

Đại học Y khoa Utrecht, Hà Lan

Chỉ định corticosteroids cho thai từ 34-37 tuần, nên hay không?

Gerard H.A. Visser

Chủ tịch Ủy ban FIGO về Làm mẹ an toàn & Sức khỏe trẻ sơ sinh



FIGO

International Federation of
Gynecology and Obstetrics



HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á
THÁI BÌNH DƯƠNG 19



Đại học Y khoa Utrecht, Hà Lan

Corticosteroids

Lợi ích, hạn chế và tác hại

Gerard H.A. Visser

Chủ tịch Ủy ban FIGO về Làm mẹ an toàn & Sức khỏe trẻ sơ sinh



FIGO

International Federation of
Gynecology and Obstetrics



HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á **19**
THÁI BÌNH DƯƠNG



Corticosteroids trước sinh



Liggins



Các phác đồ
15 RCTs

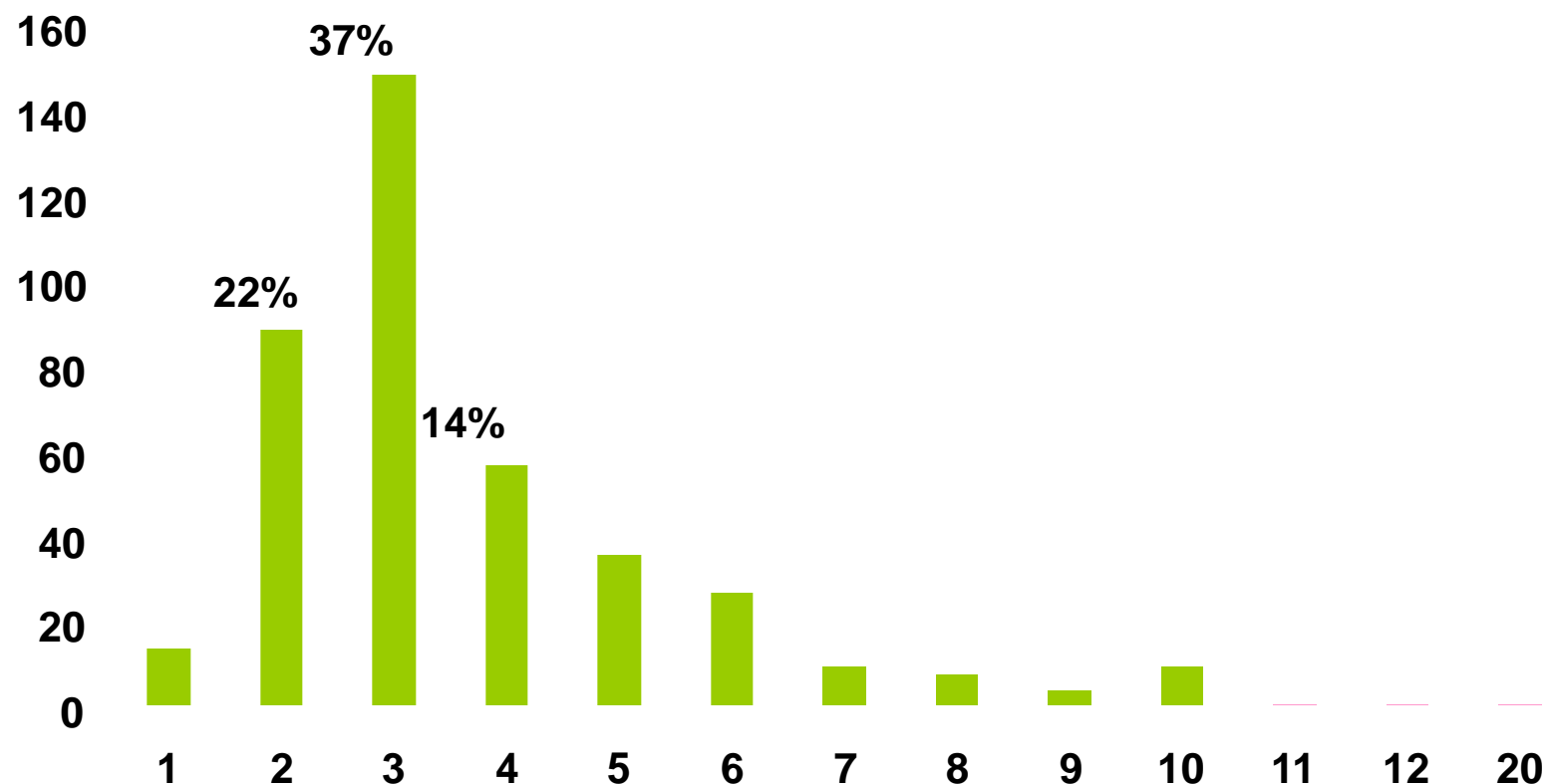
Nhiều đợt điều trị

27 RCTs

34-37 tuần



Số đợt điều trị, châu Âu 2000



Khoảng 40% trong số 420 trung tâm ở châu Âu áp dụng > 3 đợt điều trị Corticosteroids trước sinh (Eurail, 2001)

Steroids trước sinh: Thử nghiệm sàng có nhóm chứng trong những thập kỷ qua



	1970s	1980s	1990s
Suy hô hấp	0.55	0.71	0.69
Xuất huyết quanh não thất	0.50	0.61	0.53
Tử vong sơ sinh	0.73	0.98	0.50

Thai phụ từ 24-34 tuần có nguy cơ chuyển dạ sinh non được chỉ định điều trị corticosteroids

Betamethasone tác dụng hiệu quả hơn dexamethasone; nhưng cần chú ý vấn đề ảnh hưởng lên dao động nội tại của tim thai và cử động thai

(Roberts and Dalziel, Cochrane, 2006)

Corticosteroids trước sinh ở những nước có thu nhập thấp đến trung bình



(Argentina, Guatemala, Ấn Độ, Kenya, Pakistan, Zambia)

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

- Thực hiện chương trình sử dụng corticosteroids trước sinh cho những ca có nguy cơ sinh non so với chương trình chăm sóc tiêu chuẩn (n = 98.000)
- Nhóm gần sinh non: ước lượng cân thai < BPV thứ 5 (36-37 tuần)
- Nhóm có can thiệp corticosteroids trước sinh chiếm 45%, nhóm chứng là 10%

- Tử vong sơ sinh (<28 ngày; <5th nhóm chứng): RR 0.96 (0.87-1.06)
- Tỷ lệ tử vong: RR 1.12 (1.02-1.22)
- Nhiễm trùng ở thai phụ: RR 1.45 (1.33-1.58)

Corticosteroids trước sinh ở những nước thu nhập thấp đến trung bình



(Argentina, Guatemala, Ấn Độ, Kenya, Pakistan, Zambia)

Althabe et al, Lancet Febr 14, 2015

- 87% trường hợp sử dụng corticosteroids có cân nặng sơ sinh > 2000-2500g, không có bằng chứng về lợi ích
- Những tác dụng phụ như giảm tăng trưởng thai/bánh nhau, chết theo chương trình (apoptosis) ở não, bại não, nhiễm trùng ở thai phụ, có thể giải thích cho phần lớn các kết cục thai kỳ xấu
- Các dữ liệu trên nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tính đúng tuổi thai và xác định những đối tượng có nguy cơ sinh non thực sự.

(Visser & DiRenzo, correspondence Lancet, 2015)

Và chúng ta cần tiếp tục tìm hiểu

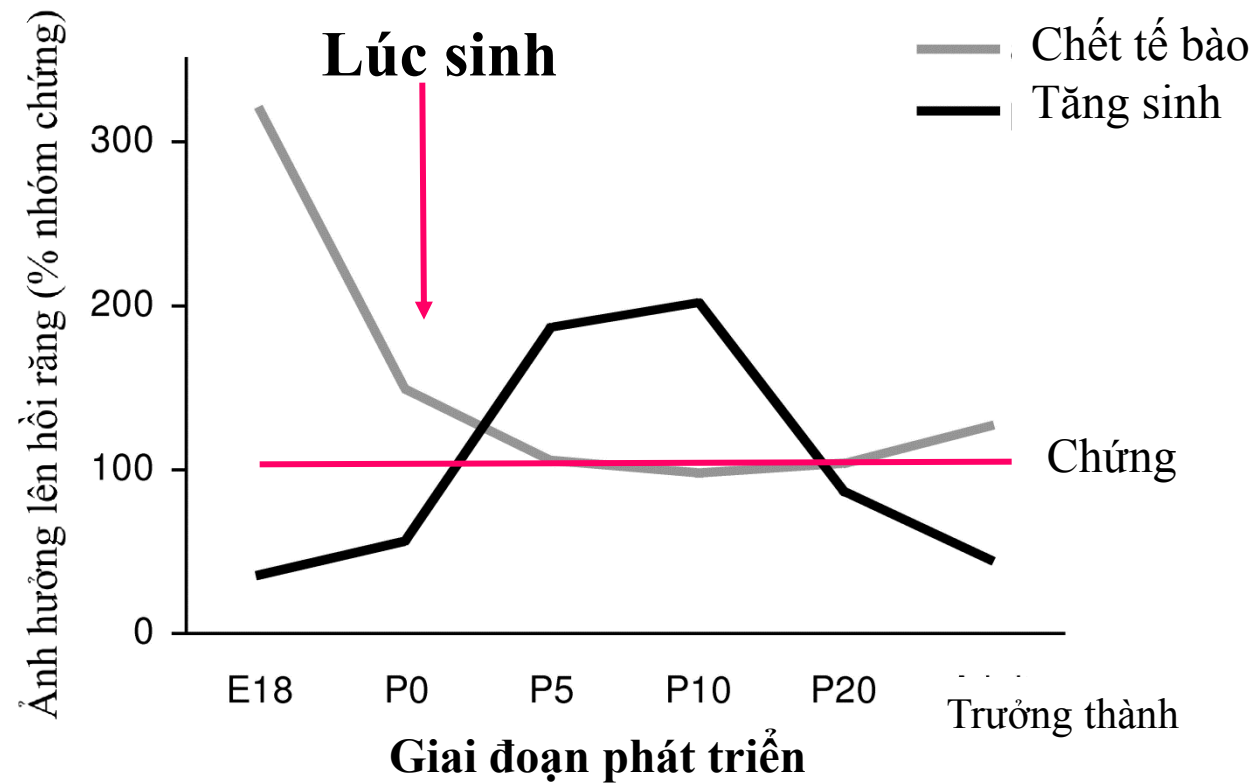
- Liệu tối ưu
- Hiệu chỉnh theo chỉ số khối của thai phụ nếu cần thiết?
- Steroids có hiệu quả đối với thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung hay không?

Corticosteroids là nhóm thuốc có hiệu lực mạnh, và thuốc mạnh thì có những tác dụng phụ cũng mạnh



- Giảm cân nặng bánh nhau (ở người)
- Giảm cân nặng và chiều dài thai (người và động vật)
- Giảm chu vi đầu, ảnh hưởng chủ yếu lên vùng hải mã (người và động vật)

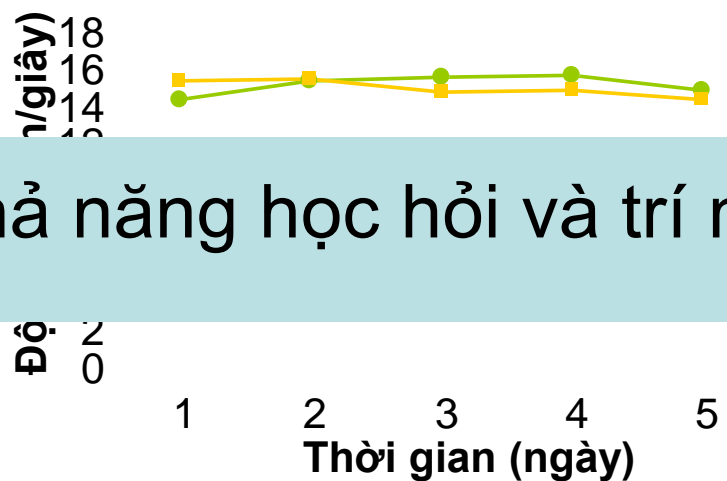
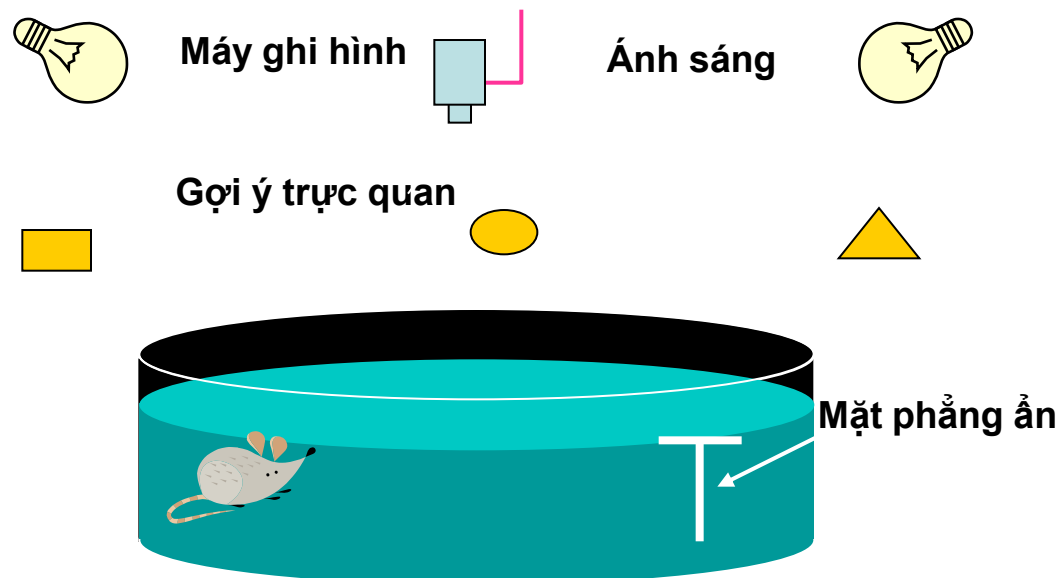
Chết tế bào theo chương trình so với tăng sinh tế bào; hồi hải mã



Noorlander et al, 2013; các kết quả tương tự được ghi nhận nếu phơi nhiễm trước sinh và giai đoạn sơ sinh : Zuloaga et al. 2011; Chun-I Sze et al. 2013

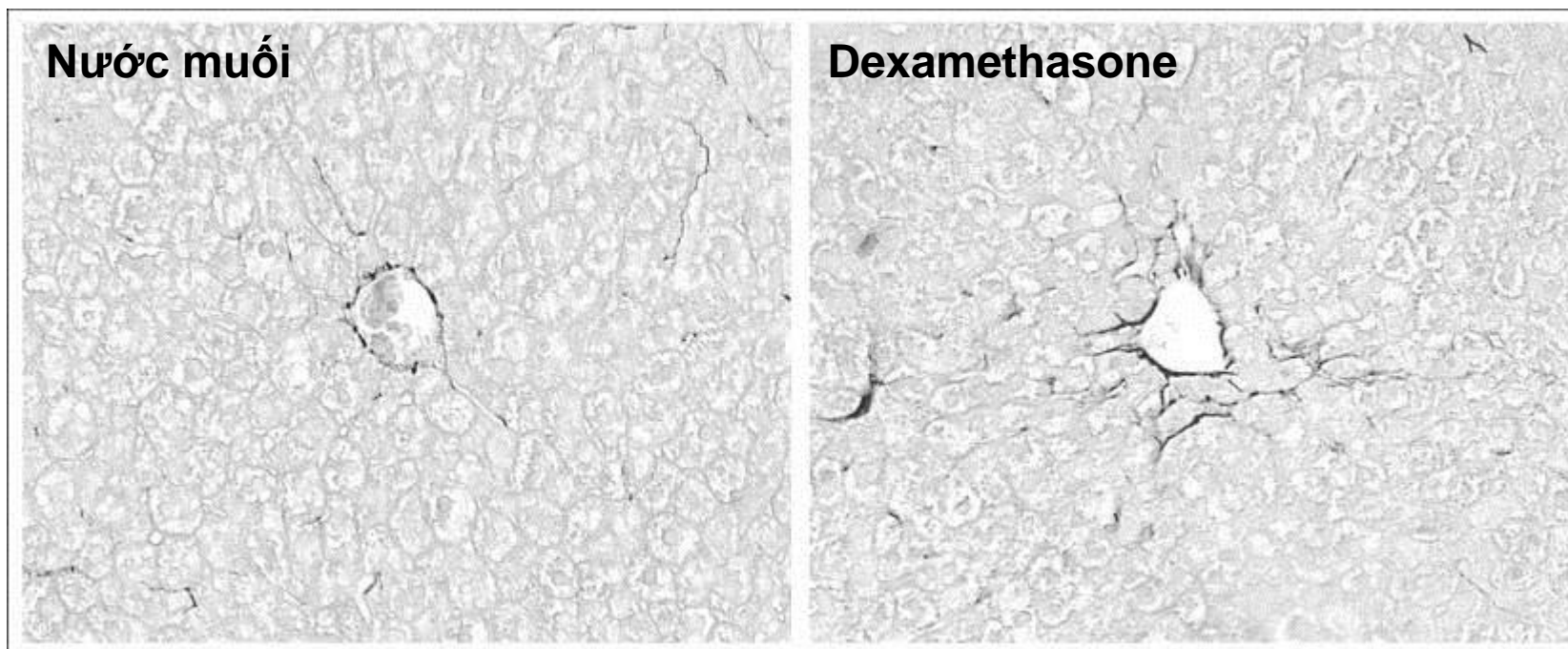
Phân tích hành vi

Nghiên cứu mê cung nước:
Hồi hải mã có nhiệm vụ học hỏi và trí nhớ



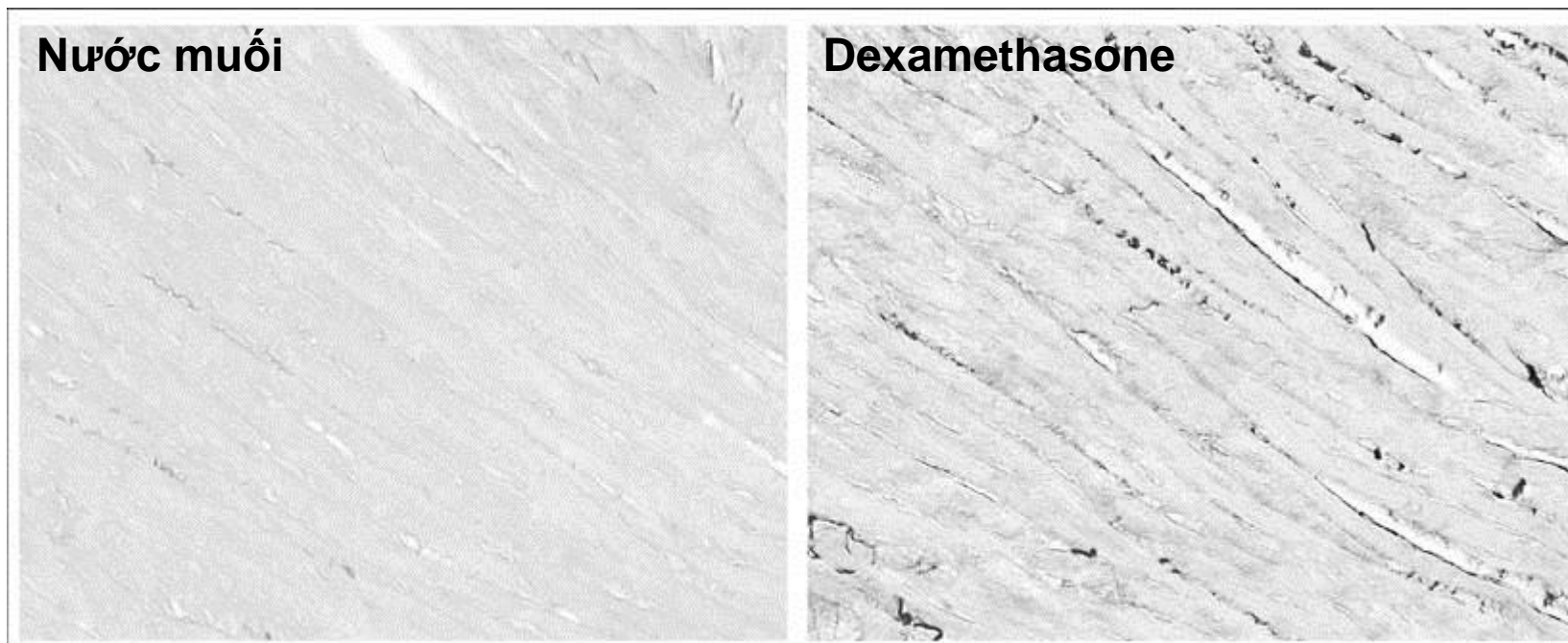
Giảm khả năng học hỏi và trí nhớ sau khi điều trị với dexamethasone

Phân tích vùng ngoại vi: Gan



Hiện tượng xơ hóa những vùng cạnh trung tâm lan rộng ra khoảng cửa

Phân tích vùng ngoại vi: Tim



- Các tế bào cơ -> lớp mỏng collagen, cho thấy sự thoái hóa các tế bào cơ và bị thay thế bởi mô xơ



**corticosteroids gây ra lão hóa sớm và giảm tuổi thọ ở chuột
Có nên chỉ định cho người...?**

Theo dõi sau một đợt điều trị corticosteroids giúp trấn an



- Không có suy giảm chức năng đến 6 tuổi (một số có thể giảm trí nhớ thị giác)
- Chức năng vận động và hành vi bình thường khi 7-10 tuổi
- Sự phát triển sinh lý và tâm lý bình thường lúc 12 và 20 tuổi
- Phát triển tâm lý và hệ tim mạch bình thường lúc 30 tuổi (ngoại trừ có tăng đề kháng insulin)

(McArthur et al, 1990; Smolders – de Haas et al, 1990; Schmand et al 1990; Dessens et al, 2000; Dalziel et al, 2005 (2x), Karemaker 2006)

Điều trị Dexamethasone trước sinh ở khỉ Rhesus

(Uno et al, 19990 and 1994)



- Giảm n tế bào thần kinh hình chóp và hình hạt ở vùng CA và vùng răng của hồi hải mã (lúc sinh)
- Tăng cortisol máu (lúc 9 tháng tuổi)
- 30% có giảm kích thước hồi hải mã (lúc 20 tháng)
- Tác dụng phụ thuộc vào liều sử dụng

342

UNO ET AL.

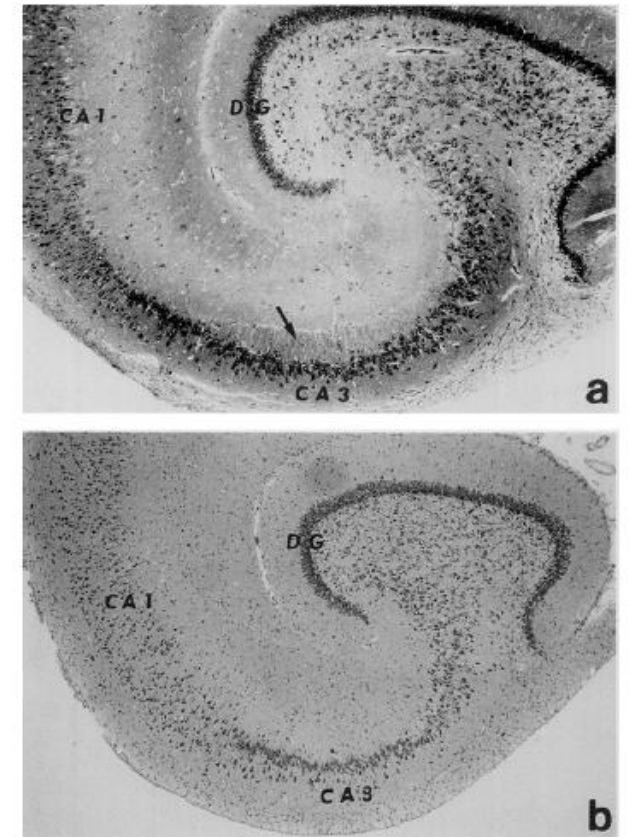
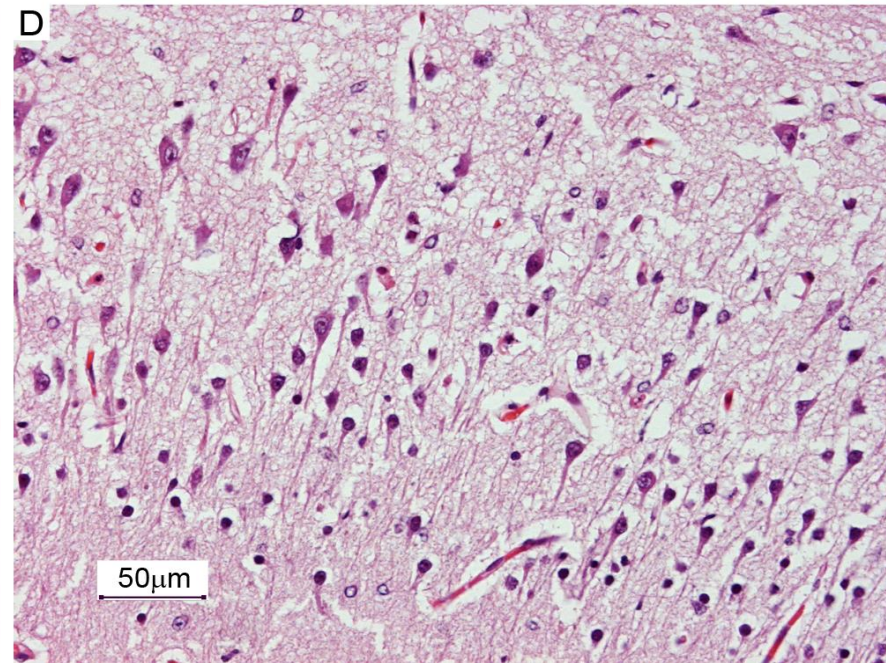
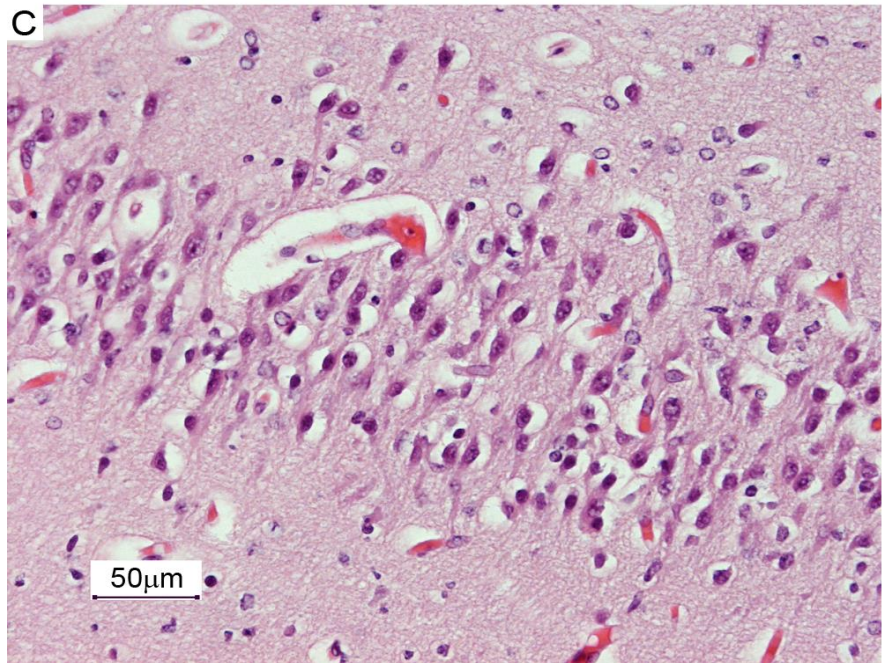


FIG. 2. Hippocampal gyrus of 162 days of gestation of fetal rhesus monkeys. (a) Vehicle-treated control showing well-developed dentate gyrus (DG) and CA regions with well-arranged CA3 pyramidal neurons forming zona lucidum (arrow). (b) DEX-treated monkey showing overall reduction of hippocampal gyrus with poorly developed neurons and regional structures. $\times 25$



Ảnh hưởng của corticosteroids lên mật độ tế bào thần kinh lớn ở hồi hải mã người

Mật độ TB thần kinh	Sử dụng Steroids trước sinh	Không Steroids trước sinh
Cao (4)	1	6
Trung bình (3)	4	3
Trung bình/ thấp (2)	6	2
Thấp (1)	0	0
Tổng số sơ sinh n	11	11 (p < 0.02)

(22 trẻ sơ sinh, 25–32 tuần, tử vong < 4 ngày sau sinh; Thijsseling et al, PLoS One 2012)

Điều trị sơ sinh sớm bằng corticosteroid

Kết cục	RR	KTC 95%	Số trẻ cần điều trị	KTC 95%
Bệnh phổi mạn lúc 28 ngày	0.87	0.81–0.93	14	10–33
Bệnh phổi mạn lúc 36 tuần	0.79	0.71–0.88	14	10–25
Còn ống động mạch	0.79	0.72–0.85	11	8–17
Đục thủy tinh thể	0.88	0.80–0.97	25	14–100
Đục thủy tinh thể nặng	0.79	0.64–0.94	20	11–100
Xuất huyết tiêu hóa	1.86	1.35–2.55	20	12–33
Thủng đường tiêu hóa	1.81	1.33–2.48	25	17–50
Tăng huyết áp	1.85	1.54–2.22	10	8–14
Tăng đường huyết	1.33	1.20–1.47	9	7–14
Bệnh cơ tim phì đại	4.44	1.40–13.4	3	2–6
Chậm phát triển	6.67	2.27–19.6	2	1–3
Bại não	1.45	1.06–1.98	33	17–1,000
Bất thường hệ TK TƯ	1.81	1.33–2.47	10	7–20

TỐT

XẤU

Có nên lặp lại liệu steroids?

Tác giả	N	Giảm bệnh suất nặng	
		Tổng số nhóm	Sớm
Guinn 01	502	không	có <27 tuần
Wapner 06	495	không	có <32 tuần
Crowther 06	982	có	<32 tuần
MACS trial 08	2304	không	không < 32 tuần

Tác dụng phụ trực tiếp khi điều trị 3 đợt so với 1 đợt



Giảm cân nặng lúc sinh và chu vi vòng đầu

	Sử dụng corticosteroids trước sinh	Giả dược	Khác biệt trung bình	Giá trị p
Tổng số trẻ	1164	1140		
Cân nặng lúc sinh (g)	2216 (28.3)	2330 (28.7)	-113.1 (37.3) (-187.0 to -41.17)	0.0026
Chiều dài lúc sinh (cm)	44.5 (0.2)	45.4 (0.2)	-0.9 (0.25) (-1.34 to -0.37)	<0.001
Chu vi vòng đầu (cm)	31.1 (0.1)	31.7 (0.1)	-0.6 (0.15) (-0.90 to -0.32)	<0.001

MACS, Lancet December 2008; n=2.304

1 đợt s/v corticosteroids lặp lại

	Nghiên cứu N	RR	KTC
Suy hô hấp	8; 3206	0.83	0.75-0.91
Suy hô hấp nặng	6;4826	0.80	0.56-1.14
Bệnh suất nặng	7;5094	0.84	0.71-0.94
Dùng steroids sau sinh	3;3931	1.38	0.99-1.93
XH não thất	6;3065	0.94	0.75-1.18
XH não thất độ 3/4	6;4819	1.13	0.69-1.86
Thoái hóa chất trắng quanh não thất	7;4888	0.77	0.43-1.37
Còn ống ĐM	6;4356	0.80	0.64-0.98
Bệnh phổi mạn tính	8;5393	1.06	0.87-1.30
Cân nặng lúc sinh trung bình	9;5626	-76g	-118, -34
Chu vi đầu trung bình	9;5626	-0.32 cm	-0.49, -0.15
Chiều dài trung bình	6;4550	-0.56 cm	-0.89, -0.23
Cân nặng trẻ		-0.03 or -0.20g*	

Không có sự khác biệt về tổng số tử vong và/hoặc sống sót không hoặc có khuyết tật nghiêm trọng

Có nên lặp lại liệu steroids?

- Nếu thấy cần thiết thì chỉ nên lặp lại 1 đợt điều trị (WHO, August 2015)
- Chỉ trước 32 tuần
- Nhưng, quan trọng là...
- Đo chiều dài cổ tử cung/định lượng Fibronectin để quyết định nên chỉ định steroids hay không

Sử dụng Bethamethasone ở phụ nữ
có nguy cơ sinh non muộn

RCT, n=2.800

C. Gyamfi-Bannerman, E.A. Thom, S.C. Blackwell, A.T.N. Tita,
U.M. Reddy, G.R. Saade, D.J. Rouse, D.S. McKenna, E.A.S. Clark, J.M. Thorp, Jr.,
E.K. Chien, A.M. Peaceman, R.S. Gibbs, G.K. Swamy, M.E. Norton, B.M. Casey,
S.N. Caritis, J.E. Tolosa, Y. Sorokin, J.P. VanDorsten, and L. Jain,
for the NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network*

	Betam.	Giả dược
• N	1429	1402
• CPAP/Oxygen, Mech Vent	11.6%	14.4% 0.80(0.66-0.97)
• Thở máy	-	-
• Thai lưu/ tử vong < 72g	-	-
• Suy hô hấp (SHH)	5.5%	6.4% 0.87(0.65-1.17)
• SHH nặng/thở nhanh/ngưng thở	13.9%	17.8% 0.87(0.66-0.93)
• Hạ đường huyết < 2.2mmol/l	24%	15% 1.60(1.37-1.87)

Steroids cho phụ nữ có nguy cơ sinh non muộn

- Đã được thực hiện tại Mỹ

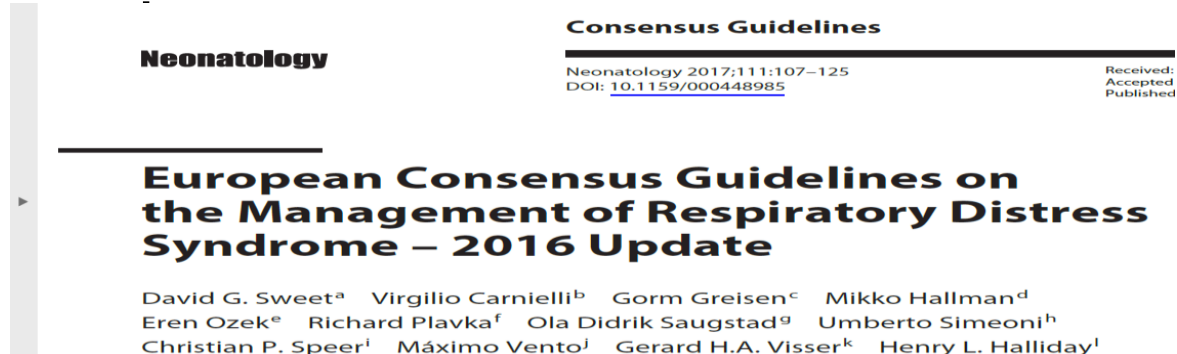
Tuy nhiên,

- Nó sẽ dẫn đến tăng hơn gấp đôi của việc sử dụng steroid
- **Cái gì ít cần thì càng hay nhận được**
- Không chắc là tác dụng tích cực sẽ nhiều hơn tác dụng phụ dài hạn
- Cải thiện bệnh suất ở mọi độ tuổi hay chỉ ở tuổi thai lúc 34-35 tuần?
- Suy hô hấp 34-35 10.5%; 35-36 6.0%; 36-37 2.8% (Hibbard et al, JAMA 2010)
- Chưa có dữ liệu theo dõi tiếp.

- Vậy, nên làm thế nào??

Tại sao kết quả lâu dài tốt hơn là không chắc?

- Vì ở giai đoạn tuổi thai sinh non muộn, chỉ có số ít và vài triệu chứng riêng lẻ có thể được dự phòng
- Điều này trái ngược với nhóm tuổi thai nhỏ hơn, khi mà tử suất và sự kết hợp một hoặc nhiều những triệu chứng trầm trọng hơn có thể được dự phòng
- Kết cục chủ yếu được xác định bởi sự kết hợp của các triệu chứng/hội chứng bất lợi



- Steroids khi mổ chủ động trước 39 tuần: không cải thiện dự hậu lúc 12 tuổi (Stuchfield et al, Arch Dis Child Fet Neon, 2013)

Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now?



Beena D. Kamath-Rayne, MD, MPH; Paul J. Rozance, MD; Robert L. Goldenberg, MD; Alan H. Jobe, MD, PhD

Liggins and Howie¹ published the first randomized controlled trial of antenatal corticosteroids (ANCS) in *Pediatrics* in 1972 that demonstrated a reduction in respiratory distress syndrome (RDS) in infants <32 weeks of gestation from 69.6–11.8%. Fourteen more randomized controlled trials were reported before 1995, but the use of ANCS to reduce neonatal morbidity after preterm birth remained approximately 20–40%, primarily because of concerns about adverse effects of ANCS on the fetal brain.^{2,3} A 1995 meta-analysis demonstrated an approximately 50% reduction in RDS in infants whose mothers were treated with ANCS, with the best treatment-to-delivery interval of 24 hours to 1 week after ANCS treatment.³ Sinclair then calculated a number-needed-to-treat with ANCS of 4 for preterm deliveries at <31 weeks of

The practice of antenatal corticosteroid administration in pregnancies of 24–34 weeks of gestation that are at risk of preterm delivery was adopted over 20 years after the first randomized clinical trial in humans. It is biologically plausible that antenatal corticosteroid in pregnancies beyond 34 weeks of gestation would reduce rates of respiratory morbidity and neonatal intensive care admission. Mostly guided by the results of a large multicenter randomized trial of antenatal corticosteroid in late preterm infants, the Antenatal Late Preterm Steroids Trial, the American Congress of Obstetricians and Gynecologists has released a practice advisory that the “administration of betamethasone may be considered in women with a singleton pregnancy between 34 0/7 and 36

0/7 weeks of gestation at imminent risk of preterm birth within 7 days. However, many unanswered questions about the risks and benefits of antenatal corticosteroids in this population remain and should be considered with the adoption of this treatment recommendation. This review of the literature indicates that the greatest effect is in the reduction of transient tachypnea of the newborn infant, which is a mostly self-limited condition. This benefit must be weighed against unanticipated outcomes, such as neonatal hypoglycemia, and unknowns about long-term neurodevelopmental follow up and metabolic risks. Amelioration of respiratory morbidity in late preterm infants does not

preclude these infants from having other complications that are related to prematurity that require intensive care. Other possible morbidities of prematurity may be magnified if these babies no longer have respiratory symptoms. Conversely, if these late preterm babies no longer exhibit respiratory symptoms and “look good,” they may be discharged before other morbidities of prematurity have resolved and be at risk for readmission.

Hiệp hội Sản Phụ khoa Pháp: KHÔNG



KHÔNG TỐI ƯU

Và tôi sẽ đề nghị chờ đợi với việc được thực hiện, cho đến khi có thêm thông tin

Corticosteroids trước sinh

Ngộ độc với một số tác dụng phụ tích cực

Và đừng quên rằng:

- Sản phụ muốn được điều trị
- Bác sĩ muốn điều trị
- nhưng.....

Và đừng quên rằng:

- Sản phụ muốn được điều trị
- Bác sĩ muốn điều trị
- nhưng.....
- Bác sĩ nên tìm hiểu tốt hơn

Sử dụng corticosteroids trước sinh

Ngộ độc với một số tác dụng phụ tích cực

XIN CẢM ƠN