



NGUYỄN THỊ NGỌC PHƯỢNG

GIÁO SƯ – BÁC SĨ

*Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. HCM
Việt Nam*

**HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
LẦN THỨ
TP. HỒ CHÍ MINH, 19 & 20/5/2016**





ĐIỀU TRỊ MÃN KINH LIỆU PHÁP HORMONE & KHÔNG HORMONE

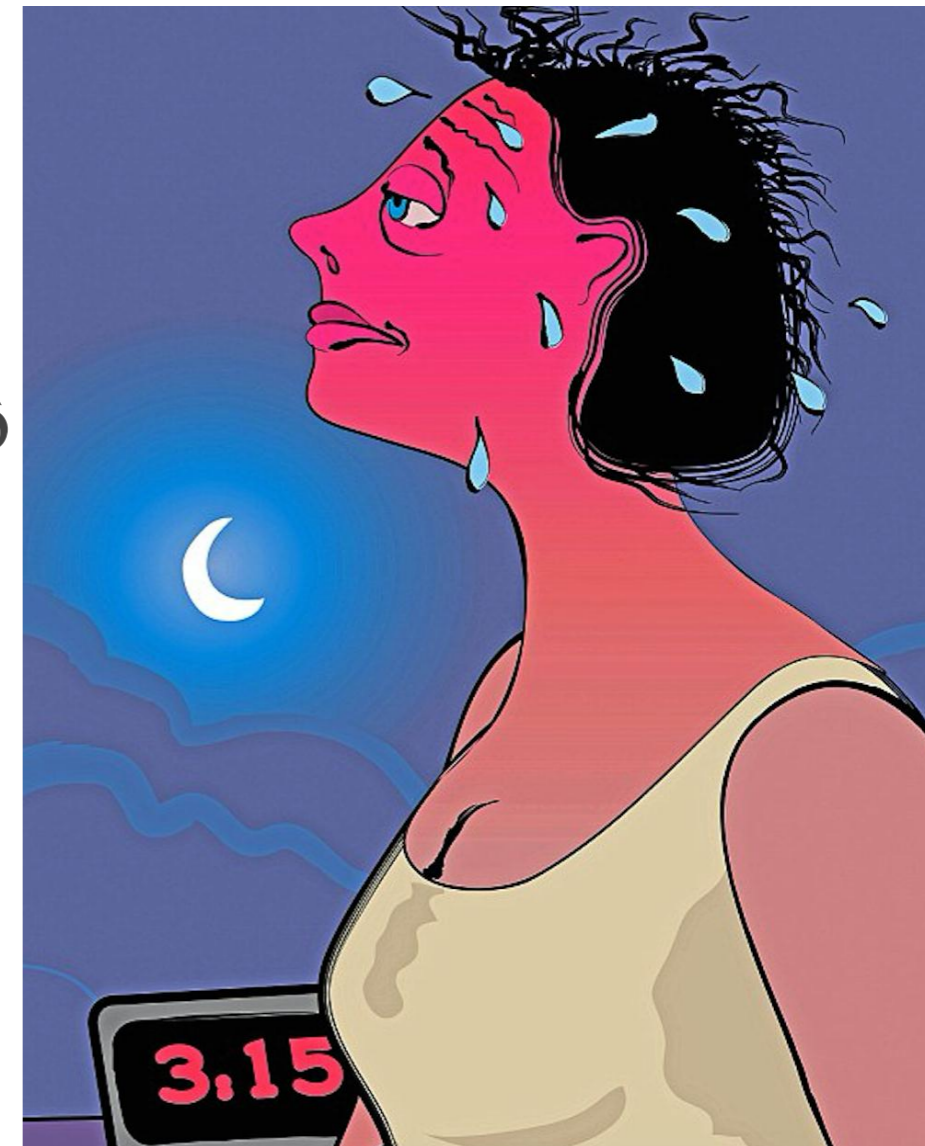
BS. NGUYỄN THỊ NGỌC PHƯỢNG

Phó Chủ tịch Hội Sản Phụ khoa Việt Nam

Chủ tịch Hội Nội tiết và Vô sinh thành phố Hồ Chí Minh

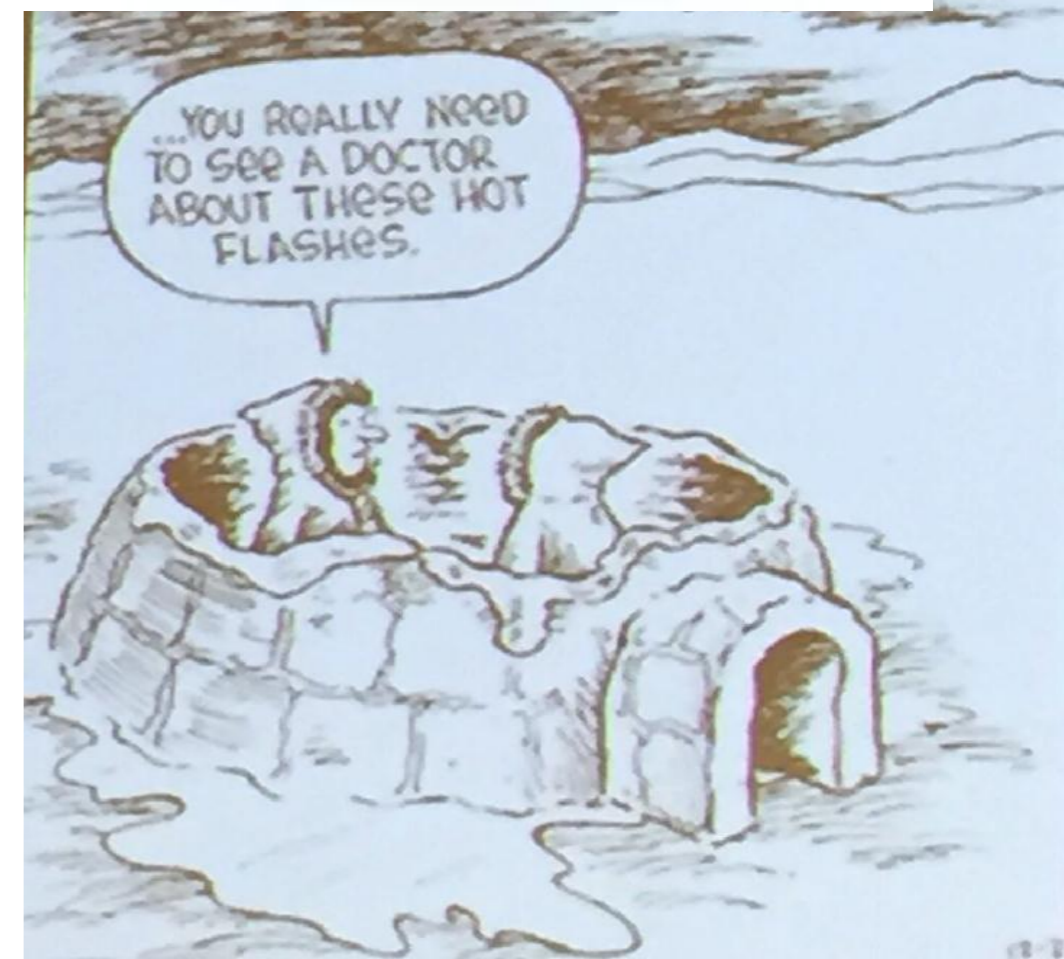
10 NĂM SAU WHI – NHỮNG GÌ ĐÃ LÀM ĐƯỢC

- ▶ WHI - Women' Health Initiative - Sáng kiến về sức khỏe phụ nữ.
- ▶ Công bố tháng 7/2002.
- ▶ Gây ra nhiều thay đổi trong nhận thức - thái độ về điều trị và tác dụng phụ của liệu pháp nội tiết mãn kinh - MHT.
- ▶ Bộc lộ nhiều hạn chế trong phương pháp nghiên cứu.
- ▶ Sau WHI, nhiều nghiên cứu kỹ lưỡng và khoa học hơn về: lợi ích - nguy cơ - hiệu quả - tác dụng phụ của MHT



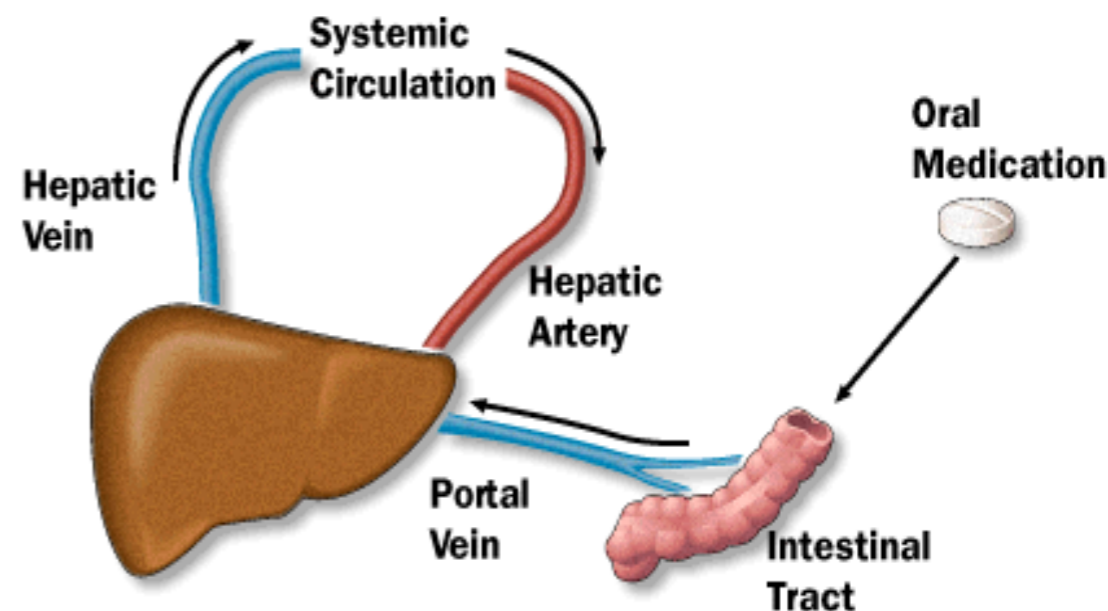
10 NĂM SAU WHI – NHỮNG GÌ ĐÃ LÀM ĐƯỢC

- ▶ Lợi ích của MHT **nhiều hơn** so với nguy cơ khi:
 - được **chỉ định sớm**, quanh tuổi mãn kinh.
 - **Tuổi**: tương đối **trẻ**, dưới 60.
- ▶ MHT có hiệu quả trong: giảm xơ vữa mạch máu, giảm bệnh suất - tử vong do tim mạch; làm chậm tiến trình giảm mật độ xương; làm chậm sa sút trí tuệ (bệnh Alzheimer) ở phụ nữ mới mãn kinh dưới 10 năm.



10 NĂM SAU WHI – NHỮNG GÌ ĐÃ LÀM ĐƯỢC

- ▶ Phụ nữ mãn kinh do **suy buồng trứng sớm**: MHT có **vai trò rất lớn trong bảo vệ** sức khỏe, ngăn ngừa loãng xương - bệnh lý tim mạch.
- ▶ Sử dụng **muộn** (>60 tuổi; mãn kinh > 10 năm) => **nguy cơ** nhiều hơn lợi ích.
- ▶ Estrogen có thể sử dụng qua nhiều đường: uống - thoa - dán - đặt âm đạo.
- ▶ Uống: chuyển hoá ban đầu tại gan - tăng đông - giảm hiệu quả sinh học của hormone => sử dụng qua da/ âm đạo.



10 NĂM SAU WHI – NHỮNG GÌ ĐÃ LÀM ĐƯỢC

- ▶ Liệu pháp estrogen + progesterone: **5 năm** là thời gian an toàn do nguy cơ ung thư vú không tăng.
 - ▶ Liệu pháp estrogen đơn thuần: **7 năm, an toàn.**



LIỆU PHÁP HORMONE

(MENOPAUSE HORMONE THERAPY – MHT)

LIỆU PHÁP HORMONE

- ▶ Estrogen đường toàn thân đã được sử dụng hơn nửa thế kỷ để điều trị các rối loạn tiền mãn kinh.
- ▶ Nhiều nghiên cứu quan sát cho thấy MHT làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch => tiến hành các nghiên cứu RCT để kiểm chứng: WHI và HERS
- ▶ WHI và HERS: không thấy tác dụng mà còn tăng nguy cơ đột quỵ, bệnh tim mạch. Nhiều nghiên cứu phân tích lại cả WHI và HERS cho thấy các kết luận này sai do có nhiều bias!
- ▶ Nghiên cứu mới (KEEPS) => khái niệm **“cửa sổ thời cơ”** và **khẳng định được lợi ích của** liệu pháp hormone đối với phụ nữ tuổi mãn kinh.

LIỆU PHÁP HORMONE



QUYẾT ĐỊNH SỬ DỤNG
CHỌN LỰA BỆNH NHÂN

BẮT ĐẦU SỬ DỤNG
CHỌN LỰA THỜI ĐIỂM

CÁ THỂ HOÁ ĐIỀU TRỊ
CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

KÊ TOA ĐIỀU TRỊ

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

NGỪNG ĐIỀU TRỊ

LIỆU PHÁP HORMONE

- ▶ Phải xem xét từng bệnh nhân
- ▶ Các vấn đề cần cân nhắc:

QUYẾT ĐỊNH SỬ DỤNG CHỌN LỰA BỆNH NHÂN

Tiền căn gia đình

Tiền căn bản thân

Tuổi của bệnh nhân

Tuổi & sức khỏe chồng BN

Thời điểm mãn kinh

Các triệu chứng cơ năng BN gặp phải

BMI

Mong muốn cho cuộc sống sau này

LIỆU PHÁP HORMONE

QUYẾT ĐỊNH SỬ DỤNG
CHỌN LỰA BỆNH NHÂN

- Khám tổng quát
- Siêu âm phụ khoa và nhũ
- Tầm soát các K sinh dục nữ
- Xét nghiệm máu: công thức máu - fibrinogen - chức năng gan - chức năng thận - **D Dimer (?)**



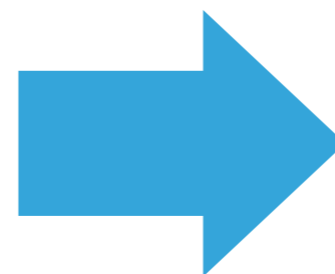
LIỆU PHÁP HORMONE

**BẮT ĐẦU SỬ DỤNG
CHỌN LỰA THỜI ĐIỂM**

► Thời điểm bắt đầu MHT tốt nhất:

* < 60 tuổi

* mới mãn kinh < 10 năm



Cửa sổ thời cơ

► Phụ nữ bắt đầu MHT trên 60 tuổi: **nguy cơ nhiều hơn lợi ích**

► Phụ nữ mãn kinh sớm: bổ sung nội tiết **rất quan trọng**, có thể sử dụng thuốc viên nội tiết tránh thai liều thấp;



LIỆU PHÁP HORMONE

CÁ THỂ HOÁ ĐIỀU TRỊ
CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

Cần thận trọng cân nhắc theo đặc điểm riêng của mỗi người

- ▶ Rối loạn vận mạch: MHT là **lựa chọn đầu tay**
- ▶ Loãng xương: MHT có tác dụng dự phòng **loãng xương** và **gãy xương do loãng xương** dù ở liều rất thấp, nhưng không sử dụng chỉ để dự phòng loãng xương.
- ▶ Bệnh tim mạch: MHT là **lựa chọn đầu tay nếu chưa có tổn thương**
 - ▶ Dự phòng bệnh mạch vành: trẻ, < 60 tuổi, mãn kinh < 10 năm.
 - ▶ Giảm nguy cơ xơ vữa động mạch nếu dùng **sớm**

LIỆU PHÁP HORMONE

CÁ THẺ HOÁ ĐIỀU TRỊ CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

- ▶ **Đột quy** phụ thuộc: tuổi - loại progestogen - đường sử dụng - yếu tố nguy cơ sẵn có.
 - ▶ Phụ nữ trẻ quanh tuổi mãn kinh sử dụng MHT an toàn.
 - ▶ *Progesterone vi hạt và Dydrogesterone không làm tăng nguy cơ*
 - ▶ UK General practice research database: **estrogen qua da liều thấp** không làm tăng nguy cơ.
 - ▶ Nghiên cứu trên các điều dưỡng ở Đan Mạch: MHT chỉ làm tăng nguy cơ đột quy ở phụ nữ *sẵn có tăng huyết áp*.
 - ▶ **Phụ nữ mãn kinh sớm: nguy cơ đột quy tăng nếu không sử dụng MHT.**

LIỆU PHÁP HORMONE

CÁ THỂ HOÁ ĐIỀU TRỊ
CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

Ung thư vú:

- ▶ MHT: E + P không làm tăng nguy cơ ung thư vú sau 5 năm
- ▶ MHT: E đơn thuần không làm tăng mà còn giảm (đối với phụ nữ đã cắt tử cung) nguy cơ ung thư vú sau 7 năm
- ▶ Phụ thuộc: thời điểm bắt đầu - thời gian sử dụng - BMI
- ▶ *Progesterone dạng vi hạt, dydrogesterone không làm tăng nguy cơ ung thư vú*
- ▶ Có thể MHT là điều kiện để các tế bào ung thư sẵn có phát triển nhanh hơn

=> **KHUYẾN CÁO: DỪNG 5 NĂM là AN TOÀN**

LIỆU PHÁP HORMONE

CÁ THỂ HOÁ ĐIỀU TRỊ
CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

- ▶ **Đái tháo đường**: MHT có tác dụng giảm đường huyết nhưng cơ chế chưa rõ, có thể do tăng nhạy cảm với insulin.
- ▶ **Viêm tắc tĩnh mạch**: (venous thromboembolism - VTE)
 - ▶ VTE là **chống chỉ định của MHT**
 - ▶ ***Dydrogesterone kết hợp estrogen thiên nhiên (17 β estradiol)*** được chứng minh không làm tăng nguy cơ VTE.
 - ▶ ***Estrogen qua da không làm tăng nguy cơ VTE*** do không qua chuyển hoá ban đầu ở gan.

LIỆU PHÁP HORMONE

CÁ THỂ HOÁ ĐIỀU TRỊ
CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

▶ Triệu chứng tiết niệu - sinh dục:

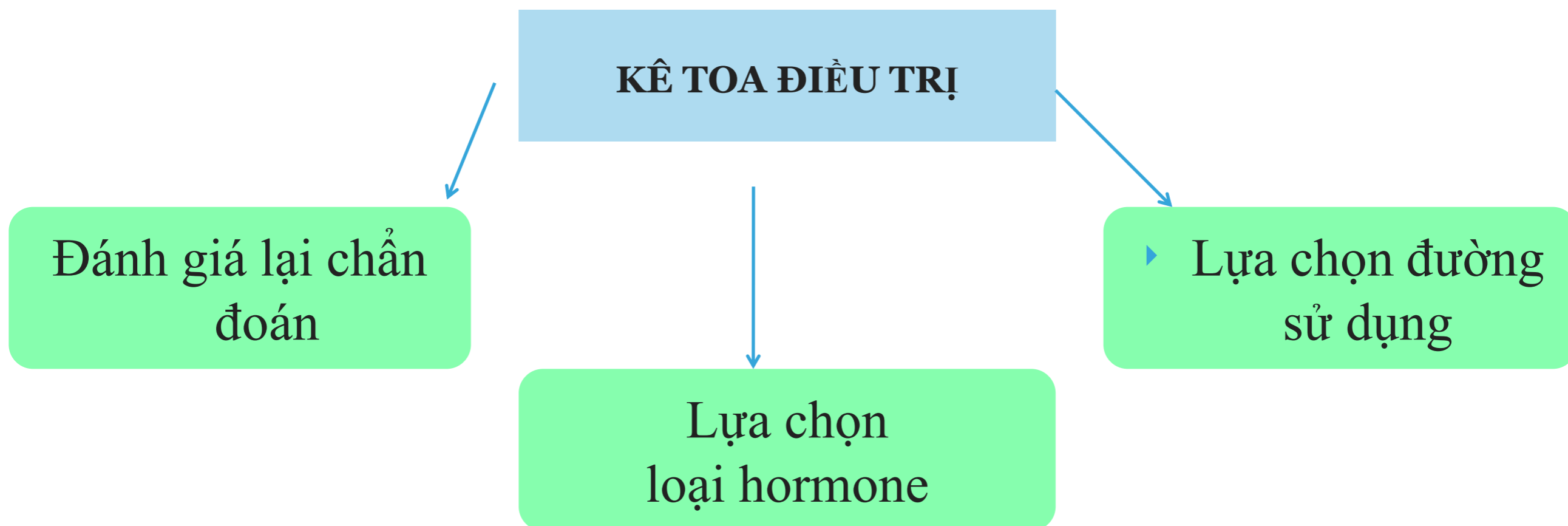
- Estrogen tại chỗ có tác dụng điều trị tốt
- Estrogen tại chỗ ít gây tăng sinh nội mạc tử cung và ít ảnh hưởng toàn thân nếu sử dụng ngắt ngày
- Estrogen tại chỗ sử dụng dưới 12 tháng: không cần progestogen kèm theo

LIỆU PHÁP HORMONE

CÁ THỂ HOÁ ĐIỀU TRỊ
CÂN NHẮC NGUY CƠ - LỢI ÍCH

- ▶ Tri giác và trí tuệ:
 - ▶ MHT có tác dụng tốt **bảo vệ não bộ & giảm nguy cơ bệnh Alzheimer** đến 29 - 44 % đối với phụ nữ trẻ, < 60 tuổi, mãn kinh sớm, đã cắt bỏ 2 buồng trứng
 - ▶ WHI: trên 65 tuổi, MHT có hại với chức năng nhận thức.
- ▶ Khí sắc: MHT làm giảm bất thường như đau gắt, khó chịu, trầm cảm...

LIỆU PHÁP HORMONE



LỰA CHỌN ESTROGEN

KÊ TOA ĐIỀU TRỊ

▶ Cân nhắc sử dụng estrogen:

- Trẻ, < 60 tuổi, mãn kinh < 10 năm.
- Rối loạn vận mạch
- Rối loạn thần kinh thực vật



**GIẢM CHẤT LƯỢNG
CUỘC SỐNG**

▶ Còn tử cung => sử dụng *progestogen* kèm theo.

▶ Cắt tử cung => không cần sử dụng *progestogen* kèm theo trừ:

- ▶ Cắt tử cung do ung thư nội mạc tử cung
- ▶ Cắt tử cung do u lạc nội mạc tử cung
- ▶ Cắt tử cung bán phần

LỰA CHỌN ESTROGEN

KÊ TOA ĐIỀU TRỊ

▶ Các loại estrogen:

• Estradiol valerate

• CEE (Premarin)

• 17β estradiol

UÔNG

UÔNG, THOA/DÁN

là công thức estrogen do nang noãn tiết ra mỗi chu kỳ kinh nguyệt

▶ Các đường sử dụng: uống - qua da - đặt âm đạo (estriol)

LỰA CHỌN ESTROGEN**KÊ TOA ĐIỀU TRỊ**

	Estrogen uống	Estrogen qua da
Dược động học	Nồng độ huyết thanh dao động	Nồng độ huyết thanh tương đối ổn định
Chỉ số viêm (thí dụ, C-reactive protein- CRP)	Tăng tổng hợp CRP	Không ảnh hưởng
Tác dụng chuyển hóa Lipid	Triglycerides và HDL tăng LDL giảm	Triglycerides giảm HDL và LDL không ảnh hưởng
Huyết áp	Tăng	Giảm
Insulin-like growth factor 1 (ILGF-1)	Giảm (có thể dẫn đến giảm khối cơ bắp và tăng khối lượng mỡ)	Không ảnh hưởng
Sex hormone-binding globulin (SHBG)	Tăng cao	Tăng nhẹ
Tổng hợp protein tăng đông máu (do men gan kích thích)	Tăng (có thể tăng nguy cơ viêm tắc huyết khối tĩnh mạch)	Không ảnh hưởng (không tăng nguy cơ thuyên tắc HKTM nếu sử dụng liều thấp)

LỰA CHỌN PROGESTOGEN

KÊ TOA ĐIỀU TRỊ

- ▶ Progestogen kết hợp với estrogen để tránh tăng sản nội mạc tử cung
- ▶ Cách phối hợp với estrogen: liên tục hoặc 12-14 ngày/chu kỳ
- ▶ Nguồn gốc: nên sử dụng các loại hormone thiên nhiên hoặc gần thiên nhiên
 - Thiên nhiên: progesterone
 - Bán tổng hợp: micronized progesterone, dydrogesterone
 - Tổng hợp

LỰA CHỌN PROGESTOGEN

KÊ TOA ĐIỀU TRỊ

▶ *Sử dụng progestogen và nguy cơ ung thư vú?*

- ▶ WHI: **MPA** và **CEE** liên tục làm tăng ung thư vú sau 5 năm, estrogen đơn thuần không làm tăng ung thư vú sau 7 năm

▶ **KEEPS:**

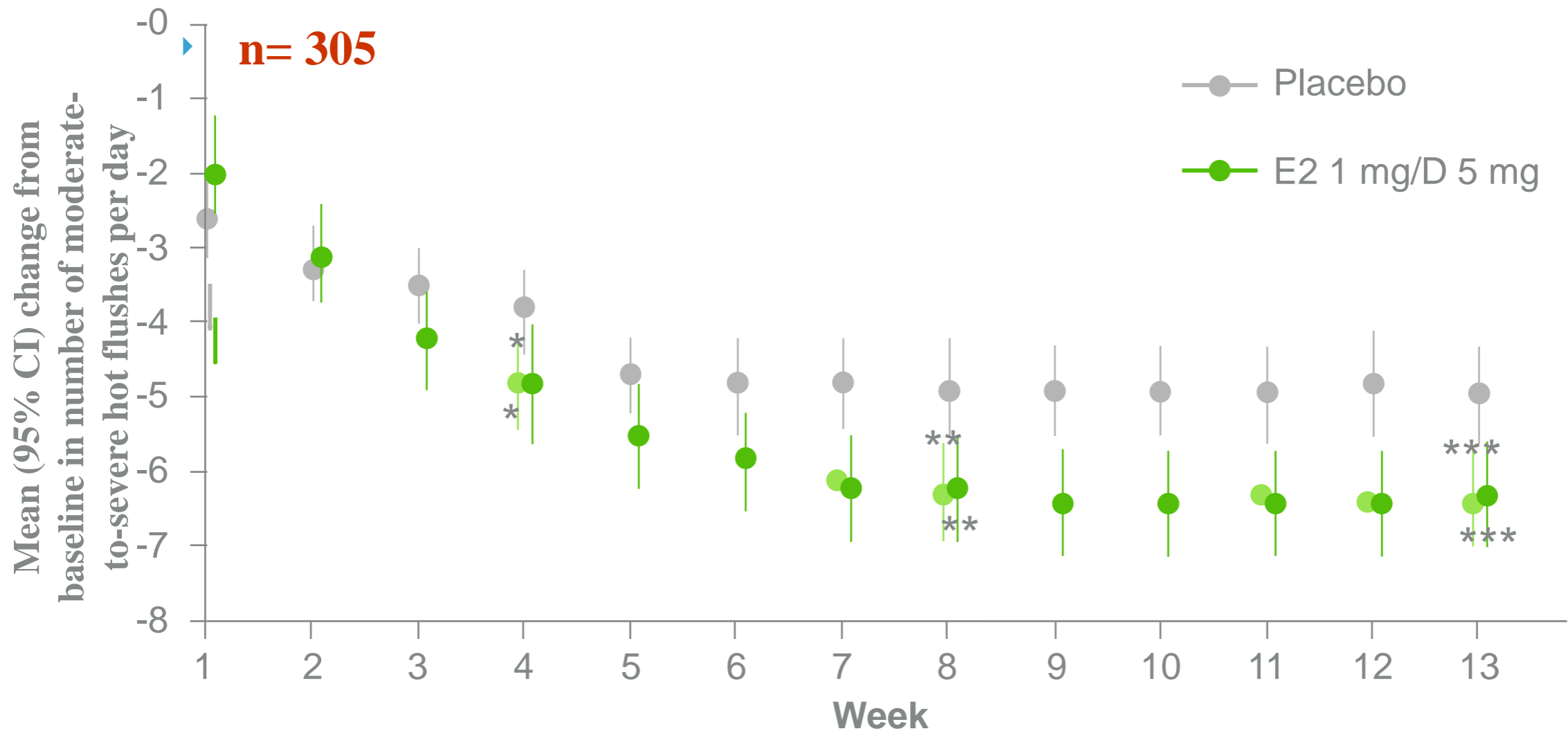
- MHT với **estradiol** và **micronized progesterone** không làm tăng tỷ lệ ung thư vú sau 4 năm nghiên cứu.
- Nhóm 1: micronized progesterone + 17 β -estradiol qua da
- Nhóm 2: micronized progesterone + CEE
- Nhóm 3 : placebo

Tỷ lệ ung thư vú ở cả 3 nhóm đều không tăng.

- ▶ **N/C Pháp và Phần Lan: dydrogesterone** và **micronized progesterone** nguy cơ ung thư vú thấp so với progestogen khác.

ESTRADIOL/DYDROGESTERONE GIẢM TRIỆU CHỨNG VẬN MẠCH HIỆU QUẢ

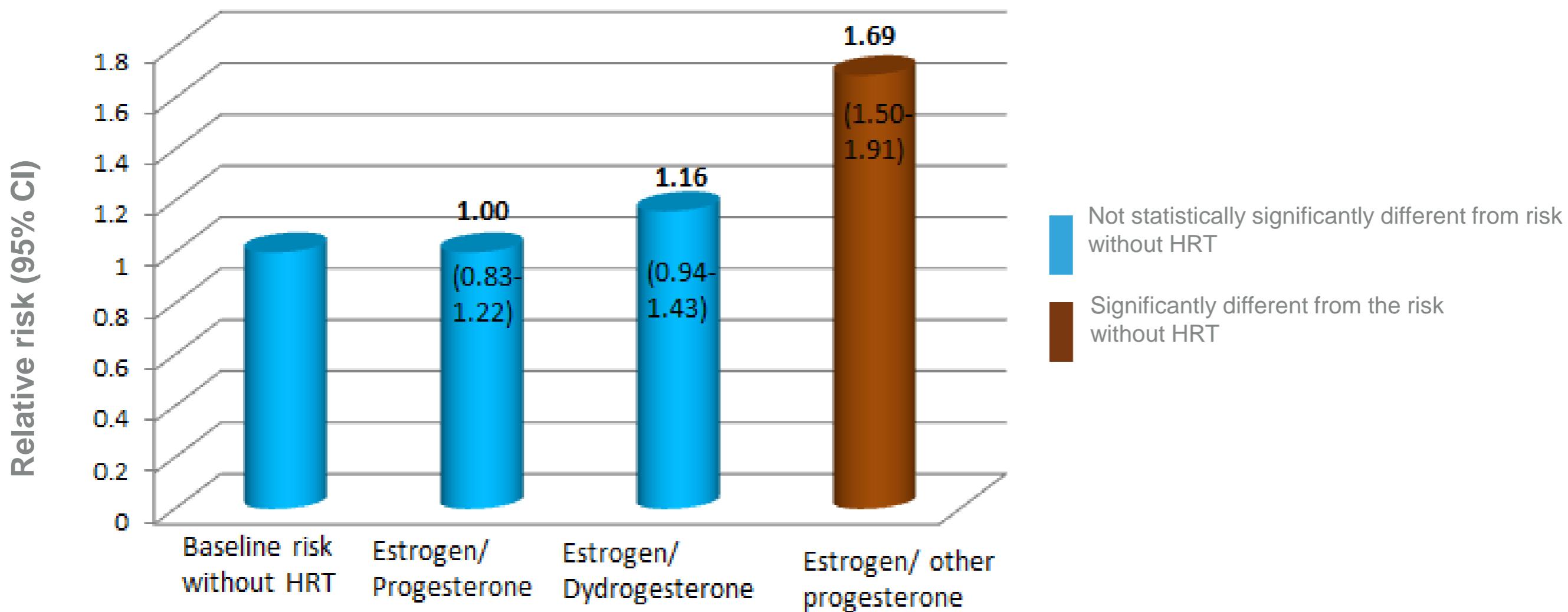
- ▶ Giảm có ý nghĩa tr/ch bốc nóng mặt cổ nặng – trung bình so với placebo



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. placebo

Figure reproduced from Maturitas, 67, Stevenson JC et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17 β -oestradiol and 2.5mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study. 227–32, Copyright (2010), with permission from Elsevier.

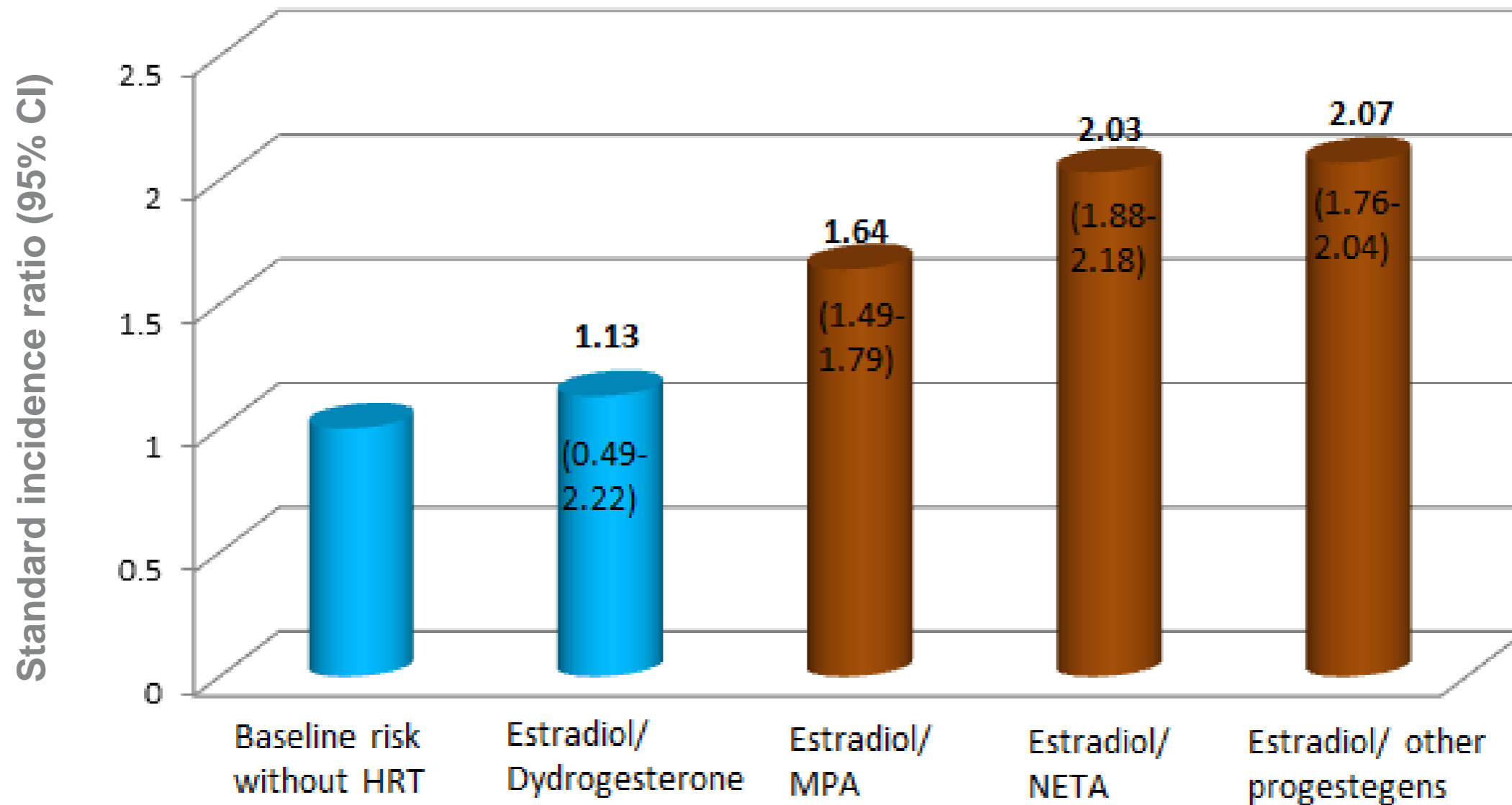
LỰA CHỌN PROGESTOGEN VÀ NGUY CƠ UNG THƯ VÚ: NGHIÊN CỨU ĐOÀN HỆ FRENCH



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.

LỰA CHỌN PROGESTOGEN VÀ NGUY CƠ UNG THƯ VÚ: NGHIÊN CỨU ĐOÀN HỆ FINNISH

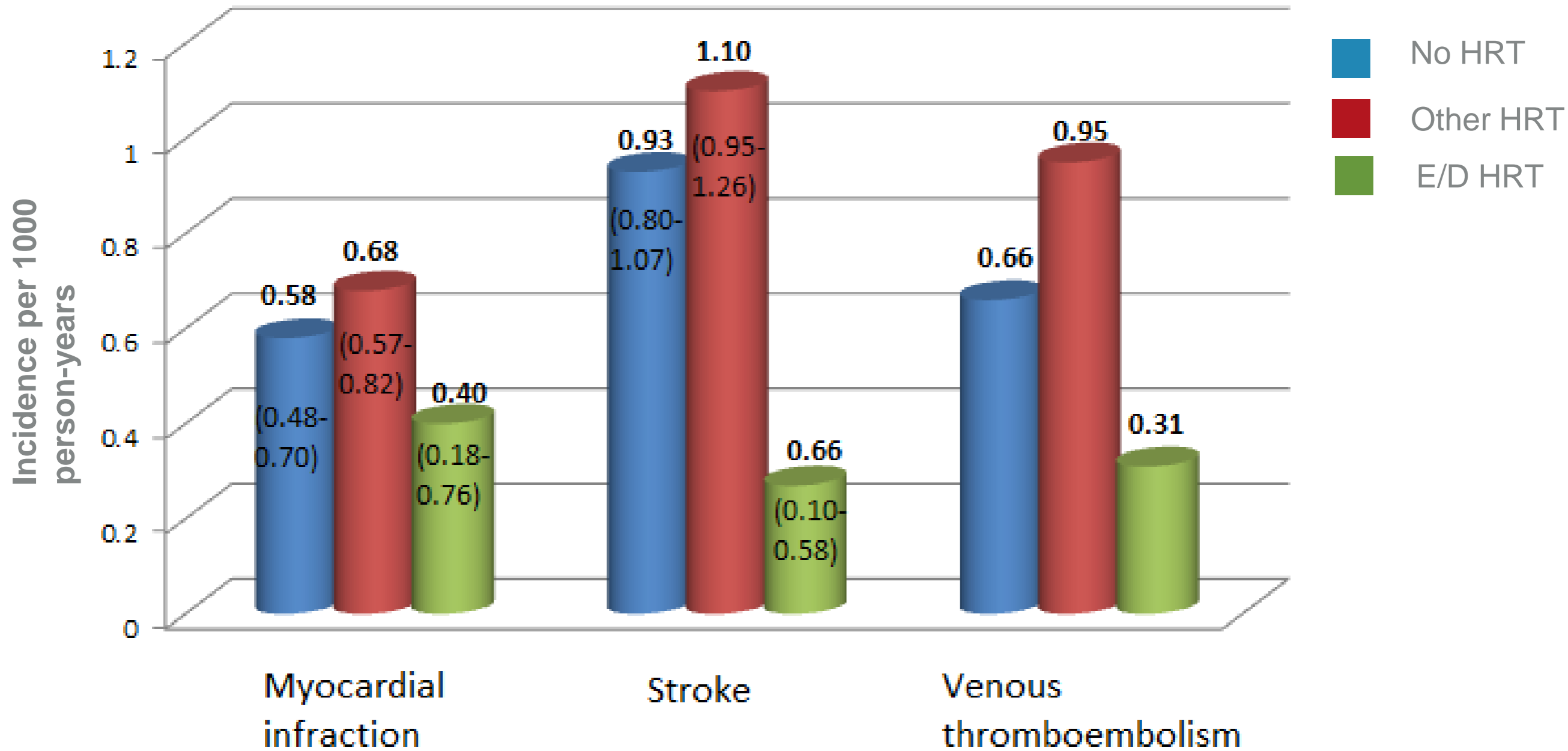


N = 50,210; women >50 years of age; treatment duration 5 years

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 *E2/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

ESTRADIOL/DYDROGESTERONE CÓ KHUYNH HƯỚNG GIẢM NGUY CƠ TIM MẠCH

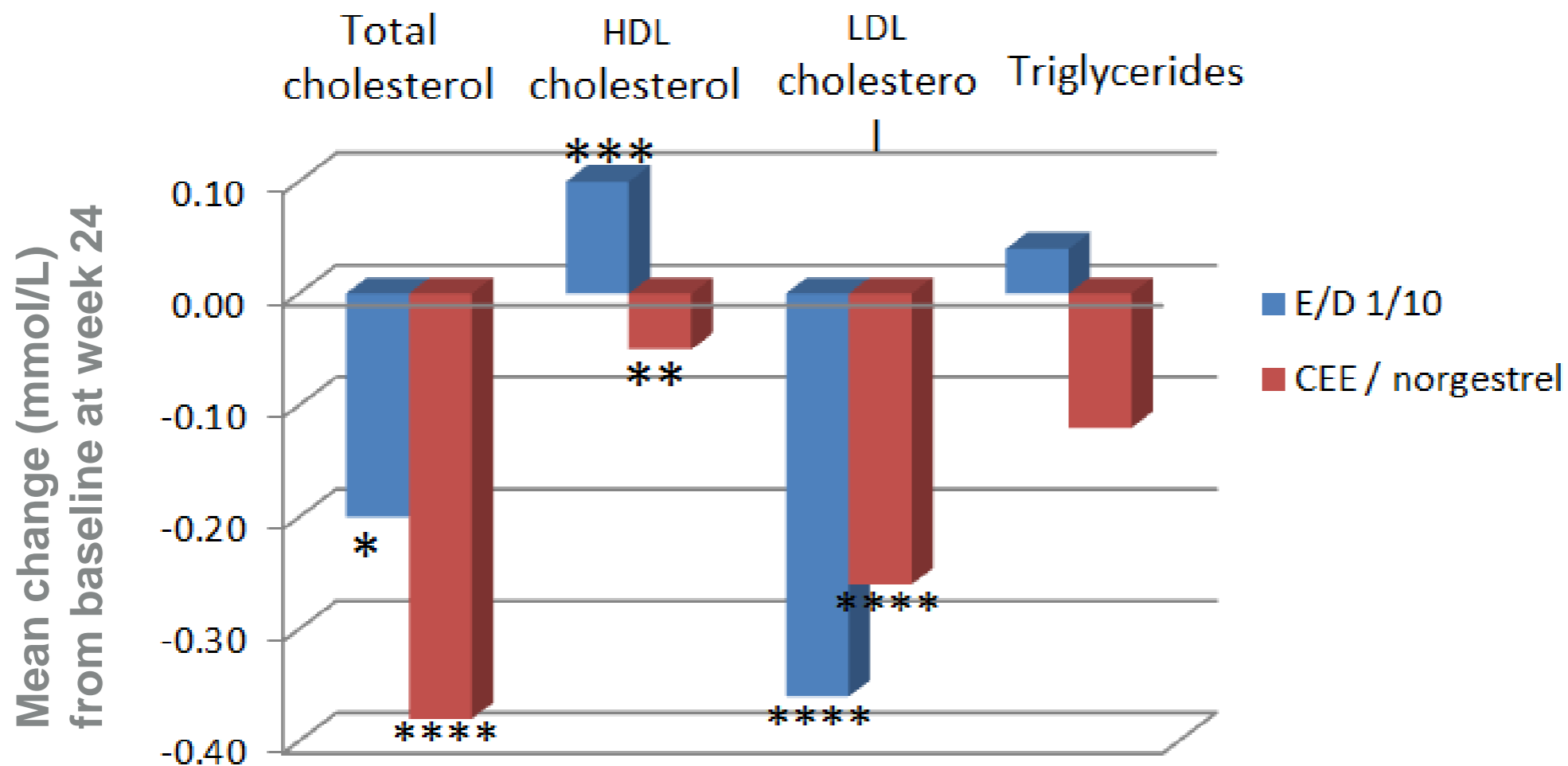


▶ Schneider C et al. Climacteric 2009;12:445–53.

LIPID PROFILE ESTRADIOL/DYDROGESTERONE VS. CEE/NORGESTREL

Trong một nghiên cứu 24 tuần trên 193 phụ nữ ở tuổi quanh và sau mãn kinh:

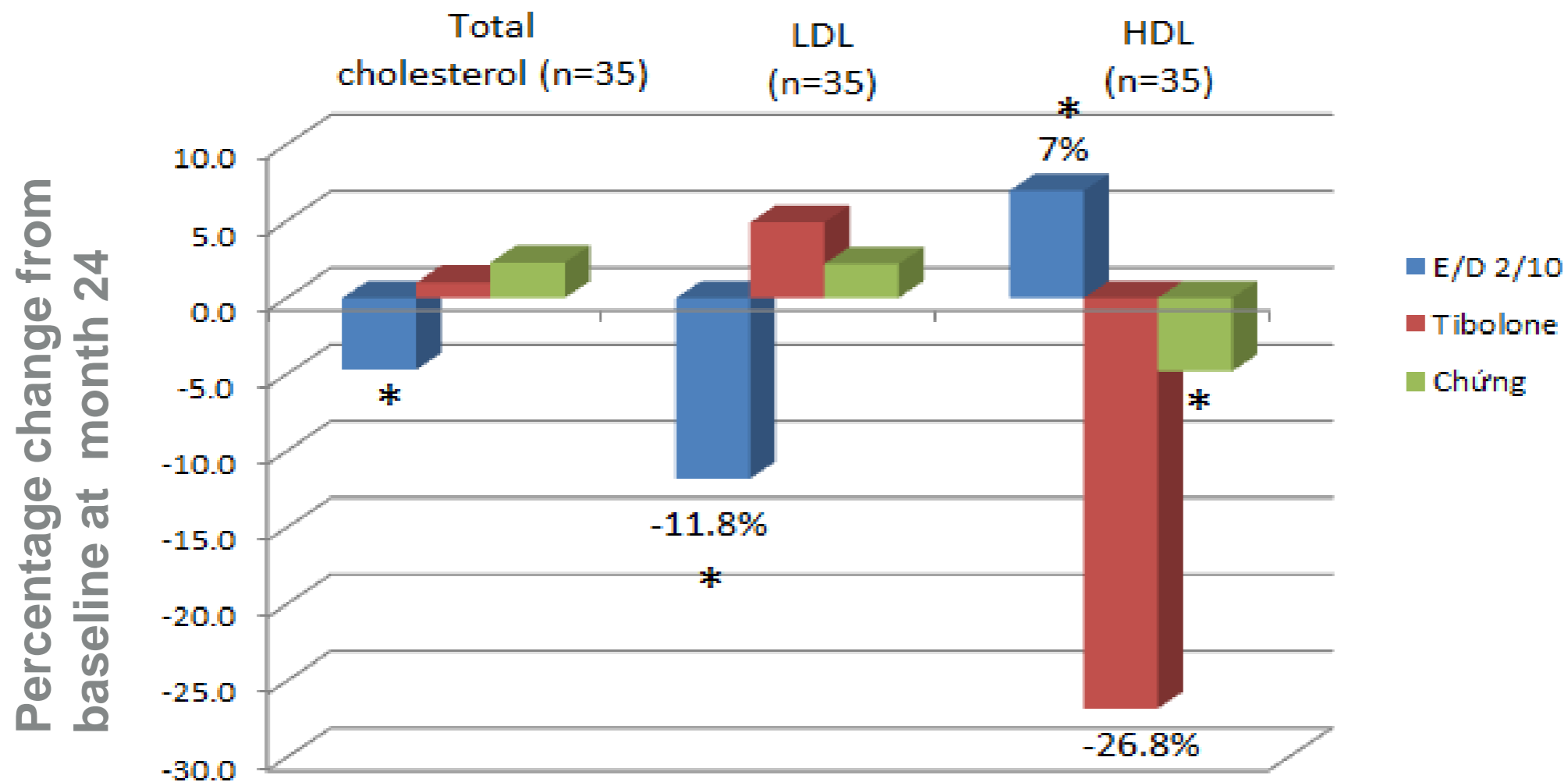
- ▶ HDL tăng đáng kể khi sử dụng E/D
- ▶ HDL giảm khi sử dụng CEE/norgestrel (0.625/0.15 mg)



*p<0.05, **p=0.01, ***p=0.003, ****p=0.001 vs. baseline

LIPID PROFILE ESTRADIOL/DYDROGESTERONE VS TIBOLONE

Thay đổi của lipids huyết thanh trong một nghiên cứu mở trên 140 phụ nữ vừa mãn kinh: Sau 24 tháng, E/D 2/10 tăng mean HDL- cholesterol 7%, so với giảm 26.8% HDL cholesterol sử dụng tibolone

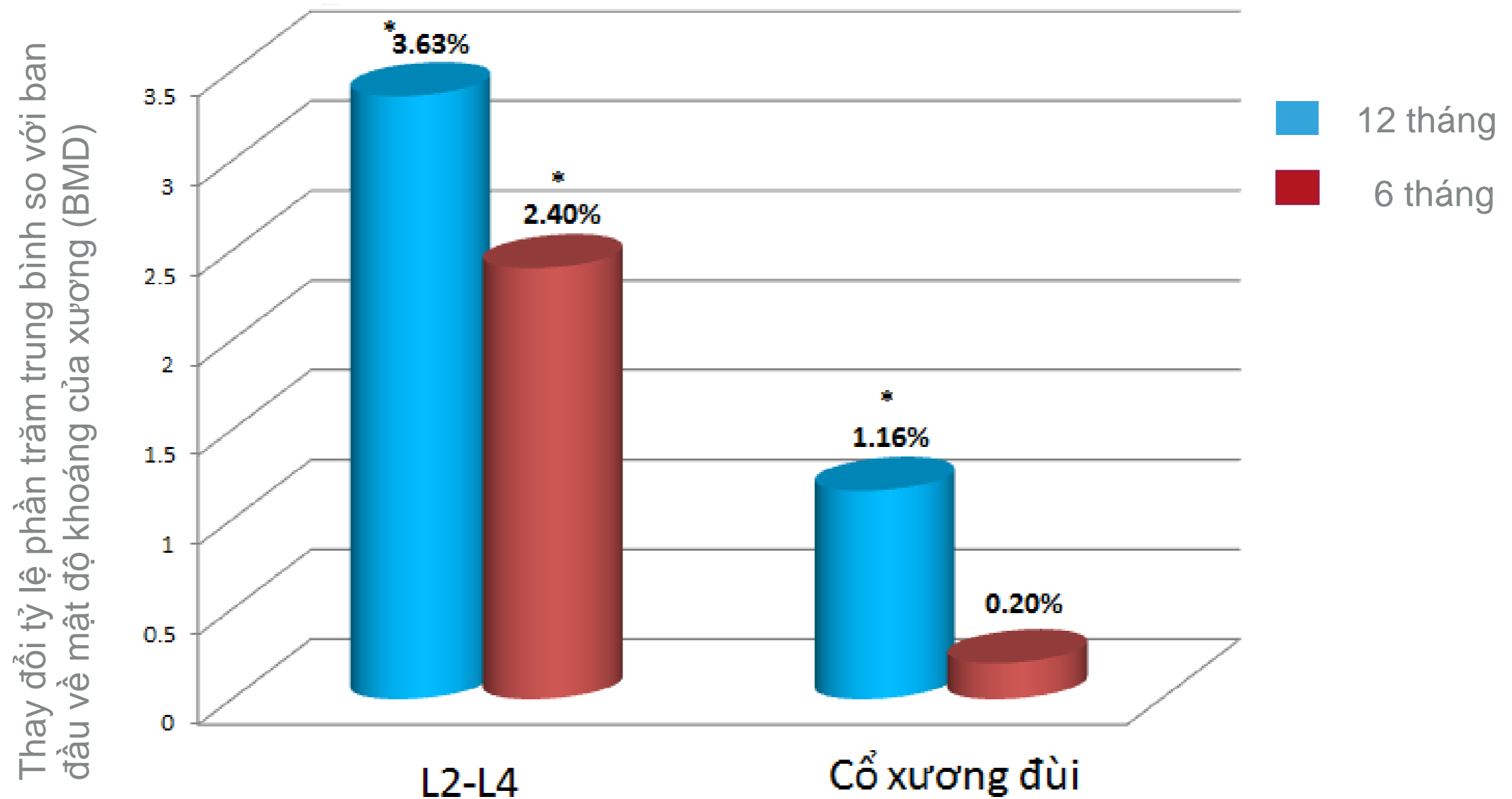


*p<0.05 vs. baseline

Hänggi W et al. Brit J Obst Gyn 1997;104:708-17.

ESTRADIOL/DYDROGESTERONE ĐIỀU TRỊ LIÊN TỤC CẢI THIẾN MẬT ĐỘ KHOÁNG CỦA XƯƠNG (BMD)

- 1/5, 1/10 và 1/20 điều trị liên tục làm tăng có ý nghĩa mật độ khoáng của xương cột sống thắt lưng và xương hông so với ban đầu (n=214)



*p < 0,01 so với ban đầu

Stevenson J và cộng sự. Maturitas 2001;38:197–203.

LIỆU PHÁP HORMONE

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

▶ *Hẹn tái khám sau khi hết **toa đầu** nhằm xem:*

- Thuốc có phù hợp không?
- Có tác dụng phụ không?
- Điều chỉnh (liều - đường dùng)?

▶ *Tái khám mỗi 6 tháng – 1 năm:*

- Khám tổng quát + Khám phụ khoa,
- Siêu âm phụ khoa, siêu âm nhũ hoặc chụp Xquang nhũ, nếu trên 40 tuổi, đo mật độ xương, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, chức năng thận,
- Xét nghiệm tầm soát ung thư sinh dục nữ.
 - *Thảo luận với bệnh nhân về kết quả điều trị và lợi ích - nguy cơ.*

LIỆU PHÁP HORMONE

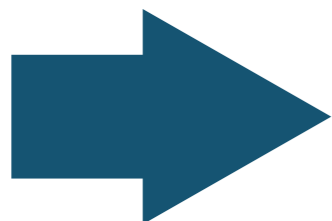
NGỪNG SỬ DỤNG

- ▶ Thời gian sử dụng: E + P :5 năm; estrogen đơn thuần: 7 năm.
- ▶ Một số đối tượng khác:
 - ▶ *Mãn kinh sớm*: dùng viên nội tiết tránh thai liều thấp đến tuổi MK trung bình.
 - ▶ *Dự phòng loãng xương, không sử dụng được bisphosphonate*: MHT > 5 -7 năm => thảo luận.
- ▶ *Ngưng*: đột ngột/ từ từ; 50% phụ nữ: các triệu chứng sẽ xuất hiện trở lại => xem xét MHT tiếp tục hoặc liệu pháp không nội tiết.
- ▶ **Hội nghị IMS (4-6 December 2015 tại Taipei)** : nếu đang sử dụng, có hiệu quả, không tác dụng phụ, có cần ngưng sau 5 – 7 năm?

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

LIỆU PHÁP KHÔNG HORMONE

LIỆU PHÁP KHÔNG HORMONE

```
graph TD; A[LIỆU PHÁP KHÔNG HORMONE] --> B[KHÔNG KÊ TOA]; A --> C[KÊ TOA]
```

KHÔNG KÊ
TOA

KÊ TOA

LIỆU PHÁP KHÔNG HORMONE

LIỆU PHÁP KHÔNG KÊ TOA

➤ Thay đổi lối sống

- ▶ Tập luyện thể thao
- ▶ Hướng dẫn kiến thức và tập luyện
- ▶ Thiền, hít thở sâu cách quãng, thư giãn
- ▶ Thôi miên
- ▶ Dinh dưỡng và thực phẩm chức năng

LIỆU PHÁP KHÔNG KÊ TOA

THỰC PHẨM CHỨC NĂNG:

- đậu nành và các chế phẩm từ đậu nành: nhiều nghiên cứu cho thấy tác dụng thấp.
- Dong quai và black cohosh cần sử dụng chung với nhiều chất khác để có tác dụng.
- Vitamin E có vẻ giúp được cho bệnh nhân.
- Omega-3 có lợi, sử dụng được.
- Vitamin D3 giúp phụ nữ mãn kinh giảm gãy xương.

LIỆU PHÁP KHÔNG KÊ TOA

THỰC PHẨM CHỨC NĂNG:

- *Maca – Lepidium Meyenii*:

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.

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.

(Hội nghị IMS 4-6/12/2015 tại Taipei)

LIỆU PHÁP KÊ TOA

- ▶ Muối paraxetine.
- ▶ Selective Serotonin Reuptake inhibitors (SSRI) và Serotonin-Norepinephrine Reuptake inhibitors (SNRI).
- ▶ Gabapentinoids
- ▶ Clonidine

LIỆU PHÁP KHÁC

- ▶ Chăm cứu
- ▶ Phong bế hạch hình sao

KẾT LUẬN

- ▶ Phụ nữ *mãn kinh có triệu chứng rối loạn cơ năng nặng nề*:
 - *Cần sử dụng MHT ngay sau sàng lọc để đảm bảo chất lượng cuộc sống*
 - *Thời gian sử dụng*: tùy thuộc mục đích sử dụng
 - *Cần chọn loại estrogen và progestogen phù hợp, ít tác dụng phụ*
- ▶ *Phụ nữ mãn kinh sớm* tự nhiên hoặc do phẫu thuật... cần phải sử dụng MHT ít nhất đến tuổi mãn kinh trung bình.
- ▶ Phụ nữ có *triệu chứng mãn kinh nhẹ*, hoặc sau khi đã điều trị các rối loạn mãn kinh: xem xét khả năng ngưng điều trị hormone, có thể chuyển sang *liệu pháp không hormone*.

KẾT LUẬN

- ▶ Sử dụng MHT cần lưu ý các vấn đề:
 - *Cửa sổ thời cơ*; tiền sử và bệnh lý người sử dụng
 - *Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch* cần được lưu ý
 - *Chọn loại estrogen và progestogen* ít tác dụng phụ: kết hợp **17 β -estradiol và dydrogesterone** đã được chứng minh không làm tăng nguy cơ ung thư vú, không tăng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và đột quy
 - Người bệnh cần được tư vấn kỹ lưỡng về lợi ích - nguy cơ - kết quả điều trị mỗi lần tái khám.
- ▶ *Lối sống hoạt động tích cực, dinh dưỡng khoa học, tập luyện hằng ngày, giữ cơ thể không béo phì, tinh thần thanh thản*, là cách tốt nhất để giữ gìn sức khỏe của phụ nữ tuổi mãn kinh.



Xin chân thành cảm ơn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1771–1780.
2. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA.* 2004;291(1):47–53.
3. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric.* 2012;15(3):217–228.
4. North American Menopause Society The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19(3):257–271.
5. Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M, British Menopause Society, Women's Health Concern The 2013 British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause Int.* 2013;19(2):59–68.
6. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2103 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013;16:316–337.
7. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006;96(7):1226–1235.
8. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep.* 2010;33(4):539–549.
9. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause.* 2010;17(4):823–827.
10. Lamont J. Female sexual health consensus clinical guidelines. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(8):769–775.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

11. Gregersen N, Jensen PT, Giraldi AE. Sexual dysfunction in the peri- and postmenopause. Status of incidence, pharmacological treatment and possible risks. A secondary publication. *Dan Med Bull*. 2006;53(3):349–353.
12. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005;22(1):1–38. [No authors listed]
13. Shuster LT, Rhodes DR, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2009;65(2):161–166.
14. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. July2013 [Epub ahead of print.]
15. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for post-menopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20(3):342–353.
16. Maki P. Is timing everything? New insights into why the effect of estrogen therapy on memory might be age dependent. *Endocrinology*. 2013;154(8):2570–2572.
17. Daniel JM. Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing. *Horm Behav*. 2013;63(2):231–237.
18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465–1477.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729–1738.
20. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669–683.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

21. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47(7):1175–1187.
22. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):1–9.
23. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy post-menopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243–3253.
24. Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012;15(Suppl 1):3–10.
25. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013;74(4):391–392.
26. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, et al. A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. *Fertil Steril*. 2012;98(2):313–314.
27. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1–s66.
28. Valdiviezo C, Lawson S, Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(2):148–155.
29. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2701–2707.
30. Zhu L, Brown WC, Cai Q, et al. Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):424–434.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

31. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric*. 2012;15(3):229–234.
32. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305–1314.
33. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD., Jr Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause*. 2012;19(3):272–277.
34. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009;33(1):32–40.
35. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1027–1037.
36. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.
37. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1379–1384.
38. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295(14):1647–1657.
39. Beral V, Million Women Study Collaborators Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
40. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(4):296–305.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

41. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332(24):1589–1593.
42. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(10):950–964.
43. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1027–1032.
44. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–845.
45. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362(9382):428–432.
46. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in post-menopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227–1231.
47. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause*. 2011;18(10):1052–1059. [[PubMed](#)]
48. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*. 2013;20(6):695–709.
49. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res*. 2011;1379:188–198.
50. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):345–357.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

51. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651–2662.
52. Soares CN. Can depression be a menopause-associated risk? *BMC Med*. 2010;8:79.
53. MacBride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87–94.
54. North American Menopause Society The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):355–369.
55. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes survey. *Menopause*. 2013;20(10):1043–1048.
56. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522.
57. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(Suppl 1):37–43.
58. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD001405.
59. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1985;313(16):969–972.
60. AlHilli MM, Hopkins MR, Famuyide AO. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(3):393–400.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

61. Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(8):723–747.
62. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause*. 2004;11(3):356–367.
63. Sood R, Shuster L, Smith R, Vincent A, Jatoi A. Counseling postmenopausal women about bioidentical hormones: ten discussion points for practicing physicians. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(2):202–210.
64. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(2):161–169.
65. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):1–11.
66. Minkin MJ. Considerations in the choice of oral vs transdermal hormone therapy: a review. *J Reprod Med*. 2004;49(4):311–320.
67. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril*. 1999;72(3):389–397.
68. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas*. 1997;27(3):261–274.
69. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause*. 2001;8(1):10–16.
70. de Lignieres B. Oral micronized progesterone. *Clin Ther*. 1999;21(1):41–60.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

71. Sitruk-Ware R, Bricaire C, De Lignieres B, Yaneva H, Mauvais-Jarvis P. Oral micronized progesterone. Bioavailability pharmacokinetics, pharmacological and therapeutic implications – a review. *Contraception*. 1987;36(4):373–402.
72. The North American Menopause Society KEEPS Results Give New Insight Into Hormone Therapy. 2012. [Accessed October 5, 2013]. Available from: <http://www.menopause.org/annual-meetings/2012-meeting/keeps-report>.
73. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103–111.
74. de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, Bulletti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens. *Hum Reprod*. 2000;15(Suppl 1):149–158.
75. Lewis JG, McGill H, Patton VM, Elder PA. Caution on the use of saliva measurements to monitor absorption of progesterone from transdermal creams in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(1):1–6.
76. Sitruk-Ware R. The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women. *Contraception*. 2007;75(Suppl 6):S155–S160.
77. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause*. 2006;13(3):370–376.
78. Mikkola TS, Clarkson TB, Notelovitz M. Postmenopausal hormone therapy before and after the Women's Health Initiative study: what consequences? *Ann Med*. 2004;36(6):402–413.
79. Santen RJ, Allred Dc, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7 Suppl 1):s1–s66. doi: 10.1210/jc.2009-2509. Epub Jun 21, 2010.
80. The North American Menopause Society (menopause.org) [homepage on the Internet] Hormone Products for Postmenopausal Use in the United States and Canada. [Accessed December 11, 2013].
81. Richa Sood, Stephanie S Faubion, Carol L Kuhle, Jacqueline M Thielen, and Lynne T Shuster. *Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach*. *Int J Women's Health*, 2014;6:47-57. Published online 2014 Jan, doi: 10.2147/IJWH.S38342.
82. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. *The Journal of The North American Menopause Society*. Vol 22 N0 11 pp. 000-000. DOI: 10.1097/GNE.0000000000000546 © 2015 by The North American Menopause Society.