



QUAN ĐIỂM HIỆN NAY VỀ LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ NHỮNG RỐI LOẠN DO MÃN KINH

BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng

*Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP HCM
Bệnh viện Mỹ Đức*

ĐẦU THẬP KỶ 50 CỦA THẾ KỶ 20

Từ năm 1943, viên Premarin gồm những estrogen chiết xuất từ nước tiểu của ngựa (hàm lượng 0,625mg) đã được đưa ra thị trường để bổ sung hormone cho phụ nữ mãn kinh.

Khoảng 5 năm sau, thống kê cho thấy những phụ nữ uống Premarin có tỉ lệ ung thư nội mạc tử cung cao gấp nhiều lần so với người không uống. Công ty Wyeth Ayers đã nghiên cứu thêm vào viên Premarin một loại progestin tổng hợp – Medroxy Progesterone Acetate (MPA), với tên gọi mới là viên Prempro (tại Việt Nam từ năm 1997, viên này được bán trên thị trường với tên Prempak-C).

Rất nhiều năm sau đó, các bác sĩ đã được hướng dẫn bởi nhiều nghiên cứu cho thấy viên Prempro gồm 0,625mg estrogen (Conjugated Equine Estrogens – CEE) và 5mg MPA có tác dụng giữ lại tuổi thanh xuân, trí tuệ cho phụ nữ mãn kinh; giúp bộ xương luôn cứng chắc và có rất ít tác dụng không mong muốn.

Thực sự, viên Prempro đã điều trị rất hiệu quả những triệu chứng cơ năng của mãn kinh như: bốc nóng mặt cổ, vã mồ hôi, mất ngủ, bứt rứt, khó chịu, tăng cân và khô âm đạo.

Các nghiên cứu quan sát trên số lượng lớn cũng xác nhận viên Prempro còn có thể:

- Bảo vệ tim mạch.

- Giảm tỉ lệ gãy xương do loãng xương.
- Giảm và làm chậm sự xuất hiện của bệnh sa sút trí tuệ (Alzheimer).

Qua đó, viên Prempro giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của phụ nữ mãn kinh (Stamfer và cs., 1985; Bush và cs., 1987; Petitti và cs., 1987; Henderson và cs., 1988; Van der Giezen và cs., 1990; Psaty và cs., 1994; Grodstein và cs., 2000).

NGHIÊN CỨU WHI ĐƯỢC CÔNG BỐ VÀO NĂM 2002

WHI (Womens Health Initiative) là một nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Clinical Trial – RCT) trên số lượng lớn (16.608 phụ nữ). Nhóm tác giả WHI đã vội vã tung ra các kết quả nghiên cứu, cho rằng viên Prempro làm:

- Tăng đột quỵ.
- Tăng ung thư vú trong năm đầu tiên sử dụng.
- Tăng nguy cơ bệnh tim mạch.

Tin này đã gây chấn động trên toàn thế giới khiến các bác sĩ hoang mang, phụ nữ mãn kinh ngưng ngay việc sử dụng hormone thay thế.

Các nhà khoa học, nhất là những chuyên gia về nội tiết sinh sản, yêu cầu công bố chi tiết công trình nghiên



cứ WHI và họ đã xem xét tỉ mỉ, phân tích tất cả từ đề cương đến kết quả nghiên cứu.

NHIỀU NGHIÊN CỨU LẬT LẠI WHI

Qua các hội nghị được Hiệp hội Mãn kinh Quốc tế (International Menopause Society – IMS) và các hội mãn kinh các châu lục ở Bắc Mỹ, Châu Âu, Châu Á-Thái Bình Dương..., một số bias của WHI đã được soi rọi:

(1) WHI chỉ nghiên cứu trên viên Prempro gồm CEE và MPA, không thể tổng quát hóa các tác dụng không mong muốn của 2 loại hormone này cho tất cả các loại estrogen và progestin – vì mỗi loại hormone có tính chất và tác dụng khác nhau.

(2) Đối tượng nghiên cứu:

- Phụ nữ cao tuổi (trung bình 63,3 tuổi) và hầu hết qua tuổi mãn kinh đã lâu (trên 10 năm). Số phụ nữ ở độ tuổi này thường không cần đến hormone thay thế. Cơ thể phụ nữ trên 60 tuổi luôn có sẵn nhiều tổn thương (tiềm ẩn hoặc đã biểu lộ) như: xơ vữa động mạch, dễ đưa đến các nguy cơ đột quỵ, rối loạn tưới máu não, nguyên nhân đưa đến bệnh Alzheimer... Do đó, những tai biến trên không phải chỉ do CEE và MPA.
- Trong số đối tượng nghiên cứu, chỉ có 2,3% là người da vàng và ở Châu Á-Thái Bình Dương – chủng tộc có đặc điểm riêng đối với các bệnh lý tim mạch, ung thư vú, loãng xương do cơ địa, lối sống, dinh dưỡng khác với chủng tộc da trắng và da đen... Hầu hết đối tượng là thừa cân, béo phì; chỉ có 30,4% có chỉ số BMI <25. Như vậy, kết quả WHI không thể áp dụng cho người Việt Nam.

(3) Phân tích trên nhóm phụ nữ mãn kinh còn trẻ (50-59 tuổi) có sử dụng hormone, nhận thấy liệu pháp hormone thay thế (LPHTT) có tác dụng tốt trên tim mạch, xương, não bộ – giống như kết quả của

những nghiên cứu quan sát trước đây.

Từ các nghiên cứu trên, sau năm 2002, IMS, APMF (Asia Pacific Menopause Federation) và NAMS (North American Menopause Society) đã chính thức ra khuyến cáo:

- Tiếp tục LPHTT cho phụ nữ mãn kinh có triệu chứng.
- LPHTT cần được cá thể hóa, xem xét liều lượng và loại hormone thích hợp cho từng người.
- Phụ nữ mãn kinh sớm (trước 40 tuổi) cần sử dụng LPHTT để bảo vệ tim mạch, hệ xương-khớp-não bộ...
- Mỗi phụ nữ tuổi quanh mãn kinh cần được khám, xét nghiệm, siêu âm và được thông tin đầy đủ, tư vấn rành mạch về việc sử dụng hormone thay thế.
- LPHTT cần được xem là một phần trong toàn bộ chiến lược chung để chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho phụ nữ tuổi mãn kinh, bao gồm cả dinh dưỡng khoa học, lối sống lành mạnh, rèn luyện thân thể và tránh những yếu tố nguy cơ như hút thuốc, uống rượu...

CÁC LOẠI THẢO DƯỢC THIÊN NHIÊN

Kể từ năm 2003, các loại thảo dược thiên nhiên (được gọi là thực phẩm chức năng) có tác dụng hỗ trợ phụ nữ trong giai đoạn thiếu hụt hormone quanh mãn kinh, đã được rầm rộ nghiên cứu:

- Có nhiều nghiên cứu về chiết xuất từ đậu nành có chứa phytoestrogen, tuy hàm lượng rất ít, nhưng có thể giúp cơ thể người phụ nữ phần nào thích nghi với trạng thái thiếu hụt estrogen khi buồng trứng không còn hoạt động nữa.
- Nhiều loại thảo dược khác như Đông quai, Black Cohosh... cũng được đưa ra thị trường.
- Củ *Lepidium Meyenii* trong sâm Angela được nghiên cứu rộng rãi. Đây là 1 loại cây nằm trên dãy núi cao Andes ở Peru (độ cao khoảng 3.000m trên mặt nước biển). Từ hơn 2.000 năm, *Lepidium Meyenii* đã

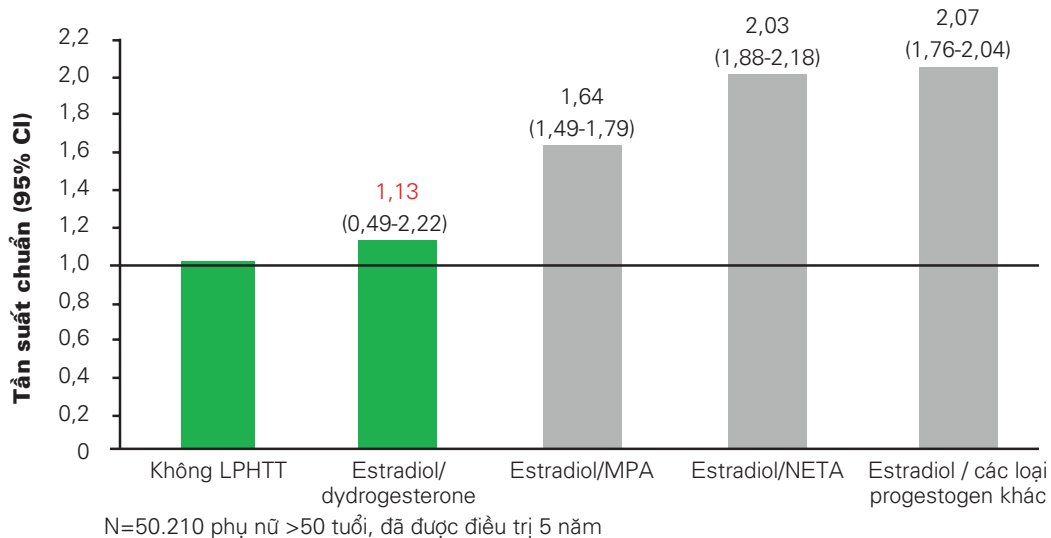


được người dân Peru địa phương thuần hóa, sử dụng như một loại thực phẩm quý có lợi cho sức khỏe. Nhiều nghiên cứu xác định cơ chế tác dụng của *Lepidium Meyenii* là kích thích hệ trục não bộ-tuyến yên-buồng trứng, tinh hoàn – kể cả tuyến thượng thận, tụy tạng và tuyến giáp – làm cho các tuyến này chậm bị lão hóa nên giữ được sự tổng hợp các hormone nội sinh, dù là rất ít. Do *Lepidium Meyenii* là một loại thực phẩm nên không gây tác dụng phụ cho người sử dụng (theo Garry P Gordon, Chicago, Illinois – Former President of the American College of Advanced Longevity Medicine – nguyên Chủ tịch Hội Y học tuổi thọ Hoa Kỳ).

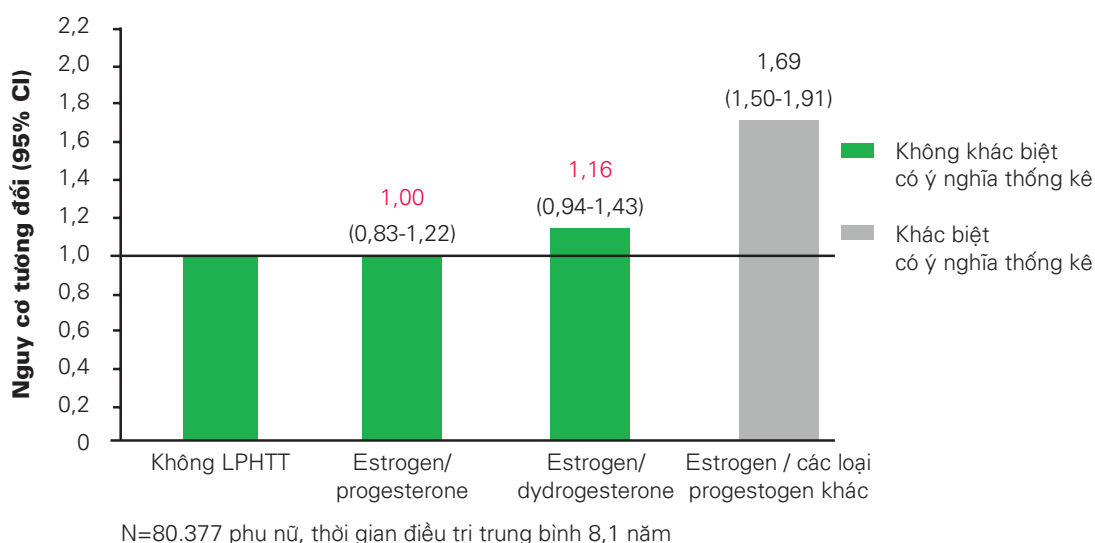
CÁC LOẠI HORMONE VÀ ĐƯỜNG SỬ DỤNG

- Progesterone thiên nhiên không làm tăng tỉ lệ thrombocytosis huyết khối tĩnh mạch.
- Estrogen dán hay thoa da không làm tăng tỉ lệ thrombocytosis huyết khối tĩnh mạch.
- Estrogen sử dụng qua đường âm đạo cũng không làm tăng tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch.

Gần đây, một số nghiên cứu (Fournier và cs., 2008; Lyytinen và cs., 2009; Schneider và cs., 2009) cho thấy phụ nữ tuổi mãn kinh sử dụng estradiol và dydrogesterone không làm tăng nguy cơ ung thư vú và



Biểu đồ 1. Chọn lựa progestogen và nguy cơ ung thư vú: nghiên cứu trên phụ nữ Phần Lan (Nguồn: Lyytinen H et al. (2009). *Obst Gyn*; 113:65-73)



Biểu đồ 2. Chọn lựa progestogen và nguy cơ ung thư vú: nghiên cứu trên phụ nữ Pháp (Nguồn: Fournier A et al. (2008). *Breast Cancer Res Treat*; 107:103-111. Fournier A et al. (2008). *Clin Oncol*; 26: 1260-1268)

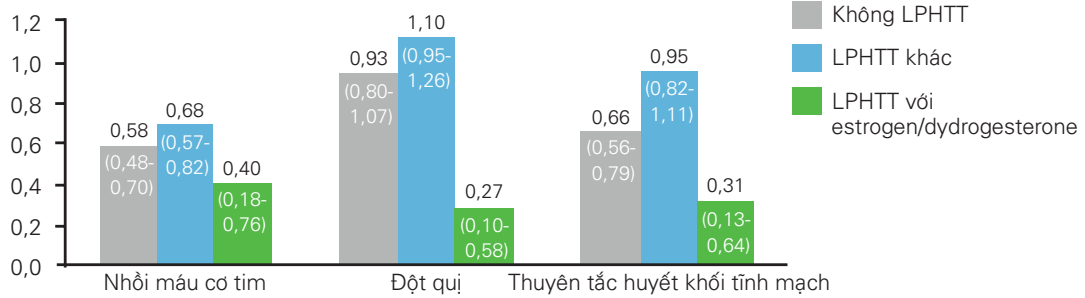
các tai biến tim mạch.

- Nghiên cứu của Lyytinen và cộng sự (1994-2005) trên 50.210 phụ nữ Phần Lan trên 50 tuổi, sử dụng estradiol và dydrogesterone trong 5 năm cho thấy không tăng tỉ lệ ung thư vú, trong khi estrogen và MPA có RR=1,64 (95% CI 1,49-1,79), estrogen/NETA có RR=2,03 (95% CI 1,88-2,18) và estrogen/

progestin khác có RR=2,07 (95% CI 1,76-2,04) (số liệu được trích ra từ thống kê quốc gia về bảo hiểm y tế của các phụ nữ đã được hoàn phí điều trị ung thư vú) (Biểu đồ 1).

- Nghiên cứu của Fournier A và cộng sự (2008) trên 80.377 phụ nữ Pháp cho thấy trong số 80.377 phụ nữ, có 2.354 ca ung thư vú qua theo dõi 8,1 năm (Biểu đồ 2):

Tần suất trên 1.000 người/năm



Biểu đồ 3. Không tăng nguy cơ bệnh tim mạch ở phụ nữ sử dụng estradiol/dydrogesterone
(Nguồn: Schneider C et al. (2009). *Climacteric*; 12:445-453)

- Estradiol/dydrogesterone có RR=1,29 (95% CI 1,02-1,65).
- Estradiol/dydrogesterone có RR=1,00 (0,83-1,22).
- Estradiol/progestine khác có RR=1,69 (1,50-1,91).
- Nghiên cứu của Schneider và cộng sự (2009) cho thấy không tăng tỉ lệ bệnh tim mạch ở phụ nữ sử dụng estradiol/dydrogesterone với n=69.412 chia làm 3 nhóm: (1) nhóm có sử dụng estradiol/dydrogesterone, (2) nhóm sử dụng hormone khác và (3) nhóm chưa bao giờ sử dụng hormone.
- Phân tích bệnh chứng từ dữ liệu nghiên cứu thực hành UK, estradiol/dydrogesterone được sử dụng từ vài tháng đến vài năm không làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch.
- Nguy cơ tương đối của nhóm estradiol/dydrogesterone có nhồi máu cơ tim là 0,4; đột quỵ là 0,27; thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch là 0,31 (Biểu đồ 3).

KẾT LUẬN

- (1) Hiện nay, sử dụng hormone vẫn được xem là biện pháp hàng đầu để điều trị các triệu chứng cơ năng của mãn kinh như: bốc nóng mặt cổ, vã mồ hôi, mất ngủ, bứt rứt, khó chịu.
- (2) Cần khuyên phụ nữ nên bắt đầu sử dụng LPHTT sớm (trước 60 tuổi, mãn kinh chưa quá 10 năm) vì các nghiên cứu đều cho thấy LPHTT không có tác

dụng phụ nào đáng kể.

- (3) Liệu pháp này phải được cá thể hóa, cần trao đổi cặn kẽ với bệnh nhân về những lợi ích và tác dụng không mong muốn có thể có của các hormone sẽ được sử dụng để họ cùng quyết định.
- (4) Nên cân nhắc sử dụng loại hormone và đường sử dụng phù hợp với từng người, với liều thấp nhất có hiệu quả.
- (5) Tác dụng không mong muốn nguy hiểm nhất của estrogen là thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Cần làm xét nghiệm máu hoặc có thể làm siêu âm ép 2 chi dưới để loại trừ nguy cơ này khi bắt đầu chỉ định sử dụng hormone và trong khi theo dõi.
- (6) Nhiều nghiên cứu cho thấy estradiol/dydrogesterone hoặc progesterone thiên nhiên không làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch hoặc ung thư vú.
- (7) Nếu bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không đồng ý sử dụng hormone, có thể khuyên họ nghĩ đến các loại thảo dược thiên nhiên có hiệu quả tốt để giúp họ vượt qua giai đoạn tiền mãn kinh - mãn kinh một cách êm ái và giữ được chất lượng cuộc sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agrinier N, Cournot M, Dallongeville J et al. (2010). Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: a population-based study. *Maturitas*; 65:237-243.

2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *Womens Health Initiative Steering Committee. JAMA*; 291:1701-1712. PubMed.
3. Archer DF (2009). Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric*; 12 (Suppl 1):26-31.
4. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT (2006). Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*; 13:265-279.
5. Baer HJ, Glynn RJ, Hu FB et al. (2011). Risk factors for mortality in the Nurses Health Study: a competing risks analysis. *Am J Epidemiol*; 173:319-329.
6. Ballagh SA (2005). Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. *Semin report Med*; 23:126-140. PubMed.
7. Battaglioli T, Martinelli L (2007). Hormone therapy and thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol*; 14:488-493. PubMed.
8. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N et al. (2006). Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *ESTrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. J Thromb Haemost*; 4:1259-1265. PubMed.
9. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H et al. (2007). Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Estrogen and Thromboembolism Risk. (ESTHER) Study Group. Circulation*; 115:840-845. PubMed.
10. Canonico Marianne et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Womens Health Initiative hormone therapy clinical trials. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*; Vol.21, No.3,214-220. Doi: 10-1097/gme.0b013e31829752e0.
11. Committee Opinion. Number 556. April 2013. The American College of Obstetricians and Gynecologists – Womens Health Care Physicians.
12. Design of the Womens Health Initiative clinical trial and observational study (1998). The Womens Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials*; 19:61-109.
13. Eilertsen AL, Hoibraaten E, Os I, Anderson TO, Sandvik L, Sandset PM (2005). The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive-protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas*; 52:111-118. PubMed.
14. Grady D, Hulley SB, Furberg C (1997). Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA*; 278:477. PubMed.
15. Gurney EP, Nachtigall MJ, Naftolin F (2014). The Womens Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinicians view. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 142:4-11. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.009. Epub 2013 Oct 27.
16. He L, Tang X, Li N et al. (2012). Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: a population-based study. *Maturitas*; 72:132-138.
17. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Cedergren I, Selinus I (1996). A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol*; 174:85-92. PubMed.
18. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, McConnachie A, O'Reilly DS, Watt GC (2001). Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive-protein – a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost*; 86:550-556. PubMed.
19. Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB et al. (2010). Correlates and consequences of venous thromboembolism: the Iowa Womens Health Study. *Am J Public Health*; 100:1.506-1513.
20. Ohira T, Folsom AR, Cushman M et al. (2010). Reproductive history, hormone replacement and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br J Haematol*; 149:606-612.
21. Prentice RL, Manson JE, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD et al. (2009). Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol*; 170:12-23. PubMed.
22. Randomized comparison of oestrogen versus oestrogen plus progestogen hormone replacement therapy in women with hysterectomy (1996). Medical Research Councils General Practice Research Framework. *BMJ*; 312:473-478. PubMed.
23. Samama MM (2000). An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical out-patients: the Sirius study. *Arch Intern Med*; 160:3415-3420.
24. Scarabin PY, Oger E (2003). Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *ESTrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Lancet*; 362:428-432. PubMed.
25. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al. (2003). Differential association of oral and transdermal oestrogen - replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*; 362:428-432.
26. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA (2010). Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*; 65:161-166.
27. Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E et al. (2006). Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*; 4:71-76.
28. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G et al. (2005). Prothrombotic mutations, hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *ESTHER Study Group. Circulation*; 112:3495-3500. PubMed.
29. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A et al. (2003). Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Womens Health Initiative: a randomized trial. *WHI Investigators. JAMA*; 289:2673-2684. PubMed.