

ẢNH HƯỞNG MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ ĐẾN THỰC TRẠNG RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU VÀ NGUY CƠ XUẤT HUYẾT DO QUÁ LIỀU CHỐNG ĐÔNG KHÁNG VITAMIN K

Chu Dũng Sĩ^{1,2}, Trần Thị Minh²

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng – Vĩnh Bảo

²Học viện Y Dược Học cổ truyền Việt Nam

Tác giả liên hệ chính: **Chu Dũng Sĩ**

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Chu Dũng sĩ**

Ngày tiếp nhận: 25/12/2022

Ngày phản biện: 03/01/2023

Ngày chấp nhận đăng: 15/06/2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ đến thực trạng rối loạn đông máu và nguy xuất huyết trên 79 trường hợp người bệnh có tình trạng rối loạn đông máu được phát hiện tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng - Vĩnh Bảo, Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** NC thuần tập mô tả, tiến cứu. Những người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chống đông kháng vitamin K có chỉ số xét nghiệm INR vượt ngưỡng yêu cầu ở những người bệnh tuân thủ liều dùng và có thời điểm XN INR định kỳ 4 tuần/lần. **Kết quả:** Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 65.65 ± 12.17 [33;85], đa số thuộc nhóm cao tuổi (73.4%). Tỷ lệ Nam giới (31.65%) thấp hơn so với nữ giới (68.35%) nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$). Người bệnh có biểu hiện xuất huyết chiếm 22.8%. Chỉ số INR có giá trị trung bình là 5.88 ± 3.0 [3.02 – 23.95]. Nhóm có mức độ INR > 5 (chiếm 51.9%) và nhóm có mức độ INR ≤ 5 (chiếm 48.1%) có tỷ lệ tương đương nhau. Trong nhóm rối loạn đông máu, nhóm có chỉ số INR > 5 có nguy cơ gây xuất huyết chảy máu cao hơn nhóm có chỉ số INR < 5 ($p < 0.001$). Người bệnh sử dụng CoEnzym Q10 và dinh dưỡng rau xanh thuộc họ cải (turnip green) khá hay gặp (chiếm 31.6% và 35.4%) có thể ảnh hưởng rối loạn đông máu và đều gây tăng nguy cơ xuất huyết chảy máu với tỉ suất chênh OR lần lượt là 5.28 (CI: 1.72-16.17, với $p < 0.01$) và 2.99 (CI: 1.01-8.80, với $p < 0.05$) có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Nhóm nghiên cứu có rối loạn đông máu chủ yếu gặp ở nhóm cao tuổi. Nhóm nam giới gặp ít hơn so với nhóm nữ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhóm người bệnh có chỉ số INR > 5 và ≤ 5 là không có sự khác biệt; Người bệnh có triệu chứng xuất huyết chảy máu chiếm 22.8%, có sự khác biệt giữa 2 nhóm có chỉ số INR > 5 và nhóm có chỉ số INR ≤ 5 với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$). Nhóm người bệnh sử dụng Coenzym Q10 và rau xanh họ rau cải chiếm khá phổ biến ở nhóm có rối loạn đông máu khi dùng thuốc kháng vitamin k, nó thực sự là những yếu tố nguy cơ có liên quan đến tăng tình trạng rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết chảy máu.

Từ khóa: Yếu tố nguy cơ, INR, rối loạn đông máu, xuất huyết chảy máu.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn đông máu ở những người bệnh có sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K (thuốc kháng vitamin K là những dẫn xuất coumarin, gồm warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon và ethylbiscoumacetate) khi điều trị người bệnh mắc các bệnh lý rung nhĩ, van tim

nhân tạo, giãn nhĩ trái nặng,...có thể xảy ra biến chứng [1], [2], [3]. Khi xảy ra biến chứng, nó là một cấp cứu nội khoa chiếm khoảng 11% các trường hợp [2] hoặc hơn [3]. Nhiều trường hợp đến muộn hoặc phát hiện muộn có thể dẫn đến mất máu nặng, huyết động không ổn định, sốc mất máu, thậm chí là đột quy do xuất huyết [3], đòi

hỏi vừa hồi sức, can thiệp và/hoặc phẫu thuật cấp cứu [1], [2], [4], [5].

Những năm gần đây, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng – Vĩnh Bảo, Việt Nam đã đi vào hoạt động và đã nhanh chóng khám chữa bệnh phục vụ nhân dân trong cộng đồng đến từ nhiều khu vực trong nước và quốc tế, số lượng người bệnh đến khám chữa bệnh ngày một tăng bao gồm cả các chuyên khoa sâu cũng là nhờ có đội ngũ y tế chuyên gia khám chữa bệnh, trong đó có lĩnh vực cấp cứu, nội khoa, Tim mạch. Thời gian qua, đã có nhiều trường hợp đến khám chữa bệnh trong tình trạng rối loạn đông máu phải xử trí cấp cứu kịp thời, trong đó chiếm phần lớn ở những người bệnh dùng thuốc chống đông kháng vitamin K và xuất phát từ nhiều nguyên nhân hay những yếu tố tác động khác nhau dẫn đến tình trạng rối loạn đông máu. Thuốc chống đông kháng Vitamin K là thuốc điều trị trên những Bệnh lý tim mạch có nguy cơ gây tắc mạch nhằm dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch do rung nhĩ, bệnh van hai lá, van tim nhân tạo, dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch, nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng [5], [6]; Tuy nhiên đi đôi với việc có lợi ích như vậy thì sử dụng thuốc chống đông cũng thường hay có tác dụng phụ trong đó có rối loạn đông máu mà biểu hiện hay gặp nhất là biến chứng chảy máu, biểu hiện chảy máu có thể xảy ra trên khắp cơ thể như hệ thần kinh trung ương, các chi, các phủ tạng, trong ổ bụng, trong nhãn cầu, dưới da...Đôi khi xảy ra tiêu chảy, đau khớp riêng lẻ. Một số trường hợp xảy ra dấu hiệu viêm mạch máu, tổn thương gan, rụng tóc, hoại tử da khu trú, mẩn ngứa da dị ứng [7], [8], [9]...Trên thế giới và Việt nam cũng đã có một số nghiên cứu về chủ đề này, nhưng để nghiên cứu sâu riêng về những yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến rối loạn đông máu thì còn khá ít nghiên cứu và vẫn còn nhiều ẩn số liên quan quá trình rối loạn đông máu mà thế giới còn bỏ ngỏ [7], [8], [9]. Vì

vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu chính là “Nghiên cứu ảnh hưởng một số yếu tố nguy cơ đến tình trạng rối loạn đông máu do quá liều khi dùng thuốc chống đông kháng vitamin K”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 79 trường hợp người bệnh có tình trạng rối loạn đông máu khi đến khám chữa bệnh ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng – Vĩnh Bảo, Việt Nam trong thời gian từ 2/2021 – 11/2022.

Những người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chống đông kháng vitamin K có chỉ số xét nghiệm INR vượt ngưỡng yêu cầu được đánh giá thông qua xét nghiệm INR với khoảng cần đạt thông thường là 2.5-3,5 đối với những người bệnh mang van tim nhân tạo cơ học, và 2-3 trong những trường hợp còn lại. Những người bệnh tuân thủ liều dùng và có thời điểm xét nghiệm INR định kỳ 4 tuần/lần. Khi dùng quá liều thuốc chống đông (INR > 3.5 đối với người bệnh có van tim nhân tạo và INR > 3.0 ở những trường hợp còn lại) có thể gây ra chảy máu hoặc liều quá thấp không phát huy tác dụng có thể gây huyết khối [1], [2], [6].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

NC thuần tập mô tả, tiến cứu. Nghiên cứu những người bệnh có tình trạng rối loạn đông máu đến khám chữa bệnh tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng - Vĩnh Bảo, Việt Nam.

Tất cả các số liệu thu được xử lý trên máy tính theo phần mềm IBM SPSS 23.0. Sử dụng phân tích tỷ suất chênh OR (OR: Tỷ suất chênh - là sự so sánh odds của kết quả giữa một nhóm tiếp xúc và nhóm tiếp xúc thứ hai) với khoảng tin cậy 95% (95% CI). Mức ý nghĩa thống kê < 0,05 được sử dụng để đánh giá mối liên quan có ý nghĩa trong thống kê có phân tích.

- Nếu $OR > 1$ thì yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mắc bệnh so với khả năng không mắc bệnh

- Nếu $OR = 1$ thì không có mối liên hệ nào giữa yếu tố nguy cơ và khả năng mắc bệnh

- Nếu $OR < 1$ thì yếu tố nguy cơ có thể làm giảm khả năng mắc bệnh so với khả năng không mắc bệnh [1], [2], [7].

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ và bệnh lý kèm theo

STT	Các bệnh lý đi kèm	N (%)
Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu		
1	Tuổi (năm)	65.65 ± 12.62 [33 : 85]
2	Giới: Gồm 25 Nam (31.35%) và 54 nữ (68.35%), sự khác biệt với $p > 0.05$	
3	Nhịp tim (chu kỳ/phút)	83.11 ± 19.91 [50 : 158]
4	Huyết áp tối đa	120.76 ± 15.48 [80 : 180]
5	Huyết áp tối thiểu	71.56 ± 10.57 [48 : 100]
6	Phân suất tổng máu: EF (%)	63.91 ± 7.92 [29 : 85]
Phân bố theo lý do vào viện		
1	Chảy máu chân răng	4 (5.1%)
2	Xuất huyết dưới kết mạc	1 (1.3%)
3	Xuất huyết dưới da	11 (13.9%)
4	Xuất huyết tiêu hóa	2 (2.5%)
5	Sưng đau khớp	11 (13.9%)
6	Đau ngực	8 (10.1%)
7	Cơn hồi hộp trống ngực	10 (12.7%)
8	Cơn nhịp tim nhanh	5 (6.3%)
9	Khó thở	14 (17.7%)
10	Mệt mỏi/suy nhược	6 (7.6%)
11	Buồn nôn, nôn	4 (5.1%)
12	Cơn choáng, chóng mặt	3 (3.8%)
Phân bố theo Bệnh chính		
1	Rung nhĩ	36 (45.6%)
2	Bệnh lý van tim đã phẫu thuật	35 (44.3%)
3	Bệnh lý van tim chưa phẫu thuật	8 (10.1%)
Các bệnh lý đi kèm		
1	Tăng Huyết áp	40 (50.6%)
2	Đái tháo đường	8 (10.1%)
3	Suy tim	46 (58.2%)
4	Suy Thận	19 (24.1%)

5	Rung nhĩ	44 (55.7%)
6	Bệnh lý van tim đã FT	24 (30.4%)
7	Bệnh lý van tim chưa FT	33 (41.8%)
8	Nhồi máu não	14 (17.7%)
9	Bệnh tim thiếu máu cục bộ	40 (50.6%)
10	Sten ĐMV	11 (13.9%)
11	Nhồi máu cơ tim cũ	3 (3.8%)
12	Basedow	7 (8.9%)
13	Suy giáp	5 (6.3%)
14	Cơ xương khớp có Sưng đau các khớp	26 (32.9%)
15	Viêm dạ dày	18 (22.8%)
Thực phẩm dinh dưỡng và thuốc đang điều trị		
1	CoEnZym Q10	25 (31.6%)
2	Rau họ bắp cải	28 (35.4%)
3	Thuốc RLLPM	54 (68.4%)
4	Thuốc cường giáp	4 (5.1%)
5	Thuốc Amiodarone	11 (13.9%)
6	Thuốc chẹn Beta	65 (82.3%)
7	Prednisone	2 (2.5%)
8	NSAID	6 (7.6%)
9	Hút thuốc lá	18 (22.8%)
10	Alcohol	5 (6.1%)

Độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 65.65 ± 12.17 , người bệnh lớn nhất là 85 tuổi, người bệnh nhỏ nhất là 33 tuổi; Nhóm trẻ tuổi chiếm 21/79 (26.6%) và nhóm lớn tuổi chiếm 68/79 (73.4%); trong đó nhóm trẻ chiếm 2/79 (2.5%), nhóm trung niên chiếm 19/79 (24.1%) và đa số hay gặp ở nhóm người bệnh cao tuổi chiếm 58/79 (73.4%). Như vậy phần lớn người bệnh trong nhóm nghiên cứu thuộc nhóm cao tuổi. Đặc điểm về tuổi của những người bệnh này cũng khá phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác, phần lớn rơi vào nhóm người cao tuổi mặc dù độ tuổi trung bình ở nhiều nghiên cứu có độ tuổi trung bình là cao hơn nghiên cứu chúng tôi, phần lớn những quốc gia này có

tuổi thọ trung bình cao hơn so với Việt Nam [4].

Kết quả **Bảng 1** cho thấy lý do vào viện với triệu chứng xuất huyết chảy máu chiếm tổng tỷ lệ 18/79 trường hợp chiếm 22.8%, trong đó biến chứng xuất huyết nặng chiếm 6/79 trường hợp (7.6%). Biểu hiện xuất huyết chảy máu có thể gặp như những dấu hiệu như chảy máu chân răng (5.1%), khá hiếm gặp các dấu hiệu xuất huyết tiêu hóa (2.5%), xuất huyết dưới kết mạc mắt (1.3%). Nghiên cứu của chúng tôi chưa gặp trường hợp nào xuất huyết não tuy nhiên khi có hiện tượng xuất huyết dưới kết mạc mắt cũng gợi ý cảnh báo nguy cơ cao xuất huyết não do cấu trúc các động mạch não và cấu trúc mạch máu

ở mắt có sự tương đồng. Thống kê của Connolly SJ và cộng sự (2009) đã cho thấy mức độ biến chứng nguy hiểm khi tỉ lệ đột quỵ xuất huyết xảy ra 3.36% và tỉ lệ tử vong là 4.13% mỗi năm ở nhóm sử dụng warfarin [4]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ xuất huyết nhiều hơn nghiên cứu của Sabine Eichinger năm 2016 tại Austria có tỉ lệ xuất huyết khoảng 11% [4]; Kết quả nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ này cao hơn là do người bệnh có thói quen vùng miền sử dụng một số loại thực phẩm chức năng có chứa hoạt chất (Coenzym Q10) và thực phẩm dinh dưỡng (nhóm rau xanh họ cải) dễ gây ra rối loạn đông máu; Mặc dù vậy, nghiên cứu của Karen EG (2004) thống kê cho thấy tỉ lệ xuất huyết chảy máu có thể chiếm lên đến khoảng 10% nhưng có tới 25% người bệnh có khả năng bị chảy máu ít nhất 1 lần mỗi năm [6]. Nghiên cứu Triệu chứng xuất huyết với biểu hiện chủ yếu là xuất huyết dưới da chiếm 11/79 (13.9%), xuất huyết chảy máu chân răng chiếm 4/79 (5.1%) có một trường hợp kèm chảy máu mũi do xuất huyết nút tiểu cầu, xuất huyết dưới kết mạc xảy ra một trường hợp chiếm 1/79 trường hợp (1.3%) và có 2/79 (2.5%) trường hợp có xuất huyết tiêu hóa.

Bệnh lý chính để chỉ định phải dùng thuốc chống đông kháng vitamin K chủ yếu là bệnh lý rung nhĩ, cuồng nhĩ chiếm 45.6% và bệnh lý van tim đã phẫu thuật thay van tim cơ học cũng chiếm tỷ lệ tương đương 44.3%, còn lại là nhóm bệnh lý van tim nhưng chưa phẫu thuật van tim chiếm 10.1% [3] [8]. Nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ gặp người bệnh rung nhĩ và bệnh lý van tim cao hơn một số nghiên cứu khác như Karn EG và cộng sự gặp 35% người bệnh rung nhĩ và 20% người bệnh có bệnh lý van tim đã phẫu thuật [6].

Bệnh lý nền kèm theo ở những người bệnh này chủ yếu phối hợp trên nền những bệnh lý mạn tính như suy tim, rung nhĩ, cuồng nhĩ, tăng huyết áp, đái tháo đường týp 2, bệnh lý van tim đã được thay van cơ học hoặc có bệnh lý van tim nhưng chưa có chỉ định phải phẫu thuật, thiếu năng mạch vành hoặc Bệnh lý hẹp tổn thương động mạch vành đã đặt được stent,, khá nhiều trường hợp suy thận, bệnh lý cơ xương khớp. Một số ít trường hợp trên nền bệnh lý có Nhồi máu não cũ, Basedow, cường giáp, suy giáp, bệnh lý tiêu hóa như viêm dạ dày,... [10].

Bảng 2. Đặc điểm về chỉ số INR và biến chứng của rối loạn đông máu

Đặc điểm	Giá trị trung bình (tỉ lệ%)	
Giá trị INR	5.88 ± 3.0	3.02 – 23.95
Mức độ INR	≤ 5	38/79 (48.1%)
	> 5,0	41/79 (51.9%)
	p > 0.05	
Biểu hiện Xuất huyết chảy máu	18	18/79 (22.9%)
	Nhóm có chỉ số INR >5: 17	17/18 (94.44%)
	Nhóm có chỉ số INR ≤5: 1	1/18 (5.56%)
	p = 0.0001 (< 0.001)	

Kết quả **Bảng 2** có Chỉ số INR có giá trị trung bình là 5.88 ± 3.0 [3.02 – 23.95]. Nhóm có mức độ INR > 5 chiếm tỷ lệ 41/79 (51.9%), còn nhóm có mức độ

INR ≤5 chiếm 38/79 (48.1%) cho thấy tỷ lệ người bệnh bị rối loạn đông máu được phát hiện với mức độ INR ở ngưỡng nguy

cơ cao và nguy cơ thấp là tương đương ($p < 0.001$).

Hầu hết số người bệnh có dấu hiệu xuất huyết đều nằm trong nhóm có chỉ số INR > 5 , trong khi cũng ghi nhận 1 trường hợp xuất huyết chảy máu nằm trong nhóm INR ≤ 5 ($p < 0.001$). Trường hợp xuất huyết với chỉ số INR trong nhóm có chỉ số INR ≤ 5 với INR = 4.82 với biểu hiện xuất huyết dưới da vị trí đầu các ngón chân gập trong tình huống người bệnh Suy tim rung nhĩ-tăng huyết áp-suy thận-nhồi máu não cũ-hẹp hở vừa van hai lá-Hở van động mạch chủ 2/4, Hở van ba lá nhiều đang dùng thuốc chống đông kháng Vitamin K có sử dụng thực phẩm rau xanh họ cải trong vòng 1 tuần dẫn đến rối loạn đông máu và đã được chúng tôi xử trí kịp thời khi người bệnh đến khám chữa bệnh tại bệnh viện; Vì vậy cần phải xử trí và quản lý tốt người bệnh khi phát hiện INR > 5 , nhưng với những người bệnh rối loạn đông máu nhưng có chỉ số chưa quá cao trong nhóm INR ≤ 5 thì cũng cần theo dõi đánh giá tình trạng lâm sàng để xử trí kịp thời khi có dấu hiệu xuất huyết chảy máu [5], [6].

Tất cả các trường hợp rối loạn đông máu nhất là những là những biến cố xuất huyết chảy máu trong đó trường hợp xuất huyết tiêu hóa cao mất máu nặng và một trường hợp với chỉ số INR là 23.95 có xuất huyết nhiều vị trí (xuất huyết dưới da nhiều vị trí kèm xuất huyết chảy máu mũi) đều được chúng tôi xử trí nhanh chóng kịp thời ổn định tình trạng quá liều thuốc chống đông đưa INR về bình thường, phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng cũng như mức độ

chảy máu để lựa chọn thời điểm sử dụng lại thuốc kháng Vitamin K hoặc các thuốc chống đông khác nhằm đảm bảo an toàn và điều trị ổn định. Khi chỉ số INR ổn định, tiếp tục được theo dõi định kỳ 4 tuần/lần [1] [6].

Các nguyên nhân sinh lý bệnh của việc tăng nguy cơ biến cố xuất huyết là do nhiều yếu tố; Chúng có thể là hậu quả trực tiếp của rối loạn chức năng tiểu cầu liên quan đến Ure huyết hoặc suy giảm kết dính và kết tập tiểu cầu; suy yếu kích hoạt thụ thể glycoprotein IIb hoặc IIIa tiểu cầu và liên kết với glycoprotein sau đó [2], [6]. Vitamin K là một nhóm các vitamin hòa tan trong chất béo, giống nhau về cấu trúc và có vai trò quan trọng trong quá trình điều chỉnh sự đông đặc của máu, cần thiết cho sự hỗ trợ đông máu. Chức năng của vitamin K như một Coenzym cho carboxylase phụ thuộc vào vitamin K, một loại enzyme cần thiết để tổng hợp các protein liên quan đến quá trình cầm máu (đông máu) và chuyển hóa xương, và các chức năng sinh lý đa dạng khác. Prothrombin (yếu tố đông máu II) là một protein phụ thuộc vitamin K trong huyết tương tham gia trực tiếp vào quá trình đông máu. Vì vậy, những người bệnh đang dùng các loại thuốc chống đông máu này cần duy trì lượng vitamin K hấp thụ nhất quán để tránh hiện tượng biến loạn đông máu [1], [2], [5].

3.2. Những yếu tố nguy cơ liên quan tình trạng rối loạn đông máu ở người bệnh đang sử dụng thuốc kháng vitamin K

Bảng 3. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ

STT	Các bệnh lý đi kèm	N (%)
Các yếu tố nguy cơ không thay đổi được		
1	Giới tính	
	Nam	25 (31.35%)
	Nữ	54 (68.65%)
2	Tuổi (năm):	65.65 $\pm$ 12.62 [33 : 85]
	Nhóm trẻ tuổi (≤ 60 tuổi):	21 (26.6%)
	Nhóm cao tuổi (> 60 tuổi):	58 (73.4%)

Các yếu tố nguy cơ thay đổi được		
1	CoEnZym Q10	25 (31.6%)
2	Rau họ bắp cải	28 (35.4%)
3	Thuốc RLLPM	54 (68.4%)
4	Thuốc cường giáp	4 (5.1%)
5	Thuốc Amiodarone	11 (13.9%)
6	Thuốc chẹn Beta	65 (82.3%)
7	Prednisone	2 (2.5%)
8	NSAID	6 (7.6%)
9	Hút thuốc lá	18 (22.8%)
10	Alcohol	5 (6.1%)
11	BMI	23.19 ± 3.51 [17 : 28]
	Béo phì	30/79 (38%)
	Không béo phì	49/79 (62%)
Tổng		N = 79 (100%)

Thống kê qua **Bảng 3** cho kết quả về tỷ lệ NB sử dụng CoEnzym Q10 chiếm 25/79 (31.6%) và số không sử dụng chiếm 54/79 (68.4%). Điều này chứng tỏ việc xuất hiện tình trạng rối loạn đông máu khá hay gặp ở những người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chống đông có sử dụng thực phẩm chức năng có chứa hoạt chất coenzyme Q10 [10], [11].

Tỷ lệ NB sử dụng thực phẩm rau thuộc họ cải (turnip green) chiếm 28/79

(35.4%) và không sử dụng rau họ cải chiếm 51/79 (64.6%), đây là nhóm thực phẩm có rất nhiều vitamin K, trong đó chủ yếu là rau cải bắp, cải thảo, cải brussel, cải soăn, cải làn, cải xoong, củ cải, su hào, bông cải xanh, súp lơ, rau xà lách, rau Diếp... Chứng tỏ ở những người bệnh đang sử dụng thuốc chống đông có rối loạn đông máu với chỉ số INR cao khá hay gặp ở người bệnh có thói quen ăn thức ăn nhóm rau xanh như rau họ cải...

Bảng 4. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ chảy máu

STT	Các yếu tố nguy cơ	Tỉ suất chênh OR	95% CI	p
1	Giới	2.05	0.71-5.96	0.146
2	Tuổi (>60 tuổi)	0.276	0.06-1.32	0.078
3	CoEnZym Q10	5.276	1.72-16.17	0.003
4	Rau họ bắp cải	2.99	1.01-8.80	0.042
5	Thuốc RLLPM	2.82	0.74-10.83	0.100
6	Thuốc cường giáp	1.14	0.11-11.65	0.653
7	Thuốc Amiodarone	1.33	0.31-5.62	0.481
8	Thuốc chẹn Beta	1.10	0.27-4.47	0.602
9	Prednisone	3.53	0.21-59.43	0.406
10	NSAID	3.87	0.71-21.12	0.128
11	Hút thuốc lá	2.89	0.92-9.14	0.066
12	Alcohol	2.417	0.38-15.7	0.319
13	BMI	1.91	0.66-5.52	0.178

Kết quả ở **Bảng 4** cho thấy các yếu tố nguy cơ về giới (nữ), thừa cân béo phì, hút thuốc là và sử dụng rượu hoặc dùng những nhóm thuốc điều trị rối loạn lipid máu, thuốc điều trị bệnh lý cường giáp, các thuốc rối loạn nhịp tim như Amiodarone, chẹn Beta giao cảm, thuốc điều trị chống viêm (prednisone, NSAIDs) có nguy cơ làm tăng khả năng nguy cơ xuất huyết ($OR > 1$) nhưng chưa thực sự có ý nghĩa thống kê trên cỡ mẫu nghiên cứu này ($p > 0.05$), có lẽ cần nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn nữa cho những yếu tố nguy cơ này.

Tuy nhiên, việc sử dụng thực phẩm chức năng mà có chứa thành phần Coenzym Q10 và dinh dưỡng rau xanh thuộc họ cải thì ngoài việc chiếm tỉ lệ khá phổ biến ở những người bệnh có rối loạn đông máu còn cho thấy có nguy cơ làm tăng nguy cơ xuất huyết với tỉ suất chênh OR lần lượt là 5.28 và 2.99 đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Điều này chứng tỏ thực sự có mối liên quan nhân quả giữa việc sử dụng thành phần Coenzym Q10 và rau xanh họ cải với tình trạng gây ra rối loạn đông máu và nguy cơ cao gây xuất huyết chảy máu dưới da do quá liều chống đông.

Nghiên cứu còn cho thấy những người bệnh sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K khi sử dụng thêm thực phẩm chức năng có chứa hoạt chất CoEnzymQ10 dễ gặp chỉ số INR cao và có nguy cơ biến chứng chảy máu nặng. CoQ10 là một hợp chất tan trong chất béo, là một thực phẩm bổ sung có chứa thành phần chính là Ubidecarenon còn được gọi là ubiquinone, đó là một coenzyme nội sinh có cấu trúc tương tự như vitamin K, Ubidecarenone có nhiều chức năng, trong đó nó là một thành phần thiết yếu của quá trình chuỗi vận chuyển điện tử và sản xuất năng lượng (ATP); Vì vậy CoQ10 có tác dụng chống oxy hóa rất hiệu quả và vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa năng lượng; Nó tham gia vào quá trình sản

xuất năng lượng tế bào, trung hòa các gốc tự do đóng vai trò như một chất chống oxy hóa. Những đặc tính này giúp bảo vệ các tế bào và ngăn ngừa, hỗ trợ điều trị một số bệnh mãn tính. CoQ10 đã được chứng minh là giúp cải thiện sức khỏe tim mạch và điều chỉnh lượng đường trong máu, hỗ trợ phòng ngừa và điều trị ung thư và giảm chứng đau nửa đầu, nó cũng có thể làm giảm tổn thương oxy hóa dẫn đến môi cơ, tổn thương da và các bệnh về não và phổi. Việc bổ sung CoQ10 đơn độc hay kết hợp với các chất dinh dưỡng có thể ngăn ngừa hoặc hỗ trợ điều trị trong một số bệnh lý.... Vì vậy sản phẩm này có nhiều lợi ích cho sức khỏe nên cũng được sử dụng khá phổ biến. Tuy nhiên đối với những người bệnh có sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K thì do Coenzyme Q10 có những đặc tính tương tự một vitamin do có cấu trúc giống vitamin K sẽ gây tương tác thuốc, khuyến cáo nên cẩn trọng và không nên dùng trong lúc điều trị thuốc chống đông kháng vitamin k vì rất dễ gây tình trạng rối loạn đông máu và nguy cơ cao biến chứng xuất huyết chảy máu [10], [11].

Nghiên cứu còn cho thấy những người bệnh sử dụng thực phẩm nhóm rau xanh họ cải khi đang dùng thuốc chống đông kháng vitamin K cũng dễ gặp chỉ số INR cao và cũng có nguy cơ biến chứng chảy máu nặng. Những nghiên cứu kinh điển chỉ ra rằng Vitamin K là một loại Vitamin được tìm thấy trong các loại rau lá xanh đặc biệt rau xanh họ cải như rau cải bắp, cải thảo, cải brussel, cải soăn, cải làn, cải xoong, củ cải, su hào, bông cải xanh, súp lơ, rau xà lách, rau Diếp... Một số người bệnh đã được tư vấn tránh rau họ cải nhưng họ lại không tìm hiểu thực tế những loại rau xanh nào là rau thuộc họ cải; Chúng ta cần lưu ý là một số rau như rau súp lơ, rau xà lách, rau Diếp,... thực tế cũng là thuộc họ cải [8]. Vì vậy, khi các Bác sĩ chỉ định và được sĩ cung cấp thuốc chống đông kháng vitamin K cho người bệnh cũng cần tư vấn kỹ lưỡng những

thực phẩm thuộc nhóm rau xanh họ cải, kể cả những thực phẩm khác có chứa thành phần Vitamin K. Mặt khác đáp ứng với thuốc chống đông còn liên quan đến chế độ ăn, thể tích nội mạch, thay đổi chuyển hóa thuốc, tương tác thuốc, tình trạng thiếu vitamin k, sự tuân thủ điều trị của người bệnh [8]. Vì vậy, việc đang uống thuốc chống đông máu, nên tránh dùng thực phẩm bổ sung có vitamin K.

4. KẾT LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu phần lớn thuộc nhóm cao tuổi với độ tuổi trung bình là 65.65 ± 12.17 [33:85]. Nam giới chiếm 25/79 (31.35%) chiếm tỉ lệ thấp hơn so với nữ giới có 54/79 trường hợp (68.35%), $p > 0.05$.

Tỷ lệ BN có triệu chứng xuất huyết là 18/79 chiếm 22.8%. Chỉ số INR có giá trị trung bình là 5.88 ± 3.0 [3.02 – 23.95]. Mức độ INR > 5 chiếm tỷ lệ 41/79 (51.9%), còn nhóm có mức độ INR ≤ 5 chiếm 38/79 (48.1%), nhóm có chỉ số INR có nguy cơ gây rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết chảy máu cao hơn nhóm có chỉ số INR 5 với $p < 0.001$.

4.2. Ảnh hưởng của các yếu tố đến nguy cơ chảy máu

Tỷ lệ NB sử dụng CoEnzym Q10 chiếm 25/79 (31.6%) tỷ lệ NB sử dụng dinh dưỡng rau xanh thuộc họ cải (turnip green) chiếm 28/79 (35.4%).

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ chảy máu, trong đó việc sử dụng thực phẩm bổ sung có chứa Coenzyme Q10 và thực phẩm dinh dưỡng rau xanh thuộc họ cải đều có thể gây ảnh hưởng biến loạn rối loạn đông máu và gây tăng nguy cơ xuất huyết chảy máu với tỉ suất chênh OR lần lượt là 5.28 (CI: 1.72-16.17) với $p = 0.003$ (< 0.01) và 2.99 (CI: 1.01-8.80) với $p = 0.042$ (< 0.05), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn tập thể lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng – Vĩnh Bảo đã ủng hộ tinh thần và tạo điều kiện hỗ trợ trong thu thập số liệu nghiên cứu, chân thành cảm ơn Bộ môn Nội - Học viện Y Dược CT Việt Nam đã ủng hộ tạo thuận lợi cho cán bộ Bộ môn trong công tác nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Glutiero Palareti, Nicoletta Leali, Sergio Coccheri et al (1996). Bleeding complications of oral anticoagulation treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet*; 348 (9025): 423-428.
2. Sabine Eichinger (2016). Reversing vitamin K antagonists: making the old new again. *American society of Hematology* 2016; 1 (605): 605-611.
3. Shah M., Tsadok MA., Jackevicius CA. et al (2014). Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis. *Circulation*; 129 (11): 1196-1203.
4. Connolly SJ., Ezekowitz MD., Yusuf S. et al (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 361 (12): 1139 - 1151.
5. Aristides Koutrouvelis, Amr Abouleish, Alexander Indrikovs et al (2010). Case Scenario: Emergency Reserval of Oral Anticoagulation. *Anesthesiology* 2010; 113: 1192-7.
6. Karen E Gunther, Gladys Conway, Linda Leibach et al (2004). Low-dose oral vitamin K is safe and effective for outpatient management of patients with an INR > 10 . *Thrombosis Research* 2004; 113 (Issues 3-4): 205-209.
7. Jongwa Lee, Byung Joon Kim, Euhye Kim et al (2019). Dissipation Kinetics and the Pre-Harvest Residue Limits of Acetamidrid and Chlorantraniiprole in

- Kimchi Cabbage Using Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Molecules* 2019; 24 (2616): 1-13.
8. O'Sullivan S.M., Galvin K., Heneghan C. et al (2018). Does daily consumption of vitamin K1 from cruciferous vegetables reach the circulation and the knee joint? *Proceedings of the Nutrition Society* (2018); 77 (OCE2): E68.
 9. Michio K. and Eeshwaraiah B. (2010). Vitamin K2 in Electron Transport System: Are Enzymes Involved in Vitamin K2 Biosynthesis Promising Drug Targets? *Molecules* 2010; 15: 1531-1553
 10. Domnica Fotino A, Angela Thompson-Paul M, Lydia Bazzano A. (2013). Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 268-275
 11. Hua Q., Ming G., Hua C. et al. (2018). Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 1-11.

AFFECTS OF RISK FACTORS ON COAGULATION DISORDERS AND BLEEDING COMPLICATION OF OVER ANTI-COAGULATION WITH ANTI-VITAMIN K

Chu Dung Si^{1,2}, Tran Thi Minh²

¹Hai Phong International General Hospital

²Vietnam University of Traditional Medicine and Pharmacy.

ABSTRACT

Objectives: Research effects of factors to coagulation and the risk of bleeding on 79 patients in over-anticoagulation with anti-vitamin k at Hai Phong - Vinh Bao International General Hospital, Vietnam. **Methods:** Description and Salvation study. In our tertiary care anticoagulation hospital patients with a INR testing index of more than over anticoagulation with vitamin k and chek INR with every 4 weeks. **Results:** The average research have age is 65.65 ± 12.17 years [33:85], all most of the elderly group (73.4%). The men group (31.65%) are lower than women group (68.35%) but there is no statistical difference ($p > 0.05$). Patients with hemorrhage signs account for 22.8%. The INR testing index has an average value is 5.88 ± 3.0 [3.02 - 23.95]. The group of $INR > 5$ level (51.9%) and the group of $INR \leq 5$ level (48.1%) have the same ratio. The group of $INR > 5$ level is a higher risk of bleeding than the group of $INR \leq 5$ level ($p < 0.001$). Patients using coenzyme Q10 and green vegetable nutrition (Turnip Green) are quite common (accounting for 31.6% and 35.4%), its affect to coagulation with vitamin K and the cause of increased risk of bleeding with the rate of the difference is 5.28 (CI: 1.72-16.17, with $P < 0.01$) and 2.99 (CI: 1.01-8.80, with $P < 0.05$) of statistical significance. **Conclusion:** All most patients in over-anticoagulation are elderly group. The men group are lower than women group but there is no statistical difference. It have no difference between the group of $INR > 5$ level and the group of $INR \leq 5$ level. Patients with hemorrhage signs account for 22.8%, The group of $INR > 5$ level is a higher risk of bleeding than the group of $INR \leq 5$ level, it's statistical significance ($p < 0.001$). Patients using coenzyme Q10 and green vegetable nutrition are quite common, its affect to coagulation and the cause of increased risk of bleeding, its affect to coagulation with vitamin K and the cause of increased risk of bleeding with the rate of the difference with statistical significance.

Keywords: Risk factors, INR, coagulation disorders, bleeding