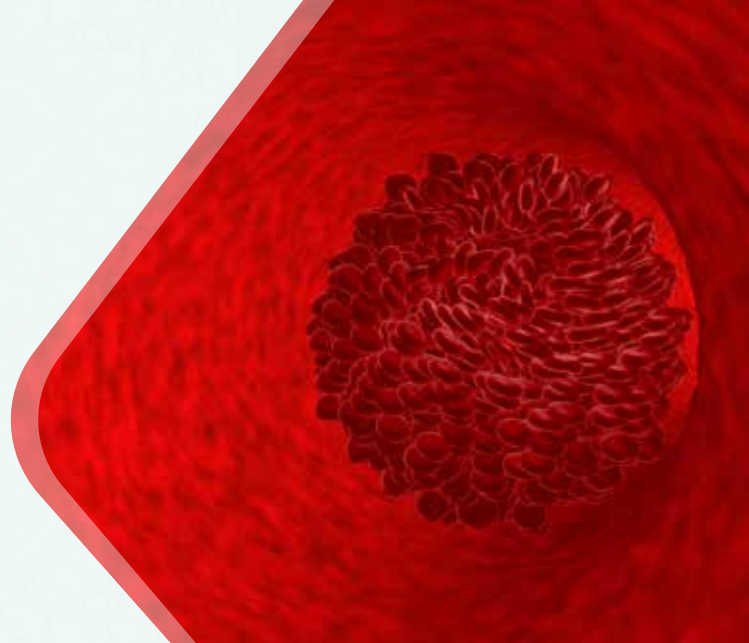


ĐỊNH HƯỚNG NGHIÊN CỨU TRIỂN VỌNG TRONG PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH TRONG SẢN PHỤ KHOA

Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch



Biến chứng huyết khối tĩnh mạch (Venous thromboembolism – VTE) là một biến chứng quan trọng trong thai kỳ, với nguy cơ gia tăng gấp 4 đến 5 lần so với phụ nữ ngoài thai kỳ, chiếm tỉ lệ 1 – 2/1.000 ca mang thai. Huyết khối tĩnh mạch sâu, gồm tĩnh mạch khoeo và tĩnh mạch chậu là nguyên nhân gây ra 75 đến 80% các biến chứng VTE. Ước tính 50% phụ nữ có nguy cơ mắc các biến chứng VTE trong thai kỳ và 50% trong thời kỳ hậu sản. Việc tăng nguy cơ mắc các biến chứng VTE trong thai kỳ chủ yếu có liên quan đến tình trạng ứ máu tĩnh mạch, tổn thương thành mạch và tình trạng tăng đông máu. Việc sử dụng thuốc chống đông máu trong thai kỳ, thay đổi sinh lý và được động học làm cho việc phòng ngừa và điều trị VTE trong thai kỳ trở nên phức tạp hơn, và thiếu các nghiên cứu y học chất lượng mang tính hỗ trợ tích cực. Hiện nay, các khuyến nghị hướng dẫn phòng ngừa và điều trị dự phòng VTE trong thai kỳ cũng còn nhiều tranh cãi, và vẫn còn một số câu hỏi liên quan đến tình trạng này vẫn chưa được trả lời. Vì vậy, cần có nhiều nghiên cứu triển vọng được thực hiện để đơn giản hóa cách tiếp cận, cho phép các đối tượng mang thai được đánh giá đúng về nguy cơ mắc VTE, xác định các tác nhân an toàn và hiệu quả nhất để phòng ngừa và điều trị, cũng như được hướng dẫn chăm sóc lâm sàng.

Các lĩnh vực nghiên cứu triển vọng xoay quanh ba câu hỏi liên quan đến VTE trong thai kỳ:

- Làm thế nào để có thể phân tầng rủi ro và cải thiện

nguy cơ mắc các biến chứng VTE trong thai kỳ?

- Các biện pháp phòng ngừa các biến chứng VTE hiệu quả nhất trong sản phụ khoa là gì?
- Vai trò của thuốc chống đông máu trong thời kỳ mang thai và thời kỳ hậu sản là gì?

Việc cung cấp bằng chứng làm sáng tỏ các câu hỏi trên sẽ hỗ trợ tốt cho các nghiên cứu trong tương lai nhằm cải thiện tình trạng bệnh ở các đối tượng đã được chẩn đoán.

VIỆC PHÂN TẦNG RỦI RO VÀ CẢI THIỆN NGUY CƠ MẮC CÁC BIẾN CHỨNG VTE TRONG THAI KỲ

Tất cả các bệnh nhân mang thai đều có nguy cơ mắc biến chứng VTE cao hơn so với các đối tượng không mang thai. Mặc dù hiện tại có khuyến cáo tất cả các bệnh nhân sản khoa nên được đánh giá về nguy cơ mắc VTE, nhưng không có sự đồng thuận về thời điểm, tần suất và cách đánh giá nguy cơ này.

Cách tiếp cận VTE tích cực nhất được thực hiện bởi Đại học Hoàng gia về Sản phụ khoa (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG). RCOG khuyến cáo nên đánh giá nguy cơ VTE trong thời kỳ đầu thai kỳ, trong khi nhập viện trước sinh tại bệnh viện và một lần nữa trong khi sinh hoặc sau sinh. Họ cung cấp một thuật toán chi tiết để điều trị dự phòng dựa trên số lượng và loại yếu tố nguy cơ, thay đổi theo tiền sử cá nhân của VTE đến tiền sản giật hoặc mang thai nhờ công

nghe hỗ trợ sinh sản. Dựa trên số lượng và loại yếu tố nguy cơ này, việc điều trị dự phòng có thể được đề xuất hoặc yêu cầu từ 3 tháng đầu thai kỳ hoặc thai từ 28 tuần tuổi và có thể được tiếp tục tới đa 6 tuần sau khi sinh. Tuy nhiên, RCOG thừa nhận rằng phương pháp này mang tính thực dụng, bởi vì không có bằng chứng nào có thể ước tính chính xác nguy cơ VTE ở hầu hết bệnh nhân sản khoa.

Tại Hoa Kỳ, Hiệp hội Đối tác Quốc gia vì An toàn Bà mẹ (the National Partnership for Maternal Safety, NPMS) đã đưa ra các khuyến nghị đồng thuận trong năm 2016, đề xuất đánh giá rủi ro ở bốn thời điểm trong thai kỳ: lần khám thai đầu tiên, tất cả các lần nhập viện trước sinh, sau sinh, và ở thời điểm xuất viện sau sinh (D'Alton và cs, 2016). Các tác giả khuyến nghị rằng việc đánh giá rủi ro VTE ở bệnh nhân mang thai nhập viện nên được đưa vào nhóm dự phòng VTE của Ủy ban đo lường dự phòng VTE. Tuy nhiên, trái ngược với các khuyến nghị RCOG, hệ thống tính điểm thực tế được sử dụng còn hơi mơ hồ, và họ đã đề xuất sử dụng hệ thống tính điểm Caprini hoặc Padua. Hệ thống Caprini được phát triển cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật, trong khi Padua dành cho bệnh nhân y tế. Cả 2 hệ thống này không được xác nhận trong thai kỳ, không bao gồm bệnh nhân sản khoa, và nhiều yếu tố nguy cơ trong đánh giá không liên quan đến việc mang thai.

Trong khi đó, trường Đại học Sản phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) không cung cấp các khuyến nghị cụ thể cho việc điều trị dự phòng dựa trên rủi ro (ngoại trừ bệnh sử VTE hoặc truyền tắc đã được biết). Thay vào đó, các bác sĩ có thể dựa vào hướng dẫn thực hành lâm sàng có nguồn gốc từ sự đồng thuận hoặc khuyến nghị từ cộng đồng trong nước và quốc tế. Các bằng chứng hiện tại về việc ngăn ngừa VTE trong thai kỳ và giai đoạn sau sinh đã được tóm tắt nhưng vẫn chưa đủ để đưa ra khuyến nghị về việc điều trị dự phòng VTE trong thời kỳ mang thai và thời kỳ đầu hậu sản (Rosenbloom và Macones, 2019).

Một lĩnh vực đang gây tranh cãi có liên quan đến việc sử dụng thường xuyên các tác nhân được lý nhằm hạn chế huyết khối sau khi sinh mổ. NPMS

cho rằng việc điều trị dự phòng bằng được lý cho tất cả phụ nữ sau khi sinh mổ là hợp lý. Trong khi Đại học chuyên khoa ngực của Mỹ (American College of Chest Physicians, ACCP) khuyến cáo không nên điều trị dự phòng đối với những bệnh nhân sinh mổ không xuất hiện yếu tố nguy cơ (Bates và cs, 2012). Việc ưu tiên nghiên cứu phải xác định bệnh nhân nào sau sinh mổ cần điều trị dự phòng huyết khối bằng được lý.

Việc điều trị dự phòng quá mức hoặc dưới mức đều tiềm ẩn một số rủi ro, điều trị tốn kém, khiến bệnh nhân phải tiêm hàng ngày và khiến bệnh nhân có nguy cơ bị các biến chứng hiếm gặp hơn như chảy máu hoặc giảm tiểu cầu do heparin. Dự phòng dưới mức có thể làm tăng tỷ lệ VTE.

Theo Rosenbloom và Macones, 2019, vấn đề cấp thiết là việc nghiên cứu phát triển hệ thống kiểm soát rủi ro VTE chính xác trong thai kỳ, và các nghiên cứu quy mô lớn kèm theo đánh giá tiềm năng là thật sự cần thiết. Việc làm theo khuyến cáo của RCOG hoặc hệ thống tính điểm rủi ro Caprini hoặc Padua đều không dựa trên bằng chứng trong thai kỳ, có thể không nhằm mục tiêu chính xác vào đúng bệnh nhân để điều trị dự phòng. Liệu hệ thống phân tầng rủi ro có thể được phát triển sẽ dẫn đến điều trị dự phòng hiệu quả cần thiết cho bệnh nhân mà không phải trải qua quá nhiều điều trị. Nếu không có bằng chứng và không có hệ thống chấm điểm độ rủi ro VTE trong thai kỳ, thì sẽ không có hướng dẫn dự đoán lâm sàng cụ thể cho bệnh nhân sản khoa có dấu hiệu hoặc triệu chứng VTE. Việc phân tầng kỹ càng hơn sẽ là công cụ hỗ trợ xét nghiệm chẩn đoán chính xác sự hiện diện của VTE ở các đối tượng nghiên cứu.

CẢI THIỆN VIỆC PHÒNG NGỪA CÁC BIẾN CHỨNG VTE HIỆU QUẢ TRONG GIAI ĐOẠN HẬU SẢN

Ngay cả khi có một hệ thống phân tầng rủi ro nguy cơ VTE trong thai kỳ và thời kỳ hậu sản được xác nhận, câu hỏi được đặt ra là làm thế nào để cung cấp điều trị dự phòng hiệu quả nhất cho bệnh nhân nhập viện đang mắc nguy cơ cao nhất. Các lựa chọn chính trong việc phòng ngừa VTE sau sinh là cơ học, được lý hoặc kết hợp cả hai. Gần đây, việc điều trị dự

phòng được lý ở bệnh nhân sau sinh, đặc biệt là sau sinh mổ đã được tăng cường, trái ngược với việc chỉ dựa vào điều trị dự phòng bằng cơ học (D'Alton và cs, 2016). Mặc dù vậy, câu hỏi chính cho tất cả các hình thức điều trị dự phòng cần xoay quanh: tác hại và lợi ích của điều trị dự phòng VTE cơ học so với được lý ở bệnh nhân sản khoa nhập viện, tác nhân tối ưu và chế độ dùng thuốc cho bệnh nhân cần điều trị dự phòng bằng thuốc (Rosenbloom và Macones, 2019).

Nghiên cứu bởi Clark và cs, 2014 cho thấy việc điều trị dự phòng bằng cơ học có hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ VTE ở bệnh nhân sản khoa, giảm thuyên tắc phổi ở thai nhi sau khi thực hiện phác đồ điều trị dự phòng cơ học toàn cầu trong hệ thống bệnh viện lớn. Tuy nhiên, có ít dữ liệu liên quan đến hiệu quả tương đối của điều trị dự phòng cơ học ở bệnh nhân sản khoa, cần thực hiện điều trị dự phòng được lý trừ khi có chống chỉ định (Bates và cs, 2012; D'Alton và cs, 2016). Mặt khác, theo khuyến nghị từ ACCP, việc điều trị dự phòng bằng cơ học đối với bệnh nhân trải qua sinh mổ tuy hiệu quả thấp hơn nhưng gây ra ít biến cố chảy máu hơn so với điều trị dự phòng bằng được lý. Tuy nhiên, khả năng áp dụng những chỉ định này đối với bệnh nhân sau sinh mổ vẫn chưa được biết rõ, và vẫn thiếu bằng chứng về việc nên kết hợp điều trị dự phòng bằng cơ học và được lý ở những bệnh nhân sau sinh có nguy cơ VTE cao (Bates và cs, 2012). Mặc dù đã có 19 thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến chứng huyết khối trong giai đoạn tiền sản hoặc sau sinh được xác định, những vấn đề liên quan đến điều trị dự phòng bằng được lý như liều thuốc và chế độ dùng thuốc tối ưu vẫn chưa được chỉ định rõ ràng. Đã có một số thử nghiệm so sánh heparin với giả được, heparin có trọng lượng phân tử thấp (low-molecular weight heparin, LMWH) so với heparin, hoặc thời gian điều trị dự phòng với LMWH sau sinh. Nhưng nhìn chung, các thử nghiệm này không có hiệu quả cao và không đưa ra được kết luận chính xác nào. Hiện tại, có một thử nghiệm đang diễn ra liên quan đến việc dùng LMWH ở bệnh nhân mang thai có tiền sử VTE (NCT01828697). Tuy nhiên, bên cạnh việc dùng thuốc, thời gian điều trị dự phòng tối ưu vẫn chưa được biết. Dữ liệu gần đây chứng

minh nguy cơ VTE gia tăng liên tục đến 12 tuần sau khi sinh vẫn chưa được đưa vào hướng dẫn. Việc xác định thời gian điều trị dự phòng tối ưu sau sinh có tầm quan trọng lớn trong việc đảm bảo kết quả điều trị tốt nhất nhằm giảm các tác dụng phụ và chi phí điều trị.

VAI TRÒ CỦA THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU TRONG THAI KỲ

Theo ACOG, bệnh nhân cần điều trị chống đông máu trong thai kỳ, để điều trị dự phòng hoặc điều trị VTE, đều có những lựa chọn hạn chế. Hiện nay, các thuốc chống đông máu duy nhất được chấp nhận trong thai kỳ là heparin, LMWH, và trong các trường hợp đặc biệt (như ở bệnh nhân có van tim cơ học), thuốc đối kháng vitamin K như warfarin. Heparin và LMWH có lợi vì chúng không đi qua nhau thai, không tác động lên thai nhi, và có hiệu quả cao trong phòng ngừa và điều trị VTE.

Tuy nhiên, một số nhược điểm thấy được của các tác nhân này, đặc biệt là heparin và LMWH cần tiêm hàng ngày hoặc hai lần mỗi ngày và cần điều chỉnh liều thường xuyên trong thai kỳ. Việc sử dụng thuốc chống đông qua đường uống với chế độ dùng thuốc ổn định và không cần theo dõi sẽ có lợi trong thai kỳ. Các thuốc chống đông máu không vitamin K (NOACs, còn được gọi là thuốc chống đông máu uống trực tiếp hoặc DOACs) được xem là thuốc chống đông máu lý tưởng. Hiện tại có 5 NOAC được quan tâm trong điều trị chống đông: dabigatran là chất ức chế thrombin trực tiếp và bốn NOAC còn lại là apixaban, edoxaban, rivaroxaban và betrixaban, ức chế nhân tố X đã được kích hoạt. Khi được điều trị bằng NOAC, bệnh nhân không cần phải được giám sát chặt chẽ, sự tương tác giữa thuốc và chế độ ăn uống ít, phạm vi điều trị rộng hơn, nguy cơ băng huyết và chảy máu nội sọ thấp hơn, mà vẫn đạt được hiệu quả điều trị trong vài giờ thay vì vài ngày và thời gian bán hủy của thuốc ngắn hơn. NOAC có lợi thế hơn LMWH do trực tiếp đi vào đường uống thay vì tiêm và không yêu cầu điều chỉnh liều. Ở Mỹ, NOAC đã được phê duyệt để điều trị VTE, điều trị dự phòng VTE cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật chỉnh hình, cũng như điều trị dự phòng đột quỵ do rung nhĩ. Tại Mỹ, NOAC

được ACCP khuyến cáo sử dụng như liệu pháp chống đông máu chính lâu dài ở bệnh nhân mắc VTE (không có sự hiện diện của u ác tính).

Mặc dù NOAC được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng, rất ít dữ liệu về vai trò tiềm năng, cũng như độ an toàn cho thai nhi và hiệu quả của thuốc trong thai kỳ, việc sử dụng NOAC trong thai kỳ hiện tại chưa được khuyến cáo (Rosenbloom và Macones, 2019). Theo một bài tổng quan y văn có hệ thống, Lameijer và cs, 2018 đã tổng hợp 42 trường hợp mang thai có sử dụng NOAC và công bố sự hiện diện và vắng mặt của các biến chứng huyết khối hoặc chảy máu, trong đó có 2 trường hợp VTE (5%), và một trường hợp báo cáo chưa thấy hiệu quả của rivaroxaban trong giai đoạn sau sinh, có thể do liều cơ bản chưa đủ so với việc tăng tốc độ lọc thải của cầu thận trong thai kỳ. Ngoài ra, có rất ít thông tin về hiệu quả của NOAC lên quá trình sinh sản. Do có trọng lượng phân tử tương đối nhỏ, hầu hết các NOAC dự kiến sẽ đi qua nhau thai, do đó ở liều cao, NOAC (ngoại trừ apixaban) có thể gây quái thai, tùy loại NOAC có thể hạn chế tăng trưởng của thai nhi, dị thường túi mật, mất sau cấy ghép, xuất hiện đốm sáng trên gan và sảy thai hoặc xuất hiện một số dị tật. Nguyên nhân có thể do những thay đổi trong quá trình đông máu của thai nhi với hiện tượng chảy máu kèm theo (Cohen và cs, 2016).

Cho đến nay, các báo cáo về kết quả tiếp xúc với NOAC ở phụ nữ mang thai bị giới hạn ở hình thức bệnh án đơn lẻ. Một chuỗi 233 trường hợp sử dụng NOAC trong thai kỳ đã công bố 67 ca sinh nở, 39 ca phá thai, và 31 ca sảy thai tự nhiên. Một đánh giá có hệ thống gần đây ghi nhận tỷ lệ sảy thai tự nhiên chiếm 31% trong các trường hợp mang thai liên tục có sử dụng NOAC (Lameijer và cs, 2018). Trong các loại NOAC, rivaroxaban có tỷ lệ gây quái thai cao nhất (4%) với sự hiện diện các bất thường về xương và mắt. NOAC không phù hợp với đối tượng đang cho con bú, đặc biệt là apixaban do có thể được vận chuyển chủ động vào sữa mẹ. Các khuyến nghị gần đây của Hiệp hội quốc tế về huyết khối và cầm máu lưu ý rằng phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần được tư vấn trước khi sử dụng NOAC và nên tránh sinh con trong khi dùng thuốc. Khi phát hiện mang thai, nên ngừng sử dụng NOAC và chuyển

sang LMWH, không có khuyến nghị chấm dứt thai kỳ do vô tình tiếp xúc với NOAC. Bệnh nhân quyết định tiếp tục mang thai nên được đánh giá chi tiết qua hình thái, theo dõi sự phát triển của thai nhi và theo dõi liên tục hiện tượng chảy máu nội sọ thai nhi ở bệnh nhân tiếp xúc NOAC sau ba tháng đầu. Rõ ràng mức độ an toàn và hiệu quả của NOAC trong thai kỳ cần được nghiên cứu sâu hơn, và làm sáng tỏ trước khi được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị VTE trong thai kỳ.

KẾT LUẬN

Mặc dù có nhiều nghiên cứu về cách phòng ngừa và điều trị VTE trong thai kỳ, vẫn còn nhiều thắc mắc cần được giải đáp. Với tỷ lệ VTE trong thai kỳ ngày càng tăng và số lượng bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ mắc VTE ngày càng tăng như béo phì, việc cần thiết là giải quyết vấn đề VTE trong thai kỳ bằng cách tiếp cận dựa trên bằng chứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu tổng thể bị giới hạn bởi sự khác biệt văn hóa và việc thiếu thông tin đăng ký. Việc xác định tầm quan trọng của các yếu tố rủi ro trong biến chứng VTE trong sản phụ khoa và lợi ích của việc can thiệp điều trị dự phòng đang là vấn đề cấp thiết. Các kết quả nghiên cứu triển vọng trong tương lai về biến chứng VTE trong sản phụ khoa sẽ rất quan trọng trong việc xác định các kết quả lâm sàng. Mặc dù dữ liệu công bố trên thế giới đã chứng minh rằng biến chứng VTE trong sản phụ khoa là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở người mẹ và gia tăng tỷ lệ mắc các yếu tố rủi ro cho thai nhi. Việc nghiên cứu chi tiết sẽ giúp ích cho việc xác định tần suất nguy cơ của mẹ, lợi ích của các can thiệp điều trị trên đối tượng nghiên cứu. Cần có nhiều nghiên cứu kết hợp có cỡ mẫu lớn với dữ liệu lâm sàng chi tiết để đưa ra các kết luận phù hợp về hiệu quả của các chiến lược điều trị dự phòng trong lâm sàng và cải thiện chăm sóc các đối tượng đang mang thai.

 Mời xem tiếp
ở trang 21

- Nếu có thai trong quá trình sử dụng Thuốc kháng đông dạng uống trực tiếp cần ngưng thuốc và chuyển sang sử dụng Heparin.
- Không có chỉ định chấm dứt thai kỳ nếu sử dụng Thuốc kháng đông dạng uống trực tiếp với nghiên cứu trên 137 phụ nữ mang thai có sử dụng Thuốc kháng đông dạng uống trực tiếp.
- Nếu có thai trong quá trình sử dụng cần khám và kiểm tra thai kỳ định kỳ.
- Không sử dụng Thuốc kháng đông dạng uống trực tiếp trên phụ nữ cho con bú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Urbanus RT. Recent developments in antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44 (05) 417-418.

2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2): 295-306
3. Muller-Calleja N, Lackner KJ. Mechanisms of cellular activation in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jul;44(5):483-492.
4. Bertolaccini ML, Sanna G. The clinical relevance of noncriteria antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jul;44(5):453-457
5. A. Sacharidou, PW. Shaul, C. Mineo. New insights in the pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jul;44(5):475-482.
6. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018 Jul;44(5):419-426.
7. V. Pengo, E. Bison, G. Denas, et al., Laboratory diagnostics of antiphospholipid syndrome, *Semin. Thromb. Hemost.* 44 (5) (2018) 439-444.
8. Criado-García J, Fernández-Puebla RA, Jiménez LL, Velasco F, Santamaría M, Blanco-Molina A. Anticoagulation treatment withdrawal in primary antiphospholipid syndrome when anticardiolipin antibodies become negative [in Spanish]. *Rev Clin Esp* 2008; 208(3):135-137
9. Andrade D, Tektonidou M. Emerging therapies in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(4):22
10. Lee AYY, Levine MN, Baker RJ, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2):146-153
11. Cohen H, Efthymiou M, Gates C, Isenberg D. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44 (05) 427-438



ĐỊNH HƯỚNG NGHIÊN CỨU TRIỂN VỌNG TRONG PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH TRONG SẢN PHỤ KHOA

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rosenbloom JLI, Macones GA2. Future research directions for prevention and treatment of obstetric venous thromboembolism. *Semin Perinatol*. 2019 Jun;43(4):213-217. doi: 10.1053/j.semperi.2019.03.006. Epub 2019 Mar 8.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Puerperium. LondonUK: RCOG; 2015 Green top guideline no. 37a.
3. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):688-698.
4. ACOG Practice Bulletin No. 196. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e1-e17.

5. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
6. Clark SL, Christmas JT, Frye DR, Meyers JA, Perlin JB. Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):32 e1-9.
7. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy: a systematic literature review. *Thromb Res*. 2018;169:123-127.
8. Cohen H, Arachchilage DR, Beyer-Westendorf J, Middeldorp S, Kadir RA. Direct oral anticoagulants and women. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):789-797.



GIẢM THIỂU NGUY CƠ THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI MẠCH MÁU TRONG SỬ DỤNG NỘI TIẾT TỔ NỮ

Với phụ nữ có yếu tố nguy cơ VTE, ưu tiên hàng đầu là sử dụng liệu pháp không nội tiết, tiếp đến có thể cân nhắc estrogen thoa da đơn thuần hoặc kết hợp progesterone vi hạt nếu liệu pháp không nội tiết không hiệu quả. Trong trường hợp việc điều trị nội tiết phải bắt đầu sau mãn kinh >10 năm, cần sử dụng trong thời gian ngắn nhất với liều thấp nhất có hiệu quả và chỉ chọn dạng thoa da^[8]. Việc sử dụng nội tiết cho phụ nữ quanh mãn kinh, trong tất cả trường hợp, đều cần thông qua tư vấn chỉ tiết và đạt sự đồng thuận của từng đối tượng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 3;(3):CD010813.
2. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012 May 10;344:e2990.
3. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012 Aug 7;345:e4944.
4. Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* JTH. 2013 Jan;11(1):124-31.
5. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* JTH. 2012 Nov;10(11):2277-86.
6. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. 2016 Sep;22(5):634-46.
7. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Feb 1;22(2):201-10.
8. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* N Y N. 2017 Jul;24(7):728-53.