



KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG BẰNG THUỐC KHÁNG ESTROGEN ĐƯỜNG UỐNG

BS. Phùng Huy Tuân

IVF Vạn Hạnh & Phòng khám Ngọc Lan

GIỚI THIỆU

Kích thích buồng trứng là việc phối hợp các thuốc kích thích buồng trứng theo nhiều phác đồ khác nhau để tạo được sự phát triển nang noãn tối ưu, gia tăng cơ hội có thai cho một chu kỳ điều trị. Việc kích thích quá nhiều nang noãn phát triển có thể dẫn đến những biến chứng như quá kích buồng trứng hay đa thai. Ngược lại, nếu nang noãn quá ít có thể ảnh hưởng không tốt đến kết quả điều trị. Do đó, trước khi tiến hành kích thích buồng trứng, chúng ta cần xem xét kỹ đối tượng bệnh nhân cũng như kỹ thuật điều trị nào sẽ được thực hiện để lựa chọn thuốc sử dụng và phác đồ kích thích buồng trứng phù hợp.

Kích thích buồng trứng để bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI) thường thực hiện cho những bệnh nhân có rối loạn phóng noãn thường gọi là kích thích phóng noãn.

Kích thích buồng trứng trong IUI thường chỉ cần 1 hoặc 2 nang trưởng thành có thể phóng noãn để đạt được hiệu quả điều trị. Do đó cần lựa chọn phác đồ kích thích buồng trứng phù hợp sao cho số nang noãn không quá nhiều để tránh những biến chứng có thể xảy ra.

NGUYÊN LÝ CỦA KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Sự chiều mộ nang noãn sơ cấp trước khi bắt đầu chu kỳ kinh không phụ thuộc vào sự kiểm soát của tuyến yên mà có thể phụ thuộc vào một số yếu tố nội tại ở buồng trứng. Quá trình phát triển tiếp theo của các nang noãn đã được chiều mộ tương ứng với đầu chu kỳ kinh là một quá trình phụ thuộc nội tiết tuyến yên, chủ yếu là FSH. Đầu chu kỳ, FSH bắt đầu giảm và đóng vai trò quan trọng trong chọn lọc và vượt trội của nang noãn. Như vậy, muốn có nhiều hơn một nang noãn trưởng thành

và phóng noãn trong mỗi chu kỳ, có thể sử dụng thuốc làm tăng FSH nội sinh hay ngoại sinh, để can thiệp vào quá trình chọn lọc nang noãn.

Sử dụng thuốc kháng estrogen đường uống có tác dụng tăng sản xuất FSH nội sinh, việc này giúp gia tăng số lượng các nang noãn phát triển đến giai đoạn trưởng thành, vượt qua sự chọn lọc vượt trội của nang noãn và giảm số nang noãn thoái hóa. Dưới đây là hai loại thuốc kháng estrogen thường được sử dụng trong kích thích buồng trứng để IUI.

Clomiphene citrate

Clomiphene citrate (CC) được tổng hợp vào năm 1956 và được đưa vào các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng từ năm 1960. CC chính thức sử dụng đầu tiên tại Mỹ năm 1967.

Cấu tạo hóa học (Hình 1)

CC là một loại thuốc non-steroid có gốc từ triphenylchloroethylene trong đó 4 nguyên tử hydrogen bao quanh gốc ethylene và được thay thế bằng 3 vòng phenyl và một chloride.

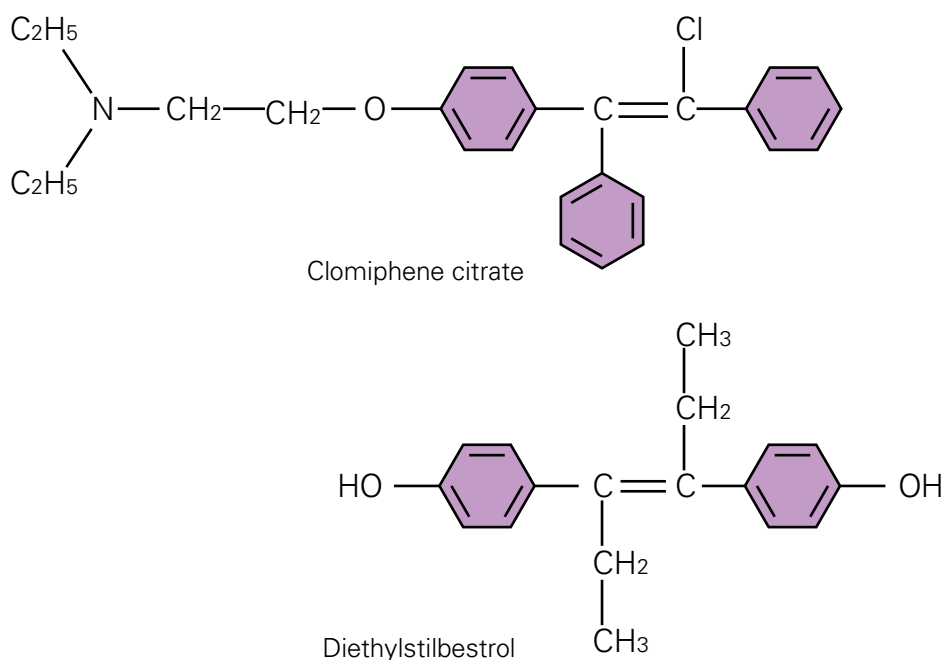
CC có cấu trúc tương tự như diethylstilboestrol, một loại estrogen tổng hợp. Mặc dù CC không phải là một steroid, nhưng triphenylchloroethylene có cấu trúc tương tự estradiol, vì thế dễ dàng gắn kết với thụ thể estrogen.

CC có 2 đồng phân, Enclomiphene (cis-clomiphene chiếm 62%) và Zuclomiphene (trans-clomiphene chiếm 38%). Trong đó, Zuclomiphene có tác dụng hướng estrogenic, thời gian bán hủy kéo dài, có thể phát hiện nồng độ trong máu vài tuần sau khi ngưng thuốc. Do thời gian bán hủy dài, thuốc có thể tồn đọng sau khi ngưng và ảnh hưởng kéo dài trên các cơ quan đích, kể cả thai.

Cơ chế tác động

CC chủ yếu có tính chất anti-estrogenic (kháng estrogen), tuy nhiên trong một số trường hợp cũng biểu hiện tính chất estrogenic nhẹ. CC cạnh tranh với estrogen tại các thụ thể estrogen ở vùng dưới đồi, tuyến yên và tại buồng trứng. Sự gắn kết của CC vào thụ thể của estrogen ở các vị trí trên sẽ ngăn cản đường phản hồi âm của estrogen nội sinh. Hoạt động này dẫn đến

Hình 1



vùng dưới đồi tiếp tục phóng thích GnRH, từ đó kích thích tuyến yên sản xuất gonadotropin (FSH) liên tục, giúp nang noãn phát triển.

Khi sử dụng CC, nồng độ FSH và LH tăng và giảm nhanh sau khi hoàn tất quá trình điều trị 5 ngày. Nồng độ estradiol tăng liên tục, kích thích đỉnh LH gây trưởng thành và phóng noãn. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, việc gia tăng nồng độ LH tương đương với FSH đôi khi có thể xảy ra, làm thay đổi tỉ lệ LH/FSH từ đó ảnh hưởng lên sự trưởng thành của nang noãn làm chậm quá trình rụng trứng.

Chỉ định và chống chỉ định

CC là thuốc được lựa chọn để kích thích buồng trứng hay kích thích phóng noãn cho những bệnh nhân vô sinh do rối loạn phóng noãn. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng cho nhóm bệnh nhân vô sinh do suy giai đoạn hoàng thể hoặc những trường hợp không rõ nguyên nhân. Thuốc không hiệu quả ở những bệnh nhân thuộc WHO I (hypogonadotropic hypogonadism). Không sử dụng CC để kích thích buồng trứng quá 6 chu kỳ.

Phác đồ kích thích buồng trứng

CC thường được chỉ định khoảng 5 ngày. Thuốc thường bắt đầu sử dụng vào ngày 2 hay 3 của chu kỳ kinh. Liều sử dụng thường là 50-100mg mỗi ngày. Liều 150-200mg mỗi ngày không được khuyến khích. Nếu CC được sử dụng trễ hơn trong chu kỳ kinh nguyệt, hiệu quả kích thích buồng trứng sẽ không đạt được do đã có hiện tượng chọn lọc, vượt trội và thoái hóa nang noãn từ ngày 7 của chu kỳ. Sử dụng CC làm tăng FSH và LH, đỉnh gonadotropin xảy ra từ 5 đến 12 ngày sau khi kết thúc sử dụng CC.

Siêu âm theo dõi nang noãn được tiến hành vào ngày 7 của chu kỳ kinh nguyệt. Có thể sử dụng hCG hay chờ đỉnh LH tự nhiên để kích thích noãn trưởng thành và

phóng noãn. Sử dụng hCG khi nang vượt trội đạt đường kính 18mm trên siêu âm.

Kết quả điều trị

CC có thể gây phóng noãn cho 80% trường hợp nhưng chỉ có 20% trong số các phụ nữ này mang thai. Tỉ lệ rụng trứng cao nhưng tỉ lệ có thai thấp có thể do tác dụng phụ ảnh hưởng lên nội mạc tử cung và chất nhầy cổ tử cung, giảm tưới máu tử cung, ảnh hưởng lên chất lượng trứng, sảy thai... Tỉ lệ thai cộng dồn sau 6-9 chu kỳ điều trị là 70%. Vì khả năng sinh sản giảm theo tuổi, do đó không nên kéo dài điều trị bằng CC ở những bệnh nhân trên 35 tuổi.

Tác dụng phụ

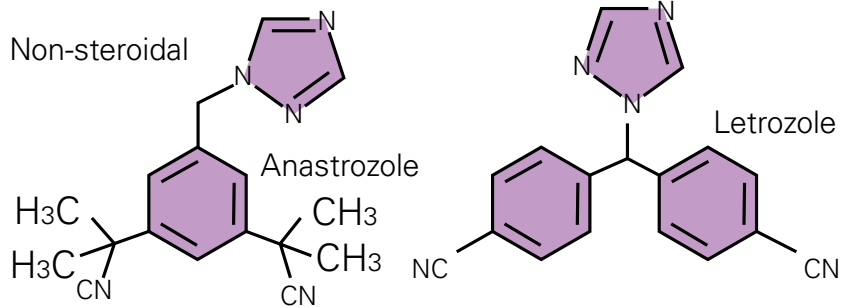
Thường gặp nhất là bốc hỏa (10%), đau chướng bụng (5%), căng ngực (2%), buồn nôn và nôn ói (2%), nhức đầu (1,5%). Tuy nhiên, các triệu chứng này thường nhẹ, thoáng qua. Ngoài những tác dụng phụ trên, do tính kháng estrogen ở ngoại biên của CC, trong một số trường hợp thuốc có thể có tác dụng không tốt làm giảm chất nhầy cổ tử cung, ức chế sự tăng trưởng của nội mạc tử cung dẫn đến giảm tỉ lệ có thai.

Aromatase inhibitor

Aromatase inhibitor (AI), thuốc ức chế men thơm hóa, là một loại thuốc điều trị ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh dựa trên cơ chế ngăn cản quá trình thơm hóa androgen thành estrogen, qua đó làm ngưng phát triển những khối u phụ thuộc estrogen. Từ cơ chế tác động trên, nhiều nghiên cứu đã ứng dụng thuốc này để kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh.

Cấu tạo hóa học

AI là một thành viên của họ enzyme chứa hemo protein P450 cytochrome. AI ức chế hệ thống enzyme aromatase



từ đó ngăn chặn giai đoạn chuyển đổi androstenedione thành estradiol và estrone tương ứng, kết quả làm giảm sản xuất estrogen tại các mô mà nó hiện diện. Sử dụng AI làm giảm đáng kể nồng độ estrone, estradiol và estrone sulfate trong máu nhưng không ảnh hưởng lên hormone tuyến thận, thượng thận và tuyến giáp. AI có 3 thế hệ và được chia làm 2 loại là type I (steroid) và type II (nonsteroid). Chỉ có AI thế hệ thứ 3, loại nonsteroid mới được sử dụng trong điều trị do ít tác dụng phụ. AI được hấp thu hoàn toàn sau khi uống với thời gian bán hủy khoảng 48 giờ (30-60 giờ). Thuốc được chuyển hóa qua gan, 85% thải qua mật và 11% thải qua nước tiểu (Hình 2).

Cơ chế tác động

AI ức chế tổng hợp khoảng 80% estradiol ở buồng trứng, sẽ giải phóng trực hạ đồi tuyến yên khỏi ức chế phản hồi âm của estrogen, qua đó gây tăng tiết gonadotropin, kích thích sự phát triển của nang noãn. Thục nghiệm trên loài linh trưởng cho thấy AI còn gây tăng nồng độ androgen tại buồng trứng giúp tăng nhạy cảm của nang noãn với kích thích của FSH. Do thời gian bán hủy ngắn và không cạnh tranh gắn kết với các thụ thể estrogen, AI không gây những tác dụng không mong muốn như CC.

Phác đồ kích thích buồng trứng

Hai loại thuốc thường dùng trong điều trị vô sinh là letrozole 2,5mg và anastrozole 1mg. Thuốc được sử dụng từ ngày 2 đến ngày 6 của vòng kinh với liều

trung bình 2-5 mg/ngày. Do không có tác dụng kháng estrogen, AI không gây những tác dụng không mong muốn như CC, do đó AI thường được sử dụng trong trường hợp không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với CC.

Kết quả điều trị

Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên được báo cáo năm 2001 bởi Mitwally và Casper. Bệnh nhân buồng trứng đa nang được kích thích buồng trứng bằng letrozole có 75% rụng trứng với tỉ lệ có thai 25%. Letrozole không có ảnh hưởng xấu lên nội mạc tử cung như CC. Ngày nay thuốc được chỉ định rộng rãi ở bệnh nhân rối loạn phóng noãn.

Tác dụng phụ

Những tác dụng phụ như bốc hỏa (18%), đau lưng (17%), nhức xương (20%), buồn nôn (15%) chỉ ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng thuốc dài ngày.

Phác đồ CC hay AI phối hợp với gonadotropin

Sử dụng trong trường hợp thất bại với CC hoặc AI. Phối hợp CC hay AI với gonadotropin ngoại sinh giúp cân bằng về mặt hiệu quả và chi phí. CC hay AI được sử dụng đầu chu kỳ làm tăng FSH nội sinh, do đó các nang noãn được chiêu mộ nhiều hơn, sau đó các nang chiêu mộ này sẽ tiếp tục phát triển dưới tác động của hMG hay FSH ngoại sinh. Tuy nhiên cần thận trọng khi sử dụng phối hợp vì có thể tăng nguy cơ gây quá kích buồng trứng.

KẾT LUẬN

CC được xem là thuốc kích thích buồng trứng bằng đường uống đầu tay trong điều trị những trường hợp rối loạn phóng noãn trong IUI. Tuy nhiên với một số tác dụng không tốt do tính kháng estrogen của CC, CC cho tỉ lệ thành công không cao. AI có thể được sử dụng để thay thế CC giúp tránh những tác dụng phụ không mong muốn này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fritz MA và Speroff L (2011). Induction of ovulation. In: Clinical gynecology endocrinology and infertility, 8th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA: 1293-1330.
2. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z (2009). Drugs used for controlled ovarian stimulation: clomiphene citrate, aromatase inhibitors, metformin, gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone analogs, and recombinant gonadotropins. In: Textbook of assisted reproductive technologies, Vol 2., 3rd Ed. Informa Healthcare, UK: 469-488.
3. Hồ Mạnh Tường, Vương Thị Ngọc Lan (2002). Kích thích buồng trứng để bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Trong: Thụ tinh nhân tạo, Nhà xuất bản Y học, TPHCM, 51-74.

