



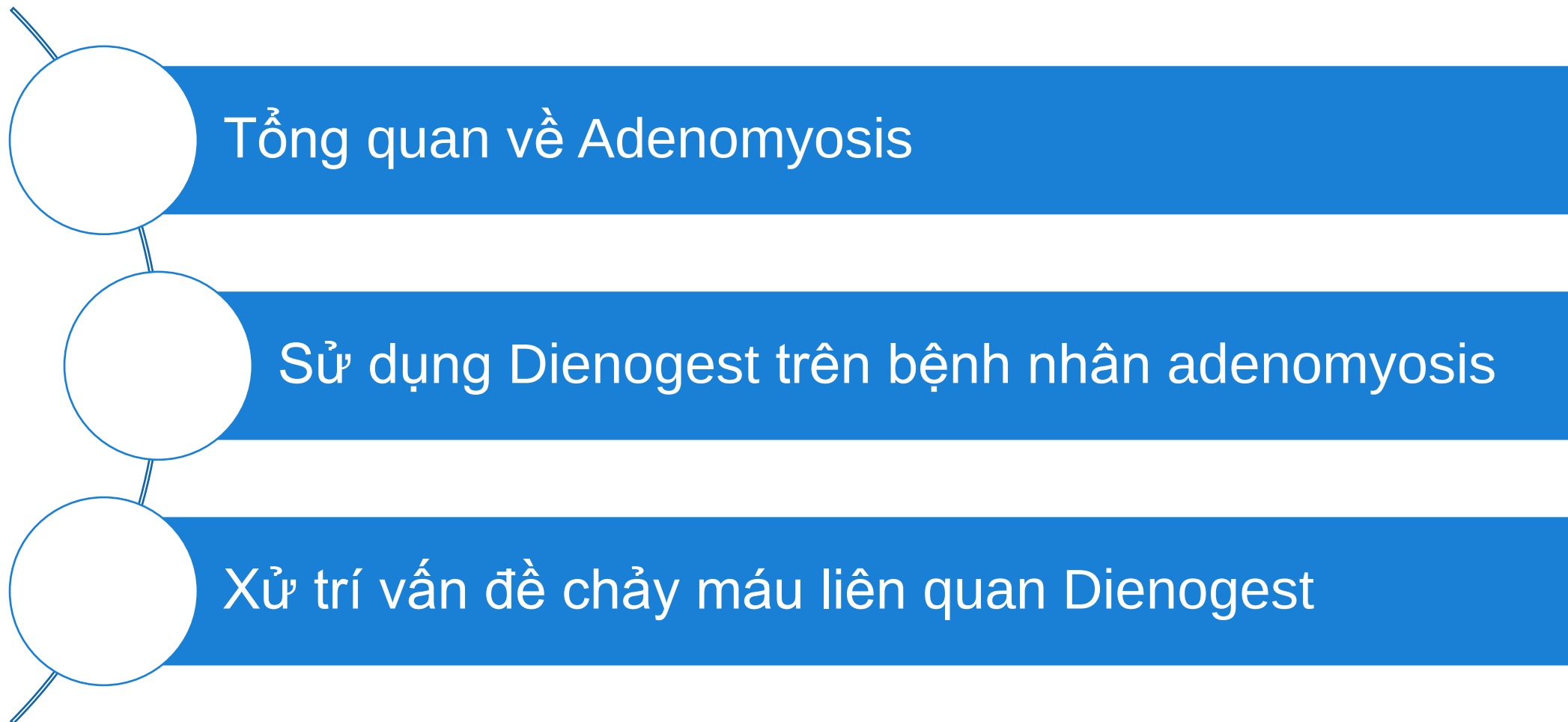
HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ  
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á 19  
THÁI BÌNH DƯƠNG

# QUẢN LÝ ĐAU TRÊN BỆNH NHÂN ADENOMYOSIS XỬ TRÍ TÁC DỤNG NGOẠI Ý DO DIENOGEST

**TS.BS. BÙI CHÍ THƯƠNG**



# Nội dung

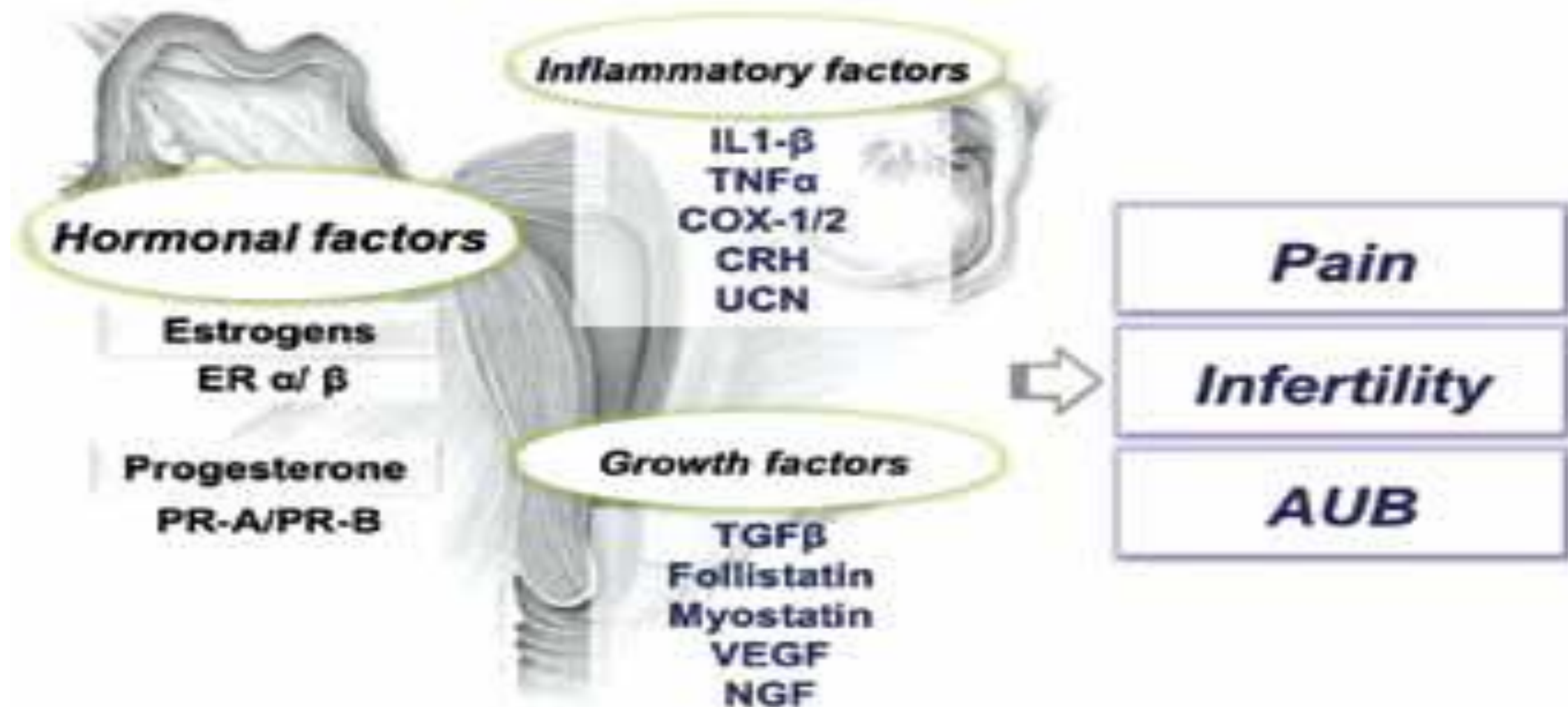


# TỔNG QUAN VỀ ADENOMYOSIS

# Adenomyosis

- Là một bệnh mạn tính đặc trưng bởi sự tăng sinh của mô NMTC bên ngoài buồng tử cung, hiện diện trong 6% đến 10% PN trong độ tuổi sinh
- Thường gây đau vùng chậu, chảy máu tử cung bất thường, hiếm muộn
- Những cải tiến trong chẩn đoán hình ảnh đã giúp phát hiện sớm những trường hợp adenomysis không triệu chứng

# Cơ chế bệnh sinh



# Mục tiêu điều trị Adenomyosis

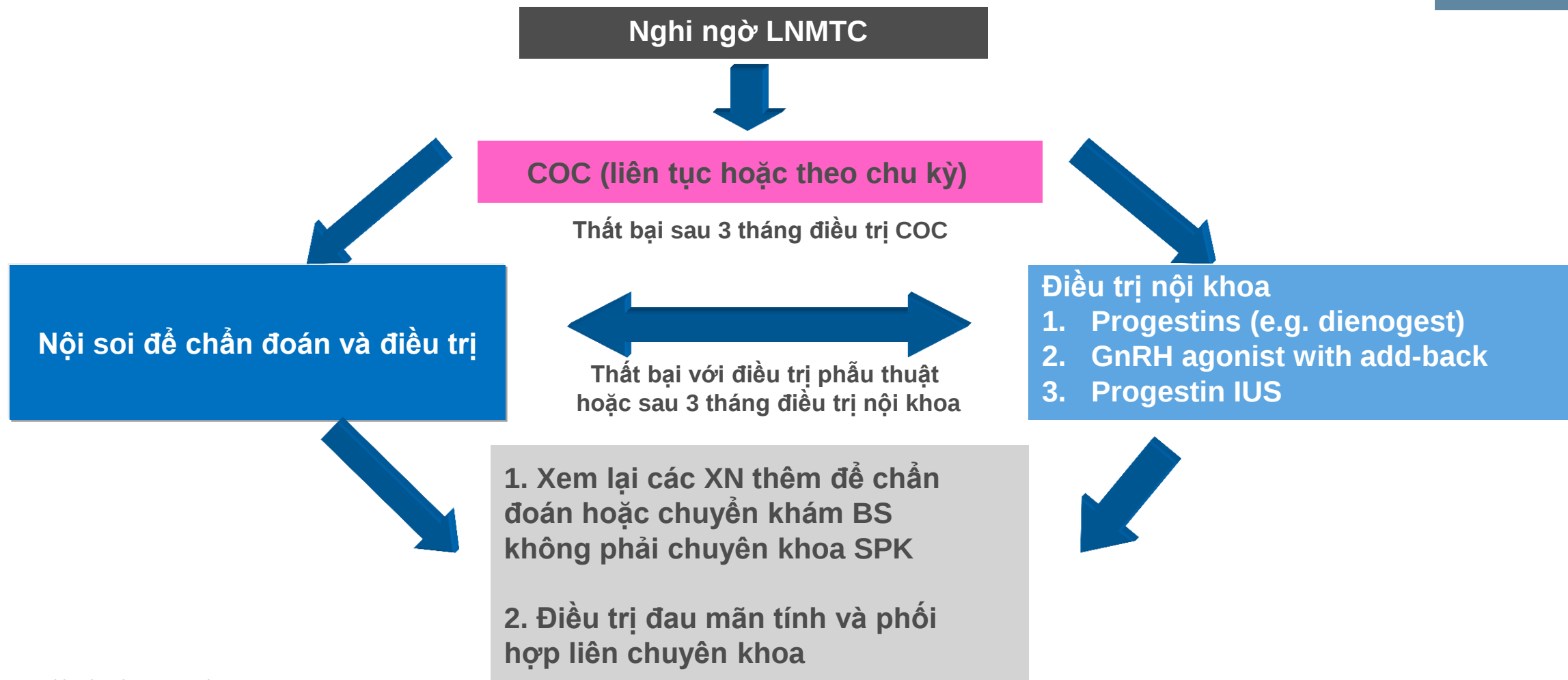
**Giảm triệu chứng**

**Duy trì hoặc cải thiện khả năng sinh sản**

**Giảm thiểu tác dụng phụ**

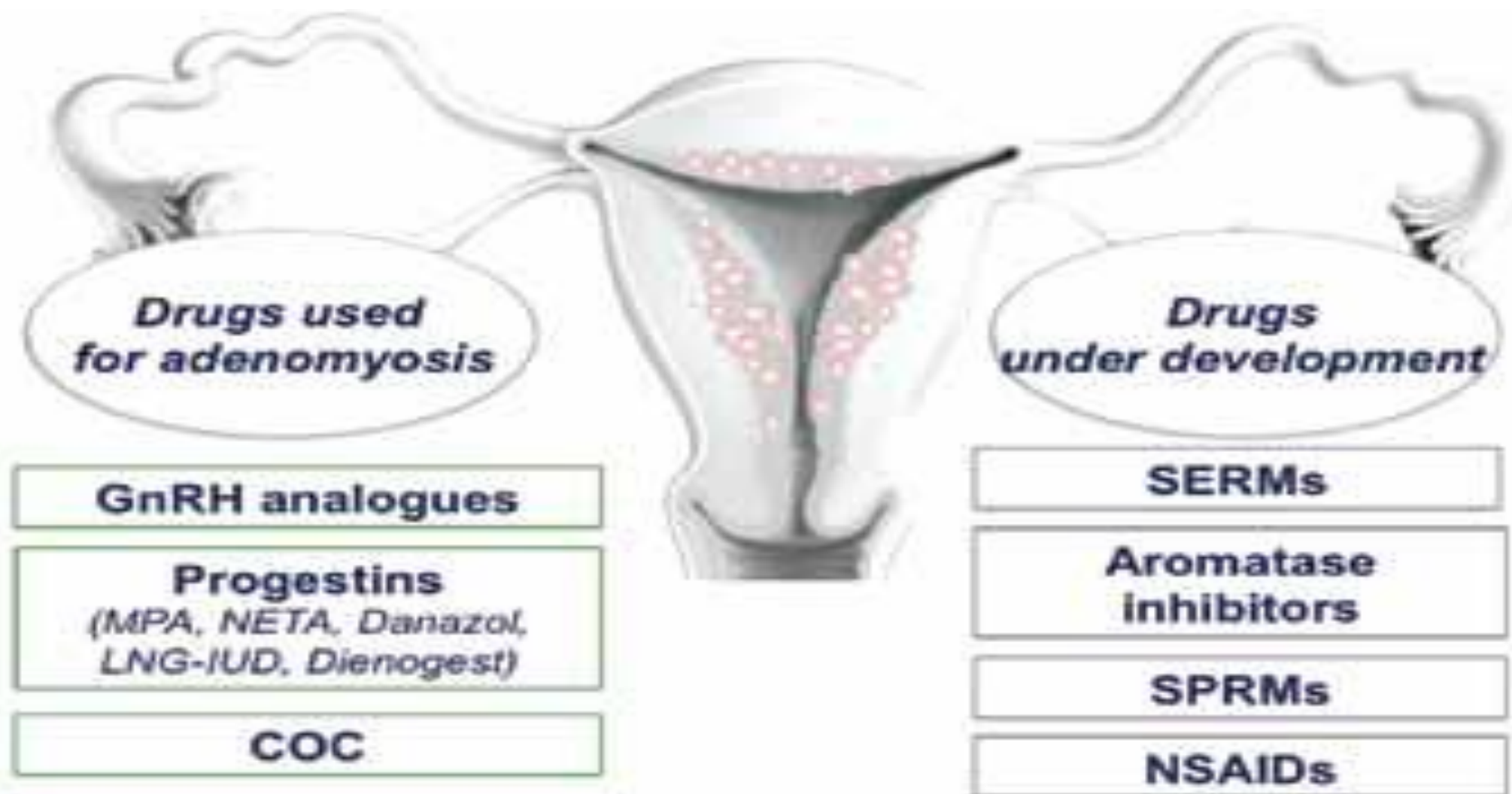
*Phụ thuộc vào tuổi tác, tình trạng sinh sản và các triệu chứng lâm sàng, có thể cần phải điều trị suốt đời*

# SOGC guideline algorithm: Xử trí đau ở BN nghi ngờ LNMTC



COC, combined oral contraceptive  
IUS, intrauterine system

# Điều trị nội khoa adenomyosis



# Điều trị nội khoa adenomyosis



| Nhóm                 | Cơ chế                                                                                                   | Hiệu quả lâm sàng                                                                                                    | Tác dụng phụ                                     |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Đồng vận GnRH</b> | Giảm đặc tính estrogenic<br>Chống tăng sinh NMTC<br>Tăng quá trình chết tế bào                           | ↓ có ý nghĩa kích thích tử cung, chảy máu và đau vùng chậu khi theo dõi ngắn hạn<br>Cải thiện tỉ lệ có thai khi HTSS | Triệu chứng mãn kinh                             |
| <b>Progestins</b>    | PU' màng rụng hóa và teo mô NMTC<br>Giảm đặc tính estrogenic mức độ vừa<br>Chống tăng sinh và chống viêm | ↓ có ý nghĩa đau vùng chậu và chảy máu                                                                               | Chảy máu ngắt quãng                              |
| <b>LNG-IUS</b>       | Teo NMTC. Tác động trực tiếp trên mô adenomyosis                                                         | ↓ lượng máu kinh, ↓ thể tích tử cung và đau vùng chậu                                                                | Chảy máu bất thường, vô kinh                     |
| <b>COCs</b>          | PU' màng rụng hóa và teo mô NMTC                                                                         | Vô kinh                                                                                                              | Chảy máu bất thường, đau đầu, nguy cơ huyết khối |
| <b>NSAIDs</b>        | ↓ tổng hợp prostaglandin                                                                                 | ↓ đau và chảy máu                                                                                                    | Triệu chứng dạ dày – ruột                        |



**Dienogest - Lựa chọn mới cho điều trị Lạc  
nội mạc tử cung**

# CƠ CHẾ DIENOGEST



**Dẫn xuất từ 19-nortestosterone với tính chọn lọc cao trên receptor progesterone**

## Dẫn xuất 19-nortestosterone

- Tác động mạnh mẽ của progestational trên NMTC
- T1/2 ngắn: 9–11 giờ
- SKD đường uống cao >90%



## Dẫn xuất của progesterone

- Dung nạp tốt
- Kháng androgen
- Ức chế vừa phải trên tiết gonadotropin
- Chủ yếu hoạt động ngoại vi

# Đặc tính tương tự Progesterone: phù hợp trong điều trị LNMTC



|                              | Progestogenic activity | Glucocorticoid activity | Androgenic activity | Anti-androgenic activity | Antimineralocorticoid activity |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Progesterone                 | +                      | –                       | –                   | (+)                      | +                              |
| <b>Dienogest<sup>1</sup></b> | <b>+++</b>             | –                       | –                   | <b>++</b>                | –                              |
| Drospirenone                 | +                      | –                       | –                   | +                        | +++                            |
| Levonorgestrel               | ++                     | –                       | +                   | –                        | –                              |
| Dydrogesterone               | +                      | –                       | –                   | –                        | (+)                            |
| MPA                          | +                      | ++                      | +                   | –                        | –                              |
| Norgestimate                 | ++                     | –                       | +                   | –                        | –                              |
| Norethisterone               | +++                    | –                       | +                   | –                        | –                              |
| Desogestrel                  | +                      | +                       | +                   | –                        | –                              |
| Cyproterone acetate          | +                      | +++                     | –                   | +++                      | –                              |

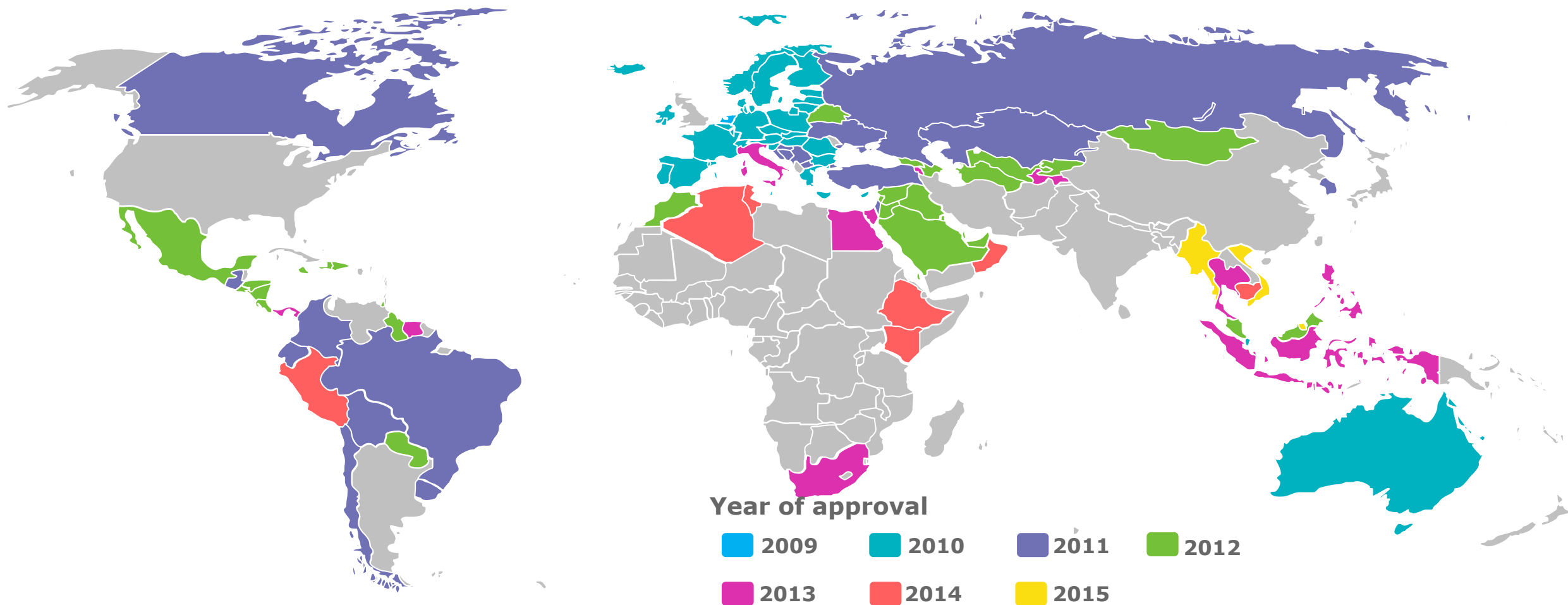
1. Mueck AO et al., Gynecol Endocrinol 2010;26:109–113

# Dienogest được phê duyệt trên 100 quốc gia



354,660 phụ nữ-năm kể từ khi đưa vào thị trường (2010) đến tháng 12/2015

The International Birth-Date of Dienogest is 10th December, 2009 (Malta)





# DỮ LIỆU LÂM SÀNG VỀ HIỆU QUẢ DIENOGEST

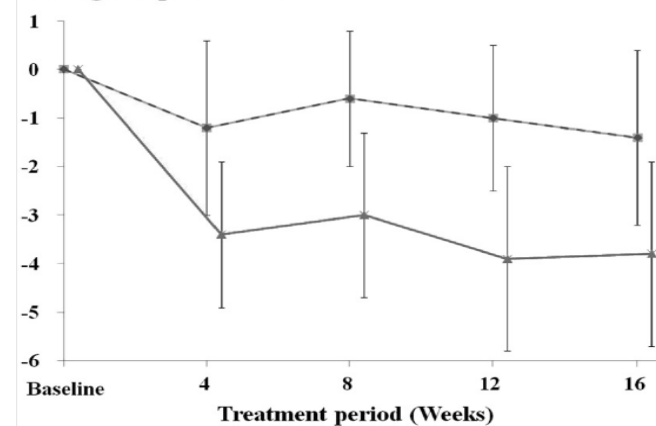
# Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study



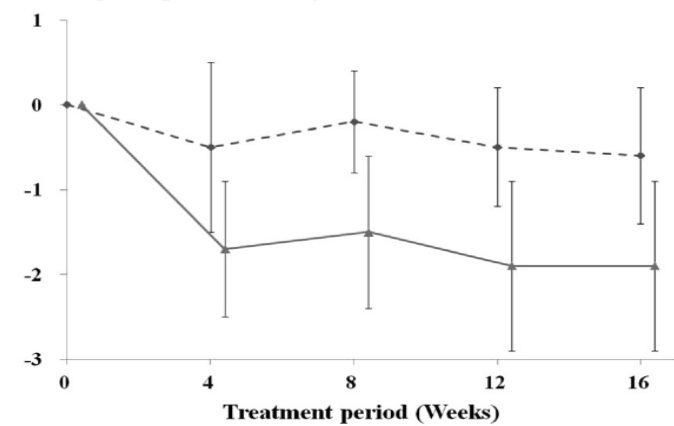
Osuga Y et al. Fertil Steril 2017;109(3):398-405.

- Giảm đau so với trước điều trị ( mức độ đau, độ nặng, thay đổi thuốc giảm đau , thay đổi VAS ) ở thời điểm cuối điều trị (16 weeks) ( $P<0.001$ )
- Giảm kích thước tử cung từ baseline đến cuối điều trị nhiều hơn trên nhóm Dienogest so với placebo. ( $P=0.103$ )

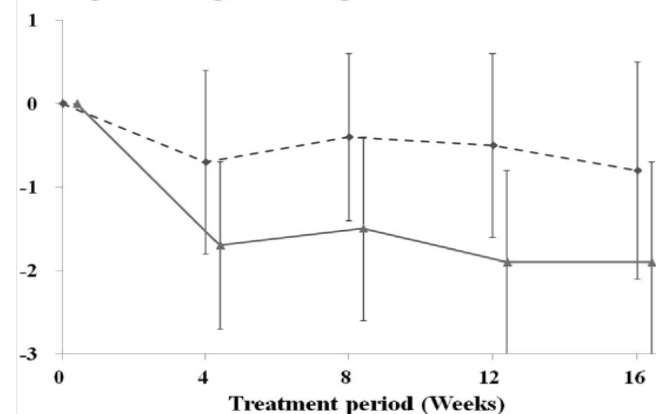
Change in pain score



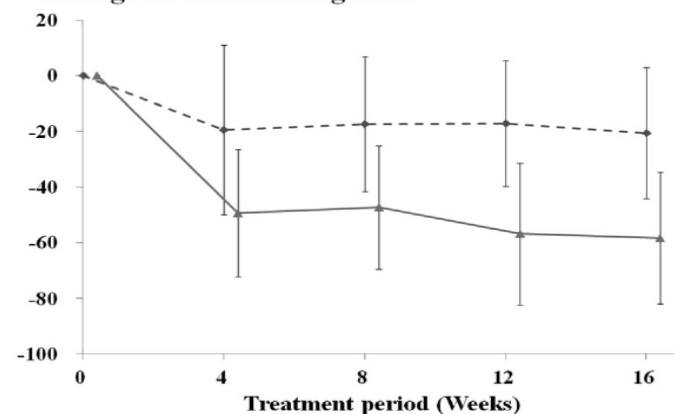
Change in pain-severity score



Change in analgesics-usage score



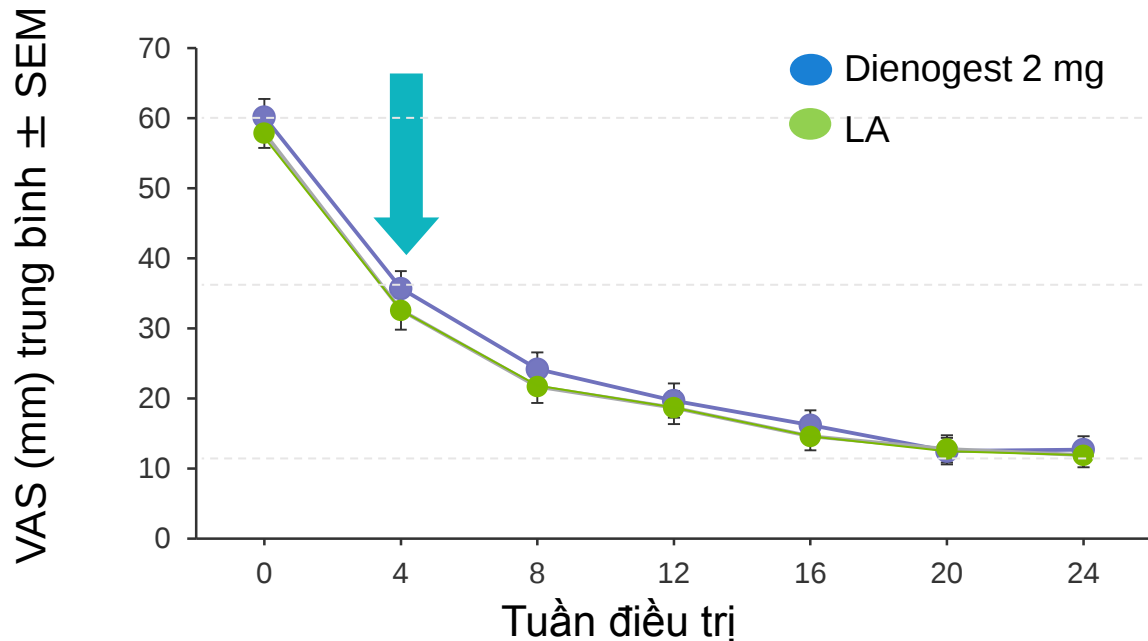
Change in visual analog scale



## Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial

T. Strowitzki<sup>1,5</sup>, J. Marr<sup>2</sup>, C. Gerlinger<sup>3</sup>, T. Faustmann<sup>4</sup>, and C. Seitz<sup>2</sup>

Đau liên quan với lạc nội mạc tử cung



- Dienogest 2 mg tương đương với Leuprolide Acetate về hiệu quả làm giảm đau ( $p < 0.0001$ )
- 40% đạt được giảm đau trong 4 tuần đầu tiên điều trị với dienogest 2 mg

# DỮ LIỆU VỀ ĐỘ AN TOÀN VÀ TÍNH DUNG NẠP

# Dữ liệu an toàn của Dienogest trong các nghiên cứu: dung nạp tốt và có tỉ lệ ngừng điều trị thấp



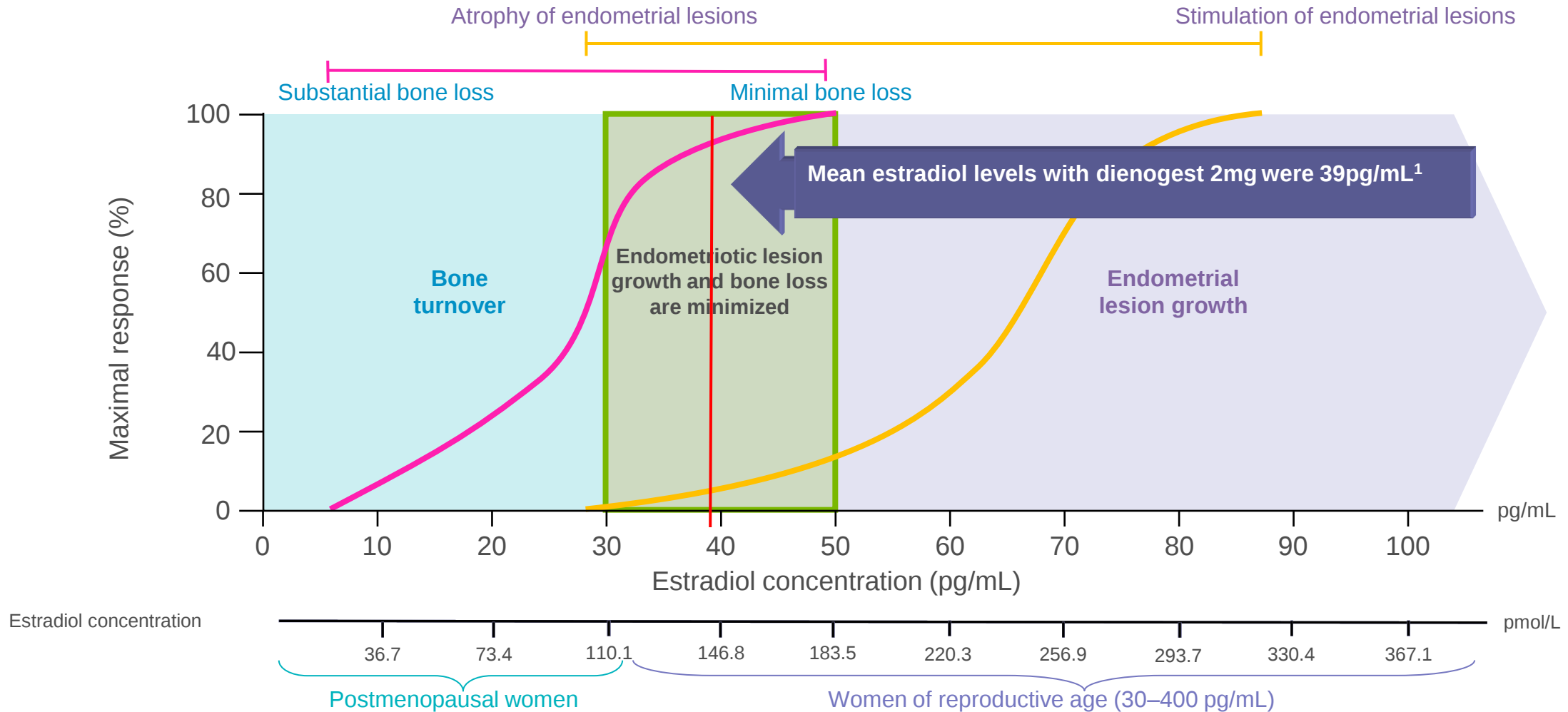
- Hầu hết các biến cố bất lợi (ADRs) được ghi nhận trong thời gian đến 15 tháng trong nghiên cứu của Dienogest (phân tích gộp)<sup>1-4</sup>

|               | Bệnh nhân (%) |              | Bệnh nhân (%) |
|---------------|---------------|--------------|---------------|
| Đau đầu       | 9.0           | Trầm cảm     | 5.1           |
| Khó chịu ở vú | 5.4           | Mụn trứng cá | 5.1           |

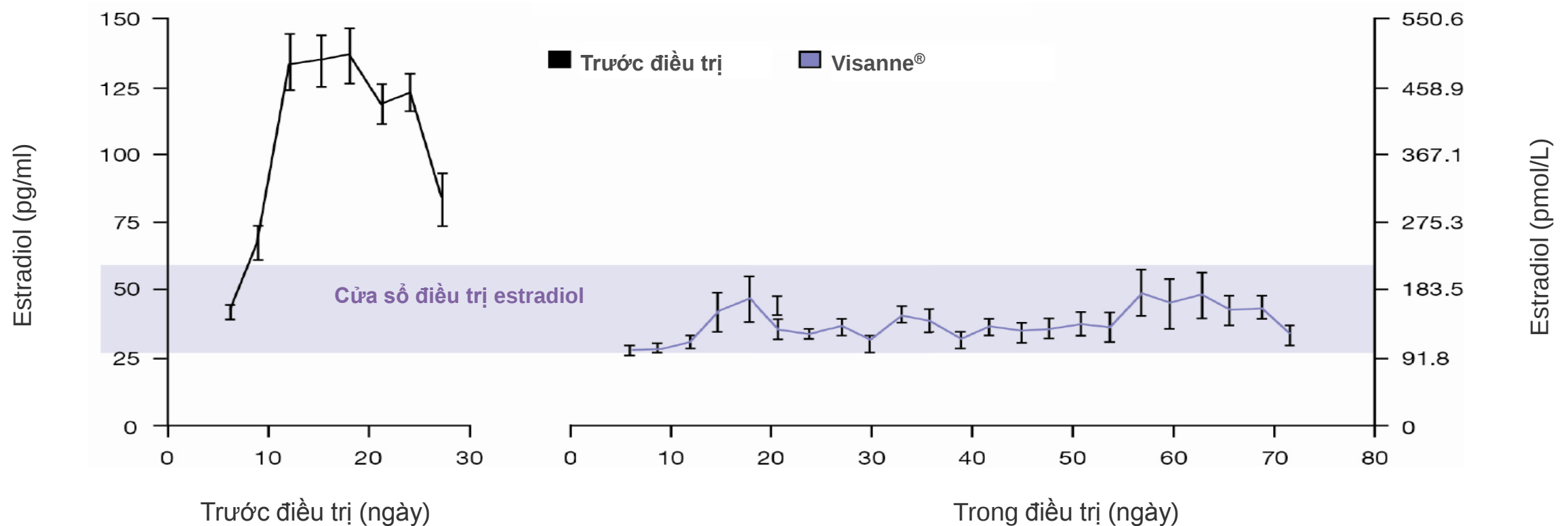
- ADRs có tần xuất thấp, mức độ nhẹ đến trung bình<sup>1-4</sup> và thường giảm trong 3 tháng đầu điều trị<sup>1</sup>
- Mặc dù tăng cân và mụn trứng cá được ghi nhận trong một vài nghiên cứu, thường không đi kèm những ảnh hưởng gây bởi androgen trên LS và không có ảnh hưởng trên chuyển hóa lipid<sup>1-5</sup>

1. Köhler G et al. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 21–25.  
2. Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193–198.  
3. Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.  
4. Petraglia F et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 285(1): 167–173.  
5. Strowitzki T et al. Int J Obstet Gynecol 2012; 117: 228–233.

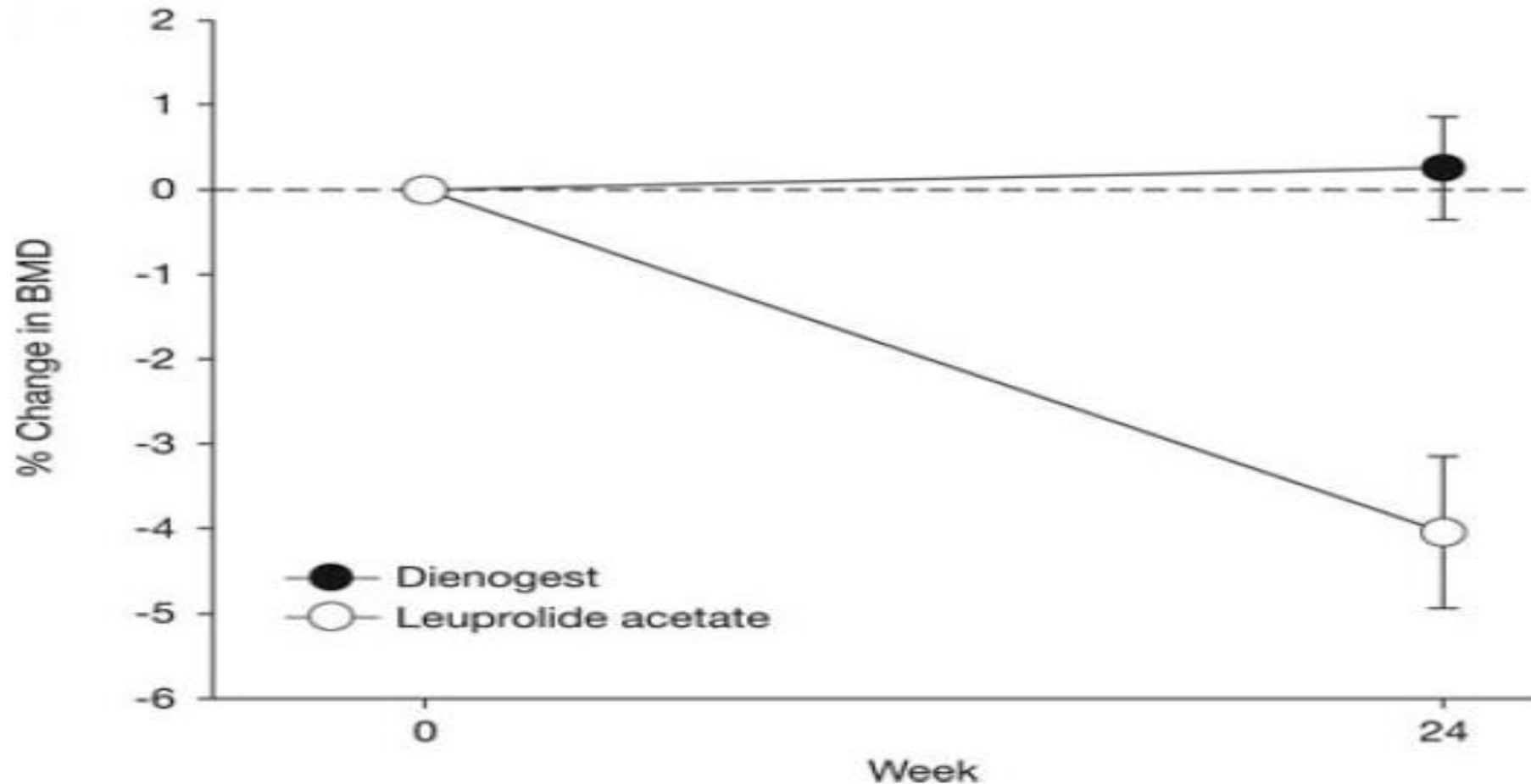
# Nồng độ estradiol – “cửa sổ điều trị” trong LNMTC



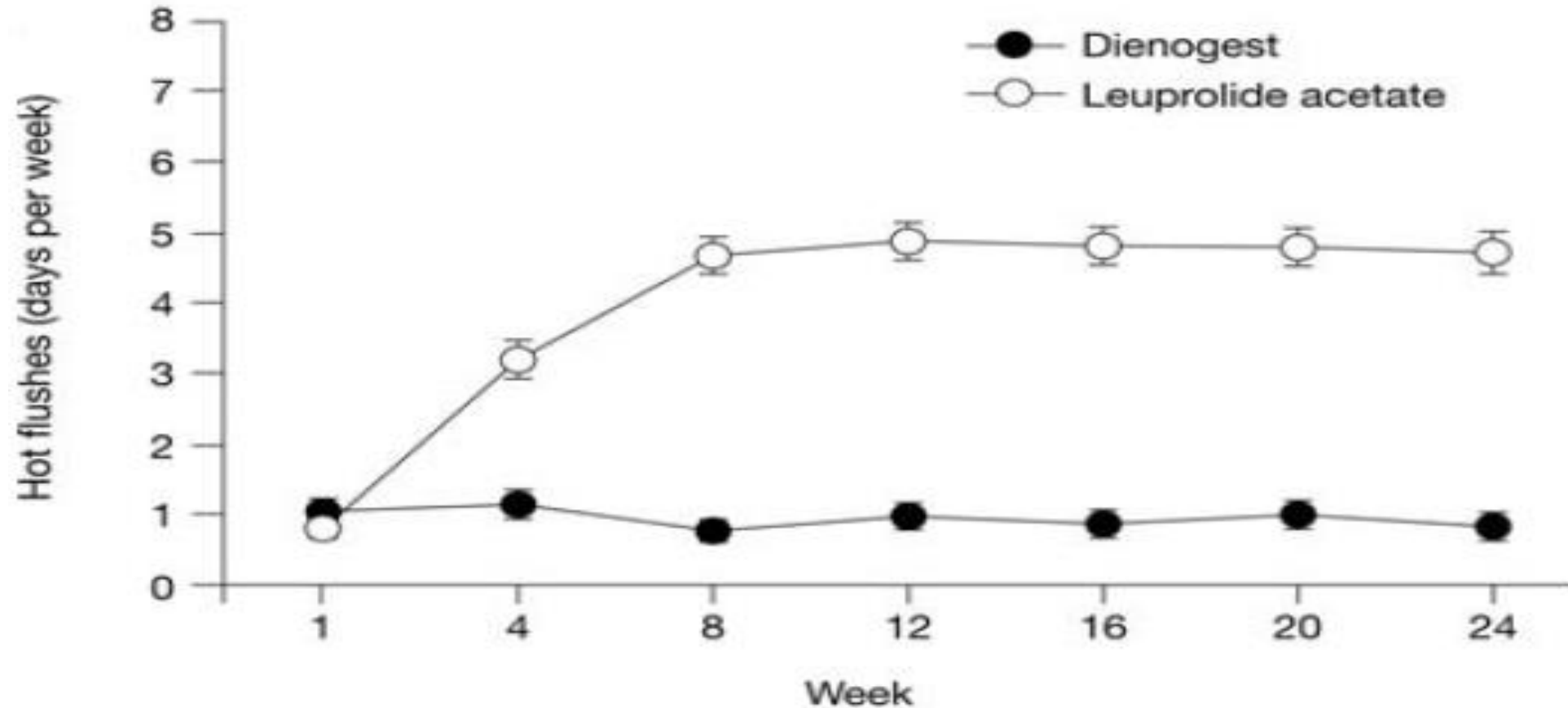
# Dienogest giúp duy trì nồng độ estradiol trong “cửa sổ điều trị” suốt thời gian điều trị



# Tác dụng phụ do giảm estrogen: Không giảm mật độ xương trong suốt 24 tuần điều trị bằng Dienogest



# Tác dụng phụ do giảm estrogen: không tăng tỉ lệ bốc hỏa khi điều trị bằng Dienogest

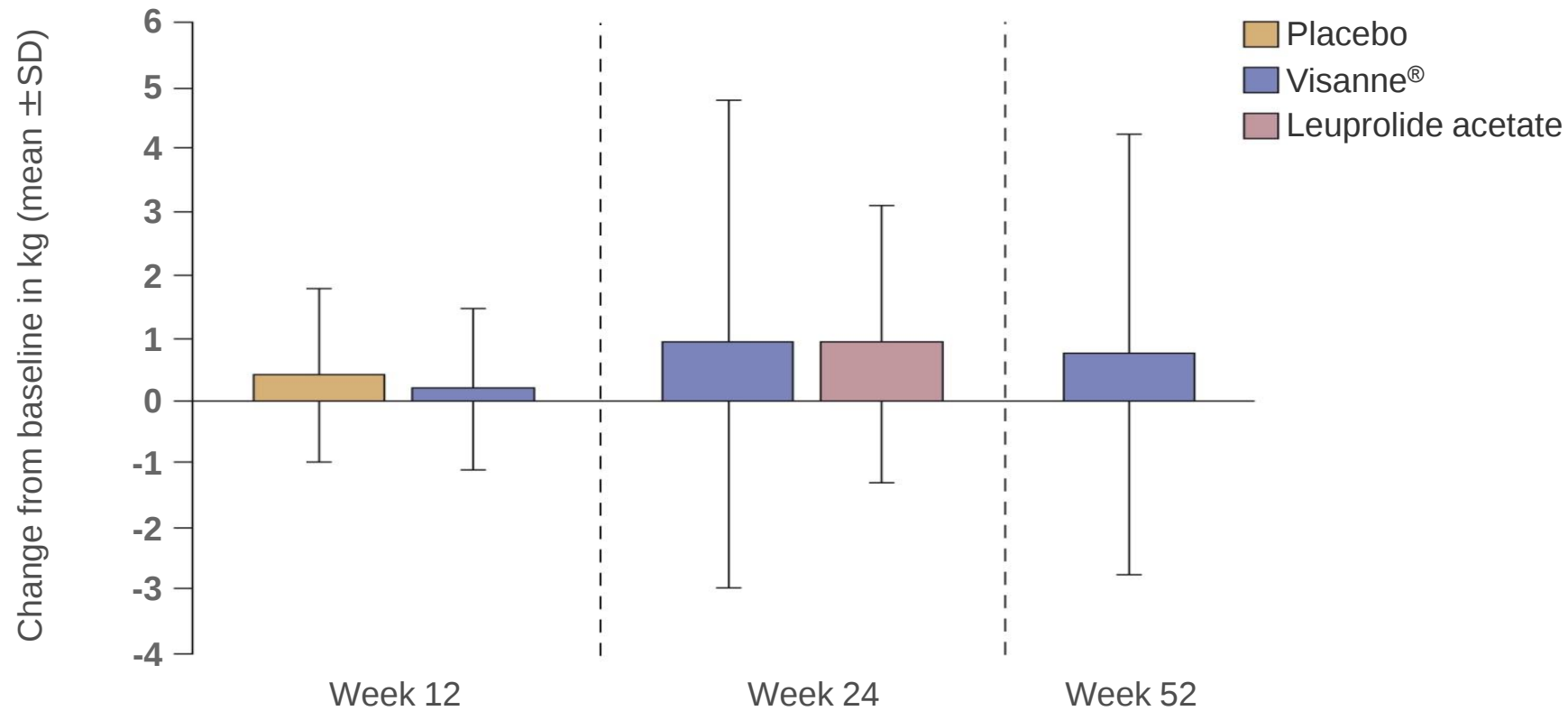


\*mean  $\pm$  SEM

Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.

# Tác dụng phụ do androgen: Dienogest không gây thay đổi cân nặng

## Phân tích gộp



Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193–198.

Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.

Petraglia F et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 285(1): 167–173.

# Xử trí vấn đề chảy máu liên quan Dienogest

*THE JOURNAL OF*  
Obstetrics and Gynaecology Research

**Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest**

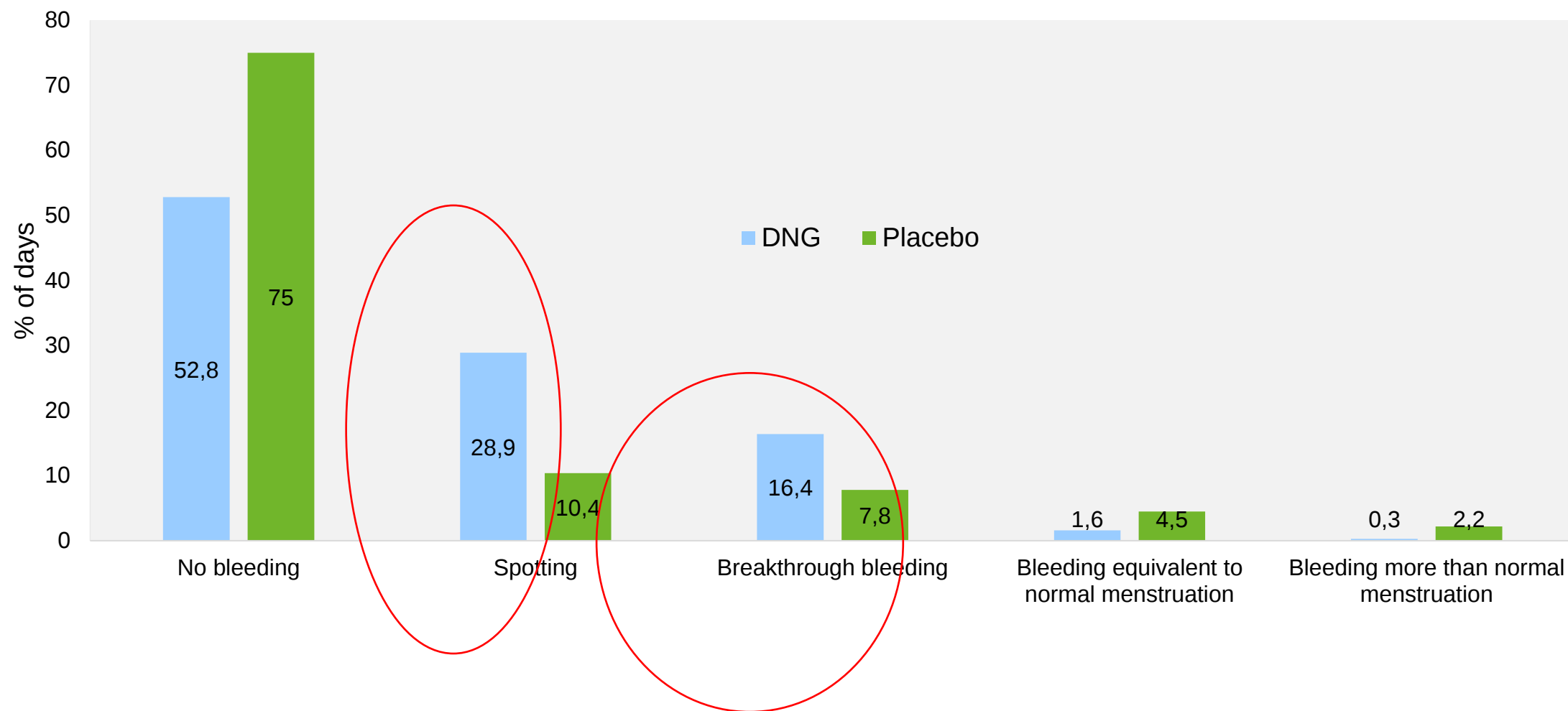
Chie Nagata, Satoshi Yanagida, Aikou Okamoto ✉, Asuka Morikawa, Kohei Sugimoto, Shigehisa Okamoto, Kazunori Ochiai, Tadao Tanaka

First published: 13 March 2012 | <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01778.x>

NC 51 BN adenomyosis cho thấy:

Sau khi sử dụng Dienogest có **nguy cơ** dừng điều trị vì chảy máu tử cung, đặc biệt là những bệnh nhân trẻ (<38 tuổi,  $P=0.004$ ) , có thiếu máu trước điều trị ( $Hb<12$  g/dl,  $P=0.047$ )

# Kiểu chảy máu liên quan Dienogest



# Kiểu chảy máu được cải thiện khi điều trị liên tục dienogest 2mg/d



| Ra kinh và rỉ huyết                                  | Thời gian điều trị*<br>1–3 tháng<br>(n=290) | Thời gian điều trị*<br>9–12tháng<br>(n=149) |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Vô kinh                                              | 2%                                          | 28%                                         |
| Không thường xuyên                                   | 27%                                         | 24%                                         |
| Bất thường                                           | 35%                                         | 22%                                         |
| Thường xuyên                                         | 13%                                         | 3%                                          |
| Kéo dài                                              | 38%                                         | 4%                                          |
| Bình thường <sup>1</sup> (không có loại nào kể trên) | 20%                                         | 23%                                         |

Distributions of women with each menstrual bleeding pattern during dienogest 2 mg treatment\*  
\*Numbers add up to more than 100% because each patient could fall into more than one category.

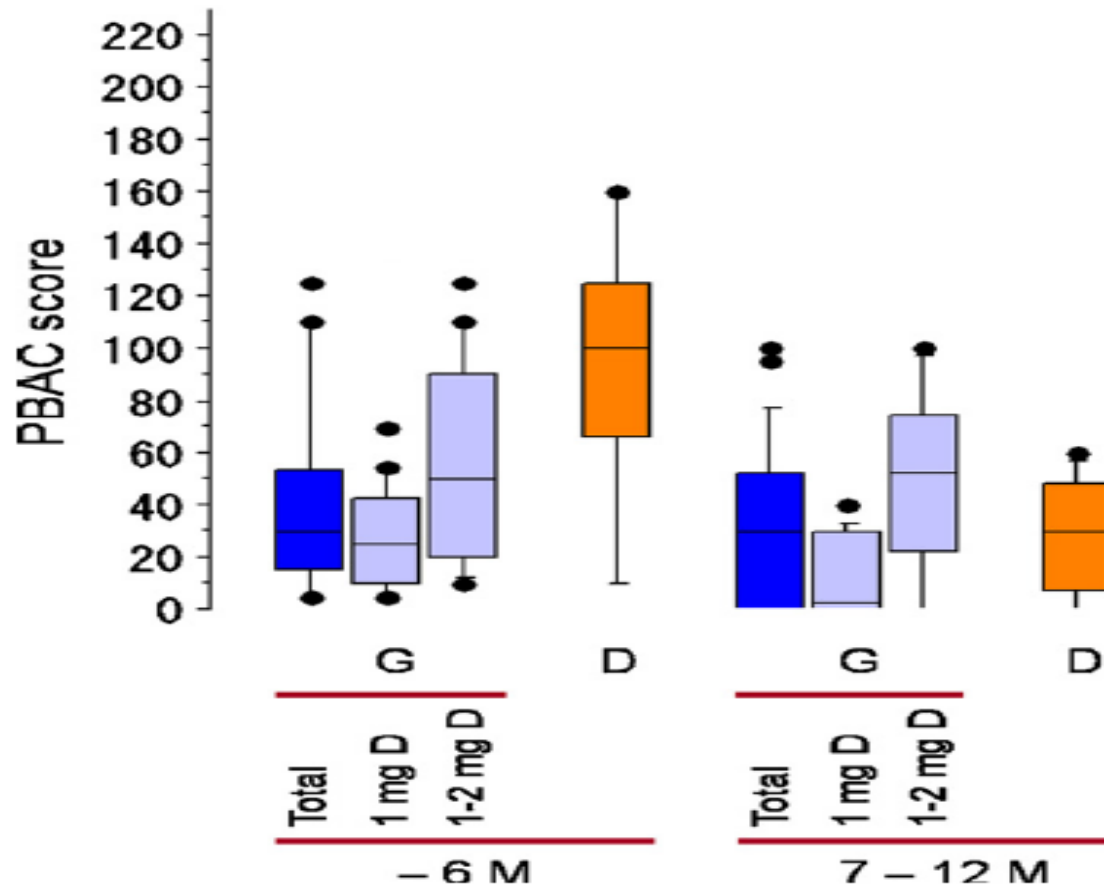
**Tỉ lệ dừng thuốc do ra kinh bất thường < 1 %**

# Dienogest và vấn đề chảy máu trong 3 tháng đầu

Chảy máu bất thường hay gặp trong 3 tháng đầu với tỉ lệ khoảng 20% bệnh nhân

- Bắt đầu dùng thuốc vào ngày đầu tiên của chu kì kinh hoặc sau khi ngưng progestin
- Chảy máu do thoái triển tổn thương nội mạc → Dừng điều trị và bắt đầu lại sau khi nghỉ thuốc 5 ngày.

# Ngăn ngừa chảy máu ban đầu khi điều trị với DNG: Điều trị duy trì DNG theo sau đồng vận GnRH



- Điều trị GnRH-a 2 tháng trước liệu pháp dienogest dài hạn giúp giảm đau vùng chậu liên quan đến lạc nội mạc tử cung.
- Liệu trình này giúp giảm NC chảy máu tử cung bất thường thường xảy ra trong giai đoạn đầu của liệu pháp dienogest

Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC)  
GnRH-a therapy followed by dienogest (Group G) and after dienogest only (Group D)

## Ngăn ngừa chảy máu ban đầu khi điều trị với DNG (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật nội soi)

- Khởi đầu điều trị với đồng vận GNRH (2 tháng) hoặc DNG 4mg (2 tháng) giúp giảm chảy máu tới 40% ( trong vòng 90 ngày đầu tiên)
- Cải thiện đau tương đương giữa việc dùng khởi đầu GnRH hoặc DNG 4mg theo sau đó là DNG 2 mg so với điều trị chuẩn với DNG 2 mg

# Tư vấn về kiểu xuất huyết khi điều trị bằng Dienogest



- Chảy máu bất thường:
  - Thường gặp ở 3 tháng đầu (20%)
  - Giảm tần xuất và mức độ trong suốt thời gian điều trị kéo dài bằng dienogest
  - Tại thời điểm 6 tháng: ~30% vô kinh
- Hầu hết bệnh nhân chấp nhận vấn đề chảy máu, với việc cải thiện thang điểm đau
- Thông báo bệnh nhân rằng vấn đề chảy máu không phải là biểu hiện trầm trọng hơn của bệnh.

**Tư vấn thích hợp là chìa khóa để bệnh nhân chấp nhận các thay đổi về chảy máu**



## KẾT LUẬN



- Dienogest được chứng minh có hiệu quả giảm đau trên bệnh nhân Adenomyosis
- Trong các thử nghiệm, tỷ lệ ngừng điều trị do chảy máu bất thường là < 1%
- Với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu khi điều trị, có thể cân nhắc khởi đầu điều trị với 4 mg DNG hoặc GnRH đồng vận trước trong 2 tháng
- Nên tư vấn bệnh nhân về nguy cơ chảy máu có thể gặp phải trong 3 tháng đầu điều trị để bệnh nhân không lo lắng đó là biểu hiện tiến triển bệnh



**THANK YOU!**