



KHUYẾN CÁO TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ CHUYỂN DẠ SINH NON BẰNG THUỐC GIẢM GÒ

ThS.BS. Lê Quang Thanh
Bệnh viện Từ Dũ

Sinh non được định nghĩa là sinh trước khi đủ 37 tuần thai kỳ (WHO). Sinh non tự nhiên bao gồm chuyển dạ sinh non, vỡ ối non và cổ tử cung yếu; không bao gồm những trường hợp chỉ định sinh non vì tình trạng mẹ hoặc thai. Sinh cực non (<32 tuần) gây tử vong chu sinh cao tương ứng với tuổi thai. Sinh non tự nhiên cũng là nguyên nhân chủ yếu gây biến chứng lâu dài gồm khiếm khuyết phát triển thần kinh, bại não, động kinh, mù, điếc và những biến chứng khác như loạn sản phế quản-phổi và bệnh lý hệ lưới do non tháng. Trì hoãn sinh có thể giảm tỉ lệ biến chứng lâu dài do sự trưởng thành của các cơ quan và hệ thống. Lợi ích của glucocorticoids giảm được suất độ và mức độ nặng của hội chứng suy hô hấp. Trì hoãn sinh cũng cho phép chuyển thai phụ lên tuyến trên có đơn vị chăm sóc đặc biệt sơ sinh (NICU).

Chẩn đoán chính xác chuyển dạ sinh non và xử trí phù hợp mang lại nhiều lợi ích cho cả thai phụ và thai nhi.

Sinh non là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong và biến chứng chu sinh. Sinh cực non (<32 tuần) liên quan đến tỉ lệ tử vong chu sinh cao (Di Renzo, 2006).

Sinh non cũng là nguyên nhân chính gây biến chứng lâu dài, bao gồm ảnh hưởng đến sự phát triển hệ thần kinh, bại não, động kinh, mù, điếc và những rối loạn khác như loạn sản phế quản-phổi và bệnh lý hệ lưới do non tháng (Di Renzo, 2006). Trì hoãn sinh có thể giảm tỉ lệ biến chứng lâu dài do cải thiện sự phát triển và trưởng thành của các cơ quan và hệ thống. Trì hoãn sinh để dùng

đủ liều glucocorticoids trước sinh góp phần giảm suất độ và mức độ của hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, đồng thời cũng có thể cho phép chuyển thai phụ lên tuyến trên có đơn vị chăm sóc sơ sinh đặc biệt (NICU) (Di Renzo, 2006).

CHẨN ĐOÁN CHUYỂN DẠ SINH NON TỰ NHIÊN

Khi nhập viện mà nghi ngờ chuyển dạ sinh non tự nhiên, việc kiểm tra lại sự chính xác của ngày dự sinh

rất quan trọng bởi vì sẽ ảnh hưởng đến quyết định có can thiệp hay không. Nếu thai phụ nhớ chính xác ngày đầu tiên của kỳ kinh chót, chu kỳ đều và siêu âm sớm xác định phù hợp thì sử dụng ngày kinh chót. Nếu ngày kinh không chắc chắn, hoặc chu kỳ không đều, hoặc nếu có bất đồng giữa siêu âm và ngày kinh chót trên 10 ngày, sử dụng ngày dự sinh theo siêu âm.

Chẩn đoán chuyển dạ sinh non tự nhiên trên lâm sàng theo những tiêu chuẩn:

1. Cơ gò gây đau, sờ thấy, kéo dài hơn 30 giây và xảy ra tối thiểu 4 lần mỗi 30 phút;
2. Có sự thay đổi về vị trí, mật độ, chiều dài và/hoặc sự mở của cổ tử cung.

Khi so sánh với khám tay và siêu âm đường bụng, siêu âm đường âm đạo có độ nhạy cao hơn để phát hiện cổ tử cung ngắn và nguy cơ chuyển dạ sinh non tự nhiên. Oncofetal fibronectin (fFN) có thể được xem là thử nghiệm hỗ trợ cho đánh giá lâm sàng. fFN rất hữu ích vì liên quan đến sự giảm nhập viện, thời gian nằm viện, và tổng giá thành điều trị (Abenhaim và cs., 2005).

fFN kết hợp với siêu âm đo độ dài cổ tử cung rất hữu ích để xác định thai phụ nguy cơ cao sinh non. Tuy nhiên, sự hữu ích trên lâm sàng vẫn chủ yếu là giá trị tiên đoán âm. Cần ghi nhớ giá trị tiên đoán âm tuyệt vời của các thử nghiệm này (khi fFN âm tính và chiều dài cổ tử cung đo bằng siêu âm đường âm đạo >2,5cm), khuyến cáo không điều trị nếu fFN hoặc siêu âm đường âm đạo cho thấy nguy cơ thấp (Di Renzo, 2006).



Sự cảm nhận cơn gò tử cung của thai phụ luôn được xem là bằng chứng của chuyển dạ sinh non. Đại đa số những thai phụ này sẽ đến bệnh viện để đánh giá chuyển dạ, kết quả là hơn nửa số thai phụ được nhập viện, điều trị và xuất viện sau vài ngày. Với việc sử dụng những chỉ số sinh học và đánh giá siêu âm cổ tử cung, có khả năng phát hiện phần lớn thai phụ không có chuyển dạ sinh non.

Chuẩn hóa sự đánh giá và tiên lượng thai phụ có dấu hiệu và triệu chứng chuyển dạ sinh non có những ưu điểm sau: (i) cho phép can thiệp đúng lúc chuyển dạ sinh non; (ii) đảm bảo cho thai phụ - thai nhi an toàn; (iii) giảm thiểu tối đa chỉ định nhập viện (chỉ những thai phụ nguy cơ sinh non cao) và (iv) chuyển viện đúng những thai phụ chuyển dạ sinh non lên tuyến trên.

XỬ TRÍ CHUYỂN DẠ SINH NON BẰNG THUỐC GIẢM GÒ

Thuốc giảm gò (Tocolysis)

Mục tiêu chính của thuốc giảm gò là trì hoãn chuyển dạ để dùng đủ liều glucocorticosteroids để cơ bản giảm xuất độ và độ nặng của hội chứng suy hô hấp tự phát và chuẩn bị chuyển thai phụ tới trung tâm có NICU.

Mục đích thứ hai của thuốc giảm gò là để trì hoãn sinh giúp giảm bệnh suất và tử suất chu sinh liên quan đến cực non. Khi khảo sát so sánh về giá thành điều trị nên đánh giá toàn diện về lợi ích và tác dụng không mong muốn, cơ bản là giá thành của chuyển dạ sinh non tự nhiên, tiết kiệm chi phí chăm sóc nữ hộ sinh, chi phí sản khoa và các chi phí bệnh viện khác.

Thuốc giảm gò được cấp phép: β -agonists

β -agonists liên quan về mặt cấu trúc với adrenalin và noradrenalin và gồm ritodrine, terbutaline, albuterol, fenoterol, hexoprenaline và salbutamol. Trong vòng 48 giờ, β -agonists có khả năng giảm số thai phụ sinh non, nhưng không giảm tử suất hoặc bệnh suất chu sinh

(Rozenberg và cs., 2001) (mức độ A).

Tác dụng phụ của β -agonists gồm đánh trống ngực, lạnh run, buồn nôn, nôn ói, nhức đầu và bồn chồn (RCOG, 2002). Phù phổi cấp xảy ra với suất độ khoảng 1/400 (Lamont RF, 2000) (mức độ A).

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Sản Phụ khoa Anh quốc (RCOG, 2002): do nguy cơ bị tác dụng không mong muốn của β -agonist trong xử trí chuyển dạ sinh non tự nhiên, nên cần phải theo dõi sát thai phụ ở đơn vị đặc biệt.

Thuốc giảm gò được cấp phép: oxytocin đối vận

Trên thị trường hiện nay chỉ có duy nhất atosiban, một đồng phân của oxytocin, có khả năng ức chế cạnh tranh trên thụ thể oxytocin ở cơ tử cung và màng ối. Đây cũng là chất đối vận oxytocin đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng (Di Renzo, 2006).

Atosiban có khả năng trì hoãn sinh. Do tác dụng đặc hiệu trên tử cung nên an toàn hơn những thuốc giảm gò khác. Một số nghiên cứu cho thấy ái tính của atosiban đối với thụ thể vasopressin nhưng đây không phải là vấn đề trên lâm sàng bởi vì trong lúc chuyển dạ thụ thể oxytocin nhiều hơn thụ thể vasopressin (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001).

Tác dụng không mong muốn hiếm gặp trên mẹ là buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, nhịp nhanh, cao huyết áp, tăng đường huyết và phản ứng dị ứng (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001). Tác dụng trên thai không đáng kể.

Đánh giá ở mốc 7 ngày, atosiban an toàn và khả năng dung nạp tốt hơn hẳn so với β -agonists. Khả năng kéo dài thai kỳ tăng lên (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001) (mức độ A). Hơn nữa, atosiban có tỉ lệ tác dụng không mong muốn trên hệ tim mạch thấp hơn đáng kể và giảm tỉ lệ phải ngưng điều trị do tác dụng không mong



muốn không thể chấp nhận. Tỉ lệ bệnh nhân cần phương pháp giảm gò khác thấp hơn đáng kể do khả năng dung nạp tốt hơn (Di Renzo, 2006) (mức độ A). Atosiban cho thấy là một thuốc giảm gò ưu việt hiện nay, và nên được cân nhắc xem là điều trị đầu tay trong những trường hợp chuyển dạ sinh non tự nhiên (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001) (mức độ A).

Atosiban được cấp phép tại châu Âu để điều trị chuyển dạ sinh non tự nhiên. Liều lượng và đường dùng khuyến cáo gồm 3 bước. Thời gian điều trị không nên vượt quá 48 giờ và tổng liều trong toàn bộ đợt điều trị không vượt quá 330mg. Trong giai đoạn sớm của thai kỳ có hoặc không có vỡ ối sớm, atosiban có thể được dùng kéo dài nhiều ngày mà không có tác dụng không mong muốn nặng (Di Renzo và cs., 2005).

Thuốc giảm gò chưa được cấp phép: nhóm ức chế calcium

Thuốc giảm gò nhóm ức chế calcium, đặc biệt là nifedipine, hiệu quả hơn β -agonists và ít bệnh nhân phải ngưng điều trị vì tác dụng không mong muốn của thuốc (mức độ A). Phân tích gộp của Cochrane (King và cs., 2003) cũng gợi ý rằng chất đối vận calcium (chủ yếu là nifedipine) hiệu quả hơn β -agonists về tỉ lệ sinh trong vòng 7 ngày kể từ khi bắt đầu dùng thuốc và trước 34 tuần của thai kỳ, có cải thiện một số kết cục sơ sinh và giảm tác dụng không mong muốn trên thai phụ (mức độ A). Tác dụng phụ thường gặp của nifedipine gồm

đỏ mặt, nhức đầu, buồn nôn, chóng mặt và hiếm gặp là hạ huyết áp tạm thời ở bệnh nhân giảm thể tích (Di Renzo, 2006).

Nên tránh kết hợp magnesium sulphate và nifedipine bởi vì đã có báo cáo những trường hợp bị hạ calcium gây triệu chứng, ức chế thần kinh-cơ và ngộ độc tim kể cả tử vong. Có sự tăng những báo cáo trường hợp tác dụng không mong muốn khi dùng nifedipine, đặc biệt trong song thai. Hơn nữa, có một báo cáo trường hợp nhồi máu cơ tim ở thai phụ 29 tuổi dùng nifedipine ngay sau khi truyền tĩnh mạch ritodrine (Di Renzo, 2006).

Tổng quan về nocardipine gợi ý rằng tính an toàn chưa đầy đủ và cần cân nhắc kỹ trước khi sử dụng. Đặc biệt, một số nghiên cứu đã được công bố những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên hệ tim mạch và phổi của thai phụ. Khuyến cáo chỉ nên sử dụng nocardipin khi thử nghiệm lâm sàng (Di Renzo, 2006).

ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ SAU ĐẠO SINH NON

Duy trì giảm gò không được khuyến cáo trong thực hành thường qui

Dữ liệu từ tổng quan hệ thống cho thấy không đủ bằng chứng là beta-agonists, hoặc phương pháp duy trì khác sẽ ngăn chặn được sinh non và những hậu quả sau đó. Do đó, vẫn không thể kết luận giá trị của thuốc giảm gò duy trì tiếp tục. Điều trị duy trì không được

khuyến cáo trong thực hành thường qui (Di Renzo, 2006; RCOG, 2002).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ GIẢM GÒ

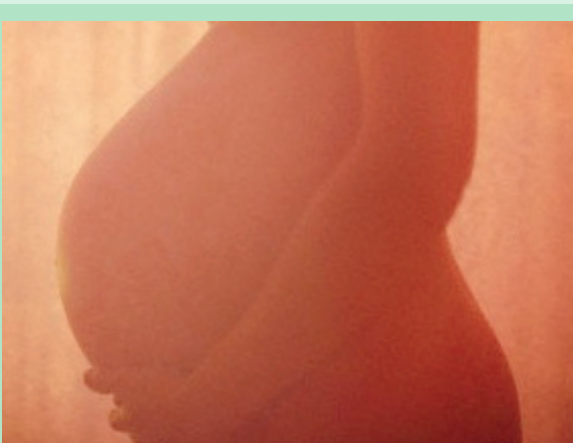
Khi xem xét can thiệp kéo dài thai kỳ, một số chống chỉ định tuyệt đối và tương đối nên được cân nhắc để giảm thiểu tối đa tử vong và biến chứng của mẹ và thai nhi (Di Renzo, 2006). Các nghiên cứu đã cho thấy lợi ích mong đợi về khả năng sống và giảm tàn tật khi kéo dài thai kỳ. Tử suất giảm từ 80% ở 24 tuần xuống còn 10% sau 30 tuần trong khi đó 50% sinh non xảy ra sau 35 tuần, hầu hết tất cả tử vong xảy ra trước thời điểm này. Giữa tuổi thai 23 và 27 tuần, khả năng sống tăng theo đường thẳng với tỉ lệ 3% mỗi ngày với sự giảm tương đồng về tỉ lệ biến chứng sơ sinh từ 31% ở 23 tuần còn 7% ở 27 tuần (Di Renzo, 2006).

Chống chỉ định tuyệt đối ở những đối tượng nếu kéo dài thai kỳ sẽ có hại, như có biểu hiện nhiễm trùng tử cung trên lâm sàng, thai dị tật bẩm sinh nặng, tiền sản giật nặng và những tình trạng mẹ-thai nhi cần sinh ngay.

Chống chỉ định tương đối trong những trường hợp còn tranh luận về nguy cơ và lợi ích của can thiệp như chảy máu trước sinh (bao gồm cả nhau tiền đạo), vỡ màng ối, tim thai biểu hiện không tốt trên monitor, thai suy trường diễn, đái tháo đường phụ thuộc insulin và đa thai (Di Renzo, 2006).

Thuốc giảm gò không nên sử dụng nếu có chảy máu trước sinh nhiều, đặc biệt nếu có dấu hiệu và triệu chứng nhau bong non. Chảy máu nhẹ do nhau tiền đạo, chấp nhận sử dụng giảm gò bởi vì có thể hữu ích ngưng cơn gò tử cung và giảm chảy máu (Di Renzo, 2006).

Trong trường hợp vỡ ối, thuốc giảm gò hiếm khi được sử dụng sau 36 tuần. Trong thời điểm sớm của thai kỳ, thuốc giảm gò có thể được sử dụng khi cân đối giữa lợi ích-nguy cơ nhằm mục đích trì hoãn sinh để hoàn



tất đợt điều trị glucocorticosteroids hoặc đủ thời gian chuyển lên tuyến trên có NICU (Di Renzo, 2006).

Trì hoãn sinh chống chỉ định trong trường hợp monitor biểu hiện tim thai bất thường kèm theo chảy máu hoặc dấu hiệu của nhiễm trùng mẹ-thai nhi (RCOG, 2002).

Trường hợp đái tháo đường phụ thuộc insulin đã điều trị ổn có thể điều trị an toàn bằng atosiban. Cần phải theo dõi sát trong trường hợp sử dụng những thuốc giảm gò khác bởi vì cả glucocorticosteroids và thuốc giảm gò có thể ảnh hưởng đến đái tháo đường (RCOG, 2002).

Song thai và đa thai liên quan đến sự tăng thể tích huyết tương và cường aldosteron khi so với đơn thai. β -agonists làm tăng cả aldosteron và renin ở song thai, gây nguy cơ phù phổi. Do đó, chống chỉ định β -agonists trong trường hợp đa thai, nên sử dụng thuốc giảm gò khác (Van Geijn và cs., 2005). Đồng thời, chất chẹn kênh calcium (CCB) cũng có tác dụng không tốt lên hệ tim mạch, đặc biệt ở đa thai. Do đó, chống chỉ định trong trường hợp này (Van Geijn và cs, 2005; RCOG, 2002).

CHIẾN LƯỢC XỬ TRÍ TỔNG THỂ

Để dự phòng tốt cần phải phát hiện những yếu tố nguy cơ cao sinh non. Những yếu tố nguy cơ mới gồm thai kỳ có hỗ trợ sinh sản, áp lực tâm lý, lối sống, tuổi mang thai lần đầu tăng và bệnh lý mãn tính.

Xác định chính xác chuyển dạ sinh non thực sự bằng siêu âm đo độ dài cổ tử cung kết hợp với thử nghiệm fibronectin ở dịch âm đạo – cổ tử cung. Giá trị tiên đoán âm của bộ đôi này có thể ngăn chặn điều trị không cần thiết.

Ngay sau khi chẩn đoán được xác định chuyển dạ sinh non, nên cân nhắc chiến lược điều trị để sinh tại viện hay điều trị để chuyển thai phụ lên tuyến trên có NICU. Nếu không có bằng chứng rõ ràng là thuốc giảm gò cải thiện được kết cục sau sinh non thì không sử dụng.

Thai phụ có nhiều lợi ích khi sử dụng giảm gò là những trường hợp thai quá non cần chuyển lên tuyến trên có NICU, hoặc những trường hợp chưa hoàn thành đợt điều trị corticosteroids để cải thiện trưởng thành phổi thai nhi, phòng ngừa hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh và xuất huyết trong não thất. Trong trường hợp này sử dụng giảm gò là phù hợp.

Nếu thời gian cho phép, nên siêu âm để đánh giá khả năng sống của thai nhi, hình thái học thai nhi, số lượng thai, ngôi thai, vị trí nhau bám, ước lượng cân thai và lượng nước ối, tất cả các yếu tố này có thể ảnh hưởng đến xử trí. Nếu cần sử dụng giảm đau thì nên thảo luận với bác sĩ gây mê và tránh sử dụng thuốc có nguồn gốc từ á phiện để phòng ngừa ức chế hệ thần kinh trung ương thai nhi và ức chế hô hấp trẻ sơ sinh.

Nếu chống chỉ định hoặc can thiệp không thành công, cân nhắc phương pháp sinh thai non tháng tùy theo từng trường hợp cụ thể dựa trên tuổi thai, ngôi thai, số lượng thai và biểu hiện tim thai trên monitor.

Tài liệu tham khảo

1. Abenhaim HA, Morin L, Benjamin A (2005): Does availability of fetal fibronectin testing in the management of threatened preterm labour affect the utilization of hospital resources? J Obstet Gynaecol Can 27: 689ned of
2. Di Renzo GC (2006): Safety and efficacy of new drugs in preterm labour. Expert Review of Obstetrics and Gynecology, in press.
3. King JF, VJ Flenady, DNM Papatsonis, GA Dekker, B Carbonne (2003): Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: a systematic review of the evidence and protocol for administration of nifedipine. Aust.NZ J Obstet Gynecol. 43(3), 192 – 198.
4. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2002): Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour (1B). <http://www.rcog.org.uk/guidelines/tocolytics.html>.
5. Van Geijn HP, JE Lenglet, AC Bolte (2005). Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. Br J Obstet Gynaecol 112, 79 - 83
6. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. Br J Obstet Gynaecol, 108,133 – 142.