

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 47

UNG THƯ PHỤ KHOA



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 47

UNG THƯ PHỤ KHOA

- | | |
|---|---|
| 06 < Điều trị khối u buồng trứng giáp biên ác tính
Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Hồ Ngọc Anh Vũ | 46 < Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng huyết sơ sinh
Phan Đăng Nghị |
| 10 < Ung thư nội mạc tử cung: đánh giá trước điều trị
Lê Thị Thu Hà | 49 < Nội mạc tử cung mỏng trong hỗ trợ sinh sản:
cập nhật chẩn đoán và điều trị
Lê Thị Ngân Tâm |
| 12 < Ung thư nội mạc tử cung: phân giai đoạn và
điều trị phẫu thuật
Lê Thị Thu Hà | 56 < Hiệu quả của Dienogest trong điều trị đau
do lạc nội mạc tử cung
Lê Khắc Tiến, Giang Huỳnh Như |
| 15 < Vai trò của X-quang trong tầm soát ung thư vú
Hồ Hoàng Thảo Quyên | 64 < Chất lượng noãn trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung
Lê Thị Ngân Tâm |
| 18 < Siêu âm vú đàn hồi: một kiểu mẫu mới trong chẩn đoán
hình ảnh vú
Phan Thị Mai Hoa | 72 < Kỹ thuật chuyển phôi
Hồ Ngọc Anh Vũ |
| 23 < Phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư buồng trứng
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch | 76 < Đồng thuận ASRM về vô tinh ở nam giới
Lê Khắc Tiến, Mai Đức Tiến |
| 27 < Ảnh hưởng của điều trị ung thư đối với hệ sinh sản và
bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ
Lê Khắc Tiến, Lê Long Hồ | 82 < Tinh hoàn ẩn và vô sinh nam
Dương Quang Huy |
| 31 < Bảo tồn khả năng sinh sản ở nữ giới
Nguyễn Khánh Linh | |
| 35 < Phẫu thuật bằng robot – gương mặt mới trong phẫu thuật
ngoại phụ khoa
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch | |
| 39 < Tăng huyết áp mạn tính: đại cương và quản lý trước khi
mang thai
Bùi Quang Trung | |
| 43 < Ngồi mông: mổ lấy thai hay sinh ngã âm đạo
Vương Tú Như | |

JOURNAL CLUB

- | | |
|--|--|
| 86 < Khuyến cáo mới của ACOG trong thực hành phụ khoa:
Vai trò của siêu âm phụ khoa trong đánh giá nội mạc tử cung ở
bệnh nhân xuất huyết sau mãn kinh | |
| 88 < NSAIDs không làm tăng huyết áp dài đẳng giai đoạn hậu sản | |
| 89 < Kết cục chu sinh ở thai phụ tăng huyết áp mạn tính nhưng có
huyết áp bình thường trước 20 tuần tuổi thai | |
| 90 < [ACOG Committee Opinion] Sử dụng Aspirin liều thấp trong
thai kỳ | |
| 92 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC | |
| 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM | |

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: “MÃN KINH”
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: “HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG”
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

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 Bạc kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



HIỆU QUẢ CỦA DIENOGEST TRONG ĐIỀU TRỊ ĐAU DO LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Lê Khắc Tiến, Giang Huỳnh Như

Bệnh viện Mỹ Đức



GIỚI THIỆU

Lạc nội mạc tử cung là bệnh lý thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thường kèm theo những triệu chứng như đau vùng chậu, thống kinh hoặc giao hợp đau. Điều trị nội khoa lạc nội mạc tử cung thường bao gồm sử dụng GnRH đồng vận, androgen hoặc progestin. Những liệu pháp này đều có hiệu quả cũng như những ưu điểm và nhược điểm khác nhau và đôi khi ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. GnRH đồng vận nếu không kèm theo add-back sẽ khiến bệnh nhân trải qua những triệu chứng của thiếu hụt estrogen, tương tự như mãn kinh cũng như giảm khoáng hóa xương, khiến cho phương pháp điều trị này bị giới hạn thời gian tối đa trong 6 tháng. Danazol có thể gây những tác dụng phụ như tăng biểu hiện nam hóa không mong muốn cũng như sự thay đổi về bilan lipid^[15,28]. Progestin được ưa thích hơn trong số các phương pháp điều trị bởi tính đơn giản, tiện lợi và hiệu quả lâu dài trong kiểm soát đau, tuy nhiên, một số progestin có liên quan đến tác dụng nam hóa và tăng cân.

Dienogest (DNG) là một loại progestin kết hợp hiệu quả được lý của 19-norprogestin và các dẫn xuất của progesterone, không có hoạt tính sinh androgen, không sinh glucocorticoid hay mineralocorticoid. Dienogest lần đầu được giới thiệu trong việc điều trị lạc nội mạc tử cung trong một nghiên cứu năm 1987 với kết quả có cải thiện triệu chứng ở hơn 75% các trường hợp lạc nội mạc tử cung cũng như thu

nhỏ đáng kể các tổn thương lạc nội mạc và có ít tác dụng phụ^[2]. Kể từ đó, nhiều nghiên cứu được tiến hành với nhiều thiết kế nghiên cứu khác nhau và đều cho thấy có sự cải thiện trong triệu chứng đau cũng như các triệu chứng khác của lạc nội mạc tử cung khi sử dụng Dienogest trong khoảng thời gian từ 16 – 24 tuần. Bài viết dưới đây sẽ cung cấp cái nhìn tổng quan về hiệu quả của Dienogest trong điều trị đau có liên quan đến lạc nội mạc tử cung từ những bằng chứng mới nhất.

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ ĐAU TRONG LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Lạc nội mạc tử cung được định nghĩa là sự di chuyển của tế bào nội lạc tử cung ra khỏi vị trí của nội mạc tử cung chính vị, gây ra các phản ứng viêm^[15]. Vị trí thường gặp là các cơ quan trong vùng chậu, tuy nhiên, y văn ghi nhận sự hiện diện của lạc nội mạc tử cung hầu như ở mọi vị trí trên cơ thể, thậm chí ở não^[33].

Tần suất

Tần suất lạc nội mạc tử cung được y văn ghi nhận trong một số nhóm dân số đặc biệt, tuy nhiên, chưa có báo cáo nào cho biết tần suất mắc trong dân số nói chung. Ước tính, lạc nội mạc tử cung chiếm^[9,22,29] 1% trong số những phụ nữ có chỉ định phẫu thuật do nguyên nhân phụ khoa, 1 – 7% phụ nữ thực hiện cắt ống dẫn trứng, 12 – 32% phụ nữ thực hiện nội soi thám sát để tìm nguyên nhân gây đau vùng chậu,

9 – 50% phụ nữ thực hiện nội soi thám sát vô sinh, 6,7% phụ nữ thực hiện nội soi mà chưa từng có tiền sử liên quan đến hiếm muộn và 50% trẻ em gái thực hiện nội soi thám sát để tìm nguyên nhân đau vùng chậu hoặc thống kinh.

Lạc nội mạc tử cung là một bệnh lý phổ biến, lành tính, mạn tính và phụ thuộc vào estrogen. Chính vì vậy, lạc nội mạc tử cung thường gặp ở nhóm phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, từ 25 – 35 tuổi và ít gặp hơn ở tuổi dậy thì cũng như phụ nữ mãn kinh không sử dụng nội tiết tố thay thế^[26].

Triệu chứng

Đau là triệu chứng thường gặp nhất của lạc nội mạc tử cung. Ước tính có khoảng 75% bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có triệu chứng đã từng có biểu hiện đau vùng chậu và/hoặc thống kinh^[31]. Biểu hiện lâm sàng của lạc nội mạc tử cung bao gồm: đau vùng chậu mạn tính, thống kinh, giao hợp đau. Bên cạnh đó, bệnh nhân có thể xuất hiện các triệu chứng tiêu hóa hoặc đường niệu có tính chu kỳ (đầy hơi, táo bón, tiêu máu, tiểu máu...). Hiếm muộn cũng có thể là một lý do khiến bệnh nhân tới khám và phát hiện lạc nội mạc tử cung. Ngoài ra, một số bệnh nhân còn có triệu chứng xuất huyết tử cung bất thường, đau thắt lưng hay mệt mỏi kéo dài.

Bệnh sinh của lạc nội mạc tử cung và đau trong lạc nội mạc tử cung

Có nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau được đưa ra để giải thích cho tình trạng lạc nội mạc tử cung (Bảng 1)

Hai cơ chế cổ điển và phổ biến giải thích cho tình trạng lạc nội mạc tử cung là trào ngược máu kinh và chuyển sản khoang phúc mạc (celomic metaplasia).

Thuyết trào ngược máu kinh gợi ý các mô nội mạc tử cung từ tử cung bong ra vào chu kỳ kinh nguyệt trào ngược lên ống dẫn trứng, do đó có thể tiếp cận và cấy ghép vào các cấu trúc trong vùng chậu. Lý thuyết này được ủng hộ từ những quan sát cho thấy lạc nội mạc tử cung xảy ra phổ biến nhất trong vùng chậu, tuy nhiên, lại không giải thích được tình trạng lạc nội mạc tử cung ở các vị trí xa trong cơ thể (phổi, hệ thần kinh trung ương, ...). Bên cạnh cơ chế trào ngược, phụ nữ có lạc nội mạc

Bảng 1. Các cơ chế khác nhau giải thích cho tình trạng lạc nội mạc tử cung.^[32]

Lý thuyết	Cơ chế
Trào ngược máu kinh	Các thành phần của nội mạc tử cung trào ngược qua vòi trứng là làm tổ tại các cơ quan trong vùng chậu.
Dị sản	Sự biến đổi của các tế bào/mô trong khoang phúc mạc thành mô nội mạc tử cung thông qua các cơ chế hormone và/hoặc miễn dịch.
Hormone	Estrogen gây tăng sinh các tổn thương nội mạc tử cung. Sự đề kháng với progesterone kiểm soát quá trình tăng sinh của nội mạc tử cung.
Stress oxy hóa và viêm	Các tế bào miễn dịch được tuyển lựa và tiết ra các cytokine kích thích sự tăng trưởng của tế bào nội mạc tử cung
Vô hiệu hóa hệ miễn dịch	Ngăn ngừa quá trình loại bỏ các thành phần của máu kinh, khởi phát sự làm tổ và phát triển của các tổn thương lạc nội mạc tử cung.
Ức chế apoptosis	Tăng khả năng sống của các tế bào nội mạc tử cung và ức chế cơ chế apoptosis.
Di truyền	Thay đổi chức năng của tế bào, tăng khả năng làm tổ của tế bào nội mạc tử cung và giúp chúng lẩn tránh hệ miễn dịch của cơ thể.
Tế bào gốc	Lạc nội mạc tử cung khởi phát từ các tế bào chưa biệt hóa có khả năng tự tái tạo.

tử cung thường có những thay đổi trong hệ miễn dịch khiến những tế bào nội mạc tử cung lạc chỗ có thể làm tổ và tăng sinh. Người ta thấy rằng những phụ nữ có lạc nội mạc tử cung thường có tần suất mắc các bệnh lý như nhược giáp, hen suyễn, dị ứng và bệnh lý miễn dịch cao hơn so với nhóm phụ nữ bình thường^[19].

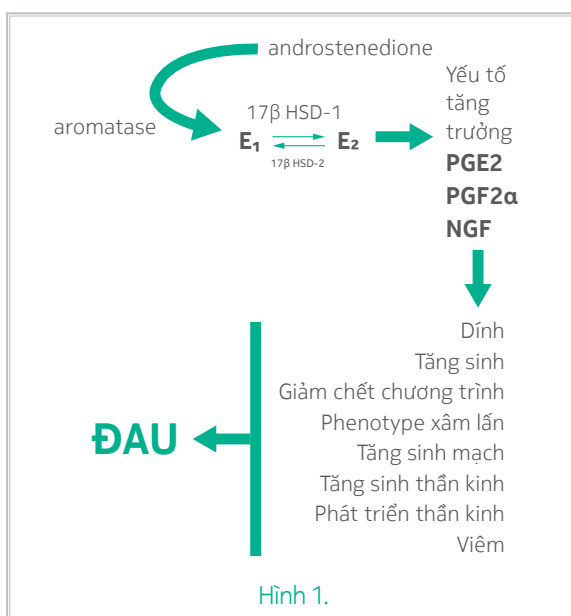
Thuyết chuyển sản khoang phúc mạc cho rằng khoang phúc mạc chứa các tế bào không biệt hóa hoặc các tế bào có khả năng biệt hóa thành mô nội mạc tử cung. Lý thuyết này dựa trên các nghiên cứu về phôi thể hiện rằng tất cả các cơ quan trong vùng chậu đều có nguồn gốc từ các tế bào lót trong

khoang phúc mạc. Lý thuyết này được ủng hộ từ các quan sát cho thấy lạc nội mạc tử cung xảy ra ở những bé gái chưa có hoạt động kinh nguyệt.

Đau trong lạc nội mạc tử cung được cho là do phản ứng viêm tại vùng chậu gây ra. Ở phụ nữ có lạc nội mạc tử cung, dịch phúc mạc có chứa nhiều đại thực bào và cytokine/chemokine. Người ta cũng ghi nhận thấy có một loại protein tương tự haptoglobin, có khả năng gắn kết với đại thực bào, làm giảm khả năng thực bào của chúng nhưng lại tăng sự chế tiết của interleukin-6 (IL-6) và một số chất hóa hướng động (chemoattractant) như IL-1, IL-8, TNF- và MCP-1. Những chất này lại giúp lôi kéo thêm nhiều đại thực bào xuất hiện và tiết thêm nhiều interleukin/chemokine.

Ngoài các interleukin/chemokine, dịch phúc mạc ở những bệnh nhân lạc nội mạc tử cung còn chứa nhiều prostaglandin (PG), một chất đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của đau và hiếm muộn của lạc nội mạc tử cung. Những đại thực bào trong dịch phúc mạc của phụ nữ hiếm muộn tạo thành rất nhiều COX-2 và prostaglandin so với đại thực bào ở phụ nữ khỏe mạnh. Tại các tổn thương lạc nội mạc, TNF xúc tác khiến cho các tế bào lạc nội mạc tử cung tiết ra nhiều PGF2 và PGE2. IL-1 cũng hoạt hóa COX-2, làm tăng sự chế tiết của PGE2, đến lượt nó, PGE2 sẽ hoạt hóa hệ điều hòa sản xuất steroid khẩn cấp (StAR) và aromatase. Aromatase sẽ xúc tác cho quá trình chuyển hóa androstendione thành estrone và sự tăng estrone sẽ làm tăng estradiol thông qua xúc tác bởi men 17 β HSD-1 (17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases-1). Đến lượt nó, estradiol tăng tạo thành các yếu tố tăng trưởng, PGE2, PGF2 α và các interleukin như đã đề cập ở trên. Bằng cách tăng tổng hợp PGE2, estrogen sẽ tạo thành một vòng lặp phản hồi dương và làm tăng hoạt tính sinh học tại chỗ của estradiol. Con đường này cho thấy mối liên quan mật thiết giữa estrogen và phản ứng viêm trong lạc nội mạc tử cung^[8]. Cơ chế này được tóm tắt thông qua **hình 1**.

Phản ứng viêm không chỉ xảy ra tại vi môi trường trong phúc mạc, mà còn xảy ra tại nội mạc tử cung lạc chỗ trong các trường hợp lạc nội mạc tử cung. Vì progesterone có vai trò như một chất kháng viêm, những sự thay đổi này phản ánh sự suy yếu trong



Hình 1.

hoạt động của progesterone trên nội mạc tử cung.

Thêm vào đó, những chứng cứ gần đây cho thấy những đau tận thần kinh tại vị trí tổn thương lạc nội mạc có ảnh hưởng lên rễ thần kinh trong hệ thần kinh trung ương, làm tăng cảm giác đau của bệnh nhân^[6].

DIENOGEST:

ĐƯỢC ĐỘNG VÀ ĐƯỢC LỰC HỌC

Dienogest là một progestogen có ái lực trung bình và có tính chọn lọc cao với thụ thể progesterone (bằng khoảng 10% của progesterone). Dienogest không có hoạt động đồng vận hay đối vận với thụ thể glucocorticoid hay mineralocorticoid và cũng không có tác dụng hoạt hóa thụ thể estrogen alpha hay beta. Đối với thụ thể androgen, Dienogest có hoạt tính đối vận. Ở liều 2 mg/ngày, Dienogest có khả năng ức chế phóng noãn ở những phụ nữ có phóng noãn bình thường trước đó^[16, 23].

Dienogest, với vai trò là một progestogen, có hiệu quả trong việc điều trị lạc nội mạc tử cung vì có thể tạo ra một môi trường nội tiết ít estrogen và nhiều progesterone, từ đó gây màng rụng hóa cấu trúc lạc nội mạc tử cung và giảm kích thước tổn thương lạc nội mạc. Dienogest ức chế sự tăng lên của estrogen do ức chế sự phát triển nang noãn^[16, 21]. Tuy nhiên, mức độ ức chế estrogen của Dienogest cũng chỉ nằm ở mức trung bình. Trong đa số các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của Dienogest,

nồng độ estradiol huyết thanh trong suốt quá trình điều trị bị ức chế từ mức nền ban đầu (272 – 341 pmol /L) xuống còn mức được cho là hiệu quả trong điều trị lạc nội mạc tử cung (110 – 184 pmol /L), tuy nhiên, vẫn còn nằm trong giới hạn bình thường (92 – 1.652 pmol /L)^[1, 12, 30].

Ngoài ra, Dienogest còn có khả năng ức chế tăng sinh của tế bào lạc nội mạc trong thí nghiệm in vivo ở chuột và tế bào lạc nội mạc in vitro . Ở tế bào lạc nội mạc của chuột in vitro, tác động của Dienogest theo liều trên sự tăng sinh bị giảm nhẹ bởi sự có mặt của RU-486, một chất đối vận với thụ thể progesterone, gợi ý rằng hoạt động chống tăng sinh của Dienogest là hiệu quả một phần từ tác động progesterone và đa phần là kết quả của những tác động được lý khác của thuốc^[14, 25].

Thêm vào đó, Dienogest còn có tác động bình thường hóa hoạt động tiêu diệt tự nhiên (natural killer activity), giảm số lượng tế bào viêm trong dịch phúc mạc và giảm IL-1 β được sản xuất bởi các đại thực bào trong dịch phúc mạc^[14]. Hơn nữa, một số nghiên cứu gần đây cho thấy Dienogest còn có tác động giảm tăng sinh mạch máu ở chuột^[24], giảm sự biểu hiện của các yếu tố phát triển sợi thần kinh được kích hoạt bởi TNF- α hoặc IL-1 β , những chất trung gian thần kinh có liên quan đến cơ chế đau trong lạc nội mạc tử cung^[3] được cho là sẽ góp phần lý giải hiệu quả của Dienogest trong điều trị đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung.

Dược lực học của Dienogest được tìm hiểu trong các nghiên cứu dò liều, với liều dao động từ 1 – 8 mg, trong đó, liều 2 mg được sử dụng phổ biến nhất. Sinh khả dụng qua đường uống của Dienogest đạt 91%. Tốc độ hấp thu của thuốc cũng rất tốt, nồng độ đỉnh của Dienogest trong máu đạt được là 47 ng/ml sau 1,5 giờ uống thuốc. Sau khi sử dụng liều Dienogest 2 mg/ngày trong 14 ngày, nồng độ Dienogest trong huyết thanh có thể duy trì tối đa 4 ngày sau khi ngừng thuốc.

Dienogest được chuyển hóa thông qua con đường chuyển hóa steroid, với sự tham gia chính của enzyme Cytochrome P450 (CYP) 3A4 tại gan. Thời gian bán hủy của Dienogest sau khi dùng đơn hay đa liều đều khoảng 9 – 10 giờ. Dược lực của Dienogest chưa được xác định rõ ở nhóm bệnh

nhân có giảm chức năng gan hoặc thận. Chưa có thông tin liệu Dienogest có tiết qua sữa ở người hay không, nhưng đã có ghi nhận sự hiện diện của Dienogest trong sữa của chuột sử dụng thuốc^[13].

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

Liều dùng và thời gian hiệu quả

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm ở Đức (n = 68) và một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm được tiến hành ở Nhật Bản (n = 187) so sánh hiệu quả của liều Dienogest của 1 mg, 2 mg và 4 mg để điều trị lạc nội mạc tử cung. Trong nghiên cứu tại Đức, Dienogest được sử dụng 1 lần mỗi ngày, nhóm sử dụng liều 1mg/ngày bị ngưng sớm do các bệnh nhân đầu tiên báo cáo họ bị ra huyết bất thường, vì vậy, chỉ còn nhóm sử dụng 2 mg/ngày và 4 mg/ngày. Sau 24 tuần điều trị, độ nặng của lạc nội mạc tử cung được đánh giá sử dụng thang điểm rAFS (phân loại lạc nội mạc tử cung cải tiến của Hội Sinh sản Hoa Kỳ). Điểm số rAFS tại thời điểm 24 tuần có cải thiện có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm sử dụng liều 2 mg hoặc 4 mg và không có khác biệt nào giữa 2 nhóm điều trị. Tại thời điểm 24 tuần, Dienogest liều 2 hoặc 4 mg/ngày cho thấy giảm các triệu chứng như giao hợp đau (p < 0,05), thống kinh (p < 0,05), đau bụng trước hành kinh (p < 0,05), đau vùng chậu lan tỏa (p < 0,05 ngoại trừ nhóm sử dụng liều 2 mg/ngày) và đau khi thăm khám. Chỉ còn 6,9% và 5,7% bệnh nhân sử dụng liều 2 mg/ngày và 4 mg/ngày còn triệu chứng giao hợp đau tại thời điểm 24 tuần, so sánh với 51,7% và 51,7% tại thời điểm bắt đầu điều trị. Dựa trên nghiên cứu này, các tác giả khuyến nghị liều 2 mg/ngày nên được sử dụng tại châu Âu^[18]. Trong nghiên cứu tại Nhật Bản, với cách dùng Dienogest chia 2 lần mỗi ngày, số bệnh nhân sử dụng các liều 1, 2 và 4 mg tương ứng là 58, 57 và 56 bệnh nhân. Mức độ giảm các triệu chứng tương ứng tại thời điểm 24 tuần điều trị so với thời điểm bắt đầu điều trị lần lượt là 63,8%, 66,7% và 73,2%. Nồng độ estradiol trung bình từ thời điểm 8 tuần đến kết thúc điều trị ở 3 nhóm 1, 2 và 4 mg/ngày lần lượt là 310, 137 và 96 pmol/L, so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị có sự giảm rõ rệt (lần lượt là 337, 312 và 275 pmol/L). Từ nghiên cứu này, tại Nhật Bản cũng khuyến cáo sử

dụng liều Dienogest là 2 mg/ngày^[1].

Nhìn chung, không có nhiều nghiên cứu so sánh liều dùng của Dienogest trong điều trị lạc nội mạc tử cung và những nghiên cứu so sánh liều hiện có đều đồng thuận rằng liều 2 mg/ngày, chia 1 hoặc 2 lần dùng trong ngày là liều hiệu quả để điều trị lạc nội mạc tử cung. Vậy liệu việc sử dụng liều cao hơn có ảnh hưởng gì hay không? Câu hỏi trên được nhóm tác giả Adolf E. Schindler và cộng sự thực hiện năm 2009 với Dienogest liều 20 - 30 mg/ngày trong 24 tuần với 21 phụ nữ tham gia. Kết quả nghiên cứu cho thấy với liều cao Dienogest chưa ghi nhận những bất thường về chức năng tuyến giáp, thượng thận, chuyển hóa lipid, chức năng gan cũng như huyết động. Với kết quả trên, cho thấy việc điều trị lạc nội mạc tử cung kéo dài với Dienogest liều thấp không ảnh hưởng đến những hoạt động chuyển hóa bình thường trong cơ thể^[30].

Một câu hỏi nghiên cứu khá thú vị khác là việc sử dụng Dienogest với liều dùng 2 mg/ngày và trong thời gian dài liệu có hiệu quả giảm đau và có tác dụng phụ gì hay không được tác giả Petraglia và cộng sự cùng tác giả Momoeda và cộng sự trả lời trong 2 nghiên cứu năm 2009 và 2012. Tác giả Petraglia và cộng sự tiến hành một nghiên cứu mở rộng từ nghiên cứu so sánh liều Dienogest 2 mg/ngày và giả dược^[5]. Khoảng 168/188 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trước đó đã đồng ý tham gia nghiên cứu và có 152 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu. Có 17 bệnh nhân đăng ký sử dụng Dienogest trong 36 tuần và 135 bệnh nhân đăng ký sử dụng Dienogest trong 52 tuần. Sau khi kết thúc thời gian điều trị, hiệu quả giảm đau là tương đương ở hai nhóm (so sánh với giả dược trước đó). Tác dụng phụ xuất hiện ở 27/168 bệnh nhân với 4,2% cảm thấy căng ngực, 3% thấy buồn nôn và 4% thấy bứt rứt khó chịu^[27].

Tác giả Momoeda và cộng sự năm 2009 đo lường hiệu quả của việc sử dụng Dienogest 2 mg/ngày trong suốt 52 tuần ở 135 phụ nữ tuổi từ 21 - 47. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả giảm đau đáng kể so với thời điểm bắt đầu điều trị sau mỗi 24 và 52 tuần (lần lượt là $-22,5 \pm 32,1$ và $-28,4 \pm 29,9$ mm). Những tác dụng phụ đáng lưu ý bao gồm xuất huyết âm đạo bất thường (71,9%), đau đầu (18,5%), táo bón (10,4%), buồn nôn (9,6%) và bốc hỏa

(8,9%). Các tác giả cũng ghi nhận thấy có khoảng 40,5% bệnh nhân đạt được tình trạng vô kinh sau 49 - 52 tuần điều trị. Có 43 bệnh nhân được ngẫu nhiên kiểm tra mật độ xương vào thời điểm bắt đầu, 24 và 52 tuần sau điểm trị cho thấy có sự giảm nhẹ mật độ xương, lần lượt là $-1,6 \pm 2,4$ %, $P = 0,0001$ và $-1,7 \pm 2,2$ %, $P < 0,0001$ ^[4].

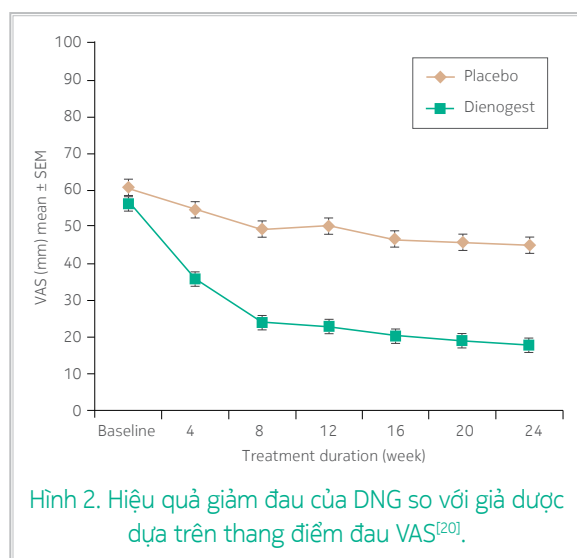
Như vậy, việc sử dụng Dienogest kéo dài không gây quá nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng và có thể cân nhắc sử dụng như một lựa chọn điều trị lâu dài trong lạc nội mạc tử cung.

So sánh hiệu quả với giả dược

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm kéo dài 12 tuần so sánh hiệu quả của Dienogest 2 mg/ngày trong điều trị lạc nội mạc tử cung có đau vùng chậu trên 198 bệnh nhân, tuổi từ 18 - 45, được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung thông qua nội soi ổ bụng, trong đó có tới 70% lạc nội mạc tử cung giai đoạn III hoặc IV. Kết quả nghiên cứu cho thấy cả Dienogest và giả dược đều có tác dụng giảm đau, tuy nhiên, Dienogest vượt trội hơn so với giả dược ($p = 0,0165$) tại thời điểm 12 tuần, tuy nhiên, khi đánh giá bằng thang điểm đau VAS, hiệu quả giảm đau của Dienogest vượt trội hơn so với giả dược ($-12,4$ mm so với $-15,1$ mm, $p < 0,0001$). Tác dụng phụ chính được ghi nhận ở cả 2 nhóm là đau đầu, xảy ra ở 10,8% nhóm sử dụng Dienogest và 5,2% ở nhóm sử dụng giả dược^[5].

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm khác được tiến hành tại Trung Quốc từ tháng 3/2013 đến tháng 4/2015 so sánh hiệu quả của Dienogest 2 mg/ngày với giả dược trong vòng 24 tuần điều trị vừa đăng trên tạp chí Women Health tháng 2/2018 cũng cho thấy Dienogest hiệu quả hơn so với giả dược trong điều trị Dienogest có kèm đau vùng chậu^[20]. Có 225 phụ nữ tuổi từ 18 - 25 tại 23 trung tâm hoàn thành nghiên cứu, với 126 phụ nữ trong nhánh sử dụng Dienogest 2 mg 1 lần mỗi ngày và 129 phụ nữ trong nhánh sử dụng giả dược. Sau 24 tuần điều trị, ở nhóm sử dụng Dienogest, mức độ đau đo theo thang điểm đau VAS giảm từ $57,6 \pm 20,24$ mm xuống còn $18,9 \pm 18,82$ mm, so sánh với $60,4 \pm 21,24$ mm tại thời điểm bắt đầu xuống còn $44,7 \pm 25,79$ mm trong nhóm sử dụng giả dược ($p <$

0,0001). Hơn nữa, nhóm phụ nữ sử dụng Dienogest ít cần phải sử dụng thêm các thuốc giảm đau kèm theo (ibuprofen 200 mg) so với nhóm sử dụng giả dược^[20]. (Hình 2)



So sánh hiệu quả với GnRH đồng vận

Có khá nhiều nghiên cứu so sánh hiệu quả của điều trị Dienogest và GnRH đồng vận trong lạc nội mạc tử cung có kèm đau vùng chậu.

Năm 2002, Cosson và cộng sự thực hiện nghiên cứu ngẫu nhiên trên 142 bệnh nhân lạc nội mạc tử cung độ II - IV được xác nhận trên nội soi theo tiêu chuẩn rASRM. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm điều trị trong vòng 16 tuần, một nhóm 68 phụ nữ sử dụng Triptorelin acetate (TA) 3,75 mg mỗi 28 ngày và một nhóm 74 phụ nữ sử dụng Dienogest 2 mg/ngày mỗi ngày. Sau 6 – 13 tuần kể từ thời điểm kết thúc nghiên cứu, người tham gia sẽ được nội soi chẩn đoán lại một lần nữa để phân độ nặng theo tiêu chuẩn rASRM. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 16 tuần điều trị, mức độ giảm trong tổng điểm rASRM ở cả 2 nhóm đều giống nhau (8 so với 9, $p = 0,97$). Về tác dụng phụ, triệu chứng bốc hỏa thường gặp hơn trong nhóm sử dụng TA (61,2% so với 9,6%), trong khi đó, triệu chứng ra huyết bất thường lại gặp nhiều hơn ở nhóm sử dụng Dienogest (61,6% so với 25,4%)^[10].

Năm 2009, tác giả Harada và cộng sự đã phân bố ngẫu nhiên 271 bệnh nhân được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung thông qua nội soi thành hai nhóm: một nhóm sử dụng Dienogest liều 2 mg/ngày ($n =$

137) và một nhóm sử dụng Buserelin acetate (BA) 900 mg/ngày ($n = 134$) trong 24 tuần liên tục. Có 9 bệnh nhân bị loại ra khỏi nghiên cứu ở cả 2 nhóm vì gặp phải những tác dụng phụ, có chống chỉ định hoặc không ký vào tờ thông tin nghiên cứu. Đặc điểm của bệnh nhân ở cả 2 nhóm hầu như tương tự nhau về mặt tuổi tác, cân nặng và triệu chứng trước điều trị. Nhóm sử dụng Dienogest và Buserelin acetate đều cho kết quả tương tự nhau về khả năng giảm nhẹ triệu chứng đau dựa trên thang điểm đau VAS: đau bụng dưới ($2,1 \pm 0,9$ xuống còn $0,9 \text{ mm} \pm 1,0$ trong nhóm sử dụng Dienogest so với $1,9 \pm 0,9$ xuống còn $0,7 \pm 0,9 \text{ mm}$ trong nhóm sử dụng Buserelin acetate), giao hợp đau ($1,9 \pm 0,8$ xuống còn $0,7 \pm 0,9 \text{ mm}$ trong nhóm sử dụng Dienogest so với $2,0 \pm 0,6$ xuống còn $0,6 \pm 0,9 \text{ mm}$ trong nhóm sử dụng Buserelin acetate). Các tác dụng phụ cũng được báo cáo là tương tự nhau ở cả hai nhóm^[12].

Strowitz và cộng sự năm 2010 công bố một nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm so sánh liều Dienogest 2 mg/ngày với Leuprolide acetate (LA) 3,75 mg/4 tuần trong vòng 24 tuần. Có 252 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đầu tiên tuổi từ 18 – 45, với tiền căn đã được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung thông qua kết quả mô bệnh học, với 229 bệnh nhân còn lại sau khi kết thúc nghiên cứu, 109 bệnh nhân ở nhóm Dienogest và 120 bệnh nhân ở nhóm Leuprolide acetate. Cả 2 nhóm đều có những đặc điểm về tuổi, cân nặng, chỉ số khối cơ thể cũng như phân bố giai đoạn của lạc nội mạc tử cung tương tự nhau theo phân độ rASRM. Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ giảm đau vùng chậu dựa trên thang điểm đau VAS là như nhau ở cả 2 nhóm ($60,2 \pm 24,2 - 12,7 \pm 20,3$ ở nhóm sử dụng Dienogest so với $57,9 \pm 21,0 - 11,9 \pm 16,9$ ở nhóm sử dụng Leuprolide acetate, $p > 0,05$), các tác dụng phụ thường gặp như đau đầu, tăng cân, trầm cảm cũng tương tự ở cả hai nhóm.

Không chỉ có hiệu quả trong điều trị giảm đau, Dienogest còn chứng tỏ hiệu quả trong việc ngăn ngừa đau tái phát. Năm 2016, một nhóm tác giả ở Hàn Quốc cũng đã so sánh hiệu quả giảm đau vùng chậu của Dienogest so với Leuprolide acetate và add-back là 17 β -estradiol và norethisterone acetate trong ngăn ngừa đau tái phát ở những bệnh nhân

lạc nội mạc tử cung đã điều trị bằng phẫu thuật. Có 64 phụ nữ, tuổi từ 18 – 45 tuổi, có kết quả mô bệnh học xác nhận lạc nội mạc tử cung đã tham gia nghiên cứu, với 28 bệnh nhân sử dụng GnRH đồng vận và add-back cùng 36 bệnh nhân sử dụng Dienogest. Không có khác biệt nào về độ tuổi, chỉ số khối cơ thể cũng như những đặc điểm về triệu chứng của lạc nội mạc tử cung ở cả 2 nhóm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Sau 6 tháng điều trị, kết quả cho thấy cả hai nhóm đều có hiệu quả giảm đau tương đương nhau, dựa vào thang điểm VAS. Khi có thêm add-back, những tác dụng của GnRH đồng vận hầu như tương đương với Dienogest (bốc hỏa 11,5% ở nhóm GnRH đồng vận và add-back so với 11,1% ở nhóm Dienogest, tỷ lệ giảm khoáng hóa xương -2,5% ở nhóm GnRH đồng vận và add-back so với -2,3% ở nhóm Dienogest). Tuy cơ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, thiết kế nghiên cứu không phải là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu nhưng bước đầu cũng cho thấy hiệu quả của Dienogest trong việc ngăn ngừa triệu chứng đau tái phát ở trường hợp lạc nội mạc tử cung đã phẫu thuật^[11].

Nhìn chung, các nghiên cứu trên đều cho thấy, Dienogest có hiệu quả giảm đau tương đương GnRH đồng vận, tỷ lệ các tác dụng phụ ở cả hai nhóm là gần như tương đương, tuy nhiên, Dienogest có ưu điểm hơn về mặt đường dùng cũng như không có các tác dụng phụ của việc sụt giảm nồng độ estrogen như bốc hỏa, khô âm đạo,...

Hiệu quả kinh tế

Một thống kê về chi phí trong điều trị đau vùng chậu có liên quan đến lạc nội mạc tử cung ở Đức gợi ý rằng việc sử dụng Dienogest có thể hiệu quả về mặt chi phí hơn. Có 5% trong số bệnh nhân được chẩn đoán lạc nội mạc tử cung có sử dụng Dienogest trong năm đầu tiên và sau 5 năm, có 15% bệnh nhân lựa chọn điều trị với Dienogest. So sánh với việc sử dụng GnRH đối vận, việc sử dụng Dienogest có thể giúp giảm chi phí điều trị lạc nội mạc tử cung xuống 4,98 triệu euro mỗi năm trong toàn nước Đức^[17]. Một so sánh khác về chi phí hiệu quả của Dienogest so với các loại progestin khác trong một nghiên cứu tại Ý cũng được trình bày tại [bảng 2](#)^[7].

Bảng 2. Chi phí hiệu quả của các progestin trong điều trị lạc nội mạc tử cung^[7].

Thuốc	Thành phần cấu tạo	Đường dùng	Chi phí
Cyproterone acetate (CPA)	Dẫn xuất 17-OH progesterone	Uống	24 euro
Desogestrel (DSG)	Dẫn xuất 19-Nortesterone	Uống	9,9-15,4 euro
Dienogest (DNG)	Dẫn xuất 19-Nortesterone	Uống	56 euro
Etonogestrel (ENG)	Dẫn xuất 19-Nortesterone	Cấy dưới da	195 euro (hiệu quả 3 năm)
Levonorgestrel (LNG)	Dẫn xuất 19-Nortesterone	Dụng cụ tử cung	242 euro (hiệu quả 5 năm)
Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA)	Dẫn xuất 17-OH progesterone	Tiêm dưới da, tiêm bắp	8,7 euro (hiệu quả 3 tháng)
Norethisterone acetate (NETA)	Dẫn xuất 19-Nortesterone	Uống	5,68 euro

KẾT LUẬN

Lạc nội mạc tử cung là một trong những nguyên nhân có thể chiếm đến 50 – 60% các trường hợp đau vùng chậu và hiếm muộn. Có nhiều cơ chế khác nhau và hiện vẫn đang còn là lý thuyết cần chứng minh về lý do tại sao tế bào nội mạc tử cung có thể làm tổ và phát triển tại nhiều vị trí khác nhau trên cơ thể. Các phương pháp điều trị lạc nội mạc tử cung hiện nay chủ yếu nhằm vào triệu chứng, đặc biệt là triệu chứng đau vùng chậu. Progestin và GnRH

đồng vận vẫn là những lựa chọn chính trong điều trị nội khoa lạc nội mạc tử cung, với hiệu quả điều trị như nhau, tuy nhiên, khác nhau ở tác dụng phụ và chi phí hiệu quả^[15]. GnRH đồng vận thường ở dạng tiêm, bất tiện khi sử dụng lâu dài và bị hạn chế về thời gian sử dụng do những nguy cơ tiềm ẩn về giảm mức độ khoáng hóa của xương và triệu chứng khó chịu do thiếu hụt estrogen gây ra nếu không có add-back bổ sung. Progestin với nhiều nhóm thuốc và hiệu quả khác nhau đang là lựa chọn tiềm năng

trong điều trị lạc nội mạc tử cung ở thời điểm hiện tại. Dienogest là một progestin thế hệ mới, kết hợp hoạt tính của cả dẫn xuất 19-norprogestogens và 17 α -hydroxyprogesterone, với hiệu quả sinh học đánh vào những cơ chế gây nên lạc nội mạc tử cung: giảm nồng độ estrogen trong máu và tại chỗ, giảm sự biểu hiện của các prostaglandin, interleukin/chemokine của phản ứng viêm, giảm tăng sinh của tế bào giống nội mạc tử cung cũng như gần đây còn được biết đến có tiềm năng giảm yếu tố phát triển sợi thần kinh, một trong những cơ chế đau gần đây được biết đến của lạc nội mạc tử cung.

Hiệu quả của Dienogest cũng được kiểm nghiệm qua nhiều thử nghiệm lâm sàng khác nhau^[5,12,18,20,30] cho thấy tác động giảm đau tương đương GnRH đồng vận nhưng không gây tác dụng phụ khó chịu, thuận tiện do sử dụng đường uống, đặc biệt có thể sử dụng lâu dài mà không có tác dụng phụ giảm khoáng hóa xương hay bốc hỏa, khô âm đạo... như GnRH đồng vận. Đường dùng thuận tiện cũng là một ưu thế của Dienogest so với GnRH đồng vận. Chi phí hiệu quả khi sử dụng lâu dài cũng là một điểm cộng thêm để cân nhắc sử dụng Dienogest như là một liệu pháp đường uống an toàn, hiệu quả về mặt y tế lẫn kinh tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Momoeda M, Taketani Y (2007). "A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis", J Pharmacol Ther 35, tr. 769-83.
2. Kohler G, Goretzlehner G, Amon I (1987). "Therapy of endometriosis with dienogest", Zentralbl Gynakol. 109(12), tr. 795-801.
3. Mita S et al (2014). "Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor-alpha or interleukin-1beta", Fertil Steril. 101(2), tr. 595-601.
4. Momoeda M et al (2009). "Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis", J Obstet Gynaecol Res. 35(6), tr. 1069-76.
5. Strowitzki T et al (2010). "Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study", Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 151(2), tr. 193-8.
6. Asante A và Taylor R N (2011). "Endometriosis: the role of neuroangiogenesis". Annu Rev Physiol. 73, tr. 163-82.
7. Buggio L et al (2017). "Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine". Expert Opin Pharmacother. 18(15), tr. 1569-1581.
8. Burney RO và Giudice L C (2012). "Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis". Fertil Steril. 98(3), tr. 511-9.
9. Chatman DL và Ward AB (1982). "Endometriosis in adolescents". J Reprod Med. 27(3), tr. 156-60.
10. Cosson M, Querleu D, Donnez J et al (2002). "Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study", Fertil Steril 77(4), tr. 684-692.
11. Dong-Yun Lee, Jee-Yeon Lee, Jong-Wook Seo, Byung-Koo Yoon, DooSeok Choi (2016). "Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis", Arch Gynecol Obstet. 294(6), tr. 1257-1263.
12. Haraada T, Momoeda M, Taketani Y et al (2009). "Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis-a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial". Fertil Steril 91(3), tr. 675-681.
13. HealthCare, Bayer Visanne® Product Monograph, truy cập ngày 14-07-2018, tại trang web: <http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201233122193729.pdf>.
14. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al (1998). "Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats", Eur J Endocrinol 138(2), tr. 216-26.
15. Kennedy S et al (2005). "ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis". Hum Reprod. 20(10), tr. 2698-704.
16. Klipping C, Duijkers I, Faustmann S et al, "Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest", Fertil Steril. 94(4 Suppl. 1)).
17. Knight C, Colligs A, Lipinski J. (2009). "A budget impact analysis of dienogest in treating endometriosis associated pelvic pain in Germany", Value Health 12(7).
18. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C et al (2010). "A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis", Int J Gynaecol Obstet. 108(1), tr. 21-5.
19. L. Kulp, Jennifer and Arici, Aydin (2011). "Endometriosis: Pathogenesis and Management of Pain", Chronic Pelvic Pain, tr. 40-49.
20. Lang J. et al (2018). "Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study", J Womens Health (Larchmt). 27(2), tr. 148-155.
21. Ltd, Mochida Pharmaceutical Co (2007). "Drug interview form: DiNagest Tab. 1 mg (dienogest film-coated tablets) for the treatment of endometriosis", tr. 1-82.
22. Missmer SA et al (2004). "Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors", Am J Epidemiol. 160(8), tr. 784-96.
23. Moore C, Carol W, Gra'ser T, et al (1999). "Influence of dienogest on ovulation in young fertile women", Clin Drug Investig. 18(4), tr. 271-8.
24. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y et al. "Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-induced angiogenesis", Eur J Pharmacol 386(1), tr. 33-40.
25. Oettel M, Carol W, Elger W et al (1995). "A 19-norprogestin without 17 α -ethynyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view", Drugs Today. 31, tr. 517-36.
26. Olive DL và Schwartz LB (1993). "Endometriosis". N Engl J Med. 328(24), tr. 1759-69.
27. Petraglia F et al (2012). "Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment", Arch Gynecol Obstet. 285(1), tr. 167-73.
28. Prentice A, Deary AJ, Bland E (2002). "Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis", Cochrane Database Syst Rev. 2.
29. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd (1995). "Epidemiology of endometriosis among parous women", Obstet Gynecol. 85.
30. Schindler AE et al. (2010). "Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis", Arch Gynecol Obstet. 282(5), tr. 507-14.
31. Sinail N, Plumb K, Cotton L et al (2008). "Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease", Fertil Steril 89.
32. Sourial S, Tempest N và Hapangama DK (2014). "Theories on the pathogenesis of endometriosis". Int J Reprod Med. 2014, tr. 179515.
33. Thibodeau LL et al (1987). "Cerebral endometriosis. Case report", J Neurosurg. 66(4), tr. 609-10.



Để trang bị và nâng cao kỹ năng tư vấn và tham vấn bệnh nhân, HOSREM phối hợp với Bệnh viện Mỹ Đức dự kiến tổ chức **KHÓA HUẤN LUYỆN KỸ NĂNG TƯ VẤN TÂM LÝ DÀNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ**. Khóa huấn luyện sẽ gồm nhiều cấp độ, từ cơ bản đến chuyên sâu, giúp cho nhân viên y tế trong ngành tiếp cận với chân dung một nhà tư vấn chuyên nghiệp cho đến việc trang bị các kỹ năng cần thiết liên quan.

Các khóa huấn luyện được tổ chức nhóm nhỏ, khai giảng khóa mới liên tục. Thông tin các khóa tháng 9 đã được đăng tải ở website HOSREM. Giảng viên được mời là những chuyên gia trong lĩnh vực tư vấn và tham vấn cho khách hàng. Quý đồng nghiệp quan tâm vui lòng liên hệ HOSREM để được cập nhật thông tin mới nhất.