

Ảnh hưởng của mãn kinh và
liệu pháp hormone thay thế (HRT)
trên chất lượng cuộc sống của phụ nữ

Bs. Nguyễn Thị Ngọc Phượng

Chủ tịch Hội Nội Tiết Sinh Sản và Vô Sinh Thành phố Hồ Chí Minh

Phó Chủ tịch Hội Phụ Sản VIỆT NAM

Mãn kinh tự nhiên hầu hết xảy ra ở phụ nữ cao tuổi (48-52), cho nên có những biểu hiện của lão hóa lẫn lộn.

Mãn kinh sớm do suy buồng trứng sớm

- Trước tuổi 40
- Có thể do cắt buồng trứng, hóa trị, xạ trị: đột ngột
- Hoặc do dự trữ noãn ít, thí dụ như h/c Turner 45, XO ...

gây nhiều xáo trộn và giảm sút chất lượng cuộc sống nhiều hơn.

- Các hormones sinh dục kích thích hệ thần kinh trung ương để tổng hợp các chất ***opioids nội sinh*** như endorphins, enkephalins, dynorphins chức năng giống như endorphins.
- Khi mãn kinh: hormones sinh dục giảm nên các endorphins cũng không được tiết ra, gây ra một số lớn triệu chứng cơ năng của mãn kinh.

Estrogen và bệnh lý tim mạch

- Phụ nữ trẻ dường như được bảo vệ đối với bệnh tim mạch
- Mãn kinh và tuổi già là những yếu tố nguy cơ cao bệnh tim mạch.
- Trong mỗi cơ quan đều có tế bào gốc, giúp cơ thể tự sửa chữa các tổn thương như gãy xương, vết thương phần mềm...

Doris A. Taylor et al. Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX, báo cáo Hội nghị NAMS Dallas 9 – 12 Oct 2013

Estrogen và bệnh lý tim mạch

- **CD34 bảo vệ mạch máu:** tiêm CD34 vào máu chuột đã có xơ vữa động mạch thấy giảm nghẽn mạch, giảm chết tế bào (apoptosis), giảm các cytokynes viêm, tăng yếu tố sinh mạch (VEGF).
- **Tuổi già + Mãn kinh:** Estrogens giảm, CD34 giảm, cytokynes viêm tăng, monocytes tăng.

Doris A. Taylor et al. Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX, báo cáo Hội nghị NAMS Dallas 9 – 12 Oct 2013

Dự phòng cấp I cho BTM bằng LPHTT

Kết quả	<i>LPHTT</i> 1,2*	<i>Thuốc hạ Lipid</i> ³	<i>Aspirin</i> ⁴
BTM	0.68 (0.48-0.96)	0.89 (0.69-1.09)	0.91 (0.80-1.03)
Tử vong chung	0.61 (0.39-0.95)	0.95 (0.62-1.46)	0.95 (0.85-1.06)

*Phụ nữ <60 tuổi và/hoặc <10 năm sau mãn kinh khi bắt đầu sử dụng 1 trong 3 loại thuốc (được chia 3 nhóm ngẫu nhiên)

¹Salpeter S, et al. *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804.

²Salpeter S, et al. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.

³Walsh JME, et al. *JAMA* 2004;21:363-366.

⁴Ridker PM, et al. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.

Loãng xương và mãn kinh

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh

- Chế độ ăn uống đủ calcium từ tuổi vị thành niên
- **Uống Estrogen thay thế nội tiết buồng trứng khi mãn kinh**
- Tập thể dục
- Tránh các yếu tố nguy cơ

Bệnh Alzheimer

Mạch máu não



1/3 thể tích não là các mạch máu nếu bị tổn thương sẽ ảnh hưởng lên chức năng não

Mãn kinh và não bộ



Khi mãn kinh, buồng trứng ngưng hoạt động:

- ↓ estrogen huyết thanh → ↓ năng lượng não
- ↓ glucose chuyển hóa tại não = bước I của lão hóa não
- ↑ ketone trong não, đưa đến rối loạn chức năng của mitochondria,
- ↓ hoạt động của não.

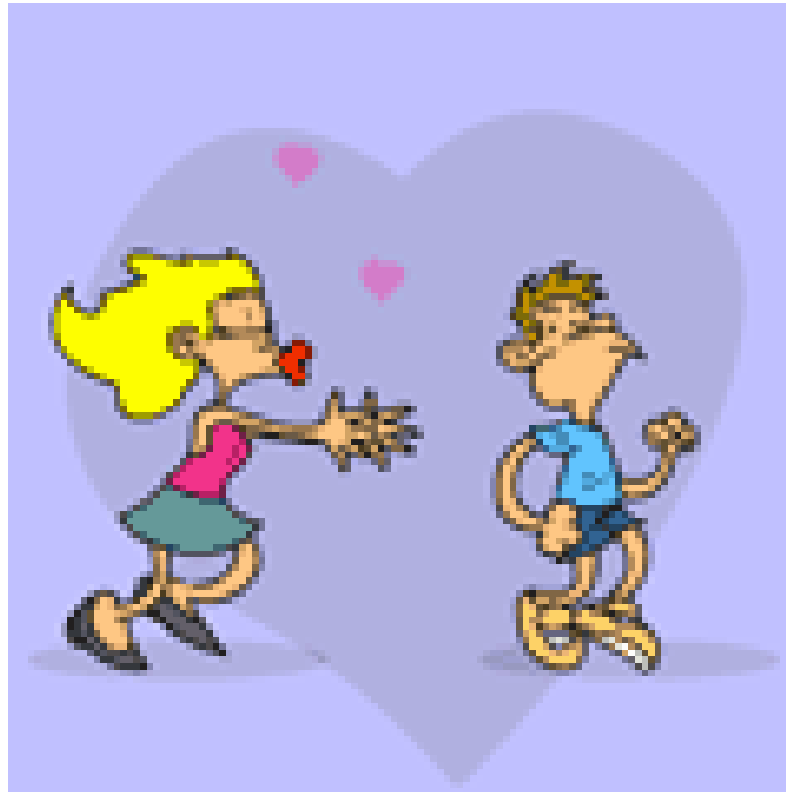
- **Mổ cắt bỏ 2 buồng trứng làm E2 giảm sớm, sẽ làm tăng 70% tỷ lệ bệnh A.D.** Nếu sau mổ, có sử dụng E2 thì tỷ lệ bệnh bình thường.

*Pauline M. Maki, Univers Illinois – Chicago
(báo cáo tại hội nghị NAMS –Dallas 2013)*

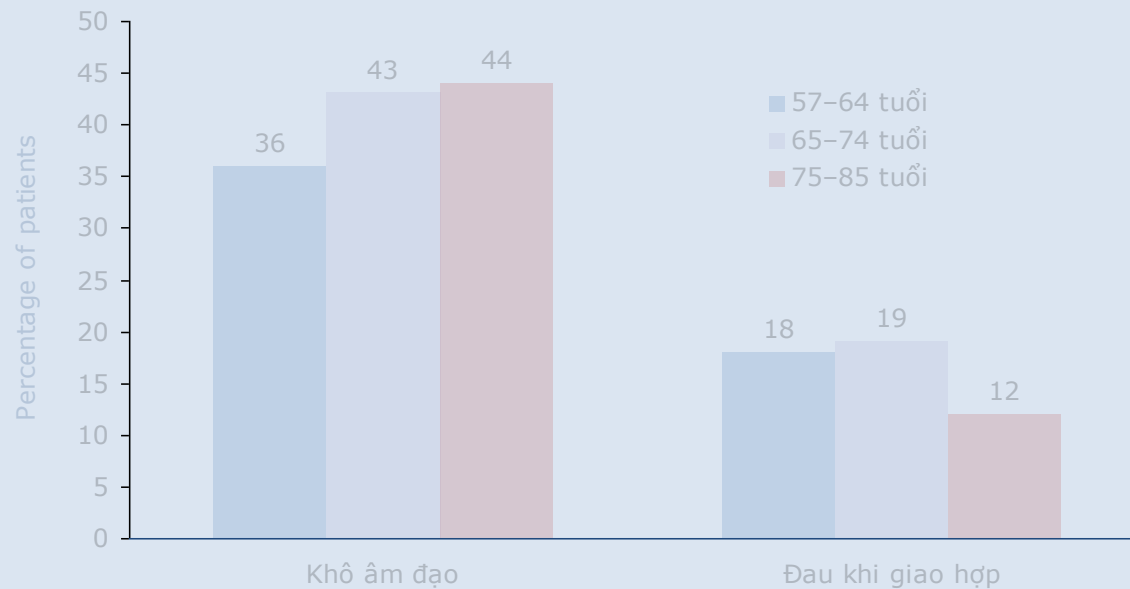
Não có thể được huấn luyện và hồi phục?

- ✿ Thùy trán của não bộ và các dây liên kết là nơi phát triển sau cùng, đến những năm 20 mới hoàn chỉnh, nhưng là nơi thoái hóa trước tiên, vào khoảng giữa độ tuổi 40.
- ✿ Để kéo dài tuổi thọ của não, có thể **tập luyện, lao động trí tuệ thường xuyên, liên tục là biện pháp tốt bảo vệ não**, làm chậm sa sút trí tuệ, giảm gánh nặng amyloids, tăng cường sự kết nối ở thùy trán và hippocampus.
- ✿ Sự **sản sinh ra neurones mới cũng như các dây dẫn truyền giữa các neurones mới** trong độ tuổi 40 – 50 đã được chứng minh.

Rối loạn chức năng tiết niệu-sinh dục (RLCNTNSD) ở phụ nữ

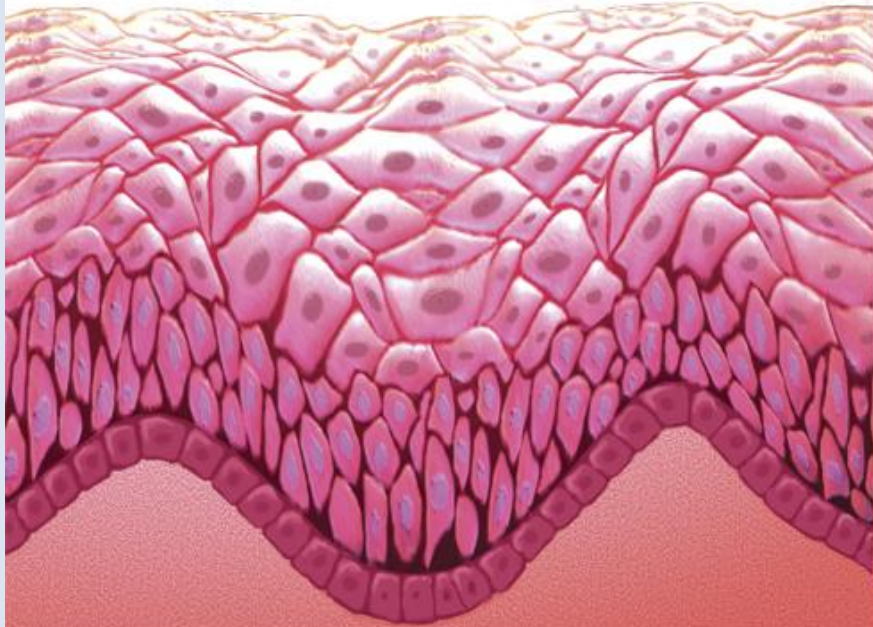


Khoảng 1/3 phụ nữ trên 56 tuổi tránh quan hệ tình dục vì các vấn đề liên quan¹

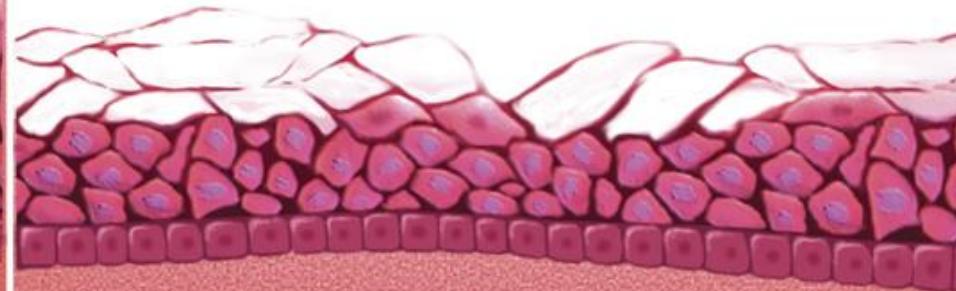


1. Lindau ST et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 762-774

TEO ÂM ĐẠO: Âm đạo và sự thay đổi cấu trúc tế bào



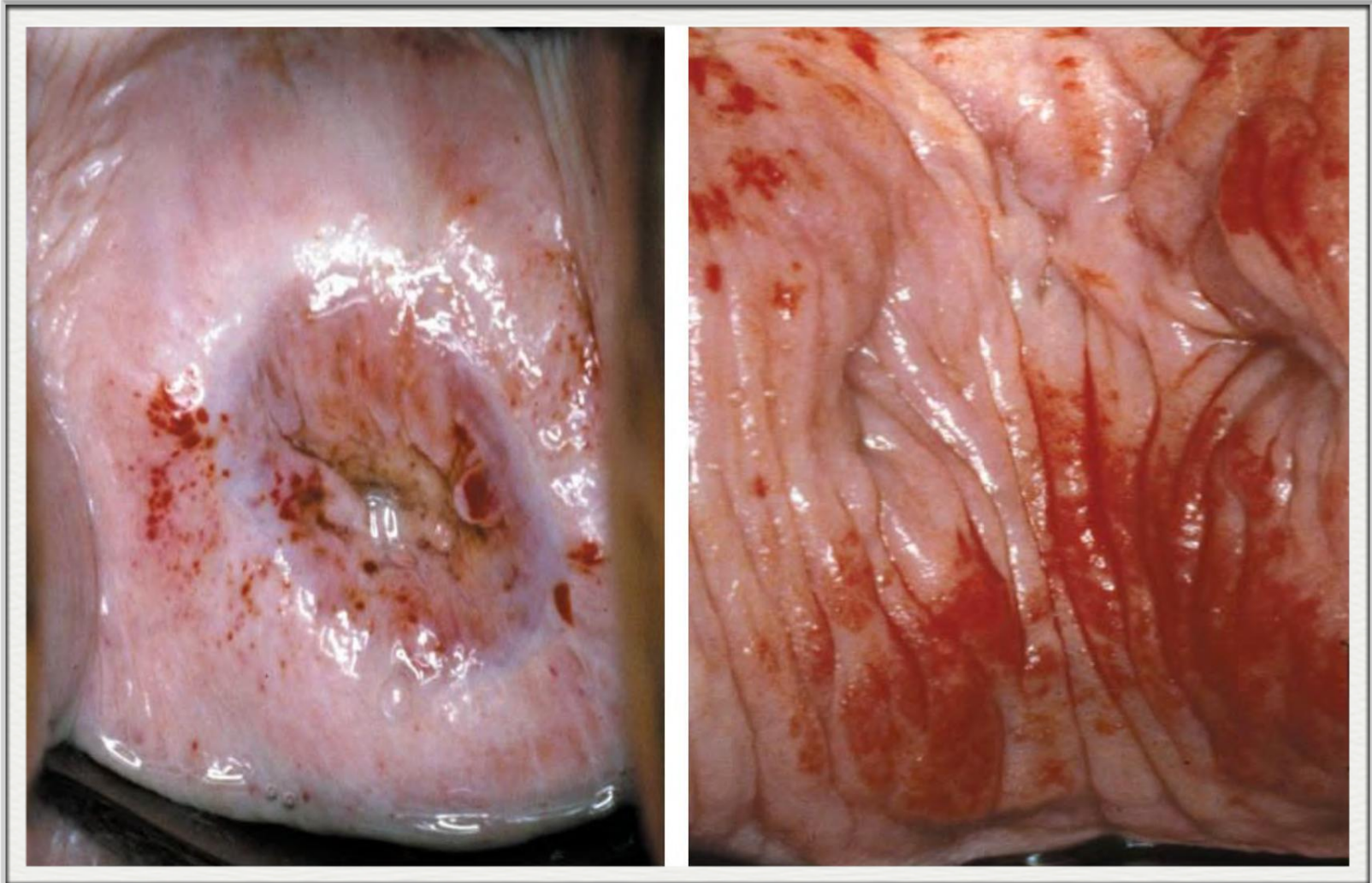
AD dày, bề mặt âm đạo có nhiều nếp khi còn đầy đủ estrogen



AD mỏng, khô bề mặt âm đạo do mãn kinh (sau khi mãn kinh giảm estrogen)



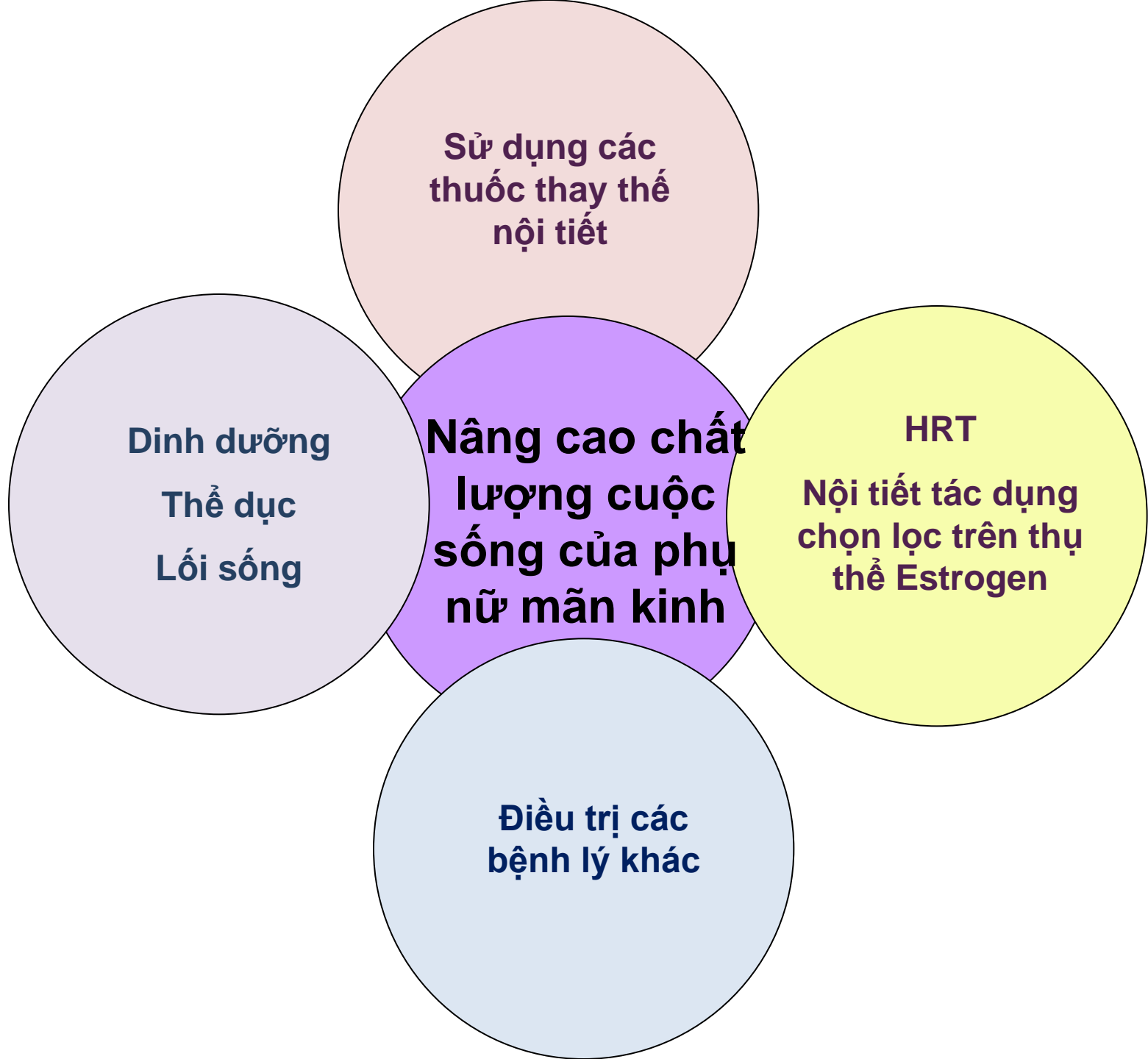
- Phụ nữ mãn kinh tự nhiên sau 2 năm
- Không trị liệu estrogen thay thế
- Mất độ dày môi và âm hộ
- Niệu đạo và niêm mạc âm đạo tái
- Độ ẩm âm đạo giảm



Apgar, Brotzman, Spitzer

Tóm lại, mãn kinh có thể có những tác động không tốt trên chất lượng cuộc sống của phụ nữ

1. Nhiều triệu chứng cơ năng gây mệt mỏi, khó chịu, làm giảm CLCS. Những triệu chứng này có thể được điều trị dễ dàng bằng LPHTT.
2. Mãn kinh có thể làm tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch.
3. Mãn kinh có thể làm tăng tỷ lệ loãng xương.
4. Mãn kinh có thể làm sa sút trí tuệ
5. Rối loạn chức năng TN-TD (GSM) cũng là vấn đề của tuổi mãn kinh
6. Ngoài ra, do tuổi tác, phụ nữ mãn kinh còn có thể mắc các bệnh ung thư sinh dục



LIỆU PHÁP HORMONE

• Kết quả của IMS 2016 về LPHTT và nguy cơ mắc bệnh tim mạch – Nguyên nhân chung về sử dụng hormone

- Sử dụng liệu pháp thay thế hormone (HRT) làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch và các triệu chứng cơ năng khác.
- Sử dụng liệu pháp thay thế hormone đơn thuần với estrogen
- Nguy cơ mắc bệnh tim mạch theo nghiên cứu nhân khẩu học
- **Sử dụng liệu pháp thay thế hormone đơn thuần với estrogen có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn nguy cơ mắc bệnh tim mạch.**
- Cân nhắc về lợi ích/nguy cơ
 - Nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong nghiên cứu nhân khẩu học
 - Lợi ích gia tăng nguy cơ/ lợi ích.

Cửa sổ thời cơ điều trị

- ▶ Phụ nữ mãn kinh, 50 – 59 tuổi, hoặc dưới 60 tuổi,
- ▶ Mới mãn kinh dưới 10 năm, tốt nhất là dưới 6 năm
- ▶ Phụ nữ trên 60 tuổi: nguy cơ nhiều hơn lợi ích



Chống chỉ định

- ▶ Có tiền sử hoặc đang có ung thư vú
- ▶ Đã có biểu hiện bệnh tim mạch
- ▶ Có tiền sử thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch
(hoặc thuyên tắc phổi)
- ▶ Suy gan cấp, suy thận cấp
- ▶ XHÂD bất thường chưa rõ nguyên nhân.

Chống chỉ định estrogen đường uống:

- triglycerides huyết thanh cao, bệnh đường mật, có bất thường yếu tố V Leiden triglycerides
- Nhức nửa bên đầu (migraine)

Lựa chọn Estrogen trong LPHTT

Có nhiều loại Estrogens được sử dụng trong HRT như:

- conjugated equine estrogens (CEE),
 - ethinyl estradiol (EE) ,
 - 17β -estradiol.

Nên chọn loại Estrogen nào?

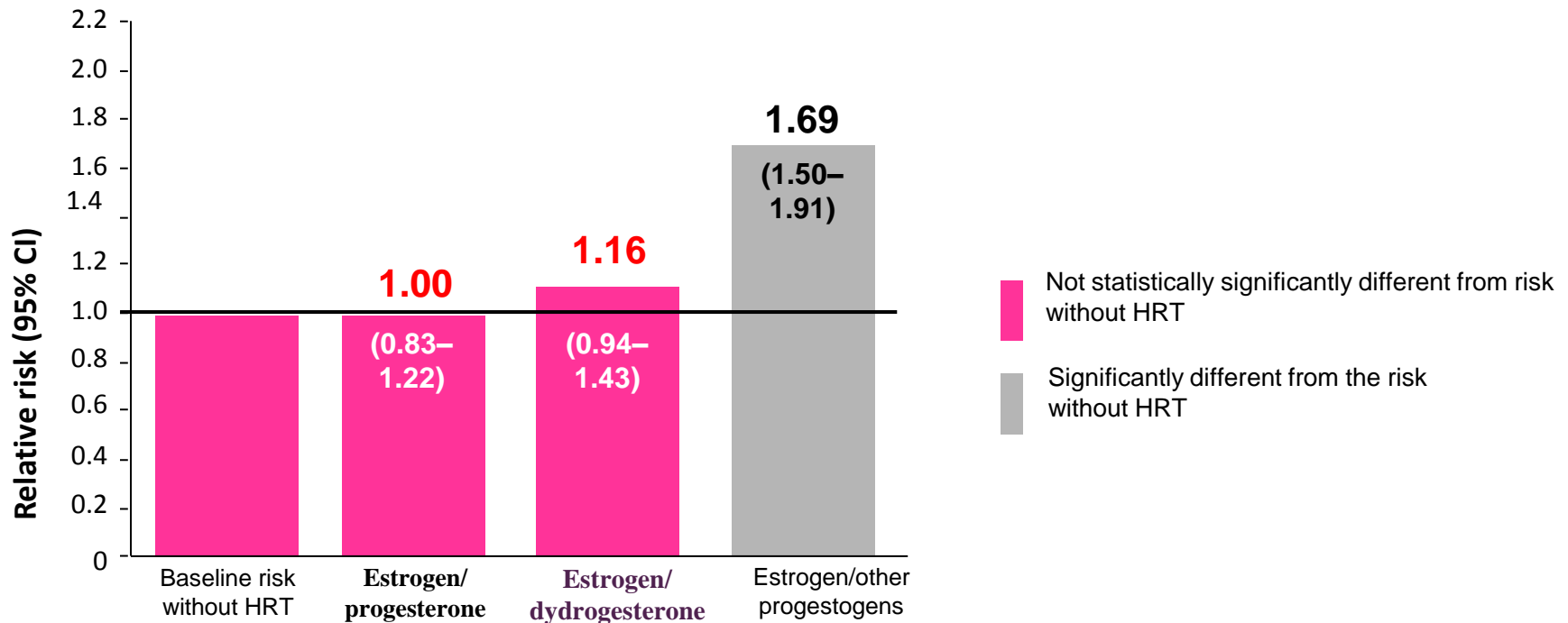
Lựa chọn Estrogen trong LPHTT

- **17 β -estradiol** là loại estrogen do tế bào hạt nang noãn buồng trứng tổng hợp.
- ethinyl estradiol là loại estrogen tổng hợp, độ mạnh cao gấp trăm lần so với 17 β -estradiol
- **sử dụng 17 β -estradiol sẽ ít có tác dụng phụ như thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch.**
- **sử dụng 17 β -estradiol qua da hay qua âm đạo ít tác dụng phụ nhất.**

a n progestogen va nguy cơ ung thư :

Nghiên u đ n hê E3N French

Nguy cơ ung thư vú

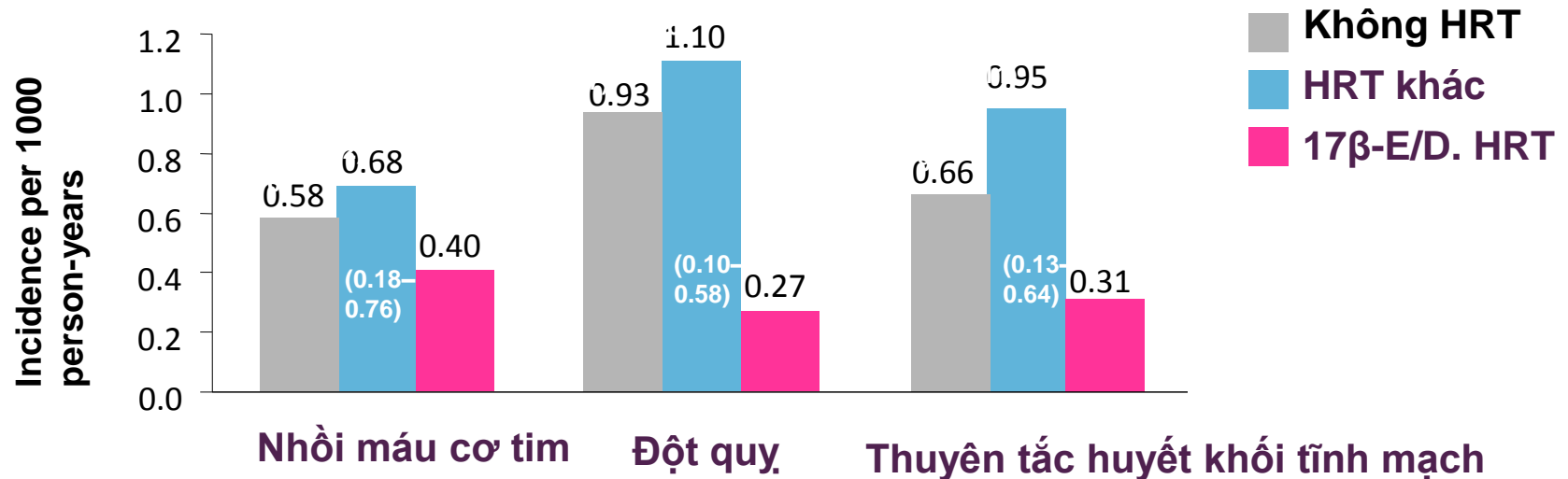


N = 80,377 women, for an average treatment duration of 8.1 years

Fournier A et al. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103–11;
Fournier A et al. J Clin Oncol. 2008 ;26:1260–1268.

Estradiol/Dydrogesterone có khuynh hướng giảm nguy cơ tim mạch

- Phân tích các nghiên cứu bệnh chứng dựa trên UK-based General Practice Research Data (n=69,412)
- Theo dõi 6 năm
- Sử dụng E/D nhiều tháng đến nhiều năm không làm tăng nguy cơ các tai biến tim mạch vs. không HRT hoặc sử dụng loại HRT khác



- Schneider C et al. Climacteric 2009;12:445–53.

KHUYẾN CÁO IMS 2016 về bệnh lý niệu dục (GSM)

Khuyến khích bệnh nhân **chủ động** kể các triệu chứng **khô teo âm đạo âm hộ (GSM)** và đến nơi điều trị thích hợp [A]

Điều trị sớm là tốt nhất và nên tiếp tục để duy trì lợi ích [B]

Hướng dẫn điều trị là phục hồi sinh lý niệu sinh dục (urogenital physiology) và giảm nhẹ triệu chứng

Nếu GSM là triệu chứng duy nhất, nên áp dụng **liệu pháp estrogen tại chỗ** [B]

Điểm chính

- Liệu pháp estrogen tại chỗ hạn chế tối đa thâm thấu hệ thống và mức estradiol huyết thanh không vượt quá giới hạn bình thường (< 20 pg/ml) cho phụ nữ hậu mãn kinh [B]
- Không cần thiết bổ sung progestogen [B]
- Dữ liệu sử dụng estrogen tại chỗ ở phụ nữ ung thư phụ thuộc hormone còn hạn chế [D]

IMS recommendations. Climacteric 2016;19:109-50

OSPHEMIPHENE

Điều biến thụ thể estrogen chọn lọc
(Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM))

Tác động duy nhất tại âm đạo

Cải thiện (+) trong 12 tuần
Cải thiện VMI, pH âm đạo, triệu chứng khô âm đạo khó chịu nhất

2% báo cáo có bốc hỏa

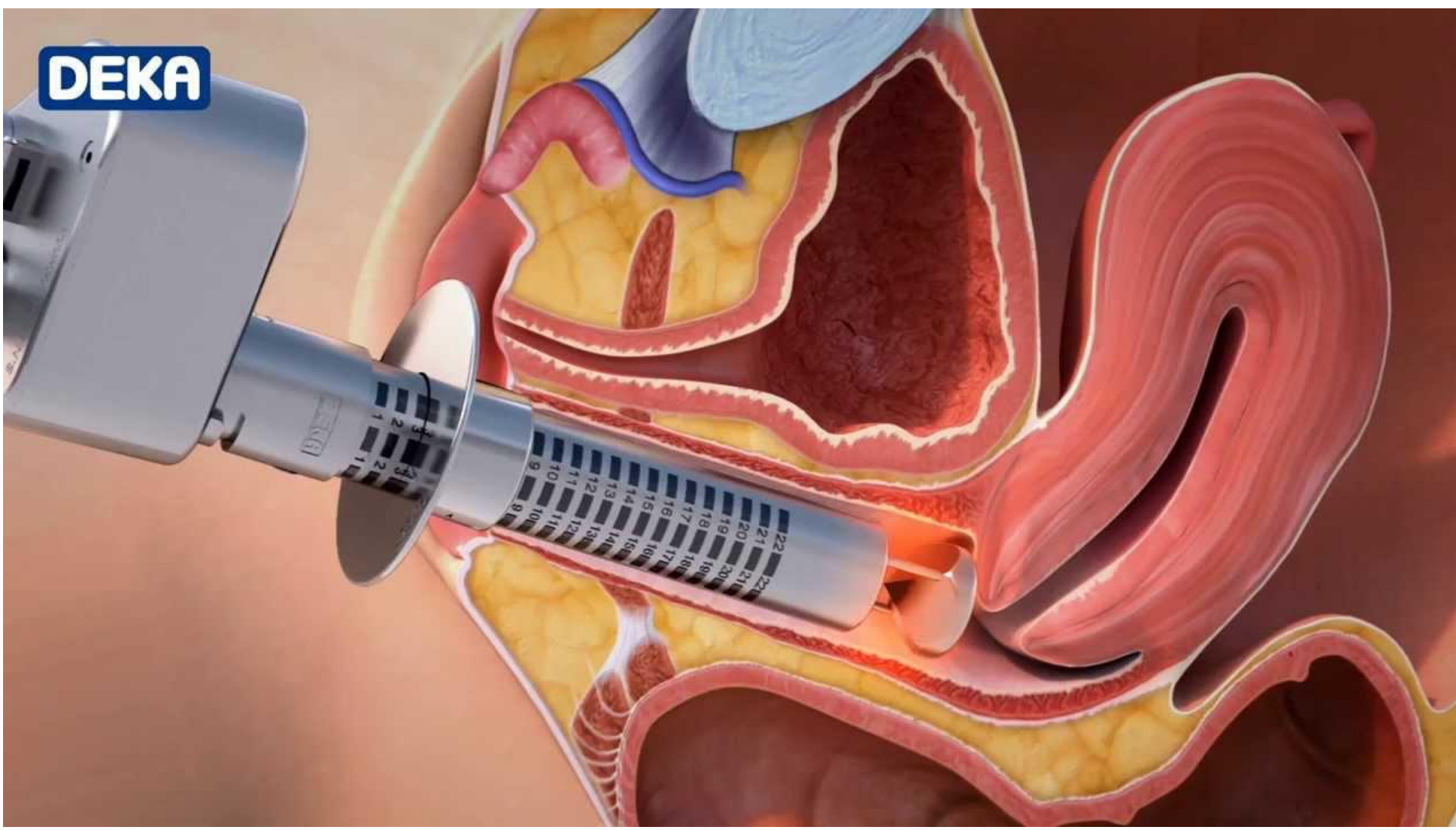
LIỆU PHÁP LASER

TRẺ HÓA ÂM ĐẠO (VAGINAL REJUVENATION)

Công nghệ laser CO2 xâm lấn vi điểm (microablative fractional CO2 laser) có tác động “kích thích tái sắp xếp cấu trúc mô”

- Hoạt hóa nguyên bào sợi sản sinh collagen và
- kích thích yếu tố tăng trưởng nội mô để tân sinh mạch máu với tác động chuyên biệt lên biểu mô

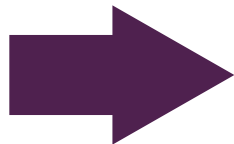
DEKA



LIỆU PHÁP KHÔNG HORMONE

LIỆU PHÁP KHÔNG HORMONE

- ▶ WHI được công bố năm 2002 gây ra tâm lý e ngại lớn
- ▶ Tỷ lệ sụt giảm trong sử dụng MHT, sụt giảm nghiêm trọng xảy ra ở các nước phát triển:
 - **Đức**: giảm **40,2%** năm 2003 – 2004 so với 1997 – 1999 (Du và cộng sự - BMC Women's Health 2007).
 - **Úc**: sụt giảm **55%** ở phụ nữ 50 – 80 tuổi năm 2003 so với 2001 (Travers và cs. – Austr. N. Z. J of Obstet Gynaecol - 2006).
 - **Hoa kỳ**: giảm **77%** sử dụng MHT mới ở phụ nữ 50 – 79 tuổi năm 2004 so với 2001 (Weglenka và cs. J of Women's Health - 2006).



SỰ RA ĐỜI CỦA CÁC THUỐC KHÔNG NỘI TIẾT

Isoflavones chiết xuất từ đậu nành

Isoflavones trong đậu nành thường được xem là **estrogen thảo dược – phytoestrogen** vì **isoflavones gắn kết được với cả 2 thụ thể estrogens, dù là yếu.**

Phân tích gộp 13 nghiên cứu với 602 phụ nữ sử dụng # 6 - 12 tháng isoflavones và 594 placebo, cho thấy có giảm triệu chứng MK (trung bình giảm -20.62 với 95%CI (-28.38) – (-12.86).

Cơ chế tác dụng:

- genistein và daidzein aglycone từ isoflavones hấp thu qua ruột
- Daidzein được một loại vi khuẩn đường ruột biến đổi thành 2 loại equol: R(+) equol và S(-)-equol giống như estrogen nhưng tỷ lệ gắn kết với globulin ít hơn (45 – 50%).
- Tính khả dụng sinh học của isoflavones tùy thuộc vào đường ruột có vi khuẩn tạo ra được S(-)equol hay không

- ▶ Isoflavones và các chất chuyển hóa có hiệu quả *giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh*
- ▶ Isoflavones không làm nội mạc tử cung dày lên, tác dụng chỉ bằng *1 phần triệu của estradiol trên nội mạc tử cung*
- ▶ Isoflavones không làm thay đổi tế bào mô vú.
- ▶ Cần có nghiên cứu phù hợp, ít nhất trong 24 tháng để xem tác dụng của isoflavones trên xương.

- ▶ Isoflavones đậu nành có thể sử dụng với liều lượng bắt đầu là 50 mg hoặc cao hơn mỗi ngày, liên tục trong 12 tuần.
- ▶ Có thể cho uống 3g bột tinh chất mầm đậu nành mỗi ngày để có đủ liều như trên.
- ▶ Cần theo dõi liên tục để phát hiện các tác dụng phụ không mong muốn
- ▶ Nếu sau 12 tuần mà triệu chứng không giảm, phải đổi qua cách điều trị khác.

Điều trị không hormone

- ▶ **Vitamin E 800 mg/ngày** có thể giảm được 1 cơn bốc nóng mỗi ngày.
- ▶ **Omega 3**: chứa các chất béo không bão hòa. Nghiên cứu cho thấy **omega-3 giảm triệu chứng mãn kinh nhiều** có ý nghĩa so với placebo.
- ▶ **Chiết xuất thảo mộc**:
 - Black cohosh, Crinum, Dioscorea, Sâm: ít tác dụng

- **Maca – *Lepidium Meyenii* (Angela)**

Đây là một loại thảo dược, thường được gọi là sâm Peru, có công dụng **tăng lực, tăng sức chịu đựng và giúp cơ thể thích nghi môi trường bên ngoài**, được người dân sử dụng **để điều trị thiếu máu, vô sinh, thường dành cho các vận động viên thể thao và cho bệnh nhân suy giảm tình dục.**

- **Maca – Lepidium Meyenii (Angela)**

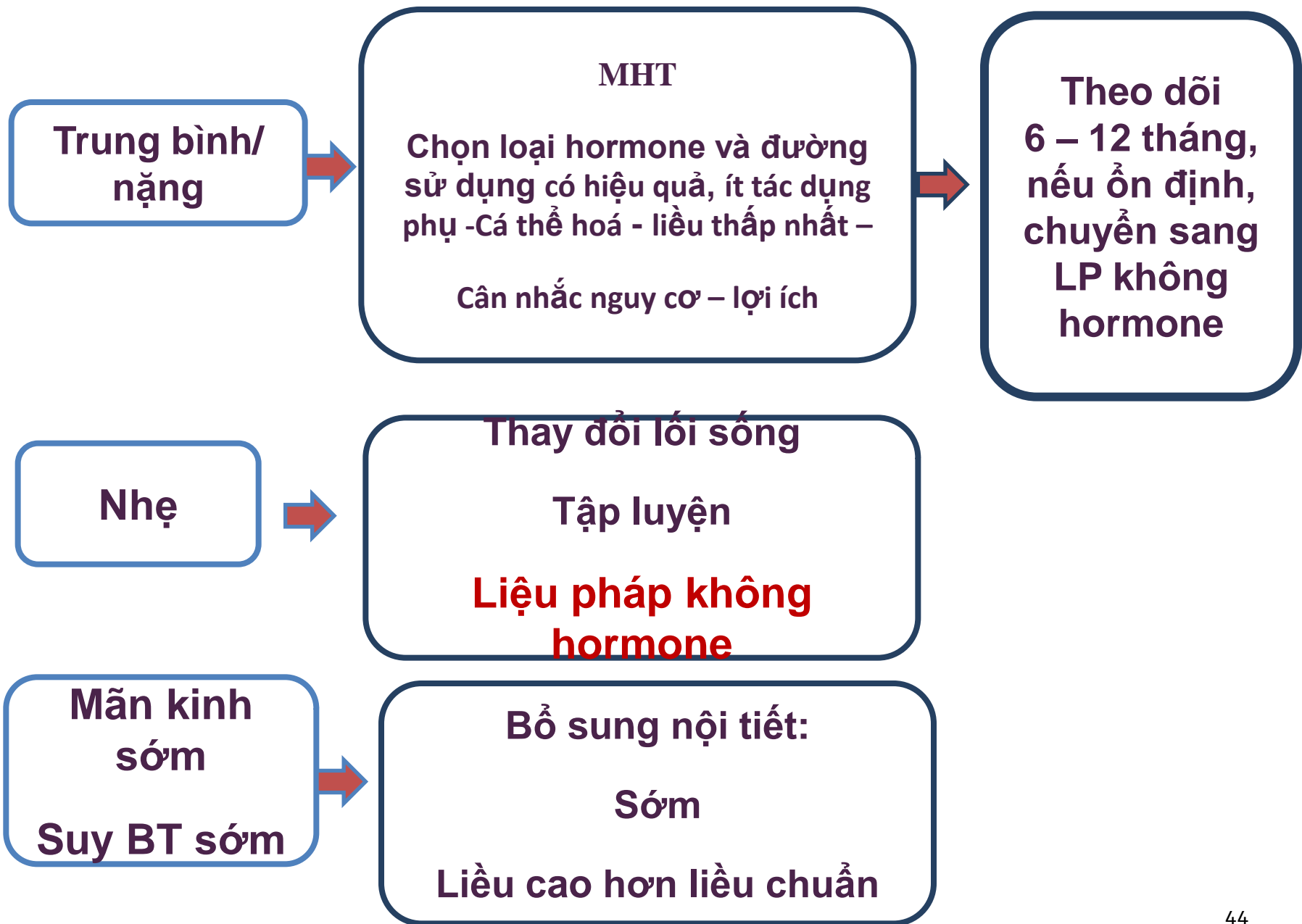
Đã được nghiên cứu ở nước ngoài và ở Việt nam, công nhận **có tác dụng điều chỉnh thụ thể các hormone sinh dục nam và nữ**. Chất chiết xuất từ Lepidium Meyenii có chứa estrogen, có thể có tác dụng bổ sung hormone cho các phụ nữ tuổi mãn kinh.

4 nghiên cứu về Lepidium Meyenii được phân tích, cho thấy sử dụng Lepidium Meyenii có cải thiện được bảng chỉ số Greene Climacteric và bảng chỉ số Kupperman về chất lượng cuộc sống.

Cách xử trí đối với bệnh nhân mãn kinh

▶ Cân nhắc điều trị:

- Xác định: tầm quan trọng và mức độ ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống, nguy cơ khi điều trị MHT, giải thích đầy đủ về lợi ích và tác dụng phụ; tư vấn về thay đổi lối sống, dinh dưỡng, tập luyện, liệu pháp không nội tiết
- Quyết định điều trị theo mức độ ảnh hưởng của triệu chứng





XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN