

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BỆNH LÝ TIỀN SẢN GIẬT – SẢN GIẬT BẰNG ASPIRIN Ở NHỮNG THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ CAO

Cao Ngọc Thành, Trương Quang Vinh, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Võ Văn Đức, Trần Mạnh Linh, Võ Văn Khoa  
Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý Tiền sản giật – Sản giật bằng Aspirin ở những thai phụ có nguy cơ cao.

**Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Trong số 2.998 thai phụ đến khám, sàng lọc và theo dõi thai nghén tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại học Y dược Huế từ 09/2012 đến 03/2015, phát hiện 487 trường hợp thai nghén nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ. Trong đó 111 trường hợp đã được điều trị dự phòng TSG bằng sử dụng Aspirin liều 81 mg/ngày bắt đầu từ tuổi thai 13 tuần đến 26 tuần.

**Kết quả:** Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó Tiền sản giật chiếm tỷ lệ 2,84%. Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và tỷ lệ TSG chung ở nhóm điều trị Aspirin và nhóm chứng, tương ứng là 23,05% và 12,61%, 18,00% và 5,41%. Can thiệp Aspirin làm giảm tỷ lệ TSG so với nhóm chứng (RR = 0.4414, KTC 95 0,21 – 0,90, p = 0.0260). Không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG nặng, TSG sớm, TSG trung gian và tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất như kết quả thai kỳ và các biến chứng giữa 2 nhóm.

**Kết luận:** Điều trị Aspirin làm giảm tỷ lệ TSG chung trong thai kỳ.

## Abstract

### ASPIRIN SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY FOR PREVENTING HYPERTENSIVE DISORDERS

**Objective:** To study the effect of aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women.

**Materials and methods:** A randomized controlled trial study design. From the 487 high risk pregnancy, 111 participants were randomised to start Aspirin 81mg/day at 13 to 26 gestation.

**Results:** Of 2,998 patients with complete outcome data, there were 3.74% of hypertension disorder, and 2.84% cases of pre-eclampsia. Aspirin supplementation during pregnancy reduced the rate pre-eclampsia (RR 0,44, 95% CI 0.21 – 0,90, p=0,0260).

**Conclusion:** Aspirin supplementation during pregnancy prevent pre-eclampsia.

**Key word:** Aspirin, hypertension disorder, pre-eclampsia, gestational hypertension; screening, pregnancy, prevention.

## 1. Đặt vấn đề

Tiền sản giật – sản giật (TSG – SG) là bệnh lý thường gặp trong thai kỳ, theo tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ TSG thay đổi khoảng 5 – 10% trong tất cả các lần mang thai và có thể gặp đến 18% tại các nước đang phát triển [9]. Đây là bệnh lý có nhiều biến chứng cho cả thai nhi và bà mẹ, đặc biệt là một trong năm tai biến sản khoa hàng đầu gây tử vong mẹ và trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên, phần lớn tử vong do TSG – SG có thể tránh được thông qua việc phát hiện kịp thời và kiểm soát hiệu quả bệnh và các biến chứng. Chính vì vậy WHO đã không ngừng tích cực đưa ra các bằng chứng lâm sàng, các khuyến cáo nhằm thúc đẩy áp dụng trong thực hành quản lý tiền sản đối với bệnh lý TSG – SG [10], [11]. Mặc dù nguyên nhân và cơ chế bệnh

sinh của TSG – SG vẫn chưa được biết rõ nhưng các biện pháp dự báo và dự phòng vẫn được tiến hành nghiên cứu. Trong thời gian gần đây, các nghiên cứu tập trung đến tuổi của mẹ, huyết áp trung bình động mạch, Doppler động mạch tử cung và một loạt các chất chỉ điểm sinh hóa liên quan đến TSG cho phép xác định tỷ lệ dự báo thai phụ sẽ phát triển bệnh lý TSG sớm lên đến 91,0% và kết luận rằng có thể dự báo một cách hữu hiệu TSG từ thời điểm 11 – 13 tuần tuổi thai và là cơ sở cho những can thiệp dự phòng sớm trong thai kỳ [7].

Bên cạnh tìm ra những yếu tố sàng lọc TSG thì điều trị dự phòng hình thành bệnh lý cũng đã được nghiên cứu rộng rãi. Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu sử dụng các can thiệp như chất chống oxy hóa, các

vitamin C, E, canxi cacbonat, giảm cân, chế độ ăn, liệu pháp Aspirin liều thấp ở phụ nữ có nguy cơ cao... đã được thực hiện mục đích dự phòng TSG – SG. Giảm tỷ lệ TSG bằng liệu pháp Aspirin liều thấp đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm [10], [3].

Các công trình nghiên cứu về bệnh lý TSG ở Việt Nam nói chung và khu vực miền Trung nói riêng đã tập trung nhiều vào lĩnh vực dịch tễ học, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị trên thai phụ đã phát triển bệnh lý TSG [1], [2], [4], [5], [6] tuy nhiên, thời gian gần đây, dự báo TSG và điều trị dự phòng đang là vấn đề được quan tâm hàng đầu trong tiếp cận bệnh lý này. Với thực trạng bệnh lý TSG – SG còn nhiều băn khoăn về điều trị cũng như chưa có biện pháp dự báo dự phòng được áp dụng cụ thể thì nghiên cứu các yếu tố sàng lọc và điều trị dự phòng bệnh lý TSG là hết sức cần thiết để góp phần giảm tỷ lệ bệnh tật, tử vong do bệnh lý này gây ra. Xuất phát từ những vấn đề trên, tôi đề xuất đề tài nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý Tiền sản giật – Sản giật bằng Aspirin liều thấp ở những thai phụ có nguy cơ cao.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý Tiền sản giật – Sản giật bằng Aspirin liều thấp ở những thai phụ có nguy cơ cao.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những thai phụ đến khám, sàng lọc quý I xác định nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ tại Khoa Phụ sản Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Mang thai đơn thai.
- Đến khám thai, làm các xét nghiệm, thăm dò sàng lọc trong quý I thai kỳ ở tuổi thai từ 11 tuần 0 ngày đến 13 tuần 6 ngày.
- Kết quả sàng lọc nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ theo FMF - The Fetal Medicine Foundation  $\geq 1/100$ .
- Được theo dõi cho đến khi kết thúc thai kỳ tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

- Đa thai.
- Dị tật hình thái thai được phát hiện qua sàng lọc quý I: thai vô sọ, vô não, hở thành bụng, bất thường cột sống...
- Sảy thai, thai chết trong tử cung mà nguyên nhân không phải do bệnh lý hoặc các biến chứng của TSG – SG.
- Mất dấu trong quá trình theo dõi.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.

- Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng - thời gian nghiên cứu từ 09/2012 đến 03/2015

### 2.2.2. Phương pháp tiến hành.

**Bước 1.** Sàng lọc nguy cơ tăng HA trong thai kỳ:

Thu thập thông tin tiền sử và bệnh sử:

- Số lần mang thai gồm: Thai con so nếu chưa có lần sinh thai trên 22 tuần. Thai con rạ có hoặc không có tiền sử mang thai bị TSG.

- Phương pháp thụ thai gồm: có thai tự nhiên, sử dụng thuốc kích thích rụng trứng.

- Tiền sử sản khoa, tiếp xúc với thuốc lá trong quá trình mang thai.

- Tiền sử bệnh lý: tăng HA mãn tính, đái tháo đường, hội chứng kháng phospholipid, rối loạn đông máu, suy giảm miễn dịch, bệnh hồng cầu lưới liềm, tiền sử bệnh lý tim mạch, bệnh thận.

- Tiền sử gia đình mẹ, chị em gái mang thai TSG, gia đình có người tăng HA.

Khám lâm sàng:

- Tuổi mẹ, chủng tộc, tuổi thai, khám các dấu hiệu thai nghén bất thường trong 3 tháng đầu. Tính chỉ số khối cơ thể (BMI).

- Đo HA: ghi kết quả hiển thị HATT, HATr mỗi lần đo và kết quả HATB, HATB tính dựa trên kết quả trung bình các lần đo, được thể hiện theo bội số trung vị MoM [14].

Siêu âm sàng lọc quý I thai kỳ:

- Đo chiều dài đầu – mông, độ dày khoảng mờ da gáy, tìm các dị tật thai nhi.

- Siêu âm Doppler động mạch tử cung, đo chỉ số xung – PI 2 bên. Xác định giá trị PI nhỏ nhất và thể hiện theo bội số trung vị MoM [9].

Xét nghiệm:

- PAPP-A: sử dụng kit PAPP-A (A098-201) và hệ thống DELFIA XPRESS analyzer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finland).

- Nồng độ PAPP-A được hiệu chỉnh theo tuổi thai, cân nặng, chủng tộc và được thể hiện theo bội số trung vị MoM.

Xác định nguy cơ hình thành TSG về sau dựa theo FMF gồm:

- Nguy cơ cho TSG sớm.
  - Nguy cơ cho TSG ở bất kỳ mọi thời điểm trong thai kỳ.
  - Nguy cơ cho tất cả các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.
- Chọn vào nhóm nguy cơ cao nếu nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ  $\geq 1/100$ .

**Bước 2.** Phân nhóm và can thiệp dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng Aspirin liều thấp:

Chọn bệnh nhân nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm can thiệp như sau:

Các thai phụ sau khi xác định nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ sẽ được sàng lọc Tiền sản chuyển cho nhóm nghiên cứu quản lý theo mã số khám bệnh, khuyết tên.

Bốc xăm chia ngẫu nhiên các bệnh nhân theo mã số khám bệnh làm 2 nhóm can thiệp:

- Nhóm 1: Sử dụng Aspirin liều thấp 81 mg/ngày, bắt đầu điều trị ở tuổi thai từ tuần 13 – 26 tuần. Được được ký hiệu As.

- Nhóm 2: Được theo dõi và quản lý thai nghén, không sử dụng thuốc Calcium Cacbonat và Aspirin. Được được ký hiệu Ch.

Chuyển thai phụ đã được phân nhóm điều trị theo ký hiệu cho các bác sĩ chuyên trách, tư vấn và tiến hành điều trị.

### **Bước 3.** Theo dõi.

Dữ liệu kết quả thai kỳ được theo dõi từ thời điểm sàng lọc quý I cho đến hết khi chuyển dạ và đến thời gian hậu sản, 6 tuần sau sinh.

- Dựa vào thông tin thai phụ đã lưu trữ từ lần khám sàng lọc quý I thai kỳ, dự tính thời điểm khám tiếp theo, sàng lọc quý II, quý III và thời điểm kết thúc thai kỳ.

- Các thai phụ được lên lịch theo dõi và gọi điện thoại hẹn thăm khám ở các lần khám tiếp theo.

- Theo dõi sử dụng thuốc, loại bỏ khỏi nhóm nghiên cứu các trường hợp không sử dụng thuốc theo đúng phác đồ.

- Sản phụ theo dõi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, kết quả thai kỳ được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án. Đối với các trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA, được trực tiếp theo dõi, kết hợp hồ sơ bệnh án, ghi nhận tình trạng bệnh lý, diễn biến, các biến chứng và kết quả kết thúc thai kỳ cho mẹ và con.

### **Kết quả thai kỳ:**

Phân loại rối loạn tăng HA trong thai kỳ tiếp tục sử dụng phân loại truyền thống vẫn còn được sử dụng cho đến hiện tại gồm 4 nhóm:

- Tăng huyết áp thai nghén: HATT < 160 mmHg, HATr < 110 mmHg, không có protein niệu và không triệu chứng.

- Tiền sản giật – sản giật: TSG được định nghĩa xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về tăng HA trong thai kỳ - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy:

+ Tăng HA  $\geq$  20 tuần và protein niệu.

+ HATT  $\geq$  140 mmHg hoặc HATr  $\geq$  90 mmHg tại 2 thời điểm đo cách nhau 4 giờ và;

+ Protein niệu  $\geq$  300mg/24giờ hoặc có 2 lần dương tính (++) trên thử nghiệm dipstick với nước tiểu giữa dòng hoặc lấy qua ống thông tiểu.

- Tăng huyết áp mãn tính: Tăng HA trước khi mang thai hoặc trước 20 tuần thai kỳ hoặc vẫn còn tồn tại sau 6 tháng hậu sản.

- Tiền sản giật phát triển chống chất trên Tăng huyết áp mãn tính:

+ Đột cấp của tăng HA (trước đó đã được kiểm soát tốt bằng thuốc hạ HA), và/hoặc;

+ Xuất hiện protein niệu, và/hoặc tăng đột ngột protein niệu một cách rõ ràng bền vững.

Phân loại TSG – SG theo thời gian xuất hiện được chia thành 2 nhóm dựa vào thời điểm phát triển TSG:

- TSG sớm: trước 34 tuần.

- TSG trung bình: 34 – 37 tuần

- TSG muộn: sau 37 tuần, chuyển dạ và hậu sản.

Phân loại theo mức độ bệnh lý TSG theo ACOG gồm 2 mức độ:

- TSG (Tăng HA  $\geq$  20 tuần và protein niệu)

- TSG nặng: Xuất hiện tăng HA kèm theo bất kỳ dấu hiệu sau:

+ Tăng HA nặng (tâm thu  $\geq$  160 mmHg hoặc tâm trương  $\geq$  110 mmHg).

+ Các triệu chứng thần kinh trung ương nặng và liên tục, giảm tiểu cầu dưới 100.000/mm<sup>3</sup>, tăng các men gan gấp đôi ngưỡng trên giới hạn trên bình thường, phù phổi, creatinine huyết thanh tăng trên 1,1 mg/dl.

Các dữ liệu được thu thập vào phiếu nghiên cứu và nhập vào phần mềm Excel đồng thời lưu vào dữ liệu sàng lọc tiền sản tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

### **2.3 Xử lý số liệu.**

Sự xuất hiện TSG là biến số phụ thuộc của nghiên cứu và cũng là tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả can thiệp dự phòng.

Các biến số và giá trị xử lý theo phương pháp thống kê, tính tỷ lệ, tần số, trung bình. Đối với các biến độc lập liên tục, so sánh giữa các nhóm bằng test Mann-Whitney cho phân phối không chuẩn, t-test đối với phân phối chuẩn.

Với các biến nhị phân, so sánh bằng tỷ lệ thống kê bằng  $\chi^2$ -test hoặc test chính xác Fisher khi tần số lý thuyết < 4.

Kết quả can thiệp ở hai nhóm được diễn giải theo bảng 2 x 2. Nguy cơ tương đối (Relative risk) được sử dụng để đo lường mối liên quan giữa 2 biến nhị phân có hoặc không có TSG có cần nhắc đến mức độ mạnh - yếu.

- Nếu RR > 1, yếu tố phơi nhiễm làm tăng khả năng mắc bệnh.

- Nếu RR = 1, không có mối liên hệ nào giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh.

- Nếu  $RR < 1$ , yếu tố phơi nhiễm làm giảm khả năng mắc bệnh.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức  $p < 0,05$ .

### 3. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, 3.317 trường hợp đã được tiến hành sàng lọc bệnh lý TSG tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày cùng với thời điểm sàng lọc quý I thai kỳ. Có 2.998 trường hợp (90,38%) đã được theo dõi đến kết thúc thai kỳ. Loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu 319 trường hợp (9,62%) mất dấu trong quá trình nghiên cứu gồm 7,81% mất liên lạc, 0,39% thai dị dạng phát hiện muộn, có chỉ định chấm dứt thai kỳ, 1,03% thai chết lưu trước 22 tuần và 0,39% thai chết lưu muộn sau 22 tuần không liên quan đến bệnh lý TSG – SG

#### 3.1. Kết quả chung của nghiên cứu.

**Bảng 1.** Nguy cơ cao các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

| Kết quả thai kỳ     | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|----------|-----------|
| Nhóm nguy cơ thấp   | 2.511    | 83,76     |
| Nhóm nguy cơ cao    | 487      | 16,24     |
| - Điều trị Aspirin  | 111      | 3,70      |
| - Can thiệp canxi * | 120      | 4,00      |
| - Nhóm chứng        | 256      | 8,54      |
| Tổng                | 2.998    | 100,00    |

\* Chúng tôi loại bỏ 120 trường hợp nguy cơ cao trong can thiệp Canxi để đánh giá vai trò của Aspirin trong dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Trong số 2.998 trường hợp, chúng tôi phát hiện 487 trường hợp thai nghén nguy cơ cao phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, tỷ lệ 16,24%.

**Bảng 2.** Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ

| Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|------------------------------------|----------|-----------|
| Không có rối loạn HA trong thai kỳ | 2.886    | 96,26     |
| Rối loạn tăng HA trong thai kỳ:    | 112      | 3,74      |
| - Tăng HA thai nghén               | 15       | 0,50      |
| - TSG                              | 85       | 2,84      |
| - Tăng HA mãn                      | 5        | 0,17      |
| - TSG chồng chất                   | 7        | 0,23      |
| Tổng                               | 2.998    | 100,00    |

Có 112 trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, chiếm tỷ lệ 3,74%. Trong đó, có 85 trường hợp phát triển TSG, chiếm tỷ lệ 2,84%, tỷ lệ tăng HA thai nghén 0,5%.

#### 3.2. Một số đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

**Bảng 3.** Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

| Các đặc điểm                       | Nhóm chứng (n = 256) | Nhóm điều trị Aspirin (n = 111) | p     |
|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------|
| Tuổi mẹ trung bình (năm, trung vị) | 31,2 (30,5-31,9)     | 30,0 (29,0-31,0)                | 0,051 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> , trung vị) | 21,0 (20,8-21,4)     | 21,3 (20,8-21,8)                | 0,41  |
| CRL (mm, trung vị)                 | 61,0 (55,0-69,6)     | 60,6 (55,1-70,0)                | 0,69  |
| Độ mờ da gáy (mm, trung vị)        | 1,6 (1,4-1,9)        | 1,5 (1,3-1,8)                   | -     |

|  |                  |                   |       |
|--|------------------|-------------------|-------|
| Tuổi thai (ngày, trung vị)               | 88,1 (87,5-88,6) | 87,0 (85,0-92,0)  | -     |
| Số lần mang thai:                        |                  |                   |       |
| - Con so (n,%)                           | 149 (58,20)      | 64 (57,70)        | -     |
| - Con rạ mang thai bị TSG (n,%)          | 16 (6,20)        | 13 (11,70)        | -     |
| - Con rạ mang thai không bị TSG (n,%)    | 91 (35,5)        | 34 (30,63)        | -     |
| Phương pháp có thai:                     |                  |                   |       |
| - Mang thai tự nhiên (n,%)               | 246 (96,10)      | 110 (99,10)       | -     |
| - Dùng thuốc kích thích rụng trứng (n,%) | 10 (3,90)        | 1 (0,90)          | -     |
| Tăng HA mãn                              | 4 (1,56)         | 7 (6,30)          | -     |
| Gia đình có người mang thai TSG (n,%)    | 14 (5,50)        | 14 (12,60)        | -     |
| Có tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ (n,%) | 15 (5,90)        | 6 (5,40)          | -     |
| Nguy cơ rối loạn tăng HA theo FMF (%)    |                  |                   |       |
| - Nguy cơ TSG sớm                        | 1,75 (0,99-2,53) | 3,11 (1,58-4,62)  | 0,120 |
| - Nguy cơ TSG mọi thời điểm              | 2,64 (1,73-3,55) | 5,10 (2,76-7,45)  | 0,012 |
| - Nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA       | 4,38 (3,11-5,65) | 7,17 (4,34-10,00) | 0,040 |

Nguy cơ TSG cho mọi thời điểm và nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA ở nhóm điều trị Aspirin cao hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ )

#### 3.3. Kết quả thai kỳ và các biến chứng

**Bảng 4.** Kết quả thai kỳ và các biến chứng

| Kết quả thai kỳ                | Nhóm chứng (n = 256)   | Nhóm điều trị Aspirin (n = 111) | p     |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|-------|
| Tuổi thai (tuần, trung vị)     | 38,77 (38,56-38,980)   | 38,82 (38,57-39,06)             | 0,799 |
| Cân nặng (gram, trung vị)      | 3067,9 (3011,3-3124,6) | 3144,1 (3050,1-3238,2)          | 0,157 |
| Mổ lấy thai (n,%)              | 138 (53,90)            | 45 (40,50)                      | 0,02  |
| Sinh thường (n,%)              | 118 (46,10)            | 66 (59,50)                      | -     |
| Sinh non $\leq 37$ tuần (n,%)  | 26 (10,20)             | 5 (4,50)                        | 0,11  |
| Sinh cực non $< 34$ tuần (n,%) | 4 (3,90)               | 1 (0,90)                        | 0,96  |
| Hội chứng HELLP (n,%)          | 8 (3,10)               | 0 (0,00)                        | 0,13  |
| Tử vong chu sinh (n,%)         | 6 (2,30)               | 2 (1,80)                        | 0,93  |
| Rau bong non (n,%)             | 2 (0,80)               | 1 (0,90)                        | 0,59  |
| Thai chậm phát triển (n,%)     | 10 (3,90)              | 3 (2,70)                        | 0,79  |

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tuổi thai kết thúc thai kỳ, cân nặng, tỷ lệ thai chậm phát triển, sinh non, tỷ lệ rau bong non, tử vong chu sinh, hội chứng HELLP giữa 2 nhóm.

#### 3.4. Tỷ lệ phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ ở nhóm điều trị và hiệu quả điều trị

**Bảng 5.** Tỷ lệ phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và hiệu quả điều trị

| Rối loạn tăng HA trong thai kỳ     | Nhóm chứng (n = 256) | Nhóm điều trị Aspirin (n = 111) | p  |       |        |
|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|----|-------|--------|
| Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ | 59                   | 23,05                           | 14 | 12,61 | 0,0309 |
| TSG chung                          | 46                   | 18,00                           | 6  | 5,41  | 0,0117 |
| Phân loại theo thời gian:          |                      |                                 |    |       |        |
| - TSG sớm                          | 9                    | 3,51                            | 1  | 0,90  | -      |
| - TSG trung gian                   | 14                   | 5,47                            | 1  | 0,90  | -      |
| - TSG muộn                         | 23                   | 8,98                            | 4  | 3,60  | -      |
| Phân loại theo mức độ:             |                      |                                 |    |       |        |
| - TSG nặng                         | 10                   | 3,91                            | 2  | 1,80  | -      |
| - TSG                              | 36                   | 14,06                           | 4  | 3,60  | 0,0056 |
| Tăng HA thai nghén                 | 9                    | 3,50                            | 1  | 0,90  | -      |
| Tăng HA mãn                        | 1                    | 0,40                            | 4  | 3,60  | -      |
| TSG chồng chất                     | 3                    | 1,20                            | 3  | 2,70  | -      |

Có sự khác biệt về tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ giữa nhóm chứng (23,05%) và nhóm điều trị Aspirin (12,61%),  $p = 0,0309$ .

Khi phân tích riêng đối với các trường hợp phát triển TSG, tỷ lệ TSG ở nhóm điều trị thấp hơn nhóm chứng,  $P = 0.0117$

Không có khác biệt về tỷ lệ TSG sớm, trung gian, muộn, tỷ lệ TSG nặng ở hai nhóm

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất giữa 2 nhóm.

**Bảng 6.** Kết quả điều trị dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng Aspirin

|                                    | Aspirin (n,%) | Chứng (n,%) | RR     | KTC 95%   | P      |
|------------------------------------|---------------|-------------|--------|-----------|--------|
| Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ | 14 (12,61)    | 59 (23,05)  | 0,598  | 0,35-1,03 | 0,0642 |
| TSG chung                          | 6 (5,41)      | 46 (18,00)  | 0,4414 | 0,21-0,90 | 0,0260 |

Mặc dù có sự khác biệt về tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ giữa 2 nhóm, nhưng điều trị Aspirin không làm giảm các rối loạn tăng HA trong thai kỳ so với nhóm chứng ( $RR = 0.598$ ,  $p = 0.0642$ ).

Tuy nhiên, Điều trị Aspirin làm giảm tỷ lệ TSG so với nhóm chứng ( $RR = 0.4414$ ,  $p = 0.0260$ ).

## 4. Bàn luận

### 4.1. Lựa chọn nhóm nguy cơ cao.

Mặc dù các Hiệp hội chuyên ngành trên Thế Giới đã đưa ra các hướng dẫn chăm sóc tiền sản trong đó có hướng dẫn về quản lý TSG. Khuyến cáo cho lần khám thai đầu tiên, những trường hợp nguy cơ cao TSG dựa trên các yếu tố tiền sử mẹ, nên được xếp vào nhóm nguy cơ cao và cần can thiệp dự phòng. Theo ACOG, nguy cơ TSG gồm mang thai con so, tiền sử mang thai TSG, tăng HA mãn tính, bệnh thận mãn tính, đa thai, thụ tinh trong ống nghiệm, tiền sử gia đình có người mang thai TSG, đái đường, béo phì, lupus ban đỏ hệ thống, mang thai trên 40 tuổi. Theo NICE, nguy cơ TSG trung bình gồm thai con so, mang thai trên 40 tuổi, khoảng cách giữa các lần mang thai trên 10 năm, BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, đa thai, tiền sử gia đình TSG. Các đối tượng nguy cơ cao gồm tiền sử mang thai TSG, tăng HA mãn tính, bệnh thận mãn tính, bệnh tử miễn, đái đường. Tuy nhiên, đánh giá hiệu quả sàng lọc bằng các yếu tố nguy cơ mẹ vẫn còn nhiều hạn chế. Một nghiên cứu của Leon Poon cho thấy nếu sử dụng các yếu tố theo NICE trong dự báo TSG cho tỷ lệ phát hiện TSG sớm, TSG trung gian, TSG muộn thứ tự là 89,2%, 93,0% và 85,0% tuy nhiên tỷ lệ dương tính giả đến 64,1%. Như vậy, vẫn có những hạn chế trong xác định nhóm nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Chúng tôi lựa chọn nhóm nguy cơ cao dựa vào tính nguy cơ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ theo FMF. FMF đánh giá nguy cơ TSG dựa vào các yếu tố

gồm: tuổi mẹ, chủng tộc, BMI. Yếu tố tiền sử gồm: Đái tháo đường type 1, tiền sử tăng huyết áp mãn tính, tiền sử có hút thuốc lá trong thời kỳ mang thai, bệnh hệ thống, tiền sử gia đình có người TSG – SG. Phương pháp có thai: tự nhiên, IVF và chỉ dùng thuốc kích thích phóng noãn không IVF. Tiền sử sản khoa: Con so, con rạ không hoặc có tiền sử mang thai TSG-SG. Chỉ số xung – PI động mạch tử cung thấp nhất. HA động mạch trung bình, xét nghiệm PAPP-A. Các chỉ số PI, HATB, PAPP-A được hiệu chỉnh các yếu tố liên quan và diễn giải theo bội số trung vị MoM. Thuật toán phối hợp các yếu tố trên đã được chứng minh phát hiện TSG sớm, TSG trung gian và TSG muộn lên đến 90%, 80% và 60% với tỷ lệ dương tính giả 5%. Việc kết hợp theo mô hình dự báo không chỉ cải thiện tỷ lệ phát hiện bệnh mà còn hạn chế được tỷ lệ dương tính giả. Như vậy đồng thời giảm được số lượng bệnh nhân không cần thiết điều trị.

Kết quả nguy cơ được FMF diễn giải theo: nguy cơ cho TSG sớm, nguy cơ cho TSG ở bất kỳ mọi thời điểm trong thai kỳ, nguy cơ cho tất cả các rối loạn tăng HA trong thai kỳ. Chúng tôi lựa chọn nhóm nguy cơ cao cho tất cả các rối loạn tăng HA trong thai kỳ khi kết quả nguy cơ  $\geq 1:100$  (1%).

### 4.2. Lựa chọn phác đồ, liều và thời gian điều trị.

Các nghiên cứu cho rằng TSG có liên quan đến tăng tiêu thụ tiểu cầu và tổng hợp Thromboxan là cơ sở dẫn đến những thử nghiệm ngẫu nhiên đánh giá liệu pháp Aspirin liều thấp ở phụ nữ có nguy cơ cao. Aspirin liều thấp xác định từ 60 đến 150mg/ngày, với liều này làm giảm tổng hợp thromboxan trong khi vẫn duy trì mạch tổng hợp tương prostacyclin. Thuốc đã được nghiên cứu cho dự phòng TSG và phòng ngừa sự tiến triển của TSG nhẹ đến nặng, tác động làm giảm nguy cơ TSG, cũng như sinh non, thai chậm phát triển trong tử cung khoảng 10 đến 15% [17].

Trong nghiên cứu chúng tôi chọn liều can thiệp là 81mg/ngày từ tuần thứ 13 đến 26 của thai kỳ đối với thai phụ có nguy cơ cao cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Sử dụng Aspirin liều thấp trong điều trị dự phòng TSG đã được khuyến cáo ở một số trung tâm, đặc biệt ở nhóm phụ nữ có nguy cơ trung bình, cao với TSG. NICE hướng dẫn điều trị Aspirin liều thấp 75mg ở những thai phụ khi có một trong các yếu tố nguy cơ cao TSG: tăng huyết áp mãn tính, đái đường, bệnh tự miễn, tiền sử tăng huyết áp trong thai kỳ, hoặc ít nhất có 2 yếu tố nguy cơ

trung bình ( mẹ  $\geq 40$  tuổi, con so, đa thai, khoảng cách giữa 2 lần sinh trên 10 năm, BMI  $\geq 35$ , tiền sử gia đình có TSG) [15]. Trong khi đó, Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ khuyến cáo chỉ nên điều trị cho nhóm có nguy cơ cao tiền sản giật sớm, nguyên nhân là do kết quả sàng lọc tại thời điểm 11 – 13 tuần 6 ngày hiệu quả nhất ở nhóm TSG sớm [8], thời điểm bắt đầu khoảng 12 – 14 tuần, liều thấp tối ưu khoảng 60 đến 80 mg/ngày, chất lượng các bằng chứng mức trung bình và mức độ khuyến cáo đủ điều kiện. Tính an toàn khi sử dụng aspirin liều thấp trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ cũng được chứng minh. Tuy nhiên thời gian quan trọng nhất trong mục đích sử dụng là ba tháng đầu thai kỳ vì bệnh sinh của TSG phát triển trong thời gian này. Ngưng Aspirin 5 đến 10 ngày trước khi sinh dự kiến sẽ làm giảm bớt nguy cơ chảy máu trong khi sinh. Tổ chức y tế thế giới cũng đã khuyến cáo điều trị dự phòng TSG cho thai phụ thuộc nhóm nguy cơ cao nên thực hiện trước tuần thứ 20 của thai kỳ. Nhìn chung các khuyến cáo đều đồng quan điểm liều Aspirin nên sử dụng từ 60 – 80mg/ ngày.

### 4.3. Hiệu quả điều trị dự phòng TSG và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng Aspirin.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh giữa nhóm nguy cơ cao các rối loạn tăng HA có bổ sung Aspirin và nhóm chứng, có sự khác biệt về tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ giữa nhóm chứng (23,05%) và nhóm điều trị Aspirin (12,61%),  $p = 0,0309$ . Và tương tự, có sự khác biệt về tỷ lệ TSG giữa nhóm chứng (18,00%) và nhóm điều trị canxi (5,41%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG sớm, TSG trung gian, TSG nặng giữa 2 nhóm và không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất giữa 2 nhóm. Can thiệp Aspirin không cải thiện tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ so với nhóm chứng (RR = 0,598, CKT 95%; 0,35–1,03,  $p=0,0642$ ). Tuy nhiên sử dụng Aspirin lại làm giảm tỷ lệ TSG so với nhóm chứng (RR = 0,441, CKT 95%; 0,21–0,90,  $p=0,0260$ ). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất như kết quả thai kỳ và các biến chứng giữa 2 nhóm. Mặt khác khi phân nhóm ngẫu nhiên để điều trị, nguy cơ TSG mọi thời điểm trong thai kỳ của nhóm điều trị là 5,10% cao hơn nguy cơ của nhóm chứng là 2,64%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê  $p = 0,012$ . Do đó nếu phân nhóm đồng đều hơn thì kết quả điều trị Aspirin còn cải thiện nguy cơ Tiền Sản Giật hơn nữa.

Nhìn chung, đánh giá vai trò dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ nói chung và bệnh lý TSG nói riêng còn nhiều bàn cãi. Đối với nhóm có nguy cơ TSG, sử dụng aspirin liều thấp, bắt đầu sớm trong thai kỳ, làm giảm tỷ lệ TSG. Phân tích Cochrane 2010 đánh giá sự an toàn và hiệu quả aspirin liều thấp để dự phòng TSG gồm 59 thử nghiệm với hơn 37.560 phụ nữ có nguy cơ TSG [13]. Kết quả cho thấy sử dụng aspirin liều thấp có liên quan thấp, nhưng đáng kể, giảm nguy cơ TSG (0.83 RR, 95% CI 0,77-0,89) (46 thử nghiệm, 32.891 phụ nữ), giảm 8% nguy cơ sinh non tháng (0,92 RR, 95% CI 0,88-0,97) (29 thử nghiệm khác, 31.1151 phụ nữ), và 14% tử vong chu sinh (RR 0,86 , 95% CI 0,76-0,98) (40 thử nghiệm, 33.098 phụ nữ) [7]. Một phân tích hệ thống trên 14 thử nghiệm khác bao gồm hơn 12.000 phụ nữ có yếu tố nguy cơ TSG cho thấy Aspirin liều thấp làm giảm nguy cơ phát triển TSG (OR 0,86, 95% CI 0,76-0,96), nhưng không thay đổi đáng kể đến cân nặng lúc sinh hoặc nguy cơ rau bong non [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi thai kết thúc thai kỳ, sinh non, sinh cực non, thai chậm phát triển, rau bong non, tỷ vong chu sinh, hội chứng HELLP ở nhóm điều trị bằng Aspirin không có sự khác biệt so với nhóm chứng. Riêng tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm điều trị Aspirin thấp hơn so với nhóm chứng ( $p= 0,02$ ) tuy nhiên tỷ lệ này còn phụ thuộc thêm nhiều nguyên nhân mổ lấy thai khác trong chỉ định chấm dứt thai kỳ.

Theo một phân tích 5 thử nghiệm trên tổng số 556 phụ nữ được điều trị bằng Aspirin trước tuần thứ 16 của thai kỳ thì nhóm điều trị Aspirin làm giảm mạnh nguy cơ tiền sản giật sớm (RR 0.11, 95% CI 0,04-0,33) nhưng không có ảnh hưởng đáng kể đến tiền sản giật muộn (RR 0,98, 95% CI 0,42-2,33) [16]. Nhìn chung, hiệu quả điều trị dự phòng TSG và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ còn nhiều bàn cãi. Các nghiên cứu cho các kết quả khác nhau có thể do tiêu chuẩn lựa chọn nhóm nguy cơ cao can thiệp khác nhau, cỡ mẫu khác nhau. Tuy nhiên hiệu quả của Aspirin trong dự phòng Tiền sản giật – sản giật là có. Và Hội sản phụ Khoa Hoa Kỳ, NICE đều đã có các khuyến cáo đối với điều trị dự phòng Tiền sản giật bằng Aspirin.

## 5. Kết luận

Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó Tiền sản giật chiếm tỷ lệ 2,84%.

Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và tỷ lệ TSG chung ở nhóm điều trị Aspirin và nhóm chứng, tương ứng là 23,05% và 12,61%, 18,00% và 5,41%. Can thiệp Aspirin làm giảm tỷ lệ TSG so với nhóm chứng (RR = 0.4414, p = 0.0260).

Không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG nặng, TSG sớm, TSG trung gian và tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất như kết quả thai kỳ và các biến chứng giữa 2 nhóm.

### Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thị Mai Anh (2009), Nghiên cứu thông số Doppler động mạch tử cung ở thai phụ Tiền Sản Giật, Luận văn Thạc sĩ Y học 2009, Đại học Y Hà Nội.
2. Bộ y tế (2009), "Tăng huyết áp trong thai nghén", Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản, tr 112 – 114.
3. Trần Danh Cường, Nguyễn Quốc Trường (2005), "Nhận xét về hình thái của phổ Doppler động mạch rốn ở những sản phụ tiền sản giật tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương 2/2005 - 7/2005", Tạp chí Nghiên cứu y học, 39(6) Phụ bản, tr: 260 - 268.
4. Trần Thị Thu Hương, Đặng Thị Minh Nguyệt (2012), "Nhận xét về xử trí sản khoa và một số biến chứng của thai phụ sản giật tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương", Tạp chí Phụ sản, 10 (2), tr: 75 - 79.
5. Lê Thị Mai ( 2004 ), Nghiên cứu tình hình sản phụ bị nhiễm độc thai nghén tại BVPSTW trong năm 2003, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại Học Y Hà Nội.
6. Mignini L (2011), "Chất chống kết dính tiểu cầu trong dự phòng và điều trị tiền sản giật", Thư viện sức khỏe sinh sản của WHO, Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới.
7. Ngô Văn Tài (2006), Tiền sản giật và sản giật, Nhà xuất bản y học, tr 7-51.
8. ACOG (2002), "Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin – 33", American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2002.
9. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH (2011), "Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical". Prenat Diagn 2011; 31, pp: 66 – 74.
10. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C (2007), "Diuretics for preventing pre-eclampsia", Cochrane Database Syst Rev 2007.
11. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, et al (2008), "Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting preeclampsia: systematic review and meta-analysis", BMJ, 336 (7653), pp: 1117 – 1120.
12. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS (2003), "Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review", Obstet Gynecol, 101 (6), pp: 1319 – 1332.
13. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF (2010), "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Review)", Cochrane Database Syst Rev 2010.
14. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF (2005), "Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women", Hypertension, 45 (1), pp: 86 – 91.
15. Sibai BM (2003), "Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and reeclampsia", Obstetrics & gynecology, 102 (1), pp: 181 – 192.
16. Stéphanie Roberge, Pia Villa, Kypros Nicolaides, "Yves Giguère et al (2012), Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis", Fetal diagnosis and theraph , 31, pp: 141 – 146.
17. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, et al (2010), "Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance", BMJ. 2010 Aug 25;341:c2207. doi:10.1136/bmj.c2207.