THUỐC NỘI TIẾT NGỪA THAI KẾT HỢP VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG[1]

BS. Trần Thị Thu Vân

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

Hiện nay, thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp được chỉ định phổ biến cho phụ nữ hoặc trẻ vị thành niên có hội chứng buồng trứng đa nang nhằm giúp cải thiện các rối loạn nội tiết và các đặc điểm lâm sàng. Tác dụng của thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp trên chu kỳ kinh nguyệt, triệu chứng cường androgen như rậm lông, nồng độ testosterone trong huyết thanh, cân nặng, tỷ lệ eo/hông, bilan lipid máu và nồng độ đường huyết được báo cáo nhiều và phụ thuộc vào loại chế phẩm thuốc, thời gian sử dụng, nồng độ thuốc và sự tương tác thuốc với các thành phần khác. Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp bao gồm estrogen (estrogen tự nhiên hoặc ethinyloestradiol tổng hợp) và các chế phẩm progestin có đặc điểm dược lý và lâm sàng khác nhau. Do đó, tính hiệu quả và tác dụng phụ của thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp ở bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) rất đa dạng. Chế phẩm, công thức và liều dùng của thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp nào tối ưu vẫn chưa được làm rõ[2,3]. Vậy thuốc viên nội tiết ngừa thai kết hợp có thực sự hiệu quả trong việc quản lý phụ nữ và trẻ vị thành niên có PCOS không?

Khi chỉ định cho bệnh nhân dùng thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp, các bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc về các tác dụng phụ và các chống chỉ định. Các chống chỉ định tuyệt đối bao gồm phụ nữ có tiền căn đau nửa đầu, huyết khối tĩnh mạch sâu, nhồi máu phổi, mang gen rối loạn đông máu, nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh lý mạch vành, tiền căn nhồi máu cơ tim, đột quỵ, bệnh van tim phức tạp, ung thư vú, bệnh lý thần kinh, bệnh xơ gan mức độ nghiêm trọng và khối u gan ác tính. Phụ nữ sau sinh 6 tuần với các yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch trung tâm (ví dụ: bất động, truyền máu khi sinh, BMI > 30 kg/m^2, băng huyết sau sinh, khoảng cách giữa các lần mang thai ngắn, tiền sản giật, hút thuốc lá), và có thêm các yếu tố nguy cơ khác của huyết khối tĩnh mạch cần được cân nhắc[4].

Các bằng chứng hiện tại cho thấy thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp chứa levonorgestrel, norethisterone và norgestimate (progestins thế hệ 1, 2, 3) có mức độ nguy cơ thấp nhất đối với huyết khối tĩnh mạch. Hơn nữa, progestins thế hệ 4 bao gồm chế phẩm có estrogen tự nhiên giúp giảm đáng kể nguy cơ này. Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với 35 mcg ethinyloestradiol và cyproterone acetate không nên được sử dụng như là thuốc điều trị đầu tay và được chỉ định để điều trị các trường hợp rậm lông hoặc mụn trứng cá mức độ vừa và nặng, do nguy cơ cao gây khuyết khối tĩnh mạch.

TỔNG HỢP CÁC BẰNG CHỨNG HIỆN NÀY VỀ THUỐC NỘI TIẾT NGỪA THAI KẾT HỢP

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với liều ethinyloestradiol cao: được báo cáo ở hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với liều ethinyloestradiol cao (≥ 30 μg) và thấp (20 μg) trong 12 tháng với nguy cơ nhiễu thấp, không tiến hành phân tích gộp. Rậm lông được báo cáo ở cả hai nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt, với mức độ bằng chứng trung bình. Các kết cục khác (BMI, tỷ lệ eo/hông, FAI, nồng độ testosterone toàn phần và SHBG), chỉ được báo cáo trong một nghiên cứu, với sự khác biệt về nồng độ SHBG tăng hơn ở nhóm 30 μg, mức độ bằng chứng thấp.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp progestin thế hệ 1 với thế hệ 3: một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với nguy cơ nhiễu cao nghiên cứu trên 4 nhóm. Chlormadinone acetate, progestin thế hệ 1 được so sánh với desogestrel và gestodene. Nồng độ testosterone và androstenedione, SHBG tăng ở nhóm progestin thế hệ 1, mức độ bằng chứng rất thấp.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp progestins thế hệ 1 và thế hệ 4 báo cáo trên bốn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với nguy cơ nhiễu cao. Chlormadinone acetate là progestin thế hệ 1 được so sánh với progestin thế hệ 4 là drospirenone trong 3 – 24 tháng. Một phân tích gộp cho thấy DHEAS (bằng chứng thấp) và androstenedion (bằng chứng rất thấp) giảm nhiều ở nhóm drospirenone. Đối với các kết cục khác được báo cáo, không làm phân tích gộp, với mức độ chứng cứ rất thấp, testosterone tự do, cholesterol, nồng độ CRP thấp hơn ở nhóm dùng chế phẩm drospirenone. Ngoài ra không có sự khác biệt ở những kết cục khác.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp progestins thế hệ 2 và 3 báo cáo trên hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng và cả hai đều có nguy cơ nhiễu cao. Một nghiên cứu phân tích chéo nghiên cứu trên 4 nhánh trong 6 tháng. Cả 2 nghiên cứu đều bao gồm levonorgestrel thế hệ thứ hai với desogestrel thế hệ thứ 3, nhưng không phân tích gộp. Nghiên cứu bắt chéo cho thấy FAI giảm, SHBG tăng ở nhóm progestin thế hệ 3, mức độ bằng chứng thấp. Các kết cục khác không cho thấy sự khác biệt.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp progestins thế hệ 2 và thế hệ 4 báo cáo trên hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với nguy cơ nhiễu cao, so sánh levonorgestrel thế hệ 2 và drospirenone thế hệ 4, không thực hiện phân tích gộp, Nghiên cứu ghi nhận có sự tăng cao ở FAI và giảm nhiều ở SHBG ở nhóm progestin thế hệ 4 với bằng chứng rất thấp. Đối với các kết cục khác được báo cáo, không có sự khác biệt ở hai nhóm.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp progestins thế hệ 3 và thế hệ 4 báo cáo trên năm nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng ở người lớn với desogestrel hoặc gestodene thế hệ 3, và drospirenone hoặc dienogest thế hệ 4 với bốn nghiên cứu có nguy cơ nhiễu cao và một nghiên cứu có nguy cơ nhiễu thấp. Phân tích gộp cho thấy BMI thấp hơn sau điều trị ở nhóm progestin thế hệ 4 so với thế hệ 3 với mức độ bằng chứng thấp. Nồng độ testosterone toàn phần, LDL thấp, và HDL cao hơn sau điều trị ở nhóm thế hệ 4, mức độ bằng chứng rất thấp.

Các loại thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp khác với ethinyl estradiol và cyproterone acetate báo cáo trên mười nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, trong đó sáu nghiên cứu có nguy cơ nhiễu cao, một nghiên cứu nguy cơ nhiễu trung bình và ba nghiên cứu nguy cơ nhiễu thấp.

Hai nghiên cứu có chiêu mộ trẻ vị thành niên và thời gian theo dõi là từ 3 đến 12 tháng. Nghiên cứu phân tích gộp cho thấy sự kết hợp với ethinyl estradiol và cyproterone acetate giúp giảm BMI, giảm testosterone toàn phần với mức độ bằng chứng thấp và cholesterone, LDL tăng (mức độ bằng chứng rất thấp), giảm rậm lông (mức độ bằng chứng rất thấp).

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với progestins đơn thuần báo cáo trên hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

Bảng 1. Tóm tắt các khuyến cáo hiện nay về thuốc viên nội tiết ngừa thai kết hợp.

Phân loại	Khuyến cáo	GRADE/Chất lượng
Khuyến cáo dựa trên bằng chứng	Thuốc viên nội tiết ngừa thai kết hợp có thể sử dụng ở phụ nữ trưởng thành có PCOS trong độ tuổi sinh sản để điều trị rậm lông và/hoặc rối loạn kinh nguyệt.	– Khuyến cáo có điều kiện ủng hộ lựa chọn – Độ tin cậy rất thấp
Khuyến cáo dựa trên bằng chứng	Thuốc viên nội tiết ngừa thai kết hợp có thể được xem xét chỉ định cho trẻ vị thành niên có yếu tố "gia tăng nguy cơ" hoặc đã được chẩn đoán PCOS để kiểm soát tình trạng cường androgen và rối loạn kinh nguyệt.	– Khuyến cáo có điều kiện ủng hộ lựa chọn – Độ tin cậy rất thấp
Khuyến cáo dựa trên bằng chứng	Nhân viên y tế cần biết rằng sử dụng ethinylestradiol liều cao (≥ 30 mcg) không có lợi ích lâm sàng hơn so với ethinylestradiol liều thấp (< 30 mcg) để điều trị rậm lông ở phụ nữ có PCOS.	– Khuyến cáo có điều kiện ủng hộ lựa chọn – Độ tin cậy rất thấp
Khuyến cáo dựa trên bằng chứng	Chỉ định thuốc viên nội tiết ngừa thai kết hợp ở phụ nữ trưởng thành và trẻ vị thành niên có PCOS nên được cân nhắc theo các khuyến cáo thực hành lâm sàng cho dân số chung vì các chế phẩm hoặc liều cụ thể của progestin, estrogen hoặc thuốc viên nội tiết ngừa thai kết hợp hiện chưa được khuyến cáo.	– Khuyến cáo có điều kiện ủng hộ lựa chọn – Độ tin cậy rất thấp
Khuyến cáo dựa trên bằng chứng	Chế phẩm gồm 35 mcg ethinyl estradiol và cyproterone acetate nên là lựa chọn hàng thứ hai so với các thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp khác, cân bằng giữa lợi ích và tác dụng phụ, bao gồm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch.	– Khuyến cáo có điều kiện ủng hộ lựa chọn – Độ tin cậy rất thấp
Khuyến cáo dựa trên bằng chứng	Có thể cân nhắc thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp chỉ có progestin để bảo vệ nội mạc tử cung dựa trên hướng dẫn của dân số chung do bằng chứng ở phụ nữ có PCOS còn hạn chế.	– Khuyến cáo có điều kiện ủng hộ lựa chọn – Độ tin cậy rất thấp
Quan điểm thực hành	Khi chỉ định thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp ở phụ nữ trưởng thành và trẻ vị thành niên có PCOS hoặc có yếu tố "gia tăng nguy cơ", cần lưu ý: – Giải quyết các triệu chứng chính là quan trọng và xem xét các biện pháp điều trị khác như liệu pháp thẩm mỹ. – Khuyến cáo nhân viên y tế thảo luận về chỉ định sử dụng thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp với người bệnh (bao gồm thông tin chính xác và đảm bảo về tính hiệu quả và an toàn của thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp) để cải thiện tuân thủ điều trị. – Các chế phẩm estrogen tự nhiên và liều estrogen thấp nhất có hiệu quả (chẳng hạn như 20 – 30 mcg ethinyl estradiol hoặc tương đương) nên được xem xét, cân bằng giữa hiệu quả, nguy cơ chuyển hóa, tác dụng phụ, chi phí và tính sẵn có. – Vẫn chưa đủ bằng chứng về hiệu quả của thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp trên nhóm phụ nữ có PCOS, việc sử dụng thuốc nên dựa trên hướng dẫn của dân số chung. – Chống chỉ định tuyệt đối, tương đối và các tác dụng phụ của thuốc viên nội tiết ngừa thai phối hợp nên được xem xét và thảo luận trên từng đối tượng cụ thể. – Các đặc điểm đặt chân của PCOS như thừa cân và nguy cơ bệnh lý tim mạch cần được xem xét.	

với nguy cơ nhiễu cao. Phân tích gộp cho thấy BMI, tỷ lệ eo/hông và testosterone toàn phần không có sự khác biệt (mức độ bằng chứng thấp). Trong một nghiên cứu cho thấy FAI thấp, nồng độ insulin, triglyceride thấp và SHBG cao ở nhóm thuốc ngừa thai kết hợp với mức độ bằng chứng rất thấp.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với nhóm chứng báo cáo trên ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với nguy cơ nhiễu cao. Thời gian nghiên cứu 6 – 24 tháng, không phân tích gộp. Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp chiếm ưu thế hơn nhóm chứng trong việc điều hòa kinh nguyệt (mức độ bằng chứng thấp), giúp cải thiện chất lượng cuộc sống (mức độ bằng chứng rất thấp), giảm cân nặng và nồng độ testosterone, insulin khi so sánh với nhóm chứng (mức độ bằng chứng rất thấp). Đối với các kết cục khác, nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Tác dụng phụ khi điều trị với thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp không đáng kể khi so sánh với nhóm chứng.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp so với placebo phân tích trên một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng chiêu mộ trẻ vị thành niên với nguy cơ nhiễu mức độ trung bình. Điều trị với thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp giúp giảm testosterone, tăng SHBG, giảm FAI với mức độ bằng chứng rất thấp.

Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp so với thay đổi lối sống phân tích trên một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với nguy cơ nhiễu mức độ trung bình. LDL và triglyceride thấp hơn sau khi điều chỉnh lối sống với mức độ bằng chứng thấp. Testosterone toàn phần thấp hơn ở nhóm dùng thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với mức độ bằng chứng rất thấp.

Điều chỉnh lối sống ± điều trị giảm cân với kết hợp thuốc nội tiết và điều chỉnh lối sống ± điều trị giảm cân: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với nguy cơ nhiễu mức độ trung bình. Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp giúp giảm cân, giảm testosterone toàn phần, tăng SHBG, với mức độ bằng chứng rất thấp. OGTT cho thấy chỉ số đường huyết cao hơn ở nhóm thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp với mức độ bằng chứng rất thấp. Ở nhóm kết hợp điều trị, bệnh nhân cải thiện ham muốn tình dục, nhưng không có khác biệt trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống hay vấn đề trầm cảm.

KẾT LUẬN

Mặc dù tương đối an toàn, thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp có những chống chỉ định tuyệt đối và tương đối cũng như những rủi ro và lợi ích đối với bệnh nhân mà các chuyên gia chăm sóc sức khỏe cần cân nhắc. Các đặc điểm của bệnh nhân có PCOS như: BMI, dân tộc và triệu chứng của bệnh nhân có PCOS cần được xem xét khi khuyến nghị dùng thuốc để điều trị. Thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp là phương pháp điều trị không cần kê toa (off – label) dành cho bệnh nhân có PCOS. Tuy nhiên, cần dựa trên bằng chứng để điều trị các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân. Bệnh nhân cần được thông báo về lợi ích, rủi ro và tình trạng quy định. Các cơ quan quản lý nên xem xét phê duyệt thuốc nội tiết ngừa thai kết hợp để sử dụng cho bệnh nhân có PCOS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International evidence–based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome–2023. Reprod Endocrinol. 2023 Sep 29;(69):59–79.
2. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Peña A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Oct;91(4):479–89.
3. Abdel – Maboud M, Menshawy A, Hasabo EA, Abdelraoof MI, Alshandidy M, Eid M, et al. The comparative effectiveness of 55 interventions in obese patients with polycystic ovary syndrome: A network meta-analysis of 101 randomized trials. Atkin SL, editor. PLOS ONE. 2021 Jul 19;16(7):e0254412.
4. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Fertility Regulation Group, editor. Cochrane Database Syst Rev[Internet]. 2014 Mar 3[cited 2023 Nov 27];2014(3). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010813.pub2.