

HIỆU QUẢ LIỆU PHÁP ESTRADIOL VÀ PROGESTERONE TRONG ĐIỀU TRỊ BỐC HỎA Ở PHỤ NỮ TIỀN MÃN KINH - MÃN KINH: NGHIÊN CỨU TRƯỚC - SAU

Phan Thị Hằng¹, Trần Thị Bảo Châu¹ và Nguyễn Thị Ngọc Trinh^{2,✉}

¹ Bệnh viện Hùng Vương, TP. Hồ Chí Minh

² Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Triệu chứng bốc hỏa là rối loạn vận mạch phổ biến, ảnh hưởng chất lượng sống của phụ nữ tiền mãn kinh - mãn kinh (TMK-MK), tuy nhiên dữ liệu tại Việt Nam còn hạn chế. Nghiên cứu theo dõi trước-sau không nhóm chứng được thực hiện trên 85 phụ nữ TMK-MK tại Bệnh viện Hùng Vương nhằm đánh giá hiệu quả cải thiện bốc hỏa sau 1 tháng điều trị estradiol qua da kết hợp progesterone đường uống và xác định các yếu tố liên quan. Triệu chứng được đánh giá bằng thang điểm MRS. Kết quả cho thấy liệu pháp cải thiện đáng kể triệu chứng bốc hỏa ($p < 0,001$), đặc biệt nhóm TMK cải thiện nhiều hơn nhóm MK ($-2,29$ so với $-1,83$ điểm). Phân tích hồi quy hỗn hợp ghi nhận mãn kinh giảm hiệu quả điều trị ($\beta = -0,51$; $p = 0,007$), trong khi sống tại TP.HCM ($\beta = 0,38$; $p = 0,010$) và đã từng cắt tử cung hoặc buồng trứng ($\beta = 0,64$; $p = 0,047$) liên quan đáp ứng tốt hơn. Các yếu tố nhân khẩu học và mãn kinh cần được cân nhắc khi cá thể hóa liệu pháp nội tiết điều trị triệu chứng bốc hỏa.

Từ khóa: Bốc hỏa, Mãn kinh, Estradiol qua da, Progesterone.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giai đoạn tiền mãn kinh và mãn kinh đánh dấu một thời kỳ chuyển tiếp sinh lý phức tạp ở phụ nữ, đặc trưng bởi sự suy giảm dần chức năng buồng trứng và mất cân bằng nội tiết tố estrogen - progesterone. Quá trình này không chỉ ảnh hưởng đến sức khỏe sinh sản mà còn kéo theo hàng loạt triệu chứng vận mạch, thần kinh và tâm lý.¹ Trong đó, bốc hỏa là triệu chứng điển hình và thường gặp nhất, ảnh hưởng đến khoảng 60 - 80% phụ nữ trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh, với mức độ từ nhẹ đến rất nặng.² Triệu chứng này không chỉ gây khó chịu tức thì mà còn ảnh hưởng sâu sắc đến giấc ngủ, hiệu suất lao động. Trong nhiều công trình nghiên cứu như nghiên cứu Nội tiết Estrogen/ Progestin và Tim mạch

(HERS), nghiên cứu của Tổ chức sức khỏe phụ nữ (WHI), rối loạn vận mạch là lý do chính để người phụ nữ lưu tâm và bắt đầu quyết định tìm phương pháp điều trị.³

Trong bối cảnh đó, liệu pháp nội tiết thay thế (HRT) được xem là lựa chọn điều trị có hiệu quả cao nhất đối với các rối loạn vận mạch liên quan đến mãn kinh. Các bằng chứng từ các nghiên cứu lớn như WHI (Women's Health Initiative) và KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) đã khẳng định hiệu quả rõ rệt của HRT trong kiểm soát bốc hỏa và cải thiện chất lượng sống.⁴⁻⁶ Gần đây, các khuyến cáo lâm sàng hiện đại có xu hướng ưu tiên sử dụng estradiol đường qua da phối hợp với progesterone vi hạt đường uống, nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu cũng như tăng sản nội mạc tử cung.⁷

Tuy nhiên, phần lớn dữ liệu hiện có đến từ các quốc gia Âu - Mỹ; trong khi đó, bằng chứng tại khu vực châu Á nói chung và Việt Nam nói

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Trinh
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Email: tringhntn@pnt.edu.vn
Ngày nhận: 16/07/2025
Ngày được chấp nhận: 22/08/2025

riêng còn rất hạn chế, đặc biệt với các phác đồ nội tiết mới như dạng bôi qua da phối hợp uống. Hơn nữa, mức độ đáp ứng điều trị có thể khác nhau tùy theo đặc điểm cá nhân, như tình trạng nội tiết, tuổi, giai đoạn tiền/mãn kinh, hay tiền sử phẫu thuật phụ khoa - đây là yếu tố trọng yếu trong y học cá thể hóa nhưng hiện vẫn ít được khai thác.

Xuất phát từ nhu cầu cấp thiết trong thực hành lâm sàng và khoảng trống bằng chứng tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

- Đánh giá hiệu quả ngắn hạn (sau 1 tháng) của liệu pháp nội tiết phối hợp estradiol qua da và progesterone đường uống trong cải thiện triệu chứng bốc hỏa.

- Xác định các yếu tố liên quan đến mức độ đáp ứng điều trị ở phụ nữ tiền mãn kinh - mãn kinh tại một bệnh viện chuyên khoa sản phụ khoa tại TP.HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Phụ nữ từ 45 đến 60 tuổi đến khám tại khoa Khám bệnh, BV Hùng Vương, TP. HCM, từ 01/11/2023 đến tháng 30/5/2024.

- Có triệu chứng bốc hỏa mức độ từ trung bình trở lên theo Mục 1 của thang điểm MRS (Menopause Rating Scale).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đang sử dụng liệu pháp nội tiết hoặc các thuốc có ảnh hưởng đến nội tiết.

- Có tiền sử ung thư vú, nội mạc tử cung, hoặc các bệnh lý chống chỉ định thuốc nội tiết.

- Có rối loạn tâm thần hoặc bệnh cấp tính ảnh hưởng đến việc đánh giá triệu chứng.

Tiêu chuẩn ngưng nghiên cứu

- Có tác dụng không mong muốn nặng, kéo dài: nhức đầu, thuyên tắc tĩnh mạch, phù.

- Bệnh nhân không dùng thuốc trong thời gian > 3 ngày (> 1/10 thời gian theo dõi 1 tháng).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Theo dõi trước-sau, không có nhóm chứng.

Cỡ mẫu

Áp dụng công thức so sánh hai số trung bình bất cặp:

$$n_{\text{pair}} \geq \frac{2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_{\text{Diff}} / \sigma_{\text{Diff}})^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{2}$$

Trong đó:

$\alpha = 0,05$: xác suất sai lầm loại 1.

$\beta = 0,2$: xác suất sai lầm loại 2.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

μ_{Diff} : trung bình chênh lệch giữa 2 nhóm trước-sau điều trị.

σ_{Diff} : độ lệch chuẩn chênh lệch giữa 2 nhóm trước-sau điều trị.

Theo nghiên cứu của tác giả Lothar AJ Heinemann⁸ các thông số được sử dụng để ước lượng cỡ mẫu theo chênh lệch điểm theo thang đo về vận mạch: $\mu_{\text{Diff}} = 3,6$; $\sigma_{\text{Diff}} = 3,0$. Áp dụng công thức: $n \geq 34$. Dự trừ mất mẫu 50%, cỡ mẫu tối thiểu chọn vào nghiên cứu là 51 người. Cuối cùng cỡ mẫu chúng tôi thu thập được 85 bệnh nhân.

Chọn mẫu toàn bộ được áp dụng cho đến khi đủ cỡ mẫu.

Phác đồ điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi điều trị theo phác đồ điều trị đang được áp dụng tại Bệnh viện, trong đó phối hợp 17 β -estradiol bôi qua da và Micronized progesterone.

BN còn kinh nguyệt hoặc mất kinh < 1 năm:

- 17 β -estradiol (qua da) liên tục mỗi ngày: 2 nhát xịt/ ngày, trong 28 ngày (1,5mg estradiol/ ngày).

- Micronized Progesterone 200mg (uống) bắt đầu từ ngày trong 14 ngày, từ ngày 15 đến ngày 28.

BN mãn kinh > 1 năm:

- 17 β -estradiol (qua da) liên tục mỗi ngày với liều như trên.

- Micronized progesterone 100 mg (uống) liên tục mỗi ngày, liều cụ thể: 1 viên (100mg) x 1 lần/ngày.

BN đã cắt tử cung:

- 17 β -estradiol (qua da) liên tục mỗi ngày với liều như trên

Thuốc 17 β -estradiol (qua da):

Cách dùng:

- Thuốc 17 β -Oestradiol 0,06% dùng bôi ngoài da.

- Vào buổi tối, tốt nhất sau khi tắm và vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

- *Liều dùng:* 2 nhát bơm x 1 lần/ da cánh tay/ ngày. (1 nhát bơm tương đương 0,75mg estradiol).

Liều dùng thay đổi theo nhu cầu bệnh nhân. Để khởi đầu và tiếp tục điều trị các triệu chứng liên quan đến mãn kinh, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian điều trị ngắn nhất có thể. Nếu quên một liều thuốc không nên tăng gấp đôi liều vào hôm sau để bù lại liều đã quên. Nếu thời gian bôi liều kế tiếp dưới 12 giờ, nên đợi đến lần bôi thuốc tiếp theo. Nếu thời gian bôi liều kế tiếp trên 12 giờ, bôi liều thuốc đã quên ngay lập tức và tiếp tục dùng liều kế tiếp như thường lệ. Quên một liều có thể làm tăng khả năng bị rỉ máu hoặc xuất huyết. Bệnh nhân được khuyến cáo bôi thuốc trên da càng rộng càng tốt.

Thuốc micronized progesterone 100mg

Cách dùng: đường uống

- BN còn kinh nguyệt hoặc mãn kinh < 1 năm: 1 viên 200mg (hoặc 2 viên 100mg) x 1 lần/ ngày,

trong 14 ngày, từ ngày 15 đến ngày 28.

- BN mãn kinh > 1 năm: uống 1 viên 100mg liên tục mỗi ngày.

Cách thu thập dữ liệu

Tại thời điểm khám sàng lọc (ngày 0), các đối tượng thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được giải thích mục tiêu nghiên cứu và ký cam kết tham gia. Sau đó, họ được hướng dẫn điền bộ phiếu khảo sát ban đầu, và đánh giá triệu chứng bốc hỏa theo Mục 1 của thang điểm MRS.

Sau khi hoàn tất, bệnh nhân được kê toa thuốc theo phác đồ nghiên cứu (estradiol bôi qua da và progesterone uống). Nhóm nghiên cứu liên hệ định kỳ mỗi tuần qua điện thoại để nhắc tuân thủ, đồng thời ghi nhận nhanh phản hồi về tác dụng phụ hoặc các trở ngại khi sử dụng thuốc.

Sau 30 ngày, bệnh nhân tái khám và được yêu cầu điền lại phiếu đánh giá triệu chứng tương tự ban đầu, đồng thời hoàn trả vỏ thuốc để kiểm tra mức độ tuân thủ.

Công cụ thu thập dữ liệu

Phiếu khảo sát, gồm ba phần chính:

- **Thông tin hành chính và nhân khẩu học:** tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng hôn nhân, điều kiện kinh tế, nơi cư trú.

- **Tình trạng lâm sàng và tiền sử:** giai đoạn mãn kinh, chỉ số khối cơ thể (BMI), thói quen sinh hoạt (uống cà phê, hút thuốc), tiền sử phẫu thuật phụ khoa (cắt tử cung, buồng trứng).

- **Đánh giá triệu chứng bốc hỏa:** sử dụng Mục số 1 trong Thang điểm Đánh giá Mãn kinh - Menopause Rating Scale (MRS). Độ tin cậy và giá trị của thang đo MRS được chuẩn hóa để phù hợp với dân số của Việt Nam được thực hiện vào năm 2022 của tác giả Nguyễn Thị Mỹ Hạnh.⁹ Nghiên cứu khẳng định thang đo VN-MRS có độ tin cậy và giá trị tốt, phù hợp để đánh giá mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng mãn kinh ở phụ nữ Việt Nam trung niên.

Phiếu khảo sát được phát và hướng dẫn điền trực tiếp tại cơ sở khám bệnh, dưới sự hỗ trợ của cán bộ nghiên cứu được huấn luyện. Việc thu thập dữ liệu được thực hiện tại hai thời điểm: trước điều trị (ngày 0) và sau 1 tháng điều trị.

Kiểm soát mức độ tuân thủ điều trị

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được hướng dẫn rõ ràng về cách sử dụng thuốc và theo dõi triệu chứng tại nhà. Việc bôi estradiol được thực hiện hai lần mỗi tuần ở vùng da sạch và khô, trong khi progesterone vi hạt được uống mỗi tối trước khi đi ngủ.

Để đánh giá mức độ tuân thủ, nhóm nghiên cứu tiến hành gọi điện kiểm tra định kỳ hàng tuần và thu hồi vỏ thuốc dán sau 1 tháng điều trị. Tiêu chí tuân thủ đầy đủ được xác định khi bệnh nhân sử dụng $\geq 90\%$ số liều theo đúng hướng dẫn.

Biến số nghiên cứu

Mãn kinh tự nhiên: mất kinh từ 12 tháng trở lên.

Tiền mãn kinh (TMK): còn kinh nguyệt hoặc mất kinh dưới 12 tháng.¹⁰

Đã cắt TC và/hoặc BT: thời gian trên 1 năm hay dưới 1 năm.

Triệu chứng bốc hỏa được đánh giá bằng thang điểm MRS (phụ lục), trong đó Mục 1 (“Bốc hỏa / đổ mồ hôi ban đêm”) được sử dụng làm biến số chính. Bệnh nhân tự đánh giá mức độ triệu chứng theo thang điểm 0 - 4 (0: không; 1: nhẹ; 2: trung bình; 3: nặng; 4: rất nặng) tại thời điểm trước điều trị và sau 1 tháng điều trị. (định nghĩa các mức độ bốc hỏa trong phần phụ lục)

Phương pháp phân tích và xử lý dữ liệu

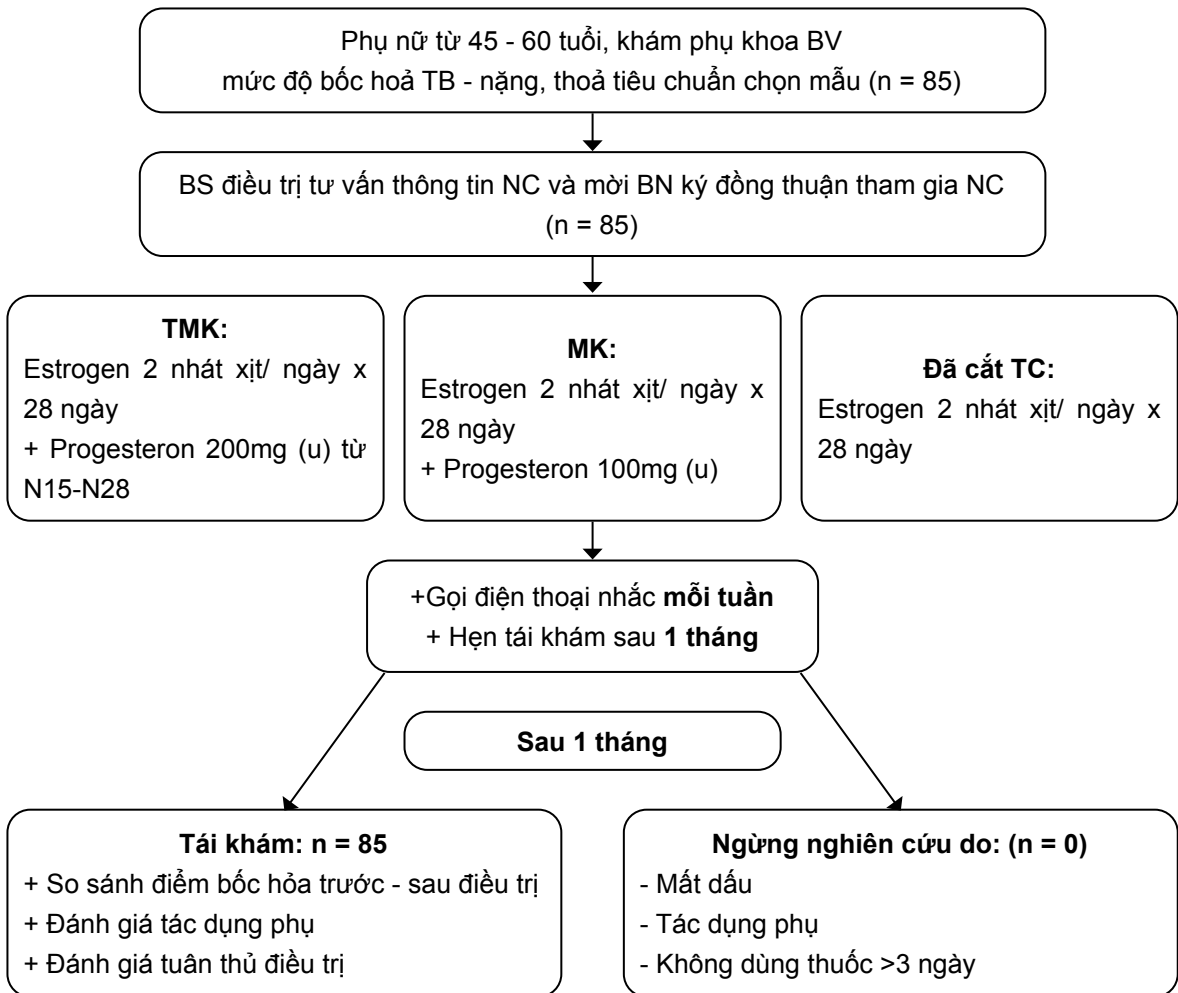
Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Stata 17.0. Kiểm định sự khác biệt về điểm bốc hỏa trước và sau điều trị được thực hiện bằng kiểm định Wilcoxon signed-rank test.

Kiểm định sự khác biệt giữa mức thay đổi điểm bốc hỏa trước-sau điều trị 1 tháng và các đặc điểm nhân khẩu - xã hội được phân tích bằng mô hình hồi quy hỗn hợp tuyến tính (mixed-effects model). Mức ý nghĩa thống kê được xác định với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của BV Hùng Vương số: 6981/HĐĐĐ-BVHV ngày 30/11/2023.

III. KẾT QUẢ



Sơ đồ 1. Lưu đồ qui trình nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

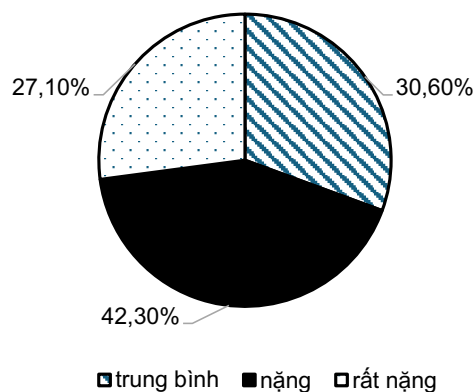
	Tần số (n)/	Tỷ lệ (%)/
	TB ± ĐLC	GTNN - GTLN
Tuổi	50,4 ± 2,9	45 - 60
Số con	1,8 ± 1,0	0 - 5
BMI (kg/m²)	22,50 ± 2,39	18,37 - 28,00
Nơi sống		
Tỉnh thành khác	51	60,0
Thành phố HCM	34	40,0

	Tần số (n)/	Tỷ lệ (%) /
Trình độ văn hóa		
Dưới hoặc Hết cấp I	14	16,5
Hết cấp II	38	44,7
Hết cấp III	15	17,6
Đại học hoặc trên Đại học	18	21,2
Nghề nghiệp		
Nội trợ	30	35,3
Lao động tay chân	23	27,1
Kinh doanh	19	22,3
Lao động trí óc	13	15,3
Tình trạng kinh tế		
Khó khăn	3	3,5
Không khó khăn	82	96,5
Tình trạng hôn nhân		
Đang ở với chồng	78	91,8
Độc thân, ly thân, ly dị, góa	7	8,2
Phân nhóm thừa cân - béo phì		
Nhẹ cân	1	1,2
Bình thường	70	82,4
Thừa cân, Béo phì	14	16,4
Đặc điểm kinh nguyệt		
Đều	38	44,7
≥ 2 chu kỳ vô kinh	33	38,8
≥ 12 chu kỳ vô kinh	14	16,5
Phẫu thuật cắt tử cung, buồng trứng		
Đã cắt TC + BT	2	2,4
Đã cắt TC, không cắt BT	2	2,4
Đã cắt BT, không cắt TC	4	4,7
Không cắt TC + BT	77	90,5

	Tần số (n)/	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc lá		
Không	85	100
Có	0	0,0
Thói quen uống rượu/ bia		
Không	84	98,8
Có	1	1,2
Thói quen uống cà phê		
Không	47	55,3
Thỉnh thoảng	34	40,0
Thường xuyên	4	4,7

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu nằm trong độ tuổi trung niên với tuổi trung bình $50,4 \pm 2,9$ tuổi. Trình độ học vấn chủ yếu ở mức dưới cấp III (78,8%) và nghề nghiệp chủ yếu là nội trợ hoặc lao động phổ thông. Tỷ lệ bệnh nhân sống tại TP.HCM chiếm khoảng 40%, còn lại từ các

tỉnh. Đa số có điều kiện kinh tế không khó khăn và đang sống với chồng (91,8%). Tỷ lệ thừa cân/béo phì chiếm 52,9%. Có 10 bệnh nhân (11,8%) từng phẫu thuật cắt tử cung và/hoặc buồng trứng. Tỷ lệ đã mãn kinh là 67,1%, số còn lại đang ở giai đoạn tiền mãn kinh. **(Bảng 1)**



Biểu đồ 1. Mức độ bốc hỏa trước điều trị

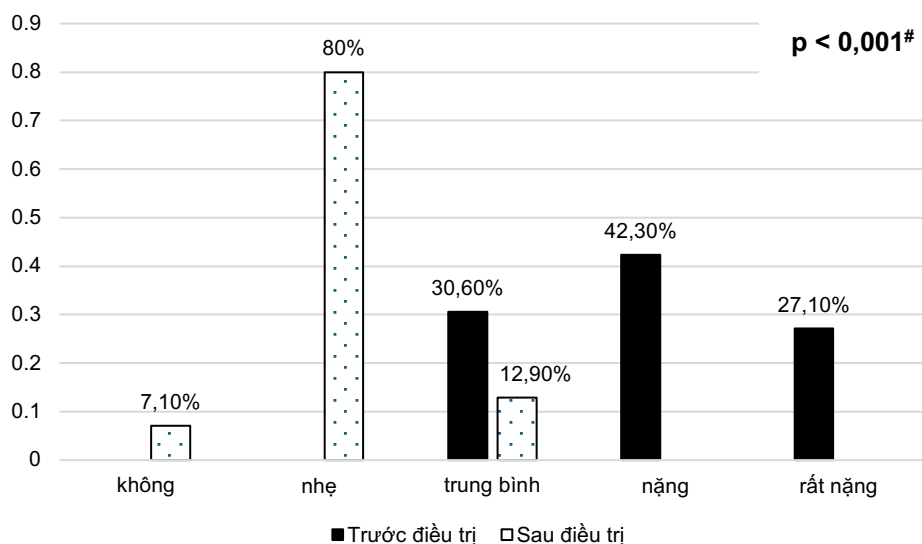
Biểu đồ trên cho thấy sự phân bố mức độ bốc hỏa ở 85 phụ nữ trước khi bắt đầu điều trị nội tiết:

- Nặng là nhóm phổ biến nhất, chiếm 42,4% (36 bệnh nhân), cho thấy đây là mức độ rối loạn vận mạch chủ yếu mà phụ nữ trong giai đoạn tiền mãn kinh - mãn kinh thường gặp.

- Trung bình chiếm 30,6% (26 ca), phản ánh một tỉ lệ đáng kể bệnh nhân có triệu chứng nhưng chưa quá nghiêm trọng.

- Rất nặng chiếm 27,1% (23 ca), cho thấy có hơn 1/4 số bệnh nhân có mức độ bốc hỏa ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống.

Thay đổi mức độ bốc hỏa tại thời điểm 1 tháng sau điều trị bằng liệu pháp phối hợp 17 β -estradiol qua da và progesterone



$^{\#}$ Wilcoxon-signed rank

Biểu đồ 2. Hiệu quả cải thiện mức độ bốc hỏa sau 1 tháng điều trị nội tiết

Sau một tháng điều trị bằng liệu pháp phối hợp estradiol qua da và progesterone, mức độ bốc hỏa của bệnh nhân cải thiện rõ rệt. Trước điều trị, 69 trong số 85 bệnh nhân (81,2%) thuộc nhóm có bốc hỏa mức độ nặng và rất nặng. Tuy nhiên, sau điều trị, không còn bệnh nhân nào ở mức rất nặng, và chỉ còn 2 trường hợp (2,3%) duy trì mức độ nặng. Đáng chú ý, 68 bệnh nhân (80%) chỉ còn triệu chứng nhẹ, và 6 bệnh nhân

(7,1%) không còn triệu chứng bốc hỏa.

Sự chuyển dịch rõ rệt từ các phân độ nặng sang nhẹ và không còn triệu chứng chứng minh hiệu quả điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này cho thấy liệu pháp nội tiết phối hợp mang lại cải thiện rõ ràng trong thời gian ngắn, đặc biệt đối với các trường hợp có triệu chứng bốc hỏa nghiêm trọng ban đầu.

Bảng 2. Phân tích đơn biến sự thay đổi mức độ bốc hỏa tại thời điểm 1 tháng sau điều trị theo mức độ TMK-MK

	Điểm TB trước điều trị (TB $\pm$ SD)	Điểm TB sau điều trị (TB $\pm$ SD)	Chênh lệch trước - sau (TB $\pm$ SD)	p [#]
TMK (n=71)	2,87 $\pm$ 0,73	1,04 $\pm$ 0,43	-1,83 $\pm$ 0,63	0,017
MK (n=14)	3,43 $\pm$ 0,76	1,14 $\pm$ 0,53	-2,29 $\pm$ 0,61	

$^{\#}$ Wilcoxon signed-rank test

Bảng 2 cho thấy sự cải thiện điểm số triệu chứng bốc hỏa sau 1 tháng điều trị nội tiết phối hợp ở cả hai nhóm tiền mãn kinh (TMK) và mãn kinh (MK) đều có ý nghĩa thống kê.

Ở nhóm TMK (n = 71), điểm bốc hỏa trung bình giảm từ $2,87 \pm 0,73$ xuống $1,04 \pm 0,43$, với chênh lệch trung bình là $-1,83 \pm 0,63$, $p = 0,017$.

Ở nhóm MK (n = 14), điểm số giảm từ $3,43 \pm 0,76$ xuống $1,14 \pm 0,53$, với mức chênh lệch lớn hơn ($-2,29 \pm 0,61$) nhưng không có giá trị p riêng biệt do không được báo rõ trong bảng.

Bảng 3. Phân tích hồi quy hỗn hợp các yếu tố liên quan đến mức giảm điểm bốc hỏa sau 1 tháng điều trị

	Hệ số (β)	Sai số chuẩn	Giá trị p*	KTC 95%
Mãn kinh so với tiền mãn kinh	-0,51	0,19	0,007	[-0,87 ; -0,14]
Nơi sống: TP. HCM so với tỉnh	0,38	0,15	0,010	[0,09 ; 0,66]
Học vấn (so với cấp 1)				
THCS	0,11	0,19	0,547	[-0,26 ; 0,49]
THPT	-0,06	0,24	0,810	[-0,53 ; 0,41]
Đại học trở lên	0,05	0,30	0,880	[-0,55 ; 0,64]
Nghề nghiệp (so với nội trợ)				
Lao động phổ thông	0,10	0,18	0,576	[-0,25 ; 0,46]
Kinh doanh/trí thức	-0,13	0,19	0,488	[-0,50 ; 0,24]
Tự do	-0,20	0,31	0,520	[-0,82 ; 0,41]
Kinh tế: đủ sống (so với khó khăn)	-0,45	0,38	0,236	[-1,18 ; 0,29]
Hôn nhân (so với độc thân)				
Sống với chồng	0,14	0,61	0,815	[-1,06 ; 1,34]
Ly thân, góa, đơn thân	-0,37	0,67	0,578	[-1,69 ; 0,94]
BMI thừa cân/béo phì	-0,07	0,19	0,710	[-0,45 ; 0,30]
Đã cắt BT + TC	0,64	0,32	0,047	[0,01 ; 1,27]

*Mô hình hồi qui hỗn hợp (Mixed model): Kiểm định khác biệt của Diff-diff

Phân tích hồi quy hỗn hợp cho thấy một số yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê đến mức cải thiện điểm bốc hỏa sau 1 tháng điều trị:

- Tình trạng mãn kinh: Bệnh nhân đã mãn kinh có mức cải thiện điểm bốc hỏa thấp hơn so với nhóm tiền mãn kinh ($\beta = -0,51$; $p = 0,007$). Điều này cho thấy giai đoạn mãn kinh là yếu tố

làm giảm đáp ứng điều trị.

- Nơi sống: Bệnh nhân sống tại TP.HCM có cải thiện điểm triệu chứng cao hơn so với bệnh nhân sống tại các tỉnh khác ($\beta = 0,38$; $p = 0,010$). Điều này có thể phản ánh sự khác biệt về môi trường sống, tiếp cận y tế hoặc mức độ tuân thủ điều trị.

- Đã cắt tử cung và buồng trứng (TC + BT): Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật này cho thấy mức cải thiện cao hơn ($\beta = 0,64$; $p = 0,047$), có thể liên quan đến sự thiếu hụt nội tiết trầm trọng hơn trước điều trị, từ đó phản ứng mạnh hơn với liệu pháp bổ sung.

Học vấn, nghề nghiệp, tình trạng kinh tế, tình trạng hôn nhân, và BMI không cho thấy mối liên quan đáng kể với hiệu quả điều trị ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 85 phụ nữ tiền mãn kinh - mãn kinh tại bệnh viện cho thấy hiệu quả cải thiện rõ rệt triệu chứng bốc hỏa chỉ sau một tháng điều trị bằng liệu pháp nội tiết phối hợp estradiol qua da và progesterone đường uống. Thiết kế dạng “trước - sau” (before-after) mặc dù không có nhóm chứng, nhưng phù hợp để đánh giá hiệu quả nội tại của can thiệp trong điều kiện thực tế lâm sàng tại Việt Nam.

Đặc điểm dân số nghiên cứu gồm phụ nữ trung niên ($50,4 \pm 2,9$ tuổi), đa phần sống tại tỉnh thành khác (60%) và trình độ học vấn chủ yếu dưới cấp III. Đây là đối tượng điển hình có nguy cơ cao gặp rối loạn vận mạch và thường bị bỏ sót trong khảo sát lâm sàng.

Mức độ bốc hỏa trước điều trị

Tổng hợp lại, có đến 69,5% bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc nhóm nặng và rất nặng, xác định đây là đối tượng cần can thiệp tích cực và theo dõi chặt chẽ. Điều này cũng củng cố vai trò và tính cấp thiết của việc triển khai liệu pháp nội tiết phối hợp trong nhóm phụ nữ có biểu hiện rối loạn vận mạch mức độ cao.

Hiệu quả cải thiện mức độ bốc hỏa sau 1 tháng điều trị nội tiết

Sự suy giảm các nội tiết tố tuyến sinh dục trong thời kỳ mãn kinh gây ra nhiều thay đổi về thể chất, tâm sinh lý, tiết niệu và có thể ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của phụ nữ. Đánh giá tại thời điểm

trước điều trị, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng bốc hỏa theo điểm số thang đo MRS chiếm tỷ lệ cao nhất là mức nặng với 42,4%, tiếp đến là trung bình với 30,6% và rất nặng với 27,1%. Theo đánh giá các y văn trước đó cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ các triệu chứng bốc hỏa theo điểm số thang đo MRS giữa các nghiên cứu. Một nghiên cứu ở vùng nông thôn tại tỉnh Thái Bình đã báo cáo rằng nghiên cứu của họ có 68,2% phụ nữ trải qua các triệu chứng từ nhẹ đến vừa phải, 7,4% đối tượng có triệu chứng nặng đến rất nặng và 24,3% không có triệu chứng.¹¹ Nhìn chung giữa 2 nghiên cứu có điểm tương đồng về tỷ lệ đối tượng có các triệu chứng từ nhẹ đến vừa phải. Mặt khác nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ở mức nặng cao hơn 2 lần so với báo cáo của nghiên cứu tại Thái Bình. Sự khác biệt này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi chỉ thu nhận các đối tượng có biểu hiện bốc hỏa từ mức độ trung bình trở lên, khác với nghiên cứu trên sẽ chọn tất cả đối tượng kể cả không có triệu chứng vào nghiên cứu. Có thể giải thích thêm rằng là do đối tượng nghiên cứu trong hai nghiên cứu là khác nhau, trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng được chọn là phụ nữ có các triệu chứng bốc hỏa nên đã đồng thời loại bỏ các đối tượng không có triệu chứng, nghiên cứu còn lại đánh giá trên phụ nữ đến khám tại bệnh viện nên có sự khác biệt. Mặt khác, Bệnh viện Hùng Vương là một bệnh lớn thuộc tuyến cuối nên tình trạng của các đối tượng khi đến đây nặng hơn so với khảo sát tại một vùng nông thôn là một điều có thể hiểu được.

Nghiên cứu của chúng tôi điều trị theo phác đồ điều trị đang được áp dụng tại Bệnh viện Hùng Vương, trong đó phối hợp 17 β -estradiol qua da và Micronized progesterone. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng đa trung tâm, mù đôi tại Mỹ được thực hiện trên 221 phụ nữ mãn kinh có triệu chứng cũng đã chứng minh Gel 17beta-estradiol có hiệu

quả giảm các cơn bốc hỏa từ trung bình đến nặng ở phụ nữ mãn kinh.¹² Một nghiên cứu tổng quan hệ thống khác cũng đã báo cáo so với giả dược, estrogen đơn độc hoặc kết hợp với progestogen làm giảm 75% tần suất của triệu chứng mỗi tuần và giảm đáng kể mức độ nghiêm trọng của triệu chứng¹³. Tại thời điểm sau điều trị, kết quả thu được đã cải thiện đáng kể về tỷ lệ các triệu chứng bốc hỏa theo thang đo MRS so với trước đó. Cụ thể là các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi đã loại bỏ được mức độ nặng, rất nặng của các triệu chứng bốc hỏa và đã xuất hiện những bệnh nhân mất hoàn toàn các triệu chứng trên. Theo kết quả báo cáo tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng bốc hỏa theo điểm số thang đo MRS chiếm tỷ lệ cao nhất là mức nhẹ với 80%, tiếp đến là trung bình với 12,9% và không bị với 7,1%. Từ đó cho thấy, mức độ cải thiện các triệu chứng bốc hỏa khá cao ở các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Để xác định hiệu quả của estrogen đường uống đơn thuần hoặc kết hợp với progestogen, trong việc cải thiện các cơn bốc hỏa. Một nghiên cứu tổng hợp đã được thực hiện cho thấy liệu pháp này có hiệu quả cao trong việc làm giảm các cơn bốc hỏa và đổ mồ hôi ban đêm.¹³ Ngoài ra, nghiên cứu còn cho rằng tần suất bốc hỏa hàng tuần của các đối tượng nghiên cứu ở nhóm can thiệp giảm đáng kể so với giả dược. Điều này tương đương với việc giảm tần số đối của can thiệp so với giả dược. Mức độ nghiêm trọng của triệu chứng cũng giảm đáng kể so với giả dược những điều này đã được chứng minh trong nghiên cứu này.

Hiệu quả sau 1 tháng điều trị bằng liệu pháp phối hợp 17 β -estradiol qua da và progesterone tính theo thang điểm như sau: liệu pháp nội tiết phối hợp 17 β -estradiol qua da và progesterone có hiệu quả trong điều trị rối loạn vận mạch ở phụ nữ tiền mãn kinh - mãn kinh. Cụ thể trong

nghiên cứu của chúng tôi đã cải thiện được các triệu chứng của bệnh nhân, đã có 2 trong 3 bệnh nhân có chứng bốc hỏa được chẩn đoán ở mức độ nhẹ trước đó đã được điều trị thành công. Cải thiện được 9 trong 11 bệnh nhân có chứng bốc hỏa được chẩn đoán ở mức độ trung bình trước đó và đã có 50 trong 57 bệnh nhân có chứng bốc hỏa được chẩn đoán ở mức độ nặng trước đó đã được điều trị thành công.

Các yếu tố liên quan đến hiệu quả bốc hỏa tại thời điểm 1 tháng sau điều trị trong nhóm TMK và MK

Kết quả nghiên cứu cho thấy liệu pháp phối hợp 17 β -estradiol qua da và progesterone có hiệu quả rõ rệt trong cải thiện triệu chứng bốc hỏa sau 1 tháng điều trị. Ở thời điểm trước điều trị, phần lớn bệnh nhân trong cả hai nhóm đều ghi nhận mức độ bốc hỏa trung bình đến rất nặng. Sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc chỉ còn triệu chứng nhẹ tăng đáng kể, chiếm tổng cộng 87,1% (trong đó 80% ở mức nhẹ và 7,1% không còn triệu chứng).

Khi phân tích theo nhóm tiền mãn kinh (TMK) và mãn kinh (MK), cả hai nhóm đều cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê:

- Nhóm TMK (n = 71) giảm điểm trung bình từ $2,87 \pm 0,73$ còn $1,04 \pm 0,43$ (chênh lệch trung bình $-1,83 \pm 0,63$; p = 0,017).

- Nhóm MK (n = 14) cải thiện từ $3,43 \pm 0,76$ còn $1,14 \pm 0,53$ (chênh lệch trung bình $-2,29 \pm 0,61$).

Dù nhóm MK có mức cải thiện điểm trung bình cao hơn, nhưng do số lượng mẫu nhỏ nên chưa tìm thấy sự khác biệt.

Các hướng dẫn và tổng quan hiện có, như Hiệp hội Mãn kinh Bắc Mỹ, đều xác nhận rằng HRT là phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho các triệu chứng vận mạch (vasomotor symptoms - VMS) như bốc hỏa và đổ mồ hôi

đêm ở phụ nữ trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh và sau mãn kinh.^{3,14} Tuy nhiên, không có nghiên cứu nào phân tích trực tiếp sự khác biệt về mức độ cải thiện triệu chứng giữa nhóm TMK và MK.

Phân tích hồi quy hỗn hợp trong nghiên cứu cho thấy một số yếu tố nhân khẩu học và lâm sàng có liên quan có ý nghĩa thống kê đến mức cải thiện điểm bốc hỏa sau 1 tháng điều trị bằng liệu pháp nội tiết phối hợp estradiol qua da và progesterone đường uống. Cụ thể, bệnh nhân ở giai đoạn mãn kinh có mức cải thiện điểm số bốc hỏa thấp hơn đáng kể so với nhóm tiền mãn kinh ($\beta = -0,51$; $p = 0,007$). Điều này có thể được lý giải bởi tình trạng suy giảm nội tiết kéo dài ở nhóm mãn kinh khiến hệ trục điều nhiệt trung ương đã thích nghi với mức hormone thấp, dẫn đến đáp ứng điều trị chậm hơn hoặc kém rõ rệt hơn trong thời gian ngắn. So với các nghiên cứu trước trong nước, kết quả này tương đồng với ghi nhận của luận văn: phụ nữ đã mãn kinh có điểm số MRS cao hơn do sự thiếu hụt hormon rõ rệt hơn.

Ngoài ra, bệnh nhân sống tại TP.HCM có mức cải thiện triệu chứng cao hơn so với nhóm sống ở các tỉnh ($\beta = 0,38$; $p = 0,010$), có thể phản ánh điều kiện tiếp cận y tế tốt hơn, trình độ nhận thức cao hơn và tuân thủ điều trị tốt hơn. Điều này phù hợp với những phân tích trước cho thấy vị trí địa lý là một yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức độ rối loạn mãn kinh và đáp ứng điều trị.

Đặc biệt, nhóm bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật cắt tử cung và buồng trứng cho thấy mức cải thiện rõ rệt hơn ($\beta = 0,64$; $p = 0,047$). Giải thích hợp lý là do thiếu hụt tuyệt đối nội tiết nội sinh khiến cơ thể phản ứng mạnh mẽ hơn khi được cung cấp nội tiết thay thế. Quan sát này cũng phù hợp với nhận định từ nghiên cứu trước rằng những phụ nữ không cắt tử cung có điểm triệu chứng thấp hơn đáng kể so với

nhóm đã cắt tử cung, gợi ý vai trò sinh lý quan trọng của nội tiết trong duy trì ổn định vận mạch.

Những kết quả này gợi ý rằng việc đánh giá các đặc điểm nhân khẩu học và tiền sử phẫu thuật nên được đưa vào cân nhắc lâm sàng để cá thể hóa liệu pháp nội tiết, tối ưu hóa hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho phụ nữ trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh.

Điểm mạnh của nghiên cứu

Việc sử dụng thang điểm MRS - một công cụ đã được chuẩn hóa và xác thực quốc tế - giúp đảm bảo độ tin cậy của kết quả và nâng cao khả năng so sánh với các nghiên cứu quốc tế. Bên cạnh đó, phân tích hồi quy hỗn hợp được áp dụng nhằm xác định các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến mức cải thiện triệu chứng, góp phần thúc đẩy thực hành y học cá thể hóa trong điều trị nội tiết.

Đáng chú ý, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tái khám đạt 100% sau 1 tháng, không có trường hợp nào mất dấu hoặc ngừng tham gia. Đây là kết quả hiếm gặp trong các nghiên cứu đoàn hệ thực địa, đặc biệt trên nhóm đối tượng là phụ nữ trung niên - vốn thường gặp khó khăn trong duy trì lịch hẹn hoặc tuân thủ điều trị do áp lực gia đình, công việc và nhận thức về sức khỏe còn hạn chế. Tỷ lệ duy trì hoàn toàn này nhiều khả năng đạt được nhờ vào chiến lược tư vấn kỹ lưỡng từ đầu, các biện pháp nhắc lịch chủ động qua điện thoại, cùng với phác đồ điều trị đơn giản, dễ thực hiện và ít tác dụng phụ. Không chỉ là một chỉ số kỹ thuật, kết quả này còn phản ánh mức độ chấp nhận cao của bệnh nhân đối với liệu pháp nội tiết đang nghiên cứu, đồng thời mở ra tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng tại cộng đồng.

Hạn chế của nghiên cứu

Bên cạnh những điểm mạnh, nghiên cứu này vẫn tồn tại một số hạn chế cần được xem xét khi diễn giải kết quả. Thứ nhất, nghiên cứu

không có nhóm đối chứng, do đó khó loại trừ hoàn toàn ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu hoặc hiệu ứng giả dược. Thứ hai, thời gian theo dõi ngắn (1 tháng) chưa đủ để đánh giá hiệu quả duy trì và độ an toàn lâu dài của liệu pháp nội tiết, đặc biệt trong bối cảnh các triệu chứng mãn kinh có thể dao động theo chu kỳ hoặc tiến triển theo thời gian. Thứ ba, cỡ mẫu nhóm mãn kinh còn hạn chế, dẫn đến giảm độ tin cậy trong so sánh giữa các giai đoạn sinh lý và hạn chế khả năng khái quát hóa kết quả. Cuối cùng, nghiên cứu chưa bao gồm các chỉ số cận lâm sàng (như nồng độ nội tiết tố), chất lượng sống toàn diện, hoặc các biến số liên quan đến giấc ngủ, tâm lý và chức năng tình dục - vốn là những yếu tố có thể chịu ảnh hưởng đáng kể từ điều trị nội tiết và đóng vai trò quan trọng trong đánh giá hiệu quả tổng thể của can thiệp.

Tính khái quát hóa

Mặc dù được thực hiện tại một cơ sở y tế chuyên khoa duy nhất, kết quả của nghiên cứu này vẫn có tiềm năng khái quát cao trong thực hành lâm sàng. Cỡ mẫu đủ lớn và đối tượng nghiên cứu được tuyển chọn từ nhiều tỉnh thành khác nhau, không giới hạn trong khu vực đô thị, góp phần phản ánh đặc điểm đa dạng của phụ nữ tiền mãn kinh - mãn kinh tại Việt Nam. Bên cạnh đó, các đặc điểm nhân khẩu học như trình độ học vấn phổ thông, nghề nghiệp phổ biến là nội trợ hoặc lao động phổ thông, và điều kiện kinh tế chủ yếu ở mức trung bình khá, đều đại diện cho phần lớn dân số nữ trung niên trong cộng đồng. Ngoài ra, phác đồ điều trị được sử dụng trong nghiên cứu là phác đồ thực hành tại bệnh viện, phù hợp với khuyến cáo quốc tế và dễ triển khai rộng rãi trong hệ thống y tế. Vì vậy, dù thiết kế nghiên cứu không có nhóm đối chứng và thời gian theo dõi ngắn, kết quả vẫn mang lại giá trị thực tiễn cao và có thể là nền tảng để xây dựng các chiến lược can thiệp nội tiết ở quy mô cộng đồng trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp phối hợp estradiol qua da và progesterone đường uống cho thấy có hiệu quả trong cải thiện bốc hỏa sau 1 tháng điều trị, với tỷ lệ đáp ứng cao, ít tác dụng phụ và mức độ tuân thủ tốt. Một số yếu tố như tình trạng mãn kinh, nơi cư trú và tiền sử phẫu thuật phụ khoa có liên quan đến mức độ cải thiện, gợi ý vai trò của cá thể hóa điều trị. Nghiên cứu cung cấp dữ liệu làm cơ sở cho các nghiên cứu quy mô lớn tiếp theo về hiệu quả và an toàn lâu dài của HRT tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(12): 14-24. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.031.
2. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*. 2021; 28(8): 875-882. doi:10.1097/GME.0000000000001793.
3. Writing Group For The Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002; 288(3): 321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321.
4. Newson LR, Lass A. Effectiveness of transdermal oestradiol and natural micronised progesterone for menopausal symptoms. *Br J Gen Pract*. 2018; 68(675): 499-500. doi:10.3399/bjgp18X699353.
5. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden M. Vasomotor symptoms resulting

from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017; 124(10): 1514-1523. doi:10.1111/1471-0528.14619.

6. Nguyễn ĐPT, Cao NT, Nguyễn VQH. Đánh giá hiệu quả của estradiol trong điều trị rối loạn vận mạch và rối loạn tâm lý ở phụ nữ mãn kinh. *Tạp chí Phụ sản*. 2016; 14(3): 129-134. doi:10.46755/vjog.2016.3.762.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. presented at: NICE Guideline [NG23]. Published online 2015.

8. Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2(1): 67. doi:10.1186/1477-7525-2-67.

9. Nguyen HTM, Tran NTT, Nguyen HM, Do DV. Reliability and validity of the Vietnamese menopause rating scale. *MedPharmRes*. 2023; 7(4): 48-55. doi:10.32895/ump.mpr.7.4.6.

10. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS

Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166.

11. Thai Phuc T. Some Symptoms of Dysfunction and Quality of Life Among Menopausal Women: A Community-Based Study in A Rural Area of Thai Binh. *Trends in Nursing and Health Care Research*. 2022; 2(1). doi:10.53902/TNHCR.2022.02.000512.

12. Archer DF. Percutaneous 17 β -estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women: *Menopause*. 2003; 10(6): 516-521. doi:10.1097/01.GME.0000070526.74726.8A.

13. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; 2009(1). doi:10.1002/14651858.CD002978.pub2.

14. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728-753. doi:10.1097/GME.0000000000000921.

Summary

EFFECTIVENESS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE THERAPY ON HOT FLASHES IN PERIMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN: A BEFORE-AFTER STUDY

Hot flashes are common and distressing symptoms in perimenopausal and postmenopausal women, yet data on short-term hormone therapy effectiveness in Vietnam remain limited. This prospective study evaluated 85 women treated with 0.05 mg/day transdermal 17 β -estradiol and 100 mg/day oral micronized progesterone for one month at Hung Vuong Hospital. Hot flash severity, measured using the Menopause Rating Scale, significantly declined post-treatment ($p < 0.001$). Perimenopausal women experienced greater improvement than postmenopausal counterparts (mean score reduction: 2.29 vs. 1.83). Multivariable analysis identified postmenopausal status as a negative predictor ($\beta = -0.51$; $p = 0.007$), while residing in Ho Chi Minh City ($\beta = 0.38$; $p = 0.010$) and prior hysterectomy or oophorectomy ($\beta = 0.64$; $p = 0.047$) were associated with better outcomes. These findings support the short-term efficacy of combined hormone therapy and highlight the importance of considering menopausal stage and demographic factors in tailoring treatment strategies for Vietnamese women.

Keywords: Hot flashes, Menopause, Transdermal estradiol, Progesterone.