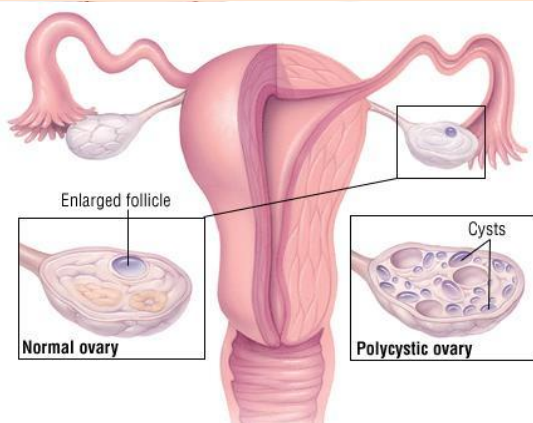


ACOG Guideline HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG



Biên dịch:

Bsnt. Lê Hữu Thắng^[1],

Sv. Nguyễn Thị Mỹ Thom^[1],

Sv. Tôn Thị Thanh Tâm^[1],

Sv. Phan Kiều Linh^[1],

Sv. Võ Thị Lệ^[1]

Hiệu đính:

Ths.Bs Nguyễn Hoàng Long^[2]

[1] Câu lạc bộ Sản Phụ khoa – Đại học Y Dược Huế.

[2] Bộ môn Phụ Sản – Đại Học Y Dược Huế

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) là một rối loạn đặc trưng bởi tình trạng cường androgen rối loạn rụng trứng và buồng trứng có nhiều nang. Nguyên nhân PCOS vẫn chưa rõ và điều trị chủ yếu là điều trị triệu chứng theo kinh nghiệm. PCOS có thể gây ra các rối loạn chuyển hoá như đái tháo đường, bệnh tim mạch và các bệnh lý khác, do đó cần chú ý đến các bệnh lý này khi quyết định điều trị PCOS lâu dài. Bài viết này nhằm kiểm tra các bằng chứng tốt nhất cho việc chẩn đoán và điều trị PCOS.

TÓM TẮT CÁC KHUYẾN CÁO VÀ KẾT LUẬN

Những khuyến cáo và kết luận sau dựa trên bằng chứng khoa học thống nhất và đáng tin cậy (Mức độ A):

- Tăng cường tập thể dục kết hợp với thay đổi chế độ ăn cho thấy giảm nguy cơ đái tháo đường tương đương hoặc tốt hơn so với dùng thuốc.
- Tác dụng tăng nhạy cảm insulin sẽ làm giảm nồng độ androgen tuần hoàn, tăng tỷ lệ phóng noãn và tăng dung nạp glucose.
- Lựa chọn điều trị đầu tay kích thích phóng noãn được khuyến cáo là kháng estrogen clomiphene citrate.
- Kết hợp eflornithine với liệu pháp laser hiệu quả hơn so với liệu pháp laser đơn thuần trong điều trị chứng rậm lông.

Những khuyến cáo và kết luận dưới đây dựa trên bằng chứng khoa học hạn chế và chưa thống nhất (Mức độ B):

- Những phụ nữ được chẩn đoán PCOS nên được sàng lọc đái tháo đường type 2, giảm dung nạp glucose lúc đói bằng glucose sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp 75g glucose.
- Phụ nữ PCOS nên được sàng lọc nguy cơ tim mạch bằng cách xác định BMI, nồng độ lipid và lipoprotein lúc đói, và các yếu tố nguy cơ hội chứng chuyển hóa.
- Giảm cân làm tăng tỉ lệ mang thai, giảm tình trạng rậm lông, cũng như tăng dung nạp glucose và cải thiện nồng độ lipid.
- Dùng clomiphene với metformin có thể tăng tỉ lệ mang thai, đặc biệt ở những phụ nữ béo phì PCOS.
- Nếu dùng clomiphene citrate thất bại kết quả thai kì, khuyến cáo điều trị lựa chọn thứ 2 là gonadotropins ngoại sinh hoặc phẫu thuật buồng trứng nội soi.

Những khuyến cáo và kết luận dưới đây dựa trên đồng thuận và ý kiến của chuyên gia (Mức độ C):

- Thuốc tránh thai nội tiết kết hợp liều thấp được sử dụng nhiều nhất để điều trị lâu dài được khuyến cáo như là phương pháp chính điều trị các rối loạn kinh nguyệt.
- Phụ nữ nhóm nguy cơ cao tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh không cổ điển và nghi ngờ chẩn đoán PCOS nên được sàng lọc đánh giá giá trị 17 - hydroxyprogesterone.
- Gonadotropins được khuyến cáo dùng liều thấp ở phụ nữ PCOS.
- Không có điều trị chính nào rõ ràng cho chứng rậm lông trong PCOS.

TỔNG QUAN

Tỷ lệ mới mắc, định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán

Chưa có định nghĩa PCOS nào được chấp nhận rộng rãi và trong những năm gần đây tiêu chuẩn chẩn đoán ngày càng nhiều (bảng 1). Tiêu chuẩn Rotterdam đã thay thế cho tiêu chuẩn của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (NIH) (1), đưa siêu âm buồng trứng vào phác đồ chẩn đoán (2). Các tiêu chuẩn siêu âm trong chẩn đoán buồng trứng đa nang được quyết định bởi hội đồng thuận các chuyên gia (hộp 1) (3). Các tiêu chuẩn này bị chỉ trích do đưa vào các dấu hiệu nhẹ làm tăng tỷ lệ hiện mắc PCOS và có thể làm việc điều trị trở nên phức tạp hơn. Theo tiêu chuẩn của AES, cường độ androgen là yếu tố cần thiết để chẩn đoán kết hợp với các triệu chứng khác.

Chẩn đoán cường androgen dựa vào lâm sàng (ví dụ: rậm lông, mụn trứng cá) hoặc đo nồng độ hormone huyết thanh. Khi tiếp cận chẩn đoán PCOS, khuyến cáo nên loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây cường androgen (như tăng sản thượng thận bẩm sinh khởi phát ở người trưởng thành, tăng prolactin máu và u chế tiết androgen). Các phác đồ chẩn đoán đều cần nhiều hơn một dấu hiệu hoặc triệu chứng (bảng 1, hộp 3). Ví dụ buồng trứng có nhiều nang đơn thuần là dấu hiệu không đặc hiệu và thường gặp ở phụ nữ không có rối loạn về chuyển hóa và nội tiết.

Bảng 1: Các khuyến cáo chẩn đoán PCOS.

Dấu hiệu và triệu chứng	Tiêu chuẩn Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ 1990 (cả 3 dấu hiệu)	Tiêu chuẩn của hội đồng thuận Rotterdam 2003 (2 trong 3 dấu hiệu)	Tiêu chuẩn của Androgen Excess Society 2006 (cường androgen + 1 trong 2 dấu hiệu còn lại)
- Cường androgen	R	NR	R
- Kinh thưa hoặc vô kinh	R	NR	NR
- Siêu âm: buồng trứng có nhiều nang		NR	NR

R: dấu hiệu hoặc triệu chứng bắt buộc.

NR: có thể là dấu hiệu hoặc triệu chứng để chẩn đoán nhưng không bắt buộc

Tình trạng kháng Insulin được ghi nhận ở nhiều phụ nữ PCOS, đặc biệt khi có cường androgen, nhưng không được đưa vào trong tiêu chuẩn chẩn đoán (5).

Tỷ lệ mắc mới PCOS thay đổi tùy theo tiêu chuẩn chẩn đoán. Khoảng 7% phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ có tình trạng không phóng noãn mạn tính do cường androgen (tiêu chuẩn NIH), tỉ lệ hiện mắc chứng rậm lông hoặc tăng androgen máu không có khác biệt đáng kể giữa phụ nữ da trắng và da đen (6). Tiêu chuẩn Rotterdam mở rộng đã làm tăng tỷ lệ hiện mắc PCOS ở phụ nữ không rụng trứng có gonadotropin bình thường đến 91% trong khi tiêu chuẩn NIH chỉ 55%, còn tiêu chuẩn AES nằm giữa 2 giá trị này (4).

Nguyên nhân

Yếu tố di truyền góp phần gây ra PCOS vẫn chưa rõ và hiện nay không khuyến cáo sàng lọc di truyền. Chưa có tác nhân đặc hiệu nào

được cho là gây PCOS. Tình trạng kháng insulin có thể là nguyên nhân chính gây PCOS(5). Béo phì phối hợp có thể làm nặng thêm PCOS, tuy nhiên béo phì không phải là một tiêu chuẩn chẩn đoán PCOS và có khoảng 20% phụ nữ PCOS không béo phì. Béo phì phổ biến ở Mỹ hơn các nước khác, do đó biểu hiện PCOS có thể khác.

Tăng insulin bù có thể làm giảm nồng độ SHBG (sex hormone binding globulin), do đó làm tăng sinh khả dụng của androgen máu và đóng vai trò là yếu tố kích thích sản xuất androgen ở tuyến thượng thận, buồng trứng. Insulin cũng có thể tác động trực tiếp lên vùng dưới đồi gây kích thích sự thèm ăn bất thường và tiết gonadotropin. Mặc dù cường androgen là triệu chứng chính của hội chứng, nhưng PCOS có thể do nhiều nguyên nhân khác mà không liên quan đến sự đề kháng insulin.

Biểu hiện lâm sàng

Phụ nữ PCOS thường có biểu hiện rối loạn

Hộp 1: Đánh giá được đề nghị cho bệnh nhân PCOS.

Thực thể:
• Huyết áp
• BMI(kg/m ²) 25-30 = thừa cân, >30 = béo phì
• Chu vi vòng bụng để xác định độ phân bố mỡ trên cơ thể - Giá trị > 35inch (89cm): bất thường
• Các dấu hiệu cường androgen và kháng insulin - Nổi mụn, rụng lông, rụng tóc androgen di truyền, dấu hiệu gai đen
Xét nghiệm:
• Xét nghiệm tăng androgen. - Nồng độ testosterone toàn phần và SHBG hoặc nồng độ testosterone sinh khả dụng và testosterone tự do
• Loại trừ các nguyên nhân gây cường androgen khác - Nồng độ TSH (rối loạn chức năng tuyến giáp) - Prolactin (tăng prolactin máu) - 17-hydroxyprogesterone (tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh không điển hình do thiếu men 21 hydroxylase) Nồng độ bất kỳ <4ng/ml hoặc nồng độ buổi sáng <2ng/ml là bình thường. - Cần nhắc sàng lọc hội chứng Cushing và các rối loạn hiếm gặp khác như bệnh to đầu chi.
• Đánh giá các bất thường chuyển hóa - Thử nghiệm dung nạp glucose uống trong 2h : đo đường máu lúc đói (glucose đói dưới 110 mg/dL = bình thường, 110–125 mg/dL = kém dung nạp, lớn hơn 126 mg/dL = đái tháo đường type 2), sau đó cho uống 75g glucose và đo lại đường máu sau 2h (dưới 140 mg/dL = dung nạp glucose bình thường, 140–199 mg/dL = kém dung nạp glucose, lớn hơn 200 mg/dL = đái tháo đường type 2). Nồng độ lipid và lipoprotein tự do (tổng cholesterol, lipoproteins trọng lượng phân tử cao dưới 50 mg/dL = bất thường, triglyceride lớn hơn 150 mg/dL = bất thường, lipoproteins trọng lượng phân tử thấp thường được tính bằng phương trình Friedewald)].
Kiểm tra siêu âm
• Xác định buồng trứng đa nang: ở một hoặc cả hai buồng trứng, nếu có ≥ 12 nang có đường kính 2–9 mm, hoặc tăng thể tích buồng trứng (lớn hơn 10 cm ³). Nếu có một nang có đường kính lớn hơn 10 mm, nên thực hiện lại siêu âm khi buồng trứng ở nửa sau chu kì để tính thể tích và diện tích. Sự hiện diện của một buồng trứng có nhiều nang là đủ để chẩn đoán. • Xác định bất thường về nội mạc tử cung
Các xét nghiệm không bắt buộc được cân nhắc
• Định lượng Gonadotropin để xác định nguyên nhân của chứng vô kinh • Nồng độ insulin máu đói ở phụ nữ trẻ có biểu hiện đề kháng insulin nặng và cường androgen hoặc đã được điều trị gây rụng trứng. • Test bài tiết cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ hoặc test ức chế bằng dexamethasone liều thấp ở những phụ nữ PCOS có triệu chứng khởi phát muộn hay có các biểu hiện của hội chứng Cushing.

kinh nguyệt (từ vô kinh đến rong kinh) và vô sinh. Cần chú ý đến nguy cơ của điều trị gây rụng trứng ở phụ nữ PCOS do tăng nguy cơ quá kích buồng trứng và đa thai. Ngoài ra, ở phụ nữ PCOS nguy cơ xảy ra các biến chứng như đái tháo đường và rối loạn tăng huyết áp trong thai kì cũng tăng lên (8), đặc biệt là trong trường hợp đa thai do điều trị vô sinh.

Các bất thường biểu hiện ở da do tình trạng dư thừa androgen ở ngoại vi như là rụng lông, mụn trứng cá và chứng rụng tóc androgen di truyền liên quan với mức androgen tăng ít hơn, phổ biến ở phụ nữ PCOS (9). Phụ nữ PCOS có nguy cơ cao đề kháng insulin và mắc các bệnh lý liên quan với tình trạng đó, như hội chứng chuyển hóa (xem hộp 2) (10), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (11) và các chứng rối loạn liên quan đến béo phì như ngưng thở khi ngủ (12). Những bệnh lý này là yếu tố nguy cơ dẫn đến các rối loạn chuyển hóa như đái tháo đường type 2 và bệnh tim mạch. Phụ nữ PCOS cũng có nhiều yếu tố nguy cơ gây ung thư nội mạc tử cung, bao gồm tình trạng không phóng noãn mạn tính, béo phì trung tâm và đái tháo đường tuy nhiên mức độ liên quan của các yếu tố này đến PCOS chưa được rõ (13). Trong những năm gần đây, đã ghi nhận có sự gia tăng các rối loạn cảm xúc và trầm cảm ở phụ nữ PCOS (14).



Hình 1. Chứng rậm lông và mụn trứng cá ở phụ nữ mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Hộp 2: Hội chứng chuyển hóa

Hội chứng chuyển hóa

Ở phụ nữ, hội chứng chuyển hóa thường được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn Adult Treatment Panel III đã cập nhật, bao gồm:

- Huyết áp $\geq 130/85$ mmHg,
- Chu vi vòng bụng ≥ 89 cm,
- Mức glucose máu đói ≥ 100 mg/dl,
- Nồng độ lipoprotein trọng lượng phân tử thấp ≤ 50 mg/dl
- Nồng độ glycerid ≥ 150 mg/dl.

Hộp 3: Các yếu tố cần xem xét để chẩn đoán phân biệt

Các yếu tố cần xem xét để chẩn đoán phân biệt

- Khối u tiết Androgen.
- Androgen ngoại sinh
- Hội chứng Cushing
- Tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình
- Bệnh to đầu chi
- Khiếm khuyết di truyền về hoạt động insulin.
- Vô kinh nguyên phát nguyên nhân do vùng dưới đồi
- Suy buồng trứng nguyên phát
- Bệnh tuyến giáp
- Các bệnh lý liên quan với Prolactin

Chẩn đoán phân biệt

PCOS được chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân gây tăng androgen khác (xem hộp 3). Thăm khám thực thể và hỏi bệnh sử là yếu tố cần thiết để chẩn đoán nguyên nhân, được mô tả trong Hộp 1. Khi hỏi bệnh sử cần tập trung vào thời điểm khởi phát và diễn tiến các triệu chứng tăng androgen, tiền sử kinh nguyệt, tiền sử dùng thuốc bao gồm cả các thuốc androgen ngoại sinh. Tiền sử gia đình mắc đái tháo đường và bệnh lý tim mạch cũng quan trọng (đặc biệt họ hàng đời thứ nhất mắc bệnh lý tim mạch khởi phát sớm [nam dưới 55 tuổi và nữ dưới 65 tuổi]).

Khám thực thể cần đánh giá hói đầu, mụn trứng cá, âm vật phì đại, phân bố lông trên cơ thể, thăm khám vùng chậu phát hiện sự tăng kích thước buồng trứng. Cần lưu ý sự hiện diện, mức độ trầm trọng của mụn trứng cá, các dấu hiệu kháng insulin như cao huyết áp, béo phì, phân bố mỡ trung tâm và dấu gai đen. Dấu gai đen là tình trạng da dày, mượt như nhung, có mụn hạt cơm, tăng sắc tố da và thường thấy ở phía sau của cổ, hố nách, bên dưới vú, thậm chí ở cả âm hộ. Dấu gai đen thường là biểu hiện của đề kháng insulin hoặc phản ứng thuốc hơn là một bệnh lý riêng biệt. Các nguyên nhân bệnh lý hiếm gặp liên quan tới dấu gai đen nên được xem xét, như u tiết insulin và bệnh ác tính, đặc biệt ung thư biểu mô tuyến ở dạ dày. Phì đại âm vật ít khi liên quan với PCOS do đó nên tìm các nguyên nhân khác khi có triệu chứng này.



Hình 2. Dấu gai đen

Hội chứng Cushing rất hiếm gặp (1/1,000,000) và không có test sàng lọc nào có độ nhạy hoặc đặc hiệu đạt 100% (15) nên không chỉ định sàng lọc thường quy hội chứng Cushing ở những phụ nữ không rụng trứng mạn tính do cường androgen. Sàng lọc hội chứng Cushing ở những người có các dấu hiệu bao gồm khuôn mặt như mặt trăng, gù trâu, rạn da bụng, phân bố mỡ trung tâm, hoặc tăng huyết áp (xem Hộp 1). Bệnh cơ gốc chi và dấu dễ bầm tím tuy không phải là dấu hiệu điển hình ở phụ nữ PCOS nhưng cũng có thể giúp xác nhận bệnh nhân có Hội chứng Cushing.

Các khối u tiết androgen của buồng trứng hoặc tuyến thượng thận làm tăng mức androgen trong máu. Tuy nhiên, không có một nồng độ chính xác nào đặc trưng cho khối u, cũng như không có một nồng độ androgen thấp nhất nào có thể loại trừ. Trước đây, khi nồng độ testosterone trên 2 ng/mL và nồng độ dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) lớn hơn 700 micrograms/dL thì có thể nghi ngờ có khối u buồng trứng và thượng thận, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm này

thấp (16).

Trong các trường hợp thừa androgen không giải thích được, thì vẫn chưa có một phương pháp định lượng nồng độ androgen trong máu nào là chắc chắn để xác định.

Các khuyến cáo hiện tại của AES là đo nồng độ testosterone tự do trực tiếp bằng phương pháp thẩm tách trạng thái cân bằng, hoặc tính toán dựa trên giá trị testosterone toàn phần được đo chính xác (bằng phản ứng miễn dịch phóng xạ sử dụng sắc kí cột, hoặc bằng phương pháp khối phổ) và giá trị SHBG (VD, đánh giá bằng phương pháp gần cạnh tranh hoặc một xét nghiệm miễn dịch có chất lượng cao).

Ở phụ nữ, cả tuyến thượng thận và buồng trứng đều sản xuất androgen. Tuyến thượng thận chủ yếu tiết ra các androgen hoạt tính yếu như dehydroepiandrosterone (DHEA) hoặc DHEAS (gần 90% có nguồn gốc thượng thận). Trong những hormone này, androstenedione có thể đóng vai trò như tiền hormone của các androgen hoạt tính cao khác chẳng hạn như testosterone hoặc dihydrotestosterone. Buồng trứng là nguồn sản xuất testosterone chính, ước tính khoảng 75% testosterone trong máu có nguồn gốc từ buồng trứng (chủ yếu thông qua sự chuyển hóa các tiền hormone ở ngoại vi bởi gan, mỡ, da, ngoài ra còn qua sự bài tiết trực tiếp). Androstenedione có nguồn gốc phần lớn từ buồng trứng, là androgen duy nhất có nồng

độ ở phụ nữ mãn kinh cao hơn nam giới, nhưng hoạt tính chỉ bằng 10% testosterone. Dihydrotestosteron là androgen mạnh nhất, chủ yếu sản xuất nội bào từ testosterone qua enzym 5 α -reductase, lưu thông trong tuần hoàn với lượng không đáng kể.

Phụ nữ PCOS thường có tăng nhẹ prolactin (18). Nồng độ prolactin có thể giúp xác định u prolactin - u tiết lượng lớn prolactin gây kích thích sự sản xuất androgen của buồng trứng, nhưng đây là nguyên nhân rất hiếm gặp của cường androgen không phóng noãn mãn tính. Đánh giá nồng độ hormone TSH giúp ích ở các trường hợp PCOS có lâm sàng thay đổi và phát hiện tần số mắc bệnh lý tuyến giáp ở phụ nữ rối loạn kinh nguyệt.

KHUYẾN CÁO LÂM SÀNG

Cần sàng lọc bệnh lý tăng sản thượng thận bẩm sinh cho ai và sàng lọc như thế nào?

Tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình được xem là tăng sản thượng thận bẩm sinh khởi phát muộn ở phụ nữ trưởng thành có thể biểu hiện không rụng trứng và rậm lông và gần như hoàn toàn do đột biến gen tổng hợp enzym 21hydroxylase (CYP21). Ở Châu Âu và Hoa Kỳ, tỷ lệ tăng sản thượng thận bẩm sinh cao nhất ở Ashkenazi Jews, sau đó tới Hispanics, Yugoslavs, Native American Inuits ở Alaska và Italia(19). Những phụ nữ có nguy cơ cao bị tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình và có

chẩn đoán nghi ngờ PCOS nên được sàng lọc bằng xét nghiệm định lượng 17-hydroxyprogesterone.

Để sàng lọc tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình do đột biến CYP21, mẫu xét nghiệm nồng độ 17 -hydroxyprogesterone nên được lấy vào buổi sáng. Giá trị <2 ng/mL là bình thường. Nếu lấy mẫu vào buổi sáng và trong pha nang noãn, một số nhà nghiên cứu đề nghị lấy giá trị chẩn đoán từ 4 ng/mL (20). Nếu lấy mẫu ở pha hoàng thể, độ đặc hiệu giảm xuống. Giá trị 17-hydroxy-progesterone cao gợi ý nên làm test kích thích ACTH.

Ở những phụ nữ béo phì PCOS, việc giảm cân có cải thiện chức năng buồng trứng hay không?

Béo phì góp phần đáng kể vào các bất thường về sinh sản và chuyển hoá ở phụ nữ PCOS. Nhiều nghiên cứu cho thấy giảm cân có thể cải thiện một phần hội chứng nội tiết của PCOS bằng cách giảm mức androgen trong máu và làm hành kinh trở lại và làm cải thiện tỷ lệ mang thai, giảm rậm lông và cải thiện nồng độ glucose và lipid (21-24).

Các nghiên cứu sử dụng thuốc giảm cân như thuốc Orlistatt (ức chế hấp thu lipid ở đường tiêu hóa) và Sibutramine (thuốc gây chán ăn) đã cho thấy hiệu quả cải thiện chức năng buồng trứng tương tự nhau (25, 26). Những phụ nữ PCOS béo phì mức độ nặng được phẫu thuật nối tắt dạ dày thì các rối loạn sinh sản và

chuyển hóa của họ trở về gần như bình thường (27). Hiệu quả được ghi nhận khi cân nặng giảm 5% so với ban đầu (28). Sau giảm cân, mức testosterone tự do giảm phần lớn gián tiếp thông qua tăng SHBG (28). Ảnh hưởng của việc giảm cân ở phụ nữ PCOS cân nặng bình thường vẫn chưa rõ.

PCOS có làm tăng nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường type 2 hay không, những ai nên được sàng lọc?

Những phụ nữ được chẩn đoán PCOS nên được sàng lọc đái tháo đường type 2 và rối loạn dung nạp glucose bằng xét nghiệm đo glucose máu đói và glucose sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp 75g glucose (29). Theo các nghiên cứu hồi cứu ở những phụ nữ PCOS, nguy cơ đái tháo đường tăng gấp 2 - 5 lần so với nhóm chứng (30, 31). Một nghiên cứu đoàn hệ tương lai, 11.9% phụ nữ PCOS lớn hơn 30 tuổi được chẩn đoán đái tháo đường type 2 so với nhóm chứng là 1.4% (32). Các nghiên cứu đoàn hệ khác cho thấy khoảng 40% phụ nữ PCOS ở Hoa Kỳ không dung nạp glucose khi áp dụng các tiêu chuẩn ít chặt chẽ hơn của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (mức glucose sau 2 giờ ≥ 140 mg/dL) (33, 34), mặc dù quần thể nhỏ hơn ở Châu Âu thì tỷ lệ này thấp hơn (35). Trong những nghiên cứu đoàn hệ về PCOS này có khoảng từ 3-10% trường hợp không được chẩn đoán đái tháo đường. Ở những phụ nữ PCOS, các yếu tố nguy cơ không dung nạp glucose giống nhau ở các quần thể là tuổi, chỉ số khối

cơ thể

(BMI), tỷ lệ vòng eo/hông cao, tiền sử gia đình đái tháo đường.

Xét nghiệm sàng lọc tình trạng đề kháng insulin không được khuyến cáo. Thay vào đó cần chú ý phát hiện hội chứng chuyển hóa - một biểu hiện lâm sàng đề kháng insulin - làm tăng nguy cơ đái tháo đường và bệnh lí tim mạch (Hộp 2). Hội chứng chuyển hóa phổ biến ở những phụ nữ PCOS, 33% phụ nữ tham gia vào các thử nghiệm đa trung tâm lớn có hội chứng này (10).

Mức glucose đói dự báo kém khả năng không dung nạp glucose ở những phụ nữ PCOS do đó một số tổ chức đề nghị bổ sung test dung nạp glucose bằng đường uống để sàng lọc hội chứng chuyển hóa. Phát hiện này có ý nghĩa quan trọng, Theo Chương Trình dự phòng Đái tháo đường và các thử nghiệm ngăn ngừa đái tháo đường khác, sử dụng test dung nạp glucose bằng đường uống cùng với thay đổi lối sống và sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường như metformin đã giúp giảm đáng kể khả năng tiến triển thành đái tháo đường ở những phụ nữ có giảm dung nạp Glucose (36).

Xét nghiệm thường quy nồng độ insulin ở những phụ nữ PCOS ít có giá trị. Đánh giá nồng độ insulin không giúp xác định phụ nữ nào sẽ đáp ứng với điều trị.

Liệu PCOS có ảnh hưởng lâu dài lên phát

triển của bệnh lí tim mạch và những ai cần

được theo dõi?

Những phụ nữ PCOS nên được sàng lọc nguy cơ tim mạch bằng cách xác định BMI, mức lipid tự do và lipoprotein, các yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa (xem bảng 2 và bảng 3). Những phụ nữ PCOS nên được sàng lọc định kì các yếu tố nguy cơ bệnh lí tim mạch bởi vì sự chuyển đổi thành giảm dung nạp glucose xấp xỉ 20% mỗi năm (37) mặc dù mức lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL) có xu hướng duy trì và ít thay đổi(38). Tập luyện thường xuyên và kiểm soát cân nặng được chứng minh làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong. Những phương pháp này nên được xem xét trước khi sử dụng thuốc. Rối loạn lipid máu là bất thường về chuyển hóa phổ biến ở những phụ nữ PCOS (39). Theo hướng dẫn của Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia, khoảng 70% phụ nữ PCOS có mức lipid cao hoặc quanh ngưỡng. Mức lipoprotein trọng lượng phân tử thấp tăng lên không tương xứng ở những phụ nữ PCOS (38, 39). Nghi ngờ cao có sự gia tăng nguy cơ và khởi phát sớm bệnh lí tim mạch ở các phụ nữ PCOS tuy nhiên điều này chưa được y văn ghi nhận rõ. Không có nghiên cứu theo thời gian nào đề cập tới sự gia tăng các biến cố tim mạch ở phụ nữ PCOS. Tuy nhiên một số nghiên cứu đoàn hệ bao gồm Nghiên cứu sức khỏe điều dưỡng (Nurse's Health Study) đề cập tới tăng nguy cơ bệnh lí tim mạch hoặc các nguy cơ

khác khi kinh thưa

(40) hoặc có nhiều triệu chứng của PCOS ở nhóm phụ nữ mãn kinh (41, 42). Nhiều nghiên cứu ở nhóm phụ nữ PCOS tiền mãn kinh phát hiện tỷ lệ xơ vữa động mạch dưới lâm sàng tăng so với nhóm chứng (ít hơn 10% tăng chiều dày nội mạc động mạch cảnh và lên tới 40% có vôi hóa động mạch vành ở phụ nữ PCOS)(43-45).

Ở phụ nữ PCOS không có nhu cầu mang thai, liệu pháp điều trị duy trì nào là tốt nhất để điều trị các rối loạn kinh nguyệt?

Thuốc tránh thai nội tiết kết hợp

Có một vài ý kiến trong điều trị rối loạn kinh nguyệt liên quan PCOS, thuốc tránh thai nội tiết kết hợp liều thấp được sử dụng thường xuyên nhất để điều trị lâu dài và được khuyến cáo là phương pháp điều trị chủ yếu các rối loạn kinh nguyệt. Mặc dù có nhiều thử nghiệm thiết kế tốt ở những phụ nữ PCOS, nhưng hiệu quả của các thuốc tránh thai dạng kết hợp thông qua nhiều cơ chế bao gồm giảm bài tiết hormone LH của tuyến yên, giảm bài tiết androgen của buồng trứng và tăng SHBG trong máu (46). Dạng đơn thuần có nhiều liều lượng khác nhau và có sự kết hợp thuốc do đó tỷ lệ nguy cơ- lợi ích thay đổi. Các loại progestin khác nhau ảnh hưởng khác nhau lên mức SHBG trong máu, hiệu quả lâm sàng thì không chắc chắn. Không có bằng chứng tin cậy xác định thuốc tránh thai nội tiết dạng kết

hợp nào có hiệu quả nhất để điều trị các rối loạn kinh nguyệt ở những phụ nữ PCOS.

Progestin

Không có nghiên cứu đề cập tới sử dụng dài hạn medroxyprogesterone acetate và edroxyprogesterone acetate uống ngắt quãng để điều trị chứng rụng lông. Hiệu quả dự phòng ung thư nội mạc tử cung của liệu pháp progestin đường uống hoặc dụng cụ tử cung có chứa progestin ở những phụ nữ bị PCOS chưa được biết. Thuốc tránh thai đơn thuần progestin hoặc dụng cụ tử cung có chứa progestin là biện pháp thay thế bảo vệ niêm mạc tử cung nhưng khoảng 50-89% người sử dụng có ra máu bất thường (47).

Thuốc tăng nhạy cảm với Insulin

Các thuốc để điều trị đái tháo đường type 2 cũng được sử dụng để điều trị PCOS. Hầu hết các nghiên cứu ban đầu tập trung vào các thuốc cải thiện nhạy cảm insulin ở ngoại vi bằng cách giảm mức insulin trong máu. Các thuốc này bao gồm nhóm biguanides (metformin) và nhóm thiazolidine- diones (pioglitazone và rosiglitazone) (48, 49). Các thuốc này rất ít gây hạ đường máu và được xem là các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin nhưng tỷ lệ nguy cơ và hiệu quả khác nhau ở mỗi cá nhân (50). Có sự khác nhau giữa các nhóm, biguanide có xu hướng giảm cân trong khi các thuốc nhóm thiazolidinedione có xu hướng gây tăng cân.

Trong mỗi nhóm thuốc tỷ lệ giữa nguy cơ và hiệu quả có sự khác biệt đáng kể. Những ảnh hưởng này làm việc sử dụng các thuốc thiazolidinedione để điều trị PCOS ít được ưa chuộng. Các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin cũng làm giảm mức androgen trong máu, cải thiện tỷ lệ rụng trứng và sự dung nạp glucose (51, 52).

Vì tỷ lệ rụng trứng có thể cải thiện với điều trị nên các biện pháp tránh thai là quan trọng. Rất khó để tách biệt tác dụng cải thiện nhạy cảm với insulin với tác dụng làm giảm androgen huyết thanh bởi vì khi sự nhạy cảm với insulin được cải thiện có thể làm tăng SHBG từ đó làm giảm androgen sinh học.

Hiện tại, không có thuốc điều trị đái tháo đường nào được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp nhận để điều trị rối loạn kinh nguyệt do PCOS, mặc dù metformin dường như có tỷ lệ giữa nguy cơ và hiệu quả an toàn nhất. Không có các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về điều trị các thuốc này từ 1 năm trở lên ở phụ nữ, trẻ em hoặc thanh thiếu niên PCOS. Ảnh hưởng của các thuốc này đối với việc ngăn ngừa tăng sinh hoặc tân sinh nội mạc tử cung ở phụ nữ PCOS phần lớn không rõ.

Ở phụ nữ PCOS không có nhu cầu mang thai thì phương pháp nào là tốt nhất để giảm nguy cơ bệnh tim mạch và đái tháo

đường?

Thay đổi lối sống là cách tiếp cận tốt nhất để giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh tim mạch và đái tháo đường (ĐTĐ). Có thể cân nhắc sử dụng thêm các thuốc làm tăng nhạy cảm với insulin và statins.

Thay đổi lối sống

Tăng cường luyện tập thể dục và thay đổi chế độ ăn cho thấy hiệu quả giảm nguy cơ ĐTĐ tương đương hoặc tốt hơn so với dùng thuốc (36). Giảm cân có thể giúp cải thiện các bất thường chuyển hóa do PCOS. Để giảm cân, yếu tố quan trọng là cần giảm calo hơn là việc thay đổi thành phần trong chế độ ăn (53), và các thử nghiệm nhỏ ở phụ nữ PCOS cũng cho thấy điều này (54). Vì vậy, chế độ ăn uống lí tưởng nhất cho phụ nữ mắc PCOS là hạn chế calo.

Các thuốc làm tăng nhạy cảm với Insulin

Chương trình dự phòng ĐTĐ đã chứng minh việc sử dụng metformin có thể làm chậm tiến triển tới ĐTĐ ở nhóm dân số có nguy cơ cao (chẳng hạn người có rối loạn dung nạp Glucose) (36), và một số thuốc điều trị ĐTĐ cũng cho kết quả tương tự. Những phụ nữ PCOS có sử dụng metformin cho thấy sự dung nạp glucose ổn định hoặc có cải thiện trong một thời gian dài (55). Metformin có thể giúp giảm cân tuy nhiên kết quả không ổn định (52, và thường kết hợp với thay đổi lối sống để điều trị PCOS. Các nghiên cứu

gần đây cho thấy việc phối hợp metformin mang lại hiệu quả hơn so với việc chỉ thay đổi lối sống (56, 57). Metformin có thể gây toan acid lactic nhưng nguy cơ khá thấp, chủ yếu xảy ra ở những phụ nữ mắc ĐTĐ không kiểm soát tốt và có suy chức năng thận. Các triệu chứng tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, nôn, chướng bụng, đầy hơi, chán ăn) là các tác dụng phụ phổ biến nhất và có thể cải thiện bằng cách khởi đầu với liều nhỏ rồi tăng liều dần hoặc dùng các thể hệ thuốc giải phóng kéo dài hiện sẵn có ở Hoa Kỳ.

Thường dùng liều 1,500–2,000 mg mỗi ngày để điều trị cho phụ nữ PCOS, chia nhiều lần trong ngày. Hiện tại chưa đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo sử dụng các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin có thể giúp dự phòng ĐTĐ ở phụ nữ PCOS. Tuy nhiên, kết quả của các thử nghiệm cho thấy để ngăn ngừa ĐTĐ cần điều trị tích cực hơn khi có biểu hiện rối loạn dung nạp glucose hoặc hội chứng chuyển hóa.

Statins

Y vẫn ở nhiều nơi ngày càng cho thấy việc sử dụng statin ở phụ nữ PCOS đem lại hiệu quả về tim mạch và nội tiết (58). Tuy nhiên, hiệu quả lâu dài của thuốc trong việc dự phòng bệnh lý tim mạch ở phụ nữ trẻ PCOS, đặc biệt là ở tuổi dậy thì, chưa rõ ràng.

Thuốc tránh thai nội tiết kết hợp và Progestins

Không có đủ bằng chứng để giải thích việc sử dụng thuốc tránh thai nội tiết kết hợp và Progestin làm tăng nguy cơ ĐTD và bệnh lý tim mạch ở phụ nữ PCOS, vì vậy có thể cân nhắc sử dụng các thuốc này. Trong dân số chung, sử dụng thuốc tránh thai không làm tăng nguy cơ mắc ĐTD type 2 (59). Sử dụng thuốc tránh thai nội tiết kết hợp đường như không làm tăng nguy cơ ĐTD ở phụ nữ PCOS, mặc dù việc sử dụng thuốc có thể ảnh hưởng đến độ nhạy của mô với insulin – tác dụng phụ thuộc liều (60, 61). Vì vậy, khuyến cáo nên sử dụng viên thuốc tránh thai liều thấp. Sử dụng thuốc tránh thai đường uống có thể làm tăng đáng kể nồng độ triglycerides và HDL- cholesterol, mặc dù các tác dụng phụ này không tăng lên theo thời gian (62). Tuy đã cân nhắc các yếu tố nguy cơ biến cố tim mạch (tăng huyết áp, béo phì, tiền sử bệnh lý đông máu, hút thuốc lá) nhưng không có bằng chứng nào cho thấy rằng phụ nữ PCOS sử dụng thuốc tránh thai đường uống mắc nhiều biến cố tim mạch hơn so với nhóm dân số chung. Tác động progestins đơn độc lên chuyển hóa còn thay đổi và chưa được hiểu rõ.

Ở phụ nữ PCOS có nhu cầu mang thai, phương pháp gây rụng trứng nào là hiệu quả?

Hiện tại chưa có phác đồ dựa trên bằng chứng nào hướng dẫn lựa chọn phương pháp gây rụng trứng ban đầu và những lần sau đó ở phụ nữ PCOS. Gần đây, một hội

nghị được tài trợ bởi Hiệp hội y học sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) và Hiệp hội Châu Âu về sinh sản và phôi học con người (ESHRE) đã đưa ra khuyến cáo trước khi tiến hành can thiệp điều trị, cần tư vấn cho bệnh nhân về tầm quan trọng của thay đổi lối sống, đặc biệt là giảm cân và tập thể dục đối với bệnh nhân béo phì, ngừng hút thuốc lá, giảm uống rượu trước khi mang thai. Phương pháp gây rụng trứng đầu tay được khuyến cáo là dùng thuốc kháng estrogen, clomiphene citrate. Nếu thất bại (không mang thai) thì chuyển sang sử dụng gonadotropins ngoại sinh hoặc phẫu thuật buồng trứng nội soi (63).

Tất cả các thuốc gây rụng trứng đều làm tăng khả năng đa thai, các nguy cơ về sản khoa và sơ sinh kèm theo như sinh non và các rối loạn tăng huyết áp. Sử dụng clomiphene citrate làm tăng nguy cơ song thai lên 10% và nguy cơ lớn hơn nhiều khi sử dụng gonadotropins ngoại sinh (63). Tỷ lệ này thậm chí còn cao hơn nhiều ở phụ nữ PCOS (63)

Clomiphene Citrate

Thông thường clomiphene citrate luôn là thuốc đầu tay để kích thích phóng noãn ở phụ nữ không rụng trứng, trong đó có phụ nữ PCOS, vài thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm đã ủng hộ việc sử dụng clomiphene là điều trị đầu tay. Tỷ lệ sinh con sống ≥ 6 tháng thay đổi từ 20 – 40% phụ

thuộc vào nhóm dân số (64–66). Một nửa số phụ nữ sẽ mang thai khi sử dụng clomiphene với liều khởi đầu là 50- mg/ngày, và 20% sẽ mang thai khi khởi đầu với liều 100- mg/ngày (67). Hầu hết sẽ mang thai trong vòng 6 chu kỳ đầu tiên, tuy nhiên người ta nhận thấy tỉ lệ mang thai hằng tháng là hằng định, điều này gợi ý rằng việc dùng thuốc lâu dài sẽ mang lại hiệu quả liên tục (65).

Các phác đồ clomiphene khác cũng được thiết lập, bao gồm kéo dài giai đoạn dùng thuốc (68), điều trị trước bằng thuốc tránh thai đường uống (69), và dùng phối hợp thêm dexamethasone. Dexamethasone kết hợp với clomiphene citrate cho thấy làm tăng tỉ lệ rụng trứng và mang thai ở phụ nữ PCOS kháng với clomiphene (70).

Gonadotropins

Gonadotropins thường được sử dụng để gây rụng trứng ở phụ nữ PCOS khi điều trị bằng clomiphene thất bại. Dùng liều thấp gonadotropins tăng tỉ lệ rụng trứng và phát triển 1 nang noãn cao hơn, và nguy cơ xảy ra hội chứng quá kích buồng trứng thấp hơn nhiều (71). Khuyến cáo sử dụng gonadotropins liều thấp ở phụ nữ PCOS (63).

Nội soi đốt điểm buồng trứng (Ovarian Drilling)

Giá trị của nội soi đốt điểm buồng trứng bằng laser hoặc đốt điện trong điều trị ban đầu ở

phụ nữ hiếm muộn do không rụng trứng và PCOS chưa được xác định (72), và được khuyến cáo là phương pháp điều trị hàng hai.

Khi so sánh giữa các phương pháp điều trị hàng hai, đốt bằng laser hay bằng điện đều không cho thấy ưu điểm rõ ràng, không có đủ bằng chứng để đưa ra sự khác biệt về tỉ lệ phóng noãn và mang thai khi đốt điểm so với liệu pháp gonadotropin (72). Tỉ lệ đa thai giảm ở phụ nữ điều trị bằng phương pháp nội soi đốt điểm. Ở một số trường hợp, hiệu quả thụ tinh của phương pháp nội soi đốt điểm chỉ là tạm thời, do đó có thể cần hỗ trợ thêm bằng clomiphene hoặc gonadotropins sau đốt (73). Ảnh hưởng lâu dài của nội soi đốt điểm lên chức năng của buồng trứng là không rõ ràng. Phương pháp này dường như không giúp cải thiện các bất thường chuyển hóa ở phụ nữ PCOS (74).

Thuốc ức chế men Aromatase

Các thuốc ức chế men Aromatase như letrozole và anastrozole được đề xuất là phương pháp gây rụng trứng nguyên phát và thứ phát và các thử nghiệm nhỏ cho thấy hiệu quả tương đương với clomiphene (75). Lợi ích của việc dùng các thuốc trên bao gồm có thể sử dụng bằng đường uống, thời gian bán hủy ngắn hơn clomiphene, tỉ lệ làm tổ có thể cao hơn, và tỉ lệ đa thai thấp hơn do chỉ rụng một noãn. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để kiểm chứng lại những khẳng định này, và cần theo dõi kĩ hơn các ảnh hưởng lên thai nhi. Vì

vậy FDA chưa chấp nhận sử dụng thuốc này cho liệu pháp gây rụng trứng.

Các thuốc làm tăng nhạy cảm với insulin

Metformin

Việc sử dụng metformin đơn độc như là liệu pháp điều trị vô sinh đầu tay chưa được củng cố bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên. Hiệu quả sinh con sống khi sử dụng Clomiphene cao gấp 3 lần so với metformin. Các phân tích tổng hợp đã gợi ý rằng có thể có sự tăng tỉ lệ mang thai bằng cách kết hợp clomiphene với metformin, đặc biệt ở phụ nữ PCOS bị béo phì so với sử dụng clomiphene đơn độc (OR, 2.67; 95% CI, 1.45–4.94; NNT, 4.6) (76). Metformin không có nguy cơ gây quái thai hay chết phôi ở người và hầu như an toàn khi mang thai (thuốc an toàn nhóm B khi mang thai). Không có bằng chứng chắc chắn nào cho thấy việc sử dụng metformin sớm trong thai kỳ giúp dự phòng thất bại thai kì, và các thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy việc ngừng dùng thuốc sau khi phát hiện có thai có tỉ lệ sẩy thai tương đương giữa metformin và clomiphene.

Các thuốc nội khoa có tác dụng như thế nào trong điều trị chứng rụng lông?

Mặc dù các phương pháp điều trị giúp cải thiện chứng rụng lông nhưng không đưa ra được hiệu quả như mong muốn và việc điều trị thường giảm nhẹ triệu chứng hơn là bớt hẳn. Liệu pháp laser ngày càng được sử

dụng nhiều hơn. Nhìn chung các liệu pháp kết hợp cho thấy hiệu quả tốt hơn so với đơn trị liệu. Ngoại trừ kem bôi eflornithine HCL, các thử nghiệm lâm sàng nhỏ, đơn trung tâm trong điều trị chứng rụng lông chưa được đánh giá lâm sàng và chưa có phản hồi của bệnh nhân hoàn chỉnh

Ngừa thai nội tiết phối hợp

Trong điều trị chứng rụng lông, hiện nay chưa có thuốc ngừa thai nội tiết phối hợp nào được FDA chấp nhận.

Một số nghiên cứu quan sát hoặc nghiên cứu không ngẫu nhiên cho thấy hiệu quả của thuốc ngừa thai đường uống trong cải thiện triệu chứng rụng lông ở phụ nữ PCOS, nhưng không có nghiên cứu nào đủ mạnh chứng minh được điều này. Một số nghiên cứu so sánh hiệu quả những loại ngừa thai nội tiết phối hợp khác nhau, nhưng không có loại thuốc nào cho thấy hiệu quả cao trong điều trị chứng rụng lông ở phụ nữ PCOS. Một số nghiên cứu cho thấy khi kết hợp thuốc ngừa thai đường uống với các phương thức điều trị khác, thường gặp nhất là spironolactone sẽ tăng hiệu quả điều trị. Nếu thuốc ngừa thai nội tiết phối hợp được sử dụng có chứa drospirenone, một progestin có tác dụng chống giữ muối nước, thì cần giảm liều spironolactone nếu trong liệu pháp kết hợp, và phải đánh giá nồng độ Kali trong máu bệnh nhân.

Kháng Androgen

Không có tác nhân kháng Androgen nào được phát triển để điều trị tăng Androgen ở phụ nữ PCOS hoặc được chấp nhận bởi FDA. Chúng được dùng theo kinh nghiệm ở phụ nữ PCOS. Thử nghiệm của các thuốc kháng androgen điều trị chứng rậm lông có chất lượng thấp. Một số nghiên cứu phân tích tổng hợp có thể chỉ bao gồm 12 trong 348 thử nghiệm đủ điều kiện, và cho thấy những thuốc này có hiệu quả nhẹ. Những chất này chống lại việc gắn của testosterone và các androgen khác lên thụ thể của chúng. Sự đối kháng Androgen có thể dẫn đến thay đổi những quá trình chuyển hóa khác nhau trong cơ thể như tăng cường các thành phần của cơ thể hay nồng độ lipid trong tuần hoàn. Tất cả dường như đều mang lại lợi ích, mặc dù sự lựa chọn tốt nhất cho điều trị chứng rậm lông trong PCOS chưa được biết rõ. Kháng Androgen còn có thể gây ra quái thai hoặc gây nữ hóa bộ phận sinh dục ngoài của thai nhi nam (không rõ ràng cơ quan sinh dục ngoài). Vì vậy, chúng thường được dùng phối hợp với thuốc tránh thai đường uống.

Spironolactone

Spironolactone, một thuốc lợi tiểu kháng aldosterone, có khả năng gắn vào thụ thể androgen như một chất đối vận. Thuốc có các cơ chế hoạt động khác như: ức chế hoạt động chế tiết steroid của buồng trứng và

tuyến thượng thận, cạnh tranh thụ thể androgen ở nang lông, và trực tiếp ức chế hoạt động của enzyme 5- α -reductase. Liều thường dùng là 25-100mg, hai lần một ngày, và được hiệu chỉnh cho cân bằng giữa lợi ích và tác dụng phụ, chẳng hạn hạ huyết áp tư thế. Để có được hiệu quả lâm sàng toàn diện có thể cần phải sử dụng thuốc 6 tháng hoặc hơn. Khoảng 20% phụ nữ sử dụng spironolactone sẽ có tăng tần suất kinh nguyệt. Vì thuốc có thể gây ra và làm nặng thêm tình trạng tăng Kali máu, do đó cần thận trọng khi dùng ở phụ nữ bị suy thận. Trẻ nhũ nhi phơi nhiễm với thuốc có thể dẫn đến tình trạng cơ quan sinh dục ngoài không rõ ràng (hiếm gặp).

Flutamide

Flutamide, đồng vận với thụ thể androgen, là một thuốc kháng androgen không steroid khác cho thấy hiệu quả trong điều trị chứng rậm lông ở những nghiên cứu nhỏ. Tác dụng phụ phổ biến nhất là khô da, ngoài ra còn có thể gây viêm gan (hiếm gặp). Liều thường dùng là 125-250mg/ngày. Thuốc có nguy cơ cao gây quái thai do đó cần sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc. Flutamide cũng có thể dùng kết hợp với liệu pháp thay đổi lối sống và metformin để điều trị PCOS và có thể mang lại thêm một vài tác dụng (79).

Finasteride

Finasteride ức chế cả 2 type của enzyme 5- α - reductase (type 1, chủ yếu tìm thấy ở da, và type 2, chủ yếu tìm thấy ở tuyến tiền liệt và mô sinh dục). Thuốc có ở dạng viên nén 5mg để điều trị ung thư tuyến tiền liệt và viên nén 1mg để điều trị rụng tóc ở nam. Finasteride dung nạp tốt hơn so với các thuốc kháng androgen khác, khả năng gây độc cho gan và thận thấp; tuy nhiên, nhiều tài liệu ghi nhận thuốc có nguy cơ gây quái thai ở thai nhi nam, do đó cần sử dụng biện pháp ngừa thai thích hợp trong thời gian dùng thuốc

Tác nhân tăng nhạy cảm Insulin

Có ít dữ liệu ủng hộ hiệu quả của metformin trong điều trị chứng rụng lông. Theo bằng chứng của một nghiên cứu 44 tuần ở phụ nữ PCOS dùng thuốc tăng nhạy cảm Insulin, chỉ có liều cao nhất của troglitazone (một thuốc trong nhóm thiazolidinedione hiện nay không còn trên thị trường) là có tác dụng tuy nhiên hiệu quả không cao. Cần tiến hành các nghiên cứu chính xác hơn với thời gian lâu hơn để xác định khác biệt giữa các loại thuốc tăng nhạy cảm insulin và hiệu quả lâu dài của chúng. Hiện nay, hiệu quả của việc sử dụng thuốc tăng nhạy cảm Insulin thấp hoặc không rõ ràng.

Eflornithine

Là chất ức chế enzyme ornithine decarboxylase, eflornithine dùng tại chỗ

được FDA chấp nhận điều trị chứng rụng lông ở mặt cho phụ nữ. Sau 6 tháng điều trị, khoảng 60% phụ nữ có cải thiện và 1/3 điều trị thành công trên lâm sàng. Tỷ lệ điều trị thành công dường như không bị ảnh hưởng bởi tuổi hay các phương pháp tẩy lông trước, tuy nhiên ở người da trắng tỷ lệ điều trị thành công cao hơn so với các chủng tộc còn lại (37% so với 22%) và ở người da đen thì không có hiệu quả. Kem được bôi 2 lần/ngày tại những vùng bị ảnh hưởng ở mặt. Tác dụng phụ tại chỗ của thuốc gồm chàm chích, bỏng rát, ban đỏ, phát ban (hiếm gặp) (82).

Vai trò của hỗ trợ về thẩm mỹ trong điều trị chứng rụng lông?

Các phương pháp loại bỏ lông cơ học (cạo, nhổ, tẩy, kem làm rụng lông, triệt lông bằng điện phân và laser) thường được các phụ nữ sử dụng trước tiên. Không có bằng chứng nào cho thấy cạo lông có thể tăng mật độ nang lông hoặc kích thước của lông. Nhổ lông có thể hữu ích nếu chấp nhận đau nhưng cần tránh viêm nang lông, tăng sắc tố và sẹo. Liệu pháp laser là phương pháp chính để loại bỏ lông cơ học và được cho thấy có hiệu quả với phụ nữ PCOS do đó được sử dụng trong nghiên cứu chính thức nhiều hơn so với liệu pháp điện phân. Mục đích chính điều trị là loại bỏ lông vì chỉ gây tổn thương chọn lọc bởi nhiệt lên nang lông chứ không gây tổn thương tới các mô xung quanh. Chỉ định tốt hơn với những phụ nữ

có tóc đen và da sáng, hiệu quả nhất trong giai đoạn lông hoạt động (chu kì phát triển của lông gồm 3 giai đoạn- trạng thái của lông. Trạng thái lông hoạt động (anagen) là giai đoạn lông phát triển, tồn tại trên bề mặt da; trạng thái lông thoái triển (catagen) là giai đoạn lông thoái hóa, rụng vĩnh viễn khỏi vùng da; và cuối cùng là trạng thái lông nghỉ - chưa phát triển (telogen). Vì độ nghiêng của nang lông trong từng giai đoạn khác nhau của chu kì phát triển lông, việc lặp lại điều trị là cần thiết. Khuyến cáo trong các tình trạng thừa androgen cần điều trị đồng thời với các thuốc giảm nồng độ androgen vì nếu không các sợi lông tơ mới sẽ biệt hóa thành các sợi lông chính thức và gây ra rậm lông trở lại . Kết hợp eflornithine với liệu pháp laser sẽ hiệu quả hơn so với dùng liệu pháp laser đơn thuần.

TÀI LIỆU GỐC

journals.lww.com/greenjournal/Citation/2009/10000/ACOG_Practice_Bulletin_No_108_Polycystic_Ovary.41.aspx