



CẬP NHẬT KIẾN THỨC ĐIỀU TRỊ CORTICOSTEROID TRƯỚC SINH NGỪA TỬ VONG VÀ BỆNH SUẤT TRẺ SINH NON

**PGS. TS. Lê Hồng Cẩm⁽¹⁾,
ThS. Nguyễn Thị Diệu Hiền⁽²⁾**

⁽¹⁾Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

⁽²⁾Bệnh viện Từ Dũ

Sinh non chiếm 6-15% tất cả các trường hợp thai kỳ, tỉ lệ này gia tăng trong những năm gần đây. Hội chứng suy hô hấp ảnh hưởng khoảng 40-50% nếu trẻ sinh ra trước 32 tuần tuổi thai. Kể từ năm 1972, đã có nhiều bằng chứng cho thấy dùng corticosteroid trước sinh ở những trường hợp có nguy cơ sinh non đã làm giảm tần suất của hội chứng suy hô hấp sau sinh, giảm tỉ lệ tử vong và bệnh suất cho trẻ sơ sinh. Bài viết này nhằm cung cấp những thông tin mới về dùng corticosteroid ở những trường hợp có nguy cơ sinh non. Dùng corticoid trước sinh có hiệu quả điều trị? Ai cần được điều trị? Liều dùng và đường dùng tối ưu? Có nên dùng sau 34 tuần thai kỳ? Chống chỉ định là gì? Có nên dùng liều lặp lại? Những thai phụ bị bệnh mạn tính có dùng corticoid không?

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Những bằng chứng về dùng corticoid trước sinh

Sử dụng corticoid trước sinh có thể dẫn đến những thay đổi về mặt cấu trúc và sinh hóa học của phổi, làm cải thiện về mặt cơ học (dung tích khí tối đa) và sự thay đổi khí. Sự thay đổi này là do tăng phát triển về hình thái của các tế bào phổi type 1 và type 2. Tế bào loại 1 chịu trách nhiệm trao đổi khí trong phế nang, trong khi tế bào loại 2 chịu trách nhiệm sản xuất và bài tiết chất surfactant. Corticosteroid trước sinh cũng làm tăng sản xuất các protein gắn kết chất surfactant và tăng enzyme chống oxy hóa phổi thai nhi. Tuy nhiên,



để đạt được những thay đổi này, phổi thai nhi cần đạt đến một giai đoạn phát triển sinh học có thể đáp ứng với corticoid.

Giảm hội chứng suy hô hấp sau sinh

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên của Liggins và Howie trên nhóm sản phụ có nguy cơ sinh non trước tuần 37, dùng betamethasone đã làm giảm tần suất mắc hội chứng suy hô hấp sau sinh (RDS) đáng kể (9,0% so với nhóm chứng là 25,8%). Lợi ích cao nhất là ở nhóm sinh sau 48 giờ và dưới 7 ngày sau điều trị bằng corticoid (3,6% so với 33,3% ở nhóm chứng) và nhóm tuổi thai 26-32 tuần (11,8% và 69,6% ở nhóm chứng).

Trong một phân tích gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh liệu pháp corticosteroid trước sinh so với giả dược hoặc không điều trị, liệu pháp corticoid có những lợi ích như sau:

- Giảm RDS (RR=0,66; 95% CI 0,59-0,73) trong 21 nghiên cứu, 4.038 trẻ sơ sinh.
- Giảm RDS trung bình đến nghiêm trọng (RR=0,55; 95% CI 0,43-0,71) trong 6 nghiên cứu, 1.686 trẻ sơ sinh).

Một lợi ích có ý nghĩa về mặt thống kê được quan sát thấy ở những trẻ sinh ra từ một đến bảy ngày sau liều điều trị đầu tiên (RR=0,46; 95% CI 0,35-0,60) ở 9 thử nghiệm với 1.110 trẻ sơ sinh. Những lợi ích của

corticosteroid dường như không bị ảnh hưởng bởi giới tính của thai nhi hay chủng tộc.

Giảm xuất huyết não thất, viêm ruột hoại tử, tử vong sơ sinh, nhiễm trùng

Các lợi ích khác của liệu pháp corticosteroid trước sinh chứng minh bằng hệ thống các thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm giảm nguy cơ:

- Xuất huyết não thất: RR=0,54; 95% CI 0,43-0,69.
- Viêm ruột hoại tử: RR=0,46; 95% CI 0,29-0,74.
- Tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh: RR=0,69; 95% CI 0,58-0,81.
- Nhiễm trùng toàn thân trong 48 giờ đầu tiên sau sinh: RR=0,56; 95% CI 0,38-0,85.

CHỈ ĐỊNH

Liệu pháp corticoid được chỉ định cho tất cả các sản phụ có nguy cơ sinh non 24-34 tuần. Liệu pháp corticoid cũng được chỉ định cho những sản phụ trên 34 tuần khi có những bằng chứng chưa có sự trưởng thành phổi của thai nhi.

Theo tài liệu Cochrane (2006), chỉ định liệu pháp corticoid có lợi cho tuổi thai 26-34⁶ tuần. Lợi ích của liệu pháp corticoid cho tuổi thai 24-26 tuần chưa rõ ràng.

Sau 34 tuần sử dụng corticoid, việc giảm RDS, xuất huyết não và tử vong sơ sinh chưa rõ ràng. Theo nghiên cứu của Stuchifield (2005), liệu pháp corticoid vẫn có lợi ích cho những trường hợp mổ lấy thai chủ động sau 37 tuần. Corticoid làm giảm đáng kể tỷ lệ suy hô hấp và cơn khó thở nhanh thoáng qua ở trẻ sơ sinh.

THỜI ĐIỂM DÙNG THUỐC

Liệu pháp corticosteroid được chỉ định ở người phụ nữ mang thai 23-34 tuần có nguy cơ sinh non trong vòng bảy ngày tới. Chỉ định sử dụng ở tuần 22 nên được cân nhắc nếu dự đoán sản phụ sẽ sinh ở tuần thứ 23. Chỉ định sử dụng corticoid trước sinh có thể tăng khả năng

sống cao hơn, tuy nhiên ở nhóm này, tỉ lệ khuyết tật rất cao. Đối với phụ nữ có nguy cơ sinh quanh giai đoạn mà bé có khả năng sống sót (22-24 tuần của thai kỳ), cần có sự hội chẩn, ý kiến của các chuyên gia sản, nhi và sơ sinh về chẩn đoán và tiên lượng cũng như mong muốn của sản phụ.

Từ tuần thứ 23 đến tuần thứ 34

Một phân tích hệ thống (2006) về sử dụng corticoid trước sinh ở nhóm phụ nữ có nguy cơ sinh non cho thấy giảm RDS, xuất huyết não thất, viêm ruột hoại tử, khi corticoid được chỉ định tuần 26-34.

Sau tuần thứ 34

Sự cải thiện về kết cục sơ sinh không khác biệt khi sử dụng corticoid ở sau tuần thứ 34 vì nguy cơ và tử vong sơ sinh ở nhóm này thấp. Theo Viện Nghiên cứu sức khỏe quốc gia (NIH) - Hội nghị Phát triển Đồng thuận về Ảnh hưởng của glucocorticoid cho thai nhi trưởng thành về kết quả chu sinh, chỉ định sử dụng corticoid sau 34 tuần nên được xem xét nếu có bằng chứng chưa trưởng thành phổi thai nhi. Trong nghiên cứu ASTECS (Antenatal Steroids for Term Caesarean Section), 998 phụ nữ được chỉ định một cách ngẫu nhiên sử dụng corticoid 48 giờ trước mổ lấy thai chủ động sau 37 tuần. Tỉ lệ bệnh lý hô hấp chung (bao gồm thở nhanh thoáng qua và suy hô hấp) thấp hơn ở nhóm được sử dụng corticoid là 2,4% so với 5,1% ở nhóm không sử dụng corticoid.

Mặt khác, một nghiên cứu ở Brazil cho thấy không có lợi ích khi chỉ định betamethasone ở tuần 34-36. Tỉ lệ RDS thấp ở cả hai nhóm điều trị và nhóm chứng (2/143 và 1/130), không có sự khác biệt. Cũng không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh giữa hai nhóm (62% so với 72%) cũng như thời gian nằm viện sau sinh. Tỉ lệ sử dụng ánh sáng liệu pháp để điều trị vàng da thấp hơn ở nhóm được điều trị corticoid (RR=0,62; 95% CI 0,44-0,91). Chưa có dữ liệu nghiên cứu nào về kết cục thần kinh lâu dài của nhóm sơ sinh sử dụng corticoid sau 34 tuần.

Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ không khuyến cáo sử dụng corticoid sau tuần thứ 34. Trong khi đó, Hiệp hội Sản Phụ khoa Anh khuyến cáo nên chỉ định corticoid thường qui cho tất cả những sản phụ sinh mổ chủ động trước tuần thứ 39.

Thời gian trước sinh

Liệu pháp corticoid nên được chỉ định cho tất cả sản phụ có nguy cơ sinh non, trừ những trường hợp cuộc sinh sắp xảy ra (trong vòng 1-2 giờ). Thuốc giảm co nên được cân nhắc để trì hoãn thời gian chuyển dạ, chờ tác dụng của corticoid. Chẩn đoán sinh non dựa vào cơn gò tử cung và thay đổi cổ tử cung thường không chính xác. Hiện nay, đo nồng độ fibronectin và siêu âm đo chiều dài kênh cổ tử cung ngắn sẽ giúp tiên lượng những trường hợp nguy cơ cao chuyển dạ sinh non thật sự để tránh sử dụng corticoid và thuốc giảm co không cần thiết.

Theo tài liệu Cochrane (2006), "liệu pháp corticoid làm giảm tỉ lệ tử vong sơ sinh ngay cả khi thời gian dùng corticoid <24 giờ".

LỰA CHỌN THUỐC, LIỀU DÙNG VÀ ĐƯỜNG DÙNG HIỆU QUẢ

Sử dụng betamethasone và dexamethasone đều làm tăng sự trưởng thành phổi thai nhi. Trong phân tích của Cochrane trên 12 nghiên cứu so sánh giữa hai nhóm sử dụng dexamethasone và betamethasone trên những sản phụ có nguy cơ sinh non, không cho thấy có sự khác biệt về tỉ lệ trẻ sơ sinh có hội chứng hô hấp và tử vong sơ sinh. Các tác giả thích sử dụng betamethasone hơn vì chỉ có những dữ liệu theo dõi lâu dài của betamethasone, những dữ liệu về dexamethasone còn hạn chế và chưa có nghiên cứu nào chứng minh hiệu quả vượt trội của dexamethasone so với betamethasone.

Hai loại steroid này được ưa thích bởi vì ít chuyển hóa bởi các enzyme nhau thai 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 hơn các steroid khác.

Một liệu trình điều trị bao gồm:

- Betamethasone hai liều 12mg, tiêm bắp cách nhau 24 giờ.
- (hoặc) Dexamethasone bốn liều 6mg, tiêm bắp cách nhau 12 giờ.

Dùng đơn liều hay đa liều?

Theo một phân tích (2011) cho thấy lợi ích và an toàn của việc sử dụng betamethasone liều lặp lại sau 7 ngày so với không dùng:

Đối với trẻ sơ sinh

- Giảm RDS (RR=0,83; 95% CI 0,75-0,91).
- Giảm nguy cơ kết cục xấu cho trẻ (RR=0,84; 95% CI 0,75-0,94).

Đối với mẹ

- Không làm tăng nguy cơ nhiễm trùng ối (RR=1,16; 95% CI 0,92-1,46).
- Không làm tăng nguy cơ nhiễm trùng chu sinh (RR=1,15; 95% CI 0,83-1,6).

Theo dõi trẻ lâu dài

Không cho thấy sự khác biệt về lợi ích cũng như mối nguy hiểm giữa việc dùng liều lặp lại hay liều duy nhất khi quan sát các bé đến 2 tuổi.

Tuy nhiên, việc sử dụng corticoid lặp lại vẫn không được khuyến cáo, vì các nghiên cứu hệ thống không chứng minh được lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng corticoid liều lặp lại một cách rõ ràng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liệu pháp corticoid chống chỉ định cho những trường hợp mẹ bị nhiễm trùng toàn thân, bao gồm cả lao. Những trường hợp nhiễm trùng ối nên xem xét cẩn thận. Sử dụng liệu pháp corticoid không làm tăng tỉ lệ nhiễm trùng mẹ và trẻ sơ sinh, ngay cả đối với những

trường hợp vỡ ối sớm. Tuy nhiên, trì hoãn cuộc sinh ở những trường hợp nhiễm trùng ối được xác định trên lâm sàng có thể gây bất lợi cho cả mẹ lẫn con.

AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG NGOẠI Ý CỦA CORTICOID

Sử dụng corticoid một đợt có vẻ an toàn cho mẹ và thai nhi, tuy nhiên, cũng có vài tác dụng ngoại ý.

Nguy cơ với thai nhi

Sử dụng corticoid có thể làm thay đổi nhịp tim thai và cử động thai thoáng qua, và điều này sẽ trở về bình thường sau 4-7 ngày điều trị. Thường gặp nhất là giảm dao động nội tại vào ngày 2 đến ngày 3 sau điều trị. Có thể giảm nhịp thở của thai và giảm cử động thai, do đó, chỉ số BPP giảm và có thể có NST không đáp ứng khi ghi nhịp tim thai.

Tác dụng ngoại ý lâu dài.

Nguy cơ với trẻ sơ sinh

Theo phân tích hệ thống năm 2006, sử dụng corticoid đơn liều trước sinh không làm gia tăng nguy cơ kết cục nặng, bao gồm: nhiễm trùng sơ sinh, trẻ nhẹ cân so với tuổi thai, suy trực tuyến yên-thượng thận.

Nguy cơ với trẻ em và người trưởng thành

Các nghiên cứu quan sát trẻ ở các lứa tuổi 3-6, 12, 22 và 30 đã không tìm thấy sự khác biệt về tác động tiêu cực đến sự phát triển, chức năng của phổi, tâm lý, tình dục, vận động, nhận thức, thần kinh và bệnh lý về mắt ở nhóm dùng corticoid và nhóm không dùng.

Tác dụng trên sản phụ

Hầu hết phụ nữ mang thai không bị ảnh hưởng bất lợi bởi một liệu trình điều trị corticoid. Trong một phân tích từ các nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy việc điều trị



không làm gia tăng tử vong mẹ, nhiễm trùng ối, nhiễm trùng hậu sản.

Tăng đường huyết thoáng qua có thể gặp, tác dụng này có thể thấy 12 giờ sau tiêm corticoid và mất sau 5 ngày. Việc tầm soát đái tháo đường thai kỳ nếu có chỉ định nên được tiến hành trước khi điều trị hoặc ít nhất 5 ngày sau.

Bạch cầu trong máu cũng tăng khoảng 30% trong 24 giờ sau tiêm, trong đó, các tế bào lympho có thể giảm đáng kể. Sự thay đổi này thường trở về bình thường 3 ngày sau điều trị.

NHỮNG TRƯỜNG HỢP CỤ THỂ

Đái tháo đường

Liệu pháp corticoid được chỉ định cho những bệnh nhân bị đái tháo đường trước khi mang thai và đái tháo đường thai kỳ có nguy cơ sinh non cao.

Đối với bà mẹ bị đái tháo đường, trẻ sơ sinh có sự trưởng thành phổi kém hơn so với trẻ sơ sinh cùng tuổi thai ở sản phụ không đái tháo đường. Sinh sớm chủ động hoặc tự phát cũng thường xảy ra hơn ở những bà mẹ bị đái tháo đường có kèm theo tiền sản giật, đa ối và nhiễm trùng. Kiểm soát đường huyết chặt chẽ ở những sản phụ này làm giảm nguy cơ bệnh màng trong ở trẻ.

Bác sĩ sản khoa nên xem xét chỉ định dùng corticoid ở những sản phụ trên 34 tuần nếu có những bằng chứng là phổi thai nhi chưa trưởng thành (bằng phân tích dịch ối). Chúng tôi khuyến cáo khi sử dụng corticoid, đường huyết nên được kiểm tra chặt chẽ ít nhất 3 ngày sau tiêm. Tác dụng steroid bắt đầu sau khi tiêm 12 giờ và kéo dài 5 ngày.

Steroid được chỉ định ở những sản phụ bị đái tháo đường thai kỳ là betamethasone (12mg tiêm bắp, có thể lặp lại sau 24 giờ). Do glucocorticoid có tác dụng kháng insulin và tăng đường huyết, một số trường hợp sau tiêm có thể tăng đường huyết. Để tránh tình trạng này trên những sản phụ bị đái tháo đường type I, khi sử dụng liệu pháp corticoid, liều insulin được khuyến cáo tăng lên so với liều hằng ngày như sau: ngày 1: liều insulin tăng 25%, ngày 2: liều insulin tăng 40%, ngày 3: liều insulin tăng 40%, ngày 4: liều insulin tăng 20%, ngày 5: liều insulin tăng 10%, ngày 6: trở về liều thường dùng.

Cao huyết áp

Vì betamethasone có tác dụng mineralcorticoid yếu nên không gây tăng huyết áp. Những dữ liệu từ các nghiên cứu cho thấy dùng corticoid hiệu quả và tính an toàn ở những thai kỳ tiền sản giật nặng.

Đa thai

Một nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy nồng độ betamethasone trong máu mẹ và trong máu dây rốn không khác nhau giữa nhóm sản phụ đơn thai và song thai. Tài liệu Uptodate (2014) và NIH khuyến cáo sử dụng corticoid liều chuẩn cho những trường hợp đơn thai và đa thai.

Vỡ ối sớm

Liệu pháp corticoid được chỉ định cho tất cả các trường hợp vỡ ối sớm từ 24 tuần đến 32 tuần không có dấu hiệu nhiễm trùng ối.

Theo tài liệu Cochrance (2006), liệu pháp corticoid có lợi cho trẻ sơ sinh trong trường hợp ối vỡ. Tỷ lệ tử vong sơ sinh, suy hô hấp, xuất huyết não, viêm ruột hoại tử và thời gian cần hỗ trợ hô hấp ở trẻ sơ sinh giảm có ý nghĩa thống kê mà không làm tăng tỉ lệ nhiễm trùng ở mẹ và bé.

Với bệnh nội khoa mạn tính: như lupus đỏ hệ thống, dùng corticoid hỗ trợ phổi vẫn cần thiết vì prednisone, prednisolone và methylprednisolone qua nhau thai ở nồng độ rất thấp, trong khi dexamethasone và betamethasone đến được thai với nồng độ cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and

mortality. October 2010 RCOG. Green-top Guideline No.7. 2 of 13
©Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

2. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA (2013). Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 29;8:CD006764. Doi:10.1002/14651858.CD006764.pub3.
3. Brownfoot Fiona C et al. Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group.
4. Men-Jean Lee, Debra Guinn (2014). Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal morbidity and mortality from preterm delivery. Uptodate. Literature review current through: Jul 2014. This topic last updated: May 20, 2014.
5. Miracle Xavier, Di Renzo Gian Carlo, Stark Ann, Fanaroff Avroy, Carbonell Xavier, Estrany and Saling Erich (2008). Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. J Perinat Med; 36,191-196. Copyright by Walter de Gruyter. Berlin. New York. Doi:10.1515/JPM.2008.032.
6. Sotiriadis Alexandros et al. (2009). Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Published Online: 7 OCT 2009. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term.

