

## SỬ DỤNG ESTROGEN TRONG NGỪA THAI VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH PHỤ KHOA (Phần 2)

**GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng<sup>(1,2,3)</sup>,  
BS. Hồ Ngọc Anh Vũ<sup>(3)</sup>**

<sup>(1)</sup>Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM

<sup>(2)</sup>Hội Phụ Sản Việt Nam

<sup>(3)</sup>Bệnh viện Mỹ Đức

### SỬ DỤNG ESTROGEN TRONG NGỪA THAI

#### Sơ lược lịch sử

- **Năm 1927:** Adolf Butenand và các nhà nghiên cứu Đức đã phân lập được hormone sinh dục **estrone** từ tử cung, nhau thai và đã nhận được giải thưởng Nobel.
- **Năm 1929:** Adolf Butenandt và Edward Adelberg Doisy đã phân lập (độc lập với nhau) và đã xác định được cấu trúc hóa học của estrogen.
- **Năm 1938:** các nhà khoa học Đức phát triển **ethinyl estradiol (EE)** – một estrogen vẫn còn được sử dụng rộng rãi trong các viên thuốc ngừa thai hiện nay.

- **Năm 1960:** Công ty Dược phẩm Searle (Hoa Kỳ) đưa Enovid® (norethynodrel + mestranol) ra thị trường tại Hoa Kỳ.
- **Ngày 01/01/1961:** khu vực Châu Á-Thái Bình Dương có thuốc viên tránh thai đầu tiên, Anovlar® (norethindrone acetate + EE) do Schering (Úc) cung cấp.

Khoảng 6 tháng sau, nó được giới thiệu ở Châu Âu nhưng **chỉ được kê toa cho phụ nữ đã lập gia đình và được sự đồng ý của chồng.**

Hiện nay, trên thị trường đã có nhiều loại thuốc viên tránh thai nội tiết kết hợp (TVTNTKH) gồm:

- Estrogen: mestranol (chỉ trong TVTNTKH đầu tiên Enovid®), EE, estradiol valerate.

- Progestin là loại nội tiết tổng hợp có tính chất giống như progesterone của nang hoàng thể, nhưng tính chất progesteric mạnh hơn.

Trong hơn nửa thế kỉ, TVTTNTKH là thuốc được nghiên cứu nhiều nhất, nhằm mục tiêu đem lại hiệu quả tránh thai cao mà an toàn nhất cho người sử dụng, đồng thời, cũng đem lại nhiều lợi ích khác cho phụ nữ, ngoài việc tránh thai. Các thay đổi của TVTTNTKH gồm:

- Giảm hàm lượng estrogen, thay EE bằng loại estrogen gần với thiên nhiên hơn như estradiol valerate hay 17 $\beta$ -estradiol.
- Được cải tiến, tìm ra những progestin mới, đem đến nhiều lợi ích, ngoài việc ngăn chặn rụng trứng trong mục đích kế hoạch hóa gia đình.
- Thay đổi liệu trình uống.

### Hạ thấp hàm lượng estrogen

Do EE có thể có một số tác dụng không tốt cho sức khỏe người sử dụng, nên hàm lượng estrogen trong TVTTNTKH luôn luôn được quan tâm, cải tiến và giảm thấp:

- Năm 1960: 80-150 $\mu$ g mestranol trong Enovid<sup>®</sup>.
- Năm 1961: 50 $\mu$ g EE trong Anovlar<sup>®</sup>.
- Năm 1973: Schering mở đầu kỉ nguyên thuốc viên tránh thai liều thấp (chứa < 50 $\mu$ g EE) với Microgynon<sup>®</sup>.
- Loại thuốc viên ngừa thai hiện đại ngày nay chỉ chứa 20-30 $\mu$ g EE.

Thực ra, từ TVTTNTKH đầu tiên Enovid<sup>®</sup>, nhà sản xuất có ý định đưa ra một loại thuốc viên nội tiết chỉ có một loại progestogen tổng hợp – norethynodrel – nhằm ức chế hiện tượng rụng trứng qua ức chế tuyến yên tiết ra LH. Tuy nhiên, trong quá trình tổng hợp norethynodrel, lại xuất hiện một chất estrogen với hàm lượng rất nhỏ mestranol. Do đó, trong TVTTNTKH đầu tiên chứa 9,85mg norethynodrel và 0,15mg mestranol, tên thương mại là Enovid<sup>®</sup>. Người ta nghiên cứu thêm và nhận thấy estrogen lại có thêm lợi ích ngừa thai khi

ức chế thêm tuyến yên tiết ra FSH và vẫn giúp cho nội mạc tử cung (NMTC) phát triển chứ không teo mỏng quá lâu so với viên thuốc chỉ có progestogen. Do EE là một estrogen tổng hợp và mạnh, có thể có tác dụng không có lợi như trên nên TVTTNTKH ngày càng được nhà sản xuất nghiên cứu giảm hàm lượng. Ngoài ra, nhiều nhà nghiên cứu cố gắng thay EE bằng 17 $\beta$ -estradiol, nhưng chưa thành công vì tỉ lệ ra huyết giữa chu kì cao, giảm tuân thủ điều trị và tăng tỉ lệ ngưng sử dụng.

### Cơ chế tác động của thuốc viên nội tiết tránh thai kết hợp

- Ức chế tuyến yên và vùng hạ đồi: thành phần progestogen ức chế tuyến yên, không tổng hợp LH, nang noãn không thể trưởng thành và rụng trứng, trong khi thành phần estrogen ức chế sự chế tiết FSH nên không thể có nang vượt trội.
- Estrogen giữ cho NMTC ổn định: không bong ra trong khi còn uống thuốc nên không gây xuất huyết âm đạo bất thường. Estrogen còn có tác dụng tăng thụ thể progesterone nội bào nên có thể giảm lượng progestin cần thiết.
- Progestogen có tác dụng trên NMTC và chất nhầy cổ tử cung: giữ cho NMTC không bị tăng sản và cũng không phát triển đủ mức cần thiết cho sự làm tổ. Progestogen còn làm cho chất nhầy tại kênh cổ tử cung đặc lại, gây khó khăn, ngăn cản tinh trùng chui vào buồng tử cung, nên không thể có thụ tinh.

### Tính chất đặc trưng của estrogen khi qua gan

- Kích thích tăng tổng hợp một số yếu tố đông máu 2, 7, 9, 10, làm tăng đông.
- Tăng tổng hợp angiotensinogen, từ đó, chuyển biến thành angiotensine và kích thích tuyến thượng thận tiết ra aldosterone, giữ nước và muối.
- Tăng tổng hợp SHBG (sex-hormone-binding globuline), nên có thể giảm bớt tác dụng nam hóa do progestin; các TVTTNTKH thế hệ đầu tiên còn có một ít androgen có tác dụng nam hóa.

Thuốc viên tránh thai hiện là biện pháp ngừa thai được sử dụng phổ biến hàng thứ ba và được phân phối rộng rãi nhất (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Contraceptive Use, 2007-2009).

Ngày nay, khoảng 14% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản ở Việt Nam và hơn 21% tại TPHCM đã lựa chọn thuốc viên nội tiết như biện pháp giúp sinh sản có kế hoạch, có chủ đích để cuộc sống được thanh thản và hạnh phúc hơn (Tổng Cục Dân số, 2009).

Năm 1999, báo The Economist (The Economist Millenium Issue, December 1999) bình chọn thuốc viên tránh thai là một **tiến bộ khoa học và công nghệ vĩ đại nhất của thế kỉ 20**.

## ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG

### Sinh lí trong chu kì không phóng noãn

#### **Trong chu kì không phóng noãn**

Nồng độ estrogen tăng lên kéo dài do các nang noãn được chiếu mộ từ đầu chu kì phát triển, tổng hợp estradiol.

Không phóng noãn nên không có thành lập hoàng thể, không có progesterone đối kháng, không biến đổi được toàn bộ NMTC thành chế tiết.



Không còn hiện tượng bong NMTC – khi nồng độ progesterone và estradiol giảm xuống mạnh do hoàng thể teo nhỏ vào cuối chu kì kinh nguyệt nên kinh nguyệt không xảy ra đều đặn mỗi tháng.

Nồng độ estrogen tăng kéo dài làm cho NMTC cứ dày lên, mạch máu không tăng trưởng kịp. NMTC không đủ máu nuôi, hoại tử và bong ra từng mảng nhỏ, gây ra huyết kéo dài.

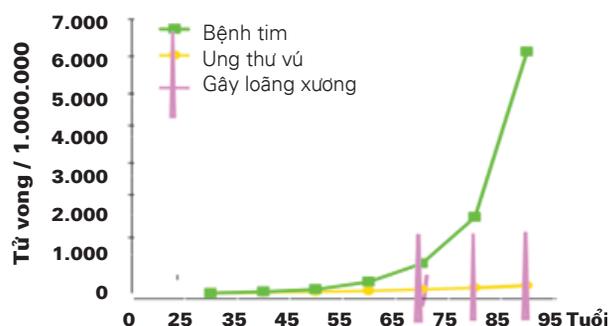
### Điều trị xuất huyết tử cung bất thường

Do không phóng noãn, thiếu progesterone, cường estrogen như mô tả bên trên hoặc do thiếu estrogen vì dự trữ nang noãn tại buồng trứng giảm, không tổng hợp đủ estradiol như trường hợp mãn kinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy 2/3 các trường hợp rong huyết tuổi mãn kinh là do NMTC và / hoặc niêm mạc âm đạo mỏng, dễ tổn thương, chảy xước, chảy máu. Để chẩn đoán thiếu estrogen, cần làm siêu âm, đo NMTC. Độ dày NMTC có thể là biểu hiện lâm sàng trung thực của nồng độ estrogen trong cơ thể.

Có khi, NMTC dày, cần phải nạo sinh thiết. Khi nạo buồng tử cung xong, NMTC mỏng, có thể sử dụng estrogen phối hợp với progestogen để kích thích NMTC phát triển ngay, lấp đầy sang chấn do nạo gây ra để làm ngưng chảy máu, đồng thời cũng khống chế sự phát triển của NMTC bằng progestogen kèm theo.

## ESTROGEN VÀ TUỔI MÃN KINH

Khi buồng trứng không còn hoặc còn rất ít nang noãn thứ cấp, estrogen không còn được tổng hợp đủ, người phụ nữ bước vào tuổi mãn kinh. Đây là thời kì thường có nhiều bệnh lí làm ảnh hưởng đến sức khỏe và cuộc sống của phụ nữ, do các rối loạn thần kinh thực vật, thường gặp nhất là rối loạn vận mạch và các bệnh lí do thiếu hụt estrogen như: bệnh tim mạch, loãng xương, rối loạn tiết niệu - sinh dục, bệnh Alzheimer... trong đó, thường gặp nhất là bệnh tim mạch và tỉ lệ mắc



Kramarow E et al. (1999). Health and Aging Chartbook. Health; United States. National Center for Health Statistics; 1999.

Biểu đồ 1

phải - tử vong ở phụ nữ cao hơn nam giới.

### Bệnh tim mạch và estrogen tuổi mãn kinh

Tại Hoa Kỳ, tử vong do bệnh tim mạch ở phụ nữ cao hơn tỉ lệ tử vong do ung thư kết hợp với bệnh đái tháo đường. Tỷ lệ mắc bệnh tim mạch tăng một cách đáng kể ở nam giới sau 35 tuổi, trong khi đó, ở phụ nữ là sau 55 tuổi.

Các nghiên cứu ban đầu cho thấy bệnh tim mạch hiếm gặp ở phụ nữ trước mãn kinh, do đó, thiếu hụt estrogen chính là một trong những nguyên nhân gây bệnh. Rõ ràng estrogen có vai trò bảo vệ tim mạch cho phụ nữ *trước mãn kinh*, do có nhiều tác dụng như: ức chế tác dụng của enzyme lipase tại gan dẫn đến tăng HDL-C và giảm LDL-C, tăng tổng hợp nitric oxide và prostacyclin gây giãn mạch và giảm thromboxan là chất co mạch; ngăn chặn tác hại của chất amyloid-β trên các tế bào máu, nhất là bạch cầu và tiểu cầu, ngăn chặn viêm tế bào nội mạch, sự chết tế bào (apoptosis) và sự kết dính của tiểu cầu và bạch cầu vào thành mạch.

Nghiên cứu KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) do Hội Mãn kinh Bắc Mỹ tiến hành (2007-2012) cho thấy nếu sử dụng hormone thay thế buồng trứng ngay trong thời điểm quanh mãn kinh, ở phụ nữ trong độ tuổi 42-59, thì estrogen có nhiều lợi ích so với các

tác dụng bất lợi cho sức khỏe và chất lượng cuộc sống của phụ nữ vì:

- Điều trị những triệu chứng rối loạn vận mạch, rối loạn tiết niệu-sinh dục.
- Bảo vệ tim mạch.
- Dự phòng loãng xương.
- Có thể làm chậm xuất hiện bệnh Alzheimer.

Tuy nhiên, nếu phụ nữ còn tử cung thì không thể sử dụng estrogen đơn thuần mà phải kết hợp với progestogen để ngăn chặn sự phát triển quá mức của NMTC, để dẫn đến tăng sản rồi ung thư NMTC.

### Kết hợp progestogen-estrogen có thể có lợi cho tim mạch

Tác dụng của progestogen trên lipid phụ thuộc vào *liều và đường dùng* của progestogen.

Progestogen có tính *kháng androgen* thì có lợi trên chuyển hoá lipid và sự đề kháng insulin hơn so với progestogen có tính androgen.

Progestogen có tính *kháng mineralocorticoid* thì không làm tăng huyết áp và không có tác dụng phụ giữ muối và nước.

Với phụ nữ dưới 60 tuổi mới mãn kinh trong vòng

10 năm, có triệu chứng rối loạn mãn kinh trung bình hoặc nặng; nên được chỉ định sử dụng estrogen hoặc estrogen / progestogen phù hợp, sẽ đem lại nhiều lợi ích cho sức khỏe người phụ nữ hơn là nguy cơ.

Cần xem xét cẩn thận trước và trong khi cho phụ nữ tuổi mãn kinh sử dụng estrogen hoặc estrogen kết hợp progestogen để tránh những tác dụng không có lợi của hormone cho người sử dụng.

### **Loãng xương tuổi mãn kinh**

Tuy có nhiều nghiên cứu đã được công bố và tác dụng của ERT (liệu pháp thay thế estrogen đơn thuần) / HRT (liệu pháp hormone thay thế) trên phụ nữ mãn kinh, nhưng chỉ có 15 nghiên cứu quan sát có xem xét về gãy xương. Các nghiên cứu này cho thấy phụ nữ sử dụng ERT / HRT giảm nguy cơ gãy xương so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu về gãy xương do loãng xương (SOF), giảm nguy cơ gãy xương thường kết hợp với việc có sử dụng ERT / HRT lâu dài. Thử nghiệm PEPI (Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions) theo dõi 875 phụ nữ trong 3 năm đã chứng minh: ở nhóm có sử dụng ERT / HRT, mật độ xương tăng đáng kể 5,3-6,8% ở cột sống và 3,4% ở cổ xương đùi so với nhóm sử dụng giả dược; nhưng tần suất gãy xương mới xảy ra không thay đổi đáng kể và các trường hợp gãy xương cũng không được chẩn đoán xác định bằng X-quang. Trong nghiên cứu HERS, với 2.673 phụ nữ có nguy cơ loãng xương thấp, tỉ lệ gãy xương trên lâm

sàng cũng không khác nhau có ý nghĩa giữa nhóm có sử dụng ERT / HRT và nhóm giả dược.

Trong một nghiên cứu khác, thử nghiệm lâm sàng 1 năm, với 75 phụ nữ loãng xương, ERT / HRT làm giảm rất đáng kể nguy cơ gãy cột sống, đến 61% phụ nữ/năm. Chứng cứ này, cộng với kết quả nhiều nghiên cứu trên mật độ xương, cho thấy ERT / HRT có thể làm giảm tỉ lệ gãy xương cho phụ nữ tuổi mãn kinh có nguy cơ cao bị loãng xương.

Tuy nhiên, các hiệp hội mãn kinh trên thế giới không khuyến cáo sử dụng estrogen bổ sung cho phụ nữ mãn kinh nếu chỉ để dự phòng loãng xương. Nếu phụ nữ mãn kinh không có các triệu chứng cơ năng của mãn kinh làm giảm chất lượng cuộc sống, thì có thể sử dụng các loại thuốc khác để dự phòng loãng và gãy xương ở phụ nữ có nguy cơ cao.

## **SỬ DỤNG ESTROGEN TRONG MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP KHÁC**

- Tử cung nhi hóa: cần có kinh nguyệt mỗi tháng hoặc cần có thai, có thể tạo chu kì bằng estrogen và progestogen.
- Khi thực hiện các phẫu thuật đường âm đạo cho phụ nữ mãn kinh, cần cho sử dụng estrogen trước và sau mổ để niêm mạc âm đạo dày lên, có nhiều mạch máu đến, sẽ mau lành vết thương.
- Điều hòa mức độ “phàm ăn” (bulimia nervosa): do tăng thêm lượng và hoạt hóa serotonin, estrogen cải thiện mức độ thèm ăn quá độ (phàm ăn). Nghiên cứu cho thấy sự thèm ăn thường xảy ra khi nồng độ estrogen thấp và progesterone cao. Ở người có bệnh thèm ăn quá độ, 17 $\beta$ -estradiol thoa hoặc dán da hay uống đều cải thiện được tình trạng này.
- Điều chỉnh chiều cao của các bé gái: sử dụng estrogen làm đĩa sụn liên hợp ở 2 đầu xương dài (xương đùi, xương ống chân...) với hóa, ngưng tăng trưởng chiều cao ở các bé gái cao sớm và quá mức bình thường.



Trường hợp “Ashley treatment” hiện vẫn còn gây tranh cãi tại Hoa Kỳ (bé Ashley bị khuyết tật thần kinh nặng bẩm sinh; khi bé được 6 tuổi rưỡi, cao 135cm, đã được sử dụng estrogen làm ngưng tăng chiều dài, cắt tử cung, cắt ruột thừa và 2 chồi vú).

- Một số mĩ phẩm có chứa chất “li trích từ bánh nhau” như: dầu gội, kem thoa mặt... có estrogen, có thể gây dậy thì sớm, hiện nay đã bị Cục Quản lí Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Foods and Drugs Administration – FDA) buộc phải ghi rõ xuất xứ và thành phần hormone.

## TÓM TẮT

1. Estrogen là một hormone sinh dục nữ, có nhiều dạng, nhiều tác dụng trên cơ thể phụ nữ, nhất là các cơ quan sinh sản.
2. Estrogen có thể được sử dụng để:
  - Ngừa thai.
  - Điều trị xuất huyết tử cung bất thường.
  - Điều trị các triệu chứng cơ năng của mãn kinh.
  - Dự phòng được loãng xương, các bệnh tim mạch, bệnh Alzheimer ở phụ nữ cao tuổi nếu được sử dụng sớm, quanh tuổi mãn kinh.
  - Trước khi sử dụng estrogen cho bệnh nhân (có hoặc không có kèm theo progesterone), cần thông tin đầy đủ và tư vấn thật thận trọng về các tác dụng thuận lợi cũng như ảnh hưởng của estrogen trên cơ thể và sức khỏe của từng người.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benmansour S, Weaver RS, Barton AK, Adeniji OS, Fraser A (2012). Comparison of the effects of estradiol and progesterone on serotonergic function. *Biol Psychiatry*; 71,633-641.
2. Blackburn S (2014). *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology*. Elsevier Health Sciences; 146 - ISBN 978-0323-29296-2.
3. Christensen A, Dewing P, Micevych P (2011). Membrane-initiated estradiol signaling induces spinogenesis required for female sexual receptivity. *J Neurosci*; 31,17583-17589.

4. Darabi M, Ani M, Panjehpour M, Rabbani M, Movahedian A, Zarean E (2011). Effect of estrogen receptor  $\beta$  A1730G polymorphism on ABCA1 gene expression response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Genet Test Mol Biomarkers*; 15,11-15.
5. Estrogen (CHEBI:50114). ChEBI. Retrieved 15 July 2015.
6. Greek Word Study Tool: “oitros” (2011). Perseus Digital Library. Retrieved; 12-28.
7. Gunther DF, Diekema DS (2006). Attenuating growth in children with profound developmental disability: a new approach to an old dilemma. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 160,1013-1017.
8. Handa RJ, Ogawa S, Wang JM, Herbison AE (2012). Roles for oestrogen receptor  $\beta$  in adult brain function. *J Neuroendocrinol*; 24,160-173.
9. Kurzer MS (2002). Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr*; 132,570S-573S.
10. Lasiuk GC, Hegadoren KM (2007). The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women. *Biol Res Nurs*; 9,147-160.
11. Miller KK, Al-Rayyan N, Ivanova MM, Mattingly KA, Ripp SL, Klinge CM, Prough RA (2013). DHEA metabolites activate estrogen receptors alpha and beta. *Steroids*; 78,15-25.
12. Nelson LR, Bulun SE (2001). Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*; 45(3 Suppl), S116-S124.
13. NIH - Menopausal Hormone Therapy Information (2007). National Institute of Health. Retrieved 2008-03-04.
14. Rothenberg, Carla J (2005). The rise and fall of estrogen therapy: The history of HRT (PDF). Retrieved 2006-10-27.
15. Ryan KJ (1982). Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Res*; 42(8 Suppl), 3342S-3344S.
16. Soltysik K, Czekaj P (2013). Membrane estrogen receptors – Is it an alternative way of estrogen action? *J Physiol Pharmacol*; 64,129-142.
17. Strauss JF, Barbieri RL (2013). *Yen and Jaffes Reproductive Endocrinology*. Elsevier Health Sciences; 226- ISBN 978-1-4557-2758-2.
18. Tata JR (2005). One hundred years of hormones. *EMBO Reports*; 6,490-496.
19. Wang S, Huang W, Fang G, Zhang Y, Qiao H (2008). Analysis of steroidal estrogen residues in food and environmental samples. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*; 88,1-25.
20. Whitehead SA, Nussey S (2001). *Endocrinology: an integrated approach*. Oxford: BIOS: Taylor & Francis. ISBN 1-85996-252-1.
21. Wise A, O'Brien K, Woodruff T (2011). Are oral contraceptives a significant contributor to the estrogenicity of drinking water? *Environ Sci Technol*; 45,51-60.
22. Zhang M, Huang J, Xie X, Holman CD (2009). Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women. *Int J Cancer*; 124,1404-1408.