

LIỆU ASPIRIN CÓ LÀM GIẢM TỶ LỆ SINH NON?

BS. Phan Thị Minh Ý¹, ThS. BS. Nguyễn Hoàng Long²

¹Bệnh viện Quốc tế Phương Châu, ²The Chinese University of Hong Kong

TỔNG QUAN

Sinh non được định nghĩa là trẻ sinh ra sống ở tuổi thai trước 37 tuần. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, hàng năm, ước tính có khoảng 15 triệu trẻ sinh non, tương đương với cứ mỗi 10 trẻ thì có hơn 1 trẻ bị sinh non^[1]. Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và bệnh tật chu sinh, tỷ lệ lên đến 9,6% ở Mỹ. Chi phí điều trị cho trẻ sinh non cao hơn rất nhiều so với trẻ sinh đủ tháng do bao gồm thêm các chi phí chăm sóc như: giữ ấm, hỗ trợ dinh dưỡng, chăm sóc cơ bản cho các vấn đề khó khăn trong hô hấp và nhiễm trùng. Tai biến của sinh non là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi, gây ra khoảng 1 triệu ca tử vong trong năm 2015. Nếu trẻ sinh non sống sót qua giai đoạn trên thì sẽ vẫn phải tiếp tục đối mặt với các vấn đề lâu dài trong đời sống như các khiếm khuyết trong khả năng học tập, các vấn đề về nghe, nhìn..., qua đó làm tăng gánh nặng lên hệ thống chăm sóc y tế và dịch vụ xã hội. Cụ thể, chi phí chăm sóc trung bình bảo hiểm chi trả cho 1 trẻ sinh non trong 1 năm ở Mỹ là 76.153 đô la, đặc biệt nhóm sinh non ở tuổi thai 24 tuần lên đến 603.778 đô la^[19]. Vì vậy, dự phòng sinh non vẫn luôn là một vấn đề quan trọng trong sản khoa.

Có 2 loại sinh non, bao gồm: sinh non do chỉ định y khoa và sinh non tự phát. Do đó, dự phòng sinh non cũng sẽ bao gồm dự phòng sinh non đối với các trường hợp do chỉ định y khoa và dự phòng sinh non tự phát. Đối với dự phòng sinh non do chỉ định y khoa như do tiền sản giật

hay thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung, các nghiên cứu đã chứng minh aspirin có thể giúp làm giảm tỷ lệ sinh non trong các trường hợp này, và aspirin cũng đã được Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ đưa vào khuyến cáo để dự phòng tiền sản giật (2018). Đối với dự phòng sinh non tự phát, nhiều nghiên cứu đã chứng minh được tính hiệu quả của progesterone. Tuy nhiên, mặc dù những thai phụ có tiền sử sinh non tự phát được dự phòng bằng progesterone, vẫn có đến 20% – 30% thai phụ sẽ sinh non lần nữa^[2]. Do đó, cần tiếp tục tìm kiếm các phương pháp khác để dự phòng sinh non tự phát bên cạnh progesterone. Các bằng chứng cho tới hiện tại gợi ý rằng sự thiếu máu tử cung – nhau và thời điểm chuyển dạ theo đồng hồ chuyển hóa của thai kỳ đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân của sinh non tự phát, có thể tương tự với vai trò của các yếu tố này trong khởi phát tiền sản giật. Vì aspirin đã được chứng minh làm giảm nguy cơ và thời điểm khởi phát tiền sản giật nên chúng ta có thể đặt ra giả thuyết rằng liệu aspirin có thể cũng có hiệu quả trong dự phòng sinh non tự phát. Một vài nghiên cứu đã cho thấy những kết quả đầy hứa hẹn cho vấn đề này.

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA ASPIRIN LÊN THAI KỲ

Aspirin là một thuốc kháng viêm không steroid (Non-steroidal anti-inflammatory drug – NSAID) có tác dụng ức chế hai đồng phân chính của enzyme cyclooxygenase (COX-1 và COX-2). COX-1 và COX-2 cho phép quá trình

tổng hợp sinh học của các prostaglandin được xảy ra. COX-1 phân bố ở lớp nội mạc mạch máu để điều hòa quá trình sản xuất prostacyclin và thromboxan A2. Prostacyclin là một chất giãn mạch mạnh và ức chế chức năng tiểu cầu, trong khi thromboxan A2 là một chất co mạch mạnh và thúc đẩy sự ngưng tập tiểu cầu. Đồng phân COX-2 có tính cảm ứng và hầu như chỉ biểu hiện sau khi giải phóng các cytokine hoặc các chất trung gian gây viêm khác. Tác dụng của aspirin đối với sự tổng hợp prostaglandin theo con đường phụ thuộc COX tùy thuộc vào liều lượng. Với liều thấp (60 – 150 mg/ngày), aspirin sẽ gây ra quá trình acetyl hóa COX-1 không hồi phục, dẫn đến giảm tổng hợp thromboxan A2 trong tiểu cầu nhưng không ảnh hưởng đến con đường tổng hợp prostacyclin trong nội mô^[3]. Ở nồng độ cao hơn, aspirin ức chế cả COX-1 và COX-2, do đó ức chế toàn bộ con đường tổng hợp prostaglandin (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018)^[4].

Sự phát triển của bánh nhau và sự xâm lấn của nguyên bào nuôi vào các động mạch xoắn gần như hoàn tất khi thai được 16 – 18 tuần. Quá trình này đã được chứng minh là bất thường trong TSG, dẫn đến tăng quá trình viêm, stress oxy hóa và rối loạn chức năng nội mô. Thông qua sự gia tăng các cytokine và các phân tử kết dính, aspirin liều thấp giúp cải thiện quá trình làm tổ của phôi, quá trình tăng sinh và xâm nhập của các nguyên bào nuôi vào màng ối. Aspirin liều thấp làm giảm quá trình apoptosis của nguyên bào nuôi, giảm phản ứng viêm và stress oxy hóa thông qua giải phóng oxit nitric từ các tế bào nội mô mạch máu. Aspirin liều thấp cũng làm giảm thromboxan A2 có nguồn gốc từ tiểu cầu, giảm co mạch và kết tập tiểu cầu ở bánh nhau. Bằng chứng in-vitro cho thấy giá trị của aspirin liều thấp trong quá trình phát triển sớm của bánh nhau được củng cố bởi dữ liệu lâm sàng từ một số phân tích tổng hợp và bằng chứng siêu âm chứng minh sự cải thiện lưu lượng máu động mạch tử cung trong quý 1 và quý 2 thai kỳ ở các trường hợp người phụ nữ bắt đầu dùng aspirin

liều thấp từ trước khi thụ tinh.^[5]

Mặc dù có nhiều lợi ích, tuy nhiên, do đó có thể làm tăng nguy cơ các biến chứng liên quan đến chảy máu như nhau bong non, băng huyết sau sinh, truyền máu cho mẹ; dị tật bẩm sinh, xuất huyết nội sọ ở thai... Vì vậy, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá nguy cơ của aspirin. Đối với nguy cơ của aspirin lên mẹ, phần lớn các tổng quan hệ thống về các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy không có sự gia tăng các biến chứng chảy máu sau khi dùng aspirin liều thấp ở thai kỳ^[6-8]. Một báo cáo của Henderson về dự phòng tiền sản giật bằng aspirin liều thấp cho thấy không làm tăng tỷ lệ nhau bong non (11 nghiên cứu, 23.332 thai phụ, RR 1,17; 95% KTC, 0,93 – 1,48), băng huyết sau sinh (9 nghiên cứu, 22.760 thai phụ, RR 1,02; 95% KTC, 0,96 – 1,09) hoặc mất máu mức độ trung bình (5 nghiên cứu, 2.478 thai phụ)^[8]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên những thai phụ dùng aspirin liều thấp để dự phòng tiền sản giật cho thấy nguy cơ truyền máu cao hơn không đáng kể ở nhóm thai phụ dùng aspirin (4,0% so với 3,2%)^[9]. Về nguy cơ của aspirin lên thai, nghiên cứu của Slone báo cáo số lượng dị tật bẩm sinh không tăng lên ở một nhóm thuần tập gồm 15.000 phụ nữ mang thai dùng aspirin trong ba tháng đầu thai kỳ^[11]. Một số đánh giá hệ thống về các nghiên cứu dùng aspirin liều thấp để dự phòng tiền sản giật cũng không tìm thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh^[6-8]. Ngoài ra, một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 1.228 phụ nữ, trong đó 615 phụ nữ bắt đầu dùng aspirin trước khi thụ thai và tiếp tục dùng trong thai kỳ cũng không tìm thấy tăng nguy cơ tác động bất lợi đối với thai và trẻ sơ sinh^[10]. Một tổng quan của Cochrane cho thấy không tăng nguy cơ chảy máu nội sọ ở trẻ sơ sinh (10 nghiên cứu, 26.184 trẻ sơ sinh) hoặc các biến chứng chảy máu sơ sinh khác (8 nghiên cứu, 27.032 trẻ sơ sinh)^[6]. Phân tích dữ liệu tổng hợp trong tổng quan hệ thống của Henderson cũng không tìm thấy sự gia tăng các biến chứng chảy máu trong

não ở trẻ sơ sinh (10 RCT, 22.158 thai phụ; RR 0,84; 95% KTC, 0,61 – 1,16)^[8].

ASPIRIN VÀ NGUY CƠ SINH NON

Hàng loạt nghiên cứu trước đây đã cho thấy aspirin liều thấp có thể dùng để dự phòng tiền sản giật, thông qua đó làm giảm tỷ lệ sinh non do tình trạng bệnh lý này^[6]. Các nghiên cứu gần đây còn gợi ý rằng aspirin liều thấp không chỉ làm giảm tỷ lệ sinh non do chỉ định y khoa mà còn có thể làm giảm tỷ lệ sinh non tự phát.

Đối với các thai kỳ nguy cơ tiền sản giật, nhiều nghiên cứu đã chứng minh aspirin giúp làm giảm tỷ lệ sinh non. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm nghiên cứu aspirin liều thấp trên 35.212 thai phụ có nguy cơ tiền sản giật của Duley (2007)^[6] đã báo cáo aspirin giúp làm giảm tỷ lệ sinh non khoảng 8% (29 thử nghiệm, 31.151 thai phụ, RR 0,92, 95% KTC, 0,88 – 0,97). Các thai phụ được tính là có nguy cơ tiền sản giật bao gồm: có huyết áp bình thường và có tiền căn tăng huyết áp mạn tính, hoặc có tăng huyết áp mới khởi phát trong thai kỳ hoặc tăng huyết áp thai kỳ^[6]. Tiếp theo, vào năm 2015, phân tích thứ cấp của Abramovici về một nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên đa trung tâm trên các bệnh nhân có nguy cơ cao tiền sản giật cũng đã cho thấy sử dụng 60mg aspirin làm giảm tỷ lệ sinh non tự phát. Tiêu chuẩn chọn bệnh gồm: đái tháo đường phụ thuộc insulin trước mang thai, tăng huyết áp mạn tính, đa thai và tiền sản giật trong lần mang thai trước. Việc can thiệp được bắt đầu từ tuần thai thứ 13 đến 26. Abramovici bổ sung phân tầng các nhóm theo người hút thuốc lá và không hút thuốc, kết quả cho thấy aspirin làm giảm đáng kể tỷ lệ sinh non tự phát trước 37 tuần (25,0% so với 30,2%; RR 0,83, 95% KTC, 0,73 – 0,94) và trước 32 tuần (6,4% so với 8,9%; 0,72, 95% KTC, 0,55 – 0,94) ở nhóm không hút thuốc^[20]. Sau đó, vào năm 2017, van Vliet và cộng sự đã công bố một phân tích tổng hợp về ảnh hưởng của việc uống aspirin liều thấp (60 – 150mg) lên tỷ lệ sinh non tự phát. Các tác giả đã sử dụng bộ dữ liệu của một phân tích tổng

hợp trước đó nghiên cứu về tác dụng của aspirin liều thấp trong việc dự phòng tiền sản giật ở những thai phụ nguy cơ cao (The Perinatal Antiplatelet Review of International Studies Individual Participant Data). Các tình trạng được coi là nguy cơ cao bao gồm: tiền sử tiền sản giật, tăng huyết áp thai kỳ, thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung, bệnh lý mẹ trước mang thai (tổn thương thận, đái tháo đường, bệnh tự miễn, tăng huyết áp mạn tính), con so, đa thai, v.v... Dữ liệu của 28.797 bệnh nhân từ 17 nghiên cứu được đưa vào phân tích cuối cùng. Kết quả cho thấy uống aspirin làm giảm tỷ lệ sinh non tự phát trước 37 tuần (RR 0,93; 95% KTC, 0,86 – 0,996) và trước 34 tuần (RR 0,86; 95% KTC, 0,76 – 0,99)^[12].

Đối với thai kỳ bình thường, các nghiên cứu cho thấy aspirin cũng giúp làm giảm tỷ lệ sinh non tự phát và điều này có ý nghĩa rất quan trọng trong điều trị sản khoa. Năm 2018, Andrikopoulou đã công bố một phân tích thứ cấp về vấn đề này, dựa trên dữ liệu của một nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên đa trung tâm. Nghiên cứu đa trung tâm ban đầu thực hiện trên 3.135 thai phụ để điều tra tác động của 60mg aspirin lên tỷ lệ tiền sản giật ở thai phụ nguy cơ thấp. Các thai phụ tham gia là những phụ nữ đã từng sinh con và không có bất kỳ tình trạng bệnh lý nào trước đó. Việc can thiệp được bắt đầu từ tuần thai thứ 13 đến 25. Phân tích thứ cấp cho thấy tỷ lệ sinh non tự phát trước 34 tuần giảm đáng kể (1,03% so với 2,34%; RR 0,46, 95% KTC, 0,23 – 0,89) ở phụ nữ dùng aspirin^[14]. Ngoài ra, dữ liệu từ thử nghiệm ASPIRIN (2020) – một nghiên cứu tiến cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng với giả dược cũng cho kết quả tương tự. Tổng số 11.976 phụ nữ đã từng sinh con và không có bất kỳ tình trạng bệnh lý nào trước đó ở 6 quốc gia (Ấn Độ, Cộng hòa Dân chủ Congo, Guatemala, Kenya, Pakistan và Zambia) có thai từ 6⁺⁰ tuần đến 13⁺⁶ tuần được chọn vào nghiên cứu. Những thai phụ trong nhóm can thiệp sử dụng 81 mg aspirin mỗi ngày đến tuổi

thai 36⁺⁶ tuần hoặc đến khi sinh. Kết quả có 5.990 thai phụ trong nhóm can thiệp và 5.764 thai phụ trong nhóm giả dược được đưa vào phân tích và cho thấy sử dụng aspirin làm giảm đáng kể tỷ lệ sinh non trước 37 tuần (11,6% so với 13,1%; RR 0,89; 95% KTC, 0,81 – 0,98, p=0,012), giảm tỷ lệ tử vong chu sinh (RR 0,86; 95% KTC, 0,74 – 1,00, p=0,048), giảm tỷ lệ sinh non trước 34 tuần (RR 0,75; 95% KTC, 0,61 – 0,93, p=0,039)^[13].

TẠI SAO ASPIRIN LÀM GIẢM ĐƯỢC NGUY CƠ SINH NON?

Aspirin có thể ngăn ngừa sinh non nhờ giảm tỷ lệ sinh non ở cả hai nhóm nguyên nhân: do chỉ định y khoa hoặc do tự phát.

Về nguyên nhân sinh non do chỉ định y khoa, như nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, aspirin liều thấp có thể được sử dụng để dự phòng tiền sản giật, thông qua đó, aspirin có thể giúp làm giảm đáng kể tỷ lệ sinh non do chỉ định y khoa trong tiền sản giật. Điều này đã được chứng minh trong thử nghiệm CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) trên 9.364 thai phụ (CLASP Group, 1994) và được xác nhận lại trong các phân tích tổng hợp sau đó^[6,16].

Về nguyên nhân sinh non tự phát, aspirin làm giảm sinh non thông qua 2 cơ chế: làm giảm sự thiếu máu tử cung – nhau và làm chậm đồng hồ trao đổi chất của thai kỳ (thuyết trì hoãn liên quan đến aspirin). Sự thiếu máu tử cung – nhau là một nguyên nhân của sinh non tự phát. Sự thiếu máu tử cung – nhau có thể làm tăng giải phóng prostaglandin, từ đó làm khởi phát cơn gò của lớp cơ tử cung, gây phá hủy chất nền ngoại bào của cổ tử cung dẫn tới sinh non^[21]. Aspirin liều thấp ngăn chặn sự tổng hợp thromboxan A2 – một chất co mạch, do đó, có thể ngăn ngừa sự thiếu máu cục bộ ở tử cung, điều này giúp làm giảm sự giải phóng các prostaglandin, từ đó giúp ngăn ngừa sinh non tự phát. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây còn chứng minh aspirin làm chậm đồng hồ trao đổi chất của thai kỳ. Cụ thể, nghiên

cứu của Li (2021) đã cho thấy aspirin làm giảm tốc độ chuyển hóa của thai kỳ và làm đảo ngược một số thay đổi chuyển hóa trong thai kỳ. Trong nghiên cứu này, để kiểm tra xem aspirin có tác động đến đồng hồ chuyển hóa của thai kỳ hay không, tác giả đã áp dụng mô hình OPLS-DA (Orthogonal Projections to Latent Structures Discriminant Analysis) để dự đoán tuổi thai. Kết quả cho thấy tuổi thai theo chuyển hóa ở nhóm điều trị aspirin thấp hơn đáng kể so với nhóm điều trị giả dược. Ở nhóm điều trị aspirin, tuổi thai giảm trung bình 1,27 tuần (95% KTC, -0,66 đến -1,88), cho thấy aspirin làm giảm tuổi thai chuyển hóa một cách đáng kể^[18].

KẾT LUẬN

Như vậy, một số nghiên cứu bước đầu đã cho thấy aspirin có khả năng dự phòng sinh non do chỉ định y khoa và sinh non tự phát theo nhiều cơ chế khác nhau. Tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu với thiết kế tốt và cỡ mẫu lớn hơn, đặc biệt là các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả aspirin đối với sinh non trước khi được khuyến cáo trên thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-15. doi:10.1016/S2352-4642(21)00311-4
2. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, et al. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019;126.
3. Clarke R J, Mayo G, Price P. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med*. 1991;325:1137-1141.
4. ACOG Committee Opinion No.743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e44-e52.
5. Turner, JM., Robertson, N.T., Hartel, G. and Kumar, S. (2020), Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55: 157-169. <https://doi.org/10.1002/uog.20859>
6. Duley L, Henderson-Smart D J, Meher S. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(02):CD004659.
7. Askie L M, Duley L, Henderson-Smart D J. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791-1798.
8. Henderson J T, O'Connor E, Whitlock E P. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. *Ann Intern Med*. 2014;161:613-614.
9. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343:619-629.

Mời xem tiếp
ở trang 51

Tiếp theo bài  **LIỆU ASPIRIN CÓ LÀM GIẢM TỶ LỆ SINH NON**
ở trang 37

- Ahrens K A, Silver R M, Mumford S L. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses. *Obstet Gynecol.* 2016;127:689-698.
- Slone D, Siskind V, Heinonen O P. Aspirin and congenital malformations. *Lancet.* 1976;1:1373-1375.
- van Vliet E Q, Askie L A, Mol B W. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;129:327-336.
- Hoffman M K, Goudar S S, Kodkany B S. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395:285-293.
- Andrikopoulou M, Purisch S E, Handal-Orefice R. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:3990-3.99E8.
- Sibai B M, Caritis S N, Thom E. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1993;329:1213-1218.
- Roberge S, Nicolaides K H, Demers S. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:491-499.
- Roberge S, Bujold E, Nicolaides K H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:287-2930.
- Li X, Milosavljevic A, Elsea SH, Wang CC, Scaglia F, Syngelaki A, Nicolaides KH, Poon LC. Effective Aspirin Treatment of Women at Risk for Preeclampsia Delays the Metabolic Clock of Gestation. *Hypertension.* 2021 Nov;78(5):1398-1410. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17448. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34225470.
- Andrew L, Beam, Fried I, Palmer N, Agniel D, Brat G, Fox K, Kohane I, Sinaiko A, Zupancic JAF, Armstrong J. Estimates of healthcare spending for preterm and low-birthweight infants in a commercially insured population: 2008-2016. *J Perinatol.* 2020 Jul;40(7):1091-1099. doi: 10.1038/s41372-020-0635-z. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32103158; PMCID: PMC7314662.
- Abramovici A, Jauk V, Wetta L. Low-dose aspirin, smoking status, and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol.* 2015;32:445-450.
- Romero R, Dey S K, Fisher S J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345:760-765.