

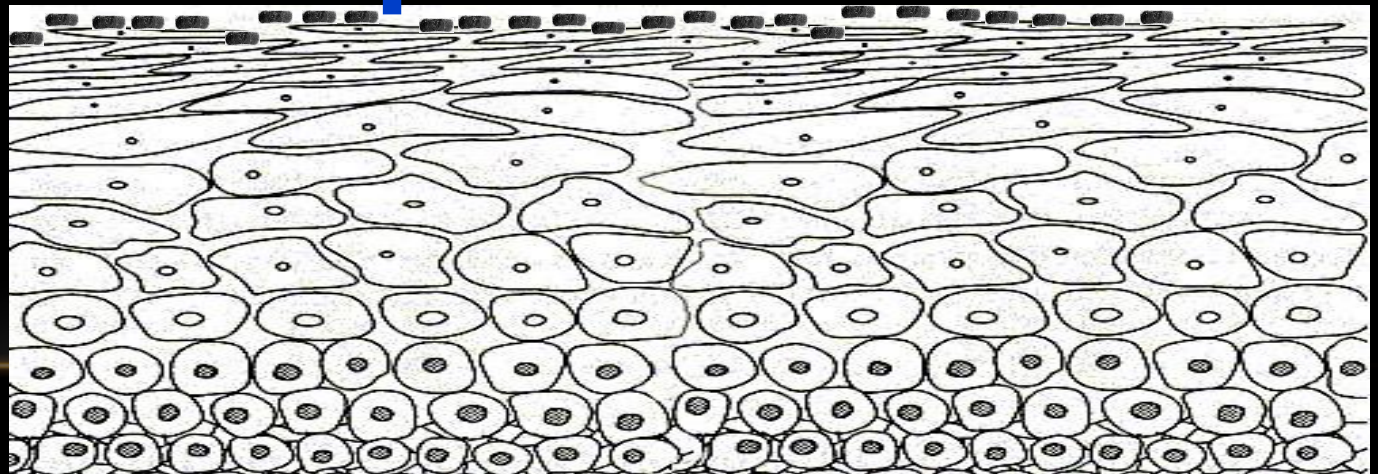
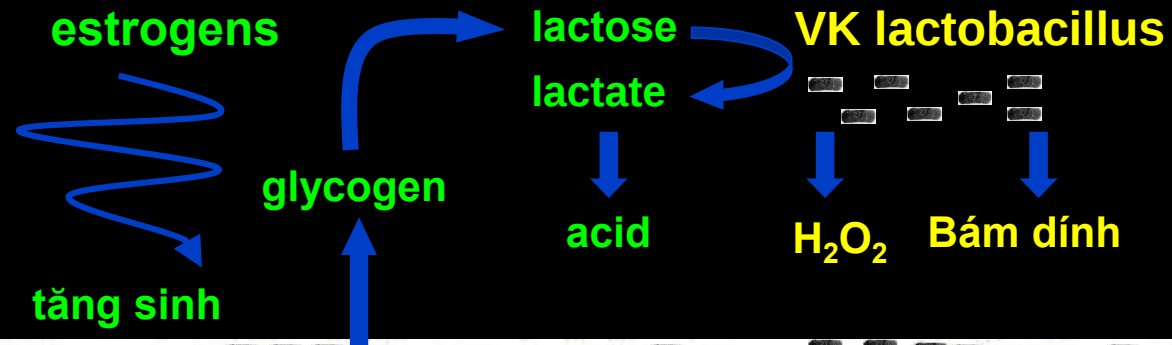
Giá trị nền tảng trong điều trị viêm âm đạo

*Nguyễn Thị Ngọc Phượng
Chủ tịch Hội Nội Tiết Sinh Sản và Vô Sinh TP HCM
Phó Chủ tịch Nội Phụ Sản Việt nam*

Hệ sinh thái âm đạo bình thường, khỏe mạnh và cơ chế tự bảo vệ của âm đạo

HỆ SINH THÁI ÂM ĐẠO KHỎE MẠNH

pH < 4,3



➤ Hormone sinh dục nữ (Estrogen)

➤ Biểu mô âm đạo dày lên, + chất nhầy phủ bên trên

➤ Glycogen ở lớp biểu mô NMÂĐ

Lactobacilli biến đổi Glycogen
ở lớp biểu mô NMÂĐ, tạo ra
acid lactic

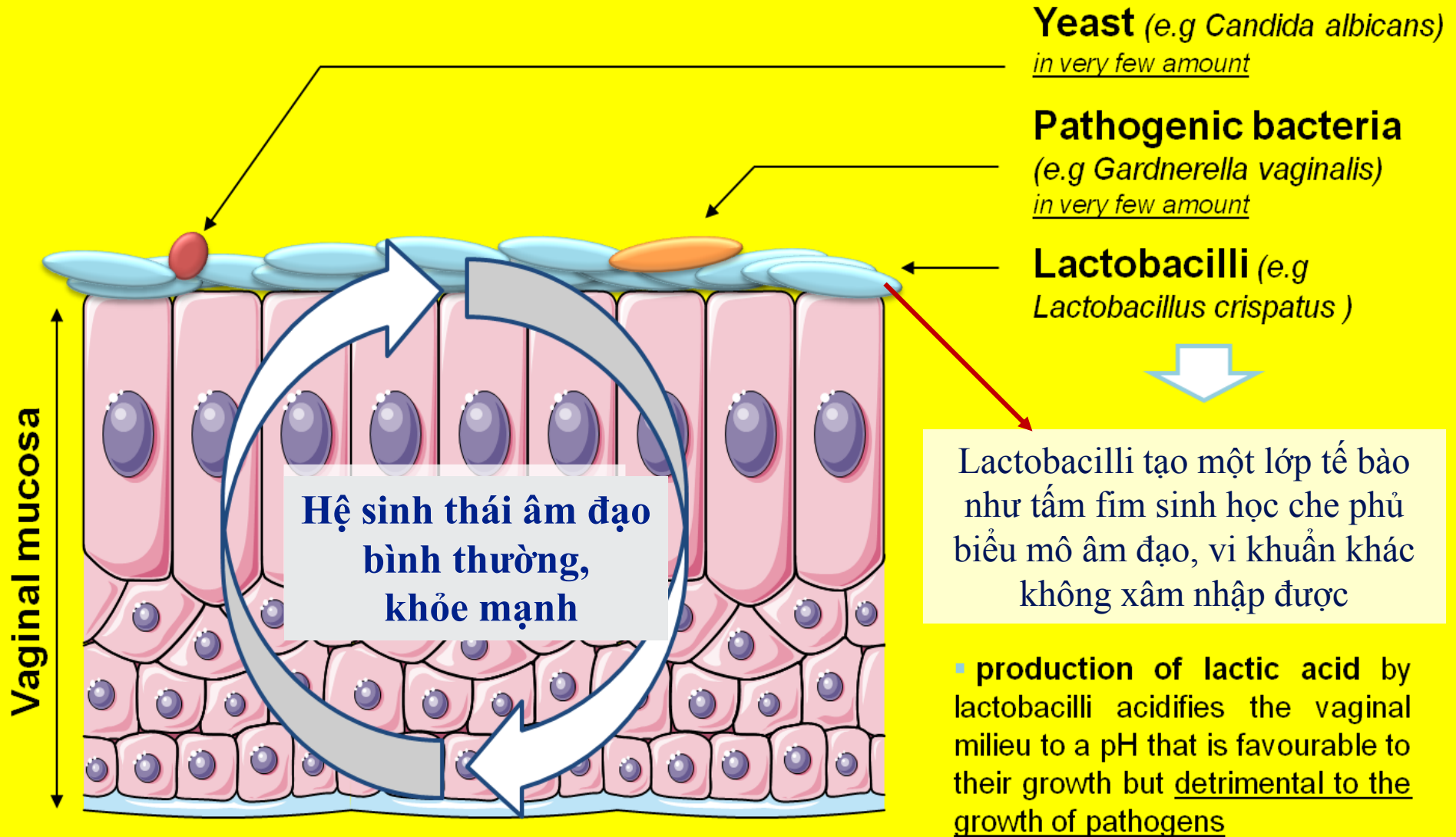
Acid lactic ngăn chặn sự phát
triển và xâm nhập của
các vi sinh có hại

Acid lactic tạo ra môi trường
acid có pH # 3.8-4.3

Môi trường acid phù hợp cho
sự phát triển của lactobacilli

NORMAL VAGINAL ENVIRONNEMENT

Vai trò của Lactobacilli/ ÂĐ





Các dạng viêm âm đạo thường gặp như:

1. Viêm âm đạo do *Trichomonas vaginalis*
2. Viêm âm đạo do *Candida*
3. Viêm âm đạo do *Gardnerella vaginalis*

cũng làm mất cân bằng hệ sinh thái của môi trường âm đạo

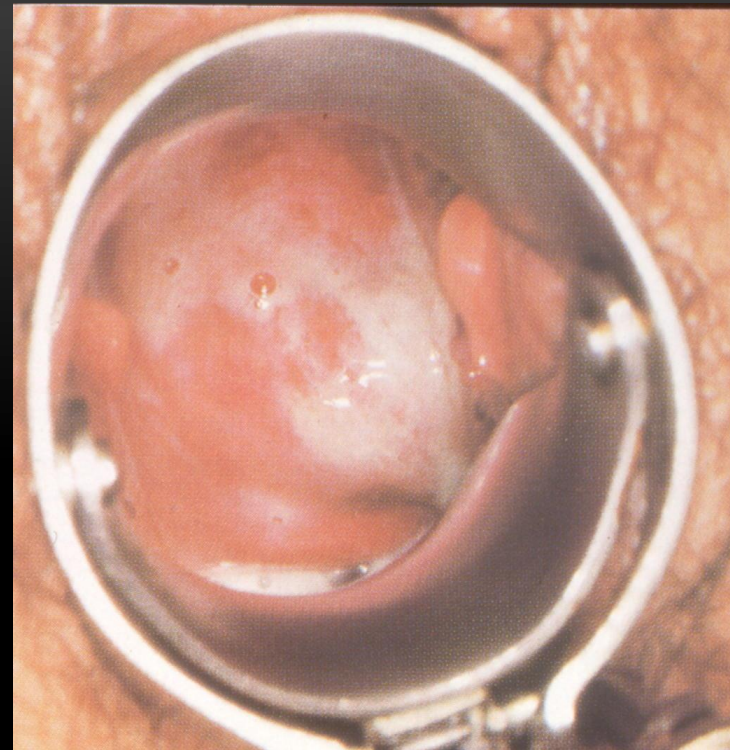
**VIÊM ÂM ĐẠO DO
GARDNERELLA VAGINALIS**

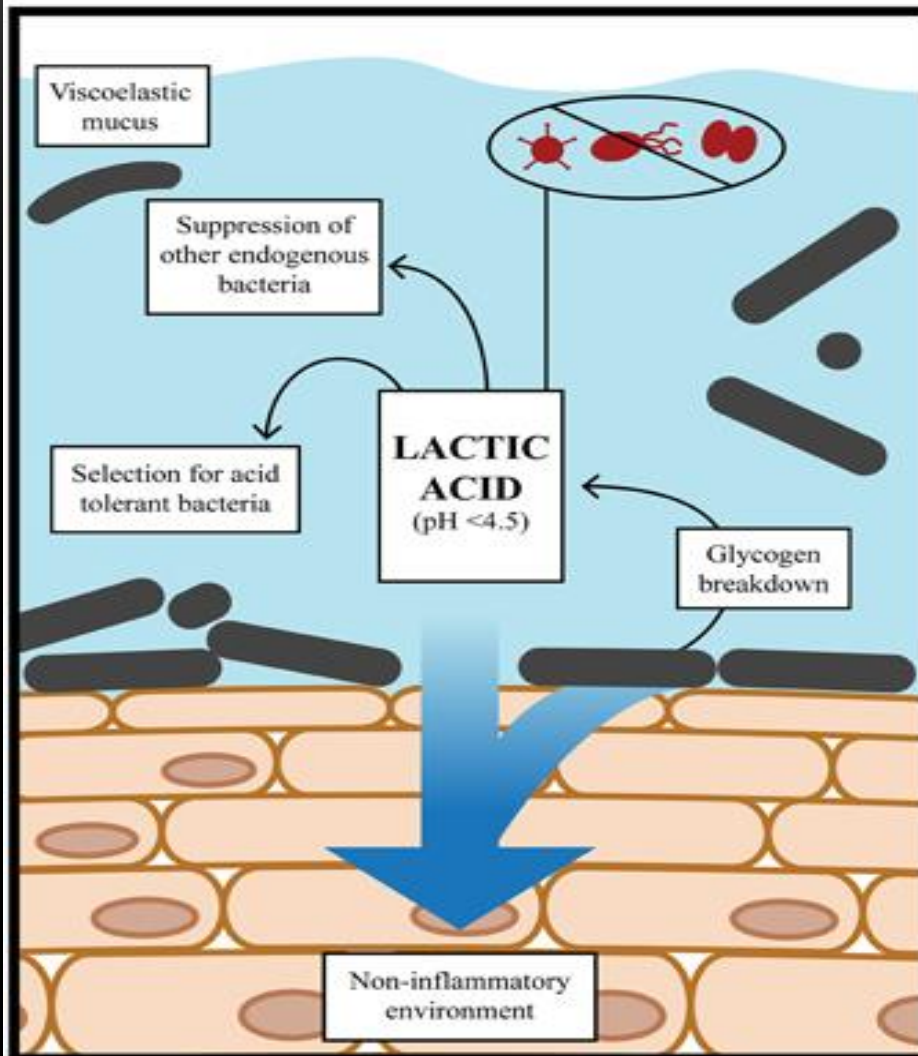
VIÊM ÂM ĐẠO DO GARDNERELLA VAGINALIS (BACTERIAL VAGINOSIS - BV)

- *Lactobacillus* bình thường trong ÂĐ
bị tiêu hủy do nhiễm các vi trùng như
Gardnerella vaginalis và
Mycoplasma hominis.

- Bacterial Vaginosis - BV

không lây truyền qua đường tình dục, **là một rối loạn đặc thù của hệ sinh thái của âm đạo**, trong đó, màng sinh học lactobacilli bình thường bằng màng sinh học của hàng triệu vi khuẩn đề kháng với các thuốc điều trị



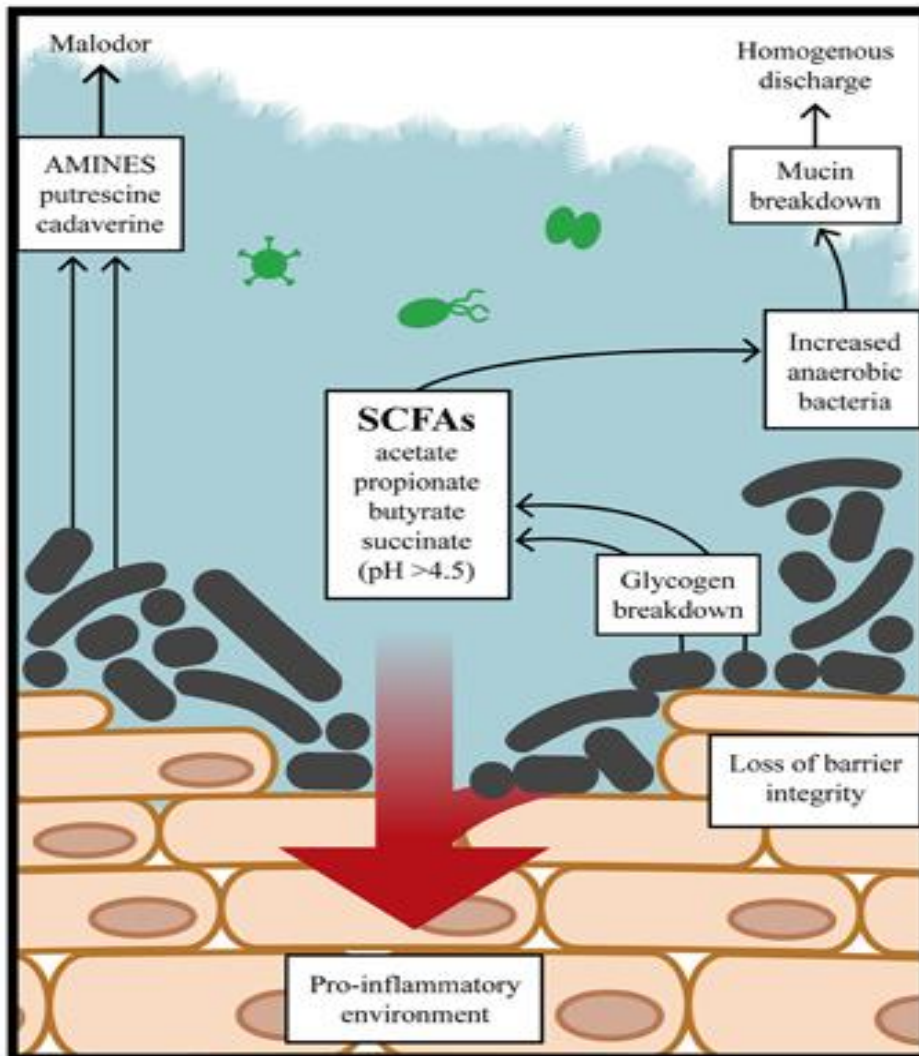
A**EUBIOSIS - NON-BV**

— Lactic acid-producing bacteria (e.g. *Lactobacillus* sp.)

● *Gardnerella vaginalis*

— *Mobiluncus* sp.

● *Megasphaera* sp.

B**DYSBIOSIS - BV**

— *Prevotella* sp. and *Atopobium* sp.

● Viral STI (e.g. HIV/HSV-2)

● Bacterial STI (e.g. *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*)

— *Trichomonas vaginalis*

CHẨN ĐOÁN CẬN LÂM SÀNG

Đạt 3 trong 4 tiêu chuẩn Amsel:

clue cells chiếm $> 20\%$ tế bào biểu mô, tiêu chuẩn đặc hiệu nhất cho chẩn đoán BV.

pH $> 4,5$ (90% trường hợp)

Dịch tiết âm đạo mỏng, xám và đồng nhất

Whiff test dương tính (70% trường hợp)

➤ nhỏ giọt KOH 10% vào mẫu vật

➤ Trộn dịch âm đạo với 1 giọt KOH 10% trên lam kính hiển vi.

- **Không tăng số lượng bạch cầu**

■ **Tiêu chuẩn Nugent:** đánh giá 3 loại vi khuẩn bằng cách nhuộm Gram:

- **Lactobacillus:** điểm 0 - 4
- **Bacteroids / Gardnerella:** điểm 0 - 4
- **Mobiluncus:** điểm 0 - 2

■ **Mỗi loại được cho điểm từ 1 đến 4**

- **1+** khi có < 1 tế bào / vi trường
- **2+** khi có 1 – 5 tế bào / vi trường
- **3+** khi có 6 – 30 tế bào / vi trường
- **4+** khi có > 30 tế bào / vi trường

Tính điểm Nugent theo công thức:

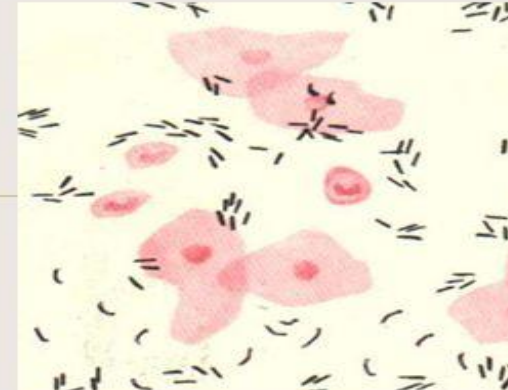
$$\frac{\text{Garnerella score} + \{4 - (\text{Lactobacillus score})\} + \text{Mobiluncus score}}{2}$$

Tổng cộng điểm được tính như sau:

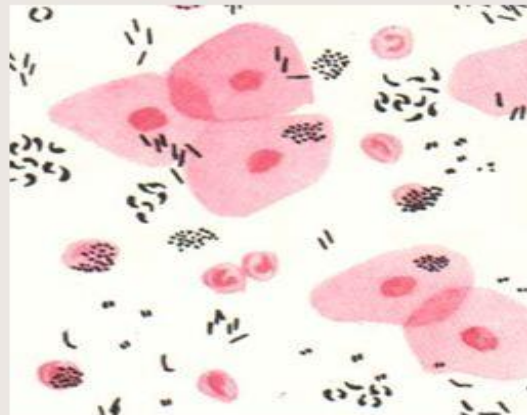
- 0 – 3 (bình thường)
- 4 – 6 (lượng vi khuẩn trung bình)
- 7 – 10 (nhiễm BV)



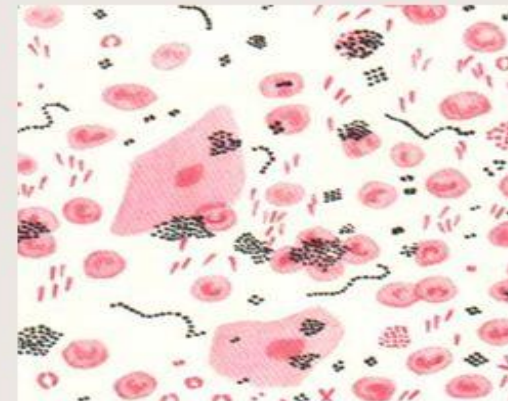
I



II



III

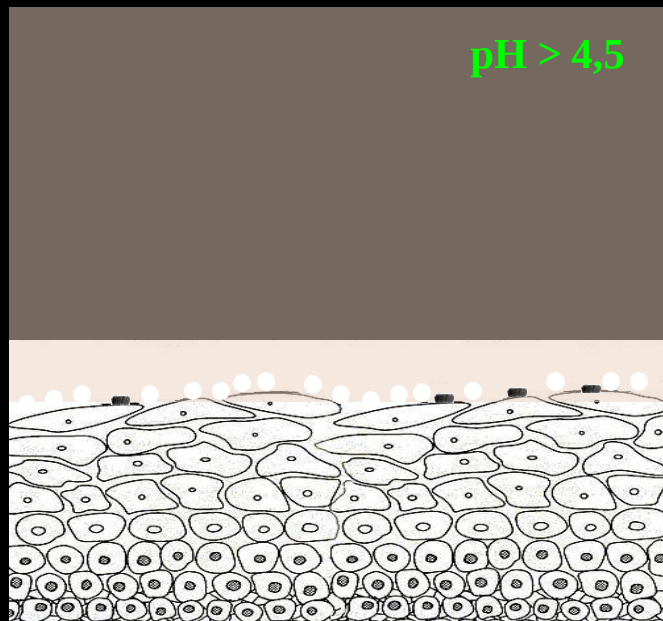


IV

Vaginal flora

MÔI TRƯỜNG ÂM ĐẠO BẤT THƯỜNG

TRONG VIÊM ÂM ĐẠO DO TEO HOẶC DO VI KHUẨN HIẾU KHÍ



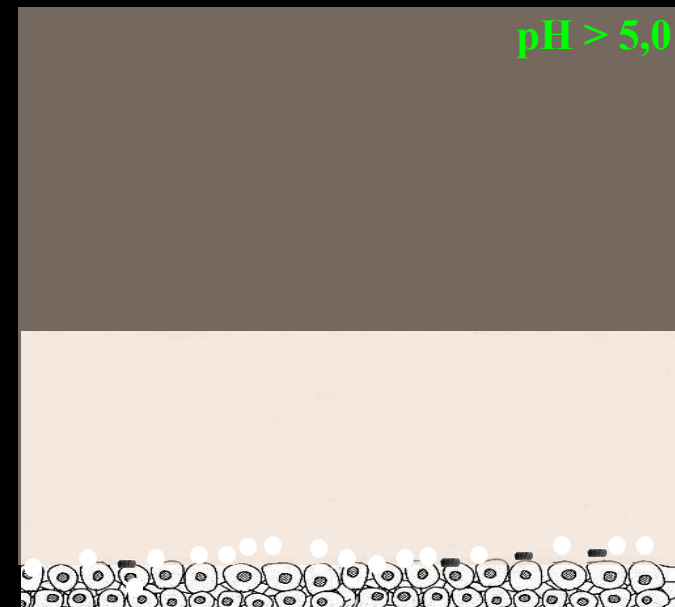
Bacterial vaginosis

- =Mầm bệnh

Tế bào trung gian

Tế bào cạnh đáy

Tế bào đáy



Viêm âm do VK hiếu khí

Viêm âm do teo NMAD

Thế nào là giá trị nền tảng?

- Giá trị nền tảng của điều trị viêm âm đạo là làm thế nào để phục hồi **môi trường âm đạo, trở về môi trường cơ bản, cân bằng, phù hợp với tự nhiên,**
- Tạo trở lại hệ sinh thái bình thường của âm đạo, mà
- không cần phải thường xuyên sử dụng thuốc chống lại các tác nhân gây viêm nhiễm.
- **Ngăn chặn được tái phát thường xuyên** sau điều trị.

High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence

Caetrona S. Bradshaw,^{1,3} Anna N. Morton,¹ Jane Hocking,² Suzanne M. Garland,^{2,4} Margaret B. Morris,¹ Lorna M. Moss,¹ Leonie B. Horvath,^{1,5} Irene Kuzevska,^{1,5} and Christopher K. Fairley^{1,2}

¹Melbourne Sexual Health Centre, The Alfred Hospital, ²Department of Microbiology and Infectious Diseases, The Royal Women's Hospital, and ³School of Population Health, ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology and ⁵Microbiological Diagnostic Unit, University of Melbourne, Victoria, Australia

(See the editorial commentary by Marrazzo, on pages 1475–7.)

Background. We wished to determine recurrences of bacterial vaginosis (BV) after treatment over the course of 12 months and to establish factors associated with recurrence.

Methods. Women with symptomatic BV (a Nugent score [NS] of 7–10 or of 4–6 with ≥ 3 Amsel criteria) were enrolled. BV was treated with 400 mg of oral metronidazole twice a day for 7 days. Participants completed a questionnaire and vaginal swabs were collected at 1, 3, 6, and 12 months; the study end point was an NS of 7–10.

Results. A total of 121 (87%) women with an NS of 7–10 and 18 (13%) with an NS of 4–6 and ≥ 3 Amsel criteria were enrolled; 130 (94%) returned ≥ 1 vaginal samples. Sixty-eight women (58% [95% confidence interval (CI), 49%–66%]) had a recurrence of BV (NS 7–10), and 84 (69% [95% CI, 61%–77%]) had a recurrence of abnormal vaginal flora (NS 4–10) by 12 months. A past history of BV, a regular sex partner throughout the study, and female sex partners were significantly associated with recurrence of BV and abnormal vaginal flora by multivariate analysis; the use of hormonal contraception had a negative association with recurrence.

Conclusion. Current recommended treatment is not preventing the recurrence of BV or abnormal vaginal flora in the majority of women; factors associated with recurrence support a possible role for sexual transmission in the pathogenesis of recurrent BV.

Bacterial vaginosis (BV) is the most common cause of abnormal vaginal discharge in women of reproductive age, and it is associated with serious sequelae such as

spontaneous abortion, preterm delivery, and increased susceptibility to HIV and other sexually transmitted infections (STIs) [1–5]. It is characterized by a disturbance in normal vaginal flora, with loss of lactobacilli and increasing numbers of anaerobes and gram-negative rods; however, despite an increasing understanding of the pathogenesis of BV, the causative organism(s) remain unknown.

Current recommended treatment regimens for BV are based not on the eradication of a known pathogen but on the restoration of a pattern of normal vaginal flora as established historically using culture-based methods. The recommended first-line therapy is metronidazole or clindamycin [6]; these antibiotics have differing spectra of activity but seemingly equivalent short-term efficacy, with cure rates of 80%–90% at 1 month [7]. Long-term recurrence rates after treatment and factors associated with recurrence have not been established. Few studies have extended follow-up to 3 months in

Received 30 November 2005; accepted 28 December 2005; electronically published 26 April 2006.

Presented in part: Australasian Sexual Health Conference, Adelaide, Australia, 31 March–3 April 2004 (abstract 1343); 13th International Union against Sexually Transmitted Infections, Asia Pacific Conference, Chiangmai, Thailand, 6–8 July 2004 (abstract 20); Annual Scientific Symposium of the Infectious Diseases Society for Obstetrics and Gynaecology, San Diego, 5–7 August 2004 (abstract 15); 16th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research, Amsterdam, Netherlands, 10–13 July 2005 (abstract TD-104); Australasian Sexual Health Conference, Hobart, Australia, 22–24 August 2005 (abstract P42).

Potential conflicts of interest: none reported.

Financial support: National Medical and Research Council (research scholarship to C.S.B.).

Reprints or correspondence: Dr. Caetrona Bradshaw, Melbourne Sexual Health Centre, 580 Swanston St., Carlton, 3053, Victoria, Australia (cbradshaw@mshc.org.au).

The Journal of Infectious Diseases 2006;193:1478–86

© 2006 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
0022-189X/2006/19311-0002\$15.00

Tỷ lệ tái phát sau điều trị BV cao khi theo dõi 12 tháng (điều trị Metronidazol uống) và các yếu tố kết hợp

- N=130
- 2 x 400mg MTX x 7 ngày
- Theo dõi 12 tháng
- 58% tái phát
- Chỉ 31 % điều trị khỏi hoàn toàn



Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis

Jack D. Sobel, MD,^a Daron Ferris, MD,^b Jane Schwebke, MD,^c Paul Nyirjesy, MD,^d Harold C. Wiesenfeld, MD, CM,^e Jeffrey Peipert, MD,^f David Soper, MD,^g Suzanne E. Ohmit, DrPH,^a Sharon L. Hillier, PhD^e

Department of Medicine, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI^a; Department of Family Medicine, Medical College of Georgia, Augusta, GA^b; Department of Medicine, University of Alabama, Birmingham, AL^c; Department of Obstetrics and Gynecology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA^d; Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA^e; Department of Obstetrics and Gynecology, Brown Medical School, Providence, RI^f; Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC^g

Received for publication September 12, 2005; revised November 14, 2005; accepted November 28, 2005

KEY WORDS

Recurrent bacterial vaginosis
Suppressive therapy

Objective: Efficacy study of suppressive vaginal metronidazole in reducing recurrent symptomatic episodes of bacterial vaginosis.

Study design: Multicenter prospective study with initial 10-day open-label metronidazole gel in which asymptomatic responders randomly assigned to receive twice weekly metronidazole vaginal gel or placebo for 16 weeks and off therapy for 12 weeks.

Results: Of 157 eligible women with recurrent bacterial vaginosis, 112 of 127 returning evaluable women (88.2%) responded clinically and were randomly assigned. During suppressive therapy, recurrent bacterial vaginosis occurred in 13 women (25.5%) receiving metronidazole and 26 (59.1%) receiving placebo (MITT analysis, relative risk [RR] 0.43, CI = 0.25-0.73, $P = .001$). During the entire 28-week follow-up, recurrence occurred in 26 (51.0%) on treatment compared with 33 (75%) on placebo (RR 0.68, CI = 0.49-0.93, $P = .02$). Probability for remaining cured was 70% for metronidazole compared with 39% on placebo, which declined to 34% and 18%, respectively, by 28 weeks follow-up. Adverse effects were uncommon; however, secondary vaginal candidiasis occurred significantly more often in metronidazole-treated women ($P = .02$).

Conclusion: Suppressive therapy with twice-weekly metronidazole gel achieves a significant reduction in the recurrence rate of bacterial vaginosis; however, secondary vaginal candidiasis is common.

© 2006 Mosby, Inc. All rights reserved.

Supported by an educational grant from 3M Pharmaceuticals, St. Paul, MN.
Reprints not available from the authors.

- **n=95**
- **10 ngày với 0.75% metronidazole đặt âm đạo nhân mỡ**
- **Theo dõi ở người đáp ứng:**
 - **Gel bôi âm đạo metronidazole / giả được 2 lần mỗi tuần trong 4 tháng**
 - **7 tháng theo dõi**
 - **49% điều trị khỏi với metronidazole nhưng thường xuyên viêm AĐ thứ cấp do candida**
 - **25% điều trị khỏi với giả được**

PHỤC HỒI HỆ VI SINH ÂM ĐẠO VÀ
DỰ PHÒNG TÁI PHÁT
SAU KHI ĐIỀU TRỊ VIÊM ÂM ĐẠO

PHỤC HỒI MÔI TRƯỜNG ÂM ĐẠO

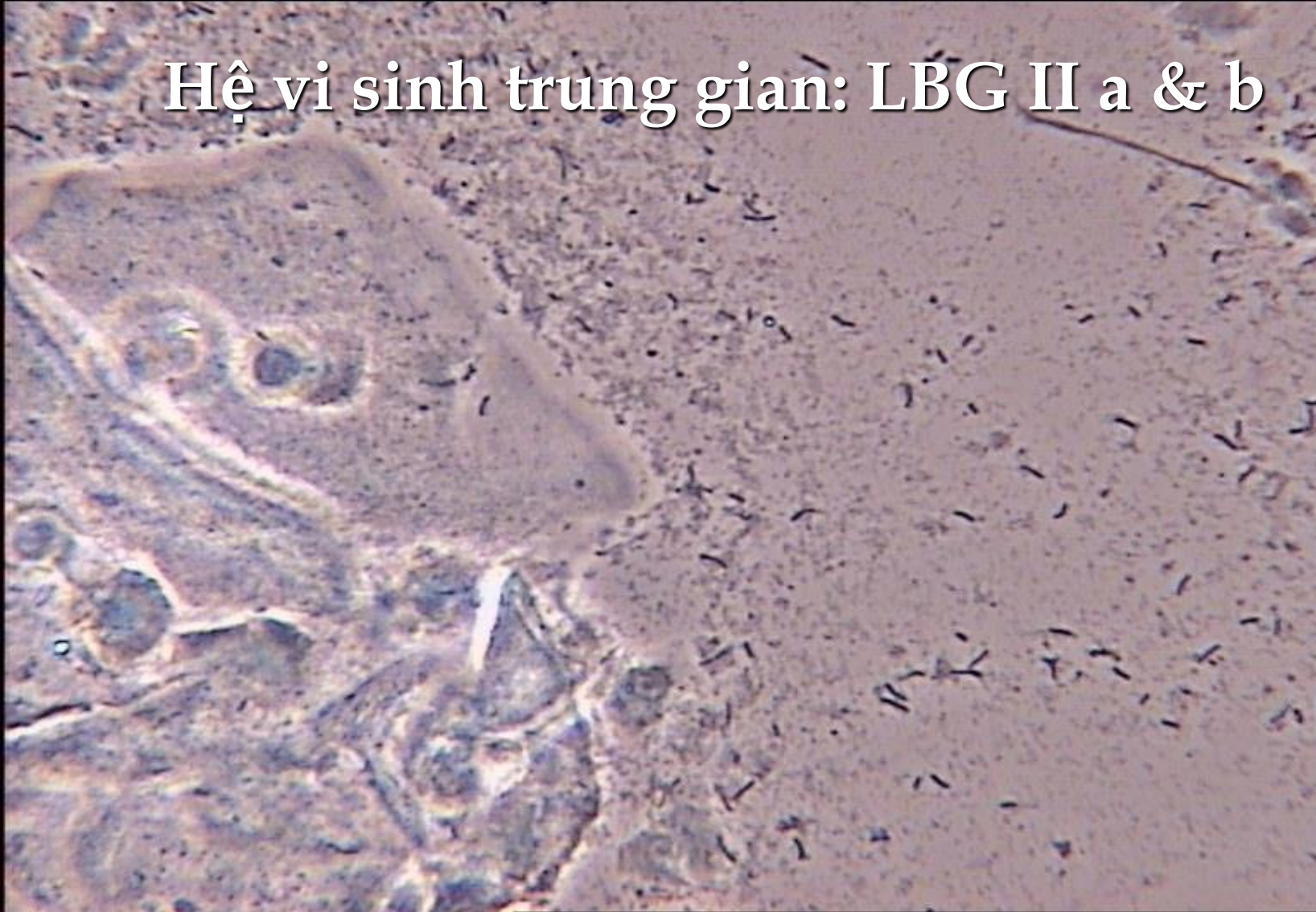
- Tỷ lệ tái nhiễm viêm âm đạo cao sau điều trị
- Đặc biệt là tái nhiễm BV cao do phát triển lớp màng sinh học VK đề kháng với điều trị trên biểu mô âm đạo.
- **Phục hồi và duy trì hệ vi sinh âm đạo bình thường = cần thiết để tránh tái phát**
- Hệ vi sinh bình thường = Lactobacillus chiếm ưu thế
- Hệ vi sinh bình thường được đánh giá tốt nhất với hệ thống điểm LBG

KHÁI NIỆM VỀ MỨC ĐỘ VI KHUẨN (LBG)

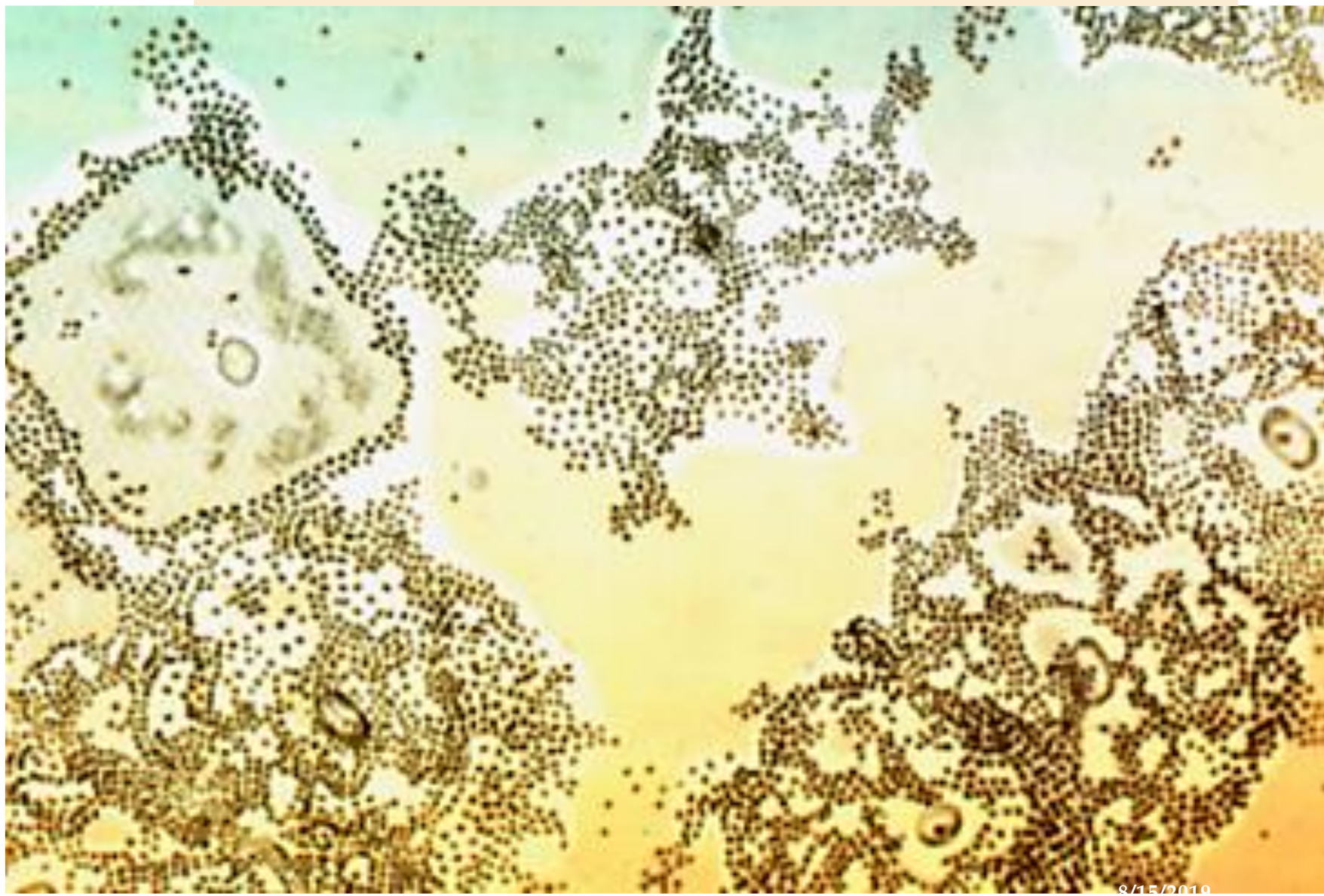


Hệ vi sinh bình thường: LBG I

Hệ vi sinh trung gian: LBG II a & b



Hệ vi sinh rất bất thường : LBG III



PHỤC HỒI MÔI TRƯỜNG ÂM ĐẠO

Để đưa môi trường âm đạo trở về bình thường **LBG1**, niêm mạc âm đạo cần **Estrogen và Lactobacilli**:

- **Estriol**: dẫn đến tăng sinh, trưởng thành và bong vảy của tế bào biểu mô âm đạo ➡ những tế bào này chứa glycogen, là dinh dưỡng cho lactobacillus
- **Estriol** hỗ trợ thảm vi khuẩn lactobacilli bằng sự phục hồi độ dày đầy đủ của biểu mô âm đạo.
- **Lactobacilli** chuyển hóa glycogen thành acid lactic, môi trường âm đạo trở nên acid, không phù hợp với sự phát triển của các loại vi sinh gây bệnh.

**The effectiveness of live lactobacilli in combination with
low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal
flora after treatment of vaginal infections**

Erdinc Ozkinay,^a Mustafa Cosan Terek,^a Murat Yayci,^b Renato Kaiser,^c
Philipp Grob,^c Gungor Tuncay^a

Phương pháp: 360 phụ nữ có viêm âm đạo (viêm ÂĐ do tạp khuẩn, do candida, trichomonas hay viêm ÂĐ tăng tiết dịch) được phân ngẫu nhiên 2 nhóm điều trị phục hồi, **sau kết thúc điều trị viêm âm đạo:**

- nhóm **điều trị với vi khuẩn sống lactobacillus** phối hợp với liều thấp estriol (**nhóm thử nghiệm, n = 240**).
- nhóm **giả dược** (n = 120).

Khám theo dõi tiến hành 3 đến 7 ngày và 4 đến 6 tuần sau khi kết thúc điều trị phục hồi

**The effectiveness of live lactobacilli in combination with
low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal
flora after treatment of vaginal infections**

**Erdinc Ozkinay,^a Mustafa Cosan Terek,^a Murat Yayci,^b Renato Kaiser,^c
Philipp Grob,^c Gungor Tuncay^a**

Kết quả:

Sau điều trị phục hồi,

- **Chỉ số dòng vi sinh bình thường (NFI)** tăng đáng kể ở nhóm thử nghiệm so với nhóm chứng ở cả lần thăm khám thứ nhất và thứ hai (lần lượt $P = 0.002$ và $P=0.006$).
- **Mức độ sạch của hệ vi sinh âm đạo cũng tăng** đáng kể hơn ở nhóm thử nghiệm so với nhóm chứng (lần lượt $P < 0.0001$ và $P=0.001$).
- **Không có phản ứng có hại** trong khi điều trị phục hồi

Kết luận: Phục hồi hệ vi sinh âm đạo có hiệu quả đáng kể khi dùng vi khuẩn lactobacilli sống phối hợp với liều thấp estriol .

LACTOBACILLI SỐNG
TRONG VIÊN THUỐC ĐẶT ÂM ĐẠO
= PROBIOTICS

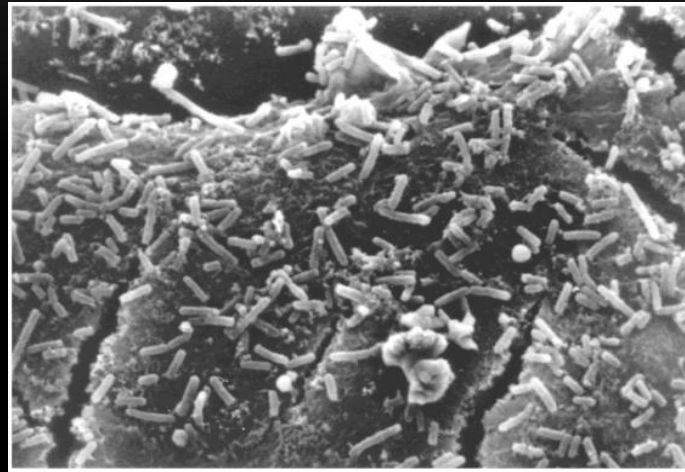
KHÁI NIỆM VỀ PROBIOTIC

- Probiotic là vi sinh vật sống, khi được dùng lượng thích hợp sẽ tạo lợi ích cho sức khỏe con người.
- Viên đặt âm đạo có chứa lactobacilli nên cũng là một loại probiotic, có lợi cho việc duy trì môi trường âm đạo có độ pH thấp, phù hợp với sự phát triển lactobacilli nhưng ngăn chặn được sự phát triển các dòng vi sinh có hại, gây viêm nhiễm.

ĐẶC TÍNH CẦN THIẾT CỦA VI SINH TRONG PROBIOTICS

- Bám dính cao vào biểu mô âm đạo (cạnh tranh hiệu quả với các vi khuẩn khác)
- Sản xuất lactic acid
- Sản xuất hydro peroxyd
- Sản xuất chất diệt hoạt sinh học -> phá hủy lớp màng sinh học do *G. Vaginalis* tạo nên.

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS KS 400



- pH thấp thông qua sự lên men lactose và glycogen thành acid lactic
- Tác nhân sản xuất H_2O_2 mạnh
- Bám dính cạnh tranh trên tế bào biểu mô

VIÊN CHỨA LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS KS 400

- Điều trị theo tự nhiên, không có kháng sinh với các tác dụng phụ tiềm năng
- Phục hồi hệ vi sinh âm đạo tự nhiên sau điều trị viêm
- Estriol cải thiện chức năng biểu mô âm đạo

The mechanisms whereby certain probiotic lactobacilli improve urogenital health include immune modulation, pathogen displacement and creation of a niche less conducive to proliferation of pathogens and their virulence factors. Probiotics offer a potential new means to prevent urogenital infections and help maintain a healthy vaginal ecosystem.

Cơ chế trong đó probiotics lactobacillus cải thiện sức khỏe sinh sản bao gồm *điều tiết miễn dịch, chuyển đổi mầm bệnh và tạo nơi ít thích hợp cho sự tăng sinh của mầm bệnh và yếu tố độc lực của chúng.* **Probiotics cung cấp một phương thức mới để dự phòng viêm nhiễm sinh dục và giúp duy trì hệ sinh thái âm đạo khỏe mạnh**

Reid et al. *Curr Opinion Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 583-7

TỔNG QUAN CÁC BẰNG CHỨNG: PROBIOTICS

- Phân tích gộp 25 nghiên cứu: Điều trị hay phòng ngừa BV, nhiễm Candida, viêm bàng quang
- Lợi ích điều trị rõ ràng,
- Phục hồi và phòng ngừa tái nhiễm BV và Candida

Abad et al, *J Chemother* 2009; 21: 243-52

KẾT LUẬN

- Giá trị nền tảng trong điều trị viêm âm đạo là, **sau điều trị kháng sinh + thuốc chống viêm + cần phải phục hồi môi trường âm đạo, chống tái phát.**
- **Probiotics có hiệu quả** đã được chứng minh trong:
 - **Phục hồi hệ vi sinh bình thường** sau khi điều trị viêm nhiễm
 - **Ngăn ngừa tái nhiễm viêm âm đạo** bao gồm viêm âm đạo do BV, Tricho và Candida (interval hay lâu dài)
- **Điều trị nhắc lại probiotics** được khuyến cáo

Xin cảm ơn!



Progesterone và sức khỏe sinh sản

Bs Nguyễn Thị Ngọc Phượng

Chủ tịch Hội Nội Tiết Sinh Sản & Vô Sinh TPHCM

Phó Chủ Tịch Hội Phụ Sản Việt Nam

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy

A. Coomarasamy, A.J. Devall, V. Cheed, H. Harb, L.J. Middleton, I.D. Gallos, H. Williams, A.K. Eapen, T. Roberts, C.C. Ogwulu, I. Goranitis, J.P. Daniels, A. Ahmed, R. Bender-Atik, K. Bhatia, C. Bottomley, J. Brewin, M. Choudhary, F. Crosfill, S. Deb, W.C. Duncan, A. Ewer, K. Hinshaw, T. Holland, F. Izzat, J. Johns, K. Kriedt, M.-A. Lumsden, P. Manda, J.E. Norman, N. Nunes, C.E. Overton, S. Quenby, S. Rao, J. Ross, A. Shahid, M. Underwood, N. Vaithilingam, L. Watkins, C. Wykes, A. Horne, and D. Jurkovic

The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at Abbott Research Center
on **May 8, 2019**. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©
19 Massachusetts Medical Society.

Tóm tắt

CƠ SỞ KHOA HỌC

Chảy máu trong thai kỳ sớm có liên quan mạnh mẽ đến sảy thai. Progesterone rất cần thiết cho việc duy trì thai kỳ. Một số thử nghiệm nhỏ đã gợi ý **rằng liệu pháp progesterone có thể cải thiện kết quả mang thai ở những phụ nữ bị chảy máu trong thai kỳ sớm.**

PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu này là **một RCT** (thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược) để đánh giá **progesterone so với giả dược**, ở phụ nữ bị chảy máu âm đạo trong thai kỳ sớm. Phụ nữ được chỉ định ngẫu nhiên để nhận thuốc đặt âm đạo có chứa 400 mg progesterone hoặc giả dược phù hợp hai lần mỗi ngày, kể từ thời điểm họ xuất hiện chảy máu đến 16 tuần thai kỳ.

Kết quả chính là sự ra đời của một đứa trẻ được sinh ra sau ít nhất 34 tuần tuổi thai.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy

BACKGROUND

Bleeding in early pregnancy is strongly associated with pregnancy loss. Progesterone is essential for the maintenance of pregnancy. Several small trials have suggested that progesterone therapy may improve pregnancy outcomes in women who have bleeding in early pregnancy.

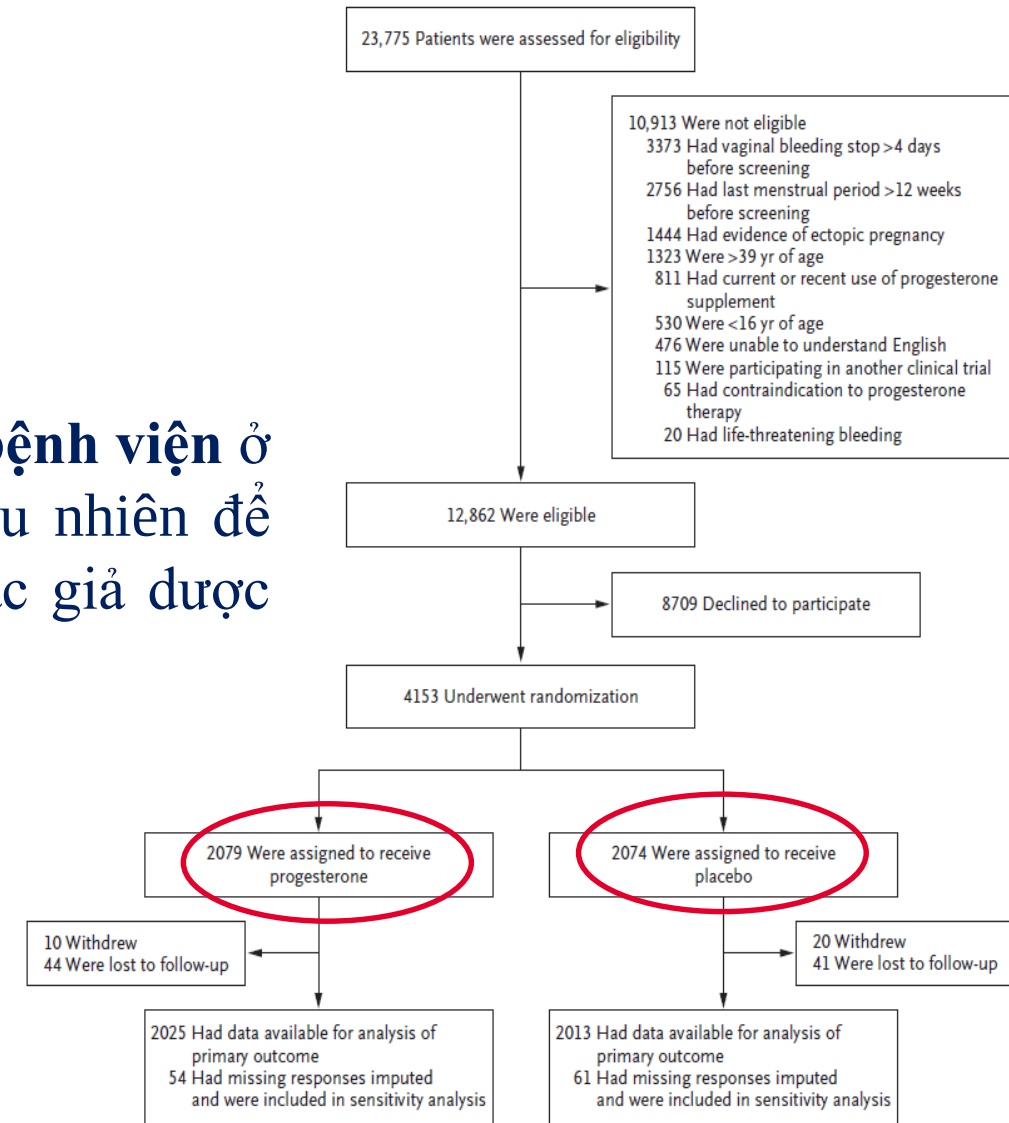
METHODS

We conducted a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate progesterone, as compared with placebo, in women with vaginal bleeding in early pregnancy. Women were randomly assigned to receive vaginal suppositories containing either 400 mg of progesterone or matching placebo twice daily, from the time at which they presented with bleeding through 16 weeks of gestation. The primary outcome was the birth of a live-born baby after at least 34 weeks of gestation. The primary analysis was performed in all participants for whom data on the primary outcome were available. A sensitivity analysis of the primary outcome that included all the participants was performed with the use of multiple imputation to account for missing data.

Tóm tắt (2)

KẾT QUẢ

4153 phụ nữ, được tuyển dụng tại **48 bệnh viện** ở Vương quốc Anh, được chỉ định ngẫu nhiên để nhận progesterone (2079 phụ nữ) hoặc giả dược (2074 phụ nữ).



Tóm tắt (2)

KẾT QUẢ

1. Tỷ lệ sinh con sống sau ít nhất 34 tuần tuổi thai là

- **75% nhóm progesterone** (1513 trong số 2025 phụ nữ)
- **72%nhóm giả được** (1459 phụ nữ 2013)

RR 1,03; 95% CI 1,00 đến 1,07; P = 0,08.

2. Tỷ lệ sảy thai là

- **20% nhóm progesterone** (410 trong số 2025 phụ nữ) và
- **22% nhóm giả được** (451 trong số 2013)

RR 0,91; 95% CI, 0,81 đến 1,01.

KẾT LUẬN

Trong số những phụ nữ bị chảy máu trong thai kỳ sớm, **liệu pháp progesterone được dùng trong ba tháng đầu thai kỳ không dẫn đến tỷ lệ sinh sống cao hơn đáng kể so với giả được**. (Được tài trợ bởi Chương trình đánh giá công nghệ y tế của Viện nghiên cứu y tế quốc gia Vương quốc Anh; Số thử nghiệm được kiểm soát hiện tại của PRISM, ISRCTN14163439.) Progesterone và placebo do công ty Besins cung cấp.

Table 2. Primary Outcome and Secondary Outcomes.*			
Outcome	Progesterone (N=2025)	Placebo (N=2013)	Relative Rate or Mean Difference (95% CI)†
Primary outcome — no. (%)			
Live birth at ≥24 wk	1513 (75)	1459 (72)	1.03 (1.00 to 1.07)‡
Secondary maternal outcomes — no. (%)§			
Ongoing pregnancy at 12 wk	1672 (83)	1602 (80)	1.04 (1.01 to 1.07)
Miscarriage, defined as loss of pregnancy at <24 wk¶	410 (20)	451 (22)	0.91 (0.81 to 1.01)
Live birth at <34 wk	68 (3)	84 (3)	1.06 (0.76 to 1.49)
Ectopic pregnancy	0	2 (<1)	—
Stillbirth, defined as intrauterine death at ≥24 wk	5 (<1)	6 (<1)	0.82 (0.25 to 2.66)
Termination of pregnancy	34 (2)	36 (2)	0.94 (0.59 to 1.50)
Secondary neonatal outcomes among women with live births at ≥24 wk¶			
Gestational age at delivery**			
Wk of gestation	38 wk 4 days±2 wk 4 days	38 wk 4 days±2 wk 3 days	0.11 days (−0 wk 1 day to 0 wk 2 days)†
No. of women	1581	1521	
Birth weight††			
Mean weight — g	3242±656	3261±659	−21 (−67 to 25)†
No. of infants	1604	1539	
Death at 28 days of neonatal life — no./total no. (%)‡‡	8/1605 (<1)	2/1533 (<1)	3.84 (0.80 to 18.40)†

Trong nghiên cứu PRISM:

Some limitations of our trial should be considered. First, we studied a vaginal preparation of progesterone, at a dose of 400 mg twice daily, and it is possible that the results observed with this regimen are not generalizable to women receiving other doses and preparations by other

routes. Micronized vaginal progesterone has an identical molecular structure to natural progesterone, whereas other formulations of progestational agents have a different molecular structure and therefore potentially different mechanisms of action and pharmacologic features. Immunomodulatory effects of progesterone at the tropho-

- Kết quả này không đại diện cho các progestogen khác (ví dụ dydrogesterone)
- Đường dùng có thể là một yếu tố quan trọng
- Các progestogen khác (như dydrogesterone) có thể có khả năng khác nhau về cơ chế hoạt động và dược lý.

Vol. 45 No. 2 February 2019

Feb
2019

9

The official Journal of Asia
and Oceania Federation of
AQFOG Obstetrics and Gynaecology
Japan Society of
Obstetrics and Gynecology

WILEY

THE JOURNAL OF
**Obstetrics
and Gynaecology
Research**

ISSN 1341-0076

Phân tích gộp của nhóm tác giả Xiao-xue
Wang, Qing Luo và Wen-pei Bai
(J. Obstet. Gynecol. Res 2019)

Mục tiêu:

Đánh giá **hiệu quả điều trị bằng progesterone** làm giảm tỷ lệ sẩy thai trên phụ nữ đang đối mặt với dọa sẩy thai.

Phương pháp:

Phân tích gộp 8 nghiên cứu RCT với 845 bệnh nhân dọa sẩy thai, **so sánh Progesterone** (cả đường **uống, đặt âm đạo và dydrogesterone**) với giả dược.

Kết cục chính là **tỉ lệ sẩy thai mới mắc.**

Kết quả:

- nhóm **PRG** tỷ lệ sẩy thai thấp hơn, (RR 0.64, 95% CI 0.48-0.85)
- **Dydrogesterone** tỷ lệ thấp hơn (RR 0.49, 95% CI 0.33-0.75) so với PRG tự nhiên (RR 0.69, 95% CI 0.48-1.12)

PRG với tiền sử sảy thai và sảy thai liên tiếp

Nhóm tác giả phân tích thêm **tỷ lệ sinh sống ở các tiểu nhóm**, so sánh PRG với placebo:

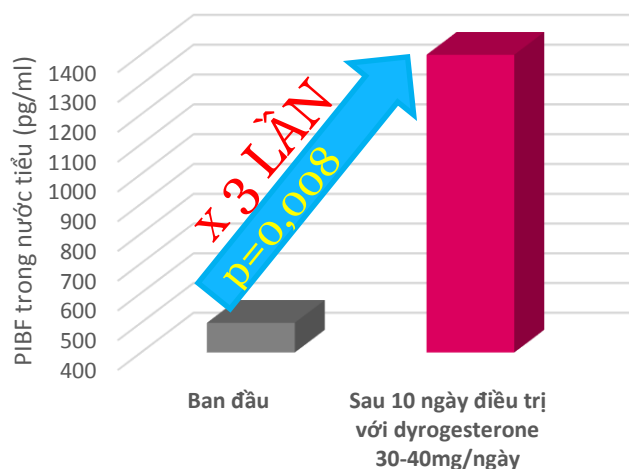
- Không tiền sử sảy thai: PRG **74%**; placebo **75%** (RR 0.99; 95%CI 0.95 - 1.04)
- Tiền sử sảy thai 1 hoặc 2 lần: **76%** (PRG) và **72%** (placebo) (RR 1.05; 95%CI 1.00 - 1.12)
- Tiền sử sảy thai ≥ 3 lần: **72%** (PRG) và **57%** (placebo) (RR 1.28; 95%CI 1.08 - 1.51)

Để giải thích:

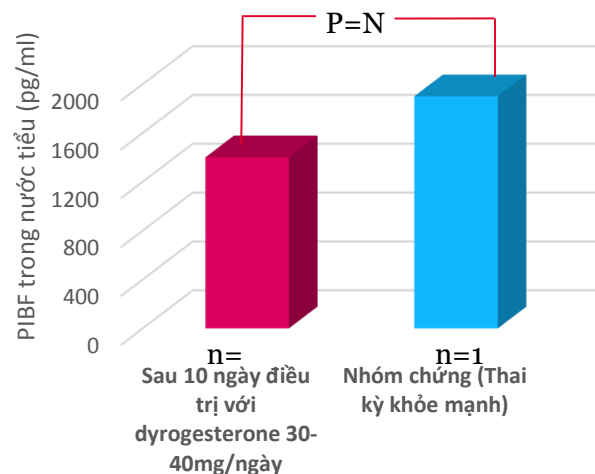
1. Có thể do nguyên nhân gây sảy thai không phải do thiếu PRG ?
2. Cơ chế có thể là miễn dịch (PRG tạo ra PIBF; PIBF hạn chế cytokines gây viêm của Th1 và tăng cường cytokines chống viêm của Th2, nhờ đó bảo vệ thai)?
3. Điều trị PRG là để **cải thiện cơ chế miễn dịch hơn là bổ sung thêm progesterone**.

Dydrogesterone (retroProgesterone) cải thiện nồng độ PIBF trong điều trị dọa sảy thai

Nồng độ PIBF **tăng 3 lần** sau
10 ngày điều trị với dydrogesterone



Dydrogesterone giúp nồng độ PIBF của
nhóm thai phụ dọa sảy tương đương
nhóm thai phụ khỏe mạnh



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

- 27 thai phụ dọa sảy điều trị bằng dydrogesterone liều 30-40mg/ngày, trong 10 ngày
- 16 thai phụ bình thường

Adapt from Kalinka J, American Journal of reproductive Immunology 2005

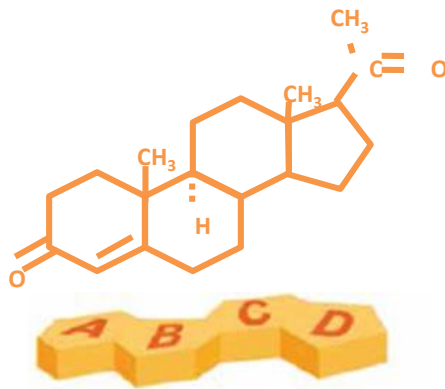
Cấu trúc phân tử

Dydrogesterone so với Micronized Progesterone

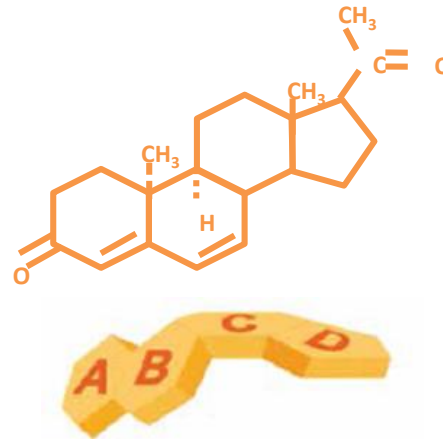
Cấu trúc dydrogesterone tăng tác dụng progesterone
(nâng cao tính tương đương sinh học; tính đặc hiệu và ái lực đối với thụ thể progesterone)¹

Dydrogesterone là một progesterone tổng hợp, và là đồng phân hóa học của progesterone, với thêm 1 nối đôi trong cấu trúc

Progesterone và **7²**



Dydrogesterone



1. Schindler AE. *Maturitas* 2009; 65(Suppl 1):S3–S11.

2. Kuhl H. *Climacteric* 2005; 8(Suppl 1):3–63.

Khuyến cáo của câu lạc bộ progestin Châu Âu 2015

ORIGINAL ARTICLE

2015

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

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].

Đối với thai phụ được chẩn đoán dọa sảy thai hoặc sảy thai liên tiếp,

sử dụng Dydrogesterone làm giảm tỷ lệ sảy thai .

Khuyến cáo của Hiệp Hội Sinh Sản và Phôi học Châu Âu (ESHRE) – 11/2017

2017



“ Progesterone đường âm đạo **KHÔNG CÓ TÁC DỤNG CÓ LỢI** cho phụ nữ sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân trong giai đoạn sớm của thai kỳ.”

“ Bổ sung Dydrogesterone đường uống ngay từ khi bắt đầu có tim thai được ghi nhận **CÓ HIỆU QUẢ**. Hơn thế nữa, Progesterone có vai trò quan trọng trong suốt quá trình làm tổ của phôi, tác dụng có lợi nhiều hơn nếu **bổ sung ngay từ khi bắt đầu pha hoàng thể** so với bổ sung sau khi kết quả thai dương tính”

VNDUSTO180908

Kết Luận

- PRG đặt âm đạo điều trị dọa sảy thai (có XHAD sớm) không có hiệu quả đáng kể so với placebo
- **PRG đường uống hiệu quả hơn đường đặt âm đạo**
- Dydrogesterone có cấu trúc phân tử đặc biệt (dạng cong) nên có ái lực cao trên thụ thể progesterone.
- Nghiên cứu về tác dụng miễn dịch của PRG đã được thực hiện qua sử dụng Dydrogesterone chứng minh **cải thiện yếu tố miễn dịch PIBF.**
- **Dydrogesterone hiệu quả trong việc điều trị dọa sảy thai qua nghiên cứu RCT hơn PRG đặt âm đạo.**

Tài liệu tham khảo:

1. A. Coomarasamy, A.J. Devall, V. Cheed, H. Harb, L.J. Middleton, I.D. Gallos, H. Williams, A.K. Eapen, T. Roberts, C.C. Ogwulu, I. Goranitis, J.P. Daniels, A. Ahmed, R. Bender-Atik, K. Bhatia, C. Bottomley, J. Brewin, M. Choudhary, F. Crosfill, S. Deb, W.C. Duncan, A. Ewer, K. Hinshaw, T. Holland, F. Izzat, J. Johns, K. Kriedt, M.-A. Lumsden, P. Manda, J.E. Norman, N. Nunes, C.E. Overton, S. Quenby, S. Rao, J. Ross, A. Shahid, M. Underwood, N. Vaithilingam, L. Watkins, C. Wykes, A. Horne, and D. Jurkovic.
“A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy”.
The New England Journal of Medicine 2019; 380: 1815-24.
2. Xiao-xue Wang, Qing Luo, Wen-pei Bai . Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types.
The Journal of Obstetrics and Gynecology Research 2019; 01-09
doi:10.1111/jog.13009

Xin cảm ơn



VNDUSTO180904

