

HEPARIN-BELMED

Heparin natri - 5000 IU/ml

Dung dịch tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch và tiêm dưới da

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc của bác sỹ

Đề xa làm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ

Thành phần mỗi lọ chứa:

Thành phần dược chất: heparin (dưới dạng heparin natri) - 25000 IU

Thành phần tá dược: benzyl alcohol, natri clorid, nước pha tiêm.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch và tiêm dưới da

Cảm quang: Dung dịch trong suốt không màu hoặc màu vàng nhạt

Chỉ định:

- Phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu
- Phòng và điều trị huyết khối nghẽn mạch phổi
- Chế độ trị liệu liều thấp để phòng huyết khối tĩnh mạch và nghẽn mạch phổi sau đại phẫu thuật ở người bệnh có nguy cơ cao, thì dù có liên sử huyết khối nghẽn mạch và người bệnh cần bắt đồng thời gian dài sau phẫu thuật, nhất là người tuổi từ 40 trở lên;
- Điều trị rung nhĩ kèm nghẽn tĩnh mạch, các bệnh về đông máu cấp và mãn tính (chứng đông máu nội mạch lan tỏa)
- Điều trị huyết khối nghẽn động mạch
- Phòng ngừa cục máu đông trong phẫu thuật tim mạch
- Phòng và điều trị nghẽn mạch phổi, huyết khối các mạch máu ngoại vi
- Dùng làm chất chống đông máu trong truyền máu, tuần hoàn ngoài cơ thể khi phẫu thuật, thận nhân tạo và bảo quản máu xét nghiệm

Cách dùng, liều dùng.

Cách dùng

Thuốc để tiêm tĩnh mạch (tiêm gián đoạn hoặc nhỏ giọt liên tục), hoặc để tiêm dưới da sâu (trong lớp mỡ). Vị trí tiêm dưới da phổ biến thường là phía trước và phía bên của thành bụng (trong trường hợp đặc biệt có thể tiêm vào phần trên của vai hoặc hông), sử dụng kim mỏng, đâm sâu, ở góc bên phải với mặt da giữ ở giữa ngón trỏ và ngón cái cho đến khi tiêm hết thuốc. Vị trí tiêm nên thay đổi (để ngăn ngừa hình thành tụ máu). Phải kiểm tra thuốc bằng mắt trước khi dùng.

Liều lượng heparin phải được điều chỉnh theo kết quả test đông máu (như: Thời gian cephalin-kaolin (APTT), hay thời gian Howell).

Khi tiêm tĩnh mạch gián đoạn: Xét nghiệm thời gian đông máu phải làm trước mỗi lần tiêm trong giai đoạn đầu điều trị.

Khi tiêm nhỏ giọt liên tục, xét nghiệm thời gian đông máu phải được xác định 4 giờ/1 lần trong giai đoạn đầu điều trị và sau đó làm hằng ngày.

Nếu tiêm dưới da sâu, phải xét nghiệm thời gian đông máu 4 - 6 giờ sau khi tiêm. Phải duy trì thời gian cephalin - kaolin gấp 1,5 đến 2 lần bình thường hoặc thời gian Howell gấp khoảng 2,5 đến 3 lần trị số đầu tiên.

Định kỳ đếm tiểu cầu, hematocrit và tìm máu trong phân trong suốt thời gian điều trị heparin.

Thế tích tiêm tĩnh mạch heparin không nên vượt quá 15ml. Vì tác dụng của heparin là ngắn, nên truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da sẽ tốt hơn là tiêm tĩnh mạch gián đoạn. Truyền tĩnh mạch liên tục là đường dùng hiệu quả nhất đối với heparin và tốt hơn tiêm gián đoạn vì tạo ra tình trạng giảm đông máu ổn định hơn và hiếm nguyên nhân gây chảy máu hơn.

Chuyển sang thuốc chống đông máu (loại coumarin hoặc tương tự): Dùng điều trị heparin đột ngột có thể dẫn đến kích hoạt nhanh chóng các quá trình huyết khối là lý do tại sao liều heparin nên được giảm dần đồng thời với kê đơn các thuốc chống đông máu gián tiếp. Trường hợp ngoại lệ có thể xảy ra các biến chứng xuất huyết nặng và cá nhân không dung nạp heparin.

Phải làm xét nghiệm thời gian prothrombin khoảng 5 giờ sau mỗi 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 duy đủ trong vài ngày sau khi thời gian prothrombin đã đạt được mức điều trị.

Liều dùng

Nồng độ của thuốc là 5000 IU/ml. Liều biểu thị theo đơn vị quốc tế (đạt) - IU. Mặc dù liều dùng phải được cá nhân hóa nhưng có thể sử dụng theo hướng dẫn sau.

Người lớn

Phòng huyết khối tắc tĩnh mạch sau hậu phẫu - dùng 5000 đvqt tiêm dưới da 2 giờ trước khi phẫu thuật, sau đó 5000 đvqt, 2 - 3 lần trong 24 giờ cho tới khi người bệnh đi lại được, ít nhất 7 ngày sau phẫu thuật. Đối với phẫu thuật chỉnh hình lớn, hoặc bệnh khác có nguy cơ cao: 3500 đvqt cách nhau 8 giờ/1 lần, điều chỉnh liều nếu cần để giữ thời gian cephalin - kaolin ở mức cao của trị số bình thường (gấp 1,5 đến 2,5 lần số liệu bình thường).

Điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, đau thắt ngực không ổn định, tắc động mạch ngoại vi cấp: - Tiêm tĩnh mạch đầu tiên 1 liều 5000 đvqt hoặc 75 đvqt/kg (10 000 đvqt trong trường hợp nghẽn mạch phổi nặng)

Liều duy trì được xác định dựa vào đường dùng: - trường hợp truyền nhỏ giọt liên tục, liều kê đơn là 1000 - 2000 đvqt mỗi giờ (24000 - 48000 đvqt/ngày), pha loãng heparin trong dung dịch natri clorid 0,9%; - trường hợp tiêm tĩnh mạch liều kê đơn là 5000 - 10000 đvqt mỗi 4 giờ; liều dùng đường tĩnh mạch được điều chỉnh để duy trì thời gian cephalin hoạt hóa ở mức gấp 1,5 - 2,5 lần mức bình thường. Hoặc tiêm dưới da sâu 25000 đvqt, cách nhau 12 giờ/1 lần trong 2 ngày, sau đó 12500 đvqt cách nhau 12 giờ/1 lần trong 3 ngày, và sau đó 12500 đvqt mỗi ngày 1 lần trong 2 ngày. Người bệnh có thể trong trên 85 kg có thể phải cần đến 25000 đvqt cách nhau 12 giờ/1 lần trong 4 ngày (không phải 2 ngày).

Hoặc tiêm truyền liên tục 50 - 100 đvqt/kg ban đầu, sau đó 15 - 25 đvqt/kg/giờ; hoặc 5000 đvqt ban đầu sau đó 1000 đvqt/giờ. Thời gian điều trị viêm tắc tĩnh mạch hoặc nghẽn mạch phổi từ 7 - 10 ngày, tiếp theo chống đông bằng đường uống (nên bắt đầu trong vòng 24 giờ đầu liệu pháp heparin).

Tiêm dưới da liều nhỏ (5000 đvqt 2-3 lần mỗi ngày) để phòng ngừa huyết khối, không cần các kiểm soát APTT thông thường vì tăng không đáng kể.

Dùng đường tuần hoàn ngoài cơ thể liều 140 - 400 đvqt/kg hoặc 1500 - 2000 đvqt cho 500 ml máu.

Chạy thận nhân tạo, liều dùng đường tĩnh mạch đầu tiên 10000 đvqt, sau đó ở giữa quá trình - thêm 30000-50000 đvqt.

Trẻ em

Duy trì ống thông động mạch cường rắn ở trẻ sơ sinh: Truyền tĩnh mạch 0,5 đvqt/giờ.

Điều trị các đợt huyết khối:

Dùng đường tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: Liều ban đầu tiêm tĩnh mạch 75 đvqt/kg (50 đvqt/kg nếu sinh non dưới 35 tuần tuổi thai), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 25 đvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Trẻ từ 1 tháng - 1 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 75 đvqt/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 25 đvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Trẻ từ 1 - 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 75 đvqt/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 20 đvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Dùng đường tiêm dưới da:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: Tiêm 250 đvqt/kg/lần, ngày 2 lần.

Tiếp tục điều trị thêm 48 giờ sau khi bệnh ổn định. Đợt điều trị thường là 5 - 7 ngày.

Phòng các đợt huyết khối:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 100 đvqt/kg/lần (tối đa 5 000 đvqt/lần, ngày 2 lần). Điều chỉnh liều theo APTT.

Hướng dẫn điều chỉnh liều cho trẻ em theo APTT:

Sau liều dùng ban đầu như đã nêu ở các phần trên, truyền tĩnh mạch heparin để duy trì APTT trong khoảng 60 - 85 giây (coi như tương ứng với nồng độ yếu tố kháng yếu tố Xa khoảng 0,35 - 0,7 đvqt/ml). APTT được xác định 4 giờ sau khi dùng liều ban đầu và 4 giờ sau mỗi lần thay đổi liều điều trị. Để biết báo màu và xác định APTT hàng ngày sau khi đạt được APTT nằm trong phạm vi điều trị.

APTT (giây)	Liều điều chỉnh	Thời gian xác định lại APTT
< 50	Tiêm 1 lần 50 đvqt/kg và tăng tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
50 - 59	Tăng tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
60 - 85	Giữ nguyên tốc độ truyền	Hôm sau
86 - 95	Giảm tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
96 - 120	Ngừng truyền trong 30 phút, giảm tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
> 120	Ngừng truyền trong 60 phút, giảm tốc độ truyền khoảng 15%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền

Người cao tuổi: Bệnh nhân trên 60 tuổi, đặc biệt là phụ nữ, có nguy cơ chảy máu cao (APTT dài hơn ở người trẻ tuổi), vì vậy có thể cần dùng liều thấp hơn cho các bệnh nhân này.

Chống đông trong truyền máu và lấy mẫu máu:

Truyền máu: Khi heparin natri được dùng in vitro để chống đông trong truyền máu, 7500 đvqt heparin thường được thêm vào 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. 6 - 8 ml dung dịch này được thêm vào mỗi 100 ml máu toàn phần.

Lấy mẫu xét nghiệm: Khi dùng heparin natri làm chất chống đông in vitro cho máu xét nghiệm, thêm 70 - 150 đvqt heparin natri vào 10 - 20 ml máu toàn phần.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với heparin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Mẫn cảm với giảm tiểu cầu nặng types II (giảm tiểu cầu do heparin).

Bệnh hemophilia (bệnh ra chảy máu hay máu khó đông). Doạ sảy thai trừ khi có kèm theo đông máu nội mạch.

Bị rối loạn đông máu nặng, chốc đó tủy sống hoặc quanh màng cứng và phồng bể giao cảm.

Các tổn thương, chấn thương và phẫu thuật ở TKTW (não và cột sống), phẫu thuật mắt và tai (tuy nhiên liều thấp để dự phòng huyết khối thì vẫn dùng).

Giảm tiểu cầu nặng ở người bệnh không có điều kiện làm đều đặn các xét nghiệm về đông máu (thời gian đông máu, thời gian cephalin) khi dùng heparin liều đầy đủ.

Trong các trường hợp: nguy cơ chảy máu, ngoại trừ xuất huyết do nghẽn mạch nhồi máu phổi (ho ra máu) hoặc thận (tiểu máu); xuất huyết tang và các bệnh khác, đi kèm với chậm đông máu; tăng tính thấm thành mạch, ví dụ, trong bệnh Werthof's; tiền sử chảy máu lặp lại bất kể vị trí nào; viêm màng trong tim nhiễm khuẩn; suy chức năng gan và thận nặng; tổn thương mô gan nghiêm trọng, ứ acid tính ở gan; bệnh bạch cầu cấp và mạn tính, thiếu máu bất sản và giảm sản; phình cơ tim; hoại tử tĩnh mạch, nguy cơ xuất huyết nội sọ, vữa trái qua đột quy xuất huyết (trong vòng 6 tháng trước); cao huyết áp ác tính; thực hiện liệu pháp xạ trị; ứ hoặc loét đường tiêu hóa; các hình thức nghiêm trọng của bệnh tiểu đường; tình trạng sốc; sau phẫu thuật tuyến tiền liệt, gan và đường mật; sử dụng các phương tiện tránh thai trong tử cung, mới sinh và sinh non (do thành phần có benzyl alcohol).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Đặc biệt thận trọng: ứ acid tính, đã từng bị loét đường tiêu hóa, suy giảm sức khỏe bất kể nguyên nhân, ngay sau phẫu thuật và trong 3-8 ngày đầu trong thời kỳ sau sinh nở (ngoại trừ trường hợp khi liệu pháp heparin là cần thiết để duy trì sự sống); người cao tuổi (lớn hơn 60); cao huyết áp.

Benzyl alcohol có trong thành phần của thuốc Heparin-Belmed với vai trò là chất ổn định có tác dụng kháng khuẩn, có thể gây sốc phản vệ và độc tính với trẻ em dưới 2 tuổi; biểu hiện nhiễm toan chuyển hóa, ức chế hệ thần kinh trung ương, khó thở, suy thận, hạ huyết áp động mạch. Vẫn chưa biết nồng độ tối thiểu của benzyl alcohol trong máu mà có thể gây ra các tác dụng không mong muốn này. Đó là lý do tại sao không khuyến cáo sử dụng thuốc Heparin-Belmed ở liều tạo ra tác dụng giảm đông máu ở trẻ sơ sinh và trẻ mới sinh trong những tháng đầu đời.

Do nguy cơ xuất hiện các khối máu tụ, heparin không phân đoạn không được phép tiêm bắp. Thuốc không được phép sử dụng cho vết thương hở và niêm mạc.

Vi heparin có cấu trúc phân tử lớn nên có khả năng gây ra các phản ứng quá mẫn. Ở những bệnh nhân có xu hướng mẫn cảm với thuốc, trước khi dùng liều đầu tiên cần thử với một lượng nhỏ heparin. Trường hợp có phản ứng quá mẫn với thuốc, khuyến cáo kê đơn bất kỳ loại thuốc chống đông nào khác. Ở những bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với heparin, chỉ được kê đơn thuốc này trong trường hợp đặc biệt đến tình trạng khẩn cấp.

Khuyến cáo đếm số lượng tiểu cầu trước khi bắt đầu điều trị và trong toàn bộ quá trình điều trị. Giám sát số lượng tiểu cầu là cần thiết phụ thuộc vào chế độ kê đơn và liều dùng.

Thuốc cần được sử dụng đặc biệt thận trọng trong các trường hợp sau: trẻ em dưới 2 tuổi do nguy cơ phát triển độc tính, thể hiện trong toàn chuyển hóa, ức chế thần kinh trung ương, khó thở, suy thận, hạ huyết áp động mạch; ở người cao tuổi bị cao huyết áp; trong trường hợp bị ứ acid tính, tiền sử bị loét đường tiêu hóa, suy kiệt bất kể nguyên nhân, ngay sau phẫu thuật và thời kỳ đầu 3-8 ngày sau sinh đẻ (ngoại trừ trường hợp điều trị với heparin là cần thiết để duy trì tình mạng).

Biến chứng xuất huyết (hình thành dưới da, tiêm bắp, máu tụ dưới phúc mạc, chảy máu từ nơi tiêm, mũi và đường tiêu hóa, bệnh trĩ, chảy máu cam, xuất huyết não, chảy máu trong đường tiết niệu, chảy máu ở vết thương phẫu thuật và những nơi khác) có thể xảy ra ở bất kỳ điều kiện nào kể cả trường hợp tăng đông máu. Các biện pháp để ngăn chặn biến chứng xuất huyết gồm: chỉ dùng heparin ở đúng độ phân cực của bệnh nhân, giới hạn tổng số mũi tiêm, kiểm soát cẩn thận tình trạng đông máu, khi phát hiện nguy cơ tăng đông máu ngay lập tức giảm liều heparin mà không cần tăng khoảng thời gian giữa các mũi tiêm. Để ngăn chặn hình thành các khối máu tụ tại nơi tiêm, tốt hơn là nên dùng heparin theo đường tĩnh mạch.

Heparin natri nên được sử dụng đặc biệt thận trọng trong trường hợp có liên quan đến nguy cơ chảy máu:

Tim mạch - viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn, tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng.

Phẫu thuật - trong và ngay sau khi chọc vào não tủy hoặc gây tê tủy sống, phẫu thuật trên não, tủy sống hoặc mắt.

Huyết học - máu khó đông, giảm tiểu cầu, xuất huyết.

Đường tiêu hóa - loét, dẫn lưu dạ dày hoặc ruột non.

Khác - kinh nguyệt, bệnh gan hoặc bị rối loạn đông máu.

Kháng heparin có thể được quan sát trong trường hợp sốt, huyết khối, viêm tắc tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, ung thư và sau phẫu thuật.

Nguy cơ chảy máu tăng lên đối với phụ nữ lớn tuổi (trên 60).

Trong toàn bộ quá trình điều trị heparin, khuyến nghị thực hiện các xét nghiệm máu ổn định trong phân. Heparin có thể gây ra giảm tiểu cầu (HIT). Heparin gây ra giảm tiểu cầu là một biến chứng rất nghiêm trọng hiếm gặp khi điều trị heparin, dẫn đến sự phát triển huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch, dẫn đến hội chứng huyết khối bất ngờ. Có hai loại HIT: HIT type I - không do cơ chế miễn dịch và HIT type II - do cơ chế miễn dịch. HIT type I thường xuyên được quan sát thấy hơn HIT type II, xảy ra trong những ngày đầu sau khi dùng heparin và được đặc trưng bởi mức giảm trung bình số lượng tiểu cầu (10-30% so với mức ban đầu). HIT type I dần dần hồi phục mà không cần ngừng heparin và số lượng tiểu cầu trở về bình thường trong vòng vài ngày mà không cần điều trị đặc hiệu.

HIT type II là do cơ chế miễn dịch, thường được quan sát thấy trong 3-15 ngày từ khi bắt đầu điều trị heparin, tuy nhiên có thể xảy ra trong một vài giờ ngay sau khi dùng heparin nếu bệnh nhân trước đó đã trải qua liệu pháp heparin sau khi dùng heparin nếu bệnh nhân trước đó đã trải qua liệu pháp heparin và có mẫn cảm. Số lượng tiểu cầu có thể từ 40 đến 60x10⁹/l, trong trường hợp hiếm - ít hơn 30x10⁹/l. Biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của HIT type II là phát triển huyết khối ngược liên quan đến sử dụng thuốc chống đông

máu, xảy ra ở 35-70% trường hợp. 30% trong số đó dẫn đến tử vong. Thường gặp nhất là khối tĩnh mạch sâu chi dưới, huyết tắc phổi và huyết khối mạch vành. Dấu hiệu đặc trưng cho HIT là hoai tử mô ở những nơi tiêm heparin dưới da, trong đó số trường hợp là do huyết khối động mạch nhỏ. Các phân uon toàn thân được lưu ý sau khi dùng đường tĩnh mạch liều lớn công heparin (sau 5-30 phút sau khi dùng), bao gồm tăng nhiệt độ cơ thể, ớn lạnh, nhịp tim nhanh, lãng huyết áp, thờ nhanh, khó thở dẫn đến ngưng thở và/hoặc ngưng tuần hoàn, đau đầu, mất trí nhớ ngắn hạn, tiêu chảy, viêm da da dầy. Một trường hợp cực kỳ nghiêm trọng là huyết khối tĩnh mạch tuyến thượng thận dẫn đến hoai tử tuyến thượng thận, dẫn đến nguy cơ tử vong rất cao.

Do nguy cơ tiền triển HIT, cần thiết đếm số lượng tiểu cầu không phụ thuộc vào chi định và liều dùng của heparin. Đếm số lượng tiểu cầu cần được thực hiện trước khi dùng thuốc hoặc không muộn hơn 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị và sau đó thực hiện 2 lần mỗi tuần trong suốt quá trình điều trị. Cần nghĩ đến hiện tượng giảm tiểu cầu do heparin nếu số lượng tiểu cầu không lớn hơn 100.000/mm³ và/hoặc nếu quan sát thấy số lượng tiểu cầu giảm 30-50% so với các phân tích máu trước đó. Giảm tiểu cầu do heparin phát triển chủ yếu từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 21 sau khi bắt đầu điều trị heparin (thường xuyên nhất - vào ngày 10). Tuy nhiên ở những bệnh nhân đã bị giảm tiểu cầu do heparin trong lịch sử, biến chứng này có thể xảy ra sớm hơn nhiều. Một vài trường hợp cũng đã được quan sát sau ngày điều trị thứ 21. Cần phát hiện bệnh nhân có tiền sử như vậy bằng cách kiểm tra chi tiết trước khi bắt đầu điều trị. Bên cạnh đó nguy cơ tái phát sau khi dùng heparin liên tục được quan sát thấy trong nhiều năm và đôi khi kéo dài trong khoảng thời gian không giới hạn.

Trong mọi trường hợp giảm tiểu cầu do heparin là trường hợp khẩn cấp và tư vấn của chuyên gia là cần thiết.

- Bất kỳ sự giảm đáng kể số lượng tiểu cầu (từ 30-50% so với các chỉ số ban đầu) là một tín hiệu cảnh báo. Nếu có giảm số lượng tiểu cầu cần lưu ý thực hiện các biện pháp sau đây:
1. Ngay lập tức làm lại đếm số lượng tiểu cầu để xác nhận tình trạng.
 2. Ngưng điều trị heparin nếu kết quả thu được xác nhận giảm số lượng tiểu cầu hoặc cho thấy có sự tăng mà không có nguyên nhân rõ ràng nào khác được phát hiện.
 3. Phòng và điều trị các biến chứng huyết khối tắc mạch, có liên quan đến giảm tiểu cầu do heparin gây ra.

Nếu việc điều trị bằng các thuốc chống đông là rất cần thiết, heparin cần được thay thế bằng các thuốc chống đông thuộc về nhóm hóa học khác, ví dụ natri danaparoid hoặc hirudin được kê đơn với liều đề phòng và điều trị phù hợp với từng bệnh nhân.

Thay đổi thuốc chống đông đường uống chỉ có thể được thực hiện sau khi số lượng tiểu cầu trở về bình thường do có nguy cơ xấu đi của huyết khối tùy thuộc vào loại thuốc chống đông đường uống.

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 (đặc tháo đường, suy gan, suy thận mạn, nhiễm toan chuyển hóa từ trước, điều trị các thuốc để 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.

Thuốc có chứa thành phần benzyl alcohol có thể tích tụ trong cơ thể và có thể gây nhiễm toan chuyển hóa, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú hoặc bệnh nhân bị bệnh gan hoặc thận.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

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 khi đẻ tăng nguy cơ xuất huyết của mẹ.

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 báo cáo (hiếm) 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.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.
Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của heparin đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Tương tác của thuốc
Nên tránh phối hợp heparin với các thuốc có ảnh hưởng đến ngưng tập tiểu cầu như aspirin, dextran, phenylbutazon, ibuprofen, indomethacin, dipyridamol, hydroxycloquinol có thể tăng nguy cơ chảy máu. Nếu bắt buộc phải dùng, cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm chặt chẽ.

Heparin có thể kéo dài thời gian prothrombin. Vì vậy, khi dùng heparin cùng với các thuốc chống đông máu như coumarin hoặc warfarin, phải chờ ít nhất 2 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch liều cuối cùng hoặc 24 giờ sau liều tiêm dưới da cuối cùng thì mới lấy để xét nghiệm thời gian prothrombin mới có giá trị.

Digalits, dextran, enzym tiêu huyết khối như streptokinase, tetracyclin, các kháng histamin, nicotin, rượu, các penicilin và cephalosporin, diazepam, propranolol, quinidin, verapamil có thể làm giảm một phần tác dụng chống đông máu của heparin. Vì vậy, có thể phải điều chỉnh liều lượng heparin trong và sau khi phối hợp thuốc.

Thận trọng khi dùng corticoid kèm với heparin do tăng nguy cơ chảy máu. Việc phối hợp phải xác đáng và được theo dõi chặt chẽ.

Tương kỵ của thuốc

Heparin có tính acid mạnh, tương kỵ với nhiều dung dịch chứa đệm phosphat, natri carbonat, hoặc natri oxalat và nhiều thuốc như alteplase, amikacin sulfat, amiodaron hydroclorid, ampicillin natri, aprotinin, benzyl penicilin kali hoặc natri, cefalotin natri, ciprofloxacin lactat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diazepam, dobutamin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, droperidol, erythromycin lactobionat. 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.

Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Xấp xỉ 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 8%.

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 tỷ lệ 1 - 2% (hội chứng cơ máu trắng). Giảm tiểu cầu nhẹ (0 - 30%) thường không có ý nghĩa lâm sàng.

Các phản ứng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng và theo tần suất được báo cáo

Thường gặp, ADR > 1/100
Máu: Chảy máu, xuất huyết đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa, giảm tiểu cầu (hơn 8%).

Gan: Tăng transaminase nhất thời, thường được kiểm soát khi ngưng dùng heparin.

Xương: Loãng xương khi dùng heparin thời gian dài (2%).
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: dị ứng và choáng phản vệ bao gồm: Thay đổi màu sắc da mặt, ban da, ngứa, thờ nhanh không đều, phù nề mí mắt hoặc quanh mắt, hạ huyết áp và truy tìm mạch.

Nội tiết: Ức chế aldosteron, gây loãng xương.

Da: Rụng tóc nhất thời, mày đay, hoai tử da.

Tiền báp: Tụ máu trong cơ.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn cách xử tríADR

Nếu xuất huyết nhẹ thì chỉ cần ngưng heparin là hết, còn nếu chảy máu nặng thì phải làm tĩnh mạch chậm protamin sulfat thì mới giảm được tác dụng phụ này.

Nếu thấy giảm tiểu cầu nhẹ vào ngày điều trị thứ 2 - 4, có thể đỡ khi tiếp tục điều trị. Nếu tiểu cầu giảm nhiều, nhất là có kèm theo huyết khối mới hoặc xuất huyết thì phải ngưng heparin ngay. Giảm tiểu cầu nặng thường xảy ra vào ngày điều trị thứ 8.

Quá liều và cách xử trí.
Quá liều: Chảy máu ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau, chảy máu cam, có máu trong nước tiểu, phân đen là dấu hiệu đầu tiên chảy máu. Có thể thấy các dấu hiệu rõ ràng trong chảy máu như dễ bầm tím, hoặc đốm xuất huyết. **Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều.** Trường hợp chảy máu không đáng kể, cần giảm liều hoặc dừng thuốc. Nếu sau khi ngưng dùng heparin, chảy máu vẫn tiếp diễn, truyền tĩnh mạch chất kháng heparin - protamin sulfat (hoặc chlorid) (1ml protamin sulphat trung hòa 100 đơn vị heparin). Trong 90 phút sau khi dùng đường tĩnh mạch heparin, dùng 50% liều tính toán của protamin sulphat, và 50% - dùng sau đó 3 giờ. Protamin sulphat nên được tiêm chậm hoặc truyền nhỏ giọt với sự kiểm soát đồng máu ở tốc độ 1 ml dung dịch 1% trong 2 phút. Liều tối đa của protamin sulphat là 50 mg (5ml dung dịch 1%).

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.

Đặc tính dược lực học
Nhóm tác dụng - dược lý: Chống đông máu. Heparin và các dẫn xuất của heparin.

Mã ATC: B01AB01
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, 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.

Tác dụng chống đông máu này không chỉ phụ thuộc vào nồng độ heparin mà còn phụ thuộc vào nồng độ của antithrombin III và các yếu tố chống đông máu khác. Thiếu hụt yếu tố đông máu như trong bệnh gan, đông máu rải rác nội mạch, có thể cản trở tác dụng chống đông máu của heparin. Heparin không có hoạt tính tiêu fibrin và không làm tan cục máu đã đông. Heparin cũng có một vài tác dụng trên chức năng tiểu cầu, tác dụng chống lipid huyết.

Do heparin tác động đến các yếu tố đông máu tham gia vào quá trình đông máu nội - ngoại sinh nên khi dùng heparin đủ liều sẽ làm kéo dài một số xét nghiệm đông máu bao gồm: Thời gian máu đông hoạt hóa, thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (APTT) Activate partial thromboplastin time), thời gian bù calci huyết tương, thời gian prothrombin (PT), thời gian thrombin và thời gian đông máu toàn phần. Các kết quả xét nghiệm đông máu thường không thay đổi hoặc chỉ thay đổi rất ít khi dùng liều heparin thấp.

Đặc tính dược động học

Hấp thu: Heparin không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải tiêm tĩnh mạch, tiêm 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: Với 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 tiểu 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 - 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.

Quy cách đóng gói.

Hộp 5 lọ, mỗi lọ chứa 5ml dung dịch.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng

5 năm kể từ ngày sản xuất

Nghiệm cảm sử dụng thuốc qua hạn dùng in trên nhãn.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

TCCS

Cơ sở sản xuất thuốc

Republican unitary production enterprise "BELMEDPREPARATY" -

Tên viết tắt: Belmedpreparaty RUE

Địa chỉ đăng ký: 30 Fabritsius St., 220007 Minsk, Cộng hòa Belarus.

Địa chỉ sản xuất: 30 Fabritsius St., 220007 Minsk, Cộng hòa Belarus.