

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ DO TẮC NGHẼN KHI NGỦ Ở TRẺ EM CÓ AMYĐAN QUÁ PHÁT BẰNG THUỐC KHÁNG LEUKOTRIENE

Phí Thị Quỳnh Anh[✉], Phạm Đức Huy, Đào Hoa Phượng
Phạm Đặng Hoàng Giang, Phạm Thị Thu Huyền, Trần Minh Điền
Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị OSAS mức độ nhẹ và vừa ở trẻ em có amyđan quá phát bằng phương pháp điều trị bằng thuốc kháng leukotriene. Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu so sánh trước sau được thực hiện trên 63 trẻ trong độ tuổi từ 2 - 12 tuổi, có amyđan quá phát (từ độ 2 trở lên), có kèm theo/ hoặc không kèm theo VA quá phát được chẩn đoán OSAS tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 8/2016 - 12/2019. Tiêu chuẩn chẩn đoán OSAS ở trẻ em là chỉ số ngừng thở giảm thở AHI ≥ 1 đo được bằng đa ký hô hấp khi ngủ, mức độ nhẹ $1 \leq \text{AHI} < 5$ và mức độ vừa $5 \leq \text{AHI} < 10$. Sau 3 tháng điều trị, trẻ cải thiện các chỉ số trên đa ký hô hấp khi ngủ và tất cả các nhóm triệu chứng trên lâm sàng. Gần 50% trẻ không còn cơn ngừng thở theo tiêu chuẩn AHI < 1 . Kết quả nghiên cứu cho thấy điều trị bằng thuốc kháng leukotriene là phương pháp điều trị hiệu quả, cải thiện cả về triệu chứng lâm sàng và đa ký hô hấp, có thể sử dụng như một sự lựa chọn thay thế cho phẫu thuật.

Từ khóa: Hội chứng ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn, Amyđan-VA quá phát, Đa ký hô hấp khi ngủ, thuốc kháng leukotriene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ (Obstructive sleep apnea syndrome: OSAS) là sự lặp đi lặp lại hiện tượng tắc nghẽn một phần hay hoàn toàn đường hô hấp trên trong khi ngủ dẫn đến hậu quả giảm thở hoặc ngừng thở hoàn toàn mặc dù vẫn có tăng cường hô hấp.^{1,2}

Các loại rối loạn hô hấp khi ngủ khá phổ biến, trong đó OSAS đã được nghiên cứu suốt 30 năm qua. Tuy nhiên, OSAS vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ và dễ bị bỏ qua. Hội chứng ngừng thở khi ngủ mới thực sự được quan tâm trong khoảng 10 năm gần đây do sự ảnh hưởng rõ rệt của những rối loạn này lên chất lượng cuộc sống và sức khỏe của bệnh nhân.²

Tỉ lệ mắc OSAS ở trẻ em ước tính từ 1 - 3% tùy theo các tiêu chuẩn chẩn đoán. OSAS gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng cao nhất là từ 2 đến 8 tuổi, song song với sự phát triển của mô bạch huyết xung quanh đường thở trong giai đoạn này.³

Đặc biệt, hậu quả của OSAS ở trẻ em rất nguy hiểm vì có thể làm trẻ chậm phát triển về tâm sinh lý, giảm khả năng học tập và trí nhớ, trẻ có thể mắc chứng trầm cảm hay hiếu động quá mức.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định và chẩn đoán mức độ của hội chứng này dựa vào đa ký hô hấp hoặc đa ký giấc ngủ thông qua chỉ số ngừng thở, giảm thở trong khi ngủ.^{1,2}

Có nhiều phương pháp điều trị OSAS được đưa ra tùy theo mức độ và nguyên nhân: thay đổi lối sống, giảm cân, thở áp lực dương liên tục (CPAP- Continuous Positive Airway Pressure), đeo máng răng, cấy implant silicol vào màn hầu

Tác giả liên hệ: Phí Thị Quỳnh Anh
Bệnh viện Nhi Trung ương
Email: phiquynhanhent@gmail.com
Ngày nhận: 23/05/2023
Ngày được chấp nhận: 10/06/2023

mềm, đốt bằng sóng cao tần, các phương pháp phẫu thuật: phẫu thuật chỉnh hình lưỡi gà - màn hầu - họng miệng, phẫu thuật đáy lưỡi và hạ họng, phẫu thuật xương hàm dưới... nhưng chưa có phương pháp nào có ưu thế nổi trội. Các hướng điều trị hiện nay vẫn đang tiếp tục được phát triển.^{3,4}

Ở trẻ em, nguyên nhân chủ yếu gây ra OSAS là do sự quá phát của Amydal và hạnh nhân hầu (VA: Vegetations Adenoides) làm hẹp hoặc bít tắc đường hô hấp trên nên phương pháp điều trị chủ yếu với trẻ em mắc hội chứng này vẫn là cắt Amydan và nạo VA. Tuy nhiên, đây là phương pháp điều trị có xâm lấn nên cũng có các tai biến của phẫu thuật: chảy máu sau mổ, đau, nhiễm khuẩn vết mổ...⁵⁻⁷

Ngoài ra, amidan ở trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ vẫn đang đóng vai trò miễn dịch. Do đó, nhiều tác giả đưa ra quan điểm điều trị thay thế để bảo tồn tổ chức Amydan- VA trên nhóm trẻ mắc OSAS mức độ nhẹ và vừa.²

Leukotriene là một nhóm các chất trung gian hoá học có bản chất là các acid béo được Samuelsson và cộng sự phát hiện vào năm 1979. Những nghiên cứu gần đây cho thấy sự hiện diện của leukotriene và LT receptor ở mô amydal của trẻ em bị OSAS. Mức độ nặng của bệnh thường liên quan chủ yếu đến mức độ quá phát của amydal và VA.^{2,8,9} Bởi vậy, các thuốc đối kháng leukotriene được sử dụng để điều trị hen phế quản và viêm mũi dị ứng, còn được sử dụng để điều trị cho trẻ em có hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn. Tuy nhiên, hiệu quả của thuốc như thế nào đối với nhóm bệnh nhân này? Thời gian dùng, thời gian theo dõi cũng như đánh giá khả năng tái phát là những vấn đề còn nhiều quan điểm trái chiều. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của thuốc kháng leukotriene trên nhóm trẻ mắc OSAS mức độ nhẹ và vừa có Amydan- VA quá phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 63 trẻ trong độ tuổi từ 2 - 12 tuổi, có Amydan quá phát (từ độ 2 trở lên), có kèm theo VA quá phát hoặc không được chẩn đoán OSAS tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 8/2016 - 12/2019.

Tiêu chuẩn chẩn đoán OSAS ở trẻ em là chỉ số ngưng thở giảm thở $AHI \geq 1$ đo được bằng đa ký hô hấp khi ngủ.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có Amydan quá phát, mức OSAS mức độ mức độ nhẹ $1 \leq AHI < 5$ và mức độ vừa $5 \leq AHI < 10$.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân mắc OSAS mức độ nặng ($AHI > 10$), bệnh nhân hoặc người giám hộ không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân không tuân thủ quy trình sử dụng thuốc.

Các bệnh nhân đang mắc viêm mũi xoang hoặc có các dị hình giải phẫu tại mũi họng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu là nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng.

Quy trình nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu được thăm khám lâm sàng để xác định các bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ: ngủ ngáy, có cơn ngưng thở được phát hiện nhờ sự chứng kiến của gia đình, buồn ngủ vào ban ngày, tăng động giảm chú ý. Nội soi tai mũi họng có Amydan quá phát.

Bệnh nhân được đo đa ký hô hấp khi ngủ qua đêm tại nhà bằng hệ thống máy Redmed với thời gian đo tối thiểu là 120 phút, các tín hiệu thu thập được không bị nhiễu. Với các bệnh nhân bị ngắt quãng quá trình đo thì lấy giai đoạn đo dài nhất đủ điều kiện thời gian từ 120 phút. Các chỉ số chính cần thu thập bao gồm: chỉ số ngưng thở giảm thở AHI, tình trạng giảm bão hòa oxi, bão hòa oxi máu thấp nhất, phần

trăm bão hòa oxi máu, nhịp tim tối đa – tối thiểu – trung bình, tần suất ngáy ghi nhận trong đêm. Triệu chứng lâm sàng được đánh giá bằng bộ câu hỏi giấc ngủ, chia ra 4 nhóm triệu chứng, mỗi triệu chứng được đánh giá theo thang điểm từ 0 - 4 điểm. Mức độ ngáy được đánh giá bằng thang điểm ngáy SSS.^{10,11}

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được đánh giá các triệu chứng cơ năng theo bộ câu hỏi giấc ngủ trẻ em. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được điều trị bằng thuốc kháng leukotriene trong 3 tháng với liều tương ứng 4mg đối với trẻ dưới 6 tuổi và 5mg đối với trẻ trên 6 tuổi, thuốc được dùng đường uống, sử dụng ngày 1 lần vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Đo lại đa kí hô hấp lần 2 và đánh giá cải thiện lâm sàng theo bộ câu hỏi giấc ngủ sau 3 tháng.

Biến số nghiên cứu

+ Nhóm biến số đặc điểm đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, tiền sử bản thân và gia đình.

+ Nhóm biến số các triệu chứng cơ năng được đánh giá bằng bộ câu hỏi giấc ngủ trẻ em.^{12,13}

+ Biến số đánh giá mức độ ngáy được đánh giá bằng thang điểm SSS.^{10,11}

+ Nhóm biến số đánh giá tình trạng hô hấp

khi ngủ: chỉ số ngừng thở giảm thở AHI, tình trạng giảm bão hòa oxi, bão hòa oxi máu thấp nhất, phần trăm bão hòa oxi máu, nhịp tim tối đa – tối thiểu – trung bình, tần suất ngáy ghi nhận trong đêm.

- Phân tích xử lý số liệu: Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata, xử lý và phân tích bằng phần mềm Stata 15. Các biến số định tính được mô tả bằng tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Các kiểm định thống kê so sánh sự khác biệt trước và sau điều trị được áp dụng bao gồm kiểm định t-student với các biến định lượng có phân bố chuẩn và kiểm định Mann-Whitney với các biến định lượng có phân bố không chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này nhằm áp dụng, đánh giá, và theo dõi kết quả điều trị cho bệnh nhân, không gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được giải thích trước, tự nguyện tham gia nghiên cứu. Họ có quyền rút khỏi nghiên cứu với bất cứ lý do nào.

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức của Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Nhi Trung ương theo quyết định QĐ 99HĐYĐĐHYHN.

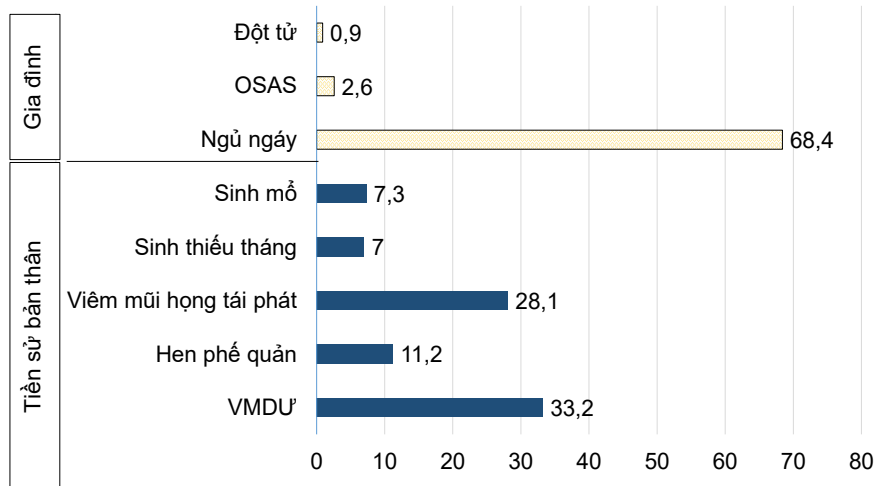
III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Nhóm ĐT thuốc
	$\bar{x} \pm SD$ (n = 63)
Tuổi (năm)	5,9 ± 2,1
Chiều cao (cm)	116,9 ± 115,5
Cân nặng (kg)	23,2 ± 9,0
BMI (Kg/m ²)	16,4 ± 2,8
Giới	n (%)
Nam	44 (69,8)
Nữ	28 (26,4)

Tuổi trong nhóm điều trị là 5,9. Bệnh nhân có chiều cao và cân nặng trung bình là 116,9cm

và 23,2kg với BMI trung bình là 16,5 kg/m².



Biểu đồ 1. Tiền sử bản thân và gia đình của đối tượng nghiên cứu

Có đến 33,2% bệnh nhân OSAS có tiền sử viêm mũi dị ứng, 28,1% có tiền sử viêm mũi họng tái phát trên 5 đợt/năm 68,4% bệnh nhân

có tiền sử gia đình (bố, mẹ, ông bà nội ngoại) ngủ ngáy.

Bảng 2. Mức độ cải thiện các triệu chứng ban ngày

Nhóm triệu chứng ban ngày n = 63	Trước ĐT		Sau ĐT		Δ	p
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
N1- Xu hướng thở miệng ban ngày	1,2	0,8	0,3	0,2	0,89	0,001
N2- Khô miệng khi tỉnh giấc*	0	0-2	0	0-1	-	0,001
N3- Tỉnh giấc mệt mỏi	0,9	0,4	0,4	0,3	0,48	0,001
N4- Khó đánh thức buổi sáng	1,9	1,0	1,7	0,9	0,19	0,001
N5- Đau đầu khi tỉnh giấc	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,125
N6- Cảm thấy buồn ngủ trong ngày	0,6	0,4	0,3	0,2	0,38	0,001
N7- GV nói trẻ buồn ngủ	0,7	0,2	0,4	0,3	0,26	0,03

Hầu hết các triệu chứng ban ngày đều được cải thiện sau 3 tháng điều trị ($p < 0,05$) trừ triệu chứng đau đầu khi tỉnh giấc (N5), đặc biệt là

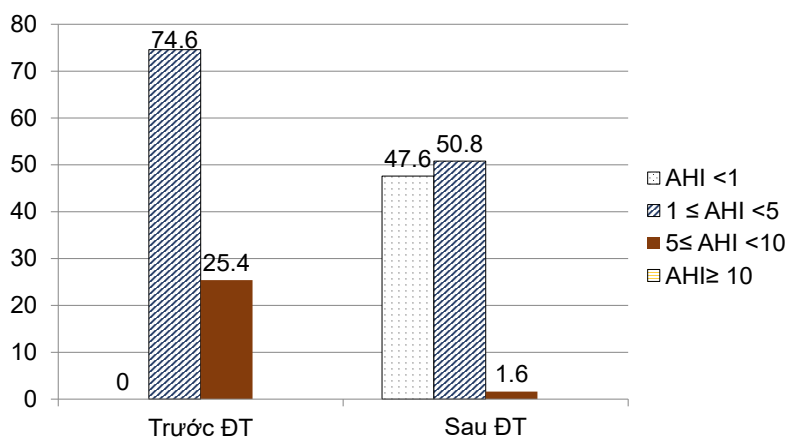
triệu chứng thở bằng miệng vào ban ngày (N1) giảm từ 1,2 điểm xuống 0,3 điểm.

Bảng 3. Sự thay đổi trên đa kí hô hấp khi ngủ

Đặc điểm đa khí hô hấp n = 63	Trước ĐT		Sau ĐT		Δ	p
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
AHI (cơn/giờ)	3,9	2,9	0,9	1,0	3,0	0,001
RI	6,3	3,2	3,4	1,8	2,9	0,001
AI*	1	(0 - 10,8)	0	(0 - 2)	-	-
UAI* (cơn/giờ)	0	(0 - 5,2)	0	(0 - 1,8)	-	-
OAI*	0,7	(0 - 5,3)	0	(0 - 1)	-	-
CAI*	0	(0 - 3,1)	0	(0 - 0,1)	-	-
MAI*	0	(0 - 0,3)	0	(0 - 2)	-	-
HI	3,3	2,1	2,2	1,8	1,1	0,001
ODI	3,2	3,3	10,3	7,7	-7,1	0,009
SpO ₂ trung bình (%)	96,3	2,4	95,5	4,8	0,8	0,244
Khử bão hòa Oxy máu thấp nhất (%)	86,0	8,8	88,4	7,8	2,6	0,099
SpO ₂ thấp nhất (%)	78,8	11,9	83,7	11,8	4,9	0,016
SpO ₂ nền (%)	96,6	11,5	95	9,7	1,7	0,080
Mạch thấp nhất (nhịp/phút)	56,3	9,6	63,9	23,5	-7,6	0,001
Mạch cao nhất (nhịp/phút)	138,5	38,7	121,7	30,8	16,8	0,340
Mạch trung bình (nhịp/phút)	82,8	12,6	70,5	26,2	12,3	0,070
Số lần ngáy (cơn/đêm)	276,6	197,2	154,8	104,2	121,8	0,120

Hầu hết các chỉ số trên đa kí hô hấp khi ngủ sau điều trị bằng kháng leukotriene đều cải thiện có ý nghĩa thống kê. Chỉ số AHI trung bình

giảm từ 3,9 cơn /giờ xuống 0,9 cơn/ giờ sau điều trị. Độ bão hòa oxy thấp nhất trung bình tăng từ 78,8% lên 83,7% với $p < 0,01$.

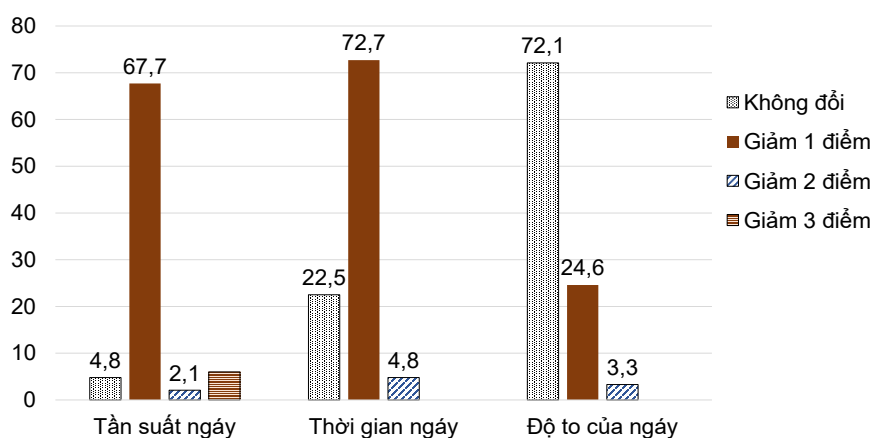


Biểu đồ 2. Sự thay đổi chỉ số AHI trước và sau điều trị

Hiệu quả điều trị là 47,6% theo tiêu chuẩn không còn cơn ngừng thở- giảm thở (AHI < 1).

Bảng 4. Sự cải thiện mức độ ngáy

Mức độ ngáy n = 63	Trước điều trị		Sau điều trị		Δ	p
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD		
Tần suất ngáy	1,46	0,71	0,11	0,10	1,13	0,001
Thời gian ngáy	1,19	0,72	0,36	0,28	0,41	0,001
Độ to của ngáy	1,08	0,37	0,75	0,43	0,31	0,01



Biểu đồ 3. Sự cải thiện mức độ ngáy

Mức độ ngáy sau điều trị 3 tháng được cải thiện cả về tần suất, thời gian và độ to. Tuy nhiên, tần suất ngáy được cải thiện nhiều nhất với 95,2% bệnh nhân giảm mức độ. Độ to của tiếng ngáy (cường độ ngáy) chỉ có 27,9% bệnh nhân cải thiện.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu can thiệp trên 63 trẻ, với độ tuổi trung bình là $5,9 \pm 2,1$. Trong đó, tỉ lệ trẻ nam cao hơn hẳn trẻ nữ: nam/nữ là 44/19. Tỉ lệ trẻ nam cao hơn trẻ nữ tương tự như kết quả nghiên cứu tỉ lệ ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em ở một số quốc gia như Pháp (6,5/3,3), Singapore (7,0/4,8), Hàn Quốc (12,5/8,5), Trung Quốc (6,7/4,5).

Về đặc điểm thể chất trẻ có chiều cao trung bình 116,9cm, cân nặng trung bình 23,2kg, MBI trung bình 16,4. Hầu hết trẻ đều nằm

trong nhóm thấp cân. Kết quả này của chúng tôi ngược lại với kết quả của nhiều tác giả. Đã có nhiều nghiên cứu về OSA trên trẻ em béo phì. Béo phì trở thành một trong những nguy cơ quan trọng đối với OSA ở trẻ em. Đối với mỗi ngưỡng tăng BMI trong cùng nhóm tuổi và giới tính, nguy cơ OSA tăng 12%. Nghiên cứu của Arens và CS cũng nhấn mạnh vai trò của quá phát Amidan - VA ở trẻ béo phì, 45% trẻ béo phì bị OSA có bằng chứng về quá phát amidan - VA. Sự tương tác giữa béo phì và OSA được giải thích là do sự thu hẹp về đường thở. Ở trẻ béo phì, chất béo lắng đọng ở các cấu trúc của đường hô hấp trên làm đường hô hấp trên hẹp lại. Ngoài ra, béo phì làm ảnh hưởng tới hoạt động của phổi và cơ hoành do chất béo nội tạng ảnh hưởng đến khoang lồng ngực, tăng công thở khi ngủ, giảm thể tích phổi, tăng nguy cơ xẹp đường thở và ngừng thở tắc nghẽn.

Hầu hết các nước phát triển, tỉ lệ trẻ béo phì tăng lên nhanh chóng do lối sống và chế độ ăn. OSA trên trẻ béo phì được xếp vào OSA loại II, có những tính chất tương tự như OSA ở người lớn.⁵ Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, BMI trung bình là 16,4, hầu hết trẻ xếp vào nhóm thấp cân. Tại sao có sự khác biệt này? Nguyên nhân có thể do tình trạng viêm nhiễm đường hô hấp trên tái phát thường xuyên ở trẻ em Việt Nam, trẻ thường xuyên phải dùng thuốc để chống lại tình trạng viêm, các thuốc kháng sinh thường gây ra rối loạn tiêu hóa hoặc ảnh hưởng tới sự ngon miệng và cảm giác thèm ăn ở trẻ. Ngoài ra, biếng ăn ở trẻ có thể liên quan tới giảm khứu giác ở trẻ em do quá phát VA, khó nuốt do quá phát amidan, tăng tiêu thụ năng lượng từ việc tăng hít thở.

Nhóm trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi mắc OSA ở mức độ nhẹ và vừa với AHI trung bình là $3,9 \pm 2,9$ cơn/giờ, Amidan quá phát độ II hoặc III, VA quá phát độ I - II; Mallampati trung bình độ 2.

Kết quả của chúng tôi cho thấy tất cả triệu chứng ban đêm, ban ngày, giảm chú ý, tăng động thuộc bốn nhóm triệu chứng và mức độ ngáy đều được cải thiện có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi đánh giá chi tiết sự thay đổi mức độ của các nhóm triệu chứng thì sự cải thiện chủ yếu ở nhóm triệu chứng ban đêm.

Tác giả Khanokharn nghiên cứu trên 26 trẻ mắc OSAS mức độ nhẹ và vừa và Amydal/VA quá phát. Tác giả điều trị bằng thuốc kháng leukotriene trong 6 tuần và thấy 34,6% bệnh nhân cải thiện đồng thời tất cả các triệu chứng lâm sàng theo bộ câu hỏi PSQ-18 và chỉ số AHI. Ngoài ra, tác giả cũng nhận thấy có mối liên quan giữa nồng độ cysteinyl Leukotriene E4 trong nước tiểu với mức độ đáp ứng điều trị của bệnh nhân.¹⁴

Nghiên cứu của Goldbart và cộng sự tiến hành trên 46 trẻ, thiết kế nghiên cứu bệnh -

chứng, mù đôi với 23 trẻ mắc OSAS mức độ nhẹ và vừa điều trị bằng thuốc kháng leukotriene trong 12 tuần và 23 trẻ nhận giả dược. Để đánh giá các triệu chứng lâm sàng tác giả sử dụng bộ câu hỏi giấc ngủ trẻ em với thang điểm từ 0 điểm đến 4 điểm cho mỗi triệu chứng riêng lẻ. Sau 12 tuần điều trị các triệu chứng chính như ngủ ngáy, cơn ngừng thở, thở miệng vào ban đêm, đổ mồ hôi, khó thức giấc vào buổi sáng... đều cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tuy nhiên, mức độ cải thiện nhiều hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, mức độ chênh lệch lớn nhất (Δ_{max}) lên tới 2 điểm. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do mức độ nặng của bệnh nhân trong hai nghiên cứu khác nhau. Nhóm bệnh nhi trong nghiên cứu của Goldbart có AHI trung bình trước điều trị là $6,1 \pm 3,22$ cơn/ giờ thuộc mức độ vừa, còn nghiên cứu của chúng tôi AHI trung bình là $3,9 \pm 2,9$ thuộc mức độ nhẹ nên các triệu chứng trước điều trị cũng nhẹ hơn, điểm số thấp hơn và độ chênh lệch trước- sau cũng dao động ít hơn.¹⁵

Cơ chế giải thích cho sự cải thiện rõ ràng ở nhóm triệu chứng ban ngày và ban đêm có thể là do thuốc kháng leukotriene đã có tác dụng làm giảm kích thích của Amydal và VA qua đó làm giảm sự hẹp của đường hô hấp trên. Nghiên cứu của Farshid Shokouhi điều trị 60 trẻ từ 4 đến 12 tuổi có VA quá phát bằng thuốc kháng leukotriene trong 3 tháng. Tác giả đo kích thước VA trước và sau điều trị trên phim chụp sọ nghiêng. Tác giả nhận thấy rằng sau điều trị 76% bệnh nhân có kích thước VA giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Đồng thời các triệu chứng do VA quá phát gây ra như ngủ ngáy, thở miệng, ngạt mũi... cũng cải thiện hiệu quả. Hơn nữa, Mariana, Yuelin Shen khi nghiên cứu độc lập về nồng độ leukotriene và sự hiện diện của Cysteinyl leukotriene receptor trên mô Amydal của trẻ có Amydal quá phát bị OSAS, đều cho thấy có sự gia tăng về nồng độ

LTs, CysLT1R và CysLT2R. Kết quả này cũng cố thêm cơ sở lí luận cho phương pháp dùng kháng leukotriene để điều trị Amydal-VA quá phát.^{9,16,17}

Đa kí hô hấp hoặc đa kí giấc ngủ là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán OSAS. Vì vậy, hầu hết các nghiên cứu đều dựa trên sự cải thiện các chỉ số trên RPS hoặc PSG để đánh giá hiệu quả điều trị. Tiêu chuẩn để đánh giá khỏi bệnh là AHI < 1 cơn/giờ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, sau điều trị có 47,6% bệnh nhân có AHI < 1. Số bệnh nhân mắc OSAS mức độ vừa từ 25,4% xuống 1,6%. Chỉ số AHI trung bình trước điều trị là 3,9 cơn/ giờ giảm xuống 0,9 cơn/ giờ sau điều trị ($p < 0,001$). Độ bão hòa oxy máu thấp nhất trung bình từ 78,8% tăng lên 83,7% ($p = 0,016$).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Goldbart cho thấy trong nhóm sử dụng thuốc kháng leukotriene, chỉ số AHI cải thiện đáng kể và có ý nghĩa thống kê, giảm từ $3,9 \pm 1,6$ cơn/ giờ xuống còn $1,7 \pm 1,0$ cơn/ giờ. Trong khi đó, nhóm dùng giả dược không thay đổi. Tác giả kết luận dùng thuốc kháng leukotriene đường uống cho trẻ mắc OSAS trong 12 tuần làm giảm đáng kể mức độ nặng của các rối loạn hô hấp về đêm, giảm kích thước mô Amydal và cải thiện các triệu chứng trong lúc ngủ. Hơn nữa, trong quá trình điều trị không ghi nhận tác dụng phụ nào của thuốc.^{15,18}

Leika Kheirandish và cộng sự, tiến hành nghiên cứu trên 57 trẻ có độ tuổi trung bình $5,5 \pm 2,5$ tuổi, mắc OSAS mức độ nhẹ và vừa tác giả cũng cho thấy kết quả tương tự. Chỉ số AHI trung bình giảm từ $9,2 \pm 4,1$ cơn/ giờ xuống $4,2 \pm 2,8$ cơn/giờ ($p < 0,001$) ở nhóm điều trị bằng thuốc kháng leukotriene 4 tuần và không thay đổi ở nhóm dùng giả dược. Độ bão hòa oxy thấp nhất trung bình từ $85,2 \pm 7,4\%$ tăng lên $91 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$). Ngoài ra kích thước

Amydal, VA cũng giảm đi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả này cũng cố cho quan điểm dùng thuốc kháng leukotriene như một giải pháp điều trị thay thế cho phẫu thuật ở trẻ mắc OSAS nhẹ và vừa.¹⁶

Sau điều trị, tình trạng ngáy của trẻ cũng được cải thiện rõ rệt. Ngáy là triệu chứng nổi bật của hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ, số cơn ngáy trung bình trong đêm giảm từ 276 cơn xuống 154 cơn sau điều trị, sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê. Ngáy cải thiện cả về tần suất, thời gian và độ to. Tuy nhiên, cải thiện về tần suất và thời gian là chủ yếu, có tới 72,1% bệnh nhân độ to của tiếng ngáy không thay đổi sau phẫu thuật. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của đa số các tác giả vì không có mối tương quan thuận của độ to của tiếng ngáy với mức độ nặng của hội chứng ngưng thở khi ngủ. Ngáy to không đồng nghĩa là bệnh nặng.¹⁹

V. KẾT LUẬN

Điều trị bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ mức độ nhẹ và vừa có Amidan quá phát bằng thuốc kháng leukotriene là phương pháp điều trị hiệu quả, cải thiện về cả các triệu chứng lâm sàng và đa ký hô hấp.

KHUYẾN NGHỊ

Thuốc kháng leukotriene có thể sử dụng như một sự lựa chọn thay thế cho phẫu thuật cắt Amidan nạo VA ở trẻ mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn mức độ nhẹ và vừa có Amidan quá phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Marcus CL, Beck SE, Traylor J, et al. Randomized, double-blind clinical trial of two different modes of positive airway pressure therapy on adherence and efficacy in children. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2012;8(1):37-42. doi:10.5664/jcsm.1656

2. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. *Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Accessed April 23, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195647/>
3. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242-252. doi:10.1513/pats.200708-135MG
4. Guilleminault C, Huang Y shu, Glamann C, et al. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2007;136(2):169-175. doi:10.1016/j.otohns.2006.09.021
5. Bhattacharjee R, Kim J, Kheirandish-Gozal L, et al. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: a tale of inflammatory cascades. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):313-323. doi:10.1002/ppul.21370
6. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2006;134(6):979-984. doi:10.1016/j.otohns.2006.02.033
7. Friedman M, Wilson M, Lin HC, et al. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2009;140(6):800-808. doi:10.1016/j.otohns.2009.01.043
8. Tsaoussoglou M, Lianou L, Maragozidis P, et al. Cysteinyl leukotriene receptors in tonsillar B- and T-lymphocytes from children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2012;13(7):879-885. doi:10.1016/j.sleep.2012.03.010
9. Shen Y, Xu Z, Huang Z, et al. Increased cysteinyl leukotriene concentration and receptor expression in tonsillar tissues of Chinese children with sleep-disordered breathing. *Int Immunopharmacol*. 2012;13(4):371-376. doi:10.1016/j.intimp.2012.05.009
10. Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CWK. Correlation between subjective classification of snoring and the apnea-hypopnea index. *Sleep Sci*. 2010;3:103-106.
11. Maimon N, Hanly PJ. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2010;6(5):475-478.
12. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, et al. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1(1):21-32. doi:10.1016/s1389-9457(99)00009-x
13. Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, et al. Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(3):216-222. doi:10.1001/archotol.133.3.216
14. Tamana SK, Smithson L, Lau A, et al. Parent-Reported Symptoms of Sleep-Disordered Breathing Are Associated With Increased Behavioral Problems at 2 Years of Age: The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Birth Cohort Study. *Sleep*. 2017;41(1):zsx177. doi:10.1093/sleep/zsx177
15. Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575-580. doi:10.1542/peds.2012-0310
16. Kheirandish-Gozal L, McManus CJT, Kellermann GH, et al. Urinary neurotransmitters

are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity. *Chest*. 2013;143(6):1576-1583. doi:10.1378/chest.12-2606

17. Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;135(5):1142-1149. doi:10.1378/chest.08-2102

18. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):364-370. doi:10.1164/rccm.200408-1064OC

19. Bluher AE, Brawley CC, Cunningham TD, et al. Impact of montelukast and fluticasone on quality of life in mild pediatric sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;125:66-70. doi:10.1016/j.ijporl.2019.06.027

Summary

THE OUTCOME OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA TREATMENT IN CHILDREN WITH TONSILLAR HYPERTROPHY BY LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS

The study evaluates the effectiveness of mild and moderate obstructive sleep apnea syndrome treatment in children with adenoid and tonsillar hypertrophy by leukotriene receptor antagonists. A total of 63 children from 2 - 12 years old with tonsillar hypertrophy diagnosed with OSAS at the National Children's Hospital between August 2016 and December 2019 were included. The standard for diagnosis of OSAS in children is the apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 1 measured by polysomnography during sleep, condition is considered as mild with AHI level between 1 to 5 ($1 \leq \text{AHI} < 5$) and moderate as AHI level between 5 to 10 ($5 \leq \text{AHI} < 10$). Results: After 3 months of treatment, there were improvements in the indicators on the sleep respiratory polygraph and all clinical symptom groups. Nearly 50% of children no longer have apnea according to AHI criteria < 1 . Treatment with leukotriene receptor antagonists improves both clinical symptoms and respiratory polygraphs, which can be used as an alternative to surgery.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, adenotonsillectomy, Respiratory polygraphy, leukotriene receptor antagonists.