

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON

- 06 < Phòng ngừa chuyển dạ sinh non tự phát Lê Thị Thu Hà
- 12 < Cập nhật chứng cứ dự phòng sinh non Đặng Quang Vinh
- 18 < Sinh non và yếu tố di truyền Lê Long Hồ
- 20 < Giá trị của đo chiều dài kênh cổ tử cung trên song thai Phạm Thị Phương Anh
- 24 < Nhiễm khuẩn trong thai kỳ và sinh non Lê Tiểu My
- 27 < Dự phòng sinh non ở phụ nữ có bất thường tử cung bẩm sinh Hê Thanh Nhã Yến
- 30 < Dấu ấn sinh học dự báo chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 33 < Cận ối: yếu tố tiên lượng sinh non tự nhiên Nguyễn Duy Linh
- 36 < "AFS – Cận ối" yếu tố tiên lượng sinh non Trần Thế Hùng
- 39 < Quan điểm mới trong điều trị chuyển dạ sinh non Hê Thanh Nhã Yến
- 42 < Thực hư vai trò giảm gò của magnesium sulfate trong chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 45 < Magnesium sulfate – Vai trò bảo vệ não thai nhi sinh non Huỳnh Vinh Phạm Uyên
- 51 < Vai trò của sản khoa hiện đại đối với thai kỳ ở ranh giới có khả năng sống Nguyễn Mai An
- 55 < Chăm sóc trẻ non tháng Phạm Thị Thanh Tâm
- 58 < Những ảnh hưởng dài hạn của sinh non Lê Tiểu My
- 62 < Vỡ ối sớm ở tam cá nguyệt II của thai kỳ Phan Hà Minh Hạnh
- 66 < Quản lý thai kỳ tăng huyết áp mạn tính theo nhóm nguy cơ Bùi Quang Trung
- 70 < Thuyên tắc mạch trong thai kỳ Trần Thế Hùng
- 74 < Sẩy thai liên tiếp và những hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu Võ Như Thanh Trúc
- 80 < Xuất tinh sớm – Cập nhật chẩn đoán và điều trị Từ Thành Trí Dũng
- 84 < Điều trị thay thế testosterone theo EAU 2018 Dương Quang Huy
- 91 < Stand-up meeting: Kiến tạo văn hóa LEAN Võ Thị Hà

JOURNAL CLUB

- 94 < Kích thích buồng trứng kẹp trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt ở nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém
- 96 < Vai trò của HbA1C trong dự đoán tiền sản giật ở thai phụ đái tháo đường type I
- 97 < Nguy cơ ung thư buồng trứng, ung thư vú và ung thư thân tử cung ở những phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản
- 98 < Vỡ ối trước chuyển dạ
- 100 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC
- 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: "MÃN KINH"
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: "HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG"
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). Journal Club là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500 - 1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để được tư vấn quảng bá trên Y học sinh sản, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



Abbott



ĐIỀU TRỊ THAY THỂ TESTOSTERONE THEO EAU 2018

Dương Quang Huy

Bệnh viện Phụ sản Âu Cơ



CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Điều trị testosterone nhằm mục đích khôi phục lại nồng độ testosterone về sinh lý, trên nam giới có testosterone huyết thanh thấp và có các triệu chứng liên quan đến sự thiếu hụt androgen.

- Chỉ định:
 - Chậm dậy thì (CHH, hội chứng Kallmann).
 - Hội chứng Klinefelter.
 - Rối loạn tình dục không đáp ứng với PDE5Is.
 - Mật độ khoáng xương (BMD – Bone Mineral Density) thấp do suy sinh dục.
 - Nam giới trưởng thành có testosterone thấp mà đã điều trị béo phì và bệnh đi kèm không thành công.
 - Suy tuyến yên.
- Chống chỉ định:
 - Ung thư tuyến tiền liệt tại chỗ/di căn.
 - Ung thư vú ở nam.
 - Nam giới đang mong con.
 - Hct > 54%.
 - Suy tim độ IV theo Hội Tim mạch New York (NYHA – New York Heart Association).

LỢI ÍCH CỦA VIỆC ĐIỀU TRỊ

Ở bệnh nhân CHH, kích thích với hCG và FSH hoặc GnRH khác có thể giúp dậy thì, phục hồi khả năng sinh sản và giúp khoáng hóa xương diễn ra bình thường^[1,2]. Sau khi đã dậy thì, nếu không mong muốn có con, thì có thể thay thế testosterone suốt đời^[3].

Với suy sinh dục nam có tình trạng béo phì và bệnh lý đi kèm thì việc giảm cân, thay đổi lối sống và điều trị tốt các bệnh đi kèm quan trọng hơn là chỉ bổ sung testosterone^[4,5]. Giảm BMI ở bệnh nhân béo phì, có liên quan với sự gia tăng nồng độ testosterone trong huyết thanh^[6].

Điều trị testosterone có thể đưa tới một số lợi ích liên quan đến thành phần cơ thể, kiểm soát trao đổi chất, cải thiện các thông số tâm lý và tình dục. Các thử nghiệm quan sát cho thấy mối tương quan giữa mức testosterone sinh lý đã được phục hồi, với khối lượng và trương lực cơ được đo^[7].

Các phân tích gộp đánh giá vai trò của testosterone ngoại sinh trong BMD cho thấy liệu pháp testosterone giúp cải thiện mật độ khoáng tại cột sống thắt lưng và làm giảm các dấu hiệu tái hấp thu xương. Hiện tại, BMD vẫn là dấu hiệu thể hiện sức khỏe của xương và không có nghiên cứu RCT nào cho thấy nguy cơ gãy xương thực tế^[8]. Việc cải thiện BMD và cấu trúc xương ở hội chứng Klinefelter cũng đã được báo cáo^[9]. Suy sinh dục nam có nguy cơ cao bị loãng xương (osteoporosis) và thiếu xương (osteopenia). Những nam giới trẻ với rối loạn chức năng tinh hoàn và nam giới trên 50 tuổi có testosterone thấp nên được tầm soát bệnh loãng xương^[10].

Một số nghiên cứu quan sát điều trị testosterone undecanoate, chứng minh có sự giảm đáng kể mỡ bụng và vòng eo^[11,12]. Tương tự, bổ sung testosterone undecanoate cho thấy sự cải thiện về trọng lượng cơ

thể, chỉ số BMI và lipid sau ba tháng điều trị^[11].

Một mối tương quan mạnh giữa mức testosterone giảm và tử vong tim mạch tăng đã được báo cáo trong các phân tích gộp và nghiên cứu hồi cứu, cho thấy testosterone toàn phần và testosterone tự do ở mức sinh lý có liên quan đến giảm tử vong do mọi nguyên nhân^[13-17]. Nó gợi ý rằng testosterone thấp là một dấu ấn sinh học cho tình trạng sức khỏe kém và là dấu hiệu nguy cơ bệnh tim mạch gia tăng^[18]. Ngoài ra, quan sát điều trị testosterone (qua da) trong thời gian ba năm so với giả dược, cho thấy không làm phát triển mảng bám xơ vữa bên trong nội mạc của các động mạch cổ^[19]. Đưa nồng độ testosterone về bình thường dường như cũng làm giảm tỷ lệ rung nhĩ^[20].

Một nghiên cứu 2017 mù đôi, kiểm chứng với giả dược ở nam giới từ 65 tuổi trở lên cho thấy rằng liệu pháp thay thế testosterone làm tăng đáng kể nồng độ hemoglobin, giúp điều chỉnh thiếu máu^[21].

Rối loạn chức năng tình dục và điều trị testosterone

Có 23 – 36% nam giới bị rối loạn chức năng tình dục là do suy sinh dục^[22]. Liệu pháp testosterone được chứng minh là làm tăng chức năng tình dục vừa phải ở nam giới bị suy sinh dục^[23]. Trong một RCT lớn, liệu pháp testosterone dẫn đến một sự cải thiện đáng kể về kích thích, quan tâm và thúc đẩy tình dục^[24]. Có 2 nghiên cứu RCT đã báo cáo rằng liệu pháp testosterone có lợi cho chức năng tình dục ở nam giới bệnh đái tháo đường type 2^[25]. Trong một phân tích gộp trên các RCT về liệu pháp testosterone và chức năng tình dục, testosterone được chứng minh là có ảnh hưởng tích cực đến chức năng tình dục nhưng chỉ rõ ràng ở nam giới bị suy sinh dục (testosterone < 8 nmol/L)^[26].

Trong một RCT gần đây được thực hiện ở những nam giới lớn tuổi có testosterone thấp, ham muốn và đáp ứng hoạt động tình dục có cải thiện với điều trị testosterone. Không có ảnh hưởng đáng kể đến chức năng cương^[27]. Cải thiện các triệu chứng tình dục sẽ phụ thuộc phần lớn vào nguyên nhân gây rối loạn: liệu pháp testosterone ở nam giới có testosterone bình thường sẽ không hiệu quả lắm, nhưng sẽ giúp cải thiện đáp ứng với PDE5Is ở nam

giới bị suy sinh dục^[28].

Trong một RCT nhỏ, liệu pháp testosterone không cải thiện chức năng nhận thức nhưng có ảnh hưởng tích cực đến trí nhớ và triệu chứng trầm cảm^[29]. Phân tích gộp từ các RCT giả dược đã cho thấy tác động tích cực đáng kể của testosterone đối với tâm trạng^[30].

LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ

Có nhiều chế phẩm trên thị trường, khác về đường dùng, dược động học và các tác dụng phụ, do đó, việc lựa chọn phải là quyết định chung của cả bệnh nhân và bác sĩ^[31]. Các chế phẩm tác dụng ngắn được ưu tiên sử dụng trong thời gian điều trị ban đầu, để bắt kỳ tác dụng phụ nào xuất hiện có thể được phát hiện sớm và ngưng điều trị nếu cần^[32].

Testosterone undecanoate

Testosterone undecanoate dạng viên được sử

Bảng 1.

Tổng hợp chứng cứ	Mức độ
Điều trị testosterone có thể cải thiện triệu chứng trên nam giới suy sinh dục, nhưng nếu có bệnh mãn tính và béo phì thì việc giảm cân, thay đổi lối sống và điều trị tốt các bệnh đi kèm có thể làm tăng testosterone và giảm nguy cơ liên quan đến bệnh tiểu đường và bệnh tim mạch.	2
Điều trị testosterone có thể cải thiện: thành phần cơ thể, khoáng hóa xương, dấu hiệu của hội chứng chuyển hóa, các vấn đề tình dục nam giới, kiểm soát bệnh đái tháo đường, trí nhớ và các triệu chứng trầm cảm.	3
Giảm BMI và vòng eo, cải thiện việc kiểm soát đường huyết và lipid máu được quan sát thấy ở suy sinh dục nam khi được điều trị testosterone.	2A
Khuyến cáo	Độ
Nên thay đổi lối sống, giảm cân trong trường hợp béo phì và điều trị bệnh đi kèm trước khi bắt đầu liệu pháp testosterone.	Mạnh
Ở suy sinh dục nam có RLC nên bắt đầu với PDE5I như điều trị đầu tiên và sẽ bổ sung testosterone trong trường hợp đáp ứng kém với PDE5I.	Mạnh

dụng rộng rãi và an toàn nhất. Nó hiếm khi gây ra sự gia tăng nồng độ testosterone trên mức giới hạn và do đó ít xuất hiện các tác dụng phụ. Với đường uống, việc hấp thụ phụ thuộc vào lượng chất béo có trong bữa ăn.

Testosterone undecanoate cũng có dạng tiêm bắp tác dụng lâu dài (lên đến ba tháng). Đảm bảo nồng độ testosterone trong huyết thanh bình thường trong suốt thời gian sử dụng, nhưng sẽ bất lợi nếu các biến chứng xuất hiện^[33].

Trong nghiên cứu IPASS gần đây, tổng số 1.438 nam giới trên toàn thế giới đã được đánh giá trong 9 – 12 tháng điều trị bằng testosterone undecanoate: testosterone undecanoate có hiệu quả và dung nạp tốt, cải thiện rõ rệt về tinh thần và vòng eo. Các tác dụng phụ và phản ứng có hại của thuốc (phổ biến: tăng Hct, PSA và đau vùng tiêm) lần lượt là 12% và 6%, chủ yếu là nhẹ đến trung bình và không tăng ung thư TTL^[12]. Một RCT gần đây cho thấy lợi ích trên chức năng tình dục rõ ràng ở những bệnh nhân có tình trạng suy sinh dục nặng (testosterone < 8 nmol/L): cải thiện sự hài lòng trong giao hợp và ham muốn tình dục xuất hiện trong tuần điều trị thứ sáu, trong khi cải thiện chức năng cương xuất hiện sau ít nhất 30 tuần^[34].

Testosterone cypionate và enanthate

Testosterone cypionate và enanthate có dạng tiêm bắp ngắn hạn (từ 2 – 3 tuần). Tuy nhiên, các chế phẩm này gây ra biến động testosterone trong huyết thanh, và do đó bên cạnh các giai đoạn tốt ban đầu sẽ là các giai đoạn đáp ứng lâm sàng không đạt yêu cầu^[35]. Trong thực tế, tiêm bắp tác dụng ngắn hạn có tỷ lệ cao nhất của đa hồng cầu (gần 40%). Cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được biết. Ở những nhóm có nguy cơ cao (đái tháo đường type 2, hút thuốc lá, béo phì, huyết khối tĩnh mạch) nên thận trọng khi sử dụng các công thức tiêm bắp ngắn^[36].

Hấp thụ qua da

Các chế phẩm testosterone qua da có sẵn dưới dạng gel 1 – 2%. Chúng cung cấp một nồng độ testosterone huyết thanh bình thường và thống nhất trong 24 giờ (dùng mỗi ngày). Tác dụng phụ thường

gặp là nguy cơ hấp thụ giữa các cá nhân nếu có tiếp xúc da^[37]. Trong một nghiên cứu giai đoạn III mở nhãn 2017, gel testosterone 2% đã chứng minh hiệu quả trong việc bình thường hóa mức testosterone huyết thanh ngay từ liều đầu tiên ở hơn một nửa đối tượng, và hơn 85% đối tượng vào tháng thứ ba. Các tác dụng phụ là nhẹ đến trung bình, nhưng cần thận trọng khi chuẩn độ và liều dùng, để tránh nồng độ testosterone trong huyết tương vượt mức sinh lý^[38]. Cần lưu ý rằng, những bệnh nhân có chỉ số BMI cao có thể cần liều cao hơn, vì béo phì đường như ảnh hưởng đến dược động học của các chế phẩm testosterone qua da^[39].

Triển vọng tương lai

Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II ngẫu nhiên nêu chi tiết hiệu quả và độ an toàn của enclomiphene citrate (EC) như là một thay thế cho các chế phẩm testosterone có sẵn. Enclomiphene citrate có thể bổ sung đầy đủ testosterone trong khi ngăn ngừa thiếu tinh ở nam giới. Hiện nay, nó được sử dụng như là một loại thuốc không có nhãn cho nam giới suy sinh dục^[40,41].

LƯU Ý ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG SINH SẢN

Nếu suy sinh dục trùng với các vấn đề sinh sản, điều trị hCG nên được xem xét, đặc biệt là ở nam giới có FSH, LH thấp. Liều lượng hCG tiêu chuẩn là 1.500 – 5.000 IU tiêm bắp hoặc tiêm dưới da hai lần một tuần. Ở những bệnh nhân suy sinh dục thứ phát, hCG có thể kết hợp với FSH (thường là 150 IU ba lần tiêm bắp hoặc tiêm dưới da hàng tuần)^[42]. Trong tương lai gần, các chế phẩm FSH tác dụng kéo dài có thể xuất hiện để điều trị cho nam giới^[43].

Chi phí điều trị hCG cao hơn so với điều trị testosterone và hiện thiếu các thông tin về các tác dụng cũng như bất lợi của việc điều trị hCG trong thời gian dài. Do đó, hCG không được khuyến cáo cho điều trị dài hạn suy sinh dục nam, ngoại trừ ở những bệnh nhân đang mong con. Thuốc kháng oestrogens và ức chế aromatase là những lựa chọn khác mặc dù bằng chứng có giới hạn^[44].

(Bảng 2)

Bảng 2.

Khuyến nghị	Độ mạnh
Thông báo đầy đủ cho bệnh nhân về lợi ích và tác dụng phụ của chế phẩm được lựa chọn điều trị. Chọn lựa chế phẩm là một quyết định chung của bệnh nhân đã được thông báo và bác sĩ.	Mạnh
Sử dụng các chế phẩm tác dụng ngắn thay vì sử dụng nhóm tác dụng lâu dài khi khởi đầu điều trị, để có thể được điều chỉnh hoặc dừng lại trong trường hợp có tác dụng bất lợi.	Yếu
Không sử dụng liệu pháp testosterone ở bệnh nhân vô sinh nam hoặc chưa đủ số con mong muốn vì nó có thể ức chế quá trình sinh tinh.	Mạnh
Chỉ sử dụng hCG điều trị cho bệnh nhân suy sinh dục thứ phát với mục tiêu đi kèm là kích thích khả năng sinh sản.	Mạnh
Ở những bệnh nhân suy sinh dục đã trưởng thành, chỉ điều trị testosterone ở người có nhiều triệu chứng và khi việc giảm cân, thay đổi lối sống và kiểm soát các bệnh đi kèm không hiệu quả.	Mạnh

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TRONG ĐIỀU TRỊ TESTOSTERONE

Ung thư vú nam

Tranh cãi giữa điều trị testosterone và phát triển ung thư vú không được ủng hộ bởi các chứng cứ mạnh mẽ, mặc dù có một số báo cáo dựa trên số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy có liên quan^[45].

Nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt

Suy sinh dục ít có nguy cơ bị ung thư tuyến tiền liệt, nhưng nếu bị thì nó thường ở giai đoạn tăng trưởng và có điểm số Gleason cao hơn^[46]. Các nghiên cứu RCT ngắn hạn đã ủng hộ giả thiết rằng việc điều trị testosterone không dẫn đến những thay đổi trong mô học tuyến tiền liệt cũng như không tăng đáng kể testosterone và DHT trong tuyến tiền liệt^[47,48]. Các nghiên cứu quan sát cũng cho thấy rằng liệu pháp testosterone không làm tăng nguy cơ phát triển và xâm lấn của ung thư tuyến tiền liệt^[49].

Nam giới suy sinh dục đã được phẫu thuật ung thư tuyến tiền liệt khu trú và hiện không có bằng

chứng về hoạt động của bệnh (PSA, thăm trực tràng, bằng chứng di căn xương/nội tạng) có thể được xem xét điều trị testosterone thay thế^[50]. Việc điều trị nên được giới hạn ở những bệnh nhân có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt tái phát thấp (Gleason < 8; pT1-2; PSA trước mổ < 10 ng/mL). Liệu pháp thay thế testosterone được khuyến cáo không nên bắt đầu trong thời gian theo dõi 1 năm sau phẫu thuật và chỉ nên dùng trên bệnh nhân không có tái phát PSA^[51].

Bệnh tim mạch

Thiếu testosterone không phải là nguyên nhân gây ra bệnh tim mạch cũng như gây ra tử vong trên bệnh lý tim mạch^[52].

Những người đàn ông có nồng độ testosterone nằm trong 1/4 trên của giới hạn bình thường sẽ giảm các biến cố tim mạch hơn khi so sánh với nhóm thuộc 3/4 dưới^[53]. Điều trị testosterone cũng đã chứng minh là tạo ra ảnh hưởng có lợi trên một số yếu tố nguy cơ tim mạch (lối sống, chế độ ăn uống, thể dục, hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu)^[54]. Ở nam giới bệnh mạch vành mà có testosterone thấp được chứng minh có nguy cơ tử vong cao hơn^[55].

Testosterone được áp dụng điều trị từ lâu, nhưng không có nghiên cứu lâm sàng nào cho thấy testosterone làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch nặng (MACE: tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim cấp tính không gây tử vong, hội chứng mạch vành cấp, đột quỵ và suy tim), ngoại trừ suy tim^[56].

Một hồi cứu lớn (n = 83.010, theo dõi > 4,7 năm) trên nam giới có testosterone thấp được điều trị về mức sinh lý, thì cho thấy có giảm nhồi máu cơ tim so với nhóm testosterone không về mức sinh lý^[57]. Một phân tích hồi cứu 2015 trên nhóm MACE sau 3 năm (n = 4.736) ở nam giới được điều trị để bình thường hóa testosterone so với nhóm có testosterone thấp, bình thường và cao. Kết quả là testosterone bình thường làm giảm MACE và tử vong^[58]. Một nghiên cứu lớn thứ ba (n = 10.311 TRT so với 28.029 chứng) theo dõi trong 5 năm, ghi nhận rằng nhóm điều trị testosterone tuân thủ cao sẽ giảm tử vong và các biến cố tim mạch, trong khi nhóm tuân thủ thấp lại tăng tử vong và các biến

cổ tim mạch^[16]. Những nghiên cứu này chứng minh rằng khi testosterone được sử dụng, cân bình thường hóa mức testosterone và bệnh nhân phải tuân thủ.

Một phân tích gộp trên các RCT với giả được, kết luận rằng không có vai trò nhân quả giữa điều trị testosterone và các biến cố tim mạch bất lợi^[13]. Tuy nhiên, không có nghiên cứu dài hạn hoặc RCT cung cấp một câu trả lời dứt khoát. Một nghiên cứu gần đây trên các bệnh nhân MACE đã không tìm thấy sự khác biệt giữa nhóm điều trị và không điều trị testosterone cũng như không báo cáo bất kỳ sự kiện liên quan đến điều trị testosterone nào sau 3 năm^[59].

Một phân tích hồi cứu lớn (n = 76.639) đã chứng minh rằng liệu pháp testosterone thay thế khi đạt giới hạn bình thường sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ rung nhĩ, các rối loạn nhịp tim phổ biến nhất có liên quan đến tăng nguy cơ đột quỵ, biến chứng tim và tử vong^[20].

Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng ở nam giới có bệnh tim mạch từ trước. Thứ nhất, suy sinh dục phải được chẩn đoán cẩn thận bên cạnh các dấu hiệu nghi ngờ. Thứ hai, nếu testosterone được chỉ định thì nồng độ testosterone không được vượt quá phạm vi bình thường và Hct không được vượt quá 54%^[60]. Điều chỉnh liều testosterone có thể được yêu cầu kiểm tra và lặp lại nếu cần thiết, nếu thấy Hct > 54%. Giá trị Hct > 54% được dựa trên nghiên cứu tim Framingham về tăng nguy cơ tử vong tim mạch^[61]. Một điện tâm đồ trước khi điều

trị testosterone trong đánh giá suy sinh dục có thể được xem xét.

Một phân tích gộp 2017 trên các RCT trước đó không ủng hộ vấn đề tăng nguy cơ tim mạch và nguy cơ huyết khối tĩnh mạch liên quan đến liệu pháp thay thế testosterone^[62].

Suy tim

Điều trị testosterone được chống chỉ định ở nam giới bị suy tim mạn tính nghiêm trọng, do việc giữ nước có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh. Một số nghiên cứu (từ 1 – 12 tháng) đã chỉ ra rằng nam giới bị suy tim mạn tính mức độ vừa phải (độ III theo NYHA) có thể được hưởng lợi từ liều thấp testosterone, nhằm đạt được nồng độ testosterone bình thường^[63,64]. Nếu chỉ định điều trị suy sinh dục ở nam giới bị suy tim mạn tính, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận với đánh giá lâm sàng và đo lường testosterone, Hct một cách thường xuyên. Một quan sát thú vị là thiếu testosterone làm tăng tỷ lệ tái nhập viện và tỷ lệ tử vong ở nam giới bị suy tim^[15].

Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn

Không có bằng chứng về điều trị testosterone với ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn. Cũng không có bằng chứng cho thấy việc điều trị testosterone có thể dẫn đến khởi phát hoặc xấu đi tình trạng này^[65].

(Bảng 3)

THEO DÕI (Bảng 4)

Bảng 4.

Khuyến cáo	Độ mạnh
Đánh giá đáp ứng với điều trị testosterone lúc 3, 6 và 12 tháng và sau đó hàng năm.	Mạnh
Theo dõi testosterone, Hct lúc 3, 6 và 12 tháng và mỗi năm sau đó. Giảm liều testosterone hoặc chuyển đổi testosterone từ tiêm bắp sang bôi ngoài, nếu Hct trên 0,54%. Nếu Hct vẫn tăng cao, ngưng testosterone và tái dụng ở liều thấp hơn một khi Hct đã về bình thường.	Mạnh
Đánh giá sức khỏe tuyến tiền liệt bằng cách thăm trực tràng và đo PSA trước khi bắt đầu điều trị thay thế testosterone. Theo dõi các xét nghiệm PSA vào 3, 6, 12 tháng và hàng năm sau đó.	Mạnh
Đánh giá các triệu chứng tim mạch ở nam giới có bệnh tim mạch trước khi điều trị testosterone và đánh giá lâm sàng liên tục sau đó.	Mạnh

Bảng 3.

Luận cứ	Mức độ
Các báo cáo trường hợp và các nghiên cứu đoàn hệ nhỏ chỉ ra mối tương quan có thể giữa điều trị testosterone và sự khởi phát của ung thư vú, nhưng vẫn chưa có bằng chứng mạnh mẽ cho mối quan hệ này.	3
Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hỗ trợ giả thiết rằng việc điều trị testosterone không dẫn đến những thay đổi trong mô học tuyến tiền liệt.	1B
Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng việc điều trị testosterone không làm tăng nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt, nhưng vẫn chưa có dữ liệu theo dõi dài hạn.	3
Không có bằng chứng về mối quan hệ giữa điều trị testosterone và ngưng thở khi ngủ thể tắc nghẽn.	3
Không có bằng chứng rõ ràng rằng điều trị testosterone, điều chỉnh về phạm vi sinh lý bình thường, có liên quan đến sự phát triển của các biến cố tim mạch bất lợi nặng.	1A
Trong điều trị testosterone ở nam giới bị suy sinh dục đã được chứng minh là có tác động tích cực đến nguy cơ tim mạch.	1B
Khuyến cáo	Độ mạnh
Nên thực hiện đánh giá huyết học, tim mạch, vú và tuyến tiền liệt trước khi điều trị.	Mạnh
Theo dõi testosterone, Hct, hemoglobin và PSA trong khi điều trị thay thế testosterone.	Mạnh
Thận trọng điều trị testosterone ở nam giới suy sinh dục đã được phẫu thuật ung thư tuyến tiền liệt khu trú và hiện không có bằng chứng về tái phát (PSA, thăm trực tràng, kiểm tra di căn xương/nội tạng): Điều trị testosterone khi bệnh nhân có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt tái phát thấp (điểm Gleason < 8; giai đoạn bệnh lý pT1-2; PSA trước mổ < 10 ng/mL) và không nên bắt đầu trước một năm theo dõi.	Yếu
Đánh giá các yếu tố nguy cơ tim mạch trước khi bắt đầu điều trị testosterone và tối ưu hóa phòng ngừa thứ phát ở nam giới có bệnh tim mạch đã có từ trước.	Mạnh
Đối với nam giới suy sinh dục có bệnh tim mạch, huyết khối tĩnh mạch hoặc suy tim mãn tính, mà cần điều trị testosterone thì nên thận trọng bằng cách theo dõi cẩn thận với đánh giá lâm sàng, Hct (không vượt quá 54%) và mức testosterone được duy trì tốt nhất có thể ở giới hạn sinh lý.	Mạnh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dwyer A. A., et al. Psychosexual Development in Men with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism on Long-Term Treatment: A Mixed Methods Study. *Sex Med*, 2015. 3: 32.
- Rastrelli G., et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*, 2014. 2: 794.
- Rohayem, J., et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017. 86: 75.
- Camacho, E.M., et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168: 445.
- Kumagai, H., et al. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J*, 2015. 62: 423.
- Eriksson, J., et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 2017. 12: e0176277.
- Saad, F., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165: 675.
- Irwig, M.S. Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 608.
- Shanbhogue V. V., et al. - Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. *Journal of Bone & Mineral Research*. 29(11):2474-82, 2014 Nov., 2014.
- Gaffney, C.D., et al. Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. *Sex Med Rev*, 2015. 3: 298.
- Saad, F., et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21: 1975.
- Zitzmann, M., et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med*, 2013. 10: 579.
- Corona, G., et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. 13: 1327.
- Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med*, 2014. 11: 1362.
- Santos M. R., et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*, 2015. 105:256.
- Wallis, C.J., et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4: 498.
- Yeap, B.B., et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99: E9.
- Zarotsky V, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*, 2014. 2: 819.
- Basaria S., et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314: 570.

20. Sharma, R., et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 2017. 6: 09.
21. Roy, C.N., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2017. 177: 480.
22. Isidori A. M, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment - A systematic review. *Eur Urol*, 2014. 65: 99.
23. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*, 2016. 374: 611.
24. Brock G, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol*, 2016. 195: 699.
25. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*, 2013. 10: 1612.
26. Corona, G., et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*, 2017. 20: 20.
27. Cunningham, G.R., et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol and Metab*, 2016. 101: 3096.
28. Corona, G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: A meta-analysis study. *J Sex Med*, 2014. 11: 1577.
29. Cherrier M. M, et al. Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2015. 30: 421.
30. Amanatkar, H.R., et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*, 2014. 26: 19.
31. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60: 1451.
32. Parsons, J.K., et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14: 2257.
33. Wang, C., et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl*, 2010. 31: 457.
34. Schneider, G., et al. Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*, 2010. 35: 578.
35. Comhaire, F.H. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*, 2000. 38: 655.
36. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev*, 2017. 16: 16.
37. Lakshman, K.M., et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*, 2009. 4: 397.
38. Belkoff, L., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. *Andrologia*, 2017.
39. Dobs A, et al. Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med*, 2014. 11: 857.
40. Ramasamy, R., et al. Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol*, 2014. 192: 875.
41. Wiehle, R.D., et al. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril*, 2014. 102: 720.
42. Zitzmann M, et al. Gonadotropin Treatment in Male Infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 2013. 10(Sonderheft 1) : 23.
43. Nieschlag, E., et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017. 15: 17.
44. Ho C. C. K, et al. Treatment of the hypogonadal infertile male - A review. *Sex Med Rev*, 2013. 1: 42.
45. Medras, M., et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. 96: 263.
46. Severi, G., et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15: 86.
47. Marks, L.S., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 296: 2351.
48. Thirumalai A, et al. - Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated with Exogenous Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 101: 2937.
49. Baillargeon, J., et al. Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *J Urol*, 2015. 194: 1612.
50. Aversa, A., et al. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012. 3: 17.
51. Kaufman, J.M., et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*, 2004. 172: 920.
52. Muralledharan, V., et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. 81: 477.
53. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*, 2013. 75: 282.
54. Jones, T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*, 2010. 21: 496.
55. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*, 2010. 96: 1821.
56. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82: 29.
57. Sharma, R., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*, 2015. 36: 2706.
58. Anderson, J.L., et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol*, 2016. 117: 794.
59. Maggi, M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *Int J Clin Pract*, 2016. 70: 843.
60. Jones S. D., et al. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*, 2015. 3: 101.
61. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*, 1994. 127: 674.
62. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med*, 2017. 10: 10.
63. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*, 2006. 27: 57.
64. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*, 2004. 90: 446.
65. Hanafy, H.M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*, 2007. 4: 1241.

➔ Tiếp theo
trang 79 ➔

**SẤY THAI LIÊN TIẾP
VÀ NHỮNG HƯỚNG TIẾP CẬN MỐI TRONG NGHIÊN CỨU**

Từ đó, chúng ta có thể tìm ra các phương pháp điều trị tận gốc nhằm làm giảm nguy cơ sẩy thai liên tiếp, tăng hiệu quả điều trị hiếm muộn, mở ra một trang mới trong điều trị hiếm muộn đặc biệt là trên các đối tượng sẩy thai liên tiếp trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bennett MJ, E. D. 1987. Spontaneous and recurrent abortion, Oxford.

2. De la Calle M., USANDIZAGA, R., SANCHÁ, M., MAGDALENO, F., HERRANZ, A. & CABRILLO, E. 2003. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 107, 125-34.
3. FORD, H. B. & SCHUST, D. J. 2009. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*, 2, 76-83.
4. HASSOLD, T., CHIU D. 1985. Maternal age - specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*, 70, 11 - 17.
5. JAUNIAUX, E., FARQUHARSON, R. G., CHRISTIANSEN, O. B. & EXALTO, N. 2006. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 21, 2216-22.
6. NEGRO, R., FORMOSO, G., COPPOLA, L., PRESICCE, G., MANGIERI, T., PEZZAROSSA, A. & DAZZI, D. 2007. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest*, 30, 3-8.
7. ROBINSON WR, E. A. 1999. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *Am J Med Genet*, 85, 34 - 42.