

**Phụ lục 1.** Tóm tắt các điểm chính về nguyên tắc kê đơn điều trị nội tiết mãn kinh (MHT) – 5 câu hỏi cốt lõi

### 1) MHT dành cho ai?

- Chỉ định thường quy của MHT
  - Triệu chứng vận mạch (VMS) và teo âm đạo/ hội chứng niệu dục mãn kinh (VVA/GSM)
  - Ngăn ngừa loãng xương (lựa chọn ưu tiên ở một số quốc gia, lựa chọn thứ hai ở những nơi khác)
- Phụ nữ không có triệu chứng
  - MHT chủ yếu được chỉ định cho phụ nữ có triệu chứng
  - MHT không nên được xem là “thuốc hồi xuân”
  - Hiện tại, MHT không được chỉ định để ngăn ngừa bệnh tim mạch hoặc sa sút trí tuệ ở phụ nữ trong độ tuổi mãn kinh thông thường, nhưng lại là liệu pháp dự phòng quan trọng cho phụ nữ suy buồng trứng sớm (POI) hoặc mãn kinh tự nhiên sớm, ngay cả khi không có triệu chứng.
- Phụ nữ có nguy cơ cao
  - Cần tư vấn rõ ràng về cân bằng lợi ích- nguy cơ, tương tự như với các loại thuốc khác
  - Khái niệm về “nguy cơ có thể chấp nhận được” thay đổi theo từng cá nhân và loại kê đơn
  - Việc cập nhật liên tục các tiêu chuẩn sàng lọc phù hợp cho điều trị là rất hữu ích (giống như với biện pháp tránh thai)

### 2) Loại và liều lượng MHT?

- Loại estrogen
  - Không có bằng chứng cho thấy cần phải đảm bảo đúng tỉ lệ chính xác của bốn loại estrogen ở phụ nữ (estrone, estradiol, estriol, estetrol)
  - Hầu hết các loại estrogen sẽ giúp giảm triệu chứng VMS và VVA/GSM nếu được sử dụng liều lượng phù hợp
  - Mặc dù có sự khác biệt sinh học giữa các loại estrogen trong MHT, nhưng có ít bằng chứng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả và an toàn
  - Phương thức sử dụng thuốc (ví dụ dung đường uống so với không dùng đường uống) có ý nghĩa về nguy cơ bệnh tim mạch chuyển hóa (ví dụ: không có nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [VTE] khi sử dụng estrogen qua da)
  - Phụ nữ khỏe mạnh trong độ tuổi mãn kinh thông thường có thể sử dụng MHT đường uống nếu họ muốn, hoặc nếu họ không hấp thu được hoặc bị dị ứng với estrogen qua da.
- Loại progestogen
  - Chỉ định chính của progestogen trong MHT là ngăn ngừa tăng sản/ ung thư nội mạc tử cung
  - Hầu hết các progestogen đạt được điều này nếu được sử dụng với liều lượng/thời gian phù hợp
  - Có sự khác biệt về khả năng hấp thu và tính an toàn của progestogen nên cần được xem xét khi kê đơn MHT
  - Progesterone đồng nhất với cơ thể và progestogen tương tự với cơ thể (ví dụ: dydrogesterone) có ít tác động bất lợi lên các nguy cơ bệnh tim mạch và ung thư vú so với progestogen từ androgen.
- Liều lượng estrogen và progestogen
  - Việc kê đơn MHT nên với liều tối thiểu đạt hiệu quả, để đạt tối đa lợi ích với ít tác dụng ngoại ý
  - Nếu liều estrogen tăng lên trong các chế phẩm MHT không cố định liều, liều progestogen cũng nên tăng theo để duy trì hiệu quả bảo vệ nội mạc tử cung.
  - Ở phụ nữ không dung nạp progestogen, có thể cần dùng liều thấp hơn với thời gian ngắn hơn – kiểm tra nội mạc tử cung là bắt buộc với siêu âm ± nội soi buồng tử cung ± sinh thiết nội mạc tử cung
  - Các lựa chọn khác (có thể không được cho phép/không có sẵn ở một số quốc gia) bao gồm progesterone đặt âm đạo, dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel và phức hợp estrogen chọn lọc đường uống (TSEC) (estrogen liên hợp [CEE]/bazedoxifene)

- Theo dõi điều trị MHT
  - Không yêu cầu xét nghiệm định lượng nội tiết tố định kỳ để bắt đầu hoặc theo dõi điều trị MHT ở phụ nữ trong độ tuổi mãn kinh bình thường.
  - Định lượng nội tiết tố có thể hữu ích trong các trường hợp sau, đặc biệt khi đã đổi phác đồ điều trị:
    - Không giảm triệu chứng sau 12 tuần từ khi bắt đầu hoặc đổi phác đồ MHT
    - Tác dụng ngoại ý kéo dài sau 12 tuần từ khi bắt đầu hoặc đổi phác đồ MHT
    - Sử dụng MHT ở phụ nữ suy buồng trứng sớm hoặc mãn kinh tự nhiên sớm, đặc biệt nếu có vấn đề hiệu quả hoặc tác dụng ngoại ý, hoặc lo ngại về thiếu xương/loãng xương
    - Lưu ý: nồng độ estradiol là chỉ dấu đặc hiệu nhất cho tác động của estrogen qua da, được đo bằng kỹ thuật khối phổ nếu có thể.
- Liệu pháp nội tiết tố sinh học tổng hợp
  - Liệu pháp nội tiết tố sinh học tổng hợp theo yêu cầu không được khuyến cáo sử dụng do những lo ngại về quy định, thông tin thử nghiệm an toàn và hiệu quả nghiêm ngặt, tiêu chuẩn hóa về qui cách thuốc và độ tinh khiết.
  - Các lợi ích tiềm năng của liệu pháp nội tiết tố sinh học tổng hợp có thể đạt được khi điều trị MHT loại tương đồng với cơ thể, đã được quản lý và kiểm định nghiêm ngặt về hiệu quả và an toàn.
- Testosterone
  - Testosterone là một nội tiết tố quan trọng ở phụ nữ, với nồng độ giảm dần trong suốt cuộc đời.
  - Chỉ định chính cho việc điều trị testosterone thay thế ở phụ nữ là rối loạn giảm ham muốn tình dục (HSDD) – ham muốn tình dục thấp gây khó chịu.
  - Lợi ích cải thiện các triệu chứng khác (như giảm nhận thức, thay đổi khí sắc) hiện nay chưa được xác định, dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng, và không nên là chỉ định chính cho việc kê đơn.
  - Cần áp dụng phương pháp tiếp cận toàn diện về sinh lý - tâm lý - xã hội trong chẩn đoán rối loạn giảm ham muốn tình dục và kê đơn dựa theo tuyên bố đồng thuận thế giới.
  - Các chế phẩm testosterone vẫn chưa được cấp phép cho phụ nữ ở hầu hết các quốc gia, yêu cầu giảm liều khi sử dụng các chế phẩm dành cho nam giới (thường dùng 1/10 liều áp dụng cho nam giới).

### 3) Khi nào nên bắt đầu và dừng điều trị nội tiết mãn kinh (MHT)?

- Suy buồng trứng sớm/ mãn kinh tự nhiên sớm:
  - Điều trị nội tiết (gồm MHT và thuốc uống tránh thai kết hợp [COCs]) nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán suy buồng trứng sớm hoặc mãn kinh tự nhiên sớm, trừ khi có chống chỉ định.
  - Việc bắt đầu điều trị sớm phục hồi chất lượng cuộc sống và giảm nguy cơ các vấn đề sức khỏe lâu dài (loãng xương/bệnh tim mạch/sa sút trí tuệ).
  - Điều trị nên được tiếp tục ít nhất đến tuổi mãn kinh bình thường, và cân nhắc tiếp tục MHT kéo dài sau đó, dựa trên đánh giá cân bằng lợi ích - nguy cơ theo từng cá thể.
- Tiền mãn kinh/quanh mãn kinh
  - Hiện nay, MHT được chỉ định cho phụ nữ ở giai đoạn tiền mãn kinh và quanh mãn kinh
  - Các triệu chứng liên quan đến mãn kinh thường bắt đầu ở giai đoạn tiền mãn kinh hoặc quanh mãn kinh.
  - MHT có thể được sử dụng không chính thức ở những phụ nữ này, nhưng khả năng có tác dụng ngoại ý cao, do cơ thể vẫn còn sản xuất estrogen không liên tục.
  - COCs có thể được sử dụng cho những phụ nữ không có chống chỉ định khác ngoài độ tuổi; các COCs thế hệ mới chứa estradiol và estetrol có nguy cơ VTE thấp hơn.
  - Cần nghiên cứu các phương pháp tiếp cận điều trị mới dành cho phụ nữ ở giai đoạn tiền mãn kinh và quanh mãn kinh.

- Phụ nữ sau mãn kinh lớn tuổi ( $\geq 60$  tuổi)
  - Việc bắt đầu MHT ở phụ nữ từ 60 tuổi trở lên không được khuyến cáo do có thể tăng nguy cơ, như: VTE với MHT đường uống, đột quỵ.
  - Sử dụng MHT để điều trị hoặc ngăn ngừa loãng xương ở phụ nữ  $\geq 60$  tuổi không được khuyến cáo như lựa chọn ưu tiên.
  - Việc kê đơn MHT cá thể hóa dựa trên đánh giá lợi ích - nguy cơ là chấp nhận được, đặc biệt là ở phụ nữ có triệu chứng VMS kéo dài.
  - Điều trị triệu chứng VVA/GSM bằng estrogen tại chỗ được khuyến cáo ở phụ nữ độ tuổi này và không có chống chỉ định.
- Khi nào nên dừng MHT
  - Không nên đặt giới hạn về thời gian sử dụng MHT (ví dụ: 5 năm).
  - Nên áp dụng cách tiếp cận cá thể hóa, trao quyền cho phụ nữ đưa ra quyết định dựa trên chứng cứ y học.
  - Việc tiếp tục sử dụng MHT thay vì bắt đầu MHT ở phụ nữ  $\geq 60$  tuổi có thể liên quan đến dữ liệu thuận lợi hơn về cân bằng lợi ích – nguy cơ bệnh tim mạch/VTE.

#### 4) Tại sao MHT quan trọng?

- Mãn kinh hiện nay có đang bị y tế hóa quá mức không?
  - Mãn kinh không nhất thiết phải cần điều trị, ngoại trừ can thiệp thay đổi lối sống, chế độ ăn uống, tập thể dục, v.v.
  - Tuy nhiên, các triệu chứng rối loạn và nguy cơ về sức khỏe liên quan đến mãn kinh cần được các chuyên gia chăm sóc sức khỏe chủ động nhận diện và giải quyết.
  - MHT và các phương thức điều trị thay thế luôn cần được hỗ trợ bởi các biện pháp thay đổi lối sống và trị liệu bằng ngôn ngữ nói (nếu cần).
  - Kiểm tra sức khỏe mãn kinh tổng quát thường xuyên có thể giúp cải thiện sự im lặng chịu đựng và giảm tỷ lệ bệnh không lây nhiễm, bằng cách phát hiện sớm các vấn đề qua khám sàng lọc, đặc biệt khi phụ nữ có VMS có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch.
  - Tầm nhìn của Hội Mãn kinh Quốc tế (IMS) là tất cả phụ nữ trên thế giới sẽ có quyền tiếp cận dễ dàng và công bằng các kiến thức dựa trên chứng cứ y học và dịch vụ chăm sóc sức khỏe, giúp họ đưa ra lựa chọn phù hợp trong giai đoạn trung niên.
- Vai trò của các phương pháp điều trị không nội tiết
  - Sự đa dạng trong các phương pháp điều trị giúp dễ dàng cá thể hóa quản lý sức khỏe mãn kinh.
  - Phụ nữ chọn không sử dụng MHT hoặc không giảm triệu chứng hoặc triệu chứng kéo dài trong cuộc sống sau này hoặc có tác dụng ngoại ý hoặc có chống chỉ định MHT nên có khả năng lựa chọn các phương pháp không nội tiết dựa trên chứng cứ.
  - Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs)/các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine (SNRIs) không nên được sử dụng thường xuyên để điều trị VMS ở những phụ nữ không có chống chỉ định với MHT.
  - Các trị liệu bằng ngôn ngữ nói, ví dụ như liệu pháp hành vi nhận thức/liệu pháp thôi miên, nên được tiếp cận ở các quốc gia.
  - Tiếp tục phát triển và tiếp cận các phương pháp không nội tiết có chỉ định cho điều trị VMS, ví dụ như các thuốc đối kháng thụ thể neurokinin (NK), để mở rộng lựa chọn điều trị.
- Những lĩnh vực điều trị chưa được đáp ứng nhu cầu
  - Mặc dù nhận thức về mãn kinh đã được cải thiện, nhưng vẫn còn nhiều lĩnh vực chưa được đáp ứng. Bao gồm:
    - VVA/GSM – triệu chứng ảnh hưởng đến hơn 50% dân số sau mãn kinh, nhưng chỉ một số ít nhận được MHT tại chỗ, khiến phụ nữ "chịu đựng trong im lặng".
    - Suy buồng trứng sớm/mãn kinh tự nhiên sớm – tỷ lệ cao hơn so với suy nghĩ ban đầu (tỷ lệ suy buồng trứng sớm lên đến 4%, đặc biệt ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình [LMICs]); nhiều phụ nữ vẫn khám quá muộn, hoặc không đi khám, đến khi các biến chứng, vốn có thể ngăn ngừa được, đã xuất hiện và gây ra nhiều vấn đề hơn.

- Quanh mãn kinh – triệu chứng phổ biến và gây khó chịu, nhưng điều trị nội tiết gặp khó khăn do nồng độ nội tiết tố nội sinh dao động, và vì vậy không được sử dụng, mặc dù có thể.
- Mãn kinh do điều trị:
  - U lành tính/ung thư không phụ thuộc nội tiết – MHT thường có thể được kê đơn nhưng thường bị bỏ qua, dẫn đến tổn thương và bị các bệnh không lây nhiễm không cần thiết (NCDs).
  - Ung thư phụ thuộc nội tiết – cần chủ động thảo luận về lợi ích - nguy cơ của MHT và các phương pháp điều trị không nội tiết.

## 5) Điều trị MHT ở đâu?

### Tiếp cận MHT ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình

- Phụ nữ ở nhiều quốc gia, đặc biệt là ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình (LMICs), có ít hoặc không có cơ hội tiếp cận MHT và các phương pháp điều trị thay thế trong quản lý sức khỏe mãn kinh – tình trạng này cần được cải thiện.
- Các hiệp hội mãn kinh quốc gia và quốc tế đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao nhận thức và truyền thông giáo dục về mãn kinh và MHT – điều này có thể đạt được thông qua các hướng dẫn đã được chuyển ngữ, công cụ giáo dục trực tuyến, ứng dụng thông minh, trí tuệ nhân tạo (AI), v.v.
- Việc cải thiện cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe mãn kinh là điều cần thiết trong bối cảnh già hóa dân số toàn cầu và đại dịch các bệnh không lây nhiễm trong Thập kỷ về Lão hóa Khỏe mạnh của Tổ chức Liên Hợp Quốc.
- Ảnh hưởng của các nhân tố xã hội và đặc thù của mỗi quốc gia trên điều trị MHT.
- Hiểu sai và thông tin sai lệch trên các phương tiện truyền thông xã hội có thể dẫn đến sự nhầm lẫn và làm mất quyền lợi được quyết định phù hợp cho sức khỏe của bản thân mỗi phụ nữ mãn kinh.
- Những kỳ vọng về lợi ích và nguy cơ tiềm năng của MHT thường không phù hợp với thực tế và có thể dẫn đến sự thất vọng cho người sử dụng MHT.
- Các tổ chức, chuyên gia chăm sóc sức khỏe (HCPs) và xã hội nói chung có trách nhiệm cung cấp đầy đủ thông tin cho phụ nữ về mãn kinh, giúp họ đưa ra quyết định phù hợp và đúng đắn cho bản thân.
- Lời khuyên phù hợp về mãn kinh và MHT sẽ mang lại lợi ích xã hội và cho mỗi cá nhân thông qua:
  - Giảm gánh nặng chăm sóc sức khỏe cho xã hội.
  - Cải thiện hiệu quả và năng suất nơi làm việc.

### Ghi chú:

(1) Vui lòng xem bản đầy đủ để biết thêm chi tiết về các loại MHT, liều lượng, phác đồ, tài liệu tham khảo, v.v.

(2) Liên kết đến trang web IMS (<https://imsociety.org>) và thông tin về mãn kinh (<https://menopauseinfo.org>).

(3) Progestogens = progesterone và các progestin tổng hợp.