

## Kết cục điều trị Dienogest trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có đau vùng chậu tại Bệnh viện Mỹ Đức

Vương Tú Như<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Diễm<sup>2</sup>, Phạm Dương Toàn<sup>2</sup>, Châu Ngọc Minh<sup>1</sup>, Hê Thanh Nhã Yến<sup>1</sup>, Triệu Thị Thanh Tuyền<sup>1</sup>, Vương Thị Ngọc Lan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

<sup>2</sup> Trung tâm Nghiên cứu HOPE, Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức

<sup>3</sup> Bộ môn Phụ sản, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

doi:10.46755/vjog.2022.1.1272

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Vương Tú Như, email: bsnuh.vt@myduchospital.vn

Nhận bài (received): 29/11/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 5/1/2022

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát hiệu quả và tác dụng phụ của Dienogest trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có triệu chứng đau đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo loạt ca gồm 40 trường hợp bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có đau vùng chậu điều trị Dienogest tại Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức với liều 2mg/ngày trong khoảng thời gian từ 25/10/2020 đến 30/05/2021. Mỗi bệnh nhân được đánh giá đau theo thang điểm nhìn (VAS) với các mức từ 0 đến 10 điểm và theo dõi các tác dụng phụ của thuốc tại các mốc 01 tháng, 03 tháng và 06 tháng sau điều trị.

**Kết quả:** Cải thiện trung vị điểm số đau VAS tại các thời điểm 01, 03 và 06 tháng so với trước điều trị lần lượt là -7 (-8,7; -3;  $p < 0,0001$ ), -7 (-10; -5;  $p < 0,0001$ ) và -8 (-10; -6;  $p < 0,0001$ ). Các tác dụng phụ thường gặp của Dienogest bao gồm rong kinh (12,1%), mụn mặt (6,1%), bốc hỏa (3%), dấu hiệu khô âm đạo (3%). Hiệu quả giảm đau sau điều trị Dienogest có xu hướng liên quan thuận với mức độ đau trước điều trị, mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,06$ ).

**Kết luận:** Dienogest là một chọn lựa điều trị giảm đau hiệu quả và dung nạp tốt đối với những bệnh nhân lạc nội mạc tử cung (LNMTG).

**Từ khóa:** Dienogest, lạc nội mạc tử cung, VAS, đau do lạc nội mạc tử cung.

## Effectiveness of Dienogest on patients with endometriosis-associated pelvic pain presenting at My Duc Hospital

Vuong Tu Nhu<sup>1</sup>, Nguyen Thi Ngoc Diem<sup>2</sup>, Pham Duong Toan<sup>2</sup>, Chau Ngoc Minh<sup>1</sup>, He Thanh Nha Yen<sup>1</sup>, Trieu Thi Thanh Tuyen<sup>1</sup>, Vuong Thi Ngoc Lan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> My Duc Hospital

<sup>2</sup> HOPE Research Center, MyDuc Hospital

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

### Abstract

**Objectives:** To investigate the effectiveness and adverse events of Dienogest in EAPP treatment on patients presenting in My Duc Hospital.

**Materials and methods:** A case series study conducted on 40 cases of EAPP treated with Dienogest 2mg/day at My Duc Hospital from October 25<sup>th</sup>, 2020 to May 30<sup>th</sup>, 2021. Each patient was evaluated for EAPP intensity using visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10 points and for Dienogest-related adverse events after 01 month, 03 months, and 06 months of Dienogest treatment.

**Result:** The median VAS score improvement after 01 month, 03 months, and 06 months of Dienogest treatment were -7.0 (-8.7, -3.0,  $p < 0.0001$ ), -7.0 (-10.0, -5.0,  $p < 0.0001$ ) and -8.0 (-10.0, -6.0,  $p < 0.0001$ ), respectively. The most frequent adverse events of Dienogest were menorrhagia (12.1%), acne (6.1%), hot flash (3%) and vaginal dryness (3%). The EAPP treatment effectiveness had a positive correlation with baseline EAP intensity, although this correlation was not statistically significant ( $p = 0.06$ ).

**Conclusion:** Our study showed that Dienogest is an effective and well-tolerated treatment option for patients with EAPP.

**Keywords:** Dienogest, endometriosis, VAS, endometriosis associated-pelvic pain.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lạc nội mạc tử cung (LNMTTC) là một bệnh lý phụ khoa phụ thuộc estrogen. Tại Hoa Kỳ, LNMTTC ảnh hưởng 5% đến 10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Các đặc điểm lâm sàng chính bao gồm đau vùng chậu mạn tính, đau khi giao hợp, đau khi hành kinh và vô sinh [1,2]. Ở một số bệnh nhân, triệu chứng đau rất nghiêm trọng gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, hiệu quả công việc và đời sống tình dục [3,4]. Do đó, vấn đề điều trị đau trong LNMTTC cần phải được đặt ra nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Dienogest là một loại progestin chọn lọc thụ thể Progesterone, kết hợp các đặc tính dược lý của 19-norprogesterin và các dẫn xuất progesterone, có tác dụng progestogenic mạnh nhưng không có hoạt động của androgenic, mineralocorticoid hoặc glucocorticoid. Các thử nghiệm trước đây đã chứng minh rằng Dienogest có tác dụng giảm đau hiệu quả trong đau vùng chậu liên quan đến LNMTTC (EAPP) và cải thiện hình ảnh bệnh học qua nội soi [5,6]. Trong nghiên cứu của tác giả Kohler, liều 2 mg/ngày là liều tối ưu cho Dienogest trong điều trị LNMTTC [7]. Ngoài ra, Dienogest 2 mg mỗi ngày đã chứng minh hiệu quả tương đương với GnRH đồng vận trong tác dụng giảm đau do LNMTTC ở hai nghiên cứu ngẫu nhiên với thời gian 24 tuần. Dựa trên tính hiệu quả và an toàn được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng, Dienogest có thể được chọn lựa trong điều trị nội khoa lâu dài về triệu chứng đau do LNMTTC. Hơn nữa, với cơ chế tác động của Dienogest, các tác dụng phụ do giảm nồng độ estrogen (bốc hỏa, mất xương) không xảy ra như trong quá trình điều trị LNMTTC bằng GnRH đồng vận [8].

Tại Việt Nam, Dienogest được chính thức đưa vào điều trị đau do LNMTTC từ cuối tháng 05/2018. Cũng từ thời gian này, Bệnh viện Mỹ Đức đưa Dienogest vào phác đồ điều trị cho những bệnh nhân LNMTTC có triệu chứng đau. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có nhiều dữ liệu về hiệu quả giảm đau do LNMTTC của Dienogest trên dân số châu Á, đặc biệt chưa có nghiên cứu nào được thực hiện tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này với câu hỏi nghiên cứu "Dienogest có hiệu quả cải thiện tình trạng đau vùng chậu ở bệnh nhân có LNMTTC không?".

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân LNMTTC có đau vùng chậu đến khám tại bệnh viện Mỹ Đức, thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ 25/10/2020 đến 30/05/2021.

#### Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Phụ nữ trong độ tuổi từ 18 – 45.
- Được chẩn đoán LNMTTC dựa vào siêu âm hoặc MRI.
- Có triệu chứng đau vùng chậu mạn, và/hoặc đau khi hành kinh, và/hoặc đau khi giao hợp được đánh giá theo thang điểm VAS.

- Điều trị đau vùng chậu do LNMTTC bằng Dienogest.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền căn có sử dụng thuốc nội tiết trong vòng 3

tháng gần đây: thuốc ngừa thai, GnRHa, Danazol.

- Có chống chỉ định với Dienogest:

- Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tiến triển.
- Có tiền sử hay đang mắc bệnh lý động mạch và tim mạch (thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não).
- Đái tháo đường có biến chứng mạch máu.
- Có tiền sử hay đang bệnh gan nặng, u gan, chức năng gan chưa trở lại bình thường.
- Đã biết hay nghi ngờ mắc các loại ung thư thuộc hormone sinh dục như ung thư vú, ung thư NMTC....
- Quá mẫn với thành phần của thuốc.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu loạt ca, tiến cứu  
- **Cỡ mẫu:** Thu nhận bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu.

- **Các bước tiến hành nghiên cứu:**

• Bệnh nhân đau do LNMTTC, được tư vấn các phương pháp điều trị theo phác đồ bệnh viện.

• Bệnh nhân nào chọn phương pháp điều trị Dienogest, thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được tư vấn về nghiên cứu. Nếu đồng thuận tham gia nghiên cứu, bệnh nhân sẽ ký giấy đồng thuận tham gia nghiên cứu.

• Phỏng vấn bệnh nhân bằng bảng câu hỏi và lấy thông tin từ phần mềm khám bệnh của bệnh viện. Bệnh nhân tự đánh giá đau theo thang điểm VAS.

• Dán sticker số thứ tự nghiên cứu vào sổ khám phụ khoa của bệnh nhân và bảng câu hỏi để đánh dấu bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu và thuận tiện cho việc nhận diện bệnh nhân và thu nhập số liệu về sau.

• Thu thập và xử lý số liệu.

- **Một số tiêu chuẩn nghiên cứu:**

• Thang điểm VAS: bệnh nhân sẽ tự đánh giá bằng cách khoanh vào số điểm theo thang điểm từ 0 đến 10, với mức độ 0 là không đau, 1-2 là đau ít, 3-4 đau vừa, 5-6 đau nhiều, 7-8 đau rất nhiều, 9-10 đau không chịu nổi [23].

• Phác đồ sử dụng Dienogest: Dienogest 2mg uống 1 viên/ ngày, có thể bắt đầu bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh, uống liên tục [7].

• Đánh giá lượng máu kinh thông qua thang điểm PBAC: bệnh nhân tự đánh giá lượng máu mất thông qua hình ảnh máu thấm trên băng vệ sinh, tương ứng với mỗi hình ảnh sẽ có số điểm đi kèm [24].

- **Thu thập và xử lý số liệu:**

Tổng kết, phân tích và xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0.

- **Đạo đức nghiên cứu:**

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận theo Quyết định số 766/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24/10/2020.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 25/10/2020 đến 30/05/2021, chúng tôi ghi nhận được 40 bệnh nhân LNMTTC có triệu chứng đau vùng chậu hoặc thống kinh được điều trị với Dienogest tại khoa khám bệnh Bệnh viện Mỹ Đức và đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 3.1. Đặc điểm dịch tễ

**Bảng 1.** Đặc điểm dịch tễ đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tần số (%)	
Nhóm tuổi (tuổi)	< 20	0	0
	20 - 29	3	7,5
	30 - 39	17	42,5
	40 - 45	20	50
	Trung bình ± SD	38 ± 6,04	
Trình độ học vấn	Cấp 2	7	17,5
	Cấp 3	11	27,5
	Trên cấp 3	22	55
Nghề nghiệp	Công nhân viên	20	50
	Kinh doanh buôn bán	7	17,5
	Nội trợ	3	7,5
	Khác	10	25
Nơi sống	TPHCM	15	37,5
	Tỉnh	25	62,5

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi là 38 ± 6,04, với độ tuổi 40 – 45 chiếm tỷ lệ cao nhất (50%). Đối tượng nghiên cứu chúng tôi sống ở tỉnh chiếm tỷ lệ cao hơn sống ở TPHCM (62,5% so với 37,5). Về nghề nghiệp, nhóm nghề công nhân viên chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với các nhóm còn lại với tỷ lệ 50%.

### 3.2. Cải thiện đau sau điều trị Dienogest

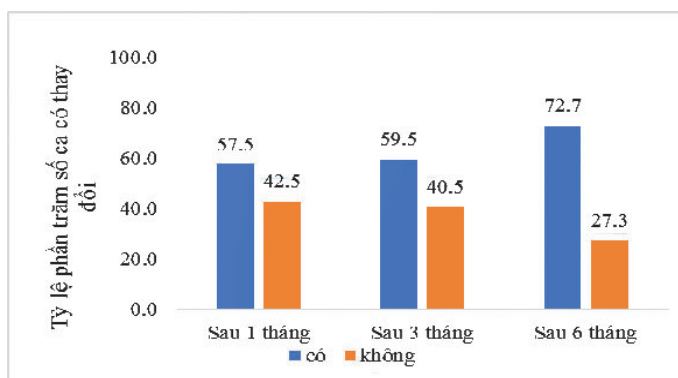
**Bảng 2.** Thang điểm VAS trước và sau điều trị Dienogest

Thời điểm đánh giá VAS	Điểm số VAS Trung vị (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	Cải thiện VAS sau Dienogest Trung vị (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	Giá trị P
Trước điều trị (n = 40)	9 (8 – 10)		
Sau điều trị 1 tháng (n=40)	3 (0 – 5)	-7 (-8,7; - 3,0)	<0,0001 <sup>a</sup>
Sau điều trị 3 tháng (n=37)	0 (0 – 4)	-7 (-10; -5,0)	<0,0001 <sup>a</sup>
Sau điều trị 6 tháng (n=33)	0 (0 – 3)	-8 (-10; -6,0)	<0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Related-samples Wilcoxon signed rank test

Kết quả điểm số đau đánh giá theo thang điểm VAS trước và sau khi sử dụng thuốc Dienogest ở lần lượt các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng cho thấy điểm số VAS giảm dần theo thời gian điều trị và giảm rõ nhất ở thời điểm 6 tháng sau điều trị với trung vị 0 [0; 3] (Bảng 2). Trong số 40 đối tượng tham gia nghiên cứu, 35 trường hợp (87,5%) có cải thiện mức độ đau đánh giá theo thang điểm đau VAS sau 01 tháng sử dụng Dienogest.

### 3.3. Tác dụng phụ của Dienogest ở bệnh nhân lạc nội mạc tử cung có đau vùng chậu



**Biểu đồ 1.** Sự thay đổi tính chất kinh nguyệt sau điều trị dienogest

Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng vô kinh có khuynh hướng tăng dần theo thời gian sử dụng (20%, 30%, 39% lần lượt ở thời điểm 01, 03, 06 tháng sau điều trị Dienogest), trong khi đó tình trạng ra huyết kiểu xuất huyết điểm sẽ ít dần lại (25%, 19%, 21%) và tình trạng rong kinh có giảm nhưng không đáng kể (12,5%; 11%; 12%).

**Bảng 3.** Điểm số PBAC trước và sau điều trị Dienogest

Thời điểm đánh giá	Điểm số PBAC Trung vị (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	Thay đổi PBAC Trung vị (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	Giá trị p
Trước điều trị (n = 40)	36 (30 – 46,3)		
Sau điều trị 1 tháng (n = 40)	30 (16,5 – 40)	-6 (-20 – 2,5)	<0,001 <sup>a</sup>
Sau điều trị 3 tháng (n=37)	30 (17,3 – 41,3)	-5 (-17 – 0)	<0,001 <sup>a</sup>
Sau điều trị 6 tháng (n=33)	30 (13,8 – 36,7)	-3,5 (-20 – 0)	<0,001 <sup>a</sup>

Lượng máu kinh trong nghiên cứu chúng tôi được ước lượng thông qua thang điểm PBAC. Với các trường hợp không có kinh, điểm số PBAC sẽ được quy ước 0 điểm khi phân tích số liệu.

Sau 01 tháng sử dụng dienogest, có 8 đối tượng tham gia nghiên cứu có tình trạng không có kinh nguyệt, điểm số PBAC giảm thấp hơn sau 1 tháng điều trị dienogest với trung vị 30 (16,5 – 40) so với trước điều trị (trung vị 36 (30 – 46,3)). Sau 3 tháng sử dụng dienogest, có 11 đối tượng nghiên cứu có tình trạng không có kinh nguyệt, điểm PBAC không thay đổi đáng kể so với thời điểm 1 tháng sau điều trị với trung vị 30 (17,3 – 41,3). Sau 6 tháng sử dụng dienogest, có 13 đối tượng tham gia nghiên cứu có tình trạng không có kinh, điểm PBAC không thay đổi đáng kể so với thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau điều trị với trung vị 30 (13,8 – 36,7). Như vậy ta thấy việc sử dụng dienogest không những không làm tăng mà còn giảm lượng máu mất khi hành kinh của đối tượng tham gia nghiên cứu.

**Bảng 4.** Các tác dụng phụ sau sử dụng Dienogest

Tác dụng phụ	Sau 01 tháng n (%) (N = 40)	Sau 3 tháng n (%) (N = 37)	Sau 6 tháng n (%) (N = 33)
Bốc hoả	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,03)
Cường kinh	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rong kinh	5 (12,5)	4 (10,8)	4 (12,1)
Mụn mặt	0 (0,0)	2 (5,41)	2 (6,06)
Khô âm đạo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,03)

Sau thời gian sử dụng dienogest, chúng tôi nhận thấy tác dụng phụ thường gặp nhất là tình trạng rong kinh, chiếm tỷ 12,5%, 10,8% và 12,1% tương ứng với thời điểm 01 tháng, 03 tháng và 06 tháng. Ngoài ra, ở thời điểm sau 01 tháng sử dụng dienogest thì ghi nhận 1 trường hợp cường kinh, chiếm 2,5%. Tình trạng mụn mặt có thể gặp sau 3 tháng sử dụng (5,41%) và sau 6 tháng sử dụng (6,06%). Sau 6 tháng sử dụng dienogest, có 1 trường hợp (3,03%) có triệu chứng bốc hoả và 1 trường hợp (3,03%) có dấu hiệu khô âm đạo. Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận có trường hợp nào gặp các tác dụng phụ khác như: đau đầu, đau lưng, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chóng mặt, rụng tóc, đau ngực hay mất ngủ.

### 3.4. Đặc điểm các yếu tố liên quan đến đáp ứng giảm đau với Dienogest

**Bảng 5.** Khảo sát tương quan giữa một số yếu tố với mức độ đáp ứng giảm đau sau 01 tháng điều trị Dienogest

Yếu tố đánh giá	Mức đáp ứng giảm đau sau 1 tháng (theo VAS)			P-values
	Không giảm	Có giảm	Giảm rõ	
Mức độ đau trước điều trị (VAS)				0,06*
1-4 điểm	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
5-7 điểm	1 (14,3)	3 (42,9)	3 (42,9)	
8-10 điểm	4 (12,1)	11 (33,3)	18 (54,5)	

LNMTC: *lạc nội mạc tử cung*; \*: Fisher's exact test

Chúng tôi ghi nhận trong nhóm mức độ đau nhiều trước điều trị có tỷ lệ giảm đau rõ cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (P = 0,06; 0,32 và 0,06 lần lượt ở thời điểm 01, 03 và 06 tháng).

## 4. BÀN LUẬN

### Đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu

Nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 38 ± 6,04 tuổi. Kết quả này mặc dù tương đồng với kết quả của tác giả Osuga Yutaka (37,3 ±

7,9 tuổi) thực hiện tại Nhật Bản cũng như tác giả Thomas Romer thực hiện tại Đức (39 ± 8 tuổi) nhưng lại cao hơn kết quả trong nghiên cứu của tác giả Salvatore Caruso với độ tuổi trung bình của các bệnh nhân LNMTC có triệu chứng đau tham gia nghiên cứu là 29,4 ± 9,2 tuổi [9-11].

Mặt khác, 82,5% bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có học vấn từ cấp 3 trở lên. Điều này cho thấy có lẽ học vấn kém không phải là lý do khiến bệnh nhân đến khám trễ. Vậy nguyên nhân của độ tuổi trung bình cao trong nghiên cứu này có phải do khác biệt về chủng tộc, hoặc khác biệt về điều kiện sống, môi trường, khả năng kinh tế, ngưỡng chịu đau của các đối tượng tham gia nghiên cứu so với các nghiên cứu khác hay không? Cần có thêm những nghiên cứu phân tích sâu hơn về các yếu tố tác động lên tuổi khởi phát đau ở bệnh nhân LNMTC để trả lời cho câu hỏi này.

#### **Cải thiện đau sau điều trị Dienogest ở bệnh nhân LNMTC**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị điểm số đau đánh giá theo thang VAS ở nhóm bệnh nhân LNMTC trước điều trị khá cao, lên đến 9 điểm trên thang 10 điểm và không bệnh nhân nào có mức độ đau ban đầu ở mức nhẹ, bệnh nhân có đau ở mức nặng lên đến 82,5% và mức trung bình chỉ chiếm 17,5%. Điều này chứng tỏ đa phần bệnh nhân đến khám khi đau đã đạt mức nặng, không còn chịu đựng nổi và thường liên quan đến việc phát hiện chẩn đoán bệnh trễ.

Sau liệu điều trị 2mg Dienogest mỗi ngày, mức độ đau ở nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu tại thời điểm 01 tháng sau điều trị đã giảm đáng kể với trung vị mức giảm VAS là -7 ( $p < 0,0001$ ). Trong đó, tại thời điểm 01 tháng đã có đến 52,5% bệnh nhân có mức đau giảm rõ rệt từ mức nặng xuống mức nhẹ hoặc từ mức trung bình đến mức hoàn toàn không đau, 35% giảm đau từ mức nặng xuống mức trung bình, hoặc từ trung bình xuống mức nhẹ. Hiệu quả giảm đau của Dienogest vẫn tiếp tục được duy trì tốt tại thời điểm 03 tháng và 06 tháng sau điều trị Dienogest với với trung vị mức giảm VAS là -7 và -8 ( $p < 0,0001$ ). Kết quả này cho thấy hiệu quả giảm đau của Dienogest khá ổn định và duy trì trong suốt thời gian điều trị. Những số liệu này cho thấy Dienogest có thể là một trong những lựa chọn trong điều trị phụ nữ LNMTC, nhất là ảnh hưởng trên cải thiện chất lượng sống. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả từ nhiều nghiên cứu của các tác giả khác [9, 12-14].

Do hạn chế về mặt thời gian, nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá được hiệu quả duy trì của Dienogest trong khoảng thời gian điều trị lâu hơn 6 tháng cũng như khả năng duy trì đáp ứng giảm đau của Dienogest sau khi ngừng điều trị. Đây là những mục tiêu quan trọng cần được lưu ý trong những nghiên cứu kế tiếp.

#### **Tác dụng phụ của Dienogest trong điều trị đau do LNMTC**

Những thay đổi liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt và lượng máu mất trong lúc hành kinh có liên quan chặt chẽ với tác dụng của nhiều loại progestin, bao gồm cả Dienogest [15]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng tỏ điều này khi đến 72,7% đối tượng tham gia nghiên cứu có thay đổi tính chất kinh nguyệt sau 6 tháng điều trị Dienogest. Tuy nhiên, các đặc tính dược lý của Dienogest đã giúp thuốc này hiếm khi gây các tác dụng phụ liên quan đến tác dụng của androgen trên lâm sàng. Khi so sánh với các progestin có hoạt tính androgen như

medroxyprogesterone acetate và norethindrone acetate, Dienogest được ưa chuộng hơn do ít có tác dụng liên quan androgen [16,17].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc sử dụng Dienogest không những không làm tăng mà còn giảm có ý nghĩa thống kê lượng máu mất khi hành kinh của đối tượng tham gia nghiên cứu ở các mốc 1 tháng (độ giảm trung vị PBAC: -6;  $p < 0,0001$ ), 3 tháng (độ giảm trung vị PBAC: -5;  $p < 0,0001$ ) và 6 tháng (độ giảm trung vị PBAC: -3,5;  $p < 0,0001$ ). Vô kinh là biểu hiện thay đổi kinh nguyệt thường gặp nhất. Điều này phù hợp với cơ chế hoạt động của Dienogest. Dienogest khi được sử dụng để điều trị sẽ gây thoái triển sang tương lạc nội mạc, do đó có thể đưa đến những kiểu ra huyết bất thường chẳng hạn như vô kinh, xuất huyết tử cung bất thường, ra huyết kiểu thấm giọt ở bệnh nhân [18]. Kết quả này cũng đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu khác [13,19].

Kết quả về thay đổi tính chất kinh nguyệt ở bệnh nhân LNMTC điều trị Dienogest từ nghiên cứu của chúng tôi cùng với các nghiên cứu trên đều cho thấy Dienogest 2mg/ngày được dung nạp tốt, ít các tác dụng phụ liên quan đến hoạt động của androgen. Tất cả những điều này cho thấy Dienogest là một chọn lựa rất đáng cân nhắc trong điều trị giảm đau cho bệnh nhân LNMTC.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tác dụng phụ thường gặp nhất là rong kinh (12,1% sau 6 tháng điều trị), kế tiếp là các tác dụng phụ khác đều chiếm tỷ lệ thấp như mụn mặt (6,06%), cường kinh (2,5%), bốc hỏa (3,03%) và có dấu hiệu khô âm đạo (3,03%). Đây cũng là những tác dụng phụ thường gặp trong mô tả của các nghiên cứu khác [10, 19, 20]. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng như từ các nghiên cứu khác đều cho thấy Dienogest với liều điều trị 2mg/ngày khá an toàn, không có ca tử vong nào được báo cáo trong tất cả các nghiên cứu. Đa phần tác dụng phụ nằm ở mức độ nhẹ, đưa đến số ca phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ của Dienogest khá thấp.

Nghiên cứu của chúng tôi có 7 trường hợp ngừng điều trị tính đến thời điểm 6 tháng. Trong đó có 4 trường hợp ngừng vì không giảm đau sau điều trị Dienogest, tương ứng với tỷ lệ thất bại điều trị 10%, trong đó có 1 ca có kèm với tác dụng phụ rong kinh. Tỷ lệ thất bại điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tỷ lệ được ghi nhận trong các nghiên cứu của tác giả Sa Ra Lee và Techatraisak ở thời điểm 6 tháng [12, 21], nhưng tỷ lệ thất bại điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn so với nghiên cứu của tác giả BaikSeol Cho tại Hàn Quốc [22]. Mặc dù tỷ lệ thất bại điều trị dao động giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác, tỷ lệ này vẫn nằm ở một mức chấp nhận được và do đó cho thấy Dienogest là một chọn lựa tiềm năng trong điều trị bệnh nhân có triệu chứng đau liên quan LNMTC.

Trong ba trường hợp còn lại ngừng tham gia nghiên cứu của chúng tôi, hai trường hợp bệnh nhân chủ động ngừng tham gia vì muốn có con. 1 trường hợp ngừng vì có tác dụng phụ rong kinh (2,5%). Tỷ lệ này một lần nữa lại cho thấy những trường hợp phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ của Dienogest là khá thấp, như đã trình bày ở phần trên.

### **Đặc điểm các yếu tố liên quan đến đáp ứng giảm đau với Dienogest**

Chúng tôi chọn ra một số các yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến tiên lượng hiệu quả điều trị của Dienogest bao gồm: tiền căn LNMTC, tiền căn điều trị LNMTC với phương pháp điều trị cụ thể (GnRha, NSAID, phẫu thuật), vị trí LNMTC, mức độ đau trước điều trị, thời gian khởi phát đau để phân tích tìm mối tương quan với hiệu quả điều trị Dienogest [5,18].

Tại thời điểm 1 tháng sau điều trị Dienogest, với cách tạm chia mức độ đau thành ba mức tương ứng với thang VAS gồm: (1) mức nặng (VAS từ 8-10 điểm); (2) mức trung bình (VAS từ 5-7 điểm); và (3) mức nhẹ (VAS từ 1-4 điểm), các yếu tố được phân tích cho thấy không có tương quan có ý nghĩa thống kê với hiệu quả giảm đau của Dienogest. Mặc dù vậy, mức độ đau trước điều trị và sau điều trị, qua phân tích tương quan cho thấy nhóm có mức độ đau càng nhiều trước điều trị sẽ càng có tỷ lệ giảm đau rõ cao hơn nhóm còn lại, mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,06$ ), điều này có thể do số bệnh nhân trong nghiên cứu còn nhỏ. Kết quả này tương đồng với kết quả từ nghiên cứu của tác giả Yutaka Osuga và cộng sự [10]. Từ những kết quả này, có thể thấy mặc dù cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, và đây có thể là điểm hạn chế làm cho khác biệt này chưa thể hiện được khác biệt về mặt thống kê, tuy nhiên kết quả gợi ý có sự tương quan giữa mức độ nặng của đau ban đầu với hiệu quả đáp ứng Dienogest sẽ là một yếu tố có ý nghĩa ứng dụng lâm sàng nếu được chứng minh trong những nghiên cứu lớn hơn.

### **5. KẾT LUẬN**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Dienogest có hiệu quả giảm đau tốt ở cả ba thời điểm 01 tháng, 03 tháng và 06 tháng sau điều trị Dienogest 2mg/ngày. Đồng thời, Dienogest được dung nạp tốt đối với những bệnh nhân LNMTC. Từ đó cho thấy Dienogest có thể được xem xét là một loại thuốc điều trị đau do LNMTC có hiệu quả, ít tác dụng phụ và không tác dụng phụ nghiêm trọng.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Giudice LC (2010). Clinical practice. Endometriosis. The New England journal of medicine, 362(25):2389-2398. doi:10.1056/NEJMcp1000274.
2. Giudice LC, Kao LC (2004). Endometriosis. Lancet, 364:1789-1799.
3. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, et al. (2005). Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. Fertility and Sterility, 83(3):573-579. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.07.973
4. Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. (2010). Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. Fertility and Sterility, 93(7):2424-2428. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.017
5. Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al (2002). Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of

a prospective, multicenter, randomized study. Fertility & Sterility, 77(4):684-692.

6. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. (2010). Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Human Reproduction, 25(3):633-641. doi:10.1093/humrep/dep469
7. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. (2010). A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of Dienogest daily for endometriosis. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 108(1):21-25. doi:10.1016/j.ijgo.2009.08.020
8. Bizzarri N, Remorgida V, Maggiore ULR, et al (2014). Dienogest in the treatment of endometriosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15(13):1889-1902. doi:10.1517/14656566.2014.943734
9. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. (2015). Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with Dienogest. Journal of Endocrinological Investigation, 38(11):1211-1218. doi:10.1007/s40618-015-0383-7
10. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A (2017). 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. Fertility and Sterility, 108(4):673-678. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.021
11. Römer T (2018). Long-term treatment of endometriosis with Dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. Archives of Gynecology and Obstetrics, 298(4):747-753. doi:10.1007/s00404-018-4864-8
12. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, et al. (2019). Effectiveness of Dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): Interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. BMC Women's Health, 19(1). doi:10.1186/s12905-019-0758-6
13. Lang J, Yu Q, Zhang S, et al. (2018). Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. Journal of Women's Health, 27(2):148-155. doi:10.1089/jwh.2017.6399
14. Yu Q, Zhang S, Li H, et al. (2019). Dienogest for treatment of endometriosis in women: A 28-week, open-label, extension study. Journal of Women's Health, 28(2):170-177. doi:10.1089/jwh.2018.7084
15. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, et al. (2003). Progestogens for endometriosis: Forward to the past. Human Reproduction Update, 9(4):387-396. doi:10.1093/humupd/dmg030
16. Vercellini P, Frontino G, de Giorgi O, et al. (2003). Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertility & Sterility, 80(3):560-563. doi:10.1016/S0015-0282(03)
17. Vercellini P, Pietropaolo G, de Giorgi O, et al. (2005). Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis

- with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertility and Sterility*, 84(5):1375-1387. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.083
18. McCormack PL (2010). Dienogest a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*, 70(16):2073-2088.
19. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. (2015). Safety and tolerability of Dienogest in endometriosis: Pooled analysis from the European clinical study program. *International Journal of Women's Health*, 7:391-401. doi:10.2147/IJWH.S77202
20. Lee DY, Lee JY, Seo JW, et al. (2016). Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as Dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 294(6):1257-1263. doi:10.1007/s00404-016-4184-9
21. Lee SR, Yi KW, Song JY, et al. (2018). Efficacy and safety of long-term use of Dienogest in women with ovarian endometrioma. *Reproductive Sciences*, 25(3):341-346. doi:10.1177/1933719117725820
22. Cho BS, Roh JW, Park J, et al. (2020). Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reproductive Sciences*, 27(3):905–915. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00094-5>.
23. Bourdel, N., Alves, J., Pickering, G., Ramilo, I., Roman, H., & Canis, M. (2015). Systematic review of endometriosis pain assessment: How to choose a scale? *Human Reproduction Update*, 21(1), 136–152. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu046>
24. Julia L. Magnay , Shaughn O'Brien , Christoph Gerlinger and Christian Seitz. (2018). A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Women's Health* 18:142 <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0627-8>.