

CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG VỀ VAI TRÒ PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO TRONG DỰ PHÒNG SINH NON

BS. Đào Thị Hải Yến, ThS. BS. Nguyễn Mai An

Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), sinh non được định nghĩa là trẻ sinh ra trước 37 tuần tuổi thai. Ước tính mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ sinh non và 1 triệu trẻ em tử vong do các biến chứng của sinh non^[1]. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ sinh non giảm dần từ năm 2007 đến năm 2014, nhưng sau đó tăng liên tục cho đến năm 2019^[2]. Đến năm 2020 tỷ lệ sinh non giảm xuống còn 10,09%^[2]. Các biến chứng của sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn thế giới, chiếm 17,7% tổng số ca tử vong và chiếm 36,1% số ca tử vong ở trẻ sơ sinh^[3].

Sinh non là hội chứng liên quan đến nhiều cơ chế gây bệnh bao gồm nhiễm trùng, bệnh mạch máu, tử cung căng quá mức, bệnh lý cổ tử cung, bất dung nạp giữa mẹ và thai nhi, các quá trình qua trung gian miễn dịch, stress ở mẹ và suy giảm hoạt động của progesterone^[4,5]. Bản chất cơ chế bệnh sinh giải thích lý do tại sao cho đến thời điểm hiện tại chưa có phương pháp can thiệp duy nhất nào ngăn ngừa tối ưu được tất cả hay dự đoán được hầu hết các trường hợp sinh non.

Progesterone nội sinh đóng vai trò rất quan trọng trong việc duy trì thai kỳ, sự suy giảm hoạt động của progesterone có thể dẫn đến chuyển dạ sinh non. Progesterone – hợp chất có tác dụng giống như progesterone đã được coi là liệu pháp điều trị đầy hứa hẹn từ những năm 1960, có thể bổ sung cho sự thiếu hụt nồng độ progesterone trong mô thai hoặc chống lại phản ứng viêm dẫn

đến sinh non^[6]. Một trong những cơ chế hoạt động chính của progesterone trong việc duy trì thai kỳ là ức chế sự co bóp của nội mạc tử cung: nghiên cứu đã chứng minh tác dụng làm giãn của progesterone trên dải nội mạc tử cung trong ống nghiệm^[7]. Progesterone tự nhiên (P4) thường được sản xuất từ thực vật, cấu trúc hóa học giống hệt với cấu trúc của progesterone được tiết ra bởi hoàng thể trong ba tháng đầu của thai kỳ và sau đó bởi nhau thai^[8]. Progesterone tự nhiên có thể dùng đường uống, đặt âm đạo, trực tràng hoặc tiêm bắp. Do quá trình chuyển hóa đầu tiên của progesterone, nồng độ progesterone cao gấp 10 lần trong nội mạc tử cung khi dùng đường âm đạo so với đường tiêm bắp^[9].

Bài viết này nhằm cập nhật những chứng cứ mới nhất về vai trò của progesterone đặt âm đạo trong dự phòng sinh non.

PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO Ở THAI PHỤ CÓ CHIỀU DÀI KÊNH CỔ TỬ CUNG NGẮN

Progesterone đặt âm đạo đã được nghiên cứu rộng rãi như một liệu pháp nhằm làm giảm nguy cơ sinh non ở những thai phụ mang đơn thai không có triệu chứng, có chiều dài kênh cổ tử cung ngắn qua siêu âm trong tam cá nguyệt hai và không có tiền căn sinh non trước đó. Một thử nghiệm chọn ngẫu nhiên 250 thai phụ (212 người không sinh non trước đó) có chiều dài kênh cổ tử cung từ 15 mm trở xuống (đo trong

khoảng thời gian từ 20 đến 25 tuần tuổi thai) được chỉ định ngẫu nhiên nhận progesterone đặt âm đạo (200 mg mỗi tối) hoặc giả dược^[10]. Điều trị bằng progesterone làm giảm sinh non trước 34 tuần tuổi thai (19,2% so với 34,4%; RR, 0,56; KTC 95%, 0,36 – 0,86)^[10].

Một thử nghiệm ngẫu nhiên khác so sánh progesterone 200 mg đặt âm đạo hàng ngày với giả dược bắt đầu từ 22 – 24 tuần tuổi thai đến 34 tuần tuổi thai ở nhóm thai phụ có yếu tố nguy cơ sinh non, bao gồm tiền sử sinh non thai ≤ 34 tuần, hoặc chiều dài kênh cổ tử cung ≤ 25 mm, hoặc xét nghiệm fibronectin dương tính kết hợp với các yếu tố nguy cơ lâm sàng khác của sinh non (bất kỳ tiền sử sinh non nào ở lần mang thai trước, sảy thai trong tam cá nguyệt thứ hai, vỡ ối non hoặc tiền sử thực hiện thủ thuật trên cổ tử cung để điều trị phết tế bào bất thường)^[11]. Trái ngược với các thử nghiệm khác tập trung chủ yếu vào bệnh nhân có cổ tử cung ngắn, các tác giả không tìm thấy sự khác biệt về bệnh tật ở trẻ sơ sinh, sự phát triển ở trẻ nhỏ hoặc thai chết lưu hoặc sinh non trước 34^{0/7} tuần tuổi thai^[11].

Sau đó, một phân tích tổng hợp 5 thử nghiệm ngẫu nhiên gồm 974 thai phụ mang đơn thai, không tiền căn sinh non và cổ tử cung ≤ 25 mm trên siêu âm được sử dụng progesterone đặt âm đạo so sánh với nhóm thai phụ sử dụng giả dược^[11,12]. Nghiên cứu cho thấy sử dụng progesterone đặt âm đạo giảm đáng kể nguy cơ sinh non ≤ 34 tuần tuổi thai hoặc tử vong thai nhi so với giả dược (18,1% so với 27,5%; RR, 0,66; KTC 95%, 0,52 – 0,83); $P = 0,0005$; 5 nghiên cứu; 974 phụ nữ). Phân tích tổng hợp dữ liệu từ 4 thử nghiệm (723 phụ nữ) cho thấy sử dụng progesterone đặt âm đạo có liên quan đến việc giảm nguy cơ sinh non xảy ra ở < 28 đến < 36 tuần thai (RR, 0,51 – 0,79), hội chứng suy hô hấp (RR, 0,47; KTC 95%, 0,27 – 0,81), tỷ lệ mắc bệnh và tử vong sơ sinh (RR, 0,59; KTC 95%, 0,38 – 0,91), cân nặng khi sinh < 1500 g (RR, 0,52; KTC 95%, 0,34 – 0,81) và nhập đơn vị hồi sức sơ sinh (RR, 0,67; KTC 95%, 0,50 – 0,91). Không có sự khác biệt về kết quả phát triển thần

kinh lúc 2 tuổi giữa nhóm dùng progesterone đặt âm đạo và nhóm dùng giả dược^[12].

Do tính nhất quán của các kết quả này, progesterone đặt âm đạo được khuyến cáo cho những thai phụ mang đơn thai không có triệu chứng, không tiền sử sinh non và chiều dài kênh cổ tử cung ngắn. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu sử dụng liều 200 mg progesterone đặt âm đạo mỗi ngày kể từ thời điểm xác định chiều dài kênh cổ tử cung ngắn hơn 25 mm ở thời điểm 18^{0/7}– 25^{6/7} tuần tuổi thai đến 36 – 37 tuần tuổi thai, không có nghiên cứu hay thử nghiệm nào so sánh về liều lượng, và không có đủ dữ liệu để chỉ ra liều dùng hiệu quả nhất^[13].

PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO Ở THAI PHỤ CÓ TIỀN CĂN SINH NON ĐƠN THUẦN

Tổng quan hệ thống bao gồm 10 thử nghiệm, 2958 thai phụ mang đơn thai và có tiền sử sinh non ít nhất 1 lần ở lần mang thai trước^[14]. Kết quả cho thấy tần suất sinh non < 37 tuần tuổi thai ở những thai phụ có chiều dài kênh cổ tử cung > 25 mm được chỉ định dùng progesterone đặt âm đạo tương tự nhóm thai phụ dùng giả dược hoặc không điều trị (35,4% so với 35,4%; RR, 0,99; KTC 95%, 0,84 – 1,16; $P = 0,88$; $I^2 = 8\%$). Tác dụng của progesterone đặt âm đạo đối với nguy cơ sinh non < 37 tuần tuổi thai khác nhau giữa nhóm thai phụ mang đơn thai, có tiền sử sinh non tự nhiên và chiều dài kênh cổ tử cung > 25 mm (RR, 0,99; KTC 95%, 0,84 – 1,16) và của nhóm thai phụ mang đơn thai, tiền sử sinh non tự nhiên và chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm (RR, 0,72; KTC 95%, 0,58 – 0,90). Tương tự, ở những thai phụ có chiều dài cổ tử cung > 25 mm, không có bằng chứng cho thấy progesterone đặt âm đạo làm giảm tần suất sinh non < 34 và < 28 tuần tuổi thai so với giả dược hoặc không điều trị (đối với sinh non < 34 tuần: 13,6% [86/634] so với 15,0% [94/625]; RR, 0,86; KTC 95%, 0,51 – 1,44; đối với sinh non < 28 tuần: 3,9% [25/634] so với 2,4% [15/625]; RR, 1,65; KTC 95%, 0,88 – 3,11). Không có sự khác biệt đáng kể nào được

ghi nhận giữa nhóm dùng progesterone đặt âm đạo và nhóm giả dược hoặc nhóm không điều trị về nguy cơ tử vong thai nhi, tử vong sơ sinh, tử vong chu sinh, hội chứng suy hô hấp, viêm ruột hoại tử, xuất huyết não, nhiễm trùng huyết sơ sinh, nhập đơn vị chăm sóc sơ sinh đặc biệt, sử dụng máy thở và cân nặng khi sinh <1500 g và <2500 g. Theo phân tích, progesterone đặt âm đạo không ngăn ngừa sinh non, cũng như không cải thiện kết quả chu sinh ở những thai phụ mang đơn thai, có tiền sử sinh non tự nhiên và chiều dài cổ tử cung qua siêu âm giữa ba tháng giữa của thai kỳ >25 mm^[14].

PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO Ở THAI PHỤ ĐA THAI

Một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng trên 1.194 thai phụ mang song thai được chia làm hai nhóm 582 thai phụ đặt âm đạo progesterone và 587 thai phụ sử dụng giả dược bắt đầu từ 11 – 14 tuần tuổi thai đến 34 tuần tuổi thai^[15]. Sau khi loại trừ các trường hợp sinh trước 24 tuần và có chỉ định sinh trước 34 tuần, cho thấy không có hiệu quả giảm sinh non tự phát trước 34 tuần tuổi thai ở nhóm progesterone là 10,4% (56/541) và nhóm giả dược là 8,2% (44/538) (OR hiệu chỉnh [aOR], 1,35; KTC 95%, 0,88 – 2,05; P=0,17)^[15].

Một bài tổng quan hệ thống đánh giá hiệu quả đặt progesterone âm đạo trong dự phòng sinh non ở những thai phụ mang song thai không biến chứng và chiều dài kênh cổ tử cung ngắn trên siêu âm (chiều dài cổ tử cung ≤25 mm) trong 3 tháng giữa của thai kỳ, bao gồm 303 thai phụ (159 thai phụ được chỉ định sử dụng progesterone đặt âm đạo và 144 thai phụ được chỉ định dùng giả dược hoặc không điều trị) và 606 trẻ sơ sinh của họ từ sáu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng^[16]. Progesterone đặt âm đạo, so với giả dược hoặc không điều trị, có liên quan đến việc giảm nguy cơ sinh non ở tuổi thai <33 tuần (31,4% so với 43,1%; RR, 0,69; KTC 95%, 0,51 – 0,93). Hơn nữa, sử dụng progesterone đặt âm đạo có liên quan đến việc

giảm nguy cơ sinh non <35, <34, <32 và <30 tuần tuổi thai (RR, 0,47 – 0,83), tử vong sơ sinh (RR, 0,53; KTC 95%, 0,35 – 0,81), hội chứng suy hô hấp (RR, 0,70; KTC 95%, 0,56 – 0,89), tỷ lệ mắc bệnh và tử vong sơ sinh tổng hợp (RR, 0,61; KTC 95%, 0,34 – 0,98), sử dụng máy thở (RR, 0,54; KTC 95%, 0,36 – 0,81) và cân nặng khi sinh <1500g (RR, 0,53; KTC 95%, 0,35 – 0,80). Không có sự khác biệt đáng kể về kết quả phát triển thần kinh ở trẻ 4 – 5 tuổi giữa nhóm dùng progesterone đặt âm đạo và nhóm dùng giả dược. Vì vậy, sử dụng progesterone đặt âm đạo cho những thai phụ mang song thai không có triệu chứng và cổ tử cung ngắn trên siêu âm ở ba tháng giữa thai kỳ giúp giảm nguy cơ sinh non xảy ra ở <30 đến <35 tuần thai, giảm tỷ lệ tử vong sơ sinh^[16].

KẾT LUẬN

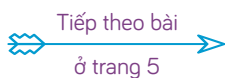
Tóm lại, dựa vào các chứng cứ hiện nay progesterone đặt âm đạo có hiệu quả dự phòng sinh non ở những thai phụ đơn thai và chiều dài kênh cổ tử cung ngắn ≤25 mm không triệu chứng. Tuy nhiên, progesterone đặt âm đạo không ngăn ngừa sinh non, cũng như không cải thiện kết quả chu sinh ở những thai phụ mang đơn thai, có tiền sử sinh non tự nhiên và chiều dài cổ tử cung qua siêu âm giữa ba tháng giữa của thai kỳ >25 mm.

Vai trò của progesterone đặt âm đạo ở nhóm thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non và nhóm thai phụ đa thai chưa thấy có hiệu quả và cần thêm dữ liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sykes L, Bennett PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:126-36.
2. Osterman M, Hamilton B, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2021;70(17):1-50.
3. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(2):106-15.
4. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760-5.
5. Esplin MS, Manuck TA, Varner MW, Christensen B, Biggio J, Bukowski R, et al. Cluster analysis of spontaneous preterm birth phenotypes identifies potential associations among preterm birth mechanisms. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):429.e1-9.

Mời xem tiếp
ở trang 9



Tiếp theo bài

ở trang 5

CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG VỀ VAI TRÒ PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO TRONG DỰ PHÒNG SINH NON

- O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):45-56.
- Anderson L, Martin W, Higgins C, Nelson SM, Norman JE. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. *Reprod Sci.* 2009;16(11):1052-61.
- Lucovnik M, Kuon RJ, Chambliss LR, Maner WL, Shi SQ, Shi L, et al. Progesterin treatment for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(10):1057-69.
- Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril.* 1994;62(3):485-90.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016;387(10033):2106-16.
- Romero R, Nicolaidis KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm births 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):308-17.
- Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e65-e90.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone does not prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation, a history of spontaneous preterm birth, and a midtrimester cervical length >25 mm. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(6):923-6.
- Rehal A, Benkó Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):86.e1-e19.
- Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):303-14.