

RỐI LOẠN QUANH MÃN KINH

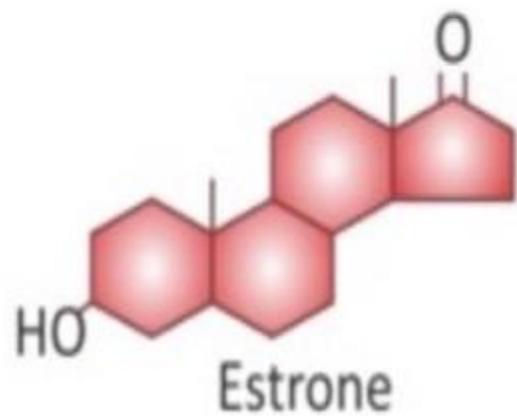
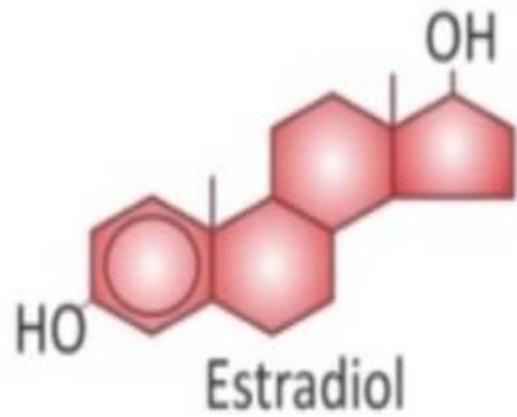
TS.BS. VŨ THỊ HIỀN TRINH - KHOA NỘI TIẾT SINH SẢN

ĐẠI CƯƠNG

- Mãn kinh (sau mãn kinh) là giai đoạn mà tất cả phụ nữ đều trải qua
- 2021: 1,02 tỉ phụ nữ mãn kinh; 2050: 1,65 tỉ
- Quanh mãn kinh (perimenopause): là khoảng thời gian từ khi bắt đầu có bất đầu có bất thường chu kì kinh đến 12 tháng sau chu kì kinh cuối cùng
- Mãn kinh (menopause transition) được tính từ khi bắt đầu bất thường chu kì kinh đến chu kì kinh cuối cùng
- Sau mãn kinh (postmenopause): từ 12 tháng sau chu kì kinh cuối cùng

-
- Mãn kinh sớm (early menopause): mãn kinh trước 45 tuổi
 - Suy chức năng buồng trứng sớm (Premature ovary insufficiency): buồng trứng ngừng hoạt động trước 40 tuổi
 - Các yếu tố liên quan mãn kinh sớm hơn: cắt tử cung, sống ở vùng cao 2000 m, trình độ học thức
 - Kinh nguyệt chấm dứt khi buồng trứng không còn đủ các nang trứng để đáp ứng và duy trì trục HPG
 - tuổi trung bình mãn kinh nữ 51; 7% mãn kinh 40-45; 1,9% trước 40

-
- Bắt đầu giai đoạn tiền MK được đánh dấu bằng sự thay đổi của chu kỳ kinh nguyệt
 - Dấu hiệu mãn kinh tự nhiên có thể kéo dài 3 - > 11 năm, là biểu hiện của sự suy giảm estrogen (20% bốc hỏa 50s; 10% 60s, 5% 70s)
 - Sức khỏe tình dục là trạng thái mà cơ thể, cảm xúc, tinh thần, xã hội thoải mái liên quan đến tình dục
 - Chức năng tình dục giảm đi cùng với quá trình mãn kinh, không phụ thuộc tuổi
 - Sex steroid là hormone đóng vai trò quan trọng điều hòa hoạt động, hành vi, cảm xúc về tình dục



- Three major naturally occurring circulating estrogens in women:
- Estrone (E1)
- Estradiol (E2) most potent
- Estriol (E3) least potent

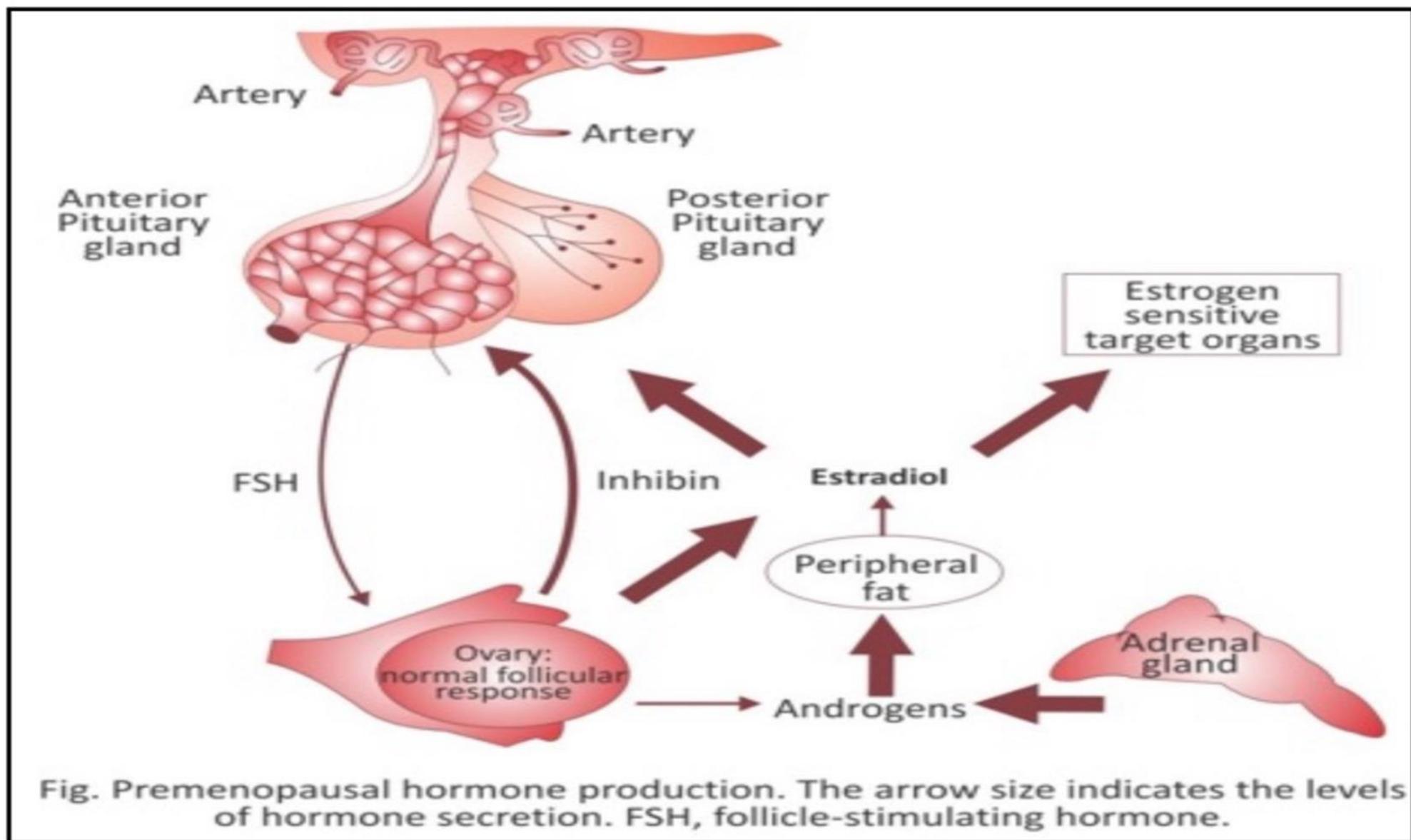
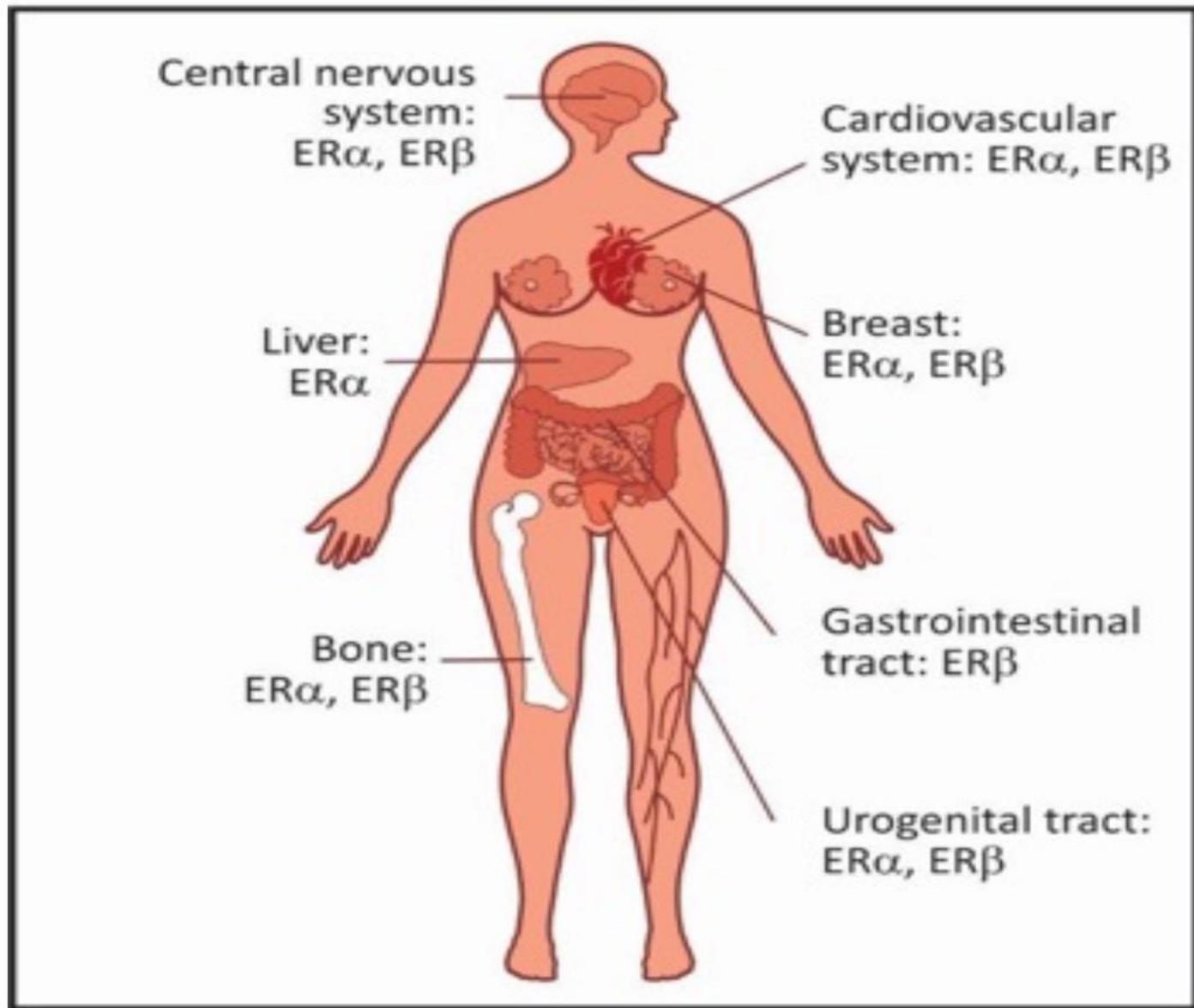


Fig. Premenopausal hormone production. The arrow size indicates the levels of hormone secretion. FSH, follicle-stimulating hormone.



TÁC ĐỘNG SINH LÝ CỦA ESTROGEN

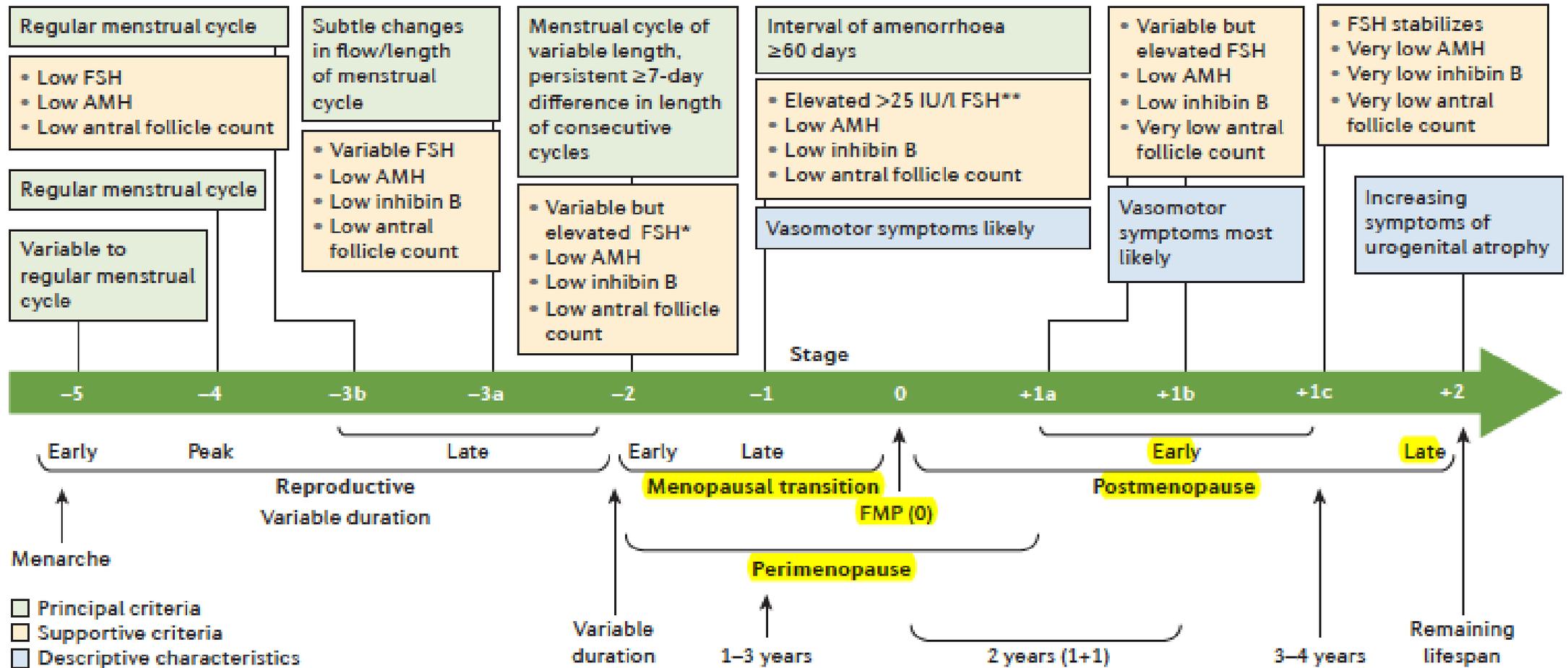
➤ Tác động trên CVS:

- tác động tích cực trên chức năng tế bào nội mạc
- giãn cơ trơn mạch máu
- cải thiện tình trạng co thắt làm tăng dòng máu mạch vành

➤ Tác động trên chuyển hóa:

- Tăng nhẹ TG, giảm TC
- tăng HDL, giảm LDL
- Thay đổi tỉ lệ HDL/LDL
- cải thiện chuyển hóa glucose và insulin
- Duy trì phân bố mỡ kiểu nữ

The Stages of Reproductive Aging in women

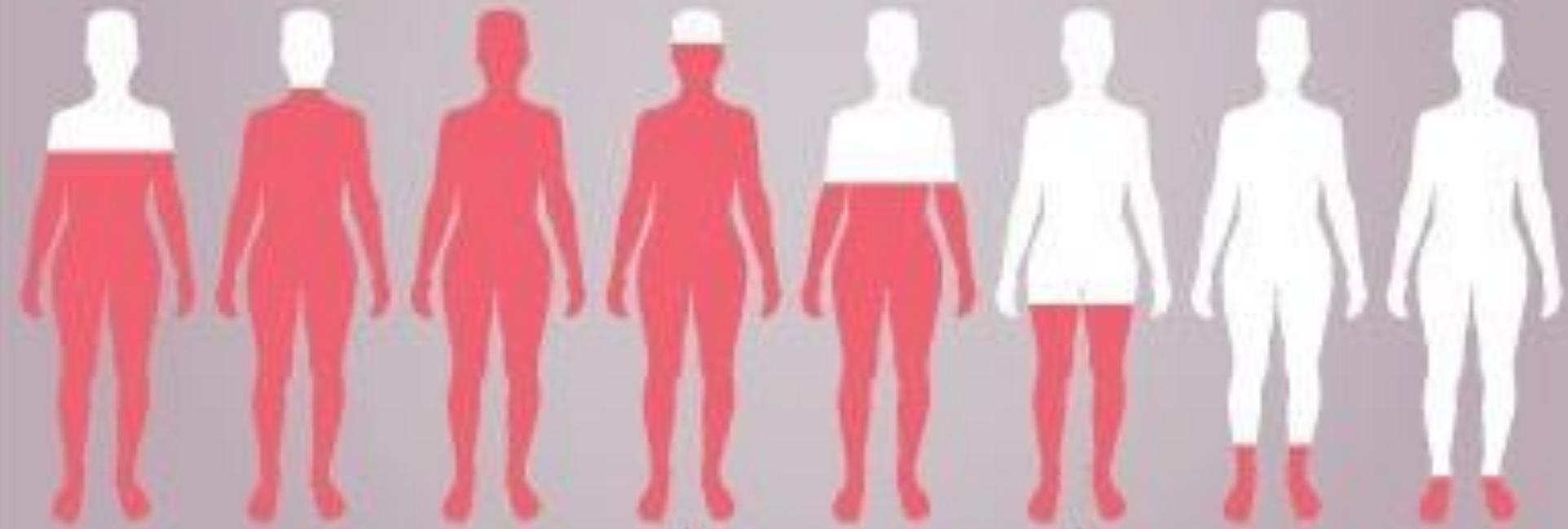


ESTROGEN HORMONE LEVELS

Estrogen Level 

Estrogen Deficiency 

Age 20 Age 30 Age 35 **40** Age 50 Age 60 Age 70 Age 80



← MENOPAUSE →

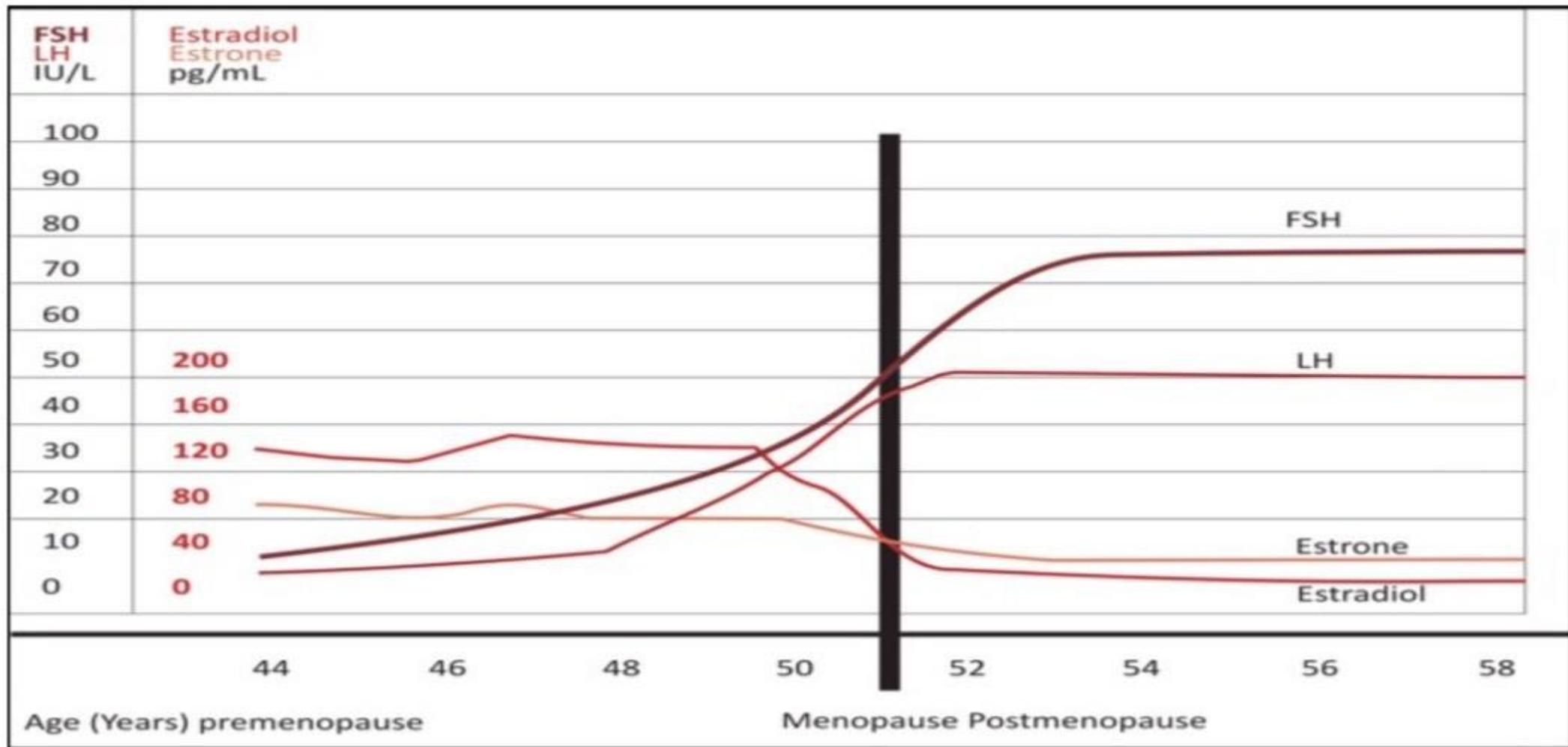
Physical changes

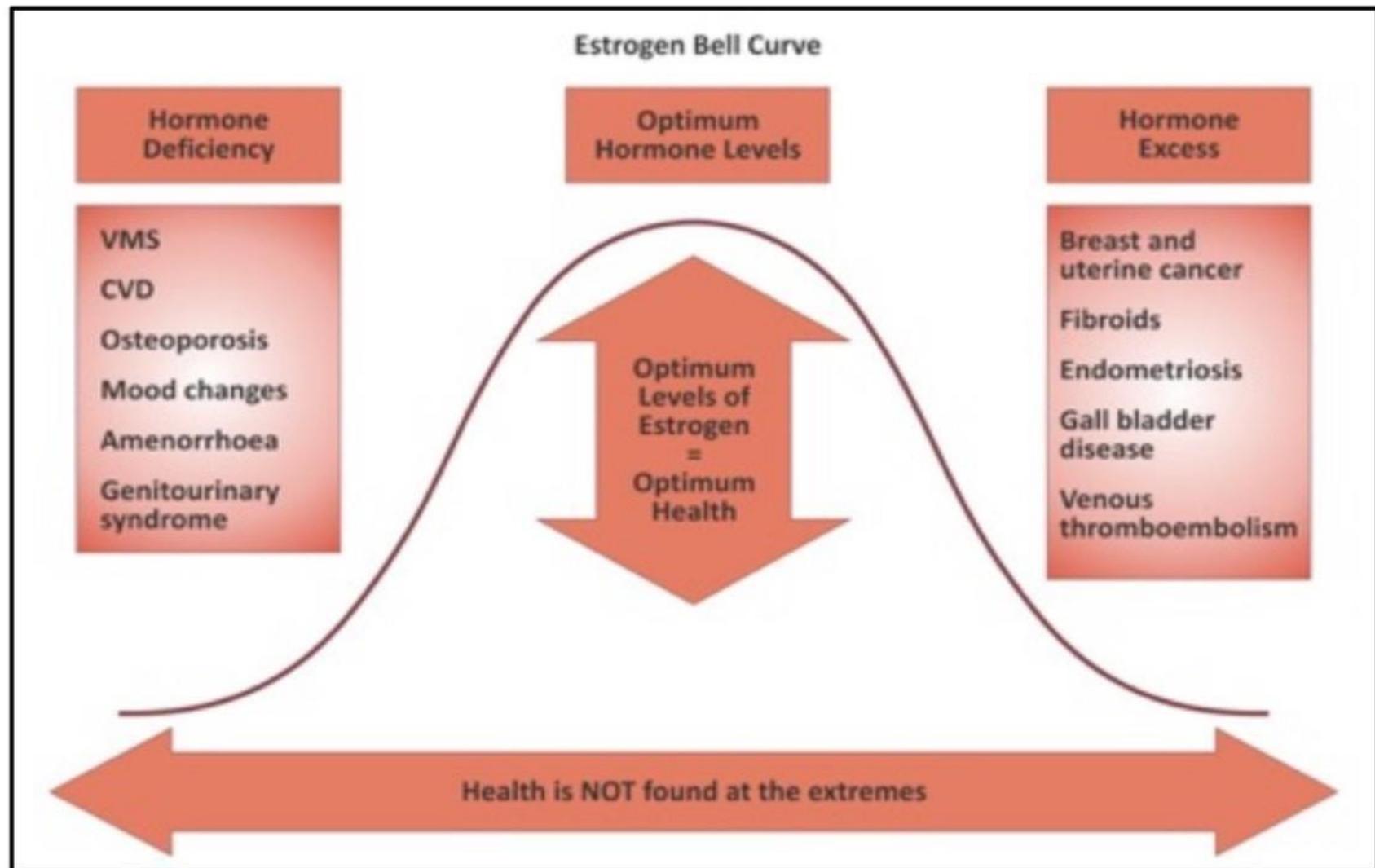


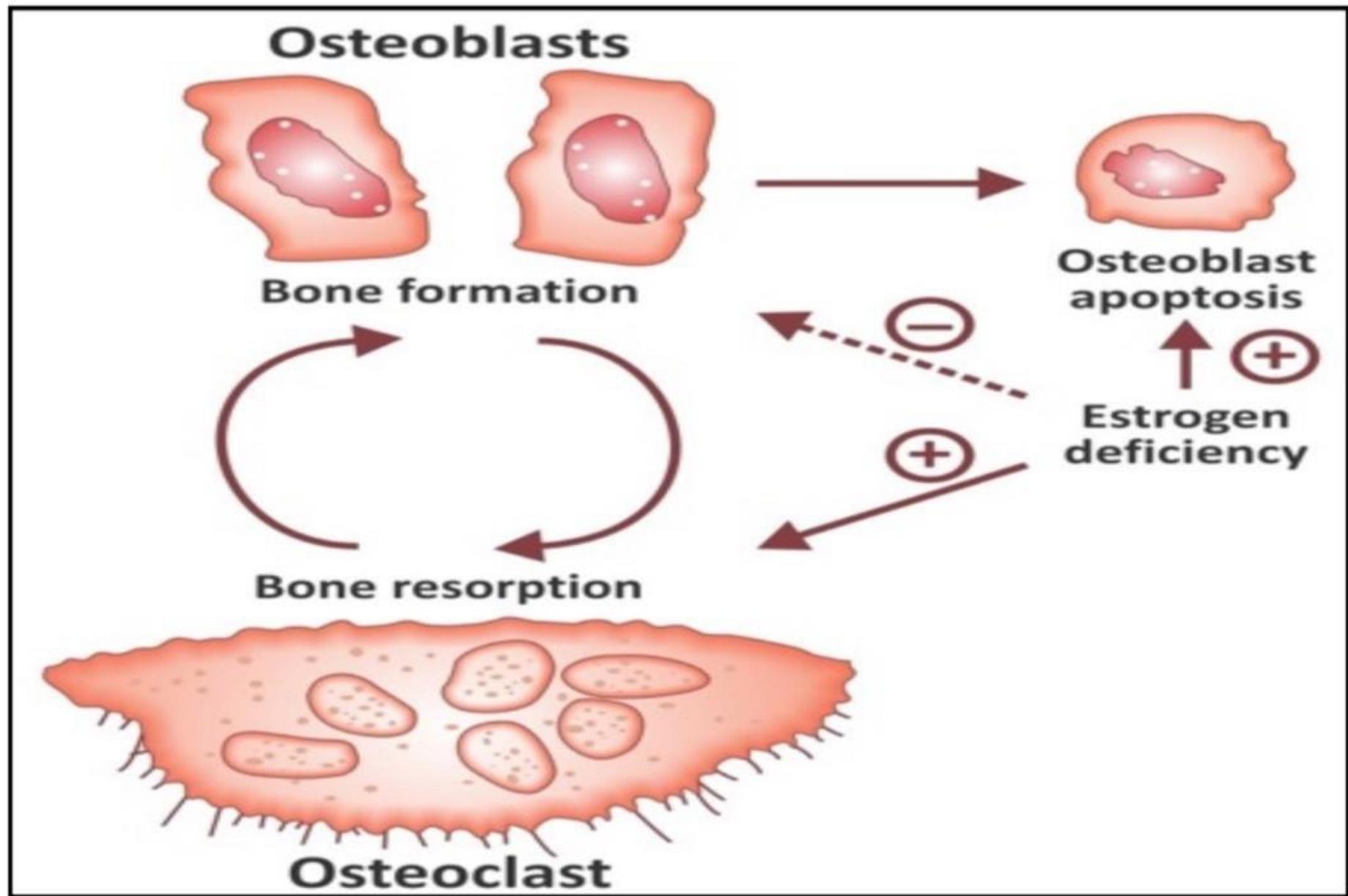
DẤU HIỆU LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM GIAI ĐOẠN QUANH MK

Biểu hiện lâm sàng:

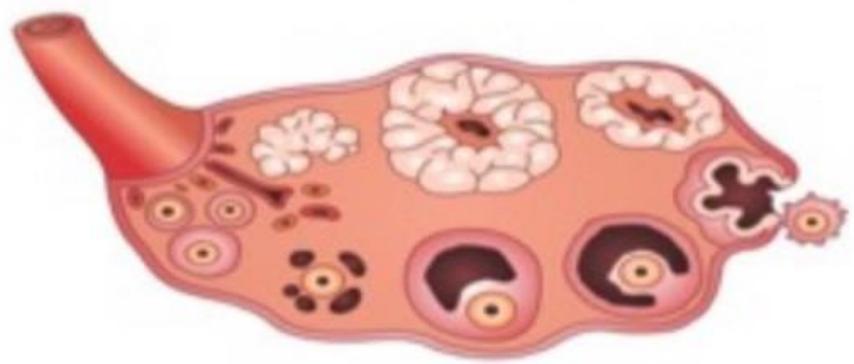
1. rối loạn kinh nguyệt
2. rối loạn vận mạch: bốc hỏa, vã mồ hôi (74%)
3. rối loạn tự chủ (autonomic disorders)
4. hội chứng niệu dục: khô âm đạo, giao hợp đau, nhiễm khuẩn âm đạo tái diễn); đái khó, đái đau, nhiễm khuẩn tiết niệu
5. suy giảm chức năng tình dục
6. bệnh lý tim mạch và chuyển hóa
7. Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ



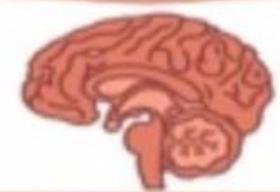




Effect of Estrogen on brain



Estrogen from ovary enters brain



Estrogen - Estrogen receptor complex

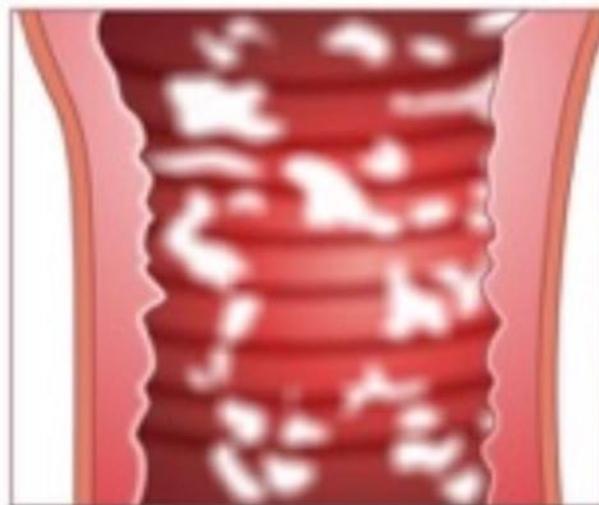
Affect transcription

Impact gene activity

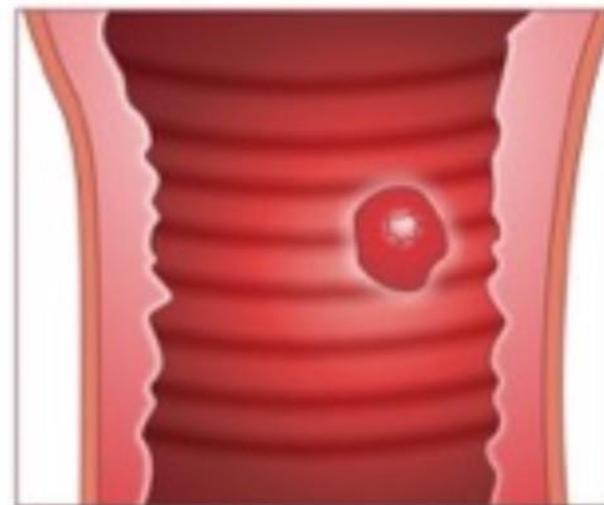
Painful intercourse may
be caused by injury to
or disease of the
vagina



Yeast infection



Vaginal ulcer



Chẩn đoán (theo International Menopause Society 2023)

- > 45 tuổi: mất kinh > 12 tháng, có hoặc không có triệu chứng
- nếu đã cắt tử cung và có dấu hiệu kinh điển mãn kinh: điều trị ngay
- > 58 tuổi

Xét nghiệm hormone khi nào

- Hormon không nên thực hiện để chẩn đoán mãn kinh với phụ nữ ≥ 45 tuổi
- Phụ nữ đang sử dụng thuốc tránh thai thì xét nghiệm hormone không sử dụng được
- sử dụng dụng cụ tử cung có chứa progestin thì có thể kê đơn sử dụng estrogen nếu có triệu chứng mà không cần hormone test
- testosterone không dùng để chẩn đoán thiếu hụt T. chỉ xét nghiệm nếu có nghi ngờ cường androgen

Xét nghiệm hormone có thể giúp ích khi:

- vô kinh và triệu chứng không rõ ràng (thay đổi cảm xúc, thỉnh thoảng bốc hỏa). Nếu FSH và estrogen bình thường cũng không loại trừ được tình trạng quanh MK do sự lên xuống của hormone

- 40-45 tuổi

Hormon cần thiết khi

- POI: FSH tăng và estradiol thấp ở ít nhất 2 lần xét nghiệm , cách nhau ít nhất 4 – 6 tuần

ĐIỀU TRỊ

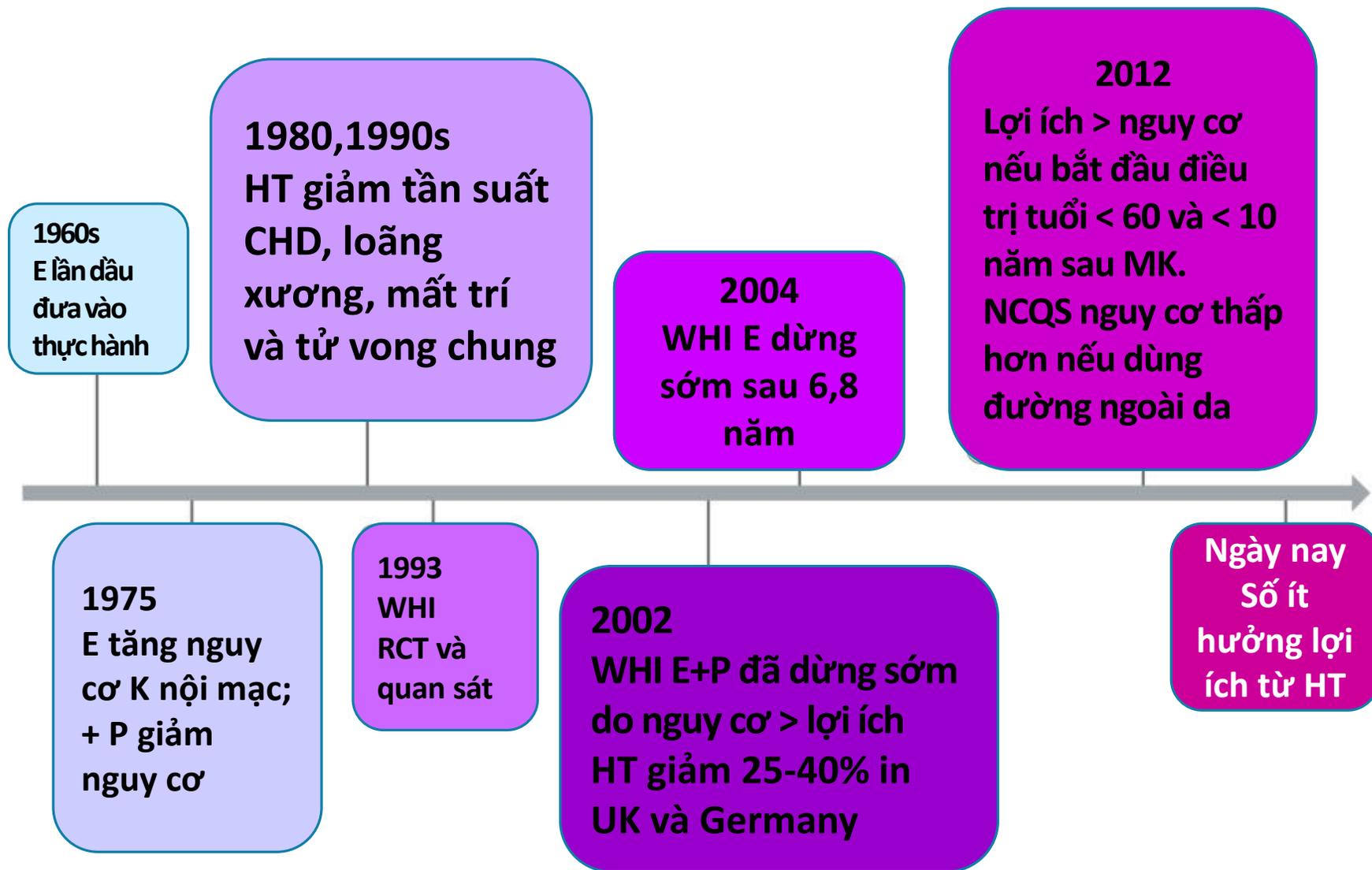


Fig 1 | Hormone therapy history timeline^{24 25}; CHD=coronary heart disease; HT=hormone therapy; RCT=randomized controlled trial; WHI=women's health initiative

Liệu pháp hormone (Hormone replacement therapy - HRT)

- là phương pháp điều trị phổ biến nhất và quan trọng để điều trị những triệu chứng do thiếu hụt E và P (đặc biệt bốc hỏa)
- Mục tiêu: giảm 70% triệu chứng và ít tác dụng phụ nhất

Hormone therapy terminology

Hormone therapy (HT) is the only pharmacologic therapy government approved in US and Canada for treating menopausal symptoms. HT encompasses both estrogen-alone and estrogen-progestogen therapies.

Estrogen therapy (ET): Unopposed estrogen is prescribed both a) systemically for women who do not have a uterus, and b) locally in very low doses for any woman with vaginal symptoms

Estrogen-progestogen therapy (EPT): Progestogen is added to ET to protect women with a uterus against endometrial cancer, which can be caused by estrogen alone

Bioidentical hormone therapy (BHT): Consists of hormones chemically identical or very similar to those made in the body. Available from two sources: 1) FDA-approved and tested; 2) unapproved and untested from compounding pharmacies

HT formulation, route of administration, and timing of initiation produce different effects (e.g. transdermal route may carry lower risk for thrombosis)

Absolute risks for HT use in healthy women ages 50-59 are low, but can include thrombosis, stroke, and cardiovascular events

HT initiation in older women carries greater risks

Breast cancer risk increases with EPT beyond 3-5 years

ET can be considered for longer duration of use because it carries a lower risk for breast cancer

Consider each woman's priorities and risk factors prior to initiating HT

Nguy cơ của HRT

- Ung thư vú:

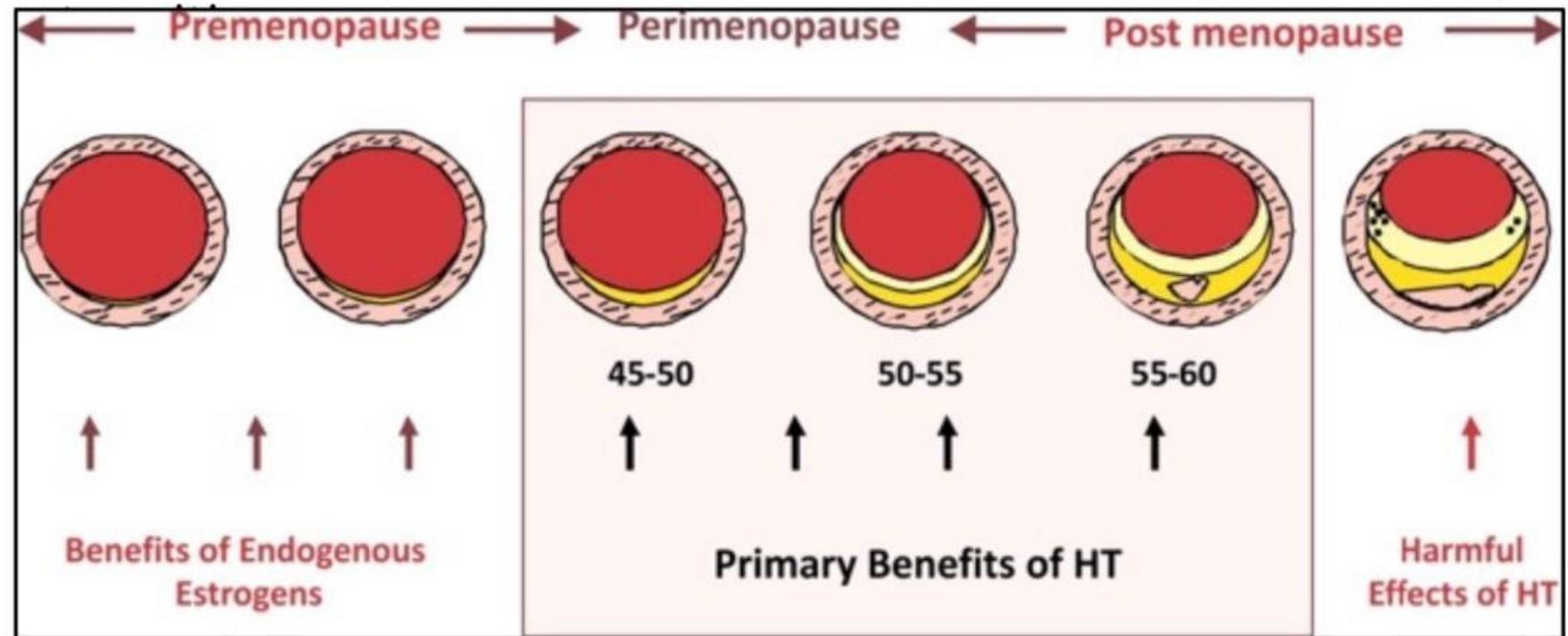
- + sau EPT 5,6 năm nguy cơ K vú tăng lên; tuy nhiên với người bắt đầu bắt đầu liệu pháp lần đầu thì nguy cơ không tăng cho đến 7th năm
- + Với ET, nguy cơ K vú đã giảm sau 7,2 năm, giảm có ý nghĩa sau 13,2 năm
- MHT không khuyến cáo cho người K vú

- K buồng trứng: EPT không tăng nguy cơ K BT; ET lâu dài tăng nguy cơ K biểu mô buồng trứng nhưng hiếm gặp (0,7 cases/1000 người / 5 năm)

- K nội mạc tử cung: P 12 – 14 ngày/tháng tăng nhẹ nguy cơ K nội mạc, nếu trong liệu pháp phối hợp thì giảm nguy cơ
- K đại trực tràng: EPT giảm nguy cơ

- Tim mạch:

Effects of estrogen on vessel wall at different stages of menopause



Mạch vành:

- < 60 tuổi và mãn kinh < 10s: giảm nguy cơ bệnh và tử vong
- Nguy cơ khác nhau phụ thuộc sử dụng progestogen và thời gian bắt đầu
- không khuyến cáo MHT để dự phòng CHD

Mạch não:

- Không tăng nguy cơ stroke với < 60 tuổi và mãn kinh < 10s
- hormone đường uống liều thấp hoặc đường dưới da giảm nguy cơ stroke

Huyết khối tĩnh mạch

- MHT tăng nguy cơ huyết khối TM (tuổi cao và Mk > 10s)
- ET nguy cơ thấp hơn EPT

| Characteristic | WHI 20 year follow-up ³⁸ | CGHFBC ³⁹ | |
|--|---|---|--|
| Study type | Randomized controlled trial | Nested case-control meta-analysis of 24 prospective and 34 retrospective observational studies | |
| No of participants | CEE trial: 10 739; CEE+MPA trial: 16 608 | Breast cancer cases: 128 435; controls: 366 965 | |
| Hormone exposure: | | | |
| Estrogen alone | CEE | CEE, estradiol | |
| Estrogen+progestogen | CEE+MPA | CEE, estradiol; levonorgestrel, MPA, NETA; small No with dydrogesterone, micronized progesterone | |
| Comparator groups | Women with hysterectomy: CEE v placebo; women with uterus: CEE+MPA v placebo | Current users v never users; past users v never users; subdivided by treatment type | |
| Outcomes | Primary: heart disease; secondary: osteoporosis; primary adverse event: incident invasive breast cancer | Primary: incident invasive breast cancer | |
| Mean duration of use, years: | | | |
| Estrogen alone | 7.2 | Analogous figures not available. Reported as mean years of use for all formulations of HT by age at start. Ranges from 10.7 years for those starting age 40-44 to 7.9 years for age 60-69 | |
| Estrogen+progestogen | 5.6 | | |
| Relative risk of invasive breast cancer, HR (95% CI): | | | |
| Estrogen alone | All durations: 0.78 (0.65 to 0.93) | 1-4 year use—current use: 1.17 (1.10 to 1.26); past use: 1.04 (0.98 to 1.11) 5-9 year use—current use: 1.22 (1.17 to 1.28); past use: 1.09 (1.03 to 1.15) | |
| Estrogen+progestogen | All durations: 1.28 (1.13 to 1.45) | 1-4 year use—current use: 1.60 (1.52 to 1.69); past use: 1.10 (1.05–1.16) 5-9 year use—current use: 1.97 (1.90 to 2.04); past use: 1.21 (1.16 to 1.26) | |
| Relative risk of breast cancer mortality, HR (95% CI): | | | |
| Estrogen alone | 0.60 (0.37 to 0.97) | Did not evaluate mortality | |
| Estrogen+progestogen | 1.35 (0.94 to 1.95) | | |
| Absolute risk of invasive breast cancer: | | | |
| Measure | Reported: cases per 10 000 person years | Extrapolation: cases per 100 people over 20 years | Estimated cases per 100 people using HT for 5 years starting at age 50, over 20 year follow-up |
| Estrogen alone | -7 | -1.4 | 0.5 |
| Estrogen+progestogen | 9 | 1.8 | 1.4 (cycled); 2 (continuous) |
| Absolute risk of breast cancer mortality: | | | |
| Estrogen alone | -2 | -0.4 | Did not evaluate mortality |
| Estrogen+progestogen | 0 | 0 | |

CEE=conjugated equine estrogen; CGHFBC=Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer; CI=confidence interval; HR=hazard ratio; HT=hormone therapy; MPA=medroxyprogesterone acetate; NETA=norethindrone acetate; WHI=Women's Health Initiative.

| Factor | NAMS 2023 | BMS 2020 | KSM 2020 | AACE 2017 | ES 2015 | ACOG 2014 |
|---------------------|--|--|---|---|---|---|
| Chỉ định | <ul style="list-style-type: none"> - TC mãn kinh - Loãng xương - POI - GSM | <ul style="list-style-type: none"> - TC mãn kinh - Loãng xương < 60s - POI | <ul style="list-style-type: none"> - TC mãn kinh - Loãng xương < 60s/<10y sau MK - POI | <ul style="list-style-type: none"> -TC mãn kinh - GSM | <ul style="list-style-type: none"> - TC mãn kinh | <ul style="list-style-type: none"> - TC mãn kinh |
| YTNC trước điều trị | < 60 tuổi và MK trong vòng 10 năm | Cân nhắc các lợi ích và nguy cơ K, bắt đầu trước 60s thì lợi ích > nguy cơ | Đánh giá tiền sử bệnh và xn (gan, thận, g, L, xương khớp, pap smear | Tuổi, thời gian MK, L, ĐTĐ, hút thuốc, CVD | Nguy cơ CVD, K vú | Không khuyến cáo |
| Thời gian điều trị | Trước 60s, < 10 y sau MK | Trước 60s và < 10 y sau MK, có thể dự phòng CVD nếu đtr ngay sau MK | Điều trị ngay khi có TC, trước 60s và < 10 y sau MK | < 60 s và < 10 y say MK | < 60 s và < 10 y say MK | < 60 s và < 10 y say MK |
| Liều | Thấp nhất có tác dụng | Liều và thời gian phụ thuộc mức độ và đáp ứng điều trị, cân nhắc nguy cơ K vú | Thấp nhất có tác dụng | Liều thấp nhất và thời gian ngắn nhất có tác dụng | Thấp nhất có tác dụng | Liều thấp nhất và thời gian ngắn nhất có tác dụng và giảm thiểu nguy cơ |
| Thời gian | - tiếp tục sử dụng nếu TC xuất hiện sau ngừng thuốc nếu có nguy cơ thấp CVD và K vú | Liều và thời gian phụ thuộc mức độ và đáp ứng điều trị, cân nhắc nguy cơ K vú | Không giới hạn thời gian nếu sử dụng liều thấp nhất | <= 5 y | Ngắn nhất đạt mục tiêu điều trị và nguy cơ | Dựa trên lợi ích và nguy cơ của từng cá thể |
| Liệu pháp E qua da | Được ưu tiên nếu ít ham muốn tình dục | Được ưu tiên nếu tăng nguy cơ VTE, stroke / > 60s | Nếu tăng nguy cơ VTE/stroke, béo phì, THA, hút thuốc/ >60s | Nếu tăng nguy cơ VTE, giảm stroke và CAD | Nếu tăng nguy cơ VTE, HCCH, tăng TG, ĐTĐ, THA, sỏi mật | Nếu tăng nguy cơ VTE |
| Đường âm đạo/GMS | Khuyến cáo của BS K nếu có ts K vú | Liều thấp E âm đạo không tăng nguy cơ K | Khuyến cáo của BS K nếu có ts K vú, đb nếu sử dụng đường miệng | Ot covered | Tham khảo BS K | Khuyến cáo của BS K nếu có ts K vú |

Box 2: Hormone therapy contraindications and comorbidities

Contraindications

- 
- Breast cancer
 - Endometrial cancer (advanced stage hormonal or non-hormonal)
 - Untreated endometrial hyperplasia or cancer
 - Unexplained vaginal bleeding
 - Myocardial infarction, stroke, or transient ischemic attack
 - Uncontrolled hypertension
 - Peripheral artery disease
 - Unprovoked venous thromboembolism
 - Known clotting disorder
 - Cirrhosis
 - Active hepatitis
 - Porphyria cutanea tarda

Comorbidities of concern

- Controlled hypertension
- Hyperlipidemia
- Diabetes
- Smoking
- Provoked venous thromboembolism
- Chronic inflammatory states
- HIV
- Gallbladder disease
- Ovarian or cervical cancer with suspected hormone responsiveness

Những chế phẩm Estrogen

Table 3 | Estrogens for systemic hormone therapy⁵²⁻⁵⁴

| Name | Route | Typical dose range | Frequency | Equivalent dose |
|----------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------|
| 17- β estradiol | Oral | 0.5-2 mg | Daily | 1 mg |
| | Patch | 0.014-0.1 mg | Once or twice weekly | 0.05 mg |
| | Gel pouch | 0.25-1.25 mg | Daily | 1 mg |
| | Gel pump | 1-4 pumps (0.52-0.75 mg per pump) | Daily | 1-2 pumps |
| | Spra | 1-3 sprays (1.53 mg per spray) | Daily | 2-3 sprays |
| Conjugated equine estrogen | Oral | 0.3-1.25 mg | Daily | 0.625 |
| Conjugated estrogen | Oral | 0.3-1.25 mg | Daily | 0.625 mg |
| Ethinyl estradiol | Oral | 0.01-0.03 mg | Daily | 0.01-0.015 mg |
| Esterified estrogen | Oral | 0.3-2.5 mg | Daily | 0.625 mg |
| Estradiol acetate | Vaginal ring | 0.05 mg; 0.10 mg | 90 days | 0.05 mg |
| Estropipate | Oral | 0.625-5 mg | Daily | 0.625 mg |

PROGESTERON

Table 4 | Progestogens for hormone therapy⁵²⁻⁵⁴

| Name | Route | Dose range | Frequency | Side effects |
|-----------------------------|------------------------------|--|---|--|
| Micronized progesterone | Oral | 100-300 mg; 200-300 mg (300 mg rarely needed) | Daily; cycled | Somnolence, fatigue, bloating, abdominal pain, nausea, dizziness |
| Levonorgestrel | IUD | 52 mg*† | 5 years (approved in EU, off-label in US) | Pain with placement, pelvic pain, breast pain, irregular bleeding and spotting, acne, abdominal pain, nausea, dizziness, headache, fatigue |
| Drospirenone | Oral | 4 mg*† | Daily | Acne, weight gain, nausea, headache, breast tenderness, low libido, hyperkalemia |
| Medroxyprogesterone acetate | Oral (depo unstudied) | 2.5-5 mg; 5-10 mg | Daily; cycled | Bloating, weight gain, abdominal pain, dizziness, fatigue |
| Norethindrone‡ | Oral | 0.35-0.7 mg*†; 0.7 mg | Daily; cycled | Nausea, headache, breast tenderness |
| Norethindrone acetate | Oral | 2.5 mg*† (lowest dose needed is 0.5 mg, but 2.5 mg is smallest dose available) | Daily; cycled | Edema, nausea, breast tenderness |
| Megestrol acetate | Oral | 20-40 mg | Daily | Hypertension, rash, hot sweats, weight gain, diarrhea, nausea, insomnia, mood swings |
| Micronized progesterone | Capsule inserted vaginally†§ | 100-300 mg; 200-300 mg | Daily; cycled | As above for oral consumption, to a lesser degree |
| Progesterone | Vaginal gelt§ | 4-8% (45-90 mg); 8% | Daily; cycled | Same as oral micronized progesterone, to a lesser degree |

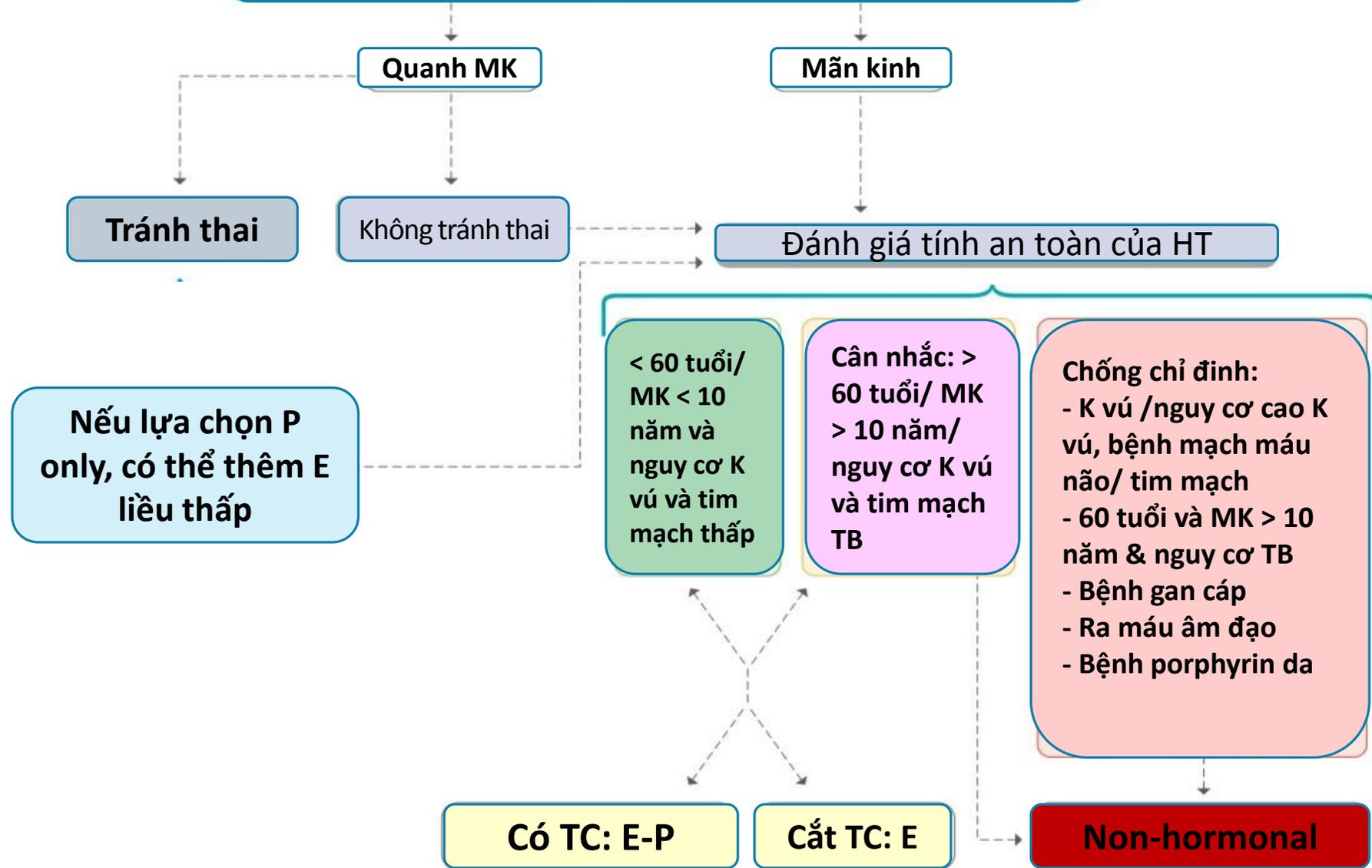
Phối hợp Estrogen và Progesteron

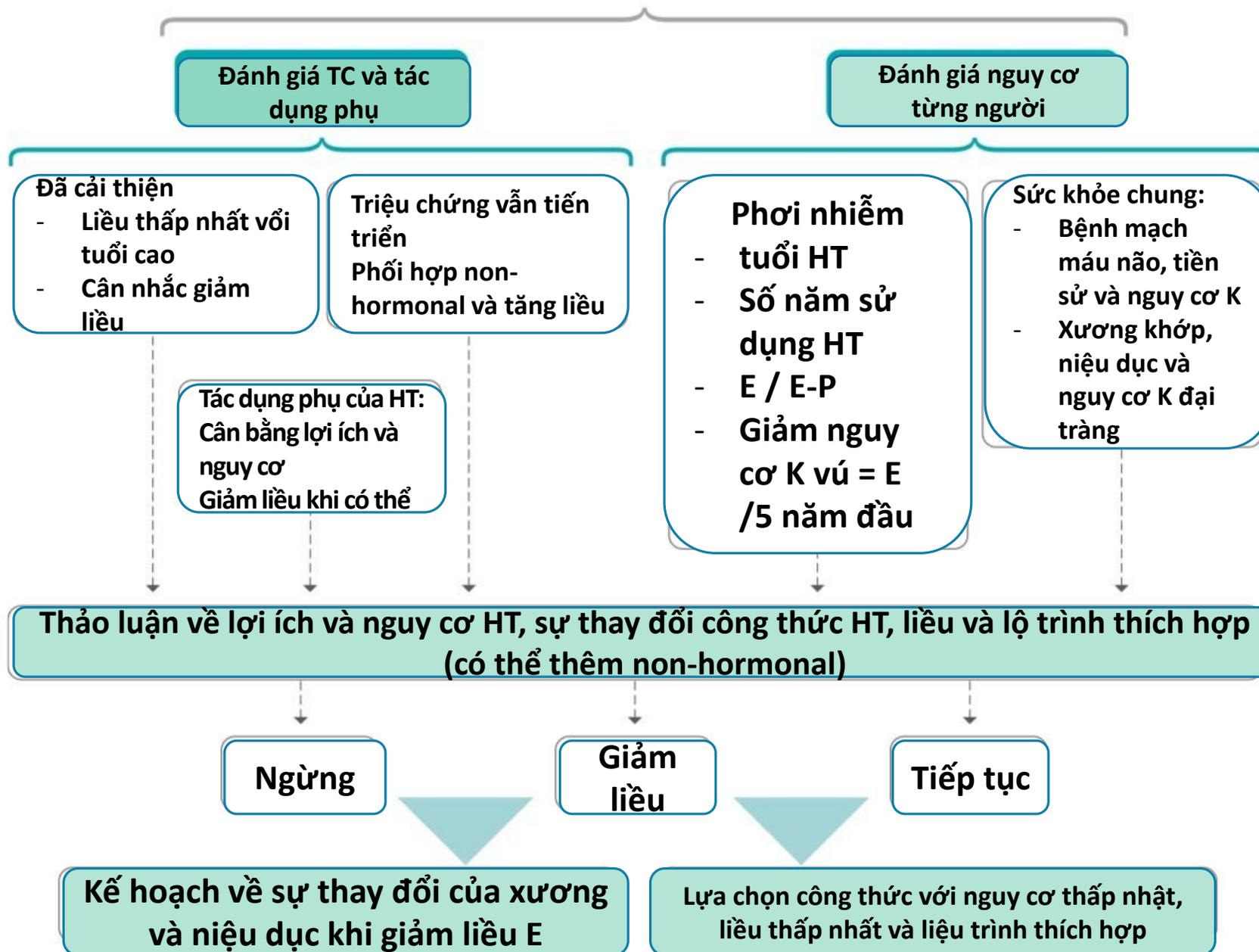
Table 5 | Combined estrogen-progestogen options for hormone therapy⁵²⁻⁵⁴

| Name | Route | Dose range | Frequency |
|--|-------|--|----------------------------------|
| 17-β estradiol NETA | Patch | 0.05 mg+0.14 mg; 0.05 mg+0.25 mg | Twice weekly |
| | Oral | 0.5 mg+0.1 mg; 1.0 mg+0.5 mg | Daily |
| 17-β estradiol+levonorgestrel | Patch | 0.045 mg+0.015 mg | Weekly |
| CEE+MPA | Oral | 0.625 mg+5 mg | CEE daily; CEE+MPA on days 15-28 |
| | | 0.3 mg+1.5 mg; 0.45 mg+1.5 mg; 0.625 mg+2.5 mg; 0.625 mg+5 mg | Daily |
| 17-β estradiol+norgestimate | Oral | 1 mg+0.09 mg | Cyclic |
| 17-β estradiol+micronized progesterone | Oral | 0.5 mg+100 mg; 1 mg+100 mg | Daily |
| 17-β estradiol+drospirenone | Oral | 0.5 mg+0.25 mg; 1mg+0.5 mg; 1 mg+1 mg | aily |
| BZA+CE | Oral | 20 mg+0.45 mg; 20 mg+0.625 mg | Daily |
| Ethinyl estradiol+NETA | Oral | 2.5 μg+0.5 mg; 5 μg+1 mg | Daily |

BZA=bazedoxifene acetate; CE=conjugated estrogen; CEE=conjugated equine estrogen; MPA=medroxyprogesterone acetate; NETA=norethindrone acetate.

Dấu hiệu do thay đổi hormone trong giai đoạn quanh và sau MK





Điều trị giai đoạn tiền mãn kinh

Mục tiêu: kiểm soát vòng kinh, tránh thai và giảm nhẹ triệu chứng

- viên uống tránh thai phối hợp; có thể chuyển từ liệu pháp hormone tránh thai sang liệu pháp hormone sau mãn kinh nếu tránh thai không cần thiết
- Liệu pháp Progesterol: dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel; chú ý tác dụng phụ (tăng cân, đau vú, giữ nước, khí hư âm đạo)

Điều trị sau mãn kinh

- E ± P
- estrogen therapy: viên uống, bôi ngoài da
- Progestogen therapy

NICE 2022

- 1** Provide evidence based information about menopause and treatment options and help women make informed, individual decisions about menopause management
- 2** Do not use blood tests to diagnose perimenopause or menopause in women over age 45
- 3** Offer HRT first line for menopause related vasomotor symptoms and low mood
- 4** Do not routinely offer clonidine or antidepressants
- 5** Do not use Fluoxetine or Paroxetine in women taking Tamoxifen
- 6** Offer long term vaginal estrogen for urogenital symptoms, even if taking HRT
- 7** Understand appropriate review and when to refer
- 8** Support women to choose when to stop HRT, do not choose arbitrary limits
- 9** Use pictorial charts to discuss long term risks and benefits of HRT
- 10** Do use blood tests to confirm diagnosis of POI and offer hormonal treatment up to average age of menopause at least

Câu hỏi lượng giá

1. trình bày khái niệm: quanh mãn kinh (perimenopause); mãn kinh, sau mãn kinh (postmenopause)
2. Phân biệt được mãn kinh sớm và suy chức năng buồng trứng sớm
3. Trình bày được các dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm của mãn kinh
4. trình bày được chỉ định điều trị hormone replacement therapy (HRT)
5. trình bày được các CHỐNG chỉ định của HRT
6. Tác dụng phụ khi điều trị E, P đơn độc và phối hợp