

Các nguyên lý của tránh thai bằng cách dùng nội tiết ngoại sinh

Estrogen tổng hợp và Progestogen

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

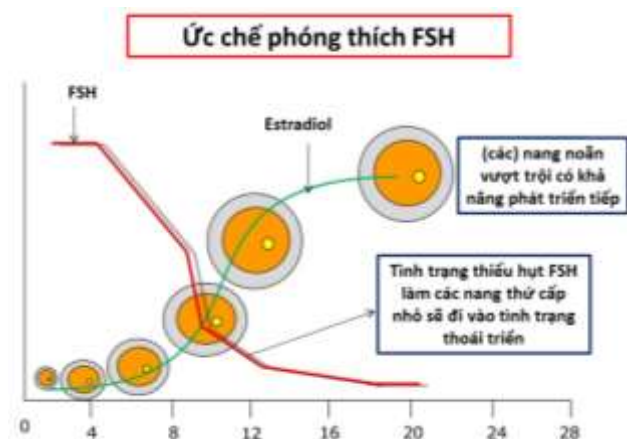
1. Trình bày các điểm khác biệt giữa 17- β estradiol và 17- α ethinyl estradiol
2. Trình bày các điểm khác biệt giữa Δ 4-progesterone và các progestogen
3. Lý giải được việc sử dụng các steroid sinh dục nguồn gốc tổng hợp cho mục đích tránh thai
4. Trình bày được các nguy cơ liên quan đến việc dùng steroid sinh dục ngoại sinh trong mục đích tránh thai

ESTROGEN

Nguyên lý thứ nhất của tránh thai nội tiết: cần đưa một lượng lớn E_2 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là phong tỏa hoàn toàn sự tiết FSH của tuyến yên, và đạt mục tiêu cuối là có được các chu kỳ không có nang noãn vượt trội.

17- β hydroxy estradiol (E_2) là hormone thiên nhiên, do tế bào hạt của các nang noãn thứ cấp sản xuất.

Trong chu kỳ buồng trứng tự nhiên, dưới tác động của FSH, các nang noãn thứ cấp phát triển sẽ phóng thích E_2 vào máu ngoại vi, làm nồng độ E_2 trong máu ngoại vi tăng dần. FSH là động lực của phát triển nang noãn. Sự tăng dần của nồng độ E_2 sẽ dẫn đến phản hồi âm của E_2 trên tuyến yên, ức chế sự phóng thích FSH. Lượng FSH giảm dần gây hệ quả trực tiếp là sự thoái triển của các nang noãn thứ cấp không có khả năng tiếp nhận đủ FSH. Chỉ còn một nang noãn duy nhất, mang nhiều thụ thể với FSH nhất mới có đủ khả năng phát triển tiếp để trở thành nang de Graaf. Phản hồi âm của E_2 trên tuyến yên là động lực của chọn lọc nang noãn.



Hình 1: Estradiol là hormone của chọn lọc nang noãn

Trong chu kỳ tự nhiên, feedback thứ nhất của estradiol trên tuyến yên là một feedback âm, làm giảm sản xuất FSH từ tuyến yên, gây ra sự chọn lọc nang noãn.

Nguồn: slideshare.net

Nếu đưa E_2 ngoại sinh vào cơ thể để tạo ra một nồng độ E_2 cao, thì nồng độ cao nhân tạo của E_2 sẽ dẫn đến phản hồi âm trên tuyến yên. Nếu nồng độ E_2 nhân tạo lên đến mức rất cao thì sản xuất FSH từ tuyến yên hầu như bị triệt tiêu.

Khi đó, tất cả mọi nang noãn thứ cấp, dù có sở hữu hay không một lượng lớn thụ thể với FSH, cũng không còn khả năng bắt đủ FSH để phát triển. Chu kỳ buồng trứng sẽ kết thúc bằng sự thoái triển của mọi nang noãn mà không có nang noãn vượt trội được chọn lọc. Nếu E_2 ngoại sinh được dùng với liều lượng thấp hơn liều ức chế hoàn toàn thì sự ức chế sẽ dẫn đến phát triển nang noãn không hoàn toàn. Trong trường hợp này, các nang noãn có thể sẽ bắt đầu đi vào phát triển, nhưng sẽ không có nang noãn vượt trội do hàm lượng không đủ cao của FSH lưu hành.

Như vậy, nguyên lý thứ nhất của tránh thai nội tiết là: cần phải đưa một lượng lớn E_2 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là phong tỏa hoàn toàn sự tiết FSH của tuyến yên và để đạt mục tiêu cuối cùng là có được các chu kỳ không có nang noãn vượt trội sẵn sàng cho phóng noãn.

Trong chu kỳ buồng trứng tự nhiên, FSH sẽ đạt đỉnh vào N6 của chu kỳ. Nếu E_2 ngoại sinh được dùng muộn, sau khi FSH tự nhiên đã đạt đỉnh sinh lý thì sự ức chế cũng sẽ dẫn đến phát triển nang noãn không hoàn toàn. Như vậy, để triệt tiêu hoạt động chế tiết FSH của buồng trứng, E_2 cần phải được dùng càng sớm càng tốt trong chu kỳ, ngay từ trong các ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt.

Nếu muốn thực hiện tránh thai qua đường uống thì ethinyl estradiol là phân tử estrogen thích hợp nhất để đạt được mục đích này.

Muốn sử dụng được E_2 vào mục đích tránh thai, cần phải đưa một lượng lớn E_2 ngoại sinh vào cơ thể, sao cho các phân tử E_2 vẫn giữ nguyên cấu trúc cũng như tính khả dụng sinh học của nó.

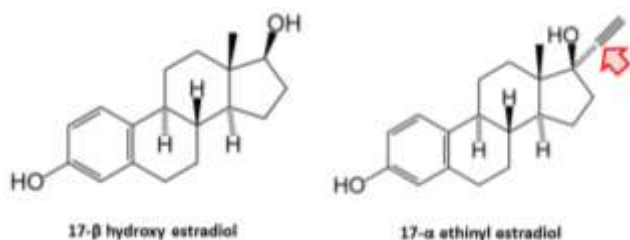
Nếu E_2 được đưa vào cơ thể bằng đường uống, nó sẽ được hấp thu, rồi theo tĩnh mạch cửa về gan. Tại gan, E_2 nhanh chóng bị chuyển hóa và bất hoạt sau lần qua gan đầu tiên (hiệu ứng qua gan lần đầu). Muốn tránh được hiệu ứng qua gan lần đầu, có thể chọn một trong hai cách:

1. Phải thay đổi đường dùng sang đường ngoài tiêu hóa
2. Dùng một cách nào đó bảo vệ phân tử E_2 không bị hủy hoại bởi hiệu ứng qua gan lần đầu.

Nếu chọn đường ngoài tiêu hóa, thì cần phải giải bài toán liên quan đến việc đưa một lượng lớn E_2 vào cơ thể một cách thường xuyên và dài hạn, mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho người dùng. Nhiều dạng bào chế đã từng được thử nghiệm cho mục tiêu tránh thai như miếng dán da phóng thích chậm E_2 , các dạng tiêm bắp phóng thích dài

hạn E₂... nhưng tất cả đều không nhận được sự ủng hộ của người dùng do có quá nhiều bất tiện liên quan đến việc dùng ngoài đường tiêu hóa.

Nếu chọn đường tiêu hóa, nhất thiết phải thay đổi cấu trúc phân tử E₂. Phân tử E₂ có thể được thay đổi bằng nhiều cách như ester hóa (estradiol valerate), gắn thêm nhóm chức (17- α ethinyl estradiol, mestranol), hay vi hạt mịn (micronized estradiol). Sau khi được hấp thu ở đường tiêu hóa, các phân tử đã chuyển đổi được vận chuyển đến gan, ở đó chúng sẽ được hoàn nguyên thành E₂.



Hình 2a: (trái) Phân tử 17-β hydroxy estradiol (estradiol tự nhiên)
Phân tử E₂ có một chức rượu ở vị trí 17-β, sẽ bị hủy khi qua gan.

Hình 2b: (phải) Phân tử 17-α ethinyl estradiol (EE)

EE có cấu trúc giống hệt E₂, ngoại trừ việc có thêm một chức Ethinyl ở vị trí C₁₇ trên khung steroid (mũi tên đỏ). Việc thay thế chức rượu bằng chức ethinyl ở vị trí 17-α này đảm bảo các đặc tính sinh hóa của EE là chống được hiện tượng qua gan lần đầu để được tái sử dụng trong chu trình gan-ruột.

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

Một điểm quan trọng nữa cần lưu ý là dược lực học và dược động học của các dạng bào chế này không như nhau. Dạng ester và dạng vi hạt mịn phải được dùng nhiều lần trong ngày để có thể duy trì nồng độ đủ cao E₂, trong khi đó 17-α ethinyl estradiol (EE) có thể duy trì ở nồng độ đủ cao E₂ trong máu bằng một lần dùng duy nhất trong ngày.

EE có được đặc tính này là do chu trình tái sử dụng của EE tại tá tràng và hồng tràng. Các phức bộ EE gắn đường được bài thải theo đường mật vào tá tràng. Hệ vi khuẩn tá tràng sẽ lấy đường ra khỏi phức bộ EE-đường, hoàn nguyên EE để được tái hấp thu. Chu trình gan-ruột là điều kiện quan trọng đảm bảo cho EE có tác dụng kéo dài đến 24 giờ, sau một lần dùng duy nhất hàng ngày. Nhờ đặc điểm này mà EE có thể được dùng với mục đích tránh thai. Mọi thay đổi của khuẩn hệ ruột sẽ ảnh hưởng đến dược động học của EE.

EE có thể gây thromboses mạch do huyết khối.

Nguy cơ thromboses mạch do huyết khối của EE lệ thuộc chủ yếu vào cơ địa và một phần vào liều của EE.

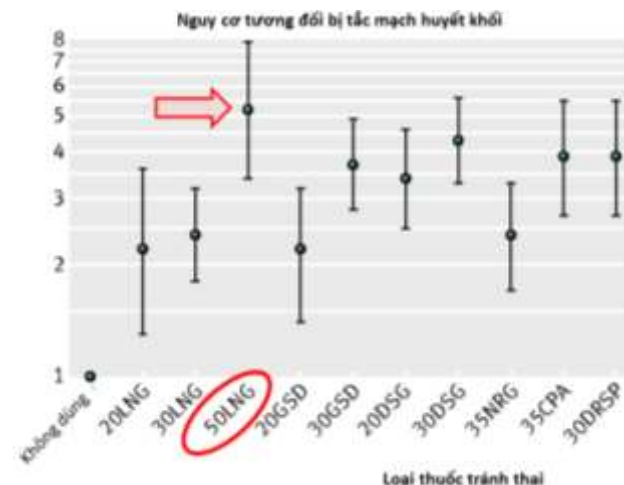
Tuy nhiên, việc dùng EE liên quan đến một tác dụng phụ nghiêm trọng. EE có khả năng gây tăng đông, dẫn đến hình thành huyết khối. Khả năng xuất hiện của huyết khối khi dùng EE xuất hiện thường xuyên với những liều EE cao, lớn hơn 35 μ g mỗi ngày.

Khi giảm liều EE xuống còn ≤ 35 μ g mỗi ngày, khả năng xuất hiện huyết khối có giảm đi, nhưng không bị triệt tiêu, do nó còn lệ thuộc vào yếu tố cơ địa như các đột biến tăng đông máu, tiền sử, bệnh lý van tim ...

Khi giảm liều EE xuống còn thấp hơn 20 μ g mỗi ngày, ta sẽ mất đi khả năng ức chế tuyến yên. Hệ quả là các nang

noãn thứ cấp có thể được chọn lọc, nhưng chưa đủ FSH để trở thành nang de Graaf. Chúng có thể trở thành nang de Graaf bất cứ lúc nào, khi nồng độ FSH bị vượt ngưỡng.

Cần nhớ rằng việc giảm liều EE xuống rất thấp cũng không loại bỏ hoàn toàn nguy cơ huyết khối.



Hình 3: 17-α ethinyl estradiol và nguy cơ tương đối (RR) xảy ra huyết khối, theo hàm lượng EE và theo loại progestogen

Nguy cơ tắc mạch do huyết khối có liên quan đến việc sử dụng EE. Mọi chế phẩm có chứa EE đều làm tăng nguy cơ bị tắc mạch do huyết khối.

Liều 50 μ g (mũi tên đỏ) EE mỗi ngày liên quan đến nguy cơ cao của tắc mạch do huyết khối.

Với liều dùng ≤ 35 μ g EE mỗi ngày, ta không ghi nhận được sự khác biệt về nguy cơ huyết khối với các liều dùng EE khác nhau, tuy nhiên lại ghi nhận thấy có sự khác biệt khi quan tâm đến loại progestogen được dùng trong công thức. Nguy cơ gia tăng của thromboses mạch do huyết khối với một số loại progestogen có lẽ liên quan đến khả năng chuyển hóa thành EE của progestogen hơn là liên quan đến bản thân của progestogen.

Ghi chú: viết tắt tên các progestogen

LNG: Levonorgestrel	GSD: Gestodene
DSG: Desogestrel	NRG: Norgestimate
CPA: Cyproterone Acetate	DRSP: Drospirenone

Nguồn: bmj.com

EE có thể gây tăng nguy cơ xơ vữa mạch máu.

Nguy cơ này lệ thuộc vào liều của EE, cơ địa và các yếu tố tùy hành khác.

EE còn làm tăng nguy cơ xảy ra xơ vữa mạch máu. Nguy cơ này lệ thuộc chủ yếu vào cơ địa, nhất là tuổi và sự hiện diện các yếu tố nguy cơ như tiền sử đột quỵ, hút thuốc lá.

Hiện diện các yếu tố nguy cơ sẽ giới hạn chỉ định của EE trong tránh thai.

PROGESTOGEN

Nguyên lý thứ nhì của tránh thai nội tiết: cần đưa một lượng lớn P₄ ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là ngăn chặn hoàn toàn sự xuất hiện đỉnh LH của tuyến yên và để đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn phóng noãn.

$\Delta 4$ -Progesterone (P₄) là một hormone do hoàng thể sản xuất. Trong chu kỳ tự nhiên, tế bào hoàng thể sẽ phóng thích P₄ vào máu ngoại vi. Nồng độ P₄ tăng dần sẽ tạo phản hồi âm mạnh dần trên tuyến yên và hạ đồi, làm giảm dần sự phóng thích GnRH và LH, đồng thời gây ly giải hoàng thể.

Nếu đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể để tạo ra một nồng độ P_4 cao, thì nồng độ cao nhân tạo của P_4 sẽ dẫn đến phản hồi âm trên hạ đồi-yên. Nếu nồng độ P_4 nhân tạo lên đến mức rất cao thì sản xuất LH từ tuyến yên hầu như bị triệt tiêu. Do vắng mặt của LH, mọi noãn nang, kể cả các noãn nang giả định rằng đã được chọn lọc, cũng sẽ không thể đạt được đến trưởng thành cuối cùng để có thể trở thành nguồn cung cấp giao tử cái đơn bội. Chu kỳ sẽ kết thúc như là một chu kỳ không có phóng noãn.

Như vậy, nguyên lý thứ nhì của tránh thai nội tiết là: cần phải đưa một lượng lớn P_4 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là ngăn chặn hoàn toàn sự xuất hiện đỉnh LH của tuyến yên và để đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn phóng noãn.

Nguyên lý 3rd của tránh thai nội tiết: thời điểm bắt đầu và độ dài của việc đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể sẽ ảnh hưởng đến cửa sổ làm tổ, giúp đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn sự làm tổ của phôi, nếu có thụ tinh.

Trong chu kỳ tự nhiên, cửa sổ làm tổ được mở ra vào ngày thứ 5 sau khi bắt đầu có sự hiện diện của P_4 , và đóng lại 5 ngày sau đó.

Nếu bắt đầu đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể sớm hơn thời điểm phóng noãn, thì cửa sổ làm tổ sẽ bị di dời ra phía trước. Khi đó, giả định rằng nếu phóng noãn và có thụ tinh thì phôi vẫn không thể làm tổ do cửa sổ làm tổ đã đóng lại ở thời điểm phôi thoát màng.

Cũng do tác dụng đối kháng estrogen của P_4 , nếu đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể một cách liên tục và kéo dài, thì cửa sổ làm tổ sẽ đóng thường trực, nội mạc tử cung sẽ bị thay đổi theo chiều hướng không thể tiếp nhận phôi làm tổ.

Như vậy, nguyên lý thứ ba của tránh thai nội tiết là: thời điểm bắt đầu và độ dài của việc đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể sẽ ảnh hưởng đến cửa sổ làm tổ, giúp đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn sự làm tổ của phôi, nếu có thụ tinh.

Progestogen là một nội tiết tổng hợp, với đường dùng đa dạng, khả dụng cho mục đích tránh thai.

Tương tự E_2 , muốn sử dụng được P_4 vào mục đích tránh thai, cần phải đưa một lượng lớn P_4 ngoại sinh vào cơ thể, sao cho các phân tử P_4 vẫn giữ nguyên tính khả dụng sinh học của nó.

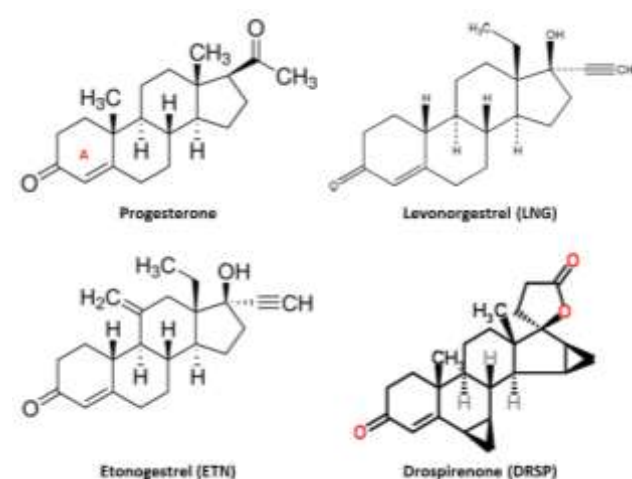
Khi dùng qua đường uống, P_4 cũng chịu tác động của hiệu ứng qua gan lần đầu. Để tránh hiệu ứng này, ngày nay, người ta dùng progestogen, là tên gọi chung của các phân tử có tính năng tương tự với P_4 , dùng qua đường ngoại tiêu hóa hoặc qua đường tiêu hóa nhưng không bị hủy hoại bởi hiệu ứng qua gan lần đầu.

Progestogen có khả năng gắn với thụ thể của P_4 . Do gắn được trên thụ thể của P_4 , các progestogen có chung đặc điểm là khả năng ức chế rất mạnh trên LH, hoạt tính mạnh trên nội mạc tử cung. Vì thế, chúng đóng vai trò không thể thay thế trong tránh thai bằng nội tiết ngoại sinh. Tùy cấu trúc phân tử mà các progestogen khác nhau có khả năng ức chế khác nhau trên LH. Khả năng gây biến đổi cửa sổ làm tổ cũng thay đổi theo loại progestogen.

Hóa dược hiện đại đã cung cấp được giải pháp cho việc đưa một lượng lớn progestogen vào cơ thể một cách thường xuyên và dài hạn, mà không gây ảnh hưởng bất lợi

cho người dùng. Các hệ thống cho phép phóng thích dài hạn progestogen đã được dùng rộng rãi cho mục tiêu tránh thai. Các hệ thống này có hiệu quả tránh thai rất cao do cơ chế tác dụng nhiều tầng, nhưng phải đối mặt với các tác dụng ngoại ý liên quan đến việc bộc lộ dài hạn với progestogen mà không có E_2 đối kháng.

Hóa dược hiện đại cũng phát triển rất nhiều các dạng progestogen khả dụng qua đường uống. Điều này cho phép thực hiện sự kết hợp giữa EE và progestogen trong công thức của tránh thai nội tiết qua đường uống.



Hình 4: Progesterone và các progestogen

P_4 có khả năng gắn trên thụ thể của nó nhờ vào vòng **A** đặc trưng có 1 chức ketone và một nối đôi ở vị trí C_4 . Mọi progestogen đều có khả năng gắn kết trên thụ thể của P_4 do có cấu trúc vòng A của khung steroid giống hệt với vòng A của P_4 .

Các progestogen không bị ảnh hưởng bởi hiệu ứng qua gan lần đầu là nhờ vào chức ethynyl ở vị trí $17-\alpha$, ngoại trừ Drospirenone.

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



Hình 5: Progestogen là thành phần chủ lực của nhiều phương pháp tránh thai khác nhau, với progestogen đơn độc hay phối hợp với EE.

Hình 5a: (trên, trái) Dụng cụ tử cung tránh thai phóng thích chậm LNG.

Hình 5b: (trên, phải) Thuốc tránh thai khẩn cấp có LNG.

Hình 5c: (dưới, trái) Thuốc tránh thai uống hàng ngày chỉ chứa DSG.

Hình 5d: (dưới, phải) Thuốc tránh thai tiêm phóng thích chậm MPA.

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

Progestogen có tác dụng bất lợi trên chuyển hóa glucid. Nguy cơ này lệ thuộc vào loại progestogen.

Ngoài khả năng ức chế trên GnRH, LH và đối kháng estrogen, tất cả các progestogen đều có các hoạt tính khác như khả năng giữ muối, nam hóa, ảnh hưởng bất lợi trên chuyển hóa lipid và glucid. Do phải dùng dài hạn, nên nếu muốn được dùng trong tránh thai thì progestogen phải không có các tác dụng này, hoặc nếu có phải là ở mức tối

thiếu. Các progestogen hiện hữu đều không gây giữ nước và muối, không gây nam hóa, nhưng vẫn còn một ít khả năng gây rối loạn chuyển hóa glucid. Dù chỉ là bất thường về sinh hóa của chuyển hóa carbohydrate, rối loạn này vẫn là một điểm cần phải lưu ý khi dùng progestogen trong tránh thai.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/