



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

Lần thứ 17  
TP. HCM, ngày 18 & 19/5/2017

**NGUYỄN THỊ NGỌC PHƯỢNG**

Giáo sư - Bác sĩ

Chủ tịch Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh Thành phố Hồ Chí Minh  
(HOSREM)

**Y học thực chứng về hiệu quả của  
Progesterone hỗ trợ hoàng thể  
- bước tiến mới trong  
hỗ trợ sinh sản**

*BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng  
19/05/2017*

# Tỷ lệ hiếm muộn hiện nay

## ➤ Thế giới:

- ✓ Gia tăng nhanh trong 2 thập kỷ nay (trung bình từ 6 – 12%)
- ✓ Khó thụ thai chiếm ¼ cặp vợ chồng mong có con

## ➤ Việt nam:

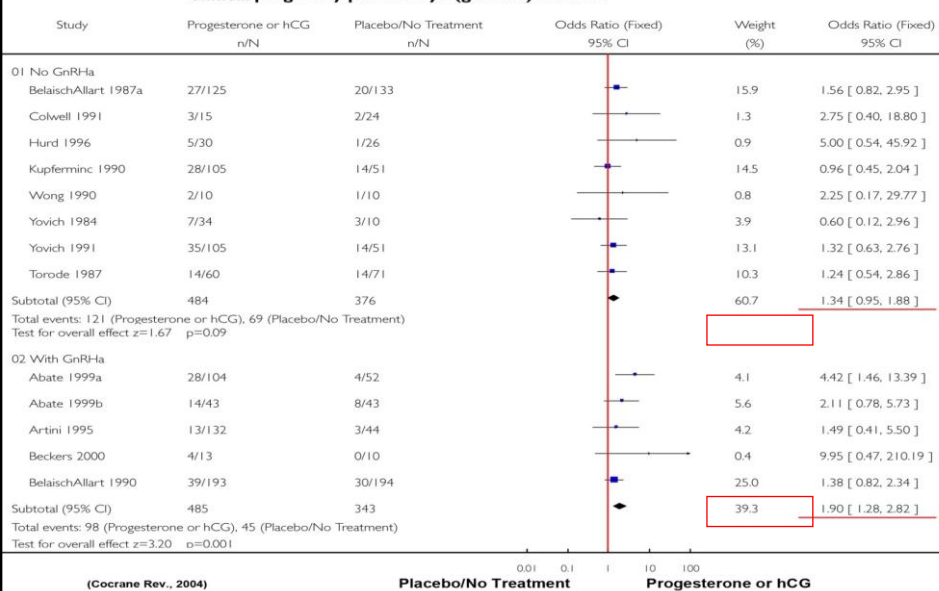
- ✓ Tỷ lệ vô sinh trên các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ 7,7% (700.000 đến 1 triệu cặp vợ chồng bị vô sinh)
- ✓ Vô sinh nguyên phát 3.9%
- ✓ Vô sinh thứ phát 3.8%
- ✓ 50% cặp vợ chồng vô sinh có độ tuổi dưới 30

Nghiên cứu trên toàn quốc do Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Đại học Y Hà Nội

fppt.com

## Giai đoạn kích thích buồng trứng mà không có hỗ trợ hoàng thể là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai

### Analysis 02.15. Comparison 02 any LPS (hCG or P4) versus placebo or no treatment Clinical pregnancy per embryo (gamete) transfer



## Thời điểm hỗ trợ hoàng thể tốt nhất

- Còn thảo luận
- Bắt đầu P4 tại ngày thứ 3 (80%) sau chọc hút trứng cho tỷ lệ có thai cao hơn tại ngày thứ 6 (Edi.vaisbuch, et al.2013)
- Sử dụng P4 trước khi chuyển phôi (ET) 4-5 ngày cho tỷ lệ có thai cao tốt hơn ?
- Thời gian sử dụng P4: 7-10 tuần sau chọc hút trứng (NICE guideline 2013)

Table 48.1 Relationship between the duration of P treatment before embryo transfer and the subsequent pregnancy rate.<sup>32</sup>

# days after P started	"Cycle day"	n	Implantation rate (%)	Pregnancy rate (%)
2	16	18	0	0
3	17	25	3.5	12
4	18	40	14.1	40
5	19	60	15.8	48
6	20	49	5.6	20

(Textbook of ART, 2nd Ed., 2004)

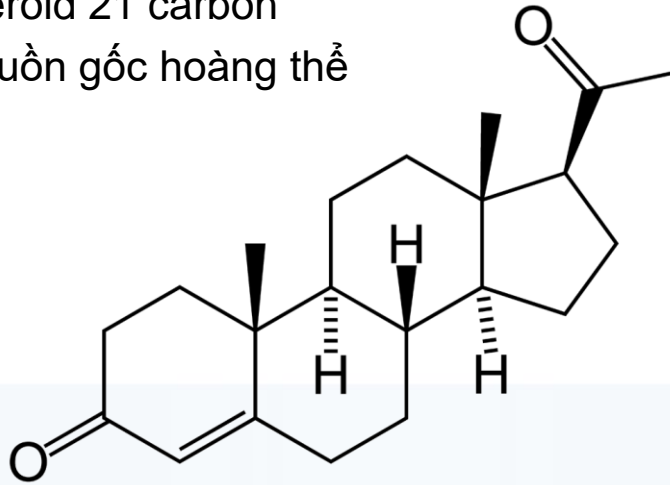
fppt.com

## CƠ CHẾ PROGESTERONE TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

fppt.com

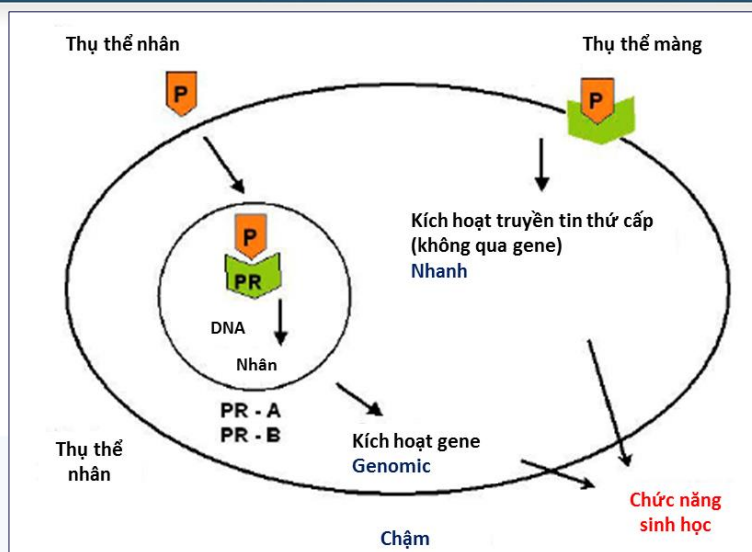
## Progesterone = **Pro-ges-(s)ter-one** Steroid của sự hoài thai

- Steroid 21 carbon
- Nguồn gốc hoàng thể



fppt.com

## Tác động qua gene Tác động không qua gene

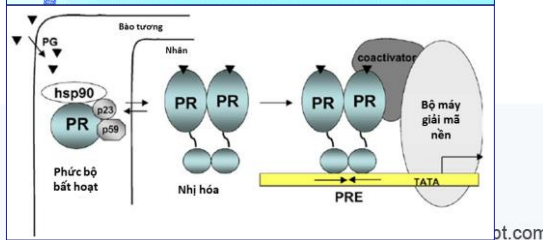
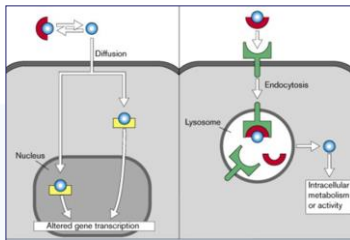
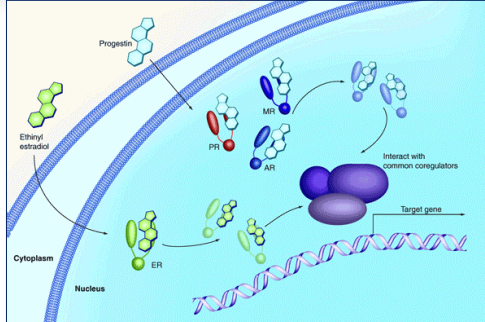


fppt.com

## Tác động genomic:

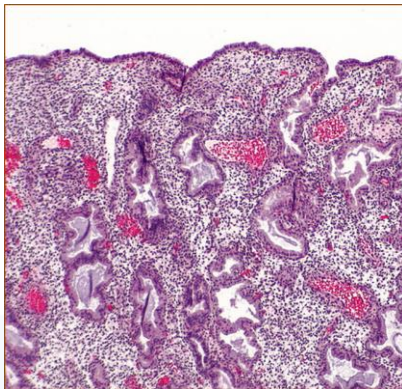
gene được kích hoạt bằng phức bộ hormone PR-A, PR-B và Co-activator

- Qua màng
  - Chủ động
  - Khuếch tán
- Tại nhân tế bào
  - Thụ thể PR-A, PR-B
  - Co-activator

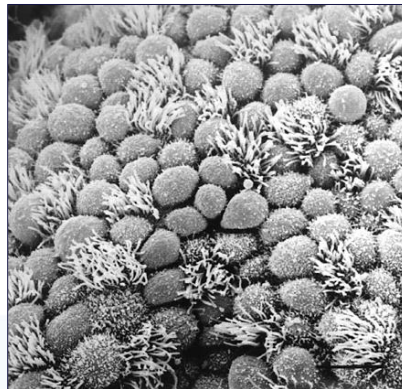


## Tác động genomic chuẩn bị cho tiến trình làm tổ Nội mạc phân tiết và sự xuất hiện các pinopodes

- Kết quả của tác động genomic là **điều hòa gene**
- Biểu hiện gene bằng sinh tổng hợp protein



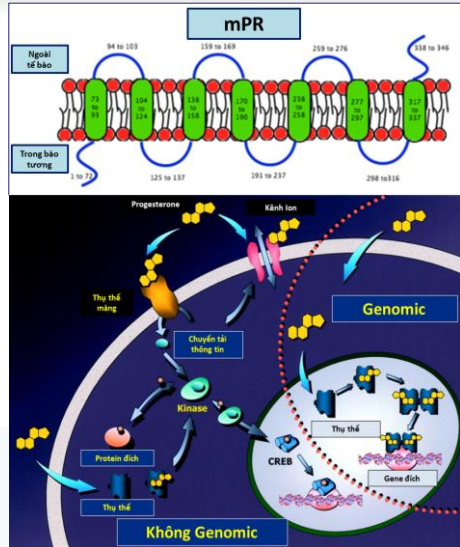
Phân tiết hóa nội mạc tử cung



Mở cửa sổ làm tổ

## Tác động không qua gene Thụ thể màng không chuyên biệt

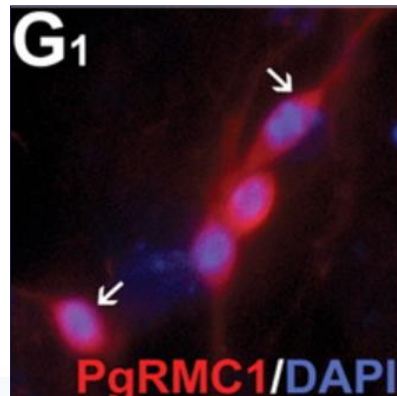
- **Tác động qua**
  - Thụ thể màng mPR
  - Kênh ion
  - Thụ thể bào tương
- **Kích hoạt cascade**
  - Đáp ứng đa dạng
  - Thay đổi theo
    - Loại cơ quan đích
    - Kiểu mPR là  $\alpha$  hay  $\beta$



fppt.com

## Tác dụng non-genomic ức chế hạ đồi và làm ly giải hoàng thể

- **Tác dụng kháng hạ đồi**
  - Giảm tần số xung GnRH
  - Giảm LH tuyến yên
  - Ly giải sinh lý hoàng thể

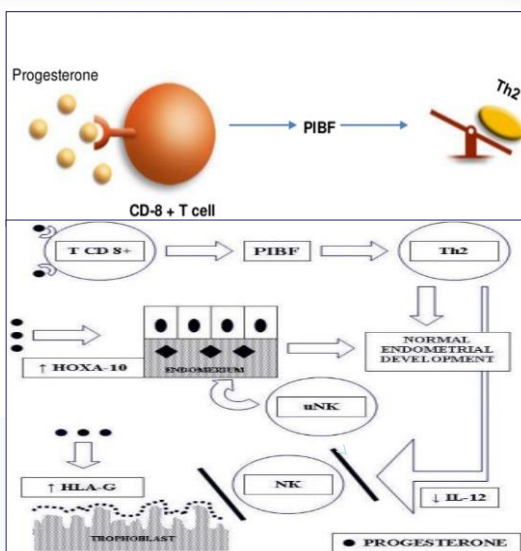


fppt.com

## Tác động non-genomic trên tế bào T CD8+, qua Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF) đến Th2

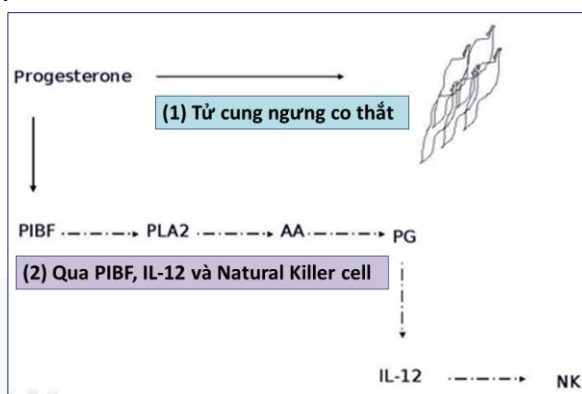
- Trên CD8+ T cell
  - Qua PIBF
  - Gây thiên lệch về phía Th2
  - Dung nạp mảnh bán dị ghép

- Ức chế trên Natural Killer cell
  - Giảm biệt hóa tạo NKc
  - Hoạt động NKc bị ức chế



## Duy trì thai kỳ trong giai đoạn sau của thai kỳ Tác động non-genomic đóng vai trò quan trọng

- Cơ chế kép, cùng là non-genomic
  - Thư giãn cơ tử cung
  - Ức chế Th1



## Progesterone ảnh hưởng lên kết cục thông qua cả tác động genomic lẫn không genomic

- Trên điều hòa gene
  - Mở và đóng cửa sổ làm tổ ở thời điểm thích hợp
- Trên dung nạp mảnh bán dị ghép
  - Kích thích PIBF, tạo thuận lợi cho đáp ứng qua Th2
- Trên xâm nhập nguyên bào nuôi
  - Thông qua PIBF, tạo thuận lợi cho đáp ứng qua Th2, giúp phản ứng giả tạo mạch xảy ra hoàn toàn
- Trên thai kỳ
  - Thông qua PIBF, dự phòng sanh non trên dân số nguy cơ cao sanh non

fppt.com

## IVF là một tiến trình tạo ra các điều kiện nội tiết và môi trường “phi sinh lý”

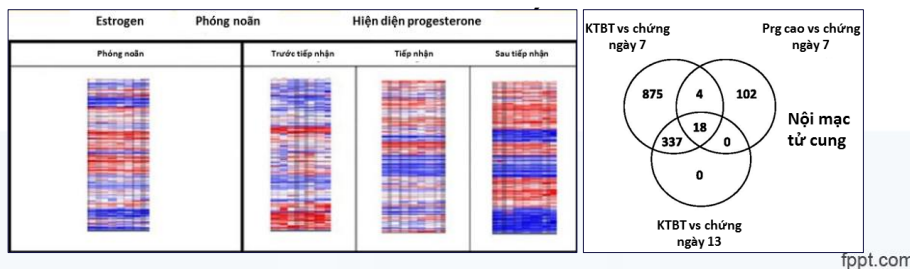
- Có nguồn gốc từ
  - Tăng số noãn nang trưởng thành và tăng số hoàng thể
    - Mất cân bằng estrogen-progesterone
  - Chọc hút
    - Mất tế bào hạt
  - Nội tiết ngoại lai trên nhiều giai đoạn khác nhau
    - Kích thích buồng trứng
    - Làm tổ
    - Thai kỳ
- Gây ra các biến đổi nghiêm trọng
  - Biểu hiện gene

fppt.com



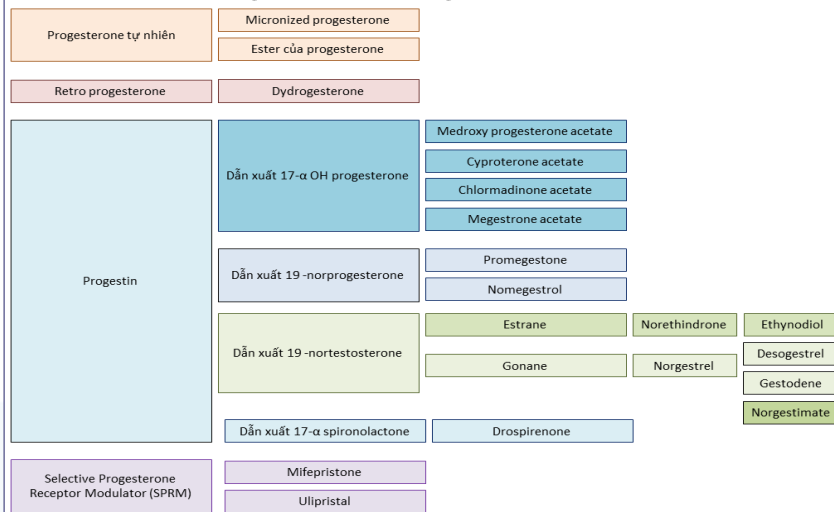
## Môi trường “phi sinh lý” gây bất thường trong biểu hiện gene

- Các gene được điều hòa bất thường do:
- Tương quan estrogen-progesterone bất thường
  - Thời gian phơi bày với nội tiết
  - Thời điểm phơi bày với nội tiết



## Progesterone là cần thiết Progesterone nào ?

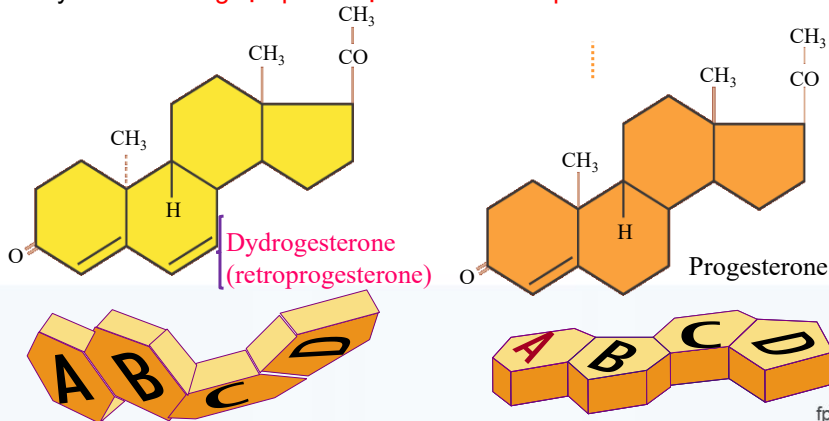
### Progesterone, Progestin và SPRM



## CẤU TRÚC HÓA HỌC CỦA Dydrogesterone và Progesterone

Micronized progesterone vs Retro-progesterone: Thay đổi cấu trúc không gian do **thêm 1 nối đôi**

- Thay đổi cấu trúc không gian do có **thêm một nối đôi ở vòng B**
- Thay đổi **khả năng tạo phức bộ hormone-receptor-co-activator**



## Nguồn gốc của Dydrogesterone

**Diosgenin**  
from Yams or  
Soy

↓  
**Progesterone**

### Progesterone uống

- Chỉ có tác dụng sinh học ở dạng mịn
- Nồng độ trong huyết thanh không ổn định
- Chuyển hóa nhanh
- first pass of large steroid load
- Quá tải chất chuyển hóa non-progestogenic

### Dydrogesterone:

- có sinh khả dụng dạng uống
- small steroid load
- chất chuyển hóa progestogenic

← UV-irradiation

↓  
**Dydrogesterone**

29/05/2017

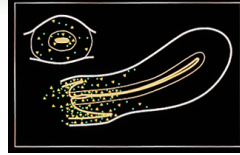
20

fppt.com

## Micronized progesterone và Dydrogesterone Được động học

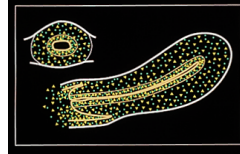
- **Micronized progesterone**

- Đường âm đạo và đường uống
  - Đường âm đạo tốt hơn
- Hiệu ứng trực tiếp
  - Cho tác động non-genomic tại chỗ



- **Dydrogesterone**

- Khả dụng đường uống
- Tác động qua đường toàn thân
  - Không khác biệt về các hiệu ứng genomic
  - Có khác biệt về các hiệu ứng non-genomic toàn thân



fppt.com

## Tác động genomic và non-genomic cùng bị ảnh hưởng do thay đổi cấu trúc

- Ải tính
- Điều hòa gene
- Các cascades non-genomic

	Progesterone- genomic	Kháng hạ đôi-yên	Kháng estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Kháng androgen	Glucocorticoid	Kháng mineralocorticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	+

fppt.com

## So sánh tác dụng sinh học giữa 2 dạng Progesterone

Table 2

Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±

Maturitas 46S1 (2003) S7-S16

fppt.com

## So sánh nồng độ các loại Progestin

Progestin	Liều ức chế sự rụng trứng (mg/ngày P.O)	Liều chuyển đổi (mg/ chu kỳ)	Liều chuyển đổi (mg/ ngày P.O)
Progesterone	300	4200	200 - 300
Dydrogesterone	>30	140	10 - 20

Progestogenic effectivity on the level of the endometrium and antigonadotropic effects (dose for ovulation inhibition) of the different progestins

Maturitas 46S1 (2003) S7-S16

fppt.com

## Các lĩnh vực ứng dụng của progesterone

### Mỗi progesterone có lĩnh vực ưu thế riêng

- **Bổ sung progesterone trong pha hoàng thể ngoài sinh sản hỗ trợ**
  - Trong bối cảnh ít thay đổi trong điều hòa gene
- **Bổ sung progesterone trong pha hoàng thể của sinh sản hỗ trợ**
  - Trong bối cảnh thay đổi mạnh điều hòa gene
  - Trong bối cảnh thay đổi mạnh chức năng hoàng thể
- **Progesterone trong sảy thai có nguyên nhân suy hoàng thể và sảy thai liên tiếp**
  - Trong bối cảnh của mất cân bằng Th1-Th2

fppt.com

## Các lựa chọn hiện nay trong hỗ trợ sinh sản

- **Dydrogesterone**, viên uống: 10mg (1 viên x 2,3 lần/ngày)\*
- **PRG vi hạt** dạng đặt âm đạo:
  - **Progendo** (200mg)
  - Utrogestant (100mg, 200mg)
  - Cyclogest (200mg, 400mg, có thể đặt trực tràng)
- **PRG tiêm bắp**: 25mg
- **17 Beta Estradiol (Valiera)**, Estradiol Valerate (Progynova)
- **hCG**: 1000UI, 1500UI, 2000UI, 5000UI
- **GnRH $\alpha$** : triptoreline 0,1mg

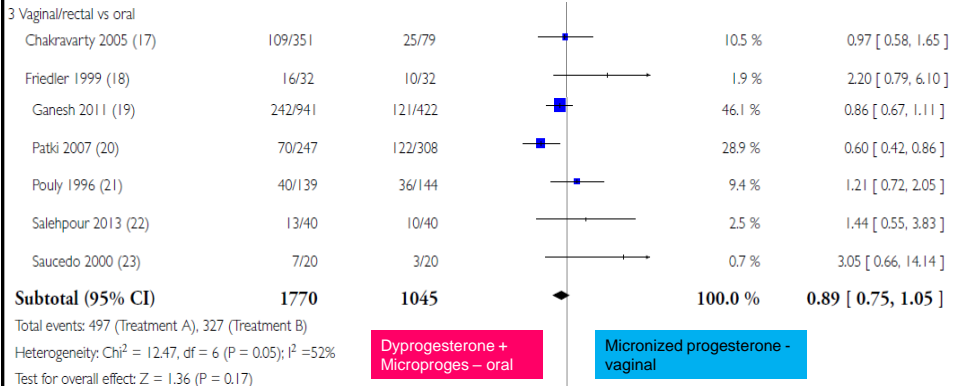
(\*) chưa có chỉ định trong IVF

fppt.com

## Tỷ lệ có thai giữa đường uống Dyprogesterone và dạng đặt ÂĐ micronized progesterone



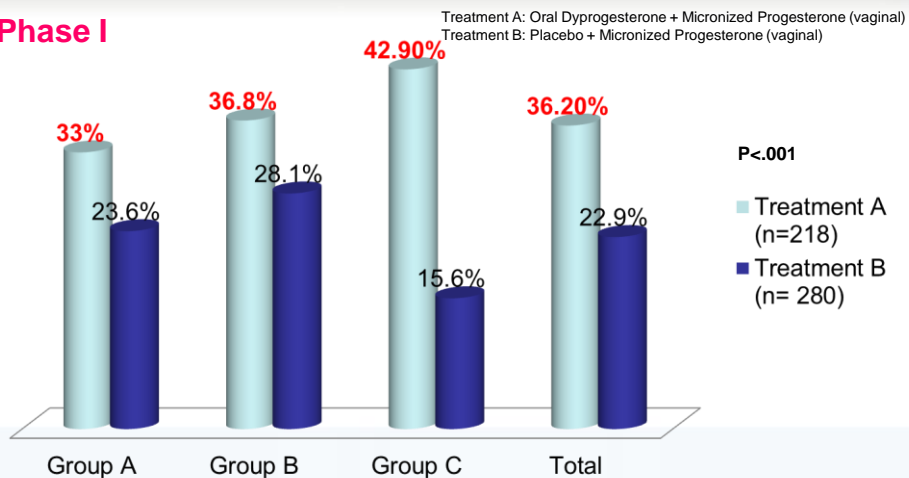
Cochrane Review 2015



fppt.com

## Tỷ lệ có thai giữa 2 đường dùng

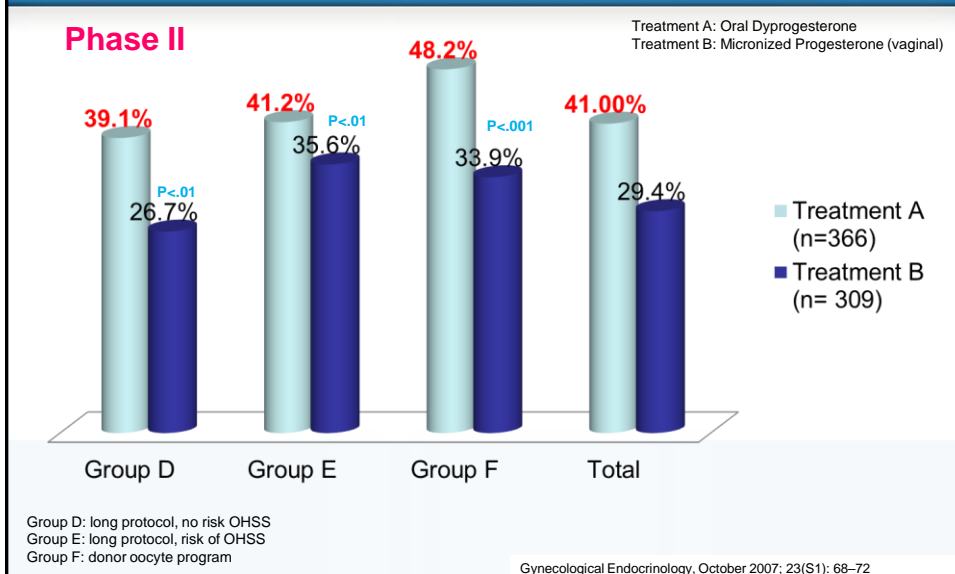
### Phase I



Group A: long protocol, no risk OHSS  
Group B: long protocol, risk of OHSS  
Group C: donor oocyte program

Gynecological Endocrinology, October 2007; 23(S1): 68–72

## Tỷ lệ có thai giữa 2 đường dùng



**2015**

© Carl Baxx/Pixie-10/2010/000

### Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

W. Martins, M.W. Barbosa, L.R. Silva, P.A. Navarro, R. Ferriani and C.O. Nastri  
Fertility and Sterility, 2015-09-01, Volume 104, Issue 3, Pages e345-e346, Copyright © 2015

fppt.com

## Phương pháp nghiên cứu

The authors searched the following electronic databases from inception for relevant RCTs: Cochrane CENTRAL, PubMed, Scopus, Web of Science, Clinicaltrials.gov, ISRCTN Registry and WHO ICTRP. Additionally, they hand-searched the reference lists of included studies and related reviews.

### Tiêu chí nhận vào

- NC ngẫu nhiên đối chứng với giả dược so sánh dydrogesterone đường uống với các dạng progesterone (uống, tiêm bắp, dạng viên và gel đặt ÂĐ) cho hỗ trợ pha hoàng thể trên phụ nữ được tiến hành hỗ trợ sinh sản (chuyển phôi tươi hay đông lạnh được theo dõi sau IVF/ICSI).

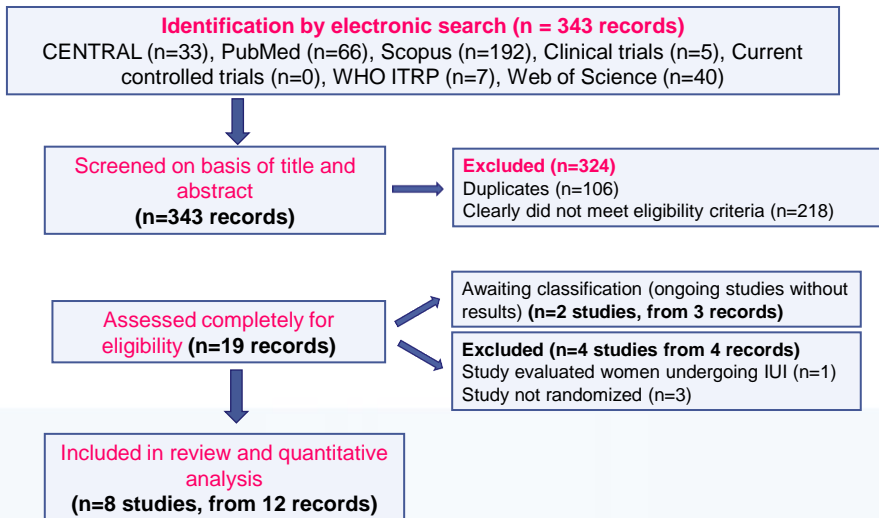
### Tiêu chí loại trừ

- NC theo chỉ số Quasi- hoặc ngẫu nhiên giả (*pseudorandomized*) được loại bỏ bỏ như các NC đánh giá Dydrogesterone trong hỗ trợ sinh sản bằng phương pháp IUI.

### Tiêu chí đánh giá kết quả:

- **KQ chính cho hiệu quả:** thai sống
- **KQ chính cho tác dụng không mong muốn:** sự không hài lòng của BN với điều trị
- **KQ phụ:** có thai tiếp diễn
- **Các KQ khác:** có thai lâm sàng, tỷ lệ sảy thai trên thai kỳ (1 thai chết lưu trong song hoặc tam thai không được tính sảy thai) và các báo cáo td phụ khác.

## Kết quả nghiên cứu



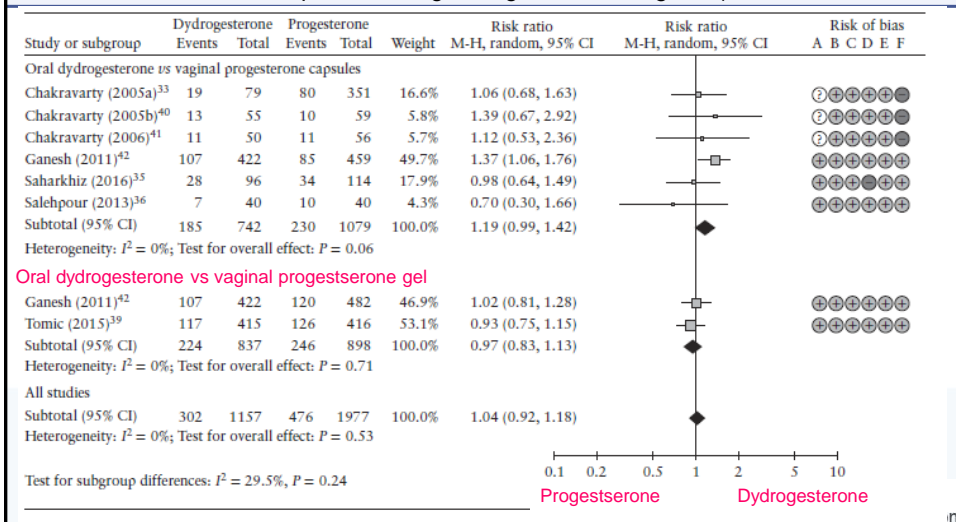
Barbosa et al., UOG 2016

fppt.com

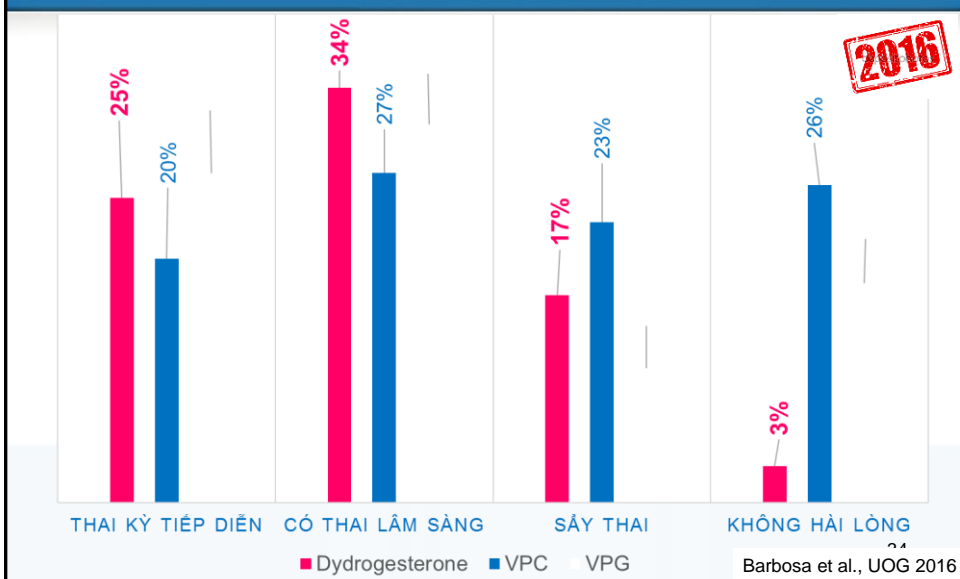


## Kết quả chính của nghiên cứu

**Không có sự khác biệt giữa Dydrogesterone đường uống vs MPV trong hồ trợ pha hoàng thể trên thai kỳ tiếp diễn** (RR, 1.04 (95% CI, 0.92–1.18); I<sup>2</sup>, 0%; 7 RCTs; 3134 phụ nữ; bằng chứng mức độ trung bình)



## Hiệu quả Dydrogesterone so với Progesteron vi hạt dạng đặt và dạng gel



## Live birth rates and safety profile using dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques

2016

Ravichandran Nadarajah<sup>1</sup>, MBBS, MRCOG, Hemashree Rajesh<sup>1</sup>, MBBS, MRCOG, Ker Yi Wong<sup>1</sup>, BEng, MD, Fazlin Faisal<sup>1</sup>, MBBS, Su Ling Yu<sup>1</sup>, MMed, FRCOG

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Singapore General Hospital, Singapore

Outcome	No. (%)	Type of fetal anomaly	No. (%)
Did not achieve pregnancy	686 (65.3)	Anencephaly	1 (0.3)
Achieved pregnancy	364 (34.7)	Renal agenesis	1 (0.3)
Live birth	291 (27.7)	Arthrogryposis	1 (0.3)
Spontaneous miscarriage	62 (5.9)	Cleft lip/palate	1 (0.3)
Ectopic pregnancy	3 (0.3)	Exomphalos	1 (0.3)
Molar pregnancy	1 (0.1)	Complex heart disease	1 (0.3)
Termination of pregnancy	7 (0.7)	Sacrococcygealteratoma	1 (0.3)
		<b>Total</b>	<b>7 (1.9)</b>

Singapore Med J 2016, 1–11

## LUTEAL PHASE SUPPORT IN IVF

### A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during *in vitro* fertilization (IVF) cycles

2016

Nasrin Saharkhiz<sup>1</sup>, Marzieh Zamaniyan<sup>1</sup>, Saghar Salehpour<sup>1</sup>, Shahrzad Zadehmodarres<sup>1</sup>, Sedighe Hoseini<sup>1</sup>, Leila Cheraghi<sup>2</sup>, Samira Seif<sup>3</sup>, and Nafiseh Baheiraei<sup>4</sup>

Table 3. Clinical outcomes, satisfaction and tolerability of patients in two groups.

Variables	Oral dydrogesterone (N = 96)	Micronized progesterone (N = 114)	p Value
Clinical pregnancy rate (%)	31.0%	33.0%	0.888
Ongoing pregnancy rate (%)	30.0%	30.0%	1.000
Multiple pregnancy rate (%)	5.30%	7.20%	0.394
Miscarriage rate (%)	5.0%	3.0%	0.721

Our results showed that oral dydrogesterone (40 mg/day) is as effective as vaginal micronized progesterone considering its clinical outcomes and patients' satisfaction and tolerability, for LPS among women undergoing IVF.

Gynecol Endocrinol, 2016; 32(3): 213–217

# Hiệu quả của Dydrogesterone trong ART

LOTUS 1 STUDY

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*



**A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization**

**Herman Tournaye<sup>1</sup>, Gennady T. Sukhikh<sup>2</sup>, Elke Kahler<sup>3,\*</sup>, and Georg Griesinger<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium <sup>2</sup>Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Akademika Oparina Street, 4, 117497, Moscow, Russia <sup>3</sup>Clinical Development, Established Pharmaceuticals, Abbott Laboratories GmbH, Freundallee 9A, 30173 Hannover, Germany <sup>4</sup>Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany

\*Correspondence address. E-mail: elke.kahler@abbott.com

Submitted on November 7, 2016; resubmitted on January 16, 2017; accepted on January 25, 2017

**2017**

fppt.com

## Phương pháp nghiên cứu

LOTUS 1 STUDY

- ✓ Nghiên cứu đa trung tâm pha III, mù đôi, bắt chéo đôi, trên 2 mục tiêu được thực hiện tại 38 quốc gia từ 23/08/2013 đến 26/03/2016
- ✓ Nghiên cứu so sánh đánh giá hiệu quả của
  - **Dydrogesterone** đường uống 30 mg/ngày (10 mg/3 lần/ngày – TID)
- không thua kém so với**
  - **Micronized Vaginal Progesterone (MVP)** 600 mg/ngày (200 mg TID)
- cho giai đoạn hỗ trợ hoàng thể trong hỗ trợ quá trình thụ tinh trong ống nghiệm (IVF)
- ✓ Hiệu quả được đánh giá dựa trên sự xuất hiện của tim thai (được xác định bởi siêu âm ngã âm đạo tại tuần thứ 2 của thai kỳ)

fppt.com

## Phương pháp nghiên cứu – đặc điểm dân số trong nghiên cứu

### LOTUS 1 STUDY

**Table 1** Demographics and baseline characteristics (full analysis sample).

	Oral DYD (n = 497)	MVP (n = 477)	All (N = 974)
<b>Demographics</b>			
Mean age, years (SD)	32.5 (4.5)	32.5 (4.4)	32.5 (4.4)
Age category, n (%)			
≤35 years of age	352 (70.8)	348 (73.0)	700 (71.9)
>35 years of age	145 (29.2)	129 (27.0)	274 (28.1)
Race or ethnicity, n (%)			
Caucasian	485 (97.6)	453 (95.0)	938 (96.3)
Black or African American	9 (1.8)	14 (2.9)	23 (2.4)
Asian	4 (0.8)	9 (1.9)	13 (1.3)
Other	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
Mean BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	23.3 (3.1) <sup>a</sup>	23.2 (3.1) <sup>b</sup>	23.2 (3.1) <sup>c</sup>
Prior treatment, n (%)	30 (6.0)	25 (5.2)	55 (5.6)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the full analysis sample with data available. Body mass index (BMI) values were calculated from the following populations: <sup>a</sup>n = 496; <sup>b</sup>n = 476; <sup>c</sup>n = 972.  
DYD, dydrogesterone; MVP, micronized vaginal progesterone; SD, standard deviation.

Tournaye et al. Human Reproduction, pp. 1–9, 2017

39

fppt.com

## Kết quả nghiên cứu

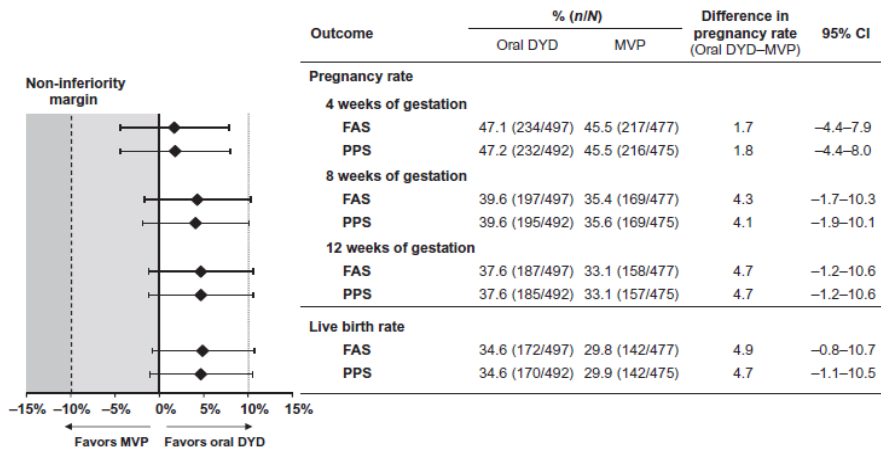
- Trong phân tích đánh giá, cả 2 nhóm sử dụng Dydrogesterone (n=497) and MVP (n=477) đều được thực hiện chuyển phôi.
- Kết quả không vượt trội của việc sử dụng Dydrogesterone đường uống cho **kết quả có thai** tại tuần thứ 12 của thai kỳ là **37.6%** vs **33.1%** của nhóm được sử dụng MPV (*difference 4.7%; 95% CI: -1.2–10.6%*).
- **Tỷ lệ thai sống đạt 34.6%** (172 sản phụ với 213 trường hợp mới sinh) **trên nhóm dùng Dydrogesterone so với 29.8%** (142 sản phụ với 158 trường hợp mới sinh) **trên nhóm MPV** (*difference 4.9%, 95% CI: -0.8–10.7%*).
- Dydrogesterone cho kết quả dung nạp tốt và có cơ sở dữ liệu an toàn tương đương với MVP

Tournaye et al. Human Reproduction, pp. 1–9, 2017

40

fppt.com

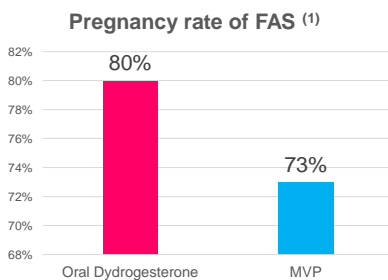
## Kết quả nghiên cứu



**Figure 2** Pregnancy status post-treatment. Positive pregnancy rates at 4, 8 and 12 weeks of gestation, and the live birth rates are shown for both the FAS and PPS. A non-inferiority margin of 10% was used, whereby the test drug is non-inferior if the lower bound of the 95% CI excludes a difference greater than 10% in favor of the comparator.  
CI, confidence interval; DYD, dydrogesterone; FAS, full analysis sample; MVP, micronized vaginal progesterone; PPS, per protocol sample.

fppt.com

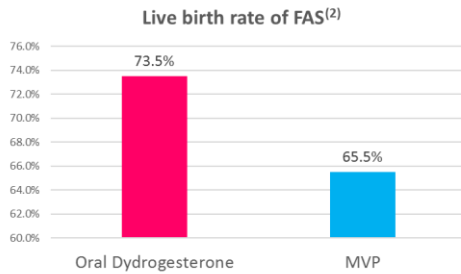
## Tỷ lệ có thai thành công sau 12 tuần ở nhóm dùng Dydrogesterone có khuynh hướng cao hơn nhóm dùng MVP



(1): Pregnancy rate of 12 weeks of gestation vs pregnancy rate of 4 weeks of gestation

fppt.com

## Tỷ lệ thai sinh sống ở nhóm dùng Dydrogesterone có **khuyến hướng cao hơn** nhóm dùng MPV

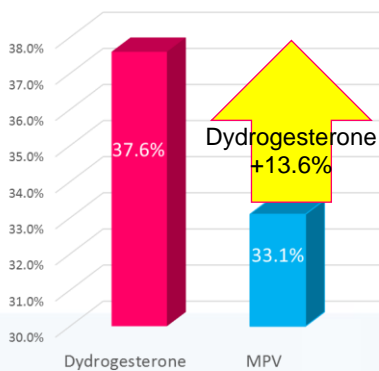


(2): Live birth rate vs pregnancy rate of 4 weeks of gestation

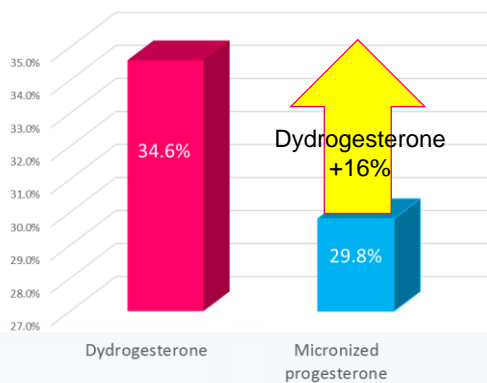
fppt.com

## Hiệu quả Dydrogesterone so với Micronized progesterone

### KẾT QUẢ CÓ THAI ĐƯỢC 12 TUẦN



### TỶ LỆ THAI SỐNG



44

Tournave et al. Human Reproduction, pp. 1-9, 2017

fppt.com

## Biến cố bất lợi ghi nhận trên mẹ và thai nhi tương đương giữa 2 nhóm

	Oral DYD (30 mg) (n = 518)	MVP (600 mg) (n = 511)	All (n = 1029)
<b>Maternal population, n (%)<sup>a</sup></b>			
All TEAEs	290 (56.0)	276 (54.0)	566 (55.0)
At least one serious TEAE	56 (10.8)	68 (13.3)	124 (12.1)
At least one severe TEAE	37 (7.1)	54 (10.6)	91 (8.8)
TEAEs leading to study discontinuation	64 (12.4)	82 (16.0)	146 (14.2)
Deaths (maternal)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver enzyme analysis	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Vascular disorders	18 (3.5)	18 (3.5)	36 (3.5)
Peripheral embolism and thrombosis	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	113 (21.8)	94 (18.4)	207 (20.1)
Vaginal hemorrhage	60 (11.6)	47 (9.2)	107 (10.4)
Gastrointestinal disorders	99 (19.1)	88 (17.2)	187 (18.2)
Nervous system disorders	40 (7.7)	42 (8.2)	82 (8.0)
<b>Fetal/neonatal population, n (%)<sup>b</sup></b>			

## Tỷ lệ tác dụng phụ tương đương giữa 2 nhóm điều trị

	Oral DYD (30 mg) (n = 518)	MVP (600 mg) (n = 511)	All (n = 1029)
<b>TEAEs of special interest relating to congenital, familial and genetic disorders, n (%)<sup>c</sup></b>			
Congenital, familial and genetic disorders	5 (1.0)	6 (1.2)	11 (1.1)
Congenital hand malformation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Congenital hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Congenital tricuspid valve atresia	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Interruption of aortic arch	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Kidney malformation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Pulmonary artery atresia	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Spina bifida	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Talipes	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Tracheo-esophageal fistula	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)
Univentricular heart	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Ventricular septal defect	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
Trisomy 21	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
Trisomy 13	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Turner's syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
<small> <sup>a</sup>Percentages are calculated based on the Safety Sample.  <sup>b</sup>Percentages are calculated based on the infant population (i.e. N = 212 for the oral DYD group and N = 159 for the MVP group).  <sup>c</sup>Percentages are calculated based on the Safety Sample. Detection and reporting of the congenital, familial, and genetic disorders occurred during with the pre- or post-natal period; some fetuses/neonates had more than one disorder.                      AE, adverse event; DYD, dydrogesterone; MVP, micronized vaginal progesterone; TEAE, treatment-emergent adverse event.                 </small>			

fppt.com

## Đặc điểm trẻ sinh ra: tương đương giữa 2 nhóm

	Oral DYD (30 mg) (n = 497)	MVP (600 mg) (n = 477)
<b>Gender, n (%)<sup>a</sup></b>		
Male	120 (56.3)	88 (55.7)
Female	93 (43.7)	70 (44.3)
<b>Abnormal findings of physical examination, n (%)<sup>a</sup></b>		
Yes	14 (6.6)	12 (7.6)
No	199 (93.4)	146 (92.4)
Height, cm (mean ± SD)	48.8 ± 3.9	49.4 ± 2.8
Weight, kg (mean ± SD)	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.6
Head circumference, cm (mean ± SD)	33.4 ± 2.4	33.8 ± 1.9
<b>APGAR score (mean ± SD)</b>		
1 min postpartal	8.1 ± 1.5	8.2 ± 1.5
5 min postpartal	9.0 ± 1.3	9.2 ± 1.1

<sup>a</sup>Percentages are calculated based on the full analysis sample.

APGAR, appearance, pulse, grimace, activity, respiration; DYD, dydrogesterone; MVP, micronized vaginal progesterone; SD, standard deviation.

fppt.com

## Dydrogesterone – Dữ liệu độ an toàn

- Dydrogesterone đã được đưa ra thị trường và sử dụng trên toàn thế giới **từ những năm 1960** để điều trị một số tình trạng liên quan đến thiếu hụt progesterone
- Xem xét những khuyết tật bẩm sinh từ năm 1977-2005 đã không cho thấy bất kỳ bằng chứng nào hỗ trợ cho mối liên quan giữa dị tật bẩm sinh với dydrogesterone
- **Trên 10 triệu trường hợp** thai sử dụng dydrogesterone trong tử cung trong thời gian nghiên cứu

2016



Quessier-Luft A. Early Hum Dev. 2010; 82: 375-7



## Dydrogesterone – Dữ liệu độ an toàn

- Dựa trên số liệu bán dydrogesterone, ước tính số lượng tích lũy các bệnh nhân sử dụng dydrogesterone ở tất cả các chỉ định từ tháng 4 năm 1960 đến tháng 4 năm 2014 là **trên 94 triệu bệnh nhân**.
- Trong số đó, ước tính có **hơn 20 triệu trường hợp thai sử dụng dydrogesterone trong tử cung mà không có sự tăng rõ ràng về những kết quả xấu đối với thai kỳ**

2016



Mirza FQ và cộng sự, Gynecol Endocrinol, 2015; 30(2): 107-110

fppt.com

## Kết luận

- KTBT trong IVF dẫn đến suy hoàng thể. Cần phải hỗ trợ hoàng thể khi chuyển phôi tươi
- Progestogen là nội tiết quan trọng được sử dụng trong các phác đồ hỗ trợ sinh sản
- Sử dụng Dydrogestogen trong hỗ trợ sinh sản cho hiệu quả và tính an toàn tương đương với sử dụng MVP → có thể mở thêm một lựa chọn nhằm hỗ trợ hoàng thể trong IVF trong tương lai

fppt.com

# CHÂN THÀNH CẢM ƠN



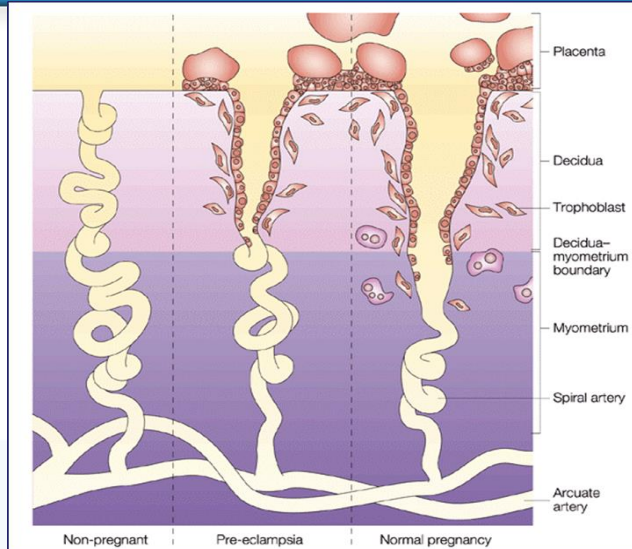
## Tỷ lệ thành công khi áp dụng kỹ thuật IVF/ ICSI

- **24.7%** tỷ lệ thành công có thai trên lâm sàng trên tất cả phụ nữ được điều trị bằng IVF.
- **50%** của tất cả các phôi được nuôi cấy in vitro đạt đến giai đoạn phôi nang của ngày thứ 6.
- Khoảng **15%** chuyển phôi (ET) phát triển thành thai nhi

HFEA 2011

fppt.com

**Tác động non-genomic trên tế bào T CD8+,  
qua Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF) đến Th2**



fppt.com