NHỮNG VẤN ĐỀ CỦA TUỔI MÃN KINH

BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng

Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM
Hội Phụ Sản khoa và Sinh đẻ có kế hoạch Việt Nam

Mãn kinh là tình trạng thiếu hụt estrogen, do không còn nang noãn phát triển và không có hiện tượng phóng noãn (rụng trứng). Estrogen giảm, sau đó testosterone cũng giảm và không có progesterone. Chính tình trạng thiếu hụt estrogen gây ra một số triệu chứng cơ năng của mãn kinh và làm gia tăng nguy cơ của các bệnh lý như: loãng xương, huyết khối, Azheimer ở phụ nữ sau tuổi mãn kinh.

Các triệu chứng cơ năng của mãn kinh thay đổi theo từng giai đoạn, về cơ bản có 3 nhóm triệu chứng chính:

- Triệu chứng vận mạch: bốc hỏa, đổ mồ hôi, hồi hộp.
- Triệu chứng tâm - thần kinh: thay đổi tính tình, dễ cáu gắt, mất ngủ.
- Triệu chứng ở mô đích: teo niêm mạc niệu dục; thay đổi môi trường âm đạo; niêm mạc âm đạo teo mỏng, khô hay đau khi giao hợp; cảm giác nóng rát hoặc ngứa âm hộ.

Theo một nghiên cứu khảo sát tại Châu Âu (2000), các triệu chứng thường gặp nhất ở tuổi mãn kinh bao gồm: bốc hỏa (72%), mất ngủ (45%), thay đổi khí sắc (42%), dễ kích động (40%), giảm ham muốn tình dục (35%).

VIỆT NAM ĐÃ CÓ KHÁ NHIỀU NGHIÊN CỨU, ĐIỀU TRA CƠ BẢN VỀ MÃN KINH

Nghiên cứu của Phạm Minh Đức và cộng sự (2004), trên 7.545 phụ nữ 25-65 tuổi tại 7 vùng miền khác nhau trên cả nước cũng cho thấy:

- Độ tuổi mãn kinh 46,7-51,3.
- Tỉ lệ phụ nữ có rối loạn kinh nguyệt 55,8%.
- Các triệu chứng thường gặp có thể kể đến: mất ngủ, rối loạn trí nhớ (49%), đau lưng (63,7%), chóng mặt (50,6%), cơn bốc nóng mặt-cổ (32,8%), chán ăn

(31,2%), khô âm đạo (89,2%).

Năm 2006, BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự đã thực hiện điều tra cơ bản về sức khỏe phụ nữ tuổi mãn kinh ở TPHCM, với hơn 900 phụ nữ trong độ tuổi 40-60 cũng cho thấy một số triệu chứng thường gặp ở phụ nữ mãn kinh: nóng phừng mặt (60%), vã mồ hôi (70%), mất ngủ (64%), hồi hộp (59%), mắc bệnh tim mạch (3,4%), khô teo âm đạo (72%), són tiểu (75%), tỉ lệ loãng xương (0,7%) nhưng tỉ lệ thiếu xương lên đến 6,2%.

XU HƯỚNG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN MÃN KINH

Với mục đích nâng cao chất lượng cuộc sống của phụ nữ mãn kinh, các nghiên cứu về mãn kinh và xu hướng điều trị các rối loạn tuổi mãn kinh không ngừng phát triển.

Sau thuốc viên nội tiết tránh thai được đưa ra thị trường năm 1960, liệu pháp hormone thay thế (Hormone Replacement Treatment – HRT) được nghiên cứu nhiều trong những thập niên 80, 90, như: HERS (Heart and Estrogen - Progestin Replacement Study), NHS (Nurses Health Study), SWAN (Study of Womens Health Across the Nation)... HRT đã được công nhận là liệu pháp:

- Điều trị tốt các triệu chứng cơ năng mãn kinh.
- Bảo vệ tim mạch.
- Giảm tỉ lệ gãy xương do giảm loãng xương.
- Giảm và làm chậm xuất hiện bệnh Alzheimer.

Do đó, HRT có tác dụng nâng cao chất lượng cuộc sống phụ nữ.

Nghiên cứu HERS cho thấy sử dụng HRT làm giảm tỉ lệ bệnh nhân tim mạch 35% so với nhóm placebo. Do những chứng cứ trên, HRT được phụ nữ mãn kinh ở nhiều nước phát triển như Hoa Kỳ và Châu Âu... sử dụng rất rộng rãi.

Năm 1997, một nhóm tác giả được NIH (National Institute of Health – tương đương Bộ Y tế của Việt Nam) tài trợ, đã tiến hành nghiên cứu WHI (Womens Health Initiative). Năm 2002, nhóm tác giả này, mặc dù chưa thông qua các hội đồng nghiệm thu, đã tung ra một số kết quả nghiên cứu thông qua báo chí như Lancet, JAMA. Nhóm nghiên cứu WHI đã đưa thông tin ra báo chí, chủ yếu nói rằng: phủ nhận hoàn toàn các nghiên cứu trước đó và cho rằng HRT làm tăng tỉ lệ ung thư vú, tăng bệnh lý tim mạch, tăng đột quị, giảm gãy xương, giảm ung thư đại-trực tràng.

Tuy nhiên, kết luận của nghiên cứu này có rất nhiều điểm chưa phù hợp vì đối tượng nghiên cứu có độ tuổi quá cao (trung bình = 63,8 tuổi) và chỉ số khối cơ thể (BMI) cũng cao (70% >25 kg/m^2). Do đó, nhóm phụ nữ được nghiên cứu đã mang sẵn trong cơ thể mầm mống bệnh tật do tuổi cao và thừa cân hoặc béo phì. Hơn nữa, HRT đã được sử dụng để nghiên cứu cụ thể là CEE (Conjugated Equine Estrogens) và MPA (Medroxy Progesterone Acetate), không thể khái quát hóa cho tất cả các loại estrogen và progestogen khác vì mỗi loại hormone có tính chất, hiệu quả và tác dụng không mong muốn khác nhau.

Kết cục của việc phổ biến vội vã kết quả nghiên cứu WHI khiến phụ nữ nhiều nước trên thế giới đã bỏ HRT, hậu quả là chất lượng cuộc sống phụ nữ và gia đình giảm nhiều vì các triệu chứng cơ năng của mãn kinh, tỉ lệ gãy xương tăng, một số ung thư (trực tràng, buồng trứng) tăng, đồng thời bệnh lý tim mạch ở phụ nữ độ tuổi 42-59 cũng gia tăng.

Sau các phản ứng ban đầu của dư luận, tất cả các nhà khoa học đã yêu cầu nhóm WHI phải công bố lại chi tiết nghiên cứu thực sự của họ và nhiều kết quả bất ngờ đã được công bố:

- Việc sử dụng estrogen đơn thuần trong 7 năm làm giảm ung thư vú.
- Sử dụng estrogen/progestin chỉ làm tăng ung thư vú sau 5 năm sử dụng.
- Trong nhóm phụ nữ 50-59 tuổi của WHI, HRT có kết quả tốt, giúp giảm tỉ lệ bệnh tim mạch.

Sau khi WHI bị chỉ trích nhiều, Hội Mãn kinh Bắc Mỹ (North American Menopause Society – NAMS) tiến hành một nghiên cứu khác: KEEPS là một nghiên cứu RCT thực nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo được tiến hành từ năm 2007 đến năm 2011 trên 727 phụ nữ khỏe mạnh 42-59 tuổi. Sau

nghiên cứu này, NAMS đã đưa ra một số tuyên bố với vài điểm lưu ý: HRT là một phương pháp điều trị chấp nhận được và an toàn cho phụ nữ khỏe mạnh có triệu chứng cơ năng của mãn kinh, trong độ tuổi 50-59 và mới mãn kinh dưới 10 năm.

Nghiên cứu NHS – một nghiên cứu tiền cứu, đoàn hệ, được tiến hành trên 121.700 nữ điều dưỡng tại Hoa Kỳ, trong độ tuổi 30-35 (từ năm 1976 đến nay) bằng việc theo dõi sức khỏe của các điều dưỡng trong hơn 28 năm sau cắt tử cung và 2 phần phụ trước 47,5 tuổi, đã khẳng định rằng sử dụng estrogen sau mổ bảo vệ phụ nữ khỏi bệnh tim mạch và các nguyên nhân tử vong khác, đồng thời bảo vệ chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Trong khi đó, 60% phụ nữ dưới 50 tuổi không sử dụng estrogen sau mổ đã tăng tỉ lệ tử vong vì nhiều nguyên nhân. Điều này đã góp phần khẳng định sự cần thiết của điều trị hormone thay thế cho phụ nữ tuổi mãn kinh.

Bên cạnh đó, chúng ta cũng biết estrogen có vai trò quan trọng – là điều phối chính hệ thống chuyển hóa của não và cơ thể, điều hòa vận chuyển và chuyển hóa glucose cung cấp năng lượng cho hoạt động của não, bảo vệ cơ thể, chống tích lũy mỡ, chống đề kháng insulin, chống bệnh đái tháo đường type 2. Vì vậy, việc sử dụng HRT cũng là một biện pháp làm chậm sự sa sút trí tuệ ở phụ nữ mãn kinh.

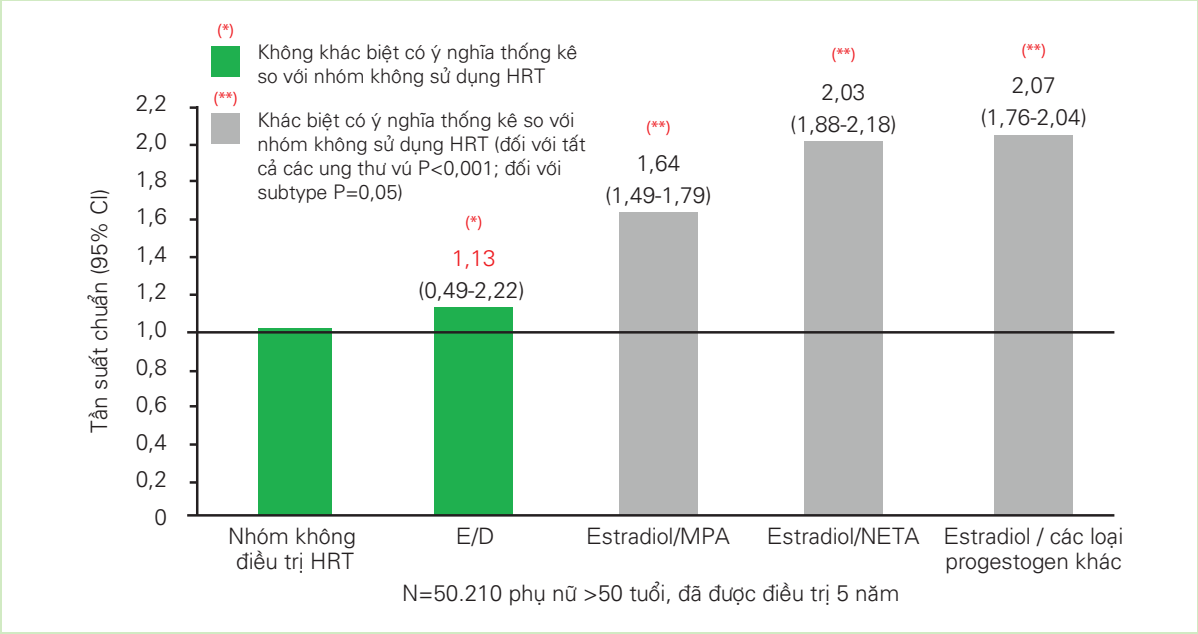
LỰA CHỌN HRT NHƯ THẾ NÀO ĐỂ AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ?

Nghiên cứu của tác giả Fournier A và cộng sự (2008) trên 80.377 phụ nữ điều trị HRT trung bình 8,1 năm. Kết quả cho thấy ở nhóm bệnh nhân sử dụng estrogen/progesterone dạng mịn và nhóm estrogen/dydrogesterone, nguy cơ ung thư vú không khác biệt so với nhóm chứng không sử dụng HRT; trong khi nhóm sử dụng estrogen / kết hợp với progestogen thì nguy cơ ung thư vú gia tăng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Lyytinen H và cộng sự (2009), trên 50.210 phụ nữ >50 tuổi ở Phần Lan, điều trị bằng HRT trong vòng 5 năm cũng cho kết quả *(Biểu đồ 1)*:

- Estradiol/dydrogesterone (E/D) không gây tăng nguy cơ ung thư vú so với nhóm không điều trị bằng HRT.
- Trong khi đó, phối hợp với các progestogen khác đều làm tăng nguy cơ ung thư vú có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, không sử dụng HRT.

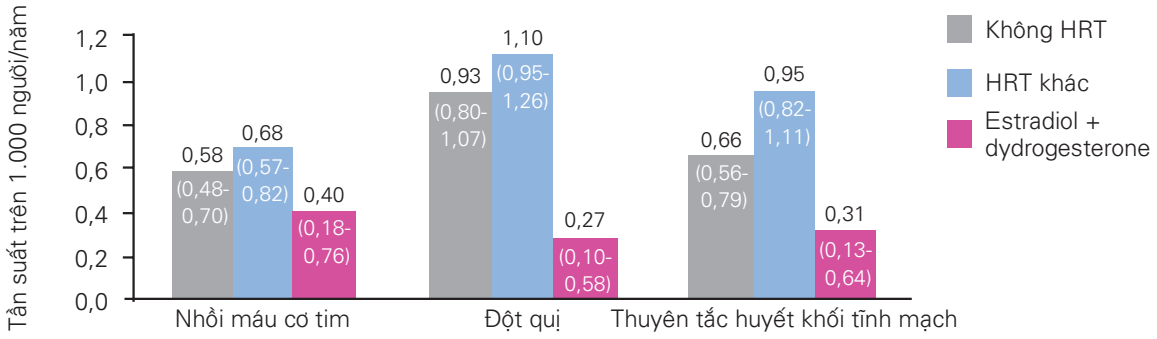
Hơn thế nữa, khi đánh giá các lợi ích trên tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quị và huyết khối tĩnh mạch) trong



Biểu đồ 1. Điều trị bằng phối hợp E/D sẽ giúp giảm thiểu nguy cơ ung thư vú (Nghiên cứu đoàn hệ Finnish)

(Nguồn: Lyytinen H et al. (2009). Obst Gyn; 113:65-73)

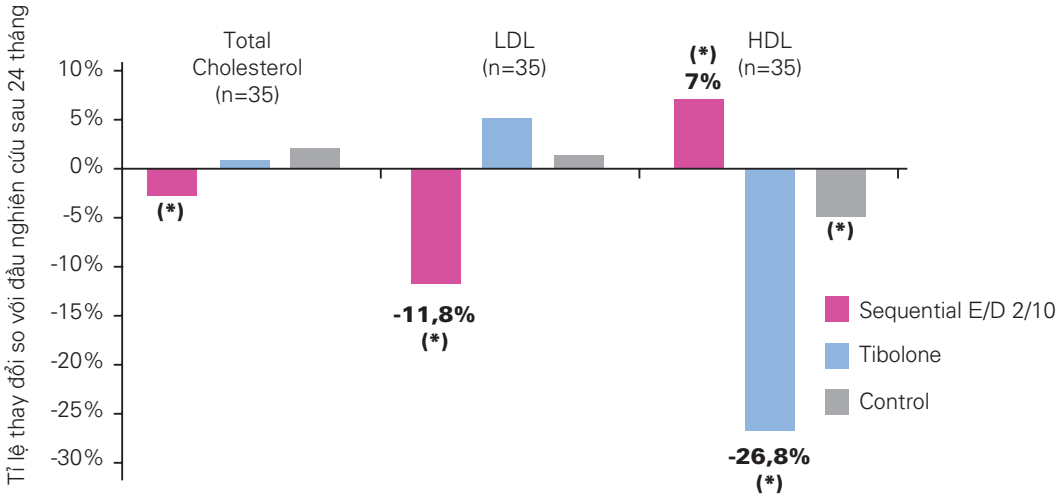
- Phân tích trường hợp-đối chứng từ dữ liệu nghiên cứu thực hành chung của Anh (n=69.412)
- Theo dõi 6 năm



Biểu đồ 2. E/D có khuynh hướng giảm nguy cơ tim mạch

(Nguồn: Schneider C et al. (2009). Climacteric; 12:445-453)

Ảnh hưởng đến nồng độ lipid huyết thanh trong một thử nghiệm nhãn mở ở 140 phụ nữ giai đoạn sớm sau mãn kinh
Vào lúc 24 tháng, estradiol + dydrogesterone dùng đường uống được tìm thấy làm tăng nồng độ trung bình của HDL cholesterol 7%, trong khi đó, tibolone giảm 26,8% về HDL cholesterol



(*)P<0,05 vs. baseline

Biểu đồ 3. E/D tác động có lợi trên các chỉ số lipid máu của bệnh nhân mãn kinh

(Nguồn: Hänggi W et al. (1997) . Brit J Obst Gyn; 104:708-717)

nghiên cứu của Schneider và cộng sự theo dõi bệnh nhân sử dụng HRT trong vòng 6 năm, với n=69.412, chỉ duy nhất phối hợp estradiol và dydrogesterone cho thấy hiệu quả giảm các nguy cơ tim mạch này, ngay cả khi so sánh với nhóm không sử dụng HRT *(Biểu đồ 2)*. Trong khi đó, nhóm có sử dụng HRT với progestogen khác đều có tỉ lệ các nguy cơ tim mạch này tăng cao. Để lý giải cho điều này, người ta đã thấy rằng (estradiol + dydrogesterone) có hiệu quả cải thiện chuyển hóa chất béo trong huyết thanh, tăng HDL-C vượt trội và giảm LDL-C.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, tiền cứu, ngẫu nhiên, mù đôi, trên nhóm đối tượng 193 phụ nữ quanh mãn kinh và sau mãn kinh, kết quả cho thấy: ở nhóm sử dụng E/D chỉ số HDL tăng có ý nghĩa, trong khi ở nhóm sử dụng CEE/Norgestrel (0,625/0,15mg) thì chỉ số HDL giảm. Hiệu quả này cũng được tái khẳng định trong một nghiên cứu khác đánh giá tác động của E/D và Tibolone lên chỉ số lipid máu của nhóm đối tượng bệnh nhân ở giai đoạn sớm sau mãn kinh, n=140 *(Biểu đồ 3)*. Kết quả, sau 24 tháng sử dụng HRT:

- Với nhóm bệnh nhân sử dụng E/D đường uống thì HDL tăng trung bình 7%, LDL giảm 11,8%.
- Trong khi đó, nhóm sử dụng tibolone thì HDL giảm 26,8% trong khi LDL có khuynh hướng tăng.

Nghiên cứu của Newton KM và cộng sự (2006) đã cho thấy kết quả việc sử dụng HRT đem lại hiệu quả cao nhất đối với việc làm giảm các triệu chứng vận mạch: các triệu chứng vận mạch giảm nhanh sau 3 tháng điều trị HRT và duy trì hiệu quả trong suốt quá trình sử dụng HRT *(Biểu đồ 4)*. Trong khi đó, các liệu pháp từ thực vật không đem lại hiệu quả cao hơn so với placebo.

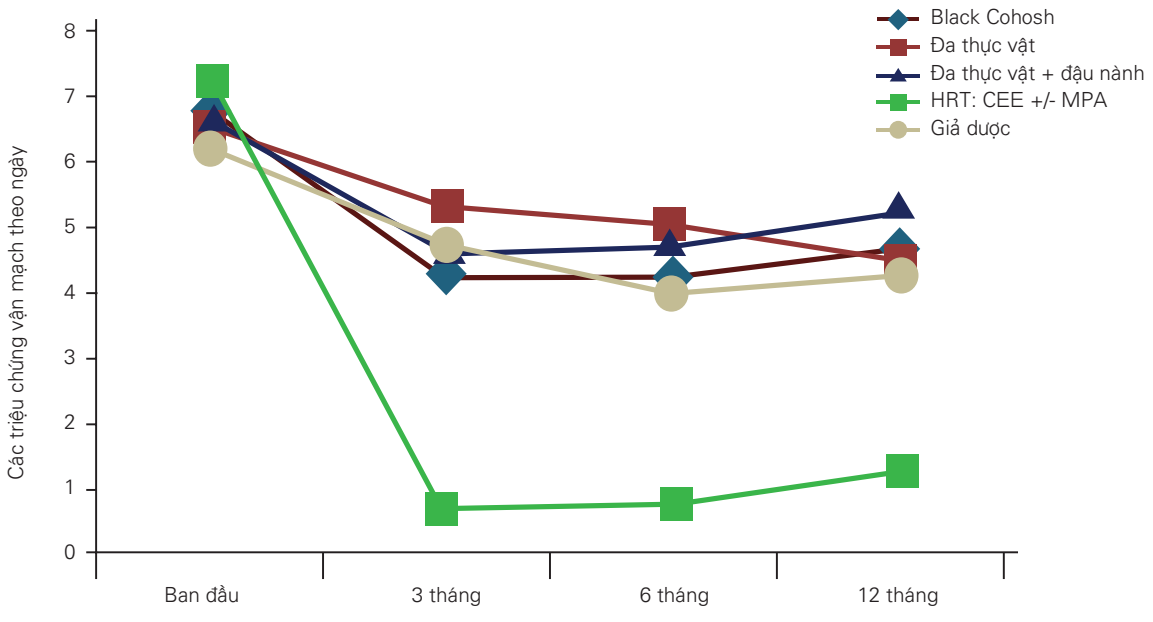
Các nghiên cứu này đã khẳng định: sử dụng E/D phối hợp để điều trị các triệu chứng mãn kinh đem lại hiệu quả cao trên các triệu chứng vận mạch, giảm nguy cơ tim mạch và tác động có lợi trên các chỉ số lipid máu, đồng thời không làm gia tăng nguy cơ ung thư vú ở bệnh nhân.

KHUYẾN CÁO CỦA HIỆP HỘI MÃN KINH QUỐC TẾ (2013)

Qua các nghiên cứu và thực tế sử dụng HRT, Hiệp hội Mãn kinh Quốc tế (2013) đã đưa ra một số khuyến cáo:

- Lợi ích của HRT: HRT là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với những rối loạn vận mạch và viêm teo niệu dục. Nên điều trị HRT cho những phụ nữ bị bốc nóng mặt và cổ (Hot Flushes – HF) vì có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành và sa sút trí tuệ Alzheimer. Những phiền nạn khác liên quan đến mãn kinh như:

Các sản phẩm thực vật không có hiệu quả đáng kể trong việc làm giảm các triệu chứng vận mạch



Biểu đồ 4. Liệu pháp HRT vẫn là hiệu quả nhất đối với các triệu chứng vận mạch

(Nguồn: Newton KM et al. (2006). Ann Intern Med; 145:869-879)

đau cơ khớp, thay đổi tính khí, mất ngủ, giảm chức năng tình dục đều được cải thiện khi sử dụng HRT.

- Nguyên tắc chủ đạo:
  - HRT được quan niệm như một phần trong chiến lược chung bảo vệ sức khỏe phụ nữ ở tuổi quanh và sau mãn kinh, bao gồm: dinh dưỡng hợp lý, phong cách sống lành mạnh: tập thể dục ≥150 phút/tuần, không hút thuốc lá và uống rượu ở mức độ an toàn. HRT phải được cân nhắc sử dụng cho từng cá nhân.
  - Không có giới hạn bắt buộc về thời gian sử dụng HRT, nên thăm dò liều thấp nhất có hiệu quả.
  - Ở phụ nữ còn tử cung, luôn luôn phối hợp estrogen/progestogen.
  - HRT dựa trên dydrogesterone hoặc progesterone dạng mịn phối hợp với estradiol uống hay dán da có tỉ lệ ung thư vú sau 5 năm thấp hơn các loại progestogen khác.
- Đối với mãn kinh sớm: phụ nữ mãn kinh trước 40 tuổi nên sử dụng thuốc ngừa thai để có lượng estrogen cao, sau 45 tuổi có thể dùng thuốc ngừa thai hoặc HRT.
- Đối với loãng xương sau mãn kinh: HRT được xem là cách điều trị hàng đầu để dự phòng loãng xương ở phụ nữ mãn kinh dưới 60 tuổi và có nguy cơ gãy xương.
- Đối với bệnh tim mạch: HRT có khả năng giảm thiểu nguy cơ bệnh tim mạch, giảm nguy cơ đái tháo đường và có tác dụng tích cực trên biến dưỡng chất béo, nhờ đó bảo vệ tim mạch. IMS không khuyến cáo bắt đầu HRT cho những phụ nữ trên 60 tuổi và HRT cũng không thích hợp cho những phụ nữ đã có bệnh mạch vành.
- Đối với sa sút trí tuệ: HRT sử dụng cho phụ nữ quanh thời kỳ mãn kinh (trong cửa sổ điều trị) giúp giảm nguy cơ sa sút trí tuệ.
- Đối với ung thư vú: việc tăng tỉ lệ ung thư vú ở phụ nữ sử dụng HRT chủ yếu do progestogen và thời gian sử dụng. Hiện nay, chưa có đủ tư liệu về vấn đề an toàn đối với việc sử dụng HRT của bệnh nhân ung thư vú sau khi đã điều trị.
- Đối với bệnh huyết khối: cần sử dụng HRT trước khi có tổn thương nội mô mạch máu.

Như vậy, thế giới vẫn quan tâm nhiều đến người phụ nữ tuổi mãn kinh. Đã có rất nhiều nghiên cứu được tiến hành nhằm điều trị và dự phòng các bệnh lý để nâng cao chất lượng cuộc sống của phụ nữ tuổi mãn kinh. Để đảm bảo an toàn và hiệu quả, khi sử dụng HRT thì cần phải bắt đầu sớm, cho phụ nữ <60 tuổi, mãn kinh dưới 10 năm với lợi ích nhiều hơn và tác dụng không mong muốn rất ít. Khi sử dụng HRT cần cân nhắc tư vấn để phụ nữ tuổi mãn kinh sử dụng đúng loại nội tiết phù hợp. Sử dụng phối hợp E/D là một lựa chọn an toàn và hiệu quả để điều trị các triệu chứng mãn kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Villiers TJ et al. (2013). IMS Recommendations on Menopause Hormone Therapy. Climacteric; 16:316-337.
2. Đặng Quang Vinh, Phùng Huy Tuân và cộng sự (1998). Điều tra cơ bản về sức khỏe sinh sản của phụ nữ tuổi mãn kinh ở Thành phố Hồ Chí Minh và 22 tỉnh thành phố phía Nam của Việt Nam. Luận văn tốt nghiệp Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
3. Fournier A, Berrino Franco, Clavel-Chapelon Francoise (2008). Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat; 107:103-111. Doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
4. Fritz Marc A and Speroff Leon (2011). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eight Edition 2011 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
5. Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Naftolin F (2014). The Womens Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinicianss review. J Steroid Biochem Mol Biol; 142:4-11. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.009. Epub 2013 Oct 27.
6. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự (2005). Điều tra cơ bản về sức khỏe phụ nữ tuổi mãn kinh Thành phố Hồ Chí Minh. Bệnh viện Từ Dũ.
7. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự (2006). Điều tra cơ bản về sức khỏe tình dục của phụ nữ sau mổ cắt tử cung và +/- 2 phần phụ.
8. Phạm Minh Đức và cộng sự (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.
9. Schneider C, Jick SS and Meier CR (2009). Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. 2009 International Menopause Society. Climacteric12:445-453. Doi: 10.1080/13697130902780853.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion (2007). Postmenopausal Estrogen Therapy: Route of Administration and risk of Venous Thromboembolism. JAMA; Vol.297, No.5 (Reprinted).
11. Yen and Jaffes (2009). Reproductive Endocrinology. Sixth Edition 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.