

VAI TRÒ CỦA DIENOGEST TRONG ĐIỀU TRỊ LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BUỒNG TRỨNG

BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh¹, ThS. BS. Thân Trọng Thạch²

¹Đại học Tân Tạo, ²Đại học Y Dược TP HCM

Lạc nội mạc tử cung là bệnh lý lành tính đặc trưng bởi mô học do sự hiện diện của các tuyến và chất nền nội mạc bên ngoài tử cung; còn lâm sàng nổi bật với triệu chứng đau và hiếm muộn. Tuy nhiên, cho đến nay, sinh bệnh học của lạc nội mạc tử cung vẫn chưa được xác định một cách rõ ràng và thống nhất. Trong bệnh lý này, lạc nội mạc tử cung buồng trứng chiếm tỷ lệ từ 17 – 44% các trường hợp và có liên quan đến sự suy giảm dự trữ buồng trứng tiến triển^[1]. Do đó, đối với những phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung buồng trứng và có nguyện vọng mang thai, việc điều trị nhằm bảo tồn chức năng buồng trứng được ưu tiên hàng đầu. Những năm qua, phẫu thuật vẫn là một lựa chọn phổ biến để điều trị, song điều trị nội khoa lại có vai trò nhất định mà ở đó Dienogest (DNG) được cho là một ứng viên đầy tiềm năng với giá trị được chứng minh qua nhiều nghiên cứu^[2]. Bài viết này sẽ tập trung mô tả ứng dụng của DNG đường uống trên đối tượng lạc nội mạc tử cung buồng trứng với mục tiêu điều trị triệu chứng và ngăn ngừa tái phát.

SƠ LƯỢC VỀ DIENOGEST

DNG là một progestogen được dẫn xuất từ 19-nortestosterone, có khả năng gắn kết chọn lọc với thụ thể progesterone kèm hoạt tính androgenic, glucocorticoid và mineralocorticoid tối thiểu. Khi sử dụng bằng đường uống với liều khuyến cáo 2 mg, DNG có sinh khả dụng cao, đạt nồng độ tối đa trong máu sau khoảng 1 giờ với thời gian bán hủy $T_{1/2}$ là 10,6 giờ và thải chủ

yếu qua nước tiểu một cách triệt để sau 24 giờ đầu đưa vào cơ thể. Tác dụng không mong muốn hay gặp khi dùng kéo dài là đau đầu (9%), đau vú (5,4%) và mụn (5,1%)^[3]. Đối với lạc nội mạc tử cung nói chung, kể từ năm 2013 đã có hướng dẫn của Hiệp hội sinh sản và phôi người châu Âu (ESHRE) với mức độ khuyến cáo mạnh về tính an toàn và hiệu quả của DNG trong kiểm soát triệu chứng đau và cải thiện tình trạng vô sinh^[2]. Mặc dù với nhiều bằng chứng ủng hộ và các hướng dẫn lâm sàng về những progestin khác như norethindrone acetate và depot medroxyprogesterone acetate đã được FDA cấp phép sử dụng thì DNG vẫn chưa được FDA thông qua như một lựa chọn trong điều trị lạc nội mạc tử cung^[3].

DNG TRONG ĐIỀU TRỊ LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG BUỒNG TRỨNG SAU PHẪU THUẬT

Trong hướng dẫn của ESHRE 2013, phẫu thuật là một lựa chọn cho điều trị lạc nội mạc tử cung buồng trứng với hiệu quả giảm đau và cải thiện tỷ lệ có thai đối với những khối có kích thước trên 3 cm. Hướng dẫn này cũng chỉ ra việc cắt bỏ khối lạc nội mạc bằng phẫu thuật nội soi thay vì dẫn lưu hay đốt sẽ mang lại hiệu quả hơn về mục tiêu kiểm soát triệu chứng đau và có thai tự nhiên sau điều trị^[2]. Đối với những lạc nội mạc tử cung buồng trứng lớn, phẫu thuật làm giảm nguy cơ biến chứng xoắn, vỡ, nhiễm trùng và hóa ác. Mặc dù vậy, phẫu thuật lại vô tình

làm mất mô buồng trứng tốt mà còn tiềm ẩn khả năng tái phát với tỷ lệ khoảng 6 – 78% sau 2 đến 5 năm. Đến nay vẫn chưa có một hướng dẫn nào cho lạc nội mạc tử cung buồng trứng tái phát trong khi đó dự trữ buồng trứng bị ảnh hưởng nghiêm trọng nếu lặp lại phẫu thuật này^[4]. Vì vậy dự phòng lạc nội mạc tử cung buồng trứng tái phát sau phẫu thuật là mục tiêu quan trọng.

Yota và cộng sự năm 2015 công bố nghiên cứu hồi cứu trên 568 phụ nữ đã được phẫu thuật nội soi điều trị lạc nội mạc tử cung buồng trứng và đánh giá hiệu quả của DNG 2 mg/ngày trong dự phòng tái phát. Thống kê cho thấy nhóm sử dụng DNG có tỷ lệ tái phát thấp hơn rõ rệt so với nhóm không điều trị gì thêm sau mổ với 2,6% so với 22,4% (OR = 0,09, KTC 95%, 0,03 – 0,26) trong thời gian theo dõi $56,4 \pm 1,9$ đến $61,2 \pm 1,1$ tháng. Sau 5 năm theo dõi, tỷ suất tái phát tích lũy ở nhóm không điều trị DNG bổ sung là $0,69 \pm 0,022$ so với $0,043 \pm 0,063$ khả năng tái phát khi dùng DNG (OR = 8,44, $p < 0,0001$). Có 15 bệnh nhân (3,6%) phải phẫu thuật lại lần nữa sau khi đã được thông tin về nguy cơ và đã đồng thuận mổ lại ở nhóm không dùng DNG trong khi không trường hợp nào phải phẫu thuật lại nếu được dùng DNG. Rõ ràng DNG giúp củng cố kết quả điều trị phẫu thuật bằng việc giảm nguy cơ tái phát sau mổ. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu còn lưu ý về tác dụng không mong muốn với tỷ lệ 96% xuất huyết tử cung trong năm đầu tiên, 20,5% xuất huyết âm đạo bất thường tiếp diễn ở năm tiếp theo nhưng không trường hợp nào ghi nhận có thiếu máu. Tương tự 16,6% bệnh nhân than phiền đau vú trong 2 tháng đầu nhưng giảm rõ rệt ở giai đoạn sau; mật độ xương giảm trên 4% ở 4,6% bệnh nhân dùng DNG trong năm đầu hay 2,6% có dấu hiệu trầm cảm nhưng nhìn chung các tác dụng phụ hoặc tự cải thiện hoặc đáp ứng với điều trị nên không ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân hay gây bỏ điều trị^[5]. Do đó, phải cân nhắc đến những tác dụng phụ này khi sử dụng DNG kéo dài và cũng cần nhiều hơn các nghiên cứu trong tương lai về các vấn đề này.

Một nghiên cứu tiền cứu khác của Muller và cộng sự năm 2017 trên 144 phụ nữ đã phẫu thuật lạc nội mạc tử cung buồng trứng trước thực hiện IVF, nhằm so sánh hiệu quả giữa các phác đồ hỗ trợ: nhóm sử dụng DNG liều 2 mg ($n = 38$), nhóm dùng đồng vận GnRH (a-GnRH) ($n = 70$) và nhóm còn lại không được điều trị gì thêm ($n = 36$) trong 06 tháng sau mổ. Kết quả cho thấy dự trữ buồng trứng đánh giá qua AMH không khác biệt giữa các nhóm ($p = 0,387$), nồng độ FSH cũng như số nang có hốc (AFC) vào ngày thứ nhất của chu kỳ kích thích buồng trứng cũng không khác biệt rõ rệt (giá trị p lần lượt là 0,447 và 0,387). Tuy nhiên, liều FSH sử dụng ở nhóm không điều trị sau mổ cao hơn ($p = 0,001$ khi so với nhóm dùng a-GnRH và $p = 0,002$ khi so với nhóm dùng DNG). Số nang lớn hơn 14 mm cũng cao hơn ở nhóm được điều trị bổ sung sau mổ ($p = 0,002$ cho nhóm DNG và $p = 0,006$ cho nhóm dùng a-GnRH). Tương tự, số nang noãn chọc hút được cũng cải thiện ($p < 0,001$ khi dùng DNG và $p = 0,003$ khi dùng a-GnRH). Số lượng phôi ngày 3 đạt chất lượng cũng cao rõ rệt ở nhóm dùng DNG ($p = 0,01$) hay a-GnRH ($p = 0,04$). Đáng chú ý là tỷ lệ có thai lâm sàng khi dùng DNG cao gấp 2,5 lần (44,7% so với 16,7%, $p = 0,012$) và tỷ lệ thai sống cao hơn 3 lần (36,8% so với 11,1%, $p = 0,013$) nếu không điều trị gì; trong khi dùng a-GnRH lại không cho kết quả can thiệp thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) khả quan hơn ($p = 0,345$ cho tỷ lệ thai lâm sàng và $p = 0,234$ cho tỷ lệ thai sống). Những dữ liệu này ủng hộ sử dụng DNG với liều 2 mg mỗi ngày nhằm mục đích cải thiện khả năng thành công của IVF^[6].

Một khi lạc nội mạc tử cung buồng trứng tái phát, việc điều trị tiếp theo là một thách thức bởi lặp lại phẫu thuật sẽ làm cho mô buồng trứng tổn thương thêm, tuy nhiên lại chưa có một khuyến cáo chính thức nào cho trường hợp này. Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu của Koshiba và cộng sự vào năm 2018 trên 146 phụ nữ đã được mổ nội soi lạc nội mạc tử cung buồng trứng, tiếp tục theo dõi sau mổ và đánh giá khả năng tái

phát, trong đó 83 bệnh nhân không điều trị gì thêm và 63 bệnh nhân nhận điều trị sau mổ ít nhất 06 tháng (nhóm DNG 2 mg/ngày, $n = 27$; nhóm thuốc tránh thai uống OCs, $n = 32$). Ghi nhận đặc tính lâm sàng trước mổ, nhóm được điều trị tiếp tục bằng DNG có tỷ lệ lạc nội mạc tử cung sâu hơn nhóm OCs và nhóm không điều trị thêm ($p < 0,005$). Trong 16 bệnh nhân tái phát, 12 bệnh nhân đến từ nhóm không điều trị, 3 bệnh nhân từ nhóm dùng OCs và chỉ có 1 bệnh nhân tái phát khi dùng DNG. Tỷ suất tái phát tích lũy sau 2 năm lần lượt là 11,5%, 7% và 0% cho nhóm không điều trị, điều trị bằng OCs và điều trị bằng DNG. Sau 5 năm thống kê, con số này lần lượt là 27,4%, 14,2% và 8,2%, cho thấy DNG có hiệu quả dự phòng tái phát lạc nội mạc tử cung buồng trứng ($p < 0,05$). Sau 24 tháng điều trị bằng DNG 2 mg/ngày, 4/7 bệnh nhân giải quyết được hoàn toàn tình trạng tái phát, trong khi các bệnh nhân khác không điều trị đủ 24 tháng hay ngưng trị vì tác dụng phụ hoặc muốn có thai. Tuy nhiên, điều đáng ghi nhận là kích thước khối lạc nội mạc tử cung buồng trứng giảm dần theo thời gian dùng DNG và giảm đáng kể so với kích thước ở thời điểm chẩn đoán tái phát. Trong khi đó nhóm dùng OCs điều trị tái phát không có trường hợp nào cho thấy dấu hiệu cải thiện^[7]. Do đó, việc dùng DNG cho mục tiêu điều trị lạc nội mạc tử cung buồng trứng tái phát sau phẫu thuật có thể khả thi và cần nghiên cứu thêm.

DNG VÀ TIỀM NĂNG CHO ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG BUỒNG TRỨNG

Mặc dù là một phương án điều trị tiêu chuẩn nhưng hạn chế của phẫu thuật là gây nên tổn thương mô buồng trứng vốn cần phải được bảo tồn tối đa. Hướng dẫn điều trị lạc nội mạc tử cung nói chung của ESHRE cũng nhấn mạnh vai trò của DNG trong cải thiện triệu chứng đau với mức độ chứng cứ mạnh^[2]. Tuy nhiên đối với lạc nội mạc tử cung buồng trứng, chưa có một khuyến cáo rõ ràng về điều trị bảo tồn và do đó điều trị

nội khoa đang được đẩy mạnh nghiên cứu.

Năm 2017, Mabrouk và cộng sự công bố nghiên cứu tiến cứu trên 63 bệnh nhân lạc nội mạc tử cung buồng trứng chuẩn bị được phẫu thuật. Ở nhóm được dùng DNG 2 mg/ngày trong 6 tháng và nhóm chứng không điều trị thêm, đặc điểm mô học về hoại tử, thiếu sản tuyến và tân tạo mạch không có sự khác biệt. Trong khi đó, phản ứng màng rụng (phản ứng giả thai kỳ kích hoạt sự thoái triển mô nội mạc cấy ghép) diễn ra cao hơn rõ rệt ở nhóm dùng DNG (66,7% so với 23,3%, $p = 0,001$) và hiện tượng viêm cũng thấp hơn dù không quá khác biệt ($p = 0,29$). Nhóm nghiên cứu cho rằng, dù chỉ trong thời gian ngắn điều trị bằng DNG, kết quả thu được về mặt mô học cũng đáng ghi nhận^[8].

Năm 2019, Del Forno và cộng sự công bố nghiên cứu hồi cứu về kết quả điều trị lạc nội mạc tử cung buồng trứng bằng progestin ít nhất 12 tháng (DNG 2 mg hoặc Norethindrone acetate NETA 2,5 mg mỗi ngày) trên 135 phụ nữ có lạc nội mạc tử cung buồng trứng với kích thước khối lạc nội mạc tử cung dưới 40 mm kèm một trong các triệu chứng sau: thống kinh, đau vùng chậu mạn tính hoặc đau khi giao hợp. Ở cả hai nhóm, kích thước của khối lạc nội mạc ở thời điểm 6 và 12 tháng sau điều trị đều giảm và không khác biệt nhau, đồng thời không xuất hiện thêm khối lạc nội mạc tử cung buồng trứng mới. Những triệu chứng lâm sàng đều cải thiện rõ ở hai nhóm, tuy nhiên, sử dụng DNG cho hiệu quả ấn tượng hơn NETA với giá trị $p = 0,002$ và $p < 0,001$ cho triệu chứng đau mãn tính sau 6 tháng và 12 tháng, tương tự $p = 0,001$ và $p < 0,001$ cho triệu chứng đau bụng kinh, $p < 0,001$ cho đau khi giao hợp. Các tác dụng phụ không khiến bệnh nhân phải bỏ trị, những tác dụng phụ phổ biến nhất là tăng cân và xuất huyết tử cung lại được báo cáo thấp hơn rõ ở nhóm dùng DNG^[9]. Do đó, đối với tác động bất lợi của phẫu thuật lạc nội mạc tử cung buồng trứng trên dự trữ buồng trứng, hiệu quả giảm kích thước lạc nội mạc tử cung buồng trứng và các triệu chứng lâm sàng với điều trị nội khoa có

thể là xu hướng mới trong điều trị, giúp trì hoãn hay tránh phẫu thuật.

Như vậy, DNG thật sự có hiệu quả cho điều trị triệu chứng đau nhưng liệu DNG đơn thuần hay phối hợp với một thuốc khác sẽ cho hiệu quả tốt hơn? Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu do Angioni và cộng sự công bố năm 2019 đã tiến hành trên 81 bệnh nhân có chẩn đoán lạc nội mạc tử cung buồng trứng chưa được điều trị phẫu thuật. Sau 6 tháng theo dõi nhóm sử dụng DNG 2 mg đơn độc và nhóm có kèm thêm 30 mcg ethinyl estradiol (EE) đều cho thấy đáp ứng với điều trị khi triệu chứng đau giảm rõ ($p < 0,001$) và không khác biệt nhau. Tuy nhiên, khi khảo sát kích thước khối lạc nội mạc tử cung buồng trứng, sử dụng đơn độc DNG 2 mg mỗi ngày giúp kiểm soát tốt hơn sau 3 tháng ($p < 0,05$) và sau 6 tháng ($p < 0,001$)^[1]. Do đó, đối với lạc nội mạc tử cung buồng trứng, việc điều trị nội khoa là có cơ sở và cần những nghiên cứu có độ tin cậy cao hơn làm nền tảng cho những hướng dẫn lâm sàng.

KẾT LUẬN

Cho đến nay, lạc nội mạc tử cung vẫn là một bệnh lý với cơ chế bệnh sinh còn nhiều tranh cãi và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống những phụ nữ mắc phải. Đối với lạc nội mạc tử cung buồng trứng, điều trị phẫu thuật tiềm ẩn nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng mà còn có tỷ lệ tái phát cao. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, DNG liều 2 mg/ngày có vai trò rõ ràng trong hạn chế nguy cơ tái phát sau phẫu thuật và có thể sử dụng trong một thời gian dài một cách an toàn với tác dụng phụ không quá nghiêm trọng. Hơn nữa, DNG còn phù hợp cho đối tượng

được hỗ trợ sinh sản bằng IVF. Một khi lạc nội mạc tử cung buồng trứng đã tái phát sau phẫu thuật thì DNG 2 mg/ngày vẫn cho thấy nó có tiềm năng trong điều trị và hạn chế được can thiệp phẫu thuật lần nữa vốn mang đến nhiều rủi ro. Những nghiên cứu về ứng dụng của DNG liều 2 mg/ngày cho việc điều trị bảo tồn lạc nội mạc tử cung buồng trứng đã cho thấy những tín hiệu tích cực và khả quan, hướng tới khả năng cung cấp cho bệnh nhân một lựa chọn an toàn và khả dụng hơn. Tuy nhiên đến thời điểm hiện tại, DNG vẫn chưa được FDA khuyến cáo dùng cho lạc nội mạc tử cung buồng trứng cũng như các nghiên cứu về DNG chưa đủ mạnh. Do đó, trong tương lai cần nhiều nghiên cứu mạnh hơn để hình thành nên các hướng dẫn điều trị mới cho những nhà lâm sàng có cơ sở sử dụng DNG nhằm mục tiêu nâng cao hiệu quả và tính an toàn cho điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Angioni S et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecological Endocrinology*, 2019; p. 1-3.
2. Dunselman G et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction*, 2014. 29(3): p. 400-412.
3. Barra F, C. Scala, and S. Ferrero. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2018. 14(4): p. 399-415.
4. Harada T. *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. 2014: Springer.
5. Ota Y et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 2015. 7(2): p. 63-67.
6. Muller V et al. Dienogest treatment after ovarian endometrioma removal in infertile women prior to IVF. *Gynecological Endocrinology*, 2017. 33(sup1): p. 18-21.
7. Koshiba A et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2018. 44(10): p. 1970-1976.
8. Mabrouk M et al. Short-term histopathological effects of dienogest therapy on ovarian endometriomas: in vivo, nonrandomized, controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 2018. 34(5): p. 399-403.
9. Del Forno S et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2019. 238: p. 120-124.



Hãy theo dõi chúng tôi trên facebook để nhận được những thông tin mới nhất từ HOSREM.
<https://www.facebook.com/HOSREM/>