



KHUYẾN CÁO CẬP NHẬT CỦA HIỆP HỘI MÃN KINH QUỐC TẾ THÁNG 6 NĂM 2011 VÀ CÁC THÔNG ĐIỆP CHÍNH

D.W. Sturdee và A. Pines (đại diện nhóm biên soạn của International Menopause Society)

GS.TS. Trần Thị Lợi (lược dịch)

Chủ nhiệm Bộ môn Sản Phụ khoa và Sức khỏe sinh sản
Khoa Y, Đại học Quốc Gia TP HCM

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thập kỷ vừa qua là thời gian đánh dấu sự dao động lớn về quan niệm sử dụng hormone cho tuổi mãn kinh (HRT). Tháng 7 năm 2002, với bài báo công bố trên JAMA, kết quả nghiên cứu của WHI về tác dụng bảo vệ mạch vành của HRT cho thấy nghiên cứu phải ngưng giữa chừng vì tăng nguy cơ đột quỵ, ung thư vú. Tuy nhiên khi xem xét lại thì tuổi trung bình của bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu là 63, độ tuổi mà những rối loạn tuổi mãn kinh thường đã chấm dứt và ít có ai bắt đầu sử dụng HRT ở tuổi này (Anderson GL và cs., 2003). Kết quả là việc kê đơn cho phụ nữ sử dụng HRT giảm thiểu nghiêm trọng, giới hạn tối đa sử dụng HRT theo khuyến hướng “ngắn ngày” và “liều thấp nhất có tác dụng”. Trong không khí đó, vào năm 2003, Hiệp hội Mãn kinh Quốc tế (International Menopause

Society: IMS) đã tổ chức hội thảo ở Vienna và sản phẩm của hội thảo là IMS Position Paper, trong đó IMS không chấp nhận một số lý giải của WHI và đề nghị tiếp cận một cách công bằng hơn với những dữ kiện khoa học. Sau đó, nhờ vào những công bố tiếp theo của WHI gồm cả hai nhánh có và không kèm progestogen với estrogen của các nghiên cứu quan sát và thử nghiệm, năm 2007, bản tuyên bố lần thứ nhất có cập nhật hóa của IMS được soạn thảo, mở rộng tầm ảnh hưởng đến việc chăm sóc sức khỏe phụ nữ tuổi mãn kinh và trưởng thành. Năm 2011, khuyến cáo của IMS trong hoàn cảnh việc sử dụng HRT cho phụ nữ mãn kinh được hợp lý hơn, các nghiên cứu đã chứng minh tầm quan trọng của tuổi bắt đầu sử dụng HRT: khi dùng cho người dưới 60 tuổi, HRT tương đối an toàn. Trong khuyến cáo này, HRT bao gồm việc sử dụng estrogen, progestogen, kết hợp cả hai hormone, androgen và tibolone. Khuyến cáo này đưa ra một tổng quan đơn giản và toàn diện để từ

đó tùy nhu cầu của từng địa phương, việc sử dụng HRT có thể áp dụng, có thể thay đổi dựa trên những nguyên tắc chung.

NỘI DUNG CHÍNH

Nguyên tắc chủ đạo

HRT được quan niệm như một phần trong chiến lược bảo vệ sức khỏe phụ nữ ở tuổi quanh và sau mãn kinh bao gồm dinh dưỡng hợp lý, áp dụng phong cách sống lành mạnh: tập thể dục, không hút thuốc lá và uống rượu ở mức độ an toàn (nếu có).

HRT phải được cân nhắc cho từng cá nhân tùy theo triệu chứng và nhu cầu phòng ngừa các hậu quả lâu dài của mãn kinh, tiền sử cá nhân và gia đình, cũng như những mong đợi của người phụ nữ.

Mãn kinh sớm: những phụ nữ mãn kinh tự nhiên hoặc do phẫu thuật trước tuổi 45 đặc biệt là trước tuổi 40 sẽ có nguy cơ cao bị bệnh tim mạch, loãng xương và sa sút trí tuệ. Sử dụng HRT giúp giảm thiểu các nguy cơ nói trên, nhưng rất tiếc là thiếu chứng cứ thuyết phục từ các nghiên cứu (do vấn đề y đức). Nên sử dụng HRT ít nhất đến tuổi mãn kinh tự nhiên (50 tuổi). Về hormone sử dụng, nếu mãn kinh trước 40 tuổi nên sử dụng thuốc ngừa thai để có lượng estrogen cao, sau 45 tuổi có thể dùng hoặc thuốc ngừa thai hoặc nội tiết tố tuổi mãn kinh.



Người phụ nữ sử dụng HRT nên đi khám ít nhất 1 năm 1 lần để được khám tổng quát, kiểm lại bệnh sử cá nhân và tiền sử gia đình, làm các xét nghiệm về sinh hóa và hình ảnh học cần thiết. Tầm soát ung thư vú và ung thư cổ tử cung vẫn theo nhịp độ bình thường.

Không có giới hạn bắt buộc về thời gian sử dụng HRT. Người phụ nữ nên được thông tin đầy đủ về ích lợi và nguy cơ của HRT và dựa trên những yêu cầu về nghề nghiệp, mục tiêu, mong muốn mà tiếp tục hoặc ngưng HRT.

Liều lượng HRT nên thăm dò đến mức thấp nhất mà vẫn còn hiệu quả. Tuy nhiên vẫn thiếu những dữ kiện về hiệu quả của HRT liều thấp, dùng lâu dài để phòng ngừa gãy xương, bệnh tim mạch, nguy cơ ung thư.

Ở những phụ nữ còn tử cung, luôn luôn phải sử dụng progestogen kèm với estrogen để phòng ngừa nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên progesterone thiên nhiên và một vài progestogen có những đặc tính ưu việt ngoài việc đối kháng với estrogen bảo vệ nội mạc tử cung, thí dụ Drospirenone có tác dụng giảm huyết áp. Tương tự, các progestogen cũng khác nhau về tiềm năng gây ra ung thư vú và các tác dụng không mong muốn về biến dưỡng.

Estrogen liều thấp đặt âm đạo với mục đích giảm tình trạng viêm teo sinh dục tiết niệu, tuy có được hấp thụ toàn thân nhưng ở mức thấp đến không kích thích được nội mạc tử cung, do đó không cần kết hợp progestogen. Progestogen loại đặt âm đạo hoặc đặt trong dụng cụ tử cung có tác dụng bảo vệ nội mạc tử cung và ít có tác dụng toàn thân hơn các đường dùng khác.

Androgen có tác dụng tốt với những phụ nữ có biểu hiện lâm sàng thiếu androgen, đặc biệt ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và chức năng tình dục.

Ích lợi của HRT

Tổng quát

HRT là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với những

rối loạn vận mạch và viêm teo niệu dục. Những phiền nạn khác liên quan đến mãn kinh như đau cơ khớp, thay đổi tính khí, mất ngủ, giảm chức năng tình dục đều được cải thiện khi sử dụng HRT.

Loãng xương hậu mãn kinh

HRT hiệu quả trong ngăn ngừa mất xương do mãn kinh, giảm nguy cơ gãy xương do loãng xương, ngay cả ở những phụ nữ không có nguy cơ cao bị gãy xương. Căn cứ trên những chứng cứ về hiệu quả, giá thành và an toàn, HRT được xem là cách điều trị hàng đầu để phòng ngừa loãng xương ở phụ nữ mãn kinh dưới 60 tuổi và có nguy cơ gãy xương. Tiếp tục HRT sau 60 tuổi chỉ với mục đích phòng ngừa loãng xương sẽ được cân nhắc về khả năng sử dụng HRT liều thấp, kéo dài so sánh với những biện pháp trị liệu không dùng hormone.

Tác dụng bảo vệ mất xương của HRT giảm nhiều sau khi ngưng thuốc, khi đó có thể chọn lựa những thuốc giúp tăng mật độ xương.

Bệnh tim mạch

Bệnh tim mạch là nguyên nhân chính gây ra bệnh suất và tử suất cao ở phụ nữ tuổi mãn kinh. Những biện pháp phòng ngừa tiên phát gồm: ngưng hút thuốc lá (nếu có), dinh dưỡng có kiểm soát, giảm cân, giảm huyết áp, tập thể dục thường xuyên, kiểm soát chất béo và đái tháo đường. HRT có khả năng giảm thiểu nguy cơ bệnh tim mạch thông qua những tác dụng có lợi cho chức năng mạch máu, cholesterol, biến dưỡng glucose và hạ huyết áp.

Đã có chứng cứ cho thấy khi bắt đầu sử dụng estrogen quanh tuổi mãn kinh và dùng dài lâu (trong thời gian cửa sổ cơ hội: window of opportunity), HRT giảm nguy cơ đái tháo đường và có tác dụng tích cực trên biến dưỡng chất béo nhờ đó bảo vệ tim mạch.

Ở những phụ nữ dưới 60 tuổi, mới mãn kinh, không có bệnh tim mạch, sử dụng HRT không gây hại mà ngược



lại còn giảm thiểu bệnh suất và tử suất do bệnh mạch vành gây ra. Tiếp tục sử dụng HRT sau tuổi 60 phải cân nhắc giữa ích lợi và nguy hại cho từng trường hợp cụ thể.

Ở những phụ nữ mãn kinh trên 10 năm mới bắt đầu sử dụng HRT có thể làm gia tăng các tai biến mạch vành, đặc biệt trong 2 năm đầu tiên. Do đó IMS không khuyến cáo bắt đầu HRT cho những phụ nữ trên 60 tuổi chỉ nhằm mục đích bảo vệ tránh bệnh mạch vành. HRT cũng không thích hợp cho những phụ nữ đã có bệnh mạch vành.

Những lợi ích khác

Sử dụng HRT toàn thân, đặc biệt là dùng tại chỗ giúp cải thiện tình trạng viêm teo niệu dục. HRT có tác dụng bảo vệ mô liên kết, da, khớp, cột sống, giảm ung thư đại tràng, giảm nguy cơ bệnh Alzheimer nếu được sử dụng ở tuổi quanh hoặc mới mãn kinh.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của HRT

Ung thư vú

Tỉ lệ mới mắc (incidence) của ung thư vú thay đổi theo từng vùng, từng quốc gia, do đó, những số liệu có được chưa thể nào áp dụng cho tất cả mọi nơi. Mức độ kết hợp giữa HRT và ung thư vú vẫn là vấn đề còn nhiều bàn cãi.



Nói chung, khả năng tăng nguy cơ của ung thư vú kết hợp với HRT là ít, nhỏ hơn 1/1.000 phụ nữ, nhỏ hơn nguy cơ của béo phì hoặc uống rượu. Nghiên cứu của WHI cho thấy: không gia tăng ung thư vú ở phụ nữ sử dụng HRT trong 5-7 năm đầu tiên. Những nghiên cứu quan sát gần đây ở châu Âu cho thấy có nguy cơ tăng ung thư vú nếu sử dụng HRT trên 5 năm, và sự khác biệt về nguy cơ gây ung thư vú có thể do các progesterone khác nhau.

Ung thư nội mạc tử cung

Ở những phụ nữ còn tử cung, luôn luôn phải kết hợp progesterone với estrogen để bảo vệ nội mạc tử cung.

Sử dụng estrogen kết hợp với progesterone liên tục có tỷ lệ mới mắc tăng sinh và ung thư nội mạc tử cung thấp hơn trong dân số chung. Ngược lại, sử dụng luân phiên estrogen và progesterone không có tác dụng bảo vệ tối ưu nội mạc tử cung.

Dùng cụ tử cung phóng thích progesterone bảo vệ tốt nội mạc tử cung.

SERMs (ngoại trừ Tamoxifen) không kích thích nội mạc tử cung, do đó không gây xuất huyết từ nội mạc tử cung khi so sánh với người không sử dụng hormon.

Thuyên tắc tĩnh mạch

Sử dụng HRT gia tăng nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch (mặc dù rất nhỏ đối với những phụ nữ dưới 60 tuổi), đặc biệt ở những phụ nữ béo phì và đa tiểu cầu. Với những người có nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch, nên dùng estrogen đường qua da để tránh không bị biến dưỡng ở gan. Nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch còn bị ảnh hưởng bởi loại progesterone sử dụng.

KẾT LUẬN

HRT không phải là một công thức đơn giản áp dụng cho một phụ nữ chuẩn. Ích lợi và nguy cơ của HRT thay đổi theo từng trường hợp cụ thể. Những nghiên cứu trong thập kỷ vừa qua cho thấy, tùy từng trường hợp, người phụ nữ tuổi mãn kinh có thể được hưởng ích lợi tối đa và giảm nguy cơ đến mức tối thiểu nếu sử dụng HRT phù hợp vào một thời điểm tối ưu. Khuyến cáo của IMS dựa trên y học chứng cứ nhằm mục đích động viên sự chăm sóc tốt nhất cho người phụ nữ tuổi trung niên.

Tài liệu tham khảo

1. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. for the Womens Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003;290:1739-48.
2. D.W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group, Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011, V.14, N.3:302-305.
3. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study. An ongoing trial of the effects of early initiation of HRT on coronary artery disease. *Climacteric* 2005;8:3-12
4. Writing Group for the Womens Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321 – 33.
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362: 419-27.

THÔNG ĐIỆP CHÍNH

1. Tập thể dục: thời gian tối thiểu tập thể dục với mức độ chịu lực vừa phải là 150 phút mỗi tuần, tập nhiều hơn thì tốt hơn, nhưng nếu quá nhiều có thể gây nguy hại.

2. Lối sống khỏe mạnh:

- Tránh béo phì (BMI>30kg/m²), giảm cân 5-10% cũng đủ cải thiện nhiều bất thường gây ra bởi hội chứng kháng insulin.
- Dinh dưỡng: ăn nhiều trái cây, rau, chất xơ, cá: 2 lần/tuần, ít chất béo, nên dùng dầu olive, giới hạn muối, rượu.

3. Rối loạn niệu dục: khô âm đạo, giao hợp đau, tiểu gấp, tiểu không tự chủ khi gắng sức... đáp ứng tốt với estrogen tại chỗ, không ghi nhận được nguy cơ toàn thân khi sử dụng estrogen liều thấp tại chỗ. Điều trị tiểu không tự chủ đơn thuần không cần dùng estrogen toàn thân.

4. Loãng xương: HRT là một trong những phương pháp điều trị hàng đầu phòng chống loãng xương cho những phụ nữ mãn kinh. Kéo dài HRT sau tuổi 60 chỉ với mục đích ngừa gãy xương cần được cân nhắc.

Sau 60 tuổi, có thể chuyển sang những cách điều trị không sử dụng hormone:

- Calcium 1000-1200mg/ngày, Vitamin D: 800-1000IU cho những người sống ở vùng thiếu ánh sáng mặt trời.
- Biphosphonates: dùng trong 3-5 năm.
- SERMs: Raloxifene giúp giảm nguy cơ gãy xương, có tăng nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch giống HRT.

5. Da, sụn, mô liên kết: estrogen bảo vệ mô liên kết ở da, khắp cơ thể bao gồm cả mạch máu, đĩa liên đốt sống.

6. Bệnh tim mạch: HRT sử dụng cho phụ nữ mãn

kinh <10 năm có tác dụng bảo vệ mạch vành, ngược lại, ở phụ nữ lớn tuổi, đã bị bệnh mạch vành, dùng estrogen có nguy cơ tăng những tai biến do mạch vành ngay trong những năm đầu sử dụng.

7. Não: não là cơ quan đích của estrogen và các hormone steroid khác. Estrogen ảnh hưởng trực tiếp lên chức năng của các neuron và gián tiếp qua tác dụng giảm stress oxy hóa, giảm viêm của hệ thống mạch máu não và miễn nhiễm. Những nghiên cứu quan sát gần đây cho thấy HRT sử dụng cho phụ nữ quanh thời kỳ mãn kinh (trong cửa sổ điều trị: therapeutic window) giảm nguy cơ lú lẫn, Alzheimer. Về trầm cảm: không đủ chứng cứ về vai trò của estrogen trong điều trị trầm cảm tuổi mãn kinh.

8. Ung thư

Ung thư vú: Nghiên cứu của WHI và Nurses Health Study cho thấy ở những phụ nữ đã bị cắt tử cung, sử dụng estrogen đơn thuần không tăng nguy cơ ung thư vú. Trong nhánh nghiên cứu của WHI có sử dụng progestogen (là medroxy progestogen acetate) kết hợp với estrogen cho những phụ nữ còn tử cung, cho thấy sau thời gian dùng HRT 5-6 năm, nguy cơ ung thư vú tăng, nhưng sau khi điều chỉnh yếu tố gây nhiễu, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu quan sát ở Châu Âu ghi nhận progesterone vi hạt hoặc dydrogesterone không làm tăng nguy cơ ung thư vú so với estrogen đơn thuần, tuy nhiên điều này chưa được xác định bởi những nghiên cứu lâm sàng mạnh hơn.

Ung thư nội mạc tử cung: ở những phụ nữ còn tử cung, luôn luôn kết hợp progestogen với estrogen để bảo vệ niêm mạc tử cung, progestogel phải được dùng ít nhất 12 ngày trong chu kỳ 30 ngày. Phác đồ dùng liên tục estrogen và progestogen có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung thấp hơn dân số không sử dụng nội tiết tố.