

Hội nghị Sản Phụ khoa
Việt - Pháp - Châu Á - Thái Bình Dương


Lần thứ 17

TP. HCM, ngày 18 & 19/5/2017

HOWARD J.A. CARP

Giáo sư

Trung tâm Y khoa Sheba



Cập nhật vai trò progesterone trong
điều trị dọa sảy, sảy thai liên tiếp

H.J.A. Carp
Trung tâm Y khoa Sheba,
Đại học Tel Hashomer & Tel Aviv, Israel

2



Chủ đề thảo luận



- n Dọa sảy
- n Sảy thai liên tiếp



Cytokines trong thai kỳ

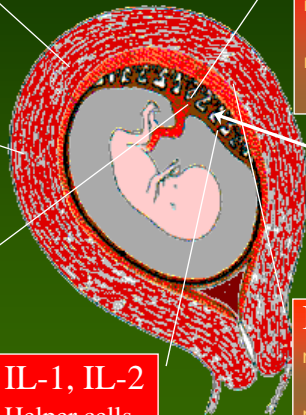


GM-CSF
n Sự phát triển lá nuôi

EGF
n hPL & hCG

IL-4 IL-10
n Ức chế IFN γ
n Ức chế Prothrombinase

n **IL-1, IL-2**
n Helper cells
n CTL



IFN γ
n Giảm biểu hiện MHC
n Sửa chữa các động mạch xoắn

IL-6
n Tiết các yếu tố mô
n Khởi động đông máu
n Tiết hCG

TNF α
n NK \Rightarrow LAK cells
n Điều hòa Apoptosis
n Khởi động đông máu

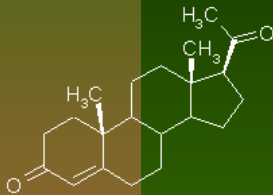
TGF β_2
n Ức chế sự hoạt hóa NK
n Ức chế sự khác biệt nhau thai

Tế bào NK được hoạt hóa

NK Cells



Vai trò progesterone trong thai kỳ



- Thúc đẩy sự làm tổ
- Ảnh hưởng Cytokines, ức chế IFN γ & TNF α , nhưng gia tăng sản xuất IL-4 & IL-6 (Raghupathy et al, 2005)
- Ức chế hoạt tính NK tại giao diện phôi mẹ
- Ức chế sự phongs thích acid arachidonic
- Tăng tạo kháng thể bất đối xứng bảo vệ thai
- Giảm co bóp tử cung
- Ngăn chặn mở cổ tử cung

5



Tác động của Dydrogesterone trên Cytokines



- n DYD ức chế sản xuất IFN γ ($p= 0.0001$) & TNF α ($p= 0.005$) (Raghupathy et al, 2005)
- n DYD tăng nồng độ của IL-4 ($p= 0.03$) & IL-6 ($p= 0.017$) (Raghupathy et al, 2005)
- n Tác động của dydrogesterone bị ngăn chặn bởi mifepristone, chứng tỏ rằng DYD hoạt động thông qua thụ thể progesterone .
- n Dydrogesterone thúc đẩy sản xuất PIBF
- n Trong sinh non, DYD có liên quan đến nồng độ huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê của IL-10, tăng sản xuất PIBF & nồng độ thấp hơn của IFN γ so với nhóm chứng. (Hudic et al, 2011)

6



PIBF

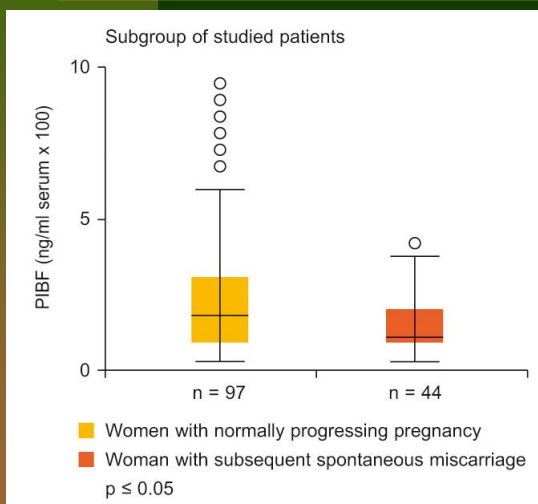


- n Được sản xuất bởi tế bào lympho T khi điều trị với progesterone
- n Sự sản xuất gia tăng với sự xâm lấn của las nuôi
- n PIBF mRNA có nhiều trong các tế bào đang tăng sinh. (Lachmann et al, 2004)
- n PIBF là yếu tố điều hòa miễn dịch – ngăn chặn hoạt động chức năng của tế bào lympho.
- n Ngăn chặn hoạt tính độc tế bào của tế bào NK (Szekeres-Bartho et al, 1997), thông qua sự mất hạt (Faust et al, 1999). Tăng sản xuất cytokines Th2 (IL10, IL3 and IL4) (Szekeres-Bartho et al, 1996).
- n Điều hòa progesterone thúc đẩy sự ngăn chặn tính độc tế bào của lympho (Laskarin et al, 2002). Vì thế, PIBF liên quan đến tác động ngăn sảy thai của progesterone (Szere day et al, 1997).
- n Tính trung hòa của PIBF thể hiện qua sự gia tăng IL12. (Par et al, 2003).



PIBF – Yếu tố nguy cơ sảy thai

(Arck et al 2008)



- n Box plots - median, 25th & 75th percentiles
- n Whiskers - extreme data points including outliers (Open circles)
- n PIBF thấp hơn ở phụ nữ sảy thai liên tiếp



Bằng chứng về thiếu hụt Progesterone gây sảy thai

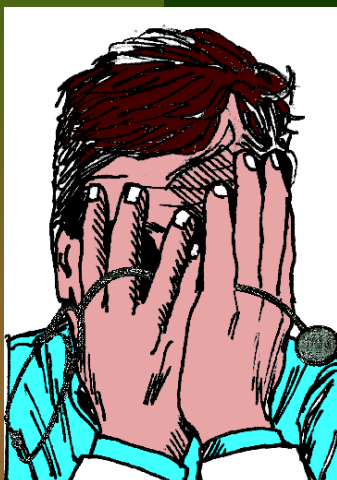


- Cắt bỏ hoàng thể trước 7 tuần gây sảy thai (Csapo và cộng sự, 1973)
- Mifepristone phong bế thụ thể progesterone. Gây thai chết lưu và bong nhau thai.
- Hoàng thể khiếm khuyết có thể sản xuất progesterone ở mức thấp, không đủ cho sự trưởng thành của nội mạc tử cung, sự làm tổ hoặc sự hình thành bánh nhau.

9



Cạm bẫy trong chẩn đoán



- n Sự tiết progesterone theo nhịp. Máu có thể được rút ra ở nhịp đỉnh hoặc thấp nhất. Điều này có thể thay đổi 10 lần (Abraham và cộng sự, 1974)
- n Nồng độ hormone có thể bình thường, nhưng bất thường về mô học do thiếu hụt thụ thể progesterone
- n Phôi bất thường – hCG (gonadotropin nhau thai người) thấp. hCG thấp dẫn đến nồng độ progesterone thấp
- n Nồng độ progesterone thấp có thể là cơ chế hơn là nguyên nhân gây sảy thai
- n Do đó việc chẩn đoán và điều trị nên theo thực nghiệm

10



Nguyên nhân gây sảy thai



- Phôi bất thường
 - Dị tật về giải phẫu không phù hợp với sự sống
 - Bất thường nhiễm sắc thể
- Môi trường trong cơ thể người mẹ không thuận lợi

11



Những khó khăn trong chẩn đoán dị dạng cấu trúc

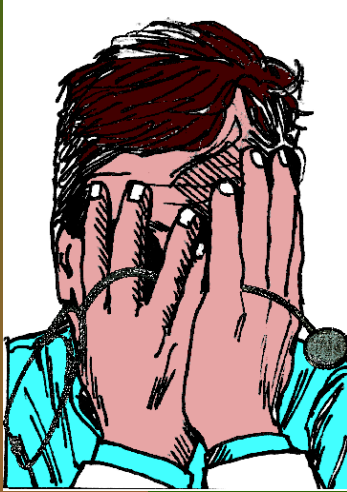


- n Vì 70% các trường hợp sảy thai là do trứng bị tổn hại, không thể nói rằng liệu phôi mới hình thành ban đầu có thể có bất thường về cấu trúc hay không.
- n Philipp và cộng sự, (2003), soi phôi – dị dạng ở 200/233 trường hợp sảy thai (85%), quái thai không não, thoát vị não, nứt đốt sống, tật dính ngón, dính ngón giả, tật thừa ngón, tật chẻ bàn tay và khe hở môi
- n Soi phôi là kỹ thuật tiên tiến, thường không có sẵn.
- n Siêu âm bổ sót hầu hết các dị dạng

12



Những khó khăn trong việc xác định karyotyp thai bị sảy

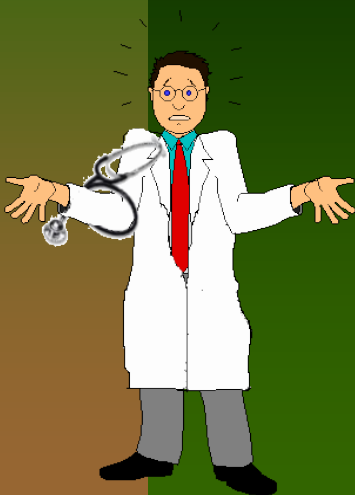


- n 40% các ca sảy thai tái phát là do hiện tượng lệch bội lẻ (Carp và cộng sự, 2009) (hiện tượng thể ba, thiếu một nhiễm sắc thể X, hiện tượng tam bội) & chuyển vị & đảo ngược
- n Thai bị sảy thường không được xác định karyotyp, việc chẩn đoán bị bỏ sót
- n Thai sảy bị nhiễm bẩn do rơi vào buồng vệ sinh
- n Thai bị sảy được đặt trong formalin
- n Việc thử nghiệm rất tốn kém. Không có sẵn tiền.
- n Điều trị nguyên nhân gây sảy thai ở người mẹ không thể giúp gì cho một thai bị sai lệch nhiễm sắc thể không phù hợp với sự sống.

13



Chọn Progestin nào?



- Do đó, có cần sử dụng bổ sung progesterone không?
- Nếu cần, chọn progestagen nào?
- Việc lựa chọn nên dựa trên hiệu quả và sự tiện lợi cho bệnh nhân

14



Dọa sảy thai

15



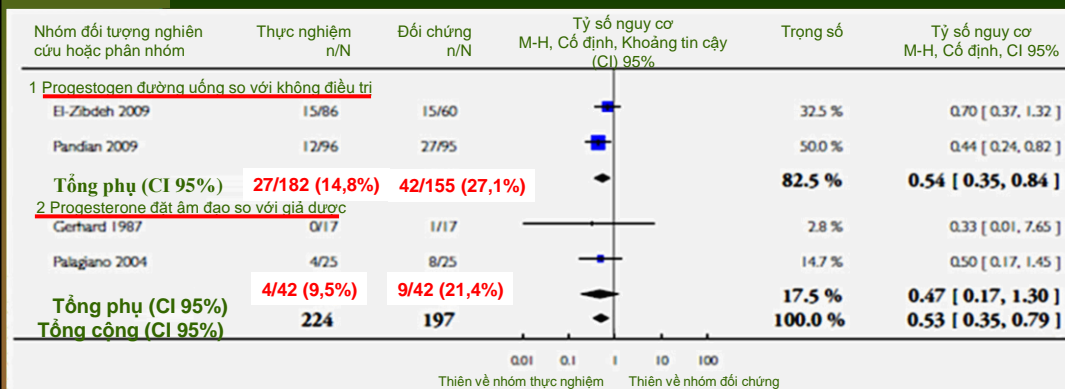
Dọa sảy thai: Mở đầu

- n Chảy máu trong 20 tuần đầu của thai kỳ
- n Tiến triển đến sảy thai trong khoảng 1/2 các trường hợp (Everett, 1997; Weiss, 2004), hoặc có thể hồi phục.
- n Trong y văn cổ, không có siêu âm tim thai. Chảy máu có thể xảy ra sau khi thai chết lưu.
- n Không có liệu pháp nào có thể cứu sống một phôi đã chết. Vấn đề là liệu progestin có thể ảnh hưởng đến dọa sảy thai với một phôi sống hoặc chảy máu trước khi có thể xác định khả năng sống sót hay không.

16



Progesterone có tác dụng trong dọa sảy hay không? (Wahabi và cộng sự, Cochrane Database 2011)



17



Phân tích tổng hợp của tác giả

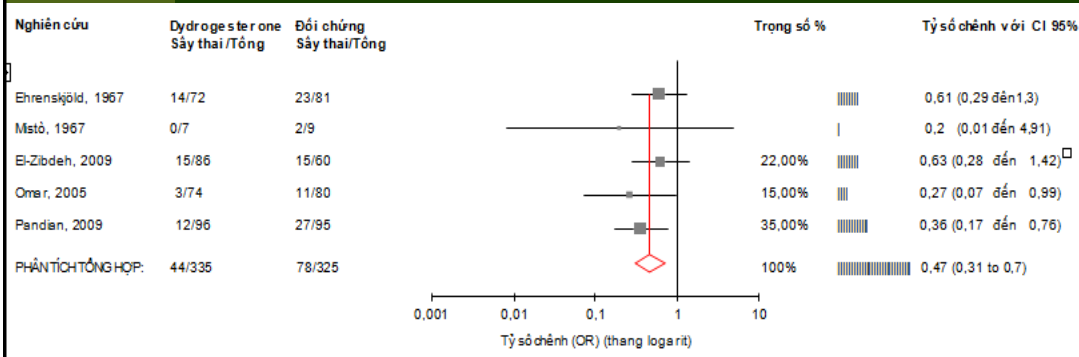


- n Thực hiện việc tìm kiếm tài liệu y văn đối với tất cả các bài báo trong EMBASE và Ovid MEDLINE®, sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm – Progesterone, progesterone micron hóa, 17-OH progesterone, Duphaston hoặc dydrogesterone
- n Việc phân tích tổng hợp chỉ được thực hiện trên sự so sánh các progesterone với điều trị chuẩn (nghỉ ngơi tại giường hoặc dùng giả dược) trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT).
- n 1 phân tích bổ sung về progesterone micron hóa đối với những điều này trong phân tích tổng hợp của Wahabi
- n Không có báo cáo nào về 17-OHP
- n 23 công bố lấy từ tài liệu y văn về dydrogesterone.
- n 5 bài báo cáo đủ điều kiện để đưa vào phân tích tổng hợp, 2 nghiên cứu mù đôi, 3 nghiên cứu nhãn mở ngẫu nhiên, tổng cộng 660 bệnh nhân

18



Tỷ số chênh chung (Hiệu ứng cố định)



Tính không đồng nhất

$Q = 2,46$

Giá trị $P = 0,6514$

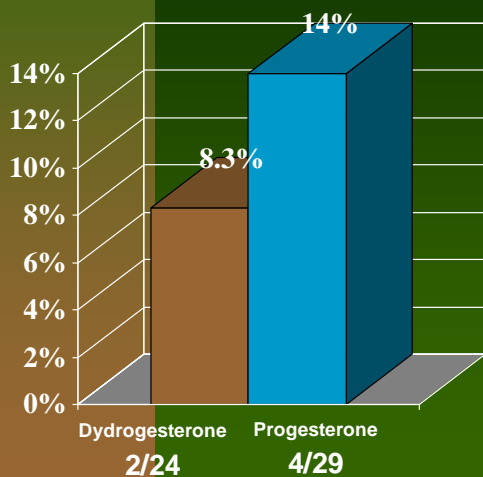
$I^2 = 0\%$ (CI 0%-79,2%)



Dydrogesterone vs Progesterone dạng đặt



(Czajkowski et al, 2007).



□ Absolute benefit 5.7% NS

OR = 0.57 (95% CI 0.06-4.18)

(Power analysis = 850 patients)



Hướng dẫn của NICE: 2012



NICE National Institute for Health and Care Excellence

Ectopic pregnancy and miscarriage

Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage

Issued: December 2012

NICE clinical guideline 154
guidance.nice.org.uk/cg154

NICE has accredited the process used by the Centre for Clinical Practice at NICE to produce guidelines. Accreditation is valid for 5 years from September 2009 and applies to guidelines published since 1st July 2007. More information on accreditation can be found at www.nice.org.uk/accreditation



- Progesterone/progesterone đối với dọa sảy thai
- Ở nhiều nước, những phụ nữ có nguy cơ sảy thai sẽ được điều trị bằng progesterone hoặc progesterone nhằm làm giảm nguy cơ sảy thai. Bằng chứng về hiệu quả không thuyết phục, nhưng dữ liệu từ một phân tích tổng hợp về một số nghiên cứu nhỏ cho thấy progesterone tốt hơn giả dược. Sự thiếu các bằng chứng mạnh mẽ làm cho điều này trở thành lĩnh vực ưu tiên để nghiên cứu.



Hướng dẫn của RANZCOG: 2013



Progesterone support of the luteal phase and in the first trimester

This statement has been developed and reviewed by the Women's Health Committee and approved by the RANZCOG Board and Council.

A list of Women's Health Committee Members can be found in Appendix A.

Disclaimer: This information is intended to provide general guidance to practitioners. The information should not be relied on as a substitute for professional judgement with respect to the particular circumstances of each case and the needs of any patient. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The document has been prepared having regard to general circumstances.

First published by RANZCOG: November 2009
Current: July 2013
Review date: July 2014



Objectives: To provide advice on the use of progesterone or progestin luteal support in various contexts.

Options: Hormonal treatment versus miscarriage.

Outcomes: To improve outcomes of those women undergoing hormonal treatment.

Target audience: All health practitioners providing gynaecological/infertility care, and partners.

Evidence: Evidence was searched for randomised trials and cohort studies relating to progesterone support in the luteal phase.

Values: The evidence was reviewed by the Women's Health Committee (RANZCOG) and local generalisability and applicability factors relating to Australia and New Zealand were taken into account.

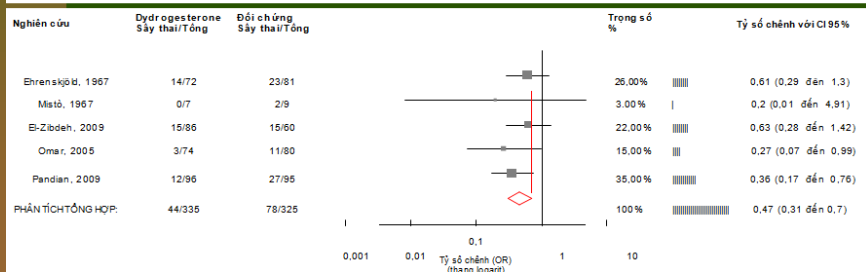
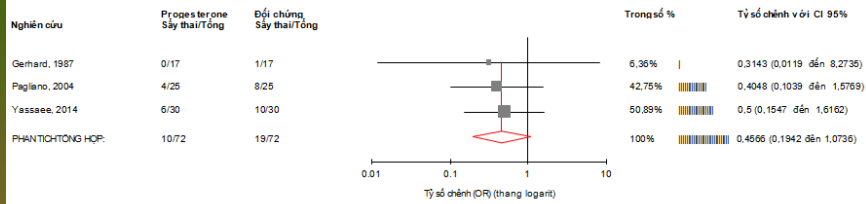
Background: This statement was first developed by RANZCOG in November 2009 and was revised in March 2013.

Funding: The development and review of this statement was funded by RANZCOG.

Đối với những phụ nữ có nguy cơ sảy thai, có bằng chứng sơ bộ về giảm tỷ lệ sảy thai với progesterin. Kết luận này dựa trên 4 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) bao gồm 411 phụ nữ. Sảy thai ít có khả năng xảy ra có ý nghĩa khi dùng progesterin so với giả dược hoặc không điều trị (tỷ số nguy cơ 0,53; CI 95%: 0,35-0,79), cùng với không có bằng chứng nào về tăng tỷ lệ xuất huyết trước khi sinh (APH), tăng huyết áp do thai nghén (PIH), hoặc dị dạng bẩm sinh. Hai thử nghiệm được báo cáo về dydrogesterone đường uống và hai thử nghiệm về progesterone đặt âm đạo. Bằng chứng vẫn còn sơ bộ và cần có các nghiên cứu bổ sung được thiết kế tốt để xác nhận những phát hiện trên.



Progesterone đặt âm đạo: Tỷ số chênh chung (Hiệu ứng cố định)



3 nghiên cứu về progestogen đặt âm đạo đối với dọa sảy thai.
Không có nghiên cứu nào có ý nghĩa thống kê.



Sảy thai tái phát



Dịch tễ học



- Sẩy thai tái phát: ≥ 3 lần sẩy thai liên tiếp (< 2 ở Bắc Mỹ và Nga)
- Tỷ lệ mắc khoảng 1% ở phụ nữ trong tuổi sinh đẻ.
- Đa số các trường hợp sẩy thai tái phát không giải thích được.

25



Nguyên nhân gây sẩy thai

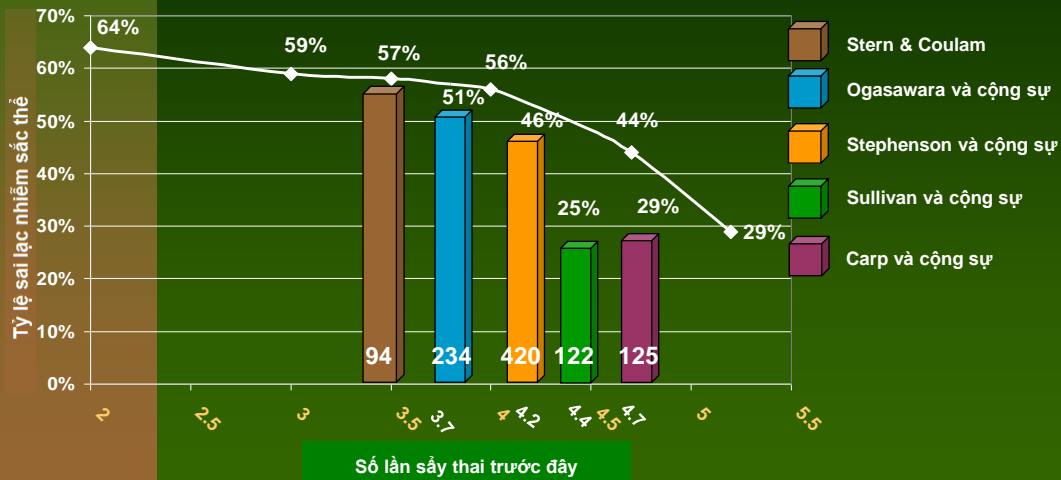


- Phôi bất thường
 - Dị dạng cấu trúc không phù hợp với sự sống
 - Bất thường nhiễm sắc thể
- Môi trường trong cơ thể người mẹ không thuận lợi
 - Tử cung
 - Hội chứng kháng phospholipid (APS)
 - Chứng ưu huyết khối
 - Miễn dịch cùng loài
 - Nhiễm trùng
 - Nội tiết

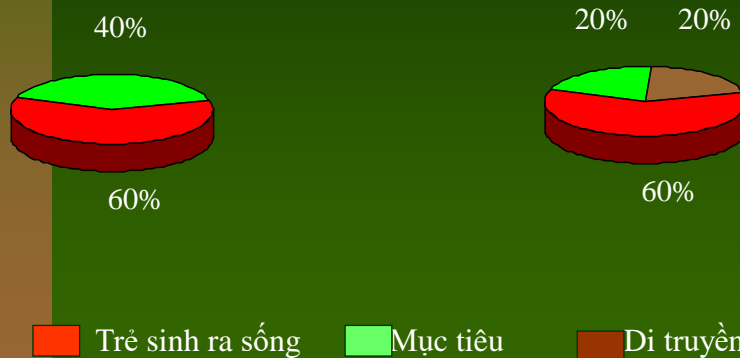
26



Xác định karyotyp của thai bị sảy

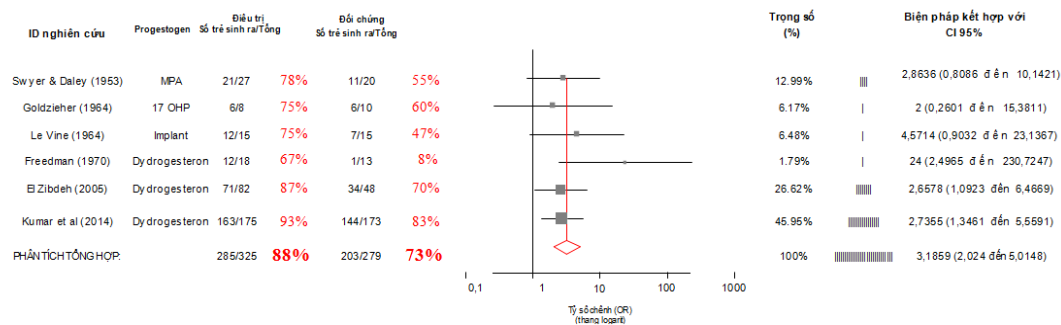


Hiệu quả điều trị: ≥ 3 Sảy thai





Phân tích tổng hợp về sự hỗ trợ của Progesterone trong sẩy thai tái phát (RPL)



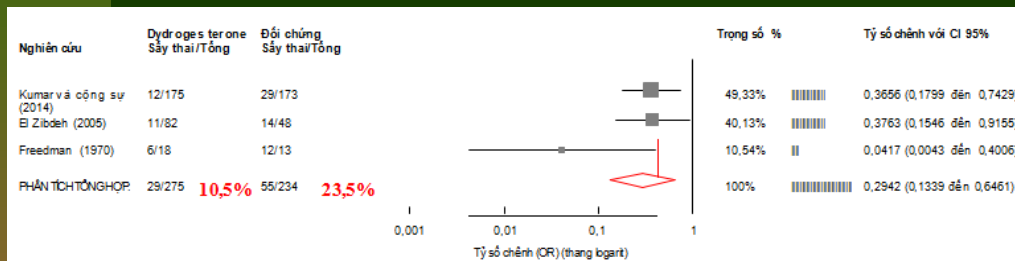
Phân tích tổng hợp của tác giả (Carp, 2014)



- ❑ Thực hiện việc tìm kiếm tài liệu y văn của EMBASE và Ovid MEDLINE®, sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm – Progesteragen, progesterone micron hóa, 17-OH progesterone hoặc dydrogesterone
- ❑ Các báo cáo giới hạn ở dữ liệu lâm sàng trên người.
- ❑ Phân tích tổng hợp trên các thử nghiệm so sánh, so sánh progesteragen với điều trị chuẩn (được định nghĩa là nghỉ ngơi tại giường hoặc dùng giả dược).
- ❑ Không tìm thấy báo cáo thêm nào về MPA, 17-OHP hoặc thuốc cấy hoặc progesterone micron hóa
- ❑ 13 công bố lấy từ tài liệu y văn về dydrogesterone.
- ❑ 3 bài báo cáo đủ điều kiện để đưa vào phân tích tổng hợp, 2 nghiên cứu mù đôi, một ngẫu nhiên, một bán ngẫu nhiên, một không ngẫu nhiên, tổng cộng 509 bệnh nhân



Phân tích tổng hợp về sự hỗ trợ của Dydrogesterone trong mô hình tác động ngẫu nhiên



Không đồng nhất

$Q = 3,41$

Giá trị $P = 0,18$

$I^2 = 41,3\%$ (CI 0%-82,13%)



31



Nếu điều trị thất bại



- Nếu trong 3 tháng đầu của thai kỳ - xác định karyotyp của thai bị sảy hoặc soi phôi
- Nếu có hiện tượng lệch bội lẻ ở phôi, lặp lại việc điều trị
- Trong trường hợp hiện tượng lệch bội lẻ lặp lại – sàng lọc hiện tượng lệch bội lẻ di truyền trước khi làm tổ (PGS)
- Nếu phôi bình thường, xem xét các liệu pháp khác.
- Nếu trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, soi tử cung để tìm dị dạng tử cung, tăng liều, hoặc dùng phương pháp điều trị khác, ví dụ buộc vòng cổ tử cung.

32



Độ an toàn

33



Khiếm khuyết giai đoạn hoàng thể



- Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể, (9 nghiên cứu, 152 bệnh nhân);
(Balasch, 1982; 1983;1986; Vanrell, 1980; Malik, 2000; Gelle, 1965; Sureau, 1964; Taubert, 1969; Vague, 1962)
- Không có tác dụng bất lợi đặc biệt nào được báo cáo,
- Không có trường hợp dị tật bẩm sinh nào được báo cáo.

34



Đạ sảy thai

- (22 nghiên cứu, 1380 bệnh nhân) (Czajkowski, 2007; Ehrenskjöld, 1967; Místò, 1967; El-Zibdeh, 2009; Omar, 2005; Pandian, 2009; Vincze, 2006; Bashmakova 2004; Vinokurova, 2009 ;Kalinka, 2005; Kalinka, 2006; Manukhin, 2004; Pelinescu-Onciul, 2007; Eggimann, 1979; Yamamoto, 1968; Chang, 1962; Gronow, 1985; Ketkar, 2008; Aydar, 1964; Backer, 1962; Gellé, 1965; Jamain, 1969; Sureau, 1964)
- Rất ít dị tật bẩm sinh. Nhiều bài báo cáo chuyên đề không có dị tật bẩm sinh.
- Không có sự khác biệt về dị tật ở nhóm bệnh nhân được điều trị so với nhóm đối chứng (El-Zibdeh and Yousef, 2009; Eggiman, 1979)
- Không thấy có tác dụng bất lợi ở người mẹ.
- DYD liên quan với cân nặng lúc sinh cao hơn, điểm Apgar 1 phút và tỷ lệ hạn chế tăng trưởng trong tử cung (IUGR) thấp hơn (không có ý nghĩa thống kê - NS)

35



Sảy thai tái phát

- 10 nghiên cứu, 99 bệnh nhân, (El-Zibdeh, 2005; Freedman, 1970; Balasch, 1986; Chang, 1962; López-López, 1988; Aydar, 1964; Backer, 1962; Gellé, 1965; Jamain, 1969; Sureau, 1964)
- Không có sự khác biệt về dị tật so với nhóm đối chứng (El-Zibdeh, 2005)

36



DYD: Ảnh hưởng trong sản khoa



(El-Zibdeh 2005)

	Dydrogesterone, (n = 71)	Đối chứng (n = 34)	Giá trị P
Suy thai	3 (4,2%)	2 (5,8%),	NS (không có ý nghĩa thống kê),
Mô lấy thai đoạn dưới (LSCS)	10 (14%),	6 (15%),	NS,
Băng huyết sau sinh (PPH)	2 (2,8%),	1 (2,9%)	NS,
Tử vong chu sinh	2 (2,8%),	1 (2,9%)	NS,
Tiền sản giật	5 (7%),	2 (5,8%),	NS,
Hạn chế tăng trưởng trong tử cung (IUGR)	3 (4,2%),	3 (8,8%),	NS,
Xuất huyết trước khi sinh (APH)	4 (5,6%),	3 (8,8%)	NS,
Sinh non	5 (7,0%),	3 (8,8%),	NS,
Dị tật bẩm sinh	2 (2,8%),	1 (2,9%)	NS,

37



Tổng quan về dị tật bẩm sinh



(Queisser-Luft, 2009)

- Dydrogesterone đã được sử dụng trong hơn 40 năm tại hơn 90 nước.
- Ước tính từ năm 1977-2005 khoảng 38 triệu phụ nữ đã được điều trị bằng progesterone và hơn 10 triệu bào thai đã tiếp xúc với thuốc.
- Kinh nghiệm lâm sàng không cung cấp bằng chứng về mối liên hệ nhân quả giữa Dydrogesterone trong thời kỳ mang thai và dị tật bẩm sinh.

38



Sự thoải mái của bệnh nhân

39

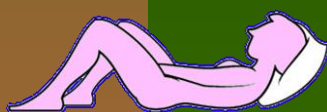


Chọn Progestin nào?

Đã đến giờ sử dụng progestogen của tôi



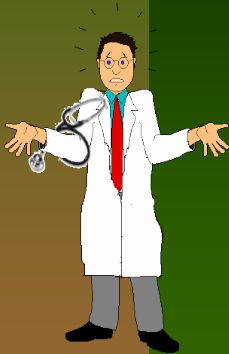
Đã đến giờ sử dụng progestogen của tôi



40



Which Progestin?



- Progesterone vi hạt uống – chuyển hóa ở gan, thiếu dữ liệu về hiệu quả và nồng độ huyết tương biến đổi. (Di Remzo, 2005)
- Vaginal administration – có hoạt tính sinh học cao, ít tác dụng phụ, bệnh nhân than phiền, không tiện lợi nếu bệnh nhân chảy máu
- IM: Nồng độ trong máu tối ưu nhưng rất đau và nhiều tác dụng phụ
- DYD: hoạt tính sinh học bằng đường uống cao, rất ít tác dụng phụ. Có nhiều bằng chứng về điều hòa miễn dịch (PIBF).

41



Cảm ơn bạn đã lắng nghe



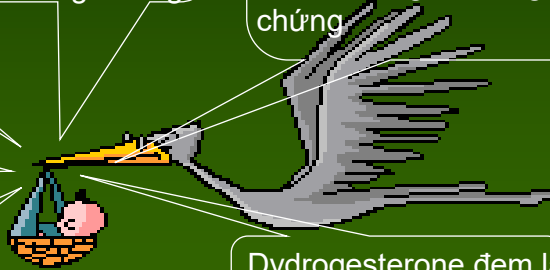
Progestogen chỉ có thể tác dụng trên thai nhi sống

Dydrogesterone cải thiện tiên lượng trong sẩy thai tái phát.
Progesterone micron hóa – không có bằng chứng

Dydrogesterone ngăn chặn dọa sẩy thai tiếp diễn thành sẩy thai.
Progesterone micron hóa – không đủ bằng chứng

Dị dạng thai và sai lệch nhiễm sắc thể làm rối loạn việc chẩn đoán và kết quả

Không có chẩn đoán chính xác về sự thiếu hụt progesterone



Dydrogesterone đem lại sự thoải mái nhiều hơn

42



Sự hình thành dị tật



Dị tật chi	4 tuần – nụ chi 6 tuần – tấm bàn chân/bàn tay, digital rays 7 tuần – xoay 12 tuần – cốt hóa
Tật lỗ tiểu thấp	10 tuần – rãnh niệu đạo 12 tuần – urethral folds fuse
Dị dạng mạch máu ngoại biên	Thay đổi
Dị tật ở não	4 tuần – đóng ống thần kinh 5 tuần – bán cầu não 11 tuần – hình thái vỏ não
Khiếm khuyết ở tim	4 tuần – ống tim và quai 5 tuần – hình thành tâm nhĩ 6 tuần – chia ngăn Khuyết tật vách ngăn tâm nhĩ (ASD) – cho đến khi sinh