

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 49

Mãn kinh



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 49

MÃN KINH

- | | |
|---|--|
| 06 < Hệ thống thuật ngữ về vấn đề sức khỏe mãn kinh
Phạm Nguyễn Hoa Hạ, Hà Thanh Nhã Yến | 49 < Progesterone và dọa sảy thai
Lê Thị Hà Xuyên, Lê Khắc Tiến |
| 11 < Sử dụng estrogen qua da trong liệu pháp nội tiết thời kỳ mãn kinh
Lê Quang Thanh | 52 < Chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid
Trần Thị Minh Châu |
| 16 < Sự đồng thuận của ACOG về vai trò của siêu âm trong các trường hợp xuất huyết âm đạo sau mãn kinh
Phạm Thị Phương Anh | 56 < Bệnh lý tuyến giáp trong thai kỳ
Trần Việt Thắng |
| 20 < Mãn kinh sớm
Nguyễn Thị Thủy | 60 < Tiền sản giật nặng khởi phát sớm: khi nào tiếp tục duy trì thai kỳ?
Nguyễn Thanh Hưng, Võ Minh Tuấn |
| 24 < Giảm ham muốn tình dục trong thời kỳ mãn kinh
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch | 66 < Tương tác tim phổi trẻ sơ sinh sau sinh
Nguyễn Khôi |
| 29 < Vai trò tập cơ sàn chậu trong cải thiện chất lượng tình dục tuổi mãn kinh
Hà Thanh Nhã Yến | 70 < Ứng dụng lâm sàng của kỹ thuật trưởng thành noãn trong ống nghiệm
Mai Đức Tiến |
| 31 < Hội chứng niệu sinh dục (GSM)
Cách tiếp cận trên phụ nữ mãn kinh
Huỳnh Hoàng Mi | 76 < Cải tiến liên tục thông qua các công cụ lean
Võ Thị Hà |
| 35 < Tiếp cận trầm cảm ở phụ nữ quanh mãn kinh
Võ Thị Thành, Hà Thanh Nhã Yến | |
| 38 < Ung thư vú ở tuổi mãn kinh – mối nguy cần quan tâm và chiến lược tầm soát cơ bản
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch | |
| 42 < Phụ nữ mãn kinh xin noãn: những điều lưu ý
Lê Long Hồ | |
| 45 < Ung thư nội mạc tử cung: quan điểm về nạo hạch trong phẫu thuật
Lê Thị Thu Hà | |
| | JOURNAL CLUB |
| | 80 < Acid folic liều cao không dự phòng tiền sản giật |
| | 81 < Estradiol qua da và progesterone vi hạt trong phòng ngừa triệu chứng trầm cảm ở phụ nữ trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh |
| | 82 < Bổ sung L-Carnitine cải thiện kết quả mang thai |
| | 83 < Hiệu quả của esomeprazole trong điều trị tiền sản giật khởi phát sớm: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng |
| | 84 < Tôm tắt hướng dẫn lâm sàng về xét nghiệm độ phân mảnh DNA tinh trùng trong vô sinh nam |
| | 87 < Xét nghiệm máu dự đoán sinh non và có thể tính chính xác tuổi thai |
| | 89 < TIN ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM |

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 51
BIẾN CHỨNG HUYẾT KHỐI VÀ THUYỀN TẮC TRONG SẢN PHỤ KHOA
Tập 51 sẽ xuất bản vào tháng 9/2019.
Hạn gửi bài cho tập 51 là 20/5/2018.

Chuyên đề tập 52
LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG - BỆNH TUYẾN CƠ TỬ CUNG
Tập 52 sẽ xuất bản vào tháng 12/2019.
Hạn gửi bài cho tập 52 là 20/8/2019.

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 gửi trang quảng cáo, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2019



Hội viên liên kết Vàng 2019



SỬ DỤNG ESTROGEN QUA DA TRONG LIỆU PHÁP NỘI TIẾT THỜI KỲ MÃN KINH

Lê Quang Thanh

Bệnh viện Từ Dũ



GIỚI THIỆU

Mãn kinh là giai đoạn đánh dấu sự suy giảm của chức năng buồng trứng, dẫn đến sự suy giảm estrogen, là thời điểm kết thúc giai đoạn sinh sản của phụ nữ. Thời kỳ mãn kinh được xác định khi người phụ nữ mất kinh liên tục 12 tháng. Khi nồng độ estradiol suy giảm trong giai đoạn tiền mãn kinh và sau mãn kinh, nhiều phụ nữ gặp các triệu chứng gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống như rối loạn vận mạch, mất ngủ, đau nửa đầu, đau vú, rối loạn kinh nguyệt, các triệu chứng niệu dục (IMS, 2016).

LIỆU PHÁP NỘI TIẾT THỜI KỲ MÃN KINH (MENOPAUSAL HORMONE THERAPY – MHT)

Liệu pháp nội tiết vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho các rối loạn vận mạch và hội chứng niệu sinh dục (Genitourinary Syndrome of Menopause – GSM), bên cạnh các hiệu quả ngăn ngừa sự mất xương và gãy xương. Phụ nữ dưới 60 tuổi hay mãn kinh dưới 10 năm được xem là giai đoạn tốt nhất để sử dụng liệu pháp nội tiết (NAMS 2017).

Những tác dụng phụ của liệu pháp nội tiết tùy thuộc vào loại, liều lượng, thời gian sử dụng, đường dùng, thời điểm bắt đầu sử dụng estrogen. Việc điều trị nên được cá thể hóa để xác định loại nội tiết thích hợp nhất, cùng liều dùng tối thiểu có tác dụng, đường dùng và thời gian kéo dài để tối đa hóa

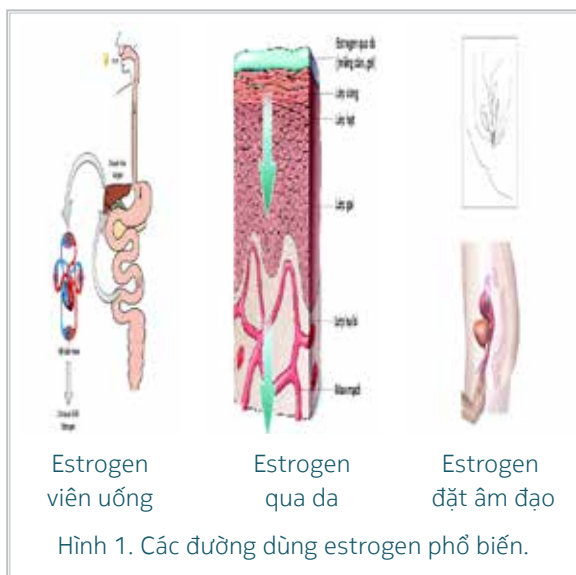
lợi ích điều trị và giảm thiểu rủi ro. Song song với việc điều trị là việc định kỳ đánh giá lại hiệu quả và rủi ro của việc tiếp tục hoặc ngừng liệu pháp nội tiết.

KHÁI NIỆM ESTROGEN “TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC”

Để phân biệt giữa các loại estrogen khác nhau, thuật ngữ “tự nhiên” (natural) so với “tổng hợp” (synthetic) thường được sử dụng, tuy nhiên điều này dễ gây nhầm lẫn. Một số quan điểm dùng thuật ngữ “tự nhiên” để chỉ nguồn gốc của estrogen có cấu trúc hóa học giống với estrogen của con người, nhưng estrogen thực sự “tự nhiên” là những estrogen do buồng trứng người phụ nữ tiết ra (estrone, estradiol và estriol). Yếu tố quyết định của một loại estrogen không phải là nguồn gốc của nó mà là đặc tính sinh học và độ an toàn khi sử dụng. Thuật ngữ “tương đương sinh học” (bio-identical) thường được sử dụng là giống với “tự nhiên” với hàm ý rằng các chế phẩm được sử dụng có hiệu quả và an toàn hơn so với estrogen tổng hợp. Các hoạt chất CEE (estrogen liên hợp chiết xuất từ nước tiểu của ngựa cái), estradiol valerate và 17β estradiol được xếp vào nhóm estrogen tương đương sinh học vì tác dụng tương đương với estradiol do buồng trứng tiết ra, cũng như mức độ an toàn khi sử dụng.

CÁC DẠNG ESTROGEN

– Estrogen viên uống: dạng được phát triển đầu tiên, phổ biến vì đường dùng tiện lợi.



- Estrogen qua da: dạng miếng dán hay gel bôi hấp thu trực tiếp qua da. Việc hấp thu trực tiếp qua da, giúp hạn chế chuyển hóa liều đầu qua gan nên giảm được một số tác dụng phụ khi dùng đường uống. Hiện nay, estrogen qua da được khuyến cáo sử dụng trên phụ nữ có triglyceride cao, có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, bao gồm những người thừa cân, béo phì, có nguy cơ tim mạch.
- Estrogen âm đạo: kem bôi, viên đặt tại chỗ thường được sử dụng để điều trị các triệu chứng âm đạo và vùng chậu, nhưng không có tác dụng trong điều trị các triệu chứng mãn kinh khác, chẳng hạn như triệu chứng rối loạn vận mạch.

LIỀU DÙNG ESTROGEN

Mục tiêu điều trị là cải thiện các triệu chứng mãn kinh với việc lựa chọn đường dùng, liều dùng và thời gian kéo dài thích hợp. Nên khởi đầu điều trị với liều thấp, chỉ tăng liều điều trị nếu liều thấp không cải thiện các triệu chứng. Duy trì liều điều trị đồng thời theo dõi tác dụng khi dùng, nên sử dụng liên tục và không ngắt quãng.

Các loại estrogen hay được sử dụng với đường dùng và liều dùng được trình bày trong **bảng 1**.

Thời gian sử dụng MHT tùy thuộc trên từng đối tượng phụ nữ, theo NAMS 2017 không có lý do để hạn chế thời gian sử dụng MHT nếu phụ nữ cảm thấy khỏe mạnh, cảm thấy hài lòng khi điều trị, và thời gian bắt đầu điều trị là dưới 60 tuổi hay mãn kinh dưới 10 năm, trong quá trình sử dụng MHT

Bảng 1. Liều dùng các loại estrogen.

	Estradiol valerate viên uống (mg)	CEE (mg)	Estradiol miếng dán qua da (mcg)	Estradiol gel bôi qua da (mg)
Liều chuẩn	2	0,625	50	1,5
Liều thấp	1	0,45	25	0,75

không có tác dụng phụ, không có biến chứng được ghi nhận.

Việc ngưng điều trị MHT nên được giảm liều từ từ đến khi ngưng hẳn, không ngưng điều trị đột ngột sẽ dẫn đến các triệu chứng sẽ xuất hiện trở lại, cần nhắc việc chuyển sang liệu pháp không nội tiết khi cần thiết.

HIỆU QUẢ CỦA ESTROGEN QUA DA TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN MÃN KINH

Hiệu quả của estrogen qua da trong cải thiện các rối loạn mãn kinh như rối loạn vận mạch, triệu chứng niệu dục đã được chứng minh qua các nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có nhóm chứng. Hiệu quả rõ rệt nhất trên triệu chứng điển hình và hay gặp nhất trong các rối loạn mãn kinh là bốc hỏa. Tác dụng điều trị tương đương giữa estrogen đường uống và qua da, được tóm lược qua các nghiên cứu trong **bảng 2**.

Tác dụng phụ thường gặp khi điều trị bao gồm đau - căng tức vú và xuất huyết âm đạo, tuy nhiên, tác dụng phụ liên quan nhiều đến liều lượng estrogen hơn là đường sử dụng. Bằng cách tránh chuyển hóa qua đường tiêu hóa nên estrogen qua da hạn chế tác dụng phụ như buồn nôn, nôn và đau bụng so với đường uống.

SO SÁNH GIỮA CÁC DẠNG DÙNG ESTROGEN

Dược động học

Estrogen qua da tạo nồng độ estrogen trong huyết thanh tương đối ổn định hơn so với estrogen đường uống, giống như mức độ sinh lý được tìm thấy trước thời kỳ mãn kinh. Estrogen đường uống sử dụng bị chuyển hóa trong ruột và gan dẫn đến hiệu ứng chuyển hóa liều đầu qua gan, tỷ lệ sau

Bảng 2. Tóm lược nghiên cứu so sánh hiệu quả cải thiện giữa estrogen qua da và đường uống.

	Estradiol valerate viên uống (mg)	CEE (mg)
Archer (2003)	– E2 gel 0,75 mg/ngày. – E2 gel 1,5 mg/ngày. – Giã dược.	Cải thiện có ý nghĩa tần suất và độ nặng của cơn bốc hỏa từ vừa đến nặng.
Kornafel và March (1992)	– E2 gel 1,5 mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 21. – Giã dược.	Độ nặng của cơn bốc hỏa giảm có ý nghĩa khi so với giả dược (95% so với 39%) trong 3 tháng.
Jensen và cộng sự (1987)	– E2 gel 3 mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 24, Micronized progesterone đường uống 200 mg/ngày vào ngày 13 đến ngày 24. – Estradiol valerate viên uống + Cyproterone acetate.	Triệu chứng bốc hỏa giảm từ 80% đến 30% trong 2 năm ở nhóm dùng gel estrogen. Triệu chứng bốc hỏa giảm từ 93% đến 22% ở nhóm dùng viên uống.
Dupont và cộng sự (1991)	– E2 gel 1,5 mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 25. – CEE 0,625 mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 25. – E2 gel 1,5 mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 25 + Micronized progesterone đường uống 200 mg/ngày từ ngày 12 đến ngày 25. – CEE 0,625mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 25 + Micronized progesterone đường uống 200 mg/ngày từ ngày 12 đến ngày 25.	Cơn bốc hỏa, mất ngủ, vã mồ hôi ban đêm giảm như nhau ở các nhóm. Độ phục hồi niêm mạc âm đạo từ 80 - 93% ở nhóm dùng gel E2, và 73 - 100% ở nhóm dùng viên uống.
Hirvonen và cộng sự (1997)	– E2 gel 1 mg/ngày + MPA 20 mg dùng theo chu kỳ. – E2 gel 2 mg/ngày + MPA 20 mg dùng theo chu kỳ. – Viên uống estradiol valerate 2 mg + MPA 10 mg/ngày dùng theo chu kỳ.	Sau 24 tháng, cơn bốc hỏa giảm 82,7% nhóm estrogen gel 1 mg, 80,1% nhóm E2 gel 2 mg, 75,9% estrogen viên uống. Tần suất mất ngủ, mệt mỏi, mất ham muốn tình dục, khô âm đạo và đau đầu giảm có ý nghĩa so với trước khi điều trị ở cả nhóm dùng gel và viên uống.
Hirvonen và cộng sự (1997)	– E2 gel 1mg/ngày + dydrogesterone 10 mg/ngày vào ngày 1 - 12. – Estradiol miếng dán qua da 50 µg/ngày + dydrogesterone 10 mg/ngày vào ngày 1 - 12 – Giã dược.	Cơn bốc hỏa, vã mồ hôi, khô âm đạo và mất ngủ giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($P < 0,001$) ở cả hai nhóm sau 2 tuần điều trị.

CEE: Estrogen liên hợp, MPA: Medroxyprogesterone acetate

chuyển hóa estrone/estradiol tương đương 5:1, tức là đa số chuyển hóa thành estrone có hoạt tính thấp hơn estradiol. Trong khi đó, đường dùng qua da được hấp thu trực tiếp qua lớp biểu bì, hạn chế được hiệu ứng chuyển hóa liều đầu qua gan, tạo ra nồng độ huyết thanh estradiol cao, với tỷ lệ estrone/estradiol sau chuyển hóa là 1:1. (Bảng 3)

Do đó, để đạt được sinh khả dụng, estrogen đường uống phải dùng liều cao hơn để đạt nồng độ estradiol trong máu so với dạng dùng qua da. Dược động học của estradiol qua da và đường uống rất khác nhau về biên độ dao động nồng độ estradiol và estrone (Kopper và cs, 2009). (Bảng 4)

Việc bị chuyển hóa qua gan của viên uống dẫn đến sự biến động lớn nồng độ estradiol trong máu theo thời gian trong ngày, estradiol đạt đỉnh sau

Bảng 3. Tỷ lệ chuyển hóa estrone/estradiol giữa các dạng estrogen.

	Tỷ lệ estrone/estradiol trong mẫu
Tiền mãn kinh	1:2
Sau mãn kinh	2:1
Estrogen đường uống	5:1
Miếng dán estrogen qua da	1:1
Gel bôi estrogen qua da	1:1

khoảng 2 giờ và suy giảm nồng độ nhanh chóng, có khả năng dẫn đến sự kiểm soát không ổn định triệu chứng bốc hỏa. Đường dùng qua da cung cấp nồng độ estrogen ổn định trong máu theo thời gian, do việc tích lũy estrogen tại da và từ từ giải phóng vào

Bảng 4. Bảng thống kê nồng độ estradiol và estrone của các nghiên cứu.

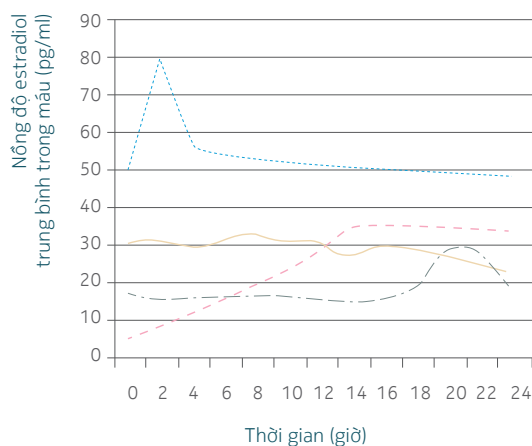
Tác giả	Phác đồ	Nồng độ estradiol (pg/ml)	Nồng độ estrone (pg/ml)
Scott và cộng sự (1999)	E2 gel 3 mg/ngày	102,9 ± 39,9	120,0 ± 50,5
	E2 gel 1,5 mg/ngày	68,1 ± 27,4	90,6 ± 45,7
	Miếng dán estradiol 50 µg/ngày	41,1 ± 13,5	45,0 ± 15,9
	Viên uống micronized estradiol 2 mg/ngày	114,0 ± 65,2	575,2 ± 279,9
Palacios và cộng sự (1995)	E2 gel 1,5 mg/ngày	75,7 ± 1,0	58,5 ± 2,9
	Viên uống estrogen liên hợp 0,625 mg/ngày	39,6 ± 4,6	126,0 ± 7,6
Basdevant và cộng sự (1991)	E2 gel 3 mg/ngày	221,0 ± 35,0	146,0 ± 19,0
	Viên uống micronized estradiol 2 mg/ngày	121,0 ± 27,0	811,0 ± 370,0
Archer (2003)	E2 gel 3 mg/ngày	33,5*	49,0*
	E2 gel 1,5 mg/ngày	65,0*	58,0*
	Già được	5,0*	23,0*

*Giá trị trung bình

máu, tránh được “đỉnh” chuyển hóa như estrogen đường uống. (Biểu đồ 1)

Nguy cơ huyết khối

Bổ sung estrogen ngoại sinh đã được chứng minh là có ảnh hưởng nhất định đến hoạt động của các yếu tố đông máu, gây gia tăng nguy cơ huyết khối vốn là tác dụng phụ gây lo ngại nhất khi sử dụng liệu pháp nội tiết thời kỳ mãn kinh. Antithrombin III (AT III) là một chất ức chế đông máu mạnh, có thể làm tăng nguy cơ huyết khối nếu không có đủ nồng độ trong máu. Estrogen đường uống gây giảm AT



Biểu đồ 1. Nồng độ Estradiol theo thời gian giữa các dạng dùng Estrogen.

III trong khi estrogen qua da không ảnh hưởng đến AT III. Nhiều nghiên cứu khác có thấy rằng so với estrogen đường uống, estrogen qua da có tác động tối thiểu đến các yếu tố đông máu khác bao gồm fibrinogen, yếu tố VII và các đoạn prothrombin 1+2.

Như đã đề cập trước đây, huyết khối tĩnh mạch (Venous Thromboembolism – VTE) đại diện cho một trong những tác động bất lợi chính của liệu pháp nội tiết trong thời kỳ mãn kinh. Tuy nhiên, trong khi estrogen đường uống có liên quan với tăng nguy cơ đáng kể cho VTE, thì điều này không quan sát thấy ở phụ nữ được điều trị bằng estrogen qua da. Nguyên nhân là khác biệt chuyển hóa giữa hai đường, việc chuyển hóa liều đầu qua gan của đường uống làm kích thích các protein tăng đông bao gồm các yếu tố đông máu và fibrinolysis, kết quả là làm kích hoạt đông máu. (Bảng 5)

Gần đây, nguy cơ huyết khối tĩnh mạch giữa

Bảng 5. So sánh tác động trên các yếu tố đông máu của Estrogen qua da và đường uống.

	Tỷ lệ estrone/estradiol trong máu	Estrogen qua da
Nguy cơ huyết khối	↑	Không ảnh hưởng
Yếu tố AT III	↓	Không ảnh hưởng
Fibrinogen	↓	↓
Yếu tố VII	Không ảnh hưởng	↓
Prothrombin 1 + 2	↑	↓

đường uống và qua da được so sánh trong nghiên cứu ESTHER ghi nhận trên 881 phụ nữ sau mãn kinh. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chênh lệch của VTE ở phụ nữ sử dụng đường uống là 4,2 so với 0,9 đối với phụ nữ sử dụng estrogen qua da.

Ảnh hưởng lipid máu

Trước thời kỳ mãn kinh, estrogen nội sinh đóng một vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid và duy trì mức lipid khỏe mạnh. Trong giai đoạn mãn kinh và hậu mãn kinh, việc suy giảm estrogen góp phần tăng LDL Cholesterol cùng triglyceride và giảm HDL cholesterol gây tăng nguy cơ bệnh mạch vành (Menon và cs, 2006). Liệu pháp bổ sung estrogen ngoại sinh trong thời kỳ mãn kinh và sau mãn kinh đã được chứng minh là cải thiện được lipid máu. Tuy nhiên, có sự khác biệt trên lipid máu của đường uống và estrogen qua da.

Các estrogen đường uống và qua da đều được chứng minh là tăng HDL, giảm LDL và giảm cholesterol toàn phần. Tuy nhiên, estrogen đường uống làm tăng sản xuất triglyceride trong khi estrogen qua da có ảnh hưởng trung lập đối với triglyceride. Vì vậy, estrogen qua da nên được khuyến cáo ở phụ nữ tăng lipid máu khi triglyceride tăng cao. Hiệp hội các nhà khoa học nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ (AACE) đề nghị xem xét liệu pháp nội tiết qua da thay vì điều trị đường uống cho phụ nữ có triglyceride cao hoặc tăng huyết áp (AACE 2017). (Bảng 6)

Nguy cơ tim mạch

C-reactive protein (CRP) được công nhận là một dấu hiệu cho viêm mạch máu và xơ vữa động mạch. Khi nồng độ CRP cao được coi là một yếu tố

dự báo quan trọng cho nguy cơ cơn nhồi máu cơ tim đầu tiên và đột quỵ. Trung tâm kiểm soát dịch bệnh (Centers for Disease Control – CDC) và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association – AHA) đề nghị xét nghiệm CRP và lipid máu ở những người khỏe mạnh và có nguy cơ mắc bệnh tim mạch mức độ trung bình. Estrogen đường uống thông qua việc chuyển hóa tại gan sẽ kích thích gan tăng sản xuất CRP. Ngược lại, estrogen qua da không ảnh hưởng đến sản xuất CRP và thậm chí có thể giảm mức độ ở một mức độ nào đó vì vậy, estrogen qua da có thể được ưu tiên sử dụng ở phụ nữ có nguy cơ bệnh tim mạch.

Protein C hoạt hóa (Activated protein C – APC) là một chất ức chế thrombin mạnh đã được công nhận là dấu hiệu cho bệnh tim mạch, khi APC giảm góp phần làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch. Estrogen đường uống làm giảm hoạt động ức chế thrombin của APC và có thể đóng góp vào phát triển kháng APC. Ngược lại, estrogen qua da ảnh hưởng tối thiểu đến hoạt động của APC và không liên quan đến sự phát triển kháng APC.

KẾT LUẬN

Hiện nay theo khuyến cáo của các hướng dẫn trên thế giới, liệu pháp nội tiết trong thời kỳ mãn kinh vẫn là liệu pháp hiệu quả nhất trong điều trị các rối loạn mãn kinh. Tuy nhiên cần tối ưu hóa việc điều trị, giảm các tác dụng phụ lo ngại nhiều nhất liên quan đến liệu pháp nội tiết estrogen là huyết khối tĩnh mạch, đột quỵ, ảnh hưởng lipid máu. Việc lựa chọn phác đồ điều trị cần được cá thể hóa trên đường dùng, thời điểm bắt đầu sử dụng và thời gian kéo dài trên từng đối tượng phụ nữ. Bên cạnh estrogen đường uống được sử dụng lâu đời thì estrogen qua da hiện được khuyến cáo do giảm tác dụng phụ của đường uống liên quan đến hạn chế việc chuyển hóa liều đầu qua gan. Ở các đối tượng đặc biệt như có nguy cơ tim mạch, huyết khối, triglyceride cao nên được khuyến cáo sử dụng đường dùng qua da để tránh tác dụng phụ của đường uống khi sử dụng liệu pháp nội tiết.

Bảng 6.

	Tỷ lệ estrone/ estradiol trong máu	Estrogen qua da
Cholesterol toàn phần	↓	↓
HDL Cholesterol	↑	↑
LDL Cholesterol	↓	↓
Triglyceride	↑	↓

Mời xem tiếp
ở trang 19

có 1 ca. Có một trường hợp polyp kèm tăng sinh đơn giản. Không có trường hợp nào bị ung thư nội mạc tử cung hoặc tăng sinh phức tạp. Tỷ lệ tai biến là 3,6% (2 ca bị thủng tử cung, một ca khó đặt nội khí quản).

Trong nghiên cứu do Dreisler E và cộng sự thực hiện trên phụ nữ Đan Mạch cũng nhận thấy có 13% các trường hợp polyp không xuất huyết, phát hiện tình cờ qua siêu âm bơm nước.

Ngoài ra, một nghiên cứu do Ferrazzi E và cộng sự thực hiện nhằm khảo sát tỷ lệ ác tính của polyp phát hiện trên các phụ nữ mãn kinh không có triệu chứng xuất huyết. Đây là nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm, có 1.152 trường hợp phẫu thuật cắt polyp trên phụ nữ sau mãn kinh và không có triệu chứng, phát hiện qua siêu âm bơm nước. Chỉ có một ca ung thư nội mạc tử cung giai đoạn 1, grade 1. Tỷ lệ các loại ung thư khác trong dân số nghiên cứu này là 1/288.

Năm 2001, nghiên cứu hồi cứu của Gerber B và cộng sự đã so sánh 190 trường hợp ung thư nội mạc tử cung có triệu chứng và 123 trường hợp ung thư nội mạc tử cung phát hiện qua siêu âm, không có triệu chứng xuất huyết. Kết quả cho thấy không có khác biệt về tiên lượng có lợi trong thời gian sống 5 năm giữa hai nhóm.

Dựa vào kết quả các nghiên cứu trên, ACOG đã đồng thuận đối với các trường hợp siêu âm tình cờ phát hiện nội mạc tử cung > 4 mm, trên đối tượng mãn kinh không có xuất huyết âm đạo thì cũng không cần can thiệp xâm lấn một cách thường quy. Tuy nhiên, cần cân nhắc đến các yếu tố nguy cơ trên từng ca cụ thể để có hướng xử trí thích hợp. Ngoài ra, siêu âm cũng không phải là công cụ để tầm soát ung thư nội mạc tử cung trên phụ nữ mãn kinh không có triệu chứng xuất huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2017. Atlanta (GA): ACS; 2017.
2. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. Am J Obstet Gynecol 1990;163:119-23.
3. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991;78:195-9.
4. Granberg S, Wiklund M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet Gynecol 1991;164:47-52.
5. Endometrial cancer. Practice Bulletin No. 149. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015;125:1006-26.
6. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, Yeung SW, Fan HL, Ng PS, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. BJOG 2016;123:439-46.
7. Wang J, Wieslander C, Hansen G, Cass I, Vasilev S, Holschneider CH. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. Gynecol Oncol 2006;101:120-5.
8. American College of Radiology. ACR-ACOG-AIUM-SRU practice parameter for the performance of ultrasound of the female pelvis. Reston (VA): ACR; 2014.
9. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000;89:1765-72.
10. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. Am J Obstet Gynecol 2001;184:70-5.

Tiếp theo
trang 15

SỬ DỤNG ESTROGEN QUA DA TRONG LIỆU PHÁP NỘI TIẾT THỜI KỲ MÃN KINH

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. L'Hermite. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal, CLIMACTERIC, 2017
2. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, Vol. 24, No. 7, pp. 728-753
3. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. CHAPTER 6: Prescription Therapeutic Agents. No. 311, September 2014
4. Adela Voican et al. Pharmacology of Hormone Replacement Therapy in Menopause
5. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. J Womens Health (Larchmt). 2012 Feb;21(2):161-9
6. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. Nat Biotechnol. 2008;26:1261-1268.
7. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011
8. H. Kuhl, Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. CLIMACTERIC 2005;8(Suppl 1):3-63
9. Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. Obstet Gynecol. 1991; 77:758-764
10. Simon JA, Estrasorb Study Group. 2006. Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause, 13:222-31.
11. Palacios S, Menéndez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of percutaneous oestradiol versus oral oestrogens on bone density. Maturitas. 1995; 20:209-213.
12. Basdevant A, de Lignieres B, Simon P, et al. Hepatic lipase activity during oral and parenteral 17β-estradiol replacement therapy: high-density lipoprotein increase may not be antiatherogenic. Fertil Steril. 1991; 55:1112-1117
13. Archer DF, for the EstroGel Study Group. Percutaneous 17β-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause. 2003;10:516-521
14. Canonico M, PluBureau G, Lowe GDO, et al. 2008. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ, 336:1227-31.
15. Menon DV, Vongpatanasin W. 2006. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. Treat Endocrinol, 5:37-51.
16. Kopper et al. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: A review of metabolic effects and drug delivery technologies. Drug Design, Development and Therapy 2008;2
17. Rhoda H. Cobin. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE, ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 No. 7 July 2017
18. Skouby SQ, Gram J, Anderson LF, et al. 2002. Hormone replacement therapy: estrogen and progestin effects on plasma C-reactive protein concentrations. Am J Obstet Gynecol, 186:969-77
19. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, et al. 2003. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. J Am Coll Cardiol, 41:1358-63
20. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. 2003. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among post-menopausal women. A randomized trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 23:1671-76 .