

# Sử dụng thuốc chống đông máu trong thời kỳ mang thai và sau sinh

## Giới thiệu

Các lựa chọn chống đông máu đã được mở rộng trong vài thập kỷ qua, cung cấp một số lượng lớn hơn các tác nhân để phòng ngừa và điều trị bệnh huyết khối tắc mạch. Ngoài các thuốc kháng heparin và vitamin K, các thuốc chống đông máu trực tiếp vào hoạt động của enzym thrombin và yếu tố Xa đã được phát triển. Việc sử dụng thích hợp các tác nhân này đòi hỏi phải có kiến thức về các đặc điểm, rủi ro và lợi ích riêng của từng nhóm.

Một nhóm nhỏ bệnh nhân mang thai cần dùng thuốc kháng đông trong thời kỳ mang thai và / hoặc trong thời kỳ sau sinh, bao gồm phụ nữ có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch sâu và phụ nữ có van tim nhân tạo, rung nhĩ, huyết khối xoang tĩnh mạch não, rối loạn chức năng thất trái, và mất thai nhi (fetal loss). Sử dụng thuốc chống đông máu trong thời kỳ mang thai là một thách thức do tác dụng gây quái thai tiềm ẩn và sự phức tạp về liều lượng của thuốc và điều trị chống đông máu trong thời gian chuyển dạ. Ngoài ra, những phụ nữ đang dùng thuốc chống đông máu mãn tính dự tính mang thai cần được tư vấn về cách tránh các tác dụng có thể gây quái thai của warfarin.

Thuốc ức chế thrombin trực tiếp và thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp không được sử dụng trong thời kỳ mang thai, do thiếu nghiên cứu lâm sàng. Nếu một bệnh nhân đang dùng một trong những thuốc này có thai, nên được chuyển sang dùng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW heparin) ngay lập tức, heparin LMW được ưa chuộng ở hầu hết phụ nữ mang thai cần dùng thuốc chống đông máu

## Tổng quan về việc lựa chọn thuốc chống đông máu

Ngược lại với thuốc chống đông máu ở phụ nữ chưa mang thai, việc lựa chọn thuốc chống đông máu trong thai kỳ cần phải tính đến sự an toàn của thai nhi và các vấn đề chu sinh của bà mẹ (ví dụ như khởi phát chuyển dạ không thể đoán trước, sử dụng thuốc gây mê thần kinh (neuraxial anesthesia) để kiểm soát cơn đau chuyển dạ).

## Heparin

Heparin được sử dụng cho hầu hết phụ nữ mang thai vì chúng không qua nhau thai và không dẫn đến việc chống đông máu cho thai nhi.

### - *Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW)*

Khuyến cáo dùng heparin LMW (Low molecular weight) thay vì heparin không phân đoạn (unfractionated heparin) cho tất cả bệnh nhân trừ những tuần cuối của thai kỳ, vì chúng có hiệu quả và dễ sử dụng hơn heparin không phân đoạn. Heparin LMW tạo ra

đáp ứng chống đông máu dễ tiên lượng hơn so với heparin không phân đoạn và không cần theo dõi thường quy.

Một tổng quan hệ thống các nghiên cứu về việc sử dụng LMW heparin để phòng ngừa hoặc điều trị VTE (Venous thromboembolism) trong thai kỳ đã kết luận rằng heparin LMW vừa an toàn vừa hiệu quả (64 nghiên cứu, 2777 trường hợp mang thai). Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch và động mạch tương ứng là 0,8% và 0,5%, và tỷ lệ chảy máu đáng kể (2%), phản ứng da (1,8%), và gãy xương do loãng xương (0,04%) thấp có thể chấp nhận được. Không có trường hợp tử vong mẹ và không có trường hợp giảm tiểu cầu do heparin

#### - **Heparin không phân đoạn**

Heparin không phân đoạn là một lựa chọn thay thế hợp lý cho heparin LMW khi chi phí hoặc nhu cầu đảo ngược nhanh chóng là quan trọng (ví dụ, để sinh con hoặc phẫu thuật). Heparin không phân đoạn được ưu tiên hơn heparin LMW ở bệnh nhân suy thận nặng (ví dụ, độ thanh thải creatinin <30 mL / phút) vì độ thanh thải heparin LMW hầu như chỉ ở thận, trong khi sự thải trừ heparin không phân đoạn là ở thận và gan.

Heparin không phân đoạn - Heparin không phân đoạn là một giải pháp thay thế có thể chấp nhận được và ít tốn kém hơn heparin LMW. Nó có thể thích hợp hơn heparin LMW trong các giai đoạn của thai kỳ khi cần kiểm soát nhanh chóng đông máu theo thời gian (ví dụ, gần thời điểm sinh, nếu cần phẫu thuật). Heparin không phân đoạn cũng được ưu tiên hơn heparin LMW ở bệnh nhân suy thận nặng (ví dụ, độ thanh thải creatinin <30 mL / phút) vì chuyển hóa heparin LMW chỉ ở thận, trong khi chuyển hóa của heparin không phân đoạn ở thận và gan. Heparin không phân đoạn không đi qua nhau thai, và bằng chứng không tác dụng có hại đối với thai nhi

#### **Thuốc thay thế heparin (Fondaparinux, argatroban, danaparoid )**

Thuốc chống đông máu không phải heparin thường không được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi có chống chỉ định với heparin (ví dụ, giảm tiểu cầu do heparin) hoặc không thể sử dụng thuốc tiêm.

#### - **Danaparoid**

Danaparoid là một heparinoid trọng lượng phân tử thấp (dẫn xuất của heparan) có ở nhiều quốc gia (ví dụ: Canada, Nhật Bản, Châu Âu, Úc) nhưng không có ở Hoa Kỳ. Thuốc không qua nhau thai. Thiếu dữ liệu sử dụng danaparoid trong thai kỳ, thuốc này thường được dành cho phụ nữ mang thai bị giảm tiểu cầu do heparin (HIT) trong hoặc ngay trước khi mang thai

#### - **Fondaparinux**

Fondaparinux là một polysaccharide tổng hợp dựa trên phân đoạn hoạt động của heparin. Kinh nghiệm với fondaparinux trong thời kỳ mang thai là rất hạn chế và dữ liệu

liên quan đến sự di chuyển qua nhau thai còn bàn cãi. ACCP (The American College of Chest Physicians) đề nghị hạn chế sử dụng fondaparinux trong thời kỳ mang thai đối với những phụ nữ có phản ứng nghiêm trọng với heparin (ví dụ, HIT) không thể dùng danaparoid

- ***Argatroban***

Argatroban là một chất ức chế thrombin trực tiếp qua đường tiêm dành riêng cho những người có phản ứng nghiêm trọng với heparin (ví dụ, HIT), những người không thể dùng danaparoid hoặc fondaparinux (ví dụ, do không có sẵn hoặc phản ứng dị ứng). Argatroban yêu cầu tiêm tĩnh mạch liên tục và theo dõi thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT).

**Thuốc chống đông máu thường được tránh trong thời kỳ mang thai**

- ***Warfarin***

Warfarin và các chất đối kháng vitamin K khác tự do đi qua nhau thai và gây quái thai, với nguy cơ cao nhất xảy ra khi dùng thuốc trong khoảng tuần thứ 6 đến 12 của tuổi thai; những tác nhân này cũng có thể gây chảy máu thai nhi ở bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ.

Warfarin thường được tránh trong thời kỳ mang thai vì nó đi qua nhau thai, gây quái thai và gây ra hiện tượng chống đông máu cho thai nhi trong suốt thai kỳ. Trong thời kỳ đầu mang thai có thể dẫn đến bệnh lý phôi (embryopathy), trong giai đoạn sau của thai kỳ có thể gây chảy máu thai nhi, bao gồm xuất huyết nội sọ.

Một ngoại lệ là ở phụ nữ được coi là có nguy cơ cao đối với huyết khối hoặc huyết khối thuyên tắc mạch (ví dụ, do van tim cơ học). Ở những bệnh nhân này sử dụng warfarin trong thời kỳ mang thai là một lựa chọn. Việc lựa chọn thuốc chống đông máu trong bối cảnh này dựa trên sự cân nhắc cẩn thận về các nguy cơ của bà mẹ và thai nhi khi thảo luận với bệnh nhân. Warfarin đã được sử dụng trong ba tháng cuối của thai kỳ khi quá trình hình thành cơ quan gần như đã hoàn chỉnh, nhưng nguy cơ chảy máu thai là một bất lợi so với các thuốc khác.

- ***Thuốc ức chế trực tiếp thrombin và ức chế yếu tố Xa đường uống (DOAC)***

Thuốc ức chế thrombin trực tiếp qua đường uống (ví dụ: dabigatran) và ức chế yếu tố Xa (ví dụ: rivaroxaban, apixaban, edoxaban), được gọi chung là thuốc chống đông máu trực tiếp đường uống (DOAC), không được sử dụng trong thời kỳ mang thai do tăng rủi ro sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật và không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả trên người. DOAC cũng không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú

**KHI NÀO BẮT ĐẦU LMW HEPARIN**

Phụ nữ đang dùng thuốc ức chế thrombin trực tiếp (ví dụ: dabigatran) hoặc thuốc ức chế yếu tố Xa (ví dụ, rivaroxaban, apixaban) nên có kế hoạch chuyển sang heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW) khi họ có thai.

Chuyển từ thuốc chống đông máu đường uống sang heparin LMW đối với phụ nữ đang điều trị thuốc chống đông máu đường uống mãn tính đang dự tính mang thai, tư vấn về việc tránh tác dụng gây quái thai của warfarin

Bắt đầu sử dụng heparin LMW đối với những phụ nữ không được điều trị chống đông máu mãn tính nhưng cần dùng thuốc chống đông máu trong thời kỳ mang thai (ví dụ: điều trị dự phòng huyết khối), thì việc chống đông máu được bắt đầu khi có thai hơn là trước khi thụ thai. Đối với những phụ nữ này, LMW heparin thường được bắt đầu trong ba tháng đầu sau khi thai kỳ được xác nhận bằng kết quả thử thai dương tính, miễn là không có chảy máu âm đạo.

## KẾT LUẬN

Đối với hầu hết bệnh nhân cần dùng thuốc chống đông máu trong thời kỳ mang thai (ngoại trừ bệnh nhân van tim cơ học), heparin an toàn hơn các thuốc chống đông máu khác. Đối với những bệnh nhân như vậy, khuyến cáo dùng heparin trọng lượng phân tử thấp (LMW) hơn là heparin không phân đoạn trừ những tuần cuối của thai kỳ (Grade 1B). Điều này dựa trên sự dễ sử dụng của heparin LMW so với heparin không phân đoạn. Heparin không phân đoạn là một giải pháp thay thế hợp lý khi chi phí hoặc nhu cầu cần hồi phục nhanh là quan trọng, và là tác nhân ưu tiên cho bệnh nhân suy thận nặng (ví dụ, độ thanh thải creatinin  $\leq 30$  mL / phút) và cho tất cả bệnh nhân chuẩn bị chuyển dạ và sinh nở.

Có thể dùng LMW heparin với các liều lượng khác nhau tùy thuộc vào nguy cơ huyết khối tắc mạch và mức độ chống đông mong muốn. Thuật ngữ chung "liều điều trị" và "liều dự phòng" được sử dụng để thể hiện cường độ kháng đông và thay đổi tùy thuộc vào tác nhân được sử dụng. Điều quan trọng là sử dụng các chế phẩm không có chất bảo quản. Xét nghiệm creatinin và số lượng tiểu cầu trước khi bắt đầu LMW hoặc heparin không phân đoạn, và theo dõi số lượng tiểu cầu trong khi dùng heparin.

Việc lựa chọn mức dùng thuốc thích hợp được thảo luận trong các bài tổng quan chủ đề riêng biệt về các chỉ định chống đông máu:

- Bệnh huyết khối khó đông di truyền (Inherited thrombophilia)
- Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trước đó (Prior venous thromboembolism)

Chảy máu là một rủi ro với bất kỳ loại thuốc chống đông máu nào. Xử trí chảy máu phụ thuộc vào mức độ và vị trí chảy máu, và chỉ định ban đầu đối với thuốc chống đông máu, và các quyết định về việc ngừng sử dụng và đảo ngược thuốc chống đông máu

được đưa ra tùy từng trường hợp với sự tham khảo ý kiến của bác sĩ huyết học và các bác sĩ chuyên khoa khác.

Giảm tiểu cầu do heparin (HIT): tỷ lệ mắc HIT khi mang thai là rất thấp, theo dõi HIT bằng cách đánh giá số lượng tiểu cầu của bệnh nhân định kỳ trong thời gian dùng LMW hoặc heparin không phân đoạn. Bệnh nhân nghi ngờ HIT nên được đánh giá ngay lập tức về các thông số lâm sàng (ví dụ, số lượng tiểu cầu, sự hiện diện của huyết khối hoặc thay đổi da); đối với những người được coi là có khả năng mắc HIT cao, nên thay thế một loại thuốc chống đông máu thay thế và cần tiến hành xét nghiệm HIT.

Nên tránh dùng thuốc chống đông máu trong quá trình chuyển dạ; hầu hết các bác sĩ sản khoa thay thế heparin LMW liều điều trị bằng heparin không phân đoạn ở tuổi thai 36 đến 37 tuần để giảm nguy cơ chảy máu khi sinh. Trường hợp ngoại lệ là những phụ nữ có van tim cơ học, chuyển sang dùng heparin không phân đoạn thường được thực hiện muộn hơn

Không thể đưa catheter để gây mê thần kinh nếu bệnh nhân đang kháng đông. Khoảng thời gian không có kháng đông trước khi gây mê thần kinh phụ thuộc vào tác nhân và liều lượng sử dụng.

Thuốc chống đông máu được bắt đầu lại sau khi sinh ở hầu hết bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu trong thời kỳ mang thai; những bệnh nhân khác có thể bắt đầu chống đông máu sau sinh để điều trị dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE). Heparin không phân đoạn hoặc LMW có thể được tiếp tục với liều dự phòng sớm nhất là 4 đến 6 giờ sau khi sinh ngã âm đạo và 6 đến 12 giờ sau khi sinh mổ trừ khi có chảy máu đáng kể, mặc dù đối với hầu hết bệnh nhân, khuyến cáo đợi từ 6 đến 12 giờ sau sinh ngã âm đạo và 12 đến 24 giờ sau khi mổ lấy thai. Nhiều thuốc chống đông máu (ví dụ, heparin, warfarin) có thể được sử dụng trong thời kỳ cho con bú vì chúng không tích tụ trong sữa mẹ.

Phụ nữ đang dùng thuốc chống đông máu mãn tính đang dự tính mang thai cần được tư vấn về việc tránh tác dụng gây quái thai của thuốc chống đông máu đường uống (ví dụ: warfarin). Warfarin, thuốc ức chế thrombin trực tiếp đường uống và thuốc ức chế yếu tố Xa không nên tiếp tục trong ba tháng đầu và nên chuyển sang dùng LMW heparin trước khi cố gắng thụ thai hoặc ngay sau khi xác nhận có thai.

Phụ lục

*Dùng heparin trong mang thai*

Heparin	Dose level	Dosage
LMW heparin	Prophylactic*	Enoxaparin 40 mg SC once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily
	Intermediate <sup>¶</sup>	Enoxaparin 40 mg SC once daily, increase as pregnancy progresses to 1 mg/kg once daily
		Dalteparin 5000 units once daily, increase as pregnancy progresses to 100 units/kg once daily
	Therapeutic	Enoxaparin 1 mg/kg every 12 hours
		Dalteparin 100 units/kg every 12 hours
Unfractionated heparin	Prophylactic	5000 units SC twice daily
	Intermediate <sup>¶</sup>	First trimester: 5000 to 7500 units every 12 hours
		Second trimester: 7500 to 10,000 units every 12 hours
		Third trimester: 10,000 units every 12 hours
Therapeutic	Dose every 12 hours to keep aPTT at 1.5 to 2.5 times control or patient's baseline six hours after dose	

*LMW: low molecular weight; SC: subcutaneously; aPTT: activated partial thromboplastin time.*

*\* Prophylactic dosing may require modifications for extremes of body weight;*

*¶ Our "intermediate" dose level differs from that used in society guidelines (eg, ACCP, ACOG).*

Tháng 5/2021

Nguồn UpToDate 2018

PGS.TS Cao Phi Phong