

Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh nội soi chảy máu tiêu hoá do loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân có dùng thuốc chống huyết khối

Clinical and endoscopic characteristics of peptic ulcer bleeding in patients taking antithrombotic drugs

Nguyễn Đức Ninh, Thái Doãn Kỳ,
Nguyễn Hải Ghi, Nguyễn Ngọc Quang

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

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 mô tả cắt ngang trên 49 bệnh nhân chảy máu tiêu hóa có sử dụng thuốc chống huyết khối tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là $68,98 \pm 10,54$ năm, đa số dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu (65,3%). Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là đại tiện phân đen (73,5%) và nôn máu (44,8%). Hình ảnh nội soi tiêu hóa gặp loét dạ dày tá tràng phân loại Forrest IIC và III chiếm tỷ lệ cao nhất (61,2%). Phần lớn số trường hợp chảy máu mức độ vừa và nặng (93,9%). Nguy cơ chảy máu tiêu hóa dạ dày ở bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu là 4,03 với 95% CI: 1,16 - 10,00 ($p < 0,05$). **Kết luận:** Chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân có dùng chống huyết khối thường gặp ở người cao tuổi, đa số mức độ vừa và nhẹ, nội soi đã cầm chảy máu. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày lên 4,03 lần, so với các thuốc chống huyết khối không thuộc nhóm kháng tiểu cầu.

Từ khóa: Chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày tá tràng, thuốc chống huyết khối.

Summary

Objective: To study the clinical and endoscopic characteristics of peptic ulcer bleeding in patients taking antithrombotic drugs. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study on 49 patients with peptic ulcer bleeding who used antithrombotic drugs at 108 Military Central Hospital. **Result:** The mean age of patients was 68.98 ± 10.54 years, most of them were taking antiplatelet drugs (65.3%). The most common clinical symptoms were melena (73.5%) and hematemesis (44.8%). Upper GI endoscopy showed gastric or duodenal ulcers with Forrest IIc/III accounted for the highest percentage. The risk of gastrointestinal bleeding in patients using antiplatelet agents was 4.03 with 95%CI ranging from 1.16 to 10.00 ($p < 0.05$). **Conclusion:** Peptic ulcer bleeding in patients receiving

Ngày nhận bài: 21/6/2021, ngày chấp nhận đăng: 7/7/2021

Người phản hồi: Nguyễn Đức Ninh, Email: drninhbv108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

antithrombotic drugs occurs mostly among elderly patients, most are mild and moderate bleeding. Being treated with antiplatelet agents increases the risk of gastric ulcer bleeding up to 4.03 times, compared with that of non-antiplatelet antithrombotic drugs.

Keywords: Peptic ulcer gastrointestinal bleeding, antithrombotic drugs.

1. 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 kháng 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]. 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 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.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các bệnh nhân đang dùng thuốc kháng đông máu gồm thuốc chống đông kháng vitamin K, heparin, thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông đường uống thể 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 [7]:

Forrest Ia: Máu chảy thành tia.

Forrest Ib: Chảy không thành tia.

Forrest IIa: Nhìn thấy động mạch ở đáy ổ loét.

Forrest IIb: Cục máu đông còn đỏ.

Forrest IIc: Cục máu đông đen.

Forrest III: Chỉ có ổ loét.

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.

2.2. Phương pháp

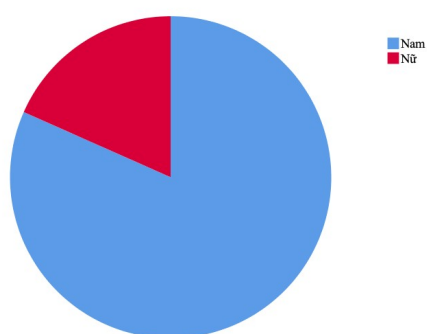
Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc theo thời gian tại Viện Tiêu hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chọn mẫu

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 phân độ của WHO và hướng dẫn điều trị xuất huyết tiêu hóa trên do loét dạ dày-tá tràng của Hoa Kỳ - ACG 2021 [10].

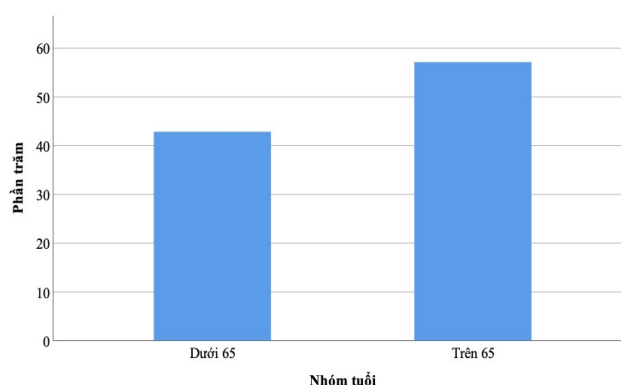
Các số liệu được nhập và xử lý dựa vào phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0.

3. Kết quả



Biểu đồ 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 2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét: Bệnh nhân có tuổi trên 65 tuổi 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) ($\bar{x} \pm SD$)	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 (65,3)
Thuốc chống đông đường uống mới	$3,25 \pm 2,89$	5 (10,2)

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 (10,2%).

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 kết hợp đại tiện phân đen	18	36,7
Đau thượng vị	6	12,2
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: Triệu chứng lâm sàng gặp nhiều 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.

Bảng 3. Phân loại Forrest

Forrest	Số lượng	Tỷ 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 IIC và III chiếm tỷ lệ cao nhất (61,2%). Không có bệnh nhân nào ở Forrest IA.

Bảng 4. Kích thước ổ loét tiêu hóa trên nội soi

Kích thước	Số lượng	Tỷ lệ %
Dưới 1cm	20	40,8
Từ 1 - dưới 2cm	20	40,8
Từ 2 - dưới 3cm	2	4,1
Từ trên 3cm	7	14,3

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

Bảng 5. Mối liên quan giữa thời gian dùng thuốc và vị trí chảy máu tiêu hóa cao do thuốc kháng huyết khối

Thời gian dùng thuốc	Chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày ^a	Chảy máu tiêu hóa do loét tá tràng ^b
Dưới 6 tháng	11	6
≥ 6 tháng	17	15
OR ^a = 0,36 (0,10 - 1,39) và OR ^b = 1,37 (0,38 - 4,94), p>0,05		

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

Thuốc	Chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày ^a	Chảy máu tiêu hóa do loét tá tràng ^b
Kháng KTTTC	22	14

Nhận xét: Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày lên 4,03 lần ($p < 0,05$) và chảy máu tiêu hóa do loét tá tràng là 1,43 nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

4.1. 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 kháng 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 tháng. Nhóm sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu thời gian trung bình là 22,49 tháng. 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 cộng sự 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].

4.2. Mức độ chảy máu tiêu hóa

Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, đa phần các ổ loét có kích thước dưới 2cm. Chỉ có 14,3% số ổ loét có kích thước trên 3cm. 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. Có 28/49 bệnh nhân chảy máu do loét dạ dày, số chảy máu do loét tá tràng là 21/49. 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 trường hợp bệnh viêm thực quản và hai trường hợp bệnh loét Dieulafoy [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các bệnh nhân sử dụng thuốc kháng 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 1 ca có biến chứng shock mất máu và 1 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 kháng 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].

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

Qua nghiên cứu trên 49 bệnh nhân chảy máu tiêu hóa có sử dụng thuốc kháng huyết khối chúng tôi nhận thấy: Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày lên 4,03 lần ($p<0,05$) và chảy máu tiêu hóa ở tá tràng là 1,43 nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian dùng thuốc trên 6 tháng làm tăng nguy cơ mắc chảy máu tiêu hóa ở tá tràng lên 1,37 lần tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sử dụng thuốc kháng 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].

5. Kết luận

Chảy máu tiêu hoá do loét dạ dày tá tràng ở BN có dùng thuốc chống huyết khối thường gặp ở người cao tuổi, đa số mức độ vừa và nhẹ, nội soi đã có cầm chảy máu. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày lên 4,03 lần so với các thuốc chống huyết khối không thuộc nhóm kháng tiểu cầu.

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 PB, Tham TCK (2016) *Approach to upper gastrointestinal bleeding*. Gastrointestinal Emergencies, John Wiley & Son: 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 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 11(3): 246-252.
 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 12: 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 349: 4606.
 7. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC (1974) *Endoscopy in gastrointestinal bleeding*. The Lancet 304(7877): 394-397.
 8. Tabibian N (1989) *Acute gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients: A prospective evaluation*. Am J Gastroenterol 84: 10-12.
 9. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ et al (2005) *Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: Endoscopic findings, clinical management and outcome*. World J Gastroenterol 11(9): 1365-1368.
 10. ACG (2021) *Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding*. The American Journal of Gastroenterology 116(5): 899-917.