



## SỬ DỤNG THUỐC TRÁNH THAI PHỐI HỢP ĐƯỜNG UỐNG VÀ NGUY CƠ THUYỀN TẮC MẠCH

**ThS. Đặng Quang Vinh**

*CGRH, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP HCM*

**T**huốc viên tránh thai phối hợp (OC) được cho là một trong những phát triển có tính cách mạng trong lãnh vực sức khỏe sinh sản. Sau hơn 50 năm ra đời, thuốc viên tránh thai hiện là một trong những biện pháp tránh thai hiện đại được phụ nữ lựa chọn nhiều nhất. Bên cạnh hiệu quả cao trong phòng ngừa thai ngoài ý muốn, các thuốc viên tránh thai đường uống còn có những tác dụng có lợi khác như giúp điều hòa chu kỳ kinh nguyệt, giảm các triệu chứng thống kinh..., trong đó, có tác dụng bảo vệ người sử dụng khỏi một số nguy cơ ung thư như ung thư niêm mạc tử cung, ung thư buồng trứng và ung thư trực tràng.

Cơ chế hoạt động của OC chủ yếu là ức chế quá trình phát triển của nang noãn và ngăn ngừa hiện tượng phóng noãn. Thành phần chính của OC là sự kết hợp

giữa estrogen và các dạng progestin thuộc các thế hệ khác nhau. Nồng độ estrogen đã được giảm dần trong thời gian qua, xuống đến 30 microgram hay thấp hơn ở một số chế phẩm gần đây nhằm mục đích giảm bớt các tác dụng phụ và tăng tính chấp nhận của sản phẩm mà tác dụng ngừa thai vẫn không bị ảnh hưởng.

Bên cạnh đó, các thế hệ progestin khác nhau cũng được sử dụng để đưa vào thành phần của OC, với những thế hệ sau thường ít có tính hướng androgen hơn. Người ta thường chia các progestin sử dụng trong OC thành 4 thế hệ. Thế hệ 1 là các estrane, bao gồm các derivative của testosterone, điển hình là norethisterone (NE), lynestrenol (LYN), norethynodrel và dienogest (DNG). Levonorgestrel (LNG), norgestrel (NG), cyproterone acetate (CPA) được xếp vào



nhóm progestin thế hệ thứ 2. Thế hệ thứ 3 bao gồm desogestrel (DSG), gestodene (GSD) và norgestimate (NGM). Thế hệ thứ 4 của progestin là drospirenone (DRSP) là một dẫn xuất của spironolactone.

Việc kiểm soát chu kỳ trong thời gian sử dụng OC là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tuân thủ. Trước đây, người ta thường cho rằng các dạng xuất huyết như spotting (ra huyết lắt nhắt) hay breakthrough bleeding (ra huyết do dư nội tiết) phụ thuộc nhiều vào hàm lượng của estrogen trong viên thuốc tránh thai. Tuy nhiên, kết quả của 2 nghiên cứu có thiết kế chặt chẽ trên những phụ nữ sử dụng OC liên tục cho thấy tình trạng spotting xuất hiện phụ thuộc nhiều vào loại progestin có trong thành phần OC, hơn là hàm lượng của estrogen. Khi so sánh hiệu quả ngừa thai của các thế hệ progestin, một nghiên cứu tổng quan hệ thống không cho thấy có sự khác biệt giữa các thế hệ progestin. Tuy nhiên, sử dụng progestin thế hệ 3 cho tỉ lệ tiếp tục dùng thuốc cao hơn thế hệ 2, và thế hệ 2 cao hơn thế hệ 1.

Như đã đề cập, sử dụng OC đem đến hiệu quả ngừa thai cao và một số tác động có lợi khác. Tuy nhiên, OC thường được cho là có liên quan đến nguy cơ thuyên tắc mạch. Thuyên tắc mạch là một bệnh lý hiếm nhưng có thể để lại hậu quả nghiêm trọng, thường có liên quan đến tình trạng xuất hiện của những cục máu đông ở các tĩnh mạch sâu của chân và vùng chậu. Các yếu tố thuận lợi cho thuyên tắc mạch xảy ra có thể bao gồm tuổi cao, hút thuốc lá, tình trạng bất động kéo dài, béo phì và có thai. Ngoài ra, các yếu tố di truyền như đột

biến gen quy định yếu tố V Leiden cũng đóng một vai trò quan trọng nhất định trong sự hình thành các huyết khối tĩnh mạch. Hiện nay, đa số các nghiên cứu đều cho thấy sử dụng các loại OC có thể làm tần suất thuyên tắc mạch xảy ra cao hơn so với nhóm không sử dụng, từ 5/10.000 ở nhóm không sử dụng lên đến 9-10/10.000 ở nhóm có sử dụng OC. Tuy nhiên, tần suất này ở những phụ nữ có thai là 29/10.000 và thời kỳ hậu sản có thể lên đến 300-400/10.000. Trên thực tế, quanh thời điểm năm 1995, khi Tổ chức Y tế Thế giới ra khuyến cáo về nguy cơ thuyên tắc mạch của một số thế hệ thuốc ngừa thai mới, một làn sóng sợ sử dụng OC và các dữ liệu cho thấy tình hình sức khỏe của phụ nữ trong thời gian đó bị ảnh hưởng nghiêm trọng, thông qua tỉ lệ thai ngoài ý muốn tăng cao, dẫn đến tình trạng phá thai tăng kèm theo nguy cơ tăng các bệnh lý về thuyên tắc mạch. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch tăng cao ở nhóm sử dụng OC, tuy nhiên, nguy cơ này tăng cao nhất khi mới bắt đầu sử dụng và sẽ giảm dần theo thời gian sử dụng. Trong một nghiên cứu đoàn hệ trên những phụ nữ sử dụng OC tuổi từ 15 đến 49, nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch tăng cao 2,8 lần và tỉ lệ thuận với liều estrogen sử dụng. Nguy cơ này cũng giảm theo thời gian sử dụng, trong năm đầu nguy cơ là 4,2 trong khi sau 4 năm sử dụng, nguy cơ này giảm xuống còn 2,8 lần. Kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong một nghiên cứu bệnh chứng trên 1.524 phụ nữ có sử dụng OC so với 1.524 phụ nữ thuộc nhóm chứng. Kết quả cho thấy nguy cơ thuyên tắc xảy ra cao nhất ở những tháng đầu sử dụng OC.

Các nghiên cứu cho thấy thuyên tắc tĩnh mạch có liên quan đến nội tiết, nhất là estrogen, do đó, nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch có thể phụ thuộc vào hàm lượng estrogen có trong viên OC. Những thế hệ thuốc ngừa thai trước đây thường có nồng độ estrogen cao có thể có nguy cơ thuyên tắc mạch cao hơn so với những thuốc ngừa thai hiện đang sử dụng (thường có nồng độ estrogen <50 microgram). Nghiên cứu cho thấy những phụ nữ dùng OC chứa hàm lượng estrogen cao (>50 microgram) có nguy cơ thuyên tắc mạch cao gấp 3-5 lần so với những người dùng thuốc ngừa thai có hàm

lượng <50 microgam. Về lý thuyết, sử dụng các loại thuốc OC có chứa nồng độ ethinyl estradiol thấp hơn 35 microgam có thể làm giảm nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch, nhưng đến nay, chưa có dữ liệu nào ủng hộ chắc chắn cho giả thuyết này.

Trong những năm gần đây, các tiến bộ mới trong OC thường liên quan đến việc sử dụng các progestin thế hệ mới. Chính những loại progestin này đã góp phần làm giảm một số tác dụng không mong muốn có thể có và tăng các tác động có lợi của OC. Các thuốc ngừa thai thế hệ thứ 3 có chứa các progestin có tính hướng androgen ít hơn và giảm các tác động không mong muốn trên hệ tim mạch và chuyển hóa, do đó, được xem là an toàn hơn các loại OC sử dụng các progestin của thế hệ trước. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy các loại OC sử dụng progestin thế hệ thứ 3 hay mới nhất là drospirenone có thể làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch. Các nghiên cứu hiện nay về việc này thường gặp phải một số vấn đề như chọn mẫu, khoảng thời gian từ khi bắt đầu dùng OC cho đến khi tham gia nghiên cứu, thời gian theo dõi... Một số nghiên cứu cho thấy so với levonorgestrel, sử dụng OC có chứa desogestrel, gestoden và drospirenone có thể làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch lần lượt là 2,2 (KTC 95% là 1,7-3); 2,1 (KTC 95% là 1,6-2,8) và 2,1 (KTC 95% là 1,2-2,5). Tuy nhiên, một nghiên cứu bệnh chứng khác thực hiện trên 3.048 phụ nữ cho thấy sử dụng OC có chứa drospirenone không làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch, với RR=1,7 (KTC 95% là 0,7- 3,9). Trong một nghiên cứu meta analysis gần đây nhất và năm 2012



trên 16 nghiên cứu đoàn hệ và 39 nghiên cứu bệnh chứng, các tác giả cho thấy nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch ở nhóm có sử dụng OC so với không sử dụng là 3,41 (KTC 95% là 2,98-3,92). Khi khảo sát tác động của các loại OC thế hệ mới có chứa drospirenone so với nhóm OC khác, nguy cơ thuyên tắc mạch không khác biệt (OR=1,13 với KTC 0,94-1,35).

Tóm lại, việc sử dụng thuốc ngừa thai đường uống có thể làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch, nhất là trong vài tháng đầu sử dụng. Các loại thuốc có hàm lượng estrogen <50 microgam có thể giúp giảm bớt nguy cơ. Các chứng cứ y học gần đây nhất cho thấy các thuốc OC có chứa progestins thuộc các thế hệ thứ 3 hay drospirenone không làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch một cách có ý nghĩa thống kê. Một điểm cần lưu ý là các số liệu nói trên, dù có ý nghĩa về mặt xác suất thống kê, nhưng vẫn cần được đánh giá chính xác về mặt ý nghĩa lâm sàng, nhất là khi các dữ liệu cho thấy nguy cơ thuyên tắc mạch ở nhóm phụ nữ có thai và giai đoạn hậu sản tăng cao hơn nhiều lần so với những phụ nữ có sử dụng OC. Do đó, hiện nay, các tác giả đều đồng ý rằng các lợi ích mà OC đem lại cần được đánh giá cao hơn những nguy cơ có thể có trong quá trình sử dụng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gronich N, Lavi I and Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ 2011; 183:1319-25.
2. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gulmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.pub2.
3. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf. 2012; 35:191-205.
4. Shapiro S and Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36: 33-38.