

Nghiên cứu / Original Research Articles

Đặc điểm lâm sàng và nội soi chảy máu tiêu hóa cao ở bệnh nhân dùng thuốc chống huyết khối

Clinical and endoscopic characteristics of upper gastrointestinal bleeding in patients taking antithrombotic drugs

NGUYỄN ĐỨC NINH, THÁI DOÃN KỲ

Bộ môn Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Abstract

Objectives: To study the clinical and endoscopic characteristics of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in patients taking antithrombotic drugs. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 49 patients with UGIB who used antithrombotic drugs at 108 Military Central Hospital. **Results:** The mean time of taking antithrombotic drugs to the time of GI bleeding event was 3.25 - 48.18 months. In which, 100% of patients used low-dose antithrombotic drugs and 100% of patients had hematemesis or melena. Most patients had mild or moderate bleeding. Gastric ulcer was more common than duodenal ulcer and there was 27.6% of patients had both gastric and duodenal ulcer. The risk of gastric bleeding in patients using antiplatelet agents was 4.03 with 95% CI: 1.16 to 10.00 ($p < 0.05$). **Conclusion:** Most UGIB in patients receiving antithrombotic drugs were mild or moderate. Gastric ulcer was more common than duodenal ulcer. Patients taking antiplatelet drugs increases the risk of gastric bleeding 4.03 times comparing with patients receiving non-antiplatelet agents.

Keywords: Gastrointestinal bleeding, antithrombotic drugs.

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh nội soi chảy máu tiêu hóa cao ở bệnh nhân dùng thuốc chống huyết khối. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 49 bệnh nhân chảy máu tiêu hóa có sử dụng thuốc chống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Thời gian dùng thuốc trung bình đến lúc có biểu hiện chảy máu tiêu hóa là 3,25 – 48,18 ngày. Trong đó, 100% bệnh nhân sử dụng thuốc chống huyết khối liều thấp. 100% bệnh nhân có nôn máu hoặc đại tiện phân đen. Đa số bệnh nhân chảy máu tiêu hóa mức độ nhẹ hoặc vừa (93,9%). Loét ở dạ dày gặp nhiều hơn so với loét tá tràng và có 27,6% loét cả dạ dày và tá tràng. Nguy cơ chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày cao ở bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu là 4,03 với 95% CI từ 1,16 – 10,00 ($p < 0,05$). **Kết luận:** Đa số bệnh nhân dùng thuốc kháng huyết khối bị XHTH ở độ nhẹ và vừa. XHTH do loét dạ dày gặp nhiều hơn so với loét tá tràng. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày lên 4,03 lần.

Từ khóa: Chảy máu tiêu hóa, thuốc chống huyết khối.

I. Đặt vấn đề

Thuốc chống huyết khối được sử dụng ngày càng rộng rãi trong nhiều bệnh lý khác nhau như bệnh lý van tim, bệnh nhân rung nhĩ, mạch vành, bệnh lý hệ động mạch chi dưới, hệ động mạch não... Một trong các tác dụng không mong muốn phổ biến của các thuốc chống huyết khối chính là gây tăng nguy cơ chảy máu, trong số đó, chảy máu tiêu hóa là một biến chứng rất thường gặp trên lâm sàng và gây khó khăn trong điều trị cầm máu. Tổn thương chảy máu tiêu hóa do thuốc chống huyết khối rất đa dạng về vị trí cũng như hình thái tổn thương. Các bệnh nhân chảy máu do thuốc kháng huyết khối có nhiều đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng đặc thù liên quan đến loại thuốc đang dùng cũng như bệnh lý nền. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị bệnh nhân xuất tiêu hóa do thuốc kháng huyết khối [1], [6], [7]. Tại Việt Nam đã có một số báo cáo nhỏ lẻ về các ca lâm sàng chảy máu tiêu hóa sau dùng thuốc kháng huyết khối. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu một cách hệ thống để đánh giá tổn thương đường tiêu hóa cũng như các yếu tố liên quan ở bệnh nhân chảy máu tiêu hóa do thuốc kháng huyết khối. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với hai mục tiêu: *Nhận xét đặc điểm lâm sàng và hình ảnh nội soi chảy máu tiêu hóa cao ở bệnh nhân dùng thuốc chống huyết khối.*

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân đang dùng thuốc chống huyết khối gồm thuốc chống đông kháng vitamin K, heparin, thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông đường uống thế hệ mới bị chảy máu tiêu hóa cao được chẩn đoán xác định qua nội soi tiêu hóa.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Các bệnh nhân chảy máu tiêu hóa trên được chẩn đoán dựa vào lâm sàng và nội soi.

+ Lâm sàng: chảy máu tiêu hóa trên có thể được biểu hiện trên lâm sàng với các hình thái như nôn ra máu, đại tiện phân đen, nâu sẫm hoặc vừa nôn ra máu và đại tiện phân đen, hoặc ống thông dạ dày có máu. Các biểu hiện mất máu kèm theo như thay đổi tri giác, da, niêm mạc, các thay đổi của sinh hiệu như mạch, huyết áp tâm thu.

+ Nội soi: có máu trong dạ dày.

Đánh giá qua nội soi ổ loét dạ dày – tá tràng theo Forrest:

Forrest Ia: máu chảy thành tia.

Forrest Ib: chảy không thành tia

Forrest IIa: nhìn thấy ĐM ở đáy ổ loét

Forrest IIb: cục máu đông còn đỏ

Forrest IIc: cục máu đông đen

Forrest III: loét đáy sạch giả mạc

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Nghi ngờ hội chứng mạch vành cấp
- Tăng huyết áp chưa kiểm soát được
- Nghi ngờ thủng tạng rỗng
- Nghi ngờ phình, tách động mạch chủ
- Người bệnh trong tình trạng suy hô hấp
- Người bệnh suy tim nặng
- Người bệnh rối loạn tâm thần không hợp tác
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu

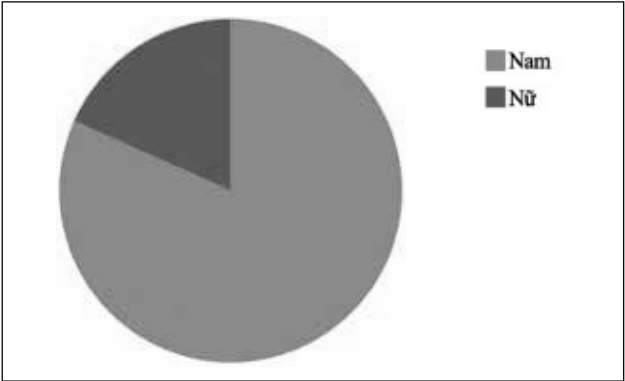
Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc theo thời gian tại Viện Tiêu hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chọn mẫu thuận tiện, các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn được đưa vào nghiên cứu. *Cỡ mẫu:* được tính với $\alpha = 0,05$ và tỷ lệ chảy máu tiêu hóa do thuốc chống đông là 8,3% [8]. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn 49 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

Chẩn đoán mức độ nặng của chảy máu tiêu hóa theo Mitchell S Cappell (2008) [10].

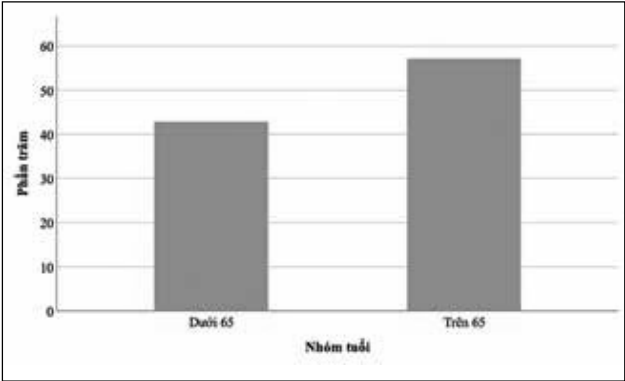
Các số liệu được nhập và xử lý dựa vào phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0.

III. Kết quả



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần bệnh nhân là nam giới (tỷ lệ 81,6%). Tỷ lệ nữ giới thấp, chưa đến 20%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét: Bệnh nhân có tuổi trên 65 chiếm chủ yếu trong nghiên cứu (57,1%). Độ tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $68,98 \pm 10,54$ (tuổi).

Bảng 1. Đặc điểm sử dụng thuốc chống huyết khối và thời gian dùng thuốc trung bình trước khi có chảy máu tiêu hóa

Thuốc	Thời gian (tháng) TB $\pm$ SD	Số lượng (%)
Chống đông kháng vitamin K	48,18 $\pm$ 10,11	12 (24,5)
Chống kết tập tiểu cầu	22,49 $\pm$ 2,51	32 (65,4)
Thuốc chống đông đường uống mới	3,25 $\pm$ 3,89	2 (4,1)

Nhận xét: trong số các bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu cao nhất (65,4%), tỷ lệ dùng thuốc chống đông đường uống mới thấp nhất (4,1%). Tất cả các bệnh nhân đều sử dụng các thuốc chống huyết khối liều thấp, không có trường hợp nào sử dụng liều cao.

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (n = 49)	Tỷ lệ (%)
Chỉ có nôn máu	22	44,8
Chỉ có đại tiện phân đen	36	73,5
Nôn máu và đại tiện phân đen	18	36,7
Đau thượng vị	6	12,2

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (n = 49)	Tỷ lệ (%)
Nóng rát thượng vị	1	2,0
Ợ hơi, ợ chua	3	6,1
Buồn nôn	12	24,5
Nôn	13	26,5
Đầy bụng	26	53,1
Da xanh, niêm mạc nhợt	45	91,8

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng khác: nhiều là biểu hiện da xanh niêm mạc nhợt (chiếm 91,8%), cảm giác đầy bụng (53,1%) và nôn, buồn nôn là các triệu chứng có thể gặp ở khoảng 25% số bệnh nhân.

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương và mức độ tổn thương trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Số ổ loét (n = 49)	1 ổ loét	30	61,2
	Nhiều ổ loét	19	38,8
Vị trí ổ loét (n = 69)	Dạ dày	28	40,6
	Tá tràng	22	31,8
	Dạ dày + tá tràng	19	27,6

Nhận xét:

- Đa phần bệnh nhân có 1 ổ loét (61,2%)
- Loét ở dạ dày nhiều hơn so với loét tá tràng.

Bảng 4. Thời gian tính từ lúc bệnh nhân nhập viện tới khi được nội soi

Thời gian	Số lượng (n = 49)	Tỷ lệ (%)
Trước 12 giờ	39	79,6
12 - 24 giờ	10	20,4
Sau 24 giờ	0	0
Tổng	49	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân được soi trong vòng 12 giờ sau khi nhập viện, không có bệnh nhân được soi sau 24 giờ nhập viện.

Bảng 5. Phân loại Forrest chảy máu theo số bệnh nhân

Forrest	Số lượng	Tỉ lệ (%)
IA	0	0
IB	7	14,3
IIA	9	18,4
IIB	3	6,1
IIC	8	16,3
III	22	44,9

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh nội soi tiêu hóa Forrest III chiếm tỷ lệ cao nhất. Không có bệnh nhân nào ở Forrest IA.

Bảng 6. Kích thước ổ loét tiêu hóa trên nội soi

Kích thước	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Dưới 1 cm	19	38,8
Từ 1 – dưới 2 cm	20	40,8
Từ 2 – dưới 3 cm	3	6,1
Từ trên 3 cm	7	14,6

Nhận xét: Đa phần các ổ loét có kích thước dưới 2 cm. Chỉ có 14,3% số ổ loét có kích thước trên 3 cm.

Bảng 7. Mối liên quan giữa thời gian dùng thuốc và vị trí chảy máu tiêu hóa cao do thuốc chống huyết khối

Thời gian dùng thuốc	Xuất huyết dạ dày ^a	Xuất huyết tá tràng ^b
Dưới 6 tháng	11	9
≥ 6 tháng	16	13
OR ^a = 0,36 (0,10 - 1,39) và OR ^b = 1,37 (0,38 - 4,94) P > 0,05		

Nhận xét: Thời gian dùng thuốc trên 6 tháng làm tăng nguy cơ mắc XHTH ở tá tràng lên 1,37 lần tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 8. Mức độ nặng của chảy máu tiêu hóa cao do thuốc chống huyết khối

Mức độ chảy máu tiêu hóa	Số lượng (n = 49)	Tỉ lệ (%)
Nhẹ	19	38,8
Vừa	27	55,1
Nặng	3	6,1

Nhận xét: Đa phần các bệnh nhân sử dụng thuốc chống huyết khối có mức độ chảy máu tiêu hóa từ nhẹ - vừa. Trong đó, mức độ vừa chiếm chủ yếu (55,1%) và chỉ có 3 ca (chiếm 6,1%) chảy máu tiêu hóa mức độ nặng.

Bảng 9. Mối liên quan giữa loại thuốc chống huyết khối và vị trí chảy máu tiêu hóa cao do thuốc chống huyết khối

Thuốc	Chảy máu dạ dày	Chảy máu hành tá tràng
Kháng KTTC	6	6
Không phải KTTC	22	14
OR ^a = 4,03 (1,16 - 10,00) và OR ^b = 1,43 (0,42 - 4,80) P ^a < 0,05 và P ^b > 0,05		

Nhận xét: Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày lên 4,03 lần so với các BN không sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu ($p < 0,05$)

IV. Bàn luận

Đặc điểm chung của chảy máu tiêu hóa nhóm nghiên cứu

Kết quả khai thác từ 49 bệnh nhân trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy các thuốc chống huyết khối được sử dụng nhiều nhất là kháng kết tập tiểu cầu (Aspirin và Clopidogrel) và các thuốc kháng vitamin K đường uống. Tỷ lệ sử dụng thuốc chống đông đường uống mới còn thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa phần các bệnh nhân có sử dụng thuốc ức chế kết tập tiểu cầu (aspirin) ở dạng đơn độc hoặc kết hợp với Clopidogrel nên làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa cũng như nguy cơ chảy máu tiêu hóa. Thời gian dùng thuốc trung bình trước khi

có chảy máu tiêu hóa ở nhóm dùng chống đông chống vitamin K kéo dài nhất (48,18 tháng). Ở nhóm sử dụng thuốc chống đông đường uống mới thời gian trung bình là 3,25 ngày. Nhóm sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu thời gian trung bình là 22,49 ngày. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều sử dụng các thuốc chống huyết khối liều thấp. Không có trường hợp nào sử dụng liều cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài nôn máu và đại tiện phân đen/phân máu, triệu chứng lâm sàng gặp nhiều nhất là biểu hiện da xanh niêm mạc nhợt (chiếm 91,8%). Ngoài ra cảm giác đầy bụng (53,1%) và nôn, buồn nôn là các triệu chứng có thể gặp ở khoảng 25 % số bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả

nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của chảy máu tiêu hóa chung khác. Theo nghiên cứu của Huỳnh Hiếu Tâm, triệu chứng lâm sàng chảy máu tiêu hóa thường gặp là nôn ra máu, đại tiện phân đen và vừa nôn và đại tiện phân đen [1]. Nghiên cứu của Albeldawi M và cs có khoảng 30% bệnh nhân có biểu hiện nôn ra máu, 20% đại tiện phân đen và 50% bệnh nhân vừa nôn ra máu vừa đại tiện phân đen [2].

Vị trí chảy máu tiêu hóa và mức độ chảy máu tiêu hóa

Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy, có 27,6% số bệnh nhân tổn thương xuất hiện ở cả dạ dày và tá tràng. Đa phần bệnh nhân có 1 ổ loét và loét dạ dày gặp nhiều hơn so với loét tá tràng. Các kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Deustch nhận thấy chảy máu tiêu hóa trên được đặc trưng ở 40,7% và chảy máu tiêu hóa thấp ở 35,6%. Nguyên nhân chảy máu được phân bố như sau: 22% (13/59) do loét hoặc ăn mòn dạ dày tá tràng; 10,2% do các nguyên nhân khác bao gồm một trường hợp viêm đại tràng, hai bệnh viêm thực quản và hai bệnh loét Dieulafoy [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các bệnh nhân sử dụng thuốc chống huyết khối có mức độ chảy máu tiêu hóa từ nhẹ - vừa. Trong đó, mức độ vừa chiếm chủ yếu (55,1%) và chỉ có 3 ca (chiếm 6,1%) chảy máu tiêu hóa mức độ nặng (có 01 ca có biến chứng shock mất máu và 01 ca ngừng tuần hoàn). Một nghiên cứu thuần tập, đa trung tâm lớn của Berger JS năm 2011 trên hơn 15.000 bệnh nhân cũng đã nhận thấy: ở các bệnh nhân sử dụng thuốc chống huyết khối, tỷ lệ chảy máu tiêu hóa mức độ nặng – trầm trọng chiếm 2,6% còn lại là chảy máu tiêu hóa mức độ vừa-nhẹ hoặc không có chảy máu tiêu hóa [8].

Mối liên quan giữa tổn thương chảy máu tiêu hóa với với yếu tố thuốc chống huyết khối

Qua nghiên cứu trên 49 bệnh nhân chảy máu tiêu hóa có sử dụng thuốc chống huyết khối chúng tôi nhận thấy: Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu do loét dạ dày lên 4,03 lần ($p < 0,05$). Thời gian dùng thuốc trên 6 tháng làm tăng nguy cơ mắc

chảy máu ở hành tá tràng lên 1,37 lần tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sử dụng thuốc chống huyết khối sẽ ảnh hưởng đến mức độ tổn thương và số lượng vị trí của tổn thương ở đường tiêu hóa tùy thuộc vào loại thuốc. Tất cả các thuốc chống huyết khối đều làm tăng chảy máu; đặc biệt là aspirin làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu lớn khoảng 60% [3]. Tác dụng phụ gây loét đường tiêu hóa và các biến cố chảy máu có thể tăng lên so với warfarin [4].

V. Kết luận

Triệu chứng lâm sàng chảy máu tiêu hóa phổ biến nhất ở bệnh nhân sử dụng thuốc chống huyết khối là nôn máu, đại tiện phân đen, da xanh và niêm mạc nhợt. Đa phần bệnh nhân có nhiều ổ loét và vị trí hay gặp là dạ dày và tá tràng. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa dạ dày lên 4,03 lần ($p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Huỳnh Hiếu Tâm (2019) Nghiên cứu hiệu quả của tiêm hoặc kèm cầm máu qua nội soi phối hợp với thuốc ức chế bơm proton liều cao tĩnh mạch ở bệnh nhân chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
2. Allen P.B, Tham T.C.K (2016), "Approach to upper gastrointestinal bleeding", Gastrointestinal Emergencies, John Wiley & Son, pp. 12- 18.
3. BMJ (2002), "Antithrombotic Trialists Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients".BMJ.2002;324(7329):71-86.
4. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. (2013) Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial.Clin Gastroenterol Hepatol.2013;11(3):246-252.e1-e5.
5. Deutsch D., Romegoux P., Boustiere C., et al. (2019), Clinical and endoscopic features of severe acute gastrointestinal bleeding in elderly patients treated with direct oral anticoagulants: a multicentre study. Therap Adv Gastroenterol, 2019. 12: p. 1756284819851677.
6. Hippisley-Cox J., Coupland C. (2014), Predicting

- risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the QBleed scores. *Bmj*, 2014. 349: p. g4606.
7. Sostres C., Marcen B., Laredo V., et al. (2019), Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019. 50(8): p. 919-929.
 8. Tabibian N. (1989) Acute gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients: a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:10–12.
 9. Thomopoulos K. C., Mimidis K. P., Theocharis G. J., et al. (2005), Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(9): p. 1365-8.
 10. Mitchell S Cappell (2008), Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy, *Med Clin North Am*. 2008 May;92(3):491-509.