Dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel trong điều trị cường kinh: từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng

BS.CKII Nguyễn Thị Kim Anh

Ca lâm sàng

BN A 25 tuổi, PARA 1001, nhân viên văn phòng.

- Ra kinh nhiều kèm thống kinh hàng tháng, hiện ảnh hưởng đến công việc của cô ấy
- Sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp.

→ Giải pháp điều trị giảm lượng máu kinh và giảm thống kinh

Cường kinh

Cường kinh là mất máu nhiều khi hành kinh xảy ra khi:

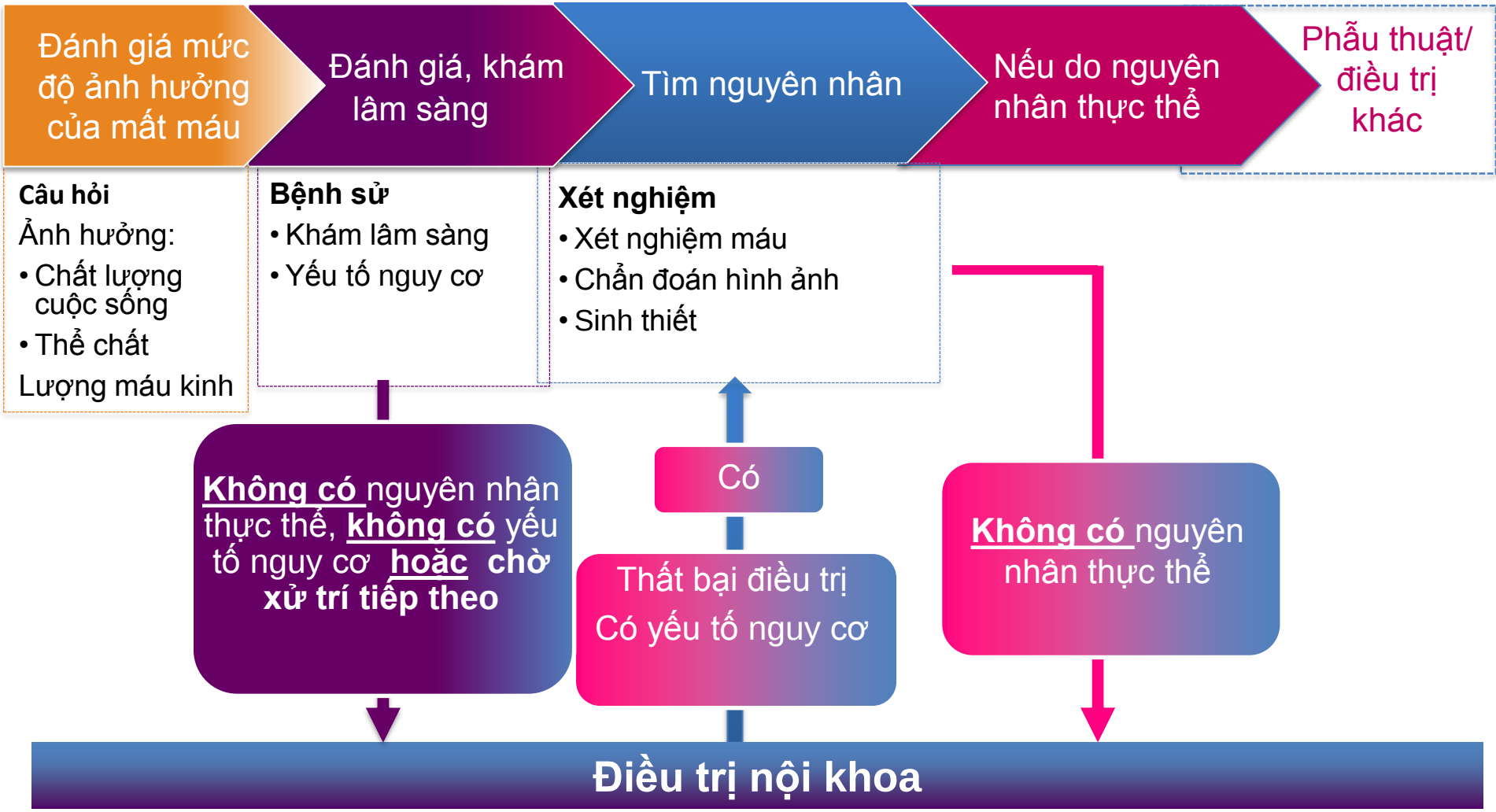
- Lượng máu kinh trung bình ≥ 80 ml

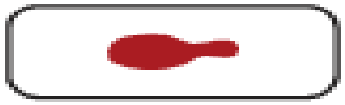
Theo NICE 2007: “Cường kinh được định nghĩa là tình trạng mất máu kinh quá mức ảnh hưởng đến thể chất, cảm xúc, sinh hoạt và chất lượng cuộc sống của người phụ nữ, có thể xuất hiện đơn lẻ hoặc đi kèm các triệu chứng khác”

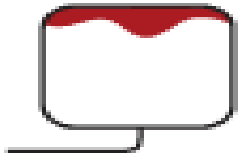
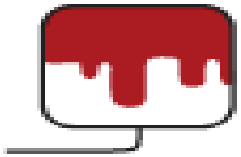
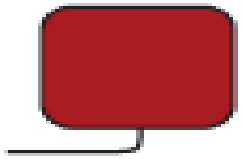
Heavy menstrual bleeding (HMB) = menorrhagia

[1]Warner PE, *et al. Am J Obstet Gynecol* 2004; **190:** 1216–23;
[2]National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 44: Heavy menstrual bleeding. Issue date: January 2007

Hướng tiếp cận chẩn đoán



Pads	Points per each
	1
	5
	20

Tampons	Points per each
	1
	5
	10

Large clots	5
Small clots	1

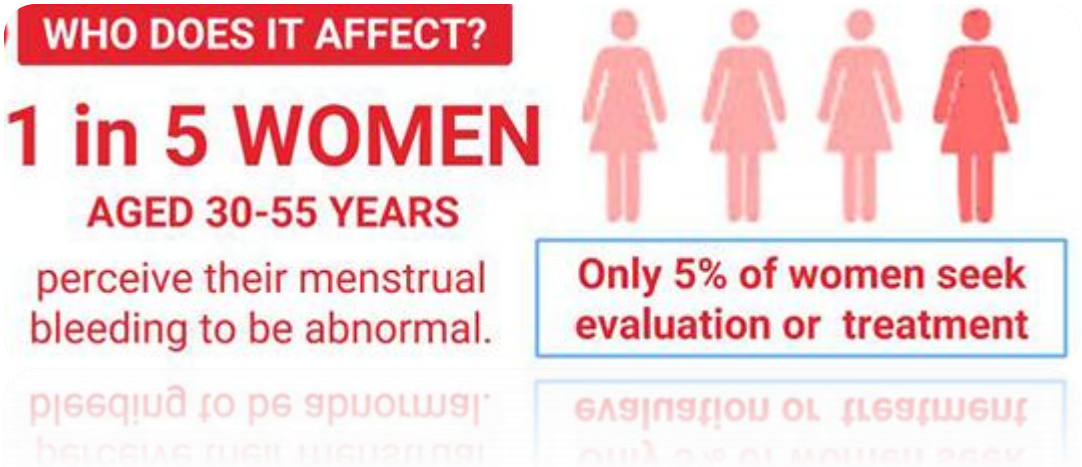
FIGUrE 8-1 Scoring for the pictorial bleeding assessment chart. Patients are counseled to evaluate the degree of saturation for each sanitary product used during menstruation. The total number of points are tallied for each menses. Point totals greater than 100 indicate menorrhagia.

Ca lâm sàng: bệnh sử

- Ra kinh nhiều từ lúc bắt đầu có kinh năm 14 tuổi. Dùng thuốc tránh thai kết hợp từ năm 24 tuổi.
- Thường mệt mỏi, ảnh hưởng chất lượng cuộc sống
- Tránh các hoạt động xã hội vào ngày có kinh nhiều và rất cẩn thận khi chọn quần áo trong ngày này.
- Thỉnh thoảng sử dụng NSAIDs, nhưng bệnh nhân lo ngại và không muốn sử dụng quá nhiều thuốc giảm đau

Tần suất

- Phổ biến ảnh hưởng khoảng ¼ phụ nữ tuổi sinh sản
- Khoảng 30 000 phụ nữ ở Anh và xứ Wales trải qua phẫu thuật vì HMB mỗi năm
- 33% phụ nữ phàn nàn về những giai đoạn HMB
  - 8 - 27% - chủ quan
  - 11- 26% - khách quan

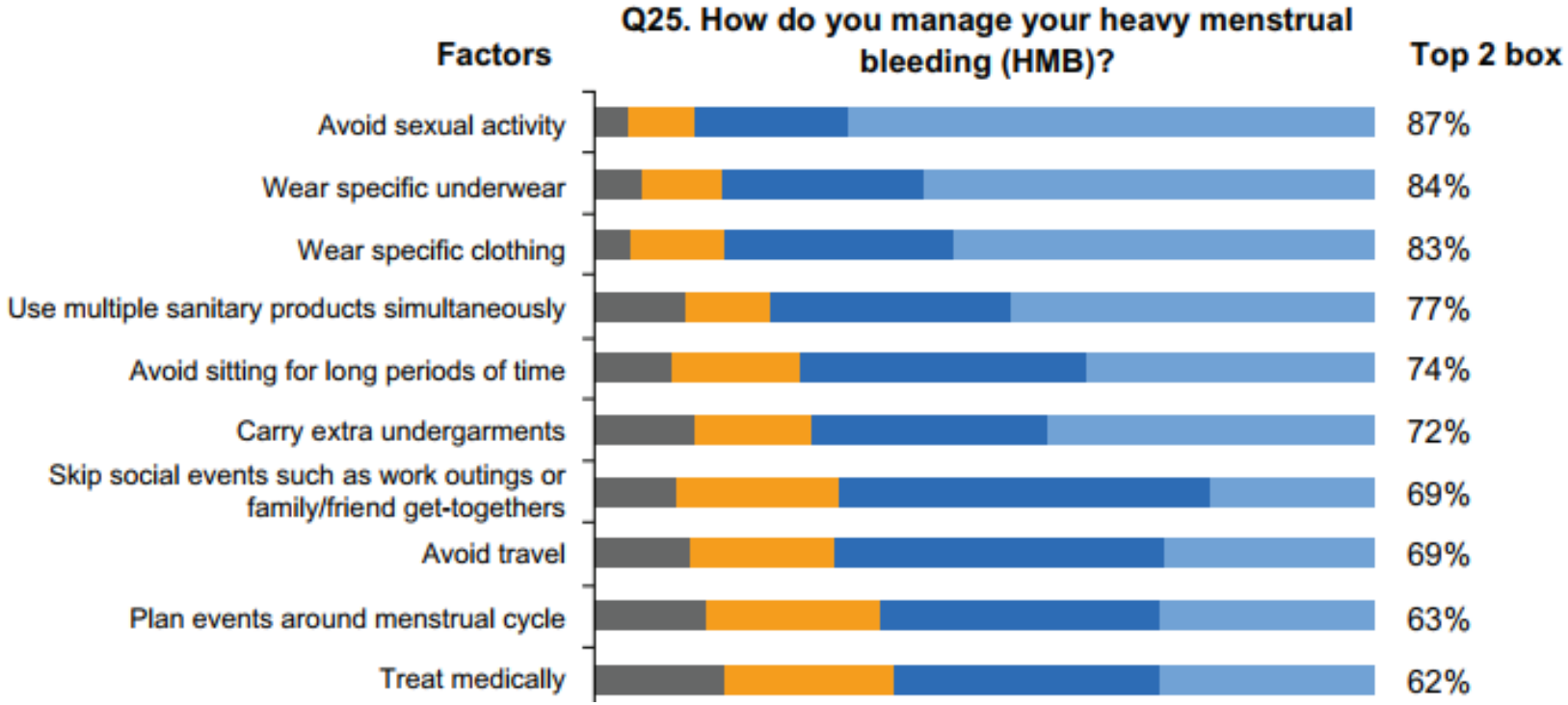


Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National heavy menstrual bleeding audit. Second annual report. London: RCOG, 2012
National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Clinical guideline (update). London: NICE; 2016.

Gánh nặng bệnh lý

Hơn ½ phụ nữ cường kinh phải thay đổi lối sống để có thể cải thiện triệu chứng

Quản lý HMB ở những phụ nữ cho rằng họ bị mất máu nhiều hơn trung bình (MBL) và được chẩn đoán HMB (n = 887)



Bitzer J, et al. *Open Access J Contraception* 2013:4 21–28.

Nguyên nhân

Phân nhóm nguyên nhân XH tử cung bất thường theo FIGO

Nguyên nhân thực thể	Không do nguyên nhân thực thể
Polyp	Rối loạn đông máu
Lạc tuyến trong cơ tử cung	Rối loạn phóng noãn
Nhân xơ tử cung	Nội mạc tử cung (rối loạn chính của cơ chế điều chỉnh cầm máu nội mạc tử cung)
Bệnh lý tăng sinh và ác tính	Do điều trị
	Không phân loại

1. Munro MG, et al. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113:3-13;
2. NICE *Heavy Menstrual Bleeding Clinical Guideline 44*; 2007.

Điều trị cường kinh: liệu pháp nội tiết hoặc không nội tiết

Không nội tiết	Nội tiết	Phẫu thuật
NSAIDs Tranexamic acid*	Progestogens, (IUS, oral, injected) Combined hormonal contraceptives (CHCs)* GnRH analogues Ulipristal acetate♯*	Endometrial ablation Hysterectomy Myomectomy/polypectomy (hysteroscopic) Uterine artery embolisation

* Not all products are licenced for the treatment of HMB in all countries
♯Ulipristal acetate should only be used if significant fibroids are present

1. Singh S, et al. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(5 eSuppl):S1-S28;
2. NICE *Heavy Menstrual Bleeding Clinical Guideline 44*; 2007;
3. Hurskainen R, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:749-57;

Khuyến cáo điều trị cường kinh tại US, Canada and Europe

	US[1,2,3]	Canada[4]	UK[5]	France[6]	Finland[7]	Spain[8]
Diagnosis/symptom covered	AUB and DUB	Menorrhagia from AUB	HMB	Pre-menopausal AUB	Menorrhagia	HMB
Medical treatment	First line					
COCs	First line*		Second line	Third line‡	First line*	First Line (E2V/DNG)¥
Progestogens, oral/injected	First line*		Third line	Fourth line‡	Only in short-term	Second line
Progestogens, local (LNG-IUS)	First line*		First line	First line	First line*	First line
Progestogens, luteal phase		Not recommended	Not recommended		Not recommended	Not recommended
NSAIDs	First line*		Second line†	Fourth line‡	First line*	Second line†§
Antifibrinolytics	First line*		Second line†	Second line‡§	First line*	Second line†§

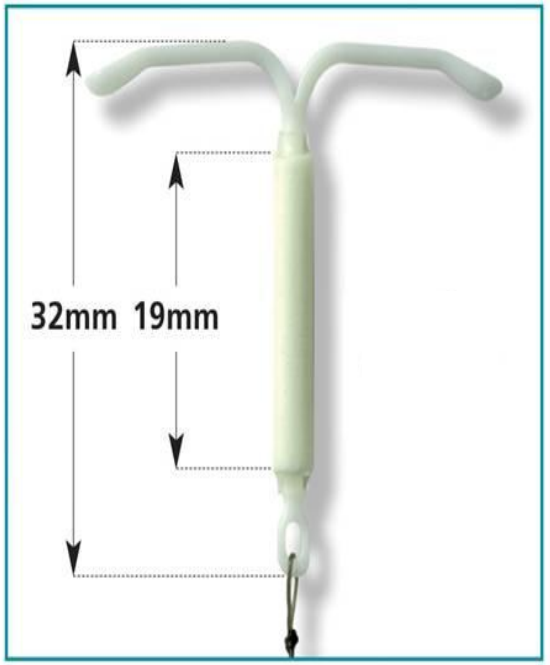
* Recommended as first-line therapy if 12+ months of use is anticipated. †NSAIDs and antifibrinolytics are specified as second-line treatments unless hormonal treatments are not acceptable. Tranexamic acid is the recommended antifibrinolytic. ‡Efficiency ranking. §Tranexamic acid is the recommended antifibrinolytic, and is indicated first-line treatment in those in whom hormonal treatments are contraindicated or immediate pregnancy is desired.; ¥ E2V/DNG = First line; other CHCs = Second line.

LNG-IUS là gì ?

Hệ thống phóng thích trong tử cung (IUS)
khung plastic hình chữ T

Với bể chứa 52mg levonorgestrel (LNG)

Giải phóng LNG với tỷ lệ 20µg/ngày trong 5 năm

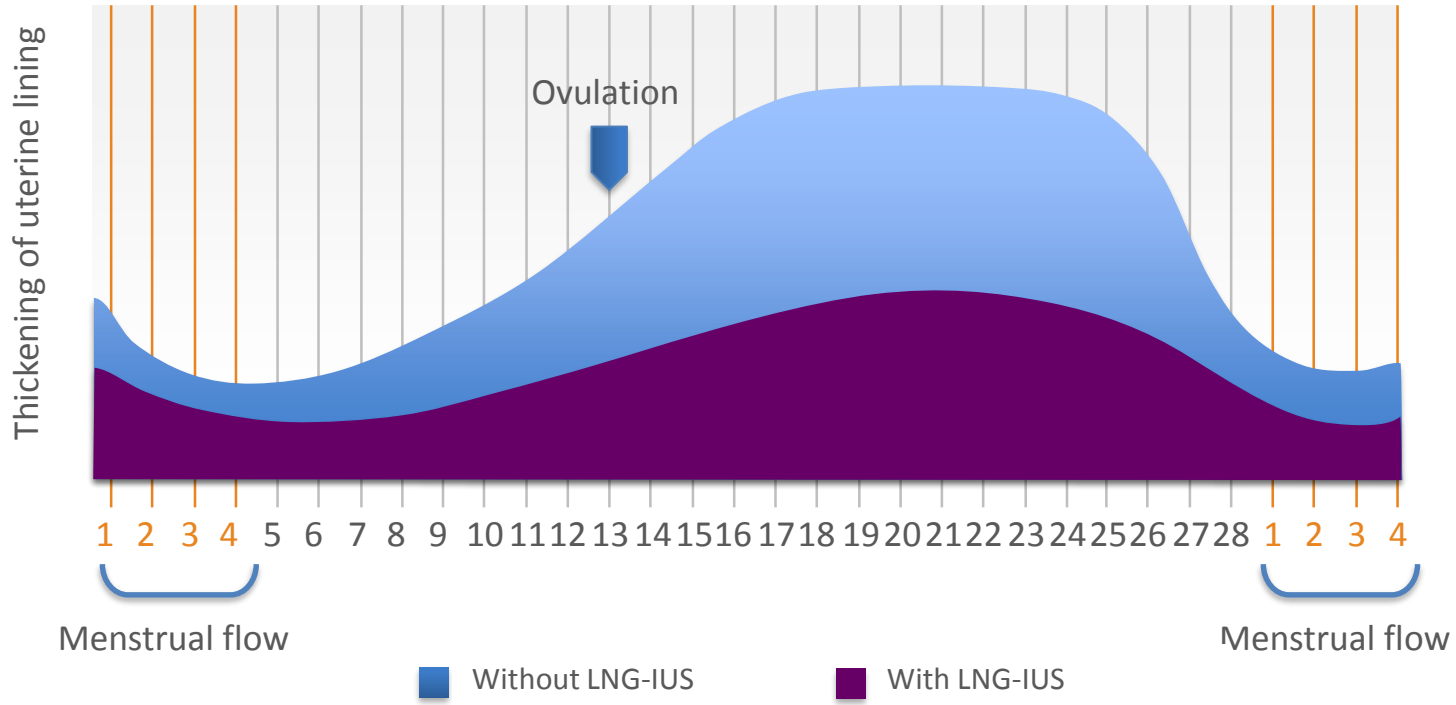


Chỉ định của LNG-IUS

- Tránh thai
- Điều trị cường kinh nguyên phát
- Giảm sự tăng sinh nội mạc tử cung ở bệnh nhân có sử dụng liệu pháp estrogen thay thế

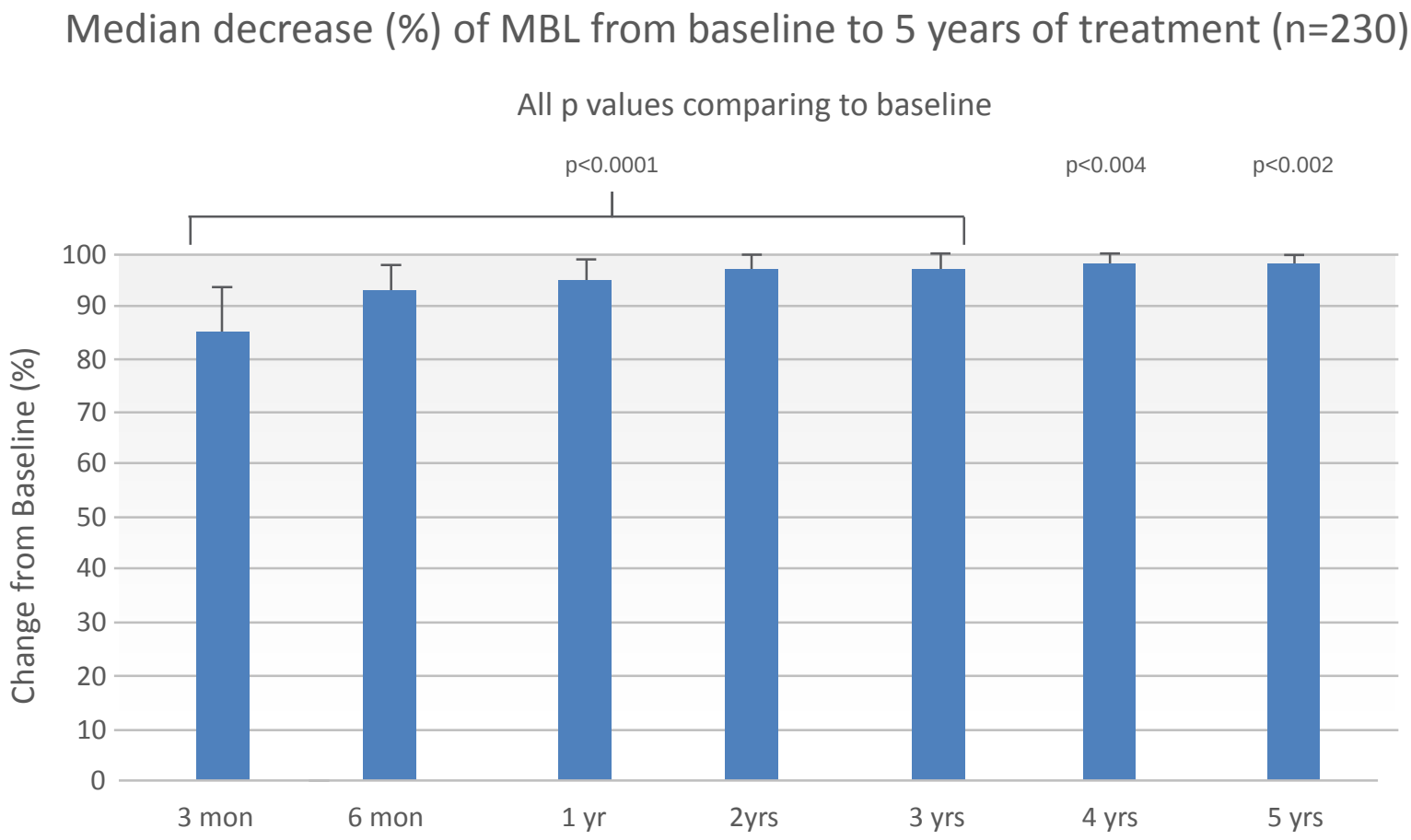
LNG-IUS giảm lượng máu mất như thế nào?

LNG-IUS giải phóng levonorgestrel trực tiếp vào tử cung, làm giảm độ dày nội mạc tử cung hàng tháng và do đó giảm lượng máu kinh [1]



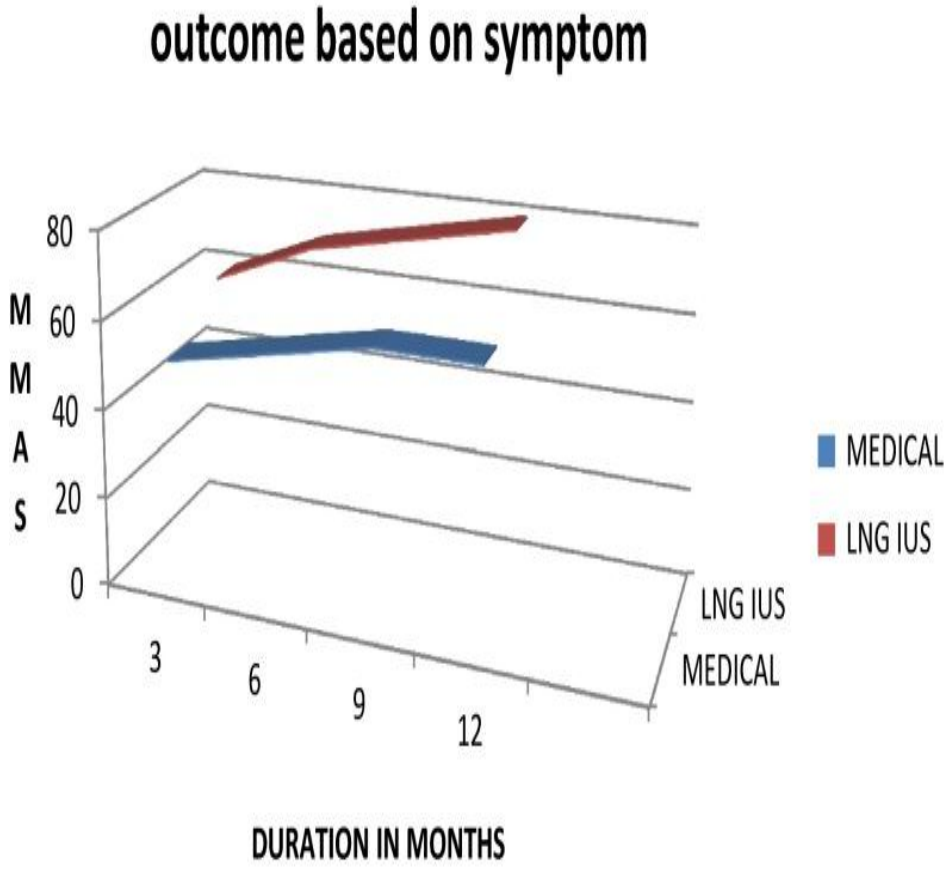
1. Mirena® SmPC. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Dữ liệu gộp từ 5 TNLS ngẫu nhiên (RCTs) trên BN cường kinh: LNG-IUS giúp giảm lượng máu mất lên đến 96% sau 5 năm[1]



1. Endrikat J, et al. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:117–21.

Dụng cụ TC chứa levonorgestrel là lựa chọn đầu tay hiệu quả hơn, bởi tác động lên việc chảy máu - chất lượng cuộc sống của phụ nữ.



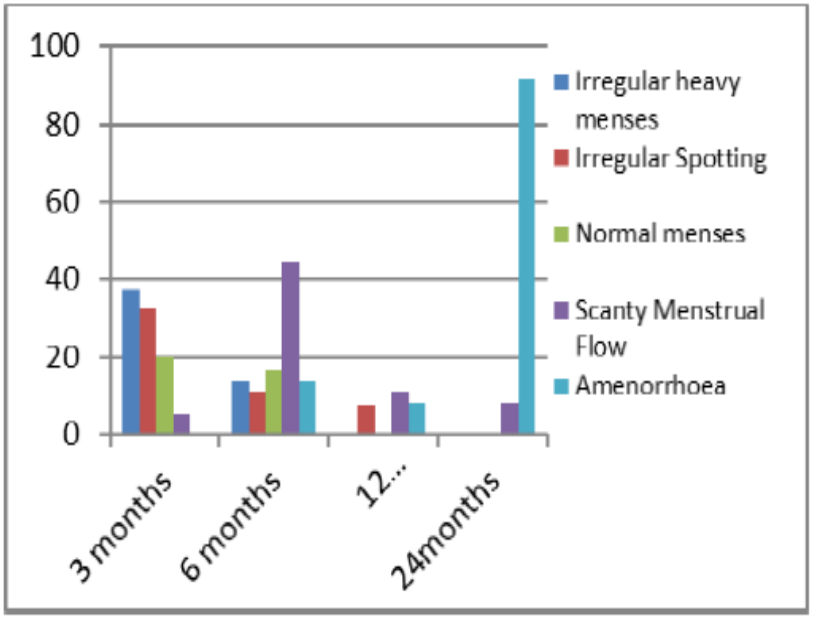
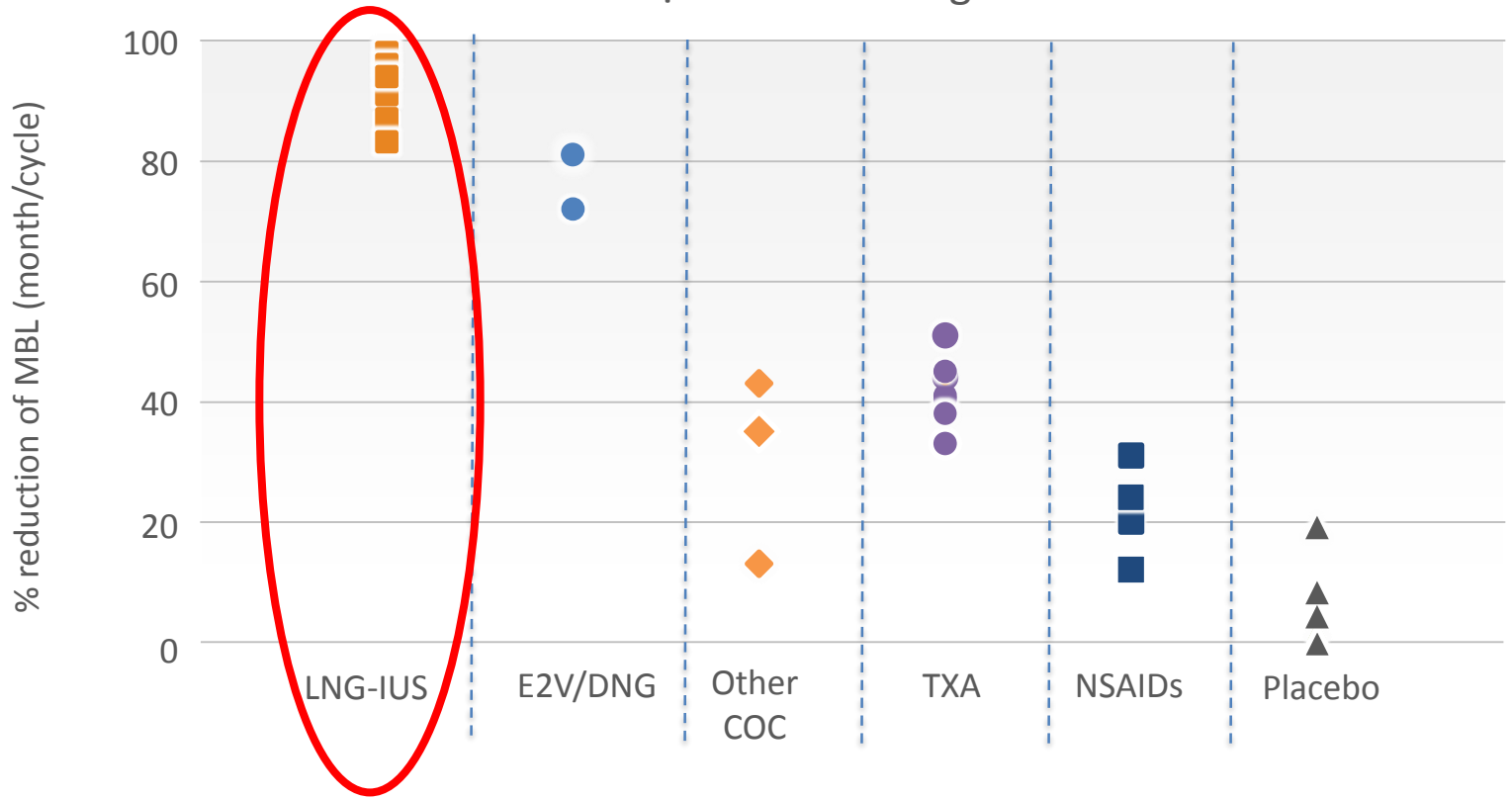


Figure 2: Effects on menstrual blood flow after LNG-IUS insertion.

Georgy Joy Eralil. The Effectiveness of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (September–October 2016) 66(S1):S505–S512
Singh K et al. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2017 Feb;6(2):631-635

Tóm tắt hiệu quả trên lượng máu mất trong bệnh lý cường kinh được điều trị bằng nhiều liệu pháp khác nhau: dữ liệu từ 18 thử nghiệm [1-18]

So sánh gián tiếp trong các TNLS về giảm lượng máu mất của các điều trị khác nhau trên bệnh nhân cường kinh

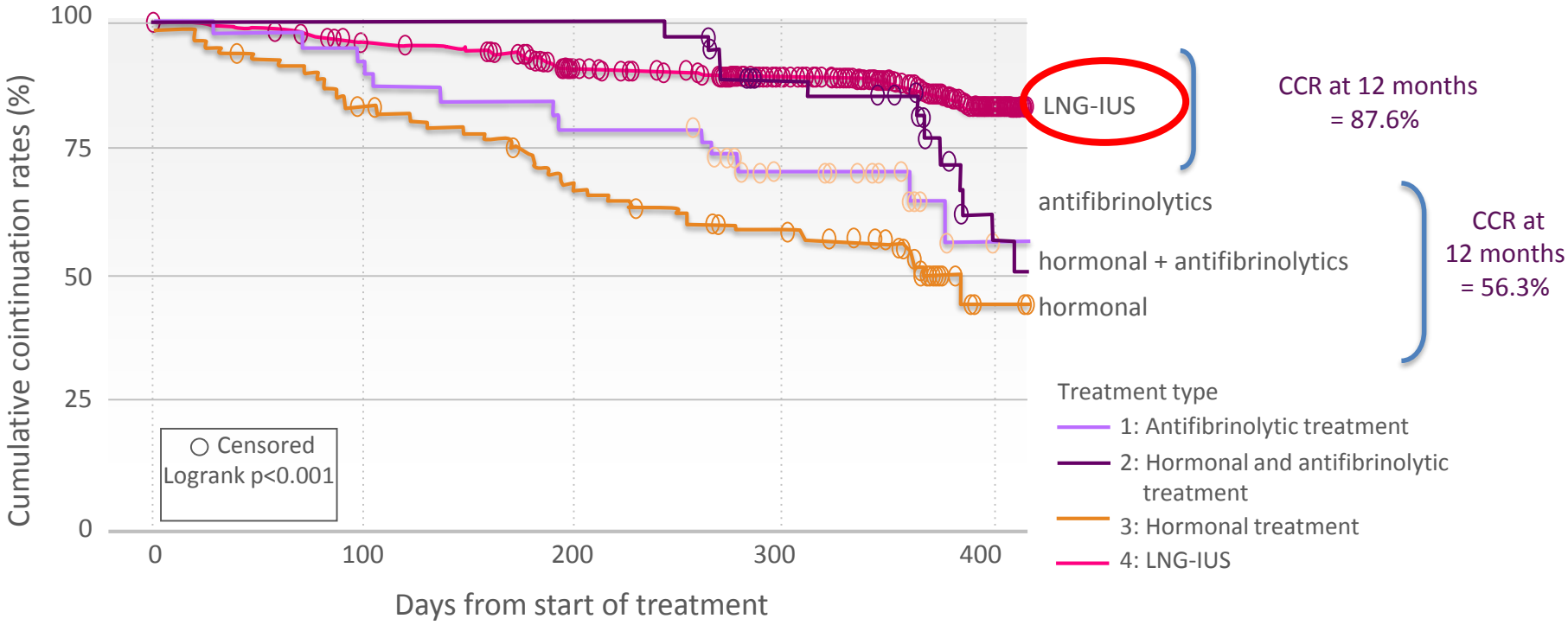


COC: combined oral contraceptive; TXA: Tranexamic acid; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

1. Sayed GH, et al. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112:126–30; 2 Tan GWK, et al. *Contraception* 1995;51:231–5; 3. Xiao B, et al. *Fertil Steril* 2003;79:963–9; 4. Shabaan MM, et al. *Contraception* 2011;83:48–54; 5. Freeman EW, et al. *AJOG* 2011;205:319.e1–7; 6. Kaunitz AM, et al. *Obstet Gynecol* 2010; 116:625–32; 7. Edlund M, et al. *BJOG* 1995;102:913–7; 8. Fraser IS, et al. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31:66–70; 9. Lukes AS, et al. *Obstet Gynecol* 2010; 16:865–75; 10. Reid PC, et al. *BJOG* 2005;112:1121–5; 11. Milsom I, et al. *AJOG* 1991;164;879–83; 12. Irvine GA, et al. *BJOG* 1998;105:592–8; 13. Preston JT, et al. *BJOG* 1995;102:401–6; 14. Bonnar J, et al. *BMJ* 1996;313:579–82; 15. Andersch B, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67:645–8; 16. Nilsson L, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1967;46:572–80; 17. Fraser IS, et al. *Contraception* 2012;86:96–101.

Hiệu quả và tỉ lệ tiếp tục điều trị cường kinh ở các nước Châu Á Thái Bình Dương trong thực tế lâm sàng

Cumulative continuation rate (CCR) in Asia-Paciific women with HMB (n=647)



1. Lee BS, et al. *Int J Gynecol Obstet* 2013;121(1):24–30.

LNG-IUS giảm thống kinh sớm sau 3 tháng điều trị

Table 3: Follow up of effects of LNG-IUS.

Duration	3 months N = 40	6 months N = 36	12 months N = 27	24 months N = 12
Irregular heavy menses	15 (37.5%)	5 (13.89%)	0	0
Irregular Spotting	13 (32.5%)	4 (11.1%)	2 (7.4%)	0
Normal menses	8 (20.0%)	6 (16.7%)	0	0
Scanty menstrual flow	2 (5.0%)	16 (44.44%)	3 (11.1%)	1 (8.4%)
Amenorrhoea	0	5 (13.9%)	22 (81.5%)	11 (91.6%)
Dysmenorrhoea	27 (67.5%)	10 (27.78%)	1(2.78%)	0
Expulsion	2 (5.0%)	0	0	0
Lost to follow up	2(5.0%)	4(11.11%)	9	15
Satisfied with device	23 (57.5%)	31 (86.11%)	25 (92.5%)	12 (100%)
Device removed	0	2 (5.55%)	0	0

Singh K et al. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2017 Feb;6(2):631-635

.

LNG-IUS giúp tăng haemoglobin và sắt huyết thanh

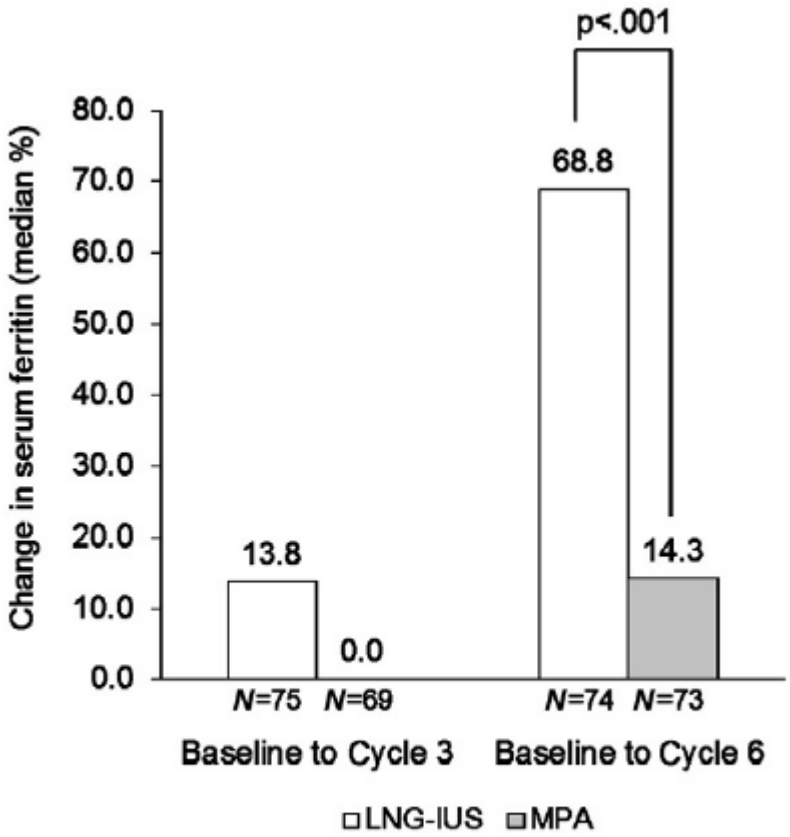


Fig. 2. Median percentage change in serum ferritin in the LNG-IUS and oral MPA treatment groups from baseline to Cycles 3 and 6 (full analysis set).

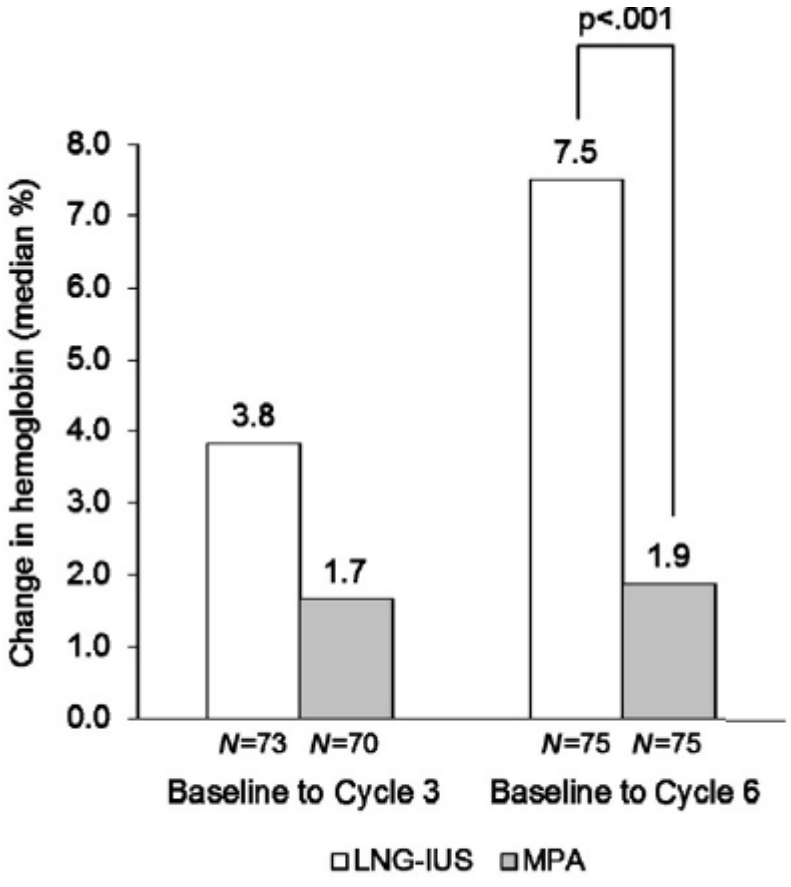
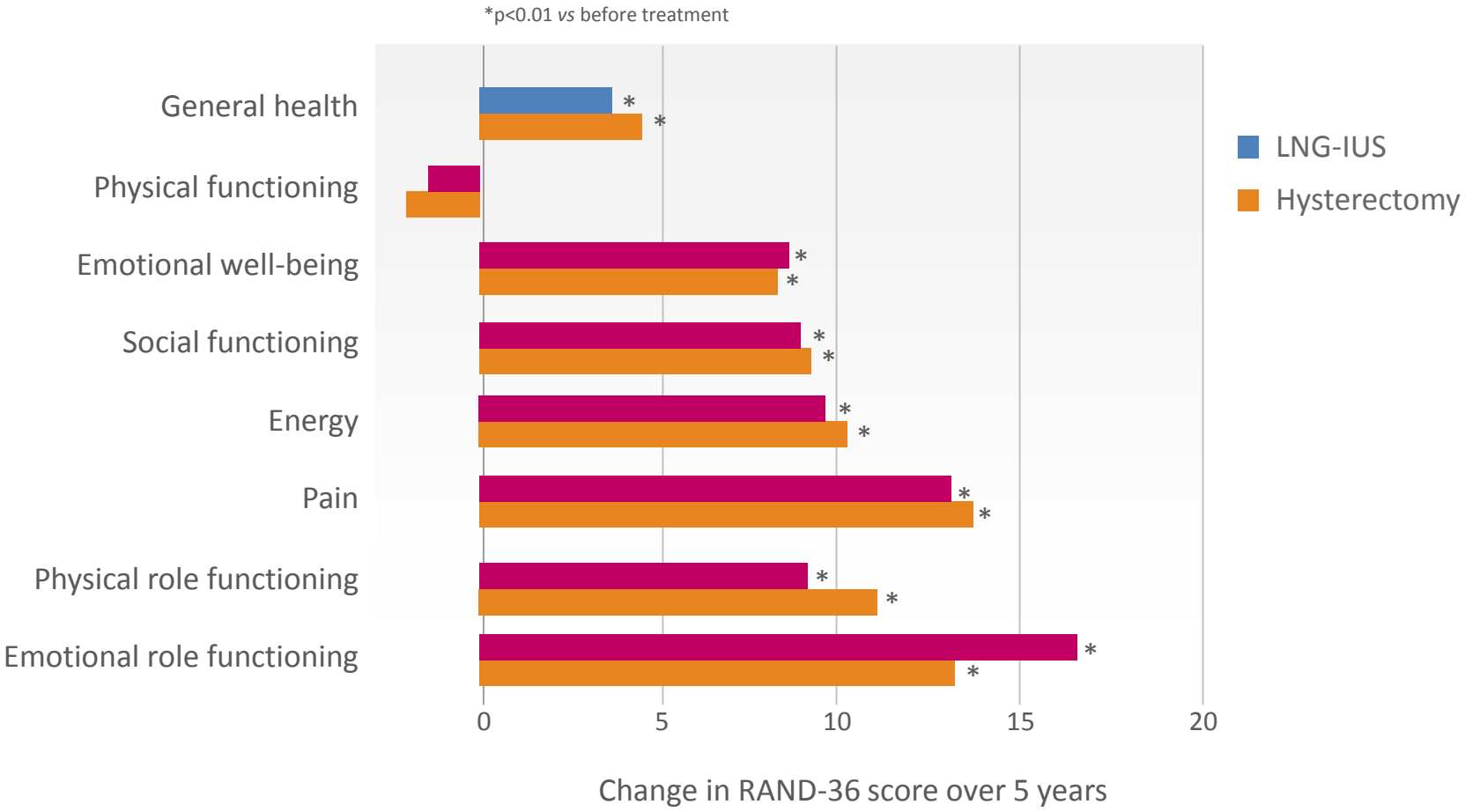


Fig. 1. Median percentage change in hemoglobin in the LNG-IUS and oral MPA treatment groups from baseline to Cycle 3 and Cycle 6 (full analysis set).

A.M. Kaunitz et al. / Contraception 86 (2012) 452–457.

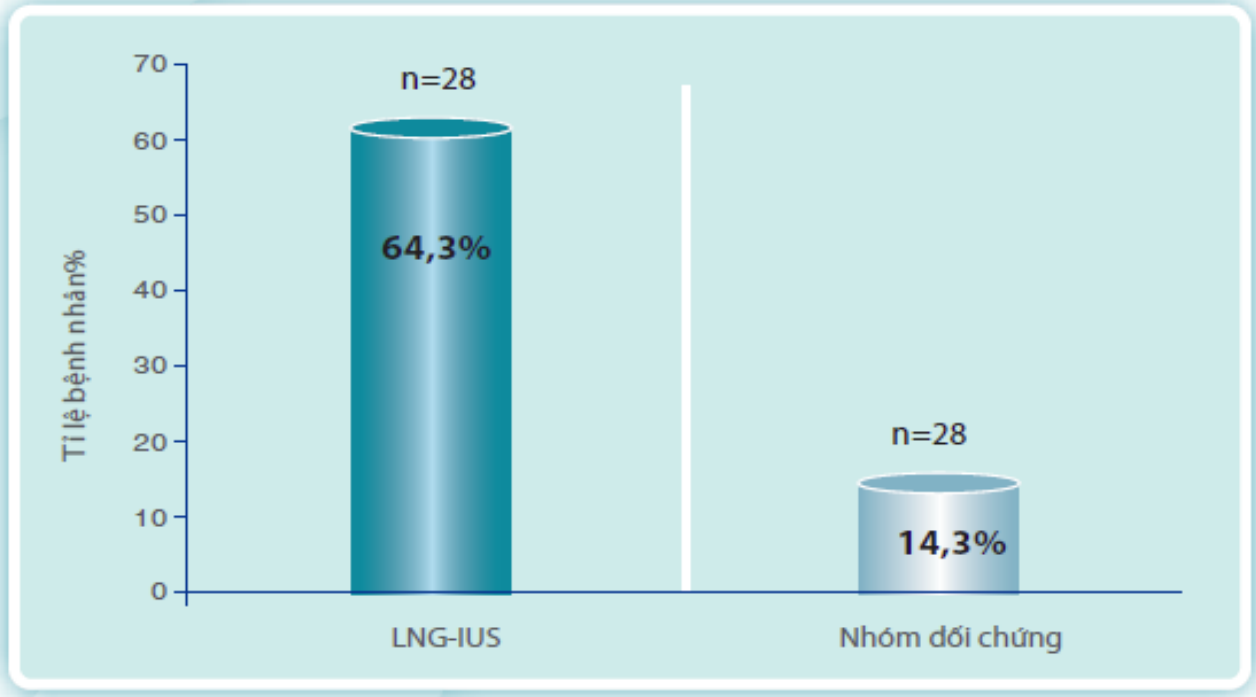
LNG-IUS giúp cải thiện chất lượng sống tương đương, có ý nghĩa khi so sánh với điều trị cắt tử cung [1]



Sử dụng DCTC phóng thích levonorgestrel là một chọn lựa thay thế cắt tử cung và nên được xem xét trước khi cắt tử cung hay các biện pháp điều trị xâm lấn khác [3]

Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, song song, thực hiện trên 56 phụ nữ bị cường kinh

64,3% bệnh nhân hủy bỏ quyết định cắt tử cung sau 6 tháng đặt dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel [3]



Ahteenmaki P et la. BMJ 1998; 316: 1122-1126

Hiệu quả về chi phí

Theo thử nghiệm ECLIPSE

- Sau 6 tháng, tổng điểm MMAS cải thiện đáng kể, và duy trì đến 2 năm. So với điều trị thông thường, điểm chênh lệch trung bình 13,4 điểm, khoảng tin cậy 95% (CI) 9,9-16,9 điểm; p <0,001. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm đã giảm và không còn đáng kể trong 5 năm nữa
- Trong bối cảnh chăm sóc chính, điều trị HMB bằng cách sử dụng chi phí LNG-IUS nhiều hơn, nhưng cũng hiệu quả hơn điều trị y tế thông thường trong cả ngắn và trung hạn

Janesh K Gupta, Jane P Daniels, Lee J et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial, HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT 2015 VOL. 19 NO. 88

Tư vấn khi đặt dụng cụ tử cung LNG-IUS

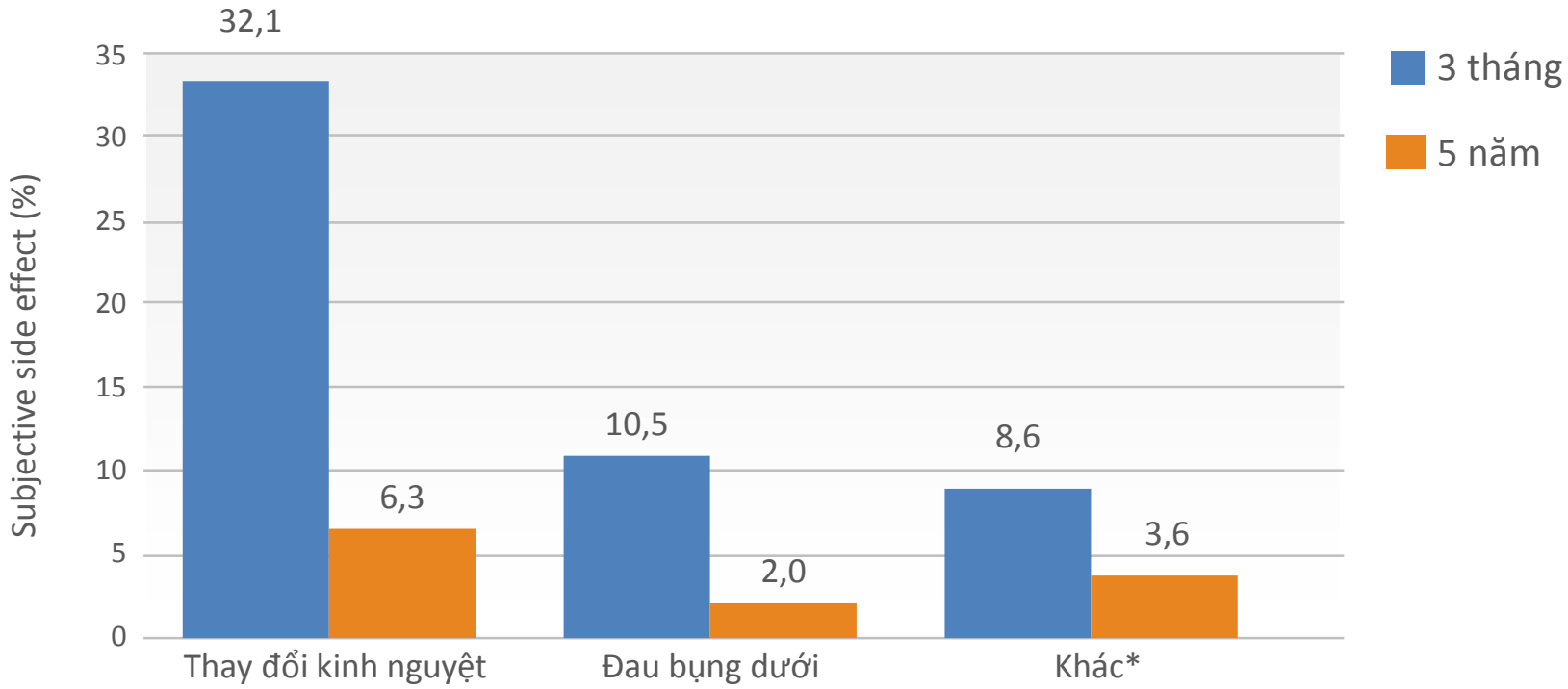
Tư vấn trước khi đặt

Tác dụng phụ[1,2]	Lưu ý về lâm sàng[1-4]
Rất thường gặp: xuất huyết âm đạo/tử cung bao spotting, thiểu kinh và vô kinh Thường gặp: liên quan hormon như căng vú, mụn trứng cá hoặc đau đầu thường nhẹ và thoáng qua	Tỉ lệ vô kinh lúc 6 tháng và 12 tháng (65% và 48%) Thủng tử cung 0.14% và rơi vòng 1.0%.

1. Mirena ® SmPC; 2. NICE *Heavy Menstrual Bleeding Clinical Guideline 44*; 2007; 3. EURAS-IUD Study Report 2014; 4. Kaunitz AM, Inki P. *Drugs* 2012;72 (2):193-215.

Tần xuất tác dụng ngoại ý của LNG-IUS giảm đáng kể theo thời gian[1]

Tác dụng phụ chủ quan được ghi nhận lúc 3 tháng và 5 năm trên nhóm phụ nữ sử dụng LNG-IUS được quan sát tại mỗi thời điểm (n = 1821 lúc 3 tháng và n = 736 lúc 5 năm)



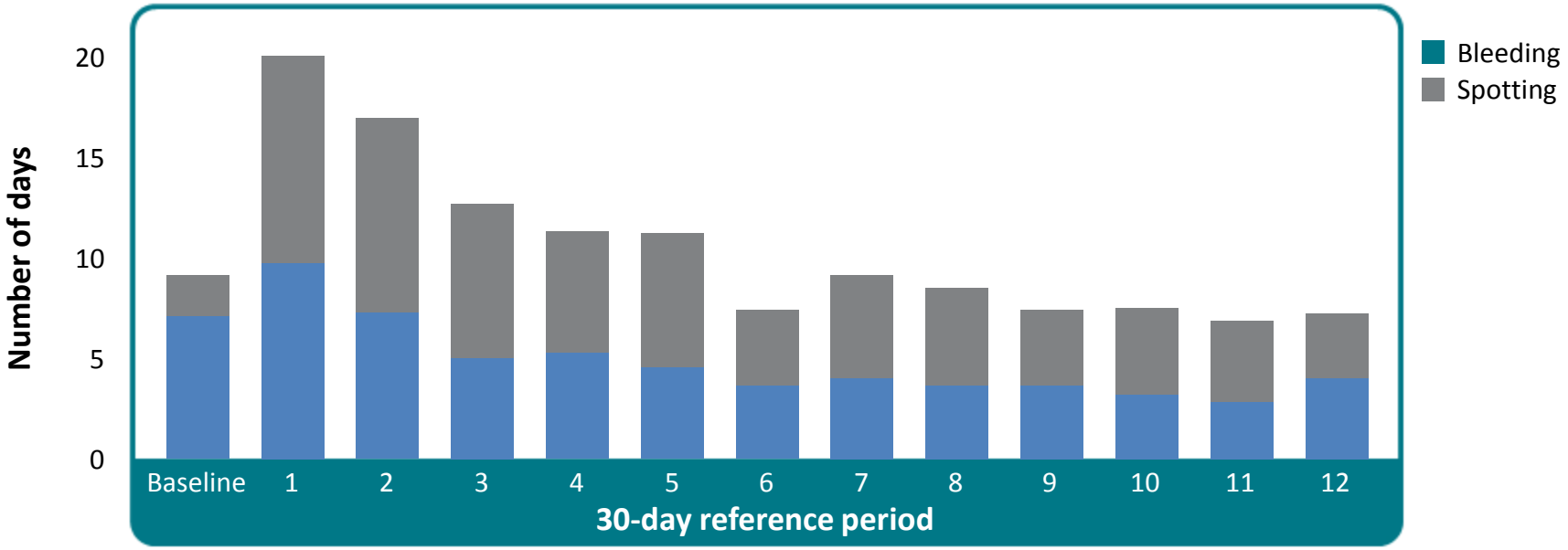
* Other: acne, back pain, mastalgia, headache, depressed mood, nausea

1. Andersson K, et al. *Contraception* 1994;49:56–72.

Kiểu ra kinh khi điều trị bằng LNG-IUS

– **Tăng số ngày chảy máu trong tháng đầu tiên sau đặt , trở về ban đầu sau 2 tháng và tiếp tục giảm ở tháng sau đó**

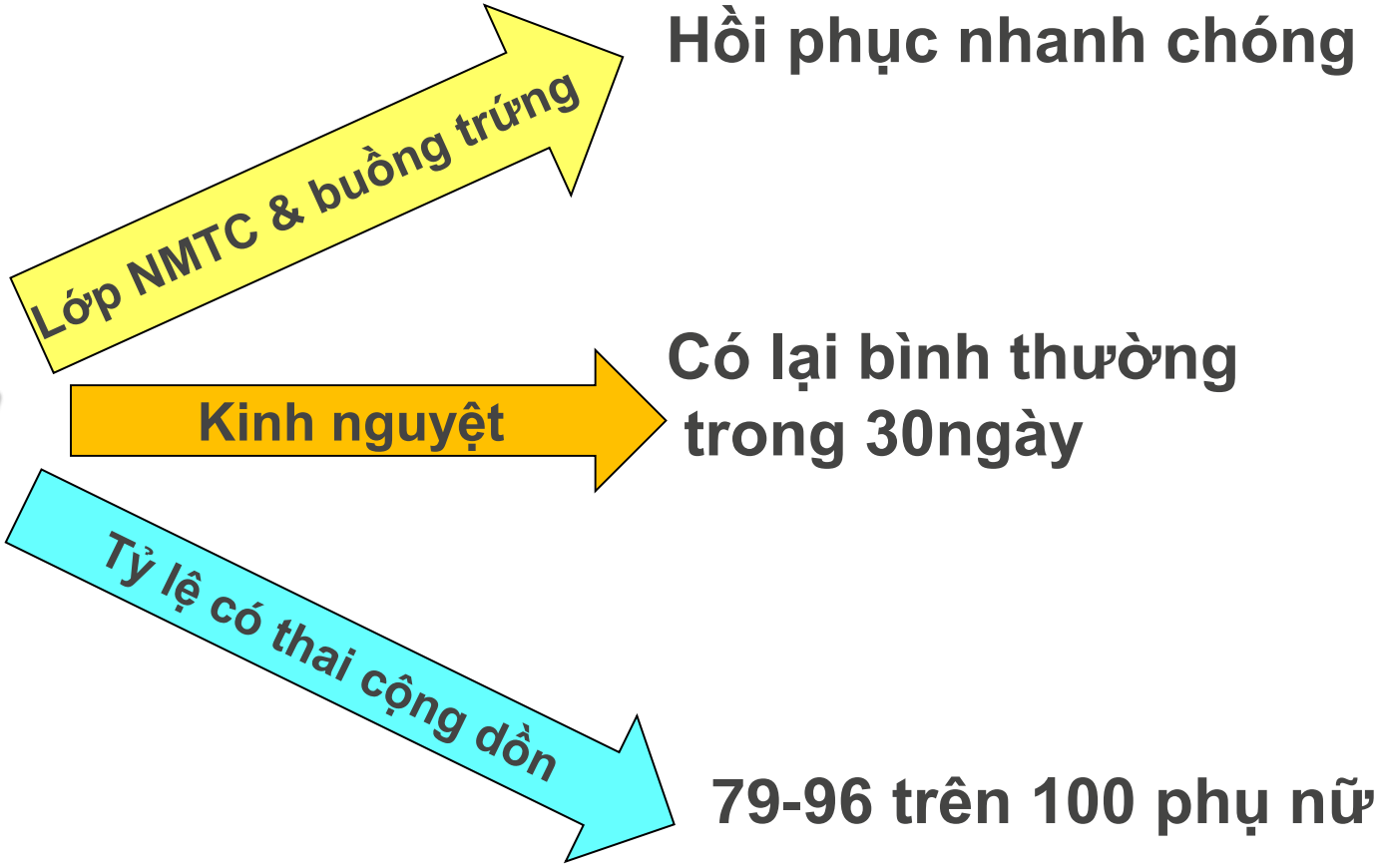
- Tăng tỉ lệ spotting sau đặt LNG-IUS, sau đó giảm theo thời gian nhưng vẫn kéo dài hơn lúc ban đầu



Jensen J, *et al. Contraception* 2013; **87:** 107–12.

Tư vấn khả năng có thai trở lại sau khi lấy dụng cụ TC levonorgestrel ra

Ưu điểm hơn triệt sản nữ trong bảo tồn chức năng sinh sản .



Andersson K, et al.Contraception 1992; 45: 575-584

Sivin I, et al. Am J Obstet Gynecol. 1992; 166: 1208-13

Belhajd H, et al.Contraception 1986; 34: 261-7

Thank you for your attention