

SỬ DỤNG THUỐC GIẢM CO TRONG DỌA ĐỂ NON

PGS. TS. Đặng Thị Minh Nguyệt

ĐỀ NON

- ❖ Sinh bệnh học - Chưa rõ
- ❖ Chẩn đoán - Khó
- ❖ Phòng ngừa – Còn tranh cãi
- ❖ Quản lý – Không thể dự đoán
- ❖ Chi phí – Lớn



ĐỂ NON

Tại hầu hết các quốc gia, việc xác định chuyển dạ đẻ non chỉ dựa vào dữ liệu lâm sàng chủ quan

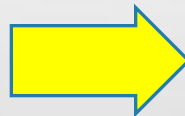


Xử trí quá mức:

Nằm viện

Sử dụng thuốc giảm co

Corticosteroids



Gia tăng chi phí

Gia tăng can thiệp không cần thiết và những hệ quả xấu tiềm ẩn

SINH NON

Làm cách nào để xác định đối tượng có nguy cơ?



Yếu tố
nguy cơ

Fetal
Fibronectin

Chiều dài
CTC

Triệu chứng
chuyển dạ
Đẻ non

Dự đoán chuyển dạ đẻ non: đo chiều dài cổ tử cung (CTC)

- CL >2.5 cm  Ít có khả năng chuyển dạ thực sự
- CL <1.5 cm  Nhiều khả năng chuyển dạ thực sự



Dự đoán chuyển dạ đẻ non ở phụ nữ có triệu chứng Đánh giá ban đầu PartoSure (PAMG-1)

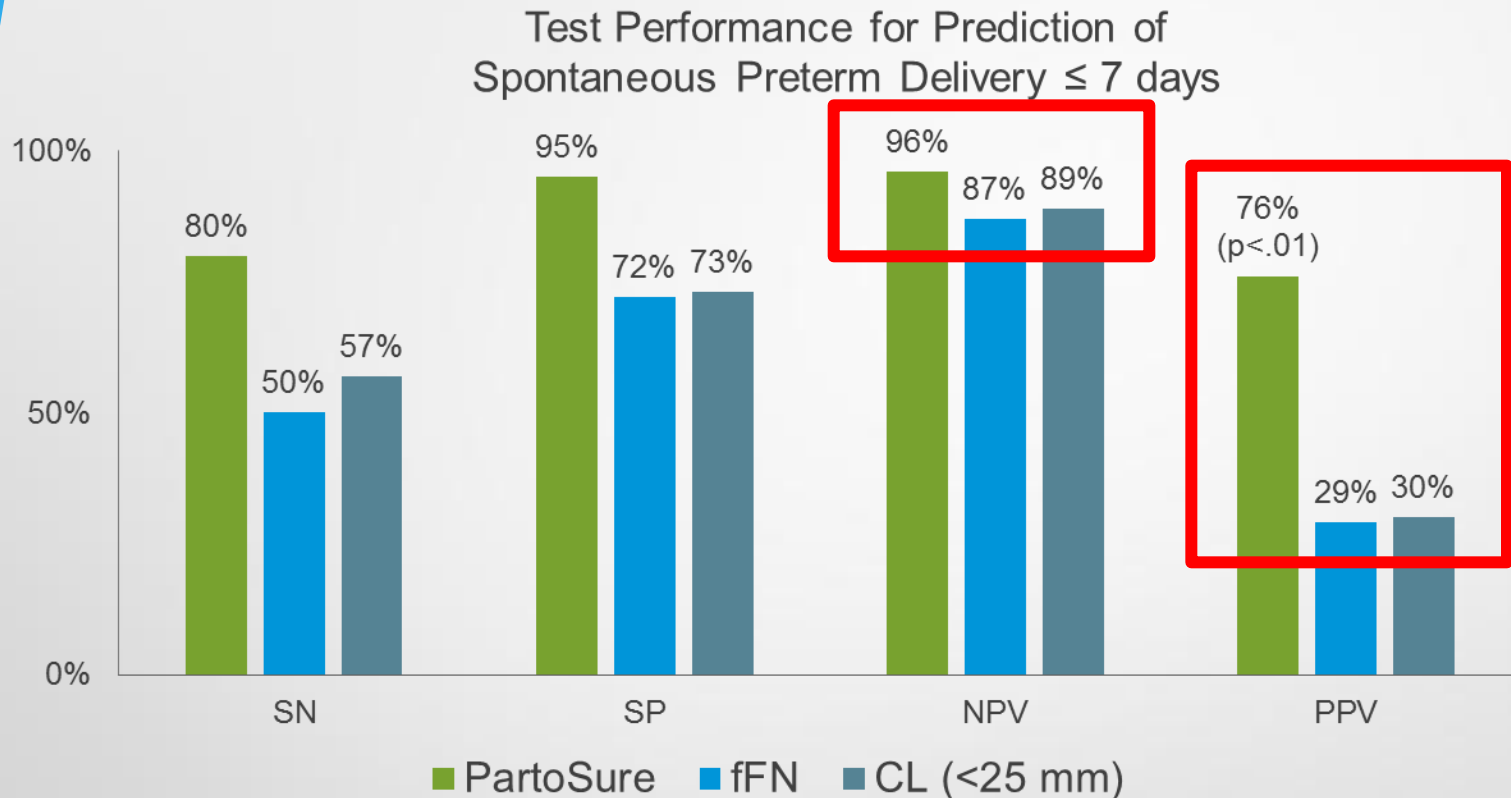
- Đối tượng nghiên cứu bao gồm 101 sản phụ mang đơn thai, tuổi thai từ 20 tuần đến 36 tuần 6 ngày, có triệu chứng của chuyển dạ sinh non, màng ối nguyên vẹn trên lâm sàng và CTC mở tối thiểu (≤ 3 cm)
- Test PartoSure dương tính ở sản phụ có dấu hiệu chuyển dạ sinh non, ối còn và CTC mở ≤ 3 cm cho thấy chuyển dạ tự nhiên sẽ xảy ra trong vòng 7 ngày với độ chính xác cao. Kết quả âm tính cho thấy khả năng chuyển dạ tự nhiên trong vòng 14 ngày là thấp

Table 2 PartoSure™ time-to-delivery (TTD) test performance metrics.

TTD (days)	NPV	PPV	SN	SP
	(95% CI) ^a	(95% CI) ^a	(95% CI) ^a	(95% CI) ^a
≤ 7	97.4% (91.0%–99.7%)	78.3% (56.3%–92.5%)	90.0% (68.3%–98.8%)	93.8% (86.2%–98.0%)
≤ 14	93.6% (85.7%–97.9%)	87.0% (66.4%–97.2%)	80.0% (59.3%–93.2%)	96.1% (88.9%–99.2%)

^aThe Clopper-Pearson procedure computed 95% confidence intervals (CI). NPV=negative predictive value, PPV=positive predictive value, SN=sensitivity, SP=specificity.

PartoSure so với Fetal Fibronectin và Chiều dài CTC



“ PartoSure là xét nghiệm đơn độc chính xác nhất khi so sánh với fFN và chiều dài CTC trong dự đoán chuyển dạ tự nhiên sắp xảy ra ở sản phụ có triệu chứng lâm sàng hoặc than phiền về các dấu hiệu của chuyển dạ đẻ non

”

Phương pháp MỚI dự đoán chuyển dạ sinh non ở phụ nữ có triệu chứng

Phân tầng chiều dài CTC trong dự đoán chuyển dạ tự nhiên sắp xảy ra ở sản phụ có triệu chứng của chuyển dạ sinh non

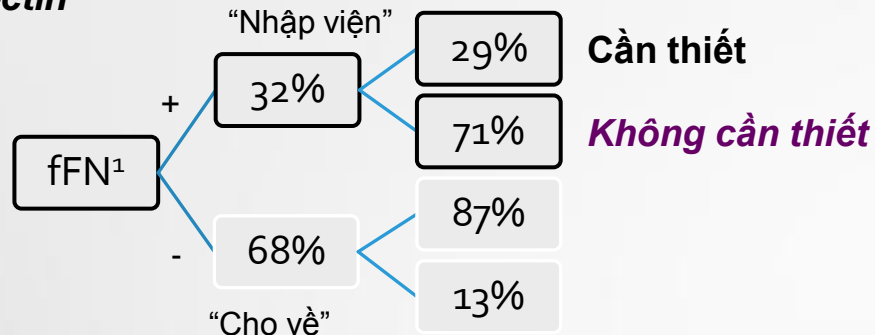
	CL < 15 mm	CL 15- 30 mm	CL > 30 mm
% trên tổng số đối tượng NC	6% (3/49)	85% (42/49)	8% (4/49)
PartoSure (PAMG-1) +	100%	2% (1/42)	0
PartoSure (PAMG-1) -	0	98% (41/42)	100%
Chuyển dạ trong vòng 7 ngày	67% (2/3)	2% (1/42)	0
PartoSure dương tính ở sản phụ, chuyển dạ trong vòng 7 ngày	100%	100%	N/A

Sản phụ có chiều dài CTC trong khoảng 15 mm - 30 mm:

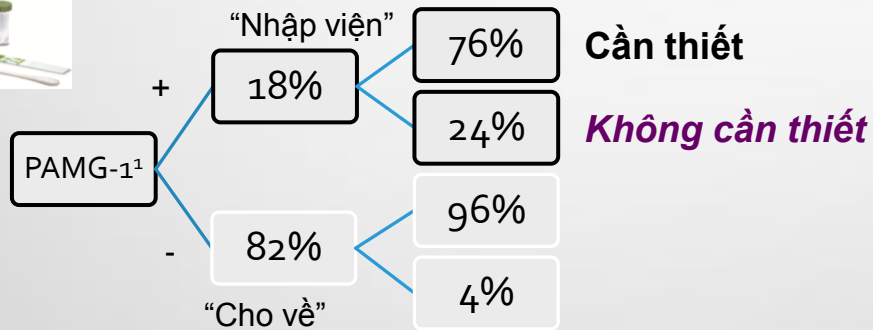
- 100% sản phụ có PartoSure (PAMG-1) (+) chuyển dạ trong vòng 7 ngày
- 100% sản phụ có PartoSure (PAMG-1) (-) không chuyển dạ trong vòng 7 ngày

Nhập viện không cần thiết

Fetal Fibronectin (fFN)



 PartoSure™



Những điểm mấu chốt

- ❑ Chi phí trung bình cho một trường hợp nhập viện không cần thiết ước tính **\$20,372 USD** ²
- ❑ PartoSure có thể làm giảm **80%**¹ các trường hợp nhập viện không cần thiết

“Việc các nghiên cứu thống kê cho thấy test PartoSure ưu việt hơn fFN và chiều dài CTC về độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương ($P < 0.01$) đã cung cấp bằng chứng để cải thiện thực hành lâm sàng nhằm làm giảm các trường hợp nhập viện không cần thiết và điều trị quá mức với những tác hại tiềm ẩn đối với sản phụ cũng như giúp làm giảm gánh nặng y tế

”



SỬ DỤNG THUỐC GIẢM CỎ HỢP LÝ

Chỉ định thuốc giảm co

- **Mục tiêu chính**

- Trì hoãn chuyển dạ để dùng glucocorticoids nhằm làm giảm hội chứng suy hô hấp và/hoặc chuyển sản phụ đến trung tâm NICU khi thai nhi còn chưa ra đời

- **Mục tiêu phụ**

- Trì hoãn chuyển dạ để thai nhi có cơ hội phát triển tối đa nhằm làm giảm tử suất và bệnh suất chu sinh

Thuốc phù hợp cho sản khoa

- Có nhiều thuốc không được cấp phép sử dụng trong thai kỳ nhưng vẫn thường xuyên được sử dụng
- Chưa có hệ thống đủ mạnh để đánh giá mức độ an toàn của thuốc.
- Sự thiếu sót này khiến việc thỏa thuận sử dụng thuốc với bệnh nhân trở nên khó khăn

Chống chỉ định

Những trường hợp nguy cơ cho mẹ và thai nhi khi kéo dài thai nghén hoặc những nguy cơ do dùng thuốc mang lại cao hơn những nguy cơ liên quan đến đẻ non.

- Thai chết lưu
- Thai dị tật không có khả năng sống được
- Tình trạng suy thai
- Tiền sản giật nặng hoặc sản giật
- Thai phụ chảy máu với huyết động không ổn định
- Nhiễm khuẩn ối
- Mẹ có các chống chỉ định với các thuốc giảm co

Thuốc ức chế men cyclooxygenase

- ❖ Indomethacin là chất ức chế COX không đặc hiệu,
- ❖ Trong một nghiên cứu system review năm 2005, tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh chất ức chế COX trong điều trị dọa đẻ non, kết quả: chất ức chế COX làm giảm nguy cơ chuyển dạ đẻ trong vòng 48 giờ ($RR=0,19, 95\%, CI=0,7-0,51$) và trong vòng 7 ngày ($RR=0,44; 95\%; CI=0,26-0,74$) trong khi không làm tăng bất cứ tác dụng phụ nào trên trẻ sơ sinh. Chất ức chế COX cũng làm giảm nguy cơ chuyển dạ đẻ trong vòng 48 giờ tốt hơn các chất đồng vận beta ($RR=0,27; 95\%; CI=0,08-0,96$).
- ❖ Như vậy, Indomethacin là chất giảm co hiệu quả nhất.

Thuốc ức chế men cyclooxygenase

- ❖ Tác dụng phụ trên thai: đóng sớm ống động mạch và thiếu ối. Nhiều báo cáo cho thấy hiện tượng co thắt ống động mạch trong những thai kỳ có thời gian sử dụng indomethacin vượt quá 48 giờ. Tuy nhiên, biến chứng này không xảy ra trong hơn 500 thai nghén sử dụng indomethacin thời gian ngắn.
- ❖ Đóng sớm ống động mạch dường như phụ thuộc vào cả tuổi thai và thời gian điều trị với thuốc. Biến chứng này có xảy ra với những thai nhỏ nhưng chủ yếu là xảy ra với thai sau 32 tuần. Do đó, indomethacin không được khuyến cáo sử dụng sau 32 tuần thai nghén. Trước 32 tuần, siêu âm tim được khuyến cáo sử dụng để theo dõi ống động mạch nếu thời gian điều trị vượt quá 48 giờ.

Thuốc ức chế men cyclooxygenase

- ❖ Biến chứng trên trẻ sơ sinh: loạn sản phế quản phổi, viêm ruột hoại tử, còn ống động mạch, nhuyễn chất trắng quanh não và xuất huyết não. Những biến chứng này vẫn còn nhiều tranh cãi.
- ❖ Liều dùng: liều để ức chế chuyển dạ là 50-100mg (đường miệng hoặc trực tràng), sau đó là 25mg mỗi 4-6 giờ. Nồng độ thuốc trong máu thai nhi bằng 50% trong máu mẹ nhưng thời gian bán hủy của thuốc trong máu trẻ sơ sinh dài hơn rất nhiều so với mẹ (15 giờ so với 2,2 giờ).

Thuốc chặn kênh canxi

Nghiên cứu system review và meta-analysis năm 2014: chặn kênh canxi thuốc làm giảm nguy cơ chuyển dạ đẻ trong vòng 48 giờ (RR=0,3; 95%; CI=0,21-0,43).

Khi so sánh với các thuốc giảm co khác thì không có ưu thế giảm co vượt trội (RR=0,86; 95%; CI=0,67-1,2).

Tuy nhiên, thuốc chặn kênh canxi lại có những ưu thế khác, giảm các biến chứng nặng trên trẻ sơ sinh (hội chứng suy hô hấp, chảy máu não thất, viêm ruột hoại tử, vàng da) và các tác dụng phụ của thuốc trên mẹ (RR=0,36; 95%; CI=0,24-0,52).

Thuốc chẹn kênh canxi

- Tác dụng phụ trên mẹ: nifedipin là thuốc giãn mạch ngoại vi nên có thể gây tác dụng phụ như buồn nôn, đỏ mặt, đau đầu, chóng mặt, đánh trống ngực. Kết quả của giãn mạch là giảm trở kháng của động mạch và dẫn đến tăng cung lượng tim (phản xạ làm tăng nhịp tim và tăng thể tích tổng máu tim) giữ cho huyết áp của người mẹ gần như không thay đổi ở những người không có bệnh tim tiềm ẩn.
- Hạ huyết áp nặng đã được báo cáo trong một số ít trường hợp.
- Khi so sánh với các thuốc đồng vận beta thì nifedipin ít gặp tác dụng phụ trên tim mạch hơn.

Thuốc chẹn kênh canxi

Thuốc chẹn kênh canxi thường được sử dụng hơn các thuốc đồng vận beta vì thuốc tương đối an toàn, mẹ dung nạp thuốc tốt, dễ chỉ định và giảm được nhiều biến chứng trên trẻ sơ sinh hơn.

Liều lượng: liều tối ưu của nifedipin trong điều trị dọa đẻ non đến nay vẫn chưa được khuyến cáo nhưng thông thường trên lâm sàng hay sử dụng liều ban đầu 20-30mg đường uống sau đó dùng liều duy trì 10-20mg đường uống mỗi 3-8 giờ cho đến 48 giờ, liều tối đa là 180mg/ngày.

The American College of Obstetricians and Gynecologists đề nghị liều tấn công 30mg sau đó liều duy trì 10-20mg mỗi 4-6 giờ.

Thuốc đồng vận beta

- ✓ Có 2 thuốc được nghiên cứu nhiều là ritodrin và terbutalin. Salbutamol và hexoprenaline cũng được nghiên cứu nhưng không nhiều. Mặc dù ritodrin là thuốc duy nhất được FDA chấp thuận sử dụng trong điều trị ĐĐN nhưng hiện nay gần như không còn lưu hành ở Mỹ.
- ✓ Trong một nghiên cứu system review về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về thuốc đồng vận beta: sử dụng thuốc đồng vận beta làm giảm đáng kể số thai phụ chuyển dạ đẻ non trong vòng 48 giờ (RR=0,8;95%; CI=0,65-0,98) nhưng không duy trì thai nghén quá 37 tuần (RR=0,95; 95%; CI=0,88-1,03) . Thuốc làm giảm tỷ lệ hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh (RR=0,87;95%; CI=0,71-1,08) nhưng không làm thay đổi tỷ lệ chết sơ sinh (RR=0,9; 95%; CI=0,27-3,0) .

Thuốc đồng vận beta

Tác dụng phụ trên mẹ: nhiều tác dụng phụ của thuốc trên cơ thể mẹ do thuốc đồng vận beta là do kích thích thụ thể beta1-adrenergic, làm tăng nhịp tim và thể tích tổng máu và kích thích thụ thể beta2-adrenergic, gây giãn mạch ngoại vi, hạ huyết áp tâm trương và giãn phế quản. Sự phối hợp các tác dụng phụ dẫn đến nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, huyết áp thấp. Một số tác dụng phụ hay gặp là: run (39% so với 4% khi dùng giả dược), đánh trống ngực (18% so với 4%), khó thở (15% so với 1%) và khó chịu ở ngực (10% so với 1%). Thuốc đồng vận beta cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa như hạ kali máu (39% so với 6% của giả dược), tăng đường huyết (30% so với 10% của giả dược), tăng giáng hóa lipid. Thiếu máu cục bộ cơ tim hiếm gặp.

Cảnh báo về việc sử dụng betamimetics

Sự chuyển đổi vĩnh viễn mức độ cân bằng từ giao cảm thành phó giao cảm, hệ quả của việc kích thích quá mức các thụ thể β_2 trong thời kỳ phát triển quan trọng trước sinh, là cơ chế sinh học qua đó các tác nhân đồng vận beta 2 adrenergic có thể gây ra dị tật bẩm sinh liên quan đến tâm thần và vận động

Cảnh báo về việc sử dụng betamimetics

- ❖ Khoảng thời gian các thuốc độc cho thai gây hại nhiều nhất có thể liên quan đến thời gian não bộ phát triển tối đa - từ giữa hoặc cuối quý 2 đến ít nhất là đầu quý 3.
- ❖ Bên cạnh các rối loạn liên quan đến tự kỷ, các thuốc này còn có thể làm tăng nguy cơ các rối loạn tâm thần, kém nhận thức, chậm phát triển vận động, học kém và thay đổi huyết áp
- ❖ Các dữ liệu hiện có cho thấy có sự gia tăng nguy cơ tự kỷ ở trẻ phơi nhiễm với liều cao các thuốc này liên tục trong thời gian ≥ 2 tuần

Thuốc đối kháng với thụ thể oxytocin

Năm 2014, nghiên cứu system review và meta-analysis so sánh thuốc đối kháng thụ thể oxytocin cho thấy atosiban hiệu quả tương đương với thuốc đồng vận beta để ngăn ngừa đẻ non trong vòng 48 giờ tính từ khi bắt đầu điều trị (RR=0,89; 95%; CI=0,66-1,22).

Thuốc đối kháng với thụ thể oxytocin

- ❖ Tỷ lệ tác dụng phụ của thuốc thấp hơn bất cứ nhóm thuốc giảm co nào được sử dụng để ức chế đẻ non.
- ❖ Nhóm được điều trị bằng atosiban gặp ít nguy cơ về tác dụng phụ của mẹ hơn hẳn nhóm được điều trị bằng thuốc đồng vận beta ($RR=0,05$; 95%; $CI=0,02-0,11$). Đây chính là ưu điểm lớn nhất của nhóm thuốc này.
- ❖ Không có chống chỉ định tuyệt đối để sử dụng atosiban.

Tác dụng phụ quan sát được sau 1 đợt điều trị đơn độc 1 loại thuốc giảm co (n=1333)

Thuốc giảm gò	N	Nặng	Nhẹ
Nifedipine	543	5 (0.9%)*	8 (1.5%)*
Đồng vận β	158	3 (1.9%)*	4 (2.5%)*
Atosiban	576	0 (0)	1 (0.2%)

*Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với Atosiban

Thuốc giảm co

Điều trị	Tác dụng phụ	Tác dụng có lợi
1 Indomethacin	++++	++++
2 Đồng vận β	+++	++
3 Chẹn kênh Calci	++	++
4 Đối vận Oxytocin	+	++

Mg-SO₄, dẫn xuất NO không có tác dụng

Magnesium sulfat

2014 có nghiên cứu system review để so sánh tác dụng của magnesi sulfat với giả dược hoặc không điều trị gì cho thấy magnesi sulfat làm giảm tỷ lệ đẻ trong vòng 48 giờ (RR=0,56; 95%; CI=0,27-1,14) và cải thiện kết quả trên trẻ sơ sinh nhưng không có ý nghĩa thống kê. Trong 33 thử nghiệm lâm sàng so sánh, magnesium tác dụng tương tự so với các thuốc giảm co khác như thuốc đồng vận beta, thuốc chẹn kênh calci, ức chế COX .

Magnesium sulfat

Tác dụng phụ trên mẹ: Toát mồ hôi và nóng người là những tác dụng phụ hay gặp nhất, nhiễm độc magie thường liên quan đến nồng độ magie trong huyết thanh.

Tác dụng phụ trên thai: Điều trị magnesium cho mẹ có thể gây giảm nhẹ nhịp tim thai cơ bản và làm giảm độ dao động tim thai nhưng không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Magnesium sulfat

- ❖ Những nghiên cứu dịch tễ hồi cứu đã báo cáo một tỷ lệ bất thường đáng kể trong những bất thường xương trên X quang ở trẻ sơ sinh và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ magnesium, calci, phosphos và osteocalci (một marker về cấu trúc xương) trong máu trẻ sơ sinh ở nhóm người mẹ dùng magnesium trên 7 ngày trong thời kỳ mang thai và nhóm không dùng magnesium.
- ❖ Dựa vào những nghiên cứu này, tháng 5 năm 2013, FDA đã đưa ra khuyến cáo không nên truyền tĩnh mạch magnesium để điều trị dọa đẻ non.

Magnesium sulfat

- ❖ Magnê – sulfat (MgSO_4) giúp bảo vệ thần kinh đối với bào thai, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sau sinh non, làm giảm tần suất bại não và tử vong do bại não.
- ❖ The American College of Obstetricians and Gynecologists khuyến cáo hạn chế điều trị magnesium, chỉ dùng trong vòng 48 giờ ở thai phụ 24-32 tuần bị dọa đẻ non.
- ❖ Thời gian tối thiểu dùng thuốc để có tác dụng bảo vệ thần kinh vẫn chưa được nghiên cứu.

Kết luận

- Không nên sử dụng đồng thời các thuốc giảm co vì sẽ làm tăng tác dụng phụ của thuốc,
- Nếu thuốc giảm thuốc co đầu tiên không ức chế được cơn co tử cung, thuốc giảm co này sẽ được dừng lại và chuyển sang thuốc giảm co khác.
- Indomethacin có tác dụng cắt co tốt nhất nhưng không sử dụng nhiều vì lo ngại tác dụng phụ của thuốc.
- Thuốc giảm co thứ 2 được dùng đến là nifedipin.

Kết luận

- Salbutamol có rất nhiều tác dụng phụ cho mẹ và thai, cần cân nhắc kỹ khi sử dụng.
- Chỉ định sử dụng MgSO₄ cho SP có nguy cơ sinh non trước 32 tuần tuổi nếu dự đoán sinh trong vòng 24 giờ.
- Atosiban (Tractocile) tác dụng cắt co tốt, tác dụng phụ của thuốc thấp hơn bất cứ nhóm thuốc giảm co nào được sử dụng để ức chế đẻ non, đặc biệt được sử dụng cho những trường hợp chống chỉ định của nifedipin, đái tháo đường, đa thai...



XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN!