

Lợi ích của thuốc viên ngừa thai kết hợp & tư vấn sử dụng

BS CKII DƯƠNG PHƯƠNG MAI
TRƯỞNG KHOA KHGD
BỆNH VIỆN TỬ DŨ



Sự ra đời của thuốc viên ngừa thai

Thập niên 1950: phát triển thuốc

- **Từ những năm 1920s:** các nghiên cứu mở đường Ludwig Haberlandt, Adolf Butenandt, Hans Herloff Inhoffen và Walter Hohlweg , Russell Marker
- **Năm 1950,** nhóm nghiên cứu gồm:
 - Gregory Pincus
 - Min-Chueh Chang
 - John Rock: sản phụ khoa, ĐH Havard
- **1956:** thử nghiệm lâm sàng đầu tiên trên người



3

Thập niên 1960: Thuốc viên ngừa thai ra đời



- 1960: Công ty Searle đưa ra **Enovid®** tại Hoa Kỳ.
- **mestranol + norethynodrel**
 - chỉ định ban đầu: điều kinh
 - sau đó FDA chấp nhận chỉ định dùng ngừa thai



4

Thập niên 1960: Thuốc viên ngừa thai ra đời



1961: Công ty Schering đưa ra **Anovlar®** tại châu Âu

- **ethinyl estradiol + norethindrone acetate**
- Ý nghĩa của tên thuốc



- ... nhưng chỉ được kê toa cho phụ nữ đã lập gia đình và được sự đồng ý của chồng
- Ngừa thai là tác dụng phụ !

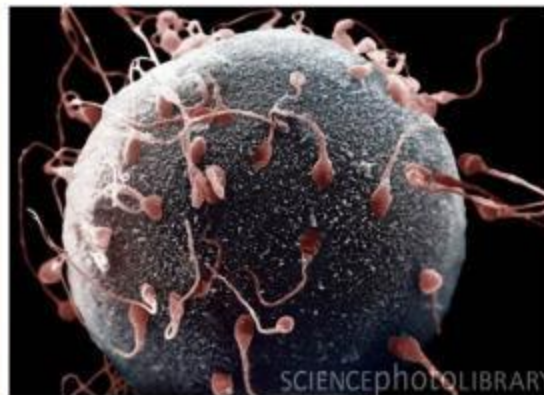
5

Sự phát triển của thuốc viên ngừa thai

6

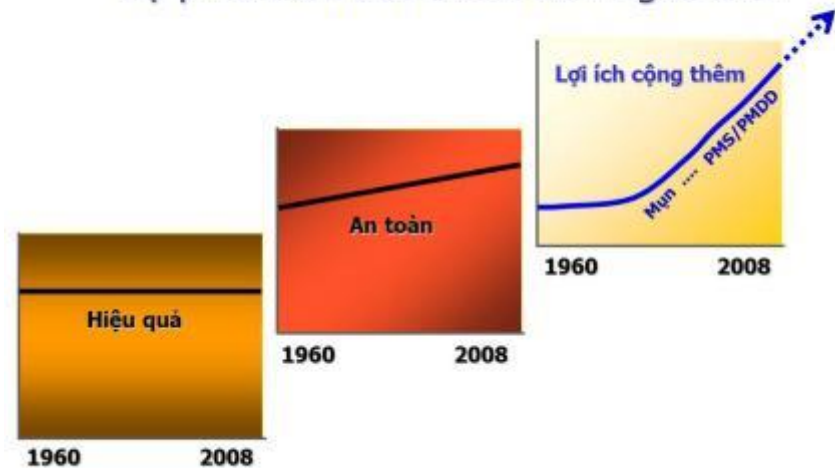
Cơ chế thuốc viên ngừa thai kết hợp (TVNTKH)

1. Ức chế sự rụng trứng
2. Ngăn cản trứng và tinh trùng gặp gỡ



7

Sự phát triển của thuốc viên ngừa thai



8

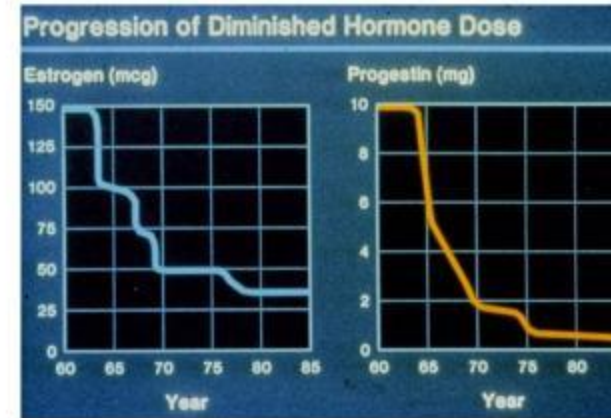
Sự phát triển của thuốc viên ngừa thai



9

Cải tiến TVNTKH

1. Giảm liều lượng hormon

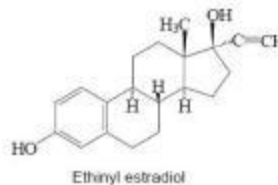
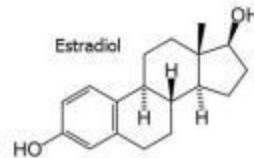


10

Tác dụng ngoại ý của Ethinyl estradiol

Tần suất đã quan sát được

- Hay gặp (>1/100)
 - Buồn nôn, căng đau vú, tăng cân
- Ít gặp (1/100 – 1/1000)
 - Tăng HA, huyết khối tĩnh mạch
- Hiếm gặp (<1/1000)
 - Viêm TM huyết khối, nghẽn mạch phổi, nhồi máu cơ tim, đột quị



11

Hàm lượng EE trong thuốc viên tại VN

Tên	Cty	Estrogen	Liều mcg
Cilest	Janssen-Cilag	EE	35
Yasmin	Bayer	EE	30
Gynera	Bayer	EE	30
Maverlon	Organon	EE	30
Regulon	Gedeon Richter	EE	30
Newchoice	Dược Nam Hà	EE	30
Yaz	Bayer	EE	20
Mercilon	Organon	EE	20
Novynette	Gedeon Richter	EE	20
Lindynette 20	Gedeon Richter	EE	20

- Hàm lượng nội tiết thấp giảm đáng kể nguy cơ viêm tắc nghẽn tĩnh mạch, giảm buồn nôn, nám da, tuy nhiên gây ra XH giữa chu kỳ

12

Cải tiến TVNTKH

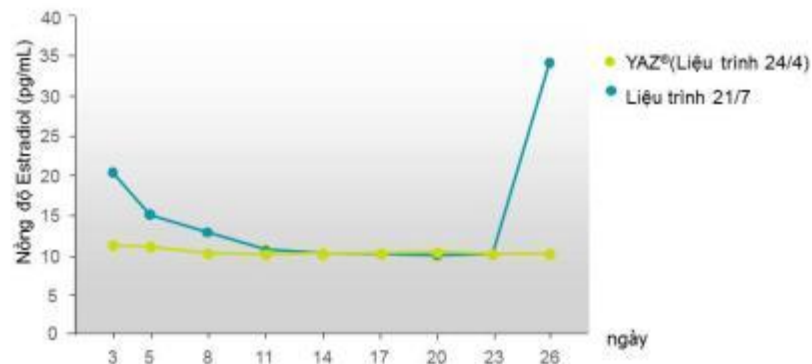
2. Thay đổi liệu trình uống thuốc

- Theo chu kì: 11 ngày chỉ có ethinyl estradiol và 10 ngày có cả ethinyl estradiol và progestin
- Kết hợp liên tục ethinyl estradiol và progestin: một pha, hai pha, ba pha
- Theo liệu trình uống thuốc: thay đổi từ 21/7 sang 24/4 hay 22/6 . **Phổ biến hơn là 24/4**



13

Rút ngắn thời gian tạm nghỉ thuốc làm giảm sự dao động nồng độ estradiol



Kloppig et al. In press. Contraception 2008

15

Lợi ích của việc rút ngắn thời gian tạm nghỉ thuốc: liệu trình 24/4 cho hoạt tính liên tục ngay cả trong những ngày nghỉ thuốc



YAZ (drospirenone - liệu trình 24/4) cho lợi ích kháng giữ muối nước và kháng androgen kéo dài hơn liệu trình 21/7 ngay cả trong 4 ngày nghỉ hormone

VTT= viên tránh thai KHH = không nghỉ hormon; drsp = drospirenone
Blade H, và cs. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000;5:256-64

14

Lợi ích của việc rút ngắn thời gian tạm nghỉ thuốc

- Giảm bớt các tác dụng phụ estrogen do giảm sự dao động nồng độ estradiol trong cơ thể
- Ước chế buồng trứng tốt hơn
 - Nồng độ gonadotropin (FSH, LH) thấp hơn
 - Sản xuất estradiol và inhibin B ít hơn
- Kiểm soát chu kỳ tốt hơn
 - Ít kích thích nội mạc tử cung hơn do estrogen nội sinh
 - Không tăng ra huyết/ xuất huyết thâm giọt bất thường khi dùng nồng độ estrogen thấp hơn
- Đỡ lo hơn khi quên uống thuốc
 - Tỷ lệ tiếp tục sử dụng cao hơn

Willie SA et al. Contraception 2000;74(2):100-6

16

Cải Tiến TVNTKH: 3. Tổng hợp nhiều loại progestin mới

Estrogen:
ETHINYL ESTRADIOL
MESTRANOL



PROGESTOGEN :

Các thể hệ progestin

I. 1960s

- Norethisterone (Norethindrone)
- Ethynodiol diacetate
- Lynestrenol
- Norethynodrel

II. 1970s

- Levonorgestrel
- Norgestrel

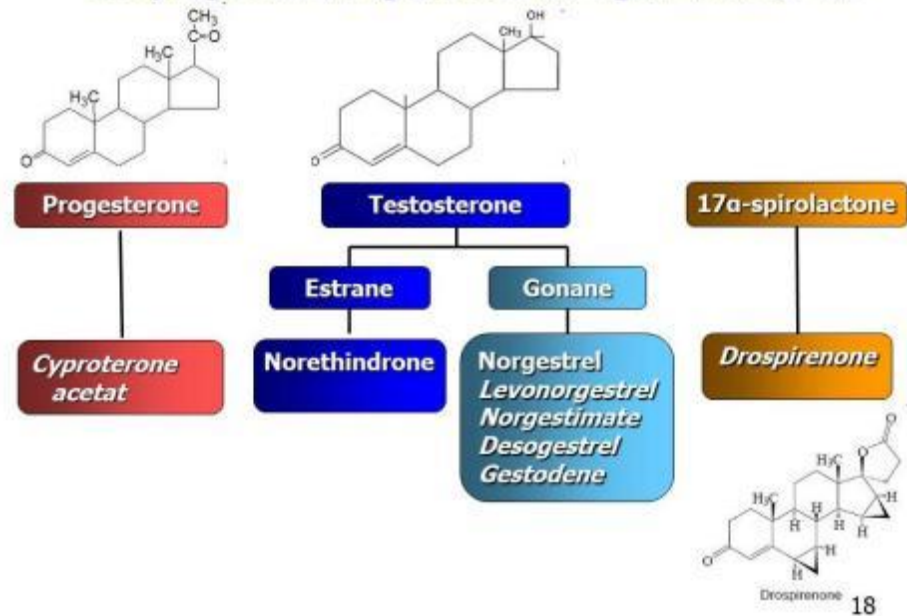
III. 1980s

- Desogestrel
- Gestodene
- Norgestimate

IV. 2000s

- Drospirenone

Các progestin trong thuốc viên ngừa thai tại VN



Đặc tính dược lý của các progestin trên mô hình động vật

Loại	Hoạt tính			
	Progestogen	Anti-androgen	Anti-mineralcorticoid	Androgen
Norethindrone	+	-	-	(+)
Levonorgestrel	+	-	-	(+)
Desogestrel	+	-	-	(+)
Gestoden	+	-	(+)	(+)
Cyproterone a.	+	+	-	-
Drospirenone	+	+	+	-
Progesterone	+	(+)	+	-

+ = tác dụng rõ rệt; (+) = tác dụng không đáng kể ở liều điều trị; - = không tác dụng

Krattenmacher R. Contraception 2000; 62: 29-38.

Muhn P. Ann N Y Acad Sci 1995; 761: 311-335.

Dickey RP. Managing Contraceptive Pill Patients, 13 ed. Dallas, TX: EMIS Medical Publishers, 2007.

Drospirenone: a novel progestogen with antiminer... [Contraception. 1995]. PubMed result - Mozilla Firefox

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7750297

NCBI Resources How To

PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed

Display Settings Abstract

Contraception, 1995 Feb;61(2):99-110.

Drospirenone: a novel progestogen with anti-mineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models.

Muhn P, Krattenmacher B, Beier S, Elger W, Schillinger E.
Research Laboratories of Schering AG, Berlin, Germany.

Abstract

Drospirenone (ZK 30595, 6 beta, 7 beta, 15 beta, 16 beta-dimethylen-3-oxo-17 alpha-pregn-4-ene-21, 17-carbo-lactone) is a novel progestogen under clinical development. Potential applications include oral contraception, hormone replacement therapy and treatment of hormonal disorders. **Drospirenone** is characterized by a pharmacodynamic profile very closely related to that of progesterone. The progestogenic activity of **drospirenone** has been analysed in a variety of animal models. The compound efficiently promotes the maintenance of pregnancy in rats, inhibits oestrogen-induced uterine hyperplasia and oestrogen-induced tumorigenesis in the rabbit. **Drospirenone**

Drospirenone

- Chất tương đồng spironolactone
- Có hoạt tính sinh hóa và dược lý gần với progesterone nội sinh
- Hoạt tính **kháng-mineralocorticoid**
- Hoạt tính **kháng-androgen**

Review Drospirenone—a new antiar [Eur J Contracept Repro
Review Individualization of low contraceptives. Pharmacol (Mi



Thuốc Viên Ngừa Thai – Có thể bạn chưa biết

"Two hundred leading historians have concluded that neither Einstein's theory of relativity nor the nuclear bomb, nor even the power of computers and the Internet have had a stronger impact on society in the 20th century than the pill."

The Economist (US), Dec. 25, 1993, Vol. 329, Issue 7943

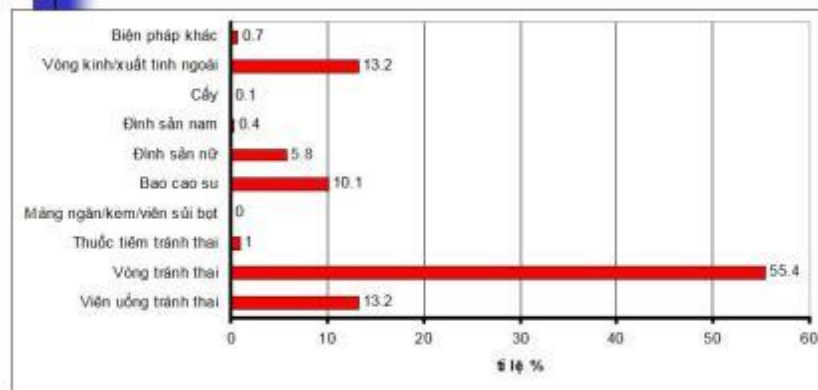
- 100 triệu phụ nữ trên thế giới đang sử dụng thuốc viên ngừa thai¹
- Thuốc viên ngừa thai hiện là biện pháp ngừa thai được sử dụng phổ biến hàng thứ 3 và được phân phối rộng rãi nhất²

1) Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy". in Hatcher, Robert A., et al. Contraceptive Technology (19th rev. ed.). New York: Ardent Media. ISBN 0-9664902-0-7.

2) United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Contraceptive Use, 2007/2009



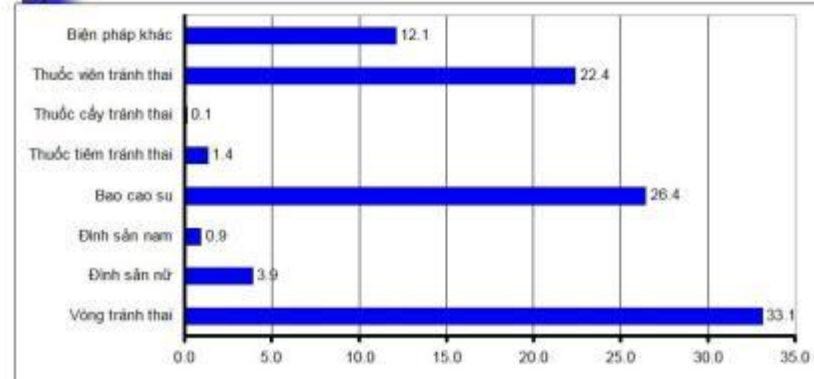
Cơ cấu sử dụng ngừa thai ở VN



Năm 2006, có 78% phụ nữ trong tuổi sinh sản có dùng biện pháp ngừa thai

Nguồn: Tổng cục dân số - KHHGD. At <http://www.gopfp.gov.vn/>

Cơ cấu sử dụng ngừa thai ở Tp.HCM



Quý 4/2010, khảo sát 1.010.410 cặp vợ chồng trong tuổi sinh đẻ

Nguồn: Chi cục dân số - KHHGD Tp.HCM

Lợi ích cộng thêm của viên ngừa thai

- Thuốc viên ngừa thai chứa progestin có hoạt tính anti-mineralocorticoid: drospirenone
 - Kiểm soát cân nặng tốt hơn levonorgestrel¹ và desogestrel²

1. Suthipongse W. Contraception 2004; 69:23–26
2. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000;5:124–134



25

Lợi ích cộng thêm của viên ngừa thai

- Mụn trứng cá:** ảnh hưởng khoảng 80% số thiếu nữ, 8% số phụ nữ từ 25–34 tuổi, và 3% số phụ nữ từ 35–44 tuổi¹
- Các thuốc viên ngừa thai chứa progestin có hoạt tính anti-androgenic có đăng ký chỉ định điều trị mụn trứng cá tại Việt nam:



1. White GM. J Am Acad Dermatol. 1998;39:S342

Lợi ích cộng thêm của viên ngừa thai

- Thuốc viên ngừa thai chứa progestin có hoạt tính anti-mineralocorticoid (drospirenone) và có liệu trình uống thuốc rút ngắn khoảng nghỉ hormone (24/4)
 - Điều trị hiệu quả các triệu chứng rối loạn khí sắc tiền kinh nguyệt¹



1. Yonkers KA, và cs. *Obstet Gynecol.* 2005;106:492–501

27

Thuốc viên ngừa thai và ung thư

- Uống TVNTKH có thể làm **giảm 50%** nguy cơ UTNMTC sau 12 chu kỳ, tác dụng bảo vệ tăng theo thời gian sử dụng
- Giảm 40%** nguy cơ ung thư biểu mô buồng trứng, tác dụng bảo vệ tăng theo thời gian sử dụng
- Giảm 40%** nguy cơ ung thư đại trực tràng

28

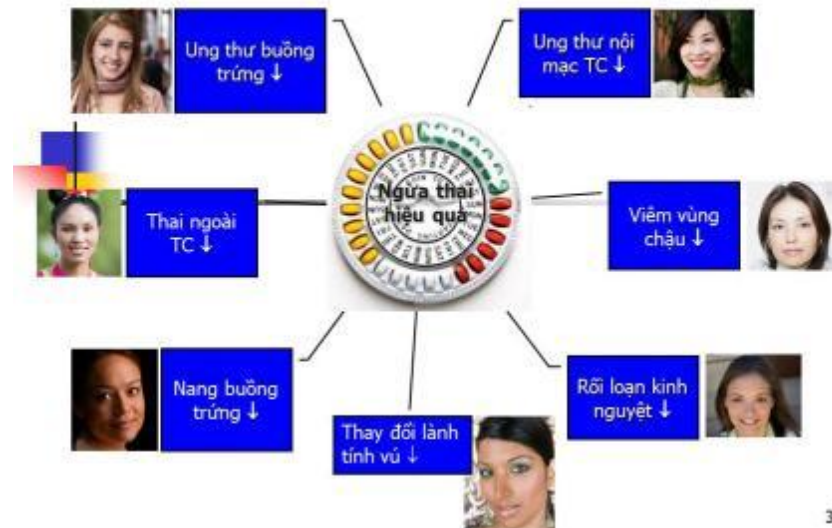
Thuốc viên ngừa thai và ung thư

Cơ quan Kiểm soát và Dự phòng bệnh Hoa kỳ (CDC) đã kết luận rằng, **tần suất ung thư cổ tử cung xâm lấn không gia tăng** với TVNTTT.

Nghiên cứu của Nhóm Nghiên cứu về Ung Thư và các nội tiết Steroids thuộc Tổ Chức Y Tế Thế Giới đã kết luận **không có mối liên hệ giữa TVNTTT và ung thư gan.**

29

Các lợi ích khác của thuốc viên ngừa thai



31

Thuốc viên ngừa thai làm tăng nguy cơ ung thư vú ?

- Y văn: Kết luận không thống nhất
- Meta-analysis lớn nhất: gồm 53.297 ca ung thư vú¹
 - Đang dùng TVNT/ dùng gần đây đi kèm tăng nguy cơ ung thư vú tại chỗ 24%
 - RR = 1.24 (95% CI: 1.15–1.33)
 - Tỉ lệ mắc K vú: 1.2/1000 nữ
 - Có thể có thêm < 1 ca ung thư vú /1000 người dùng TVNT
- Trong thực hành: mối liên quan này không đáng quan tâm

1. Collaborative Group. Lancet 1996; 347:1713

30

Tư vấn sử dụng thuốc viên ngừa thai

32

Nhận thức sai về TVNTKH Nhận thức sai về TVNTKH

Phụ nữ có xu hướng đánh giá quá mức nguy cơ của thuốc ngừa thai nội tiết và đánh giá thấp nguy cơ của việc mang thai ngoài ý muốn

Phụ nữ có thể không biết các lợi ích khác cho sức khỏe của viên thuốc ngừa thai

33

Thuốc viên ngừa thai làm giảm khả năng sinh sản?

- Thuốc viên ngừa thai **KHÔNG** làm giảm khả năng sinh sản ^{1,2,3,4,5}
- Nồng độ nội tiết nhanh chóng trở lại bình thường sau khi ngưng thuốc ⁶

1. Contraceptive technology: Seventeenth revised edition, Ardent Media, INC, Newyork
2. Canadian Contraception Consensus. JOGC March 2004
3. Prolonged use of OC before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. Human Reprod Vol.17, No.10 pp. 2754-2761, 2002
4. Bracken MB, et al. Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. Fertil Steril 1990;53:21-27
5. Cronin et al. Obs & Gyn 2009 Vol 114, No.3; 616-622
6. Cullberg et al. 1982

34

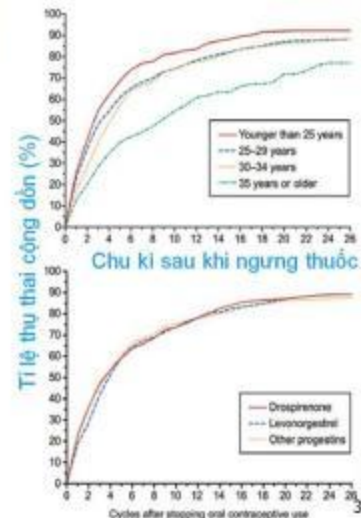
Thuốc viên ngừa thai làm giảm khả năng sinh sản?

NC EURAS* trên 2,064 phụ nữ trong vòng 5 năm

+ Sử dụng TVNTTT nói chung **KHÔNG** ảnh hưởng đến khả năng thụ thai sau khi ngưng thuốc

+ Thời gian sử dụng TVNTTT dài hay ngắn cũng **KHÔNG** ảnh hưởng đến khả năng thụ thai sau khi ngưng thuốc

+ **KHÔNG** có sự khác biệt đáng kể trong tỉ lệ thụ thai giữa các nhóm phụ nữ đến 35 tuổi, tuy nhiên tỉ lệ này giảm ở nhóm phụ nữ trên 35 tuổi



(*) Cronin và cs. Obstetrics and Gynecology 2009; Vol 144 (3): 616-22.

Thuốc viên ngừa thai và nguy cơ bệnh tim mạch?

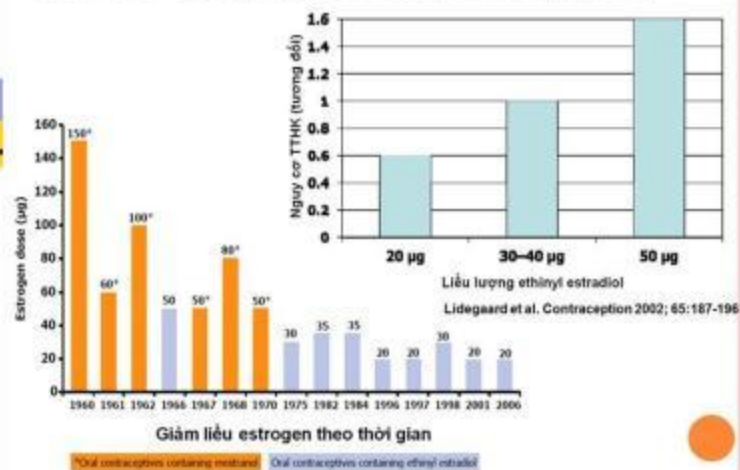
Nghiên cứu về nguy cơ

Đối tượng NC	Nguy cơ tương đối (RR)	Tần suất 1/100.000/năm
Phụ nữ trẻ	1	5 - 10
PN mang thai	12	60 - 120
TVNTTT liều cao $\geq 50\mu\text{gEE}$	6 - 10	30 - 100
TVNTTT liều thấp $< 50\mu\text{g EE}$	2	10 - 20
Phụ nữ có hút thuốc lá + TVNTTT	15 - 30	75 - 300

36

Thuốc viên ngừa thai và nguy cơ bệnh tim mạch

NGUY CƠ TTTMHK PHỤ THUỘC VÀO LIỀU EE



37

Các tiến bộ trong tương lai của TVNT

- Thành phần hormon mới
 - Estradiol
 - Progestin có thêm lợi ích điều trị
- Liệu trình uống thuốc “mềm dẻo”
 - Giúp khách hàng thuận tiện chọn ngày muốn “có kinh”
- Bổ sung 1 số chất cần thiết
 - Acid folic

38

Phụ nữ nào không nên sử dụng thuốc viên ngừa thai kết hợp?

CCĐ TUYỆT ĐỐI

- Viêm tắc tĩnh mạch hoặc có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, tiền căn gia đình có viêm tắc tĩnh mạch.
- Suy gan nghiêm trọng, hay đang viêm gan cấp tính.
- Có tiền sử bệnh mạch vành hay TBMMN.
- Nhức nửa đầu (migraine).
- Bệnh tiểu đường đã có tổn thương mạch máu.
- Có hoặc nghi ngờ ung thư vú.
- XH âm đạo bất thường chưa rõ nguyên nhân.
- Có thai hay nghi ngờ có thai.
- Có hút thuốc lá trên 35 tuổi.
- Cholesterol hay triglycerides trong huyết thanh cao
- Cao huyết áp không kiểm soát được.

39

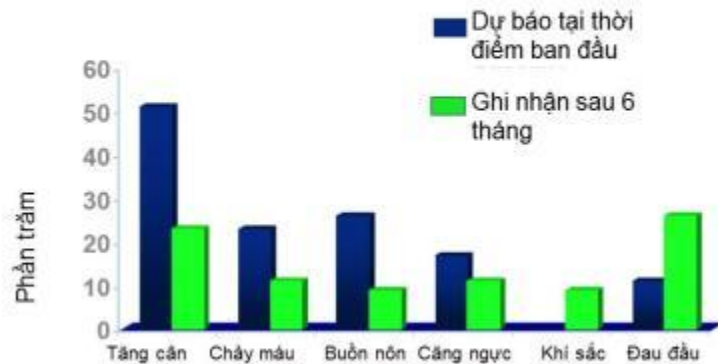
Phụ nữ nào nên thận trọng ?

CCĐ TƯƠNG ĐỐI

- Nhức đầu không lan tỏa.
- Cao huyết áp kiểm soát được.
- U xơ tử cung.
- Bệnh tiểu đường và tiểu đường trong thai kỳ.
- Có bệnh động kinh
- Vàng da do tắc mật trong thai kỳ.
- Bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm.
- Có bệnh túi mật.
- Hút thuốc ở phụ nữ trẻ tuổi.
- Bệnh lupus đỏ.
- Bệnh gan không nghiêm trọng.

40

TÁC DỤNG PHỤ CỦA TVNTKH ĐƯỢC BÁO CÁO



Rosenthal SL et al 12 World Congress of Ped & Adol Gynecology

41

Một số vấn đề thường gặp khi tư vấn sử dụng thuốc viên ngừa thai

- Tư vấn đầy đủ về các lợi ích của thuốc viên ngừa thai
- Tâm soát khi sử dụng: ai có thể sử dụng thuốc viên ngừa thai?
- Cách uống thuốc đúng để đảm bảo hiệu quả ngừa thai?
- Uống chung với các loại thuốc khác được hay không?

42

Một số vấn đề thường gặp khi tư vấn sử dụng thuốc viên ngừa thai

- Các tác dụng phụ có thể gặp phải là gì?
- Xử lý khi bị ra máu dây dưa hoặc ra máu nhiều giữa kì kinh? Hoặc khi không có kinh sau khi đã uống hết vỉ thuốc?
- Xử lý khi quên uống thuốc như thế nào?
- Nếu tôi dự định có con, nên ngưng thuốc bao lâu trước khi có con?

43

Kết luận

KẾT LUẬN

1. TVNTKH là an toàn cho các phụ nữ khỏe mạnh trong độ tuổi sinh sản.
2. TVNTKH mang lại hiệu quả ngừa thai cao và nhiều lợi ích cộng thêm khác
3. Tư vấn cho phụ nữ sử dụng đúng để đảm bảo hiệu quả ngừa thai, và đồng thời phát huy đầy đủ các lợi ích cộng thêm khác.

45

