



CÁC LOẠI NỘI TIẾT NGỪA THAI ĐƯỜNG UỐNG

ThS. BS. Đặng Quang Vinh
CGRH, khoa Y đại học Quốc gia TPHCM

GIỚI THIỆU

Lịch sử của thuốc nội tiết tránh thai bắt đầu từ những năm đầu của thập niên 1900, khi người ta ghi nhận có mối liên hệ giữa tình trạng có thai và hiện tượng phóng noãn, cũng như sự hiện diện của hoàng thể. Thuốc nội tiết tránh thai đầu tiên (Enovid, bao gồm 150µg mestranol và 9,85mg norethynodrel) được FDA cho phép sử dụng tại Mỹ từ năm 1960. Trong hơn 50 năm qua, nội tiết tránh thai ngày càng trở nên an toàn, hiệu quả và được sử dụng rộng rãi. Trong đó, nội tiết tránh thai đường uống được lựa chọn nhiều nhất do tính đơn giản và hiệu quả. Bên cạnh đó, sự đa dạng hóa các sản phẩm với đường dùng khác nhau, có thời gian hiệu lực kéo dài và ít phụ thuộc vào sự tuân thủ của người phụ nữ đã làm cho việc sử dụng nội tiết tránh thai ngày càng trở nên dễ lựa chọn.

Hiệu quả của nội tiết tránh thai được định nghĩa là khả

năng ngừa thai của thuốc trong những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, nghĩa là tỷ lệ thất bại hay thành công trong việc ngừa thai khi thuốc được sử dụng đúng cách và đúng liều lượng. Các nghiên cứu về hiệu quả của thuốc nội tiết tránh thai thường sử dụng chỉ số Pearl (Pearl index) hay Life Table Analysis. Chỉ số Pearl được xác định là số trường hợp có thai trong 100 phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai hàng năm. Trong khi đó, Life Table Analysis lại cho biết tỷ lệ thất bại của mỗi tháng sử dụng và tỷ lệ thất bại cộng dồn sau một thời gian sử dụng.

Bài viết này sẽ đề cập đến một số vấn đề như cơ chế tác động, ưu nhược điểm cũng như một số lưu ý khi sử dụng các loại nội tiết tránh thai dưới dạng viên uống phối hợp (combined oral contraceptive pills - COC), viên thuốc chỉ chứa progestin (progestin only pills - POP), viên thuốc ngừa thai khẩn cấp (emergency contraceptive pills - ECP).

VIÊN THUỐC TRÁNH THAI DẠNG KẾT HỢP (COC)

Thành phần chủ yếu của COC là sự kết hợp của hai loại nội tiết estrogen và progestin. Loại estrogen thường được sử dụng là mestranol và ethinyl estradiol, trong đó, ethinyl estradiol (EE) thường được sử dụng nhất. Bên cạnh EE, estradiol valerate, cũng được sử dụng và cho hiệu quả tốt hơn khi sử dụng bằng đường uống. Sự kết hợp của estradiol valerate và một số thể hệ progestin mới sau này cho hiệu quả cao hơn trong việc tránh thai. Hàm lượng estrogen là một trong những yếu tố quan trọng khi lựa chọn loại thuốc tránh thai cho người phụ nữ. Dựa trên hàm lượng estrogen và thành phần progestin, các thuốc tránh thai dạng uống có thể được chia thành:

- Thuốc tránh thai thế hệ đầu tiên: các sản phẩm có từ 50µg ethinyl estradiol trở lên
- Thuốc tránh thai thế hệ thứ 2: các sản phẩm có chứa 20, 30 hay 35µg ethinyl estradiol và một trong các loại progestin như levonorgestrel, norgestimate, và những thành viên khác của norethindrone.
- Thuốc tránh thai thế hệ thứ 3: các sản phẩm có chứa 20, 30 hay 35µg ethinyl estradiol và desogestrel hay gestodene
- Thuốc tránh thai thế hệ thứ 4: các sản phẩm có chứa drospirenone, dienogest hay nomegestrol acetate.

Các thế hệ progestin sau thường có tác dụng androgenic thấp hơn, do đó, ít có tác dụng phụ hơn. Ngoài ra, các thuốc tránh thai có thể gồm hai pha (biphasic) hay ba pha (triphasic), có thành phần của estrogen và progestin thay đổi trong vỉ thuốc. Mục đích của các chế phẩm này là thay đổi nồng độ nội tiết sinh dục trong viên thuốc tùy theo từng thời điểm nhằm giảm tối đa lượng nội tiết sử dụng trong cơ thể cũng như hạn chế tình trạng xuất huyết bất thường giữa các kỳ kinh, vô kinh. Tuy nhiên, các nghiên cứu về chuyển hóa của các thuốc tránh thai đa pha này cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào được ghi nhận về các tác dụng phụ trong chuyển hóa so với các loại thuốc đơn pha (monophasic).

Cơ chế tác động

Các viên thuốc tránh thai phối hợp có tác dụng ức chế phóng noãn thông qua ức chế sự chế tiết của gonadotropin của tuyến yên và vùng hạ đồi. Progestin ức chế LH, do đó, ngăn ngừa hiện tượng phóng noãn, trong khi estrogen ức chế sự chế tiết của FSH, làm cho không có sự hình thành của nang noãn vượt trội. Bên cạnh đó, progestin thường có hoạt tính sinh học mạnh hơn estrogen trong viên tránh thai phối hợp, do đó, chất nhày cổ tử cung không thuận tiện cho tinh trùng xâm nhập và niêm mạc tử cung sẽ không thuận tiện cho phôi làm tổ.

Ưu nhược điểm

Hiệu quả tránh thai của thuốc viên phối hợp là khá cao, chỉ có 0,3% phụ nữ được ghi nhận là có thai khi sử dụng trong năm đầu tiên. Tuy nhiên, khi phân tích lại, các số liệu cho thấy tình trạng này có liên quan đến việc bắt đầu uống viên đầu tiên của vỉ thuốc COC trong chu kỳ tiếp theo bị trễ, làm buồng trứng thoát khỏi ức chế. Bên cạnh tác dụng ngừa thai, các viên thuốc ngừa thai phối hợp có tác dụng bảo vệ người phụ nữ khỏi các nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng. Ngoài ra, việc sử dụng COC có thể giúp làm giảm bớt các triệu chứng khó chịu như đau bụng kinh, kinh nguyệt không đều.

Một trong những tác dụng phụ thường thấy nhất của viên thuốc tránh thai dạng phối hợp là tình trạng buồn nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, nhiều bằng chứng cho thấy các tác dụng phụ liên quan đến chuyển hóa hay bệnh lý tim mạch có mối liên hệ mật thiết với liều nội tiết sử dụng trong thuốc uống tránh thai. Do đó, nồng độ estrogen trong các chế phẩm ngày nay đã được giảm xuống so với trước đây, thậm chí một số loại có nồng độ ethinyl estradiol 20µg. Hàm lượng progestins cũng được giảm, với khoảng <10% so với các thế hệ trước. Ngoài ra, do một số tác dụng phụ có liên quan đến progestin như thay đổi thành phần lipid máu và chuyển hóa carbon (các tác dụng này phụ thuộc vào liều sử dụng cũng như

loại progestin sử dụng), nhiều loại progestin thế hệ mới, có ái lực với thụ thể của progeterone cao và giảm hoạt tính androgenic, đã được sử dụng. Một số tác dụng bất lợi có thể có, mặc dù thấp, như thuyên tắc mạch sâu hay đột quỵ và nhồi máu cơ tim có thể được ghi nhận. Các nguy cơ này có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng các loại thuốc có hàm lượng estradiol thấp (20µg).

Tình trạng xuất huyết tử cung bất thường giữa các kỳ kinh (breakthrough bleeding) cũng là một trong những tác dụng phụ có thể xảy ra. Xuất huyết tử cung bất thường có thể xảy ra trong vài tháng đầu sử dụng hay sau một thời gian dài sử dụng. Tình trạng ra huyết bất thường sau khi sử dụng COC một thời gian dài thường là hậu quả của màng rụng hóa dưới tác động progestin. Tuy nhiên, xuất huyết tử cung bất thường trong 3 tháng đầu là hay gặp nhất và đặc biệt khi sử dụng viên thuốc tránh thai có hàm lượng estradiol thấp (20µg), do tỷ lệ estrogen-progestin quá thấp.

Một số lưu ý khi sử dụng COC

Thời điểm bắt đầu sử dụng COC thường có thể trong vòng 5 ngày đầu tiên của chu kỳ kinh và sử dụng liên tục. Tuy nhiên, trong thực tế, có 3 thời điểm có thể bắt đầu sử dụng thuốc tránh thai:

- Bắt đầu vào ngày đầu vòng kinh, lợi điểm là đảm bảo hiệu quả tránh thai ngay tức khắc
- Bắt đầu vào ngày chủ nhật đầu tiên sau khi có kinh: lợi điểm là tránh có kinh trở lại vào ngày cuối tuần. Tuy nhiên, trong tuần lễ đầu tiên dùng thuốc, phải áp dụng một biện pháp tránh thai (BPTT) khác phối hợp trong vòng 7 ngày đầu tiên sử dụng.
- Bắt đầu ngay sau khi đến khám, tư vấn (bất kể ngày thứ mấy của chu kỳ kinh): tính tuân thủ của bệnh nhân tốt hơn nhưng cần loại trừ tình trạng có thai trước khi bắt đầu và phải áp dụng BPTT phối hợp trong tuần đầu sử dụng.

Việc sử dụng đúng vào một thời điểm trong ngày, mặc dù chưa được nghiên cứu đầy đủ, có thể giúp giảm tình

trạng xuất huyết tử cung bất thường và giúp tăng cao tính tuân thủ của bệnh nhân. Quên sử dụng thuốc là một tình trạng thường gặp. Nếu người phụ nữ quên uống 1 viên thuốc, uống lại ngay khi nhớ ra và sử dụng viên thuốc kế tiếp như bình thường mà không cần sử dụng BPTT hỗ trợ. Nếu quên 2 viên trong hai tuần đầu sử dụng, hai ngày sau đó, bệnh nhân sẽ phải uống cùng lúc 2 viên thuốc và tiếp theo, uống như bình thường cho đến khi hết vỉ thuốc. Thông thường, không cần sử dụng BPTT hỗ trợ, trừ khi bệnh nhân đang sử dụng loại thuốc có hàm lượng estrogen từ 20µg trở xuống và quên trong tuần đầu sử dụng.

Trong trường hợp quên uống từ 3 viên trở lên, hãy bắt đầu vỉ thuốc mới ngay và trong vòng 7 ngày đầu, nên áp dụng BPTT hỗ trợ. Nếu trong vòng 5 ngày qua, người phụ nữ có giao hợp thì nên sử dụng viên thuốc tránh thai khẩn cấp kèm theo.

THUỐC VIÊN TRÁNH THAI CHỈ CHỨA PROGESTIN (PROGESTIN-ONLY PILLS – POP)

Viên thuốc tránh thai chỉ có progestin (POP), còn được gọi là minipills, được chính thức đưa vào sử dụng vào năm 1973. Các loại này không chứa estrogen và có hàm lượng progestogen thấp hơn trong viên thuốc tránh thai phối hợp. Tần suất sử dụng POP thay đổi tùy theo từng quốc gia trên thế giới, nhưng nhìn chung, số người lựa chọn sử dụng POP thấp hơn đáng kể so với COC.

Cơ chế tác động

Các loại POP thường có tác dụng tránh thai thông qua sự kết hợp của ức chế phóng noãn, ức chế hoạt động bình thường của hoàng thể, tạo ra một môi trường tử cung không thuận tiện cho việc làm tổ và có thể có tác động lên hoạt động của vòi trứng. Tuy nhiên, tác dụng tránh thai của POP phụ thuộc chủ yếu vào tác động lên niêm mạc tử cung và chất nhầy cổ tử cung, bởi vì sự chế tiết gonadotropin không được ức chế hoàn toàn. Số liệu cho thấy, trong thời gian sử dụng POP, có khoảng 40% phụ nữ vẫn có phóng noãn.

Ưu nhược điểm

Tỷ lệ thất bại khi sử dụng POP được báo cáo thay đổi trong khoảng 1,1 đến 9,6 trong 100 phụ nữ trong năm đầu sử dụng. Tuy nhiên, đối với những phụ nữ tuân thủ tốt, tỷ lệ thất bại tương đương với thuốc tránh thai dạng phối hợp.

Hai nhóm đối tượng có hiệu quả tránh thai cao nhất với POP là phụ nữ đang cho con bú và phụ nữ trên 40 tuổi. Ở phụ nữ cho con bú, nồng độ prolactin cao sẽ có tác dụng ức chế hiện tượng phóng noãn, trong khi những phụ nữ trên 40 tuổi, hoạt động buồng trứng đã giảm.

Do trong quá trình sử dụng, POP không ức chế hoàn toàn hiện tượng phóng noãn nên tình trạng xuất huyết âm đạo bất thường xảy ra với tần suất cao. Đây chính là bất lợi lớn nhất của POP, bên cạnh đó, để đạt hiệu quả ngừa thai cao, người sử dụng phải có tính tuân thủ nghiêm ngặt. Đây là một trong những nguyên nhân làm phụ nữ ngưng không tiếp tục sử dụng POP.

Ngoài ra, các POP có chứa levonorgestrel có thể có tác dụng phụ là gây mụn. Cơ chế là do levonorgestrel làm giảm nồng độ SHBG lưu hành trong máu, lượng levonorgestrel và testosterone tự do sẽ tăng cao.

Đối với những phụ nữ đang cho con bú, POP có thể là lựa chọn phù hợp vì chưa có bằng chứng cho thấy các tác dụng phụ trên mẹ cũng như phát triển của trẻ.

Ngoài ra, POP là một lựa chọn lý tưởng cho những phụ nữ tránh thai mà có chống chỉ định sử dụng estrogen như phụ nữ trên 35 tuổi có hút thuốc lá hay những phụ nữ có một số bệnh lý nội khoa nghiêm trọng như tiểu đường có biến chứng tim mạch, bệnh lý tim mạch, bệnh tự miễn... Ngoài ra, POP còn là một lựa chọn cho những đối tượng có giảm ham muốn tình dục do tình trạng giảm androgen hay xuất hiện các tác dụng phụ có liên quan đến sử dụng thuốc tránh thai phối hợp.

Một số lưu ý

Các loại thuốc này có chứa một lượng nhỏ progestin nên phải được sử dụng hàng ngày, trong một thời điểm nhất định và liên tục. Sự thay đổi của chất nhày cổ tử cung cần khoảng thời gian 2-4 giờ để có hiệu quả và quan trọng là người ta thấy 24 giờ sau khi ngưng sử dụng, tinh trùng đã có thể xâm nhập qua chất nhày cổ tử cung. Do đó, thuốc POP thường được khuyến cáo sử dụng vào một thời điểm nhất định trong ngày, thường là giữa trưa.

POP nên được bắt đầu sử dụng vào ngày đầu tiên của kỳ kinh và một số khuyến cáo nên áp dụng thêm biện pháp tránh thai khác trong 7 ngày đầu sử dụng. POP có thể được sử dụng ngay sau khi sinh, sau sảy thai hay phá thai ngoài ý muốn.

Nếu quên uống thuốc hay có các rối loạn tiêu hóa làm ảnh hưởng đến khả năng hấp thụ thuốc, người phụ nữ phải sử dụng lại POP càng sớm càng tốt và áp dụng thêm các BPTT khác cho đến khi POP đã được sử dụng lại trong ít nhất 2 ngày. Nếu quên uống 2 viên hay hơn và không có kinh trong 4-6 tuần sau đó, người phụ nữ nên được thử thai.

VIÊN THUỐC TRÁNH THAI KHẨN CẤP (EMERGENCY CONTRACEPTIVE PILLS – ECPs)

Viên thuốc tránh thai khẩn cấp còn được gọi là viên thuốc ngày hôm sau. Đây là tên gọi của những loại thuốc chỉ sử dụng sau khi quan hệ tình dục không bảo vệ, nhằm ngăn ngừa tình trạng có thai xảy ra. ECP thường được sử dụng cho những trường hợp khi có sự cố với các BPTT thông thường như bao cao su bị rách, quên uống thuốc hay trong những trường hợp bị cưỡng bức quan hệ tình dục. Số liệu tại Mỹ cho thấy nếu có sử dụng ECPs, có thể ngăn ngừa được 1,7 triệu trường hợp mang thai ngoài ý muốn và số trường hợp phá thai có thể giảm 40%.

Khái niệm ECPs đầu tiên được đưa ra từ những năm đầu của thập niên 1960 bởi Morris và van Wageningen, sử dụng ethinyl estradiol liều cao. Tuy nhiên, cách sử dụng này thường đi kèm một số tác dụng phụ liên quan đến đường tiêu hóa. Yuzpe là người đã đưa ra công thức sử dụng thuốc tránh thai phối hợp với việc sử dụng 2-5 viên uống lần đầu, tiếp theo 2-5 viên sau đó 12 giờ. Ngoài ra, ECPs còn có thể chỉ chứa 0,75mg Levonorgestrel (1 viên trong vòng 72 tiếng sau quan hệ có nguy cơ và lập lại sau 12 tiếng). Phác đồ này cho hiệu quả tránh thai cao hơn và bệnh nhân dễ chấp nhận hơn so với sử dụng thuốc tránh thai phối hợp. Cơ chế tác động của các ECPs là ngăn ngừa hay trì hoãn hiện tượng phóng noãn và ngăn chặn thụ tinh xảy ra. Các nghiên cứu cho thấy ECPs không có tác dụng ngăn chặn hiện tượng làm tổ của phôi.

Ưu nhược điểm

Hiệu quả của các loại ECPs được ước tính bằng cách so sánh tỷ lệ thai xuất hiện khi quan hệ không sử dụng BPTT với tỷ lệ thai ở nhóm có sử dụng ECPs. Hiệu quả của các ECPs có chứa levonorgestrel là giảm 85% nguy cơ có thai. Người ta ghi nhận trong 100 phụ nữ quan hệ 1 lần trong thời điểm tuần thứ 2-3 của kỳ kinh mà không sử dụng BPTT, 8 người có khả năng mang thai. Nếu 100 người này có sử dụng ECPs thì con số này chỉ còn là 1 người.

Một số tác dụng phụ có thể xảy ra sau khi sử dụng ECPs, thường gặp nhất là các bất thường liên quan đến tình trạng kinh nguyệt. Một số phụ nữ sau khi sử dụng ECPs có thể có tình trạng rong huyết nhẹ 1-2 ngày sau đó và kinh nguyệt có thể xuất hiện sớm hay trễ hơn vài ngày so với dự kiến. Ngoài ra, trong tuần đầu sau sử dụng ECPs, các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, nhức đầu, căng ngực... có thể được ghi nhận.

Một số lưu ý

Thời điểm bắt đầu sử dụng là ngay sau khi quan hệ càng sớm càng tốt, và không được trễ hơn 120 giờ (5 ngày).

Tuy nhiên, hiệu quả tránh thai của ECPs sẽ giảm đáng kể sau 72 giờ có quan hệ. Một điểm cần lưu ý là ECPs chỉ có tác dụng tránh thai cho lần quan hệ trong vòng 5 ngày trước đó, mà không có tác dụng tránh thai cho những lần quan hệ sau khi đã sử dụng thuốc. Đa số các BPTT lâu dài như thuốc viên phối hợp, vòng tránh thai, viên thuốc tránh thai chỉ có progestin... có thể được sử dụng ngay sau khi uống ECP để ngừa thai cho các chu kỳ tiếp theo. Nếu người phụ nữ muốn sử dụng que cấy thì có thể được dùng sau khi có kinh trở lại, trong thời gian này, có thể áp dụng các BPTT phối hợp khác.

Nếu trễ kinh trên 1 tuần so với ngày dự kiến, nên quay lại để kiểm tra tình trạng có thai.

KẾT LUẬN

Thuốc nội tiết tránh thai là một trong những lĩnh vực được phẩm được nghiên cứu nhiều nhất và đóng vai trò trong sự phát triển của khoa học thế kỷ 20. Từ một loại thuốc uống ngừa thai ban đầu với hàm lượng nội tiết cao, hiện nay, sự đa dạng của các sản phẩm cũng như đường dùng đã giúp cho phụ nữ khỏe mạnh cũng như những phụ nữ có một số vấn đề về sức khỏe có thể lựa chọn các loại nội tiết tránh thai phù hợp. Hiệu quả của các loại thuốc này, nếu sử dụng đúng, thường cao và khả năng sinh sản, trong đa số trường hợp, có thể hồi phục nhanh chóng sau khi ngưng sử dụng. Bên cạnh tác dụng ngừa thai, một số loại thuốc có thể được sử dụng để điều trị các bệnh lý phụ khoa khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2011). Thuốc viên nội tiết tránh thai. Trong Nội tiết sinh sản, trang 149-165, Nhà xuất bản Y học TPHCM.
2. A WHO Family Planning Cornerstone (2007) Family Planning: A global handbook for providers.
3. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. (2011) Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5. Art. No.: CD004861. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.pub2.

Bảng 1. Một số nội tiết ngừa thai tại Việt Nam

Tên	Thành phần	
	Estrogen (µg)	Progestin (µg)
Cilest	EE (35)	Norgestimate (250)
Diane 35	EE (35)	Cyproterone (2000)
Drospirin 30	EE (30)	Drospirenone (3000)
Drospirin 20	EE (20)	Drospirenone (3000)
Ecee 2	-	Levonorgestrel
Etraceptin	EE (20)	Desogestrel (150)
Exluton	-	Lynestrenol (500)
Gynera	EE (30)	Gestodene (75)
Genestron	-	Levonorgestrel (750)
Lindynette 30	EE (30)	Gestodene (75)
Marvelon	EE (30)	Desogestrel (150)
Medonor	-	Levonorgestrel (750)
Mercilon	EE (20)	Desogestrel (150)
Microgynon 30	EE (30)	Levonorgestrel (150)
Nordette	EE (30)	Levonorgestrel (150)
Novynette	EE (20)	Desogestrel (150)
Postinor – 2	-	Levonorgestrel (750)
Regulon	EE (30)	Desogestrel (150)
Rigevidon	EE (30)	Levonorgestrel (150)
Tri Regol	EE (30)	Levonorgestrel (50)
	EE (40)	Levonorgestrel (75)
	EE (30)	Levonorgestrel (125)
Yasmin	EE (30)	Drospirenone (3000)

Ban Biên tập

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

Ban Thư ký

BS. Huỳnh Thị Tuyết

Trần Hữu Yến Ngọc

Nguyễn Minh Bảo Khanh

Ngô Bá Đức

Văn phòng HOSREM

- HAN building (lầu 2),

số 301 Trần Hưng Đạo, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3507 9308 - 0933 456 650

- 84T/8 Trần Đình Xu, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3920 9559 | Fax: (08) 3920 8788

hosrem@hosrem.vn

www.hosrem.org.vn

“Y học sinh sản” là nội san chuyên ngành, lưu hành nội bộ, của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) được nhiều bác sĩ sản phụ khoa đón đọc.

Các thông tin của “Y học sinh sản” mang tính cập nhật, tham khảo cho hội viên và các đối tượng quan tâm. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tham khảo thêm y văn có liên quan.

“Y học sinh sản” xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi và những góp ý của hội viên cho nội san.

Nội dung tài liệu này thuộc quyền sở hữu của HOSREM.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

© HOSREM 2012