



## SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH CHO CÁC THAI KỲ CÓ NGUY CƠ SINH NON

**ThS.BS. Vương Thị Ngọc Lan**

Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TPHCM

### ĐẠI CƯƠNG

**S**inh non gây ra các biến chứng ảnh hưởng trầm trọng đến sức khỏe trẻ sơ sinh khoảng 5-13% và tỉ lệ này có khuynh hướng ngày càng tăng ở tất cả các nước (Goldenberg, 2007). Hội chứng suy hô hấp (RDS) là một biến chứng nặng và là nguyên nhân chính gây tử vong hoặc để lại di chứng ở trẻ sơ sinh non tháng. Suy hô hấp ở sơ sinh non tháng là hậu quả của sự thiếu surfactant, kém phát triển phổi về mặt giải phẫu học và sự thiếu trưởng thành của các cơ quan trợ giúp hô hấp khác. Sử dụng corticosteroids trước sinh là một trong những biện pháp nhằm giảm RDS ở trẻ sơ sinh non tháng.

Sau tổng quan hệ thống của Crowley vào 1990, corticosteroids chính thức được sử dụng điều trị dự phòng cho các trường hợp nguy cơ sinh non tháng tại nhiều nước trên thế giới. Dù vậy, một số vấn đề liên quan đến sử dụng corticosteroids trước sinh vẫn còn được bàn cãi như loại corticosteroids sử dụng, liều

corticosteroids, phác đồ sử dụng (một đợt hay lặp lại), đường dùng của corticosteroids, thời điểm sử dụng, hiệu quả, tính an toàn, tác dụng không mong muốn tức thời và lâu dài... Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để làm rõ hơn các vấn đề trên. Chúng tôi trình bày các bằng chứng y học hiện có về sử dụng corticosteroids trước sinh trong các thai kỳ nguy cơ sinh non, giúp các bác sĩ sản phụ khoa có thêm thông tin tham khảo trong thực hành lâm sàng hàng ngày.

### HIỆU QUẢ CỦA SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP SINH NON THÁNG SO VỚI GIẢ DƯỢC HAY KHÔNG SỬ DỤNG

Hiệu quả của sử dụng corticosteroids trước sinh trong các trường hợp sinh non tháng đã được nghiên cứu rất nhiều và từ nhiều năm qua. Tổng quan hệ thống của Roberts và Dalziel (2008) đã tổng hợp 21 nghiên cứu trên 3.885 phụ nữ và 4.269 trẻ sơ sinh non tháng

là tổng quan đầy đủ và cập nhật nhất về vấn đề này cho đến hiện nay. Tác giả đã ghi nhận tác động của corticosteroids trước sinh so với giả dược hoặc không điều trị trên sơ sinh non tháng và trên sản phụ.

### **Đối với sơ sinh non tháng**

#### **Về suy hô hấp (RDS)**

Điều trị corticosteroids trước sinh giúp giảm 1/3 nguy cơ RDS (RR 0,66; 95% CI 0,59-0,73), đặc biệt giảm gần 50% nguy cơ RDS vừa và nặng (RR 0,55; 95% CI 0,43-0,71).

#### **Về xuất huyết não thất**

Nguy cơ xuất huyết não chung giảm gần 50% (RR 0,54; 95% CI 0,43-0,69) và nguy cơ xuất huyết não nặng giảm hơn 70% (RR 0,28; CI 95% 0,16-0,50).

#### **Về tử vong sơ sinh**

Sử dụng corticosteroids trước sinh không ảnh hưởng đến tử vong của thai nhi (RR 0,98; 95% CI 0,73-1,30). Trong khi đó, điều trị dự phòng corticosteroids trước sinh giúp giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong chu sinh, hơn 30% (RR 0,69; 95% CI 0,58-0,81).

### **Hiệu quả của corticosteroids trước sinh trong một số trường hợp đặc biệt**

#### **Ối vỡ non**

Suy hô hấp giảm rõ rệt ở các sơ sinh non tháng được sử dụng corticosteroids trong vòng 48 giờ từ khi ối vỡ

(RR 0,68; 95% CI 0,51–0,90). Xuất huyết não thất, tử vong thai nhi và sơ sinh giảm rõ rệt khi sử dụng corticosteroids trong vòng 24 giờ từ khi ối vỡ.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tử vong mẹ, nguy cơ nhiễm trùng ối và nhiễm trùng hậu sản ở các phụ nữ sinh non có ối vỡ sớm giữa nhóm có sử dụng và nhóm giả dược/không sử dụng corticosteroids ở các thời điểm ối vỡ khác nhau.

#### **Tiền sản giật**

Tiền sản giật là một bệnh lý của mẹ, có thể đưa đến việc chấm dứt thai kỳ sớm, cho ra đời các trẻ sơ sinh non tháng. Do đó, sử dụng corticosteroids cho các trường hợp tiền sản giật cũng được quan tâm. Trẻ sinh ra từ các thai kỳ có tiền sản giật, nếu được sử dụng corticosteroids trước sinh sẽ giảm rõ rệt các nguy cơ suy hô hấp (RR 0,50; 95% CI 0,35-0,72), xuất huyết não thất ở trẻ (RR 0,38, 95% CI 0,17-0,87) và tử vong sơ sinh (RR 0,50; 95% CI 0,29-0,87) so với nhóm sử dụng giả dược hay không điều trị.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thai phụ bị tiền sản giật có sử dụng corticosteroids và các thai phụ sử dụng giả dược hay không sử dụng về nguy cơ nhiễm trùng ối hay nhiễm trùng hậu sản.

## **HIỆU QUẢ CỦA ĐIỀU TRỊ LẶP LẠI CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP SINH NON**

Điều trị corticosteroids trước sinh cho thấy có hiệu quả làm giảm tử vong thai nhi cho dù thai nhi sinh trước 24 giờ sau sử dụng liều đầu. Giảm nguy cơ RDS có hiệu quả nếu trẻ được sinh dưới 7 ngày sau khi bắt đầu tiêm thuốc. Nếu trẻ sinh ở thời điểm trên 7 ngày sau khi tiêm thuốc, thì tác động giảm RDS không còn hiệu quả. Do đó, nhiều tác giả áp dụng phác đồ lặp lại corticosteroids nếu sản phụ vẫn còn nguy cơ sinh non sau khi sử dụng liều corticosteroids đầu tiên hơn 7 ngày, ngay cả có thể tiếp tục lặp lại sau mỗi tuần nếu vẫn còn nguy cơ sinh non.





Tổng quan hệ thống mới nhất của Mc Kinlay (2012) gồm 10 thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, tiến hành trên 4730 phụ nữ và 5700 trẻ sơ sinh ghi nhận điều trị lặp lại corticosteroids có làm giảm nguy cơ suy hô hấp nhưng không khác biệt so với nhóm giả dược về tỉ lệ sơ sinh xuất huyết não thất, tử vong thai nhi và sơ sinh. Tuy nhiên, các mối quan ngại về ảnh hưởng lâu dài của điều trị corticosteroids nhiều liều lặp lại cũng được đặt ra, như sự phát triển của trẻ sơ sinh, nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh, ảnh hưởng lên chức năng nội tiết, tâm lý hành vi trẻ... Một nghiên cứu khác (Wapner, 2006) cho thấy nếu số đợt điều trị lặp lại từ 4 trở lên có thể làm giảm cân nặng và giảm chu vi đầu trẻ có ý nghĩa thống kê.

## LOẠI THUỐC VÀ PHÁC ĐỒ SỬ DỤNG CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH

Hiện nay, có 2 loại corticosteroids được khuyến cáo sử dụng trong các phác đồ lâm sàng là betamethasone và dexamethasone. Liều sử dụng của betamethasone là 2 liều 12mg, tiêm bắp cách nhau 24 giờ; liều sử dụng của dexamethasone là 4 liều 6mg, tiêm bắp cách nhau mỗi 12 giờ. Cả 2 loại betamethasone và dexamethasone đều có thể qua được nhau thai và có hiệu quả tương đương nhau. Brownfoot và cộng sự (2008) đã báo cáo tổng quan hệ thống nhằm so sánh hiệu quả của 2 loại corticosteroids này dùng trước sinh ở các trường hợp sinh non tháng. Kết quả cho thấy 2 loại corticosteroids có hiệu quả tương đương trong giảm suy hô hấp, xuất huyết não thất và tử vong sơ sinh non tháng.

## KHOẢNG TUỔI THAI CÓ TÁC DỤNG CỦA CORTICOSTEROIDS

Khoảng tuổi thai có tác dụng của corticosteroids khi được sử dụng trước sinh trong các thai kỳ non tháng là vấn đề được tranh luận khá nhiều. Tổng quan hệ thống của Roberts and Dalziel (2008) tổng hợp 21 nghiên cứu trên 3.885 phụ nữ và 4.269 sơ sinh non tháng đã ghi nhận kết quả như sau:

- Suy hô hấp không giảm ở các sơ sinh non tháng mà corticosteroids được sử dụng trước 26 tuần và trên 35 tuần, khi so sánh với không sử dụng corticosteroids.
- Xuất huyết não thất không giảm ở các sơ sinh non tháng mà corticosteroids được sử dụng trước 26 tuần và trên 30 tuần so với không sử dụng corticosteroids.
- Tử vong sơ sinh không giảm ở các sơ sinh non tháng mà corticosteroids được sử dụng trước 26 tuần và trên 30 tuần so với không sử dụng corticosteroids.

## THỜI GIAN CÓ TÁC DỤNG CỦA CORTICOSTEROIDS

Thời gian có tác dụng của corticosteroids (thời gian từ khi sản phụ nhập viện được sử dụng corticosteroids đến khi sinh) cũng được ghi nhận đầy đủ từ tổng quan hệ thống của Roberts và Dalziel (2008). Kết quả cho thấy corticosteroids có tác dụng tốt nhất trong việc giảm suy hô hấp, xuất huyết não thất và tử vong sơ sinh non tháng khi được sử dụng trong vòng 1-7 ngày.

## ẢNH HƯỞNG LÂU DÀI CỦA CORTICOSTEROIDS TRƯỚC SINH TRÊN SỰ PHÁT TRIỂN CỦA TRẺ ĐẾN TUỔI TRƯỞNG THÀNH

Điều trị corticosteroids trước sinh có thể giúp giảm 50% nguy cơ chậm phát triển tâm thần và giảm nguy

cơ liệt não ở trẻ đến tuổi thiếu niên (RR 0,49; 95% CI 0,24-1,00). Ngoài ra, nghiên cứu theo dõi sự phát triển tâm thần của trẻ sử dụng đơn liều corticosteroids trước sinh đến tuổi trưởng thành cho thấy không có sự khác biệt về phát triển tâm thần ở nhóm trẻ này so với nhóm sử dụng giả dược.

Ảnh hưởng lâu dài của corticosteroids trước sinh lên chức năng phổi của trẻ sau này cũng là một vấn đề được quan tâm. Nghiên cứu của Dalziel (2006) đã khảo sát chức năng phổi của 534 người ở độ tuổi 30, những người này là con của các bà mẹ đã từng sử dụng corticosteroids hoặc giả dược trước sinh. Nghiên cứu cho thấy betamethasone đơn liều không có ảnh hưởng lên chức năng phổi và tỉ lệ mắc bệnh suyễn, tính đến 30 tuổi sau sinh.

Ngoài ra, có giả thuyết cho rằng sử dụng quá liều corticosteroids trước sinh là nguồn gốc của một số bệnh lý ở tuổi trưởng thành sau này. Tình trạng tăng giải phóng insulin vào 30 phút sau uống 75g glucose để thực hiện test dung nạp đường huyết được ghi nhận ở những người 30 tuổi có dùng corticosteroids trước sinh (Liggins, 1972). Tuy nhiên, cũng trong cùng nghiên cứu của Liggins 1972, tác giả không ghi nhận sự khác biệt nào về huyết áp, nồng độ lipid máu lúc đói, trọng lượng cơ thể, chức năng của trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận hay tần suất đái tháo đường và bệnh tim mạch ở nhóm người trưởng thành có mẹ đã sử dụng corticosteroids trước sinh và nhóm dùng giả dược. Do đó, tác giả đề nghị không nên xem việc tăng đề kháng insulin là nguyên nhân để không sử dụng corticosteroids trước sinh, trong khi ích lợi của nó là rất rõ ràng cho trẻ sơ sinh non tháng.

## KẾT LUẬN

Bằng chứng y học từ các tổng quan hệ thống mới nhất từ thư viện Cochrane, về sử dụng corticosteroids trước sinh cho các thai kỳ có nguy cơ sinh non cho thấy:

**1.** Điều trị corticosteroids trước sinh cho các trường hợp

nguy cơ sinh non có hiệu quả làm giảm các nguy cơ suy hô hấp, xuất huyết não và tử vong sơ sinh cho trẻ sơ sinh non tháng. Ngoài ra, corticosteroids trước sinh cũng được ghi nhận có hiệu quả cho các trường hợp ối vỡ non và tiền sản giật.

**2.** Khoảng tuổi thai có tác dụng của corticosteroids là từ 26 tuần đến 34 tuần 6 ngày.

**3.** Thời gian có tác dụng tốt nhất làm giảm suy hô hấp cho sơ sinh non tháng, của việc sử dụng corticosteroids trước sinh, là từ 1 ngày đến 7 ngày sau khi sử dụng.

**4.** Điều trị lặp lại corticosteroids trước sinh có thể có liên quan với giảm cân nặng và vòng đầu của trẻ lúc sinh.

**5.** Chưa có đủ bằng chứng cho thấy loại thuốc hay phác đồ sử dụng corticosteroids nào là tối ưu cho chỉ định này.

## Tài liệu tham khảo

1. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P (2008). Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD006764. DOI:10.1002/14651858.CD006764.pub2.
2. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC (1990). The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. British Journal of Obstetrics and Gynecology 97:11-25
3. Dalziel SR, Rea HH, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rodgers A, Harding JE (2006). Long term effects of antenatal betamethasone on lung function: 30 year follow up of a randomized controlled trial. Thorax 61:678-683
4. Goldenberg R, Culhane JF, Iams J, Romero R (2007). Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 371:73-82
5. Liggins GC, Howie RN (1972). A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 50:515-25
6. Mc Kinlay CJD, Crowther CA, Middleton P and Harding JE (2012). American Journal of Obstetrics and Gynecology 187-194.