dùng lại 2 - 14 ngày sau cơn đột quỵ nhồi máu, thời gian cụ thể phụ thuộc vào kích thước vùng não bị ảnh hưởng và huyết áp người bệnh. Ở người bệnh bị đột quỵ do tắc mạch hoặc tăng huyết áp chưa kiểm soát, nên ngừng warfarin 14 ngày.

Phẫu thuật

Loại phẫu thuật không có nguy cơ xuất huyết nặng: Có thể tiến hành khi INR < 2,5.

Loại phẫu thuật có nguy cơ xuất huyết nặng: Cần ngưng warfarin 3 ngày trước khi phẫu thuật.

Nếu có chỉ định phẫu thuật và không thể ngừng warfarin 3 ngày trước phẫu thuật, nên đảo ngược tác động chống đông máu bằng liều thấp vitamin K.

Thời điểm dùng lại warfarin phụ thuộc vào nguy cơ xuất huyết sau phẫu thuật. Trong hầu hết các trường hợp, warfarin có thể dùng lại ngay khi người bệnh có thể uống được.

Không cần ngưng warfarin trước khi làm các phẫu thuật nha khoa thông thường như nhổ răng.

Rối loạn tuyến giáp

Tốc độ chuyển hóa của warfarin phụ thuộc vào tình trạng tuyến giáp. Do đó, người bệnh nhược giáp hay cường giáp cần được theo dõi chặt chẽ hơn khi khởi đầu điều trị với warfarin.

Các trường hợp khác có thể cần điều chỉnh liều warfarin

Tăng tác dụng của warfarin, có thể phải giảm liều: tụt cân, bệnh cấp tính, cai thuốc lá.

Giảm tác dụng của warfarin, có thể phải tăng liều: tăng cân, tiêu chảy, nôn mửa.

Thông tin di truyền

Sự đa hình di truyền gen CYP2C9 và VKORC1 có thể ảnh hưởng lớn đến liều lượng cần thiết của warfarin. Nếu người bệnh được biết có đa hình gen loại này, liều lượng warfarin cần được cân nhắc kỹ lưỡng hơn.

Trẻ em: Hiệu quả và an toàn của warfarin chưa được nghiên cứu ở người dưới 18 tuổi trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Tuy thuốc đã được dùng trong phòng ngừa và điều trị các biến cố huyết khối nghẽn mạch ở trẻ em nhưng các chỉ định này chưa được cấp phép.

Thời kỳ mang thai

Warfarin thường chống chỉ định dùng khi mang thai. Warfarin và các chất chống đông máu thuộc nhóm coumarin qua được hàng rào nhau thai và gây loạn dưỡng sụn xương có chiasm vôi, chảy máu và thai chết lưu. Warfarin còn làm tăng nguy cơ xuất huyết ở người mẹ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Tuy nhiên, trong một số trường hợp phụ nữ mang thai thay van tim cơ học và có nguy cơ cao bị nghẽn mạch, lợi ích của warfarin có thể vượt trội so với nguy cơ. Nên cân nhắc từng trường hợp một, thảo luận với người bệnh, xem xét lợi ích và nguy cơ đối với tình trạng y khoa của người bệnh và tham khảo hướng dẫn điều trị cập nhật. Nếu dùng warfarin trong thời kỳ mang thai hoặc phụ nữ đang dùng warfarin thì phát hiện có thai, người bệnh cần được thăm khám và đánh giá về các nguy cơ cho thai nhi.

Có một số chứng cứ cho thấy warfarin chỉ gây bệnh cho phôi khi dùng giữa tuần 6 - 12 thai kỳ và thuốc có thể không gây bệnh cho phôi thai nếu dùng trong 6 tuần đầu thai kỳ. Nếu thực sự cần thiết dùng, warfarin được khuyến tránh dùng trong các tuần 6 - 12 thai kỳ và gần thời gian thai đủ tháng. Phụ nữ dùng warfarin phải cho thầy thuốc biết có dự định mang thai hay không. Nếu phụ nữ đang dùng warfarin lâu dài vẫn muốn có thai, cần làm test có thai thường xuyên và nếu thấy có thai, thay thế bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp.

Thời kỳ cho con bú

Những bằng chứng hiện tại cho thấy warfarin không bài tiết qua sữa mẹ nên dùng được cho người cho con bú nhưng cần thận trọng. Phải theo dõi các dấu hiệu xuất huyết như vết bầm tụ máu ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Chảy máu.

Ít gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Da: ban đỏ.

Bộ phận khác: rụng tóc.

Hiếm gặp

Tuần hoàn: viêm mạch.

Da: hoại tử khu trú, có thể liên quan đến thiếu hụt bầm sinh protein C hoặc S.

Gan: tổn thương.

Chưa xác định được tần suất

Nhiễm trùng: sốt.

Miễn dịch: quá mẫn.

Thần kinh: xuất huyết não, máu tụ dưới màng cứng.

Mạch máu: xuất huyết.

Hô hấp - lồng ngực: tràn máu màng phổi, chảy máu cam.

Tiêu hóa: xuất huyết tiêu hóa, trực tràng, viêm tụy, tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa.

Gan: vàng da, suy giảm chức năng gan.

Da và mô dưới da: rụng tóc, ban xuất huyết.

Thận - tiết niệu: tiêu ra máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ chính của liệu pháp warfarin là có thể gây chảy máu ở bất cứ nơi nào trên cơ thể. Để tránh dùng quá liều warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR theo khuyến cáo. Nếu quá liều, phải xử trí (xem thêm mục Xử trí quá liều).

Hoại tử da và mô mềm tuy hiếm gặp nhưng rất nặng. Nguyên nhân có thể do huyết khối nhưng bệnh sinh còn chưa biết. Người bệnh thiếu hụt protein C có nguy cơ cao mắc chứng này. Phải ngừng liệu pháp coumarin khi thấy tổn thương ở da và phải cho vitamin K. Phải cho heparin để chống đông máu. Huyết tương tươi đông lạnh hoặc dung dịch đậm đặc protein C cũng có thể có tác dụng. Nếu có hoại tử, phải phẫu thuật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Khi không uống được thuốc (nôn sau phẫu thuật) thì tiêm tĩnh mạch. Tiêm bắp không được khuyến cáo. Liều uống và liều tiêm tĩnh mạch đều giống nhau. Phải tiêm chậm và liên tục trong 1 - 2 phút vào một tĩnh mạch ngoại biên. Pha thuốc trong lọ chứa 5 mg warfarin với 2,7 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn để được một dung dịch chứa 2 mg warfarin/ml. Trước khi tiêm cần kiểm tra không được có vẩn đục, không biến màu. Sau khi pha, thuốc bền vững ở nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ. Bỏ thuốc đã pha dùng không hết.

Hàng ngày phải uống thuốc đúng giờ quy định, ngày uống một lần và nên uống vào buổi chiều để có thể thay đổi liều lượng càng sớm càng tốt sau khi có kết quả INR. Có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn. Nếu quên uống, liều quên phải uống ngay trong cùng ngày, càng sớm càng tốt. Không được uống 2 liều vào ngày hôm sau để bù cho liều quên.

Liều dùng

Người lớn:

Nguyên tắc chung: Liều warfarin phải được xác định cho từng người bệnh dựa vào đáp ứng INR (tỷ số chuẩn hóa quốc tế) của người bệnh đối với thuốc. Điều chỉnh liều theo INR và bệnh lý đang điều trị. Cần tham khảo hướng dẫn điều trị lâm sàng cập nhật cho từng chỉ định về cường độ và thời gian điều trị với liệu pháp chống đông. Trong đa số trường hợp điều trị với warfarin, INR mục tiêu là 2,5 (khoảng 2,0 - 3,0).

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu dao động từ 2 - 10 mg dùng 1 lần/ngày. Liều tấn công (liều nạp) không được khuyến cáo thường quy vì làm tăng nguy cơ xuất huyết và không giúp đẩy nhanh tác động chống đông. Liều khởi đầu nên thấp hơn ở người bệnh cao tuổi, suy nhược hoặc suy giảm chức năng gan.

Liều duy trì: Trong khi điều trị bằng warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR. Liều duy trì được xác định bằng điều chỉnh liều ban đầu

theo INR. Thông thường, liều duy trì khoảng 2 - 10 mg, dùng 1 lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Liều duy trì thường thấp hơn ở người bệnh cao tuổi, suy nhược hoặc suy giảm chức năng gan.

Theo dõi để đạt hiệu quả chống đông tối ưu: Warfarin là thuốc có khoảng trị liệu hẹp, tác động bị ảnh hưởng bởi nhiều loại thuốc khác cũng như một số thực phẩm chứa vitamin K. Do đó, hiệu quả chống đông phải được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Cần xét nghiệm INR mỗi ngày hoặc mỗi hai ngày từ khi khởi đầu điều trị đến khi INR đạt và duy trì trong khoảng mục tiêu. Khi INR đã ổn định trong khoảng mục tiêu, cần xét nghiệm INR định kỳ để đảm bảo liều dùng trong khoảng điều trị. Tần suất xét nghiệm cần dựa trên tình trạng lâm sàng nhưng thường là xét nghiệm mỗi 1 - 4 tuần. Nên xét nghiệm INR bổ sung khi chuyển đổi giữa các chế phẩm warfarin trên thị trường hay khi thêm hoặc dừng điều trị với thuốc khác. Trong đa số các trường hợp điều trị với warfarin, INR mục tiêu là 2,5 (khoảng mục tiêu 2,0 - 3,0), nghĩa là INR lý tưởng là 2,5. INR < 2 cho thấy tác dụng chống đông máu chưa đủ. INR > 3 có nghĩa là chống đông máu quá mức. Trường hợp dự phòng huyết khối ở người bệnh thay van tim cơ học loại van một đĩa, van hai đĩa (van hai cánh) ở vị trí van hai lá, hoặc thay van bi, INR mục tiêu là 3,0 (khoảng mục tiêu 2,5 - 3,5). INR > 4,0 không tăng thêm lợi ích điều trị cho đa số người bệnh nhưng có liên quan đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Tiếp nối liệu pháp heparin: Do tác dụng của warfarin chậm nên khi cần tác dụng chống đông máu nhanh, heparin được ưu tiên hơn. Trong những ngày đầu dùng warfarin chung với heparin, ảnh hưởng của warfarin lên tác dụng chống đông của heparin không đáng kể trên lâm sàng. Có thể dùng warfarin ngay khi bắt đầu heparin hoặc có thể dùng sau đó 3 - 6 ngày. Để đảm bảo hiệu quả chống đông, khi bắt đầu dùng warfarin, cần tiếp tục dùng heparin liều đầy đủ trong khoảng 4 - 5 ngày đến khi warfarin cho đáp ứng INR trong khoảng mục tiêu. Lúc này, có thể ngưng heparin. Do heparin có thể ảnh hưởng đến INR nên trong những ngày dùng chung hai thuốc, xét nghiệm INR nên tiến hành ít nhất 5 giờ sau liều tiêm tĩnh mạch bolus heparin hoặc ít nhất 4 giờ sau khi ngưng truyền tĩnh mạch heparin hoặc ít nhất 24 giờ sau liều tiêm dưới da heparin.

Tương tác thuốc

Nhiều thuốc có khả năng tương tác với các thuốc kháng vitamin K. Cần theo dõi INR thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng, điều chỉnh liều hoặc ngừng thuốc khác, kể cả các thuốc dùng ngắn hạn như kháng sinh, kháng nấm, corticosteroid.

Các tương tác thuốc qua hệ thống CYP450: Các thuốc ức chế CYP

2C9, 1A2 và/hoặc 3A4 có khả năng làm tăng tác dụng của warfarin (tăng INR) do làm tăng nồng độ warfarin. Các thuốc cảm ứng CYP 2C9, 1A2 và/hoặc 3A4 có khả năng làm giảm tác dụng của warfarin (giảm INR) do làm giảm nồng độ warfarin. Cần theo dõi chặt chẽ INR và điều chỉnh liều nếu cần khi dùng warfarin chung với các thuốc này. Các thuốc ức chế và cảm ứng CYP 2C9, 1A2 và/hoặc 3A4 được liệt kê trong Bảng 1. Tuy nhiên, đây không phải là danh sách đầy đủ. (Bảng 1).

Các tương tác dược lực học: Thuốc tiêu sợi huyết như streptokinase và alteplase bị chống chỉ định ở người đang điều trị với warfarin do nguy cơ xuất huyết tăng cao. Các thuốc sau đây khi dùng chung với warfarin có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết, do đó cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu lâm sàng và các xét nghiệm: clopidogrel, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), sulfipyrazon, thuốc ức chế thrombin (bivalirudin, dabigatran), dipyridamol, heparin không phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp, fondaparinux, rivaroxaban, chất đối kháng glycoprotein IIb/IIIa (eptifibatid, tirofiban và abciximab), prostacyclin, thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI và SNRI, các thuốc chống đông máu khác hoặc ức chế kết tập tiểu cầu. Dùng chung warfarin với aspirin liều thấp có lợi cho một số người bệnh nhưng làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

Tương tác với thảo dược: Một số thảo dược như gừng, tỏi, *Ginkgo biloba*, hành có thể làm tăng tác dụng của warfarin, do đó cần thận trọng khi dùng chung. Cỏ St. John (*Hypericum perforatum*) bị chống chỉ định dùng chung với warfarin do có bằng chứng cho thấy làm giảm nồng độ huyết tương và hiệu quả lâm sàng của warfarin. Nhìn chung, người bệnh nên tránh dùng các thuốc có nguồn gốc dược liệu hoặc thực phẩm chức năng khi đang dùng warfarin. Nếu có dùng, phải báo với nhân viên y tế và theo dõi hiệu quả an toàn của warfarin thường xuyên hơn.

Tương tác với rượu: Ngộ độc rượu cấp tính (uống một lượng lớn rượu trong thời gian ngắn) có thể ức chế chuyển hóa của warfarin và làm tăng INR. Ngược lại, nghiện rượu làm cảm ứng chuyển hóa warfarin. Người bệnh đang dùng warfarin có thể dùng rượu bia với lượng ít, vừa phải.

Tương tác với thực phẩm: Nếu chế độ ăn thay đổi nhiều và đột ngột, tác dụng chống đông có thể bị thay đổi. Người bệnh nên duy trì chế độ ăn đều đặn, tránh thay đổi nhiều đối với các thực phẩm giàu vitamin K như gan động vật, súp lơ, rau xanh.

Cần hướng dẫn người bệnh thông báo cho nhân viên y tế về tất cả các thuốc (kê đơn và không kê đơn), các thực phẩm chức năng và thảo dược đang dùng.

Bảng 1: Các chất ức chế và cảm ứng CYP 2C9, 1A2 và/hoặc 3A4

Enzym	Chất ức chế	Chất cảm ứng
CYP 2C9	Amiodaron, capecitabin, cotrimoxazol, etravirin, fluconazol, fluvastatin, fluvoxamin, metronidazol, miconazol, oxandrolon, sulfipyrazon, tigecyclin, voriconazol, zafirlukast.	Aprepitant, bosentan, carbamazepin, phenobarbital, rifampin.
CYP 1A2	Acyclovir, alopurinol, cafein, cimetidin, ciprofloxacin, disulfiram, enoxacin, famotidin, fluvoxamin, methoxsalen, mexiletin, norfloxacin, thuốc tránh thai đường uống, phenylpropranolamin, propafenon, propranolol, terbinafin, thiabendazol, ticlopidin, verapamil, zileuton.	Montelukast, moricizin, omeprazol, phenobarbital, phenytoin, khói thuốc lá.
CYP 3A4	Alprazolam, amiodaron, amlodipin, amprenavir, aprepitant, atorvastatin, atazanavir, bicalutamid, cilostazol, cimetidin, ciprofloxacin, clarithromycin, cyclosporin, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fluoxetin, fluvoxamin, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazid, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, nilotinib, thuốc tránh thai đường uống, posaconazol, ranitidin, ranolazin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, voriconazol, zileuton.	Armodafinil, amprenavir, aprepitant, bosentan, carbamazepin, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, phenytoin, pioglitazon, prednison, rifampin, rufinamid.

Tương kỵ

Không thêm bất kỳ một chất nào vào dung dịch tiêm warfarin. Dung dịch tiêm warfarin natri tương kỵ với adrenalin hydroclorid, amikacin sulfat, metaraminol tartrat, oxytocin, promazin hydroclorid, tetracyclin hydroclorid, vancomycin hydroclorid.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều trong khi điều trị warfarin phải dựa vào nửa đời của từng biệt dược, chỉ định (đặc biệt trường hợp van tim cơ học, tránh điều trị nhanh quá) và các đặc điểm riêng của người bệnh (tuổi, nguy cơ chảy máu...). Các biện pháp xử lý phải từ từ để tránh gây nguy cơ huyết khối.

Nếu người bệnh nhập viện trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều warfarin ($> 0,25$ mg/kg) hoặc uống quá liều điều trị, có thể cân nhắc dùng than hoạt (50 g cho người lớn, 1 g/kg cho trẻ em).

Trường hợp có xuất huyết đe dọa tính mạng:

Ngưng warfarin, cho dùng phức hợp prothrombin đậm đặc (chứa yếu tố II, VII, IX, X) liều 30 - 50 đơn vị/kg hoặc nếu không có thì dùng huyết tương tươi đông lạnh 15 - 20 ml/kg hoặc yếu tố VII tái tổ hợp 20 - 30 đơn vị/kg. Cần thảo luận với thầy thuốc chuyên khoa huyết học hoặc trung tâm chống độc.

Trường hợp có xuất huyết không đe dọa tính mạng:

Khi có thể ngưng liệu pháp chống đông, tiêm tĩnh mạch chậm vitamin K₁ (phytomenadion) 10 - 20 mg cho người lớn, 0,25 mg/kg cho trẻ em.

Khi cần thiết phục hồi tác dụng chống đông nhanh chóng (ví dụ trường hợp thay van tim), dùng phức hợp prothrombin đậm đặc (chứa yếu tố II, VII, IX, X) liều 30 - 50 đơn vị/kg hoặc nếu không có thì dùng huyết tương tươi đông lạnh 15 - 20 ml/kg hoặc yếu tố VII tái tổ hợp 20 - 30 đơn vị/kg.

Theo dõi INR để xác định khi nào bắt đầu dùng lại thuốc chống đông. Theo dõi INR ít nhất 48 giờ sau khi quá liều.

Trường hợp người bệnh đang điều trị lâu dài với warfarin và không có xuất huyết nghiêm trọng:

Nếu INR $> 8,0$ và không có xuất huyết hoặc xuất huyết nhẹ: Ngưng warfarin, tiêm tĩnh mạch chậm vitamin K₁ 0,5 - 1,0 mg cho người lớn, 0,015 - 0,030 mg/kg cho trẻ em hoặc uống vitamin K₁ 5 mg. Lập lại liều vitamin K₁ nếu INR sau 24 giờ vẫn còn rất cao. Liều cao vitamin K₁ có thể đảo ngược tác động của warfarin nhưng có thể gây trở ngại cho việc tái thiết lập tác dụng chống đông máu.

Nếu INR 6,0 - 8,0 và không có xuất huyết hoặc xuất huyết nhẹ: Ngưng warfarin, dùng lại khi INR $< 5,0$.

Nếu INR $< 6,0$ nhưng cao hơn 0,5 đơn vị so với giá trị mục tiêu: Giảm liều hoặc ngưng warfarin, dùng lại khi INR $< 5,0$.

Trường hợp người bệnh không điều trị lâu dài với warfarin và không có xuất huyết nghiêm trọng:

Đo INR khi nhập viện và mỗi 24 - 48 giờ sau đó tùy vào liều warfarin ban đầu và kết quả INR ban đầu. Nếu INR vẫn bình thường trong 24 - 48 giờ và không có bằng chứng xuất huyết, không cần tiếp tục theo dõi. Dùng vitamin K₁ nếu không có xuất huyết nhưng người bệnh đã uống hơn 0,25 mg/kg warfarin hoặc INR đo được ban đầu đã lớn hơn 4,0. Liều vitamin K₁ đường uống cho người lớn là 10 - 20 mg, cho trẻ em là 0,25 mg/kg. Uống vitamin K₁ muộn hơn ít nhất 4 giờ nếu trước đó đã dùng than hoạt. Đo lại INR sau 24 giờ và cân nhắc thêm liều vitamin K₁.

Cập nhật lần cuối: 2021.

**XANH METHYLEN
(Methylthioninium clorid)**

Tên chung quốc tế: Methylthioninium chloride (Methylene blue).
Mã ATC: V03AB17; V04CG05.

Loại thuốc: Thuốc giải độc, sát khuẩn nhẹ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 55 mg, 65 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg/ml, 10 mg/ml (1 ml, 10 ml).

Dung dịch dùng ngoài: 1%, hoặc dung dịch Milian gồm xanh methylen 1 g, tím gentian 1 g, rivanol 1 g, ethanol 70% 10 g, nước cất vừa đủ 100 g, thường dùng trong da liễu.

Được lực học

Xanh methylen được dùng trong điều trị methemoglobin huyết do thuốc hoặc không rõ nguyên nhân. Ở nồng độ thấp, xanh methylen làm tăng chuyển methemoglobin thành hemoglobin. Với nồng độ cao, thuốc có tác dụng ngược lại do xanh methylen oxy hóa ion sắt (II) của hemoglobin thành sắt (III), chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Phản ứng này là cơ sở cho việc sử dụng thuốc trong điều trị ngộ độc cyanid. Trong trường hợp này, methemoglobin tạo bởi xanh methylen sẽ liên kết với cyanid tạo ra cyanmethemoglobin, có tác dụng ngăn chặn tương tác của cyanid với cytochrom là chất đóng vai trò trong hô hấp tế bào.

Thuốc được chỉ định trong điều trị triệu chứng methemoglobin huyết (khi nồng độ methemoglobin trên 20%).

Xanh methylen cũng có tác dụng sát khuẩn nhẹ và nhuộm màu các mô. Thuốc liên kết không phục hồi với acid nucleic của virus và phá vỡ phân tử virus khi tiếp xúc với ánh sáng.

Được động học

Xanh methylen được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong máu khoảng 1 - 2 giờ sau khi dùng liều uống. Sự hấp thu thuốc theo đường uống rất chậm và không thích hợp để điều trị bệnh methemoglobin nặng, sử dụng đường tiêm truyền là cần thiết. Sau khi phân bố tại các mô, xanh methylen nhanh chóng bị khử thành xanh leukomethylen, bền vững dưới dạng muối, dạng phức hoặc dưới dạng kết hợp trong nước tiểu, nhưng không bị khử trong máu. Chuyển hóa thành leucomethylen kém hiệu quả ở trẻ sơ sinh hơn ở người cao tuổi.

Xanh methylen được thải trừ qua nước tiểu và mật. Khoảng 75% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, hầu hết dưới dạng leukomethylen không màu ổn định. Khi tiếp xúc với không khí, nước tiểu chuyển sang màu xanh lá cây hoặc xanh da trời do sản phẩm oxy hóa là xanh methylen sulfon. Một phần thuốc không biến đổi cũng được thải trừ qua nước tiểu.

Sau khi tiêm truyền, nửa đời thải trừ ước tính là 5 - 6,5 giờ.

Chỉ định

Điều trị methemoglobin huyết mắc phải, hoặc không rõ nguyên nhân.

Giải độc cyanid, nitroprusiat và các chất gây methemoglobin huyết. Sát khuẩn đường niệu sinh dục.

Dùng tại chỗ để điều trị nhiễm virus ngoài da như *Herpes simplex*. Điều trị chốc lở, viêm da mù.

Làm thuốc nhuộm các mô trong một số thao tác chẩn đoán (nhuộm vi khuẩn, xác định lỗ dò...).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Người bệnh thiếu hụt G6PD vì có thể gây tan máu cấp ở những người bệnh này.

Người bị suy thận nặng.

Phụ nữ mang thai (hoặc có khả năng mang thai) và cho con bú.