

CẬP NHẬT VỀ ĐIỀU TRỊ MÃN KINH (phần I)



Giáo sư - Bác sĩ Nguyễn Thị Ngọc Phượng^(1,2,3)

Bác sĩ Hồ Ngọc Anh Vũ^(3,4)

⁽¹⁾Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM

⁽²⁾Hội Phụ Sản Việt Nam

⁽³⁾Bệnh viện Mỹ Đức

⁽⁴⁾Khoa Y, Đại học Quốc gia

ĐẠI CƯƠNG

Tuổi mãn kinh của phụ nữ Việt Nam bình thường vào khoảng 48 tuổi đến 51 tuổi (Đặng Quang Vinh và cs. 1997). Khoảng 75% phụ nữ Việt Nam tuổi mãn kinh có nhiều triệu chứng gây khó chịu như:

- Triệu chứng rối loạn vận mạch: phù nề nóng mặt-cổ, vã mồ hôi (nhất là vào ban đêm), mất ngủ...
- Triệu chứng tâm thần kinh: bứt rứt, khó chịu, cáu gắt, hay quên...
- Triệu chứng đau nhức xương khớp ở 2 đầu gối, các ngón tay, gót chân...
- Triệu chứng tiết niệu-sinh dục: khô teo niêm mạc âm đạo-niệu đạo, ngứa âm hộ, dễ viêm âm đạo, dễ nhiễm trùng niệu đạo - bàng quang, són tiểu (stress urinary incontinence – SUI), bàng quang bị kích thích tăng hoạt làm cho phụ nữ phải đi tiểu nhiều lần, kể cả ban đêm (overactive bladder – OAB)...

Hầu hết các triệu chứng này làm giảm chất lượng cuộc sống của người phụ nữ, nhưng chỉ tồn tại vài năm rồi dần dần thuyên giảm và chấm dứt. Triệu chứng tiết niệu - sinh dục sẽ kéo dài và gây ảnh hưởng đến cuộc sống chung giữa 2 vợ chồng.

Ngoài ra, quan trọng hơn nữa, nhiều bệnh lý xuất hiện ở tuổi mãn kinh, có thể do tác động của tuổi tác nhưng cũng có thể do mãn kinh, hoạt động 2 buồng trứng suy yếu, giảm dự trữ nang noãn, đưa đến tình trạng cơ thể thường xuyên thiếu hụt nội tiết, nhất là estrogen. Các bệnh lý đó là:

- Bệnh tim mạch.
- Loãng xương.
- Bệnh suy giảm trí tuệ, Alzheimer...

Trước năm 2002, nhiều nghiên cứu quan sát trên số lượng lớn phụ nữ tuổi mãn kinh (khoảng 45-56 tuổi) cho thấy estrogen có tác dụng tích cực trong điều trị các triệu chứng mãn kinh, dự phòng và giảm tỷ lệ bệnh lý mạch vành và loãng xương; đồng thời, có thể làm chậm sự xuất hiện của bệnh Alzheimer.

Năm 2002, một nhóm nhà khoa học tại Hoa Kỳ đã công bố kết quả nghiên cứu WHI (Womens Health Initiative – Sáng kiến Sức khỏe Phụ nữ) ra công luận, theo đó, điều trị hormone thay thế (hormone replacement therapy – HRT):

- Cho phụ nữ mãn kinh trong nhóm nghiên cứu, trung bình là 63,8 tuổi (50-79 tuổi, chỉ có 3% dưới 54 tuổi), chủ yếu cho phụ nữ da trắng (hơn 90%).
- Dựa trên estrogen đơn thuần là estrogen liên hợp chiết xuất từ nước tiểu của ngựa (conjugated equine estrogen – CEE) nếu đã cắt tử cung.
- Hoặc estrogen và progestin (CEE + medroxyprogesterone acetate – MPA) để dự phòng tăng sản và ung thư nội mạc tử cung do estrogen đơn thuần có thể gây ra, nếu còn tử cung.
- Có nhiều tác hại cho phụ nữ như: tăng nguy cơ đột quỵ, nhồi máu cơ tim, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (venous thrombo embolism – VTE), ung thư vú...
- Vấn đề làm nhiều nhà khoa học tại Hoa Kỳ cũng như trên toàn thế giới rất không đồng tình là kết quả nghiên cứu đã đưa ra công luận một cách quá vội vã, chưa thông qua ngay chính nhóm những nhà nghiên cứu (Lobo, 2016).

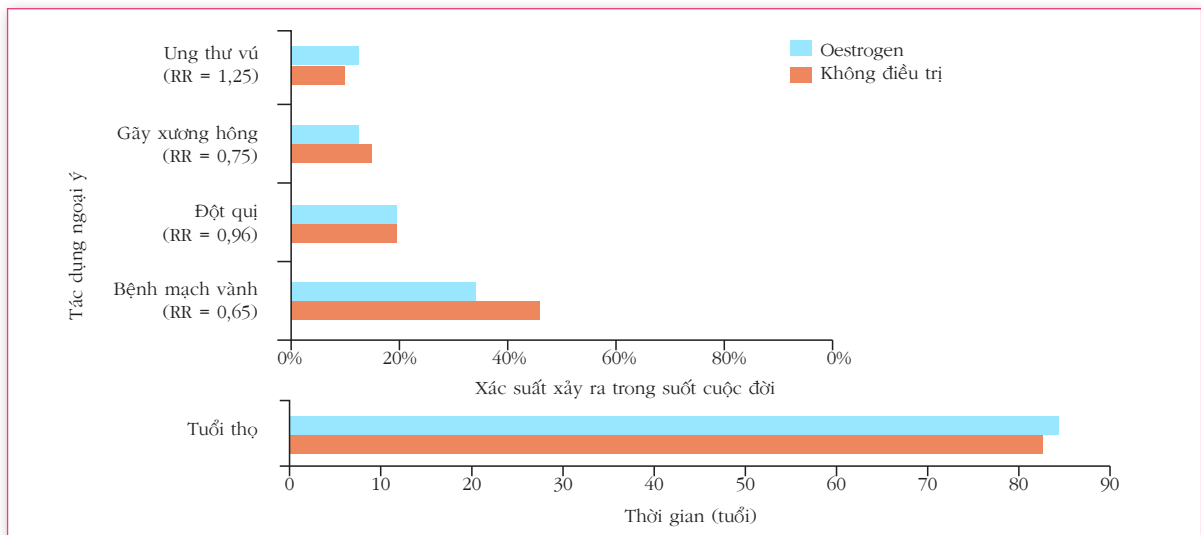
Sau năm 2002:

- Hàng loạt bác sĩ không kê toa HRT, phụ nữ mãn kinh thà chịu đựng các triệu chứng khó chịu, bỏ sử dụng HRT vì sợ đột quỵ, ung thư vú... và chất lượng cuộc sống do đó đã giảm sút nhiều.
- Rất nhiều công ty đã nghiên cứu nhanh và đưa ra thị trường nhiều loại thực phẩm chức năng, tin rằng các loại thảo dược có thể thay thế HRT.
- Nhiều nhà khoa học, sau một thời gian ngắn, đã yêu cầu nhóm nghiên cứu WHI công bố chi tiết, cụ thể, số liệu tuyệt đối trong kết quả đã đưa ra để phân tích lại.

Năm 2006, lần đầu tiên, một nghiên cứu (Salpeter và cs., 2006) và sau đó là rất nhiều nghiên cứu khác trong suốt 14 năm (2002-2016) phân tích lại kết quả

của WHI một cách khoa học và chi tiết, được công bố. Các nghiên cứu này đã phát hiện nhiều bias trong phương pháp nghiên cứu của WHI, đồng thời tìm ra sự quan trọng của *yếu tố tuổi và thời điểm bắt đầu sử dụng HRT so với thời điểm mãn kinh* và đã cho thấy:

- Estrogen rõ ràng có tác dụng bảo vệ đối với bệnh mạch vành ở phụ nữ mới mãn kinh, còn trẻ (50-59 tuổi), nhất là nhóm sử dụng estrogen đơn thuần.
- Tỷ lệ tử vong chung giảm 30% ở nhóm phụ nữ 50-59 tuổi, bắt đầu sử dụng HRT khi mới mãn kinh dưới 10 năm (cho cả 2 nhóm estrogen đơn thuần và estrogen + progestin), so với nhóm placebo với RR = 0,70 (95% CI 0,52-0,95) và giảm bệnh lí tim mạch, kể cả tử vong và nhồi máu cơ tim với RR = 0,52 (95% CI 0,29-0,96) (Maturitas 81, 2015).
- Hậu quả của việc ngưng HRT trên phụ nữ mãn kinh ở Hoa Kỳ sau năm 2002: tăng gãy cổ xương đùi, tăng tử vong cho khoảng 19.000-92.000 phụ nữ đã cắt tử cung và 2 buồng trứng mà không sử dụng estrogen trong 10 năm (theo mô hình toán học so với trước năm 2002).
- Phân tích WHI lại, cho thấy kết quả giống như các nghiên cứu quan sát trước đây, HRT chẳng những tốt đối với bệnh tim mạch mà còn với các bệnh lí loãng xương, gãy xương, giảm ung thư đại-trực tràng, trên nhóm phụ nữ mới mãn kinh dưới 10 năm và tuổi dưới 60, như đối tượng nghiên cứu của các nghiên cứu quan sát.
- Kronos Early Estrogen Prevention (KEEPS) – một nghiên cứu của Hiệp hội Mãn kinh Bắc Mỹ, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi, đã chứng minh, HRT có lợi ích nhiều hơn nguy cơ ở nhóm phụ nữ dưới 60 tuổi, bắt đầu sử dụng HRT khi mãn kinh chưa đến 10 năm. Ngoài ra, KEEPS còn cho thấy progesterone dạng mịn (micronized progesterone) có công thức hóa học của hormone do hoàng thể tiết ra nên an toàn hơn các progestogen khác, giảm xơ vữa động mạch (Maturitas 81, 2015).
- The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) cũng đã chứng minh rằng



Biểu đồ 1

17 α -estradiol liều thấp (1mg) làm giảm xơ vữa động mạch nếu được bắt đầu sử dụng sớm sau mãn kinh, khi lớp tế bào nội mạch còn chưa có tổn thương (Maturitas 81, 2015).

- Sự khác biệt giữa các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu WHI được mô tả vào năm 2002, chủ yếu do đối tượng nghiên cứu trong các nghiên cứu quan sát còn trẻ, quanh tuổi mãn kinh, có các triệu chứng cơ năng gây khó chịu, còn tuổi của đối tượng nghiên cứu WHI là đã quá lớn tuổi, không còn triệu chứng mãn kinh, không còn cần sử dụng HRT nữa và đã có sẵn tổn thương của hệ tim mạch.
- Nhiều tác giả lưu ý về loại hormone được sử dụng: WHI chỉ sử dụng CEE và MPA đường uống, có hiệu quả và tác dụng phụ rất khác với các loại hormone và đường sử dụng khác (Biểu đồ 1).

Qua biểu đồ, theo kết luận của nghiên cứu WHI, chỉ sử dụng CEE và MPA đường uống ở phụ nữ trên 63 tuổi. Không thể áp đặt kết quả này cho tất cả phụ nữ mãn kinh còn trẻ hơn, 50-59 tuổi, sử dụng các loại estrogen và progestogen khác với nhiều đường sử dụng như: thoa gel, dán da, đặt âm đạo...

Từ các nghiên cứu sau năm 2002 trên, hiện nay, các nhà khoa học của nhiều ngành đã thống nhất về liệu pháp điều trị hormone cho phụ nữ mãn kinh.

Từ ngữ

Trước năm 2002, từ “liệu pháp hormone thay thế” (HRT) thường được sử dụng, có thể có ý nghĩa rằng phụ nữ nào mãn kinh thiếu hormone do buồng trứng suy giảm hoạt động cũng có thể được sử dụng.

Sau năm 2002, nhận thấy HRT không chỉ hỗ trợ tích cực mà còn có thể có một vài tác dụng phụ, nên HRT được thay bằng “liệu pháp điều trị hormone” (hormone therapy – **HT**), chỉ khi nào có triệu chứng bất thường, cần được điều trị thì hormone mới được kê toa. Trong HT, có một số phụ nữ đã được cắt bỏ tử cung, chỉ cần sử dụng estrogen đơn thuần (estrogen therapy – **ET**) và các phụ nữ còn tử cung cần thêm progestin để tránh tăng sản hoặc ung thư nội mạc tử cung (estrogen - progestin therapy – **EPT**).

Hiện nay, từ thường được sử dụng là “liệu pháp hormone điều trị mãn kinh” (menopausal hormone therapy – **MHT**) với ET hoặc EPT.

Mục tiêu điều trị

- Chủ yếu là điều trị các triệu chứng cơ năng của mãn kinh, như: phờng bốc nóng mặt-cổ, vã mồ hôi, mất ngủ, cáu gắt, trầm cảm, triệu chứng niệu-dục, đau nhức xương khớp.

- Không sử dụng MHT để dự phòng bệnh tim mạch, loãng xương hay bệnh Alzheimer.

Cửa sổ thời cơ điều trị

WHI đã nghiên cứu chủ yếu trên phụ nữ cao tuổi, mãn kinh đã lâu, đã mắc nhiều bệnh mạn tính tim mạch, cao huyết áp, thận...; không phải là những bệnh nhân độ tuổi 40-50 của chúng ta, thường đến bác sĩ để điều trị các triệu chứng mãn kinh gây khó chịu, mệt mỏi. Vì lẽ đó mà WHI đã cho thấy hormone không có lợi ích cho sức khỏe và chất lượng cuộc sống của phụ nữ.

Các nghiên cứu quan sát trước đây cũng như các nghiên cứu mới và các nghiên cứu phân tích lại WHI theo nhóm tuổi khác nhau, đã cho thấy lợi ích của MHT rất lớn so với tác dụng phụ trên phụ nữ không quá 60 tuổi, nên đã có ý kiến thống nhất về *cửa sổ thời cơ để bắt đầu điều trị* là:

- Phụ nữ mãn kinh 50-59 tuổi hoặc dưới 60 tuổi.
- Mới mãn kinh dưới 10 năm, tốt nhất là dưới 6 năm.

Chỉ định điều trị

- Triệu chứng rối loạn vận mạch: phù nề, bốc nóng mặt-cổ, vã mồ hôi, mất ngủ; thường xảy ra ở phụ nữ sắp mãn kinh hay mới mãn kinh, ở độ tuổi khoảng trên 40 tuổi đến 55 tuổi.
- Triệu chứng cáu gắt, trầm cảm ở tuổi mãn kinh.
- Đau nhức cơ thể, xương khớp ở tuổi mãn kinh.
- Triệu chứng tiết niệu - sinh dục ở tuổi mãn kinh: niêm mạc âm đạo, niệu đạo mỏng, khô; mạch máu và bạch cầu, tế bào thực bào đến ít nên dễ nhiễm trùng đường tiểu, viêm âm đạo; quan hệ tình dục bị đau, rất.
- Bệnh mạch vành: mặc dù kết quả nhiều nghiên cứu RCT có giá trị (WHI, KEEP, ELITE) cho thấy MHT, nhất là ET ở phụ nữ trẻ đã cắt tử cung, có nhiều lợi ích hơn tác dụng phụ. Nhiều loại estrogen và progestogen như 17 β -estradiol và progesterone dạng mịn (micronized) hoặc dydrogesterone, khác

với CEE + MPA, không có tác dụng có hại, nhưng MHT vẫn chưa được khuyến cáo sử dụng để dự phòng bệnh tim mạch.

- Loãng xương: trước năm 2002, estrogen thường được xem là chỉ định đầu tay để dự phòng và điều trị loãng xương. Hiện nay, bisphosphonate được sử dụng thay cho estrogen. Chỉ khi nào phụ nữ mãn kinh có triệu chứng cơ năng mãn kinh và / hoặc có chống chỉ định sử dụng bisphosphonate thì estrogen mới được kê toa. Ngoài ra, phụ nữ mãn kinh cần có thêm mỗi ngày 1.000-1.200mg canxi và 400-800IU vitamin D, qua thức ăn và uống bổ sung.
- Bệnh sa sút trí tuệ hoặc trầm cảm: không nên sử dụng MHT để dự phòng bệnh sa sút trí tuệ, dù ở tuổi nào.

Chống chỉ định

- Có tiền sử hoặc đang có ung thư vú.
- Đã có biểu hiện bệnh tim mạch.
- Có tiền sử thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch + / - thuyên tắc phổi.
- Suy gan cấp, suy thận cấp.
- Xuất huyết âm đạo bất thường chưa rõ nguyên nhân.
- Estrogen đường uống: chống chỉ định tương đối đối với phụ nữ có triglyceride - huyết thanh cao, đang bị bệnh đường mật, có bất thường yếu tố V Leiden dù chưa có biểu hiện huyết khối động-tĩnh mạch. Cũng nên sử dụng estrogen qua da (không nên uống) cho các bệnh nhân có chứng nhức nửa bên đầu, thừa cân, béo phì, giãn tĩnh mạch nặng ở 2 chi dưới.

Cách tiếp cận điều trị

Chọn bệnh nhân trong số các bệnh nhân có triệu chứng cơ năng mãn kinh

- Phải xem xét từng bệnh nhân.
- Phụ nữ khoảng 40-50 tuổi, từ trước vẫn có kinh đều mỗi tháng, hiện giờ lại không có kinh nguyệt 12 chu kỳ liên tiếp, có thể chẩn đoán là đang

bước vào thời kì mãn kinh, mà không cần làm thêm xét nghiệm nội tiết. Nếu đã cắt tử cung, chẩn đoán có thể dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm FSH (follicle stimulating hormone: hormone kích thích nang noãn tăng trưởng), E2 (estradiol: a hormone sinh dục nữ), có thể thêm AMH (anti-Müllerian hormone: hormone cho biết dự trữ nang noãn của buồng trứng), nhưng hầu hết các tác giả chưa đồng tình vì chưa có chuẩn AMH cho từng độ tuổi.

- Phụ nữ không thừa cân, khỏe mạnh, trong độ tuổi mãn kinh hoặc vừa mãn kinh hoặc vừa được phẫu thuật cắt bỏ hai buồng trứng, không bệnh gan mật, không cao huyết áp hoặc các triệu chứng bệnh tim, không có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, đã từ lâu được bác sĩ và phòng khám theo dõi sức khỏe là những bệnh nhân có khả năng sử dụng MHT nhất.
- Các vấn đề cần cân nhắc để tìm hiểu xem bệnh nhân có nguy cơ bệnh lí tim mạch, VTE, loãng xương:
 - Tiền sử gia đình.
 - Tiền sử bản thân.
 - Tuổi của bệnh nhân.
 - Thời điểm mãn kinh.
 - BMI – body mass index (chỉ số khối cơ thể) cao.
 - Mong muốn của bệnh nhân cho một vài tình trạng khó chịu như: da nhăn, nám, bụng to, thành bụng mềm nhão... hoặc còn mong muốn cho cuộc sống sau này như có thêm con hay không.
 - Tuổi và sức khỏe chồng bệnh nhân.

- Có hay không chống chỉ định đối với MHT, nhất là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và ung thư vú.

**Sử dụng MHT sau khi đã cân nhắc qua
bởi bệnh sĩ và tiến hành**

- Khám tổng quát, khám phụ khoa, xem bệnh nhân có các khối u lệ thuộc hormone hay không.
- Siêu âm phụ khoa và nhũ, có thể làm siêu âm Duplex nếu có nghi ngờ VTE như có giãn tĩnh mạch hoặc có sưng đau một bên chân.
- Tầm soát các ung thư sinh dục nữ: tận dụng cơ hội gặp được phụ nữ trong độ tuổi này để tầm soát các loại ung thư sinh dục nữ, như phết tế bào cổ tử cung và tìm siêu vi HPV nguy cơ cao gây ung thư, siêu âm vùng chậu xem tử cung và 2 buồng trứng, khám và siêu âm / nhũ ảnh tầm soát ung thư vú.
- Xét nghiệm máu: công thức máu - fibrinogen - chức năng gan - chức năng thận – D-dimer, mỡ trong máu (cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride), đường huyết lúc đói hoặc xét nghiệm dung nạp glucose, nếu có yếu nguy cơ đái tháo đường.
- Cân nhắc sử dụng loại hormone nào.

Về estrogen: cân nhắc lựa chọn

- Các loại estrogen có trên thị trường Việt Nam hiện nay:

Bảng 1

	Estrogen đường uống	Estrogen qua da
Chỉ số viêm (C-reactive Proteine – CRP)	Tăng	Không ảnh hưởng
Tác dụng chuyển hóa lipid	Triglyceride và HDL tăng, LDL giảm	Triglyceride giảm; HDL và LDL không ảnh hưởng
Huyết áp	Tăng	Giảm
Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	Giảm (có thể đưa đến giảm khối cơ bắp và tăng khối lượng mỡ)	Không ảnh hưởng
Sex hormone-binding globulin (SHBG)	Tăng cao	Tăng nhẹ
Tổng hợp tại gan, các protein tăng đông máu	Tăng, có thể làm tăng nguy cơ viêm tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)	Không ảnh hưởng (không tăng nguy cơ VTE nếu không sử dụng liều quá cao)

- CEE (Premarin 0,625mg).
- (hoặc) Estradiol valerate (Progynova 2mg, Valiera 2mg).
- (hoặc) *17 β -estradiol được khuyến cáo sử dụng* vì có cấu trúc hóa học giống như loại estradiol do tế bào hạt nang noãn của buồng trứng phụ nữ tổng hợp trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt, nên ít gây tác dụng phụ không mong muốn như VTE, nhất là khi sử dụng đường qua da. Hiện nay, ở Việt Nam chưa có 17 β -estradiol dạng viên uống riêng lẻ hay dạng gel hoặc kem thoa. Viên 17 β -estradiol đặt âm đạo (Vagifem® 10 μ g vừa được Bộ Y tế Việt Nam cấp visa). Vagifem® 10 μ g đặt âm đạo mỗi ngày 1 viên trong 2 tuần. Sau đó, liều duy trì là đặt 2 lần/tuần).
- **Cần nhắc đường sử dụng estrogen (Bảng 1):**
 - CRP tăng khi sử dụng estrogen đường uống. Tình trạng viêm có thể dẫn đến các phản ứng tại lớp tế bào nội mạch, khiến dễ tăng đông.
 - Tác dụng của estrogen đường uống tương đối có lợi vì giảm LDL và tăng HDL, tuy nhiên vẫn có tăng triglyceride kèm với tăng CRP, dễ tăng đông.
 - SHBG tăng ở đường uống, làm giảm lượng testosterone tự do trong huyết thanh, giảm libido; đồng thời phải giảm tác dụng sinh học của estrogen nên phải sử dụng liều cao hơn để đạt được kết quả điều trị mong muốn.
 - VTE không tăng khi sử dụng estrogen qua da vì estrogen không qua gan, không gây tăng sản xuất các loại protein đông máu. Tuy estrogen sử dụng qua da có vẻ ít tác dụng phụ hơn, nhưng có nhiều bệnh nhân mãn kinh có triệu chứng, dị ứng với các loại kem thoa hay miếng dán. Nếu những người này khỏe mạnh và không quá 60 tuổi, chúng ta có thể sử dụng 17 β -estradiol đường uống an toàn. Ngoài ra, khí hậu ở Việt Nam thường gây dị ứng khi bệnh nhân sử dụng kem thoa hay miếng dán da.
- **Liều lượng estrogen:** liều chuẩn sử dụng là:
 - 0,625mg CEE (Premarin).
 - (hoặc) 1mg 17 β -estradiol uống.

- (hoặc) 0,05mg 17 β -estradiol thoa hay dán da.

Liều lượng này đủ để điều trị các triệu chứng cơ năng của mãn kinh, 80% bệnh nhân không còn bừng bốc nóng mặt-cổ mức độ nặng hay trung bình, còn 20% thì giảm nhẹ.

Hiện nay, các nghiên cứu mới khẳng định, sử dụng estrogen liều thấp sẽ có ít tác động lên sự đông máu và viêm mạch nên đột quỵ và VTE sẽ ít xảy ra. Do đó, chúng ta có thể bắt đầu bằng liều thấp hơn, tăng dần để đạt đến liều điều trị, thí dụ 0,5mg 17 β -estradiol hoặc 0,025mg thoa da và tăng dần.

Trên thực tế, đối với phụ nữ Việt Nam, liều estradiol như 17 β -estradiol 1mg uống hoặc 0,05mg thoa hay dán da là phù hợp.

Phụ nữ trẻ mãn kinh sớm hoặc đã bị cắt 2 buồng trứng cần liều cao hơn liều chuẩn trong 2-3 năm đầu sau mổ; sau đó, có thể giảm dần.

Đối với phụ nữ mãn kinh, estrogen cần được sử dụng liên tục; cách uống cắt đoạn vài ngày mỗi tháng hoặc vài tháng mỗi năm không có lợi ích mà còn có thể làm tăng tác dụng phụ.

- **Tác dụng phụ:** nên tư vấn kỹ để bệnh nhân không lo lắng khi gặp các tác dụng phụ như:
 - Căng đau 2 vú.
 - Nếu MHT bao gồm cả estrogen và progestogen, có thể có triệu chứng bất rút, phù nhẹ.
 - Đôi khi có xuất huyết âm đạo, lượng máu chảy ra ít hơn so với hành kinh.
- **Có cần kèm theo progestogen không?**

Phụ nữ đã được cắt tử cung thường không cần sử dụng progestogen kèm theo estrogen vì không còn lo ngại estrogen đơn thuần sẽ gây tăng sản và ung thư nội mạc tử cung.

Tất cả các trường hợp sau đây đều cần kèm theo progestogen khi sử dụng estrogen:

 - Còn tử cung.
 - Đã cắt tử cung vì ung thư nội mạc tử cung.
 - Có lạc nội mạc tử cung hoặc u lạc nội mạc tử cung ở 2 buồng trứng, bệnh tuyến-cơ tử cung, dù đã cắt tử cung hay chưa.

Loại progestogen được khuyến cáo sử dụng là

loại giống với progesterone do hoàng thể của buồng trứng tiết ra như progesterone dạng mịn (micronized progesterone) vì đã được nghiên cứu chứng minh là an toàn, không làm tăng nguy cơ ung thư vú, đột quỵ, bệnh mạch vành và VTE, giống như 17 β -estradiol qua da. Một loại progestogen khác là dydrogesterone (retro-progesterone) đã được nghiên cứu tại Pháp và Phần Lan với 80.377 (Pháp) và 50.210 (Phần Lan) phụ nữ mãn kinh cũng cho thấy an toàn như progesterone dạng mịn.

Ở phụ nữ mới mãn kinh, nên cho sử dụng 17 β -estradiol và progesterone theo chu kỳ, 200mg progesterone mỗi ngày trong 12 ngày/chu kỳ. Với chế độ sử dụng này, có thể có xuất huyết nhẹ sau mỗi chu kỳ.

Ở phụ nữ đã mãn kinh 2-3 năm trở lên, nên cho sử dụng 17 β -estradiol kèm với progesterone 100 mg/ngày (hoặc dydrogesterone 10 mg/ngày) liên tục. Với chế độ sử dụng liên tục, ít khi có xuất huyết âm đạo, nhất là từ khoảng 3-6 tháng sau khi uống trở đi, bệnh nhân thường thấy vô kinh.

Một công thức mới cho MHT đã được nghiên cứu đối với phụ nữ cần được điều trị các triệu chứng mãn kinh và dự phòng loãng xương mà không sử dụng được progestogen là estrogen liên hợp (CEE) kết hợp với bazedoxifene (bazedoxifene là một SERM, có tác dụng chọn lọc trên loại thụ thể estrogen). Bazedoxifene đối kháng với tác dụng gây tăng sản nội mạc tử cung của estrogen nên không cần sử dụng progestogen kèm theo. Tuy nhiên, bazedoxifene cũng làm tăng VTE nên cần thận trọng khi cho bệnh nhân sử dụng.

Một công thức mới nữa, đang nghiên cứu ở giai đoạn 3, là 17 β -estradiol và micronized progesterone (nghiên cứu REPLENISH (Markins và cộng sự) vừa được đưa ra tại Hội nghị Mãn kinh Bắc Mỹ ngày 06/10/2016 cho thấy rất có triển vọng vì ít tác dụng không mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antoine Caroline, Ameye Lieveke, Paresmans Marianne, de Azambuja Evandro (2016). Menopausal hormone therapy uses in relation to breast cancer incidence in 11 European countries. *Maturitas*; 84,81-88.
2. Aumanas MK, Tan DF, Jaisamram U, Tian XW, Holinka CF (2007). Estradiol, FSH and LH profiles in nine ethnic groups of postmenopausal Asian women: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric*; 10(5):427-437.
3. Bachmann Gloria A, Notelovitz Morris, Gonzaleahompson Sandra J and Morecraft Barbara A (2003). Vaginal Dryness in Menopausal Women: Clinical characteristics and Nonhormonal treatment. *Clinical Practice in Sexuality*; Vol.7, No.9, 14-16.
4. Crowley Jr William F (2015). Menopausal hormone therapy for the prevention of cardiovascular disease: evidence-based customization. *Maturitas* 81:421-422.
5. Đặng Quang Vinh và cs. (1997). Điều tra cơ bản về tình hình sức khỏe của phụ nữ tuổi mãn kinh Thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh Đồng bằng sông Cửu Long năm 1997. Tiểu luận tốt nghiệp 1997, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch TP HCM.
6. Frank Speizer (1976). The Nurses' Health Study (NHS).
7. Genazzani Alessandro D and Milani Massimo (2003). Postmenopausal vaginal atrophy: non-hormonal therapy with a moisturizing bioadhesive vaginal gel. Vol.7, No.9;16-18.
8. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB (1998). Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS): design, methods and baseline characteristics. *Control Clin Trials*; 19(4):314-335
9. Haines CJ, Xing SM, Park KH, Holinka CF, Ausmanas MK (2005). Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens / medroxyprogesterone acetate: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas*; 52(3-4):264-276.
10. Holinka CF, Christiansen C, Tian XW, Ausmanas MK (2008). Ethnic differences in levels of bone and cartilage biomarkers and hormonal responsiveness in nine groups of postmenopausal Asian women: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric*; 11(1):44-54.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*; 280(7):605-613.
12. International Menopause Society Guidelines (2013). Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*; 16:316-337.
13. Jan L Shifren, Margery LS Gass for the NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group (2015). The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* Vol.21, No.10,1038-1062.
14. Kaari Cristina, abi Haidar Mauro, Soares Junior José Maria, Nunes Marcia Gaspar, de Azevedo Quadros Luis Gerk, Kemp Claudio, Stavale João Noberto, Baracat Edmund C (2006). Randomized clinical trial comparing equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*; 53,49-58.
15. Kuhle Carol L, Kapoor Ekla, Sood Richa, Theilen Jacqueline M, Jatoti Aminah, Faubion Stephanie S (2016). Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature. *Maturitas*; 92,86-96.
16. Lobo Roger A (2016). Hormone-replacement therapy: Current thinking (2016). Published online 07 October 2016. doi: 10.1058/rendo.2016.164 online 07 Oct 2016.

17. Management of Menopausal Symptoms (2015). Practice Bulletin of American College of Obstetricians and Gynecologists; Number 141, January 2015.
18. Martin Kathryn A, Barbieri Robert L (2016). Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. ©2016 Uptodate.Inc.
19. NAMS (2011). Isoflavones report. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society / Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). Menopause: The Journal of North American Menopause Society; Vol.18, No.7, April 2012,732-753.
20. Phạm Thị Minh Đức (2004). Nghiên cứu thực trạng sức khỏe sinh sản của phụ nữ Việt Nam mãn kinh và đề xuất các giải pháp can thiệp nhằm nâng cao chất lượng sống của phụ nữ lứa tuổi này. Đại học Y Hà Nội, Bộ Khoa học Công nghệ.
21. Saarelainen Jarmo, Hassi Saara, Honkanen Risto, Koivumaa-Honkanen Heli, Sirola Joonas, Kröger Heikki, Komulainen Marja H, Tuppurainen Marjo (2016). Bone loss and wrist fractures after withdrawal of hormone therapy: The 15-year follow-up of the OSTPRE cohort. Maturitas; 85,49-55.
22. Salpeter Shelley R, Walsh Judith ME, Greyber Elizabeth and Salpeter Edwin E (2006). Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. J Gen Intern Med; 21(4):363-366. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
23. Setchell Kenneth D (2016). The history and basic science development of soy isoflavones. NAMS / Pfizer Wulf H. Utian Endowed Lecture at the 2016 annual meeting, October 5-6 2016.
24. Stuenkel et al. (2015). Guideline on Menopause. J Clin Endocrinol Metab; 100(11):3975-4011.
25. Taku Kyoko, Melby Melissa K, Kronenberg Fredi, Kurzer Mindy S and Mesina Mark (2012). Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause: The Journal of North American Menopause Society; Vol.19, No.7, July 2012.
26. Vanegas Jose C, Afeiche Myriam C, Gaskins Audrey G, Minguez-Alarcon Lidia, Williams Paige L, Wright Diane L, Toth Thomas L, Hauser Ross and Chavarro Jorge E (2015). Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. Fertility and Sterility; Vol.103, No.3,0015-0282.
27. Woode Dwain E (2011). American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopause.



www.hosrem.org.vn

website hàng đầu về sản phụ khoa và vô sinh