

XUẤT HUYẾT DO THUỐC

Nguồn: *US Pharm.* 2015;40(12):HS17-HS21
Người dịch: Đỗ Ngọc Trâm, Lương Anh Tùng

Tóm tắt: Xuất huyết do thuốc có nhiều biểu hiện, bao gồm các vết thâm tím, chảy máu cam, rong kinh, xuất huyết tiêu hóa và chảy máu trực tràng. Xuất huyết có thể gây ra bởi nhiều thuốc, bao gồm cả các thuốc dược liệu và có thể là hậu quả do tương tác thuốc gây ra. Dược sĩ nên lưu ý các yếu tố nguy cơ riêng của từng bệnh nhân và chủ động theo dõi các thuốc bệnh nhân sử dụng có thể đóng vai trò gây xuất huyết. Thông qua giảm thiểu nguy cơ xuất huyết do thuốc, dược sĩ có cơ hội làm giảm các phản ứng bất lợi dài hạn. Dược sĩ cũng có thể hướng dẫn bệnh nhân về các biện pháp giảm thiểu nguy cơ và nhận biết các triệu chứng của xuất huyết do thuốc.

Xuất huyết do thuốc thường được biết đến với xuất huyết tiêu hóa, do sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Chảy máu cam và xuất hiện các vết bầm tím bất thường, bên cạnh xuất huyết tiêu hóa, có thể liên quan đến việc sử dụng thuốc chống đông đường uống. Chảy máu trực tràng có thể liên quan đến các

thuốc gây táo bón. Bên cạnh đó, các yếu tố khác có thể góp phần hoặc làm tăng nguy cơ xuất huyết bao gồm tuổi cao, sử dụng nhiều thuốc, tương tác thuốc và các tình trạng hoặc bệnh lý mắc kèm. Bài viết này sẽ tập trung vào xuất huyết do thuốc gây ra chủ yếu bởi những yếu tố khác ngoài NSAID.

Các thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết

Một số nhóm thuốc đã được biết làm tăng nguy cơ xuất huyết (bảng 1), điển hình là các thuốc điều trị trầm cảm. Thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) và thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc noradrenalin (SNRI) đã được ghi nhận làm ức chế tái thu hồi serotonin vào tiểu cầu, tăng nguy cơ xuất huyết. Những tác nhân này có thể có tác dụng cộng hợp khi dùng đồng thời với các thuốc gây xuất huyết khác. Fluoxetin và fluvoxamin gây nguy cơ cao hơn do ức chế chuyển hóa của warfarin thông qua enzym CYP450. Bupropion, mirtazapin và trazodon có nguy cơ gây xuất huyết thấp hơn do có ái lực yếu hơn với hệ vận chuyển serotonin.

Bảng 1: Những thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết

Nhóm thuốc	Các thuốc điển hình
Thuốc chống đông	Argatroban, bivalirudin, desirudin, heparin, lepirudin, warfarin.
Thuốc chống kết tập tiểu cầu	Aspirin, cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, prasugrel, ticlodipin.
Thuốc chống đông đường uống mới (NOA)	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban.
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)	Nguy cơ thấp: celecoxib, etodolac, ibuprofen, meloxicam, nabumeton, salsalat. Nguy cơ cao: flurbiprofen, indomethacin, ketorolac, meclofenamat, naproxen, oxaprozin, piroxicam.
Thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc noradrenalin (SNRI)	Desvenlafaxin, duloxetine, venlafaxin.
Thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI)	Citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, milnacipran, paroxetine, sertraline.

Thuốc chống đông và thuốc chống kết tập tiểu cầu

Các thuốc chống đông được sử dụng để dự phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, huyết khối tắc mạch và dự phòng đột quỵ trong trường hợp rung nhĩ. Các thuốc chống đông và chống kết tập tiểu cầu thường sử dụng bao gồm aspirin, enoxaparin, clopidogrel, heparin, warfarin và các thuốc chống đông đường uống mới (NOA) apixaban, dabigatran, rivaroxaban và edoxaban.

Warfarin ức chế các yếu tố phụ thuộc vitamin K bao gồm yếu tố II, VII, IX và X ở gan, tác dụng của thuốc có thể đảo ngược khi sử dụng vitamin K. NOA ức chế trực tiếp yếu tố Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) và thrombin (yếu tố IIa, dabigatran). Xuất huyết liên quan đến các thuốc này được điều trị bằng cách truyền khối hồng cầu và huyết tương, phức hợp prothrombin hoạt hóa hoặc sử dụng idarucizumab trong trường hợp xuất huyết do dabigatran. Điều trị xuất huyết liên

quan đến NOA hiện vẫn còn chưa thống nhất và chi phí cao.

Chú ý đặc biệt cho NOA

Liều dùng dabigatran, rivaroxaban và edoxaban nên được điều chỉnh phù hợp với tuổi và chức năng thận của bệnh nhân. Với bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa, apixaban hoặc warfarin nên được cân nhắc sử dụng vì dabigatran và rivaroxaban có thể gây nguy cơ xuất huyết cao hơn. Với bệnh nhân viêm ruột hoặc viêm túi thừa, nên thận trọng khi sử dụng dabigatran và rivaroxaban vì các thuốc này liên quan đến cả xuất huyết tiêu hóa trên và

dưới. Cần thận trọng khi sử dụng dabigatran và rivaroxaban ở bệnh nhân thiếu cân. Một vấn đề thường gặp đối với dabigatran là chóng khó tiêu. Triệu chứng này có thể gây lúng túng khi phân biệt khó tiêu và đau bụng liên quan đến xuất huyết.

Thuốc chống táo bón

Táo bón không được điều trị có thể gây các biến chứng bao gồm trĩ, nứt hậu môn cùng xuất huyết trực tràng và sa trực tràng. Máu đỏ tươi trên giấy vệ sinh hoặc trong bồn cầu thường là dấu hiệu của xuất huyết đại tràng dưới hoặc trực tràng. Danh sách các thuốc có thể gây táo bón, từ đó gây nguy cơ xuất huyết, được liệt kê trong *bảng 2*.

Bảng 2: Các thuốc thường gây táo bón

Thuốc kháng acid (nhôm hydroxid, calci carbonat).	Clonidin.
Thuốc kháng cholinergic (ví dụ: benztropin, glycopyrolat).	Thuốc lợi tiểu (furosemid, hydroclorothiazid).
Thuốc chống động kinh (ví dụ: carbamazepin, divalproat).	Thuốc chống co thắt cơ trơn tiêu hóa (dicyclomin, hyoscyamin).
Thuốc kháng histamin (ví dụ: diphenhydramin, loratadin).	Các chế phẩm chứa sắt.
Thuốc giảm nhu động (diphenoxylat, loperamid).	Memantin.
Thuốc kháng muscarinic (ví dụ: darifenacin, oxybutynin, solifenacin, tolterodin).	Thuốc giãn cơ (cyclobenzaprin, metaxalon).
Thuốc chống loạn thần (ví dụ: clozapin, olanzapin, quetiapin).	Opiat (ví dụ: codein, meperidin, morphin).
Atropin.	Thuốc an thần gây ngủ (phenobarbital, zolpidem).
Bari sulfat.	Sucralfat.
Các benzodiazepin (alprazolam, estazolam).	Thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ: amitriptylin).
Thuốc chẹn kênh calci (ví dụ: diltiazem, verapamil).	Vincristin.

Thuốc có nguồn gốc tự nhiên

Một số thuốc và thực phẩm bổ sung có nguồn gốc tự nhiên đã được ghi nhận gây xuất huyết khi được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác. *Bảng 3* trình bày một số thuốc có nguồn gốc tự nhiên ảnh hưởng đến kết tập tiểu cầu và có thể gây xuất huyết.

Tương tác thuốc

Đối chiếu việc sử dụng thuốc và giáo dục bệnh nhân có thể giúp ngăn ngừa những tương tác thuốc - thuốc trung bình hoặc nghiêm trọng. Một số cặp tương tác thuốc tiêu biểu được trình bày trong *bảng 4*. Những tương tác đáng chú ý bao gồm các kháng sinh và các thuốc chống nấm, đã được ghi nhận làm tăng nguy cơ xuất huyết khi sử dụng cùng các thuốc gây xuất huyết khác. Khuyến cáo kiểm tra chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) 5 ngày sau khi bắt đầu sử dụng thuốc kháng khuẩn hoặc kháng sinh ở những bệnh nhân đang sử dụng warfarin. Một phối hợp quan

trọng khác cần theo dõi xuất huyết là thuốc ức chế bơm proton (PPI) với clopidogrel, do cùng ức chế CYP2C19. Pantoprazol ức chế CYP2P19 yếu hơn các PPI khác và có thể là lựa chọn an toàn nhất nếu cần sử dụng cùng phác đồ chứa PPI.

Yếu tố nguy cơ

Các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất huyết bao gồm việc sử dụng thuốc hoặc thuốc có nguồn gốc tự nhiên có khả năng gây xuất huyết (*bảng 1-3*); tương tác thuốc (*bảng 4*); tuổi cao; tiền sử xuất huyết tiêu hóa; suy thận; tăng huyết áp không kiểm soát được; uống rượu thường xuyên hoặc quá mức và nhiễm *Helicobacter pylori*. Những yếu tố nguy cơ khác liên quan đến việc sử dụng NSAID bao gồm sử dụng kèm bisphosphonat hoặc corticosteroid đường uống; các bệnh lý mạn tính như tim mạch và viêm khớp dạng thấp; hút thuốc lá. Ca lâm sàng sau đây tập trung vào các yếu tố nguy cơ và các dấu hiệu, triệu chứng của xuất huyết.

Ca lâm sàng

Bệnh nhân nam 76 tuổi, là bệnh nhân của phòng khám ngoại trú phục hồi chức năng tim 18 tháng nay. Tiền sử y khoa của bệnh nhân bao gồm phẫu thuật bắc cầu động mạch vành năm 2011, tăng huyết áp, viêm xương khớp gối và dị ứng theo mùa. Thói quen sinh hoạt đáng lưu ý của bệnh nhân bao gồm sử dụng đồ uống có cồn gần như hàng ngày và đã ngừng hút thuốc lá 15 năm trước. Các thuốc đang sử dụng bao gồm lisinopril 20 mg/ngày, metoprolol succinat 100 mg/ngày, aspirin 81 mg/ngày, clopidogrel 75 mg/ngày, simvastatin 40 mg/ngày và ibuprofen 400 mg mỗi 6 đến 8 giờ khi cần thiết nếu có đau khớp gối.

Hỏi: bệnh nhân này có bao nhiêu yếu tố nguy cơ? Những dấu hiệu, triệu chứng mà bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa có thể gặp là gì?

Bàn luận: bệnh nhân này có 6 yếu tố nguy cơ gây xuất huyết tiêu hóa (tuổi cao, tiền sử bệnh tim mạch, uống rượu, sử dụng aspirin, clopidogrel, ibuprofen). Những dấu hiệu, triệu chứng của xuất huyết nặng bao gồm phân hoặc nước tiểu có màu đỏ hoặc nâu, chất nôn hoặc nước bọt có máu, đau đầu hoặc đau bụng nặng, chảy máu kéo dài >10 phút, các vết thâm tím rộng không rõ nguyên nhân, chóng mặt, mệt lả và yếu. Những dấu hiệu và triệu chứng cần can thiệp y khoa bao gồm đau đầu, chóng mặt, mệt lả và mệt mỏi nặng hoặc xuất hiện đột ngột.

Bảng 3: Các thuốc có nguồn gốc tự nhiên ảnh hưởng đến kết tập tiểu cầu

Tác nhân	Hậu quả
Cây kim sa (Arnica)	Sử dụng cùng các thuốc chống đông/thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể gây xuất huyết.
Chondroitin	Sử dụng cùng các thuốc chống đông/thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể gây xuất huyết.
Coenzym Q ₁₀	Sử dụng cùng warfarin có thể làm giảm tác dụng chống đông.
Dầu cá	Sử dụng >3 g/ngày có thể gây xuất huyết. Sử dụng cùng các thuốc chống đông/thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể gây xuất huyết.
Tỏi	Việc sử dụng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Sử dụng cùng các thuốc chống đông/thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể gây xuất huyết.
Bạch quả (Ginkgo)	Sử dụng cùng các thuốc chống đông/thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể gây xuất huyết.
Trà xanh	Các báo cáo còn mâu thuẫn nhau.
Bổ hòn (Guarana)	Các báo cáo còn mâu thuẫn nhau.
Vitamin E	Sử dụng liều cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (dữ liệu liên quan đến liều cao còn gây tranh cãi). Sử dụng cùng các thuốc chống đông/thuốc chống kết tập tiểu cầu có thể gây xuất huyết.

Bảng 4: Tương tác thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết

Tác nhân	Tăng nguy cơ xuất huyết khi sử dụng cùng các thuốc này
Citalopram	Ibritumomab, natri pentosan polysulfat, tositumomab.
Clopidogrel	Thuốc ức chế CYP2C19: các thuốc chống nấm azol, cimetidin, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin, các PPI.
Dabigatran	Ibritumomab, obinutuzumab, omacetaxin, các chất tương tự prostacyclin, ticagrelor, tositumomab, vorapaxar.
Heparin	Dextran, dipyridamol, hydroxycloquin, các thuốc đối kháng glycoprotein IIb/IIIa, các salicylat/NSAID đường toàn thân.
Ketorolac	Pentoxifylin, prednison.
Piroxicam	Deferasirox, obinutuzumab, omacetaxin, tositumomab, treprostiniil.
Rivaroxaban	Deferasirox, ibritumomab, các chất tương tự prostacyclin, tositumomab, vorapaxar.
Venlafaxin	Obinutuzumab, natri pentosan polysulfat.
Warfarin	Acarbose, paracetamol (khả năng cao với liều >2 g/ngày dùng liên tục trong nhiều ngày), amidaron, amoxicilin/clavulanat, các thuốc chống nấm azol, ciprofloxacin, citalopram, clarithromycin, fenofibrat, fluorouracil, fluvastatin, fluvoxamin, gemfibrozil, isoniazid, orlistat, các thuốc ức chế protease, simvastatin.

Giáo dục bệnh nhân

Tờ thông tin kê đơn và Hướng dẫn sử dụng thuốc của FDA hướng dẫn bệnh nhân liên hệ ngay với nhân viên y tế nếu có triệu chứng của xuất huyết. Những dấu hiệu và triệu chứng của xuất huyết nhẹ gồm có chảy máu lợi, đôi khi chảy máu cam, dễ bị bầm tím, thời gian cầm máu vết thương lâu hơn bình thường. Những dấu hiệu, triệu chứng của xuất huyết nặng gồm có phân hoặc nước tiểu có màu đỏ hoặc nâu đậm; chất nôn hoặc nước bọt có máu; đau đầu hoặc đau bụng nặng; chảy máu kéo dài >10 phút; những vết bầm tím lớn, không rõ nguyên nhân; chóng mặt, lả đi hoặc yếu; rong kinh; và xuất huyết âm đạo.

Hướng dẫn bệnh nhân về giảm thiểu nguy cơ xuất huyết bao gồm khuyến cáo tránh dùng tất cả các thuốc tương tác với thuốc chống đông và các thuốc khác có thể gây xuất huyết (bảng 1-2). NSAID được sử dụng rộng rãi vì có thể được mua với mục đích giảm đau không cần đơn. Nếu dùng để giảm đau, có thể sử dụng paracetamol với liều tối đa 2 g/ngày. Chỉ nên sử dụng aspirin nếu được kê đơn. Cần nhắc sử dụng PPI cho những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa. Khuyến bệnh nhân không sử dụng liều gấp đôi khi quên uống thuốc và không tự ý ngừng thuốc để giảm chi phí điều trị.

Khuyến khích bệnh nhân ghi chép lại sự tuân thủ trong việc sử dụng thuốc trên một thiết bị điện tử hoặc lịch ghi chép dùng thuốc. Thông báo cho nhân viên y tế nếu bệnh nhân gặp tổn thương nghiêm trọng hoặc bị ngã khi đang sử dụng thuốc có nguy cơ gây xuất huyết (bảng 1) để theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng xuất huyết. Luôn duy trì phiếu theo dõi thuốc của bệnh nhân để tất cả các nhân viên y tế biết được mọi thuốc bệnh nhân đang sử dụng. Trong một số trường hợp, một cơn đau đầu, chóng mặt, lả đi hoặc yếu nặng hoặc đột ngột có thể xuất hiện trước khi cấp cứu bệnh nhân. Những triệu chứng khẩn cấp khác có liên quan đến

xuất huyết hoặc đột quỵ gồm có đau hoặc sưng bất thường, bất thường về thị lực, khả năng nói hoặc dáng đi. Hướng dẫn giúp duy trì chế độ ăn hợp lý đóng vai trò rất quan trọng cho những bệnh nhân đang sử dụng warfarin. Thay đổi đột ngột trong chế độ ăn bao gồm tăng hoặc chứa lượng lớn rau xanh, nhiều lá hoặc các thức ăn giàu vitamin K sẽ gây đồng máu, giảm INR và tăng nguy cơ xuất huyết.

Cuối cùng, bệnh nhân đang sử dụng thuốc có nguy cơ gây xuất huyết do táo bón nên được khuyến khích ăn nhiều rau và hoa quả, uống nhiều nước, đảm bảo một nửa lượng ngũ cốc sử dụng là ngũ cốc nguyên hạt và sử dụng từ 25 g đến 38 g chất xơ hàng ngày. Những bệnh nhân này nên được hướng dẫn về nhận biết táo bón (giảm nhu động ruột, đau đầu âm ỉ, đau lưng dưới, chướng bụng, căng tức bụng dưới). Điều trị bằng thuốc không cần kê đơn như thuốc nhuận tràng chứa chất xơ hoặc thuốc làm mềm phân là hợp lý.

Vai trò của dược sĩ

Bên cạnh việc hướng dẫn bệnh nhân nhận biết các dấu hiệu của xuất huyết và các biện pháp giảm thiểu nguy cơ xuất huyết, dược sĩ đóng vai trò quan trọng giúp giảm nguy cơ xuất huyết do thuốc thông qua theo dõi các thuốc bệnh nhân đang sử dụng để phát hiện tương tác và phòng vấn bệnh nhân để xác định các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ như tuổi cao, uống rượu, sử dụng thuốc có nguồn gốc tự nhiên, tiền sử y khoa và tiền sử gia đình.

Kết luận

Xuất huyết do thuốc là một biến chứng nặng, tác động tiêu cực đến an toàn của người bệnh. Trong nhiều trường hợp, nguyên nhân xuất huyết không được xác định dễ dàng có phải do thuốc hay không. Dược sĩ có thể đóng vai trò then chốt trong giảm thiểu sự tiến triển của xuất huyết do thuốc nhờ nắm được các yếu tố nguy cơ và các thuốc được bệnh nhân sử dụng.