



# DYDROGESTERONE ỨNG DỤNG TRONG SẢN PHỤ KHOA

**TS. Hoàng Thị Diễm Tuyết**

*Bệnh viện Từ Dũ*

## GIỚI THIỆU

Chức năng sinh sản nữ là một quá trình phức tạp, trong đó, các nội tiết tố steroid như progesterone là thành phần quan trọng. Buồng trứng là cơ quan trọng điểm trong việc tổng hợp và bài tiết progesterone. Progesterone đóng vai trò chính trong chức năng sinh sản, quá trình làm tổ và suốt thai kỳ.

### Phân loại progestogen

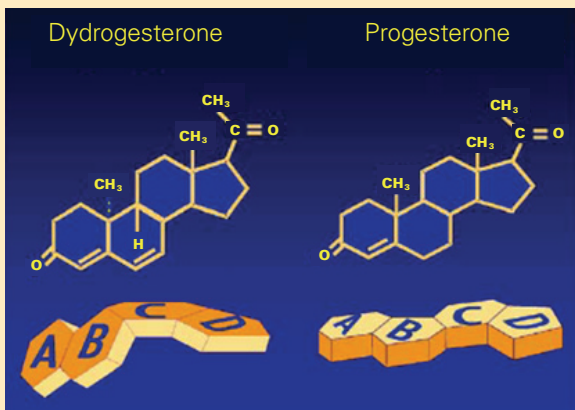
Progesterone tự nhiên được sản xuất và bài tiết trong cơ thể người phụ nữ từ hoàng thể ở buồng trứng, bánh nhau và một lượng rất nhỏ từ vỏ của tuyến thượng thận. Bên cạnh progesterone tự nhiên (progesterone vi hạt

và dydrogesterone), có khá nhiều steroid với chức năng gần giống progesterone bao gồm:

- Pregnane (17-hydroxyprogesterone, C21) và dẫn xuất.
- 19 norprogesterone (19-norpregnane, C20) và dẫn xuất.
- Dẫn xuất 19-nortestosterone: estrane (C18) và gonane (C17).
- Spironolactone.

## ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA DYDROGESTERONE

Dydrogesterone là 6-dehydro retro progesterone, có cấu trúc giống progesterone (Hình 1).



Hình 1. Công thức hóa học của dydrogesterone

Dydrogesterone là dạng progesterone hoạt động đường uống quan trọng và đã được ứng dụng trong lĩnh vực sản phụ khoa 54 năm qua. Dydrogesterone khác với các progesterone tổng hợp ở các đặc điểm: không có đặc tính estrogen, androgen, glucocorticoid và hiệu ứng chuyển hóa (Bảng 1).

Dydrogesterone dùng bằng đường uống và được hấp thu rất nhanh. Thật vậy, theo nghiên cứu của Sureau C và cộng sự, chỉ sau khi tiêu hóa 20 phút đã tìm thấy sản phẩm chuyển hóa của dydrogesterone trong nước tiểu. Việc hấp thu dydrogesterone đạt tối đa 2 giờ sau khi uống. Hầu hết dydrogesterone hấp thu được chuyển hóa, có khoảng 63% dydrogesterone được chuyển hóa tìm thấy trong nước tiểu. Quá trình chuyển hóa ở dydrogesterone bằng cách cắt C20, hydroxyl hóa ở C21 và C16. Thời gian bán hủy của dydrogesterone là  $4,2 \pm 2,1$  giờ. Dydrogesterone được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, quá trình bài tiết qua nước tiểu hoàn tất sau 72 giờ.

Bảng 1

|                     | Progestogenic | Anti gonadotropic | Anti estrogenic | Anti androgenic | Glucocorticoid | Anti mineralocorticoid |
|---------------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------|
| Progesterone        | +             | +                 | +               | +               | +              | +                      |
| Dydrogesterone      | +             | -                 | +               | +               | -              | +                      |
| Medroxyprogesterone | +             | +                 | +               | -               | +              | -                      |
| Norethisterone      | +             | +                 | +               | -               | -              | -                      |

(Nguồn: (Schindler và cs., 2003))

Dydrogesterone có khả năng biến đổi nội mạc tử cung từ giai đoạn phát triển sang dạng chế tiết, vì vậy được xem như một progestogen trong phương pháp trị liệu hormone thay thế. Tuy nhiên, dydrogesterone không làm thay đổi tế bào ở âm đạo và không làm tăng thân nhiệt.

Theo báo cáo của Schindler (2003), dydrogesterone không ức chế rụng trứng ở liều điều trị (10-30mg). Và thực tế, trong một số trường hợp nội soi ở các phụ nữ sử dụng dydrogesterone, lại thấy có sự hiện diện của các hoàng thể ở buồng trứng, chứng tỏ vẫn có hiện tượng rụng trứng hay thậm chí có những trường hợp mang thai khi đang sử dụng dydrogesterone.

## DYDROGESTERONE TRONG SẢN KHOA

### Sảy thai

Theo thống kê, có khoảng 20% phụ nữ được chẩn đoán có thai bị ra huyết âm đạo bất thường và có khoảng 15% bị thai lưu hay sảy thai. Ước tính khoảng 75% trường hợp sảy thai xảy ra ở tuổi thai dưới hay bằng 8 tuần vô kinh và có khoảng 2% thai lưu hay sảy sau tuần thứ 10. Có nhiều nguyên nhân gây sảy thai, tuy nhiên, đa số đều thống nhất theo phân loại các nguyên nhân sảy thai bao gồm:

- Bất thường ở tử cung: dị tật bẩm sinh, u xơ tử cung,

dính buồng tử cung...

- Nội tiết: suy hoàng thể, bệnh lý tuyến giáp, tiểu đường.
- Miễn dịch: hội chứng antiphospholipid, lupus ban đỏ.
- Nhiễm trùng: lậu cầu, *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus...

Sẩy thai liên tiếp được định nghĩa khi có ít nhất 3 lần sẩy thai hay thai lưu liên tiếp. Theo Stirrat GM và cộng sự, một cặp vợ chồng có 2 lần sẩy thai liên tiếp, xác suất sẩy thai ở lần mang thai thứ 3 là 29% và ở lần mang thai thứ 4 là 33%. Đối với sẩy thai liên tiếp, yếu tố di truyền chiếm khoảng 5%, yếu tố nội tiết và miễn dịch khoảng 20%. Ngoài ra, các yếu tố như: bất thường về cấu trúc, nhiễm trùng và tắc mạch là những nguyên nhân quan trọng. Theo Stephenson và cộng sự, có khoảng 60% trong nhóm này liên quan đến hội chứng antiphospholipid. Có đến khoảng 40% sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân.

Sự thiếu hụt progesterone được xác nhận có ảnh hưởng đến sự trưởng thành nội mạc tử cung cũng như điều tiết các chất gây viêm, ví dụ như interleukin. Do đó, bổ sung progesterone được xem như một trong các biện pháp giúp giảm nguy cơ sẩy thai trong 3 tháng đầu thai kỳ. Theo El-Zibdeh MY và cộng sự, nghiên cứu được thực hiện ở 180 cặp vợ chồng sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân, với số lần sẩy thai trung bình là 3,5 lần được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm: nhóm 1 nhận 20mg dydrogesterone mỗi ngày, nhóm 2: nhận 5.000IU hCG mỗi 4 ngày tiêm bắp, nhóm 3: không can thiệp. Kết quả ghi nhận tỉ lệ sẩy thai có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm dùng dydrogesterone và nhóm không can thiệp lần lượt là 13,4% và 29% ( $P < 0,05$ ), nhưng không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa nhóm dùng hCG và nhóm chứng, với tỉ lệ sẩy thai lần lượt là 18% và 29% ( $P > 0,05$ ). Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu về biến chứng sản khoa hay phương cách sinh.

Đọa sẩy thai: có liên quan đến các thai kỳ ra huyết âm đạo kèm hay không kèm đau co thắt tử cung nhưng cổ tử cung vẫn đóng. Hiện tượng này nếu tiếp diễn có thể dẫn đến sẩy thai trọn hay không trọn. Vấn đề quan trọng là tìm nguyên nhân để điều trị tránh diễn tiến đến sẩy thai. Vai trò của progesterone trong duy trì thai nghén đã được xác nhận trong nhiều năm, tuy nhiên, trong vài nghiên cứu chứng minh việc sử dụng progesterone trong điều trị sẩy thai sớm không có hiệu quả so với nhóm không can thiệp. Tuy nhiên, đối với các trường hợp sẩy thai do nguyên nhân thiếu năng hoàng thể và thiếu hụt progesterone thì việc bổ sung progesterone đã được chứng minh có hiệu quả trong can thiệp điều trị. Theo Omar và cộng sự, nghiên cứu được thực hiện nhằm so sánh hiệu quả của dydrogesterone với phương pháp điều trị kinh điển trong sẩy thai sớm là nghỉ ngơi tại giường. Tất cả các thai phụ có tuổi thai dưới 13 tuần bị ra huyết âm đạo được đưa vào nghiên cứu với tiêu chuẩn loại trừ là sẩy thai liên tiếp (không xét đến nguyên nhân sẩy thai khác). Kết quả cho thấy tỉ lệ dưỡng được thai ở nhóm dùng dydrogesterone là 95,9% và dydrogesterone giúp giảm đến 70% nguy cơ sẩy thai so với điều trị chuẩn là nghỉ ngơi tại giường và dùng thêm acid folic ( $P = 0,037$ ).

Đáp ứng miễn dịch giữa cơ thể người mẹ và thai nhi đôi khi cũng là một trong những nguyên nhân gây sẩy thai không rõ nguyên nhân. Như chúng ta biết, với sự hiện diện của progesterone, các tế bào lymphocyte ở bánh nhau tiết ra PIBF (Progesterone Induced Blocking Factor) gây ra đáp ứng miễn dịch phân tử và ngăn chặn sẩy thai hiệu quả. Vai trò progesterone trong cơ chế miễn dịch bảo vệ thai là điều phối sự bài tiết cytokine. Do đó, một trong các can thiệp điều trị dọa sẩy thai không rõ nguyên nhân là sử dụng dydrogesterone để cân bằng đáp ứng miễn dịch. Trong một nghiên cứu của Kalinka và cộng sự, với 57 sản phụ tuổi thai 6-12 tuần vô kinh, trong đó, 36 sản phụ có biểu hiện lâm sàng dọa sẩy thai, được đo PIBF trong nước tiểu bằng phương pháp ELISA cho thấy



nhóm sản phụ có biểu hiện lâm sàng dọa sảy có nồng độ PIBF thấp hơn một cách khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm phụ nữ khỏe mạnh, lần lượt là 453,3 pg/ml và 1.057 pg/ml. Sau khi dùng dydrogesterone điều trị, nồng độ PIBF trong nước tiểu tăng rõ rệt sau 10 ngày điều trị: 1.291,9 pg/ml (so với nhóm thai phụ khỏe mạnh, sự khác biệt về nồng độ PIBF giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê). Do đó, kết quả nghiên cứu cho thấy việc sử dụng dydrogesterone đã tăng tạo sản phẩm PIBF nên cải thiện đáng kể kết cục của các trường hợp dọa sảy thai. Bên cạnh đó, dydrogesterone đóng vai trò quan trọng trong sự điều hòa tỉ lệ Th1/Th2 cytokine, dydrogesterone làm tăng Th2 cytokine và giảm Th1 cytokine điều này góp phần gia tăng tỉ lệ thành công của thai kỳ. Và cho đến nay, dydrogesterone là thuốc duy nhất có bằng chứng về điều hòa các yếu tố miễn dịch.

### **Thiếu năng hoàng thể**

Thiếu năng hoàng thể được định nghĩa là những bất thường liên quan đến hoàng thể, có thể do không tạo lập hoàng thể hay do sự bài tiết bất thường progesterone của hoàng thể gây vô sinh hay sảy thai liên tiếp. Thiếu năng hoàng thể gây ảnh hưởng đến quá trình phát triển nội mạc tử cung, do đó gây thất bại làm tổ và gây sảy thai. Có thể dùng hCG hay progesterone để điều trị. Tuy nhiên, sử dụng hCG có nguy cơ quá kích buồng trứng ở một số bệnh nhân nhất là khi có kích thích buồng trứng và sử dụng bằng đường tiêm bắp nên cũng gây nhiều

bất tiện cho bệnh nhân. Bổ sung progesterone đạt hiệu quả trong điều trị, song mức độ hiệu quả tùy thuộc vào loại progesterone. Progesterone tổng hợp như medroxy progesterone, 19-nortestosterone khuyến cáo không nên dùng vì các tác dụng phụ của thuốc đối với thai. Dydrogesterone được xem như một chọn lựa phù hợp trong trường hợp này vì tính hiệu quả và sự thuận tiện trong điều trị.

### **Trong hỗ trợ sinh sản**

Như các progesterone khác, dydrogesterone được sử dụng để hỗ trợ hoàng thể trong các chu kỳ thụ tinh nhân tạo hay chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Theo nghiên cứu của Chakravarty BN và cộng sự (2005), với 430 đối tượng tham gia nghiên cứu được phân ngẫu nhiên sử dụng dydrogesterone hay micronized progesterone cho hỗ trợ hoàng thể sau thụ tinh trong ống nghiệm với phác đồ kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài. Kết quả cho thấy tỉ lệ thai lâm sàng là tương đương. Tuy nhiên, với cách dùng bằng đường uống của dydrogesterone tỏ ra thuận tiện hơn cho bệnh nhân so với đường đặt âm đạo.

Hiệu quả này cũng đã được khẳng định một lần nữa trong nghiên cứu của Ganesh (2011), khi đánh giá hiệu quả của 3 nhóm thuốc: dydrogesterone, progesterone vi hạt dạng đặt và progesterone dạng gel trong hỗ trợ hoàng thể cho 1.373 phụ nữ sau khi tiến hành thụ tinh ống nghiệm. Kết quả cho thấy tỉ lệ thai lâm sàng ở các nhóm điều trị đều tương đương nhau.

## **DYDROGESTERONE TRONG PHỤ KHOA**

### **Rối loạn kinh nguyệt**

Rối loạn kinh nguyệt là một trong những nguyên nhân hàng đầu của bệnh nhân đến khám phụ khoa tại phòng khám ngoại trú. Có nhiều loại rối loạn kinh nguyệt như:

rối loạn số ngày của chu kỳ kinh hay lượng máu kinh, vô kinh thứ phát hay ra huyết tử cung do rối loạn chức năng (Dysfunctional Uterine Bleeding – DUB). Việc điều trị rối loạn kinh nguyệt cũng có nhiều phương pháp từ điều trị nội khoa đến can thiệp ngoại khoa. Đối với điều trị nội khoa bao gồm các kháng viêm nonsteroid (NSAIDs), dydrogesterone, progesterone tổng hợp, thuốc ngừa thai kết hợp, danazol, GnRH đồng vận. Can thiệp ngoại khoa như đốt niêm mạc tử cung hay cắt tử cung là biện pháp cuối cùng và cũng có những nguy cơ riêng của phẫu thuật.

Ra huyết tử cung do rối loạn chức năng chiếm 10% bệnh nhân nhập viện, 20% bệnh nhân điều trị ngoại trú và là một trong những nguyên nhân gây thiếu máu nhược sắc ở phụ nữ. Progesterone được xem là một trong các biện pháp điều trị nội khoa hiệu quả. Có nhiều loại progesterone được dùng điều trị. Dydrogesterone được ghi nhận mang lại hiệu quả cao trong kiểm soát chu kỳ kinh, giảm lượng máu mất và ít tác dụng không mong muốn.

Rối loạn kinh nguyệt cũng thường gặp ở lứa tuổi vị thành niên. Theo nghiên cứu của Chomczyk và cộng sự, nghiên cứu trên 116 đối tượng vị thành niên 12-17 tuổi bị ra huyết tử cung do rối loạn chức năng và được điều trị bằng dydrogesterone liều thấp tỏ ra hiệu quả và an toàn trong điều trị.

Đó là do dydrogesterone không ức chế trực tiếp hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng, kết quả này đã được ghi nhận trong báo cáo của Schindler (2009). Vì vậy, dydrogesterone sẽ là lựa chọn phù hợp cho các bệnh nhân còn nhu cầu sinh sản.

### Vô kinh thứ phát

Nguyên nhân dẫn đến vô kinh thứ phát hiện nay có 2 nguyên nhân: do có thai hoặc thiếu nội tiết tố. Do đó, trước khi điều trị, cần loại trừ nguyên nhân: có

thai. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân mang thai ở những giai đoạn sớm chưa phát hiện được bằng que thử hCG, nếu sử dụng các progestin để test vô kinh sẽ có thể tác động xấu đến thai nhi. Do đó, việc sử dụng dydrogesterone trong test vô kinh sẽ vừa đem lại hiệu quả vừa an toàn cho phôi thai trong trường hợp bệnh nhân đang mang thai. Ngoài ra, dydrogesterone không có tác động androgenic nên không gây ra tình trạng rậm lông và mụn nhọt cho bệnh nhân.

### Lạc nội mạc tử cung

Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC) với tần suất 0,5-5% ở phụ nữ bình thường và 25-40% ở phụ nữ vô sinh. Việc điều trị LNMTTC tùy thuộc vào mục đích có thai hay giảm các triệu chứng do LNMTTC gây ra, nhất là thống kinh hay đau vùng chậu. Việc điều trị LNMTTC cũng đa dạng từ điều trị nội khoa đến can thiệp ngoại khoa. Trong điều trị nội khoa, progesterone được xem là phương pháp điều trị được chấp nhận trong nhiều thập niên qua và thời gian điều trị ít nhất 6 tháng. Trong các loại progestin dùng điều trị LNMTTC, dydrogesterone được xem là hiệu quả và an toàn nhất là ở nhóm phụ nữ LNMTTC muốn có thai. Theo nghiên cứu của Tumasian KP và cộng sự ở các phụ nữ LNMTTC có kèm hiếm muộn, việc sử dụng dydrogesterone 10mg mỗi ngày từ ngày 5 đến ngày 25 của chu kỳ trong 6 tháng, hơn 80% đối tượng nghiên cứu có chu kỳ kinh bình thường sau điều trị và có 56,7% có thai sau điều trị.



## KẾT LUẬN

Dydrogesterone là một retro-progesterone sử dụng bằng đường uống có sinh khả dụng rất tốt và đã được sử dụng cho hơn 38 triệu phụ nữ trên thế giới với các chỉ định sản phụ khoa khác nhau vì dydrogesterone có cấu trúc và dược động học gần giống với progesterone tự nhiên. Và nhờ cấu trúc không gian đặc biệt này nên dydrogesterone có ái lực cao và chuyên biệt trên thụ thể progesterone, đồng thời không gây thoái hóa hoàng thể cũng như không làm tăng thân nhiệt. Do đó, dydrogesterone vừa hiệu quả vừa an toàn vì tác dụng không mong muốn rất ít cho cả mẹ và thai. Dydrogesterone thật sự là một chọn lựa mới cho các bác sĩ sản phụ khoa trong các chỉ định về sản khoa và phụ khoa nhằm mang lại lợi ích cao nhất và độ an toàn cao nhất cho bệnh nhân khi có chỉ định sử dụng progestogen.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Balasch J et al. (1983). Dydrogesterone treatment of endometrial luteal phase deficiency after ovulation induced by clomiphene citrate and human gonadotrophin. *Fertil Steril*; 40:469-471.
2. Chakaravarty BN et al. (2005). Oral dydrogesterone versus intravaginal micromised progesterone as luteal phase support in ART cycles. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 97:416-420.
3. El-Zibdeh MY et al. (2005). Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mole Biology*; 97:431-434.
4. Ganesh et al. (2011). Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal phase support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *Fertility & Sterility*; 95:1961-1965.
5. Schindler AE et al. (2003). *Maturitas*; 46(S1):S7-S16.
6. Stepheson MD et al. (1996). Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fert Steril*; 66:24-29.
7. Stirrat GM et al. (1990). Recurrent abortion: definition and epidemiology. *Lancet*; 336:673-675.
8. Sureau C, Combourieu P (1964). A clinical study of 6 Dehydro retro progesterone. *Bull. de la Fed Soc Gynec obst*; 16:263-269.

