



BỔ SUNG PROGESTERONE GIÚP GIẢM NGUY CƠ SINH NON

BS. Hồ Mạnh Tường

*CGRH
IVFAS*

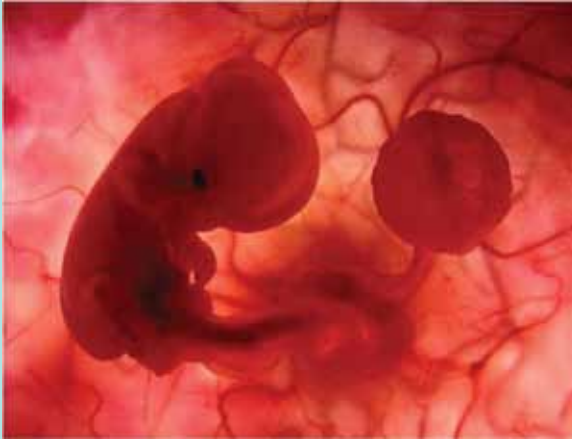
Sinh non chiếm trên 10% các trường hợp sinh nói chung, nhưng là nguyên nhân của 85% ca bệnh và tử vong ở trẻ chu sinh. Việc điều trị cho các sản phụ đã đi vào chuyển dạ thường không hiệu quả. Do đó, hiện nay người ta chú trọng nhiều vào các biện pháp dự phòng.

VAI TRÒ CỦA PROGESTERONE TRONG DUY TRÌ THAI KỲ

Progesterone là một nội tiết steroid được tiết ra ban đầu bởi hoàng thể. Progesterone từ hoàng thể thai kỳ đóng vai trò quyết định trong việc duy trì thai trong giai đoạn đầu của thai kỳ cho đến khi được thay thế hoàn toàn bởi vai trò của bánh nhau từ tuần thứ 7 đến tuần thứ 9 thai kỳ. Thực nghiệm cho thấy nếu cắt nguồn sản xuất progesterone (hoàng thể) hoặc sử dụng các chất

đối vận progesterone đều có thể gây sảy thai ở thai nhỏ hơn 7 tuần tuổi.

Vai trò của progesterone đối với thai lớn ít nổi bật. Progesterone được xem có vai trò làm giảm co thắt tử cung trong nửa đầu thai kỳ do ức chế sản xuất các prostaglandin, đồng thời ức chế sự biểu hiện của các gen liên quan đến co thắt tử cung. Mặc dù nồng độ progesterone trong máu không thay đổi đáng kể trong vài tuần trước chuyển dạ, các nghiên cứu cho thấy có sự suy giảm chức năng hoạt động của progesterone tại tử cung khi chuyển dạ sinh đủ tháng và sinh non. Một số nghiên cứu cho thấy progesterone có thể làm giảm hiện tượng chết tế bào ở các màng thai, dù ở điều kiện bình thường hay điều kiện có các kích hoạt của của hiện tượng viêm. Điều này được cho rằng có hiệu quả giảm nguy cơ vỡ ối non, một trong những lý



do dẫn đến sinh non (Norwitz, 2014).

Trên đây là một số trong các giả thuyết giải thích cho vai trò của progesterone trong dự phòng sinh non và là cơ sở cho việc áp dụng bổ sung progesterone để dự phòng sinh non trên thực hành lâm sàng từ nhiều năm qua.

HIỆU QUẢ CỦA SỬ DỤNG PROGESTERONE TRONG DỰ PHÒNG SINH NON

Bổ sung progesterone có thể mang lại lợi ích cho thai kỳ. Có nhiều bằng chứng mạnh cho thấy bổ sung progesterone giúp giảm bệnh suất và tử suất sơ sinh đối với những thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non trước đó và những thai phụ có cổ tử cung ngắn khi khám thai.

Một nghiên cứu phân tích gộp từ dữ liệu của 36 nghiên cứu trên những thai phụ có tiền căn sinh non ở thai kỳ trước cho thấy hiệu quả của bổ sung progesterone so với giả dược như sau (Dodd và cs., 2013):

- Nguy cơ sinh non <34 tuần giảm 70% (RR=0,31; 95% CI 0,14-0,69).
- Nguy cơ sinh non <37 tuần giảm gần 50% (RR=0,55; 95% CI 0,42-0,74).
- Nguy cơ chết sơ sinh giảm hơn 50% (RR=0,45; 95% CI 0,27-0,76).

- Nguy cơ phải sử dụng máy thở cho trẻ sơ sinh giảm 60% (RR=0,40; 95% CI 0,18-0,90).
- Nguy cơ viêm ruột hoại tử giảm 70% (RR=0,30; 95% CI 0,10-0,89).

Các nguy cơ xuất huyết não thất, nhiễm trùng sơ sinh và bệnh lý võng mạc có xu hướng giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Các nghiên cứu về sử dụng progesterone trong dự phòng sinh non cho đến nay không có bằng chứng nào cho thấy là có sự nam hóa thai nhi nữ, dù đây là một nguy cơ có thể có về lý thuyết.

Một nghiên cứu RCT ở Brazil trên 142 thai phụ có nguy cơ sinh non, so sánh hiệu quả của progesterone đặt âm đạo 100 mg/ngày và giả dược cho thấy tỉ lệ sinh non <37 tuần và sinh non <34 tuần của nhóm điều trị giảm đều có ý nghĩa thống kê so với giả dược (14% và 3% ở nhóm progesterone âm đạo so với 29% và 19% ở nhóm giả dược, theo thứ tự). Đặc biệt trong nghiên cứu này, các tác giả thực hiện đo tần suất co thắt tử cung mỗi tuần trong vòng 60 phút. Kết quả cho thấy tần suất co cơ giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm progesterone. Các tác giả cho rằng progesterone có thể làm giảm co thắt tử cung ở nửa sau chu kỳ và giúp giảm nguy cơ sinh non (da Fonseca và cs., 2003).

Dù vậy, hiệu quả lâu dài hay tác dụng không mong muốn lên trẻ về sau của progesterone chưa được biết rõ.

PROGESTERONE DỰ PHÒNG SINH NON VỚI THAI PHỤ CÓ CỔ TỬ CUNG NGẮN

Cổ tử cung ngắn (trên siêu âm) khi theo dõi thai kỳ là yếu tố nguy cơ của sinh non đối với cả trường hợp tiền căn bình thường hay có sinh non thai kỳ trước. Các nghiên cứu cho thấy progesterone có hiệu quả tương đương với khâu cổ tử cung để dự phòng sinh non cho những trường hợp cổ tử cung ngắn (Facchinetti và cs.,

2007; Durnwald và cs., 2009).

Một phân tích gộp (Romero và cs., 2012) từ số liệu của 5 RCT (775 thai kỳ) cho thấy progesterone đặt âm đạo có hiệu quả giảm nguy cơ sinh non trên phụ nữ có cổ tử cung ngắn:

- Giảm nguy cơ sinh non <28 tuần, <33 tuần và <35 tuần có ý nghĩa thống kê (RR lần lượt là 0,50; 0,58 và 0,69).
- Giảm nguy cơ hội chứng suy hô hấp cấp (RR=0,48; 95% CI 0,30-0,76).
- Giảm chỉ số bệnh suất và tử suất (RR=0,57; 95% CI 0,40-0,81).
- Giảm nguy cơ cân nặng <1.500g (RR=0,55; 95% CI 0,38-0,80).
- Giảm nguy cơ phải nhập viện chăm sóc đặc biệt sơ sinh (RR=0,75; 95% CI 0,59-0,94).
- Giảm nguy cơ sử dụng máy thở (RR=0,66; 95% CI 0,44-0,98).

Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt giữa các liều progesterone sử dụng đặt âm đạo: 90mg (gel), 100mg và 200mg (viên nang). Hiệu quả không khác biệt trên phụ nữ cổ tử cung ngắn có hay không tiền căn sinh non.

Việc duy trì progesterone sau khi điều trị cắt cơ co trong dọa sinh non ổn định vẫn còn tranh cãi do hiệu quả chưa rõ ràng. Hiệu quả dự phòng sinh non của progesterone trên các thai kỳ đa thai chưa được chứng

minh. Không có dữ liệu cho thấy sự khác biệt giữa các loại progesterone và đường dùng.

KẾT LUẬN

- Bổ sung progesterone giúp giảm nguy cơ sinh non trên thai phụ có tiền căn sinh non trước đây hay có cổ tử cung ngắn trong chu kỳ này.
- Hai loại progesterone được sử dụng trên y văn hiện nay là 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate (tiêm bắp mỗi tuần) và progesterone vi hạt (đặt âm đạo mỗi ngày).
- Có thể bắt đầu sử dụng progesterone từ tuần thứ 16-20 và kéo dài đến 36 tuần.
- Với thai phụ có cổ tử cung ngắn phát hiện trong khi khám thai, nên sử dụng progesterone đặt âm đạo 90-200 mg/ngày cho đến tuần thứ 36 của thai kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M (2003). Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*; 188:419.
2. Dodd JM, Jones L, Flenady V et al. (2013). Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*; 7:CD004947.
3. Durnwald CP, Lynch CD, Walker H, Iams JD (2009). The effect of treatment with 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on changes in cervical length over time. *Am J Obstet Gynecol*; 201:410.e1.
4. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G et al. (2007). Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol*; 196:453.e1.
5. Norwitz E (2014). Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *UpToDate Review*; Sep 2014.
6. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*; 206:124.e1.



ĐAU, NHIỄM TRÙNG, NGŨA DO VIÊM ÂM ĐẠO?

ĐIỀU TRỊ HIỆU QUẢ VỚI VIÊN ĐẶT BA THÀNH PHẦN

NEO-TERGYNAN®



THÀNH PHẦN : Metronidazole 500 mg;
Neomycine sulfate 65.000 IU; Nystatine 100.000 IU. * Tá dược : tinh bột lúa mì, tinh bột natri carboxymethyl loại A, talc, cellulose vi tinh thể. **DẠNG BẢO CHẾ - QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Viên nén đặt âm đạo. Hộp 1 vỉ x 10 viên. **CHỈ ĐỊNH:** Điều trị viêm âm đạo do các mầm bệnh nhạy cảm và viêm âm đạo không đặc hiệu. **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** Dành cho người lớn. Đường âm đạo. 1 viên nén đặt âm đạo 1 hoặc 2 lần/ngày trong 10 ngày liên tiếp, kết hợp với điều trị bằng đường uống nếu cần. Làm ẩm viên thuốc bằng cách nhúng vào nước 20 - 30 giây trước khi đặt. Bệnh nhân nên giữ tư thế nằm trong vòng 15 phút sau khi đặt. Nên điều trị cùng lúc cả 2 người, bất kể có hoặc không có dấu hiệu lâm sàng. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc. Không nên dùng thuốc này đồng thời với disulfiram. **LƯU Ý ĐẶC BIỆT:** **Liên quan đến metronidazole:** Không điều trị bằng metronidazole hơn 10 ngày và không nên lặp lại hơn 2 - 3 lần/năm. Ngưng điều trị nếu xảy ra không dung nạp tại chỗ hoặc phản ứng dị ứng hoặc những triệu chứng như lú lẫn tâm thần, chóng mặt, mất điều hòa vận động. Tình trạng thần kinh có thể xấu hơn ở những bệnh nhân có rối loạn thần kinh trung ương hay thần kinh ngoại biên, mạn tính hay đang tiến triển nặng. Nên giảm thức uống chứa cồn trong thời gian điều trị. **Liên quan đến neomycin:** Nhạy cảm với kháng sinh dùng tại chỗ có thể ảnh hưởng xấu đến việc dùng kháng sinh đó hoặc kháng sinh cùng nhóm bằng đường toàn thân sau này. **THẬN TRỌNG KHI DÙNG:** **Liên quan đến metronidazole:** kiểm tra số lượng bạch cầu các loại ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn máu hoặc bệnh nhân dùng điều trị với liều cao và/hoặc trong thời gian dài. Metronidazol có thể tạo phản ứng dương tính giả trong xét nghiệm cố định Treponema pallidum (xét nghiệm Nelson). **Liên quan đến neomycin:** nên giới hạn thời gian điều trị để giảm nguy cơ chọn lọc vi khuẩn đề kháng sinh dùng bội nhiễm bởi những vi khuẩn này. **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:** **Không được phối hợp với:** - Các chất diệt tinh trùng: bất kỳ thuốc điều trị âm đạo tại chỗ đều có thể làm bất hoạt biện pháp tránh thai tại chỗ bằng các chất diệt tinh trùng. - Rượu: do tác dụng giống hội chứng cai rượu (nóng bừng, đỏ mặt, nôn mửa, tim đập nhanh). Không nên dùng cùng lúc với các thức uống hay dược phẩm có chứa cồn. - Disulfiram: có thể gây con mề sàng hay tình trạng lú lẫn. **Cần thận khi kết hợp với:** Thuốc chống đông đường uống (đặc biệt warfarin): tăng tác dụng của các thuốc uống chống đông máu và nguy cơ chảy máu do giảm dị hóa của những thuốc này ở gan. Nên thường xuyên xét nghiệm thời gian prothrombin và theo dõi INR. Cần điều chỉnh liều thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị với metronidazol và 8 ngày sau khi ngừng điều trị. **Cần lưu ý khi kết hợp với:** 5-Fluorouracil: tăng độc tính của 5-FU do làm giảm thanh thải của thuốc này. **PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:** **Mang thai:** vì có chứa neomycin, có thể gây độc tính ở tai hoặc đi vào máu, không nên dùng trong thời kỳ mang thai. **Cho con bú:** tránh sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú. **LÀI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Phải chú ý vì thuốc này có thể gây chóng mặt. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** **Hiếm gặp:** các rối loạn dạ dày-ruột lạnh tính: buồn nôn, miệng có vị kim loại, chán ăn, co rút vùng thượng vị, nôn mửa, tiêu chảy. **Ngoại lệ:** dị ứng (mề dầy, ngứa), nóng bừng, viêm lưỡi với cảm giác khô miệng, đau đầu, chóng mặt, viêm tụy có thể phục hồi. **Ở liều cao và/hoặc trong trường hợp điều trị kéo dài:** giảm bạch cầu trung bình có thể phục hồi khi ngưng thuốc. Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên: thường khởi khi ngưng điều trị. Nước tiểu của bệnh nhân có thể có màu nâu đỏ do sự hiện diện của những sắc tố tan trong nước tạo ra khi thuốc được chuyển hóa. **BẢO QUẢN:** Ở nhiệt độ phòng. Không dùng thuốc quá hạn ghi trên bao bì. Để xa tầm tay trẻ em. **HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **NHÀ SẢN XUẤT:** SOPHARTEX - 21 rue de Pressoir, 28500 Vernouillet - PHÁP.

**BOUCHARA
RECORDATI**

TEDIS

TP. HCM : Tòa nhà C, tầng 4, 150 Nguyễn Lương Bằng, P. Tân Phú, Q. 7
Tel: 84. 8. 5413 5188 - Fax: 84. 8. 5413 5185
HÀ NỘI : Tòa nhà Giảng Võ Lake View, Phòng 202, D10 Giảng Võ, Q. Ba Đình
Tel: 84. 4. 3772 3819 - Fax: 84. 4. 3772 3820