


GIAN CARLO DI RENZO
 Giáo sư
 Thư ký danh dự FIGO
 Giám đốc Trung tâm Y học Sinh sản và Chu sinh
 Đại học Perugia - Ý
 HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
 VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
 TP Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015


VIETNAM 2015
VAI TRÒ CỦA PROGESTERONE TRONG THAI KỲ CÓ BIẾN CHỨNG
 G.C. Di Renzo, MD, PhD, FRCOG(hon) FACOG (hon)
 Dept of Obstetrics and Gynecology & Centre of Perinatal and Reproductive Medicine,
 University of Perugia, Perugia Italy

SINH LÝ HỌC HOÀNG THÊ
 II. Sự tạo phản ứng đặc biệt ở tử cung (tăng sinh progesterone) bởi các chiết xuất từ hoàng thể
 GEORGE W. CORNER AND WILLARD M. ALLEN
 From the Department of Anatomy, University of Rochester, School of Medicine and Dentistry
 Received for publication December 19, 1928


 George W. Corner


 Willard M. Allen

Corner GW and Allen WM Am J Physiol 1929;38:326-39.

Thí nghiệm thay thế cổ điển

- Nguyên liệu được chiết xuất từ hoàng thể của lợn (dịch chiết cón)
- Sử dụng cho thỏ đang mang thai mà đã cắt bỏ buồng trứng
- Kết quả: những thay đổi trong nội mạc tử cung phù hợp với việc duy trì thai kỳ
- Kết luận: “Hoàng thể” có chứa chất có khả năng duy trì thai kỳ

American Journal of Physiology 1930:326-339.

Science August 16, 1935

NOMENCLATURE OF CORPUS LUTEUM HORMONE

DURING the past year the progestational hormone has been isolated from the corpus luteum in pure form and its constitution established. Heretofore two different names have been used for this hormone in the literature (progestin, luteosterone). For the sake of international uniformity we agree to use hereafter in the scientific literature only the name progesterone for the pure hormone. As is known, the pure hormone exists in two different forms, one melting at 128° (uncorr.) and the other at 121° (uncorr.). The higher melting form (Compound B of Wintersteiner and Allen (1934)² and Compound C of Slotta, Ruchig and Fels (1934)¹) will be known as α progesterone and the lower melting form (Compound C of Wintersteiner and Allen and Compound D of Slotta, Ruchig and Fels) as β progesterone. We hope that these names will be generally accepted in the scientific literature.

W. M. ALLEN
A. BUTENANT
G. W. CORNER
K. H. SLOTTA

* BRESLAU, GERMANY;
DANIEL-LANGFUTER;
ROCHESTER, N. Y.

Phân lập Progesterone Giải Nobel Hóa học năm 1939



Adolf Butenandt
Germany
1903-1995



Leopold Ruzicka
Croatia/Switzerland
1887-1976

www.nndb.com

Russell Marker (1940)

Tổng hợp progesterone từ *diosgenin* – steroid thực vật từ giống khoai hoang dã ở Mexico (*Dioscorea Mexicana*)



Progesterone tự nhiên dạng vi hạt

Giống thực vật
ở Mexico,
Trung Quốc

DIASCOREA

(« Wild Yam »)

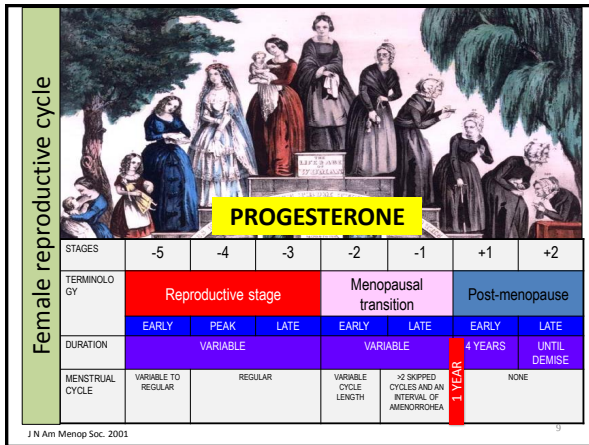
Đã xuất Alcaloid

DIOSGENIN

Bán tổng hợp

P4





Sử dụng trong điều trị

Vô kinh
 Xuất huyết tử cung chức năng
 Hội chứng tiền kinh nguyệt
 Tăng sản nội mạc tử cung
 Tránh thai (một mình hoặc kết hợp với estrogen)
 Hỗ trợ trong suy giảm đoạn hoàng thể, trong hỗ trợ sinh sản và cả trong duy trì thai kỳ
 Sảy thai tái phát
 Sinh non

(Di Renzo et al., 2001).

10

Nhiều vai trò sinh lý của progesterone, cùng với dược động học và dược lực học của nó, đã được nghiên cứu rộng rãi trong nhiều năm qua.

Từ năm 1935, progesterone đã được tổng hợp và ngay sau đó đã có mặt trên thị trường; trong suốt những năm tiếp theo, việc sử dụng nó trở nên phổ biến trong thực hành lâm sàng.

Tuy nhiên, việc sử dụng progesterone trong sinh lý bệnh của thai kỳ vẫn còn gây tranh cãi vì nhiều lý do.

11

PROGESTERONE: CÁC ĐƯỜNG DÙNG THUỐC

12



“Progestogens”

Progesterone “tự nhiên”

Các hợp chất tổng hợp có hoạt tính progesterone

American Journal of Physiology 1930:326-339.

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)

Dược lực học đặc trưng của progesterone

- Các hoạt tính sinh học - gắn kết receptor
- Tác dụng kháng androgen
- Tác dụng kháng mineralocorticoid
- Tác dụng an thần
- Tác dụng trên nội mạc tử cung
- Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương
- Ảnh hưởng trên mạch máu và trọng lượng cơ thể
- Ảnh hưởng trên ngực ở phụ nữ

Hoạt tính sinh học của progesterone tự nhiên so với các progestin tổng hợp

	PR	Anti-E	ER	AR	Anti-A	Anti-Mineral.	GABA _A
Progesterone	+	+	-	-	+	+	+
Drospirenone	+	+	-	-	+	+	-
Dydrogesterone	+	+	-	-	-	±	-
MPA	+	+	-	±	-	-	-
LNG	+	+	-	+	-	-	-

Progesterone dạng vi hạt

Thêm tinh thể progesterone nhỏ để kéo dài chuỗi các axit béo

Cải thiện sự hấp thu và sinh khả dụng do tăng diện tích tiếp xúc bề mặt với bề mặt niêm mạc

Được sử dụng ban đầu để làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương khi dùng đường uống

Chuyển hóa của Progesterone tự nhiên đường uống

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

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



5a-pregnanolone and 5b-pregnanolone (GABA_A)
5a-pregnanedione and 5b-pregnanedione (anti-mitotic, tocolytic)

Progesterone đường âm đạo Tác dụng lần đầu qua tử cung

Phụ nữ bị mất chức năng buồng trứng sử dụng ba liều khác nhau progesterone dạng gel âm đạo.

Đo nồng độ Gonadotropins và steroid huyết thanh, thực hiện sinh thiết nội mạc tử cung.

Progesterone đường âm đạo tạo sự chuyển đổi nội tiết bình thường ở nội mạc tử cung mặc dù nồng độ trong huyết tương thấp, cho thấy có tác dụng trực tiếp lên tử cung hoặc "tác dụng lần đầu qua tử cung".

Fanchin, Obstet Gynecol, 1997

PREIS SCHOOL
 Permanent International and European School in Naturopathy,
 Hermeticism and Reproductive Medicine

Sử dụng qua đường âm đạo

Uterus
 Migration through cervical tissue and lower segment of uterus up to the fundus
 Vaginal application of Progesterone

Tác dụng lần đầu qua tử cung/ phân phối đến cơ quan đích

Cicimelli E et al, *Obstet Gynecol* 2000; 95: 403-6

21

PREIS SCHOOL
 Permanent International and European School in Naturopathy,
 Hermeticism and Reproductive Medicine

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

Nồng độ progesterone huyết tương ở trạng thái ổn định

Route	Dose	ng/ml
Vaginal Pg	4x200 mg/d	~12
IM Pg	2x50 mg/d	~70

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

Route	Dose	ng Pg/mg protein
Vaginal Pg	4x200 mg/d	~11
IM Pg	2x50 mg/d	~1

Miles A et al, *Fertil Steril* 1994; 62: 485-9

22

Chuyển hóa của Progesterone tự nhiên qua đường âm đạo

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

↓

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

23

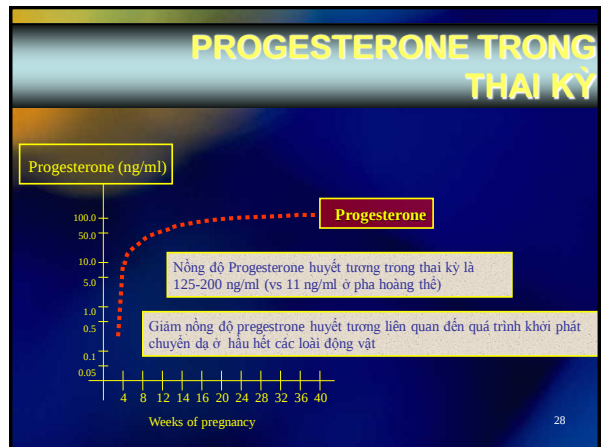
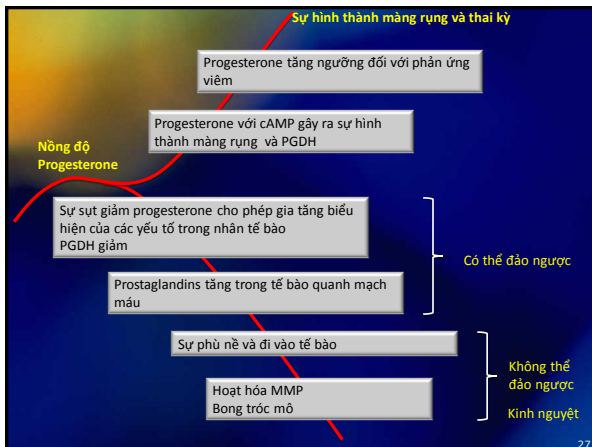
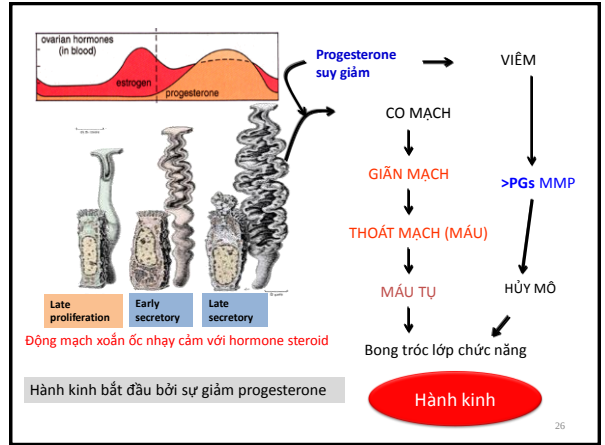
Đặc điểm của MP so với Progestin tổng hợp

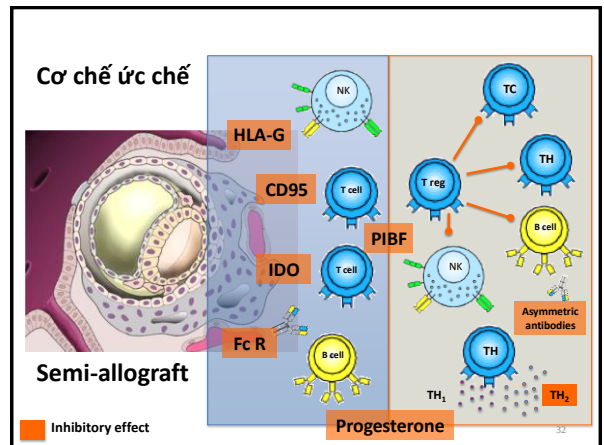
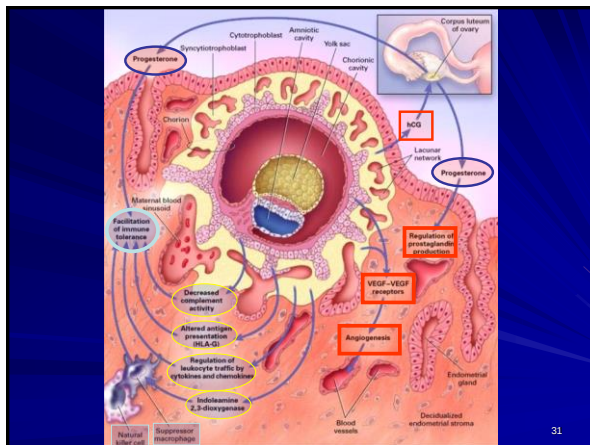
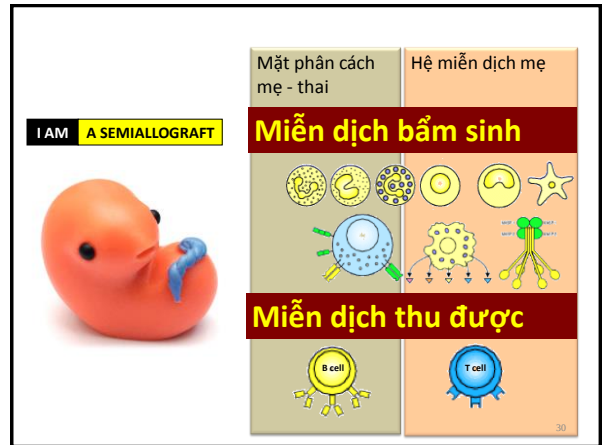
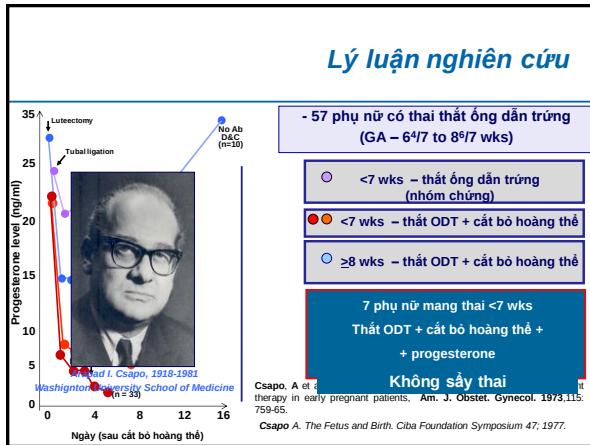
- Đồng nhất sinh học với progesterone sản xuất từ buồng trứng
- Tổng hợp từ tiền chất tự nhiên chiết xuất từ giống khoai hoang dã (*Dioscorea* sp)
- Sinh khả dụng tối ưu ở dạng vi hạt và hỗn dịch dầu

CC(=O)C1CCC2C(C1)CCC3C2CCC4C3CCC(=O)C4

- Vai trò quan trọng của kích thước các hạt (10 µm)
- Vai trò quan trọng của bản chất các tá dược thân dầu

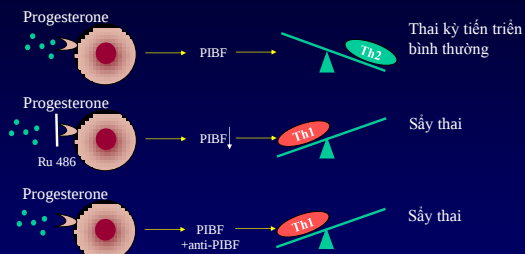
24





Progesterone-induced Blocking Factor (PIBF)

Mối liên quan giữa nội tiết và hệ miễn dịch

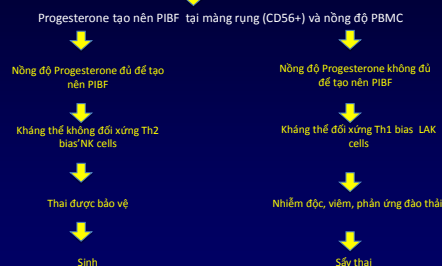


33

KẾT CỤC THAI KỲ

Thai/Nguyên bào nuôi
50% TỬ CHÁI / 50% TỬ MẸ

PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH KHI TIẾP XÚC KHÁNG NGUYÊN CẤY GHEP LA



Vai trò then chốt của cơ chế điều hòa miễn dịch thông qua thụ thể của progesterone trong thai kỳ bình thường (PBMC= Tế bào máu ngoại biên đơn nhân; NK= Tế bào diệt tự nhiên; LAK cells= Tế bào diệt được lymphokine hoạt hóa)
DI RENZO GYN ENDOCR 2012

Tương tác nội tiết – miễn dịch

Progesterone điều tiết các phản ứng miễn dịch ở mẹ từ

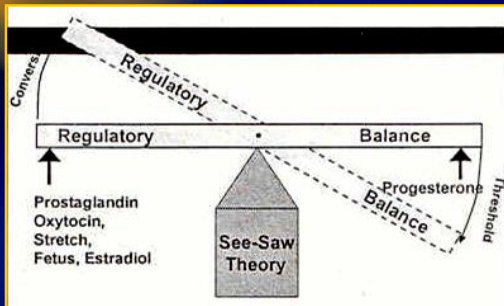


35

Csapo và cs. cho rằng "nếu progesterone là không thể thiếu trong việc duy trì một thai kỳ bình thường thì sự suy giảm progesterone là một điều kiện tiên quyết của việc chấm dứt thai kỳ"

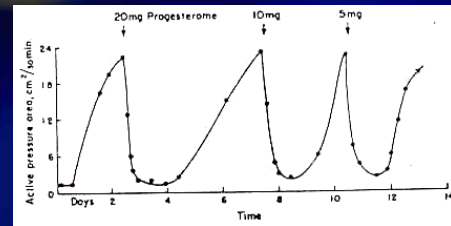
36

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



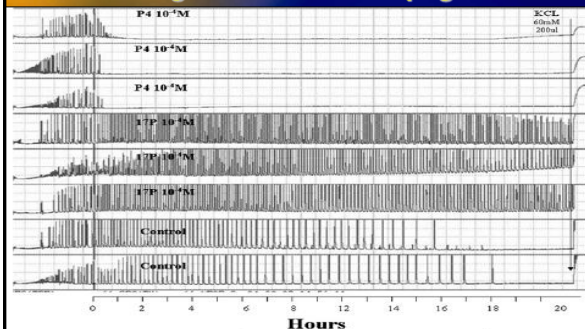
Sự ức chế và phục hồi hoạt động có tính chu kỳ của tử cung, kết quả từ việc tăng và giảm có tính chu kỳ của progesterone.

Lưu ý mối liên quan giữa liều lượng và thời gian khả dụng



(From Csapo and Takeda, 1962)

Những thay đổi trong tần số cơn gò giữa mô chứng và mô có tác động của P4



Ruddock NK et al *Am J Obstet & Gynecol* 2008

Giảm rõ rệt độ nhạy progesterone khi thai đủ tháng có thể là hệ quả của các cơ chế khác nhau, bao gồm:

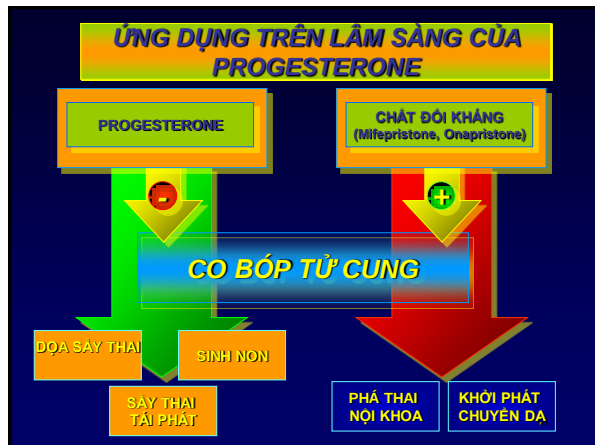
Sự thay đổi trong tỷ lệ các đồng vị PR có chức năng kháng viêm của P ↓

Sự chuyển hóa của progesterone trong tử cung thành các hợp chất không hoạt tính

Sự thay đổi các nồng độ protein cofactor ảnh hưởng đến sự hoạt hoá chéo PR

Sự ức chế chéo tính cảm ứng kháng viêm của PR

Di Renzo et al *BJOG*, 2005



Progesterone: Duy trì thai kỳ	
1	Điều tiết phản ứng miễn dịch ở mẹ Druckmann R, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2000 Szekeres-Bartho J, et al. Int Immunopharmacol. 2001 Di Renzo GC, et al. Gynec Endocrinol. 2012
2	Ngăn chặn phản ứng viêm Schwartz N, et al. Am J Obstet Gynecol. 2009
3	Giảm co thắt tử cung Fanchin R, et al. Hum Reprod. 2000 Perusquia M, et al. Life Sci. 2001 Chanrachakul B, et al. Am J Obstet Gynecol. 2005
4	Cải thiện tuần hoàn tử cung-nhau thai Liu J, et al. Mol Hum Reprod. 2007 Czajkowski K, et al. Fertil Steril. 2007

**PROGESTERONE
&
SẼY THAI TÁI PHÁT**

Bảng chứng về hiệu quả của Progesterone

- Cắt bỏ hoàng thể trong thai kỳ → Sảy thai
- Suy hoàng thể
- Hỗ trợ sinh sản với progesterone
- RU 486 hoặc Mifepristone (anti-progesterone) để chấm dứt thai kỳ

Nồng độ progesterone để dự đoán sảy thai?

Serum progesterone (ng/ml)	Spontaneous miscarriage	Intrauterine pregnancy
0-4.9	1093 (85.5%)	2 (0.2%)
5.0-9.9	46 (65.8%)	126 (17.8%)
10.0-14.9	181 (31.3%)	338 (58.4%)
15.0-19.9	59 (9.8%)	509 (84.4%)
20.0-24.9	39 (7.7%)	451 (88.8%)

Gestational age (weeks)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)
Progesterone < 10 ng/ml ^a			
5-8	56	98	95

Qureshi NS, et al. Maturitas 2009;65:535-41
Lin YS, Liu CH. Int J Gynecol Obstet 1995;51:33-8

Tỷ lệ sảy thai giữa progesterone tự nhiên so với không điều trị

Study	Type of study	Progesterone formulation	Treatment n (%)	Control n (%)	Odds ratio	95%CI
Gerhard et al, 1987	RCT	Suppository	3/26 (12)	5/26 (19)	0.54	0.07 – 3.25
Nyboe Anderson et al, 2002	RCT	Pellet inserted into gluteal muscle	18/153 (12)	22/150 (15)	0.78	0.37 – 1.59
Swyer and Daley, 1953	RCT	Suppository	11/60 (18)	13/53 (25)	0.69	0.25 – 1.88
Vignali and Centinolo, 2000	Clinical trial	Cream	3/19 (16)	3/15 (20)	0.75	0.09 – 6.68
Clifford et al, 1996	RCT	Suppository	4/20 (20)	7/26 (27)	0.68	0.12 – 3.29

46



Điều trị Progesterone làm giảm PI và S/D của động mạch tử cung trong dọa sảy thai

Index	Examination 1 (visit 1)	Examination 2 (visit 2)	Examination 3 (visit 3)
Uterine arteries			
Progesterone group			
RI	0.99 ± 0.42	0.92 ± 0.24	0.83 ± 0.13
PI	2.9 ± 4.4	3.2 ± 2.6	2.4 ± 0.9
S/D	7.27 ± 3.4	5.59 ± 2.6	7.15 ± 6.4
Dydrogesterone group			
RI	0.9 ± 0.1	0.92 ± 0.21	0.86 ± 0.16
PI	3.04 ± 1.98	2.88 ± 1.25	2.28 ± 1.18
S/D	7.72 ± 2.83	5.67 ± 2.27 ^a	5.29 ± 2.49 ^a

Các trường hợp dọa sảy thai đã được điều trị bằng progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo 300mg hoặc dydrogesterone 3x10mg trong 6 tuần. Theo dõi mỗi 2 tuần sau đó.

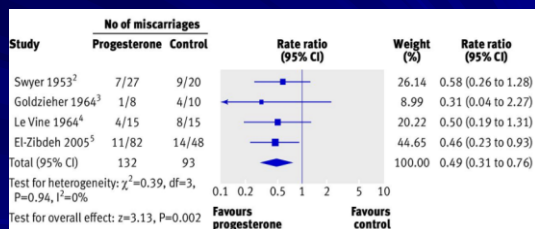
Czajkowski K, et al. Fertil Steril 2008 47

Phân tích gộp các thử nghiệm Progestins

	Goldzieher 1964 ² (n=18)	Le Vine 1964 ³ (n=30)	Smyer 1953 ⁴ (n=47)	El-Zibdeh 2005 ⁵ (n=130)
Clinical characteristics				
Population	Analysis restricted to those with a history of ≥3 miscarriages	History of three consecutive miscarriages	Analysis restricted to those with a history of ≥3 miscarriages	Unexplained ≥3 consecutive miscarriages
Intervention	Medroxyprogesterone 10 mg/day (oral)	Hydroxyprogesterone caproate 500 mg/week (intramuscular)	Progesterone pellets 6 × 25 mg inserted into gluteal muscle	Dydrogesterone 10 mg twice daily (oral)
Comparison	Placebo	Placebo	No treatment	No treatment
Duration of treatment	Unclear	Until miscarriage or 36 weeks	Unclear	From diagnosis of pregnancy to 12 weeks
Quality features				
Randomisation method	"Sequentially numbered bottles"	Alternation	Alternation	"Randomised" (method not given)
Allocation concealment	Unclear	Unclear	Inadequate	Unclear
Blinding	Double	Double	No	No
Intention to treat analysis	Unreported	No	Unreported	Yes
Follow-up rates (%)	100	54 (26/56 participants excluded)	100	100
Lost score	2/5	0/5	1/5	0/5

Coomarasamy BMJ 2011 48

Phân tích gộp các thử nghiệm Progesterins



Coomarasamy BMJ 2011
49

Trong một phân tích phụ của ba nghiên cứu ở phụ nữ sẩy thai tái phát, điều trị progesterogen làm giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ sẩy thai so với giả dược hoặc không điều trị (**OR 0.38; 95% CI 0.20 to 0.70**).

Cochrane Database Syst Rev 2008

3 nghiên cứu trước đó của Cochrane và nghiên cứu của El Zibdeh về P4

- Giá trị OR luôn cho thấy việc điều trị progesterone là thích hợp.
- Cứ mỗi 5 phụ nữ được điều trị progestin, có thêm 1 người thành công so với không điều trị.

Daya Maturitas 2009

51

47 trường hợp

Tuổi	28-45
Trung bình	37
Tiền căn sẩy thai	>2
APA	32%
ATA	33%
ANA	28%
AOA	2%
↑ NK cells	40%
↑ CD4/CD8	15%

Di Renzo, 2003

Điều trị thành công sảy thai do miễn dịch với progesterone (liều cao)



		Sinh	Sảy
Phụ nữ với 2 lần sảy thai	Tự miễn Âm (n=10)	2 (40%)	3 (60%)
	Không điều trị (n=5)	5 (100%)	0
	ASA 100 mg/đie (n=5)		
	Tự miễn Dương (n=30)	28 (93%)	2 (7%)
	ASA 100 mg/đie và Progesterone (n=30)		
Phụ nữ sảy thai > 2 lần			
	Không điều trị (n=6)	3 (50%)	3 (50%)
	Tự miễn Âm (n=27)	18 (85%)	3 (15%)
	ASA 100 mg/đie (21)		
	Tự miễn Dương (n=34)	29 (85%)	5 (15%)
	ASA 100 mg/đie và Progesterone (n=34)		



TÓM TẮT

• Trong trường hợp RPL: Chẩn đoán APS → LA và ACA (+), khoảng 6-8 tuần.
Nếu (+), điều trị LWMH + Aspirin cho lần mang thai tiếp theo.

Liệu pháp miễn dịch hoặc IVIG không áp dụng cho điều trị trong trường hợp RPL.

Sử dụng LWMH và/ hoặc aspirin trong phòng ngừa RPL trong tăng đông máu do di truyền, ngoại trừ APS, cũng được khuyến cáo nhưng chưa được chứng minh.

TÓM TẮT

Progesterone tự nhiên dạng vi hạt có vai trò trong phòng ngừa RPL
Đường dùng tốt nhất là đặt âm đạo.

Liều dùng khuyến cáo: 200-400 mg/ ngày từ khi có thai hoặc xét nghiệm (+) cho đến tuần thứ 20.

Nếu LPD, tăng 600 mg/ ngày

Nếu bệnh nhân có nguy cơ cao PTB, tiếp tục sử dụng đến tuần thứ 35

32

PROGESTERONE & SINH NON

33



*Khi nào thì chúng ta quyết định
Sử dụng progesterone?*

Chiến lược phòng ngừa

Cách nhận ra các yếu tố nguy cơ



- Tiền căn sinh non
- Chiều dài kênh cổ TC ngắn ở tam cá nguyệt giữa thai kỳ qua Siêu âm
- Song thai



Làm thế nào
chúng ta có
CHỨNG CỨ
LÂM SÀNG cho
những điều đó?

Kết quả nghiên cứu

Bao gồm 36 RCTs 8523 phụ nữ
12515 trẻ sơ sinh

> Progesterone so với giả được ở phụ nữ có tiền căn sinh non

Tử vong chu sinh	6 N/ cứu	N = 1453	RR 0.50	[95% CI 0.33 to 0.75]
Sinh non < 34 tuần	5 N/ cứu	N = 602	RR 0.31	[95% CI 0.14 to 0.69]
Sinh non < 37 tuần	10 N/ cứu	N = 1750	RR 0.55	[95% CI 0.42 to 0.74]
Cân nặng lúc sanh của trẻ < 2500 g	4 N/ cứu	N = 692	RR 0.58	[95% CI 0.42 to 0.79]
Có sử dụng thông khí hỗ trợ	3 N/ cứu	N = 633	RR 0.40	[95% CI 0.18 to 0.90]
Viêm ruột hoại tử trẻ sơ sinh	3 N/ cứu	N = 1170	RR 0.30	[95% CI 0.10 to 0.89]
Tử vong sơ sinh	6 N/ cứu	N = 1453	RR 0.45	[95% CI 0.27 to 0.76]
Nhập NICU	3 N/ cứu	N = 389	RR 0.24	[95% CI 0.14 to 0.40]
	1 N/ cứu	N = 148	MD** 4.47	[95% CI 2.15 to 6.79]

Giảm ý nghĩa thống kê
Có giá tăng ý nghĩa thống kê trong việc kéo dài thai kỳ

Dựa trên các kết cục chính được đánh giá, không có sự khác biệt về tác động trong đường dùng, thời gian bắt đầu liệu trình và liều progesterone

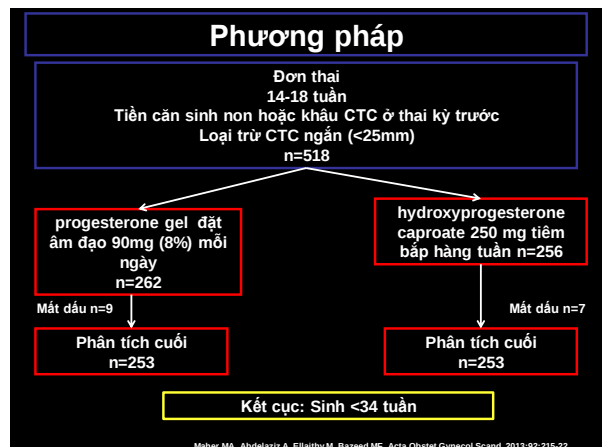
AOGS MAIN RESEARCH ARTICLE

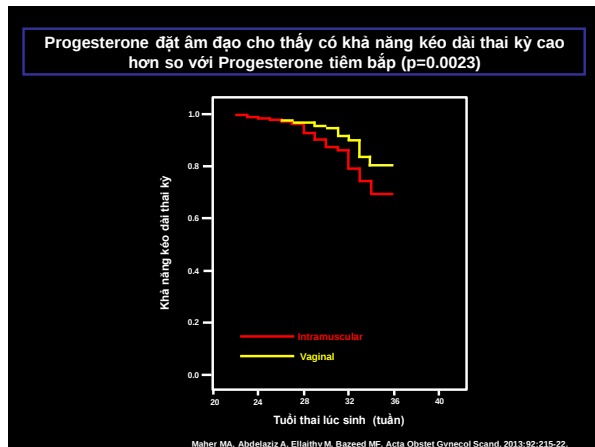
Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone

MOHAMMAD AHMED MAHER^{1,2}, AHMED ABDELAZIZ^{1,3}, MOHAMED ELLAITHY^{1,3} & MOHAMED FAYEZ BAZEED^{1,4}

¹Armed Forces Hospital Southern Region, Khamis Mushyat, Saudi Arabia, ²Obstetrics and Gynaecology Department, Faculty of Medicine, Menofiya University, Shebin Elkhayma, ³Obstetrics and Gynaecology Department, Faculty of Medicine, Ain-Shams University, Cairo and ⁴Diagnostic Radiology Department, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M, Bazeed MF. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:215-22.





Progesterone đặt âm đạo liên quan đến việc giảm có ý nghĩa nguy cơ nhập NICU khi so sánh với Progesterone tiêm bắp

Kết cục sơ sinh	progesterone đặt âm đạo (n=253) %	progesterone tiêm bắp (n=249) %	P-value	Odds ratio (95% CI)
Nhập NICU	15.4	25.7	0.006	0.53 (0.34-0.82)
Apgar score <7	9.5	15.3	0.07	0.58 (0.34-1.00)
Hội chứng suy hô hấp	7.5	1.04	0.32	0.70 (0.37-1.29)
Nhiễm trùng huyết xác định qua nuôi cấy	2.0	1.6	0.98	1.23 (0.33-4.65)
Cơ giật	8.3	11.6	0.27	0.69 (0.38-1.24)
Xuất huyết trong não thất	2.0	2.0	0.77	0.98 (0.28-3.44)
Viêm phổi	2.0	1.6	0.98	1.23 (0.33-4.65)
Viêm ruột hoại tử	1.2	0.8	0.99	1.48 (0.25-8.95)

Maher MA, Abdelaziz A, Eilalthi M, Bazeed MF. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:215-22.

Progesterone tiêm bắp có liên quan đến gia tăng có ý nghĩa nguy cơ tác dụng phụ của thuốc so với progesterone đặt âm đạo

Kết cục trên mẹ	progesterone đặt âm đạo (n=253) %	progesterone tiêm bắp (n=249) %	P-value	Odds ratio (95% CI)
Tác dụng phụ	7.5	14.1	0.017	2.01 (1.12-3.63)
Nhập viện vì dọa sinh non	21.3	25.3	0.35	1.25 (0.82-1.89)
Chỉ định thuốc giảm gò	12.6	17.7	0.15	1.48 (0.90-2.43)
Ôi vỡ sớm	21	12	0.21	1.51 (0.84-2.72)
Nhiễm trùng ối trên lâm sàng	1.2	0	0.25	-
Chỉ định sinh non	6.3	3.6	0.23	0.56 (0.24-1.28)
Biến chứng liên quan đến thai kỳ nguy cơ	11.1	8.4	0.40	0.74 (0.41-1.34)

Maher MA, Abdelaziz A, Eilalthi M, Bazeed MF. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:215-22.

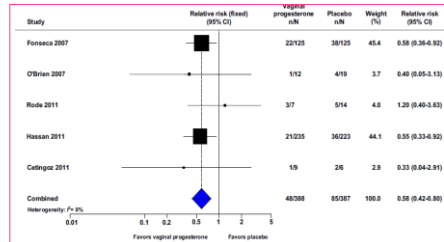
Progesterone đặt âm đạo giúp ngăn ngừa sinh non tái diễn

- Hiệu quả hơn progestogen tiêm bắp
- Ít tác dụng phụ hơn

Maher MA, Abdelaziz A, Eilalthi M, Bazeed MF. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92:215-22.

Progesterone ở phụ nữ có chiều dài CTC ngắn

Vai trò progesterone đặt âm đạo với các thai kỳ sinh non trước 33 tuần



Kết luận: sử dụng progesterone đặt âm đạo cho các phụ nữ không triệu chứng với siêu âm có chiều dài kênh CTC ngắn làm giảm nguy cơ sinh non, bệnh suất và tử suất trẻ sơ sinh.

Romero R et al. *Am J Obstet Gynecol* 2012

70

Chiều dài cổ tử cung ngắn

Sử dụng Progesterone đường âm đạo ở phụ nữ không có triệu chứng với siêu âm có cổ tử cung ngắn ở tam cá nguyệt giữa làm giảm PTD (N=775)

Outcome	No. of trials	No. of events/total no.		Pooled RR (95% CI)	I ² (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo			
Respiratory distress syndrome	5	25/411	52/416	0.48 (0.39-0.76)	0	15 (11-33)
Intraventricular hemorrhage	5	6/411	9/416	0.74 (0.27-2.05)	0	-
Neonatal death	5	8/411	15/416	0.55 (0.26-1.19)	43	-
Admission to NICU	5	85/411	121/416	0.75 (0.59-0.94)	0	14 (8-57)
Mechanical ventilation	5	35/411	51/416	0.66 (0.44-0.98)	0	24 (15-408)
Congenital anomaly	7	30/1967	34/1954	0.89 (0.55-1.44)	0	-
Any maternal adverse event	3	86/824	80/595	1.04 (0.79-1.38)	0	-

... Và điều này giúp cải thiện bệnh suất và tử suất ở trẻ sơ sinh

71

REPORTS OF MAJOR IMPACT

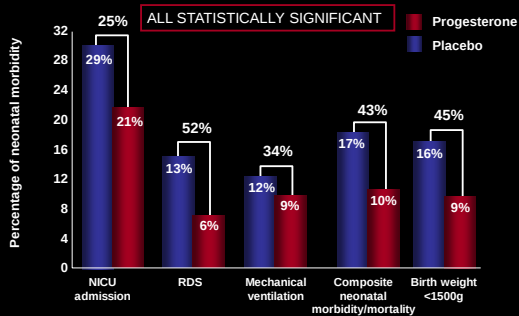
www.AJOG.org

Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data

Roberto Romero, MD; Kypros Nicolaides, MD; Agustín Conde-Agudelo, MD, MPH; Ann Tabor, MD; John M. O'Brien, MD; Ekin Cetingoz, MD; Eduardo Da Fonseca, MD; George W. Creasy, MD; Katharina Klein, MD; Line Rode, MD; Priya Soma-Pillay, MD; Shalini Fusey, MD; Cetin Cam, MD; Zarko Alfirevic, MD; Sonia S. Hassan, MD

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS, *Am J Obstet Gynecol*. Feb 2012

Hiệu quả Progesterone qua đường âm đạo trên kết cục trẻ sơ sinh



Progestogen tổng hợp đường tiêu và cổ tử cung ngắn?

OBSTETRICS WORLD PREMATURE DAY

17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm

William A. Grobman, MD, MBA; Elizabeth A. Thom, PhD; Catherine Y. Spong, MD; Jay D. Iams, MD; George R. Saade, MD; Brian M. Mercer, MD; Alan T. N. Tita, MD; Dwight J. Rouse, MD; Yoram Sorokin, MD; Ronald J. Wapner, MD; Kenneth J. Leveno, MD; Sean Blackwell, MD; M. Sean Esplin, MD; Jorge E. Tolosa, MD, MSCE; John M. Thorp Jr, MD; Steve N. Caritis, MD; J. Peter Van Dorsten, MD; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network

CONCLUSION: Weekly IM 17-OHPc does not reduce the frequency of PTB in nulliparous women with a short cervix < 30 mm

Grobman WA et al. Am J Obstet Gynecol. 2012 Nov;207(5):390.e1-8

SONG THAI

Progesterone đường âm đạo có hiệu quả trên phụ nữ mang song thai có cổ tử cung ngắn?

Hiệu quả của Progesterone đường âm đạo trên bệnh suất / tử suất sơ sinh trong song thai (Phân tích phụ)

	Composite neonatal morbidity/mortality		
	Placebo	Vaginal Progesterone	RR (95% CI)
Twins	39.6% (23/58)	23.9% (11/46)	0.52 (0.29-0.93)

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien J, Cetingoz E, DA Fonseca E, Creasy G, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan S Am J Obstet Gynecol 2011;12:003

PROGESTERONE ĐẶT ÂM ĐẠO TRONG SONG THAI

Progesterone đặt âm đạo tác động có ý nghĩa trên các nhóm:

- Phụ nữ với chiều dài CTC ≤ 25 mm với tuổi thai được chọn ngẫu nhiên ($P=0.0060$);
- Phụ nữ với chiều dài CTC ≤ 25 mm trước 24 tuần tuổi thai ($P=0.0055$), và
- Phụ nữ có tiền căn chuyển dạ sinh non tự nhiên trước 37 tuần tuổi thai ($P=0.0013$).

Shuit et al BJOG 2014

Kết quả nghiên cứu

- Progesterone so với giả dược ở phụ nữ có CTC ngắn được xác định qua siêu âm ngã âm đạo

Sinh non < 34 tuần	2 N/ cứu	N=438	RR 0.64 [95% CI 0.45 to 0.90]
Sinh non < 28 tuần	2 N/ cứu	N=1115	RR 0.59 [95% CI 0.37 to 0.93]

Giảm có ý nghĩa thống kê

Không thể đánh giá được tác động của đường dùng, tuổi thai tại thời điểm bắt đầu liệu trình hoặc tổng liều cộng dồn

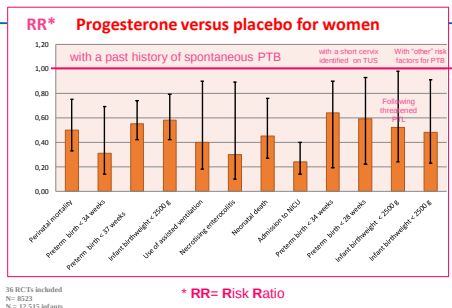
- Progesterone so với không điều trị/ giả dược ở những phụ nữ được theo dõi có biểu hiện dọa sinh non

Cân nặng lúc sinh của trẻ sơ sinh < 2500 g	1 N/ cứu	N = 70	RR 0.52 [95% CI 0.28 to 0.98]
	Giảm có ý nghĩa thống kê		

- Progesterone so với giả dược ở phụ nữ có những yếu tố nguy cơ "khác" của sinh non

Cân nặng lúc sinh của trẻ sơ sinh < 2500 g	3 N/ cứu	N = 482	RR 0.48 [95% CI 0.25 to 0.91]
	Giảm có ý nghĩa thống kê		

Kết quả



SMFM Clinical Guidelines

Progesterone and Preterm Birth Prevention: Translating Clinical Trials Data into Clinical Practice.

SMFM Clinical Guideline

From the Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee with the assistance of Vincenzo Berghella, Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

Berghella et al. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(5): 376-86

Bằng chứng và khuyến cáo

- Có bằng chứng mức độ 1 về phòng ngừa sinh non và lợi ích trên trẻ sơ sinh khi điều trị với **progesterone đường âm đạo** ở thai kỳ đơn thai có nguy cơ thấp với CTC ngắn xác định qua siêu âm ngà âm đạo
- Chiến lược này không chỉ mang lại lợi ích về mặt cải thiện sức khỏe trong trường hợp sinh non mà còn mang lại hiệu quả kinh tế

European Association of Perinatal Medicine
"Study Group on "Preterm birth"



Hướng dẫn xử trí chuyển dạ sinh non

G. C. Di Renzo (Italy)

L. Cabero Roura (Spain)

F. Facchinetti (Italy)

A. Antsaklis (Greece), C. Sen (Turkey), R. Lamont (UK),
G. Breborowicz (Poland), S.C. Robson (UK), M. Robson (Ireland), A. Shennan (UK), F.
Stamatian (Romania), A. Mikhailov (Russia), N. Montenegro (Portugal),
Gratacos (Spain) P. Husslein (Austria), Y. Ville (France)

J Perinat Med 2006

J Mat Fet Neon Med 2011

European Guidelines

Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor; diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth

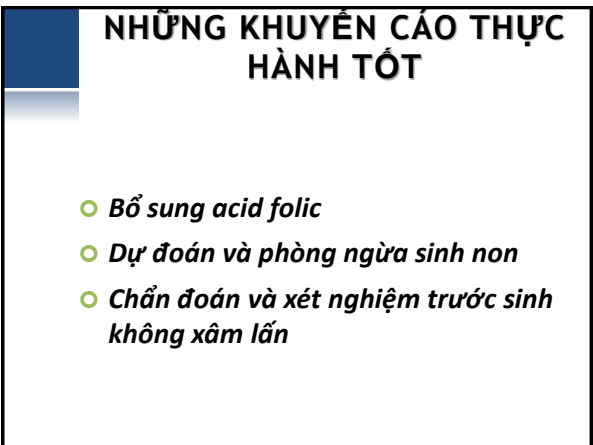
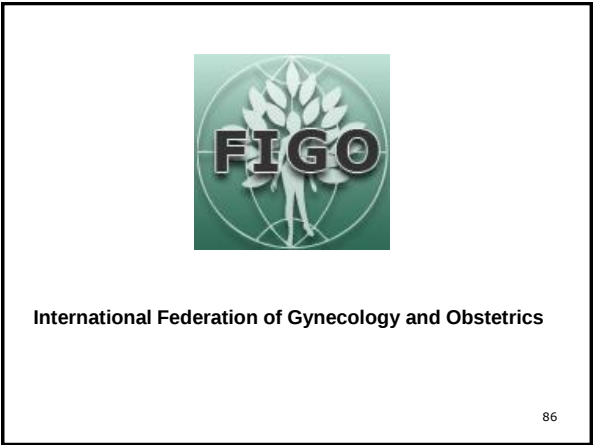
IGIAN CARLO DE RENZO, LUIS CABERO ROMÁN, FABI FACHINETTI*, EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE-STUDY GROUP ON "PRETERM BIRTH"

1. Ở phụ nữ không có triệu chứng và có cổ tử cung sinh non :
200mg P4 đường âm đạo từ giai đoạn sớm nhất khả thi
2. Cổ tử cung ngắn (<25 mm) ở tam cá nguyệt giữa trong thai kỳ đầu tiên, không có triệu chứng :
200mg P4 đường âm đạo
3. Ở phụ nữ có son mang đơn thai đã điều trị thành công dựa sinh non, duy trì giảm có thể giảm khả năng chuyển dạ sinh non : **400mg P4 đường âm đạo**

Cần thêm nhiều nghiên cứu hơn

4. Để an toàn trên mẹ và con, progesterone dạng vi hạt đã được an toàn hơn trong nghiên cứu nghiêm.

Di Renzo GC et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011



CHIỀU DÀI CTC VÀ PROGESTERONE TRONG DỰ ĐOÁN VÀ PHÒNG NGỪA SINH NON

- Đo chiều dài CTC qua siêu âm ngả âm đạo nên được thực hiện ở tất cả sản phụ mang thai từ 19 đến 23 tuần 6/7 ngày. Có thể thực hiện cùng lúc với siêu âm hình thái.
- Sản phụ có CTC ngắn trên siêu âm (<25 mm) phát hiện trong tam cá nguyệt giữa nên được đặt âm đạo progesterone dạng mịn để ngăn ngừa sinh non và làm giảm bệnh suất sơ sinh

- Nên sử dụng progesterone đặt âm đạo dạng mịn (viên 200mg) mỗi đêm hoặc gel progesterone (90mg) mỗi sáng
- Tầm soát chiều dài CTC và sử dụng progesterone đặt âm đạo (90mg gel hoặc viên 200mg) rộng rãi là mô hình khá kinh tế trong chiến lược phòng ngừa sinh non
- Trong trường hợp không có sẵn phương tiện siêu âm ngả âm đạo, có thể dùng các phương tiện khác để đo một cách khách quan và tin cậy

Dẫn số	Tất cả phụ nữ mang đơn thai.
Khuyến cáo	Siêu âm ngả âm đạo chiều dài cổ tử cung nên được thực hiện ở tất cả phụ nữ mang thai ở tuần thứ 19 - 23 6/7. Điều trị progesterone đường âm đạo cho phụ nữ có cổ tử cung ≤ 25 mm.
	200 mg dạng viên nang mềm đường âm đạo hoặc 90 mg progesterone dạng vi hạt gel âm đạo có thể được sử dụng.
Thời gian sử dụng progesterone	Bắt đầu tại thời điểm chẩn đoán có cổ tử cung ngắn cho đến tuần thứ 36 6/7, chuyển dạ sinh hoặc vỡ màng ối.
Đánh giá nguy cơ	Siêu âm ngả âm đạo chiều dài cổ tử cung nên được thực hiện ở tất cả phụ nữ bất kể tiền sử sản khoa.
Khuyến cáo khác	Khi không có siêu âm qua ngả âm đạo, các biện pháp khác có thể được sử dụng để sàng lọc khách quan và đáng tin cậy chiều dài cổ tử cung.

KẾT LUẬN

Các gợi ý

- Đánh giá nguy cơ sinh non một cách rộng rãi
- Progesterone đặt âm đạo cho phụ nữ có CTC ngắn
 - Tất cả thai kỳ đơn thai
 - Chiều dài cổ tử cung < 25 mm
 - Nguy cơ thấp và có tiền căn sinh non

Ước tính khả năng làm giảm tỷ lệ sinh non dưới 35 tuần của việc đo chiều dài CTC

Chiều dài CTC	Tổng số sinh	Tỷ lệ CTC ngắn*	Tỷ lệ sinh non**	Hiệu quả điều trị***	Giảm sinh non <35 tuần
<20mm	4,100,000	5%	0.3	~0.35	~21,525
<25mm	4,100,000	10%	0.23	~0.33	~31,119

Ước tính dựa trên các công trình đã được công bố; cần thêm các phân tích về kinh tế và được học để đưa ra các kết quả mới

* Iams et al, New Eng J Med 1996

** Berghella et al, Ob Gyn 2007

*** Romero et al, Am J Obstet Gynecol 2011, and Hassan et al, UOG 2011

Phân tích hiệu quả kinh tế

126 The impact of cervical length on the cost-effectiveness of vaginal progesterone as a preterm birth intervention

Jessica Page¹, Jenna Emerson¹, Alison Cahill², Allison Allen¹, Jessica Fowler¹, Leonardo Pereira¹, Aaron Caughey¹

¹Oregon Health & Science University, Obstetrics & Gynecology, Portland, OR, ²Washington University in St. Louis, Obstetrics & Gynecology, St. Louis, MO

Am J Obstet Gynecol Vol. 208 No. 1 January, 2013 p. S66 • Supplement

Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 32–37
Published online 24 May 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com); DOI: 10.1002/ug.8911

Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis

E. F. WERNER, C. S. HAN, C. M. PETTKER, C. S. BUHIMSCHI, J. A. COPEL, E. F. FUNAI and S. F. THUNG

Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, Section of Maternal Fetal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Werner EF et al., Ultrasound Obstet Gynecol. 2011

Phân tích chi phí-hiệu quả

Tiết kiệm **19 triệu \$** trên mỗi 100.000 phụ nữ được sàng lọc

Tiết kiệm **500 triệu \$** mỗi năm cho hệ thống y tế Mỹ

Werner EF et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011

So sánh với các phương pháp can thiệp khác trong sản khoa/ y học chu sinh

Can thiệp	Ngăn chặn	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Magnesium sulfate	Sân giật	0.41 (0.29-0.58)	100 (50-100)
Magnesium sulfate	Bại não	0.69 (0.55-0.88)	52 (31-154)
Corticosteroids trước sinh	RDS	0.66 (0.59-0.73)	11 (9-14)
	Tử vong sơ sinh	0.69 (0.58-0.81)	22 (16-36)
Progesterone đặt âm đạo ở phụ nữ có CTC ngắn	Sinh non trước 33 tuần	0.55 (0.33-0.92)	14 (8-87)
	RDS	0.39 (0.17-0.92)	22 (12-186)

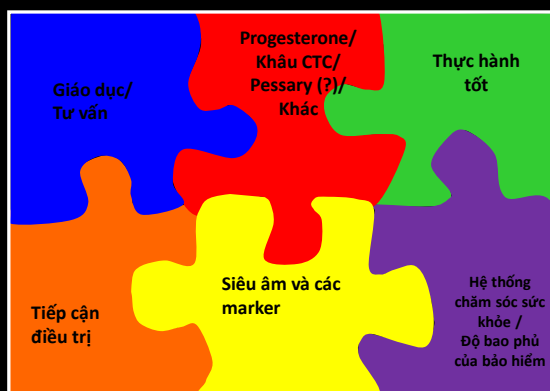
NNT: Number Needed to Treat

So sánh các chiến lược được sử dụng để sàng lọc trong Y học

Test	Số lượng cần thiết phải sàng lọc
Pap Smear sàng lọc Ung thư CTC ¹	1140
Nhũ ảnh ở phụ nữ trên 50 tuổi ²	543
Nhũ ảnh ở phụ nữ 40 đến 49 tuổi ²	3125
Prostate-specific Antigen sàng lọc ung thư tiền liệt tuyến ³	1254
Siêu âm đo chiều dài CTC để ngăn chặn 1 trường hợp sinh non < 33 tuần (<25mm) ³	357
Siêu âm đo chiều dài CTC để ngăn chặn một trường hợp gây tăng bệnh suất/tử suất sơ sinh (<25 mm) ³	218

1. Gates TJ, et al. Am Fam Physician 2001;63:513-22
2. Loebl S, et al. J Clin Oncol 29:464-467
3. Romero R, Conde-Agudelo A, unpublished.

Romero R, Conde A, Number needed to screen





The real voyage of discovery consists not in seeking new landscapes, but in having new eyes.
Marcel Proust

Ngăn ngừa kết cục xấu thai kỳ với progesterone

