

Khởi phát chuyển dạ bằng Oxytocin và nguy cơ BHSS nặng Nghiên cứu bệnh chứng

J Belghiti^a, G Kayem^a, C Dupont^b, R Rudigoz^b, MH Bouvier-Colle^a, C Deneux-Tharaux^a
pour le groupe PITHAGORE 6

^a INSERM U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, Paris,
^b Réseau périnatal AURORA, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France.

Travail présenté par F Puech Président du CNGOF



Contexte

Băng huyết sau sinh (BHSS)

- Tàn suất:
 - 5-15% các ca sinh, BHSS nặng 1%
 - Nguyên nhân quan trọng gây bệnh tật và tử vong
 - Tăng tần suất băng huyết sau sinh ở nhiều nước đã phát triển
 - Nguyên nhân chính : đờ tử cung, ~ 60% BHSS
 - Nhiều yếu tố nguy cơ đã được mô tả , NHƯNG:
 - Chỉ giải thích được một phần nhỏ các nguy cơ
 - Không giải thích được tăng tần suất BHSS
- ⇒ Những yếu tố nguy cơ khác ?
⇒ Yếu tố liên quan đến thực hành sản khoa?

2

Oxytocin trong chuyển dạ

- Hormon nội sinh
 - Trong chuyển dạ: kích thích cơn co tử cung để khởi phát chuyển dạ
 - Sau sinh: kích thích cơn co tử cung → nhau bong/ co hồi tử cung/ cơ chế đông máu
- Sử dụng thuốc **trong chuyển dạ**
 - Chỉ định
 - Chuyển dạ khó, để tránh mổ lấy thai
 - Tần suất
 - 63.9% các ca sinh tại Pháp (ENP 2010)
- Sử dụng thuốc **sau sinh** = « số nhau kiểm soát »
 - ↓ 60% nguy cơ BHSS (Cochrane R, Begley et al 2011)
 - Khuyến cáo quốc tế/ quốc gia

3

Oxytocin trong chuyển dạ và nguy cơ BHSS

- Bệnh sinh
 - Thụ thể của oxytocine: cùng với thụ thể protein G
- Nghiên cứu thử nghiệm
 - Trong ống nghiệm: ↓ co thắt tế bào cơ tử cung ở chuột sau sử dụng Oxytocin (Magalhaes và cs 2009)
 - ở người: ↓ tập trung các receptor và tỷ lệ mRNA sau sử dụng thời gian dài oxytocin (Phaneuf và cs 2000)
- Nghiên cứu lâm sàng chưa có kết luận
 - Nghiên cứu FDR về BHSS
 - Liên quan có ý nghĩa NHƯNG còn yếu tố gây nhiễu
 - Không có liên quan NHƯNG độ mạnh còn hạn chế và có thể có hay có liên quan
 - Thử nghiệm ngẫu nhiên khởi động chuyển dạ,
 - BHSS thỉnh thoảng xảy ra thử phát sau MLT, nhưng có thể hạn chế được
 - Trong 1 thử nghiệm: Tăng nguy cơ truyền máu trong nhóm sử dụng liều cao (Breart et al 1992, Fraser et al 1998)

4

■ Mục đích =

Nghiên cứu mối liên quan giữa **khởi phát chuyển dạ bằng Oxytocin** và nguy cơ **BHSS nặng**

■ Hỗ trợ/Tài chính

- PHRC national (thử nghiệm Pithagore6)
- CNAMTS (nghiên cứu « Hempeco » chọn mẫu chứng theo yêu cầu của CIANE)
- APHP (bourse J Belghiti)

(Belghiti J et al. Oxytocin during labor and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study *BMJ Open* 2011)

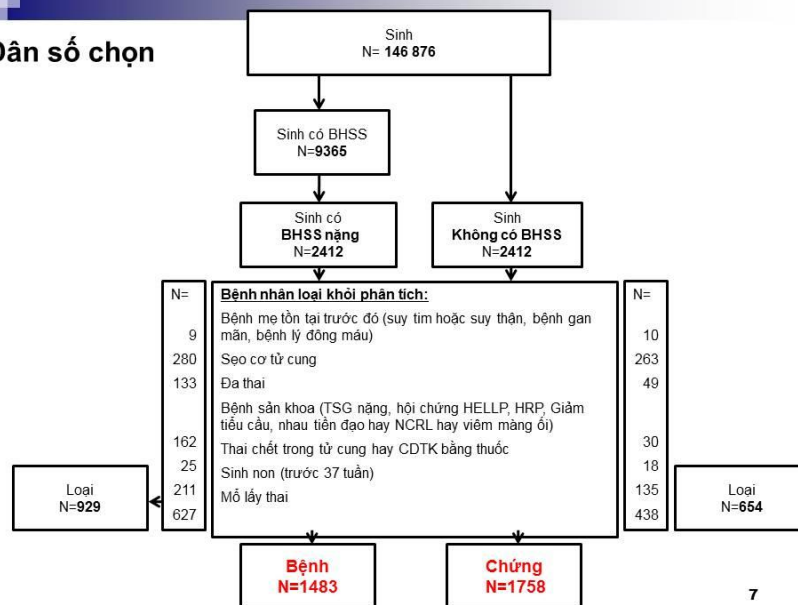
5

Phương pháp

- **Phương pháp nghiên cứu:** NC bệnh chứng trong dân số
- **Dân số mẫu:**
 - Dân số PITHAGORE 6: 147 000 ca sinh trong 106 của 109 nhà bảo sinh của 6 tổ chức chu sinh năm 2005/2006
 - Xác định nguy cơ các trường hợp BHSS** (N= 9365)
 - Bao gồm mẫu đại diện sinh không BHSS trong cùng nhà bảo sinh (N=2412)
- **Bệnh:** BHSS nặng : giảm tỷ lệ Hb $\geq 4g/dl$ và/ hoặc truyền máu
- **Chứng:** Sinh không BHSS
- Chọn mẫu là phụ nữ sinh ngã âm đạo và không có biến chứng

6

Dân số chọn



7

Phân tích

- Liên quan giữa Oxytocin trong chuyển dạ và nguy cơ BHSS nặng sau điều chỉnh các **yếu tố gây nhiễu, đặc biệt trong chuyển dạ**, bởi phân tích hồi quy logistic đa cấp
 - Sử dụng Oxytocin trong chuyển dạ
 - Có/Không
 - Tổng liều, liều lượng tối đa, thời gian và thời gian liều lượng tối đa
- Tìm các yếu tố **tương tác** lâm sàng liên quan (*tình trạng sinh, khởi phát, dùng Oxytocin dự phòng sau sinh*)

Độ mạnh nghiên cứu: P=80% OR=1.3

8

Kết quả

Tương tác giữa

sử dụng Oxytocin trong chuyển dạ
và dùng dự phòng sau sinh

trên nguy cơ BH nặng sau sinh (**p=0.004**)

⇒ **Phân tầng kết quả**

KHÔNG tiêm Oxytocine dự phòng sau sinh

		Bệnh (n,%)		Chứng (n,%)		OR brut, KTC _{95%}	OR Hiệu chỉnh†, KTC _{95%}
		n=593		n=518			
Oxytocin trong chuyển dạ:		413	(70)	256	(49)	2.3 [1.8; 3.0]	1.8 [1.3;2.6]
Tổng liều oxytocine (UI)	Không oxytocine <1	180	(31)	262	(53)	Ref	Ref
	[1 ; 2 [155	(26)	124	(25)	1.8 [1.3 ;2.5]	2.0 [1.3 ;2.9]
	[2 ; 4 [79	(13)	63	(13)	1.8 [1.2 ;2.7]	1.4 [0.8 ;2.4]
	≥4	101	(17)	30	(6)	4.9 [3.1 ;7.7]	3.3 [1.8 ;5.9]
Liều max oxytocine (mUI/min)	Không oxytocine < 7.5	180	(31)	262	(54)	Ref	Ref
	[7.5; 10 [138	(23)	101	(21)	2.0 [1.4; 2.7]	1.9 [1.2; 2.9]
	[10 ; 15 [83	(14)	48	(10)	2.5 [1.7; 3.8]	1.8 [1.1; 3.1]
	≥15	99	(17)	52	(11)	2.8 [1.9; 4.1]	2.2 [1.3; 3.8]
		88	(15)	25	(5)	5.1 [3.2; 8.3]	3.2 [1.7; 6.1]

Sau khi hiệu chỉnh dự trên: Tình trạng sinh, BMI, khởi phát chuyển dạ, thời gian giai đoạn hoạt động, thời gian số thai, cắt TSM, rách TSM, cân nặng thai nhi
Phân tích hồi quy logistic đa cấp : cấp 1: bệnh nhân, cấp 2: trung tâm

9

10

10

Có tiêm dự phòng Oxytocin sau sinh

		Bệnh (n,%)		Chứng (n,%)		OR , KTC _{95%}	OR hiệu chỉnh†, KTC _{95%}
		n=890		n=1240			
Oxytocine trong chuyển dạ:		675	(76)	821	(66)	1.6 [1.3;1.9]	1.1 [0.8;1.4]
Tổng liều oxytocine (UI)	Không oxytocine <1	215	(25)	419	(37)	Ref	Ref
	[1 ; 2 [222	(25)	387	(34)	1.1 [0.9 ;1.4]	1.0 [0.8 ;1.4]
	[2 ; 4 [150	(17)	144	(13)	2.0 [1.5 ;2.7]	1.5 [1.1 ;2.2]
	≥4	143	(16)	127	(11)	2.2 [1.6 ;2.9]	1.4 [0.9 ;2.0]
Liều max oxytocine (mUI/min)	Không oxytocine < 7.5	215	(25)	419	(37)	Ref	Ref
	[7.5; 10 [216	(25)	312	(28)	1.3 [1.1; 1.7]	1.1 [0.8; 1.5]
	[10 ; 15 [101	(12)	139	(12)	1.4 [1.0; 1.9]	0.9 [0.6; 1.3]
	≥15	194	(22)	161	(14)	2.3 [1.8; 3.1]	1.7 [1.2; 2.4]
		149	(17)	103	(9)	2.8 [2.1; 3.8]	1.7 [1.1; 2.5]

Sau khi hiệu chỉnh dự trên: Tình trạng sinh, BMI, khởi phát chuyển dạ, thời gian giai đoạn hoạt động, thời gian số thai, cắt TSM, rách TSM, cân nặng thai nhi
Phân tích hồi quy logistic đa cấp : cấp 1: bệnh nhân, cấp 2: trung tâm

11

VÌ VẬY

- Mọi quan hệ độc lập và phụ thuộc lẫn nhau giữa sử dụng Oxytocin trong CD và nguy cơ BH nặng sau sinh
- Nguy cơ đáng kể đối với liều hay dùng
- Tác động « giảm nhẹ » đối với phụ nữ nhận được liều dự phòng Oxytocin sau sinh.

12

■ Đề thành công

- Cỡ mẫu
- Dân số nghiên cứu
- Khả năng kiểm soát sai số do chọn mẫu và yếu tố gây nhiễu

■ Hạn chế

- Yếu tố gây nhiễu còn tồn tại?

13

Ứng dụng

- Sử dụng Oxytocin trong CD = can thiệp liên quan đến tăng nguy cơ BHSS
⇒ Cần xem xét yếu tố giữa lợi/ hại của điều trị này
- Cần thiết đánh giá ứng dụng này
 - Ở nhiều mức độ khác nhau (cơ sở/mạng lưới)
- Cần xác định lại khuyến cáo
 - Chỉ định
 - Cách thức sử dụng
 - Xem xét lợi hại trên mẹ và thai nhi

14

Từ đó....

- Thực hành tại nhiều nước khác? Có rất ít số liệu
 - Anh: 23% số sinh (Knight 2008)
 - Thụy Điển: 20% đến 50% (Selin 2008)
- Bằng chứng hiệu quả (Giảm tỷ lệ MLT) ?
Cochrane Review 2011 "Sử dụng Oxytocin so với không sử dụng hay hoãn điều trị đối với chuyển dạ tự nhiên chậm." (Bugg et al)
"Đối với phụ nữ có chuyển dạ tự nhiên chậm, sử dụng hay không sử dụng Oxytocin không cho kết quả khác biệt trong số phụ nữ MLT"
- Câu hỏi được nêu ra ở các nước khác (USA)

15