



SẦY THAI TÁI PHÁT - Y HỌC THỰC CHỨNG TRONG THÚC ĐẦY TRIỂN VỌNG KẾT QUẢ TRẺ SINH SỐNG

BS. Nguyễn Bá Mỹ Nhi

Trung tâm Sản Phụ khoa - BV Đa khoa Tâm Anh – TP HCM

Nội dung

1. Bức tranh chung về sẩy thai
2. Chứng cứ lâm sàng
3. Các khuyến cáo thực hành lâm sàng
4. Kết luận



Tỉ lệ sảy thai

Tỉ lệ sảy thai sớm, ở PN :

- 20-30 tuổi: **9-17%**
- 35 tuổi: **20%**
- 40 tuổi: **40%**
- 45 tuổi: **80%**



1 in 4 pregnancies end in
miscarriage

<https://www.tommys.org/our-organisation/charity-research/pregnancy-statistics/miscarriage>

ACOG guideline (2018). Early Pregnancy Loss

Sảy thai



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH.
Progestogen for treating threatened miscarriage.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD005943.
DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub5.

www.cochranelibrary.com

Sảy thai là biến chứng phổ biến xảy ra trước tuần lễ thứ 20 thai kỳ, tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối ; hoặc thai có trọng lượng < 400 grams nếu không rõ tuổi thai
(Zegers-Hochschild 2009)

Sảy thai tái phát



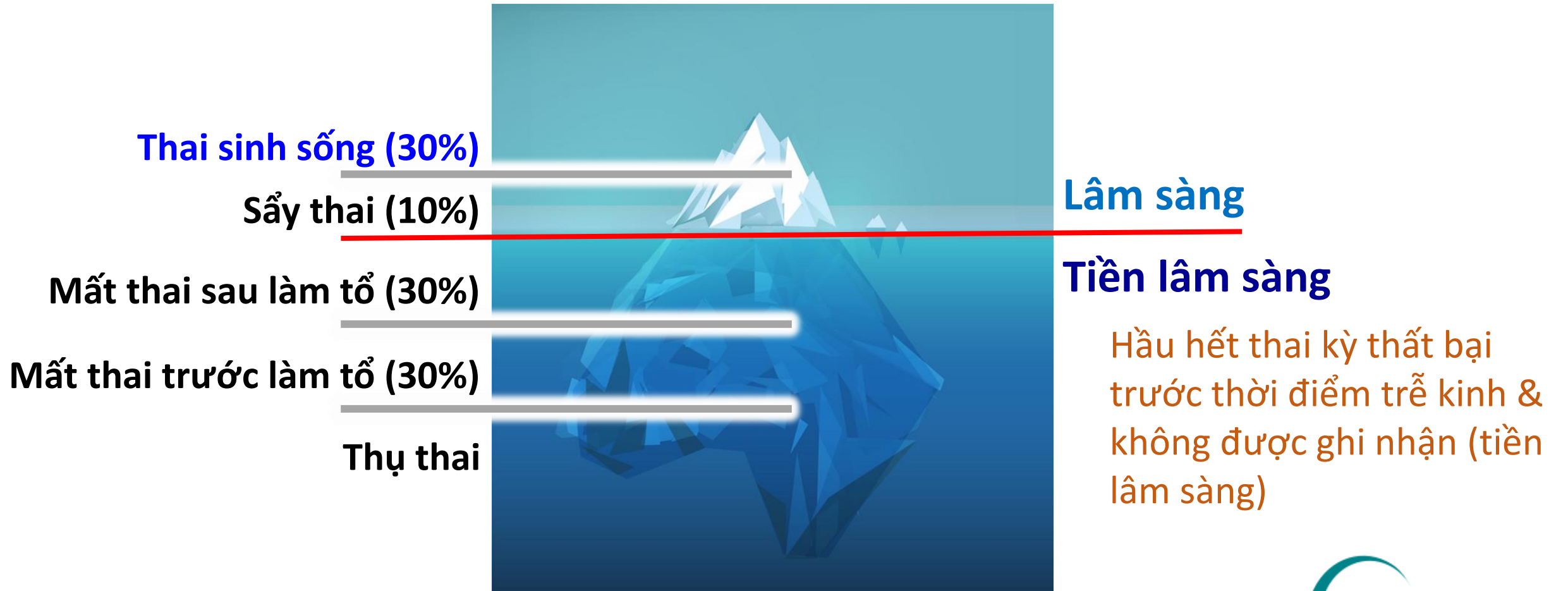
Royal College of
Obstetricians
and Gynaecologists



- ☐ Sảy thai tái phát chiếm 3% các cặp vợ chồng ở độ tuổi sinh sản
- ☐ ASRM: STLT khi **sảy thai ≥ 2 lần trước 22 tuần.**
- ☐ Một phân tích gộp: không có khác biệt nào trong các phát hiện bất thường khi đánh giá NN ở PN bị sảy thai từ 2 đến ≥ 3 lần
- ☐ $> 50\%$ là không rõ nguyên nhân.

Papas, Ralph S.a; Kutteh, William H.b,c A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology: October 2020 - Volume 32 - Issue 5 - p 371-379

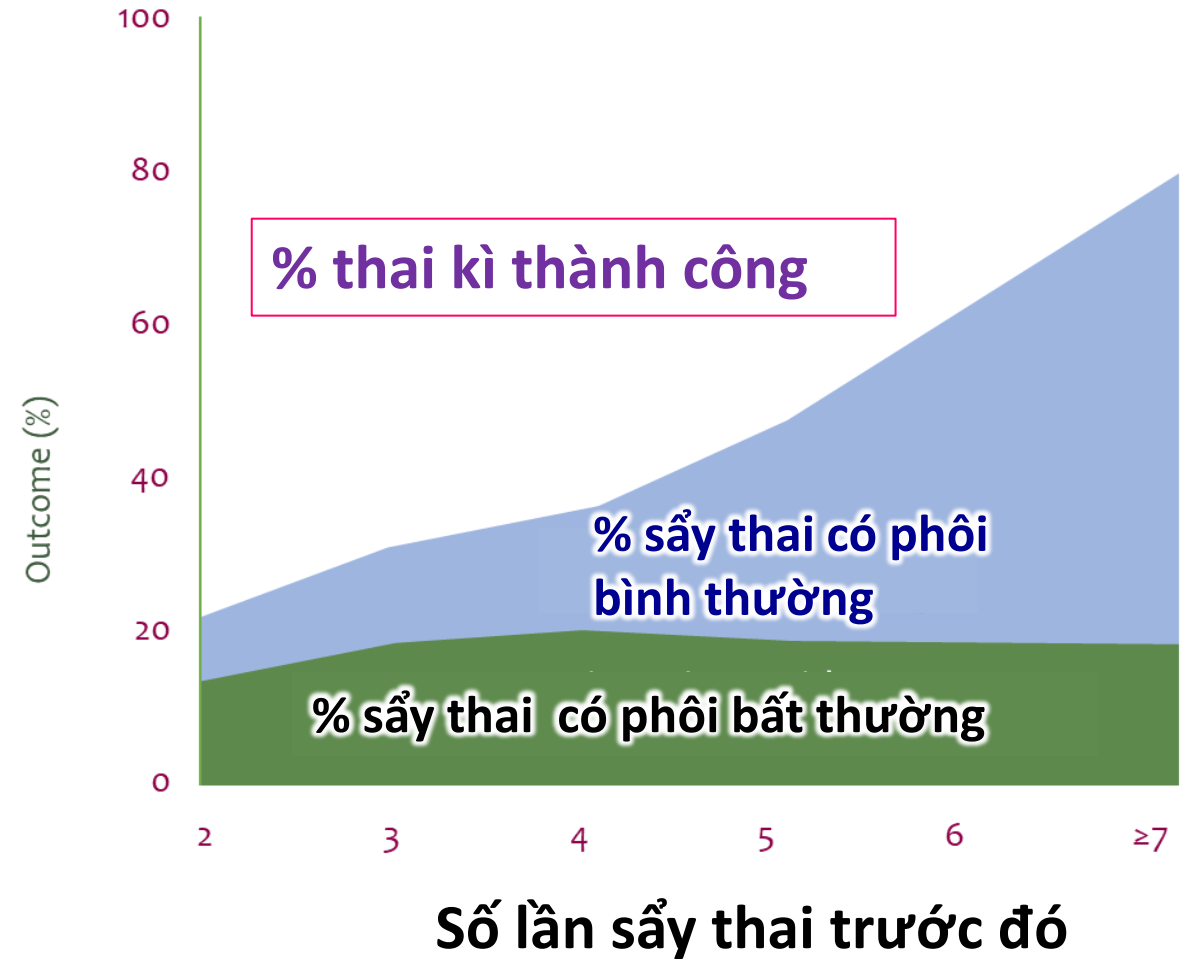
70% các thai kỳ thất bại kể từ lúc thụ thai, thai bị sảy trước khi sinh ra sống



Tỷ lệ có phôi bình thường tăng theo số lần sảy thai

Khi số lần sảy thai trước đó càng tăng:

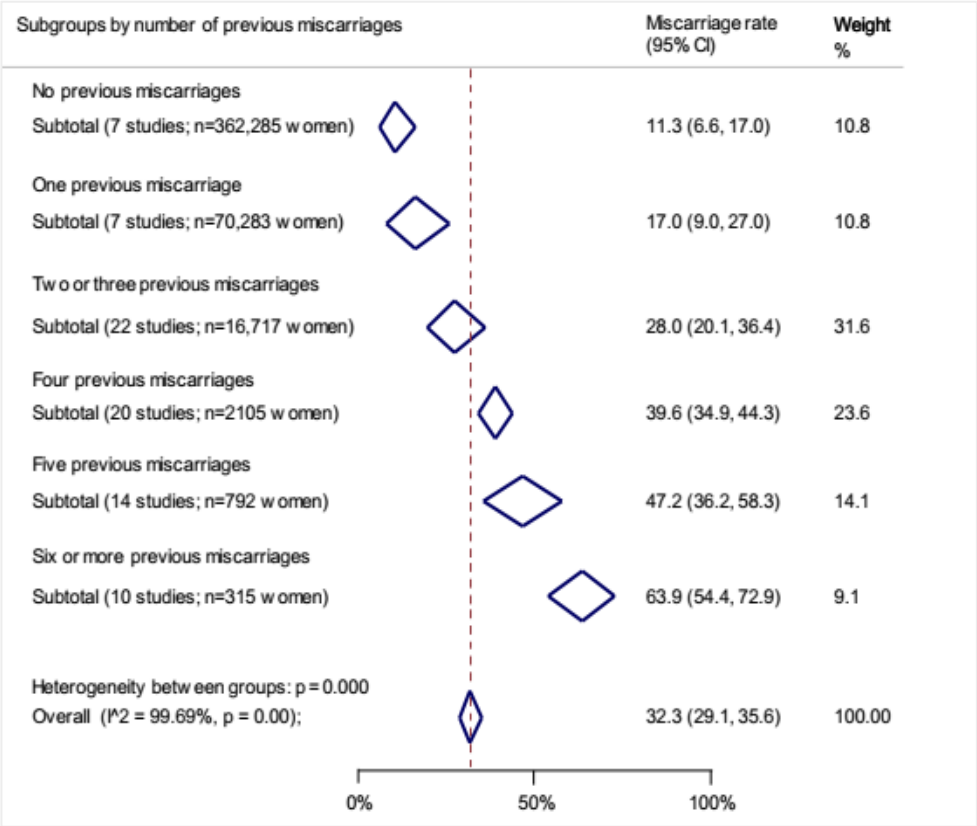
- Nguy cơ sảy thai do phôi bất thường **vẫn không thay đổi**
- Phần lớn nguyên nhân các TH này có liên quan nội tiết, miễn dịch, mạch máu → **Progesterone có lợi trong những TH có tiền sử sảy thai** (hoặc sảy thai liên tiếp)



**Fertility
and Sterility.**



Nguy cơ sảy thai **tăng** theo số lần sảy thai trước đó

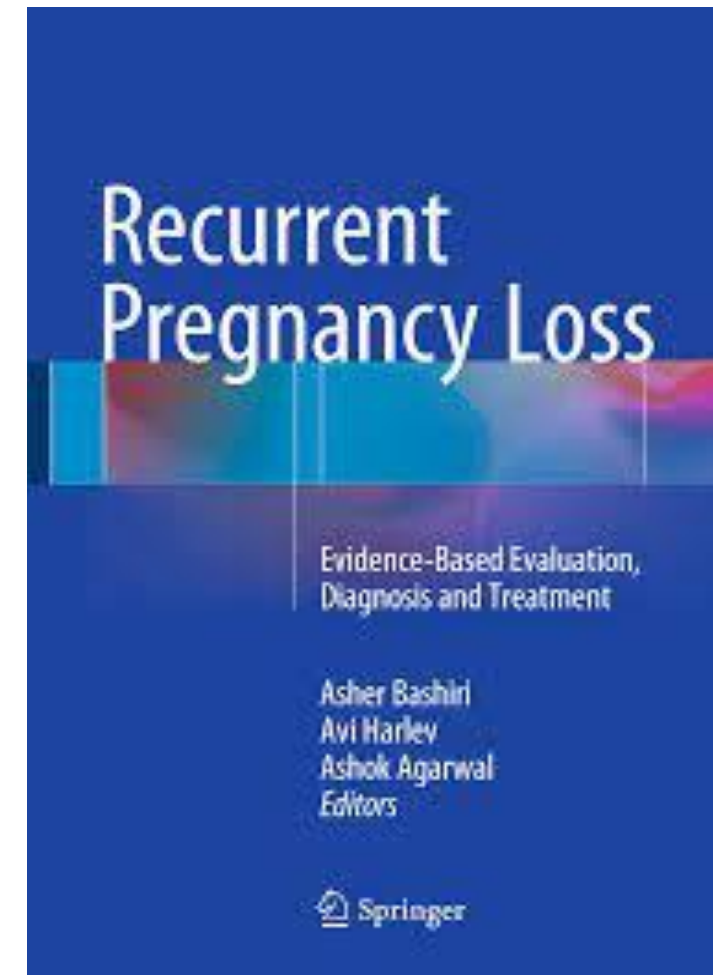


Số lần sảy thai trước đó	Dữ liệu	Tỉ lệ sảy thai (%)
0	7 NC, n = 362.285	11,3
1	7 NC, n = 70.283	17,0
2-3	22 NC, n = 16717	28,0
4	20 NC, n = 2.105	39,6
5	14 NC, n = 792	47,2
≥6	10 NC, n = 315	63,9

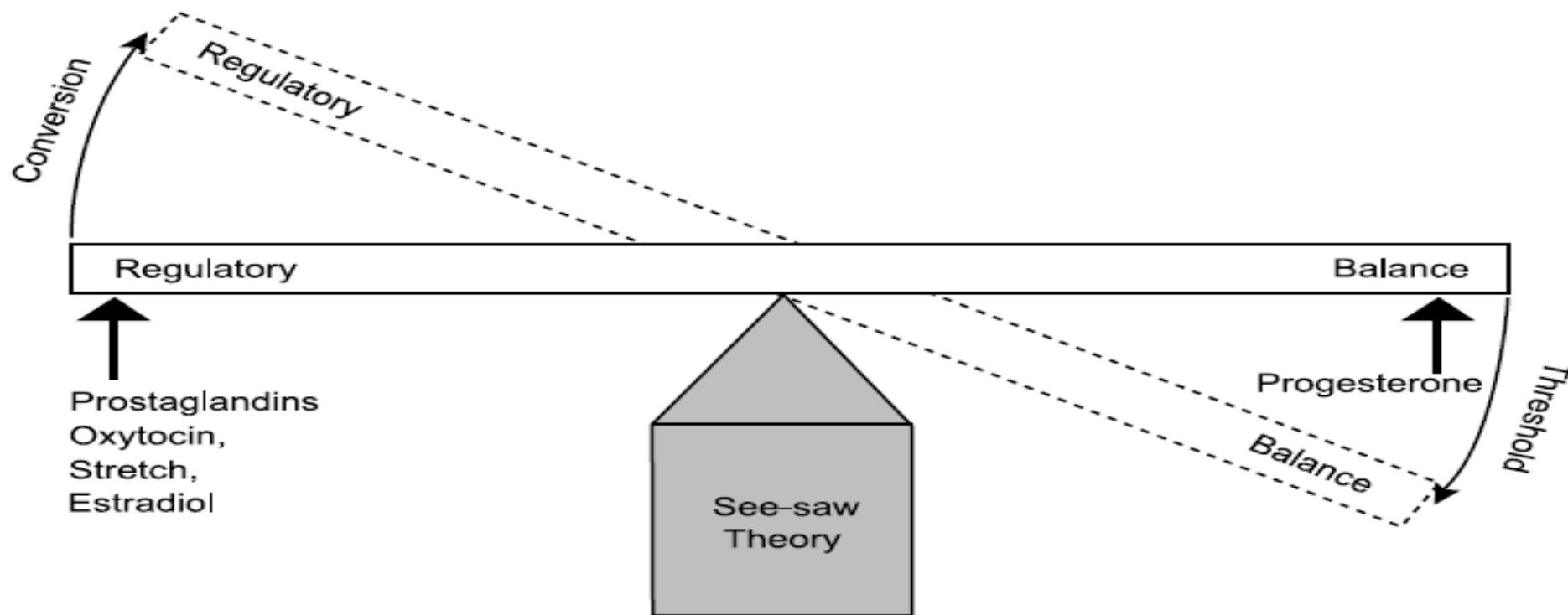
Tiền sử sảy thai là yếu tố **tiên lượng mạnh** cho nguy cơ sảy thai tương lai

Nguyên nhân sảy thai tái phát

50%	Không rõ nguyên nhân
3%	Bất thường nhiễm sắc thể
12%	Bất thường giải phẫu
19%	Thiếu hụt nội tiết (Progesterone)
16%	Hội chứng kháng phospholipid



Suy giảm progesterone là dấu hiệu **bắt đầu quá trình chuyển dạ**



Csapo's 'see-saw theory':
Giảm Progesterone là yếu tố đầu tiên → chuyển dạ

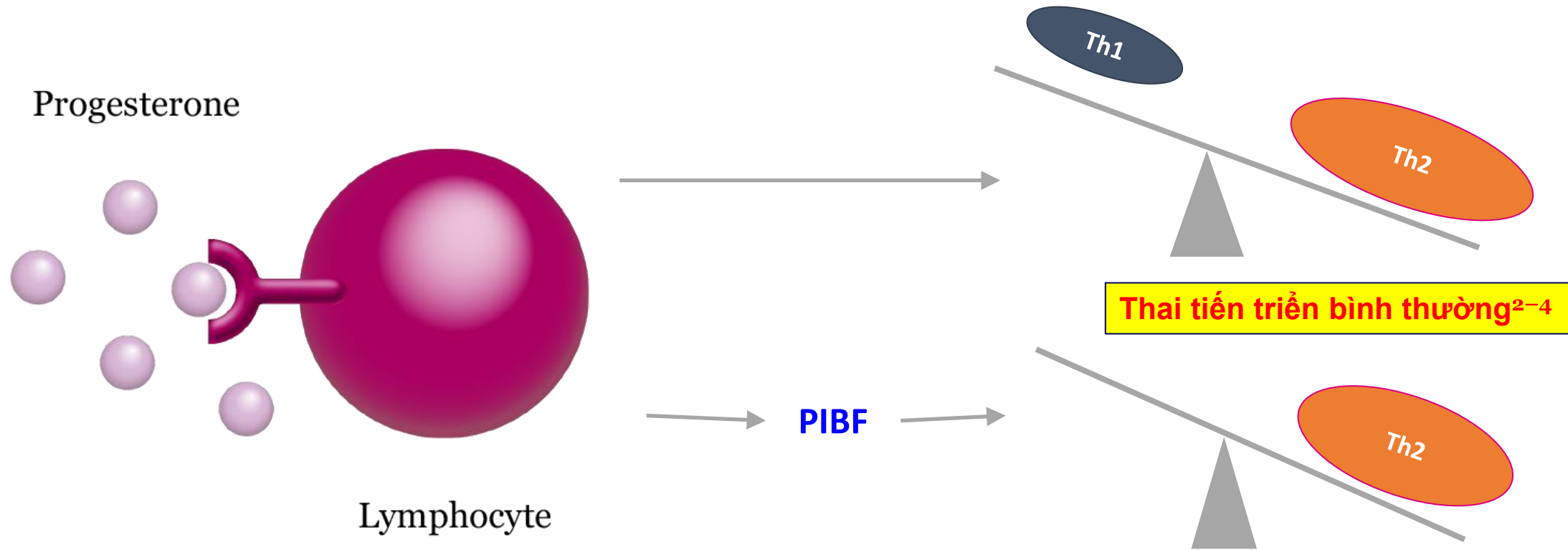
Nồng độ Progesterone thấp → tăng nguy cơ sảy thai ?

Nồng độ progesterone (ng/ml)	Tỉ lệ Sảy thai	Tỉ lệ Thai trong tử cung
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%)

**Nồng độ Progesterone < 11ng/ml (hay < 35nmol/l)
có thể tiên lượng sảy thai ở BN dọa sảy**

Liên quan giữa nội tiết và miễn dịch ?

Progesterone ức chế sản xuất cytokine Th1 và điều hòa tăng sản xuất cytokine Th2²



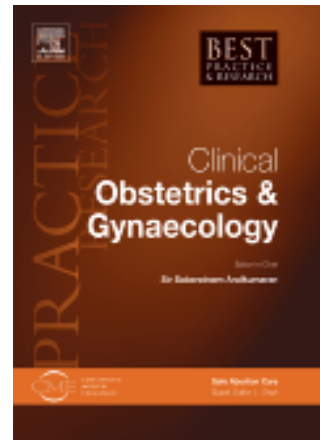
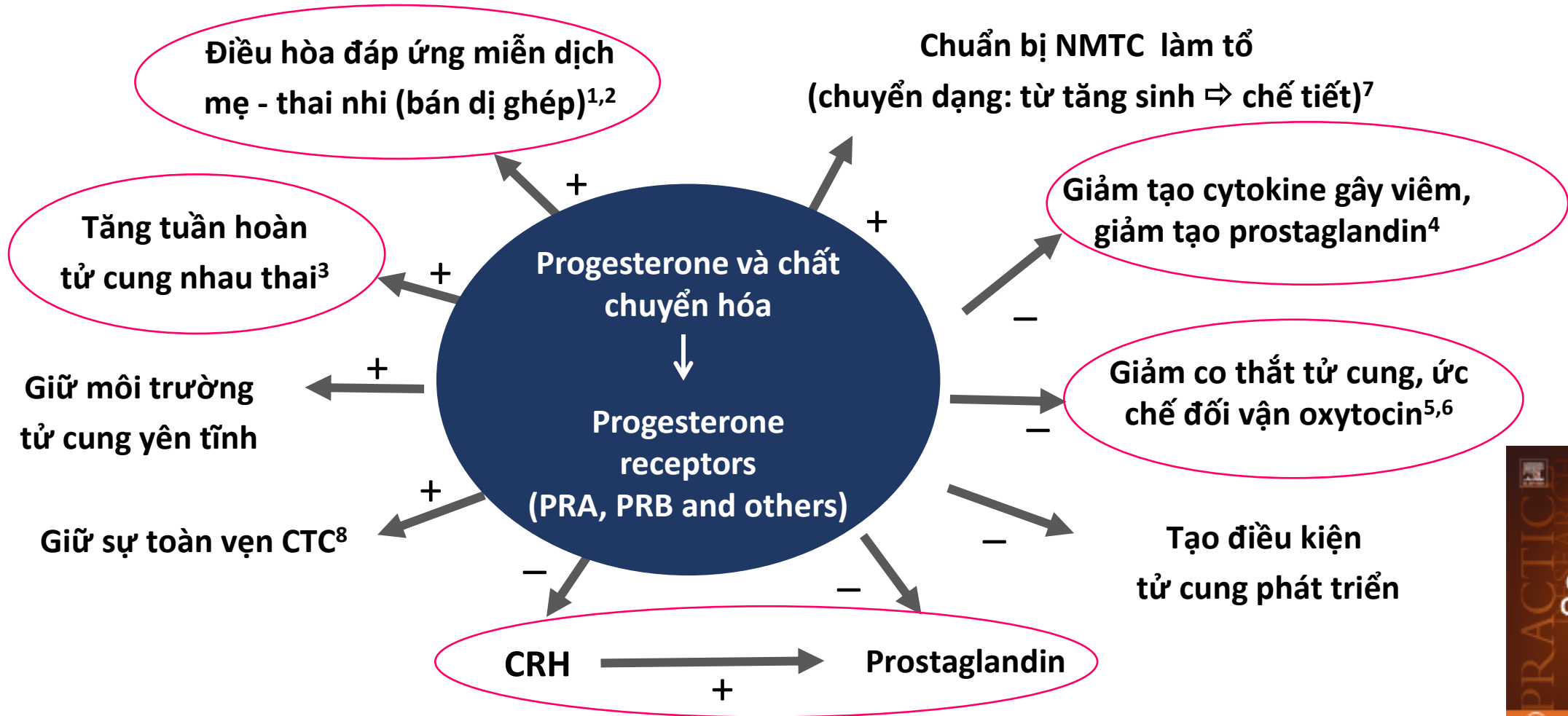
Progesterone cần thiết cho việc duy trì thai kỳ. Progesterone được sản sinh bởi hoàng thể cho đến tuần thứ 7-9, khi đó nhau thai tiếp tục chức năng này¹

Progesterone **kích thích** sản xuất PIBF, **cảm ứng** đáp ứng Th2 và **điều hòa giảm** hoạt động của tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), do đó có tác dụng **chống sảy thai**²⁻⁵

NK, natural killer; PIBF, progesterone-induced blocking factor; Th, T helper

1. Norwitz ER, et al. *N Engl J Med* 2001;345(19):1400–1408; 2. Raghupathy R, et al. *BJOG* 2005;112(8):1096–1101; 3. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. *J Reprod Immunol* 1996;31(1–2):81–95; 4. Szekeres-Bartho J. *Int Rev Immunol* 2002;21(6):471–495; 5. Raghupathy R, et al. *J Reprod Immunol* 2009;80(1–2):91–99

Progesterone nội sinh trong làm tổ và duy trì thai kỳ



1. Norwitz ER, et al. *N Engl J Med* 2001;345:1400-1408.
2. Druckmann R, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:389-396.
3. Czajkowski K, et al. *Fertil Steril* 2007;87:613-618.

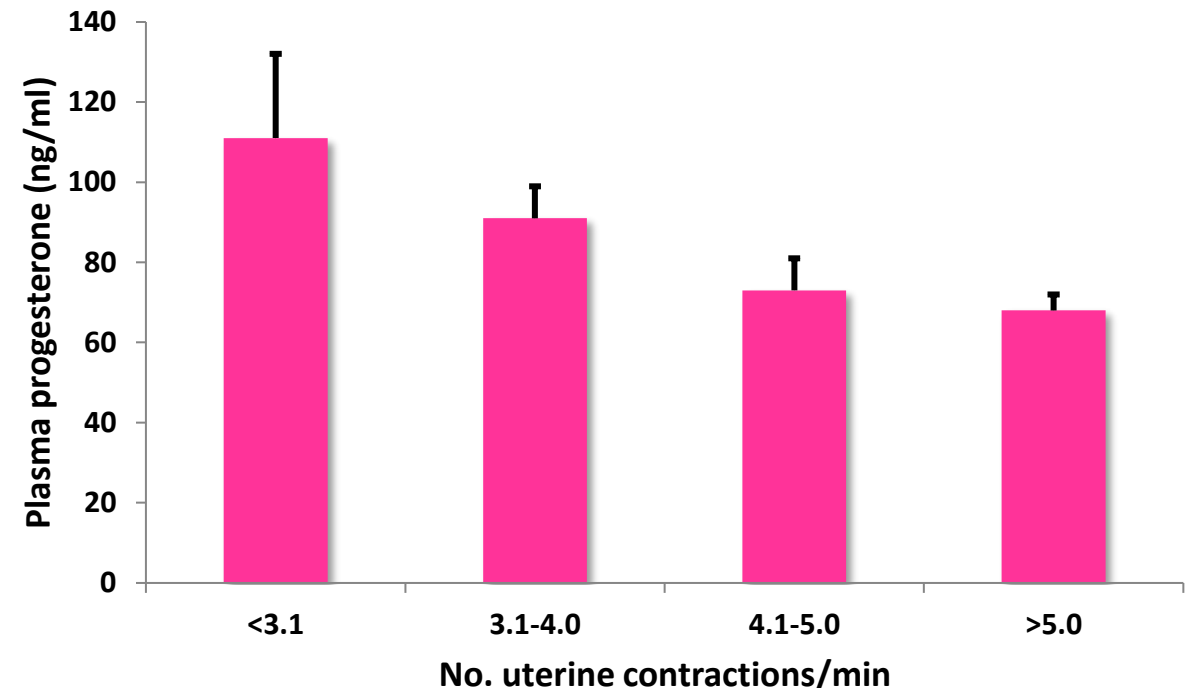
4. Schwartz N, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:211.e1-9.
5. Fanchin R, et al. *Hum Reprod* 2000;15 Suppl 1:90-100.
6. Perusquia M, et al. *J. Life Sci* 2001; 68: 2933-2944.

7. Lovely LP, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2351-2356.
8. Iams JD, et al. *Lancet* 2008; 371: 164-175.

Progesterone có hiệu quả giãn cơ trơn tử cung

- Progesterone thúc đẩy giãn mạch tại chỗ và giãn cơ trơn TC qua quá trình hình thành nitric oxid (NO) tại màng rụng (decidua).¹
- Đặc tính giãn cơ trơn TC của progesterone được chứng minh trong các NC về co thắt TC qua hình ảnh siêu âm trong khi chuyển phôi.²

- Tần suất cao có cơn co TC trong ngày chuyển phôi có thể ảnh hưởng kết quả thụ thai
- Có mối tương quan nghịch giữa tần suất cơn co TC /phút và nồng độ progesterone được ghi nhận²



1. Bulletti C, de Ziegler D. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005;17:265-276.

2. Fanchin R, et al. Hum Reprod. 1998;13:1968-1974.

Progesterone bảo vệ thần kinh và não bộ thai

Hiệu quả bảo vệ não thai (Neuroprotection of fetal brain?)

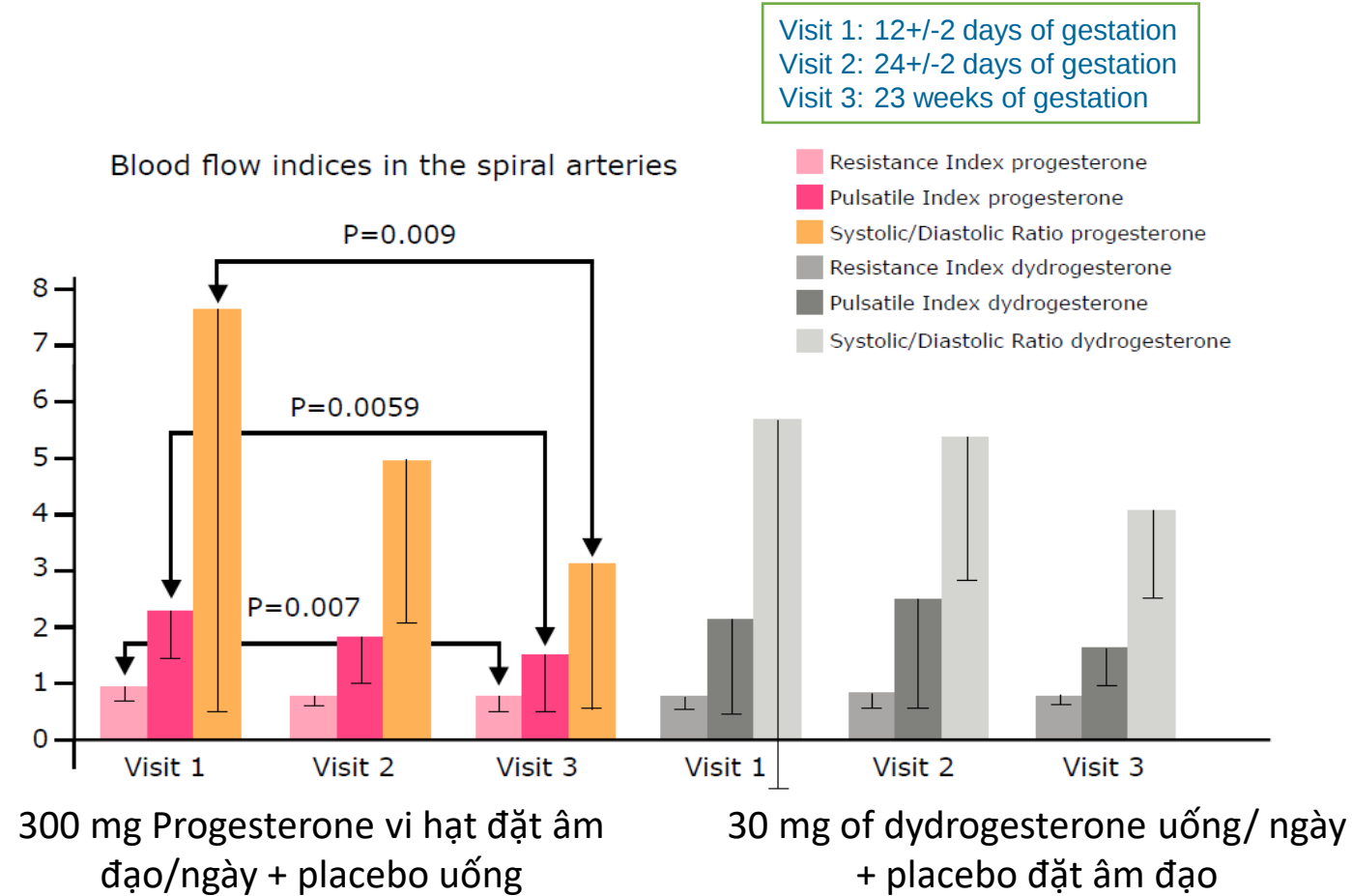
Tác dụng bảo vệ thần kinh và não bộ thai

- Allopregnanolone (5α pregnane 3α ol 20 one) có nguồn gốc từ Progesterone, là steroids **thần kinh** (neuroactive steroid)
- Điều hòa GABAergic inhibition (GABA = Gamma - aminobutyric acid là chất ức chế dẫn truyền TK chính của hệ TK trung ương) → **giảm kích thích thần kinh**
- Kiểm soát và quân bình trên não thai
- Bảo vệ tế bào não thai bằng cơ chế:
 - Giảm tiêu thụ oxy khi xảy ra thiếu oxy máu (hypoxia)
 - Tăng tưới máu não khi xảy ra thiếu máu cục bộ (Ischemia)

Progesterone vi hạt âm đạo giúp cải thiện tuần hoàn tử cung – nhau thai

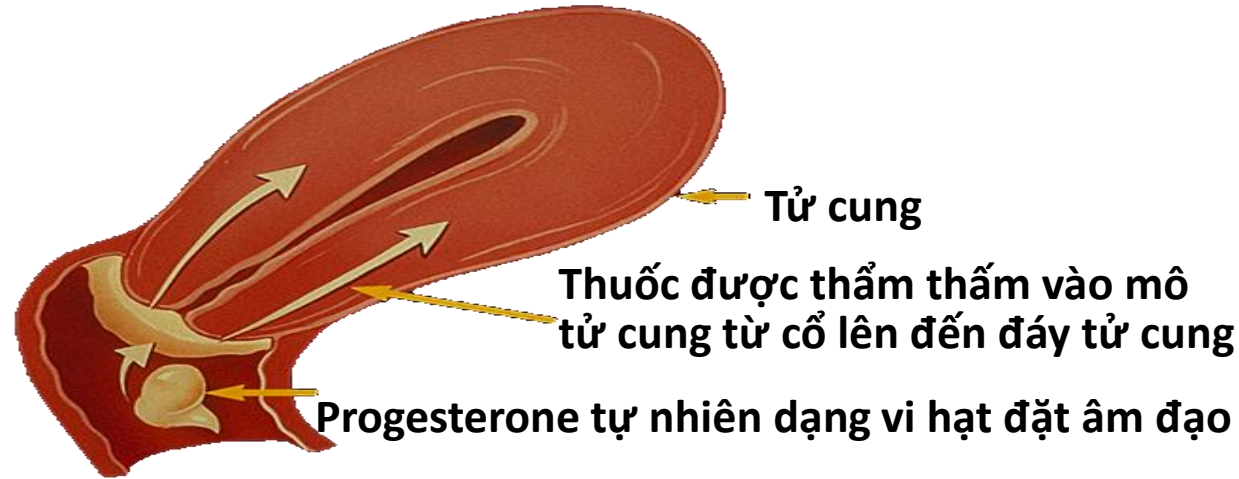
- 53 phụ nữ có triệu chứng dọa sảy thai
- Tiêu chí đánh giá: **tuần hoàn nhau thai trong các tiểu ĐM xoắn**

Bổ sung **PROGESTERONE TỰ NHIÊN VI HẠT** âm đạo → giúp cải thiện oxy và cung cấp dinh dưỡng cho phôi hiệu quả hơn so với Dydrogesterone

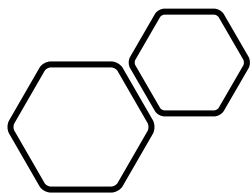


Progesterone đặt âm đạo

Cơ chế khuyến tán trực tiếp từ âm đạo đến tử cung giúp cải thiện nhanh triệu chứng



- Khởi phát tác dụng **nhANH chóng** tại tử cung
- Đạt nồng độ cao đến mô đích
- Không chuyển hóa liều đầu qua gan
- Giảm tác dụng phụ đường tiêu hóa



Chứng cứ lâm sàng



Progesterone tự nhiên vi hạt sử dụng sớm từ pha hoàng thể trước khi có thai, trong sảy thai liên tiếp



N = 700

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE, 2017
<http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1286315>



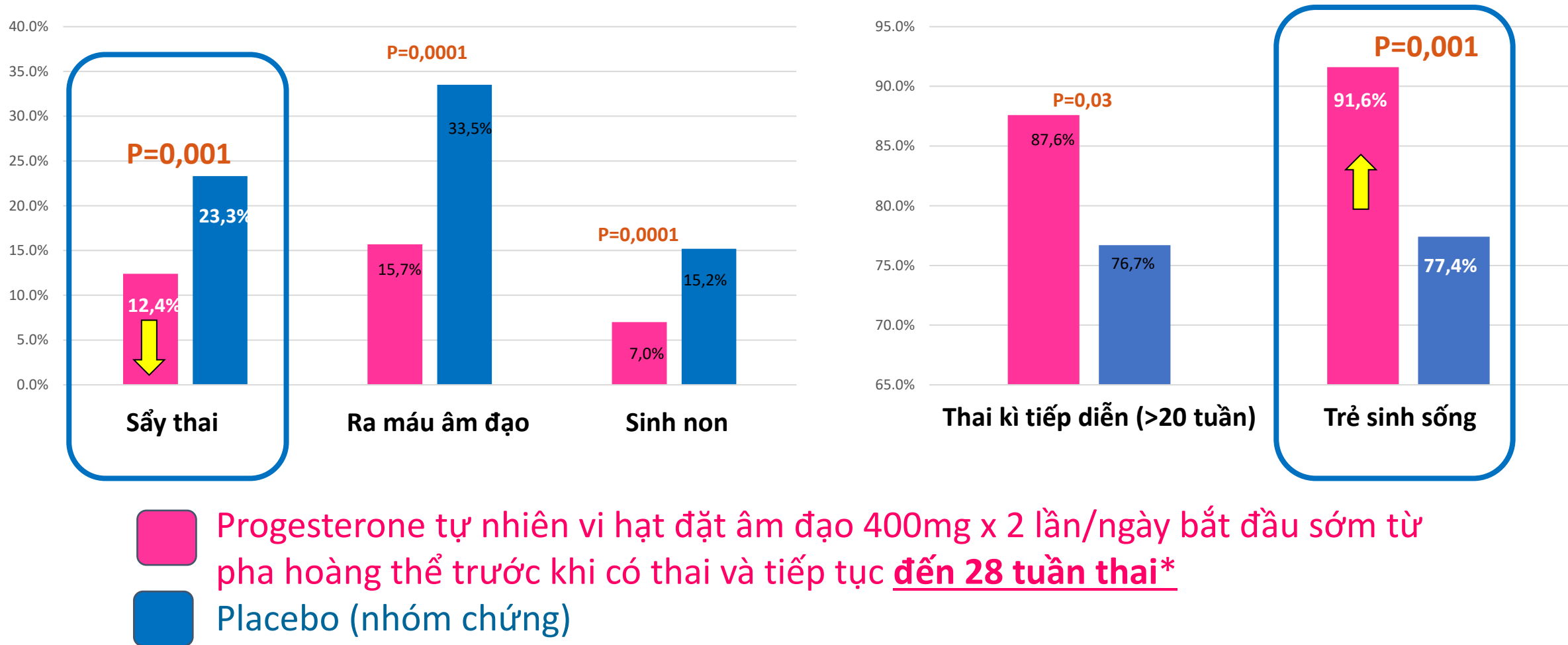
ORIGINAL ARTICLE

Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial

Alaa M. Ismail, Ahmed M. Abbas, Mohammed K. Ali and Ahmed F. Amin

Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Health Hospital, Assiut University, Assiut, Egypt

Progesterone tự nhiên vi hạt làm **giảm đáng kể tỉ lệ sảy thai & tăng tỉ lệ trẻ sinh sống** ở thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp



Progesterone tự nhiên vi hạt trong hiệu quả trong ngăn ngừa sảy thai



- **PREVENTION (NC PROMISE)**

The role of progesterone in **recurrent miscarriage**
(**enrichment via history of previous miscarriages**)

- **RESCUE (NC PRISM)**

The role of progesterone in **threatened miscarriage**
(**enrichment via history of current pregnancy bleeding**)

Công bố trên tạp chí Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (AJOG 1/2020)
đánh giá chứng cứ RCT với cỡ mẫu lớn
về hiệu quả Progesterone tự nhiên vi hạt đặt âm đạo ngăn ngừa sảy thai

Thiết kế nghiên cứu PROMISE và PRISM



PROgesterone
in recurrent **MIS**carriage trial

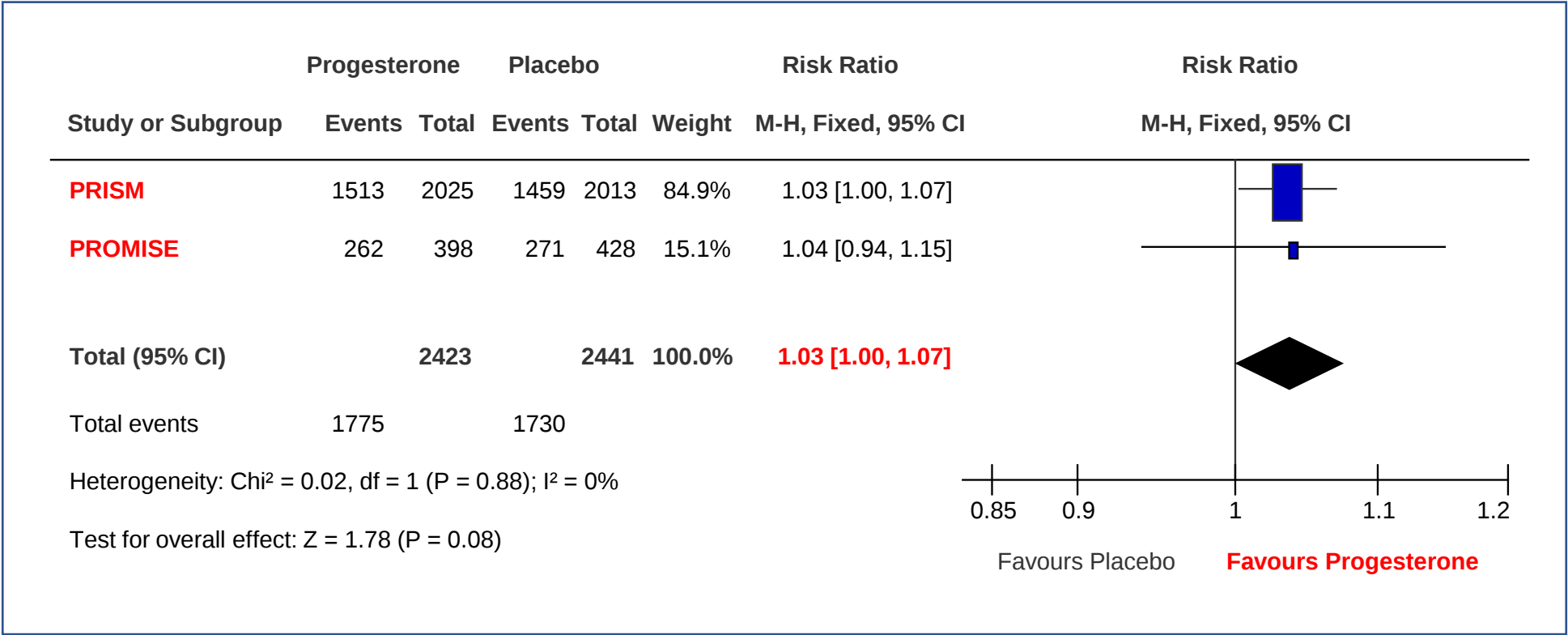


PRogesterone
In Spontaneous **MIS**carriage

Quần thể	Phụ nữ bị sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, thụ thai tự nhiên
Can thiệp	400 mg progesterone vi hạt đường AD 2 lần / ngày, từ 6 đến 12 tuần
So sánh	Giả dược
Kết cục chính	Trẻ sinh sống sau 24 tuần
Cỡ mẫu	836 bệnh nhân từ 45 bệnh viện được phân nhóm ngẫu nhiên

Quần thể	Phụ nữ bị ra máu âm đạo trong 12 tuần đầu thai kỳ
Can thiệp	400 mg progesterone vi hạt ngẫu nhiên đường AD hoặc trực tràng, 2 lần /ngày cho đến 16 tuần
So sánh	Giả dược
Kết cục chính	Trẻ sinh sống sau 34 tuần
Cỡ mẫu	4,153 bệnh nhân từ 48 bệnh viện tại Anh Quốc được phân nhóm ngẫu nhiên

Kết quả chung về kết cục cải thiện tỉ lệ trẻ sinh sống trong các thử nghiệm PROMISE và PRISM



Progesterone vi hạt giúp cải thiện tỉ lệ trẻ sinh sống so với giả dược

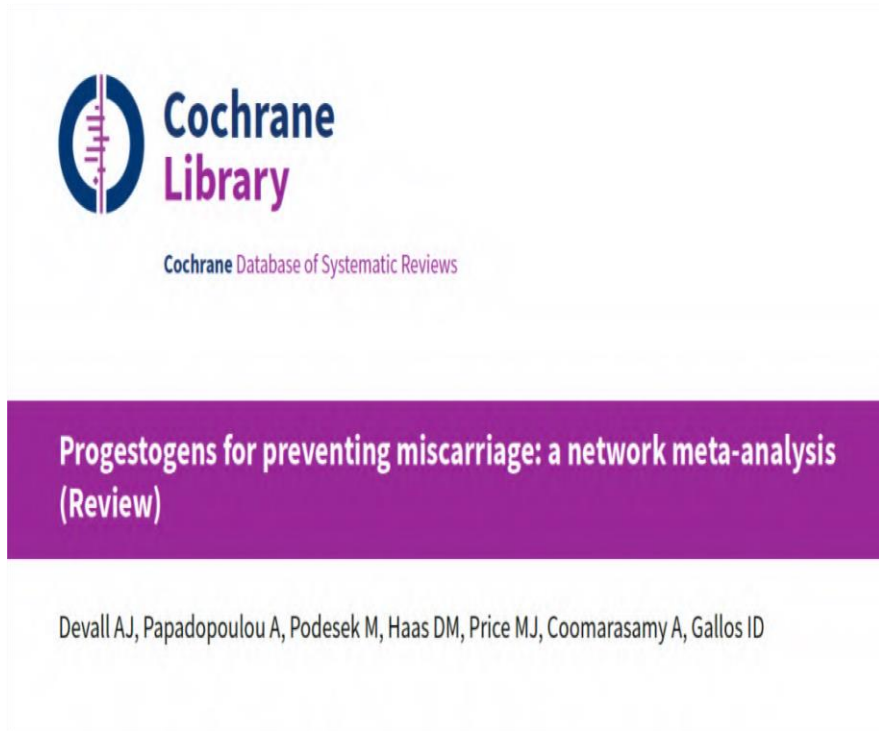
Progesterone tự nhiên vi hạt đặt âm đạo **giúp tăng tỉ lệ trẻ sinh sống**

Number of previous miscarriages	Progesterone	Placebo	RR (95% CI)
0	824/1111 (74%)	840/1127 (75%)	0.99 (0.95, 1.04) p=0.71
1-2	591/777 (76%)	534/738 (72%)	1.05 (1.00, 1.12) p=0.07
≥3	98/137 (72%)	85/148 (57%)	1.28 (1.08, 1.51) p=0.004
Any number of previous miscarriages (≥1)	689/914 (75%)	619/886 (70%)	1.09 (1.03 – 1.15) P=0.003



Progesterone vi hạt đặt âm đạo giúp tăng thêm 5% đến 28% tỉ lệ trẻ sinh sống tương ứng ở thai phụ có tiền căn sảy thai 1 hoặc ≥3 lần

Mọi Progestogen đều có hiệu quả điều trị như nhau?



7 RCTs, 5.682 thai phụ bị

DẠ SẦY THAI

- ✓ Progesterone vi hạt đặt âm đạo
(2 NC, 4090 thai phụ)
- ✓ Dydrogesterone đường uống
(1 NC, 406 thai phụ)

SẦY THAI LIÊN TIẾP

Progesterone vi hạt đặt âm đạo (1 NC, 826 thai phụ)
Dydrogesterone uống: bằng chứng chất lượng thấp

Thai phụ có tiền sử sảy thai và có ra máu âm đạo, chỉ có Progesterone vi hạt đặt âm đạo có làm tăng tỷ lệ sinh sống (RR 1,08, 95% CI 1,02 – 1,15).

Patient or population: women with threatened miscarriage or a history of recurrent miscarriage

Interventions: multiple progestogens (vaginal micronized progesterone, oral micronized progesterone, dydrogesterone and 17- α -hydroxyprogesterone)

Comparison: placebo and dydrogesterone

Outcome: live birth

Treatment	Direct evidence		Indirect evidence		Anticipated absolute effects for direct estimate		
	RR (95% CI)	Certainty	RR (95% CI)	Certainty	Risk with intervention	Risk with comparator	Risk difference with intervention
Threatened miscarriage							
Vaginal micronized progesterone versus placebo	1.03 [1.00, 1.07]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Unavailable	-	761 per 1000 (vaginal micronized progesterone)	725 per 1000 (placebo)	36 more per 1000 (from 36 fewer to 123 more)
<i>Subgroup analysis: number of previous miscarriages</i>							
No previous miscarriages and early pregnancy bleeding	0.99 [0.95, 1.04]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Unavailable	-	739 per 1000 (vaginal micronized progesterone)	747 per 1000 (placebo)	7 fewer per 1000 (from 37 fewer to 30 more)
One or more previous miscarriages and early pregnancy bleeding	1.08 [1.02, 1.14]	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Unavailable	-	755 per 1000 (vaginal micronized progesterone)	699 per 1000 (placebo)	56 more per 1000 (from 14 more to 105 more)
Dydrogesterone versus placebo	0.98 [0.89, 1.07]	⊕⊕⊕⊙ MODERATE ^a	Unavailable	-	816 per 1000 (dydrogesterone)	833 per 1000 (placebo)	17 fewer per 1000 (from 92 fewer to 58 more)
17-α-hydroxyprogesterone versus placebo	Unavailable	-	Unavailable	-	See comment*	See comment**	See comment***
Oral micronized progesterone versus placebo	Unavailable	-	Unavailable	-	See comment*	See comment**	See comment***
Vaginal micronized progesterone versus dydrogesterone	Unavailable	⊕	1.07 [0.93, 1.23]	⊕⊕⊕⊙ MODERATE ^b	See comment*	See comment**	See comment***

Authors' conclusions

The overall available evidence suggests that progestogens probably make little or no difference to live birth rate for women with threatened or recurrent miscarriage. However, vaginal micronized progesterone may increase the live birth rate for women with a history of one or more previous miscarriages and early pregnancy bleeding, with likely no difference in adverse events. There is still uncertainty over the effectiveness and safety of alternative progestogen treatments for threatened and recurrent miscarriage.

- Progesterone vi hạt đặt AD cải thiện tỷ lệ sinh sống ở nhóm có tiền sử sảy thai và có ra huyết AD
- Ngoài ra, dữ liệu hiện nay cho thấy cũng chỉ có Progesterone vi hạt đặt AD an toàn (dựa trên tỷ lệ dị tật bẩm sinh) và không có tác dụng phụ so với giả dược, các Progestogen thay thế khác chưa đủ thông tin về tính an toàn

Chứng cứ về tính an toàn của Progesterone tự nhiên vi hạt

Chứng cứ mạnh về tính an toàn nửa đầu thai kì:

- Stephenson 2017: n = 675
- Ismail 2017: n = 700
- PROMISE (Coomarasamy 2015): n = 836
- PRISM (Coomarasamy 2019): n = 4.153
- Cochrane 2021 n = 5.682



Progesterone tự nhiên vi hạt đặt AD an toàn cho mẹ và thai, không làm tăng nguy cơ bất thường bẩm sinh

Thụ thai

Sảy thai sớm

Sảy thai muộn

Sinh non

Làm tổ

Bệnh lý sơ sinh

3 tháng đầu

3 tháng giữa

3 tháng cuối

Chứng cứ mạnh về tính an toàn nửa đầu thai kỳ:

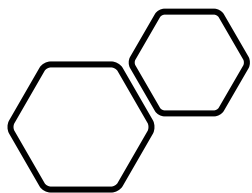
- Stephenson 2017: n = 675
- Ismail 2017: n = 700
- PROMISE (Coomarasamy 2015): n = 836
- PRISM (Coomarasamy 2019): n = 4.153

Chứng cứ mạnh về tính an toàn nửa sau thai kỳ:

- PREDICT (Rode 2011): n = 989
- FMF (Fonseca 2007): n = 250
- PREGNANT (Hassan 2011): n = 458
- OPPTIMUM (Norman 2016): n = 1.228

**Progesterone tự nhiên vi hạt: An toàn cho mẹ và thai nhi
không làm tăng nguy cơ bất thường bẩm sinh**

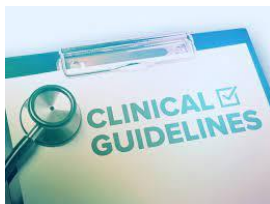




KHUYẾN CÁO LÂM SÀNG



NICE
National Institute for
Health and Care Excellence



17. Treatment for unexplained RPL

KEY QUESTION: WHICH THERAPEUTIC INTERVENTIONS SHOULD BE OFFERED TO COUPLES WITH UNEXPLAINED RPL TO INCREASE LIVE BIRTH RATE?

«...progesterone is important during implantation of the embryo, benefit from supplementation may be realized if progesterone is administered from the luteal phase, rather than after a positive pregnancy test »

“Progesterone đóng vai trò quan trọng với quá trình phôi làm tổ, và sử dụng sớm từ pha hoàng thể trước khi có thai có thể mang lại lợi ích nhiều hơn trong dự phòng sảy thai ở phụ nữ sảy thai liên tiếp”

THE LANCET 2021

Key messages

- Miscarriage diagnosis: accurate diagnosis of miscarriage relies on high-quality ultrasound scanning and use of validated diagnostic algorithms; an empty gestation sac with a mean sac diameter of 25 mm or more, or an embryo with a crown-rump length of 7 mm or more with no visible heart activity on transvaginal ultrasonography, is considered to have sufficient accuracy for the diagnosis of miscarriage to justify management as miscarriage
- Prevention of miscarriage in women with early pregnancy bleeding: there is high-quality evidence that vaginal micronised progesterone increases livebirth rates in women with early pregnancy bleeding and a history of miscarriage; there is a 5% absolute rate increase in livebirths with progesterone, when compared with placebo, in women with bleeding and one or more previous miscarriages, and a 15% absolute rate increase in livebirths in women with bleeding and three or more previous miscarriages

Bằng chứng chất lượng cao cho thấy Progesterone vi hạt đặt âm đạo làm tăng tỷ lệ sinh sống ở thai phụ ra máu thai kỳ và có tiền sử sảy thai

Progesterone recommended to prevent early miscarriage

By Tulip Mazumdar
Global health correspondent

🕒 1 hour ago



- 1.5.2 Offer vaginal micronised progesterone 400 mg twice daily to women with an intrauterine pregnancy confirmed by a scan, if they have vaginal bleeding and have previously had a miscarriage. [2021]
- 1.5.3 If a fetal heartbeat is confirmed, continue progesterone until 16 completed weeks of pregnancy. [2021]

Why the committee made the recommendations

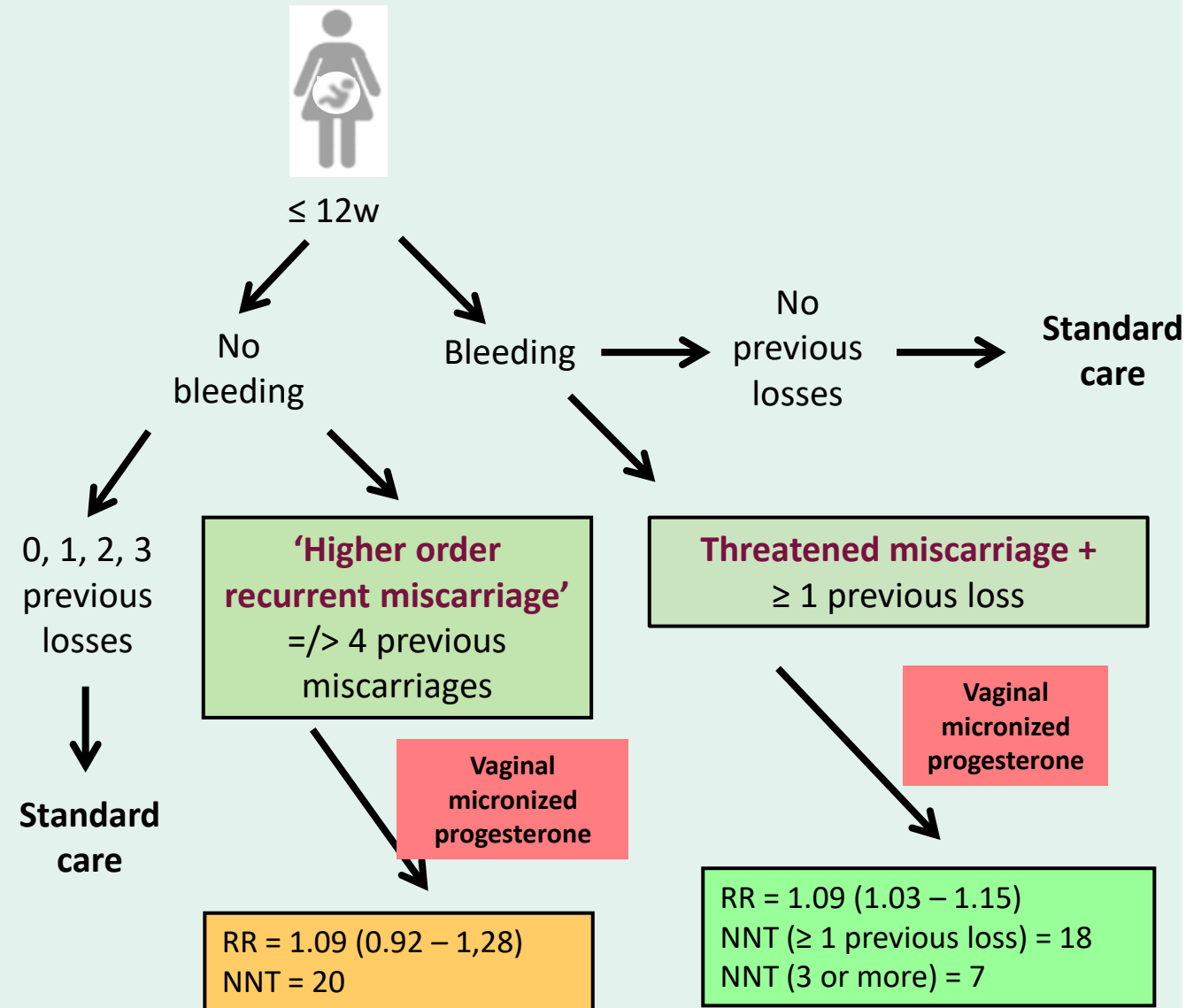
There was good evidence that 400 mg twice daily of micronised vaginal progesterone increases the number of live births in women with early pregnancy bleeding and a previous miscarriage. There was no evidence of benefit for any other preparations or doses of progesterone, so the committee made a [research recommendation](#).

- Bằng chứng chất lượng cao cho thấy Progesterone vi hạt đặt AD giúp cải thiện tỉ lệ trẻ sinh sống ở thai phụ đang ra máu AD có tiền sử sảy thai
- Khuyến cáo sử dụng Progesterone vi hạt đặt AD 400mg x 2 lần/ngày **tới tuần 16 thai kỳ ở thai phụ dọa sảy thai**

Xử trí sảy thai tái phát cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống

Tommy's
@Birmingham
National Centre for
Miscarriage Research

Management of TM & RM: Patient selection algorithm





Kết luận

1. Sẩy thai tái phát phần lớn chưa rõ nguyên nhân, 20% là do nội tiết
2. Progesterone có vai trò quan trọng trong duy trì thai kỳ, từ lúc phôi làm tổ đến khi chuyển dạ
3. Progesterone vi hạt AD an toàn và có hiệu quả làm gia tăng tỉ lệ trẻ sinh sống ở PN ***có triệu chứng dọa sẩy và có tiền sử sẩy thai***. Liều khuyến cáo **400 mg x 2 lần/ngày** kéo dài tới tuần 16 thai kỳ
4. Để ***dự phòng sẩy thai ở PN sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân***, khuyến cáo:
 1. Sử dụng progesterone sớm từ pha hoàng thể (trước khi được chẩn đoán xác định có thai)
 2. Liều khuyến cáo **200-400 mg x 2 lần/ngày** kéo dài tới tuần thứ 28 của thai kỳ có thể cân nhắc (Ismail 2017)



Thank
you