

# LỢI ÍCH CẢI TIẾN LIỆU TRÌNH VIÊN UỐNG TRÁNH THAI

**ThS BS LÊ QUANG THANH**  
**Hà Nội, 16-17/5/2016**

# NỘI DUNG



Tình hình sử dụng các biện pháp tránh thai ở VN và TG

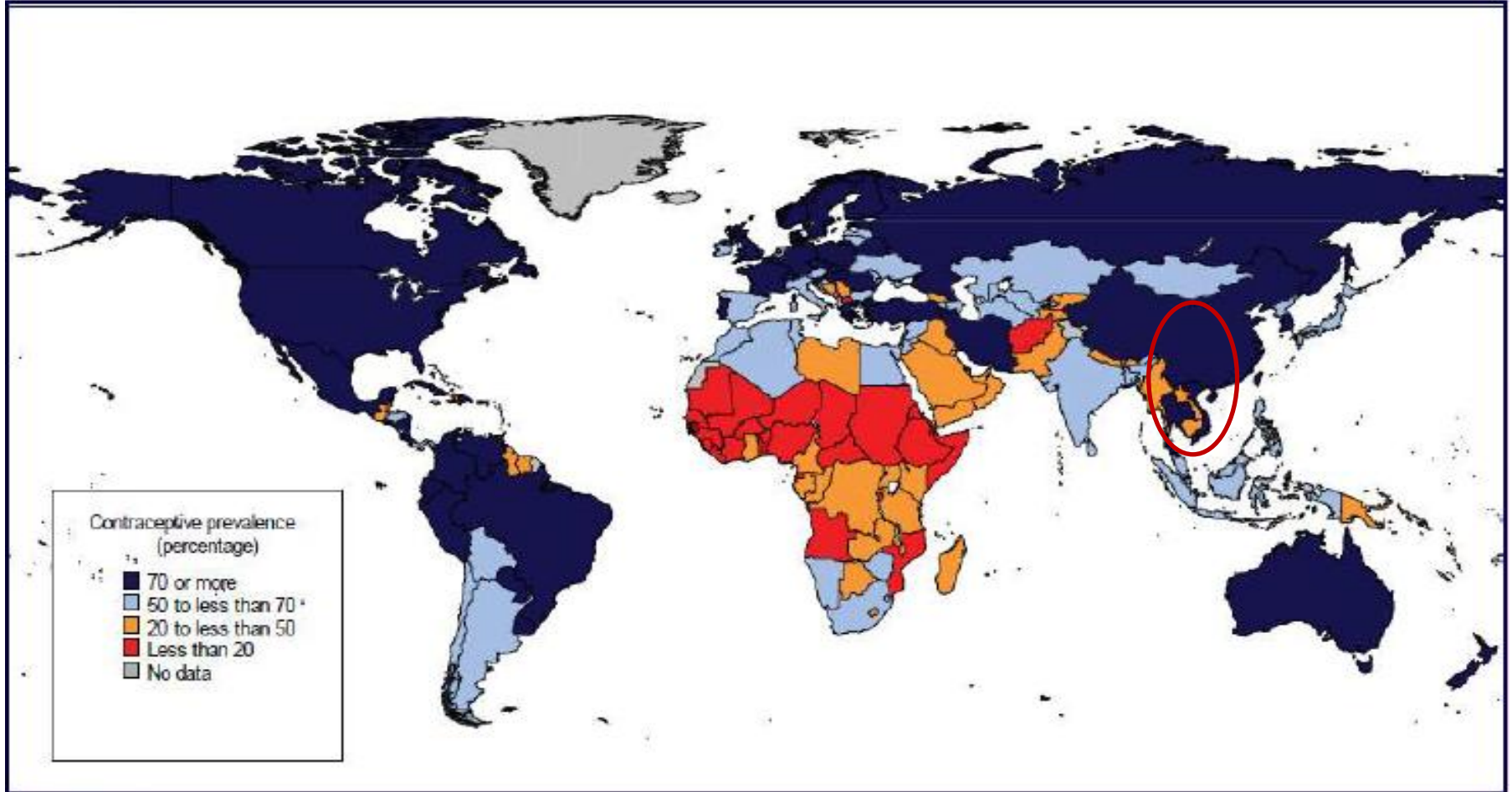
Lịch sử phát triển viên uống tránh thai

Lợi ích cải tiến liệu trình viên uống tránh thai

Kết Luận

# TÌNH HÌNH SỬ DỤNG BIỆN PHÁP TRÁNH THAI TRÊN THẾ GIỚI

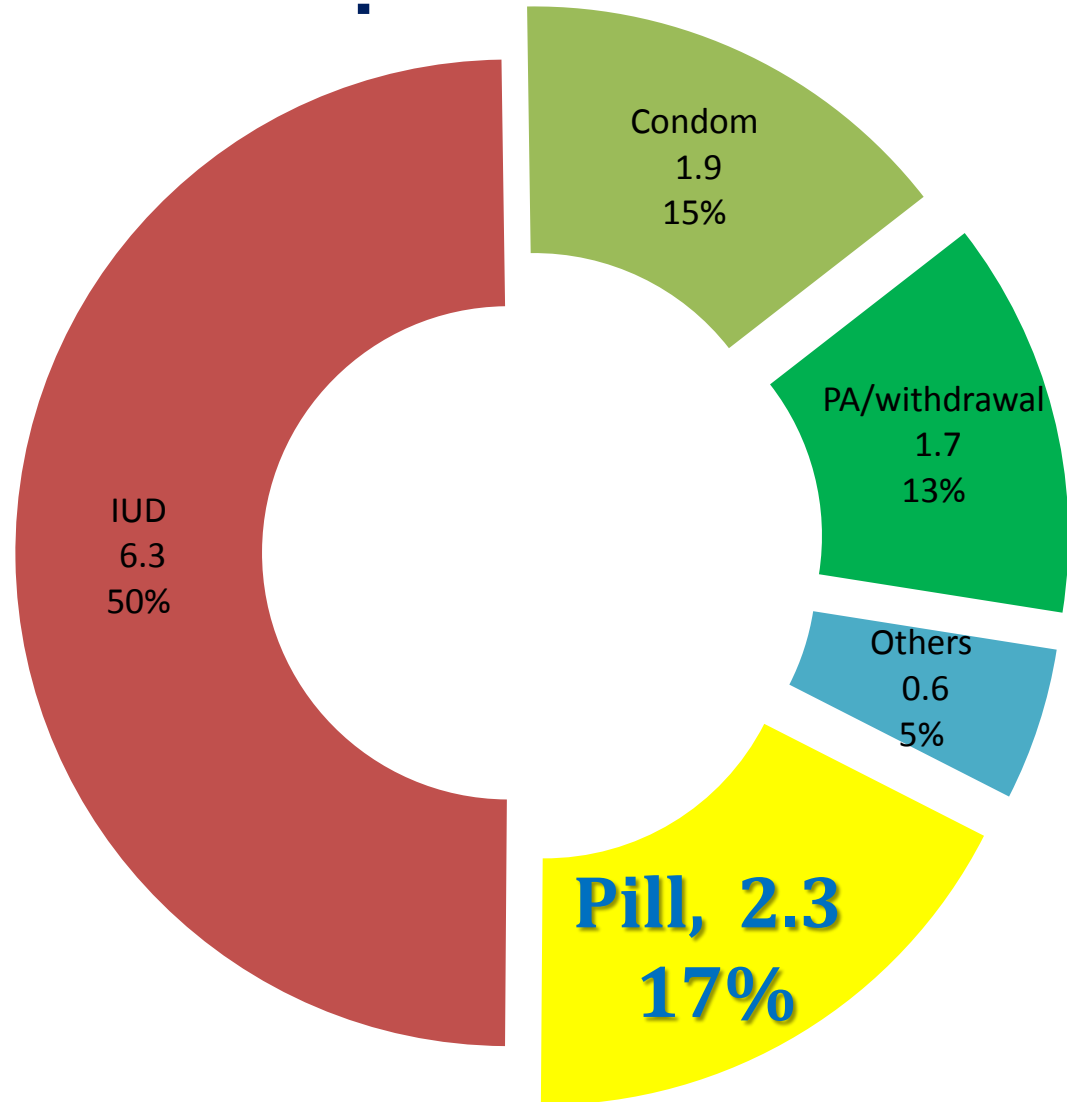
% phụ nữ trong độ tuổi 15-49 sử dụng các BPTT trên thế giới



# TÌNH HÌNH SỬ DỤNG CÁC BIỆN PHÁP TRÁNH THAI Ở VIỆT NAM

**12.8** triệu phụ nữ

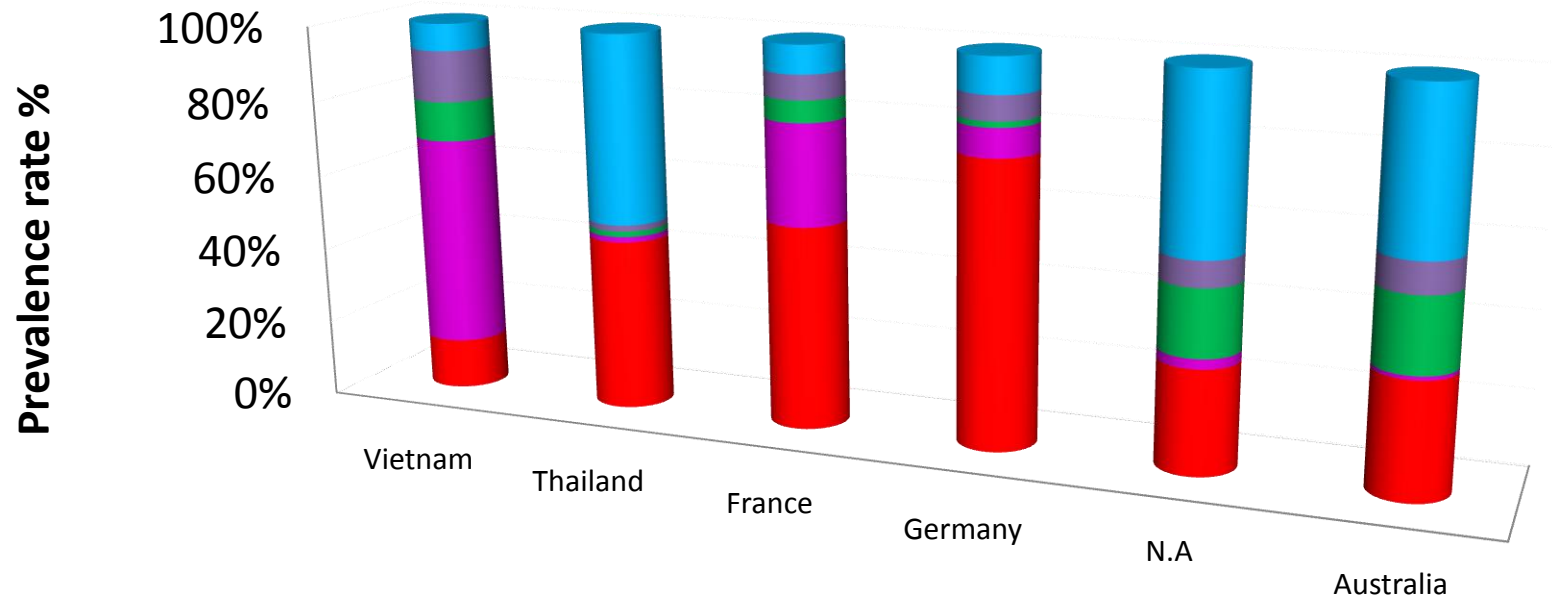
Việt Nam độ tuổi  
15-49 sử dụng các biện pháp  
tránh thai



(\* ) 2004-2012: General Statistics Office. "1/4/2012 PCS: Major findings". 12-2012. Table 4.3. Page 38.

# Xu hướng lựa chọn BPTT ở Việt Nam So với các nước trên thế giới

World Contraceptive Use (2009)



	Vietnam	Thailand	France	Germany	N.A	Australia
Others (Implant, injection, foam...)	5.7%	40.7%	6.1%	6.6%	31.8%	32.4%
Withdrawal/periodic abstinence	10.8%	1.3%	5.3%	4.5%	4.7%	6.3%
Comdom	8.3%	1.2%	4.7%	1.1%	12.2%	15.2%
IUD	43.7%	1.2%	21.9%	5.3%	1.8%	0.8%
Pill	10.4%	36.7%	43.8%	52.6%	19.0%	23.8%

# NHỮNG KHÁI NIỆM VÀ SỰ RA ĐỜI CỦA COC

1927

Adolf Butenand và CS; phân tách được Estrone từ nhau thai; giải thưởng Nobel

1929

Adolf Butenandt và Edward Adelberg Doisy, phân lập và xác định được cấu trúc phân tử của estrogens

1938

Các nhà KH Đức, phát triển ethinyl estradiol

1960

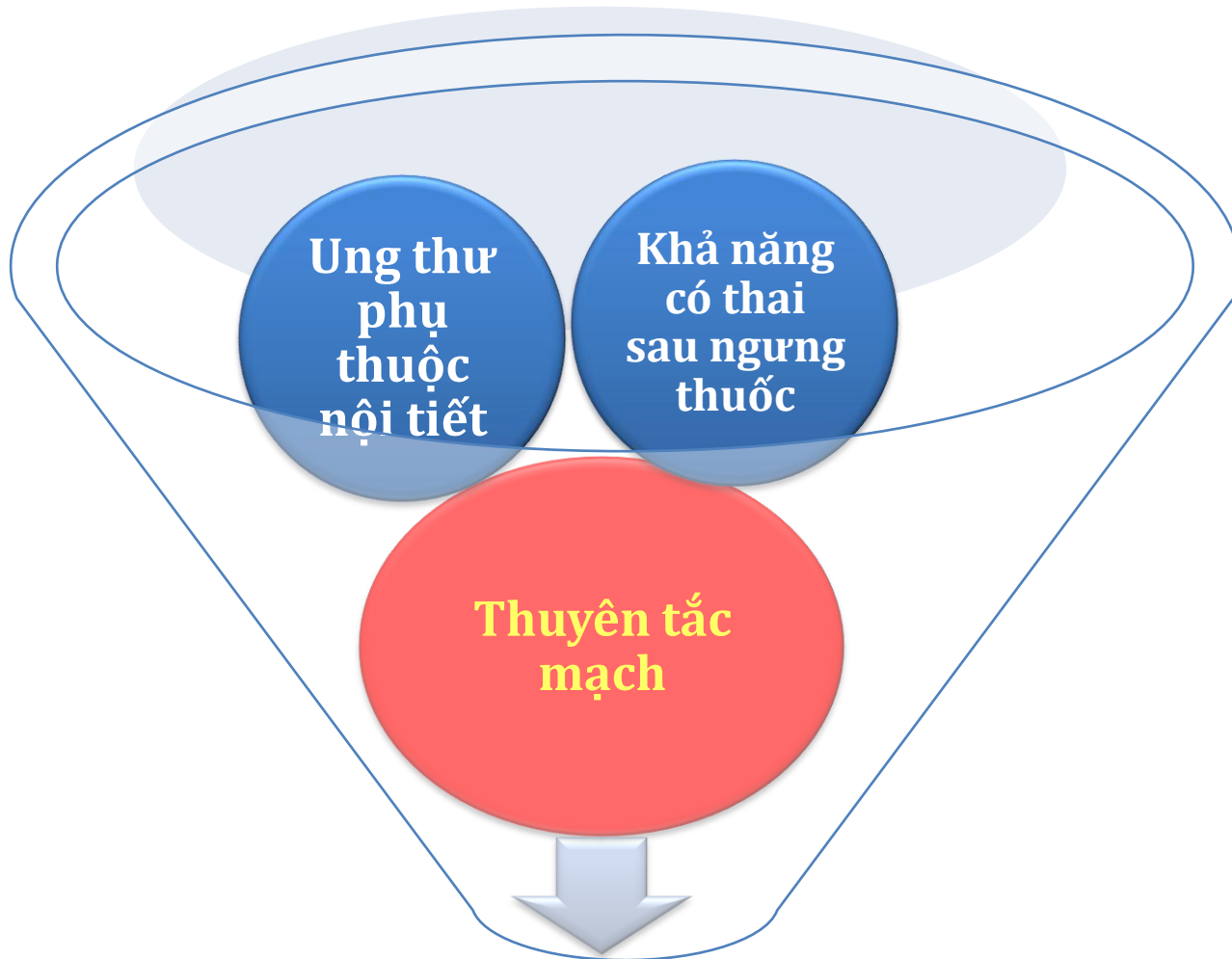
Mỹ, Enovid<sup>®</sup> (norethynodrel + mestranol) được đưa ra thị trường

1961

Anovlar<sup>®</sup> (norethindrone acetate + ethinyl estradiol) , viên thuốc đầu tiên của Châu Á - TBD ra đời

HIỆN  
NÀY

- Viên nội tiết tránh thai kết hợp: Estrogens + Progestins
- Xu hướng:
  - Giảm hàm lượng Estrogens, sử dụng estrogens gần thiên nhiên
  - Cải tiến và tìm ra progestins mới
  - Thay đổi liệu trình



**Những quan ngại khi sử dụng COCs**

# NGUY CƠ HUYẾT KHỐI

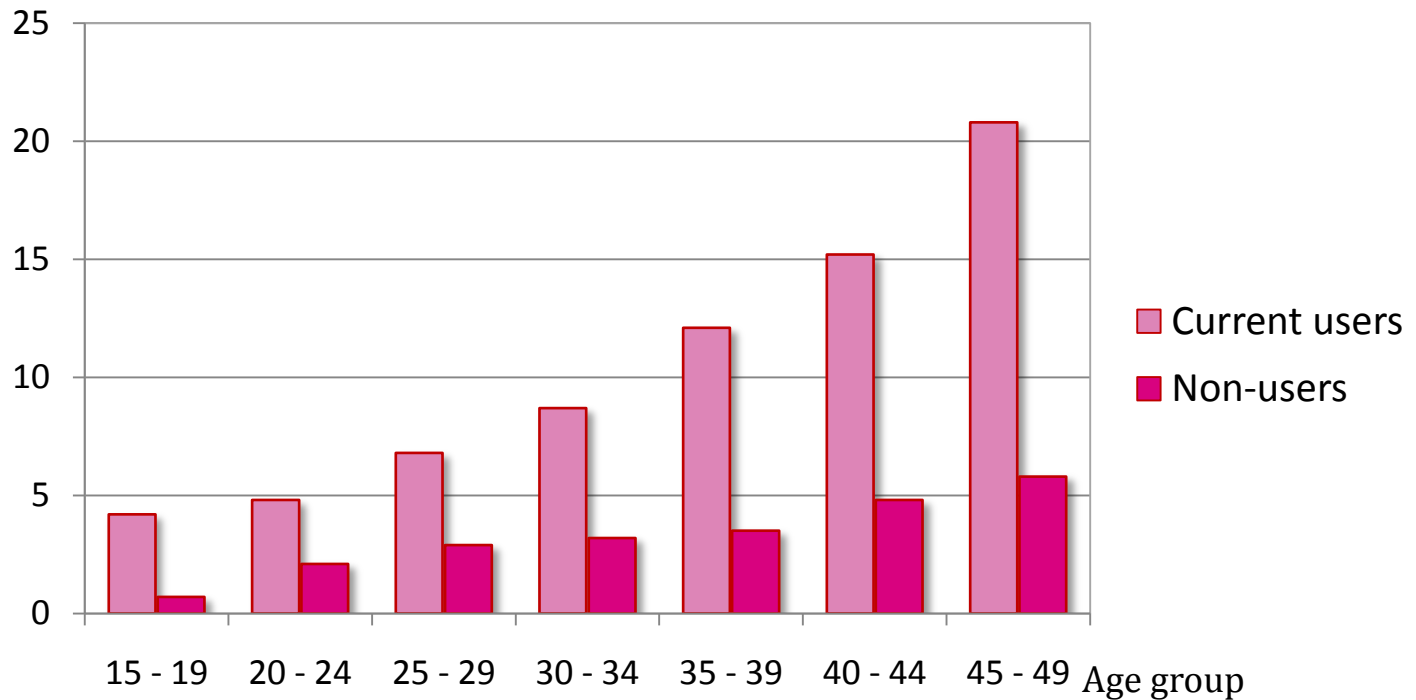


- COCs gây VTE (venous thromboembolism: Thuyên tắc tĩnh mạch) : thấp
- Thường xảy ra ở phụ nữ có sẵn các yếu tố nguy cơ
  - Cao HA, ĐTĐ,
  - Béo phì,
  - Hút thuốc lá
  - Ít vận động)
- Phụ nữ mang thai: nguy cơ VTE **cao gấp nhiều lần** so với phụ nữ dùng COCs.
- Thường xảy ra trong năm đầu sử dụng
- Nguy cơ VTE giảm sau vài tuần ngưng thuốc **tương đương** với người không sử dụng COCs



# Nguy cơ VTE gia tăng theo tuổi

Tỉ lệ trên 10,000 women-years



# NGUY CƠ VTE

## SỬ DỤNG COC VÀ KHÔNG SỬ DỤNG

- Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản
  - ✓ 4–5/10 000 woman-years : Không sử dụng COC
  - ✓ 9-10/10 000 woman-years : Sử dụng COC (số lượng trung bình trên các nghiên cứu)
  - ✓ 29/10 000 woman-years : phụ nữ mang thai
  - ✓ 300–400/10 000 woman-years : phụ nữ sau sinh
- Nguy cơ VTE phụ nữ sử dụng COC
  - Cao nhất ở những tháng đầu sử dụng COC
  - Tương đương với người không sử dụng sau vài tuần ngưng thuốc
  - **Nguy cơ này rất thấp và thấp hơn rất nhiều so với PNCT**

# NGUY CƠ VTE ĐỐI VỚI CÁC LOẠI COC

## Cochrane 2014: Nguy cơ VTE

- Tùy thuộc vào loại progestin và liều EE
- Tương đương nhau đối với COC có 30-35 $\mu$ g EE và gestodene, desogestrel, cyproterone acetate và drospirenone, cao hơn khoảng 50-80% so với loại có levonorgestrel

# NGUY CƠ VTE ĐỐI VỚI TỪNG LOẠI COC

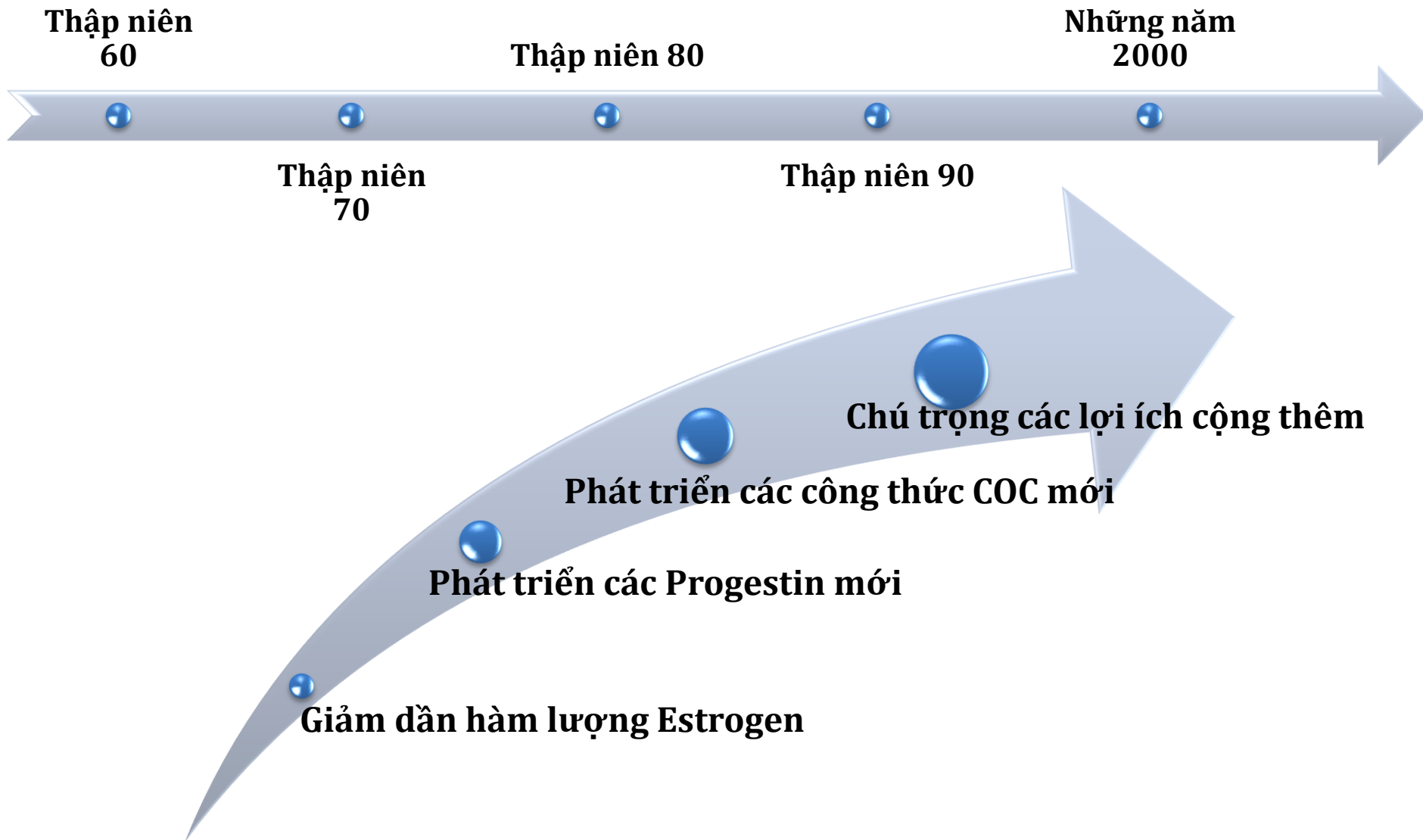
Các nhóm phụ nữ	Nguy cơ VTE /năm
Không sử dụng COC và không mang thai	2/10,000
<b>Levonorgestrel, norethisterone or norgestimate</b>	<b>5-7/10,000</b>
Etonogestrel or norelgestromin	6-12/10,000
<b>Drospirenone, gestodene or desogestrel</b>	<b>9-12/10,000</b>
Chlormadinone, dienogest or nomegestrol	Not yet known <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Further studies are ongoing or planned to collect sufficient data to estimate the risk for these products

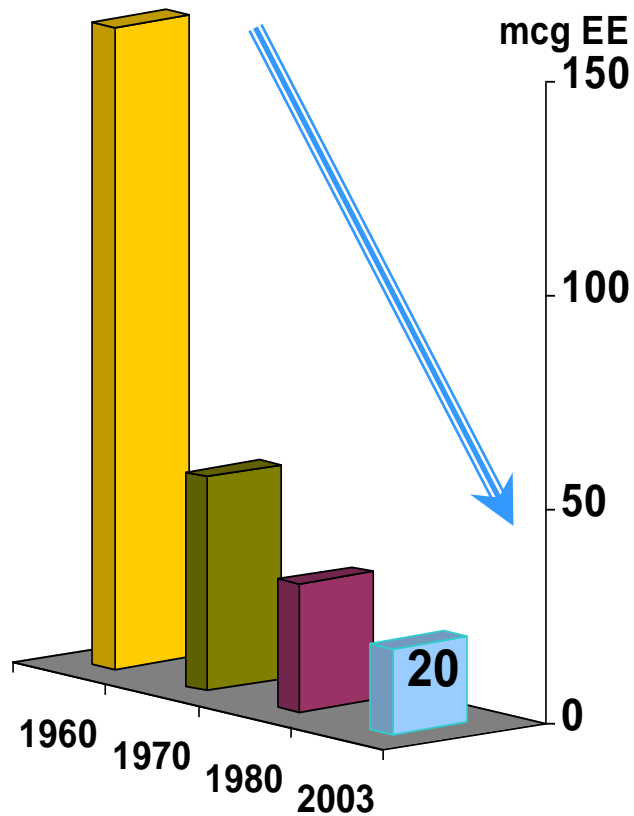
# HIỂU ĐÚNG VỀ NGUY CƠ VTE VÀ COC

- Liều EE càng cao nguy cơ VTE càng cao
- Tỷ lệ VTE không giống nhau giữa các loại COC, tuy nhiên trị số tuyệt đối không phải là quan ngại.
- Lợi ích mà COC mang lại vượt xa nguy cơ VTE.

# NHỮNG NỖ LỰC NGHIÊN CỨU VÀ PHÁT TRIỂN COCs SAU ĐÓ



# GIẢM LIỀU ESTROGEN



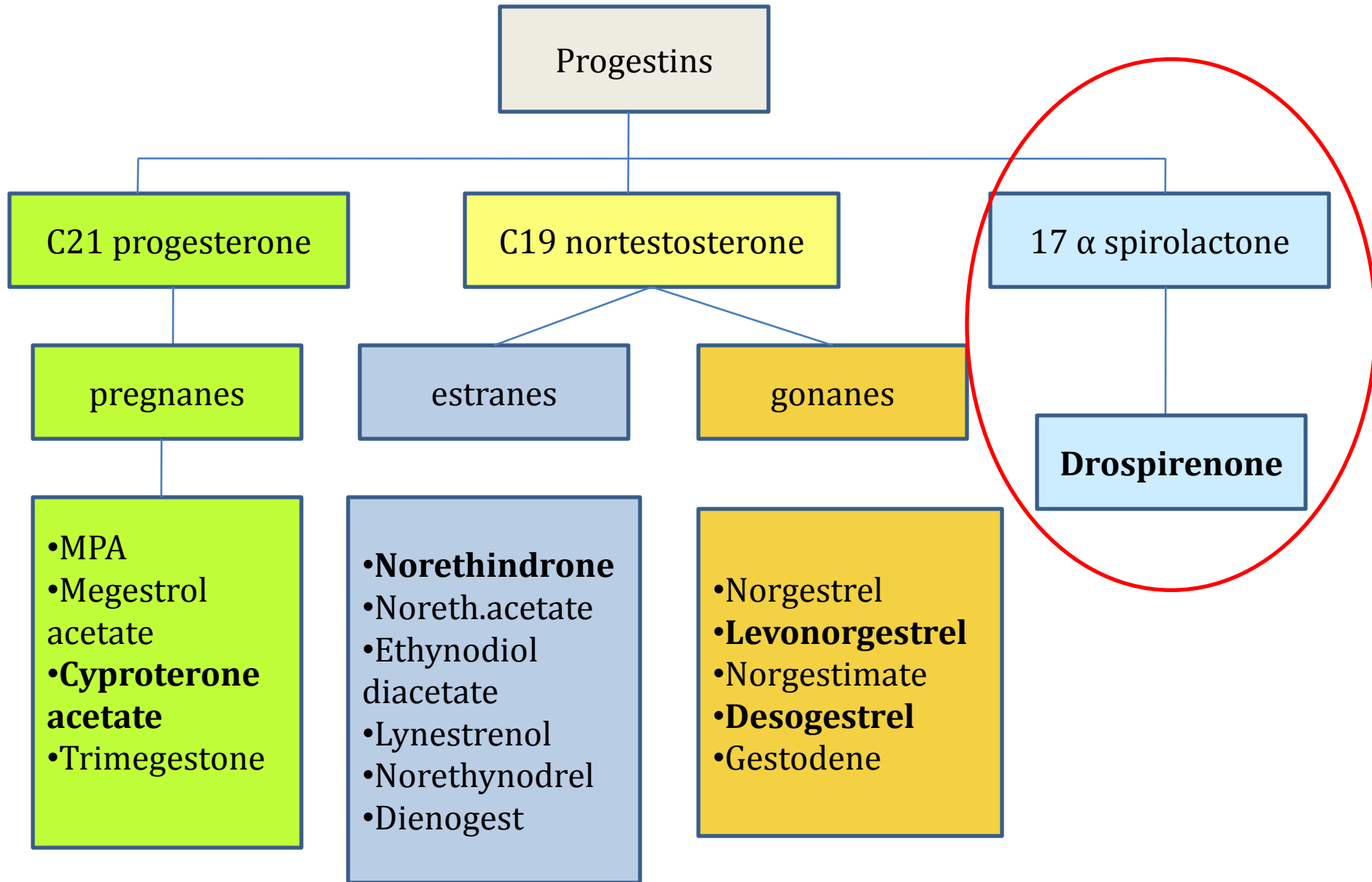
- ❖ Ít gây tác dụng phụ, an toàn.
- ❖ Hiệu quả tránh thai cao.
- ❖ Các lợi ích cộng thêm.
- ❖ Nguy cơ VTE giảm

# PHÁT TRIỂN CÁC PROGESTIN MỚI

Thế hệ 1	Thế hệ 2	Thế hệ 3	Thế hệ 4
Norethisterone	Levonorgestrel (Rigevidon)	Desogestrel (Estraceptine Regulon, Marvelon, Embevin 28 (POP))	Drospirenone (Drosperin, Drosperin 20, Yasmin, Yaz)
Ethinodiol diacetate ( POP )	Norgestrel	Gestodene (Lindynette, Gynera, Ciclomex)	Dienogest (Qlaira with estradiol valerate)
Lynestrenol (Exluton)		Norgestimate (Cilest <sup>®</sup> )	
≥ 50μg EE	30 /35μg ethinyl estradiol	20 / 30μg ethinyl estradiol	(20 / 30μg EE + drospirenone 3mg)



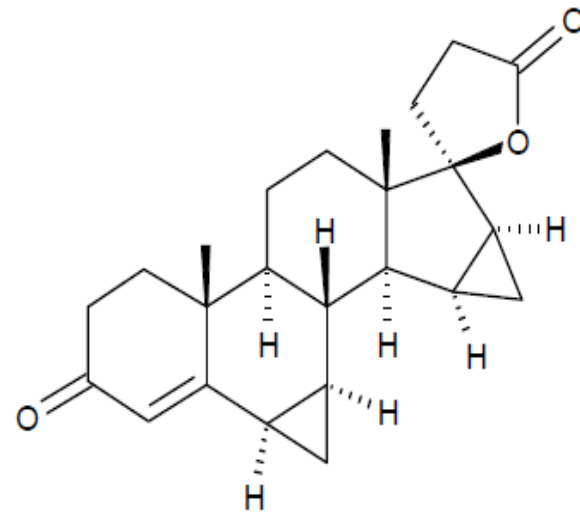
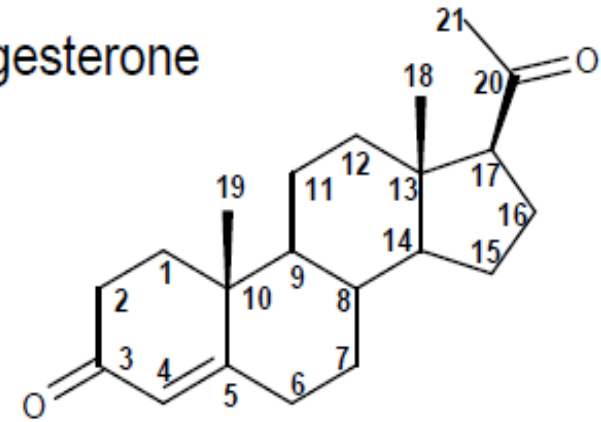
# PHÂN LOẠI CÁC PROGESTINS THEO CẤU TRÚC HÓA HỌC



# DROSPIRENONE (DRSP)

1. Công thức hóa học rất gần với progesterone thiên nhiên
2. Đồng vận với spironolactone, kháng aldosterone, kháng mineralocorticoids, kháng androgen
3. Sinh khả dụng trung bình
4. Thời gian bán hủy 30 giờ

Natural progesterone



Drospirenone (DRSP)

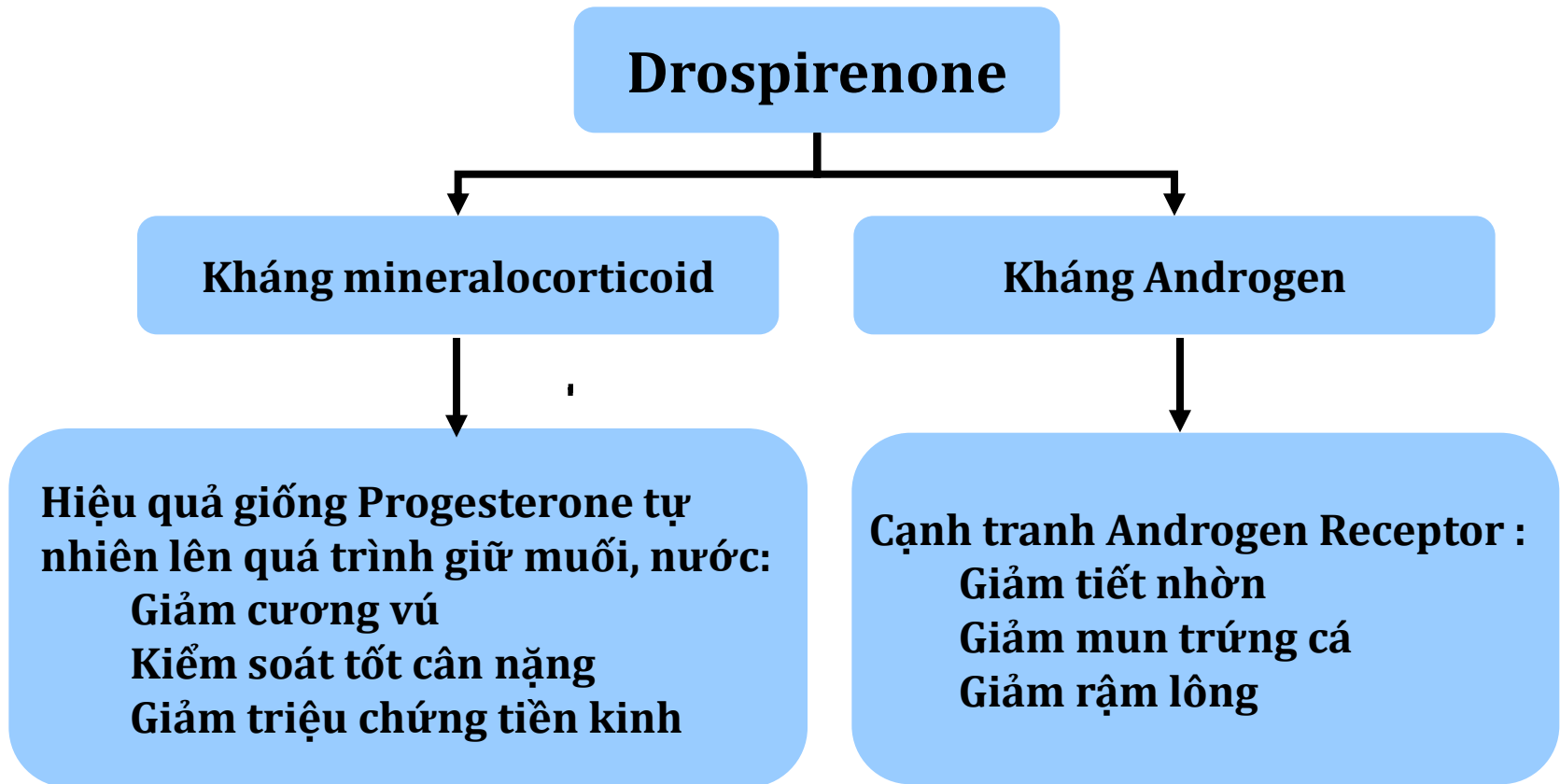
# TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ CỦA PROGESTOGEN THẾ HỆ MỚI NHẤT - **DROSPIRENONE**

Các Progesterone	Hoạt tính dược lý				
	Progesterone	Anti -Mineralocorticoid	Anti- Androgen	Androgen	Glucocorticoid
Progesterone	+	+	(+)	-	-
Cyproterone acetate	+	-	+	-	(+)
Desogestrel	+	-	-	(+)	-
Levonorgestrel	+	-	-	(+)	-
Norgestimate	+	-	-	(+)	-
<b>Drosperinone</b>	+	+	+	-	-

**Giúp giảm cân nặng    Điều trị mụn hiệu quả**

+ tác dụng rõ ở liều điều trị, - không tác dụng, (+) tác dụng không rõ

# CÁC LỢI ÍCH NGOÀI TRÁNH THAI CỦA DROSPERINONE

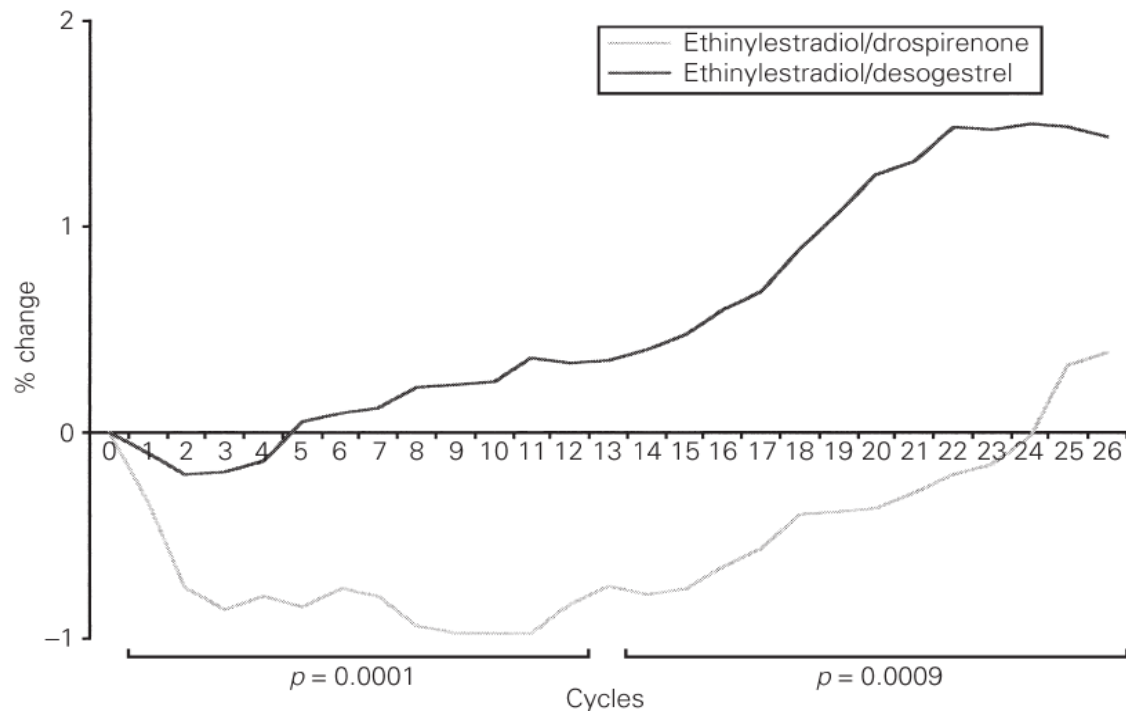


# LỢI ÍCH LIÊN QUAN ĐẾN CÂN NẶNG



**Kháng mineralocorticoid**: tăng thải nước và muối do estrogen gây ra, giúp giảm trọng lượng cơ thể.

**GIẢM CÂN NẶNG THEO THỜI GIAN Ở NHÓM DÙNG DROSPIRENONE/EE**



Nghiên cứu ngẫu nhiên, mở nhãn trên 26 trung tâm ở Châu Âu, n = 900 .

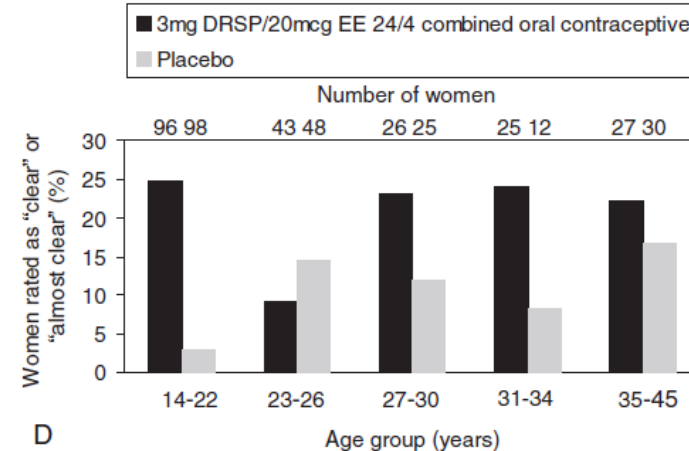
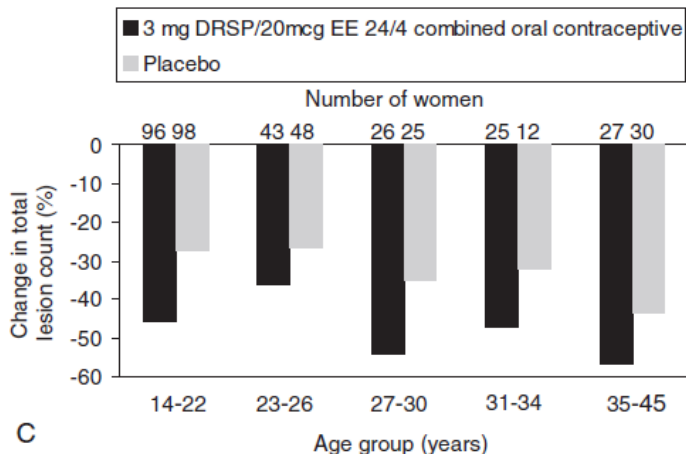
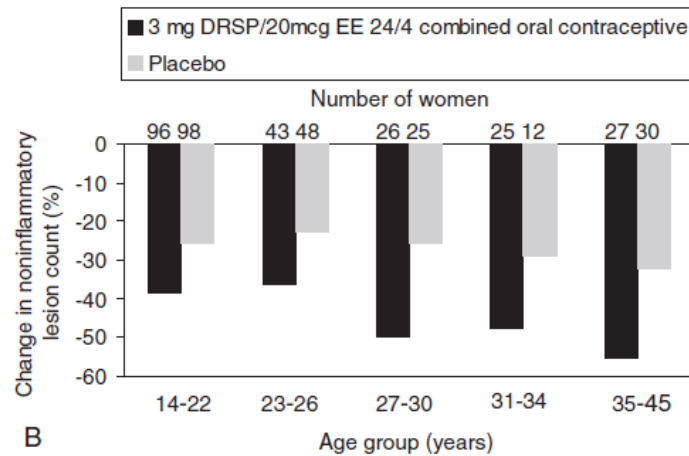
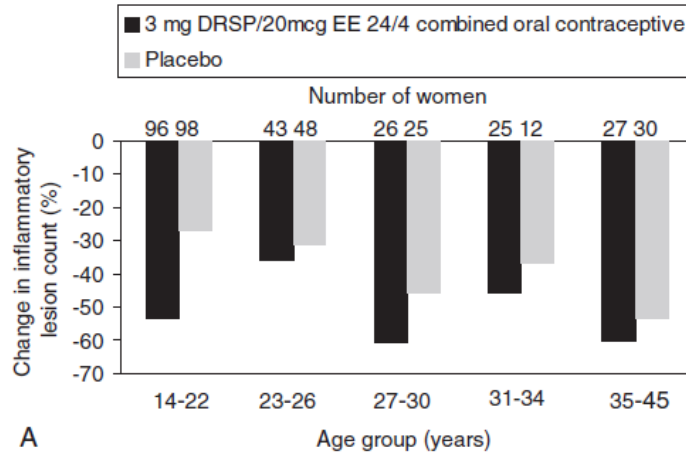
J.-M. Foidart, W. Wuttke\*, G. M. Bouw†, C. Gerlinger‡ and R. Heithecker\*\*

*The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2000;5:124-134*

# LỢI ÍCH LIÊN QUAN ĐẾN VẤN ĐỀ VỀ DA

**Kháng androgen:** không gây nhờn da, giảm mụn, rụng tóc, rậm lông, không tăng cân.

## ĐIỀU TRỊ HIỆU QUẢ MỤN TRỨNG CÁ



Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên 538 phụ nữ khỏe mạnh, trên 28 trung tâm tại Mỹ

# LỢI ÍCH NGOẠI TÁC DỤNG NGOÀI THAI CỦA VTNTTT CÓ EE/DROSPIRENONE

- Nhiều hơn chu kỳ kinh nguyệt
- Giảm lượng máu mất khi hành kinh
- Giảm đau khi hành kinh
- Giảm thiếu máu, thiếu sắt
- ***Giúp sự chuyển hóa có lợi cho tim mạch***
- ***Cải thiện tình trạng da***
- Cải thiện nội chất loãng cuộc sống

# THAY ĐỔI LIỆU TRÌNH

- Theo chu kỳ (11 ngày viên thuốc chỉ có ethinyl estradiol và 10 ngày viên thuốc có cả hai ethinyl estradiol và progestin).
- Kết hợp liên tục (viên thuốc 21 ngày có vừa ethinyl estradiol vừa progestin) một pha, hai pha, ba pha – có thay đổi hàm lượng nội tiết ở các pha khác nhau.
- Theo qui trình 21/7 (21 ngày uống viên có nội tiết và 7 ngày không nội tiết) chuyển **sang 24/4 hoặc 21/2 ngày placebo/5 ngày** lượng nội tiết thấp hơn 21 viên đầu, hoặc **84/7**...Lý giải cho việc thay đổi qui trình từ 21/7 sang 21/2/5 hoặc 24/4 như sau:



**EE thấp (20 – 30 mcg) được thanh thải sớm hoàn toàn trong 3-4 ngày** . Sử dụng thuốc tránh thai theo quy trình 21/7, có đến 7 ngày “không uống nội tiết, cơ thể có nhiều ngày không EE + Progestin.

EE không còn,  
FSH được tổng hợp  
nang noãn thứ cấp  
phát triển



E2 nội sinh tăng

NMTC phát triển

khi FSH giảm vì bắt đầu

vỉ thuốc mới gây xuất huyết giữa chu kỳ

Progestin không còn trong  
*huyết thanh*

LH tăng cao

Có thể rụng trứng

# CẢI TIẾN LIỆU TRÌNH NỘI TIẾT

Rút ngắn thời gian không nội tiết (Hormone-free interval: HFI)

- **Thêm** nội tiết liều thấp trong HFI
- **Tăng thời gian** uống thuốc có nội tiết

Các công thức cải tiến liệu trình nội tiết phổ biến:

Progestin	Ethinyl Estradiol	Số ngày dùng thuốc	Số ngày nghỉ thuốc (số ngày còn lại sau khi rút ngắn giai đoạn HFI)
Levonorgestrel 150mcg	84 ngày: 30mcg 7 ngày: 10mcg	84+7	0
Norethindrone acetate 1mg	20mcg	24	4
Drosperinone 3 mg (**)	20mcg	24	4
Desogestrel 150 mcg (*)	21 ngày: 20mcg 5 ngày: 10mcg	21 5	2
Levonorgestrel 150 mcg	30mcg	84	7

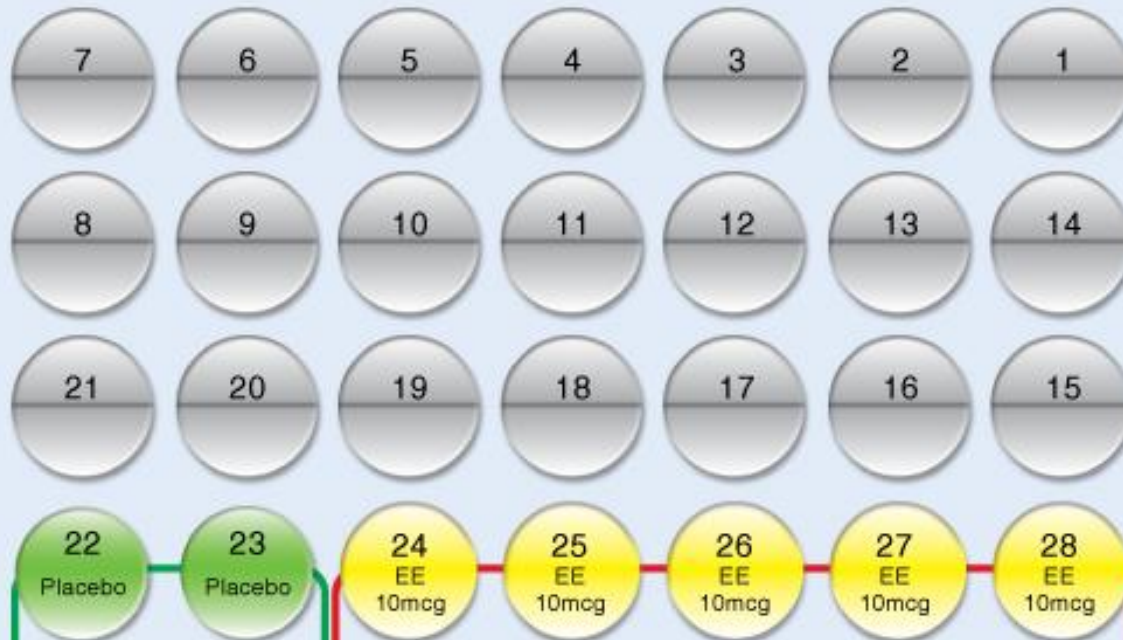
\* Liệu trình của thuốc Estraceptin

\*\* Liệu trình của thuốc Drosperin 20

# BỔ SUNG ESTROGEN LIỀU CỰC THẤP VÀO GIAI ĐOẠN KHÔNG NỘI TIẾT

LIỆU TRÌNH

21+2+5



Desogestrel 0,15mg

Ethinyl estradiol (EE) 20mcg

Rút ngắn giai đoạn  
không hormon

Bổ sung 5 ngày estrogen liều cực thấp (10mcg)

(\*) Liệu trình thuốc Estraceptin

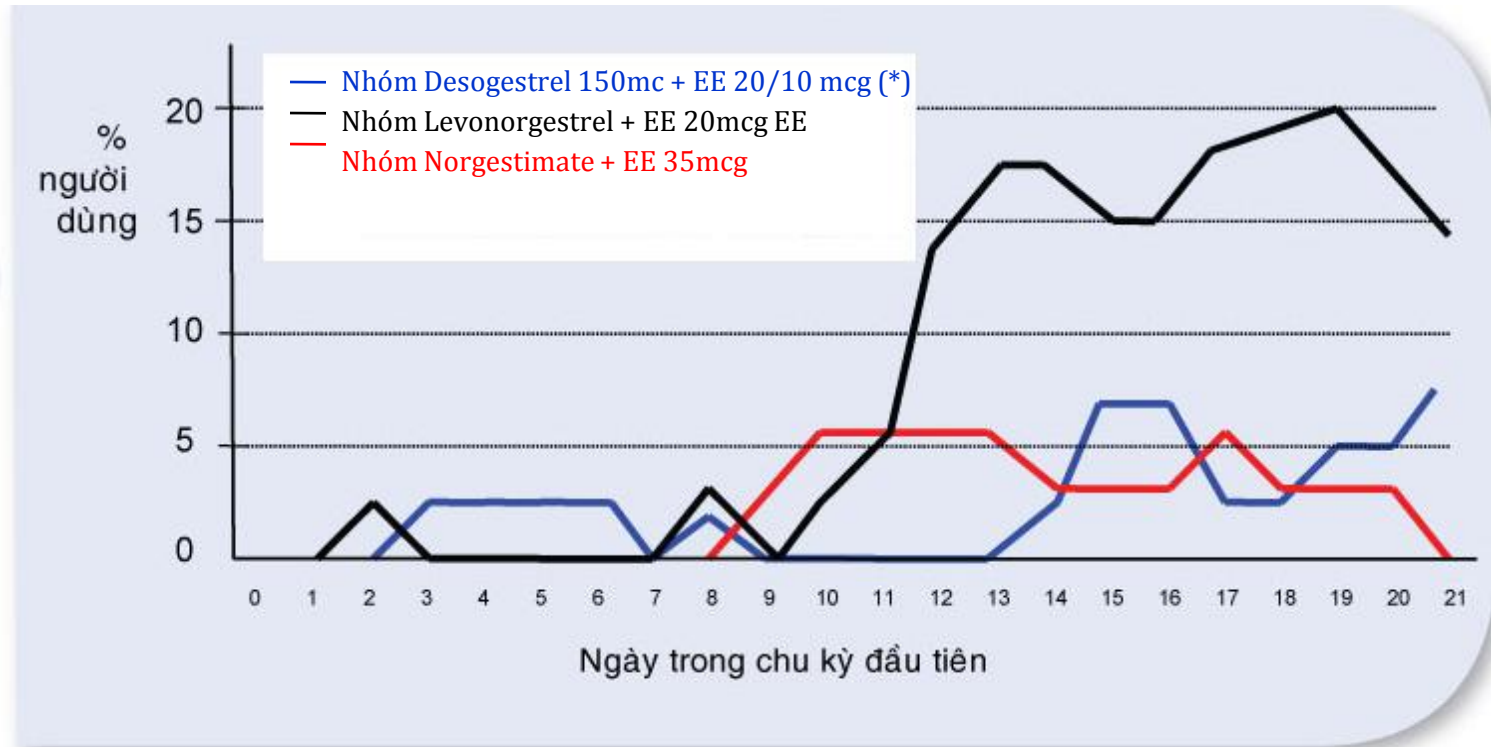
# LỢI ÍCH CỦA VIỆC BỔ SUNG ESTROGEN LIỀU THẤP VÀO HFI

---

- Ức chế hoàn toàn sự phát triển của nang noãn, giảm khả năng phóng noãn
- Kiểm soát tốt chu kỳ
- Giảm triệu chứng tiền kinh nguyệt, giảm đau bụng kinh
- Vẫn có kinh nguyệt bình thường

## Ích lợi kiểm soát chu kỳ

Tỉ suất ra máu giữa kỳ



Rosenberg MJ., Efficacy, Cycle Control, and Side Effects of Low- and Lower-Dose Oral Contraceptives: A Randomized Trial of 20 mg and 35 mg Estrogen Preparations, *Contraception* 2000; 60:321–329

(\*) Thành phần của Estraceptin

## Ích lợi kiểm soát chu kỳ

- Kiểm soát chu kỳ tốt: trong 2 chu kỳ đầu tiên ở nhóm người dùng NT nội tiết lần đầu:

Nhóm desogestrel + EE 20/10mcg:

- Tương đương nhóm norgestimate + EE 35mcg
- Tốt hơn nhóm levonorgestrel + EE 20mcg,

Rosenberg MJ., Efficacy, Cycle Control, and Side Effects of Low- and Lower-Dose Oral Contraceptives: A Randomized Trial of 20 mg and 35 mg Estrogen Preparations, Contraception 2000; 60:321-329



## Ích lợi giảm đau bụng kinh

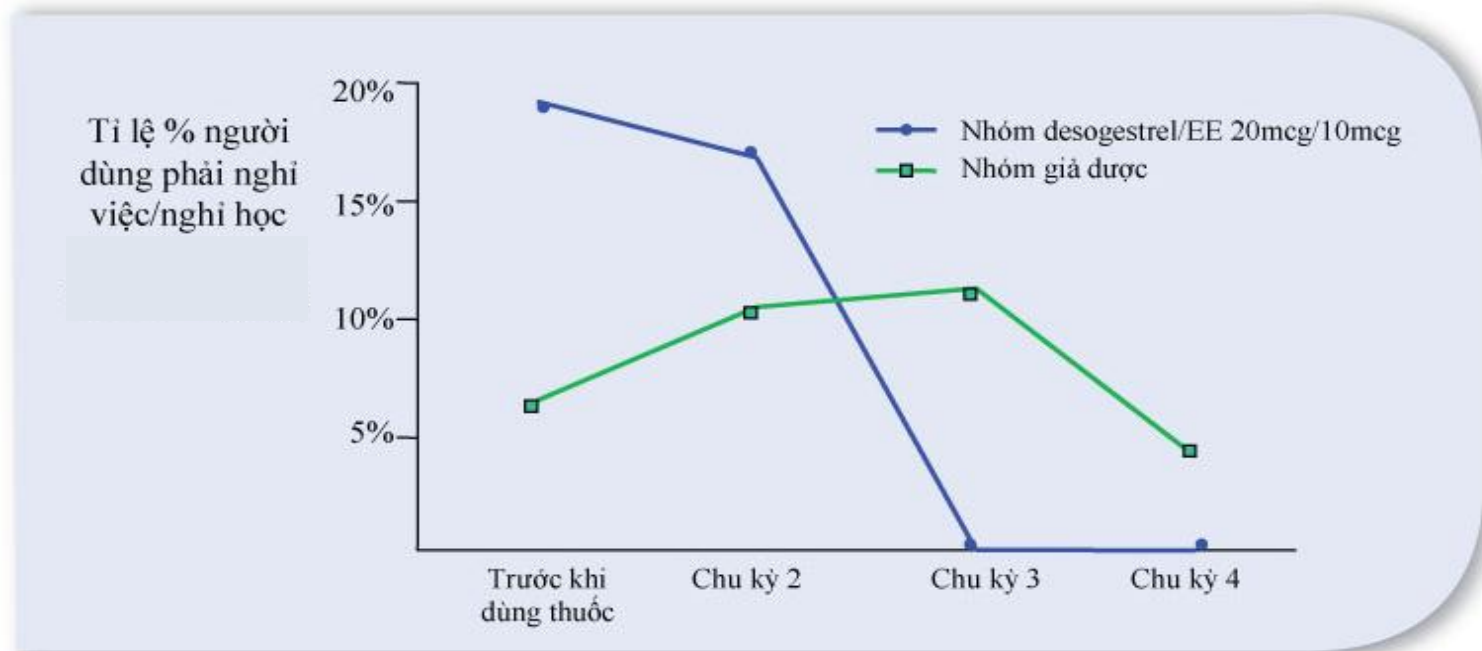
Thay đổi trung bình và tác dụng điều trị theo thang điểm MDQ

MDQ Component*	DSG/EE&EE (n = 30)	Placebo (n = 29)	p-value
Cramping symptom score			
Baseline mean	2.6	2.4	0.381
Mean change	-1.4	-0.3	<0.001
Backache symptom score			
Baseline mean	2.0	1.2	0.014
Mean change	-0.6	-0.3	0.257
Menstrual pain scale score			
Baseline mean	1.8	1.5	0.090
Mean change	-0.5	-0.2	0.074
MDQ total score			
Baseline mean	37.1	31.2	0.271
Mean change	-13.7	-6.2	0.095

Hendrix SL et al. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception*. 2002 Dec;66(6):393-9.

### Cải thiện năng suất làm việc

Giảm triệu chứng tiền kinh nguyệt, giảm đau bụng kinh ở nhóm desogestrel/EE 20mcg/10mcg so với nhóm giả dược giúp cải thiện công việc, học tập



Hendrix SL et al. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. Contraception. 2002 Dec;66(6):393-9.

(\*) Thành phần của Estraceptin

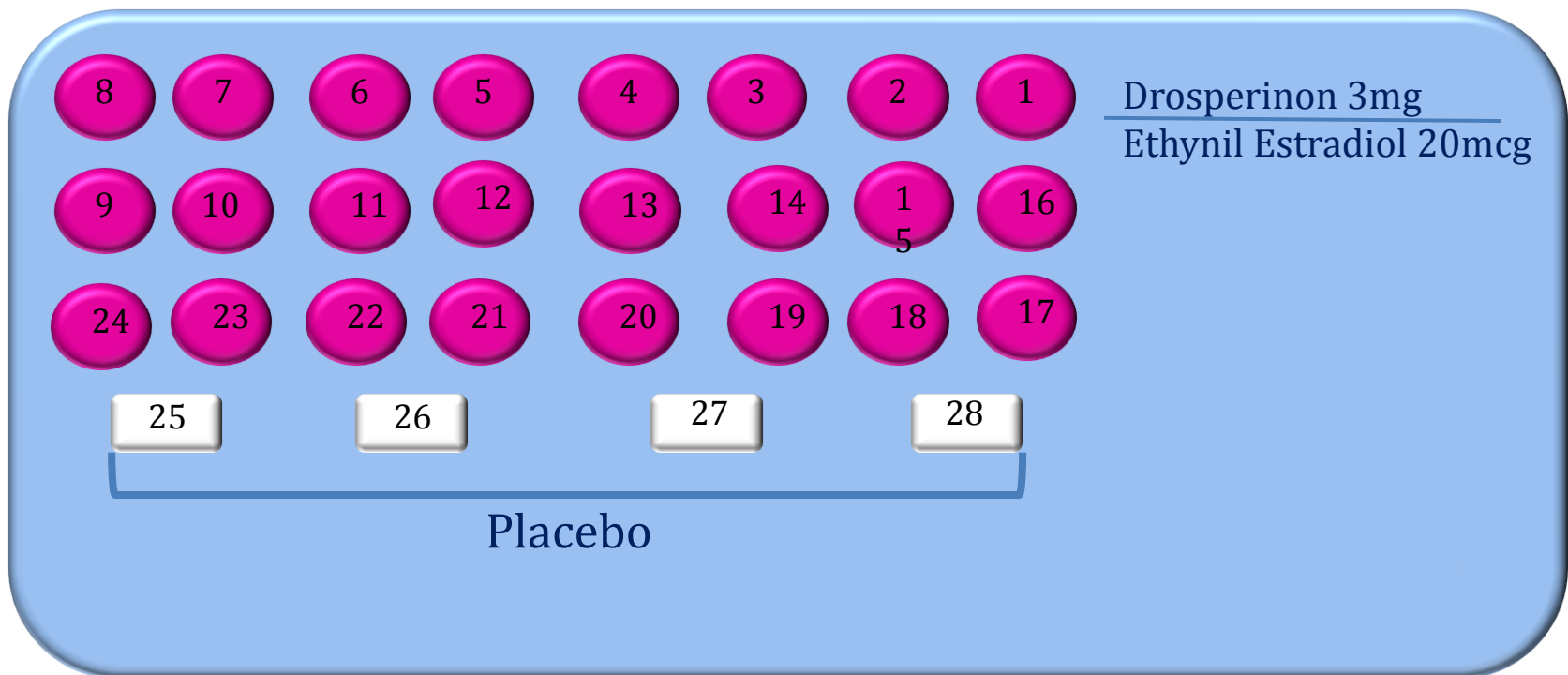


## Lợi ích việc rút ngắn giai đoạn không nội tiết

- Đã có đầy đủ các nghiên cứu về việc bổ sung estrogen vào giai đoạn không nội tiết
- Liệu trình desogetrel/EE 20mcg+10mcg (Estraceptin) mang lại nhiều ưu điểm cho người dùng
  - Gia tăng hiệu quả tránh thai.
  - Kiểm soát tốt chu kỳ với liều estrogen thấp 20mcg/10mcg.
  - Giảm triệu chứng tiền kinh nguyệt, giảm đau bụng kinh.

# LIỆU TRÌNH

**DROSPERINONE/EE 24/4**

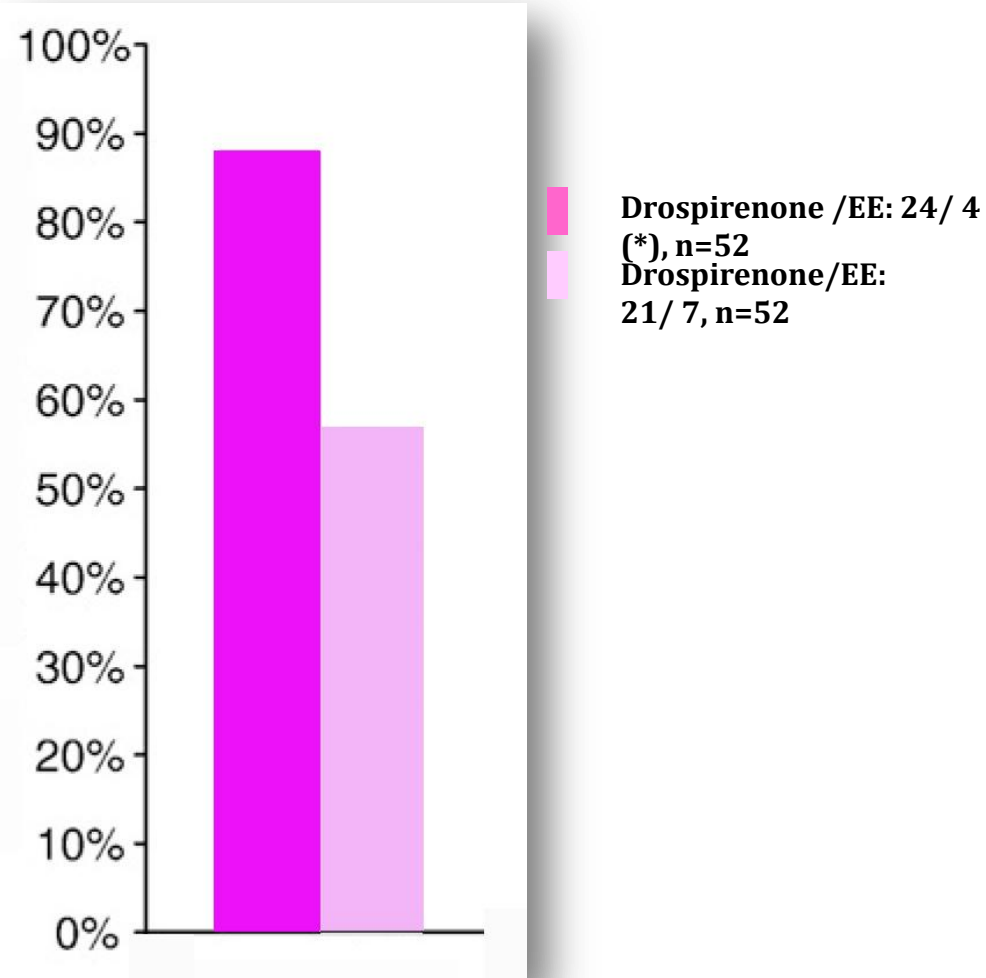


# LỢI ÍCH LIỆU TRÌNH

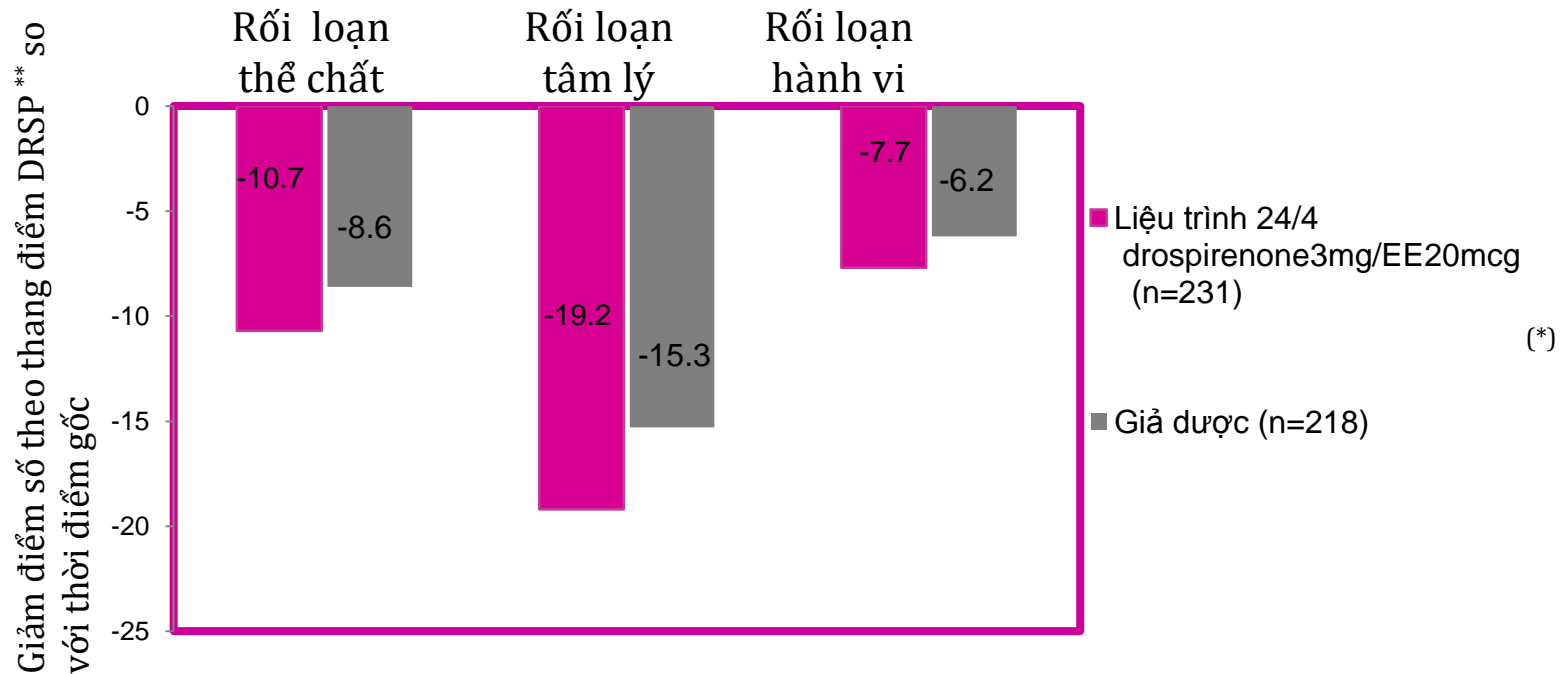
## DROSPERINONE/EE 24/4

Rút ngắn giai đoạn không nội tiết (21/ 7 → 24/ 4) giúp:

- Ưc chế mạnh hơn sự phát triển của nang noãn
- Nồng độ nội tiết ổn định hơn



### Nâng cao chất lượng cuộc sống của người phụ nữ



Nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên trong 3 chu kỳ trên 450 phụ nữ có triệu chứng rối loạn tiền kinh nguyệt so sánh với giả dược

# LỢI ÍCH CẢI TIẾN LIỆU TRÌNH

## RÚT NGẮN GIAI ĐOẠN KHÔNG NỘI TIẾT (HFI)

- Đã có đầy đủ các nghiên cứu về việc rút ngắn HFI bằng cách tăng thời gian uống thuốc có nội tiết hoặc bổ sung estrogen liều thấp vào HFI
- Liệu trình desogetrel/EE 20 $\mu$ g+10 $\mu$ g (21 + 2+ 5) và drospirenone/EE 20 $\mu$ g (24 + 4) mang lại nhiều ưu điểm cho người dùng
  - Gia tăng hiệu quả tránh thai.
  - Kiểm soát tốt chu kỳ với liều estrogen thấp 20mcg.
  - Giảm triệu chứng tiền kinh nguyệt, giảm đau bụng kinh.

# KẾT LUẬN

Việc lựa chọn được một biện pháp ngừa thai thích hợp giúp tránh mang thai ngoài ý muốn là mục tiêu hàng đầu trong chương trình chăm sóc sức khoẻ sinh sản.

- ✓ Cải thiện sức khoẻ sinh sản
- ✓ Người phụ nữ có thời gian và điều kiện chăm sóc bản thân và gia đình
- ✓ Nâng cao chất lượng cuộc sống cho người phụ nữ
- ✓ COCs với những cải tiến về công thức phối hợp và liệu trình đem lại nhiều lợi ích cộng thêm cho người phụ nữ

# The Evolution of Birth Con

Thuốc tránh thai đã thực sự  
thay đổi thế giới!  
Vì một cuộc sống tốt đẹp hơn!



# THANK YOU!

