



GERRY H. VISSER

Giáo sư
Giáo sư Sản khoa danh dự
Trung tâm Y tế Đại học Utrecht - Hà Lan

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
TP Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015



Thuốc giảm gò và corticosteroids

Gerard H.A. Visser

Viện trường Đại học Utrecht – Hà Lan

Một số tiến bộ trong điều trị sanh non

- Trước đây:
 - Corticosteroids
 - Kháng sinh
 - Thuốc giảm gò
 - Khâu eo CTC
- Nay :
 - Đo chiều dài kênh CTC
 - Progesteron
 - Sử dụng vòng Arabin pessary
 - MgSO₄

Sơ lược về quan niệm cũ (?)

- Trước đây :
 - Corticosteroids ?
 - Kháng sinh
 - Thuốc giảm gò ?
 - Khâu eo CTC
- Nay :
 - Đo chiều dài kênh CTC
 - Progesteron
 - Sử dụng vòng Arabin pessary
 - MgSO₄

Sử dụng CSs và thuốc giảm gò cho những nước có mức thu nhập trung bình

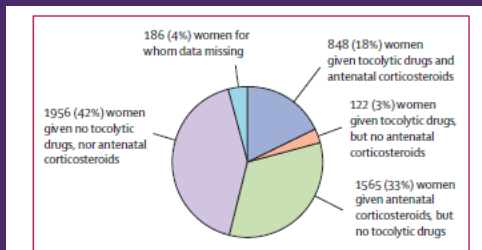


Figure 2: Use of tocolytic drugs, with and without antenatal corticosteroids, in uncomplicated spontaneous preterm births (26-34 weeks' gestation; n=4677)

Thuốc giảm gò chủ yếu: β -mimetics

Vogel et al(WHO) Lancet Nov 22, 2014

Sử dụng CSs và thuốc giảm gò cho những nước có mức thu nhập trung bình

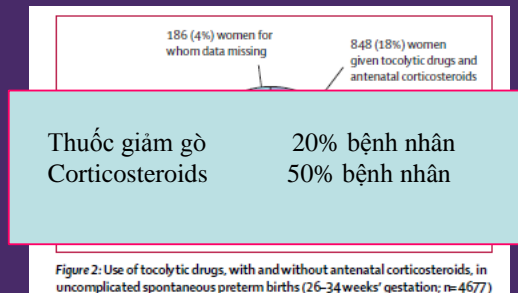


Figure 2: Use of tocolytic drugs, with and without antenatal corticosteroids, in uncomplicated spontaneous preterm births (26-34 weeks' gestation; n=4677)

Thuốc giảm gò chủ yếu: β -mimetics

Vogel et al(WHO) Lancet Nov 22, 2014

Có nên can thiệp ở tất cả các trường hợp sinh non?

Gerard H.A. Visser

Viện trường Đại học Utrecht – Hà Lan



Những NC Phân tích gộp về thuốc giảm gò

	placebo	tololytic
• Trì hoãn > 48 giờ	53%	75-93%
• Trì hoãn > 7 ngày	39%	61-78%
• Không kéo dài thai kì quá 1 tuần		

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

Những NC Phân tích gộp về thuốc giảm gò

	placebo	tocolytic
• Trì hoãn > 48 giờ	53%	75-93%
• Trì hoãn > 7 giờ	39%	61-78%

• Không có sự khác biệt đáng kể về suy hô hấp sau sinh hoặc tỷ lệ sống sau sinh (trong các nghiên cứu trong đó corticosteroid được sử dụng trong cả 2 trường hợp)

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

Những NC Phân tích gộp về thuốc giảm gò

	placebo	tocolytic
• Trì hoãn > 48 giờ	53%	75-93%
• Trì hoãn > 7 ngày	39%	61-78%

RCOG Greentop Guideline, 2010: sử dụng thuốc giảm gò không liên quan đến việc giảm bệnh suất trước sinh và chu sinh

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

Lý do không hiệu quả?

- Đa số các trường hợp sinh non – có hoặc không có rỉ ối đều có liên quan đến nhiễm trùng hoặc viêm
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có nhuyễn hóa chất trắng quanh não thất và bại não
- Vì vậy, việc kéo dài thai kỳ có thể không ngăn ngừa tổn thương thần kinh, và thậm chí làm cho nó tồi tệ hơn (xem thêm thử nghiệm của Oracle : tăng tỷ lệ bại não theo dõi trong vòng 7 năm sau trong nhóm còn màng ối; Kenyon et al, Lancet 2008)

Lý do không có hiệu quả ?

- Đa số các trường hợp sinh non – có hoặc không có rỉ ối đều có liên quan đến nhiễm trùng hoặc viêm
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có nhuyễn hóa chất trắng quanh não thất và bại não

Vì vậy, tại sao chúng ta lại không chỉ định đơn độc corticoid mà thôi, và theo dõi tiếp?

Lý do không có hiệu quả ?

- Đa số các trường hợp sinh non – có hoặc không có rỉ ối đều có liên quan đến nhiễm trùng hoặc viêm
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có nhuyễn hóa chất trắng quanh não thất và bại não

Hoặc “corticosteroids và MgSO₄”

Lý do không có hiệu quả ?

- Đa số các trường hợp sinh non – có hoặc không có rỉ ối đều có liên quan đến nhiễm trùng hoặc viêm
- Và cả hai đều liên quan đến các biến chứng thần kinh và hô hấp, trong đó có nhuyễn hóa chất trắng quanh não thất và bại não

Hoặc corticosteroids và MgSO₄
 Vì MgSO₄ có tác dụng dưới < 2 giờ*

* Xem thêm tài liệu của RCOG 29/8/2011

Dù thế nào đi nữa

- 2 ngày là đủ
- Để corticoid phát huy hết tác dụng
- Và chuyển sản phụ lên tuyến trên

Tác dụng phụ được ghi nhận sau một đợt sử dụng của thuốc giảm gò (n=1.333)

Thuốc giảm gò	N	Nặng	Nhẹ
Nifedipine	543	5 (0.9%)*	8 (1.5%)*
β-agonists	158	3 (1.9%)*	4 (2.5%)*
Atosiban	576	0 (0%)	1 (0.2%)
Indomethacin	35	0 (0%)	0 (0%)

*Khác biệt có ý nghĩa so với Atosiban

Nếu sử dụng thuốc giảm gò, nên sử dụng một loại thuốc sẽ an toàn hơn cho sản phụ

Vì vậy...

- Không nên dùng β -agonists nữa
- Không nên kết hợp các thuốc giảm gò với nhau
- Xem xét việc dùng Atosiban

Vì vậy...

- Không nên dùng β -agonists nữa
- Không nên kết hợp các thuốc giảm gò với nhau
- Xem xét việc dùng Atosiban
- Đặc biệt trong trường hợp đa thai, đái tháo đường và mẹ có vấn đề tim mạch
- Nên xem xét tình trạng của sản phụ để quyết định lựa chọn thuốc giảm gò nào
- ★ Đánh giá lại vai trò của các thuốc ức chế prostaglandin (ngoại trừ trường hợp song thai một bánh nhau)

Duy trì thuốc giảm gò như thế nào?

- Đối kháng Oxytocin, chỉ có 1 thử nghiệm
- Betamimetics uống, 13 thử nghiệm
- Ức chế kênh Canxi, 2 thử nghiệm

Không ảnh hưởng đến tỉ lệ sinh non hoặc bệnh suất sơ sinh

Cochrane databases: Papatsonis et al, 2009; Dodd et al, 2011; Gaunekaret al, 2010; Roos et al, 2013

Kết luận

- Không có bằng chứng thuyết phục cho rằng thuốc giảm gò cải thiện kết cục của trẻ
- Vì vậy, nếu muốn sử dụng thuốc giảm gò, chỉ dùng trong thời gian ngắn và chỉ định loại thuốc an toàn cho sản phụ
- Có thể xem xét dùng corticoid và $MgSO_4$
- Không nên duy trì thuốc giảm gò

Corticoid trước sinh

Thuốc độc với một số tác dụng phụ tích cực



Sử dụng Corticoid tại các nước có mức thu nhập thấp đến trung bình

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

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

- Chỉ định bổ sung corticoid đối với các trường hợp dọa sinh non so với chăm sóc và theo dõi bình thường (n=98.000)
 - Sinh non: cân nặng thai nhi < bách phân vị thứ 5th centile (36-37 tuần)
 - Nhóm can thiệp 45%, nhóm chứng 10%
- Kết cục sơ sinh của trẻ có trọng lượng < 5th centile?
 - Tỷ lệ tử vong chu sinh chung?
 - Tử suất của mẹ?

Sử dụng Corticoid tại các nước có mức thu nhập thấp đến trung bình

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

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

- Chỉ định bổ sung corticoid đối với các trường hợp dọa sinh non so với chăm sóc và theo dõi bình thường (n=98.000)
- Sinh non: cân nặng thai nhi < bách phân vị thứ 5th centile (36-37 tuần)
- Nhóm can thiệp 45%, nhóm chứng 10%

- Tỷ lệ tử vong chu sinh (<28d; <5th c group): RR 0.96 (0.87-1.06)

Sử dụng Corticoid tại các nước có mức thu nhập thấp đến trung bình

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

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

- Chỉ định bổ sung corticoid đối với các trường hợp dọa sinh non so với chăm sóc và theo dõi bình thường (n=98.000)
- Sinh non: cân nặng thai nhi < bách phân vị thứ 5th centile (36-37 tuần)
- Nhóm can thiệp 45%, nhóm chứng 10%

- Tử suất chu sinh (<28d; <5th c group): RR 0.96 (0.87-1.06)
- Tử suất chung: RR 1.12 (1.02-1.22)
- Nhiễm trùng ở mẹ: RR 1.45 (1.33-1.58)

Sử dụng Corticoid tại các nước có mức thu nhập thấp đến trung bình
(Argentina, Guatemala, India, Kenya, Pakistan, Zambia)
Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

- Trẻ sơ sinh ở 87% trường hợp sử dụng corticoid có trọng lượng > 2000-2500 g, không có bằng chứng về hiệu quả của corticoid
- Nguy cơ gây ra tác dụng phụ như hạn chế tăng trưởng thai, làm tế bào não chết theo chương trình, bại não và nhiễm trùng góp phần giải thích kết cục chung kém
- Những dữ liệu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khám thai đầy đủ và xác định sản phụ có nguy cơ sinh non hay không

Corticoid trước sinh

Có hiệu quả!!

Nhưng chỉ khi được sử dụng phù hợp



Corticoid trước sinh: Các nghiên cứu RCT trong những thập kỷ qua

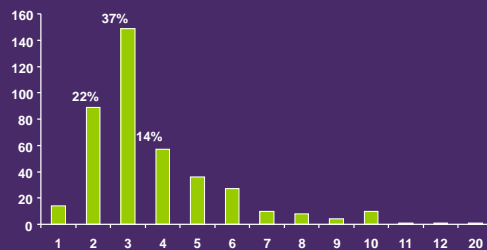
	1970s	1980s	1990s
Suy hô hấp	0.55	0.71	0.69
Xuất huyết quanh não thất	0.50	0.61	0.53
Tử vong sơ sinh	0.73	0.98	0.50

Vì vậy, có thể sử dụng corticosteroid ở những phụ nữ có nguy cơ sinh non từ 24 - 34 tuần

Betamethasone hiệu quả hơn dexamethasone; nhưng chú ý đến tác động của nó đối với sự biến đổi tim thai

(Roberts and Dalziel, Cochrane, 2006)

Số đợt dùng corticoid, châu Âu 2000



40% trong 420 trung tâm tại châu Âu sử dụng > 3 đợt
(Empana et al, Eurail, 2001)

Có nên lặp lại liệu corticoid?

Tác giả	N	Reduction severe/comp morbidity	
		Toàn bộ	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 cân nặng lúc sinh và chu vi vòng đầu

	Antenatal corticosteroids	Placebo	Mean difference (95% CI)	p value
Total number of infants	1154	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

Sau 2 năm theo dõi (Wapner et al, NEJM, 2007)

	Placebo	Lặp lại
N	236	248
Cân nặng/Chu vi vòng đầu/Bayley	–	–
CP	1 (0.5%)	6 (2.9%)*

* 5 /6 trường hợp dùng 3 đợt, 5 trường hợp > 32 tuần

Sử dụng corticosteroid trước sinh sớm

Cứ mỗi 100 bé được sử dụng thì

- 14 bé có khả năng rút ống cao hơn trong vòng 7 ngày
- 6 bé tăng khả năng xuất huyết tiêu hóa
- 11 bé giảm nguy cơ bị bệnh phổi mạn tính (loạn sản phế quản – phổi)
- 4 bé tăng khả năng thủng ruột
- 7 bé có tỷ lệ tử vong thấp hơn
- 12 bé bại não
- 14 bé tránh được việc điều trị corticoid muộn
- 14 bé có biểu hiện phát triển thần kinh bất thường khi được theo dõi sau đó

(data from 19 RCT; Halliday, 2001)

Liều lượng đối với thai so với sơ sinh

0.05 – 0.20 mg/ngày trong 2 ngày



0.5 mg/kg/ngày trong nhiều ngày

Liều lượng đối với thai so với sơ sinh

0.05–0.20 mg/ngày trong 2 ngày



0.5 mg/kg/ngày trong nhiều ngày

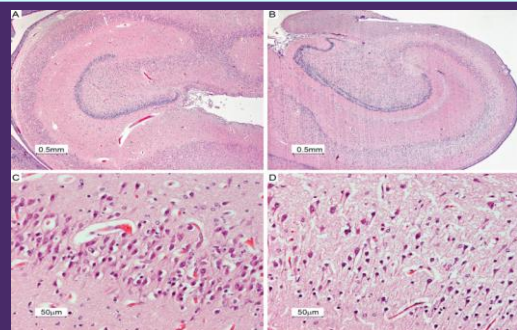
Các thuốc ~~có thể~~ có tác dụng phụ tiềm ẩn

Theo dõi sau **một đợt** điều trị corticosteroid

- Phát triển bình thường, không có suy giảm chức năng tại thời điểm 6 tuổi (có thể một số suy giảm trí nhớ, thị giác)
- Phát triển tâm thần, vận động bình thường cho đến 7-10 tuổi
- Phát triển thể chất và tâm lý bình thường ở 12 tuổi và 20 tuổi
- Tim mạch bình thường và phát triển tâm lý bình thường ở 30 tuổi (ngoại trừ tăng 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)

Đôi hải mã

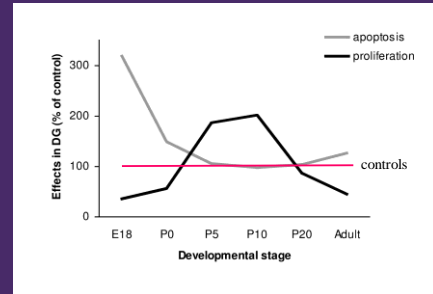


Tác động của corticosteroid trên mật độ tế bào thần kinh tại đồi hải mã

Mật độ tế bào TK	Corticoid trước sinh	Không dùng corticoid trước sinh
Cao (4)	1	6
Trung bình (3)	4	3
Trung bình/thấp (2)	6	2
Thấp (1)	0	0
Tổng cộng	11	11 ($p < 0.02$)

(22 trẻ, 25–32 tuần, tử vong <4 ngày tuổi; Thijsseling et al, PLoSOne 2013)

Chết tế bào theo chương trình so với quá trình tăng sinh tế bào



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

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

Những gợi ý cho con người ...?

Có nên sử dụng lặp lại corticosteroid?

- Sử dụng nhiều đợt corticosteroid không làm tăng hoặc giảm tỷ lệ tử vong hoặc ảnh hưởng đến quá trình phát triển của trẻ cho đến 5 tuổi
- Vì không có bằng chứng rõ ràng về hiệu quả nên không khuyến cáo sử dụng nhiều đợt corticosteroid thường quy
- Cần nhiều nghiên cứu trong tương lai về việc sử dụng corticosteroid trong một số chỉ định đặc biệt

MACS-5; Asztalos et al, AJOG 2013 (abstract)

Các điểm quan trọng

- Có thể giảm chỉ định sử dụng corticosteroid bằng cách xác định rõ đối tượng sản phụ có nguy cơ thực sự đối với sinh non (đo chiều dài kênh CTC, Fibronectin); Van Baaren et al O & G 2014
- Và bằng cách xác định sự trưởng thành phổi thai nhi bằng chọc ối trước khi quyết định chấm dứt thai kỳ sớm bằng mổ lấy thai. Lưu ý: gần 50% trẻ chậm tăng trưởng trong tử cung ở tuần thai 32 có phổi đủ trưởng thành và không cần corticosteroid
- Câu hỏi: Có bao nhiêu sản phụ dùng corticosteroid thực sự sinh non? (Utrecht: 34% sinh trong vòng 1 tuần; Boesveld et al AJOG, 2014)

Cảm ơn

