



# GÂY PHÓNG NOÃN Ở PHỤ NỮ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

**ThS. BS. Vương Thị Ngọc Lan**

*Bộ môn Phụ Sản - Đại học Y Dược TP.HCM*

## Giới thiệu

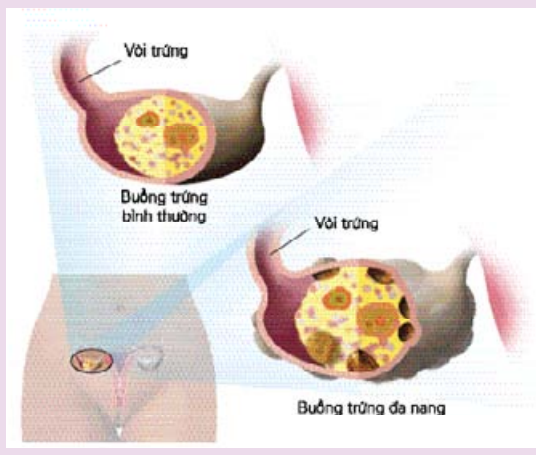
**H**ội chứng buồng trứng đa nang (BTĐN) là một trong những rối loạn nội tiết thường gặp nhất, xảy ra trong 5-10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Hội chứng này gây nhiều tranh luận quanh các tiêu chuẩn chẩn đoán và chiến lược điều trị. Để thống nhất các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng BTĐN trên toàn cầu, một hội nghị giữa các chuyên gia của Châu Âu và Mỹ trong lĩnh vực này đã được tổ chức tại Rotterdam, Hà Lan năm 2003. Tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất là khi người phụ nữ có 2 trong 3 triệu chứng sau: (1) Kinh thưa hay vô kinh, (2) Cường androgen có biểu hiện trên lâm sàng hay cận lâm sàng, (3) Hình ảnh BTĐN trên siêu âm và sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác như tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh, các loại u chế tiết androgen, hội chứng Cushing. Nhiều nghiên cứu sau đó đã tiến hành để đánh giá những thuận lợi và khó khăn khi sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán này ở các dân số bệnh nhân khác nhau, xác định các kiểu hình, nguồn gốc gen khác nhau

của bệnh nhân hội chứng BTĐN, từ đó đánh giá các nguy cơ sức khỏe lâu dài và chiến lược điều trị tối ưu nhất.

Mặc dù ngày càng có nhiều tiến bộ trong sự chấp nhận các tiêu chuẩn chẩn đoán thống nhất hội chứng BTĐN trên toàn cầu, chiến lược điều trị vô sinh tối ưu cho các bệnh nhân này vẫn chưa được tìm ra. Có nhiều chiến lược can thiệp khác nhau đã được đưa ra như thay đổi lối sống, sử dụng các thuốc gây phóng noãn (clomiphene citrate, thuốc làm tăng nhạy cảm insulin, gonadotrophins và kết hợp GnRH analogues), sử dụng đốt điểm buồng trứng đa nang và sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Vô sinh ở bệnh nhân hội chứng BTĐN chủ yếu do rối loạn hay không phóng noãn. Mục tiêu của gây phóng noãn ở phụ nữ hội chứng BTĐN là phục hồi phóng noãn sao cho càng gần với tình trạng sinh lý càng tốt, tạo được những chu kỳ có một nang noãn nhằm tránh hội chứng quá kích buồng trứng (QKBT) và đa thai. Tuy nhiên, “nồng độ ngưỡng” FSH cần

thiết để gây phát triển đơn noãn thay đổi rất nhiều giữa các bệnh nhân hay giữa các chu kỳ trên cùng một bệnh nhân (Baird, 1987; White et al., 1996). Vì vậy, gây phóng noãn ở bệnh nhân BTĐN luôn là một thử thách cho các bác sĩ lâm sàng do khó tiên đoán được đáp ứng buồng trứng của những phụ nữ này, nguy cơ QKBT và đa thai.



## Clomiphene citrate

Trải qua nhiều thập kỷ, clomiphene citrate (CC) là một chọn lựa đầu tay để gây phóng noãn ở phụ nữ hội chứng BTĐN do chi phí thấp, sử dụng đường uống, không cần phải theo dõi bệnh nhân nhiều, nguy cơ QKBT và đa thai thấp.

Cơ chế tác động của CC là cạnh tranh thụ thể estrogen trên vùng dưới đồi và tuyến yên, ngăn chặn phản hồi âm của estrogen, do đó, làm tăng FSH nội sinh. Các yếu tố chính tiên lượng kết quả điều trị với CC là béo phì, cường androgen và tuổi của người phụ nữ (Imani et al, 2002). Kháng CC xảy ra trong 30% các bệnh nhân hội chứng BTĐN (Hughes et al., 2000).

### Chọn bệnh nhân

Không có tiêu chuẩn loại nào cho phụ nữ có hội chứng BTĐN để được điều trị với CC. Tuy nhiên, chọn bệnh nhân cần cân nhắc về cân nặng, BMI, tuổi và các yếu tố kết hợp khác gây vô sinh.

### Liều sử dụng và thời gian điều trị

Liều đầu của CC thường là 50 mg/ngày trong 5 ngày. Ngày bắt đầu có thể từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 của chu kỳ. Liều tối đa được khuyến cáo là 150 mg/ngày, không có bằng chứng y học cho thấy hiệu quả gây phóng noãn đạt được nếu sử dụng liều cao hơn. Siêu âm được thực hiện lần đầu sau 5 ngày sử dụng thuốc, sau đó mỗi 3 ngày để theo dõi sự phát triển nang noãn và nội mạc tử cung. Khi nang đủ trưởng thành (nang có kích thước  $\geq 18\text{mm}$ ) có thể cho hCG gây phóng noãn.

Thời gian điều trị nên giới hạn tối 6 chu kỳ gây phóng noãn (Eijkemans et al., 2003; Homburg, 2005). Nếu vẫn không có kết quả, nên cân nhắc sử dụng phương pháp khác gây phóng noãn như gonadotrophins hay nội soi đốt điểm BTĐN.

### Hiệu quả

Khoảng 75-80% bệnh nhân hội chứng BTĐN có phóng noãn sau sử dụng CC (Homburg, 2005; Messinis, 2005). Mặc dù có sự khác biệt giữa tỉ lệ có phóng noãn và tỉ lệ có thai. Tuy nhiên, hầu hết những nghiên cứu lớn đều ghi nhận tỉ lệ có thai là 22%/chu kỳ có phóng noãn với CC (Hammond et al., 1983; Kousta et al., 1997; Eijkemans et al, 2003)

### Tác dụng phụ

Tác dụng phụ của CC thường ít, có thể gây bốc nóng mặt, nhức đầu nhẹ, nhưng đa số bệnh nhân dung nạp CC tốt. Tỉ lệ đa thai  $< 10\%$ , QKBT rất hiếm (Eijkemans et al., 2003). Tác động anti-estrogenic trên nội mạc tử cung và chất nhầy cổ tử cung có thể xảy ra nhưng chỉ là phản ứng nhạy cảm với thuốc ở một số trường hợp đặc biệt (Kolibianakis et al., 2004).

### Điều trị kết hợp

Không có bằng chứng cho thấy bổ sung metformin (Moll et al., 2006; Legro et al., 2007) hay dexamethasone (Daly et al., 1984) vào phác đồ sử dụng CC có tác

động có lợi trong gây phóng noãn, tỉ lệ thai lâm sàng và trẻ sanh sống.

## Thuốc tăng nhạy cảm insulin

Gần đây, thuốc nhạy cảm insulin metformin được sử dụng với mục đích phục hồi phóng noãn tự nhiên do tình trạng kháng insulin được cho là có vai trò trong việc gây không phóng noãn ở những bệnh nhân này. Sử dụng metformin khá an toàn, tỉ lệ phóng noãn đạt được ở 54,8% chu kỳ và thai lâm sàng là 18,6% (Lord et al., 2003). Tuy nhiên, theo một phân tích gộp, tỉ lệ phóng noãn và có thai của nhóm bệnh nhân sử dụng metformin không khác biệt so với nhóm dùng placebo (Lord et al., 2003). Một nghiên cứu được đăng tải gần đây cung cấp thêm chứng cứ cho thấy sử dụng metformin có kết quả rất hạn chế trong gây phóng noãn ở phụ nữ hội chứng BTĐN (Legro et al., 2007). Trong nghiên cứu này, CC cho kết quả vượt trội hơn metformin trong tỉ lệ phóng noãn (49,0% vs 29,0%), thụ tinh (29,7% vs 12,0%), thụ thai (23,9% vs 8,7%) và tỉ lệ trẻ sanh sống (22,5% vs 7,2%) ( $p < 0,001$ ). Hơn nữa, kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy không có ích lợi khi sử dụng kết hợp CC + metformin so với CC đơn thuần trong gây phóng noãn và tỉ lệ trẻ sanh sống đạt được.

## Gonadotrophins

Gây phóng noãn với gonadotrophins sử dụng phác đồ liều thấp tăng dần được xem là chọn lựa thứ hai sau CC ở những bệnh nhân kháng CC (White et al., 1996; Hamilton-Fairley et al., 1991; Hayden et al., 1991; Kamrava et al., 1982; Shoham et al., 1991). Nguyên lý của phác đồ này là sử dụng liều đầu FSH rất thấp, sau đó tăng dần để đạt được nồng độ ngưỡng FSH vừa đủ gây sự phát triển đơn noãn. Trước đây, liều đầu FSH sử dụng thường là 75IU và liều điều chỉnh là 75IU mỗi 7 ngày (Hamilton-Fairley & Franks, 1990). Tuy nhiên, với cách sử dụng liều

FSH như vậy, tỉ lệ QKBT và đa thai rất cao. Hiện nay, nhiều nghiên cứu cho thấy phác đồ FSH liều thấp tăng dần được thay đổi khác nhau về liều đầu FSH (37.5-75IU) (Hamilton-Fairley et al., 1991; Hayden et al., 1999; Alsina et al., 2003; Homburg et al., 1995; Hoomans & Voortman, 1999; Leader et al., 2006; Balasch et al., 2000; White et al., 1996), liều điều chỉnh FSH (25-75IU) (Hamilton-Fairley et al., 1999; Alsina et al., 2003; Homburg et al., 1995; Leader et al., 2006; Balasch et al., 2000; White et al., 1996), thời gian điều chỉnh liều (7-14 ngày) (Hamilton-Fairley et al., 1991; Alsina et al., 2003; Homburg et al., 1995; Leader et al., 2006; Balasch et al., 2000; White et al., 1996). Ở bệnh nhân người Việt nam, phác đồ gây phóng noãn liều thấp tăng dần với liều đầu FSH 25IU và liều điều chỉnh 25IU cho thấy hiệu quả và an toàn với tỉ lệ thai lâm sàng và thai tiến triển là 35,5% và 33,9%, không có QKBT và đa thai (Lan et al., 2009).

## Đốt điểm buồng trứng đa nang

Đốt điểm BTĐN là một chọn lựa khác cho những bệnh nhân kháng CC. Đốt điểm BTĐN có thể gây phóng noãn đơn noãn, không có nguy cơ QKBT và đa thai. Tuy nhiên, một số nguy cơ của đốt điểm BTĐN là dinh sau mổ và hủy mô lành buồng trứng. Đốt điểm BTĐN cần được thực hiện bởi những chuyên gia được đào tạo tốt về nội soi.

## Thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) hay Trưởng thành trứng trong ống nghiệm (IVM)

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) là một chọn lựa sau khi thất bại với CC, gonadotrophin và đốt điểm BTĐN. Tuy nhiên, phác đồ KTBT tối ưu ở những bệnh nhân hội chứng BTĐN trong TTTON chưa được thống nhất. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy rằng tỉ lệ có thai lâm sàng và làm tổ của

phôi không khác biệt ở bệnh nhân có hay không có hội chứng BTĐN (Heijnen et al., 2006).

## Kết luận

Những tranh luận quanh điều trị vô sinh ở bệnh nhân hội chứng BTĐN đã đưa đến một hội nghị thống nhất toàn thế giới được tổ chức tại Thessaloniki, Hy Lạp năm 2007. Tại hội nghị này, các chuyên gia về hội chứng BTĐN đã dựa trên những chứng cứ y học hiện có để đưa ra khuyến cáo về chiến lược điều trị vô sinh cho những bệnh nhân này. Chiến lược thống nhất trong điều trị vô sinh ở bệnh nhân hội chứng BTĐN (Thessaloniki Consensus, 2007)

## Các điểm chính trong chiến lược thống nhất điều trị vô sinh ở bệnh nhân buồng trứng đa nang

**1** Trước khi bắt đầu can thiệp, cần tư vấn bệnh nhân, nhấn mạnh đến sự quan trọng của lối sống, đặc biệt là giảm cân và tập thể dục ở những bệnh nhân dư cân hay béo phì, hút thuốc và uống rượu. Số kilogram cân nặng lý tưởng cần giảm chưa được biết rõ, tuy nhiên, giảm 5% trọng lượng cơ thể có thể có ý nghĩa lâm sàng.

**2** Điều trị đầu tay được chọn lựa là gây phóng noãn bằng clomiphene citrate. Liều đầu của clomiphene citrate nên là 50 mg/ngày trong 5 ngày và liều tối đa là 150 mg/ngày. Tỷ lệ có phóng noãn là 75-80%, tỷ lệ có thai là 22%.

**3** Sự chọn lựa thứ hai nếu bệnh nhân thất bại với clomiphene citrate là gây phóng noãn với gonadotrophins hay đốt điểm buồng trứng đa nang. Phác đồ liều thấp tăng dần được khuyến cáo sử dụng với liều đầu rất thấp từ 37,5-50 đơn vị FSH trong 14 ngày, liều điều chỉnh là 50% của liều đầu. Liều FSH được chọn lựa và điều chỉnh tùy theo đặc điểm của các dân số bệnh nhân khác nhau. Mục đích của phác đồ này nhằm tạo ra phóng noãn đơn noãn trong chu kỳ, giảm nguy cơ quá kích buồng

## Tài liệu tham khảo

Homburg R (2005). Clomiphene citrate-end of an era? A mini-review. Hum Reprod 20, 2043-2051.

Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P (2000) Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhea. Cochrane Database Syst Rev 2, CD000056.

Lan VTN, Norman RJ, Nhu GH, Tuan PH, Tuong HM (2009). Ovulation induction using low-dose step-up rFSH in Vietnamese women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online 18(4), 516-521.

Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. (2007) Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. New Eng J Med 356 (6), 551-566.

Rotterdam EHSRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004) Hum Reprod 19, 41-47.

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Working Group (2008) Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 23 (3), 462-477.

trứng và đa thai. Nói chung, gây phóng noãn bằng thuốc (gồm clomiphene citrate và gonadotrophins) được ghi nhận có hiệu quả cao với tỷ lệ một trẻ sinh sống là 72%.

Đốt điểm buồng trứng đa nang được chỉ định ở những bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang kháng clomiphene citrate. Đốt điểm buồng trứng đa nang đơn thuần chỉ có hiệu quả trong <50% bệnh nhân và trong nhiều trường hợp cần kết hợp thêm với sử dụng thuốc gây phóng noãn.

**4** Chọn lựa thứ ba là thụ tinh trong ống nghiệm. Phác đồ kích thích buồng trứng phù hợp nhất trong thụ tinh trong ống nghiệm ở những bệnh nhân này cần được nghiên cứu thêm.

**5** Sử dụng metformin chỉ được khuyến cáo ở những bệnh nhân không dung nạp đường huyết. Các chứng cứ hiện có không ủng hộ việc sử dụng thường qui metformin trong bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang. Hiện tại, chưa có đủ chứng cứ ủng hộ việc sử dụng thuốc ức chế men thơm hóa trong gây phóng noãn.