

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA HP-hMG VÀ rFSH KÍCH THÍCH BUÔNG TRỨNG BẰNG PHÁC ĐỒ ANTAGONIST

Nguyễn Xuân Hội
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

DOI: 10.46755/vjog.2018.1.718

Từ khóa: HP-hMG, rFSH, antagonist, kích thích buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm.
Keywords: HP-hMG, rFSH, antagonist, ovarian stimulation, IVF.

Tóm tắt

Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích so sánh hiệu quả kích thích buồng trứng bằng hMG tinh chế cao (HP-hMG - highly purified human menopausal gonadotropins) và FSH tái tổ hợp (rFSH - recombinant follicle stimulating hormone) trong phác đồ antagonist thụ tinh trong ống nghiệm. 257 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên và được điều trị bằng HP-hMG (127 bệnh nhân) và rFSH (130 bệnh nhân). Các bệnh nhân đều được tiên lượng đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng với tuổi từ 35 trở xuống, AMH >1,1ng/ml và AFC >=7. Liều thuốc tương đương ở hai nhóm. Kết quả: tổng số noãn, số noãn GV, MI, MII, thoái hoá và số phôi thu được tương đương nhau ở cả 2 nhóm. Tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm điều trị HP-hMG cao hơn so với nhóm rFSH (37,8% so với 32,3%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: HP-hMG, rFSH, antagonist, kích thích buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm.

Abstract

COMPARING THE EFFICACY OF HP-HMG WITH rFSH FOR OVARIAN STIMULATION IN ANTAGONIST PROTOCOL

The aim of this study was to compare the efficacy of highly purified human menopausal gonadotropins (HP-hMG) vs recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF patients undergoing antagonist protocol. 257 infertile women were randomly treated with HP-hMG (127 patients) and rFSH (130 patients). All patients were predicted normal response to stimulation with age < 35, AMH >1,1ng/ml, and AFC >=7. Gonadotropins doses were similar in both groups. Results: there were no statistical differences in terms of total oocytes retrieved, MII, MI, and degeneration oocytes. The clinical pregnancy rates in HP-hMG and rFSH groups were 37.8% and 32.3%, respectively; however, there were no statistical differences between 2 groups.

Keywords: HP-hMG, rFSH, antagonist, ovarian stimulation, IVF.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Nguyễn Xuân Hội,
email: doctorhoi@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 02/04/2018
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
02/04/2018
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 27/04/2018

1. Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây, việc kích thích buồng trứng có nhiều tiến bộ với nhiều thuốc trên thị trường với mục đích tạo nên nhiều trứng tốt và chất lượng phôi tốt, làm tăng tỷ lệ có thai trong thụ tinh ống nghiệm. Đầu tiên là các sản phẩm chiết xuất từ nước tiểu như human menopausal gonadotropins (hMG), urinary follicle stimulating hormone (uFSH), human chorionic gonadotropin (hCG). Những sản phẩm tái tổ hợp như rFSH và rLH đang được sử dụng phổ biến. Gần đây, HP-hMG (highly purified hMG) là loại FSH nước tiểu tinh chế cao đã có mặt trên thị trường cho phép tiêm dưới da để kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization - IVF).

Chất lượng trứng trong IVF có thể ảnh hưởng bởi liều gonadotropins, loại gonadotropin và các yếu tố liên quan khác trong kích thích buồng trứng. Các thử nghiệm lâm sàng về gonadotropin thường tập trung vào các khía cạnh lâm sàng như số lượng các nang trứng chọc hút hoặc tỉ lệ có thai. Trên thế giới đã có các nghiên cứu về so sánh tác dụng của HP-hMG và rFSH. Một nghiên cứu phân tích gộp cho thấy hMG không thấp hơn so với rFSH đối với tỷ lệ có thai và tỷ lệ sinh sống [1]. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ sinh sống cao hơn ở nhóm HP-hMG so với rFSH [2]. Tuy nhiên hầu hết các báo cáo chỉ áp dụng cho phác đồ agonist mà rất ít nghiên cứu trên phác đồ kích thích buồng trứng antagonist. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Do vậy nghiên cứu này thực hiện với mục tiêu so sánh hiệu quả của HP-hMG và rFSH để kích thích buồng trứng trong phác đồ antagonist.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

257 bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Tiêu chuẩn lựa chọn: tiên lượng đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng, tuổi từ 35 trở xuống, AMH >1,1 ng/ml và AFC ≥7. Bệnh nhân sử dụng phác đồ antagonist. Không có bất thường nặng về tinh trùng.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân sử dụng phác đồ agonist, cho nhận noãn, có tiền sử sảy thai liên tiếp, tiền sử bệnh nội tiết hoặc chuyển hoá.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, với cỡ mẫu thuận tiện trên 257 bệnh nhân, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm sử dụng HP-hMG gồm 127 bệnh nhân, 130 bệnh nhân sử dụng rFSH

Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Đặc điểm lâm sàng: tuổi, phân loại vô sinh, AFC, số noãn thu được, tỉ lệ có thai
- Đặc điểm cận lâm sàng: số noãn MI, MII, GV, số phôi

Bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist cố định: sử dụng HP-hMG (Menopure; Ferring Pharmaceuticals) hoặc rFSH (Follitrope; LG Life Sciences) tiêm dưới da bắt đầu vào ngày 2 của vòng kinh. Vào ngày 6 của vòng kinh, theo dõi kích thước nang noãn bằng siêu âm và kết hợp tiêm liều GnRH antagonist 0,25mg (Orgalutran, MSD). Tiêm hCG khi có ít nhất 2 nang ≥18 mm, chọc trứng được tiến hành tại thời điểm 36 giờ sau tiêm hCG. Chuyển phôi được thực hiện vào ngày 3. Tỉ lệ có thai được xác định khi thử ßhCG ngày thứ 14 ≥ 25IU.

2.3. Phương pháp phân tích xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập bằng phiếu thu thập thông tin, sau đó được xử lý bằng phần mềm stata 12.0. Các số liệu được kiểm tra phân bố chuẩn trước khi so sánh bằng t-test. Dùng thuật toán Mann-Whitney để kiểm định sự khác biệt cho phân bố không chuẩn.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

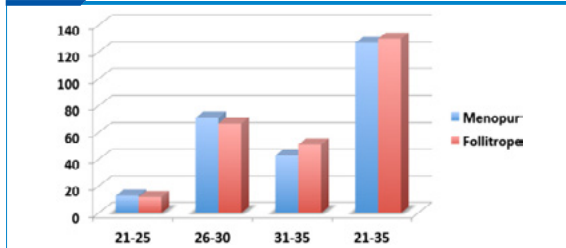
Phiếu thu thập thông tin đảm bảo tuyệt đối bí mật thông tin cho bệnh nhân, các kết quả được lấy tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia. Các thông tin hoàn toàn được mã hóa và giữ bí mật, chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

3. Kết quả

Chúng tôi thu được số liệu của 257 bệnh nhân, với độ tuổi của bệnh nhân thấp nhất là 15, cao nhất là 64, tuổi trung bình là 29,25, bệnh nhân tuổi nhỏ nhất là 21 tuổi, lớn nhất là 35 tuổi. Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, những bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở độ tuổi 26-30 chiếm tỷ lệ cao nhất (53,7%), thấp nhất là nhóm từ 21-25 tuổi (9,7%), nhóm từ 31-35 tuổi chiếm 36,6%. Sự phân bố theo nhóm tuổi được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

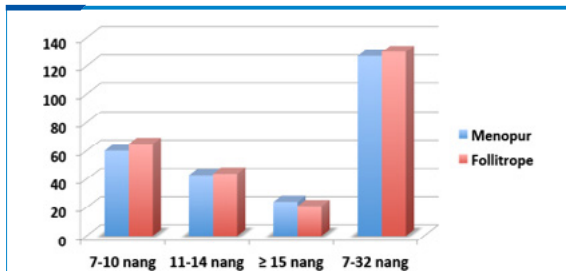
Nhóm Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
21-25 tuổi	25	9,7
26-30 tuổi	138	53,7
31-35 tuổi	94	36,6



Biểu đồ 1. So sánh sự phân bố tuổi của bệnh nhân điều trị bằng HP-hMG (Menopur) và rFSH (Follitrope)

Bảng 2. Phân bố các nang trứng thứ cấp

Nang thứ cấp	Số lượng	Tỷ lệ %
7-10 nang	125	48,6
11-14 nang	87	33,9
≥ 15 nang	45	17,5
Tổng	257	100



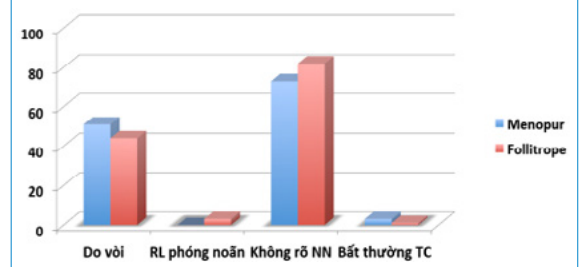
Biểu đồ 2. So sánh sự phân bố AFC giữa 2 nhóm bệnh nhân

Khi so sánh về độ tuổi giữa 2 nhóm bệnh nhân dùng HP-hMG và rFSH, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số bệnh nhân điều trị bằng 2 thuốc trên trong tổng số bệnh nhân, số bệnh nhân ở các nhóm 21-25 tuổi, 26-30 tuổi, 31-35 tuổi ($p > 0,05$) (Biểu đồ 1).

Khi tiến hành đếm số lượng các nang trứng thứ cấp, chúng tôi nhận thấy giá trị trung bình trên 256 bệnh nhân là 11,43, người nhiều nhất 32 nang, ít nhất 7 nang. Ở cả 2 nhóm, số nang trứng 7-10 nang chiếm tỉ lệ cao nhất (48,6%), 11-14 nang chiếm 33,9%, chỉ có 17,5% bệnh nhân có từ 15 nang trở lên (Bảng 2).

So sánh về giá trị AFC giữa 2 nhóm bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (Biểu đồ 2).

Về nguyên nhân gây vô sinh: Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nguyên nhân vô sinh ở nhóm do vòi và nhóm không rõ nguyên nhân, 2 nhóm chiếm



Biểu đồ 3. So sánh sự phân bố AFC giữa 2 nhóm bệnh nhân

Bảng 3. Chất lượng noãn và số phôi thu được ở 2 nhóm điều trị bằng HP-hMG và rFSH

CL noãn	HP-hMG	rFSH	p
Tổng liều	1858,86	1861,35	>0,05
E2 ngày hCG	4318,94	3441,73	0,002
Số noãn	11,53 ± 5,004	12,50 ± 5,16	> 0,05
Số noãn GV	0,22 ± 0,93	0,12 ± 0,49	> 0,05
Số noãn M1	0,93 ± 1,57	0,96 ± 1,40	> 0,05
Số noãn M2	9,28 ± 4,43	10,03 ± 4,54	> 0,05
Số noãn thoái hóa	0,83 ± 1,52	0,84 ± 2,34	> 0,05
Số phôi	7,94	8,50	>0,05

Bảng 4.

Kết quả	HP-hMG		rFSH		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Có thai	48	37,8	42	32,3	0,05
Không có thai	79	62,2	88	67,7	

tỉ lệ lớn của nghiên cứu. Rối loạn phóng noãn và bất thường tử cung chiếm tỉ lệ nhỏ, không làm được các test thống kê (biểu đồ 3).

Với tổng liều của 2 nhóm không có sự khác biệt thống kê, chất lượng noãn của 2 nhóm điều trị bằng HP-hMG và rFSH không có sự khác biệt trên các tiêu chí số noãn chọc hút, số noãn GV, M1, M2, số noãn thoái hóa và số phôi (bảng 3).

Kết quả có thai lâm sàng giữa 2 nhóm HP-hMG và rFSH tương ứng là 37,8% và 32,3%, tuy nhiên không có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê với $p = 0,357$ (bảng 4).

4. Bàn luận

Hiện nay nhiều loại gonadotropins được sử dụng trong kích thích buồng trứng cho mục đích thụ tinh trong ống nghiệm. Trên thế giới đã có vài nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hiệu quả của HP-hMG và rFSH trong các chu kỳ thực hiện IVF/ICSI. Nghiên cứu đa trung tâm của Cochrane đã chỉ ra HP-hMG mang lại tỉ lệ có thai lâm sàng và trẻ sinh sống cao hơn, trong đó sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tỉ lệ trẻ sinh sống [2], tuy nhiên việc

sử dụng liều điều trị khác nhau đã làm giảm giá trị của nghiên cứu này. Hompes và cộng sự chỉ ra rằng ở liều tương đương, tác dụng kích thích buồng trứng của HP-hMG nhẹ hơn, với tỉ lệ huỷ chu kỳ do đáp ứng kém cao hơn [3]. Mặc dù số lượng nang trứng thấp hơn, HP-hMG vẫn mang lại tỉ lệ thai tiến triển tương đương với rFSH. 2 nghiên cứu với số lượng lớn bệnh nhân so sánh HP-hMG và rFSH cho kết quả tỉ lệ quá kích tương đương nhau [4]. Westerggard và cộng sự cũng không nhận thấy sự khác biệt giữa HP-hMG và rFSH trên tỉ lệ thai tiến triển và trẻ sinh sống tính trên bệnh nhân, đồng thời cũng không tìm thấy sự khác biệt trong các chỉ số về trứng và noãn. Tuy nhiên tỉ lệ thai lâm sàng cao hơn ở nhóm hMG (OR 1,28; 95% CI, 1,00-1,64) [2].

Kết quả của nghiên cứu này cũng chỉ ra 2 liệu trình điều trị có kết quả tương tự nhau trên các chỉ số tổng số noãn thu được, số noãn GV, MI, MII, thoái hoá và số phôi thu được. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá được chất lượng của noãn MII và chất lượng phôi. Đã có nghiên cứu chỉ ra ảnh hưởng của LH lên chất lượng phôi: tỉ lệ phôi độ 1 và độ 2 cao hơn khi bổ xung LH vào liệu trình điều trị FSH trong liệu trình điều trị agonist [5]. Mặc dù những hiểu biết về tác dụng của LH làm cải thiện chất lượng trứng và phôi chưa đầy đủ, nhưng LH có thể đã tác động lên noãn thông qua các tế bào nang.

Tỉ lệ thai lâm sàng có cao hơn ở nhóm điều trị bằng HP-hMG so với nhóm rFSH (37,8% và

32,3%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả phân tích đa trung tâm của dữ liệu Cochrane [6]. Kinani và cộng sự có sử dụng liều cố định gonadotropins (150IU/ngày) để so sánh giữa 2 liệu trình điều trị, tuy nhiên do cỡ mẫu nhỏ (mỗi nhóm 50 bệnh nhân) nên cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Cần có những nghiên cứu sâu thêm để khẳng định liệu HP-hMG có ưu thế hơn rFSH hay không. Để có thể tìm ra những kết quả thuyết phục hơn, những nghiên cứu này cần khắc phục điểm yếu của những nghiên cứu trước đó bằng cách: (1) sử dụng 1 liệu trình điều trị thống nhất; (2) sử dụng liều cố định, tránh điều chỉnh liều của từ các bác sĩ lâm sàng và (3) sử dụng chỉ số trẻ sinh sống để so sánh.

5. Kết luận

Kích thích buồng trứng bằng HP-hMG và rFSH cho kết quả tương đương về tổng số noãn, số noãn GV, MI, MII, thoái hoá và số phôi thu được. Tỉ lệ thai lâm sàng ở nhóm điều trị HP-hMG cao hơn so với nhóm rFSH (37,8% so với 32,3%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản Quốc gia đã giúp đỡ và hỗ trợ nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

1. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT et al. Ovulation induction in the new millennium: Recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin. *Gynecol endocrinol*; 2005. 20, 161-69.
2. Westergaard LW, Bossuyt PM, Van der Veen F et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev*; 2011. 1, CD003973.
3. Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA et al. Effectiveness of Highly purified human menopausal gonadotropin vs recombinant follicle-

stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*; 2008. 89, 1685-93.

4. Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertil Steril*; 2012. 97, 795-801.

5. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S. Evaluation of two doses of recombinant luteinizing hormone supplementation in an unselected group of women undergoing follicle stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 2005. 83:309-15

6. Anderson AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with HP-hMG or r-FSH in patients undergoing IVF: A randomized assessor blind controlled trial. *Hum Reprod*; 2006. 21, 3217-27.