VAI TRÒ PROGESTERONE DUY TRÌ SAU ĐIỀU TRỊ CẮT CƠN CO CHUYỂN DẠ SINH NON

BS. Dương Thị Ngọc Hiền, BSNT. Nguyễn Khánh Duy, BSNT. Nguyễn Trung Đức

Đại học Y Dược Huế, Đại học Y Dược TPHCM

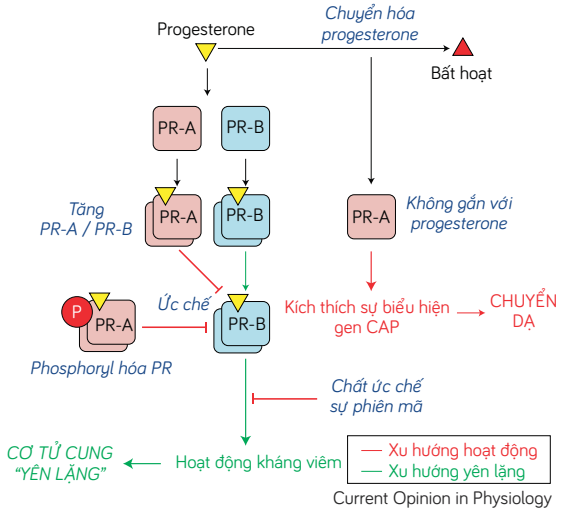
TỔNG QUAN

Sinh non được định nghĩa là trẻ sinh ra trong khoảng từ 20 $^{0/7}$ tuần đến 36$^{+6/7}$ tuần của thai kỳ, là nguyên nhân hàng đầu của bệnh suất và tử suất sơ sinh (ACOG, 2016). Nguyên nhân của sinh non gồm chuyển dạ sinh non với màng ối còn nguyên vẹn, ối vỡ non trên thai non tháng (p-PROM), đa thai và sinh non do chỉ định can thiệp từ mẹ hoặc thai. Trong đó chuyển dạ sinh non, hội chứng có liên quan đến nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau, là nguyên nhân chính của sinh non tự phát (Cunningham, 2018). Điều trị chuyển dạ sinh non bằng các thuốc giảm gò (như magie sulfate, chẹn kênh canxi, đối vận oxytocin, kháng viêm không steroid (NSAIDs) và đồng vận thụ thể β) nhằm trì hoãn thời điểm xảy ra cuộc sinh non, tạo điều kiện cho việc sử dụng corticoid trong trưởng thành phổi, sử dụng magie sulfate để bảo vệ thần kinh thai nhi và quá trình chuyển bệnh nhân đến bệnh viện chuyên khoa. Sau khi điều trị giảm gò thành công thì vai trò của thuốc giảm gò nêu trên trong điều trị duy trì cũng đã được nghiên cứu, tuy nhiên không có chứng cứ chứng minh việc duy trì các thuốc giảm gò này giúp ngăn ngừa sinh non hay cải thiện kết cục sơ sinh (ACOG, 2016).

Những hiểu biết về sinh lý hoạt động cơ tử cung, cũng như vai trò của progesterone trong thai kỳ những năm gần đây đã thúc đẩy nhiều nghiên cứu về vai trò của progesterone trong điều trị duy trì thai kỳ sau khi cắt cơn gò chuyển dạ sinh non. Bài viết tổng hợp các bằng chứng hiện tại về vai trò của progesterone duy trì sau điều trị cắt cơn co chuyển dạ sinh non.

PROGESTERONE VÀ HOẠT ĐỘNG SINH LÝ CƠ TỬ CUNG TRONG THAI KỲ

Hoạt động sinh lý cơ tử cung trong thai kỳ được chia làm 4 pha gồm: pha yên lặng, pha hoạt động, pha kích thích và pha hồi phục, tương ứng với sự thay đổi của cơ tử cung và cổ tử cung. Pha yên lặng chiếm 95% thời gian thai kỳ, đặc trưng bởi trạng thái yên lặng của cơ tử cung và sự toàn vẹn cấu trúc của cổ tử cung. Trạng thái yên lặng của cơ tử cung được duy trì bởi sự phối hợp cơ chế điện – hóa học bao gồm hệ thống thần kinh, nội tiết, cận tiết và tự tiết làm cho cơ tử cung không đáp ứng với các kích thích từ đó



Hình 1. Cơ chế "sự thiếu hụt progesterone chức năng" (Wilson, 2020).

duy trì trạng thái không co bóp, đồng thời biến đổi về kích thước và hệ thống mạch máu của tử cung để thích ứng với sự phát triển của thai (Cunningham, 2018).

Progesterone, một "hormone thai kỳ", sản xuất bởi hoàng thể và sau đó là bánh nhau, hoạt động thông qua thụ thể trong nhân (PR–A, PR–B), có vai trò quan trọng trong hình thành và duy trì thai kỳ. Progesterone duy trì trạng thái yên lặng của cơ tử cung thông qua ức chế biểu hiện gen mã hóa cho những protein liên quan đến sự co cơ (Contraction-associated proteins – CAPs) gồm thụ thể oxytocin, thụ thể prostaglandin F và connexin-43, đồng thời làm tăng thoái hóa sợi actin thông qua myometrial caspase 3, một tác nhân chống co cơ. Ngoài ra, progesterone còn hạn chế sản xuất các prostaglandin và cytokine gây viêm, những tác dụng này được thực hiện chủ yếu thông qua vai trò của PR-B (Cunningham, 2018). Giả thuyết "thiếu hụt Progesterone chức năng" (Functional Progesterone withdrawal) giải thích cơ chế cơ tử cung chuyển từ trạng thái yên lặng sang trạng thái hoạt động để chuẩn bị cho quá trình chuyển dạ diễn ra vào những tuần cuối của thai kỳ. Sự gia tăng tỷ lệ PR-A/PR-B và hoạt động của progesterone thông qua PR-A sẽ đối kháng tác dụng của PR-B gây kích hoạt quá trình viêm. Bên cạnh đó, sự gia tăng enzyme chuyển hóa progesterone thành dạng không hoạt động làm giảm liên kết của progesterone với các PR dẫn đến sự kích hoạt các gen mã hóa cho CAPs, do đó cơ tử cung dễ bị kích thích và đáp ứng với các tác nhân gây co cơ. Những nguyên nhân bất thường từ mẹ, thai nhi hay bánh nhau có thể tác động đến cơ chế "thiếu hụt Progesterone chức năng " làm cho chuyển dạ đến sớm hơn bình thường và đưa đến sinh non (Wilson, 2020).

VAI TRÒ CỦA PROGESTERONE DUY TRÌ SAU ĐIỀU TRỊ CẮT CƠN CO CHUYỂN DẠ SINH NON

Từ những hiểu biết về sinh lý hoạt động cơ tử cung, cũng như vai trò của progesterone trong duy trì thai kỳ đã gợi ý tiềm năng của progesterone trong điều trị chuyển dạ sinh non. Đây cũng là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu về hiệu quả của progesterone duy trì sau điều trị cắt cơn co chuyển dạ sinh non.

Micronized progesterone đặt âm đạo

Nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện với micronized progesterone đặt âm đạo duy trì sau khi cắt cơ co chuyển dạ sinh non. Tuy nhiên, hiệu quả progesterone đặt âm đạo duy trì sau điều trị cắt cơn co chuyển dạ sinh non vẫn còn nhiều tranh cãi. Phân tích gộp của Suhag và cộng sự (2015) trên 441 thai kỳ 24 – 36 tuần sử dụng duy trì micronized progesterone đặt âm đạo 200 – 400 mg/ngày sau khi cắt cơn gò chuyển dạ sinh non. Kết quả nghiên cứu ghi nhận micronized progesterone đặt âm đạo giúp giảm 30% tỷ lệ sinh dưới 37 tuần (p=0,005), thời gian duy trì thai kỳ (từ thời điểm được điều trị đến lúc sinh) kéo dài gần 2 tuần (p = 0,006) ở nhóm điều trị, tuy nhiên không có sự khác biệt về kết cục sơ sinh liên quan đến non tháng tại thời điểm sinh như tỷ lệ suy hô hấp sơ sinh, nhiễm trùng sơ sinh, viêm ruột hoại tử, nhập NICU so với nhóm chứng (Suhag, 2015). Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi của Hyett và cộng sự (2020) trên 74 sản phụ có tuổi thai từ 24 – 34 tuần, điều trị duy trì với micronized progesterone đặt âm đạo 400 mg/ngày cho kết quả tương tự (Hyett, 2020). Hạn chế nghiên cứu của Suhag là sự không đồng nhất trong tiêu chuẩn nhận vào do tuổi thai khác nhau, thuốc cắt gò khác nhau, định nghĩa về chuyển dạ sinh non, liều lượng progesterone khác nhau và các thử nghiệm lâm sàng trong phân tích có chất lượng không cao (Stelzl, 2019). Nghiên cứu của Hyett cũng có giá trị không cao vì cỡ mẫu nhỏ và không theo dõi được việc tuân thủ sử dụng progesteron của bệnh nhân (Hyett, 2020). Kết quả của những nghiên cứu trên trái ngược với kết quả nghiên cứu của Tejada (2014) hay Palacio (2016) và cộng sự. Thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi của Tejada (2014) và Palacio (2016) với cỡ

mẫu lần lượt N=379 và N=258 ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ sinh dưới 37 tuần và dưới 34 tuần hay thậm chí là dưới 32 tuần ở nhóm thai phụ được sử dụng progesterone đặt âm đạo 200 mg/ngày sau khi cắt gò thành công trong 48 giờ so với nhóm chứng (Tejada, 2014; Palacio, 2016). Phân tích gộp gần đây nhất của Wood và cộng sự (2017) bao gồm 14 thử nghiệm lâm sàng ghi nhận nhóm điều trị duy trì với progesterone 200 mg/ngày đặt âm đạo có thời gian duy trì thai kỳ kéo dài hơn khoảng 10 ngày (p=0,007) nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ sinh dưới 37 tuần, dưới 34 tuần hay kết cục chu sinh của trẻ như suy hô hấp sơ sinh, vàng da sơ sinh, nhiễm trùng sơ sinh, nhập NICU so với nhóm chứng (Wood, 2017).

Progesterone đường uống

Vai trò progesterone đường uống duy trì sau khi cắt cơ co chuyển dạ sinh non cũng đã được nghiên cứu. Nghiên cứu của Choudhary và cộng sự (2014) trên 85 trường hợp điều trị duy trì 200 mg/ngày micronized progesterone đường uống sau cắt cơn gò chuyển dạ sinh non. Kết quả nghiên cứu ghi nhận micronized progesterone đường uống giúp giảm 25% trường hợp sinh dưới 37 tuần (p=0,034), thời gian duy trì thai kỳ kéo dài 10 ngày (p=0,013), trọng lượng sơ sinh tăng 300 g (p=0,009) nhưng không cải thiện kết cục sơ sinh liên quan đến thai non tháng tại thời điểm sinh như suy hô hấp sơ sinh, vàng da sơ sinh, nhiễm trùng sơ sinh và nhập NICU (Choudhary, 2014). Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi của Thongchan và cộng sự (2021) trên 48 sản phụ điều trị duy trì với 10 mg dydrogesterone 3 lần mỗi ngày ghi nhận không có sự khác biệt về thời gian kéo dài thai kỳ, tuổi thai khi sinh cũng như kết cục sơ sinh của trẻ. Sự khác biệt kết quả giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến loại progesterone được sử dụng.

17 hydroxy progesterone caproate (17OHPC)

Phân tích gộp của Saccone và cộng sự (2015) trên 426 thai kỳ đơn thai điều trị duy trì với 17OHPC tiêm bắp sau cắt cơn gò chuyển dạ sinh non. Kết quả nghiên cứu ghi nhận nhóm sản phụ điều trị duy trì với 17OHPC có thời gian duy trì thai kỳ kéo dài 8,36 ngày (p<0,05), trọng lượng sơ sinh tăng 224 g (p<0,05), tuy nhiên không có khác biệt về tỷ lệ sinh dưới 34 tuần và 37 tuần cũng như kết cục chu sinh so với nhóm chứng (Saccone, 2015). Kết quả này trái ngược với kết quả phân tích gộp của Wood và cộng sự (2017). Nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt về thời gian duy trì thai kỳ, tỷ lệ sinh dưới 34 tuần và 37 tuần ở nhóm điều trị với 17OHPC so với nhóm chứng (Wood, 2017). So với progesterone đặt âm đạo và đường uống, 17OHPC có ưu điểm là tiêm bắp 1 lần/tuần, giúp tránh sự khó chịu khi phải uống và đặt âm đạo nhiều lần, nhưng nhược điểm là gây đau và áp xe tại vị trí tiêm dẫn đến khó khăn trong tuân thủ điều trị.

KẾT LUẬN

Vai trò của progestrone trong điều trị duy trì sau cắt cơn co chuyển dạ sinh non vẫn còn nhiều tranh luận. Do đó, điều trị duy trì với progesterone sau cắt cơn gò chuyển dạ sinh non cần cá thể hóa, cân bằng giữa nguy cơ, lợi ích và mong muốn của sản phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Choudhary M, et al. Maintenance tocolysis with oral micronized Progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2014;126(1):60–63.
2. Cunningham FG LK, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Physiology of Labor. Williams Obstetrics. 25th ed. New York: McGraw–Hill Education; 2018. p. 400–420,
3. Cunningham FG LK, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Preterm Birth. Williams Obstetrics. 25th ed. New York: McGraw–Hill Education; 2018. p. 803–834.
4. De Tejada BM, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal Progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double – blind placebo –controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2015;122(1):80–91.
5. Hyett J, et al. The use of vaginal Progesterone as a maintenance therapy in women with arrested preterm labor: a double–blind placebo–randomized controlled trial. The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. 2020:1–7.
6. Palacio M, et al. Vaginal Progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo – controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016;123(12):1990–1999.
7. Practice Bulletin. Management of Preterm Labor. Obstetrics & Gynecology. 2016;128(4):155–164.
8. Saccone G, Suhag, A., & Berghella, V. 17–alpha–hydroxyProgesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015;213(1):16–22.
9. Suhag A, et al. Vaginal Progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015;213(4):479–487.
10. Wilson RA, Mesiano,S. A. Progesterone signaling in myometrial cells: role in human pregnancy and parturition. Current Opinion in Physiology. 2020;13:117–122.
11. Wood S, et al. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta–analysis. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017;17(1):1–12.