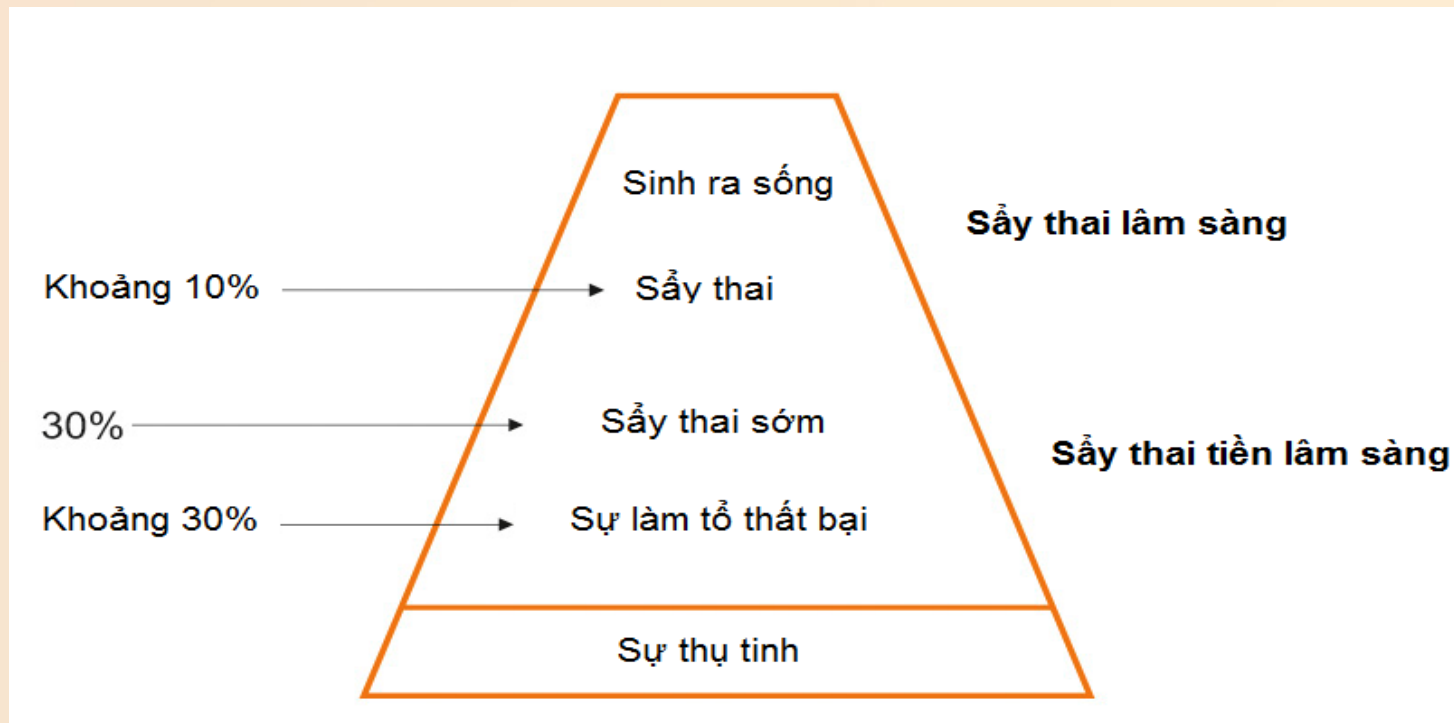


Điều trị dọa sảy – sảy thai liên tiếp

Tỷ lệ sảy thai



Khoảng **70%** các trường hợp thụ thai bị sảy trước khi sinh ra sống
Một khi một người phụ nữ đã có kết quả thử thai dương tính,
có khoảng **10%** nguy cơ bị sảy thai

Các nguyên nhân gây sảy thai - sảy thai liên tiếp

- Nguyên nhân có thể giải thích được (50-60%)
 - - nội tiết
 - thuộc về cấu trúc giải phẫu
 - di truyền
 - nhiễm trùng
 - yếu tố kháng thể tự miễn
(*Anticardiolipin, Lupus, APLA*)



Raghupathy R. *Seminars in Immunology* 2001; 13: 219-227.

Các nguyên nhân gây sảy thai tái phát

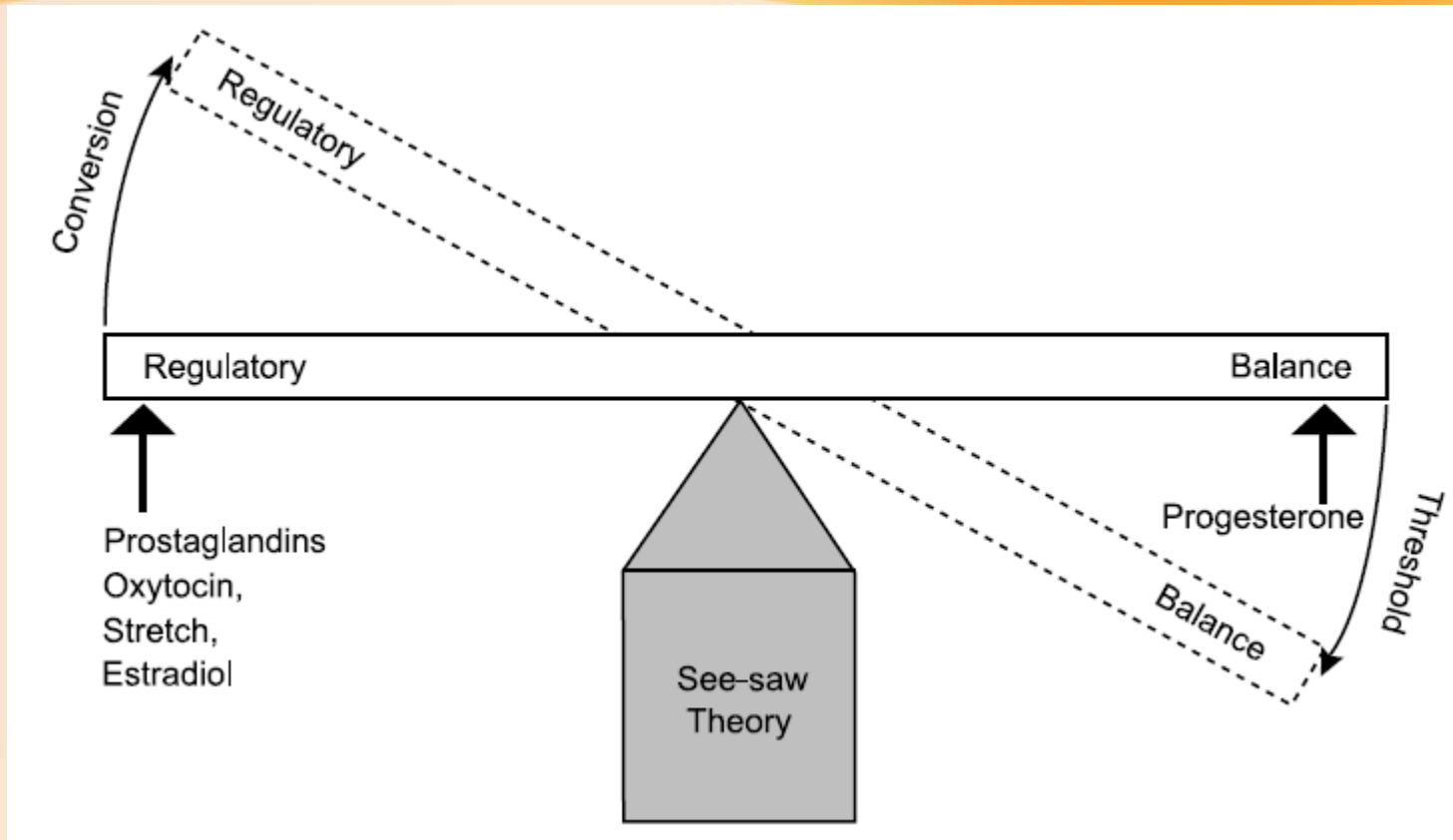
- Nguyên nhân không giải thích được (40-50%)
- thiếu hụt ức chế miễn dịch
 - ↑ cytokine Th1 ở người mẹ
 - ↓ cytokine Th2 ở người mẹ



Raghupathy R. *Seminars in Immunology* 2001; 13: 219-227.

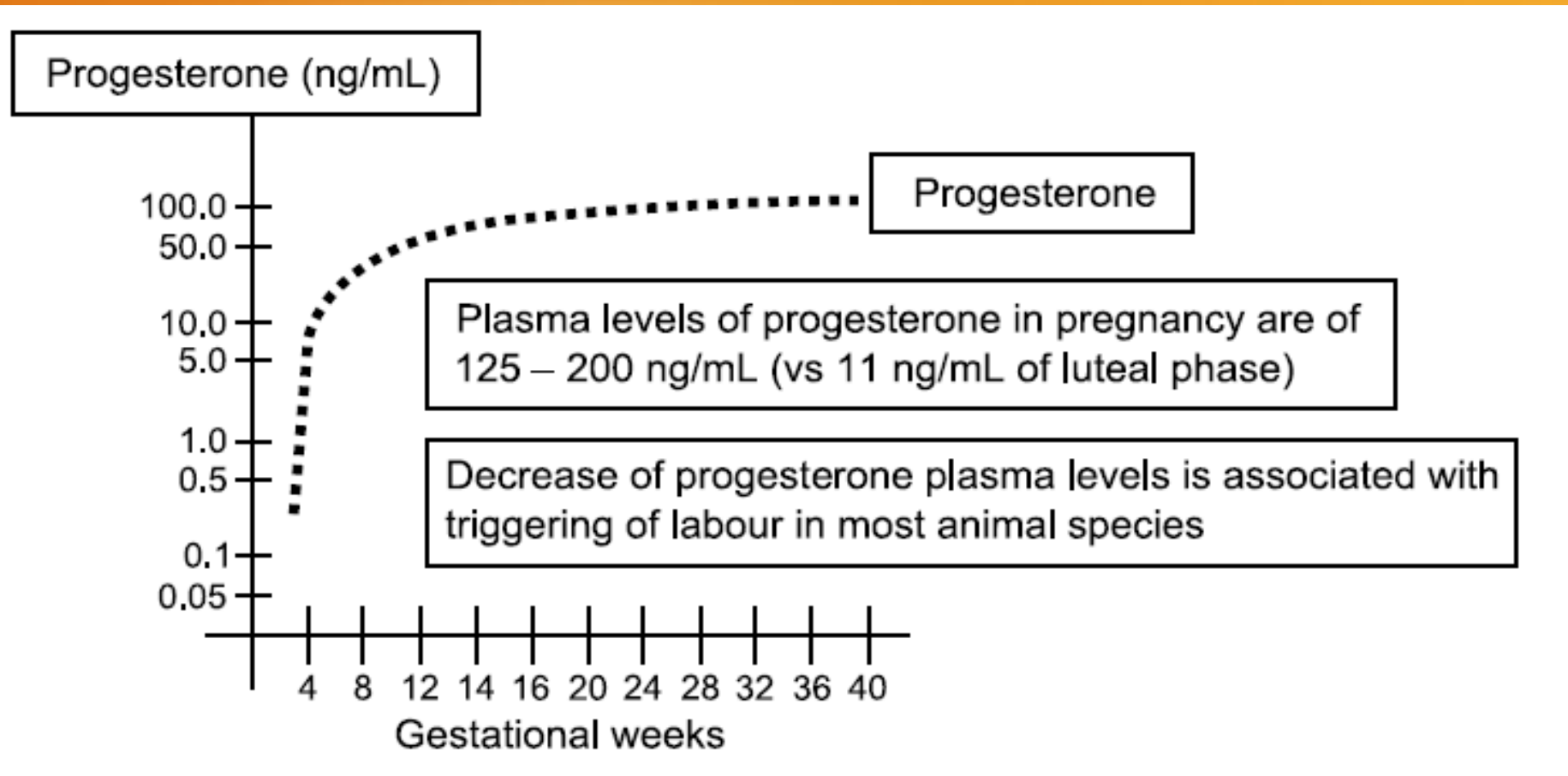
Nguyên nhân do thiếu hụt nội tiết - Progesterone

Sự suy giảm Progesterone là dấu hiệu của quá trình sinh nở



Csapo's 'see-saw theory'. **Thiếu hụt Progesterone là điều kiện tiên quyết chấm dứt thai kỳ.**

Nồng độ Progesterone cần thiết trong thai kỳ



- **Nồng độ Progesterone huyết tương trong thai kỳ là 125-200 ng/ml (vs 11 ng/ml ở pha hoàng thể)**
- **Giảm nồng độ progesterone huyết tương liên quan đến quá trình khởi phát chuyển dạ ở hầu hết các loài động vật**

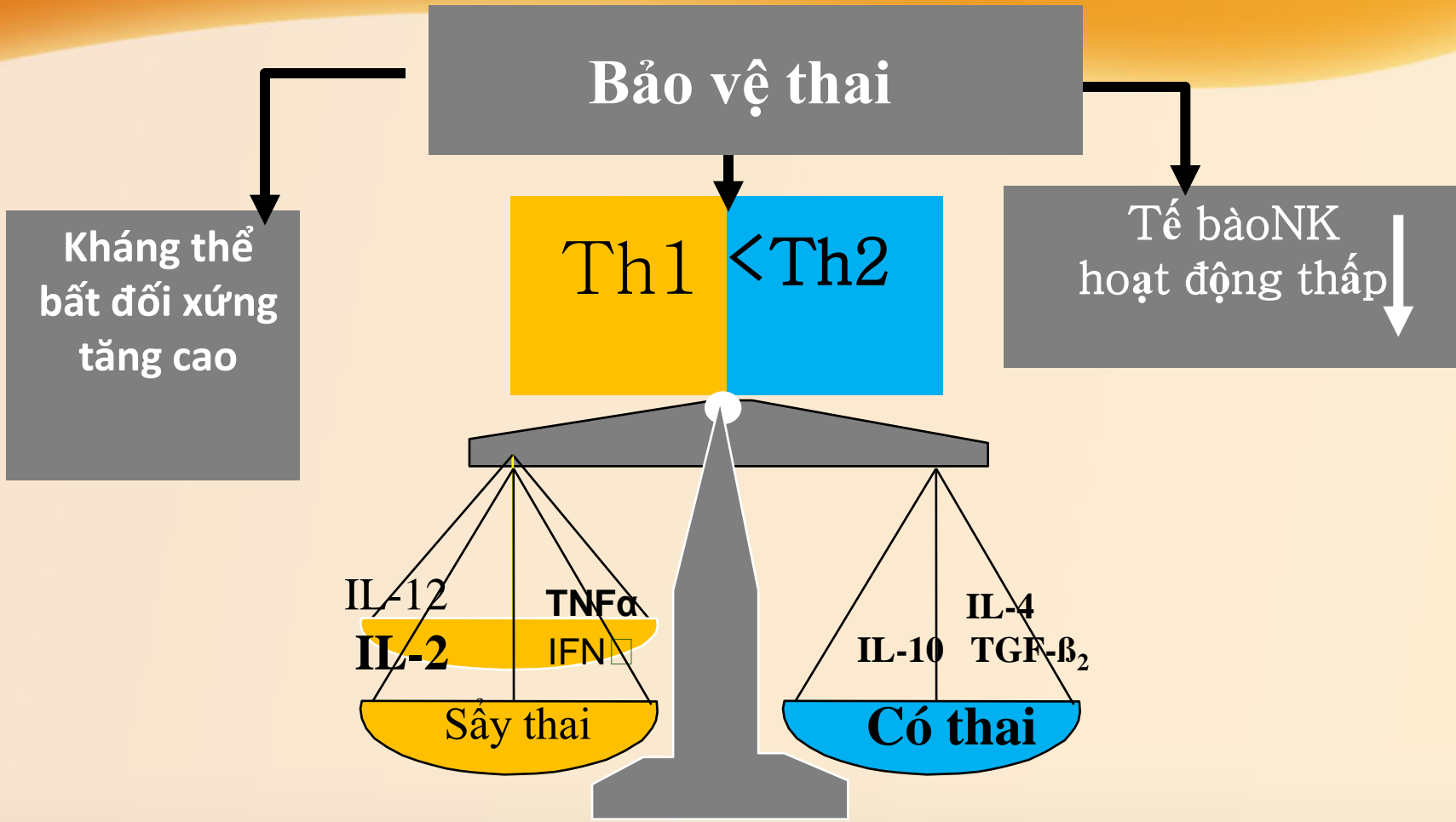
Nguyên nhân do hệ thống miễn dịch

Hiện tượng thải – phá hủy thai trên phương diện miễn dịch nội tiết

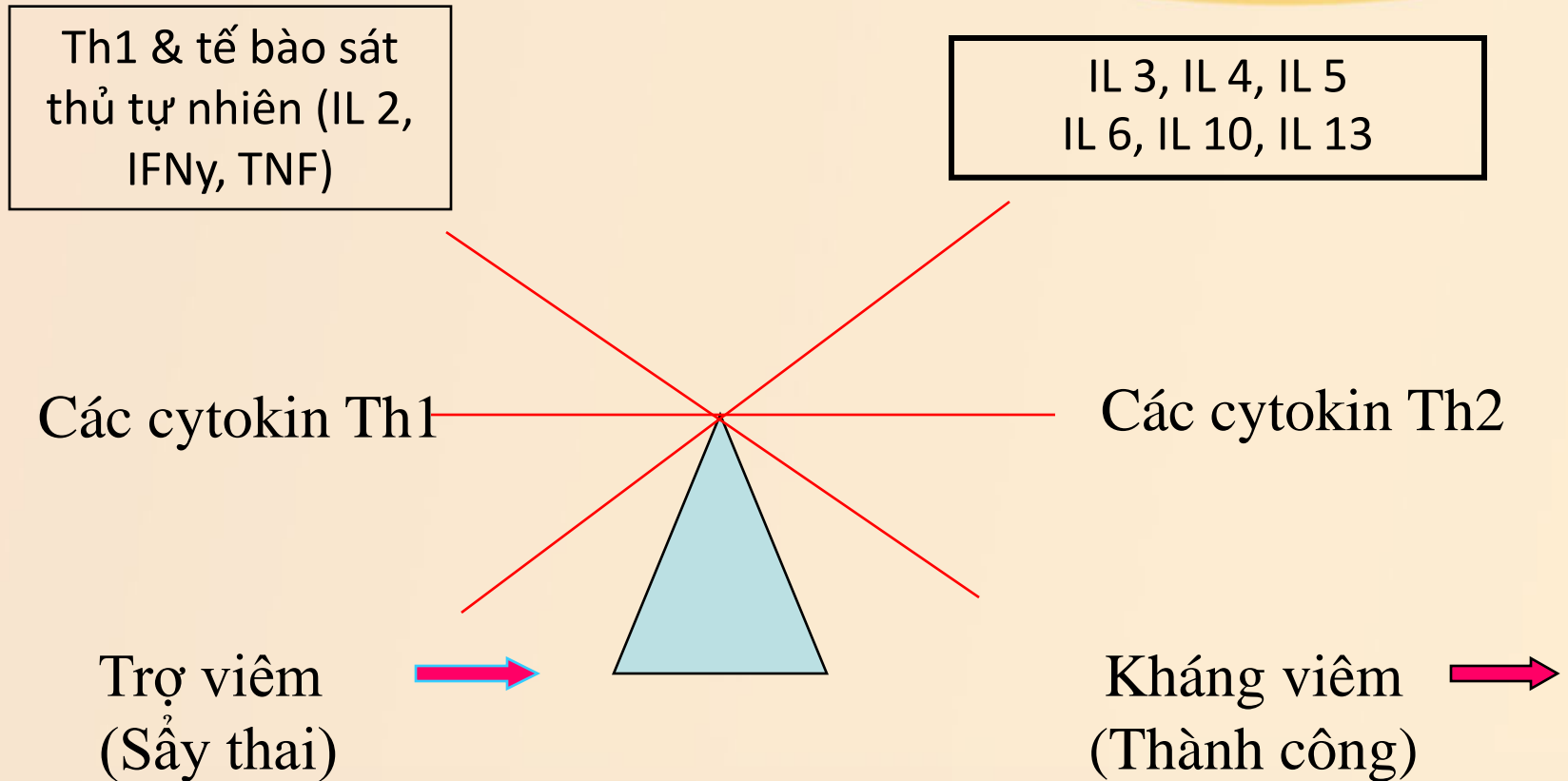
- Thông qua kháng thể
- Thông qua tế bào Th1
- Thông qua tế bào NK

Th1 : T helper cells type 1
NK : Natural Killer cells

Bảo vệ thai thông qua quá trình miễn dịch



Các cytokin Th1 so với Các cytokin Th2



Thai

Phản ứng miễn dịch

Có đủ Progesterone
để thành lập PIBF

Th2 nhiều, mạnh hơn

Hoạt động tế bào NK thấp

Bảo vệ thai

Thai phát triển bình thường

Không đủ Progesterone
để thành lập PIBF

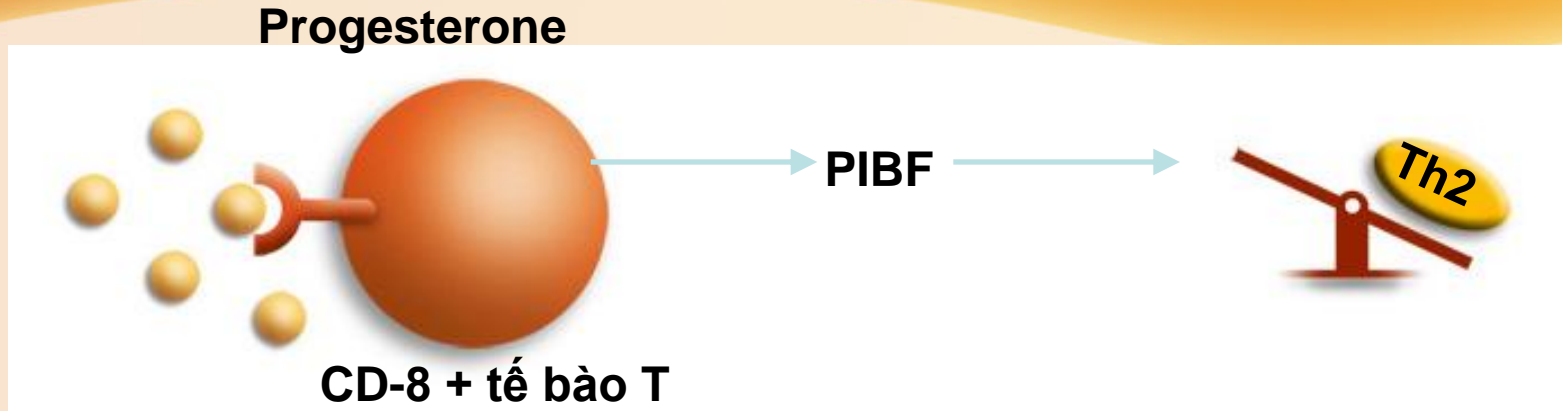
Nhiều Th1 hơn

Hoạt động
tế bào NK cao

Độc tính tế bào,
phản ứng viêm và sảy thai

Sảy thai

Mối liên hệ tiềm năng giữa hệ nội tiết và hệ miễn dịch



Progesterone đóng vai trò thiết yếu để duy trì sự mang thai. Nó được sản xuất bởi hoàng thể cho đến tuần 7 – 9, khi đó nhau thai đảm nhiệm chức năng này.¹

Progesterone kích thích sự sản xuất progesterone-induced blocking factor (PIBF) và tạo ra đáp ứng tế bào T hỗ trợ (Th)^{2,3}

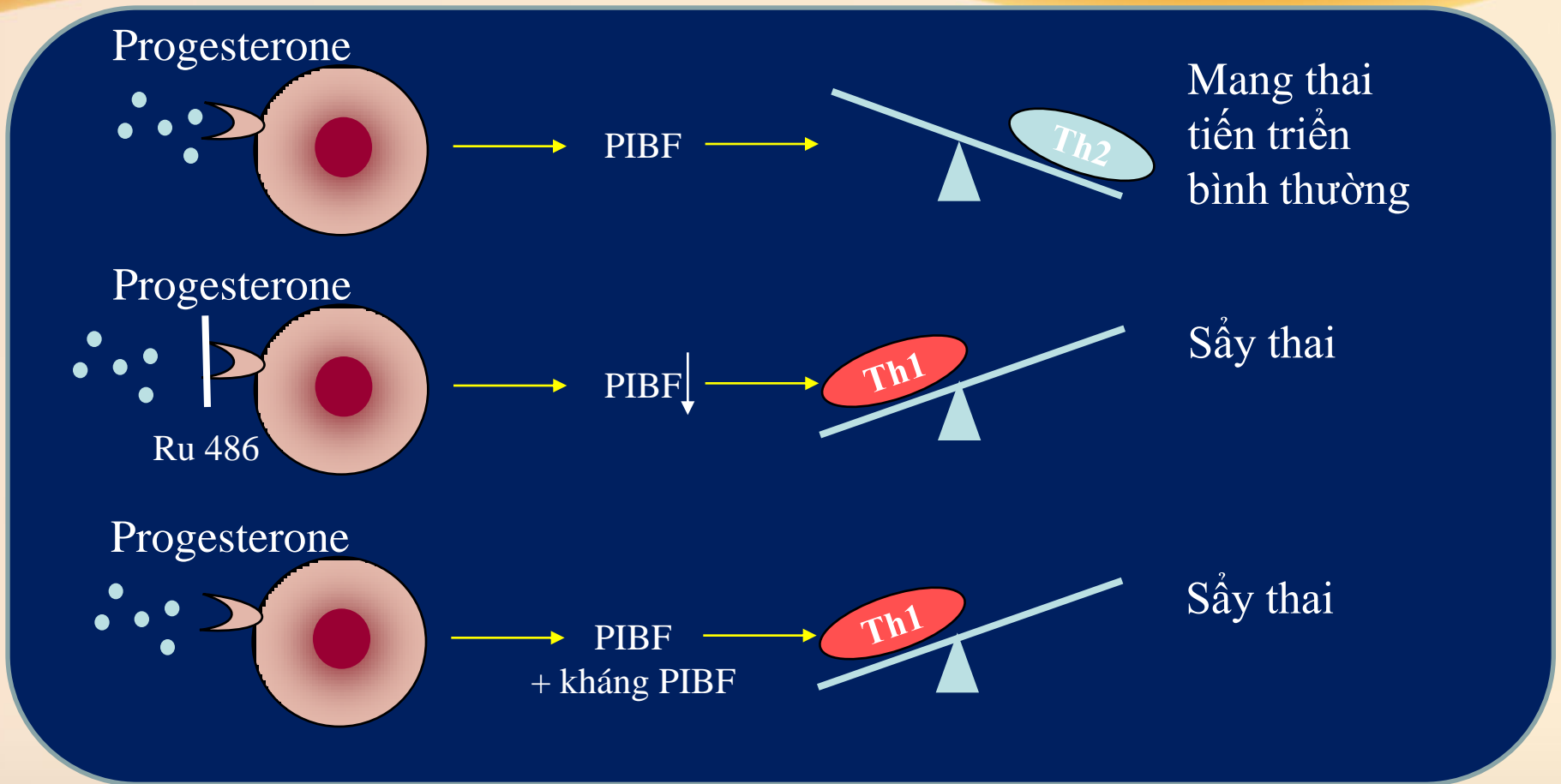
1. Norwitz 2001; 2. Szekeres-Bartho & Wegmann 1996; 3. Szekeres-Bartho 2002

PIBF (*Yếu tố cảm ứng miễn dịch với progesterone*)

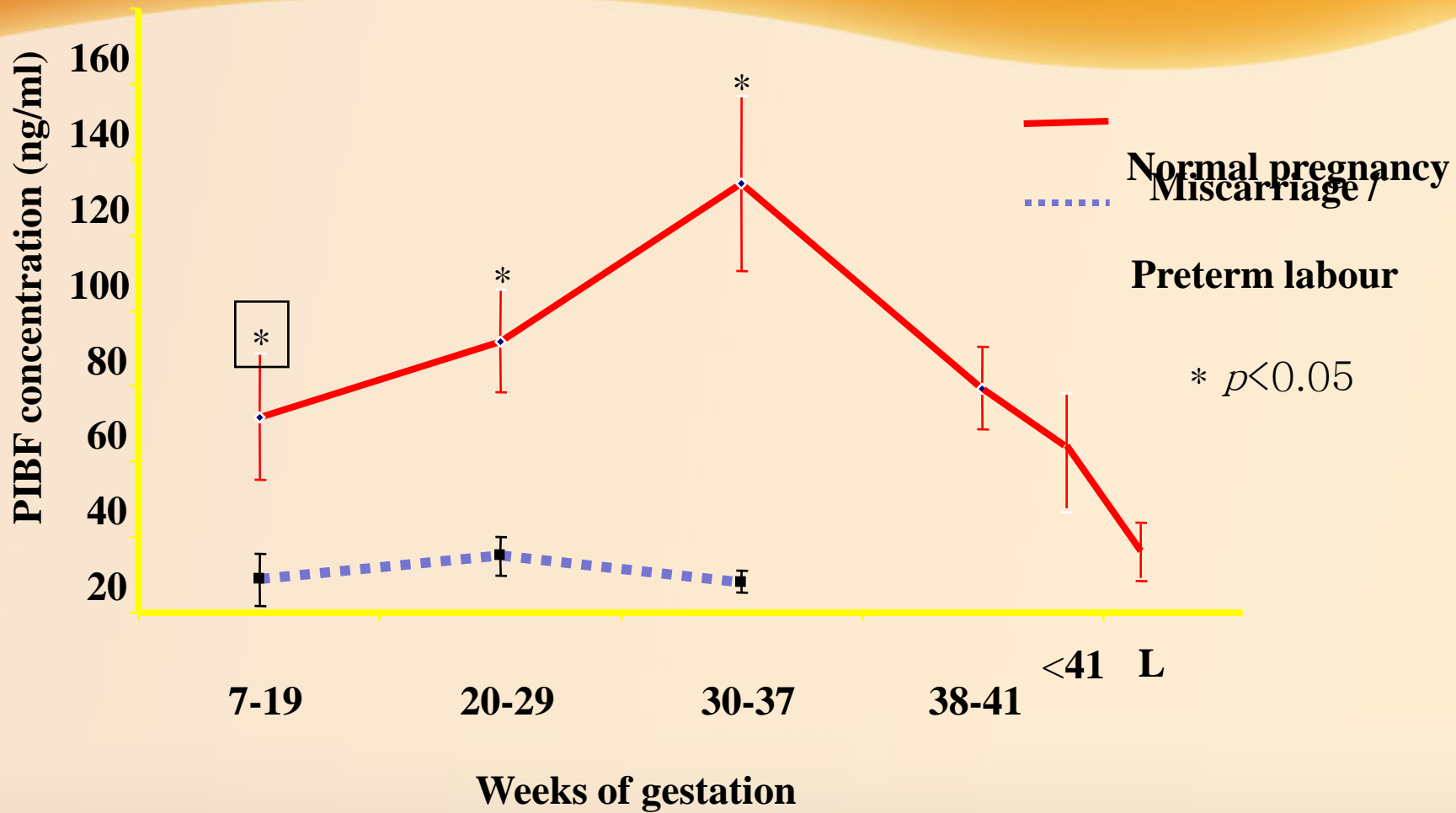
- Được sản xuất sau khi hoạt hóa thụ thể P
- Được sản xuất bởi tế bào CD56 và PBMC*
- Cảm ứng kháng thể bất đối xứng (không gây độc tế bào)
- Hỗ trợ tính trội của Th2 (bảo vệ sự mang thai)
- Làm giảm hoạt động của các tế bào diệt tự nhiên (NK)
- PIBF là yếu tố chính cho sự sống còn của phôi
- * - PBMC = tế bào đơn nhân máu ngoại biên (Peripheral Blood Mononuclear Cell)

Yếu tố cảm ứng miễn dịch bất đối xứng với progesterone

Liên kết giữa hệ nội tiết và hệ miễn dịch

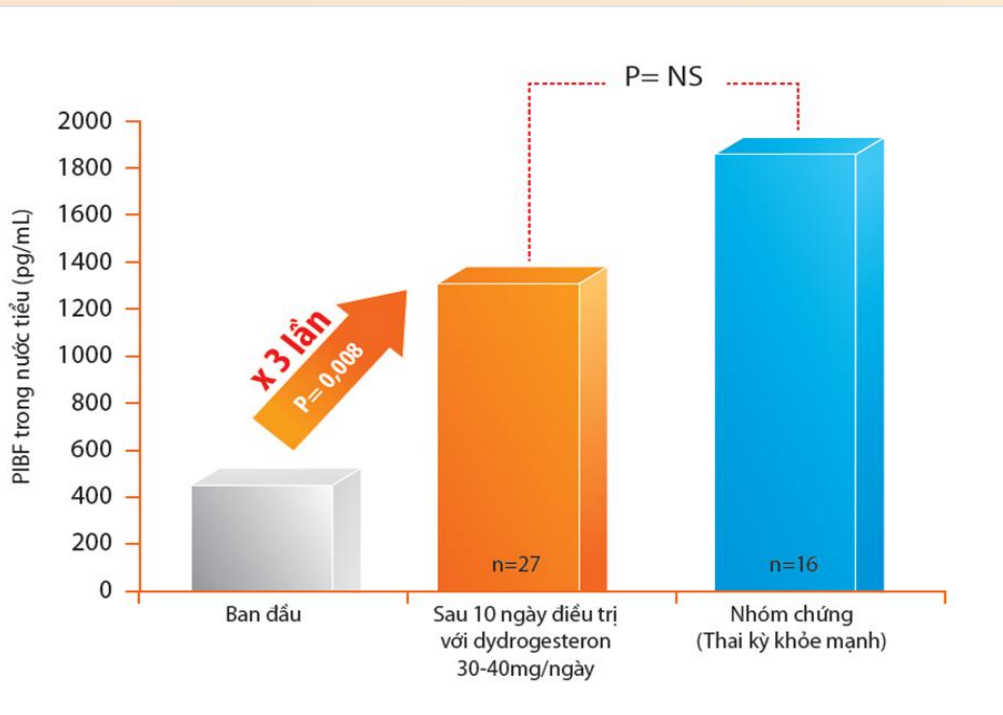


Nồng độ PIBF trong các thai kỳ bình thường và thai kỳ có nguy cơ cao



Polgar B et al. Biol Reprod 2004; 71:1699-1705.

Dydrogesterone cải thiện nồng độ PIBF trên bệnh nhân dọa sảy thai



Nghiên cứu mở trên thai phụ (tuần 6-12) thai bình thường hoặc dọa sảy

- 27 thai phụ dọa sảy dùng dydrogesterone liều 30-40mg/ngày x 10
- 16 thai phụ bình thường

Kalinka J, *American Journal of reproductive Immunology* 2005

Nồng độ PIBF ở nhóm thai phụ dọa sảy tương đương với nhóm thai phụ khỏe mạnh sau 10 ngày điều trị với dydrogesterone

Dydrogesterone cải thiện hiệu quả tỷ lệ Th1/Th2

Table 2. Cytokine ratios before and after addition of progestogen to stimulated cultures.

Cytokine ratio	PHA	PHA + dydrogesterone	PHA + progesterone	<i>P</i> *	<i>P</i> **
IFN/IL-4	2855	140	1255	0.0001	0.006
IFN/IL-6	4.2	0.3	2.7	0.0001	0.002
IFN/IL-10	43	5	33	0.0001	0.33
TNF/IL-4	327	110	127	0.02	0.006
TNF/IL-6	0.5	0.3	0.3	0.0001	0.009
TNF/IL-10	5	4	3	0.52	0.4

* Values for PHA compared with PHA + dydrogesterone.

** Values for PHA compared with PHA + progesterone.

Nghiên cứu thực hiện trên 32 thai phụ sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân để đánh giá hiệu quả của dydrogesteron trong việc tạo thành các cytokin từ Th1.

Hiệu quả Progesterone trong quá trình bảo vệ thai kỳ

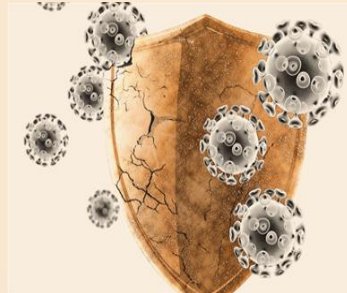
Hiệu quả bổ sung Progesterone trong thai kỳ

Progesterone – giúp duy trì thai kỳ

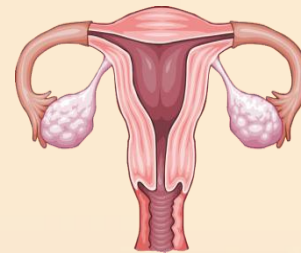
Điều tiết phản ứng miễn dịch



Ngăn chặn phản ứng viêm



Giảm co thắt tử cung



Cải thiện tuần hoàn tử cung - nhau thai



Ngăn ngừa sẩy thai cho BN dọa sẩy, sẩy thai liên tiếp

The Impact of Dydrogesterone Supplementation on Serum Cytokine Profile in Women with Threatened Abortion

Jarosław Kalinka¹, Michał Radwan²

¹Department of Perinatology, I Division of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz;

²Department of Operative and Endoscopic Gynecology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

American Journal of Reproductive Immunology 55 (2006) 115–121 © 2006 Blackwell Munksgaard

AJRI 2005; 53: 166–171

Copyright © Blackwell Munksgaard, 2005

American Journal of Reproductive Immunology

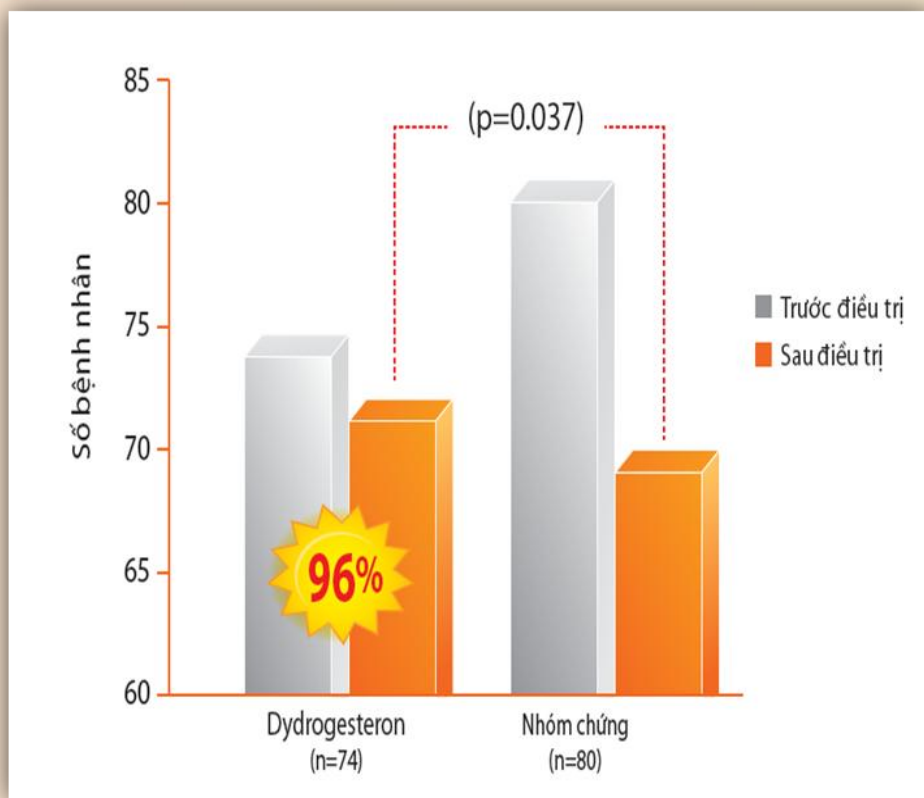
The Impact of Dydrogesterone Supplementation on Hormonal Profile and Progesterone-induced Blocking Factor Concentrations in Women with Threatened Abortion

Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *AJRI 2005; 53:166–171* © Blackwell Munksgaard, 2005

Jarosław Kalinka¹, Julia Szekeres-Bartho^{2,3}

¹Department of Perinatology, I Division of Gynecology and Obstetrics, Medical University of Lodz, Poland;

Hiệu quả Dydrogesterone trên BN có dấu hiệu dọa sảy thai lâm sàng



RCT (Malaysia) : TT < 13 tuần,
dọa sảy thai không xác định nguyên nhân

❖ Nhóm 1: 74 thai phụ.

– Dydrogesteron 40mg/ngày x7, kế tiếp 10mg x 2 lần/ngày

→ dừng ra máu ÂĐ

– Nghỉ ngơi tại giường + acid folic

❖ Nhóm 2: 80 thai phụ được điều trị nghỉ ngơi tại giường + acid folic

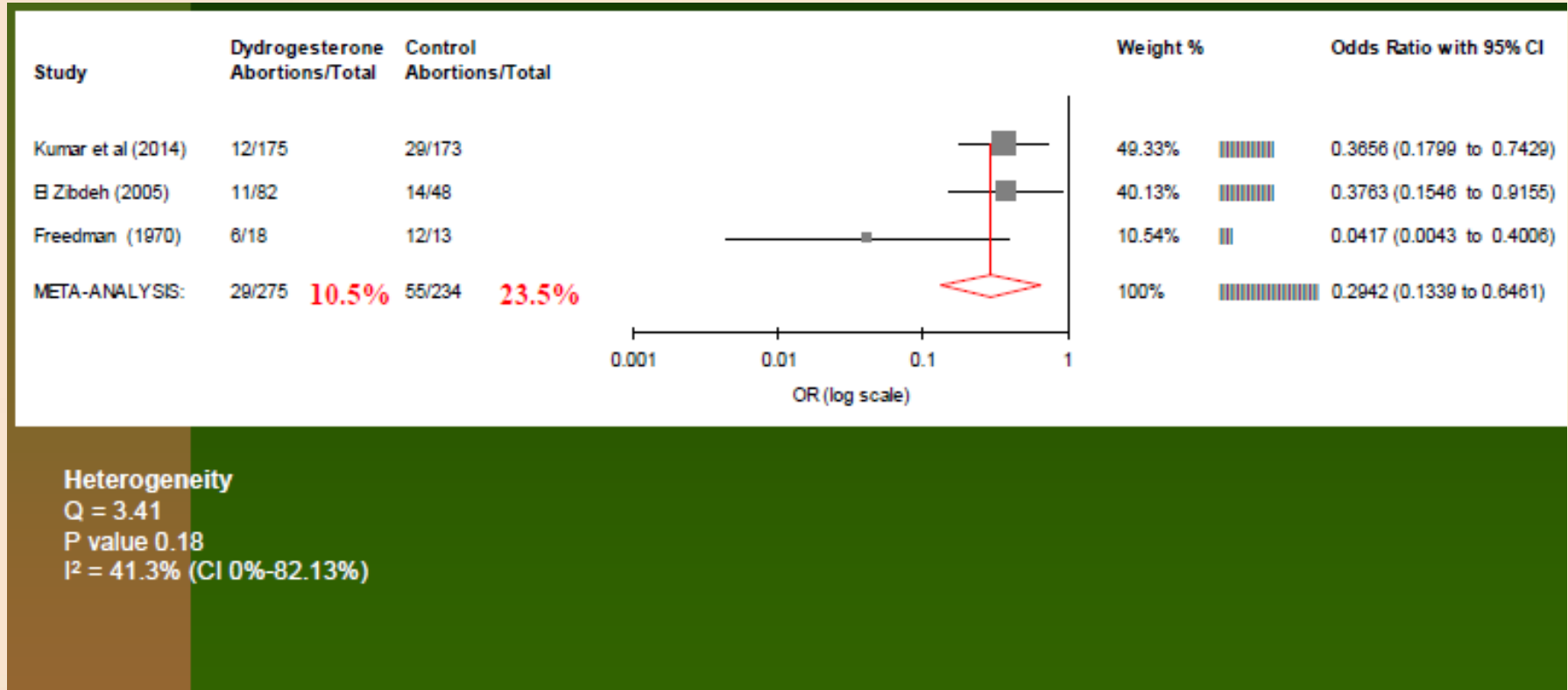
96% BN dọa sảy có thai kì thành công sau khi sử dụng dydrogesterone

Điều trị bằng Dydrogesterone làm tăng PIBF ở phụ nữ bị dọa sảy thai

	Ngày thứ 1	Ngày thứ 10	
Dọa sảy thai (n = 27)	453,3±496,3	1291,6±1132,9	p = 0,001
Đối chứng (n = 16)	1057,9±930,8	1831,6±1979,2	p = 0,26
	p = 0,008	NS (Không có ý nghĩa thống kê)	

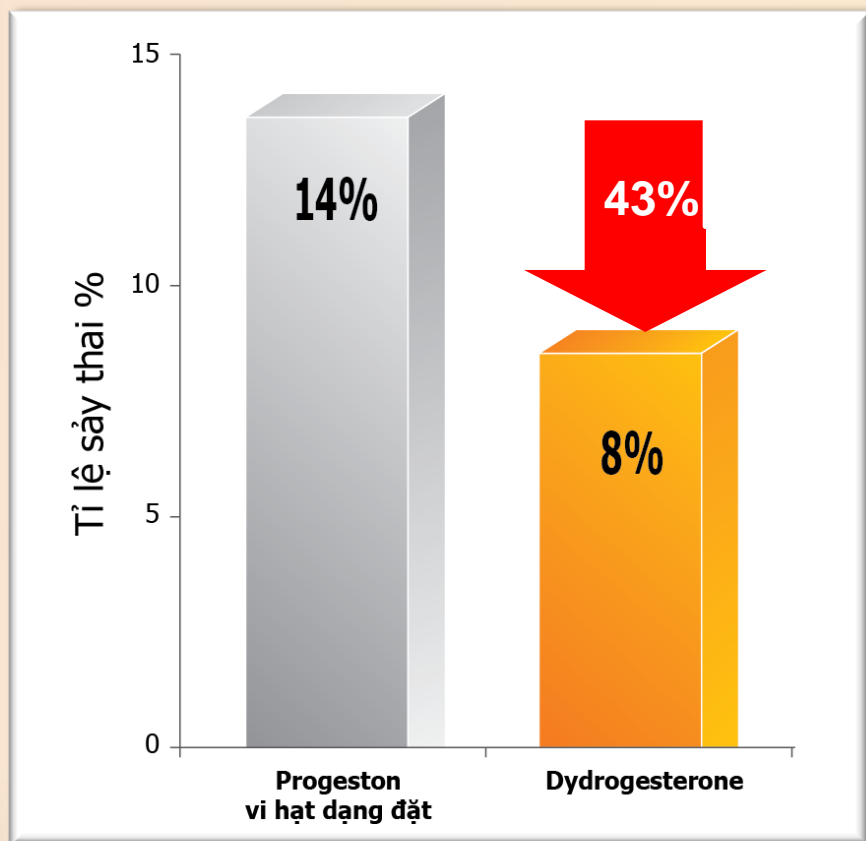
PIBF trung bình (độ lệch chuẩn – SD) (pg/ml)

Dydrogesterone có hiệu quả trên sảy thai liên tiếp



Dydrogesterone uống giảm 55% tỷ lệ sảy thai liên tiếp so với nhóm không điều trị

Hiệu quả điều trị dọa sảy của dydrogesterone có khuynh hướng cao hơn progesterone vi hạt dạng đặt



Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, thực hiện trên 53 bệnh nhân dọa sảy thai để so sánh mức ảnh hưởng của dydrogesterone và progesterone vi hạt dạng đặt trên vòng tuần hoàn tử cung rau ở giai đoạn sớm của thai kỳ

- Nhóm 1 (n=25): **300mg progesterone vi hạt dạng đặt** + placebo uống
- Nhóm 2 (n=22): **30mg dydrogesterone** + placebo dạng đặt.

Theo dõi đến tuần 23 của thai kỳ

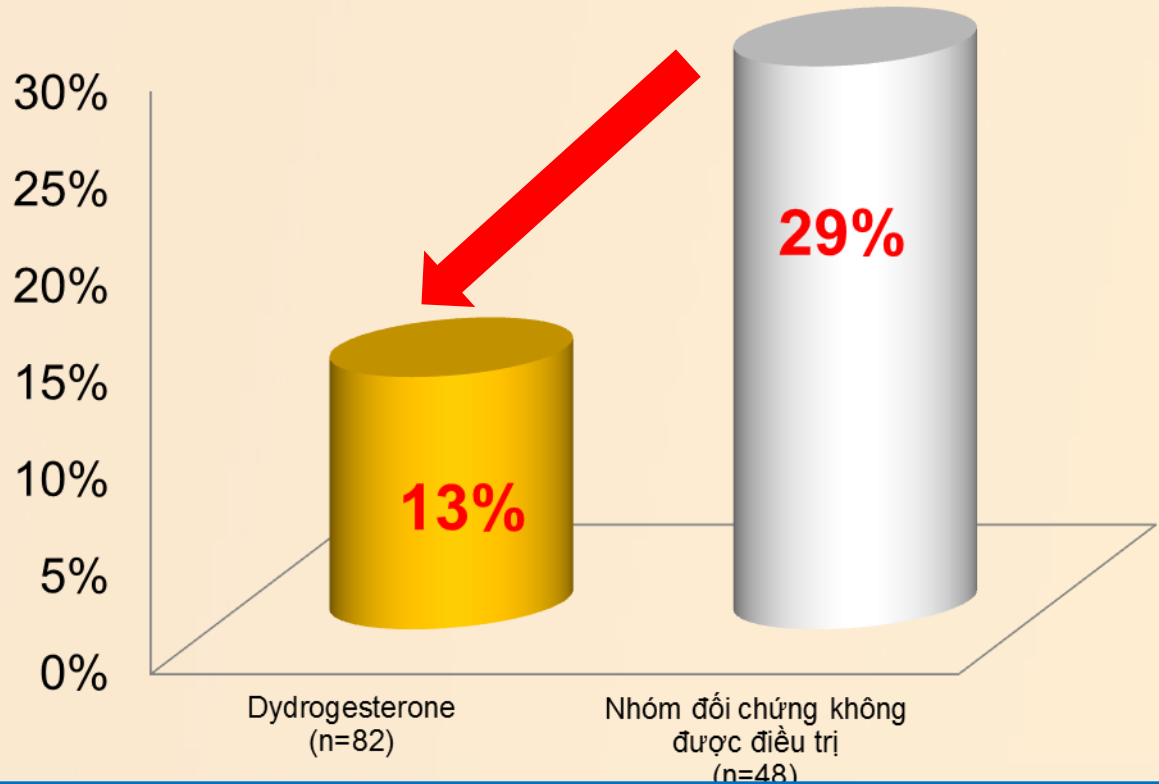
Hiệu quả Dydrogesterone trong sảy thai liên tiếp

Phụ nữ có thai (<35 tuổi) bị ít nhất 3 lần sảy thai liên tiếp không giải thích được trước đó với cùng một bạn tình được xếp ngẫu nhiên vào các nhóm:

- 82 bệnh nhân dùng Dydrogesterone 10 mg uống 2 lần/ngày, multivitamin và nghỉ ngơi tại giường

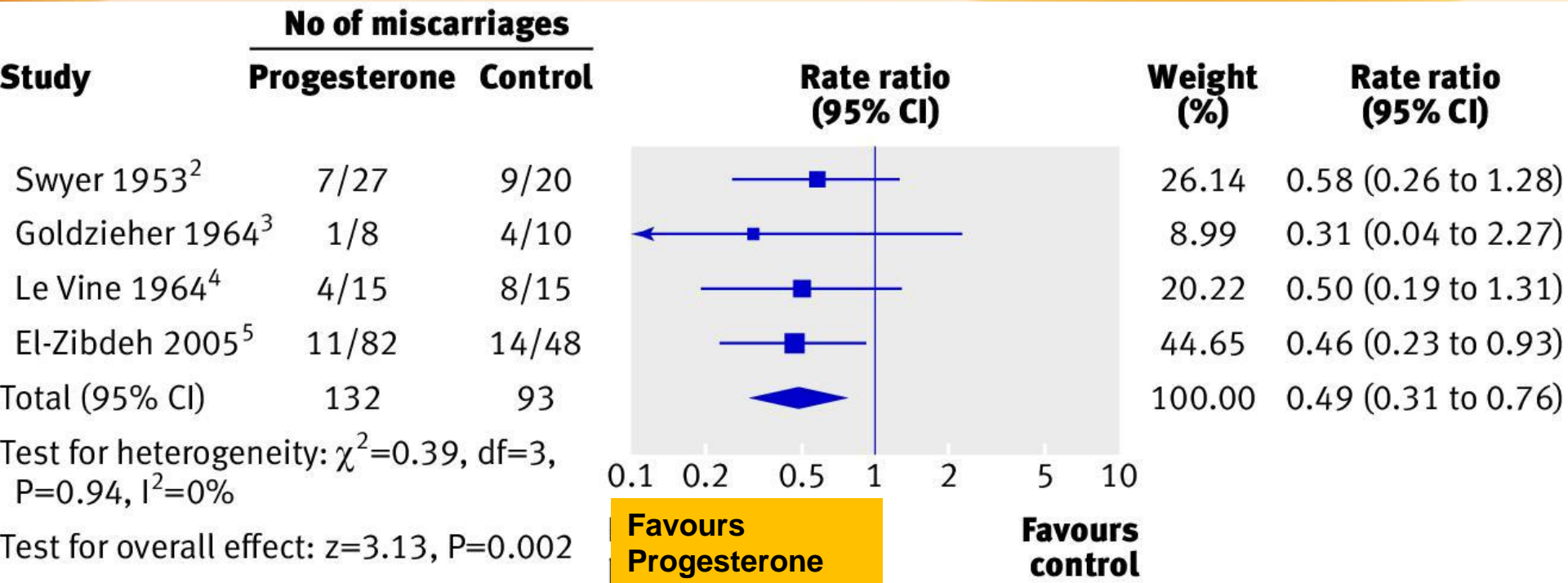
- 48 bệnh nhân nhóm đối chứng: multivitamin+ nghỉ ngơi tại giường

Điều trị đến tuần 12 thai kỳ



Dydrogesterone giảm hơn 2 lần nguy cơ sảy thai cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp

Hiệu quả Progesterone trong ngăn ngừa tình trạng dọa sảy thai



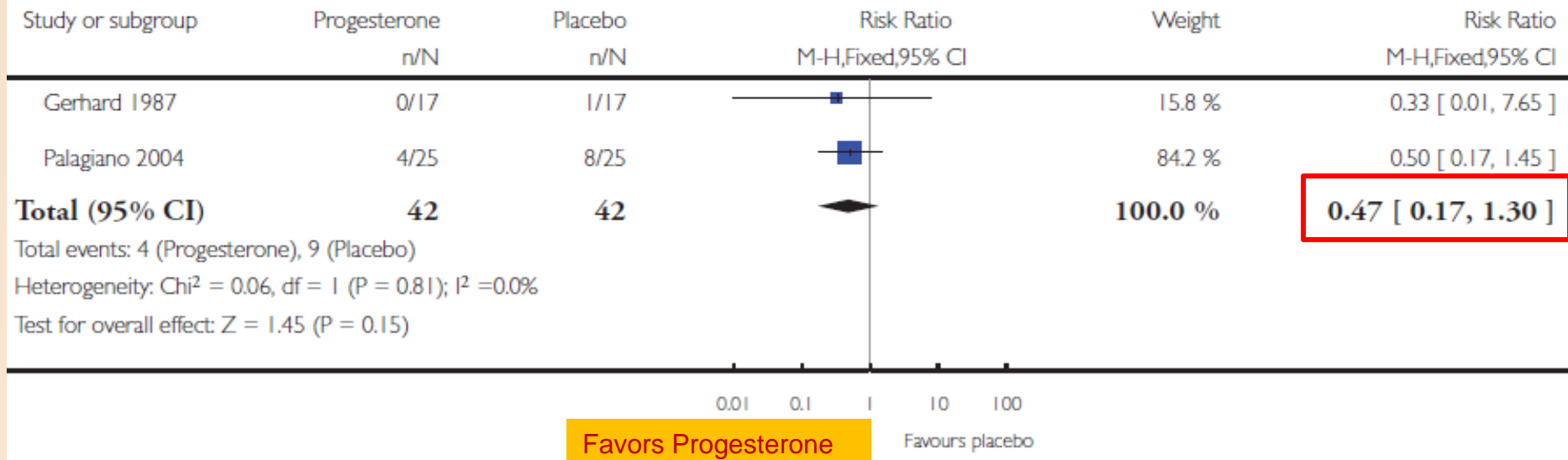
Progesterone đạt được hiệu quả ngăn ngừa sảy thai và STLT **đến 51%** so với nhóm BN không sử dụng/dùng giả dược

Hiệu quả sử dụng Progesterone dạng đặt trong điều trị BN dọa sảy thai

Review: Progestogen for treating threatened miscarriage

Comparison: 1 Progesterone versus placebo

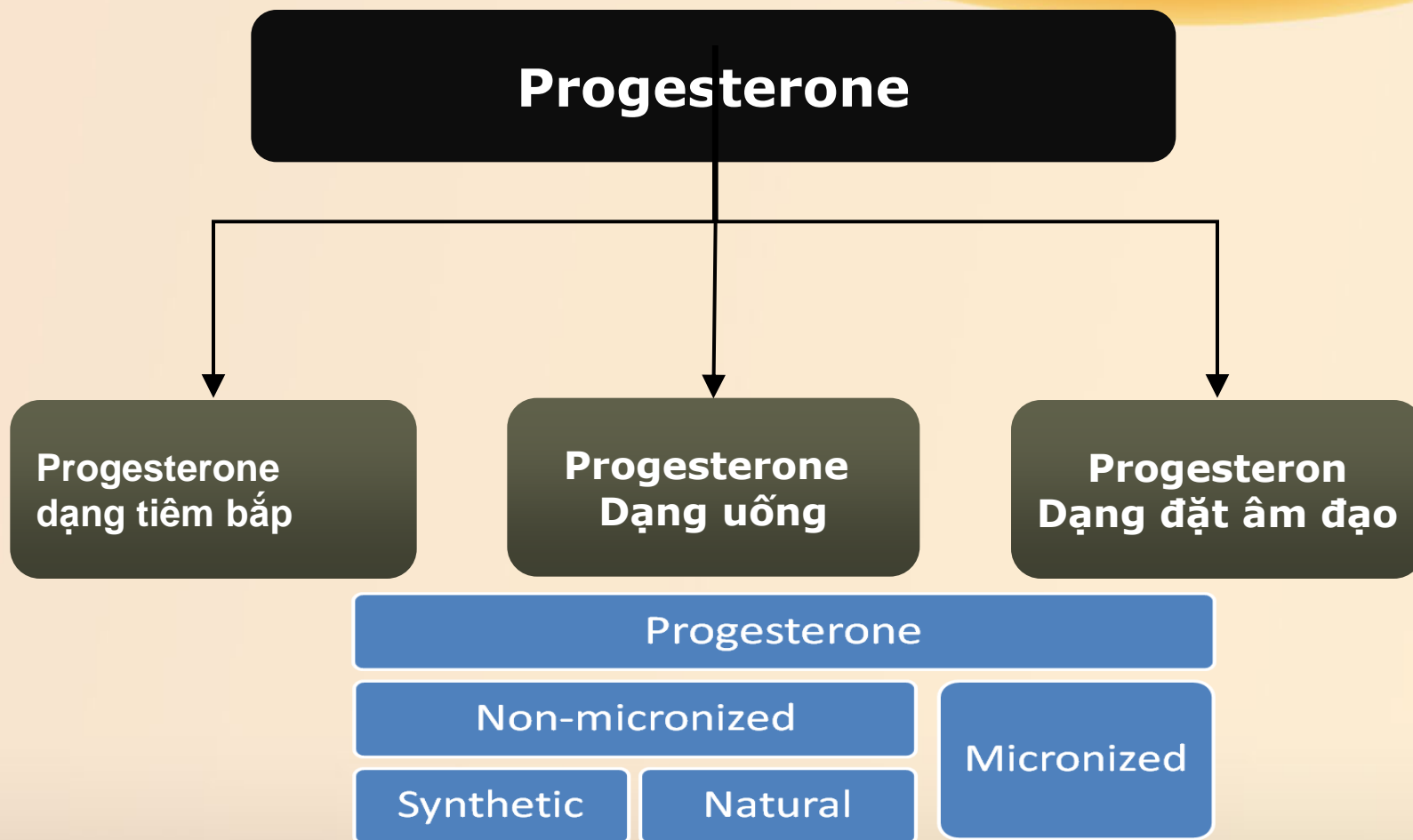
Outcome: 1 Miscarriage



BN sử dụng Progesterone dạng đặt trong điều trị dọa sảy thai làm

giảm 47% tỷ lệ BN bị sảy thai.

Các dạng đường dùng của Progesterone



Progestins tổng hợp

- Các chất tương tự progesterone đã được tổng hợp để có thể sử dụng các hormone này bằng đường uống
- Được sử dụng đầu tiên để tránh thai
- Nhiều hợp chất trong số này có liên kết với thụ thể của glucocorticoids, androgen và mineralocorticoid, tác dụng phụ (mụn trứng cá, tăng cân, trầm cảm, tính khí thất thường, dễ cáu gắt)

Progesterone Vi Hạt

Sự chuyển hóa qua đường uống

Progesterone đường uống trải qua nhiều bước chuyển hóa liên tiếp:

- ở ruột (vi khuẩn với hoạt tính 5β -reductase)
- ở thành ruột (5α -reductase)
- ở gan (5β -reductase, 3α và 20α -hydroxylase)



- ✓ 5α -pregnanolone and 5β -pregnanolone (GABA A)
- ✓ 5α -pregnenedione and 5β -pregnenedione (anti-mitotic, tocolytic)

Sử dụng liều cao



Tác dụng phụ qua đường uống:

- Tăng chuyển hóa qua gan
- Ngây ngất, buồn ngủ, đôi khi cảm giác chóng mặt do tác dụng lên thần kinh trung ương (thụ thể GABA)
- Thu ngắn chu kỳ kinh nguyệt hoặc gây xuất huyết giữa chu kỳ

Progesterone Vi Hạt

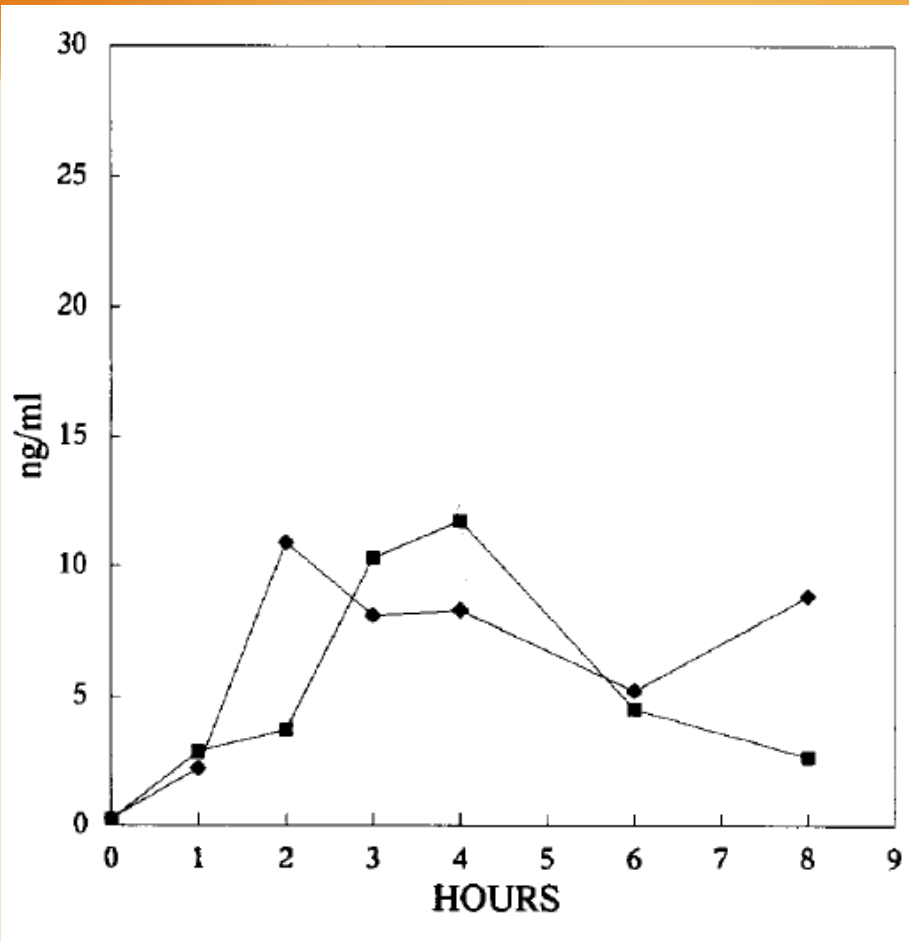
Sự chuyển hóa qua đường âm đạo

- Vi khuẩn ở âm đạo và niêm mạc dương như **không có men 5α và 5β -reductases**
- Sau khi qua âm đạo, chỉ thấy sự gia tăng một lượng nhỏ **5α -pregnanolone** và **nồng độ 5β -pregnanolone không bị ảnh hưởng**



Hoạt tính progesterone trên TKTW có thể được điều chỉnh thông qua các đường dùng thuốc

Nồng độ Progesterone vi hạt trong huyết tương đường đặt vs đường uống



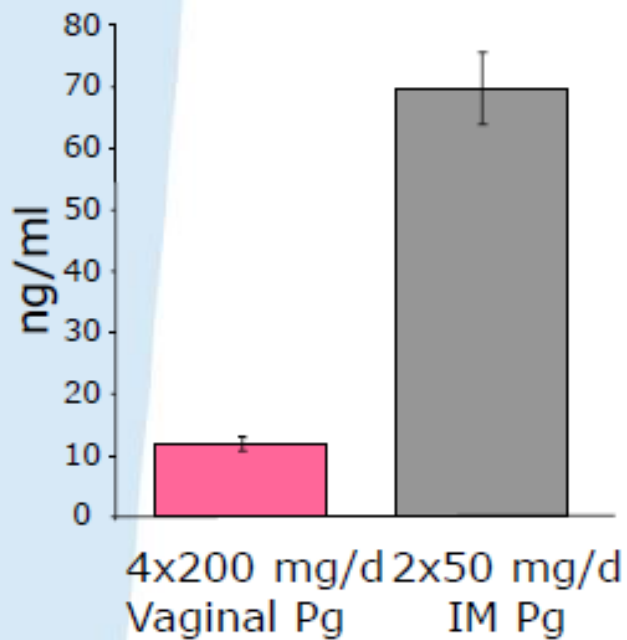
Đường dùng Micronized progesterone đường âm đạo so với đường uống đạt được nồng độ:

- **Cao hơn** so với đường uống 2 tiếng
- **Duy trì ổn định** trong suốt 8 tiếng.

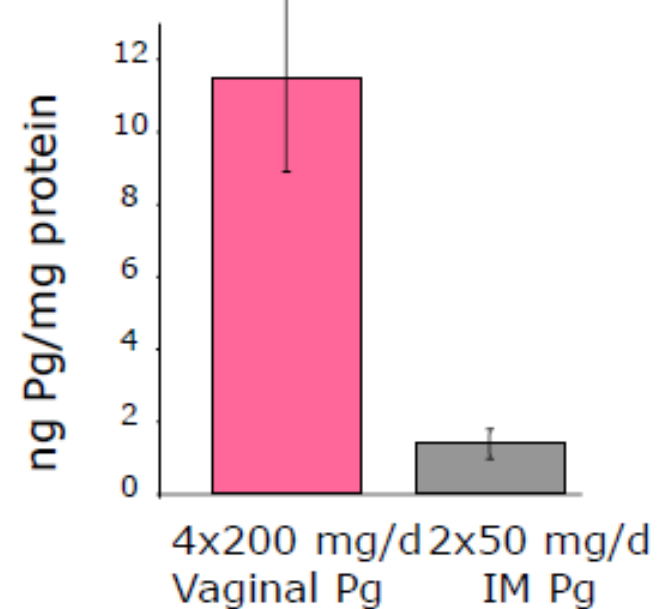
Progesterone vi hạt **dạng đặt** đạt nồng độ trong huyết tương tốt hơn so với dạng uống

Dữ liệu dược động học: qua âm đạo so với tiêm bắp

Nồng độ progesterone huyết tương ở trạng thái ổn định



Nồng độ progesterone trong mô tử cung ở trạng thái ổn định



Miles A et al, *Fertil Steril* 1994; 62: 485-90

Dydrogesterone

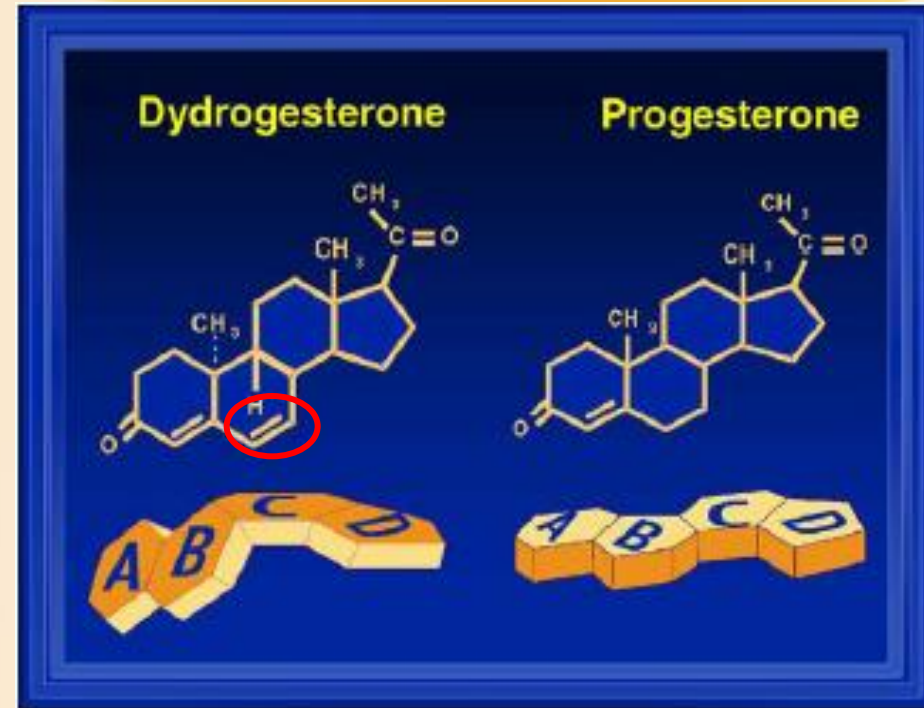
- **6-dehydro – retro progesterone**

(cấu hình nghịch chuyển – converted configuration)

- **Nổi đôi ở C6 = C7**

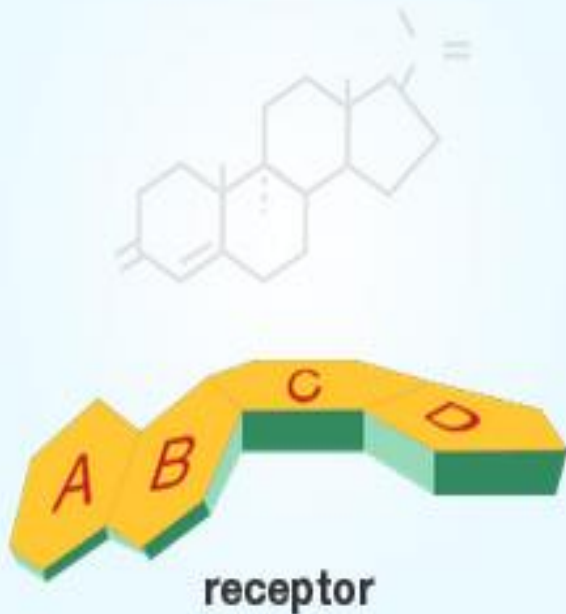
✓ Dydrogesterone: dạng gập, rắn chắc, ái lực với PR

✓ Progesterone: dạng phẳng, gắn với nhiều R khác

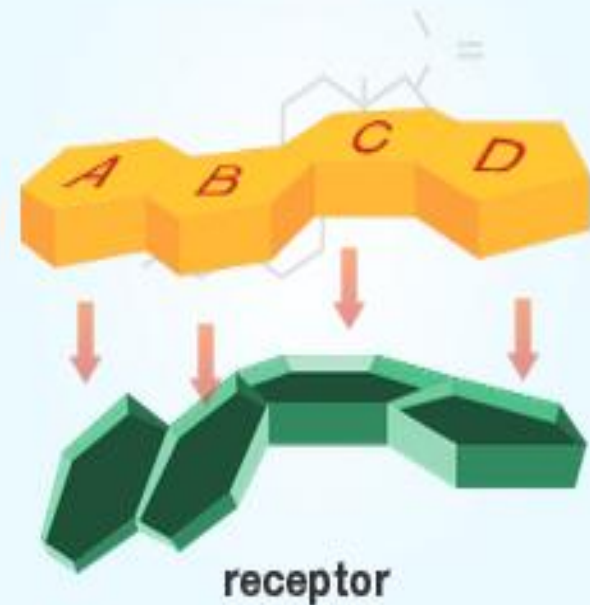


Dydrogesterone tương thích cao với thụ thể Progesterone

dydrogesterone



progesterone



So sánh tác dụng sinh học giữa 2 dạng progesterone

Table 6
Relative binding affinities of progesterone and synthetic progestins to steroid receptors and serum binding proteins

Progestin	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Progesterone	50	0	0	10	100	0	36
Dydrogesterone	75	0	-	-	-	-	-
Chlormadinone acetate	67	5	0	8	0	0	0
Cyproterone acetate	90	6	0	6	8	0	0
Medroxyprogesterone acetate	115	5	0	29	160	0	0

Dydrogesterone có ái lực mạnh & chuyên biệt với thụ thể progesterone

Classification and pharmacology of progestins

Adolf E. Schindler^{a,*}, Carlo Campagna^b,
Jorge R. Pasqualini^e, Karl

Liều dùng thấp hơn 20 lần so với Progesterone vi hạt

retrostructure, binds almost exclusively to the progesterone receptor. Though the binding affinity appears to be somewhat lower than that of progesterone, due to its better bioavailability and the progestogenic na-

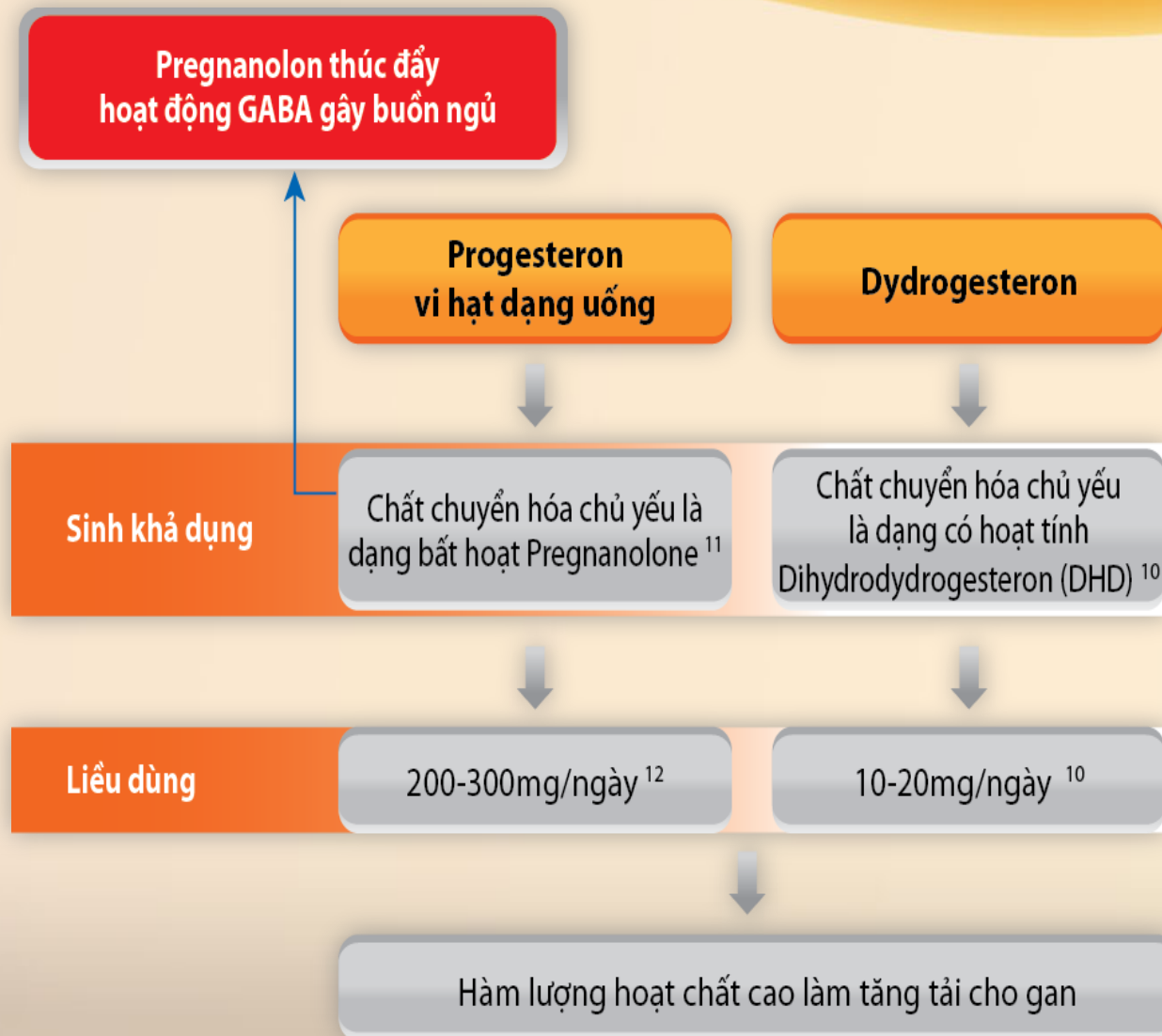
ture of the metabolites, the equivalence dose is 10–20 times lower, regarding endometrial proliferation. Dydrogesterone is metabolised by reduction at C20 to the 20 α -hydroxy-derivative and by hydroxylation

Ưu điểm Dydrogesterone

Không cản trở rụng trứng và không ảnh hưởng giới tính thai nhi

Progestogen	Dydrogesterone	Progesterone	Testosterone và dẫn xuất 19 nortestosterone	Dẫn xuất progesterone
Ức chế sự rụng trứng	-	+	+	+
Estrogenic	-	±	+	-
Androgenic	-	-	+	+
Nam hóa thai nhi nữ	-	-	+	+
Giãn cơ tử cung	+	+	-	±

Hiếm gặp buồn, ngủ, ít hại gan

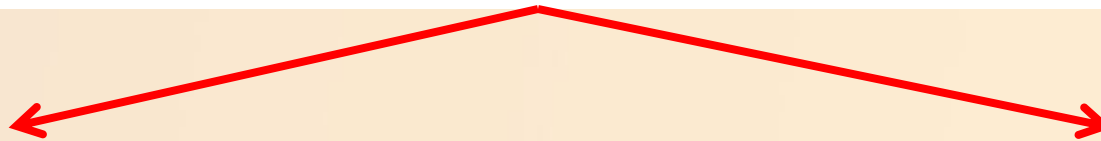


ORIGINAL ARTICLE

European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens

Adolf E. Schindler¹, Howard Carp², René Druckmann³, Andrea R. Genazzani⁴, Johannes Huber⁵, Jorge Pasqualini⁶, Karl W. Schweppe⁷, and Julia Szekeres-Bartho⁸

¹Institute for Medical Research and Education, University Clinic, Essen, Germany, ²Department of Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel, ³Department of Gynecology, ANEMO – Menopausecenter, Nice, France, ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy, ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria, ⁶Hormones and Cancer Research Unit, Paris, France, ⁷Endometriosis Center Ammerland, Westerstede, Germany, and ⁸Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical School Pecs University, Pecs, Hungary



Recommendation 1

For women presenting with a clinical diagnosis of threatened miscarriage, there is a reduction in the rate of spontaneous miscarriage with the use of dydrogesterone.

Consensus-based recommendation [15,20].

Recommendation 2

For women presenting with a clinical diagnosis of recurrent miscarriage, 3 or more, there is a reduction in the rate of miscarriage with the use of dydrogesterone.

Consensus-based recommendation [21,24].

Dydrogesterone đường uống được khuyến cáo cho các thai kỳ có biểu hiện dọa sảy và sảy thai liên tiếp

KẾT LUẬN

1. **ACOG (2013)**: Progesterone sử dụng rộng rãi/RM, đặc biệt RM không rõ nguyên nhân.
2. **Europe Progesterone Club guideline(2015)**: khuyến cáo dydrogesterone được sử dụng cho BN dọa sảy, sảy thai liên tiếp.
3. Nồng độ progesterone và PIBF là dấu hiệu sớm, để khảo sát thai phụ dọa sảy.
4. Các phân tích gộp cho thấy progesterone, dydrogesterone làm giảm tỷ lệ sảy thai có ý nghĩa thống kê.
5. **Duy nhất Dydrogesterone** có bằng chứng trong việc cải thiện nồng độ PIBF và giảm tỷ lệ sảy thai liên tiếp có ý nghĩa thống kê
6. Progesteron vi hạt đường đặt ÂĐ được khuyến cáo sử dụng trong điều trị dọa sảy, sảy thai, an toàn, ít tác dụng phụ hơn đường uống

Chân thành cảm ơn

