



Hội nghị Sản Phụ khoa
Việt - Pháp - Châu Á - Thái Bình Dương

Lần thứ 17
TP. HCM, ngày 18 & 19/5/2017

SHILPA NAMBIAR

Phó Giáo sư

Khoa Y – Đại học Perdana - Malaysia
Đại học Y khoa Hoàng Gia Kuala Lumpur - Malaysia



**ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỶ XẤU
CÓ NÊN CHỈ ĐỊNH CHO MỌI TRƯỜNG HỢP
VÀ BẤT CỨ TUỔI THAI NÀO**

Ý KIẾN

*Associate Prof Dr Shilpa Nambiar
MD MRCOG MRCPI
Advanced Fellowship Maternal Medicine
PU RCSI School of Medicine
Prince Court Medical Centre*



NỘI DUNG

• ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU



• CHO MỌI TRƯỜNG HỢP

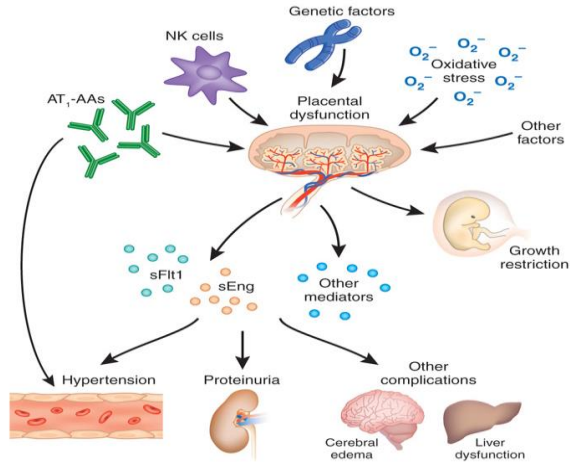


• CHO BẤT CỨ TUỔI THAI NÀO

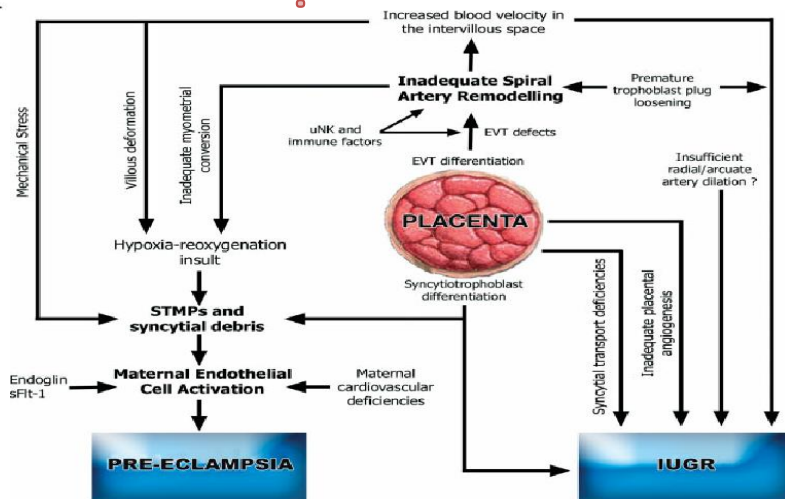




ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU

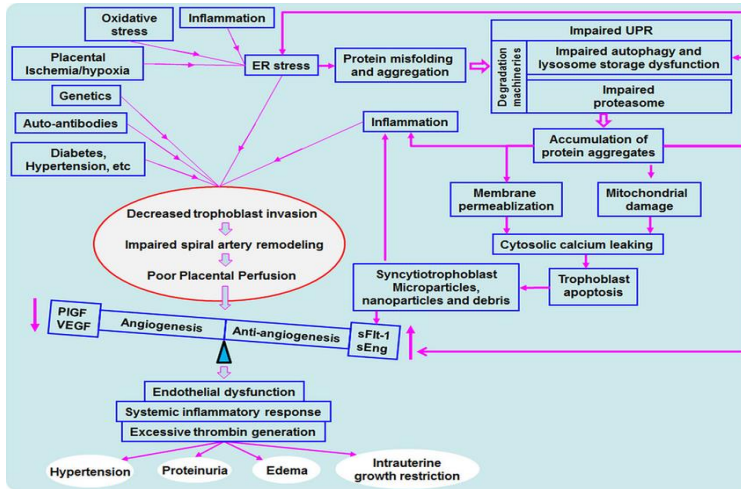


ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU

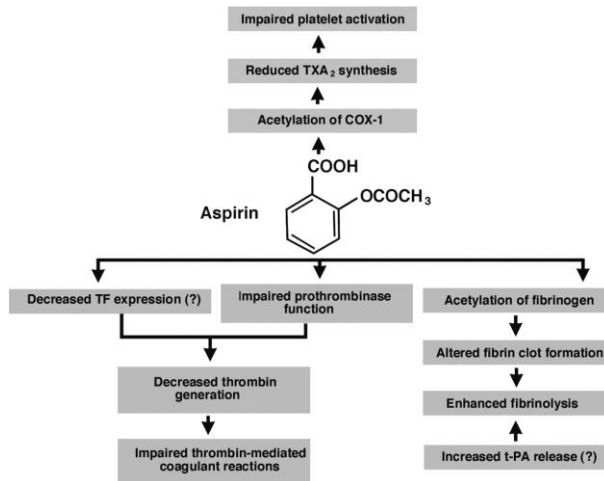




ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỶ XẤU

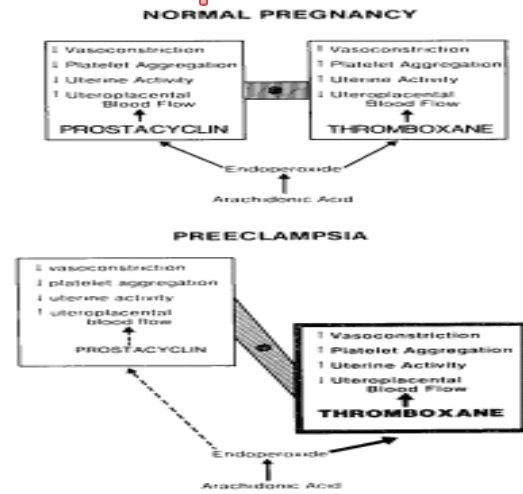


ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỶ XẤU





ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU



ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU

- 21 tổng quan hệ thống từ 1991
- CLASP (9356 thai phụ) không cho thấy giảm có ý nghĩa
- Phân tích gộp vẫn được tiến hành



ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU

**Chống ngưng tập tiểu cầu trong phòng ngừa tiền sản giật và biến chứng:
Một phân tích gộp từ dữ liệu cá nhân**

Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS collaborative group Lancet 2007

- 32,217 thai phụ, 31 RCT về Tiền sản giật
- **Nhóm chống ngưng tập tiểu cầu so với nhóm chứng;**
 - Nguy cơ tương đối phát triển thành TSG 0.90 (95%CI 0.84-0.97)
 - Nguy cơ tương đối sinh non trước 34 tuần 0.90 (95% CI 0.83-0.98)
 - Nguy cơ tương đối xảy ra hệ quả nghiêm trọng 0.90 (95% CI 0.85-0.96)
 - NNT để dự phòng một ca có kết cục nghiêm trọng: 67
- **Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu không gây ảnh hưởng lên nguy cơ chảy máu cho thai phụ và cho bé**



ASPIRIN DỰ PHÒNG KẾT CỤC THAI KỲ XẤU

- Theo Haapsamo và cs, LDA có thể cải thiện tuần hoàn ĐM Tử cung bằng cách thay đổi ĐM xoắn
- Xâm nhập tế bào nuôi bắt đầu từ 8 – 10 tuần, hầu hết đã hoàn tất ở 16 – 18 tuần, nhưng vẫn có thể tiếp tục đến 22 tuần
- Mất cân bằng TXA₂ (do tiểu cầu sản xuất) và PGI₂ (do tế bào nội mạc sản xuất) đã được ghi nhận trong giai đoạn sớm của thai kỳ sẽ dẫn tiến thành tiền sản giật
- Căn nguyên là do tiểu cầu không có DNA tái tạo COX không giống như tế bào nội mạc
- Những can thiệp lý tưởng nên bắt đầu ở 8 – 10 tuần và chắc chắn phải trước 16 tuần mới có hiệu quả



CHỈ ĐỊNH ASPIRIN VÀO BẤT CỨ THỜI ĐIỂM NÀO

The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis



Stéphanie Roberge, PhD; Kypros Nicolaides, MD; Suzanne Demers, MD, MSc; Jon Hyett, MD; Nils Chaillet, PhD; Emmanuel Bujold, MD, MSc

BACKGROUND: Preeclampsia and fetal growth restriction are major causes of perinatal death and handicap in survivors. Randomized clinical trials have reported that the risk of preeclampsia, severe preeclampsia, and fetal growth restriction can be reduced by the prophylactic use of aspirin in high-risk women, but the appropriate dose of the drug to achieve this objective is not certain.

OBJECTIVE: We sought to estimate the impact of aspirin dosage on the prevention of preeclampsia, severe preeclampsia, and fetal growth restriction.

STUDY DESIGN: We performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing the effect of daily aspirin or placebo (or no treatment) during pregnancy. We searched MEDLINE, Embase, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials up to December 2015, and study bibliographies were reviewed. Authors were contacted to obtain additional data when needed. Relative risks for preeclampsia, severe preeclampsia, and fetal growth restriction were calculated with 95% confidence intervals using random-effect models. Dose-response effect was evaluated using meta-regression and reported as adjusted R^2 . Analyses were stratified according to gestational age at initiation of aspirin (≤ 16 and > 16 weeks) and repeated after exclusion of studies at high risk of biases.

RESULTS: In all, 45 randomized controlled trials included a total of 20,909 pregnant women randomized to between 50–150 mg of aspirin daily. When aspirin was initiated at ≤ 16 weeks, there was a significant reduction and a dose-response effect for the prevention of preeclampsia (relative risk, 0.57; 95% confidence interval, 0.43–0.75; $P < .001$; R^2 , 44%; $P = .036$), severe preeclampsia (relative risk, 0.47; 95% confidence interval, 0.26–0.83; $P = .009$; R^2 , 100%; $P = .008$), and fetal growth restriction (relative risk, 0.56; 95% confidence interval, 0.44–0.70; $P < .001$; R^2 , 100%; $P = .044$) with higher dosages of aspirin being associated with greater reduction of the 3 outcomes. Similar results were observed after the exclusion of studies at high risk of biases. When aspirin was initiated at > 16 weeks, there was a smaller reduction of preeclampsia (relative risk, 0.81; 95% confidence interval, 0.66–0.99; $P = .04$) without relationship with aspirin dosage (R^2 , 0%; $P = .941$). Aspirin initiated at > 16 weeks was not associated with a risk reduction or a dose-response effect for severe preeclampsia (relative risk, 0.85; 95% confidence interval, 0.64–1.14; $P = .28$; R^2 , 0%; $P = .838$) and fetal growth restriction (relative risk, 0.95; 95% confidence interval, 0.86–1.05; $P = .34$; R^2 , not available; $P = .563$).

CONCLUSION: Prevention of preeclampsia and fetal growth restriction using aspirin in early pregnancy is associated with a dose-response effect. Low-dose aspirin initiated at > 16 weeks' gestation has a modest or no impact on the risk of preeclampsia, severe preeclampsia, and fetal growth restriction. Women at high risk for those outcomes should be identified in early pregnancy.

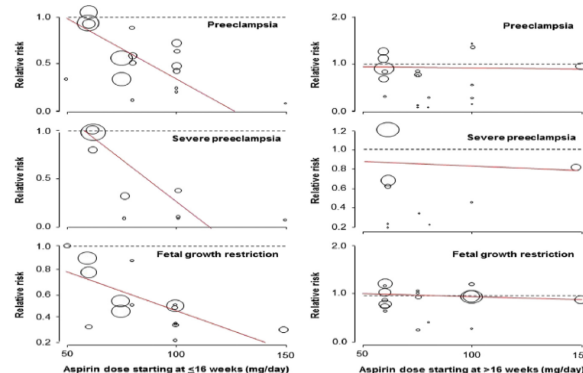
Key words: aspirin, fetal growth restriction, meta-analysis, meta-regression, preeclampsia, pregnancy, systematic review

AJOG Feb 2017



CHỈ ĐỊNH ASPIRIN VÀO BẤT CỨ THỜI ĐIỂM NÀO

FIGURE 3
Evaluation of aspirin's dose-response effect when initiated at or before 16 weeks or after 16 weeks of gestation



Bubble plots with fitted meta-regression line that report relationship between aspirin dosage and relative risks for each adverse pregnancy, according to gestational age at initiation of aspirin.

Roberge. Aspirin's dose for prevention of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2017.

AJOG Feb 2017



CHỈ ĐỊNH ASPIRIN VÀO BẤT CỨ THỜI ĐIỂM NÀO

[Chronobiol Int](#), 2013 Mar;30(1-2):260-79. doi: 10.3109/07420528.2012.717455. Epub 2012 Sep 24.

Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy.

[Ayala DE¹](#), [Ucieda R](#), [Hermida RC](#).

Nghiên cứu tiến cứu mù đôi, đối chứng ngẫu nhiên với giả dược
350 thai phụ nguy cơ cao
Phân ngẫu nhiên thành 6 nhóm – ASA 100 mg hoặc giả dược,
Thời điểm : ngay khi thức dậy, 8 giờ sau thức dậy, trước khi đi ngủ

Can thiệp ở 12 – 16 tuần kéo dài đến khi sinh
HA đo 48 giờ, mỗi 4 tuần cho tới 7 tháng, mỗi 2 tuần cho đến lúc sinh

Kết quả

- Không ảnh hưởng trên HA nếu uống ngay khi thức dậy
- Giảm có ý nghĩa ở thời điểm 8 giờ và hơn nữa nếu uống ngay trước khi đi ngủ
- Giảm có ý nghĩa tỉ số nguy hại của phức hợp tiền sản giật, sinh non, thai chậm tăng trưởng, thai lưu (**0.35** 95% CI 0.22-0.56 p<0.001)

Chronobiology Int March 2013



CHỈ ĐỊNH ASPIRIN VÀO BẤT CỨ THỜI ĐIỂM NÀO

- Chỉ định càng sớm càng tốt và trước 16 tuần để có hiệu quả
- Uống thuốc buổi chiều tối cho kết quả tốt hơn

Place your reference here



FIGO

INTERNATIONAL FEDERATION
OF
GYNECOLOGY & OBSTETRICS

ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI

Obstet Gynecol. 2015 Dec;126(6):1242-50. doi: 10.1097/AOG.0000000000001115.

A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States.

Werner EF¹, Hauspurg AK, Rouse DJ.

- So sánh 4 chiến lược
 - Không dự phòng
 - Dự phòng theo ACOG
 - Dự phòng theo US Preventative Task Force
 - Dự phòng chung cho toàn thế giới
- Chi phí liên quan đến aspirin, tiền sản giật, sinh non, các tác dụng phụ có thể của aspirin
- Tỷ lệ Tiền sản giật
 - 4.18%** không dự phòng
 - 4.17%** ACOG 0.35% (n=14,000) thai phụ được cho aspirin
 - 3.83%** US PSTF 23.5% (n=940,000)) thai phụ được cho aspirin
 - 3.81%** dự phòng chung
- US Preventative Service Task Force – tiết kiệm \$ 377.4 triệu cho chi phí y tế trực tiếp
- Dự phòng chung – tiết kiệm \$ 365 triệu
- **Cả hai phác đồ theo USPSTF và phác đồ dự phòng chung đều làm giảm bệnh suất, cứu sống với chi phí thấp hơn**



FIGO

INTERNATIONAL FEDERATION
OF
GYNECOLOGY & OBSTETRICS

ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng với thuốc
- Sử dụng với mục đích khác hơn là ngưng tập tiểu cầu ở trẻ em / vị thành niên <16 tuổi (Hội chứng Reye)
- Loét dạ dày đang tiến triển
- Tiền sử xuất huyết tiêu hóa
- Tiền sử xuất huyết nội sọ gần đây
- Rối loạn chảy máu gồm hemophilia, vWD, giảm tiểu cầu nặng ($TC < 30 \times 10^6/l$)
- Bệnh gan nặng có bệnh lý đông máu



ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI



Table. Clinical Risk Assessment for Preeclampsia*

Risk Level	Risk Factors
High	History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome Multifetal gestation Chronic hypertension Type 1 or 2 diabetes Renal disease Autoimmune disease (i.e., systemic lupus erythematosus, the antiphospholipid syndrome)
Moderate†	Nulliparity Obesity (body mass index >30 kg/m ²) Family history of preeclampsia (mother or sister) Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status) Age >35 y Personal history factors (e.g., low birthweight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, >10-y pregnancy interval)
Low	Previous uncomplicated full-term delivery

BOX 3-1. Risk Factors for Preeclampsia

- Primiparity
- Previous preeclamptic pregnancy
- Chronic hypertension or chronic renal disease or both
- History of thrombophilia
- Multifetal pregnancy
- In vitro fertilization
- Family history of preeclampsia
- Type I diabetes mellitus or type II diabetes mellitus
- Obesity
- Systemic lupus erythematosus
- Advanced maternal age (older than 40 years)

Annals of Internal Medicine



LOW-DOSE ASPIRIN USE FOR THE PREVENTION OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM PREECLAMPSIA

CLINICAL SUMMARY OF U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION

Population	Asymptomatic pregnant women who are at high risk for preeclampsia
Recommendation	Prescribe low-dose (81 mg/d) aspirin after 12 weeks of gestation. Grade: B
Risk Assessment	Pregnant women are at high risk for preeclampsia if they have 1 or more of the following risk factors: <ul style="list-style-type: none"> • History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome • Multifetal gestation • Chronic hypertension • Type 1 or 2 diabetes • Renal disease • Autoimmune disease (i.e., systemic lupus erythematosus, the antiphospholipid syndrome)
Preventive Medication	Low-dose aspirin (80 to 150 mg/d) initiated between 12 and 28 weeks of gestation reduces the occurrence of preeclampsia, antenatal birth, and IUGR in women at high risk for preeclampsia. The harms of low-dose aspirin in pregnancy are considered to be no greater than small.
Balance of Benefits and Harms	There is a substantial net benefit of daily low-dose aspirin to reduce the risk for preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at high risk for preeclampsia.
Other Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF recommends that all women planning or capable of pregnancy take a daily supplement containing 0.4 to 0.8 mg (80 to 800 µg) of folic acid. This recommendation is available at www.uspreventiveservicestaskforce.org .



ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI



The Fetal Medicine Foundation

Assessment of risk for preeclampsia (PE)

This application allows estimation of risks of early-PE (delivery at <32 weeks gestation), preterm-PE (<37 weeks) and term-PE (≥37 weeks) by a combination of maternal factors and results of various biophysical and biochemical measurements made at different stages in pregnancy.

Risk calculation is provided for the gestational age blocks of 11¹⁰ to 14¹¹, 19¹⁰ to 24¹⁶, 30¹⁰ to 34¹⁶ and 35¹⁰ to 37¹⁶ weeks. Please note that when using biophysical and biochemical markers the measurements should be obtained within the same gestational age block.

- Useful markers in the first trimester (11¹⁰ to 14¹¹ weeks) are MAP, UTPI, PLGF and PAPP-A ^{1, 2}.
- Useful markers in the second trimester (19¹⁰ to 24¹⁶ weeks) are MAP, UTPI, PLGF and SFLT ³.
- Useful markers in the third trimester are MAP, UTPI, PLGF and SFLT ^{4, 5}.



ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI

Original Research

ajog.org

OBSTETRICS

Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation

Neil O'Gorman, MD; David Wright, PhD; Argyro Syngelaki, RM; Ranjit Akolekar, MD; Alan Wright, PhD; Leona C. Poon, MD; Kypros H. Nicolaides, MD

Mô thức	Tỷ lệ phát hiện PE/GH (%)	Tỷ lệ dương giả (%)
Bệnh sử	47/ 35	10
Bệnh sử + HA ĐMTB TCN 1	60/40	10
Bệnh sử + HA ĐMTB + sinh hóa (PLGF, PAPPa, s-Flt 1, send)	80 (sớm)/64 (muộn) /39	10
Bệnh sử + HA ĐMTB + sinh hóa + Siêu âm Dopplers 11-13 tuần	88.5 (sớm)/ 46.7 (muộn) /35.3	10



ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI





FIGO
INTERNATIONAL FEDERATION
OF
GYNECOLOGY & OBSTETRICS

ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI



FIGO
INTERNATIONAL FEDERATION
OF
GYNECOLOGY & OBSTETRICS

ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI





ASPIRIN CHO MỌI NGƯỜI

Mục đích của bất cứ điều trị nào

Đạt hiệu quả điều trị tốt nhất
cho nhóm hưởng lợi nhiều nhất mà
KHÔNG đẩy phần lớn dân số phải chịu nguy cơ
tiềm ẩn

Thank you

