

KINH NGHIỆM SỬ DỤNG BROMOCRIPTINE TRONG DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG QUÁ KÍCH BUỒNG TRỨNG

Giang Huỳnh Như*, Hồ Mạnh Tường**, Vương Thị Ngọc Lan***

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ hội chứng quá kích buồng trứng (HCQKBT) ở những bệnh nhân có nguy cơ cao HCQKBT (chọc hút ≥ 20 noãn) có sử dụng Bromocriptine để dự phòng HCQKBT. **Thiết kế nghiên cứu:** Báo cáo loạt ca. **Phương pháp nghiên cứu:** Bệnh nhân được mời tham gia nghiên cứu, dựa vào số noãn chọc hút ≥ 20 noãn. Tất cả bệnh nhân được uống 2,5mg Bromocriptine (Parlodel®) từ ngày chọc hút noãn, trong 7 ngày. Bệnh nhân được hướng dẫn đo vòng bụng và nước tiểu 24 giờ. Bệnh nhân được chỉ định nhập viện khi có một trong các tiêu chuẩn sau: Hct tăng $\geq 5\%$ hay Hct $\geq 45\%$; có biểu hiện lâm sàng của báng bụng (vòng bụng tăng $\geq 5\text{cm}$); khó thở hay lượng nước tiểu 24 giờ $\leq 1000\text{mL}$. **Kết quả:** Trong số 113 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 89 bệnh nhân (62,5%) được chuyển phôi, 24 (37,5%) bệnh nhân phải trữ phôi toàn bộ do nguy cơ cao HCQKBT hay nội mạc tử cung không thuận lợi cho chuyển phôi. Trong nhóm bệnh nhân có chuyển phôi, tỷ lệ thai lâm sàng là 41,6% và tỷ lệ HCQKBT là 3,37% (3/89 bệnh nhân). Trong nhóm bệnh nhân không có chuyển phôi, tỷ lệ HCQKBT là 0%. Bromocriptine được dung nạp tốt trong tất cả các trường hợp. **Kết luận:** Nghiên cứu này cho thấy Bromocriptine có thể có hiệu quả trong dự phòng HCQKBT. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng để khẳng định hiệu quả của Bromocriptine trong dự phòng HCQKBT.

Abstract

Bromocriptine in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome

Objective: To identify the ratio of OHSS in IVF patients at risk of developing OHSS (≥ 20 oocytes retrieved) using Bromocriptine for OHSS prevention. **Design:** Case series. **Materials and methods:** Patients underwent controlled ovarian hyperstimulation were recruited in the study due to the large number of retrieved oocytes (≥ 20 oocytes). All of them received 2.5mg oral Bromocriptine (Parlodel®)/day, starting from the oocyte pick-up day for 7 days. The patients were instructed to measure their abdominal girth and 24 – hour urinary output. Admission to hospital was indicated when the patient had one of the following criteria: Hct increases $\geq 5\%$ or Hct $\geq 45\%$; clinical manifestation of ascites (severe abdominal heaviness and tension; or abdominal girth increases $\geq 5\text{cm}$); dyspnea or urinary output $\leq 1000\text{mL}/24\text{h}$. **Results:** In 113 patients using Bromocriptine, 89 patients were performed embryo transfer (ET) and cryopreservation of all embryos was done for the remained 24 patients because of gastrointestinal symptoms (62.5%) or unsuitable endometrium (37.5%). In the group of the

patients with embryo transfer, the clinical pregnancy rate was 41.6% and the incidence of OHSS was 3.37% (3/89 patients). In the group of the patients without embryo transfer, the incidence of OHSS was 0%. Bromocriptine was well – tolerated in all cases. **Conclusions:** This study demonstrated that Bromocriptine may be effective in preventing OHSS. Further clinical trials need to be done to verify the efficacy of Bromocriptine in OHSS prevention.

Keywords: OHSS, Bromocriptine, IVF

(*) Đơn vị Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện An Sinh,

(**) Trung tâm Nghiên cứu Di Truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y – ĐHQG – HCM,

(***) Trường Đại học Y Dược TP.HCM – Bộ môn Phụ Sản

Liên lạc: Giang Huỳnh Như, Email: giangnhu80@yahoo.com, Điện thoại: 01213 231 721

Địa chỉ cơ quan: 10 Trần Huy Liệu, Phường 12, Quận Phú Nhuận, TP.HCM

Đặt vấn đề

Hội chứng quá kích buồng trứng (HCQKBT) là biến chứng thường gặp nhất của kích thích buồng trứng (KTBT). HCQKBT nặng xảy ra từ 0,5 – 5% các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm (TTTON) và có thể dẫn đến tử vong (Delvigne và Rozenberg, 2002). HCQKBT nặng thường có biểu hiện rất rõ rệt: buồng trứng to, báng bụng, tràn dịch màng phổi, rối loạn điện giải, giảm thể tích tuần hoàn, thiếu niệu; trầm trọng hơn sẽ là huyết khối, suy gan, suy thận, hội chứng nguy cấp hô hấp cấp ở người lớn.

Tuy nhiên, nguyên nhân chính xác của HCQKBT vẫn chưa được xác định. Những quan sát trên lâm sàng cho thấy, sự phát triển của HCQKBT sau KTBT với gonadotropins liên quan đến việc sử dụng hCG (human chorionic gonadotropin) (Aboulghar và Mansour, 2003). VEGF (Vascular endothelial growth factor) là chất trung gian tạo mạch ở buồng trứng phụ thuộc hCG quan trọng nhất. VEGF không những kích thích sự phát triển của mạch máu mới mà còn là yếu tố quyết định trong tăng tính thấm thành mạch khi tương tác với VEGF receptor 2 (Alvarez, 2007; Alvarez và cs, 2007). Trong thời gian gần đây, đã có những bằng chứng cho thấy sự liên quan của VEGF trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng này (Albert và cs, 2002).

Đã có những nghiên cứu về các dược phẩm có đặc tính đối lập với VEGF trong dự

phòng và điều trị HCQKBT. Người ta nhận thấy dopamine có khả năng ức chế chọn lọc lên tác dụng tăng sinh mạch máu và tăng tính thấm thành mạch của VEGF (Alvarez, 2007; Alvarez và cs, 2007). Carbegoline và Bromocriptine là hai chất đồng vận của dopamine được quan tâm nghiên cứu nhiều nhất do hai chất này cùng tác động thông qua Dopamine/dopamine receptor 2, từ đó có tác dụng lên VEGF/VEGFR – 2 (Gomez và cs, 2006).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả kinh nghiệm bước đầu sử dụng Bromocriptine (Parlodel) trong dự phòng hội chứng HCQKBT ở bệnh nhân TTTON có nguy cơ cao HCQKBT.

Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành phân tích hồi cứu các trường hợp nguy cơ cao HCQKBT có sử dụng Bromocriptine từ tháng 3/2008 đến tháng 12/2008 tại IVF Vạn Hạnh. Bệnh nhân được KTBT bằng phác đồ dài, sử dụng GnRH agonist từ ngày thứ 21 của chu kỳ kinh trước trong 14 ngày, sau đó kết hợp thêm với FSH tái tổ hợp. Liều FSH được chỉ định tùy theo tuổi, nồng độ FSH cơ bản, số noãn thứ cấp đầu chu kỳ của từng bệnh nhân. Sau chọc hút trứng, nếu bệnh nhân có > 20 noãn thì được chẩn đoán là có nguy cơ cao HCQKBT và được sử dụng Bromocriptine (Parlodel® 2,5mg) 1 viên uống mỗi ngày trong 7 ngày

kể từ ngày chọc hút noãn. Tất cả những bệnh nhân đều được sử dụng Human Albumin truyền tĩnh mạch vào ngày chọc hút noãn. Chuyển phôi được thực hiện 2 ngày sau khi chọc hút noãn. Thử thai được tiến hành 14 ngày sau chuyển phôi (định lượng β hCG trong máu). Siêu âm thai được tiến hành 3 tuần sau khi thử thai dương tính.

Tất cả bệnh nhân đều được hướng dẫn cách đo vòng bụng và lượng nước tiểu 24 giờ. Bệnh nhân có chỉ định nhập viện khi có một trong dấu hiệu sau: Hct (Hematocrit) tăng $\geq 5\%$ hay Hct $\geq 45\%$; có dấu hiệu tràn dịch màng bụng trên lâm sàng (bụng căng nhiều, hay vòng bụng tăng $\geq 5\text{cm}$); khó thở hay lượng nước tiểu $\leq 1000\text{mL}/24$ giờ. HCQKBT trung bình được định nghĩa dựa trên các tiêu chuẩn nhập viện. HCQKBT nặng được định nghĩa là những bệnh nhân có các tiêu chuẩn để chẩn đoán HCQKBT trung bình và một trong có dấu hiệu sau: Hct $\geq 50\%$, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim, thiếu niệu, creatinine $> 1,2\text{mg/dL}$, SGOT, SGPT $> 40\text{U/L}$. HCQKBT sớm là HCQKBT xuất hiện trước 7 ngày sau hCG, HCQKBT muộn xuất hiện sau 7 ngày sau hCG. Trong nghiên cứu này, HCQKBT nhẹ không được đưa vào các yếu tố đánh giá kết quả do HCQKBT nhẹ xảy ra ở hầu hết các trường hợp có KTBT và bệnh nhân có thể tự khỏi mà không cần can thiệp.

Các yếu tố đánh giá kết quả

- Tỷ lệ HCQKBT ở nhóm bệnh nhân có chuyển phôi và không chuyển phôi
- Tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm bệnh nhân có chuyển phôi.

Kết quả

Từ tháng 3/2008 đến tháng 12/2008, có 113 chu kỳ TTTON có nguy cơ cao HCQKBT được sử dụng Bromocriptine. Tất cả các bệnh nhân đều dung nạp tốt Bromocriptine, không có tác dụng phụ đáng kể được ghi nhận. Đa số bệnh nhân là vô sinh nguyên phát (66,1%) với chỉ định làm TTTON là do

người chồng. Đặc điểm bệnh nhân được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân (n=113)

Tuổi	30,64 $\pm$ 4,087
Thời gian vô sinh (năm)	4,45 $\pm$ 2,8
Loại vô sinh	
Nguyên phát	66,1%
Thứ phát	33,9%
Chỉ định làm TTTON	
Tai vôi	28,6%
Tinh trùng yếu	33,1%
PCOS/RLPN	11,3%
Không tinh trùng	9,6%
LNMTCT	2,6%
CRNN	14,8%

Trong 113 chu kỳ TTTON nguy cơ cao có 89 chu kỳ được chuyển phôi (78,76%) và 24 chu kỳ không chuyển phôi (21,23%). Trong đó, 62,5% các trường hợp không chuyển phôi là do bệnh nhân có các triệu chứng nguy cơ HCQKBT nặng như căng bụng, buồn nôn, tiêu chảy. Các trường hợp còn lại không được chuyển phôi do nội mạc tử cung không thuận lợi (37,5%). Các lý do không chuyển phôi được liệt kê ở bảng 2. Đối với các chu kỳ không chuyển phôi, phôi được trữ toàn bộ và chuyển phôi trữ lạnh được thực hiện ở những chu kỳ sau.

Bảng 2: Lý do không chuyển phôi (n = 24)

Căng bụng, buồn nôn, tiêu chảy	15 (62,5%)
Nội mạc tử cung mỏng	6 (25%)
Ứ dịch lòng tử cung	3 (12,5%)

Đặc điểm và kết quả của các chu kỳ điều trị được mô tả trong bảng 3, phân tích theo các trường hợp có chuyển phôi hay không có chuyển phôi. Trong nhóm có chuyển phôi, với số phôi chuyển là $3,79 \pm 0,5$, tỷ lệ β hCG dương tính là 49,4%, tỷ lệ thai lâm sàng 41,6%. Tỷ lệ bệnh nhân có HCQKBT là 3,37% (3/89 bệnh nhân):

1 trường hợp có HCQKBT sớm – mức độ trung bình, 1 trường hợp có HCQKBT sớm – mức độ nặng, 1 trường hợp có HCQKBT muộn – mức độ trung bình. Trong nhóm không chuyển phôi, không trường hợp có HCQKBT nào được ghi nhận.

Bảng 3: Đặc điểm và kết quả của các chu kỳ điều trị

	Có chuyển phôi	Không chuyển phôi
Số chu kỳ	89	24
Nồng độ estradiol đỉnh	7619 ± 4612	9404 ± 6190
Tổng liều FSH (IU)	2185 ± 769,88	2056 ± 733,00
Thời gian KTBT (ngày)	11,35 ± 1,32	11,5 ± 1,5
Số noãn chọc hút được	23,43 ± 3,9	28,33 ± 7,4
Số phôi	12,93 ± 4,68	19,96 ± 4,9
Số phôi chuyển	3,79 ± 0,5	–
β-hCG (+) (%)	49,4	–
Tỷ lệ thai lâm sàng	41,6	–
HCQKBT	3/89 (3,37%)	0/24 (0%)
Sớm - trung bình	1	0
Sớm - nặng	1	0
Muộn - trung bình	1	–
Muộn - nặng	0	–

Bàn luận

Các triệu chứng của HCQKBT là hậu quả của tăng tính thấm thành mạch, làm cô đặc máu, giảm tưới máu cơ quan, thuyên tắc mạch, rỉ dịch ra khoang phúc mạc và khoang màng phổi. Để dự phòng HCQKBT, đã có nhiều phương pháp được áp dụng như giảm liều đầu FSH ở những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao có HCQKBT, ngưng FSH để làm thoái hóa nang noãn (coasting), truyền albumin, không chuyển phôi.... Mặc dù đây là một biện chứng có thể làm nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân, cho đến hiện nay, việc dự phòng và điều trị HCQKBT vẫn đơn giản là mang tính kinh nghiệm và điều trị triệu chứng.

Gần đây, theo nhiều tác giả, sự phát triển của HCQKBT do sự tăng tạo và chế tiết các chất hoạt hóa mạch máu; trong đó, VEGF là một chất được quan tâm nhiều nhất. Trong nghiên cứu này, Bromocriptine được sử dụng để dự phòng HCQKBT do khả năng ức chế tính tăng sinh mạch máu và tăng tính thấm thành mạch của VEGF (Alvarez, 2007;

Alvarez và cs, 2007). Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ HCQKBT ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao có chuyển phôi và không chuyển phôi lần lượt là 3,37% và 0%. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về sử dụng các Dopamin agonist để dự phòng HCQKBT, với các tỷ lệ HCQKBT trong từng nghiên cứu khác nhau: 9,09; 31,4% (Alvarez và cs, 2007); 10,8% (Carizza và cs, 2008). Nguyên nhân sự khác biệt là do tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ nặng của HCQKBT và tiêu chuẩn nhận bệnh để can thiệp giữa các nghiên cứu khác nhau.

Về tính an toàn của Bromocriptine, chúng tôi không ghi nhận tác dụng phụ đáng kể nào của Bromocriptine. Có một số tác giả lo ngại rằng việc sử dụng các chất đồng vận Dopamin có thể làm ảnh hưởng đến quá trình làm tổ của phôi do ức chế tác dụng tạo mạch của VEGF. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thai lâm sàng của những bệnh nhân có sử dụng Bromocriptine được chuyển phôi là 41,6%. Tương tự với kết quả của chúng tôi, các tác giả của các nghiên cứu nêu trên kết luận rằng: Dopamin

Agonist không ảnh hưởng đến kết quả thụ tinh trong ống nghiệm (Alvarez và cs, 2007; Carizza và cs, 2008). Về khả năng ảnh hưởng của thuốc lên chất lượng và sự phát triển của phôi, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ sử dụng Bromocriptine trong 7 ngày sau khi chọc hút noãn để dự phòng HCQKBT. Mặt khác, đã có báo cáo về trường hợp sinh sống sau khi sử dụng Bromocriptine điều trị u tuyến yên trong suốt thai kỳ (Murata và cs, 2003).

Ngoài ra, so với Cabergoline - một loại Dopamin agonist thế hệ mới thường được sử dụng để dự phòng HCQKBT hiện nay, Bromocriptine có giá thành thấp hơn, tính an toàn trên thai kỳ cao hơn và kinh nghiệm

sử dụng trên lâm sàng nhiều hơn. Do đó, Bromocriptine có thể là một chọn lựa để dự phòng HCBKBT ở các trung tâm điều trị vô sinh ở Việt Nam.

Kết luận

Nghiên cứu này cho thấy Bromocriptine có thể có tác dụng trong phòng ngừa HCQKBT ở những bệnh nhân TTON có nguy cơ cao HCQKBT và không ảnh hưởng lên kết quả TTON. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng trong tương lai nhằm khẳng định hiệu quả, liều tối ưu, thời gian sử dụng thuốc cũng như các tác dụng phụ có thể có của Bromocriptine trong dự phòng HCQKBT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Delvigne A, Rozenberg S (2002). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Human Reproduction Update*; 8(6): 559 – 577.
2. Aboulghar MA, Mansour RT (2003). Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measure. *Human Reproduction Update*; 9(3): 275 – 289.
3. Alvarez C (2007). Preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92(8): 2882 – 2884.
4. Alvarez C, Bonmati LM, Maestre EN, Sanz R, Gomez R, Sanchez MF, Simon C, Pellicer A (2007). Dopamine agonist Carbegoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 92 (8): 2931 – 2937.
5. Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohi J, Simon C, Pellicer A (2002). The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular Human Reproduction*; 8(5): 409 – 418.
6. Gomez R, Izquierdo MG, Zimmermann RC, Maestre EN, Muriel IA, Criado JS, Remohi J, Simon C, Pellicer A (2006). Low – dose Dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF) – Mediated vascular hypermeability without altering VEGF Receptor2–Dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology*; 147(11): 5400 – 5411.
7. Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmasih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, Jine LT, Nagy P, Abdelmassih R (2008). Carbegoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomize study. *Reproductive BioMedicine Online*; 17(6): 751 – 755.
8. Murata Y, Ando H, Nagasaka T, Takahashi I, Saito K, Fukugaki H, Matsuzawa K, Mizutani S (2003). Successful pregnancy after Bromocriptine therapy in an anovulatory woman complicated with ovarian hyperstimulation caused by follicle – stimulating hormone – producing plurihormonal pituitary microadenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 88 (5): 1988 – 1993.