



METFORMIN GIẢM TỈ LỆ HỘI CHỨNG QUÁ KÍCH BUỒNG TRÚNG TRÊN BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BUỒNG TRÚNG ĐA NANG

BS. Dương Khuê Tú

Bệnh viện Từ Dũ

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) gặp trong khoảng 5-10% phụ nữ độ tuổi sinh sản, được đặc trưng bởi phóng noãn thưa / không phóng noãn, cường androgen và/hoặc hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm. Kháng insulin với tăng insulin máu là một trong những rối loạn sinh hóa chủ yếu, gặp trong 50-75% phụ nữ có hội chứng này (Marc A. Fritz). Kháng insulin làm tăng tổng hợp androgen ở buồng trứng và giảm tổng hợp SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) tại gan dẫn tới tăng hoạt tính của androgen tự do. Tình trạng sản xuất androgen quá mức ở buồng trứng sẵn có, lại được thúc đẩy nặng thêm bởi kháng insulin chính là nguyên nhân làm thoái hóa sớm các nang noãn và không phóng noãn. Ngoài ra, còn có một số ý kiến cho rằng tăng insulin còn gây rối loạn phóng noãn do tác động lên hạ đồi, tuyến yên làm thay đổi sự chế tiết LH, FSH và trực tiếp ảnh hưởng sự phát triển nang noãn tại buồng trứng (Palomba S. và Oppedisano R., 2008).

Có nhiều phương pháp điều trị hiềm muộn trên bệnh nhân PCOS, trong đó có thể sử dụng thuốc tăng nhạy cảm insulin, thông dụng nhất ở phương cách này là dùng metformin (1,1-dimethyl biguanide hydrochloride). Metformin là một biguanide dùng đường uống, dùng trong điều trị đái tháo đường type II, có tác dụng chống tăng đường huyết và không gây hạ đường huyết, được FDA xếp vào loại B khi dùng trong thai kỳ. Metformin cho tác động ở gan – ức chế tổng hợp đường tại gan và ở mô ngoại biên – tăng hấp thu và sử dụng đường tại mô cơ. Ngoài ra metformin còn có vẻ làm tăng gắn kết của insulin với thụ thể (Palomba S. và Oppedisano R., 2008). Thông qua các cơ chế này, metformin giúp giảm đè kháng insulin, giảm insulin máu, giảm nồng độ glucose và từ đó cải thiện sự phóng noãn.

Hiệu quả phục hồi phóng noãn được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCT)

của Fleming và cộng sự năm 2002. Tỉ lệ không phόng noān ở nhόm dùng placebo cao hơn đáng kể ở nhόm dùng metformin trong 16 tuần (850mg x2 lần/ngày) (OR=0,38; P=0,04) (R. Fleming và Z. E. Hopkinson, 2002). Lord và cộng sự năm 2003 cũng kết luận tương tự với 46% phόng noān ở nhόm metformin và 24% ở nhόm chứng, với NNT (number needed to treat) =4,4 (tuy nhiên, phân tích gộp của Lord cho thấy metformin không làm tăng tỉ lệ thai lâm sàng so với placebo) (Jonathan M Lord và cs., 2003).

Có thể kết hợp metformin trong kích thích buồng trứng khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) nhằm giảm nguy cơ của hội chứng quá kích buồng trứng. Hiệu quả này đã được chứng minh bởi nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu của Khattab và cộng sự năm 2006. Trên các bệnh nhân TTTON dùng phác đồ dài với GnRH đồng vận (128 bệnh nhân dùng metformin 500mg, 3 lần/ngày từ trước khi kích thích buồng trứng một chu kỳ cho tới ngày xét nghiệm βhCG và 159 bệnh nhân không dùng metformin). Nhóm bổ sung metformin chỉ có 1 trường hợp quá kích buồng trứng nặng, nhόm không bổ sung có 20 ca quá kích buồng trứng, trong đó có 17 ca mức độ vừa, 3 ca mức độ nặng ($P<0,01$) (S.Khattab và I. A. Fotouh, 2006). Tương tự, Tang và cộng sự (2006) cũng kết luận như trên qua thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhόm chứng trên các bệnh nhân PCOS làm TTTON với phác đồ dài. 101 bệnh nhân PCOS được dùng metformin 850mg hoặc placebo 2 lần/ngày từ khi bắt đầu down-regulation tới ngày chọc hút trứng. Tỉ lệ hội chứng quá kích buồng trứng nặng cần nhập viện ở nhόm metformin là 3,8% và nhόm placebo là 20,4% ($P=0,023$) (Tang T và Glanville J, 2006). Đến năm 2009, tổng quan hệ thống của Tso và cộng sự công bố trên thư viện Cochrane cũng khẳng định sử dụng metformin trước và trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản cho bệnh nhân PCOS thực sự giúp giảm nguy cơ quá kích buồng trứng (OR 0,27; 95% CI 0,16-0,47), mặc dù không cải thiện tỉ lệ sinh sống và tỉ lệ thai lâm sàng. Ngoài ra, giữa hai nhόm có bổ sung và không bổ sung metformin không có sự khác biệt về số noān thu được, tổng liều

FSH sử dụng, số ngày kích thích buồng trứng. Trong nhόm kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài, nồng độ estradiol ngày cho hCG không khác biệt nhưng trong nhόm dùng phác đồ GnRH đối vận, nồng độ estradiol ngày cho hCG cao hơn đáng kể ở nhόm placebo so với nhόm metformin (Tso L O và cs., 2009).

Theo tổng hợp của Khattab năm 2006, các cơ chế được cho rằng metformin có thể giúp giảm quá kích buồng trứng bao gồm: giảm nồng độ androgen tại buồng trứng, giảm nồng độ estradiol ngày cho hCG mặc dù không giảm số noān thu được, cải thiện chức năng tế bào nội mô mạch máu (giảm nồng độ endothelin-1 huyết tương), giảm nồng độ estradiol và androgen thông qua giảm hoạt động thơm hóa, giảm nồng độ androgen tự do nhờ tăng SHBG và insulin-like growth factor ...

Như vậy, dựa trên y học chứng cứ cho đến thời điểm này, metformin được chứng minh là hiệu quả trong việc giảm tỉ lệ hội chứng quá kích buồng trứng khi kích thích buồng trứng với bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang. Ngoài ra, metformin là loại thuốc dễ sử dụng, rẻ tiền, an toàn và có thể sử dụng trong thai kỳ.

Tài liệu tham khảo

1. Jonathan M Lord, Ingrid H K Flight, Robert J Norman. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;327:951.
2. Marc A. Fritz, L.S. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.
3. Palomba S., Oppeniano R. Metformin use in infertile patients with polycystic ovary syndrome: an evidence-based overview. Reproductive BioMedicine Online 2008;16(3):327-335.
4. R. Fleming, Z.E. Hopkinson. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002;87(2):569-574.
5. S. Khattab, I.A.Fotouh. Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. Reproductive Biomedicine Online 2006;13(2):194-197.
6. Tang T, Glanville J. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod 2006;21:1416-1425.
7. Tso L O, Costello Michael F, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art No.: CD006105.