

KÍCH THÍCH PHÓNG NOÃN BẰNG CLOMIFEN CITRAT TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NGUYÊN NHÂN DO KHÔNG PHÓNG NOÃN, KHÓ PHÓNG NOÃN TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

NGUYỄN VĂN HỌC

TÓM TẮT:

Clomifen citrat vẫn được đánh giá là thuốc kích thích phóng noãn kinh điển với ưu điểm dễ sử dụng, an toàn, hiệu quả và kinh tế trong điều trị vô sinh nguyên nhân do không phóng noãn, khó phóng noãn hiện nay.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị kích thích phóng noãn bằng clomifen citrat trong điều trị vô sinh hiện nay tại Hải Phòng.

Kết quả: Trong một năm từ 1/2008 – 1/2009, tiến hành trên 99 ca điều trị vô sinh bằng clomifen citrat với liều 50 mg/ngày gây được phóng noãn là 70,2% số vòng điều trị và có thai là 22,4%, liều 100 mg/ngày gây được phóng noãn là 60,8% số vòng điều trị và có thai là 17,8%. Tỷ lệ gây được phóng noãn chung của CC là 68%, và tỷ lệ có thai trong vòng kinh có phóng noãn đạt 16,2%.

Kết luận: Nên chỉ định rộng rãi clomifen citrat cho tất cả phụ nữ vô sinh mà nguyên nhân do không phóng noãn và khó phóng noãn trước khi dùng các thuốc phóng noãn khác thay thế.

Từ khóa: Clomifen citrate, phóng noãn

SUMMARY:

Clomifen citrat has been evaluated as a regular ovulation stimulation drug. It is easy to use, safety, effectiveness, and economy in infertility treatment due to anovulation situation of women (e.g. polycystic ovary syndrome). Objectives: We evaluate the result of infertility treatment by using clomifen citrat to stimulate ovary in Hai Phong. Results: We do research from 01/2008 to 01/2009 on 99 cases treated by clomifen citrat 50mg/day up to 100mg/day. We record the proportion of 70.2% ovulation cycles and 17.8% fertilization in those who have 50mg/day, 60.8% ovulation cycles and 17.8% fertilization in those who have 100mg/day. The general ovulation rate of clomifen citrat is 68% and fertilization rate in ovulation cycles is 16.2%. Conclusions: All anovulation infertility women should take clomifen citrat before using other ovulation stimulation drugs.

Keywords: Clomifen citrate, ovulation stimulation

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Vô sinh nữ có chiều hướng gia tăng, nguyên nhân thường gặp là do tắc vòi trứng, tiếp đến là vô sinh do không phóng noãn, khó phóng noãn, theo Nguyễn Khắc Liêu tỷ lệ này là 30%. Thuốc cho điều trị không phóng noãn, khó phóng noãn hiện nay có nhiều loại. Clomifen citrat là thuốc kích thích phóng noãn kinh điển với ưu điểm dễ sử dụng, an toàn, hiệu quả và kinh tế. Nhưng hiện nay vai trò của CC trong điều trị không phóng noãn, khó phóng noãn còn được coi

trọng như trước đây hay không. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: **Đánh giá kết quả điều trị kích thích phóng noãn bằng clomifen citrat trong điều trị vô sinh hiện nay tại Hải Phòng.**

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn: Tất cả phụ nữ mong con được xác định là vô sinh do không phóng noãn, khó phóng noãn, chụp X quang tử cung vòi trứng thông.

Tiêu chuẩn loại: Bệnh cấp và mạn tính, suy kiệt, tâm thần, bệnh Simmonds, hội chứng Sheehan, bệnh cường giáp, suy giáp, suy sớm buồng trứng.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu: mô tả cắt ngang, thời gian từ tháng 1/2008 – tháng 1/2009.

Cỡ mẫu nghiên cứu

$$N = \frac{Z^2 \cdot 1 - 1/2 \cdot x \cdot P \cdot x \cdot q}{E^2}$$

Trong đó z là độ tin cậy, với $\alpha = 0,1$, E là sai số 10%.

p là xác suất, $q=1-p$ suy ra $p=0,5$. Thay các giá trị ta có:

$$N = \frac{1,96 \times 1,96 \times 50 \times 50}{100} = 96 \text{ bệnh nhân}$$

3. Phương tiện nghiên cứu:

- Thuốc: gồm clomifen citrat viên nén 50 mg, ethinyl - estradiol viên 0.05mg, estriol viên 1mg, thuốc tiêm hCG 5000 đv và 10.000 đv.

- Máy siêu âm đầu dò âm đạo hiệu Siemens.

- Phương tiện định lượng hormon theo phương pháp RIA hoặc eia.

- Đánh giá chỉ số cổ tử cung theo Nguyễn Khắc Liêu.

4. Phác đồ dùng thuốc trong nghiên cứu

4.1. Clomifen citrat đơn thuần, viên nén 50mg

- Thuốc được bắt đầu uống từ ngày thứ 2 hay thứ 3 của vòng kinh, liều điều trị gồm: 25 mg/ ngày, 50 mg/ngày, 100 mg/ngày và 150 mg/ngày uống 5 ngày liền, liều khởi đầu 50mg, liều thấp không đáp ứng thì tăng liều gấp đôi liều ban đầu, nếu không đạt được phóng noãn cũng chỉ điều trị tối đa là 3 chu kỳ, sau đó nghỉ 2 tháng.

- Trong trường hợp chất nhầy cổ tử cung kém, ethinyl- estradiol được chỉ định với liều 0,05 mg/ngày trong 5 ngày từ ngày thứ 10 tới ngày thứ 14 của chu kỳ kinh, hoặc estriol 2 mg/ngày trong 14 ngày đầu của chu kỳ kinh.

4.2. Clomifen citrat + hCG: Khi kích thích nang

noãn >20 mm mà không phóng noãn, tiêm bắp hCG liều duy nhất 10.000 UI. Chỉ định giao hợp sau 12 - 18 giờ tính từ khi tiêm. Không tiêm hCG khi >3 nang noãn có đường kính ≥20 mm.

5. Cách xử lý kết quả: Các kết quả trong nghiên cứu được xử lý bằng chương trình Epi - Info 6.0, So sánh các chỉ tiêu bằng test T- Student.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đáp ứng điều trị gây phóng noãn của cc với tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân điều trị	Số vòng kinh điều trị	Phóng noãn	
			n	%*
20 - 24	18	50	39	78
25 - 29	32	83	62	74,6
30 - 34	33	80	58	72,5
35 - 39	13	34	13	38,2
40 - 44	3	9	1	11,1
Cộng	99	256	173	67,6%

Tỷ lệ gây được phóng noãn giữa nhóm 20 – 34 và 35 – 44 có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 2: Tỷ lệ có thai trong điều trị bằng CC liên quan với tuổi.

Tuổi	Số bệnh nhân	Số bệnh nhân có thai	Tỷ lệ %*
20 - 24	18	8	44,4
25 - 29	32	13	40,6
30 - 34	33	6	18,8
35 - 39	13	1	7,6
40 - 44	3	0	0
Cộng	99	28	28,3%

Tỷ lệ có thai giữa nhóm 20 – 34 và nhóm 35- 44 có sự khác biệt, với $p < 0,05$.

Bảng 3: Tỷ lệ phóng noãn liên quan tới vòng điều trị

Số thứ tự vòng điều trị	Tổng số vòng điều trị	Số vòng điều trị có phóng noãn	Tỷ lệ %*
1	99	72	72,7
2	84	59	70,2
3	60	36	60
4	12	6	50
5	1	0	0
Cộng	256	173	68%

Tỷ lệ phóng noãn phần lớn có được là trong 3 vòng điều trị đầu tiên.

Tỷ lệ phóng noãn đạt cao nhất trong vòng điều trị lần đầu là 72,7%.

* Tỷ lệ gây được phóng noãn chung trong tổng số vòng kinh điều trị là **68%**.

Bảng 4: Tỷ lệ có thai liên quan tới số vòng điều trị

Số thứ tự vòng điều trị	Tổng số vòng kinh có phóng noãn	Số bệnh nhân có thai	Tỷ lệ %
1	72	14	19,4%
2	59	9	15,3%
3	36	5	13,8%
4	6	0	0
5	0	0	0
Cộng		28	

Tỷ lệ có thai giảm dần theo vòng kinh điều trị.

Tỷ lệ có thai trong vòng kinh có phóng noãn đạt **16,2%**.

Bảng 5: Đáp ứng điều trị với CC liên quan đến hình thái lâm sàng

	Số bệnh nhân	Số vòng điều trị	Phóng noãn		Có thai	
			n	%	n	%
Có kinh	67	167	126	75,4	19	28,3
Vô kinh	6	14	4	28,6	1	16,6
Buồng trứng đa nang	26	75	43	57,3	8	30,7

Tỷ lệ gây được phóng noãn giữa các nhóm có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 6: Đáp ứng điều trị của cc trên vô sinh I và vô sinh II

	Số ca điều trị	Số vòng kinh điều trị	Phóng noãn*		Có thai**	
			n	%	n	%
Vô sinh I	65	172	113	65,6	13	20
Vô sinh II	34	84	60	71,4	15	44,1
Cộng	99	256	173		28	

Tỷ lệ gây được phóng noãn giữa nhóm vô sinh I và vô sinh II không có sự khác biệt, với $p > 0,05$. Tỷ lệ có thai ở nhóm vô sinh II cao hơn nhóm vô sinh I. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 7: Đáp ứng điều trị với liều lượng

Liều lượng clomifen citrat	Số vòng kinh	Nhiều thai	*Phóng noãn		**Có thai	
			n	%	n	%
25mg	5	0	3		1	
50mg	181/85 ca	0	127	70,2	19	22,4
100mg	69/45 ca	1song thai	42	60,8	8	17,8
150mg	1 chu kỳ	0	1	0	0	
Cộng	256	1	173		28	

- Dùng liều 25 mg/ ngày cũng đã gây được phóng noãn và có thai.

- Tỷ lệ gây được phóng noãn và có thai giữa liều 50 mg và liều 100 mg không có sự khác biệt, với $p > 0,05$.

Bảng 8: ảnh hưởng của CC lên chất nhầy cổ tử cung

Chỉ số CTC	0 điểm	1111 điểm	2222 điểm	3333 điểm
Con so	2 ca	28 ca	23 ca	0
Con rạ	0	9 ca	17 ca	2 ca
Cộng	2	37	40	2

Ảnh hưởng của CC lên chất nhầy cổ tử cung là rõ, đặc biệt với con so thì ảnh hưởng này càng rõ ràng hơn.

Bảng 9: Kết quả có thai liên quan tới giao hợp và IUI

	Giao hợp	Có thai	Tỷ lệ %	I.U.I	Có thai	Tỷ lệ %
Con so	23 ca	10 ca	43,5%*	30 ca	4 ca	*13,3%
Con rạ	19 ca	12 ca	63,2%*	9 ca	2 ca	*22,2%
Cộng	42 ca	22 ca	52,4%**	39 ca	6 ca	15,4%*

Trong 81 ca có phóng noãn, chỉ định giao hợp tự nhiên 42 ca, có 22 ca có thai, tỷ lệ đạt 52,4%. 39 ca chỉ định iui có 6 ca có thai tỷ lệ đạt 15,4%.

Bảng 10: Những tác dụng không mong muốn trong điều trị CC

Các triệu chứng Liều lượng	Buồng trứng to	Rối loạn thị lực	Cương vú	Đa thai
25 mg	0	0	0	0
50 mg	0	0	5	0
100 mg	0	0	2	1 song thai

Bảng 11: Thất bại không gây được phóng noãn trong điều trị với cc liên quan với triệu chứng lâm sàng

Lâm sàng	Tổng số bệnh nhân điều trị	Số thất bại	*Tỉ lệ%	P
Kinh không đều	37	6	16,2%	<0,05
Buồng trứng đa nang	26	2	7,6%	
Vô kinh	6	4	66,6%	
Cộng	69 ca	12 ca		

- Trong 12 ca thất bại, chuyển điều trị bằng phương pháp khác gồm: 6 ca dùng hmg, 4 ca cho vòng kinh nhân tạo, 2 ca chuyển nội soi để cắt góc buồng trứng. Tỷ lệ thất bại giữa các nhóm có sự khác biệt với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

- Clomifencitrate là loại thuốc gây phóng noãn kinh điển trong điều trị vô sinh cho những bệnh nhân khó phóng noãn hay không phóng noãn với kết quả gây phóng noãn được 68 % trong 3 chu kỳ điều trị và tỷ lệ có thai đạt 16,2% số chu kỳ phóng noãn là rất khả quan. Kết quả này còn cao hơn nếu chúng ta lựa chọn bệnh nhân trước điều trị thật tốt đặc biệt là độ tuổi, trong điều trị vô sinh hiện nay người ta khuyên chỉ nên điều trị những bệnh nhân < 35 tuổi, còn những bệnh nhân trên 35 tuổi nên chọn cách khác nhanh hơn vì nếu kéo dài thì khả năng có thai sẽ giảm đi mặc dù có thể gây được phóng noãn và có thai. Nhóm tuổi 20 - 24 tỷ lệ phóng noãn là 78% và có thai 44,4%, nhóm tuổi 25 - 29 tỷ lệ phóng noãn là 74,6% và có thai là 40,6%. Trong khi đó nhóm tuổi trên 35 kết quả gây được phóng noãn chỉ còn là 38,2% và có thai là 7,6%.

- Liều lượng: Các tác giả đều thống nhất liều khởi đầu thường là 50 mg/ngày trong 5 ngày, nhưng liều tối đa thì rất khác nhau. Theo khuyến cáo của Tổ chức thực phẩm và thuốc của Mỹ (FDA) liều tối đa là 150 mg/ngày, nhưng rất nhiều tác giả khác lại cho rằng liều tối đa là 250 mg/ngày như: Hammond, Hugues, Nguyễn Thị Ngọc Phượng. Trong nghiên cứu này sử dụng liều 50 mg/ ngày là chủ yếu chiếm tới 70,7% tổng số liều được chỉ định, tiếp sau là liều 100 mg/ ngày chiếm 26,9%, còn lại liều 25 mg/ngày và chỉ có 1 trường hợp duy nhất dùng liều 150 mg/ngày. Việc chỉ định liều ở đây là dựa vào kết quả thu được trong quá trình theo dõi, và sự đáp ứng của người bệnh trong quá trình điều trị. Liều 50mg/ngày là liều mà kết quả phóng noãn và có thai đạt cao nhất, phóng noãn đạt 70,2% trong số các vòng kinh điều trị và có thai đạt 22,4% trong số bệnh nhân điều trị. Tăng liều không phải là quan trọng mà là tìm được liều có hiệu quả, nên bắt đầu từ liều thấp, như vậy

chúng ta có thể dò được liều phù hợp cho mỗi người bệnh. Quan điểm này cũng phù hợp với nghiên cứu của Hammond, cho rằng với những người nhạy cảm hay những người có buồng trứng đa nang nên cho liều thấp từ 12,5 mg/ ngày đến 25 mg/ ngày (1/4 viên -1/2 viên) trong 5 ngày thì kết quả phóng noãn và có thai không có sự khác nhau.

- Số chu kỳ điều trị: Kết quả phóng noãn và có thai giảm dần theo số vòng điều trị, đại đa số phóng noãn và có thai có được ở trong 3 vòng điều trị đầu chiếm tới 93,6% tổng số phóng noãn và 96,4% tổng số có thai. Tỷ lệ gây được phóng noãn và có thai cao nhất ở vòng điều trị đầu tiên là 72,7% phóng noãn và 19,4% có thai. Vòng điều trị thứ 4 thì tỷ lệ gây được phóng noãn chỉ còn 50%. Kết quả này phù hợp với kết quả của nhiều tác giả như: Nguyễn Thị Xiêm, Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Cao Ngọc Thành, David, Keller.

- Thời gian điều trị hầu hết các tác giả cho rằng ít nhất phải là 6 chu kỳ, nhiều nhất là 12 chu kỳ thì mới được coi là thất bại trong điều trị với clomifen citrat. Chúng tôi cũng đồng ý như vậy nhưng không thể cứng nhắc mà phụ thuộc vào độ tuổi của bệnh nhân vào quá trình theo dõi sự phát triển của nang noãn mà quyết định dùng kéo dài thêm hay ngừng thuốc chuyển sang thuốc khác vì còn rất nhiều loại thuốc kích thích phóng noãn khác sao cho hiệu quả và phù hợp với nguyện vọng của người bệnh. Nhưng nếu sau 3 chu kỳ điều trị mà không gây được phóng noãn thì phải dừng điều trị để xem xét, đánh giá lại những yếu tố mà có thể làm ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Trong thời gian này chúng ta cũng nên cho thêm một số thuốc như: vòng kinh nhân tạo, estriol, estradiol, mục đích làm tăng khả năng nhạy cảm của buồng trứng, sau đó chúng ta có thể tiếp tục dùng clomifen citrat đợt 2, nhiều khi đem lại kết quả rất tốt. Trong 3 vòng điều trị đầu mà có phóng noãn nhưng không có thai, thì cũng phải dừng lại để xem xét tìm nguyên nhân, như khả năng thông của vòi trứng, đặc biệt là test sau giao hợp bởi vì có một tỷ lệ nhỏ tinh trùng bất hoạt do chất nhầy cổ tử cung của người phụ nữ. Nếu tất cả các yếu tố đó được loại trừ, tiếp tục điều trị để đạt được có thai, nhưng khi đã có phóng noãn sau 2 đợt điều trị mà vẫn không có thai, nên chuyển nội soi kiểm tra độ tiểu khung và độ thông của vòi trứng.

- Trong 81 ca gây được phóng noãn, chỉ định giao hợp tự nhiên là 42 ca, kết quả có thai là 22 ca. Còn 39 ca chỉ định bơm tinh buồng tử cung (IUI), có 6 ca có thai, tỷ lệ 15,4%. Đây là những trường hợp mà chỉ số cổ tử cung dưới 2222 điểm, hoặc thậm chí bằng không. Nếu những bệnh nhân này mà giao hợp tự nhiên thì chắc chắn sẽ không đạt được có thai. Trong I.U.I, mặc dù tinh trùng đã được lọc rửa kỹ và lại được bơm trực tiếp vào buồng tử cung, nhưng cũng chỉ đạt 15,4% có thai trong tổng số những lần I.U.I. Kết quả không cao này có thể còn có nhiều nguyên nhân, nhưng theo chúng tôi có lẽ những bệnh nhân bị ức chế chất nhầy trầm trọng thì không riêng gì tại cổ tử

cung mà còn ở ngay lòng vòi trứng, do đó sự di chuyển tinh trùng từ buồng tử cung qua vòi trứng đến gặp noãn cũng kém thuận lợi. Cho dù tỷ lệ có thai chưa cao nhưng việc chỉ định I.U.I cho những trường hợp chất nhầy cổ tử cung kém, dưới 2222 điểm là rất cần thiết để tăng khả năng có thai trong điều trị v"sinh. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả có thai của Nguyễn Thị Xiêm trong I.U.I là 18%.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Liều 50 mg/ngày gây được phóng noãn là 70,2% số vòng điều trị và có thai đạt 22,4% số bệnh nhân điều trị. Đây là liều gây được phóng noãn, và có thai cao nhất.

- Liều 100 mg/ngày gây được phóng noãn là 60,8% số vòng điều trị và có thai là 17,8% số bệnh nhân điều trị.

- Liều 25 mg/ngày cũng gây được phóng noãn và có thai.

- Tỷ lệ gây được phóng noãn của CC là 68%, và tỷ lệ có thai trong vòng kinh có phóng noãn đạt 16,2%.

- Tác dụng phụ do CC gây ra làm giảm chất nhầy cổ tử cung, ngăn cản sự di chuyển của tinh trùng cho

việc thụ tinh với trứng.

KIẾN NGHỊ

Nên chỉ định rộng rãi clomifen citrat cho tất cả phụ nữ vô sinhnguyên nhân do không phóng noãn và khó phóng noãn trong giai đoạn hiện nay, trước khi dùng các thuốc kích thích phóng noãn khác thay thế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Khắc Liều. Kích thích phóng noãn. Chẩn đoán và điều trị v"sinh, 10/1999; 109.

2. Dickey R.P, Taylor S.N. Incidence of spontancous abortion in clomiphen pregnancies, hum reprod; 1996, 11, 2623.

3. Garcia J, Jone G.S. The use of clomifen-citrate; Fertil. Steril; 1977, 28, 7, 707.

4. Hugues J-N. Induction d'ovulation par le citrate de clomifen, Gyne'cologic-Obste'trique; N0 28 fevrier 1998, 5-10.

5. Lobo P.S, et al. Induction of ovulation by clomiphene citrate; vol 5 chap 68, Reproductive Endocrinology Infertility Genetics 1997. 346.

6. Wu C.H, Winkel C.A. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy, Fertil- Steril, 1989, 52-564.