



ĐIỀU TRỊ SUY BUỒNG TRỨNG SỚM: MỐI NGUY HẠI NẾU KHÔNG ĐIỀU TRỊ ĐÚNG VÀ ĐỦ

BS. CKII. Nguyễn Thị Ngọc Trang

Bệnh viện Từ Dũ

Chẩn đoán suy buồng trứng sớm được thiết lập với các tiêu chí sau (Nelson, 2014):

- Phụ nữ < 40 tuổi.
- Nồng độ FSH tăng > 30-40 IU/L (tùy thuộc từng phòng xét nghiệm).
- Nồng độ estradiol huyết thanh đo ở cùng thời điểm xét nghiệm FSH ≤ 80 pg/mL (UpToDate, 2015) hoặc ≤ 50 pg/mL (ACOG, 2014).

Vô kinh không bắt buộc phải có để chẩn đoán vì có nhiều trường hợp, chức năng buồng trứng vẫn còn hoạt động một cách không liên tục, thậm chí kinh nguyệt có thể xuất hiện trở lại 1 năm sau khi người bệnh xuất hiện các triệu chứng của suy buồng trứng sớm (*Sơ đồ 1*).

Phụ nữ bị suy buồng trứng sớm có tăng nguy cơ giảm mật độ xương, loãng xương sớm và tăng nguy cơ bị gãy

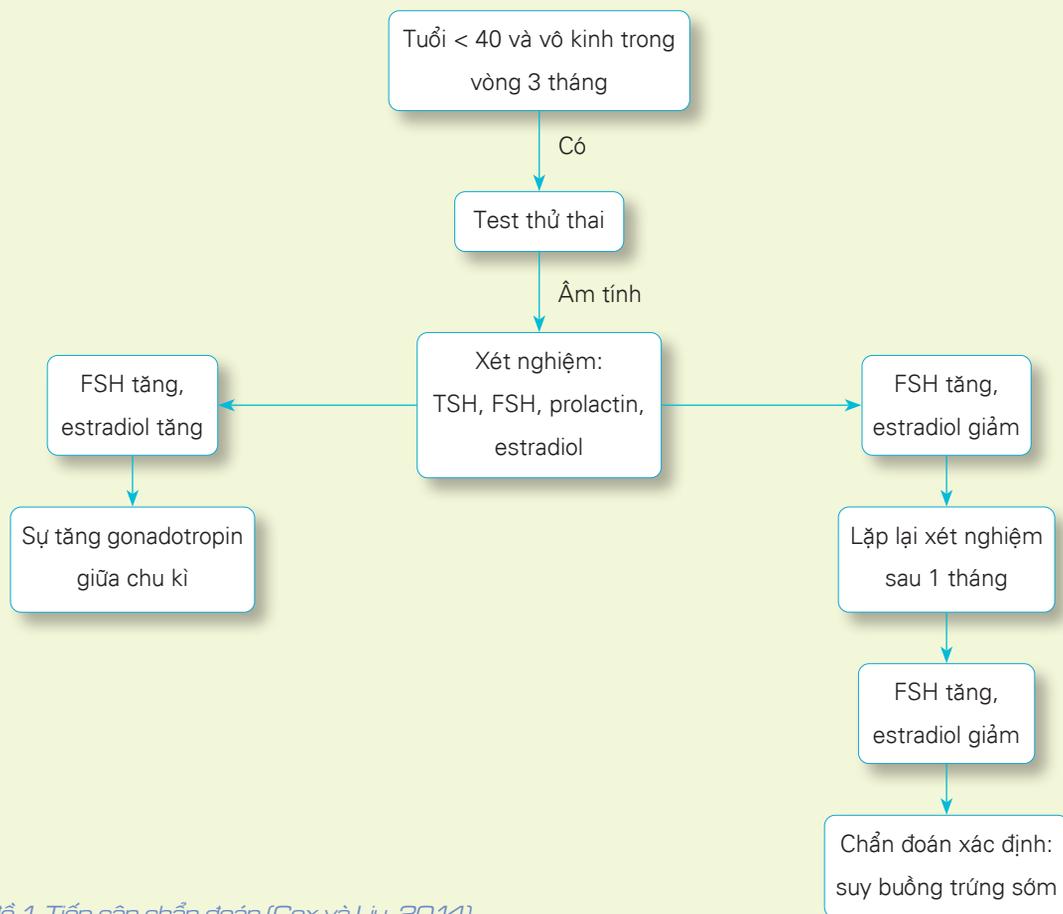
xương, kèm theo là rối loạn chức năng nội mô, khởi phát bệnh lí tim mạch sớm, tăng nguy cơ bệnh lí và tỉ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch. Phụ nữ bị suy buồng trứng sớm có nguy cơ bị ức chế tâm lí cao hơn so với phụ nữ có chức năng buồng trứng bình thường.

Cụ thể, trong trường hợp không điều trị estrogen ngoại sinh, phụ nữ suy buồng trứng nguyên phát có các vấn đề sau đây (Nelson, 2014):

1. Các triệu chứng của thiếu hụt estrogen:

bao gồm nóng bừng mặt do vận mạch, khô âm đạo, ra mồ hôi đêm, mệt mỏi và thay đổi tâm lí. Tất cả triệu chứng này đều có thể đáp ứng điều trị bằng estrogen.

2. Loãng xương: thường gặp ở phụ nữ trẻ vì những bệnh nhân này có các rối loạn chức năng buồng



Sơ đồ 1. Tiếp cận chẩn đoán (Cox và Liu, 2014)

⁽¹⁾Xét nghiệm TSH và prolactin giúp định hướng nguyên nhân của vô kinh

trứng trước khi họ đạt được mật độ đỉnh khối xương ở người trưởng thành (Anasti và cs., 1998). Phụ nữ suy buồng trứng sớm có tỉ lệ gãy xương do loãng xương cao (Gallagher, 2007).

Theo ACOG (2014), không có dữ liệu nào công bố đưa ra khuyến cáo cho việc chụp DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) đo mật độ xương bằng phương pháp hấp thụ X-quang năng lượng kép một cách thường qui ở trẻ vị thành niên bị suy buồng trứng sớm.

Mặc dù vậy, một số chuyên gia khuyến cáo đo mật độ xương thường qui hàng năm ở trẻ vị thành niên có suy buồng trứng ở giai đoạn bắt đầu dậy thì để ghi nhận số liệu chính xác về mật độ xương và sau đó làm xét nghiệm DXA mỗi 2 năm 1 lần. Hiện nay, việc sử dụng bisphosphonate không được khuyến

cáo ở dân số trẻ vì chưa chắc chắn về tác dụng không mong muốn và mức độ an toàn, cần thêm nhiều nghiên cứu về vấn đề này.

3. Nguy cơ tim mạch: theo ACOG (2014), những bệnh nhân bị mất estrogen nội sinh ở giai đoạn sớm có gia tăng nguy cơ tử vong vì bệnh lí tim mạch. Bệnh nhân trẻ tuổi bị suy buồng trứng sớm cần thăm khám về tim mạch định kì, kèm theo tránh xa thuốc lá, có chế độ ăn uống và tập thể thao hợp lí. Theo dõi huyết áp định kì ít nhất 1 năm 1 lần và đo nồng độ lipid máu ít nhất mỗi 5 năm.

4. Rối loạn nội tiết:

Bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm tăng nguy cơ mắc các bệnh lí: đái tháo đường, thiếu máu ác tính, nhược cơ, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống và hội chứng khô mắt. Những bệnh lí này cần được xét

nghiệm chẩn đoán nếu bệnh nhân có triệu chứng (Shuster và cs., 2010).

Khoảng 20% người trưởng thành bị suy buồng trứng sớm vô căn mắc chứng suy giáp (thường gặp nhất là viêm giáp Hashimoto). Sau khi bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là suy buồng trứng sớm, cần thử thyrotropin để đánh giá xem có sự hiện diện của kháng thể kháng giáp peroxidase (thyroid peroxidase antibody). Mặc dù không có khuyến cáo nào cho việc tầm soát tuyến giáp thường qui trong dân số, tuy nhiên, ở bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm, nên thực hiện xét nghiệm tầm soát bệnh lý tuyến giáp mỗi 1-2 năm.

5. Suy giảm nhu cầu tình dục: do giảm nội tiết tố sinh dục nữ.

6. Suy giảm trí nhớ: một số nghiên cứu cho thấy rằng phụ nữ dưới 40 tuổi, đã được cắt cả 2 buồng trứng và không được điều trị thay thế estrogen có gia tăng nguy cơ mất trí nhớ và suy giảm nhận thức.

Theo một nghiên cứu Mayo Clinic cho thấy ở những phụ nữ đã được phẫu thuật cắt 2 buồng trứng trước khi vào mãn kinh (do bệnh lý, phẫu thuật...) có sự gia tăng nguy cơ bị bệnh lý Parkinson.

7. Hội chứng khô mắt (dry eye syndrome) (Nelson và cs., 2005): những phụ nữ bị suy buồng trứng sớm có karyotype bình thường qua các nghiên cứu cho thấy rằng có sự gia tăng tỉ lệ bệnh lý của mắt, 20% bệnh nhân bị hội chứng khô mắt so với nhóm chứng chỉ có 3% (Smith và cs., 2004). Cơ chế bệnh sinh của hội chứng khô mắt vẫn còn chưa được biết rõ. Trong trường hợp này, bệnh nhân cần được gửi đi khám và điều trị chuyên khoa. Vấn đề điều trị bằng liệu pháp vitamin E ở những trường hợp này vẫn còn bàn cãi, một số tác giả cho rằng liệu pháp này hiệu quả, tuy nhiên, một số tác giả khác lại cho rằng việc điều trị bằng vitamin E có thể làm tình trạng bệnh nặng hơn.

ĐIỀU TRỊ

Liệu pháp estrogen

- Trừ khi có chống chỉ định tuyệt đối không thể sử dụng liệu pháp estrogen, phụ nữ suy buồng trứng sớm nên được sử dụng liệu pháp estrogen để ngăn ngừa giảm mật độ xương. Nếu còn tử cung, phải kèm theo progestogen.
- Ngoài liệu pháp estrogen để phòng ngừa giảm mật độ xương, các biện pháp quan trọng khác cho sức khỏe cần được nhấn mạnh, bao gồm: tập thể dục, ăn uống lành mạnh, hấp thu đầy đủ canxi và vitamin D và tránh hút thuốc (Nelson và cs., 2014).
- Cách tiếp cận điều trị hiện nay là để điều trị với phác đồ thay thế hormone với liều gần giống nhất với sinh lý bình thường cho đến độ tuổi trung bình của thời kỳ mãn kinh tự nhiên (khoảng 50-51 tuổi) (Nelson và cs., 2014).
- Các estrogen chủ yếu được sản xuất bởi buồng trứng có chức năng bình thường trước khi mãn kinh là 17 β -estradiol. Việc đo estradiol huyết thanh hàng ngày của ở phụ nữ có kinh nguyệt thường xuyên cho thấy rằng mức độ estradiol huyết thanh trung bình theo chu kỳ kinh nguyệt là khoảng 104 pg/mL (382 pmol/L) (Mishell và cs., 1971).
- Về mặt lý thuyết, hormone thay thế cho phụ nữ trẻ bị suy buồng trứng sớm sao cho càng giống chức năng buồng trứng bình thường càng nhiều càng tốt. Vẫn chưa rõ nồng độ estrogen tối ưu cho phụ nữ suy buồng trứng, chúng tôi bắt đầu điều trị thay thế estrogen hoàn toàn bằng miếng dán da estradiol (phóng thích 100mcg mỗi ngày) hoặc estradiol đường uống (thường là 2 mg/ngày) (Nelson, 2009). Liều này cũng tương đương với 1,25mg estrogen liên hợp hay khoảng 10mcg ethinyl estradiol.
- Điều trị bằng *miếng dán estradiol* có một số lợi thế so với các chế phẩm estrogen uống:
 - Miếng dán phóng thích qua da, có cấu trúc giống với 17 β -estradiol của buồng trứng.
 - Tránh các tác dụng không mong muốn trên gan (ảnh hưởng làm tăng sản xuất các yếu tố đông máu).

- Hấp thu ổn định hơn so với đường tiêm.
- Giảm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch so với đường uống (Canonica và cs., 2007) và có thể giảm nguy cơ bệnh túi mật (viêm túi mật, sỏi mật, cắt bỏ túi mật...) (Cirillo và cs., 2005).

Vì hầu hết các phụ nữ suy buồng trứng sớm vẫn có tử cung bình thường, nên cần bổ sung progesterin để giảm nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung. Các bằng chứng tốt nhất hiện tại cho thấy nên sử dụng 10mg medroxyprogesterone acetate (MPA) mỗi ngày trong 12 ngày đầu tiên của mỗi tháng (Nelson, 2009).

Một số tác giả khuyến cáo sử dụng MPA 10mg trong vòng 12 ngày mỗi tháng, một số nhà lâm sàng khác khuyến cáo sử dụng micronized progesterone dạng uống. Micronized progesterone dạng uống có thể được uống theo chu kỳ 200mg trong 12 ngày hoặc uống liên tục 100 mg/ngày suốt chu kỳ.

Lưu ý khi điều trị nội tiết ở phụ nữ trẻ

- Những phụ nữ trẻ bị suy buồng trứng sớm cần được điều trị hormone thay thế với liều estrogen đúng mức, vì estrogen hàm lượng thấp dùng để ngừa loãng xương ở phụ nữ mãn kinh không đủ để duy trì hiệu quả mật độ xương ở người trẻ.
- Hơn nữa, những phụ nữ trẻ cần được điều trị hormone thay thế bằng estrogen và progesterone theo chu kỳ để tạo ra chu kỳ kinh đều đặn như bình thường. Tuy nhiên, khi điều trị với liệu pháp này, bệnh nhân vẫn có khả năng có thai không mong muốn; vì vậy, khi bệnh nhân bị trễ kinh, cần được thử thai và ngưng liệu pháp điều trị (Nelson, 2001).
- Khuyến cáo sử dụng miếng dán estradiol 100mcg. Với những trường hợp bệnh nhân không thể sử dụng được miếng dán thì estrogen dạng uống là một lựa chọn thay thế.
- Lựa chọn đầu tiên (first-line) cho liệu pháp thay thế progesterin là MPA 10 mg/ngày trong 12 ngày mỗi tháng.
- Một lựa chọn cho liệu pháp progesterin khác là

micronized progesterone dạng uống – đây là một lựa chọn cho những bệnh nhân không thích MPA.

- Thuốc ngừa thai dạng viên phối hợp không được khuyến cáo sử dụng như liệu pháp hormone thay thế ở bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm vì thành phần loại thuốc này chứa nhiều hormone steroid, trong khi điều trị suy buồng trứng sớm cần dùng hormone thay thế gần với sinh lý bình thường của bệnh nhân.
- Ở những bệnh nhân suy buồng trứng sớm, nếu mong muốn ngừa thai, thì các phương pháp màng chắn (bao cao su, màng chắn âm đạo...) là lựa chọn phù hợp nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anasti JN et al. (1998). Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*; 91(1):12-15.
2. Canonico M et al. (2007). Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*; 115(7):840-845.
3. Cirillo DJ et al. (2005). Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*; 293(3):330-339.
4. Committee opinion No.605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women (2014). *Obstet Gynecol*; 124(1):193-197.
5. Cox L and Liu JH (2014). Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health*; 6:235-243.
6. Gallagher JC (2007). Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*; 14(3 Pt 2):567-571.
7. Kim TJ et al. (1997). Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*; 89(5 Pt 1):777-779.
8. Mishell Jr et al. (1971). Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*; 111(1):60-65.
9. Nelson Lawrence M (2001). Spontaneous premature ovarian failure: young women, special needs in menopause management magazine. July / August 2001.
10. Nelson Lawrence M (2014). Clinical manifestations and evaluation of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). UpToDate Online.
11. Nelson Lawrence M and Calis Karim Anton (2014). Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). UpToDate Online.
12. Nelson LM (2009). Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*; 360(6):606-614.
13. Nelson LM, Covington SN and Rebar RW (2005). An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*; 83(5):1327-1332.
14. Shuster LT et al. (2010). Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*; 65(2):161-166.
15. Smith JA et al. (2004). Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol*; 122(2):151-156.