



CÔNG BỐ MỚI NHẤT CỦA HIỆP HỘI NỘI TIẾT THỂ GIỚI VỀ LIỆU PHÁP HORMONE ĐIỀU TRỊ DÀNH CHO TUỔI MÃN KINH

BS. Phan Thị Ngọc Minh
Phòng khám Ngọc Lan

Mở đầu

Trong suốt những năm 1990, liệu pháp hormone điều trị dành cho tuổi mãn kinh (LPHĐT) được sử dụng ngày càng nhiều đã làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch và để điều trị những triệu chứng mãn kinh. Việc sử dụng rộng rãi LPHĐT chủ yếu dựa vào rất nhiều nghiên cứu quan sát cho thấy LPHĐT bảo vệ tim mạch, tuy nhiên đặc tính làm tăng nguy cơ ung thư vú chưa rõ ràng. Nghiên cứu WHI (Womens Health Initiative) được thực hiện ngẫu nhiên có nhóm chứng nhằm xác định liệu LPHĐT có thật sự bảo vệ chống bệnh tim mạch và làm gia tăng nguy cơ ung thư vú hay không?

Nghiên cứu WHI

Nghiên cứu WHI gồm 2 nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng: thử nghiệm thứ nhất chỉ sử dụng đơn thuần estrogen so với nhóm sử dụng placebo; thử nghiệm thứ hai sử dụng estrogen kết hợp với progestogens so với nhóm dùng placebo. Kết quả bước đầu của nghiên cứu được công bố vào năm 2002 và đã có ảnh hưởng lớn

trong quyết định sử dụng LPHĐT của những phụ nữ có chỉ định dùng thuốc cũng như các bác sĩ của họ và đã làm giảm đáng kể số lượng người dùng LPHĐT khoảng 80%. Từ khi nghiên cứu được công bố, đã có nhiều cuộc tranh luận liên quan đến việc ứng dụng kết quả của nghiên cứu trên đối tượng phụ nữ vừa bước vào tuổi mãn kinh do nghiên cứu WHI có một số thiên lệch như:

- Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu WHI khoảng 63 trong đó 2/3 dân số nghiên cứu có độ tuổi từ trên 60 đến 79 và đã có khoảng 13 năm sau mãn kinh. Ở độ tuổi này, trong cơ thể phụ nữ tất nhiên đã có nhiều tổn thương nội mạch và cũng có nguy cơ mắc các bệnh tim mạch, ung thư, đái tháo đường cao hơn những người ở độ tuổi trẻ, vừa mãn kinh. Và thường ở độ tuổi này, ít cần đến liệu pháp hormone điều trị hơn vì những triệu chứng mãn kinh hầu như không còn. Trong khi đó chỉ có 3,5% số người trong nghiên cứu ở độ tuổi 50-54 là độ tuổi thường quyết định bắt đầu sử dụng LPHĐT.
- 69,5% phụ nữ trong nghiên cứu WHI có chỉ số khối cơ thể (BMI kg/m²) từ 25 đến trên 30 (thừa cân hoặc béo phì). Đây là yếu tố nguy cơ sẵn có trước khi họ được sử dụng LPHĐT.

- Chỉ có 2,3% là thuộc chủng tộc da vàng, mà một số bệnh lý như ung thư vú, bệnh tim mạch ở người da vàng có tỉ lệ khác với các chủng tộc da trắng, da đen... Vì vậy mẫu của nghiên cứu WHI không mang tính đại diện cao.

Thêm vào đó, nghiên cứu WHI không nói rõ chỉ định chính của sử dụng LPHĐT – làm giảm triệu chứng mãn kinh. Sau khi kết quả của WHI được thông báo, có nhiều nghiên cứu tiến hành khảo sát hiệu quả của LPHĐT trên nhóm phụ nữ 50-54 tuổi là độ tuổi có khuynh hướng bắt đầu dùng LPHĐT.

Công bố mới nhất về liệu pháp hormone điều trị

Chính vì lí do đề cập ở trên, Hiệp hội Nội tiết thế giới đã tập hợp thông tin từ nghiên cứu WHI và các nghiên cứu tiếp sau đó để có được kết luận cuối cùng. Và một công bố mới nhất đã được đăng vào đầu tháng 7 năm 2010 trên tạp chí “Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism” của Hiệp hội Nội tiết này. Công bố khoa học này đã tập trung vào thời điểm bắt đầu dùng LPHĐT, thời gian từ lúc mãn kinh đến khi điều trị, liều dùng, đường dùng, loại estrogen hay progestogens, chu kỳ điều trị so với chế độ điều trị liên tục, thời gian dùng LPHĐT và những thay đổi mang tính di truyền.

Dựa vào hệ thống phân loại GRADE của Hiệp hội Nội tiết, công bố khoa học về liệu pháp hormone điều trị dành cho phụ nữ mãn kinh đã tóm tắt một số lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng LPHĐT dựa theo một số chứng cứ và mức độ tin cậy của các chứng cứ (*giải thích rõ về hệ thống GRADE và mức độ chứng cứ ở bảng 1*).

Bệnh mạch vành

Chứng cứ mức độ B

- LPHĐT có thể ngăn ngừa được bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch
- LPHĐT dùng ở những phụ nữ lớn tuổi, thời gian mãn kinh đã lâu khi bắt đầu sử dụng LPHĐT có ảnh hưởng không tốt và có thể gia tăng bệnh tim mạch.

Huyết khối tĩnh mạch

Chứng cứ mức độ A

- LPHĐT làm gia tăng huyết khối tĩnh mạch gấp 2 lần. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch khi sử dụng LPHĐT sẽ gia tăng thêm nhiều lần nếu kèm theo yếu tố tuổi tác, BMI cao, chứng tăng huyết khối, phẫu thuật và tình trạng bất động.

Chứng cứ mức độ C

- LPHĐT estrogen đường qua da không làm gia tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch.

Đột quỵ

Chứng cứ mức độ A

- Hormone không làm giảm tỉ lệ đột quỵ ở những phụ nữ lớn tuổi đã có tiền căn bệnh mạch máu.

Chứng cứ mức độ B

- Liều thuốc chuẩn đường uống LPHĐT có thể làm tăng nguy cơ đột quỵ lên khoảng 1/3 ở trong nhóm những người phụ nữ mãn kinh bình thường.

Chứng cứ mức độ C

- Liệu pháp estrogen liều thấp có thể không làm gia tăng nguy cơ đột quỵ.

Đái tháo đường và không dung nạp carbohydrate

Chứng cứ mức độ B

- Sử dụng CEE kèm với giảm nguy cơ đái tháo đường type 2.

Chứng cứ mức độ C

- Hiệu quả bảo vệ của LPHĐT không vượt trội so với đặc tính nhạy cảm insuline.
- Những kết quả trong nghiên cứu này có thể không áp dụng rộng rãi cho những phác đồ LPHĐT khác.

Thay đổi trên cân nặng cơ thể hay BMI

Chứng cứ mức độ B

- Việc khởi đầu LPHDT thường kèm với giảm tăng cân, giảm tích tụ mỡ.

progesterone dùng liên tục có thể làm giảm hiệu quả có lợi của estrogen.

Hệ xương và gãy xương

Chứng cứ mức độ A

- Estrogen kết hợp hay không kết hợp với progesterone hiệu quả tương tự bisphosphonates trong ngừa giảm mật độ xương ở những phụ nữ vừa mãn kinh và tăng mật độ xương ở những phụ nữ mãn kinh đã lâu.
- Nghiên cứu WHI đã chứng minh estrogen đơn thuần hay estrogen kết hợp với progesterone ngăn ngừa được gãy xương chày và xương cột sống.

Viêm khớp thoái hóa

Chứng cứ mức độ B

- Có bằng chứng cho thấy hiệu quả bảo vệ của estrogen nội sinh và ngoại sinh đối với bệnh viêm xương khớp.
- Estrogen đơn thuần trong LPHDT có thể làm giảm toàn thể tỉ lệ tạo hình khớp.
- Lợi ích của việc tạo hình khớp không rõ ràng trong nghiên cứu WHI ở nhóm sử dụng estrogen và progestogens, điều này cho thấy phác đồ kết hợp với

Ung thư vú

Chứng cứ mức độ B

- Ở nhóm phụ nữ bắt đầu LPHDT nhiều năm sau mãn kinh, sử dụng estrogen đơn thuần < 5 năm có thể làm giảm nguy cơ ung thư vú, estrogen nếu sử dụng > 5 năm có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú ở những phụ nữ mới mãn kinh.
- Kết hợp estrogen và progestogens đặc biệt là loại progestogens tổng hợp đi kèm với tăng nguy cơ ung thư vú xâm lấn sẽ xuất hiện trong vòng 3-5 năm đầu sử dụng.
- Trong phác đồ estrogen và progestogens thì nguy cơ ung thư vú sẽ giảm bằng với nguy cơ của những người không dùng thuốc nếu ngưng sử dụng thuốc trong 3 năm.
- Có sự giảm nhanh chóng những trường hợp ung thư vú nhạy với thụ thể estrogen do có sự giảm sử dụng LPHDT kể từ khi kết quả bước đầu của nghiên cứu WHI công bố vào năm 2002.

Bảng 1: Bảng hệ thống GRADE về mức độ chứng cứ

GRADE	Mô tả chứng cứ hỗ trợ	Diễn giải
A: chứng cứ với mức độ tin cậy cao	Bằng chứng chắc chắn từ những thử nghiệm lâm sàng thiết kế tốt hay bằng chứng chắc chắn từ những nghiên cứu quan sát đã được loại bỏ sai lầm.	Áp dụng cho hầu hết bệnh nhân trong mọi tình huống. Nghiên cứu sâu hơn không làm thay đổi mức độ tin cậy trong việc đánh giá tác động của một phác đồ.
B: chứng cứ với mức độ tin cậy vừa	Bằng chứng từ những thử nghiệm lâm sàng có một số điểm hạn chế về phương pháp luận hay bằng chứng không chắc chắn từ những nghiên cứu quan sát.	Áp dụng cho hầu hết bệnh nhân trong mọi tình huống. Nghiên cứu sâu hơn có thể ảnh hưởng đến mức độ tin cậy trong việc đánh giá tác động của một phác đồ.
C: chứng cứ với mức độ tin cậy thấp	Bằng chứng từ ít nhất bài phê bình của nghiên cứu quan sát hay từ thử nghiệm lâm sàng có nhiều sai lệch, bằng chứng không rõ ràng.	Kết luận có thể thay đổi một khi có thêm những chứng cứ đáng tin cậy hơn. Nghiên cứu sâu hơn nhiều khả năng sẽ ảnh hưởng đến mức độ tin cậy và làm thay đổi cách đánh giá phác đồ.
D: chứng cứ với mức độ tin cậy kém	Bằng chứng từ ít nhất bài phê bình của nghiên cứu quan sát thiếu tính hệ thống hay bằng chứng không rõ ràng.	Kết luận có thể thay đổi một khi có thêm những chứng cứ đáng tin cậy hơn. Cách đánh giá tác động của phác đồ không chắc chắn.

Chứng cứ mức độ C

- Khối u vú tăng lên ở những phụ nữ sử dụng estrogen đơn thuần thường nhạy với thụ thể estrogen và loại u vú tiểu thùy.
- Nguy cơ quy trách từ việc sử dụng estrogen đơn thuần là rất thấp khoảng 0/1000 đến 2,59/1000.

Chứng cứ mức độ D

- Vẫn chưa có một dữ liệu nào, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đủ độ mạnh cũng như đủ thời gian cần thiết để có thể đánh giá ung thư vú có liên quan đến việc dùng androgens.
- Ở những phụ nữ béo phì có sự giảm nguy cơ ung thư vú khi sử dụng LPHĐT vì tình trạng béo phì làm tăng tổng hợp estrogen tại chỗ từ aromatase, trái lại ở những phụ nữ gầy thì nguy cơ này lại cao.

Ung thư nội mạc tử cung

Chứng cứ mức độ A

- Estrogen đơn thuần không kết hợp với progestogens làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.
- Dùng estrogen và progestogens liên tục giúp loại bỏ tác dụng của estrogen và không làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Chứng cứ mức độ B

- Dùng estrogen và progestogens tiếp theo sau làm giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung nhưng hiệu quả kém hơn phác đồ dùng estrogen và progestogens liên tục.

Ung thư buồng trứng

Chứng cứ mức độ B

- Dùng estrogen đơn thuần lâu dài kèm với tăng nguy cơ quy trách ung thư buồng trứng lên 0,7/1000 trong vòng 5 năm sử dụng.

Chứng cứ mức độ C

- Không có nguy cơ nào hay nguy cơ ung thư buồng trứng rất thấp khi dùng estrogen kết hợp với progestogens.

Ung thư đại trực tràng

Chứng cứ mức độ A

- Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy LPHĐT với phác đồ estrogen kết hợp với progestogens làm giảm nguy cơ ung thư đại tràng.

Bàng quang tăng hoạt, tiểu không kiểm soát khi gắng sức và nhiễm trùng tiểu tái phát

Chứng cứ mức độ A

- Estrogen dùng tại chỗ hay đường toàn thân làm giảm triệu chứng của bàng quang tăng hoạt, dùng đường âm đạo cho hiệu quả tốt hơn.
- Dựa vào 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, estrogen đường đặt âm đạo làm giảm tỉ lệ nhiễm trùng tiểu tái phát ở những phụ nữ mãn kinh.

Chứng cứ mức độ D

- Không đủ bằng chứng kết luận hiệu quả của estrogen đường toàn thân đối với nhiễm trùng tiểu tái phát.

Teo niêm mạc âm đạo

Chứng cứ mức độ A

- Estrogen liều thấp 10 μ g đặt âm đạo 2 lần một tuần làm niêm mạc teo trở về bình thường và làm giảm các triệu chứng do teo niêm mạc âm đạo.

Chứng cứ mức độ B

- Khảo sát phát hiện việc hấp thu estrogen liều thấp đặt âm đạo vào hệ tuần hoàn cho thấy chỉ có 1 số ít tăng nồng độ estradiol trong máu.



- Liều estrogen 7,5 – 25µg estradiol 2 lần/tuần không gây tăng sinh niêm mạc tử cung ở hầu hết bệnh nhân.

Triệu chứng bốc hỏa

Chứng cứ mức độ A

- Liều estrogen chuẩn có thể làm giảm đáng kể tần suất và mức độ bốc hỏa.
- Liều thấp estrogen cũng có hiệu quả làm giảm triệu chứng bốc hỏa.

Hoạt động tình dục

Chứng cứ mức độ A

- Miếng dán testosterone tại da phóng thích 300µg testosterone /ngày làm tăng mức độ thỏa mãn về tình dục khi so sánh với những phụ nữ đã phẫu thuật cắt 2 phần phụ hay đã mãn kinh sử dụng giả dược.
- Tương tự, cũng giúp cải thiện đáng kể sự ham muốn, khoái cảm và thỏa mãn ở những phụ nữ dùng testosterone.
- Dehydroepiandrosteron (DHEA) uống 50mg/ngày không làm cải thiện đáng kể khả năng tình dục ở những phụ nữ mãn kinh có rối loạn giảm ham muốn tình dục nếu họ không dùng cùng lúc với estrogen.

Trầm cảm và thay đổi tính tình

Chứng cứ mức độ B

- Hiệu quả chống trầm cảm của estrogen chỉ xảy ra ở những người quanh tuổi mãn kinh và không gặp ở những người đã mãn kinh.

Giảm nhận thức và sa sút trí tuệ

Chứng cứ mức độ A

- Bắt đầu dùng LPHĐT sau 60 tuổi không cải thiện được trí nhớ.

Chứng cứ mức độ B

- Sau mãn kinh, LPHĐT có lẽ không có hiệu quả quan trọng trong chức năng nhận thức ở những phụ nữ tuổi trung niên.

- Khởi đầu liệu pháp estrogen ngay sau thời điểm mãn kinh do phẫu thuật có thể có lợi cho trí nhớ trong thời gian ngắn.
- LPHĐT bắt đầu sau tuổi 65 có thể làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ.

Những trường hợp đặc biệt

Mãn kinh sớm

Chứng cứ mức độ B

- Phụ nữ phẫu thuật cắt 2 phần phụ tăng nguy cơ của các bệnh như: tim mạch, gãy xương, sa sút trí tuệ, giảm hoạt động tình dục và việc dùng LPHĐT có thể giúp cải thiện các bệnh kể trên.

Các dạng thay thế của LPHĐT

Tibolone

Chứng cứ mức độ A

- Tibolone làm giảm bớt các triệu chứng rối loạn vận mạch của tuổi mãn kinh và cải thiện tình trạng teo niêm mạc tiết niệu sinh dục.
- Những phụ nữ > 60 tuổi bị loãng xương, tibolone làm giảm đáng kể tỉ lệ gãy xương cột sống và gãy các xương khác.
- Tibolone làm tăng nguy cơ đột quỵ ở những phụ nữ lớn tuổi nhưng điều này không đúng với phụ nữ trẻ tuổi.
- Tibolone không dẫn tới tăng sản hay ung thư nội mạc tử cung ở những phụ nữ mãn kinh.
- Tibolone làm tăng nguy cơ tái phát ung thư vú, đặc biệt ở những phụ nữ được điều trị bằng thuốc ức chế men thơm hóa (aromatase inhibitors)

Chứng cứ mức độ B

- Tibolone làm giảm nguy cơ ung thư vú ở những phụ nữ mãn kinh, giảm nguy cơ ung thư đại tràng.
- Tibolone không làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch hay huyết khối tĩnh mạch.
- Tibolone giúp cải thiện chức năng tình dục ở những phụ nữ mãn kinh giảm ham muốn tình dục và hiệu quả cao hơn so

với liệu pháp estrogen phối hợp progestogens qua da.

Raloxifene

Chứng cứ mức độ A

- Raloxifene cải thiện mật độ xương và giảm gãy xương cột sống nhưng không làm giảm việc gãy xương chậu.
- Raloxifene giảm nguy cơ tiến triển của ung thư vú.
- Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch cao có ý nghĩa so với nhóm sử dụng giả dược.
- Không làm tăng tỷ lệ bệnh tim mạch và đột quỵ

Chứng cứ mức độ B

Raloxifene làm giảm tỷ lệ ung thư nội mạc tử cung.

Kết luận

Công bố của Hiệp hội Nội tiết Hoa kỳ đã kiến nghị “Những phụ nữ mãn kinh < 60 tuổi và thời gian mãn

kinh ngắn thì liệu pháp hormone mang lại nhiều lợi ích hơn nguy cơ và đặc biệt sẽ giúp làm giảm những triệu chứng mãn kinh gây ra do sự thiếu hụt estrogen”.

Công bố này chỉ giúp lượng giá mức độ tin cậy của những chứng cứ mà không đưa ra khuyến cáo cụ thể. Y học ngày nay là y học dựa trên chứng cứ “Evidence Based Medicine” nên có thể xem công bố trên là một nguồn chứng cứ đáng tin cậy có thể tham khảo trong việc quyết định sử dụng liệu pháp hormone điều trị dành cho phụ nữ mãn kinh.

Tài liệu tham khảo

The Endocrine Society 2010, “Postmenopausal Hormone Therapy, An Endocrine Society Scientific Statement”, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, July 2010, Volume 95, Supplement 1, Number 7.

Nguyễn Thị Ngọc Phượng 2010 “Cập nhật thông tin về mãn kinh”, Sản phụ khoa - Từ Bằng chứng đến Thực hành.



SỨ MỆNH

Nâng cao kiến thức và cải thiện thực hành lâm sàng của cán bộ y tế về bệnh học, chẩn đoán và điều trị lạc nội mạc tử cung.

HOẠT ĐỘNG

SGE mong muốn thực hiện sứ mệnh thông qua các hoạt động liên quan bệnh lạc nội mạc tử cung:

- ✦ cập nhật và cung cấp thông tin chuyên ngành
- ✦ huấn luyện các kỹ năng chuyên môn
- ✦ thúc đẩy và thực hiện các nghiên cứu khoa học