

GnRHa & Liệu pháp bổ sung (addback therapy) trong điều trị LNMTC

Ths.Bs. Lê Quang Thanh
Bệnh viện Từ Dũ

LNMTC

- Mô NMTC ở ngoài tử cung (tuyến & mô đệm)
- Phụ nữ lứa tuổi sinh sản: 25 ~ 35 tuổi
- Đau vùng chậu và vô sinh
- Mãn tính – Phụ thuộc estrogen
- Tái phát sau điều trị

Phương pháp điều trị

- Không can thiệp
- Nội khoa
- Ngoại khoa
- Phối hợp

Điều trị nội khoa

1. Thuốc viên tránh thai phối hợp
2. Progestins
3. **Danazol**
4. **GnRH đồng vận**

PP 0 NỘI KHOA CHỦ YẾU

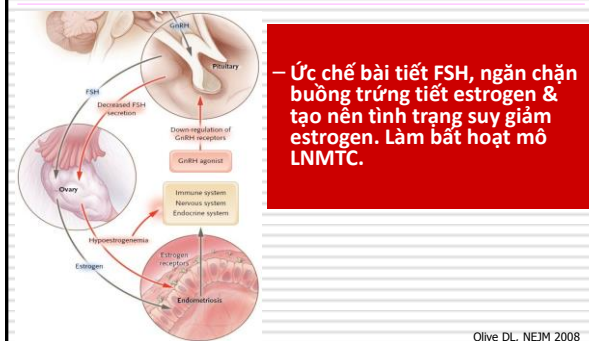
- 2 nhóm chính: **Danazol** và **GnRH đồng vận**
- **Danazol**
 - Dẫn chất tổng hợp của 17 alpha-ethinyl testosterone
 - 1970s: 600 mg/ngày
 - Giảm tổng hợp SHBG và thay thế testosterone gắn vào SHBG
 - Gây không rụng trứng, giảm estrogen, tăng androgen gây:
 - 30 – 60% bị mụn trứng cá và da nhờn
 - 30 – 50% bị tăng cân
 - 30% bị vộp bề
 - 15% bị rụng lông, v.v...
- **GnRH đồng vận**
 - Dẫn chất tổng hợp của GnRH
 - Phản hồi âm trên trục hạ đồi – tuyến yên qua các thụ thể GnRH
 - Giảm tổng hợp gonadotropin ở tuyến yên: không rụng trứng
 - Sụt giảm hoàn toàn estrogen ⁽¹⁾

Surrey E.S. Fertil. Steril. 1995; 64(4): 673-685

GnRHa

- # 30 năm
- Điều trị bệnh lý phụ khoa liên quan đến nội tiết:
 - **Lạc nội mạc tử cung (LNMTC)**
 - **U xơ tử cung**
 - Dây thì sớm
 - Ung thư vú, v.v...

Cơ chế của GnRHa



GnRHa trong thực hành lâm sàng

- Sau khi chẩn đoán xác định bằng PTNS
- Có đau vùng chậu nghi do LNMTC (ko có nguyên nhân gây đau khác) mà ko cần PTNS ¹
- Chỉ định này phổ biến tại US ²

¹Ling FW, Obstet Gynecol 1999;
²Olive DL, Drugs Today 2005

Tác dụng phụ của GnRH α

- Hậu quả của hiệu quả
- Hai loại:
 - Tác dụng phụ trước mắt:
 - RL vận mạch: bốc hỏa, đổ mồ hôi đêm, khô ÁĐ v.v...
 - Cường kinh trong chu kỳ đầu
 - BN có thể ko tuân thủ điều trị
 - Tác dụng phụ lâu dài (âm thầm):
 - Điển hình nhất là loãng xương
 - Tác dụng ngoại ý trên hệ tim mạch do thiếu hụt estrogen

Surrey E.S. Fertil. Steril. 1995; 64(4): 673-685

Tác dụng phụ trước mắt

- Dấu hiệu vận mạch
 - Từ 4 - 8 tuần sau khi bắt đầu điều trị
 - Hiếm khi dẫn đến bỏ điều trị
 - chỉ 1/146 BN bỏ điều trị.
 - GnRH α được kê toa sau khi những điều trị khác đã thất bại, ở BN nỗ lực điều trị

Surrey E.S. Fertil. Steril. 1995; 64(4): 673-685

Tác dụng phụ lâu dài

- Mất xương ⁽¹⁾
 - Hạn chế điều trị GnRH đồng vận
 - Bị giới hạn điều trị là 6 tháng
 - Sinh lý tự nhiên (23 - 44 tuổi): ước lượng < 0,5%/năm
 - GnRH α :
 - Mất xương cột sống: $3,2 \pm 1,8\%$ sau 6 tháng
 - $6,8 \pm 2,3\%$ sau 1 năm điều trị (3)
 - Mất xương ở xương quay: 4% sau 6 tháng điều trị
- Hồi phục sau khi ngưng điều trị ^(1,2):
 - Như trước khi điều trị: mất 3 tháng sau khi ngưng dùng
 - Một số trường hợp: chỉ hồi phục một phần, ngay cả khi 12 tới 15 tháng sau ngưng điều trị

1. Surrey E.S. Fertil. Steril. 1995; 64(4): 673-685; 2. Orwoll E.S. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171(5): 1221-1225

GnRH α

Tác dụng phụ do suy giảm estrogen



Hạn chế sử dụng kéo dài



Liệu pháp bổ sung

NGUYÊN LÝ CỦA LIỆU PHÁP BỔ SUNG

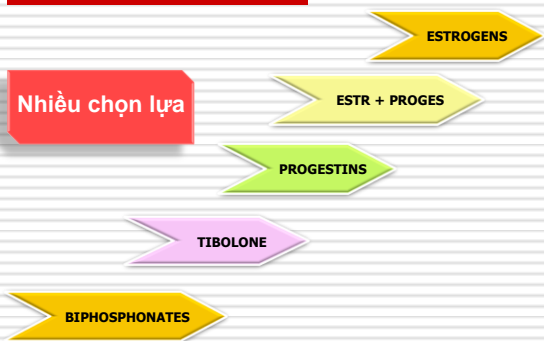
- Đầu 1990s
- Ý tưởng, lý luận:
 - Cải thiện sự chịu đựng GnRHα
 - Phối hợp với thuốc có khả năng hạn chế td phụ
 - Kéo dài thời gian điều trị
 - Không mất hiệu quả điều trị của GnRHα
- Xem xét khi CD GnRHα, ngoại trừ CD điều trị bệnh lý ác tính (vd. ung thư vú)
- Thực hành phụ khoa (1):
 - CD đầu tay: LNMTC và UXTC

Mục tiêu của liệu pháp bổ sung

- Điều trị GnRH qui ước (6 tháng)
 - Chính yếu: là giảm tác dụng phụ của GnRHα
 - Tăng hợp tác điều trị
 - Duy trì mật độ xương là mục tiêu thứ yếu
- Điều trị GnRH kéo dài (> 6 tháng)
 - Chính yếu: bảo tồn mật độ xương trở thành

1. Cedars M.J. et al. Obstet. Gynecol. 1990; 75(4): 641-645; 2. Surrey E.S. Fertil. Steril. 1995; 64(4): 673-685

CHỌN LIỆU PHÁP BỔ SUNG



GnRHα: liệu pháp bổ sung

Mục tiêu

- Phối hợp một số hoạt chất với GnRHα
- Duy trì hiệu quả điều trị & giảm thiểu tác dụng phụ do suy giảm estrogen

Liệu pháp lý tưởng

- Duy trì mức độ cao tác dụng của GnRHα
- Loại bỏ hoàn toàn sự mất xương
- Giảm triệu chứng vận mạch & âm đạo
- Giảm thiểu tác dụng phụ về khối cảm và tâm lý

Surrey ES, Curr Opin Obstet Gynecol 2010

ESTROGEN

- Lợi ích của estrogen ở phụ nữ hậu mãn kinh
- **Lý thuyết ngưỡng estrogen** ⁽¹⁾: nồng độ tối ưu
 - ức chế rối loạn vận mạch và mất xương
 - không gây tăng sinh NMTC hoặc khối UXTC
 - không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị: 30 pg/ml ⁽²⁾
- Liều lượng estrogen: chủ yếu theo kinh nghiệm

1. Barbieri R.L. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 2. Descamps P. Ed: IPSEN BIOTECH, 2003

ESTROGEN

- Liều dùng đủ thấp để tránh tái phát, nhưng đủ cao để điều chỉnh tác dụng phụ của GnRHα.
- Chưa xác định phác đồ chuẩn: tùy từng BN
- Estrogen đơn thuần: ngắn hạn (< 3 tháng)
- Thường được phối hợp với progestogen

Rozenbaum H. Editions ESKA; 2002

PROGESTOGEN

- Tránh sử dụng estrogen kích thích RL do nội tiết
- Giảm dấu hiệu vận mạch và mất xương khi sử dụng đơn thuần ở phụ nữ hậu mãn kinh ⁽¹⁾.
- Hầu hết sử dụng một trong hai hoạt chất:
 - MPA: 17-alpha-hydroxyprogesterone
 - Norethindrone hoặc norethisterone (NET) và norethindrone acetate (NET AC): 19-nortestosterone
- Hạn chế nguy cơ kích thích NMTC kéo dài của estrogen.
- Liều lượng như HRT quanh thời kỳ mãn kinh ⁽²⁾.

1. Surrey E.S. Fertil. Steril. 1995; 2. Rozenbaum H. Editions ESKA; 2002

GnRHα: liệu pháp bổ sung

Liệu pháp được nghiên cứu

Add-back	6 months	12 months
Medroxyprogesterone acetate (MPA)	+	-
Norethindrone acetate (NETA)	+	+
NETA + sodium etidronate	+	+
Medrogestrone	+	-
Ethinyl estradiol + desogestrel	+	-
17β Estradiol + NETA	+	+
17β Estradiol + MPA	+	-
Conjugated equine estrogen (CEE) + NETA	+	+
CEE + MPA	+	-
Promegestrone ± 17β Estradiol	+	+
Tibolone	+	+

Surrey ES, Curr Opin Obstet Gynecol 2010

Khuyến cáo liệu pháp bổ sung

- Các thuốc có thể sử dụng
 - **Norethindrone acetate (NETA) 5 mg/day**
 - Liều thấp NETA hoặc E-P phối hợp đối với liệu trình chuẩn GnRHα (6 tháng)
 - Tibolone nhiều hứa hẹn
 - OCs không có hiệu quả để bổ sung nội tiết

Suney ES, Curr Opin Obstet Gynecol 2010

Tính tuân thủ điều trị của BN

- NC hồi cứu tại USA
 - Chỉ 32% sử dụng liệu pháp bổ sung: phần lớn là NETA
 - Điều trị kéo dài hơn GnRHα đơn thuần: tuân thủ tốt hơn (5.83 ± 2.98 vs 4.25 ± 2.62 tháng, $P < 0.0001$), rõ nhất ở BN < 30 tuổi
 - Hạn chế: không đánh giá chỉ định ngưng điều trị

Fulderore M et al., Curr Med Res Opin 2010

Những điểm quan trọng

- GnRH + LP bổ sung/LNMTC: chỉ định chính (chỉ định "kinh điển")
- Có đầy đủ tư liệu của 15 năm kinh nghiệm
- Chỉ định: đau vùng chậu/LNMTC
- Được bắt đầu cùng thời điểm với GnRHα
- Phối hợp qui ước:
 - Progesterone
 - Estrogen-progestogen
- Chọn lựa khác:
 - Estrogen đơn thuần (khuyến cáo khi điều trị ngắn hạn)
 - Tibolone (ít được đánh giá, vấn đề chi phí)
 - Bisphosphonates (khác biệt về giá)
- Không có liệu trình chuẩn. Mỗi BN có liệu trình riêng

CHÂN THÀNH CẢM ƠN