

PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Bs. Lê Tấn Cảnh
Khoa Hiếm Muộn – Bệnh viện Từ Dũ

I. ĐẠI CƯƠNG

Kích thích buồng trứng (KTBT) là việc phối hợp các thuốc KTBT theo nhiều kiểu 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 hiếm muộn.

Nguyên tắc chung:

Sử dụng các thuốc để làm tăng FSH nội sinh hay sử dụng trực tiếp FSH ngoại sinh tạo hiệu quả:

- Tăng chiều mộ nang noãn
- Vượt qua giai đoạn chọn lọc và vượt trội của nang noãn
- Giảm quá trình thoái hóa nang noãn
- Phòng ngừa đỉnh LH sớm và hoàng thể hoá sớm làm giảm chất lượng nang noãn
- Hỗ trợ sự phát triển nội mạc tử cung.

II. CÁC NHÓM THUỐC HIỆN ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

1. Clomiphene citrate (CC)

Clomiphene citrate được sử dụng trong kích thích buồng trứng nhằm làm tăng FSH nội sinh do ức chế cạnh tranh với thụ thể của estrogen tại vùng dưới đồi và tuyến yên.

Chế phẩm: clomiphene citrate (Serophene; Serono)

2. FSH nước tiểu (uFSH) và FSH tái tổ hợp (rFSH)

Là một loại nội tiết có vai trò quan trọng trong kích thích buồng trứng. Với nồng độ đủ cao trong máu, FSH kích thích làm cho nhiều nang noãn vượt qua được giai đoạn chọn lọc và vượt trội để phát triển thành nang trưởng thành.

FSH có trong nhiều loại chế phẩm khác nhau, trích từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh (hMG – human menopausal gonadotrophin; uFSH – urinary FSH) hoặc được tổng hợp bằng phương pháp tái tổ hợp (rHSH – recombinant FSH). Bằng phương pháp tái tổ hợp, chế phẩm FSH tái tổ hợp có độ tinh khiết cao, hiệu quả sinh học ổn định và không còn phụ thuộc vào nguồn cung cấp nước tiểu.

Chế phẩm: FSH nước tiểu: menotropin (Metrodin, Metrodin-HP; Serono)

FSH tái tổ hợp: follitropin (Gonal-F; Serono, Puregon; Organon).

3. GnRH agonist

Là nhóm thuốc peptid có cấu trúc tương tự GnRH, tác dụng lên thụ thể của GnRH ở tuyến yên. Khi bắt đầu sử dụng GnRH agonist, thuốc này gây tăng chế tiết cả hai loại nội tiết FSH và LH và sau đó, nếu sử dụng trên 10 -14 ngày, thuốc gây ức chế giảm chế tiết và giải phóng cả hai loại nội tiết này (do tác động trở hoá và nội hoá thụ thể). Trong kích thích buồng trứng làm TTON, dạng GnRH agonist liều thấp, tác dụng ngăn được ưu tiên sử dụng.

Chế phẩm: buserelin (Suprefact; Hoesch) và triptoreline (Diphereline; Beaufour Ipsen).

4. GnRH antagonist

Là nhóm thuốc peptid cũng có cấu trúc tương tự như GnRH và tác dụng tại thụ thể của GnRH. Tuy nhiên, điểm khác biệt của nhóm thuốc này so với GnRH agonist là gây được hiệu quả ức chế chế tiết FSH và LH trong vòng vài giờ sau khi sử dụng. Hiện tại GnRH antagonist đã ra đời thế hệ thuốc thứ ba với tác dụng phụ tối thiểu. Trong kích thích buồng trứng làm TTON, dạng GnRH antagonist liều thấp, tác dụng ngăn được ưu tiên sử dụng.

Chế phẩm: cetrotorelix (Cetrotide; Serono) và ganirelix (Orgalutran; Organon).

5. hCG nước tiểu và hCG tái tổ hợp

Là nội tiết do hợp bào nuôi ở nhau của phụ nữ đang có thai tiết ra, có vai trò duy trì hoạt động của hoàng thể. Trong phác đồ kích thích buồng trứng, hCG được dùng thay thế để tạo đỉnh LH thay cho đỉnh LH nội sinh giúp nang noãn trưởng thành trước khi thực hiện chọc hút trứng. hCG được tiêm khi có tối thiểu 2 nang noãn đường kính trên 17mm. hCG còn được dùng trong để hỗ trợ pha hoàng thể.

Chế phẩm: hCG nước tiểu gồm: Profasi (Serono), Pregnyl (Organon) .

hCG tái tổ hợp: Ovidrel (Serono).

III. KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG KỸ THUẬT BƠM TINH TRÙNG VÀO BUỒNG TỬ CUNG

Tỉ lệ thành công của IUI được cải thiện rõ rệt ở các chu kỳ có phối hợp với KTBT so với chu kỳ tự nhiên không KTBT. Với IUI, kích thích buồng trứng sao cho số lượng nang noãn trưởng thành đạt được không nên quá nhiều, trung bình khoảng 3-4 nang / chu kỳ.

Các chỉ định của kích thích buồng trứng :

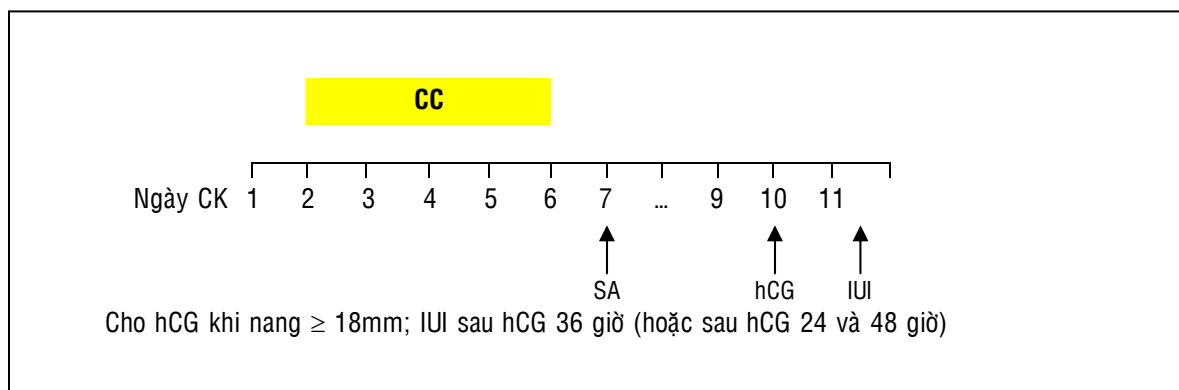
1. Không phóng noãn
2. Ít phóng noãn, trong những trường hợp giai đoạn nang noãn kéo dài, suy giai đoạn hoàng thể...
3. Nhóm bệnh nhân có phóng noãn bình thường nhưng cần nhiều hơn một nang noãn phóng noãn để gia tăng tỉ lệ có thai của kỹ thuật IUI.

IV. CÁC PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG THƯỜNG SỬ DỤNG TRONG IUI

1. Clomiphene citrate

Được bắt đầu vào ngày 2 -3 của chu kỳ kinh. Liều sử dụng trung bình: 100mg/ngày trong 5 ngày. Siêu âm nang noãn bắt đầu vào ngày 7 của chu kỳ kinh, sau đó, siêu âm mỗi 1 – 3 ngày tùy theo sự phát triển của nang noãn. hCG được tiêm khi có ít nhất 1 nang đạt đến kích thước trên 18mm. Bơm tinh trùng 1 lần vào 36 giờ sau tiêm hCG hay 2 lần vào 24 và 48 giờ sau tiêm hCG.

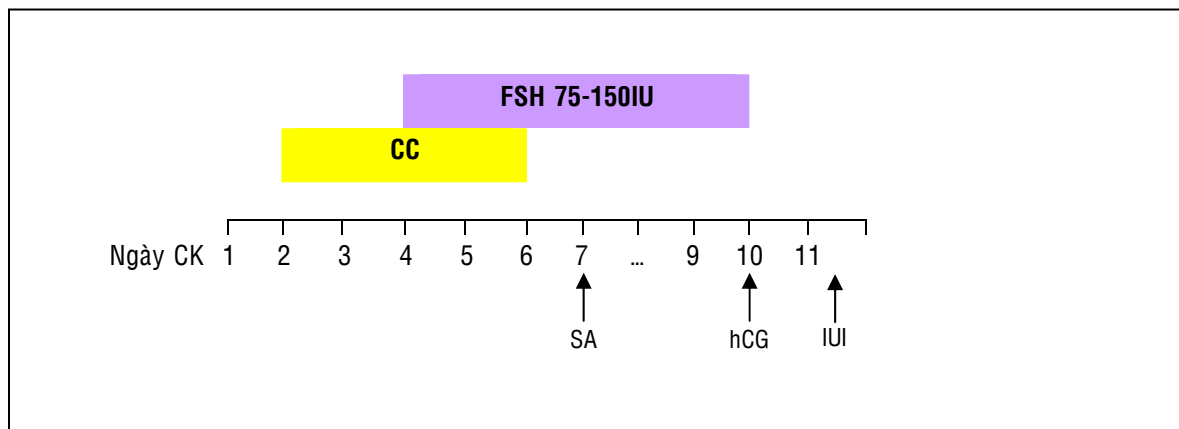
Sơ đồ 1. Phác đồ Clomiphene citrate (CC)



2. Phối hợp CC và gonadotrophins

Sử dụng trong trường hợp thất bại với phác đồ trên hay ở những bệnh nhân khá lớn tuổi.

Sơ đồ 2. Phác đồ phối hợp CC và gonadotrophins

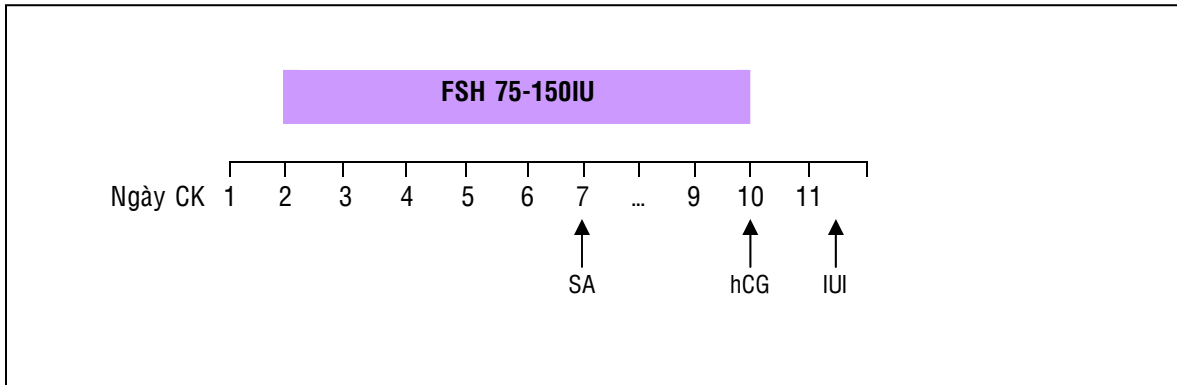


3. Gonadotrophins

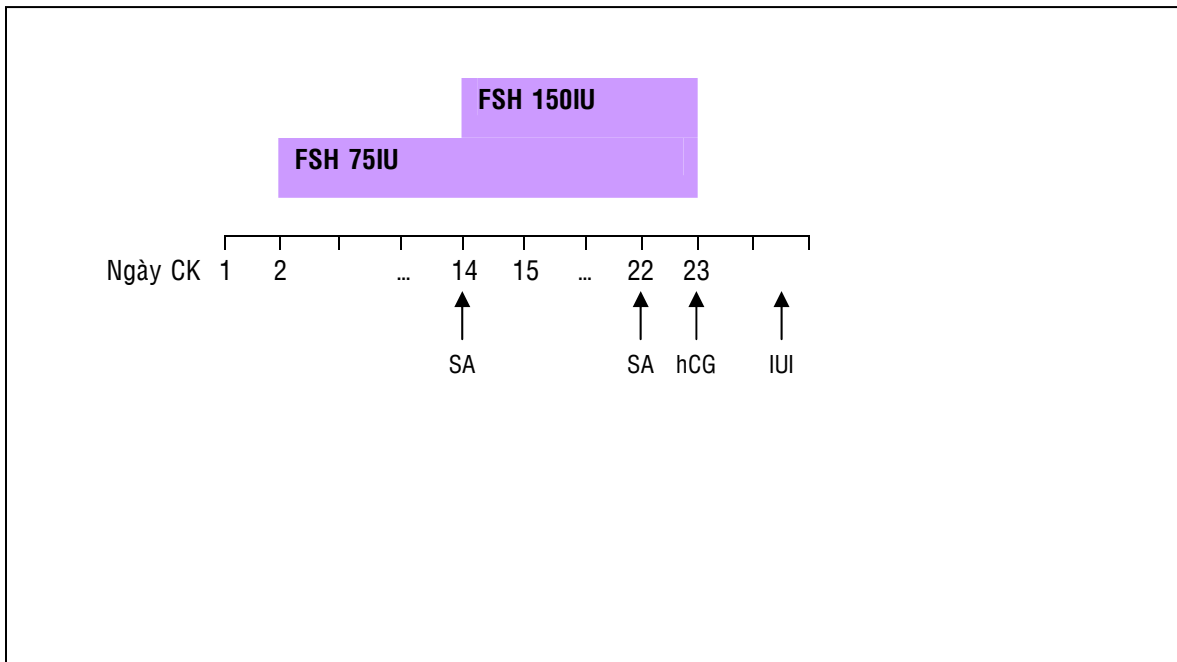
Sử dụng trong trường hợp bệnh nhân lớn tuổi, lạc nội mạc tử cung, dự trữ buồng trứng giảm, thất bại với các phác đồ trên.

Phác đồ: kiểu đơn giản dành cho các bệnh nhân không có hội chứng buồng trứng đa nang; kiểu tăng liều dần hay giảm liều dần thường được áp dụng cho các bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang.

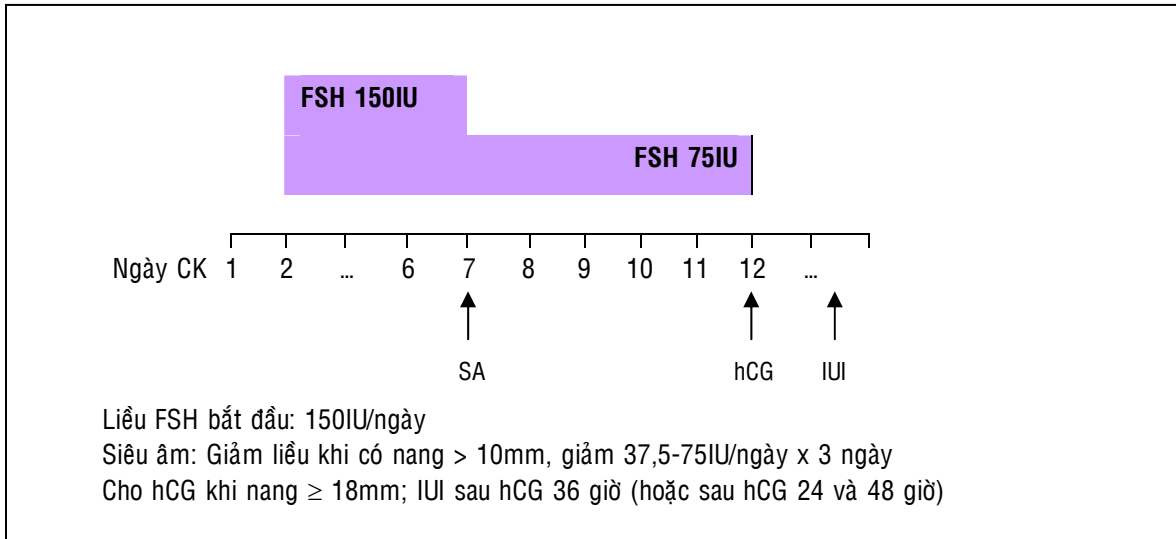
Sơ đồ 3. Phác đồ gonadotrophins kiểu đơn giản



Sơ đồ 4. Phác đồ gonadotrophins tăng liều dần



Sơ đồ 5. Phác đồ gonadotrophins giảm liều dần



5. Kết hợp GnRH agonist (GnRHa) và gonadotrophins

Sử dụng phối hợp GnRH đồng vận nhằm phòng ngừa sự xuất hiện đỉnh LH sớm. Sự phối hợp có thể theo các phác đồ cực ngắn, ngắn, dài.

(1) **Phác đồ cực ngắn:** GnRH đồng vận thường chỉ được sử dụng 3 ngày đầu từ ngày thứ 2 vòng kinh. Gonadotrophins bắt đầu sử dụng từ ngày 2 vòng kinh. Với phác đồ này, đỉnh LH sớm không được ngăn chặn, thường được áp dụng cho các bệnh nhân lớn tuổi, đáp ứng kém với KTBT.

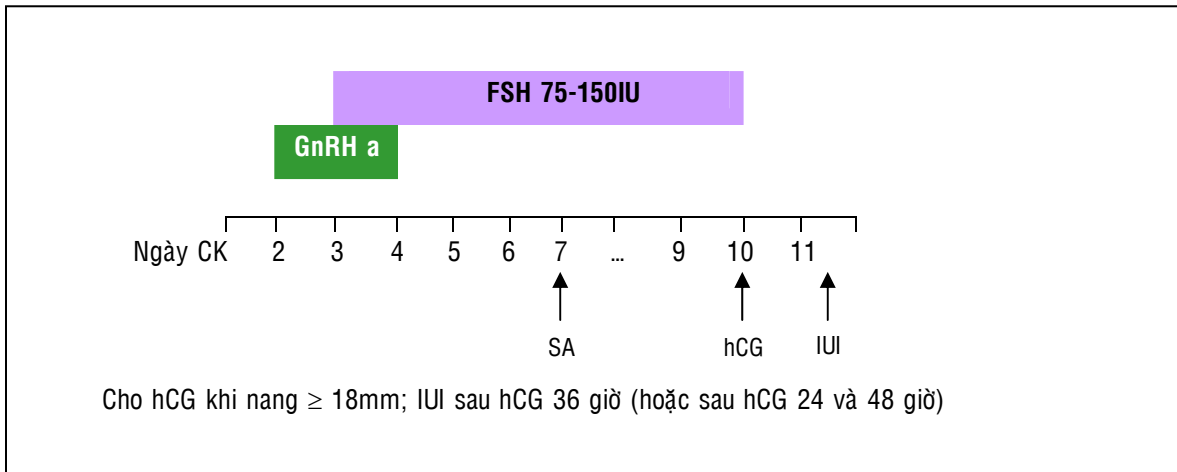
(2) **Phác đồ ngắn** (flare-up protocol)

GnRH đồng vận được sử dụng từ đầu chu kỳ và kéo dài đến thời điểm tiêm hCG. Gonadotrophins được sử dụng mỗi ngày, từ ngày 3 hay ngày 4 vòng kinh, với liều thay đổi từ 75 đơn vị đến 150 đơn vị.

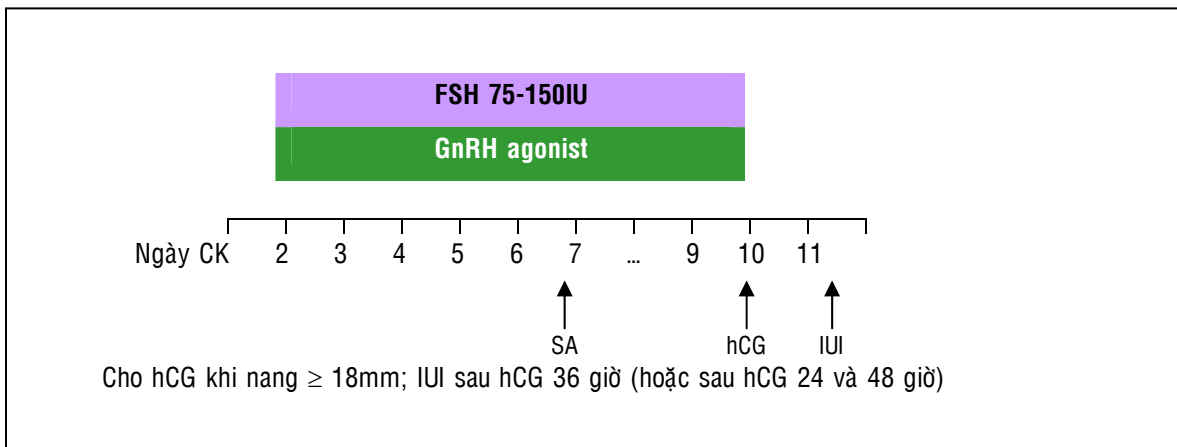
(3) **Phác đồ dài:**

GnRH đồng vận được sử dụng từ giai đoạn hoàng thể hay từ đầu chu kỳ trước. Gonadotrophins chỉ được sử dụng sau khi hiệu quả “down - regulation” của GnRH đồng vận đã đạt được, thường khoảng 2 tuần sau khi tiêm GnRH đồng vận hay GnRH đồng vận tác dụng dài.

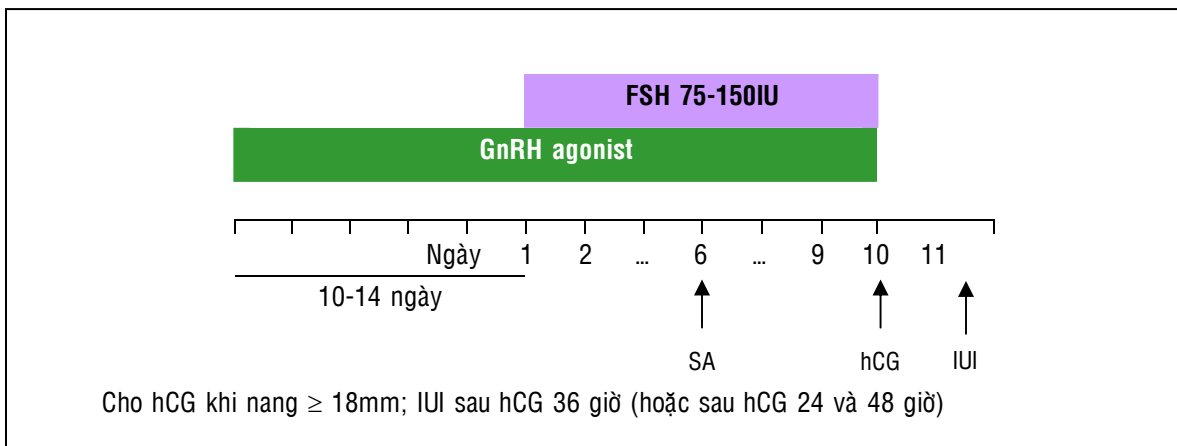
Sơ đồ 6. Phác đồ cực ngắn



Sơ đồ 7. Phác đồ ngắn



Sơ đồ 8. Phác đồ dài



CÁC VẤN ĐỀ CẦN CHÚ Ý KHI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

- Khoảng cách giữa đáp ứng tốt với KTBT và quá kích buồng trứng là rất nhỏ
- Sự đáp ứng với kích thích buồng trứng ở từng người khác nhau, do đó, việc quyết định loại thuốc, liều thuốc, phác đồ kích thích buồng trứng sử dụng và theo dõi trong quá trình kích thích buồng trứng phải được xem xét kỹ
- Tăng hay giảm liều gonadotrophins cần phải dựa trên siêu âm và nội tiết trong quá trình theo dõi sự phát triển nang noãn và các triệu chứng lâm sàng của người bệnh
- Ngưng kích thích buồng trứng khi không có nang noãn phát triển hay quá nhiều nang noãn phát triển có thể gây nguy cơ quá kích buồng trứng nặng
- Thời điểm sử dụng hCG gây phóng noãn phù hợp khi nang noãn đủ trưởng thành sẽ mang lại hiệu quả cao
- Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể với progesterone
- Nếu chu kỳ điều trị thất bại, số lượng nang noãn kém hay nội mạc tử cung mỏng, thay đổi phác đồ KTBT hiệu quả hơn là thay đổi thuốc KTBT sử dụng.