



THUỐC VIÊN NỘI TIẾT TRÁNH THAI: 21/7 VÀ 24/4

GS Nguyễn Thị Ngọc Phượng
Chủ tịch HOSREM

Thuốc viên nội tiết tránh thai (TVNTTT) được đưa ra thị trường thế giới từ năm 1960. Lúc đầu, nhà sản xuất có ý định đưa ra một loại thuốc viên nội tiết chỉ có một loại progestogen tổng hợp là norethynodrel nhằm ức chế hiện tượng rụng trứng. Tuy nhiên, trong quá trình tổng hợp norethynodrel, lại xuất hiện một chất estrogen với hàm lượng rất nhỏ, mestranol.

Do đó, trong mỗi viên TVNTTT đầu tiên chứa 9,85mg norethynodrel và 0,15mg mestranol. Mỗi vỉ thuốc có 28 viên, mỗi ngày uống một viên. Hai mươi mốt viên đầu có chứa nội tiết (norethynodrel và mestranol với liều lượng như đã nói trên) còn 7 ngày sau thì không có nội tiết. Khoảng thời gian 7 ngày này gọi là khoảng thời gian không nội tiết (TGKNT).

Dựa vào đâu để có phân chia 21/7 trong mỗi chu kỳ? Có nhiều ý kiến. Có lẽ các nhà sản xuất nghĩ rằng, 21 ngày đầu của chu kỳ cần có nội tiết để ngăn chặn hiện tượng rụng trứng, còn 7 ngày sau là khoảng thời gian an toàn nên không cần phải sử dụng nội tiết. Trong 7 ngày đó, do nội tiết giảm

mạnh trong huyết thanh nên đoạn mạch máu xoắn giữa lớp đáy và lớp chức năng của nội mạc tử cung co thắt lại, lớp nội mạc chức năng bên trên bị hoại tử, bong ra, gây hiện tượng chảy máu giống như hành kinh, đều đặn mỗi tháng.

Hàm lượng của progestin và estrogen đều cao trong viên thuốc nội tiết tránh thai lúc mới đưa ra thị trường mà thời gian bán hủy cũng dài. Nhờ vậy, LH và FSH của tuyến yên bị ức chế suốt chu kỳ, kể cả những ngày không nội tiết. Nang noãn thứ cấp ở buồng trứng không thể phát triển, estradiol không được tổng hợp từ các tế bào hạt của nang noãn phát triển, nên chắc chắn không xảy ra rụng trứng trong những ngày không nội tiết (Brenner PF và cs., 1977).

Tuy nhiên, hàm lượng cao của các viên nội tiết tránh thai gây ra nhiều tác dụng phụ không mong muốn như buồn nôn, căng đau vú, giữ nước, nám da và tâm trạng bứt rứt, khó chịu. Từ đó, tỷ lệ bỏ sử dụng thuốc viên tránh thai nội tiết cao (Mishell JR DR, 2001).

Để giảm tác dụng phụ không mong muốn, viên thuốc nội tiết

tránh thai ngày càng có hàm lượng nội tiết thấp xuống, như ethinyl estradiol – một loại estrogen có tác dụng ức chế rụng trứng mạnh, ngày nay được sử dụng trong hầu hết các viên thuốc nội tiết tránh thai - từ 150µg đã giảm còn 20-35µg và progestin càng ngày càng có nhiều lợi ích khác ngoài việc ức chế rụng trứng.

Hàm lượng nội tiết thấp có nhiều mặt có lợi như giảm đáng kể nguy cơ viêm tắc nghẽn tĩnh mạch (Gertsman BB, 1991), giảm buồn nôn, nám da... Tuy nhiên, hàm lượng thấp của viên thuốc tránh thai cũng có bất lợi vì có thể gây ra hiện tượng xuất huyết giữa chu kỳ (Appel TB và cs., 1987), và do đó, tỷ lệ bỏ sử dụng TVNTTT cũng cao (Rosenberg MJ và Waugh MS, 1998).

Thời gian bán hủy của ethinyl estradiol (EE) trong viên thuốc không thay đổi ở các hàm lượng khác nhau. Hàm lượng thấp sẽ giúp cho EE được thanh thải sớm, hoàn toàn trong 3-4 ngày sau viên thuốc cuối cùng có chứa nội tiết. Như vậy, nếu sử dụng thuốc tránh thai theo quy trình 21/7, có đến 7 ngày “không uống nội tiết”, trong khi ethinylestradiol và progestin chỉ 3-4 ngày đã được thanh thải hoàn toàn, cơ thể có nhiều ngày không EE. FSH ở tuyến yên sẽ được tổng hợp và phóng thích, nang noãn thứ cấp tại buồng trứng có điều kiện và thời gian để phát triển (Van Heusden AM và Fauser BCJM, 1999). Estradiol sẽ được tổng hợp tại các nang noãn, tạo điều kiện cho nội mạc tử cung phát triển theo. Khi người phụ nữ bắt đầu uống viên nội tiết tránh thai trở lại, FSH bị ức chế, nang noãn ngừng phát triển, estradiol nội sinh sẽ ngưng tổng hợp, nội mạc tử cung sẽ bong ra và sẽ có xuất huyết giữa chu kỳ. Tỷ lệ xuất huyết âm đạo giữa chu kỳ cao hơn khi phụ nữ sử dụng viên thuốc nội tiết liều thấp (Baerwald AR và cs., 2004).

Nhiều loại progestin mới được tổng hợp mạnh hơn nên cũng giúp giảm hàm lượng trong viên thuốc nội tiết tránh thai hiện nay. Với hàm lượng thấp, giống như ethinyl estradiol, progestin cũng được thanh thải sau vài ngày ngưng uống viên có chứa nội tiết. Điều này làm cho LH tăng trở lại. Nếu vỉ thuốc sau được bắt đầu uống quá 7 ngày ngưng thuốc, có thể có hiện tượng rụng trứng xảy ra. Một nghiên cứu (Creinin MD và cs., 2002) chứng minh được rằng, khi khoảng thời

gian không nội tiết tăng lên đến 9 ngày với viên nội tiết liều thấp thì trên một số phụ nữ, lượng progesterone nội sinh trong huyết thanh tăng cao, chứng tỏ đã có rụng trứng và hoạt động của hoàng thể. Vì vậy, khoảng 1% phụ nữ trong nhóm nghiên cứu đã có thai, tức là vẫn có thể có thai ngoài ý muốn.

Một nghiên cứu còn cho thấy, hầu hết các triệu chứng cơ năng ghi nhận được trên những phụ nữ sử dụng viên thuốc nội tiết tránh thai đều xảy ra nặng hơn vào 7 ngày không nội tiết (Patricia J.Sulak và cs., 2000) so với những ngày uống các viên thuốc có nội tiết:

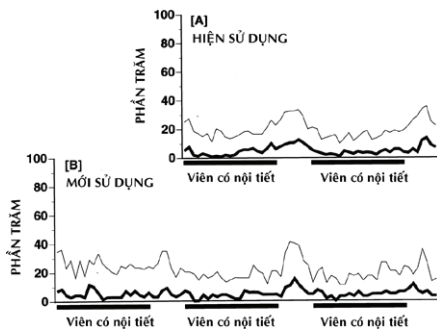
- Đau vùng chậu : 70% so với 21%, P < .001
- Nhức đầu : 70% so với 53%, P < .001
- Cần thuốc giảm đau : 69% so với 43%, P < .001
- Phù nề, giữ nước : 58% so với 19%, P < .001
- Căng đau vú : 38% so với 16%, P < .001

(Biểu đồ 1,2,3,4)

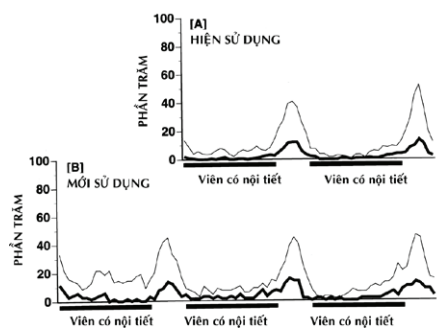
Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện và chứng minh rằng, giảm số lượng ngày không nội tiết còn 3-4 ngày trong chu kỳ sử dụng thuốc viên tránh thai liều thấp 24/4 (gồm ethinylestradiol 20µg kết hợp với một progestin mới liều thấp – drospirenone 3mg) sẽ ngăn chặn được sự phát triển của nang noãn và giảm được lượng estradiol nội sinh (Spona J và cs., 1996).

Ethinyl estradiol và progestin trong chu kỳ 24/4, dù hàm lượng thấp, vẫn chưa kịp được thanh thải hoàn toàn trong huyết thanh, vẫn còn tồn tại với một lượng nhỏ trong các ngày “không nội tiết” nên ngăn được sự phóng thích FSH và LH từ tuyến yên, do đó nang noãn ở buồng trứng không phát triển và không rụng trứng (Radhika D Rible và Daniel R. Mishell JR, 2008).

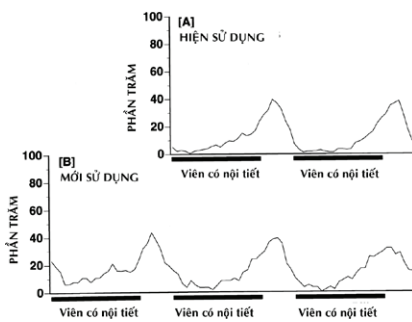
Một nghiên cứu (Gloria Bachmann và cs., 2004) trên 1018 phụ nữ từ 17 đến 36 tuổi tại 35 trung tâm các nước Úc, Argentina, Brazil, Ba Lan và Hoa Kỳ, theo dõi sử dụng viên thuốc nội tiết tránh thai liều thấp (20µg ethinylestradiol và 3mg drospirenone, qui trình 24/4), tổng cộng 11.140 chu kỳ cho thấy:



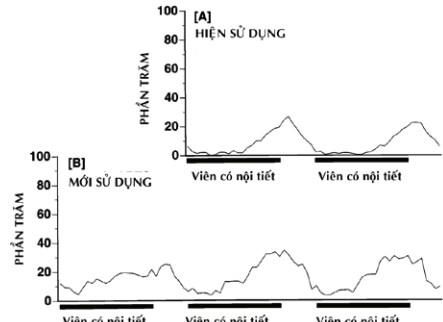
Biểu đồ 1. Số phần trăm người bị nhức đầu trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt đối với người hiện đang sử dụng thuốc tránh thai 21/7 (A) và mới bắt đầu sử dụng (B). Đường cong có nét mảnh chỉ số người có nhức đầu, không kể đến mức độ nặng hay nhẹ. Đường cong có nét đậm chỉ số người có triệu chứng nhức đầu mức độ trung bình trở lên (mức ≥ 5 trên thang điểm từ 0 đến 10). (Patricia J. Sulak và cs., 2000)



Biểu đồ 2. Số phần trăm người có triệu chứng đau vùng hạ vị hay đau quặn trong chu kỳ uống thuốc viên nội tiết tránh thai 21/7 đối với người hiện sử dụng (A) hoặc mới bắt đầu sử dụng (B). Đường cong có nét mảnh chỉ số người có đau hạ vị hoặc đau quặn bụng không kể mức độ. Đường cong nét đậm chỉ số người đau ở mức độ trung bình trở lên (≥ 5 trên thang điểm từ 0 đến 10). (Patricia J. Kulak và cs., 2000)

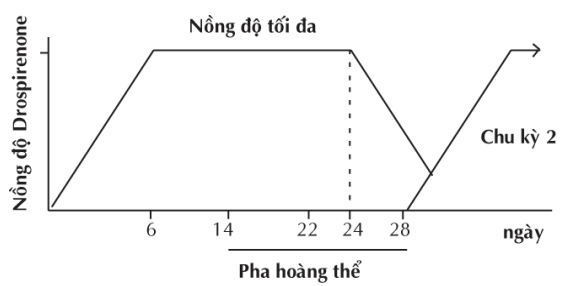


Biểu đồ 3. Số phần trăm người bị phù nề, giữ nước trong chu kỳ kinh nguyệt đối với người hiện sử dụng thuốc viên nội tiết tránh thai 21/7 (A) hoặc mới bắt đầu sử dụng (B) (Patricia J. Sulak và cs., 2000)



Biểu đồ 4. Số phần trăm người bị căng đau vú trong chu kỳ đối với người hiện đang sử dụng thuốc viên nội tiết tránh thai 21/7 (A) hoặc mới bắt đầu sử dụng (B). (Patricia J. Sulak và cs., 2000)

Lượng estrogen khi sử dụng 24 ngày trong mỗi chu kỳ loại viên nội tiết tránh thai có chứa 20µg ethinylestradiol, ít hơn lượng estrogen khi sử dụng 21 ngày trong mỗi chu kỳ loại viên nội tiết tránh thai có chứa 30µg ethinylestradiol mà vẫn tránh được xuất huyết âm đạo giữa chu kỳ.



Biểu đồ 5. Nồng độ drospirenone trong huyết thanh vẫn còn tồn lưu trong bốn ngày "không nội tiết" khi sử dụng thuốc viên nội tiết tránh thai có chứa drospirenone 3mg và ethinylestradiol 20µg với qui trình 24/4. (Radhika D. Fible và cs., 2008)

Bảng 1. Sự thay đổi mức độ nặng của các triệu chứng cơ năng rối loạn tiền kinh (so EE/DRSP với placebo)

Triệu chứng	EE/DRSP trước điều trị	Placebo trước điều trị	EE/DRSP sau điều trị	Placebo sau điều trị	95% khoảng tin cậy	P
Buồn rầu	9,7	9,7	4,0	4,6	-1,38 đến -0,30	0,05
Lo lắng	4,2	4,2	1,9	2,4	-0,66 đến -0,23	<0,001
Bút rút, dễ giận dữ	8,3	8,5	3,3	4,7	-1,43 đến -0,57	<0,001
Mệt mỏi	4,4	4,2	2,1	2,5	-0,58 đến -0,15	0,01
Ăn ngon	7,7	7,6	3,3	3,8	-1,32 đến -0,35	0,01
Mất ngủ	6,9	6,8	3,5	3,9	-0,79 đến -0,12	0,033
Căng đau vú	13,4	13,3	7,4	8,6	-2,11 đến -0,77	<0,001

- 5 người có thai do quên thuốc giữa chu kỳ trên tổng số 1018 người, tính trên 9010 chu kỳ; chỉ số Pearl là 0,76.
- 12 người có một lần xuất huyết âm đạo giữa chu kỳ khi sử dụng vỉ thuốc đầu tiên, giảm ở các vỉ thuốc thứ ba, thứ tư. Trong số này, có 7 người ngưng sử dụng vì xuất huyết âm đạo bất thường (0,7%).
- Các tác dụng phụ khác như nhức đầu, căng đau vú, buồn nôn, mụn mặt rất hiếm gặp.

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi trên 450 phụ nữ (232 EE/Drospirenone và 218 placebo) (Luu Thị Hồng, 2011) cho thấy sử dụng thuốc viên nội tiết tránh thai chứa **20µg EE và 3mg drospirenone, với qui trình 24/4**, làm giảm đáng kể các triệu chứng rối loạn tiền kinh (premenstrual dysphoric disorder). (bảng 1)

TÓM LẠI

1. Thuốc viên nội tiết tránh thai theo qui trình 21/7 có đến 7 ngày không nội tiết, qua quá trình sử dụng lâu dài, đã bộc lộ một số nhược điểm cần được cải tiến như gây nhiều triệu chứng tiền kinh làm giảm chất lượng cuộc sống.
2. Loại thuốc viên nội tiết liều thấp tránh thai (20µg ethinylestradiol) qui trình 21/7 giảm được một số tác dụng phụ không mong muốn nhưng thường gây ra xuất huyết giữa chu kỳ đang sử dụng thuốc tránh thai làm tỷ lệ bỏ thuốc cao.
3. Qui trình 24/4 cho thấy phù hợp hơn, thời gian “không

nội tiết” chỉ có 4 ngày nên không gây xuất huyết giữa chu kỳ, không gây nhiều triệu chứng tiền kinh.

4. Qui trình 24/4 còn cho phép hạ hàm lượng ethinylestradiol còn 20µg và drospirenone 3mg mà không gây hiện tượng xuất huyết khi đang uống thuốc trong chu kỳ.
5. Loại thuốc viên nội tiết tránh thai ngày nay còn chứa drospirenone có nhiều lợi ích khác cho sức khỏe người sử dụng ngoài hiệu quả tránh thai: tác động có lợi trên cân nặng và huyết áp cũng như chuyển hóa lipid, giảm được mụn trứng cá và giảm tiết bã nhờn, giảm căng đau vú (Luu Thị Hồng, 2011).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brenner PF, Mishell Jr DR, Stanczyk FZ, Goebelsmann U. Serum levels of D-norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing DL-norgestrel. Am J Obstet Gynecol 1977; 128:133-40.
2. Mishell Jr DR. Family planning. In: Stenchever MA, Droegemuller W, Herbst AL, Mishell Jr DR, editors. Comprehensive gynecology 4th ed. St Louis (MO): Mosby; 2001, p. 295-338.
3. Gertsman BB, Piper GM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. Am J Epidemiology 1991; 133: 32-7.
4. Luu Thị Hồng –Tạp chí Y Học Thực Hành số 8 – 2011; p 2-4
5. Radhika D. Ribble, Daniel R. Mishell Jr. Gynecology Forum Vol. 13, No 2, 2008.
6. Patricia J. Sulak, Roger D. Scow, Cheryl Preece, Mark W. Riggs, Thomas J. Kuehl. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2000; Vol 95, No 2: 261-6.