

Tránh thai nội tiết: Các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (LASDS)

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhật Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cấu tạo của các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (Long Acting Steroid Delivery Systems)
2. Trình bày được cơ chế của tác dụng tránh thai của các LASDS
3. Phân tích được tính hiệu quả tránh thai của LASDS
4. Phân tích được tính an toàn của LASDS
5. Trình bày được các mức độ giới hạn việc dùng của LASDS
6. Hướng dẫn được cách tránh thai bằng DMPA tiêm, LNG Implant, dụng cụ tử cung phóng thích LNG

Tránh thai bằng các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (Long Acting Steroid Delivery Systems) (LASDS) là các phương pháp tránh thai tạm thời có hiệu quả tránh thai cao nhất.

Tiểu rằng, dù là hiệu quả tránh thai cao, nhưng tính chấp nhận lại không cao. Vì thế, tư vấn đóng vai trò rất quan trọng trong việc giúp khách hàng tiếp tục sử dụng hay ngưng một LASDS cụ thể nào đó, đặc biệt là khi có tác dụng phụ.

Các LASDS có thành phần hoạt chất là một progestogen. Progestogen được phóng thích với lượng vừa đủ hàng ngày.

EE giúp tránh thai bằng cách ngăn sự phát triển của noãn nang. Tuy nhiên, EE không phải là yếu tố duy nhất giúp tránh thai.

Progestogen ngăn hiện tượng phóng noãn. Nếu không có EE, thì progestogen vẫn có thể tạo hiệu quả tránh thai nhờ nhiều cơ chế khác. Các LASDS được thiết kế trên nên tăng phương pháp tránh thai không EE, nhằm tránh được tác dụng không mong muốn quan trọng nhất của EE là tắc mạch do huyết khối.

Thành phần chính của LASDS là một progestogen. Các LASDS phóng thích mỗi ngày một lượng vừa đủ progestogen để đảm bảo tác dụng.

Các LASDS khác nhau về loại progestogen, đường dùng cũng như lượng progestogen được phóng thích hàng ngày.

Các LASDS khác nhau tùy theo loại progestogen, trữ lượng, đường dùng và phương thức phóng thích.

1. Các “kho chứa trong mô”
2. Que cấy dưới da
3. Dụng cụ tử cung phóng thích progestogen
4. Vòng đặt âm đạo phóng thích chậm steroid

Các “kho chứa trong mô” (depot) phóng thích chậm Medroxy Progesterone Acetate là dạng phổ biến nhất của LASDS tại Việt Nam cũng như các nước đang phát triển.

Medroxy Progesterone Acetate (MPA) ở dạng huyền dịch treo trong nước, được đưa vào cơ thể bằng đường tiêm:

- Tiêm bắp sâu: Depo-provera-IM® thương phẩm trình bày dưới dạng lọ chứa huyền dịch MPA. Khi tiêm phải dùng kim 18G dài để nạp thuốc và tiêm bắp sâu.

- Tiêm dưới da: Depo-provera-SC® thương phẩm là ống tiêm chuẩn bị sẵn có kim nhỏ, chứa huyền dịch MPA treo trong nước.

Sau khi được tiêm, MPA được tồn trữ ngay tại vị trí tiêm, dưới dạng một “kho chứa” trong cơ hay dưới da, và được phóng thích dần vào huyết tương. Để đảm bảo hình thành kho chứa, không xoa sau khi tiêm.

Sau một lần tiêm 150 mg Depo-provera-IM®, hoặc 104 mg Depo-provera-SC®, mỗi ngày sẽ có một lượng cao MPA được phóng thích khỏi kho dự trữ để tạo nên một nồng độ huyết thanh bình nguyên của MPA, khoảng 1 ng/mL, giúp tránh thai. Thời gian tiêu thụ toàn bộ lượng MPA đưa vào cơ thể là 12 tuần.

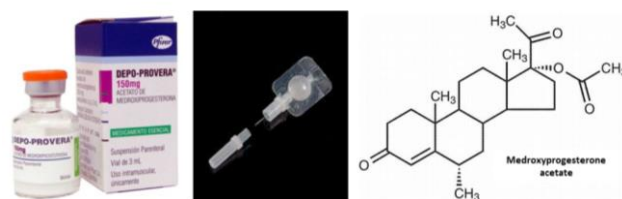
Ngoài đường dùng khác biệt, không có khác biệt nào khác giữa Depo-provera-IM® và Depo-provera-SC®.

Vô kinh và rong huyết thường hay gặp, và thường không đáp ứng hay cải thiện với việc cho thêm nội tiết ngoại sinh khác. Các tác dụng ngoại ý thường có xu hướng tăng nhiều hơn sau hơn 1 năm dùng thuốc.

Rong huyết dưới DMPA thường là do nội mạc tử cung bị ảnh hưởng không đều bởi tác dụng kháng estrogenic của MPA. Nội mạc tử cung nội tiết không đều, gây sụp đổ từng phần ở nội mạc.

Khi có rong huyết kéo dài, biện pháp trước tiên có thể dùng thử là NSAIDs.

Estrogen liều thấp có thể được dùng trong trường hợp thất bại với NSAIDs.



Hình 1: Depo-provera IM® (trái), Depo-provera SC® (giữa) và công thức của medroxyprogesterone acetate (MPA)

2 dạng bào chế của DMPA chỉ khác nhau ở đường dùng.

DMPA được tiêm vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi chắc chắn rằng người dùng không đang có thai.

Một mũi tiêm DMPA cho tác dụng tránh thai kéo dài trong 12 tuần.

Các mũi tiêm cách nhau 12 tuần, bắt kể hành kinh.

Không xoa vùng tiêm sau khi tiêm.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Các que cấy dưới da có bản chất là một “kho chứa”.

Trong các que cấy dưới da, hormone ngoại sinh được cách ly với mô bằng một màng đặc biệt đảm bảo việc phóng thích một lượng hằng định progestogen mỗi ngày vào huyết tương.

Các thương phẩm que cấy tránh thai khác nhau ở loại progestogen và số que phải cấy mỗi lần.

Các thương phẩm que cấy trước đây (Norplant®) sử dụng một progestogen thế hệ cũ là levonorgestrel (LNG). Do đặc tính dược động học và dược lực học của LNG, cần phải cấy 6 que ở mỗi lần, gây nhiều bất tiện cho người dùng, cả khi đặt vào lẫn khi tháo ra. Norplant® được cấy vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi đã chắc chắn rằng người dùng không đang có thai. Một bộ Norplant® cho tác dụng tránh thai kéo dài trong 5 năm. Cần thay Norplant® sau mỗi 5 năm. Trong 6%, việc lấy que gặp nhiều khó khăn và đau đớn, làm nản lòng khi người dùng muốn dùng tiếp. Vô kinh rất thường gặp với Norplant®. Vì thế cần tư vấn kỹ về vấn đề này cho người dùng.



Hình 2a: Vị trí đặt và cách phân bố 6 thanh của Norplant®
Norplant® không được ủng hộ do phải đặt quá nhiều thanh, gây khó khăn cho cả khi đặt và tháo.

Hình 2b: Lấy Norplant® luôn là một việc khó khăn
Chính các khó khăn khi đặt và tháo làm nản lòng người dùng Norplant®
Nguồn: Mlb-community.org

Thương phẩm gần đây, Implanon®, dùng một progestogen thế hệ mới là etonogestrel (ETG). Implanon® có ưu điểm là chỉ gồm một que cấy duy nhất, có trữ lượng ETG là 68 mg, phóng thích khoảng 60 µg ETG mỗi ngày, đảm bảo duy trì hiệu quả tránh thai trong 3 năm. Vị trí đặt kín đáo, việc đặt và tháo ra dễ thay dễ dàng hơn Norplant® làm tăng

tỉ lệ chấp nhận của người dùng. Implanon® cũng được cấy vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi đã chắc chắn rằng người dùng không đang có thai.



Hình 3: Vị trí đặt của Implanon®: mặt trong cánh tay.
Implanon® chỉ có một que, cho tác dụng tránh thai kéo dài trong 3 năm. Tuy nhiên, việc lấy que không phải lúc nào cũng dễ dàng, làm nản lòng khi người dùng muốn dùng tiếp. Vô kinh rất thường gặp với Implanon®. Cần tư vấn kỹ.

Nguồn: Schering-Plough pharmaceutical Ltd.

Dụng cụ tử cung tránh thai phóng thích LNG cũng là “kho chứa” phóng thích chậm LNG. Được đặt trong buồng tử cung, đây là “kho chứa” nằm nửa trong nửa ngoài cơ thể.

Mirena®, Liletta® là một loại dụng cụ tử cung tránh thai phóng thích progestogen (IUD-LNG). Chúng có hình dạng là một dụng cụ tử cung dạng chữ T, với phần thân mang một bầu với màng đặc biệt, cho phép phóng thích một lượng hằng định khoảng 20 µg LNG mỗi ngày.

Lượng LNG phóng thích hàng ngày có thể giảm dần sau 3 năm, nhưng vẫn trên ngưỡng đảm bảo hiệu lực tránh thai. Mirena® có trữ lượng LNG là 52mg, đảm bảo duy trì hiệu quả tránh thai trong 5 năm. Các IUD-LNG có nhiều nồng độ, nhưng các dung lượng cao được ưa chuộng hơn do thời hạn phải thay xa hơn. Liletta® chỉ có tác dụng trong 3 năm.



Hình 4: Mirena® (trái) và Liletta® (phải)
Mirena® có bầu chứa to LNG hơn, làm cho nó không thật mềm dẻo. Liletta® có bầu chứa nhỏ hơn, nên làm tăng tính mềm dẻo, làm giảm sự khó chịu liên quan đến độ cứng của dụng cụ tử cung.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Mirena® và Liletta® có ưu điểm quan trọng là một kho chứa nằm “ngoài” cơ thể. Chúng được đặt vào buồng tử cung, vị trí rất dễ tiếp cận cho cả việc đặt và tháo. LNG-IUD được đặt vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi đã chắc chắn rằng người dùng không đang có thai. Việc thay LNG-IUD rất dễ dàng, làm tăng tỉ lệ duy trì dùng tiếp.

Vô kinh khá thường gặp với LNG-IUD, nên cần tư vấn kỹ.

Vòng đặt âm đạo Nuva-Ring® chứa cả 2 steroids là EE và etonogestrel. Nuva-Ring® được đặt vào âm đạo, là một kho chứa nằm gần như là ngoài cơ thể.

Mỗi ngày, Nuva-Ring® phóng thích 120 µg ETG và 15 µg EE, và được hấp thu tại âm đạo. Nuva-Ring® được đặt vào âm đạo và lưu lại trong 21 ngày. Sau đó cần lấy ra, và đặt mới lại sau 7 ngày.

Dù là dùng ngả âm đạo, Nuva-Ring® vẫn có đủ các tác dụng bất lợi của EE, đặc biệt là truyền tắc mạch. Nói một cách khác, về mặt bản chất, Nuva-Ring® giống một COCs, nhưng được dùng qua đường âm đạo, với steroids được phóng thích chậm.



Hình 5: Nuva-Ring®: LASDS duy nhất có chứa EE, được đặt vào âm đạo. Dù dùng ngả âm đạo, Nuva-Ring® vẫn có đủ các tác dụng bất lợi của EE.
Nguồn: drugdefectinjuries.com (hình trái), edc2.healthtap.com (hình phải)

Cơ chế tránh thai của các LASDS không giống nhau, do sự khác biệt trong liều lượng phóng thích progestogen hàng ngày của từng loại LASDS cũng như hoạt tính progestogenic của hoạt chất.

Cơ chế tránh thai của LASDS có thể là

1. Ngăn phóng noãn bằng cách ức chế LH
2. Tác dụng progestogenic làm nội mạc không tương thích cho làm tổ và thay đổi chất nhầy CTC
3. LNG-IUD còn có thêm cơ chế tác dụng của IUD

Depo-provera® phóng thích hàng ngày một lượng tương đối lớn MPA. Lượng MPA này đủ để gây ức chế LH nội sinh, và ngăn sự phóng noãn. MPA làm cho chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, làm cho tinh trùng không thể xâm nhập chất nhầy cổ tử cung. Sự hiện diện kéo dài và liên tục của MPA làm nội mạc tử cung không còn thích hợp cho sự làm tổ của trứng trong trường hợp có hiện tượng thụ tinh.

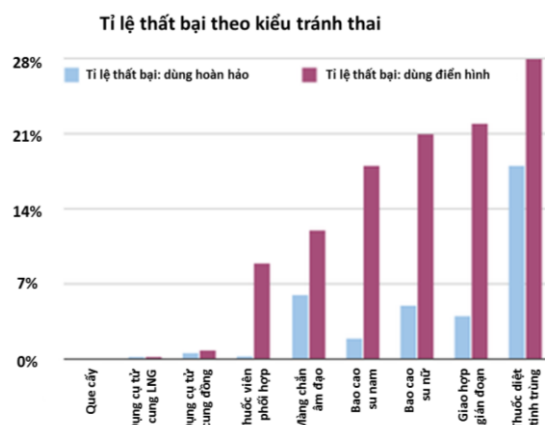
Implanon® phóng thích hàng ngày một lượng nhỏ ETG. Lượng ETG này đủ để gây ức chế LH nội sinh, và ngăn sự phóng noãn. ETG làm cho chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, làm cho tinh trùng không thể xâm nhập chất nhầy cổ tử cung. Sự hiện diện kéo dài và liên tục của ETG làm nội mạc tử cung không còn thích hợp cho sự làm tổ của trứng trong trường hợp có hiện tượng thụ tinh.

Khác với 2 LASDS trên, LNG-IUD không tạo ra được một ức chế hoàn toàn trên LH, vì vậy dưới LNG-IUD

phóng noãn bị thay đổi ở các mức độ khác nhau. Tác dụng tránh thai chủ yếu của LNG-IUD là tạo ra các thay đổi tại nội mạc tử cung, đông đặc chất nhầy cổ tử cung. LNG-IUD còn có tác dụng bằng cơ chế tránh thai tại chỗ của dụng cụ tử cung.

LASDS có hiệu quả tránh thai rất cao, và không lệ thuộc người dùng. Cần tuân thủ hạn tác dụng để duy trì hiệu quả.

Các LASDS khác nhau ở cơ chế tránh thai, vì thế chúng có hiệu quả khác nhau.



Hình 6: Các LASDS có hiệu quả tránh thai rất cao, cao nhất trong các biện pháp tránh thai tạm thời
Nguồn: FertilityDeva.com

Implanon® có cơ chế tránh thai đa tầng, với ức chế hoàn toàn phóng noãn nên có hiệu quả tránh thai rất cao, khoảng 0.05 HWY. DMPA cũng ức chế phóng noãn, nhưng hình thức “kho chứa trong cơ” làm cho sự hàm lượng huyết tương của MPA không ổn định, đặc biệt là trong các tuần cuối của thời hạn 12 tuần. Vì thế, dù cũng tránh thai bằng cơ chế đa tầng, nhưng hiệu quả tránh thai của Depo-provera® chỉ là 6 HWY.

LNG-IUD không ức chế tuyệt đối phóng noãn, nhưng cơ chế tránh thai đa tầng phối hợp với cơ chế tránh thai của dụng cụ tử cung, vốn đã có hiệu quả cao, nên LNG-IUD có hiệu quả tránh thai khoảng 0.2 HWY.

Do progestogen từ các LASDS được đưa vào cơ thể một cách hằng định, cũng như không đòi hỏi một tuân thủ dùng thuốc, nên hiệu quả tránh thai thực tế của các LASDS không khác biệt so với hiệu quả lý thuyết của chúng.

Tuy nhiên, một số yếu tố có thể làm thay đổi động học của progestogen như trong trường hợp béo phì. Ở người dùng có béo phì, nồng độ steroid có thể bị ảnh hưởng, tuy nhiên không có chứng cứ chứng minh rằng béo phì làm giảm hiệu quả của các LASDS.

Các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa progestogen, như các thuốc chống động kinh, cũng làm giảm hiệu quả tránh thai của nhiều loại LASDS hay COCs.

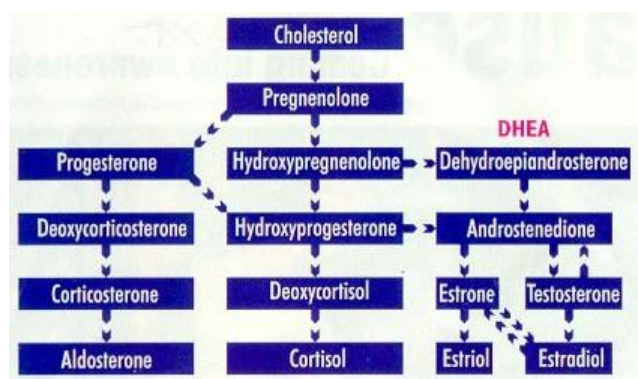
LASDS dưới bất cứ hình thức nào cũng phóng thích progestogen từ kho chứa. Khi đến hạn tác dụng được khuyến cáo, thì dù vẫn còn một lượng hoạt chất trong kho, người dùng vẫn phải thay mới kho chứa để duy trì nồng độ progestogen ở ngưỡng tác dụng. Chậm trễ trong thay mới có thể dẫn đến thai kỳ ngoài ý muốn.

LASDS là một biện pháp tránh thai an toàn. Cần lưu ý một số tác dụng bất lợi liên quan đến progestogen.

Do có liên quan đến nguy cơ gây thromboses mạch và xơ vữa mạch máu, EE là yếu tố chính gây nên các tác dụng bất lợi của tránh thai nội tiết. Thành tố EE quyết định các yếu tố giới hạn chỉ định của tránh thai nội tiết. Khi tránh thai nội tiết bằng LASDS (ngoại trừ Nuva-Ring®), do không dùng EE, nên ta đã loại được một số lớn các giới hạn chỉ định của tránh thai nội tiết.

Tuy nhiên, thromboses mạch máu không chỉ liên quan đến EE. Một số progestogen cũng bị nghi ngờ có thể gây thromboses, có lẽ qua các chuyển hóa chất trung gian là các estrogen yếu. Vì thế các yếu tố giới hạn chỉ định chỉ còn liên quan đến loại progestogen được dùng. Nor-ehindrone (NET) và MPA có nguy cơ tiềm ẩn cao hơn LNG và ETG.

Progestogen cũng tạo ra một số giới hạn của chỉ định khác của LASDS, liên quan đến đường mật, xơ vữa mạch máu.



Hình 7: Chuyển hóa của progesterone và testosterone
Progesterone, testosterone cùng là tiền chất của estrogen. Chất chuyển hóa của progestogen có thể gây tác dụng bất lợi liên quan với estrogen.
Nguồn: Estrogen and progestin

Theo WHO, ở vài trường hợp, việc dùng LASDS được xếp loại 3. Dùng LASDS rất hiếm khi được xếp vào loại 4.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015)¹, các yếu tố giới hạn việc dùng của LASDS gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

- Ung thư vú đang tiến triển hay đang điều trị.

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Do nguy cơ nam hóa của progestogen gây cho trẻ sơ sinh: hậu sản dưới 6 tuần và có nuôi con bằng sữa mẹ.
- Nguy cơ thromboses mạch máu: đang có bệnh lý thromboses; hiện diện cùng lúc nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh lý tắc mạch².
- Nguy cơ xơ vữa mạch máu: có tiền sử hay đang có bệnh lý mạch vành hay đột quỵ; tình trạng tăng huyết

áp chưa ổn định³; lupus ban đỏ có kháng thể kháng phospholipid; tiểu đường có biến chứng võng mạc⁴ hay tiểu đường kéo dài trên 20 năm⁵.

- Liên quan đến các bệnh lý lệ thuộc estrogen hoặc bị tăng nặng bởi progestogen: ung thư vú đã điều trị và đã khỏi hơn 5 năm; xuất huyết tử cung bất thường nhưng chưa xác lập được chẩn đoán; bệnh lý đường mật; xơ gan hay u gan.

LASDS có thể có một số tác dụng ngoại ý liên quan đến bất thường trong hành kinh gồm AUB-I và vô kinh.

Tư vấn là quan trọng.

Nội mạc tử cung bị ảnh hưởng rất nhiều do mất đồng bộ, không còn sự hiệp đồng estrogen-progesterone. Chính điều này tạo ra hiệu quả tránh thai cho LASDS, nhưng cũng chính nó lại gây khó chịu cho người dùng do thay đổi tính chất hành kinh.

DMPA, que cấy gây vô kinh do không phóng noãn, trong khi đó LNG-IUD gây vô kinh do tác dụng trực tiếp của LNG trên nội mạc tử cung.

Cả DMPA, que cấy lẫn LNG-IUD đều có thể gây rong huyết, không có tính chu kỳ do tác động không đồng bộ của estrogen-progesterone trên nội mạc.

Xuất huyết tử cung bất thường có thể thấy khi dùng bất cứ LASDS nào. Tuy nhiên thường thấy xuất huyết tử cung bất thường khi dùng DMPA, so với khi dùng các LASDS khác. Các LASDS thường gây xuất huyết bất thường nhưng tỉ lệ này sẽ giảm dần theo thời gian.

Nếu ra huyết rỉ rả kéo dài có thể sử dụng estrogen đường uống, trong 7-10 ngày.

Vô kinh có thể gặp trong tất cả các LASDS, phổ biến nhất là với Implant, LNG-IUS. 80% phụ nữ dùng DMPA sẽ vô kinh sau 5 năm tiêm thuốc.

Sau khi ngưng ngừa thai bằng DMPA, 50% phụ nữ sẽ có kinh lại trong vòng 6 tháng, nhưng 25% sẽ không có kinh lại trong vòng 1 năm.

Vì những lý do trên, người dùng LASDS cần được tư vấn một cách đầy đủ về các rối loạn hành kinh, nhằm tránh việc ngưng phương pháp do không hiểu biết về các tác dụng ngoại ý này.

Mất cân bằng estrogen-progesterone còn thể hiện bằng các khó chịu khác như đau vú, ối, nhức đầu... Vì thế, khi tư vấn dùng LASDS, cần lưu ý đến các tác dụng phụ này.

DMPA (không phải là tất cả các LASDS) có liên quan đến giảm mật độ xương không hồi phục.

Do DMPA ức chế một phần hoạt động chế tiết estrogen từ buồng trứng nên DMPA (không phải là tất cả các LASDS) có liên quan đến giảm mật độ xương không hồi phục.

Vì thế, DMPA không phải là lựa chọn ưu tiên cho tránh thai ở trẻ vị thành niên hay người có nguy cơ loãng xương.

¹ World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 156-174.

² Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

³ Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

⁴ Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

⁵ Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

Nên cân nhắc việc dùng DMPA kéo dài, nhất là khi thời gian dùng là trên 2 năm.

Ngoài tác dụng tránh thai, các LASDS còn thường xuyên được dùng trong điều trị nhiều bệnh lý phụ khoa cần đến hoạt tính kháng estrogenic hay hoạt tính progestogenic.

DMPA được dùng trong rất nhiều điều trị cần đến hoạt tính progestogenic kéo dài hay cần đến hoạt tính kháng

estrogenic kéo dài. Tăng sinh nội mạc tử cung là ví dụ điển hình của sử dụng DMPA ngoài mục tiêu tránh thai.

LNG-IUS được dùng trong các điều trị cần phải đối kháng với estrogen, nhất là tình trạng cường estrogenic tại chỗ: adenomyosis, rong huyết do u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc là các ứng dụng của LNG-IUS.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015.