



## CABERGOLINE TRONG DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG QUÁ KÍCH BUỒNG TRỨNG - Y HỌC DỰA TRÊN BẰNG CHỨNG

**ThS. BS. Hồ Mạnh Tường**  
*HOSREM*  
*Khoa Y - Đại học quốc gia TPHCM*

**H**ội chứng quá kích buồng trứng (OHSS) là biến chứng thường gặp nhất trong hỗ trợ sinh sản với tần suất xuất hiện từ 1-14% các trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). OHSS thường bao gồm hai buồng trứng to, đau, tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, rối loạn chức năng gan, thận và thường dẫn đến ngưng hoặc hủy chu kỳ điều trị. Việc điều trị OHSS thường kéo dài và chi phí điều trị cao. OHSS nặng, có thể nguy hiểm đến tính mạng. Cơ chế bệnh sinh chủ yếu của OHSS là tăng tính thấm thành mạch và thoát dịch vào khoang thứ ba của cơ thể.

Có nhiều biện pháp dự phòng OHSS được giới thiệu và áp dụng trên thế giới bao gồm: ngưng chu kỳ điều trị, ngưng điều trị FSH để làm thoái hóa bớt một phần các nang noãn (coasting), truyền albumin tinh mạch, dùng GnRH agonist thay thế hCG để kích thích trưởng thành nang noãn, TTTON không kích thích buồng trứng bằng trưởng thành trứng trong ống nghiệm (IVM)... Tuy nhiên cho đến nay, chưa có phương pháp nào giúp dự phòng OHSS hiệu quả tuyệt đối, đặc biệt là với các trường hợp OHSS xuất hiện sau khi tiêm hCG.

Tùy theo thời điểm xuất hiện của OHSS sau khi tiêm hCG, người ta phân OHSS thành 2 loại: OHSS sớm, xuất hiện từ 3-9 ngày sau khi tiêm hCG; và OHSS muộn, xuất hiện từ 10-17 ngày sau tiêm hCG.

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò quan trọng của chất vận mạch VEGF (vascular endothelial growth factor) trong cơ chế bệnh sinh của OHSS. Dựa trên, vai trò của VEGF trong cơ chế bệnh sinh của OHSS, trong thời gian 10 năm trở lại đây, nhiều tác giả đã bắt đầu nghiên cứu sử dụng dopamine agonist để dự phòng OHSS.

Người ta thấy rằng dopamine agonist có tác dụng làm giảm hiện tượng tăng tính thấm thành mạch ở bệnh nhân OHSS. Cơ chế tác động này thông qua sự có mặt của thụ thể dopamine type 2, qua đó, dopamin agonist có khả năng ức chế chọn lọc lên tác dụng tăng sinh mạch máu và tăng tính thấm thành mạch của VEGF.

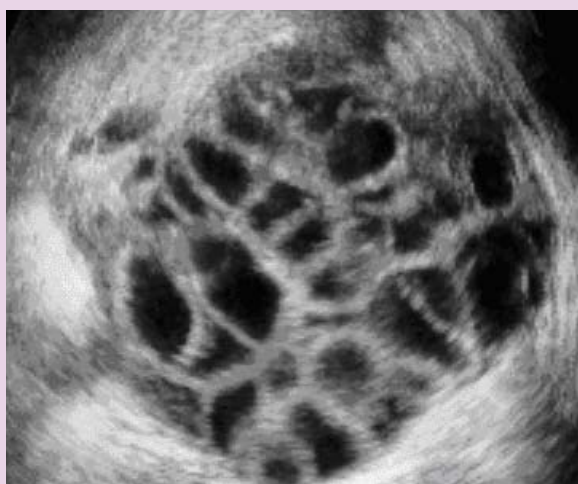
Gần đây, đã có nhiều nghiên cứu được công bố về hiệu quả dự phòng OHSS của dopamine agonist trong việc

giảm tần suất và độ nặng của OHSS trên bệnh nhân TTTON. Loại dopamine agonist được sử dụng ở hầu hết các nghiên cứu là Cabergoline. Một vài nghiên cứu thực nghiệm có sử dụng Bromocriptine. Các tác giả cho rằng dopamin agonist có thể có tác dụng dự phòng và điều trị OHSS.

## Y học chứng cứ về sử dụng Cabergoline dự phòng OHSS

Để trả lời câu hỏi lâm sàng là liệu dopamine agonist có hiệu quả dự phòng OHSS trên bệnh nhân TTTON có nguy cơ OHSS sau khi tiêm OHSS hay không, Youssef và cộng sự (2010) đã thực hiện một tổng quan hệ thống và nghiên cứu phân tích gộp, dựa trên thông tin hiện có trên y văn thế giới về vấn đề này. Báo cáo này vừa được công bố trên tạp chí Human Reproduction Update vào tháng 3/2010. Bài viết này tóm tắt các chứng cứ hiện có về vấn đề trên theo báo cáo của Youssef và cộng sự đồng thời cung cấp một số dữ liệu về việc áp dụng dopamine agonist để dự phòng OHSS ở Việt nam.

Youssef và CS. đã tìm được 17 báo cáo về việc sử dụng dopamine agonist dự phòng OHSS trên y văn thế giới. Trong đó, có 4 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng về đề tài này, trên tổng cộng 570 bệnh nhân TTTON có nguy cơ cao với OHSS. Bốn nghiên cứu này được công bố trong thời gian từ năm 2007 đến năm 2009. Cabergoline là dopamine agonist sử dụng trong cả 4 nghiên cứu trên với liều dùng là 0,25mg-0,5mg/ngày trong vòng từ 8 ngày đến 3 tuần,



kể từ ngày cho hCG hoặc ngày chọc hút trứng. Yếu tố đánh giá kết quả bao gồm: tần suất OHSS (sớm, muộn); mức độ OHSS (trung bình, nặng); và kết quả có thai sau chuyển phôi.

Số liệu phân tích tổng hợp cho thấy:

1. Cabergoline giúp giảm gần 60% tần suất xuất hiện OHSS (OR 0,41; 95% CI 0,25-0,66).
2. Cabergoline giúp giảm tần suất OHSS mức độ nặng và trung bình khoảng 50%. Đối với OHSS mức độ trung bình, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê (OR 0,38; 95% CI 0,22-0,68). Trong khi đó, OHSS mức độ nặng, có thể do tần suất xuất hiện ít, nên sự khác biệt giữa nhóm điều trị và nhóm chứng không đạt ý nghĩa thống kê (OR 0,50; 95% CI 0,20-1,26).
3. Cabergoline giúp giảm 90% OHSS sớm (OR 0,10; 95% CI 0,03-0,33). Do hầu hết các nghiên cứu đề sử dụng Cabergoline trong giai đoạn sớm sau khi tiêm hCG và ngưng trước thời điểm xuất hiện OHSS muộn, do đó, các tác giả không thấy có sự khác biệt về tần suất OHSS muộn giữa nhóm điều trị và nhóm chứng.
4. Về kết quả có thai giữa nhóm có điều trị Cabergoline và nhóm chứng, báo cáo cho thấy:
  - Không có sự khác biệt về tỉ lệ thai lâm sàng giữa 2 nhóm: số liệu từ 2 nghiên cứu (OR 1,07; 95% CI 0,70-1,62).
  - Không có sự khác biệt về tỉ lệ sẩy thai giữa 2 nhóm: số liệu từ 2 nghiên cứu (OR 0,85; 95% CI 0,39-1,86)
  - Không có sự khác biệt về tỉ lệ thai diễn tiến giữa 2 nhóm: số liệu từ 1 nghiên cứu (OR 1,33; 95% CI 0,63-2,79)
  - Không có sự khác biệt về tỉ lệ sinh sống giữa 2 nhóm: số liệu từ 1 nghiên cứu (OR 0,88; 95% CI 0,43-1,78)

Dựa trên các kết quả nghiên cứu phân tích gộp và các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng mới nhất, tác giả đưa ra các kết luận về hiệu quả dự phòng OHSS của Cabergoline trên bệnh nhân có nguy cơ cao như sau:

- Cabergoline (dopamine agonist) là phương pháp dự



phòng OHSS hiệu quả đối với bệnh nhân có nguy cơ cao OHSS, đặc biệt là OHSS sớm.

- Cabergoline dự phòng OHSS không ảnh hưởng lên kết quả có thai của chu kỳ điều trị

## Kinh nghiệm sử dụng dopamine agonist dự phòng OHSS ở Việt nam

Hai loại dopamin agonist hiện có mặt trên thị trường Việt nam là Bromocriptine và Cabergoline. Trong hai loại này, Cabergoline thuộc thế hệ sau và có nhiều ưu điểm trong hiệu quả điều trị và tác dụng phụ hơn Bromocriptine.

Năm 2009, Giang Huỳnh Như và Hồ Mạnh Tường đã báo cáo nghiên cứu đầu tiên sử dụng Bromocriptine dự phòng OHSS trên bệnh nhân TTON có nguy cơ cao OHSS tại Hội nghị các chuyên gia TTON Việt nam lần thứ 5. Kết quả trên 113 trường hợp nguy cơ cao OHSS sau khi kích thích buồng trứng TTON và tiêm hCG (chọc hút được trên 20 trứng), tỉ lệ OHSS là 3,4%. Đây là một tỉ lệ khá thấp đối với nhóm nguy cơ này. Trong số 113 trường hợp trên, có 89 trường hợp được chuyển phôi tươi với tỉ lệ thai lâm sàng là 41,6%.

Tuy nhiên, một số tác dụng phụ của bromocriptine thường xuất hiện, dù nhẹ, có thể gây khó khăn trong theo dõi vì dễ nhầm lẫn với triệu chứng của OHSS hay xuất huyết nội.

Năm 2010, Cabergoline chính thức có mặt ở Việt nam, chúng tôi bắt đầu thay thế Bromocriptine bằng

Cabergoline để dự phòng OHSS trên bệnh nhân nguy cơ cao OHSS. Kết quả bước đầu cho hiệu quả dự phòng khá tốt và tác dụng phụ giảm đáng kể. Chúng tôi cũng đã bắt đầu nghiên cứu so sánh hiệu quả dự phòng OHSS của Cabergoline và Albumin truyền tĩnh mạch. Tháng 6/2010, Hồ Mạnh Tường và Giang Huỳnh Như cũng đã báo cáo tổng quan y văn và kinh nghiệm bước đầu sử dụng Cabergoline dự phòng OHSS tại hội thảo "Cập nhật về điều trị vô sinh" tổ chức tại Huế.

## Kết luận

Kết quả phân tích tổng quan hệ thống và phân tích gộp dữ liệu y văn cho thấy bằng chứng về hiệu quả và an toàn của Cabergoline trong dự phòng OHSS.

- Cabergoline có hiệu quả trong dự phòng OHSS trên đối tượng bệnh nhân nguy cơ cao.
- Cabergoline dự phòng OHSS không ảnh hưởng đến tỉ lệ làm tổ của phôi, tỉ lệ có thai sau khi chuyển phôi.

Kết quả sử dụng dopamin agonist (Cabergoline và Bromocriptine) trong dự phòng OHSS trên bệnh nhân nguy cơ cao cho kết quả bước đầu khả quan.

Cabergoline có thể là một lựa chọn ưu tiên trong chiến lược dự phòng OHSS ở bệnh nhân kích thích buồng trứng điều trị vô sinh.

## Tài liệu tham khảo chính

Giang Huỳnh Như và Hồ Mạnh Tường (2009) Kinh nghiệm sử dụng bromocriptine trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng. IVF Expert Meeting lần 5. Tài liệu hội thảo, trang 52-55.

Hồ Mạnh Tường và Giang Huỳnh Như (2010) Cabergoline trong dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng. Hội thảo "Cập nhật về điều trị vô sinh", Huế 6/2010.

Youssef M và CS. (2010). Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update 2010 (in press). Doi:10.1093/humupd/dmq006.