

# CÁC THUỐC GIẢM CO VÀ CORTICOSTEROIDS

---

**Gerard H.A. Visser**

**University Medical Center**

**Utrecht**

**The Netherlands**



# MỘT SỐ TIẾN BỘ TRONG ĐIỀU TRỊ ĐẼ NON

---

Biện pháp cũ:

- Corticosteroids
- Kháng sinh
- Thuốc giảm co
- Khâu vòng cổ tử cung

Biện pháp mới: - Vấn đề do cổ tử cung ngắn:

- Progesteron
- Vòng nâng cổ tử cung
- MgSO<sub>4</sub>

# Nhưng chúng ta hãy nói về cái cũ và tương tự

---

Biện pháp cũ:

- Corticosteroids
- Kháng sinh
- Thuốc giảm co
- Khâu vòng cổ tử cung

Biện pháp mới: - Vấn đề do cổ tử cung ngắn:

- Progesteron
- Vòng nâng cổ tử cung
- MgSO<sub>4</sub>

# SỬ DỤNG CS VÀ THUỐC GIẢM CO TỪ DƯỚI 29 TUẦN Ở CÁC NƯỚC ĐANG PHÁT TRIỂN

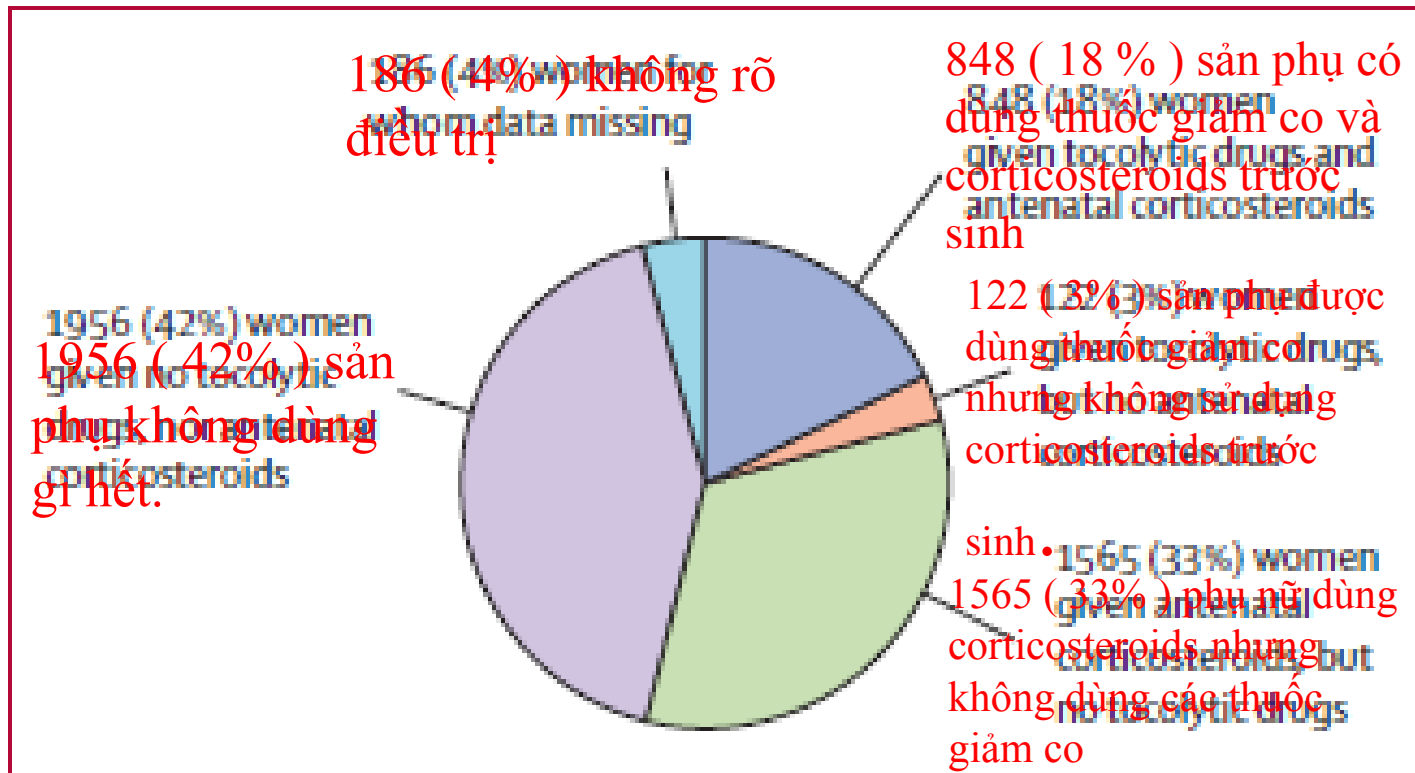


Figure 2: Use of tocolytic drugs, with and without antenatal corticosteroids, in uncomplicated spontaneous preterm births (26–34 weeks' gestation; n=4677)

# SỬ DỤNG CS VÀ THUỐC GIẢM CO TỪ DƯỚI 29 TUẦN Ở CÁC NƯỚC ĐANG PHÁT TRIỂN

186 (4%) women for whom data missing

848 (18%) women given tocolytic drugs and antenatal corticosteroids

20 % bệnh nhân có sử dụng các thuốc giảm co.

50 % bệnh nhân sử dụng corticosteroids

Figure 2: Use of tocolytic drugs, with and without antenatal corticosteroids, in uncomplicated spontaneous preterm births (26–34 weeks' gestation; n=4677)

# CẦN CHĂM DỨT TẤT CẢ SINH NON ?

---

**Gerard H.A. Visser**

**University Medical Center**

**Utrecht**

**The Netherlands**



# PHÂN TÍCH GỘP VỀ CÁC THUỐC GIẢM CO

---

	Placebo	thuốc giảm co
Trì hoãn đẻ non > 48h	53 %	75-93 %
Trì hoãn đẻ non > 7 ngày	39 %	61 – 78 %

Không kéo dài thai kỳ trên 01 tuần

# PHÂN TÍCH VỀ CÁC THUỐC GIẢM CO

---

	Placebo	thuốc giảm co
Trì hoãn đẻ non > 48h	53 %	75-93 %
Trì hoãn đẻ non > 7 ngày	39 %	61 – 78 %

Và không có sự khác biệt có ý nghĩa về hội chứng suy hô hấp cấp và sự sống sót của sơ sinh ( ở các nghiên cứu mà corticosteroids được sử dụng ở cả 2 nhóm )

Haas et al, Obstet Gynecol 2009;113:585-594



# PHÂN TÍCH GỘP VỀ THUỐC GIẢM CO

---

	Placebo	thuốc giảm co
Trì hoãn đẻ non > 48h	53 %	75-93 %
Trì hoãn đẻ non > 7 ngày	39 %	61 – 78 %

Theo hướng dẫn của RCOG Greentop , năm 2010: các thuốc giảm co không có liên quan tới việc giảm tỷ lệ mắc bệnh trước khi sinh và ở trẻ sơ sinh

# LÝ DO KHÔNG CÓ HIỆU QUẢ

---

- Đa số các cuộc chuyển dạ đẻ non có hoặc không có kèm theo vỡ ối thường kết hợp với tình trạng viêm hay nhiễm khuẩn.
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có PVL và CP
- Vì vậy, việc trì hoãn chuyển dạ có thể không ngăn ngừa tổn thương thần kinh mà thậm chí có thể làm cho nó tồi tệ hơn (xem thêm Oracle : tăng tỷ lệ CP sau 7 năm trong nhóm còn nguyên vẹn màng ối ; Kenyon et al, Lancet 2008)

# LÝ DO KHÔNG CÓ HIỆU QUẢ

---

- Đa số các cuộc chuyển dạ đẻ non có hoặc không có kèm theo vỡ ối thường kết hợp với tình trạng viêm hay nhiễm khuẩn.
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có PVL và CP

Vậy tại sao chúng ta không chỉ sử dụng corticosteroid đơi và xem

# LÝ DO KHÔNG CÓ HIỆU QUẢ

---

- Đa số các cuộc chuyển dạ đẻ non có hoặc không có kèm theo vỡ ối thường kết hợp với tình trạng viêm hay nhiễm khuẩn.
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có PVL và CP

Hoặc Corticosteroids và MgSO<sub>4</sub>

# LÝ DO KHÔNG CÓ HIỆU QUẢ

---

- Đa số các cuộc chuyển dạ đẻ non có hoặc không có kèm theo vỡ ối thường kết hợp với tình trạng viêm hay nhiễm khuẩn.
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có PVL và CP

Hoặc corticosteroids và MgSO<sub>4</sub>

Hơn nữa khi tác dụng hoạt động của MgSO<sub>4</sub> < 2h

# HƠN NỮA

---

- 2 ngày là quá đủ
- Đạt được hoạt tính thích hợp của corticosteroid
- Và giữ thai chuyển đến bệnh viện loại 3

# CÁC TÁC DỤNG PHỤ KHI CHỈ SỬ DỤNG THUỐC GIẢM CO ( n = 1333 )

Tocolytic drug	N	Severe	Mild
Nifedipine	543	5 (0.9%)*	8 (1.5%)*
$\beta$ -agonists	158	3 (1.9%)*	4 (2.5%)*
Atosiban	576	0 (0%)	1 (0.2%)
Indomethacin	35	0 (0%)	0 (0%)

\*Significant difference compared with atosiban

Nếu chỉ sử dụng thuốc giảm co thì nên dùng thuốc an toàn đến mẹ

# DO VẬY

---

- Không dùng các thuốc chặn kênh  $\beta$
- Không sử dụng các biện pháp kết hợp
- Cân nhắc việc sử dụng atosiban



# DO VẬY

---

Không dùng các thuốc chặn kênh  $\beta$   
Không sử dụng các biện pháp kết hợp  
Cân nhắc việc sử dụng atosiban

Đặc biệt trong trường hợp đa thai, kèm theo đái tháo đường hoặc có bệnh lý tim mạch kết hợp  
Chú ý tình trạng của sản phụ trước khi quyết định sẽ dùng thuốc giảm co loại nào.

Đánh giá lại vai trò của chất ức chế prostaglandin ( nhưng không dùng trong song thai một bánh rau)

# CÓ NÊN DUY TRÌ CÁC THUỐC GIAM CO

---

- Đối kháng Oxytocin, một thử nghiệm
- Uống Betamimetic , 13 thử nghiệm
- Chẹn kênh Ca, 2 thử nghiệm

Không có ảnh hưởng lên tỷ lệ sinh non hay tỷ lệ mắc bệnh của sơ sinh

# KẾT LUẬN

---

- Không có bằng chứng thuyết phục rằng thuốc giảm co cải thiện kết quả của sơ sinh
- Vì vậy, nếu bạn muốn điều trị, chỉ làm điều đó trong một thời gian ngắn (để giữ thai chuyển tuyến ) và với một loại thuốc an toàn cho các bà mẹ
- Nhưng bạn cũng có thể xem xét để cho corticosteroid và MgSO<sub>4</sub>.
- Không còn chỗ cho phác đồ duy trì với thuốc giảm co

# SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH

---

CÓ THỂ CÓ HẠI BỞI MỘT SỐ TÁC DỤNG PHỤ



# SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS Ở CÁC NƯỚC CÓ THU NHẬP THẤP VÀ TRUNG BÌNH

(Argentina, Guatemala, India, Kenya, Pakistan, Zambia)

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

---

- Chương trình sử dụng corticosteroids ở những trường hợp doạ đẻ non được chăm sóc tiêu chuẩn. (n = 98.000)
- Mức trung bình xấp xỉ sinh non: trọng lượng lúc sinh < đường centile thứ 5 (36-37wks)
- Nhóm có can thiệp corticosteroids là 45%, ở nhóm đối chứng là 10%

Kết quả sơ sinh có trọng lượng < đường centile 5<sup>o</sup> như thế nào?

Tỷ lệ tử vong chu sinh là bao nhiêu ?

Và tỷ lệ bệnh tật của mẹ?

# SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS Ở CÁC NƯỚC CÓ THU NHẬP THẤP VÀ TRUNG BÌNH

(Argentina, Guatemala, India, Kenya, Pakistan, Zambia)

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

---

- Chương trình sử dụng corticosteroids ở những trường hợp doạ đẻ non được chăm sóc căn bản theo tiêu chuẩn. (n = 98.000)
- Mức trung bình xấp xỉ sinh non: trọng lượng lúc sinh < đường centile thứ 5 (36-37wks)
- Nhóm có can thiệp corticosteroids là 45%, ở nhóm đối chứng là 10%

Tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh (<28D; < đường centile thứ 5): RR 0.96 (0,87-1,06)

# SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS Ở CÁC NƯỚC CÓ THU NHẬP THẤP VÀ TRUNG BÌNH

(Argentina, Guatemala, India, Kenya, Pakistan, Zambia)

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

---

- Chương trình sử dụng corticosteroids ở những trường hợp doạ đẻ non được chăm sóc căn bản theo tiêu chuẩn. (n = 98.000)
- Mức trung bình xấp xỉ sinh non: trọng lượng lúc sinh < đường centile thứ 5 (36-37wks)
- Nhóm có can thiệp corticosteroids là 45%, ở nhóm đối chứng là 10%

Tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh : RR 0.96(0,87-1,06)

Tổng số tử vong: RR 1,12 (1,02-1,22)

Nhiễm trùng mẹ: RR 1,45 (1,33-1,58)

# SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS Ở CÁC NƯỚC CÓ THU NHẬP THẤP VÀ TRUNG BÌNH

(Argentina, Guatemala, India, Kenya, Pakistan, Zambia)

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

---

- 87% được sử dụng corticosteroids cho trẻ sơ sinh có trọng lượng > 2000-2500g, khi mà không có bằng chứng về sự hữu ích của nó
- Với những nguy cơ tác dụng phụ như giảm tốc độ tăng trưởng của thai nhi / bánh rau, chết tế bào trong não, CP và mẹ nhiễm trùng, điều đó có thể lý giải kết cục xấu toàn bộ
- Những số liệu nhấn mạnh tầm quan trọng của một thai kỳ đủ tháng và xác định những sản phụ thực sự có nguy cơ sinh non



# SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH

---

CÓ TÁC DỤNG  
NHƯNG CHỈ SỬ DỤNG KHI THỰC SỰ  
CẦN THIẾT



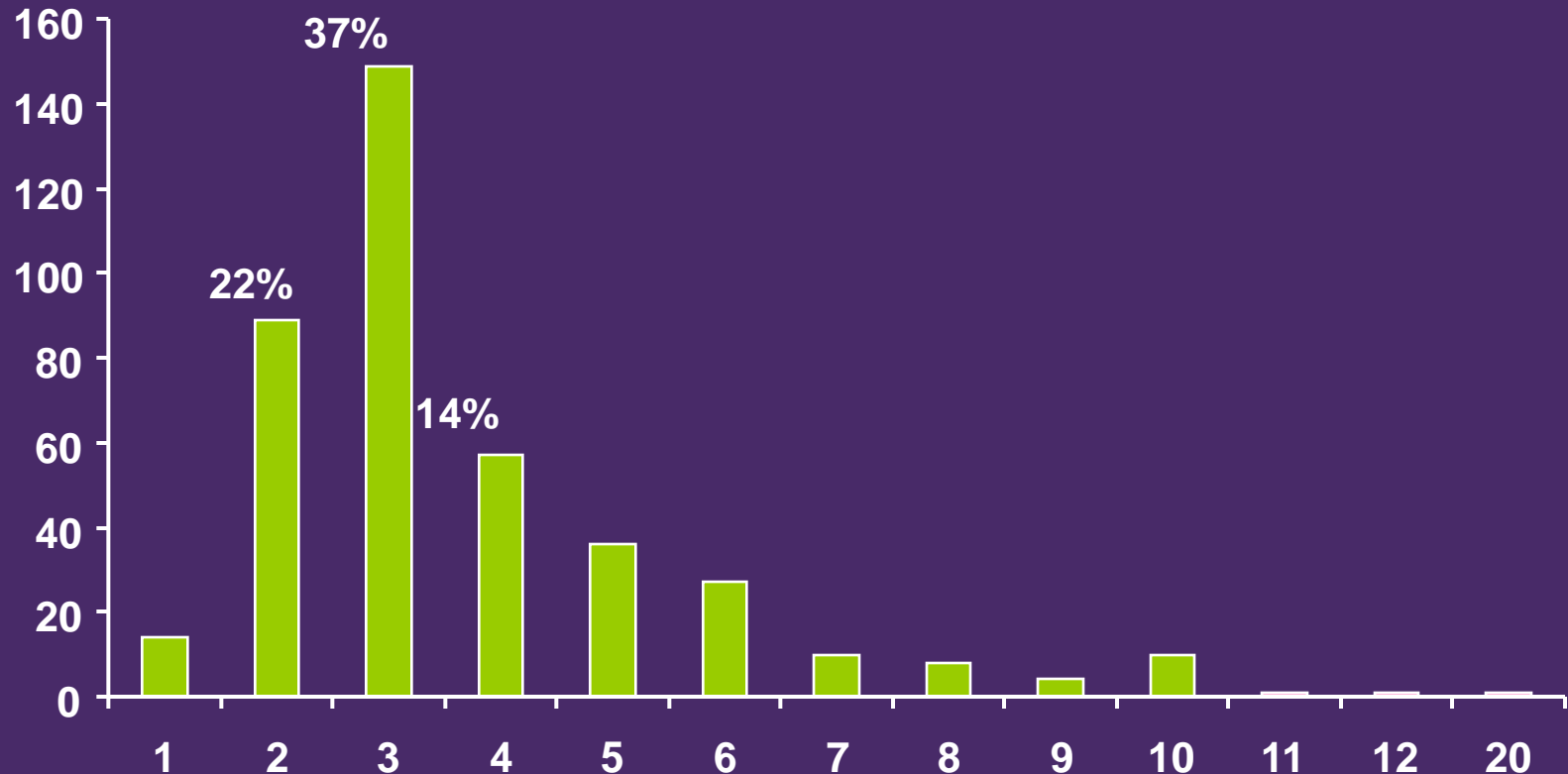
# SỬ DỤNG STEROIDS: các thử nghiệm lâm sàng trong vài thập kỷ qua

	1970s	1980s	1990s
RDS	0.55	0.71	0.69
PVH	0.50	0.61	0.53
Tử vong trước sinh	0.73	0.98	0.50

Có một trường hợp điều trị corticosteroid cho những phụ nữ có nguy cơ sinh non từ tuần 24 đến tuần 34

Betamethasone có hiệu quả hơn dexamethasone; nhưng cần phải biết tác dụng trên nhịp tim thai và cử động thai

# SỐ LIỆU TRÌNH Ở CHÂU ÂU NĂM 2000



Trong số 40 % trong tổng số 420 trung tâm tại Châu Âu thì người ta điều trị >3 liệu trình Corticosteroids

(Empana et al, Eurail, 2001)

# STEROIDS CÓ NÊN ĐƯỢC LẬP LẠI

Tác giả	N	Mức độ giảm nghiêm trọng / bệnh tật	
		Nhóm tổng	Sớm
Guinn 01	502	không	có <27 tuần
Wapner 06	495	không	có <32 tuần
Crowther 06	982	có	<32 tuần
MACS trial 08	2304	không	không < 32 weeks

# TÁC DỤNG PHỤ TRỰC TIẾP

## Giảm trọng lượng thai và giảm chu vi đầu

	Antenatal corticosteroids	Placebo	Mean difference (95% CI)	p value
Total number of infants	1164	1140		
Birthweight (g)	2216 (28.3)	2330 (28.7)	-113.1 (37.3) (-187.0 to -41.17)	0.0026
Length at birth (cm)	44.5 (0.2)	45.4 (0.2)	-0.9 (0.25) (-1.34 to -0.37)	<0.001
Mean head circumference (cm)	31.1 (0.1)	31.7 (0.1)	-0.6 (0.15) (-0.90 to -0.32)	<0.001

MACS, Lancet December 2008

## THEO DÕI TRONG 2 NĂM (Wapner et al, NEJM, 2007)

	Placebo	Lặp lại
N	236	248
Trọng lượng /HC/Bayley	—	—
CP	1 (0.5%)	6 (2.9%)*

\* 5 of 6 cases >3 courses, 5 >32 weeks of gestation

# ĐIỀU TRỊ SƠ SINH SỚM VỚI CORTICOSTEROIDS

---

Với mỗi 100 trẻ sơ sinh được điều trị...

- Hơn 14 trường hợp rút nội khí quản sau 7 ngày
- Dưới 11 trường hợp có hạ đường máu
- < 7 chết
- 14 trường hợp tránh điều trị corticosteroids muộn
- 6 trường hợp có dấu hiệu xuất huyết tiêu hoá
- Hơn 4 trường hợp tổn thương đường tiêu hoá
- 12 trường hợp mắc bại não
- 14 trường hợp khi theo dõi có sự phát triển thần kinh không bình thường

# LIỀU DÙNG CHO thai nhi so với sơ sinh

0.05 – 0.20 mg / ngày trong 2 ngày



0.5 mg/kg/ngày trong nhiều ngày



# LIỀU DÙNG CHO thai nhi so với sơ sinh

---

0.05 – 0.20 mg / ngày trong 2 ngày



0.5 mg/kg/ngày trong nhiều ngày

Các thuốc ~~có thể~~ có tác dụng phụ tiềm tàng

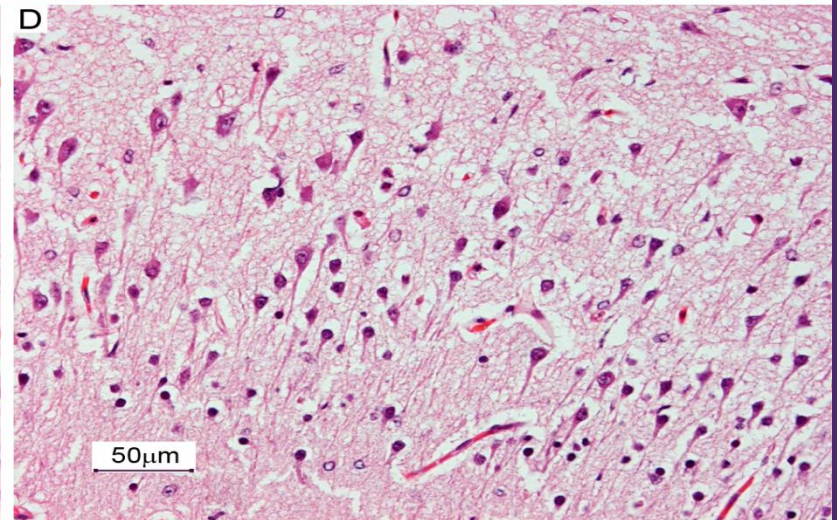
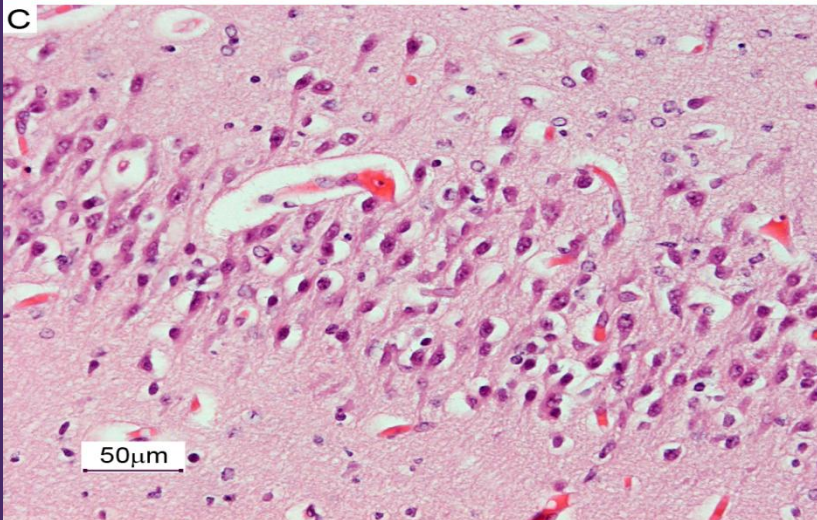
# THEO DÕI SAU 1 LIỆU TRÌNH SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS

---

- Không khuyết tật tới 6 tuổi (có thể suy giảm trí nhớ thị giác)
- Chức năng vận động và hành vi bình thường ở 7 – 10 tuổi.
- Phát triển thể chất và tâm sinh lý bình thường ở 12 tuổi và 20 tuổi
- Hệ tim mạch bình thường và phát triển tâm lý bình thường tại lứa tuổi 30 năm (ngoài việc tăng sự đề kháng insulin)

(McArthur et al, 1990; Smolders – de Haas et al, 1990; Schmand et al 1990; Dessens et al, 2000; Dalziel et al, 2005 (2x),Karemaker 2006)

# THỤY HẢI MÃ NGƯỜI

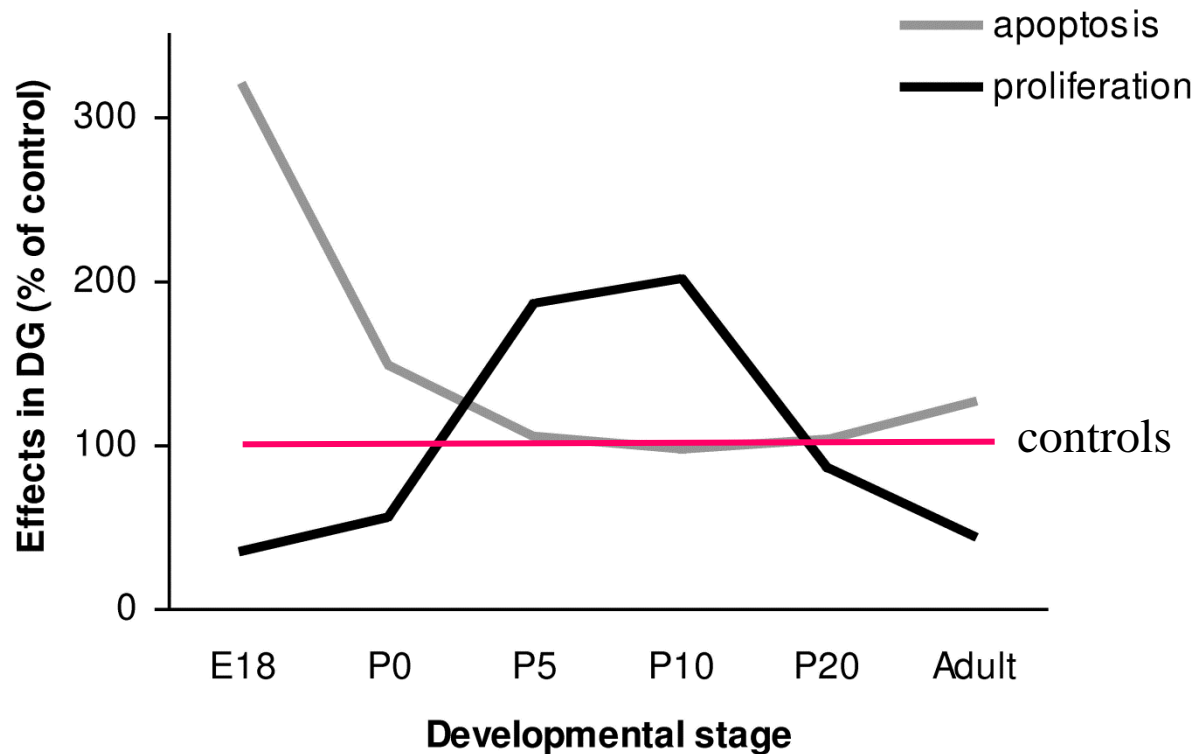


# TÁC ĐỘNG CỦA CORTICOSTEROIDS LÊN CÁC TẾ BÀO THẦN KINH LỚN Ở THÙY HẢI MÃ

Mật độ tế bào thần kinh	Dùng CS trước sinh	Không dùng CS trước sinh
Cao (4)	1	6
Trung bình (3)	4	3
Trung bình / thấp (2)	6	2
Thấp (1)	0	0
Tổng số n của trẻ sơ sinh	11	11 (p<0.02)

(22 infants, 25–32 weeks, who died <4 days after delivery; Thijsseling et al, PLoSOne 2013)

# TẾ BÀO CHẾT VÀ PHÁT TRIỂN



Noorlander et al, 2013; similar findings prenatal/neonatal exposure: Zuloaga et al, 2011; Chun-I Sze et al, 2013



Dexamethasone gây ra tình trạng lão hóa sớm  
và làm giảm tuổi thọ ở chuột

Những gợi ý cho những con người....?

# CÓ NÊN SỬ DỤNG NHẮC LẠI STEROIDS

---

Đa liệu steroids trước sinh cho thấy không có sự ảnh hưởng làm tăng hay giảm nguy cơ tử vong hoặc ảnh hưởng lên sự phát triển của trẻ cho tới 5 tuổi.

Do không có những lợi ích rõ ràng, phương pháp nhắc lại này không được khuyến cáo sử dụng thường quy

Nghiên cứu trong tương lai có thể đảm bảo việc sử dụng nhắc lại cụ thể hơn.

# NHỮNG ĐIỂM QUAN TRỌNG

---

- Sử dụng corticosteroid có thể giảm rõ khi xác định những sản phụ có nguy cơ thực sự sinh non. ( đo CTC, Fibronectin).
- Và xác định sự trưởng thành phổi thai nhi bằng cách chọc ối trước khi có nguy cơ sinh non (CS). Lưu ý: gần 50% trẻ sơ sinh chậm phát triển trong tử cung tại tuổi thai 32 tuần có phổi trưởng thành đầy đủ và không cần Corticosteroids
- Câu hỏi: Có bao nhiêu bệnh nhân thực sự được dùng corticosteroids khi sinh non ?

Utrecht area: 34% delivered < 1 wk; Boesveld et al AJOG, 2014)



CÁM ƠN

---

