



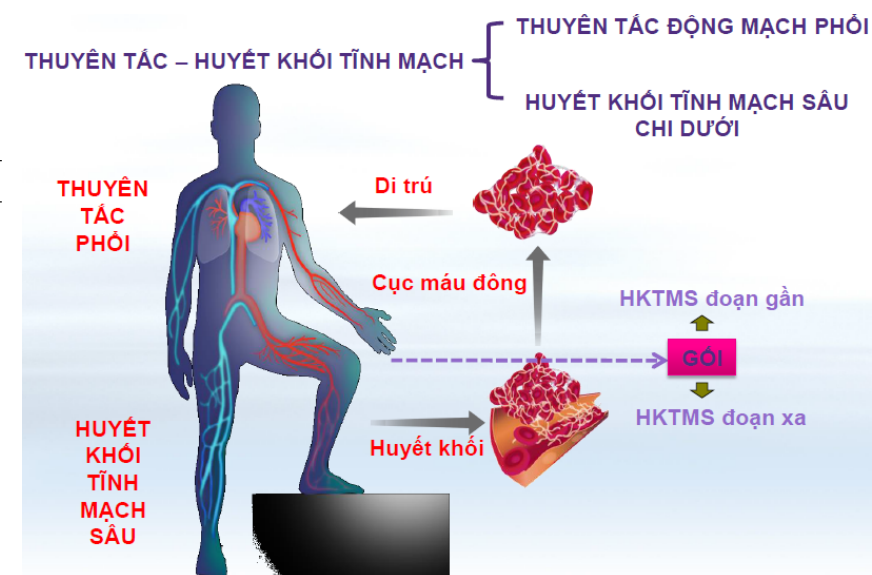
CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TT HKTM LIÊN QUAN ĐẾN THAI NGHÉN

BS. Nguyễn Anh Quân

(Viện tim mạch, BV Bạch Mai-Email: anhquan.dr@gmail.com)

Đại cương về TT HKTM (VTE)

- **TT HKTM (VTE)** là bệnh lý tim mạch phổ biến thứ 3 với 2 biểu hiện thường gặp nhất là **HKTM sâu (DVT)** và **thuyên tắc ĐMP (PE)**.
- Tại Hoa Kỳ: ước tính số người được chẩn đoán TT HKTM năm 2016 vào khoảng 1,2 triệu người.
- Tỷ suất mới mắc PE và DVT toàn cầu dao động từ 39-115 và 53-162 mỗi 100.000 bệnh nhân/năm.
- Tỷ lệ tử vong sau 1 năm PE là 19,6%.
- Khoảng 30-50% bệnh nhân tái phát VTE trong 10 năm.



TT HKTM ở PN có thai: Vấn đề không đơn giản

- **Tình huống lâm sàng 1:** Thai phụ mang thai tự nhiên, theo dõi định kỳ tại chuyên khoa phụ sản, không có triệu chứng gợi ý TT HKTM, bác sĩ xét nghiệm thấy D-dimer “tăng nhiều” => gửi khám chuyên khoa tim mạch. Làm gì???
- **Tình huống lâm sàng 2:** Thai phụ mang thai tự nhiên, đầu quý 3 của thai kỳ thấy 2 chân “xuống máu”, “có vẻ” chân trái phù nhiều hơn => khám chuyên khoa tim mạch. Làm gì???
- **Tình huống lâm sàng 3:** Thai phụ mang thai “tự nhiên” bị HKTM sâu chi dưới => nhập Viện tim mạch điều trị. Cần khai thác những thông tin gì? Chỉ định những xét nghiệm gì? Điều trị như thế nào?
- **Tình huống lâm sàng 4:** Thai phụ bị thuyên tắc phổi (TTP) phát hiện ở tuần thai thứ 34. Điều trị chống đông như thế nào? Có cần chuyển đổi chống đông lúc sinh? Chống đông sau sinh?
- ...

TÀI LIỆU THAM KHẢO



CHEST

ANTITHROMBOTIC

Antithrombotic Therapy

Antithrombotic Therapy in Pregnancy
9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines

Clive Kearon, MD, PhD; Elie
Paolo Prandoni, MD, PhD; H
Michael E. Nelson, MD, FCC
Francesco Dentali, MD; Mar

 ESC
European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019)
doi:10.1093/eurheartj/ehz405

2019 ESC Guidelines
management of acute
developed in collabora
Respiratory Society



HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM
Vietnam National Heart Association



30 NĂM HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM
ĐỒNG TÂM - ĐỒNG MẮP - ĐỒNG TRƯỚC

ESC GUIDELINES

management of
pregnancy

KHUYẾN CÁO
CỦA HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM
VỀ CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG
THUYÊN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH

2022
(TÓM TẮT)

Eur J Vasc Endovasc Surg (2021) 61, 9–82

ular Surgery (ESVS) 2021 Clinical
Venous Thrombosis[☆]

NỘI DUNG TRÌNH BÀY

1. Tổng quan.
2. Đánh giá nguy cơ.
3. Chẩn đoán xác định.
4. Chẩn đoán nguyên nhân.
5. Điều trị.

1. TỔNG QUAN VỀ TT HKTM LIÊN QUAN ĐẾN THAI NGHÉN

Dịch tễ học TT HKTM ở PN có thai

Absolute Incidence of VTE

UK ^[a]	Denmark ^[b]	Canada ^[c]
<ul style="list-style-type: none">• 107 per 100,000 person-years (95% CI: 93, 122)• UK study using prospective primary care database of 972,683 women aged 15 to 44 years (1987 and 2004)	<ul style="list-style-type: none">• 10.7 per 10,000 pregnancy-years during pregnancy• 17.5 per 10,000 puerperal-years during the puerperium	<ul style="list-style-type: none">• DVT: 12.1 per 10,000 pregnancies• PE: 5.4 per 10,000 pregnancies

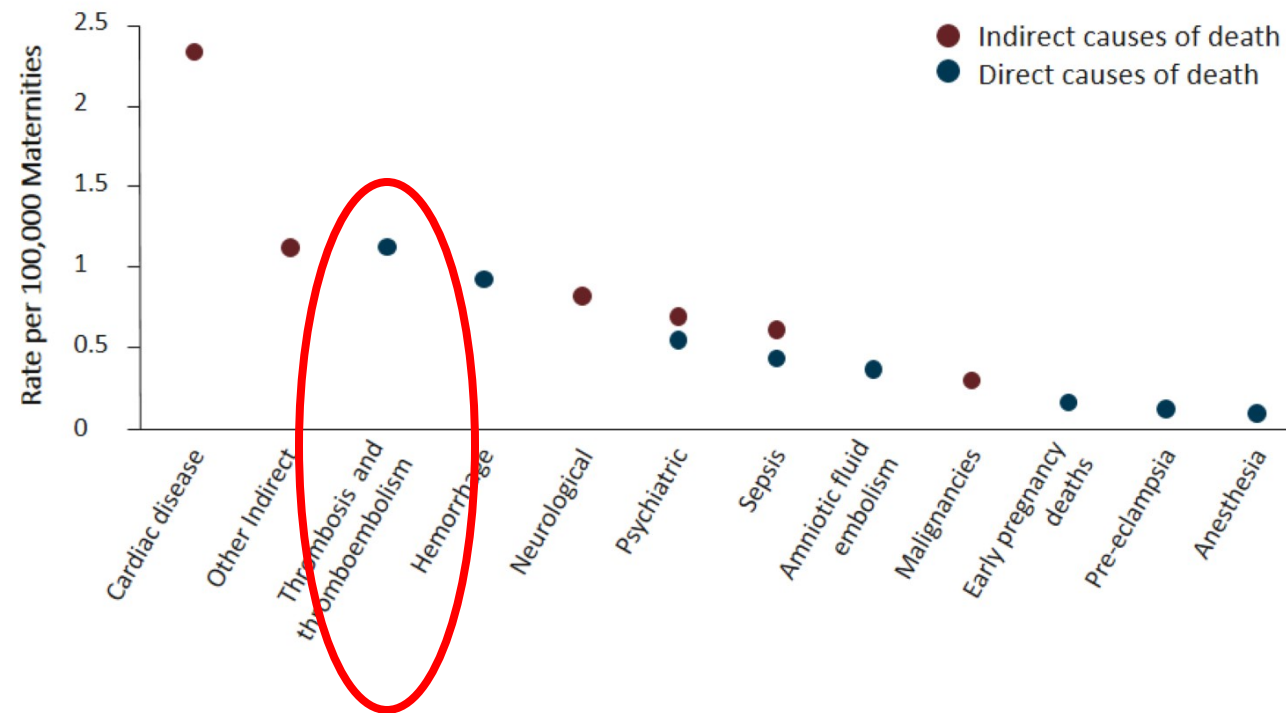
a. Sultan AA, et al. *Br J Haematol*. 2012;156:366-733.

b. Virkus RA, et al. *Thromb Haemost*. 2011;106:304-309.

c. Liu S, et al. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31:611-620.

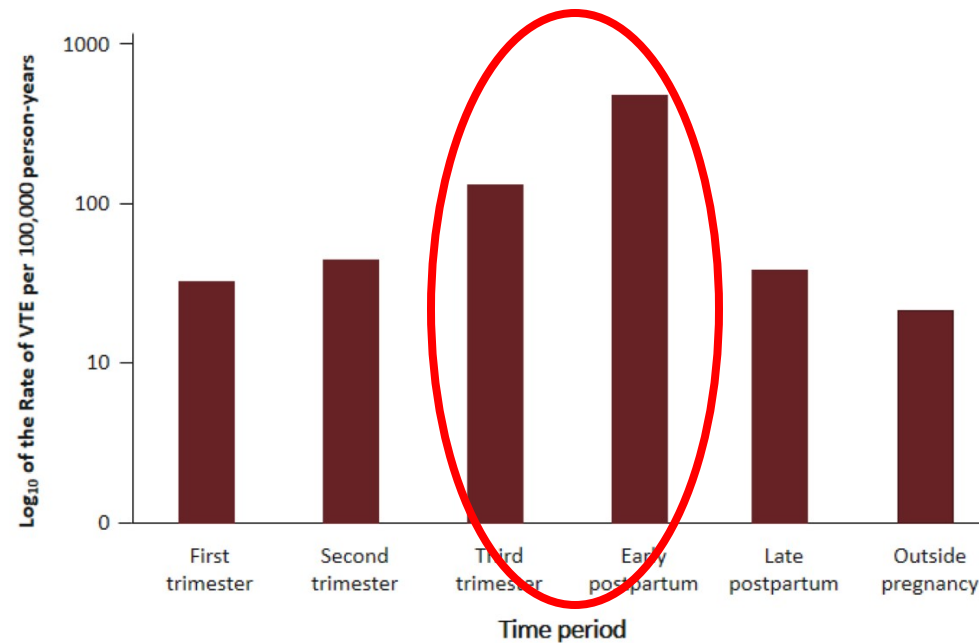
TT HTKM là nguyên nhân trực tiếp gây tử vong mẹ hàng đầu!

Causes of Maternal Death in the UK (2013-2015)



Nguy cơ TT HTKM ở những thời điểm khác nhau của thai kỳ

Distribution of VTE During Pregnancy



Early postpartum = first 6 weeks from date of delivery

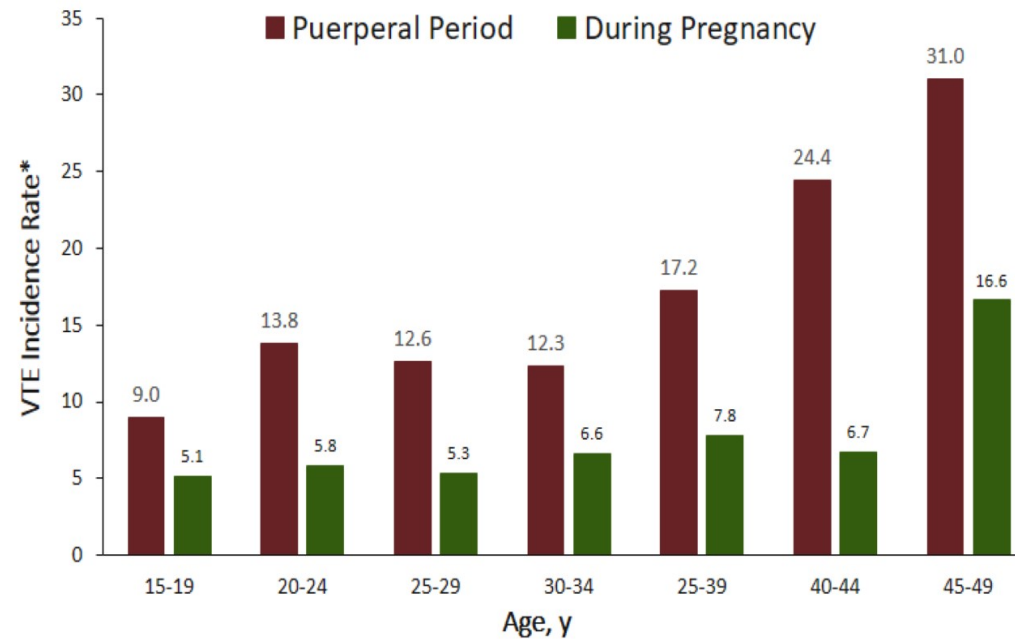
Late postpartum = subsequent 6 weeks postpartum

Outside pregnancy = Includes time spent outside antepartum and postpartum period by women with recorded pregnancies and all time for women with no recorded pregnancy during study period

Sultan AA, et al. *Br J Haematol.* 2012;156:366-733.

Nguy cơ TT HTKM liên quan đến thai nghén theo tuổi

Risk for VTE Increases With Increasing Age



*Number per 10,000 women-years at risk.
Virkus RA, et al. *PLoS One*. 2014;9:e96495.

Tại sao?

- **Tình trạng tăng đông** khi mang thai tăng do tăng nồng độ các yếu tố đông máu, đặc biệt là yếu tố VIII và fibrinogen, giảm protein S, tăng kháng protein C hoạt hoá, và quá trình ly giải fibrin biến đổi, một phần do sản xuất plasminogen activator inhibitor 2 của nhau thai.
- **Lưu lượng máu chi dưới giảm** tới 50% tại tuần thai 29.
- **Những thay đổi nội mô** liên quan đến nội tiết tố và **tổn thương nội mô** có thể xảy ra lúc sinh.

2. ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ TT HKTM LIÊN QUAN ĐẾN THAI NGHÉN & DỰ PHÒNG

KHUYẾN CÁO

- **TẤT CẢ** phụ nữ nên được *đánh giá nguy cơ TT HKTM trước khi mang thai hoặc trong giai đoạn sớm khi mới mang thai*; từ đó, phân tầng nguy cơ (cao, trung bình, thấp) và có các biện pháp dự phòng thích hợp.

11.2 Risk factors for pregnancy-related venous thrombo-embolism and risk stratification

The presence of one risk factor increases the rate of VTE from 0.02 to 0.05%.^{397,400} Consequently, all women should undergo a documented assessment of risk factors for VTE before pregnancy or in early pregnancy.⁴⁰¹ Based on this, women can be classified as being at high, intermediate, or low-risk of VTE and preventative measures applied accordingly.⁴⁰¹ Previous unprovoked recurrent VTEs and previous VTE—unprovoked or oestrogen-related—are considered high-risk factors.

Các yếu tố nguy cơ của HKTMS và thai nghén

1. Tiền sử bản thân có HKTMS.
2. Tiền sử gia đình có HKTMS.
3. Tăng tiểu cầu mắc phải hoặc bẩm sinh.
4. Hội chứng kháng Phospholipid (APS).
5. Phẫu thuật lớn vùng chậu hoặc bụng.
6. Liệt chi dưới.
7. Tuổi > 35.
8. Cân nặng > 80 kg hoặc BMI \geq 30.
9. Số lần mang thai \geq 4.
10. Giãn tĩnh mạch nặng.

Các yếu tố nguy cơ của HKTMS và thai nghén

11. Tình trạng nhiễm trùng.
12. Bất động kéo dài/nằm viện > 4 ngày.
13. Mổ lấy thai cấp cứu.
14. Chuyển dạ kéo dài > 12 giờ.
15. Hỗ trợ khi sinh.
16. Mất máu nhiều.
17. Mất nước.
18. Mang thai liên quan: tiền sản giật, nôn kéo dài...
19. Bệnh nội khoa kèm theo: HCTH, bệnh tim, viêm ruột, ung thư, hồng cầu hình liềm.

Các yếu tố nguy cơ trước sinh của TT HKTM

1. Tiền sử TT HKTM.
2. Bệnh lý tăng đông.
3. Có thai nhiều lần.
4. Tiền sản giật.
5. Hỗ trợ sinh sản/Thụ tinh trong ống nghiệm.
6. HC quá kích buồng trứng.
7. Mất nước.
8. Các bệnh lý phối hợp (VD, bệnh lý ruột viêm, suy tim).

Các yếu tố nguy cơ trước sinh của TT HKTM

9. Nhiễm trùng toàn thân.
10. Phẫu thuật.
11. Tuổi > 35.
12. BMI > 30 kg/m².
13. Hút thuốc.
14. Giãn tĩnh mạch.
15. Bất động.
16. Du lịch kéo dài (> 4h).

Nguy cơ TT HKTM trên BN mổ lấy thai

* **Nguy cơ thấp:** Mổ lấy thai không phức tạp và không có các nguy cơ khác kèm theo.

* **Nguy cơ trung bình:**

- Tuổi > 35
- Béo phì BMI > 30
- Số lần có thai > 3
- Tiền sản giật
- Giãn TM lớn
- Đang trong tình trạng nhiễm trùng
- Bất động > 4 ngày trước phẫu thuật
- Bệnh nội khoa kèm theo
- Mổ lấy thai cấp cứu khi chuyển dạ

* **Nguy cơ cao:**

- Nhiều hơn 2 yếu tố của nhóm nguy cơ trung bình
- Mổ lấy thai kèm cắt tử cung
- Tiền sử HKTMS hoặc tăng tiểu cầu

Yếu tố nguy cơ của TT HKTМ sau đẻ

Các yếu tố nguy cơ chính:

1. Bất động (nằm tại giường hoàn toàn ít nhất 1 tuần trước sinh).
2. Chảy máu sau sinh ≥ 1000 ml với PT.
3. TS TT HKTМ.
4. Tiền sản giật với thai chậm phát triển.
5. Bệnh lý tăng đông: thiếu hụt Antithrombin, yếu tố V Leiden (đồng hoặc dị hợp tử), prothrombin G20210A (đồng hoặc dị hợp tử).
6. Bệnh lý phối hợp (Lupus, bệnh tim, HC hình liềm).
7. Truyền máu.
8. Nhiễm trùng hậu sản.

Các yếu tố nguy cơ phụ:

1. BMI > 30 kg/m².
2. Mang thai nhiều lần.
3. Chảy máu sau đẻ > 1 lít.
4. Hút thuốc > 10 điếu/ngày.
5. Thai chậm phát triển.
6. Bệnh lý tăng đông (thiếu hụt Protein C, Protein S).
7. Tiền sản giật.

Table 3 [6.2.1-6.2.4] Risk factors for VTE resulting in a baseline risk of postpartum VTE $> 3\%$

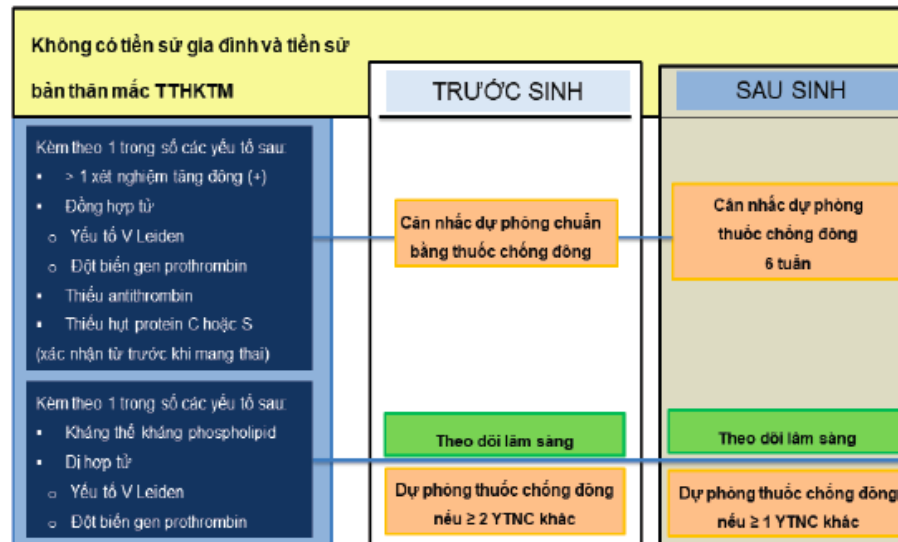
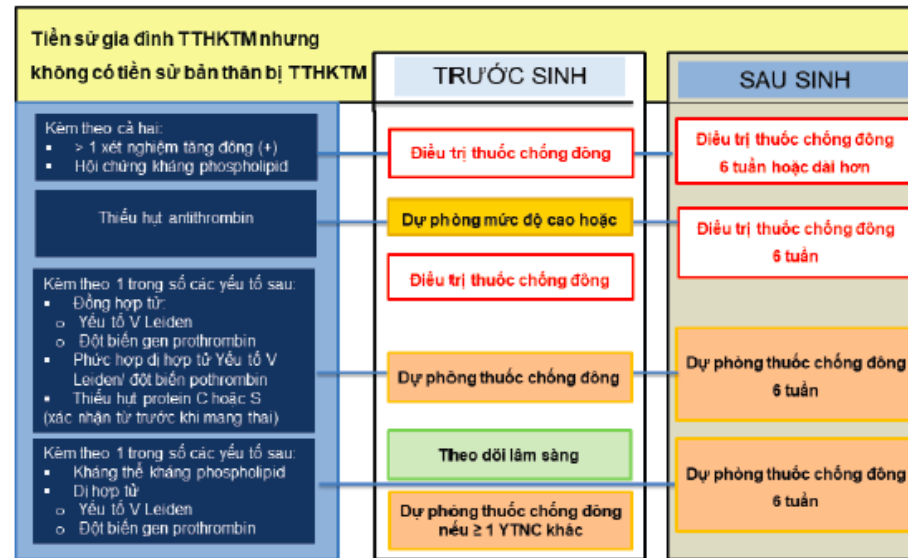
Major Risk Factors (odds ratios >6): Presence of at least 1 risk factor suggests a risk of postpartum VTE of $>3\%$
<ul style="list-style-type: none">• Immobility (strict bed rest for a week or more in the antepartum period)• Postpartum hemorrhage ≥ 1000 ml with surgery• Previous VTE• Preeclampsia with fetal growth restriction• Thrombophilia<ul style="list-style-type: none">- Antithrombin deficiency*- Factor V Leiden (homozygous or heterozygous),- Prothrombin G20210A (homozygous or heterozygous)• Medical conditions<ul style="list-style-type: none">- SLE- Heart disease- Sickle cell disease• Blood transfusion• Postpartum infection
Minor Risk factors (odds ratios > 6 when combined): Presence of at least 2 risk factors or 1 risk factor in the setting of emergency cesarean section suggests a risk of postpartum VTE of $>3\%$
<ul style="list-style-type: none">• BMI > 30 kg/M²• Multiple pregnancy• Postpartum hemorrhage > 1L• Smoking > 10 cigarettes per day• Fetal growth restriction (Gestational age + sex adjusted birth weight $< 2.5^{\text{th}}$ percentile)• Thrombophilia<ul style="list-style-type: none">- Protein C deficiency- Protein S deficiency• Preeclampsia

Nguy cơ TT HKTМ sau đẻ $> 3\%$ nếu có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ chính hoặc 2 yếu tố nguy cơ phụ hoặc 1 yếu tố nguy cơ phụ trong bối cảnh PT mổ lấy thai cấp cứu.

TT HKTM liên quan đến thai nghén

- **Yếu tố nguy cơ lớn nhất của TT HKTM trong thai kỳ chính là tiền sử TT HKTM.** 15
 - 25% phụ nữ có tiền sử TT HKTM bị tái phát trong thời gian có thai. Tiền sử TT HKTM không rõ YTTĐ có nguy cơ tái phát cao hơn tiền sử TT HKTM có YTTĐ.
- **Bệnh lý tăng đông** xuất hiện ở 20–50% phụ nữ bị TT HKTM trong thai kỳ và giai đoạn sau sinh.
 - **Tình trạng tăng đông có nguy cơ cao bị TT HKTM** gồm thiếu hụt antithrombin, hội chứng kháng phospholipid, thiếu hụt protein C, protein S, yếu tố đồng hợp tử V Leiden, đột biến prothrombin đồng hợp tử, phức hợp V Leiden/đột biến prothrombin dị hợp tử.
 - **Tình trạng tăng đông có nguy cơ thấp bị TT HKTM** gồm yếu tố V Leiden dị hợp tử, đột biến prothrombin dị hợp tử, kháng thể kháng phospholipid.

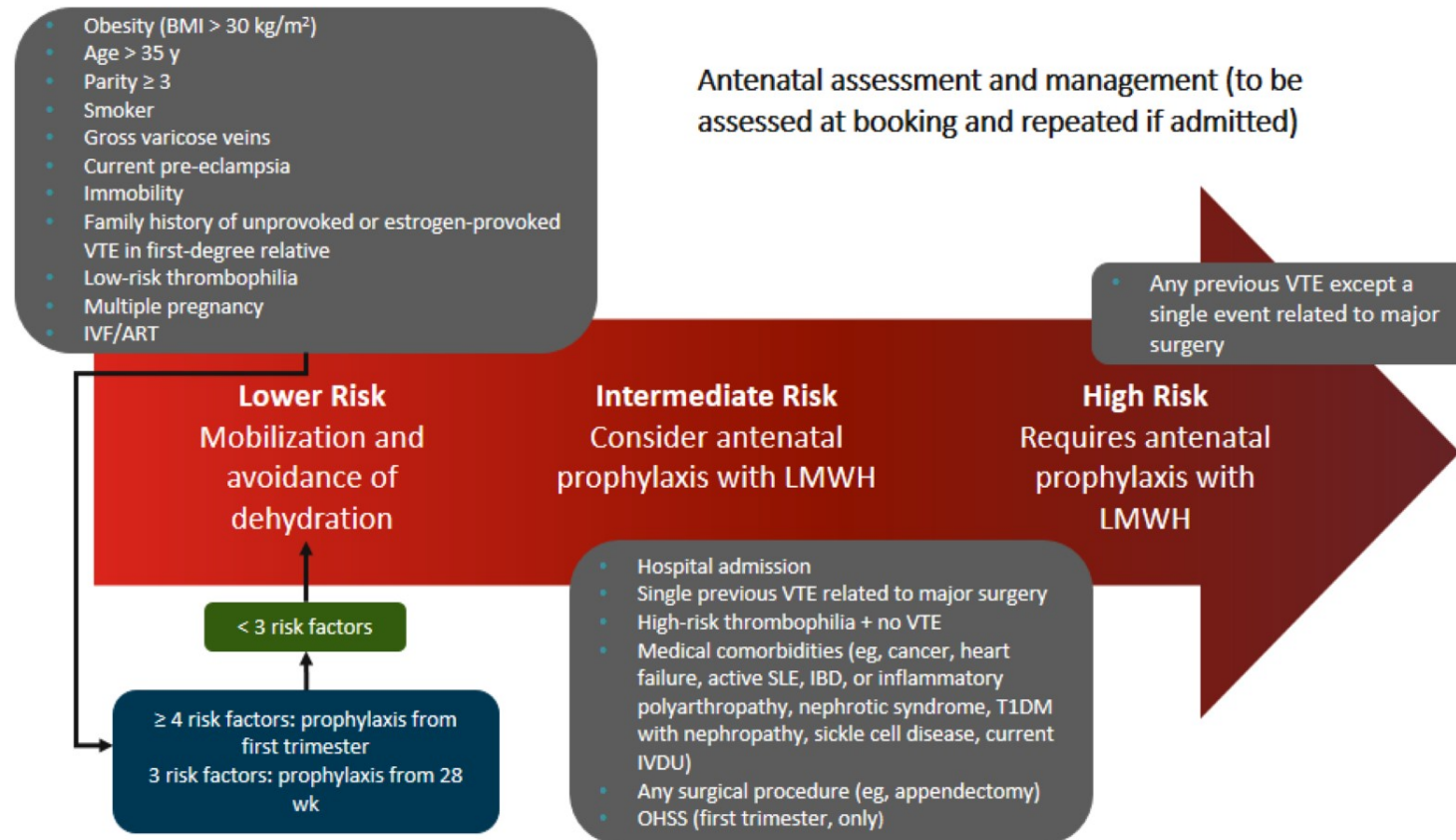
Dự phòng TT HKTМ ở thai phụ có bệnh lý tăng đông



Dự phòng mức độ cao: Enoxaparin 80mg/ngày (50-130 kg); 60 mg x 2 lần/ngày (> 131 kg)
 Liều điều trị Enoxaparin trước sinh 1 mg/kg x 2 lần/ngày; Sau sinh 1,5 mg/kg x 1 lần/ngày

Đánh giá nguy cơ và điều trị dự phòng TT HKTM

Thromboprophylaxis Risk Assessment and Management During Pregnancy: RCOG



RCOG website. Guideline 37-a. 2018.

Parity: số lần mang thai và sinh nở; IVF/ART: thụ tinh trong ống nghiệm/công nghệ hỗ trợ sinh sản;
IBD: bệnh lý ruột viêm; IVDU: dùng thuốc đường TM; OHSS: hội chứng quá kích buồng trứng.

3. CHẨN ĐOÁN TT HKTM LIÊN QUAN ĐẾN THAI NGHÉN

Giá trị của xét nghiệm D-dimer

- Nồng độ D-dimer tăng sinh lý theo mỗi thai kỳ (khoảng 39 %).
- *XN D-dimer dương tính ở PN có thai không phải là chỉ dấu của TT HKTM và cần làm thêm các thăm dò khác.*
- XN âm tính cho phép loại trừ TT HKTM ngoài thai kỳ nhưng *D-dimer bình thường được báo cáo ở PN có thai bị TT HKTM.*

Chẩn đoán TT HKTM ở PN có thai

- Quy trình chẩn đoán TT HKTM ở những BN không có thai **KHÔNG ÁP DỤNG CHO phụ nữ có thai.**
- Cho tới nay, chiến lược chẩn đoán tối ưu ở PN có thai nghi ngờ bị thuyên tắc phổi chưa rõ.

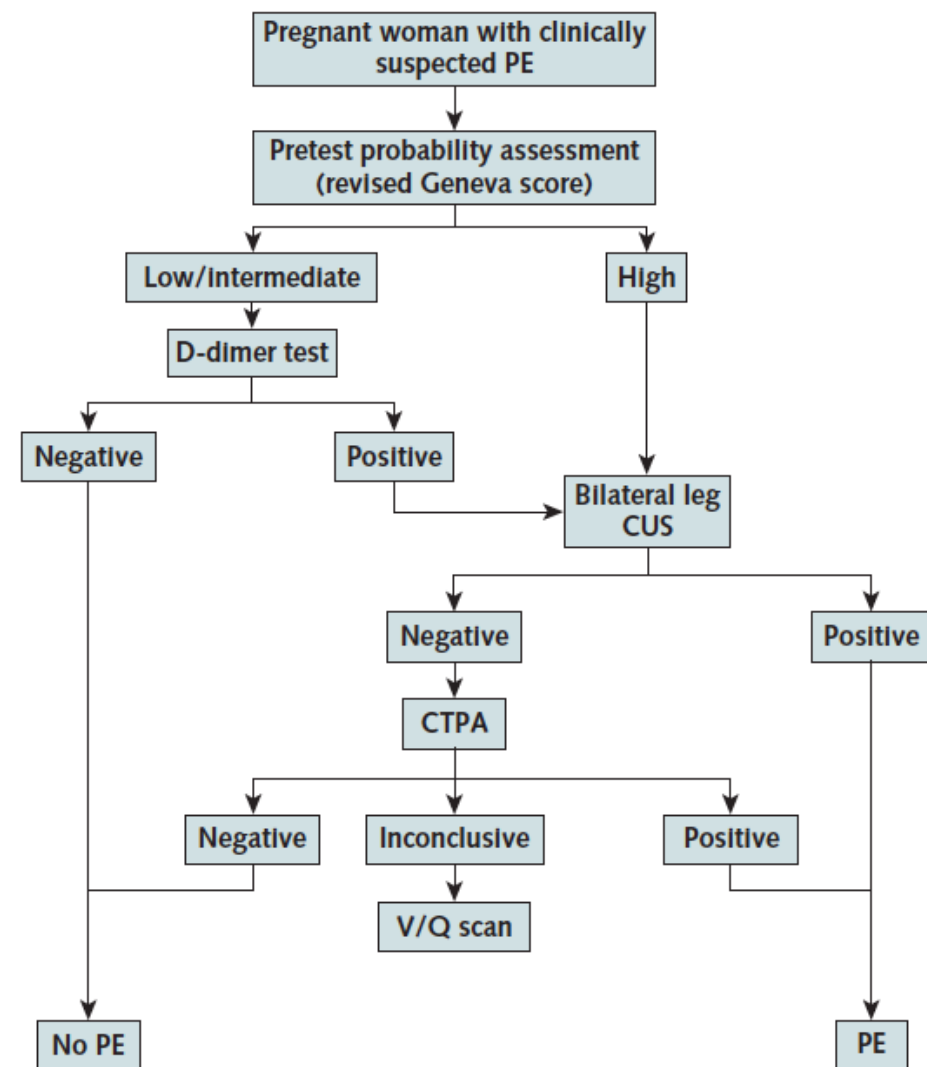
Chẩn đoán TTP ở PN có thai

- Triệu chứng của TTP ở PN có thai không khác biệt.
- Nguy cơ phơi nhiễm xạ với mẹ và thai đều thấp khi sử dụng các kỹ thuật CDHA hiện đại => cơ sở đưa ra chiến lược chẩn đoán.
- Chẩn đoán quá mức TTP có thể có ảnh hưởng lâu dài, có ý nghĩa với 1 người PN mang thai (nguy cơ chảy máu tại thời điểm sinh, ngừng dùng thuốc tránh thai, cần dự phòng ở những lần mang thai sau,...) => **Tránh chẩn đoán quá mức cũng quan trọng như tránh bỏ sót chẩn đoán (!)**

Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy

A Multicenter Prospective Management Outcome Study

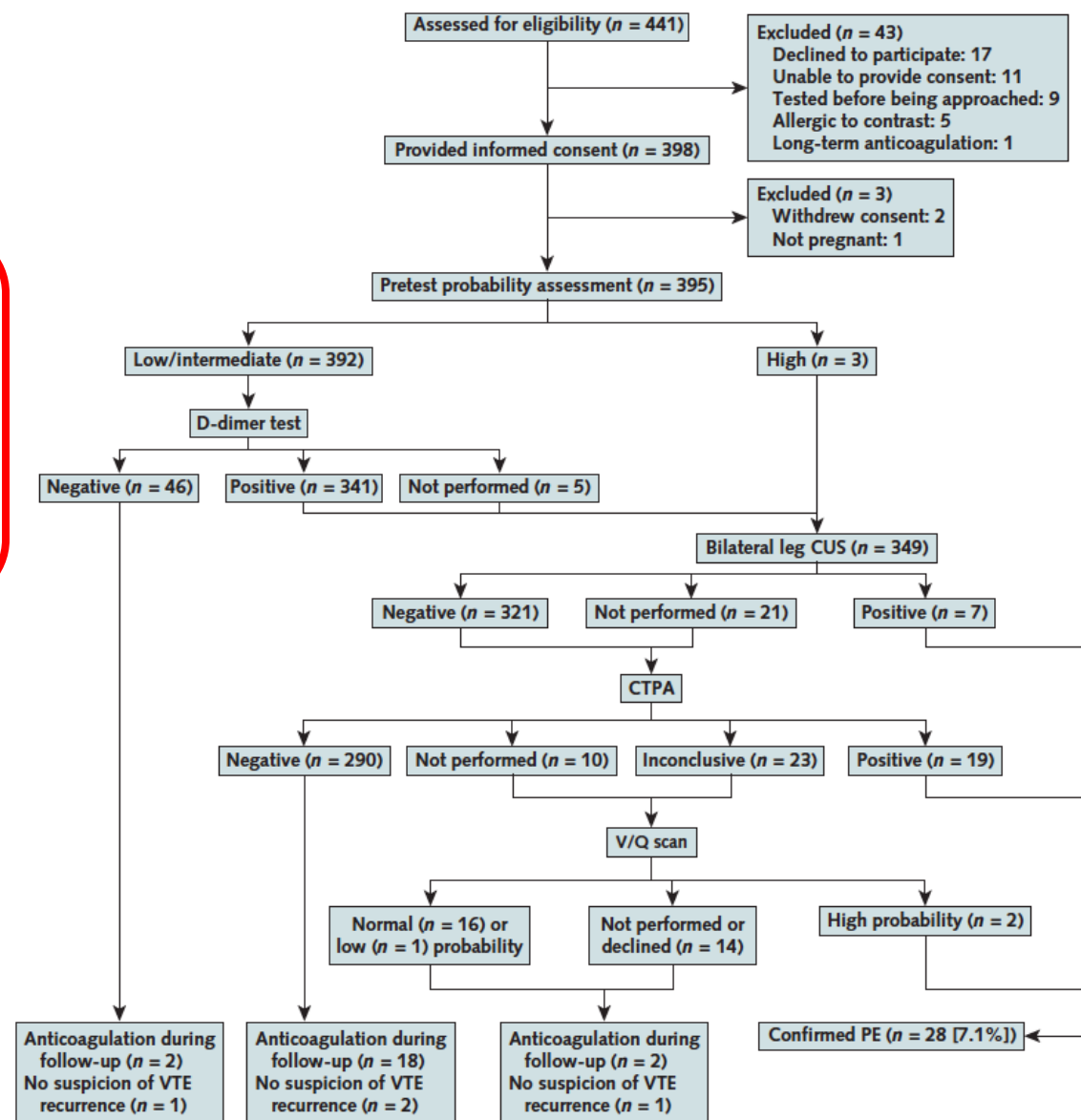
- Nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm, đa quốc gia (11 trung tâm ở Pháp và Thụy Sĩ) 08/2008 – 07/2016.
- Đối tượng nghiên cứu: PN có thai lâm sàng nghi ngờ TTP ở khoa cấp cứu (khó thở hoặc đau ngực mới hoặc nặng lên mà không có nguyên nhân khác rõ ràng).



Kết quả nghiên cứu

Results: The rate of symptomatic venous thromboembolic events was 0.0% (95% CI, 0.0% to 1.0%) among untreated women after exclusion of PE on the basis of negative results on the diagnostic work-up.

Conclusion: A diagnostic strategy based on assessment of clinical probability, D-dimer measurement, CUS, and CTPA can safely rule out PE in pregnant women.



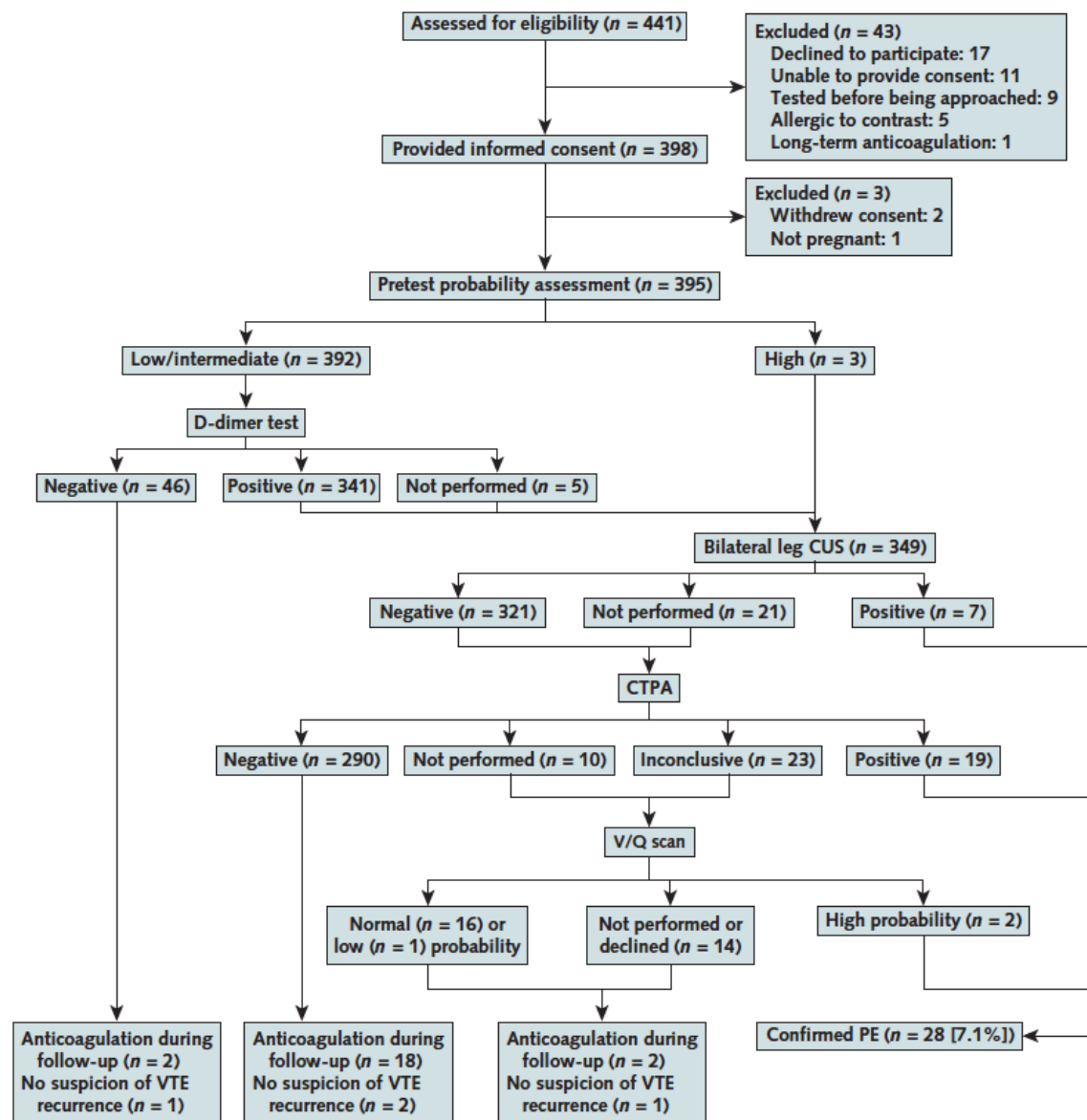
Bàn luận

Điểm mạnh:

- Nghiên cứu tiền cứu.
- Không bị mất theo dõi BN nghiên cứu.
- Tất cả các biến cố kết cục nghi ngờ trong thời gian theo dõi đều được đánh giá độc lập.

Nhược điểm:

- Cỡ mẫu nhỏ (nhưng vẫn đủ độ mạnh để đánh giá tính an toàn của chiến lược chẩn đoán).
- Gần 10 % TH vi phạm protocol nghiên cứu (đối tượng nghiên cứu đặc biệt).
- *Thang điểm Geneva sửa đổi được bắt nguồn và kiểm định với quần thể không phải PN có thai (tuổi > 65, PT tháng trước đó, ung thư hoạt động) => tuyệt đại đa số đối tượng nghiên cứu có xác suất LS bị TTP thấp/trung gian???*
- *XN D-dimer (+) ở nhóm xác suất LS thấp/trung gian lên tới 87 % => phải sàng lọc tiếp bằng SÂ Doppler TM chi dưới.*
- *Tỷ lệ phải chụp CLVT ĐMP cao: 332 TH, trong đó âm tính 290 TH, dương tính 19 TH và không kết luận được 23 TH => chiến lược chẩn đoán vẫn phải dựa chủ yếu vào chụp CLVT với lo ngại nguy cơ cho mẹ và thai (!).*



Nghiên cứu DiPEP

The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) study: An observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum

Objective: To identify clinical features associated with PE diagnosis and determine the accuracy of decision rules and D-dimer for diagnosing suspected PE in pregnant/postpartum women

Design: Observational cohort study augmented with additional cases.

Setting: Emergency departments and maternity units at eleven prospectively recruiting sites and maternity units in the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS)

Population: 324 pregnant/postpartum women with suspected PE and 198 pregnant/postpartum women with diagnosed PE. The 324 women with suspected PE consisted of 18 with PE confirmed by imaging, five with clinically diagnosed PE (three with equivocal imaging and two with no imaging; all treated), 259 with PE ruled out with imaging (254 with negative imaging and five untreated after equivocal imaging) and 42 with PE clinically ruled out without imaging (none treated). The 198 women with diagnosed PE consisted of 163 with PE confirmed by imaging or post-mortem (160 imaging, two post mortem and one both) and 35 with clinically diagnosed PE (29 with equivocal imaging and six with no imaging recorded; all treated). Thus the primary analysis population included 181 women with PE and 259 without PE.

Nghiên cứu DiPEP

Results:

- The only clinical features associated with PE on multivariate analysis were age (odds ratio 1.06; 95% confidence interval 1.01-1.11), previous thrombosis (3.07; 1.05-8.99), family history of thrombosis (0.35; 0.14-0.90), temperature (2.22; 1.26-3.91), systolic blood pressure (0.96; 0.93-0.99), oxygen saturation (0.87; 0.78-0.97) and PE-related chest x-ray abnormality (13.4; 1.39-130.2).
- Clinical decision rules had areas under the receiver-operator characteristic curve ranging from 0.577 to 0.732 and no clinically useful threshold for decision-making.
- Sensitivities and specificities of D-dimer were 88.4% and 8.8% using a standard threshold and 69.8% and 32.8% using a pregnancy-specific threshold.

Conclusions: **Clinical decision rules and D-dimer should not be used to select pregnant or postpartum women with suspected PE for further investigation.** Clinical features and chest x-ray appearances may have counter-intuitive associations with PE in this context.

Funding: National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (13/21/01)

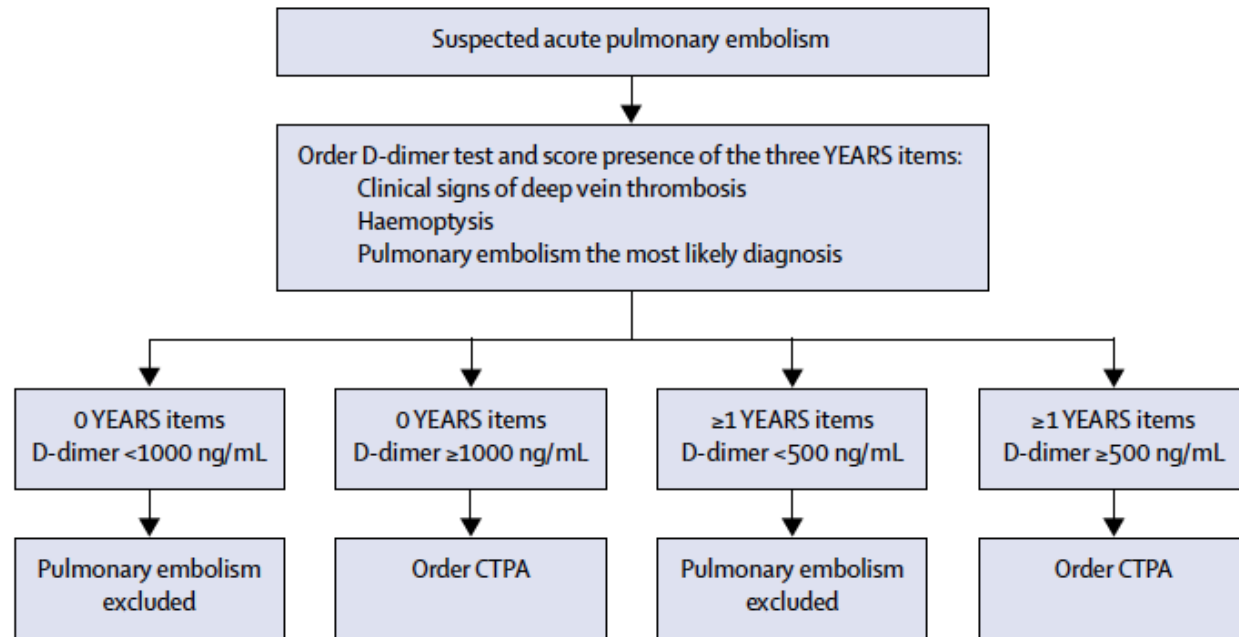
Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:

- Nghiên cứu tuyển BN nghi ngờ TTP tại 12 bệnh viện ở Hà Lan từ 05/10/2013 đến 09/07/2015; thực hiện **lược đồ chẩn đoán YEARS và xét nghiệm định lượng D-dimer** (sơ đồ bên).

- Tiêu chí chính: số biến cố TT HKTM được đánh giá độc lập trong thời gian 3 tháng sau khi đã loại trừ TTP.

- Tiêu chí phụ: số TH cần chụp CLVT ĐMP so với chiến lược chẩn đoán dựa vào thang điểm Wells.



Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:

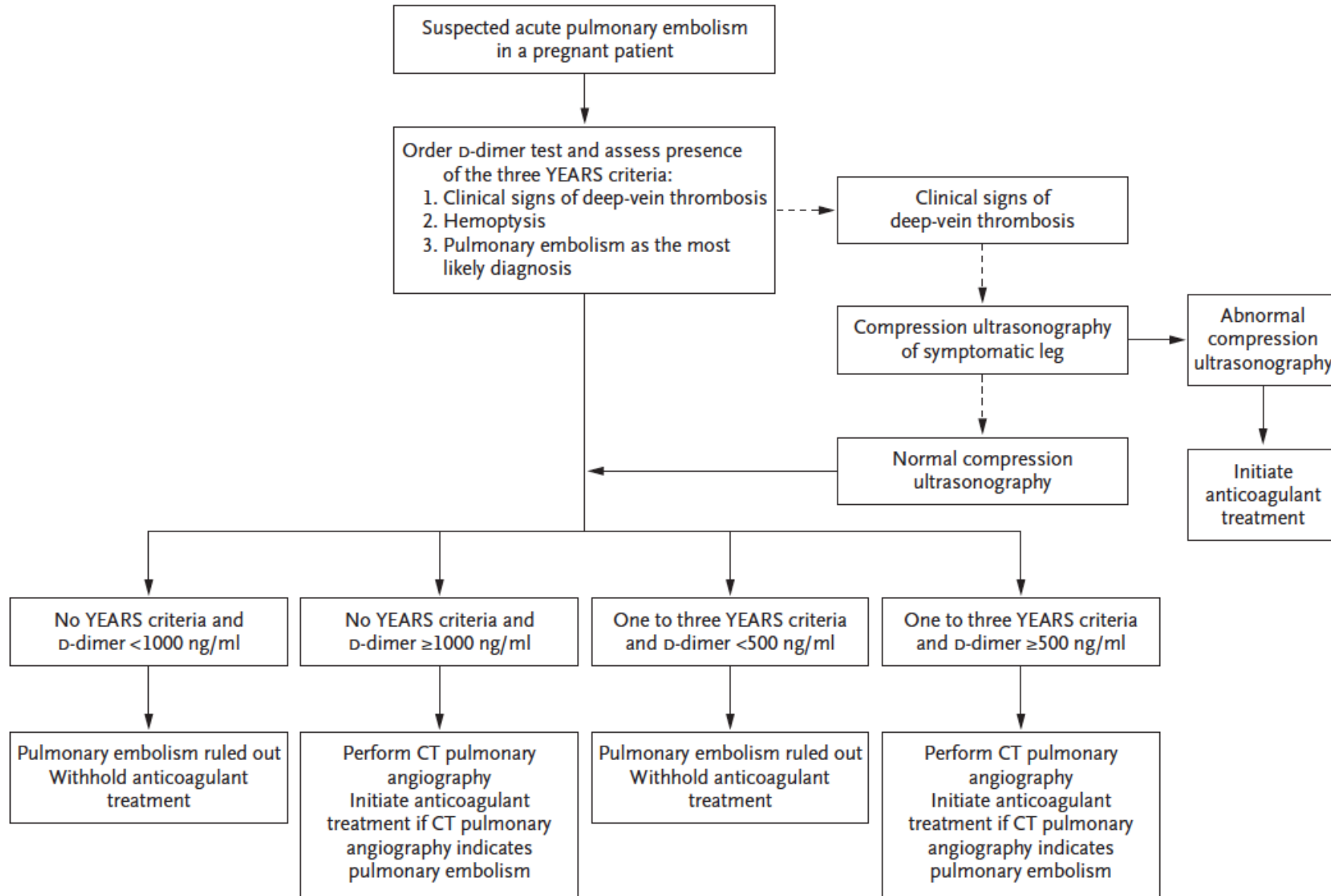
- Tiêu chí chính: Trong số 2946 trường hợp đã được loại trừ TTP tại thời điểm ban đầu và không điều trị (trên tổng 3616 BN được sàng lọc), có **18 TH TT HKTM có triệu chứng (0,61%) trong thời gian theo dõi 3 tháng** và 6 TH TTP tử vong.
- Chụp CLVT phổi không được chỉ định theo lược đồ YEARS trong 48 % trường hợp, so với theo thang điểm Wells và ngưỡng D-dimer cố định là 34 % => **Giảm 14 % số TH chụp CLVT chung và 8,7 % so với ngưỡng hiệu chỉnh D-dimer theo tuổi; như vậy, những BN < 50 tuổi cũng được hưởng lợi ích từ chiến lược mới này.**

	Patients (n)	Total venous thromboembolism (n [%], 95% CI)	Fatal pulmonary embolism* (n [%], 95% CI)
Completed algorithm	2946	18 (0.61%, 0.36–0.96)	6 (0.20%, 0.07–0.44)
Patients managed without CTPA	1629	7 (0.43%, 0.17–0.88)	2 (0.12%, 0.01–0.44)
Patients managed with CTPA	1317	11 (0.84%, 0.47–1.5)	4 (0.30%, 0.12–0.78)

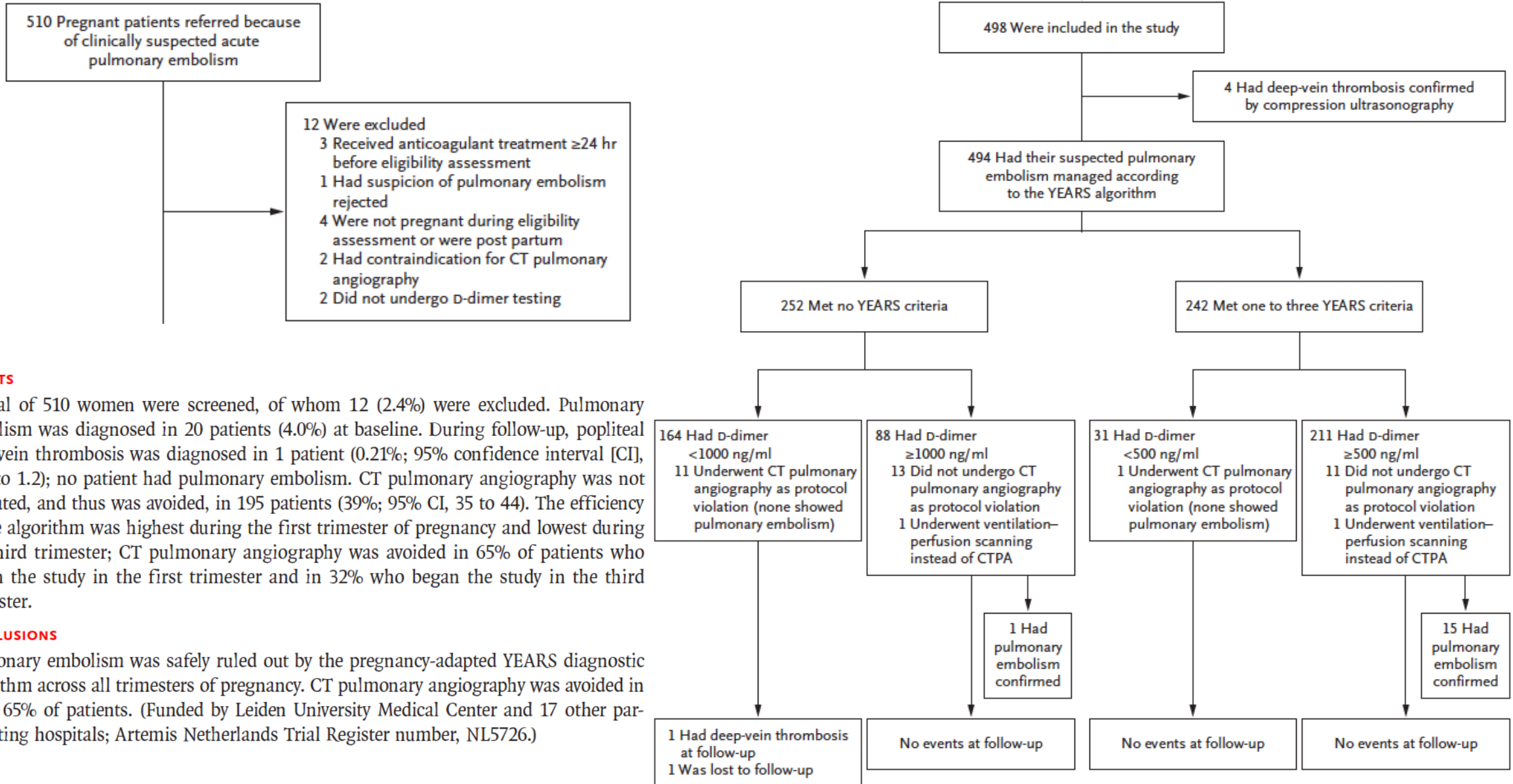
Patients in whom pulmonary embolism was excluded by either a low YEARS score or CT scanning were left untreated. CTPA=computed tomography pulmonary angiography. *Patients who remained untreated and were not lost to follow-up.

Table 2: Primary outcomes of venous thromboembolism events during 3-month follow-up

Nghiên cứu Artemis



Kết quả nghiên cứu



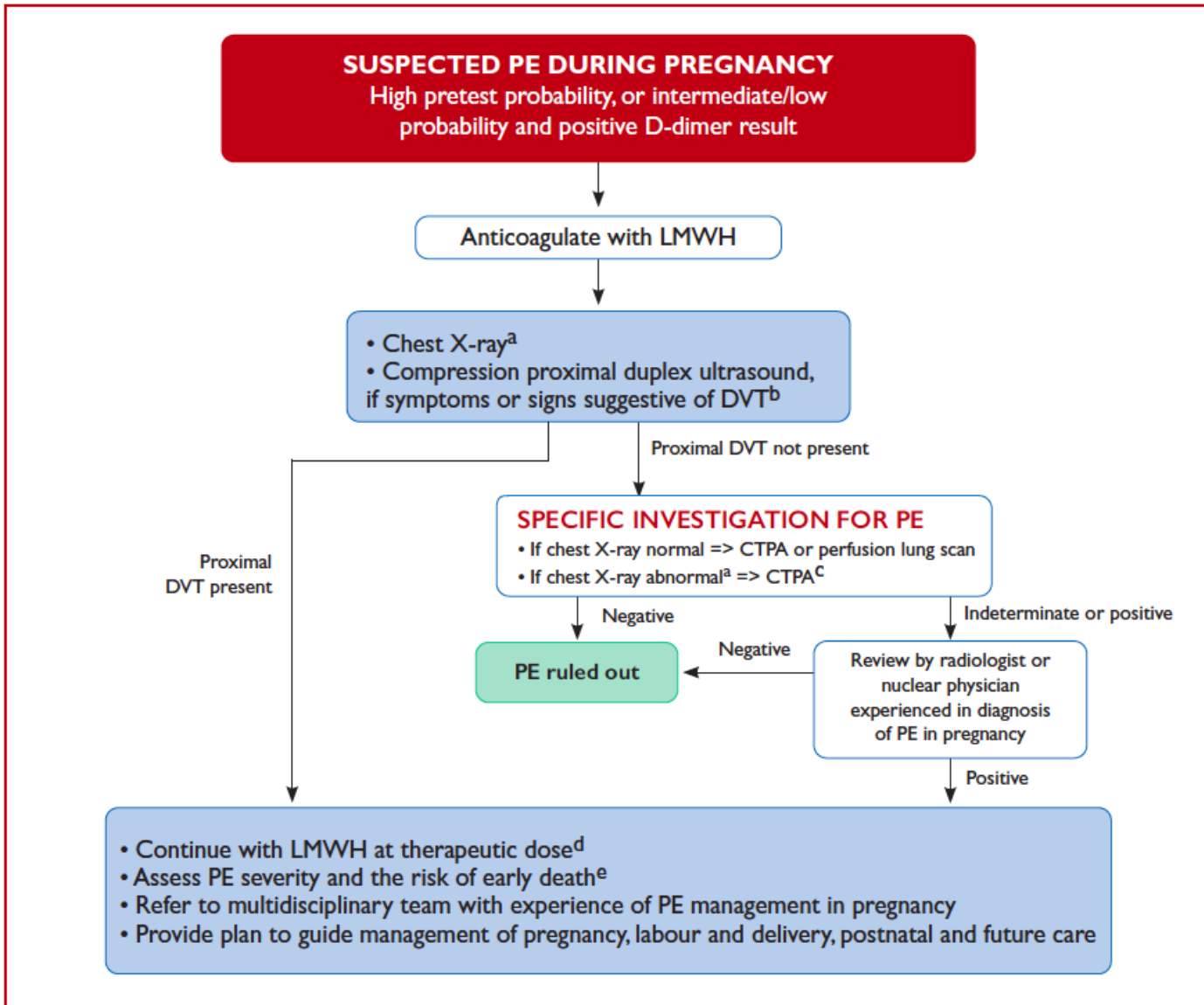
RESULTS

A total of 510 women were screened, of whom 12 (2.4%) were excluded. Pulmonary embolism was diagnosed in 20 patients (4.0%) at baseline. During follow-up, popliteal deep-vein thrombosis was diagnosed in 1 patient (0.21%; 95% confidence interval [CI], 0.04 to 1.2); no patient had pulmonary embolism. CT pulmonary angiography was not indicated, and thus was avoided, in 195 patients (39%; 95% CI, 35 to 44). The efficiency of the algorithm was highest during the first trimester of pregnancy and lowest during the third trimester; CT pulmonary angiography was avoided in 65% of patients who began the study in the first trimester and in 32% who began the study in the third trimester.

CONCLUSIONS

Pulmonary embolism was safely ruled out by the pregnancy-adapted YEARS diagnostic algorithm across all trimesters of pregnancy. CT pulmonary angiography was avoided in 32 to 65% of patients. (Funded by Leiden University Medical Center and 17 other participating hospitals; Artemis Netherlands Trial Register number, NL5726.)

KHUYẾN CÁO CHẨN ĐOÁN TTP Ở PN CÓ THAI



Formal diagnostic assessment with validated methods is recommended if PE is suspected during pregnancy or in the post-partum period. ^{388,391}	I	B
D-dimer measurement and clinical prediction rules should be considered to rule out PE during pregnancy or the post-partum period. ^{388,391}	IIa	B
In a pregnant patient with suspected PE (particularly if she has symptoms of DVT), venous CUS should be considered to avoid unnecessary irradiation. ³⁸⁸	IIa	B
Perfusion scintigraphy or CTPA (with a low-radiation dose protocol) should be considered to rule out suspected PE in pregnant women; CTPA should be considered as the first-line option if the chest X-ray is abnormal. ^{385,386}	IIa	C

Chẩn đoán HKTМ sâu ở PN có thai

- Triệu chứng LS không đáng tin cậy (độ đặc hiệu của chẩn đoán < 10 %), thường ở chân trái.
- Hơn 70 % HKTМ ở PN có thai ở các TM chậu-đùi hơn là các TM ở cẳng chân nên các triệu chứng có thể không điển hình: đau bụng dưới và/hoặc đau lưng và/hoặc sưng toàn bộ chi.
- Hội chứng hậu huyết khối gặp nhiều hơn (> 60 %).

- **Luật “LEFt”:**

- Triệu chứng ở chân trái (**L: Left**).
- Chênh lệch chu vi 2 bắp chân từ 2 cm trở lên (**E: Edema**).
- Triệu chứng ở quý đầu của thai kỳ (**Ft: First trimester**).

=> Có thể loại trừ HKTМ sâu nếu không có yếu tố nào & SÂ âm tính: NPV 100 %.

Recommendation 60		
In pregnant women with suspected deep vein thrombosis, the use of D dimer and Wells score is not recommended.		
Class	Level	Reference
III	B	Goodacre <i>et al.</i> (2018) ³⁴⁸

Giá trị của SÂ Doppler TM chi dưới

- Là phương pháp CDHA ưu tiên ở PN có thai, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao với HKTM sâu đoạn gần nhưng kém hơn với HKTM sâu đoạn xa và khung chậu.
- *SÂ đánh giá liên tục vào ngày 0, 3, và 7 có giá trị dự đoán âm tính cao 99.5% (95% CI 97–99%).*
- Chụp CHT tĩnh mạch có thể cân nhắc để loại trừ HKTM chậu.
- *Nếu LS nghi ngờ và SÂ lần đầu âm tính: nên tiếp tục điều trị chống đông và SÂ lại vào ngày 3 và ngày 7.*
- *Nếu LS ban đầu ít nghi ngờ: có thể dừng chống đông và SÂ lại vào ngày 3 và ngày 7.*
- *Nếu SÂ đều âm tính: có thể loại trừ HKTM sâu.*

4. Chẩn đoán nguyên nhân (yếu tố thúc đẩy)

TT HKTM ở PN có thai

Bệnh lý tăng đông tiên phát

LÀM NHỮNG XÉT NGHIỆM GÌ?

- XN **antithrombin, Protein C, Protein S**: Bệnh lý tăng đông di truyền **hiếm gặp**, hậu quả của việc *giảm hoạt tính của hệ thống chống đông tự nhiên*.
- XN **kháng protein C hoạt hoá => XN yếu tố V Leiden trong TH bất thường, XN đa hình thái 20210 của gen prothrombin (yếu tố II)**: Bệnh lý tăng đông di truyền **thường gặp**, hậu quả của *hoạt động quá mức hoạt tính của hệ thống đông máu*.

Bệnh lý tăng đông tiên phát

Các thiếu hụt bẩm sinh	Tỷ lệ trong cộng đồng	Tỷ lệ trong TT HKTM	Nguy cơ TT HKTM tương đối
Nguy cơ quan trọng			
Thiếu hụt AT	0,02 %	1 %	55
Nguy cơ tăng			
Thiếu hụt Protein C	0,2 – 0,4 %	3 – 5 %	5 – 12
Thiếu hụt Protein S	0,1 %	2 – 4 %	4 – 11
Nguy cơ trung bình			
Leiden dị hợp tử	5 %	20 %	5 – 7
Đa hình thái yếu tố II	2 %	4 %	2 – 5

Bệnh lý tăng đông tiên phát

LƯU Ý:

- Cần thận trọng khi đánh giá kết quả XN. *Các XN bất thường cần làm lại XN lần 2.*
- Không nên XN protein C & S khi đang dùng kháng Vitamin K.
- Không nên tìm kháng protein C hoạt hoá khi đang dùng thuốc kháng yếu tố II hoặc yếu tố X trực tiếp.
- Các XN bệnh lý tăng đông di truyền khác có thể được làm khi đang dùng các thuốc chống đông đường uống trực tiếp nhưng cần ý kiến của phòng XN chuyên sâu.

Hội chứng kháng phospholipid (APS)

Chẩn đoán xác định: Tiêu chuẩn Sydney (2006) khi có ít nhất 1 tiêu chuẩn LS & 1 tiêu chuẩn sinh học:

1. Tiêu chuẩn LS:

* **Huyết khối:** có 1 nhất 1 lần vị HK ĐM, TM hoặc vi mạch có triệu chứng, ở bất kỳ mô hoặc cơ quan nào, được chẩn đoán khách quan (thăm dò CDHA hoặc GPB: HK không có DH viêm thành mạch có ý nghĩa).

* **Sản khoa:**

- *Ít nhất 1 lần thai lưu* không giải thích được NN (hình thái thai bình thường) *từ tuần thai thứ 10 trở đi*; hoặc,

- *Ít nhất 1 lần đẻ non trước tuần 34* với thai nhi hình thái bình thường do nguyên nhân: sản giật hoặc tiền sản giật nặng hoặc có triệu chứng suy bánh nhau, hoặc,

- *Ít nhất 3 lần sảy thai tự nhiên liên tiếp trước tuần thai thứ 10* mà không có bất thường gì về giải phẫu hoặc hormon mẹ hoặc NST của bố hoặc mẹ.

Hội chứng kháng phospholipid (APS)

2. Tiêu chuẩn CLS:

- Có chất chống đông trong tuần hoàn (**kháng đông Lupus**), 2 lần XN cách nhau 12 tuần theo khuyến cáo của ISTH.
- **KT kháng cardiolipin** IgG và/hoặc IgM trong huyết tương hoặc huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA, 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần.
- **KT anti- β 2-GPI** IgG và/hoặc IgM trong huyết tương hoặc huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA, 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần.

Chẩn đoán nguyên nhân (yếu tố thúc đẩy) TT HKTМ ở PN có thai

- Khoảng 1/2 số BN TT HKTМ khi mang thai có bệnh lý tăng đông.
- Tuy nhiên, xét nghiệm trong giai đoạn cấp **có thể cho kết quả không chính xác và không được khuyến cáo.**
- Nồng độ của các chất chống đông sinh lý có thể giảm, đặc biệt nếu huyết khối lan rộng. Nồng độ protein S thấp khi mang thai bt và tình trạng kháng Protein C hoạt hoá (APC) ở khoảng 40% trường hợp do những thay đổi sinh lý trong hệ thống đông máu.

Chẩn đoán nguyên nhân (yếu tố thúc đẩy) TT HKTМ ở PN có thai?

- Tương tự như ở đối tượng không có thai, kết quả XN tăng đông **không ảnh hưởng đến việc điều trị TT HKTМ giai đoạn cấp** trừ trường hợp *thiếu hụt AT sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả của Heparin TLPT thấp.*
- *Việc phát hiện các kháng thể APS sẽ cần theo dõi thai cẩn thận hơn* do có thể gây RL chức năng nhau thai.
- **Tóm lại:** XN tăng đông thường quy không được khuyến cáo khi mang thai trừ XN APS và cân nhắc định lượng nồng độ AT ở những BN có TS gia đình bị TT HKTМ rõ rệt.

5. Điều trị TT HKTM liên quan đến thai nghén

Thuốc chống đông & thai nghén

1. Heparin TLPT thấp là thuốc được lựa chọn ưu tiên trong dự phòng và điều trị TT HKTМ ở phụ nữ có thai và cho con bú:

- Thuốc không qua được nhau thai, do đó không gây nguy cơ chảy máu bào thai hoặc quái thai.
- Thuốc ít gây mất xương hơn Heparin không phân đoạn, tỷ lệ gãy xương do loãng xương thấp (0,04 % PN có thai).

• Dự phòng:

- Liều dự phòng ban đầu dựa vào cân nặng của lần hẹn khám trước sinh đầu tiên (ví dụ, tuần thai 8-10) do được chứng minh đạt được mức nồng độ anti-Xa dự phòng hiệu quả hơn.

- Những BN nguy cơ TT HKTМ cao nên được dùng enoxaparin 0,5 IU/kg, 1 lần/ngày hoặc các Heparin TLPT thấp khác tương đương.

- Chỉ định dự phòng trong quý đầu với IVF sau HC quá kích buồng trứng.

2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy *European Heart Journal* (2018) 00, 1–83 doi:10.1093/eurheartj/ehy340

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

European Heart Journal (2019) 00, 161 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

RCOG: Recommended Agents for Thromboprophylaxis

Suggested Antenatal and Postnatal Doses of LMWH Thromboprophylaxis			
Weight	Enoxaparin, mg/d	Dalteparin, units/d	Tinzaparin, units/d
< 50 kg	20	2500	3500
50-90 kg	40	5000	4500
91-130 kg	60*	7500	7000*
131-170 kg	80*	10,000	9000*
> 170 kg	0.6 mg/kg/d*	75 units/kg/d	75 units/kg/d*
High prophylactic dose for women weighing 50-90 kg	40 mg/12 h	5000 units/12 h	4500 units/12 h

*May be given in 2 divided doses

RCOG website. Guideline 37-a. 2018.

Thuốc chống đông & thai nghén

- Điều trị:

- Dừng ngay liều điều trị khi nghi ngờ.

- Liều dựa theo cân nặng trong giai đoạn sớm khi mang thai.

- **Đích anti Xa 4-6h sau tiêm: 0.6–1.2 IU/mL:** XN ở 1 số nhóm đối tượng như TT HKTM tái phát, cân nặng ngoài khoảng 50-90 kg hoặc suy thận; chỉnh liều theo anti Xa?

Thuốc chống đông & thai nghén

2. Heparin không phân đoạn: thường chỉ dùng trong điều trị TTP nguy cơ cao, *không dùng liều nạp mà bắt đầu truyền với liều 18 U/kg/h.*

3. Fondaparinux: liều 7,5 mg, 1 lần/ngày ở BN mang thai cân nặng bình thường có thể cân nhắc nếu BN bị dị ứng hoặc có các tác dụng không mong muốn khi dùng Heparin TLPT thấp.

Thuốc chống đông & thai nghén

4. Kháng Vitamin K:

- Qua được hàng rau nhai thai và được chứng minh gây quái thai trong quý đầu, hay chảy máu bào thai, chảy máu sơ sinh hoặc vỡ ối trong quý thứ 3. Warfarin có thể liên quan đến các bất thường hệ thống TKTW.
- PN đang dùng OAC: khuyến cáo ***ngừng thuốc ngay khi biết có thai (tốt nhất là trong vòng 2 tuần sau khi mất kinh, và trước tuần thứ 6 của thai kỳ), chuyển sang Heparin TLPT thấp với liều điều trị, kéo dài suốt quá trình mang thai.***
- Không qua sữa mẹ, ***có thể dùng an toàn với phụ nữ cho con bú.*** Dùng Vitamin K cho trẻ.

5. NOAC: CCD ở PN có thai & cho con bú.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2019) 00, 161 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch 2022

Thuốc chống đông & đình chỉ thai nghén

- Phụ nữ có thai đang dùng Heparin TLPT thấp liều điều trị nên có kế hoạch **sinh chủ động khoảng tuần thai 39** để tránh nguy cơ chuyển dạ tự nhiên (Heparin TLPT thấp chỉ có thể đảo ngược 1 phần bởi protamine sulfate).
- **Những TH nguy cơ cao:** nên chuyển Heparin TLPT thấp sang Heparin không phân đoạn ít nhất 36 giờ trước sinh và dừng truyền khoảng 4-6 giờ trước giờ sinh dự kiến. XN aPTT về bình thường trước khi gây tê vùng.

Chống đông & đình chỉ thai nghén

- **Những TH nguy cơ thấp** khi dùng chống đông liều điều trị hoặc liều dự phòng cao: nên dùng liều Heparin TLPT thấp buổi tối hôm trước và sinh vào buổi sáng hôm sau với **gây tê vùng thực hiện sau hơn 24 giờ** kể từ liều cuối và không có thuốc nào ảnh hưởng đến đông máu.
- Thuốc chống đông liều điều trị làm tăng nguy cơ chảy máu sau đẻ, do vậy nên chủ động dùng **oxytocin** (Phác đồ mới dùng thêm 2 IU oxytocin trong 5 phút cùng với truyền liều thấp tiêu chuẩn trong 4 giờ [10U oxytocin trong 500 mL dung dịch nước muối sinh lý truyền TM 36 mL/h trong 4 giờ (12 mU/phút)] giúp làm giảm lượng máu mất có ý nghĩa).

Thuốc chống đông sau đẻ

- **Không dùng Heparin TLPT thấp trong vòng 4h sau khi rút catheter ngoài màng cứng**, sau 4h có thể cân nhắc dùng liều dự phòng tạm thời, sau đó chờ khoảng $\geq 8-12$ giờ giữa liều dự phòng này và liều điều trị tiếp theo.
- **Thuốc chống đông nên được dùng ≥ 6 tuần sau sinh và tổng thời gian điều trị ≥ 3 tháng.**

Điều trị TTP nặng?

- Một tổng quan hệ thống gần đây bao gồm 127 TH bị TTP nặng (cả nguy cơ cao và trung bình, 23 % có ngừng tim) khi mang thai (và tới 6 tuần sau sinh) được điều trị tiêu sợi huyết, lấy HK và/hoặc ECMO.
- Tỷ lệ sống sót là 94 và 86 % sau TSH và PT lấy HK.
- Sau TSH: tỷ lệ chảy máu nặng là 18 và 58 % khi mang thai và trong thời kỳ hậu sản.
- Tỷ lệ tử vong thai lần lượt là 12 và 20 % sau TSH và lấy HK.
- Điều trị TSH không nên thực hiện quanh thời kỳ sinh, trừ khi TTP đe dọa tính mạng.

KHUYẾN CÁO CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ TT HKTM LIÊN QUAN ĐẾN THAI NGHÉN

Recommendations	Class ^a	Level ^b
LMWH is recommended for the prevention and treatment of VTE in pregnant patients. ¹³	I	B
For high-risk women, it is recommended to give a weight-related prophylactic dose of LMWH (e.g. enoxaparin 0.5 mg/kg once daily). ¹³	I	B
A documented assessment of risk factors for VTE before pregnancy or in early pregnancy is recommended in all women. ⁴¹⁷	I	C
It is recommended that the therapeutic dose of LMWH is based on body weight. ¹⁴	I	C
Thrombolytics to manage patients with pulmonary embolism is only recommended in patients with severe hypotension or shock. ²¹	I	C
In high-risk women, it is recommended to convert LMWH to UFH at least 36 h prior to delivery and stop the UFH infusion 4–6 h prior to anticipated delivery. aPTT should be normal before regional anaesthesia. ²²	I	C
In low-risk women on therapeutic LMWH, induction or caesarean section is recommended to be performed 24 h after the last dose of LMWH. ²²	I	C
For women after <i>in vitro</i> fertilization complicated by OHSS, thromboprophylaxis with LMWH is recommended during the first trimester. ⁴¹⁸	I	C
In women who are on antenatal anticoagulation, it should be considered to actively manage the third stage of labour with oxytocin. ¹⁰⁵	IIa	C
If compression ultrasound is negative, using magnetic resonance venography should be considered to diagnose pelvic thrombosis before using computed tomography pulmonary angiography or ventilation perfusion scanning. ¹⁸	IIa	C
In women on therapeutic LMWH, planned delivery should be considered at around 39 weeks to avoid the risk of spontaneous labour while fully anticoagulated (LMWH is only partially reversed with protamine). ⁴¹⁹	IIa	C
Direct oral anticoagulants are not recommended in pregnancy. ⁴²⁰	III	C

KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ TTP Ở PN CÓ THAI

A therapeutic, fixed dose of LMWH based on early pregnancy body weight is the recommended therapy for PE in the majority of pregnant women without haemodynamic instability. ^{408,410}	I	B
Thrombolysis or surgical embolectomy should be considered for pregnant women with high-risk PE. ⁴²¹	IIa	C
Insertion of a spinal or epidural needle is not recommended, unless ≥ 24 h have passed since the last therapeutic dose of LMWH.	III	C
Administration of LMWH is not recommended within 4 h of removal of an epidural catheter.	III	C
NOACs are not recommended during pregnancy or lactation.	III	C

KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ HKTM SÂU Ở PN CÓ THAI

Recommendation 61		
In pregnant women with deep vein thrombosis, therapeutic doses of low molecular weight heparin are recommended during pregnancy for at least three months and for at least six weeks postpartum.		
Class	Level	Reference
I	B	Greer & Nelson-Piercy (2005) ³⁵³

Recommendation 62		
In pregnant women with deep vein thrombosis less than two weeks before the anticipated date of delivery, a temporary inferior vena cava filter filter may be considered.		
Class	Level	Reference
IIb	B	Harris <i>et al.</i> (2016) ³⁵⁸

KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ TT HKTM Ở PN CÓ THAI

Khuyến cáo	Nhóm	Mức độ bằng chứng
Khuyến cáo sử dụng heparin TLPT thấp để điều trị TT-HKTM ở phụ nữ có thai ít nhất là trong 3 tháng đầu của thai kỳ, và trong 6 tuần đầu sau khi sinh con	I	B
Tiêu sợi huyết hoặc phẫu thuật lấy huyết khối nên được cân nhắc chỉ định ở phụ nữ có thai bị TTP cấp nguy cơ cao	IIa	C
Lưới lọc tĩnh mạch chủ dưới có thể được cân nhắc chỉ định ở phụ nữ có thai bị HKTMSCD trong vòng 2 tuần trước ngày dự kiến sinh	IIb	B

KẾT LUẬN

1. Cần đánh giá các YTNC của TT HKTM cho mọi phụ nữ trước khi mang thai và trong giai đoạn sớm của thai kỳ để có biện pháp dự phòng thích hợp (Phân loại của RCOG...)

- Dùng Heparin TLPT thấp liều dự phòng theo cân nặng cho nhóm nguy cơ cao.

2. Chẩn đoán xác định:

- Không dùng XN D-dimer đơn độc để chẩn đoán hay hướng dẫn điều trị.

- Một số tiêu chuẩn lâm sàng (**YEARS/LEFT**) phối hợp với D-dimer và siêu âm Doppler tĩnh mạch chi dưới giúp loại trừ TT HKTM liên quan đến thai nghén & giảm chỉ định chụp CLVT ĐMP.

3. Chẩn đoán nguyên nhân: cân nhắc XN antithrombin (liên quan đến hiệu quả điều trị của Heparin TLPT thấp) và KT HC kháng phospholipid (gây RL chức năng nhau thai, cần theo dõi thai cẩn thận hơn). Các XN khác có thể chưa cần thiết vì có sai số và không thay đổi điều trị trong giai đoạn cấp.

KẾT LUẬN

4. Điều trị:

- Dùng ngay Heparin TLPT thấp liều điều trị theo cân nặng trong giai đoạn sớm khi mang thai nếu nghi ngờ (trong lúc làm chẩn đoán).
- Thuốc chống đông nên được dùng ≥ 6 tuần sau sinh và tổng thời gian điều trị ≥ 3 tháng.
- XN anti-Xa trong 1 số trường hợp (...)
- **Sinh chủ động ở tuần thai 39.** Tùy nguy cơ có thể chuyển đổi chống đông hoặc dùng khu chuyển dạ. Với Heparin TLPT thấp: lưu ý an toàn khi gây tê vùng (ngừng trước ít nhất **24 giờ**) & catheter ngoài màng cứng (không dùng lại sau rút catheter trong vòng **4 giờ**).

TRÂN TRỌNG CẢM ƠN!

