

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA ASPIRIN VÀ HEPARIN TRONG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP TRONG ĐIỀU TRỊ SẢY THAI LIÊN TIẾP DO HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID

Lê Thị Anh Đào⁽¹⁾, Nguyễn Việt Tiến⁽²⁾, Tạ Thành Văn⁽³⁾
(1) Đại Học Y Hà Nội, (2) Bộ Y Tế, (3) Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân hay gặp nhất dẫn tới sảy thai liên tiếp. Có nhiều phác đồ sử dụng thuốc chống đông máu đã được sử dụng trên thế giới.

Mục tiêu của nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả của aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp trong điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên không đối chứng, tiến cứu. Bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp mới có thai được xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid, bệnh nhân dương tính 2 lần sẽ được điều trị bằng lovenox 20mg/ngày phối hợp với aspirin 100mg/ngày.

Kết quả: 268 bệnh nhân sảy thai liên tiếp trong đó nhóm nguyên nhân mắc hội chứng kháng phospholipid chiếm 10,82%. Tỷ lệ sinh sống khi được điều trị đạt 89,66%. Không có trường hợp nào xuất huyết trong quá trình mang thai, trong chuyển dạ và sau sinh. Các biến chứng: thai chậm phát triển trong tử cung, thiếu ối, sinh non vẫn xuất hiện ở nhóm dương tính 2 lần với tỷ lệ tương ứng là: 31,81%, 20,83%, 26,09%.

Kết luận: Điều trị phối hợp aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp cho kết quả tốt, không có tai biến xuất huyết.

Từ khóa: Hội chứng kháng phospholipid, sảy thai liên tiếp, lovenox, aspirin.

Abstract

Antiphospholipid syndrome is the most common cause of recurrent miscarriage. There are many therapy with anticoagulants have been used around the world.

Aim of the study: To assess the effects of aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent miscarriage due to antiphospholipid syndrome.

Methods: Non randomized controlled trials, prospective study. Patients with a history of recurrent miscarriage who are actually pregnant being tested for antiphospholipid antibodies, positive patients will be treated with lovenox 20 mg / day and aspirin 100mg / day.

Results: 268 recurrent miscarriage patients attended in this study, the prevalence of antiphospholipid syndrome accounted for 10.82%. Live birth rate reaches 89.66%. None of hemorrhage cases during pregnancy, during labor and postpartum. Complications such as fetal intrauterine growth retardation, oligohydramnios, premature births still occur with the corresponding percentage: 31.81%, 20.83%, 26.09%.

Conclusions: Combination therapy of aspirin and low-molecular-weight heparin shows good results. No side effect reported.

1. Đặt vấn đề

Bệnh lý sảy thai liên tiếp là một trong những thách thức của ngành sản khoa hiện đại, ảnh hưởng đến 1-3% cặp vợ chồng trong xã hội (1). Việc điều trị thành công giúp bệnh nhân sinh được đứa trẻ khỏe mạnh là mong muốn của các bác sỹ sản khoa và cũng là tâm nguyện lớn của người bệnh.

Có 5 nhóm nguyên nhân chính dẫn tới sảy thai liên tiếp đó là bất thường gen và nhiễm sắc thể, rối loạn nội tiết, bất thường tử cung, rối loạn đông máu và rối loạn miễn dịch (.2) Trong đó, một nguyên nhân

hay gặp hơn cả và có thể điều trị khỏi hoàn toàn chính là hội chứng kháng phospholipid. Hội chứng kháng phospholipid được đặc trưng bởi sự xuất hiện tình trạng tắc động mạch hoặc tắc tĩnh mạch hoặc các biến chứng sản khoa, đồng thời về mặt xét nghiệm thấy có mặt các kháng thể kháng phospholipid trong máu (3).

Từ năm 2009 đến nay, các nhà sản khoa Việt Nam bắt đầu tìm hiểu vai trò của hội chứng kháng phospholipid trong bệnh lý sảy thai liên tiếp. Việc điều trị các thuốc chống đông đã được sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp có liên

quan đến hội chứng kháng phospholipid, tuy nhiên hiệu quả và các tác dụng phụ của phác đồ điều trị này vẫn chưa được hiểu biết chính xác.

Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “Đánh giá hiệu quả của aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp trong điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid”.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân đến khám tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương và Phụ Sản Hà Nội từ 1/2012 đến 6/2013 được đưa vào đối tượng nghiên cứu nếu đáp ứng đủ 2 tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân mới có thai
- Có tiền sử sảy thai 2 lần liên tiếp trở lên, tuổi thai khi sảy nhỏ hơn bằng 12 tuần (4).

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân có tiền sử: Sảy thai sinh hoá, sảy thai sau 12 tuần, thai hỏng lần trước là thai trứng hoặc chữa ngoài tử cung.
- Sảy thai nhiều lần nhưng không liên tiếp nhau.
- Không xét nghiệm 2 kháng thể Lupus đồng máu và kháng cardiolipin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu

$$N = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{pq}{d^2}$$

N là cỡ mẫu nhỏ nhất phải đạt được cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Z là hệ số tin cậy, ở mức xác suất 95%, Z=1,96

p là tỷ lệ APS trong sảy thai liên tiếp, p=0,12 theo Balasch J (5).

q là tỷ lệ không mắc APS trong sảy thai liên tiếp, q=1-p= 0,88

d là độ chính xác mong muốn, d= 0,04

Thay số vào công thức, tính ra được N = 254

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên không đối chứng để đánh giá hiệu quả phương pháp điều trị phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp. Nghiên cứu được tiến hành tiến cứu.

Các bước tiến hành

* Lâm sàng:

Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh để xác định tình trạng sảy thai liên tiếp và thai nghén hiện tại.

* Cận lâm sàng:

Bệnh nhân được thử xét nghiệm tìm kháng thể Lupus đồng máu và định lượng kháng thể kháng

cardiolipin loại IgG và IgM là 2 kháng thể chính đã được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán thế giới (Sydney 2006) (3) về hội chứng kháng phospholipid.

Bệnh nhân dương tính với ít nhất 1 trong 3 xét nghiệm trên sẽ được thử lại xét nghiệm dương tính đó sau 12 tuần.

Các bệnh nhân dương tính ở lần xét nghiệm đầu tiên được điều trị bằng heparin trọng lượng phân tử thấp (lovenox) với liều 20 mg/ ngày, tiêm dưới da rỗng, phối hợp với aspirin liều thấp 100 mg /ngày, đường uống.

Sau 12 tuần kể từ lần thử đầu dương tính, bệnh nhân được thử lại lần thứ 2, theo tiêu chuẩn Sydney 2006, chỉ có bệnh nhân dương tính ở cả 2 lần mới được coi là bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid thực sự và sẽ được điều trị theo phác đồ trên đến tuần thứ 34 của thai kỳ (3). Những bệnh nhân thử lần thứ 2 có kết quả âm tính, là những bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid thoáng qua trong máu, sẽ dừng điều trị tại thời điểm này.

Xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Epidata 3.1.

- Phân tích bằng phần mềm Stata tính tỷ lệ phần trăm và tỷ suất chênh của các biến.

3. Kết quả

Tỷ lệ hội chứng kháng phospholipid

268 bệnh nhân mới có thai có tiền sử sảy thai liên tiếp từ 2 lần trở lên đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

Bảng 1. Phân loại bệnh nhân dựa theo xét nghiệm kháng thể kháng phospholipid

	Kháng thể aPL	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Âm tính		192	71,64
Dương tính 1 lần (thoáng qua)		47	17,54
Dương tính 2 lần (APS thực sự)		29	10,82
Tổng		268	100

Vậy tỷ lệ sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid là 10,82%.

Hiệu quả điều trị

Trong 268 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 47 bệnh nhân dương tính thoáng qua với một loại kháng thể kháng phospholipid và 29 bệnh nhân dương tính thực sự- dương tính 2 lần được điều trị đến 34 tuần bằng lovenox và aspirin liều thấp.

Bảng 2. Kết quả điều trị của 3 nhóm bệnh nhân

Bệnh nhân	Thai phát triển	Thai không phát triển	Không có thông tin	Tổng
Âm tính	127(66,15%)	35 (18,23%)	30 (15,62%)	192
Dương tính 1 lần	42(89,36%)	1(2,13%)	4(8,51%)	47
Dương tính 2 lần	26(89,66%)	3(10,43%)		29
Tổng số	195	39	34	268

Tỷ lệ thai sống của 3 nhóm âm tính, dương tính thoáng qua và dương tính thực sự lần lượt là: 66,15% ; 89,36%; 89,66% .

Thời gian điều trị trung bình của nhóm dương tính 1 lần là 12 tuần. Thời gian điều trị trung bình của nhóm dương tính 2 lần, thời gian điều trị trung bình là 26 tuần.

Tỷ lệ thai sống vượt qua 12 tuần của nhóm dương tính thực sự là 93,1% tuy nhiên các biến chứng của hội chứng kháng phospholipid của quý III vẫn xuất hiện trong nghiên cứu.

Bảng 3. Các biến chứng của quý III thai kỳ

Bệnh nhân	Thai chậm phát triển trong tử cung		Thai lưu sau 12 tuần		Tiền sản giật		Thiếu ôi		Tắc mạch sau sinh		Sảy thai sau 12 tuần		Sinh non	
	C	K	C	K	C	K	C	K	C	K	C	K	C	K
Âm tính	4 2,5%	158	1 0,6%	161	1 161	3 1,89%	159	0 0	162	2 160	16 10,9%	146		
Dương 1 lần	0	43	0	43	1 42	0	43	0	43	2 41	5 12,2%	38		
Dương 2 lần	7 31,81%	22	1 3,57%	28	0 29	5 20,83%	24	0 29	0 29	0 29	6 26,09%	23		
Tổng	11	223	2	232	2	232	8	226	0	234	4	230	27	207

C: có K: không

Tỷ lệ biến chứng của nhóm dương tính 2 lần cao hơn nhóm bệnh nhân âm tính một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tai biến của thuốc

Không có bệnh nhân nào có biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng do sử dụng phối hợp 2 loại thuốc chống đông.

9/76 (11,84%) bệnh nhân biểu hiện rối loạn đông máu ở mức độ xét nghiệm chủ yếu là giảm tiểu cầu 5/9 bệnh nhân.

4. Bàn luận

Một nghiên cứu đa trung tâm tiến hành trên 1000 bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid cho thấy biến chứng sản khoa hay gặp nhất trong quần thể nghiên cứu là sảy thai liên tiếp chiếm 35,4%, thai sảy- chết muộn chiếm 16,9%, sinh non 10,6%, tiền sản giật 9,5%, sản giật 4,4%, thai chậm phát triển trong tử cung, thiếu ôi (3). Ngược lại, theo 2 tác giả Abramson J và Bick G, hội chứng kháng phospholipid là nguyên nhân hay gặp gây sảy thai liên tiếp (6,7).

Tại Việt Nam, từ năm 2009, nghiên cứu của Cung Thị Thu Thủy và cộng sự tiến hành trên 303 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ dương tính với một loại kháng thể kháng cardiolipin là 29,9% (8). Nghiên cứu khác của Lê Thị Phương Lan cho thấy tỷ lệ bệnh nhân dương các kháng thể kháng phospholipid trong quần thể

nghiên cứu rất cao chiếm 56% (n=80 bệnh nhân) (9). Tuy nhiên, trong cả 2 nghiên cứu này các bệnh nhân đều chỉ được thử một lần các kháng thể kháng phospholipid. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên trong đó các bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid dương tính lần thứ nhất sẽ được thử lại lần 2 sau 12 tuần để loại bỏ các trường hợp dương tính thoáng qua. Theo bảng 1, chỉ có 10,82% bệnh nhân sảy thai liên tiếp thực sự mắc hội chứng kháng phospholipid mà thôi. Tỷ lệ hội chứng kháng phospholipid theo các nghiên cứu trên thế giới cũng có kết quả tương đồng dao động từ 5-20% (3).

Bàn về hiệu quả điều trị

Theo Graham Hughes, việc phát hiện ra hội chứng kháng phospholipid và cơ chế hình thành huyết khối tại các mạch máu bánh rau đã làm thay đổi kết quả điều trị của bệnh lý sảy thai liên tiếp. 20 năm trước tỷ lệ điều trị thành công chiếm 15%, còn hiện tại tỷ lệ này là 90%(10).

Chúng tôi lựa chọn phác đồ điều trị phối hợp giữa aspirin 100 mg /ngày và heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20 mg/ ngày. Liều heparin thấp như vậy chỉ là liều dự phòng đông máu hình thành tại các gai rau dẫn tới sảy thai.

29 bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid khi mang thai lần này đã được điều trị ngay khi đến khám tại bệnh viện, tuy nhiên có 2 trường hợp đến muộn khi tuổi thai khoảng 8 tuần và không quan sát thấy hoạt động tim thai, có lẽ vì vậy nên dù được điều trị thai vẫn không phát triển. Kết quả thai phát triển vượt qua mốc 12 tuần của nhóm mắc hội chứng kháng phospholipid là 93,1%.

Theo bảng 2, tỷ lệ thai sinh ra sống của nhóm bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid là 89,66% trong khi tỷ lệ này của nhóm bệnh nhân âm tính chỉ là 66,15%.

Bảng 4. So sánh kết quả điều trị

Nghiên cứu	Bệnh nhân APS	Phác đồ điều trị	Tỷ lệ thai sinh ra sống	Tai biến do thuốc	Biến chứng quý III
Backos và Rai (1999)	150	75 mg aspirin+ 5000 UI heparin hoặc 20 mg enoxaparin	107(71%)		2% thai chết, sảy to. 17,33% sinh non 17% tăng HA 15% thai chậm phát triển 7% chảy máu trước sinh
Mo (2009)	35	Aspirin+ 20 mg enoxaparin	28 (80%)		
Lê Anh Đào (2014)	29	100mg aspirin+ 20 mg lovenox	26 (89.66%)	9/76 rối loạn chỉ số đông máu Không biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng	Thai chậm phát triển: 7 Tiền sản giật: 0 Thiếu ôi: 5 Sảy thai to:0 Thai chết lưu to:1 Sinh non:6 Tắc mạch sau sinh:0

Bảng 4 cho thấy tỷ lệ thai sống của nghiên cứu này tương đương với kết quả thai sinh sống của MO do cả 2 cùng sử dụng chung một phác đồ điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20 mg/ngày phối hợp với aspirin liều thấp. Kết quả trong nghiên cứu của Backos và Rai có tỷ lệ thai sinh ra sống thấp hơn 71%. Có lẽ do phác đồ điều trị của nhóm tác giả này cũng phối hợp aspirin với heparin nhưng heparin ở đây có thể là loại trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin nguồn gốc tự nhiên(11,12).

Bàn về biến chứng của phương pháp điều trị

Trong 47 bệnh nhân dương tính thoáng qua có số thời gian điều trị trung bình là 12 tuần cùng với 29 bệnh nhân dương tính thực sự có thời gian điều trị trung bình là 26 tuần không có bệnh nhân có tình trạng chảy máu, xuất huyết bất thường trong quá trình mang thai, khi chuyển dạ hoặc mổ lấy thai và thời kỳ hậu sản. Có 9/76 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm đông máu rối loạn, chủ yếu là giảm tiểu cầu (5/9 bệnh nhân). Chúng tôi tạm ngừng điều trị 2 tuần và định lượng lại tiểu cầu, kết quả trở lại bình thường, bệnh nhân lại được tiếp tục điều trị. Kết quả này cho thấy liều lovenox thấp và aspirin thấp như vậy tương đối an toàn với mẹ và thai. Sở dĩ phác đồ điều trị này ít tác dụng không mong muốn do ở đây chúng tôi dùng heparin trọng lượng phân tử thấp có ưu điểm không trùng chéo giữa tác động chống đông (anticoagulant effect) và chống tạo cục máu đông (antithrombotic effect) nên không dẫn tới tình trạng chảy máu (3). Tuy nhiên nghiên cứu này còn chưa khảo sát được tác dụng gây loãng xương của heparin.

Hội chứng kháng phospholipid gây sảy thai liên tiếp khi thai nhỏ, tuổi thai dưới 10 tuần. Ở của quý II và III, hội chứng này dẫn đến tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung, thai chết lưu to, thiếu ối, sinh non, tiền

sản giật sớm nặng (3). Theo bảng 3, tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung, thai chết lưu to, thiếu ối, sinh non ở nhóm mắc hội chứng kháng phospholipid tương ứng là 31,81%; 3,57%; 20,83% và 26,09% cao hơn tỷ lệ tương ứng của nhóm bệnh nhân không mắc hội chứng kháng phospholipid: 2,53%; 0,62%; 1,89%; 10,96.

Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của Backos và Rai đều cho thấy dù được điều trị bằng heparin liều thấp (20mg-40mg/ ngày) nhưng các biến chứng của quý III thai kỳ vẫn còn xuất hiện. Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh đưa ra một nhận định: "điều trị sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid (bằng aspirin và heparin liều thấp) có thể nâng cao tỷ lệ thai sống nhưng không làm giảm được các biến chứng khác của hội chứng kháng phospholipid như thai chậm phát triển trong tử cung, tiền sản giật sớm nặng hoặc chết thai do liều dự phòng đông máu thấp hơn so với liều điều trị đông máu thực sự" (13).

Theo Wendell A., Wilson W.A., Harris N liều 20 mg lovenox tiêm mỗi ngày là liều thấp, chỉ có tác dụng dự phòng đông thường chỉ có hiệu quả với nhóm bệnh nhân sảy thai liên tiếp tuổi thai <12 tuần. Muốn điều trị các biến chứng của hội chứng kháng phospholipid ở quý III cần sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp với liều cao- liều điều trị chống đông: 2mg/kg/ngày(14).

5. Kết luận

Phác đồ điều trị lovenox liều 20mg/ngày phối hợp với aspirin liều 100mg/ngày đạt tỷ lệ thai sinh ra sống lên tới 89,66% ở quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp mắc hội chứng kháng phospholipid. Liều điều trị thấp tỏ ra an toàn với mẹ vì không dẫn tới xuất huyết trong quá trình mang thai, khi sinh và sau sinh.

Tài liệu tham khảo

- Greer I.A (2010), "Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage?", N Engl J Med; 362(17), p.1630-1.
- Diana L (2010), "Recurrent Pregnancy Loss and Infertility in an Apparently Healthy 23-Year-Old Woman", Labmedicine; Volume 41 Number 3, p.132-4.
- Reveter R.C (2009), "Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. Hand book of Systemic autoimmune diseases", 10: p. 1.
- Rai R (1997), "Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies)". BMJ, 314, p. 253-7
- Balasch J (2009), "Treatment of Infertility and Early Pregnancy Loss in the Antiphospholipid Syndrome. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases"; 10: p.196-205.
- Abramson J.G (2001), "Thyroid antibodies and fetal loss: An evolving story. Thyroid", p.11-57.
- Bick R.L (2008), "Antiphospholipid Thrombosis Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am", 22(2), p.107-120.
- Lê Thị Phương Lan, Hoàng Minh Phương, Đỗ Thanh Dung (2011), "Bàn thêm về hội chứng antiphospholipid và thai nghén", Tạp san Hội nghị Sản Phụ khoa Việt Pháp; tr.256-265
- Cung Thị Thu Thủy, Lê Thị Anh Đào, Trần Thị Thu Hạnh (2012), "Nghiên cứu một số nguyên nhân và yếu tố liên quan đến sảy thai liên tiếp tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương", Tạp chí Y Học Thực Hành; 4, tr. 91-94.
- Hughes G (2009), "Case Studies for Patients. Understanding Hughes Syndrome"; part III, IV, V: p.71-103.
- Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L (1999), "Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin", Br J Obstet Gynaecol.Feb; 106(2):p.102-7.
- Mo D (2009), "Treatment of recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome with low-dose enoxaparin and aspirin. Reprod Biomed Online"; 19(2): p. 216-20.
- Royal college of Obstetricians and Gynaecologists (2011), "The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage". Green-top Guideline 17
- Wendell A Wilson W.A., Harris N (2007), "Recurrent pregnancy loss causes controversies and treatment", Chapter Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy, p.119-125.