

# NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG NGẪU NHIÊN CÓ NHÓM CHỨNG SO SÁNH HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG SỬ DỤNG CORIFOLLITROPIN $\alpha$ VÀ MENOTROPIN VỚI PHÁC ĐỒ FOLLITROPIN $\beta$ ĐƠN THUẦN Ở BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG KÉM

Hồ Ngọc Anh Vũ<sup>(1)</sup>, Vương Thị Ngọc Lan<sup>(2)</sup>, Phạm Dương Toàn<sup>(1)</sup>, Hồ Mạnh Tường<sup>(3)</sup>  
(1) Bệnh viện Mỹ Đức, (2) Đại học Y Dược TPHCM, (3) Đại học Quốc gia TPHCM

**Từ khóa:** Kích thích buồng trứng, đáp ứng buồng trứng kém, corifollitropin  $\alpha$ , hp-hMG, follitropin  $\beta$ .

**Keywords:** Controlled ovarian hyperstimulation, poor ovarian response, corifollitropin  $\alpha$ , hp-hMG, follitropin  $\beta$ .

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** So sánh hiệu quả phác đồ KTBT sử dụng Corifollitropin  $\alpha$  với hp-hMG (Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG) và phác đồ sử dụng FSH tái tổ hợp đơn thuần (Follitropin  $\beta$ ) ở bệnh nhân < 40 tuổi đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna.

**Phương pháp:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng thực hiện trên 64 bệnh nhân thu tinh ống nghiệm dưới 40 tuổi, có tiền sử đáp ứng kém ( $\leq 3$  noãn) và có AMH <1,1ng/ml hay AFC <7. Bệnh nhân được ngẫu nhiên nhận phác đồ KTBT sử dụng Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG hay Follitropin  $\beta$ . Kết cục chính là tỉ lệ thai diễn tiến. Kết cục phụ gồm số noãn chọc hút được, số chu kỳ bị hủy do đáp ứng quá kém, số chu kỳ có phôi chuyển, số chu kỳ có phôi trữ, số phôi và chất lượng phôi, tỉ lệ thai sinh hoá, thai lâm sàng và tỉ lệ hủy chu kỳ do biến cố bất lợi nghiêm trọng.

**Kết quả:** Nhóm Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG có dự trữ buồng trứng kém hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Follitropin  $\beta$  (FSH ngày 2 lần lượt là  $11,3 \pm 6,3$  so với  $8,4 \pm 4,0$ ,  $p = 0,03$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ thai diễn tiến giữa nhóm sử dụng phác đồ Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG và nhóm Follitropin  $\beta$  (15,4% so với 26,7%,  $p > 0,05$ ) và các kết cục phụ khác của nghiên cứu.

**Kết luận:** Phác đồ Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG không hiệu quả hơn Follitropin  $\beta$  đơn thuần trong KTBT phụ nữ trẻ tuổi đáp ứng kém theo tiêu chuẩn Bologna. Cần nghiên cứu tiếp tục với cỡ mẫu lớn hơn để có kết luận chắc chắn.

**Từ khóa:** Kích thích buồng trứng, đáp ứng buồng trứng kém, corifollitropin  $\alpha$ , hp-hMG, follitropin  $\beta$ .

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Hồ Ngọc Anh Vũ,

email: thaonguyen@hosrem.vn

Ngày nhận bài (received): 10/06/2016

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 24/06/2016

Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 30/06/2016

## Abstract

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF CORIFOLLITROPIN ALFA FOLLOWED BY MENOTROPIN VERSUS FOLLITROPIN  $\beta$  FOR POOR OVARIAN RESPONDERS

**Objective:** To compare the efficacy of corifollitropin  $\alpha$  followed by menotropin and recombinant FSH (Follitropin  $\beta$ ) only protocols for controlled ovarian stimulation in women < 40 years of age diagnosed as poor responders using Bologna criteria.

**Materials and methods:** This was a randomized controlled trial conducted on 64 women < 40 years old, had at least 1 IVF cycle with  $\leq 3$  oocytes retrieved and AMH < 1.1 ng/ml or AFC < 7 follicles. Patients randomly received corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG (group A) or follitropin  $\beta$  (group B) for ovarian stimulation. Primary endpoint was ongoing pregnancy rate. Secondary endpoints were number of oocytes retrieved, number of canceled cycles due to extremely poor response, number of cycles with embryos transfer, number of cycles with embryo freezing, number and quality of embryos, biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and percentage of cycles canceled due to serious adverse events.

**Results:** Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG group had significantly lower ovarian reserve than Follitropin  $\beta$  group (with day 2-FSH of  $11.3 \pm 6.3$  vs  $8.4 \pm 4.0$ ,  $p = 0.03$ , respectively). There was no significant difference between Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG and Follitropin  $\beta$  groups with regards to ongoing pregnancy rate (15.4% versus 26.7%,  $p > 0.05$ ) and other secondary outcomes.

**Conclusions:** Corifollitropin  $\alpha$  followed by menotropin protocol is not more effective than Follitropin  $\beta$  protocol for ovarian stimulation in young, Bologna criteria poor ovarian responders. Further research with larger sample size is awaited to confirm this finding.

**Keywords:** Controlled ovarian hyperstimulation, poor ovarian response, corifollitropin  $\alpha$ , hp-hMG, follitropin  $\beta$ .

## 1. Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) là tình trạng buồng trứng có ít nang noãn phát triển dưới tác động của thuốc KTBT, đưa đến giảm số noãn thu được và tỉ lệ có thai thấp. Đáp ứng buồng trứng kém là nguyên nhân chính gây bỏ dở điều trị, tác động sâu sắc đến tâm lý và tốn kém chi phí điều trị cho bệnh nhân. Đáp ứng kém xảy ra trong khoảng 10-20% số chu kỳ KTBT [1]. Tỉ lệ trẻ sinh sống ở nhóm bệnh nhân đáp ứng kém được ghi nhận dưới 10% với bất kể phác đồ KTBT nào được sử dụng và độ tuổi nào của bệnh nhân [2], [3]. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm cải thiện tỉ lệ thành công ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém, tuy nhiên, tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém trong các nghiên cứu này không thống nhất nên khó so sánh kết quả cũng như tìm ra phác đồ hiệu quả để KTBT cho nhóm bệnh nhân này. Tính đến năm 2011, trong số 47 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở bệnh nhân đáp ứng kém, có 41 tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém khác nhau được sử dụng [4],

không có trên 3 nghiên cứu sử dụng cùng tiêu chuẩn chẩn đoán, ngay cả những nghiên cứu của cùng một nhóm tác giả cũng sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau trong các nghiên cứu khác nhau [4]. Gần đây Hiệp hội Sinh sản người và Phôi học Châu Âu (ESHRE) đưa ra một tiêu chuẩn mới về chẩn đoán đáp ứng kém nhằm chọn ra các bệnh nhân phù hợp cho nghiên cứu về vấn đề này, được gọi là tiêu chuẩn Bologna [1]. Số nghiên cứu trên bệnh nhân đáp ứng kém sử dụng tiêu chuẩn Bologna rất hạn chế và cho đến hiện tại, không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào trên nhóm bệnh nhân này được thực hiện. Những báo cáo ban đầu ở bệnh nhân đáp ứng kém theo tiêu chuẩn chẩn đoán Bologna cho thấy tiên lượng thành công của điều trị là rất kém ở nhóm này. Chu kỳ tự nhiên cho kết quả rất thấp bất kể tuổi của bệnh nhân [5]. Kích thích buồng trứng là một mô hình được chấp nhận rộng rãi hơn. Phác đồ flare-up cho thấy không có lợi ích [6]. Một số thuốc KTBT mới như corifollitropin  $\alpha$  cũng cho thấy không tăng tỉ lệ có thai [6]. Một nghiên cứu dẫn đường gần đây được tiến hành tại Trung tâm Y học Sinh sản

Đại học Tự do Bỉ cho thấy phác đồ KTBT GnRH đối vận sử dụng kết hợp Corifollitropin  $\alpha$  với hp-hMG có kết quả khả quan cho bệnh nhân đáp ứng kém, trẻ tuổi theo tiêu chuẩn Bologna với tỉ lệ thai diễn tiến là 28% ở bệnh nhân <40 tuổi [7].

Tại Việt Nam, tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna là 14,3% và tỉ lệ thai lâm sàng ở nhóm này chỉ đạt 8% so với tỉ lệ thai lâm sàng chung là 31,2% [8]. Cải thiện tỉ lệ thành công ở nhóm đáp ứng buồng trứng kém là một trong những mục tiêu ưu tiên của các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm so sánh hiệu quả 2 phác đồ KTBT, một là phác đồ sử dụng Corifollitropin  $\alpha$  với hp-hMG đã được ghi nhận có kết quả khả quan trong một báo cáo loạt ca của Polyzos và cs [7] với phác đồ thứ hai là sử dụng FSH tái tổ hợp đơn thuần đang được thực hiện thường quy, với hy vọng tìm ra chiến lược điều trị hiệu quả cho nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Mục tiêu nghiên cứu: So sánh tỉ lệ thai diễn tiến của phác đồ KTBT sử dụng Corifollitropin  $\alpha$  với hp-hMG (Corifollitropin  $\alpha$  + hpHMG) và phác đồ sử dụng FSH tái tổ hợp đơn thuần (Follitropin  $\beta$ ) ở bệnh nhân < 40 tuổi đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

**2.2. Dân số nghiên cứu:** phụ nữ < 40 tuổi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, có đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna, thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu sau đây:

**2.2.1. Tiêu chuẩn nhận:** bệnh nhân thuộc 1 trong 2 nhóm sau đây sẽ được nhận vào nghiên cứu:

Nhóm 1:

- < 40 tuổi

- Có ít nhất 2 lần đã làm TTON (tiêm FSH 300 IU/ngày) và có số noãn thu được  $\leq 3$

- Giá trị AMH, AFC bất kỳ

Nhóm 2:

- < 40 tuổi

- Có 1 lần làm TTON (tiêm FSH 300 IU/ngày) và có số noãn  $\leq 3$

- AMH < 1,1 ng/ml hay AFC < 7

### 2.2.2. Tiêu chuẩn loại:

- Bất thường TC

- Tiền sử có bất thường nội tiết tuyến giáp, tuyến thượng thận, tăng prolactin máu chưa điều trị

- Ứ dịch vòi trứng 1 hay 2 bên trên siêu âm, chưa được điều trị nội soi tái tạo loa vòi hay kẹp hay cắt vòi trứng ứ dịch

- Chống chỉ định sử dụng gonadotropins

- Tiền sử gần đây có bệnh mạn tính cần điều trị thường

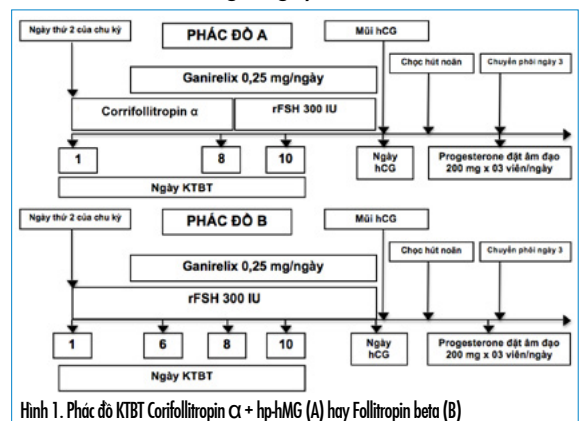
**2.2.3. Cỡ mẫu:** nghiên cứu thử nghiệm dẫn đường với cỡ mẫu 64 bệnh nhân (32 bệnh nhân / nhóm).

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức từ tháng 7/2015 đến tháng 3/ 2016.

### 2.4. Phương pháp tiến hành:

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu khi thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, được tư vấn và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản. Bệnh nhân được ngẫu nhiên chia vào 2 nhóm nhận phác đồ KTBT Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG hay Follitropin  $\beta$  (hình 1). Ngẫu nhiên được thực hiện theo hệ thống số ngẫu nhiên được lấy từ phần mềm vi tính.

Siêu âm theo dõi nang noãn và xét nghiệm nội tiết FSH, LH, estradiol và progesterone được thực hiện vào các ngày 2, 8, 10 và ngày tiêm hCG cho bệnh nhân nhận phác đồ A và vào các ngày 2, 6, 8, 10 và ngày tiêm hCG cho phác đồ B. Khởi động trưởng thành noãn được thực hiện bằng cách tiêm hCG 10.000 IU khi có ít nhất 2 nang đạt kích thước  $\geq 17$ mm. Chọc hút noãn được thực hiện 36 giờ sau tiêm hCG. Chuyển phôi được thực hiện ngày 3. Hỗ trợ hoàng thể sử dụng progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo (600mg/ ngày, chia làm 3 lần).



Bệnh nhân bị hủy chu kỳ và loại khỏi nghiên cứu khi xảy ra một trong các tình huống sau:

- o Tác dụng phụ của KTBT: biến cố bất lợi nghiêm trọng

- o Bệnh nhân đáp ứng quá kém ( $\leq 1$  nang phát triển vào ngày tiêm hCG): bệnh nhân bị hủy chu kỳ hay chuyển qua IUI nhưng nếu bệnh nhân vẫn muốn tiếp tục IVF, vẫn thực hiện theo nguyện vọng bệnh nhân nhưng chu kỳ đó xem như bị hủy.

## 2.5. Kết cục nghiên cứu

- Kết cục chính: Tỷ lệ thai diễn tiến, được định nghĩa là có túi thai, phôi thai và hoạt động tim thai lúc thai 9 – 10 tuần.

- Kết cục phụ: Tỷ lệ thai lâm sàng (thai 7 tuần); tỉ lệ thai sinh hóa (beta hCG dương); tỉ lệ hủy chu kỳ do đáp ứng quá kém ( $\leq 1$  nang phát triển); số chu kỳ có chuyển phôi; số phôi; số phôi tốt; số chu kỳ có trữ phôi.

- Kết cục về an toàn: tỉ lệ bệnh nhân hủy chu kỳ do có biến cố bất lợi nghiêm trọng, được định nghĩa theo khuyến cáo FDA tại website

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>

**2.6. Phân tích số liệu** được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả được phân tích trên số chu kỳ bắt đầu điều trị.  $p < 0,05$  được xem có ý nghĩa thống kê.

**2.7. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức của BV Mỹ Đức ngày 14/7/2015, số 03.1/MĐ – HĐĐĐ.

## 3. Kết quả

Từ tháng 7/2015 đến tháng 3/2016, có 64 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu, có 2 trường hợp bị hủy chu kỳ do đáp ứng buồng trứng quá kém ( $\leq 1$  nang phát triển), chiếm tỉ lệ 3,1%. Không có trường hợp nào bị hủy chu kỳ do có biến cố bất lợi nghiêm trọng.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, BMI, chỉ định TTON, thời gian vô sinh và loại vô sinh của bệnh nhân giữa 2 nhóm sử dụng phác đồ Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG và Follitropin  $\beta$  (bảng 1). Về các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng, nhóm sử dụng Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG có dự trữ buồng trứng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Follitropin  $\beta$  với FSH ngày 2, LH ngày 2 cao hơn và estradiol ngày 2 thấp hơn. Giá

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân giữa 2 nhóm nghiên cứu

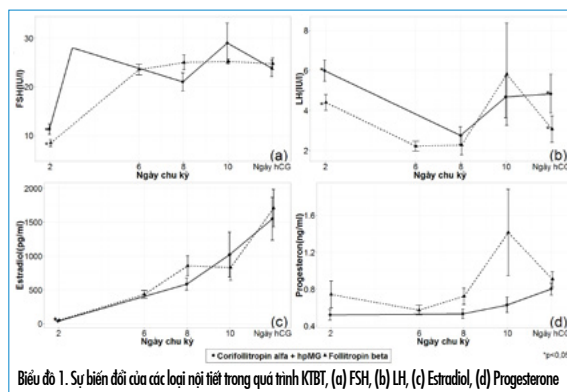
Đặc điểm	Corifollitropin $\alpha$ + hp-hMG (n = 32)	Follitropin $\beta$ (n = 32)	p
Tuổi (năm)	34,7 $\pm$ 3,7	34,1 $\pm$ 3,9	0,56 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20,7 $\pm$ 2,0	20,5 $\pm$ 1,9	0,59 <sup>a</sup>
AMH (ng/ml)	0,35 (0,08-0,84)	0,63 (0,32-0,87)	0,22 <sup>b</sup>
AFC	6 (5-7)	6 (4,8-7,5)	0,89 <sup>b</sup>
FSH ngày 2 (IU/L)	11,3 $\pm$ 6,3	8,4 $\pm$ 4,0	0,03 <sup>a</sup>
LH ngày 2 (IU/L)	6,0 $\pm$ 3,0	4,3 $\pm$ 2,3	0,01 <sup>a</sup>
Estradiol ngày 2 (pg/ml)	36,6 $\pm$ 17,8	48,8 $\pm$ 22,9	0,02 <sup>a</sup>
Chỉ định TTON			0,37 <sup>c</sup>
Giảm DTBT	26 (81,2%)	27 (84,4%)	
Adenomyosis	1 (3,1%)	0 (0%)	
Tai vòi	3 (9,4%)	1 (3,1%)	
Vô sinh nam	2 (6,3%)	3 (9,4%)	
CRNN	0 (0%)	1 (3,1%)	
Thời gian vô sinh (năm)	6,7 $\pm$ 4,4	6,1 $\pm$ 3,3	0,54 <sup>a</sup>

Số liệu được trình bày trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn; trung vị (Q1, Q3); n (%)  
<sup>a</sup> T-test; <sup>b</sup> Bootstrap với 1000 chu kỳ; <sup>c</sup> Chi-square

Bảng 2. Kết quả KTBT giữa 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Corifollitropin $\alpha$ + hp-hMG (n = 32)	Follitropin $\beta$ (n = 32)	p
Thời gian KTBT (ngày)	10,2 $\pm$ 2,5	9,2 $\pm$ 1,7	0,06 <sup>a</sup>
Số nang $\geq 12$ mm	4,7 $\pm$ 3,0	4,5 $\pm$ 2,5	0,80 <sup>a</sup>
Số noãn chọc hút được	3,7 $\pm$ 2,8	4,0 $\pm$ 2,7	0,59 <sup>a</sup>
Số noãn MIII	3,0 $\pm$ 2,6	2,8 $\pm$ 1,7	0,78 <sup>a</sup>
Số chu kỳ có chuyển phôi	26 (81,2%)	30 (93,8%)	0,26 <sup>b</sup>
Số phôi	2,4 $\pm$ 2,0	2,3 $\pm$ 1,4	0,78 <sup>a</sup>
Số phôi chuyển	1,8 $\pm$ 1,8	1,3 $\pm$ 1,2	0,26 <sup>a</sup>
Số phôi tốt	1,6 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 0,9	0,37 <sup>a</sup>
Số chu kỳ có trữ phôi	8 (25,0%)	4 (12,5%)	0,34 <sup>b</sup>
Số phôi trữ	0,6 $\pm$ 1,2	0,3 $\pm$ 0,8	0,17 <sup>a</sup>
Số chu kỳ hủy do đáp ứng quá kém	2 (6,3%)	0 (0%)	-

Số liệu được trình bày trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn; n (%)<sup>a</sup> T-test; <sup>b</sup> Chi-square



trị AMH của nhóm Corifollitropin  $\alpha$ +hp-hMG cũng thấp hơn nhóm Follitropin  $\beta$  dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 1)

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về kết quả kích thích buồng trứng (bảng 2).

Biểu đồ 1 trình bày sự thay đổi nội tiết FSH, LH, estradiol và progesterone trong quá trình KTBT. Nồng độ FSH cơ bản, LH cơ bản cao hơn và nồng độ

Bảng 3. Kết quả thai/chuyển phôi của 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Corifollitropin $\alpha$ + hp-hMG (n = 26)	Follitropin $\beta$ (n = 30)	Chung (n = 56)	P
Thai sinh hoá (%)	6 (23,1%)	10 (33,3%)	16 (28,6%)	0,582
Thai lâm sàng (%)	6 (23,1%)	9 (30,0%)	15 (26,8%)	0,779
Thai diễn tiến (%)	4 (15,4%)	8 (26,7%)	12 (21,4%)	0,484
Thai ngoài tử cung (%)	1 (3,8%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0,942
Đa thai (%)	3 (11,5%)	2 (6,7%)	5 (8,9%)	0,867
Tỉ lệ làm tổ của phôi (%)	12,82	15,6	14,3	0,701

estradiol cơ bản thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ Corifollitropin  $\alpha$ +hp-hMG so với Follitropin beta. Kiểu biến đổi nội tiết trong quá trình kích thích buồng trứng là tương tự giữa 2 nhóm cho cả FSH, LH, estradiol và progesterone.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỉ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng và thai diễn tiến trên số chuyển phôi, tuy là tỉ lệ thai diễn tiến có khuynh hướng cao hơn ở nhóm Follitropin beta (bảng 3).

## 4. Bàn luận

Đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn chẩn đoán Bologna là nhóm bệnh nhân khó và có tiên lượng rất kém khi thực hiện TTON (Polyzos và cs., 2011). Chưa có phác đồ KTBT nào được chứng minh có ưu thế cho đối tượng bệnh nhân này.

### 4.1. Cơ sở khoa học và nghiên cứu lâm sàng sử dụng phác đồ Corifollitropin $\alpha$ + hp-hMG để KTBT cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém

Nghiên cứu động học của Corifollitropin  $\alpha$  cho biết nồng độ FSH đạt đỉnh và vượt trên ngưỡng FSH khoảng 2-3 ngày sau tiêm Corifollitropin  $\alpha$ , trong khi đó, với FSH tái tổ hợp tiêm hàng ngày, nồng độ FSH trong máu đạt đỉnh khoảng 1/2 ngày sau tiêm thuốc nhưng cần đến 4-5 ngày thì nồng độ tích lũy trong máu mới vượt trên ngưỡng FSH để có tác dụng kích thích sự phát triển của nang noãn buồng trứng [9], [10]. Với đặc điểm như vậy, Corifollitropin  $\alpha$  được cho là có thể gây tác động mạnh hơn trong chiều mộ nang noãn đầu chu kỳ và có thể có ích lợi cho bệnh nhân đáp ứng kém. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát loạt ca, Polyzos và cs. [6] cũng không ghi nhận tác động có lợi của Corifollitropin  $\alpha$  đối với bệnh nhân đáp ứng kém. Điều này có thể được lý giải là bệnh nhân đáp ứng kém chủ yếu do dự trữ buồng trứng kém, số thụ thể FSH trên các nang noãn buồng trứng còn lại là hạn chế. Việc nâng nồng độ FSH trên ngưỡng

điều trị thật cao cũng không đem lại ích lợi vì các nang noãn trong buồng trứng ở các bệnh nhân này cũng không còn đủ thụ thể để tiếp nhận FSH. Trong một báo cáo loạt ca khác, khi bổ sung hp-hMG sau tiêm Corifollitropin  $\alpha$ , Polyzos và cs. [7] lại ghi nhận có tác động có lợi cho bệnh nhân đáp ứng kém trẻ tuổi (< 40 tuổi). Sử dụng hp-hMG sau tiêm Corifollitropin  $\alpha$  có vai trò như bổ sung LH vì tổng quan hệ thống của Leherter và cs [11] đã ghi nhận bổ sung LH có thể làm tăng tỉ lệ thai lâm sàng thêm 30% cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

### 4.2. Kết cục chính của nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu loạt ca của Polyzos và cs [7] báo cáo sử dụng phác đồ Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG cho bệnh nhân đáp ứng kém trẻ tuổi đưa đến tỉ lệ thai diễn tiến khả quan là 28%. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy nhóm sử dụng Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG có tỉ lệ thai diễn tiến là 15,4%, thấp hơn nghiên cứu của Polyzos và cs. [7] và thấp hơn so với nhóm sử dụng Follitropin  $\beta$ , tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Lý giải cho điều này, chúng tôi nhận thấy, nhóm Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG có dự trữ buồng trứng kém hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Follitropin  $\beta$ . Mặc dù phân bố bệnh nhân được thực hiện ngẫu nhiên với tiêu chuẩn nhận dựa trên tiền sử đáp ứng kém, AMH < 1,1 ng/ml hay AFC < 7, bệnh nhân ở nhóm Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG có trung vị AMH rất thấp so với nhóm Follitropin  $\beta$  (0,35 so với 0,63), FSH, LH cơ bản cao hơn và estradiol cơ bản thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Follitropin  $\beta$ . Ngoài ra, nghiên cứu của Polyzos và cs. [7] có thiết kế hồi cứu với cỡ mẫu khá nhỏ, chỉ có 29 bệnh nhân, do đó, tỉ lệ thai diễn tiến cao có thể do vai trò của cơ hội.

Bổ sung LH vào phác đồ KTBT là một vấn đề còn tranh luận. Số liệu bước đầu của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (ESPART) bổ sung LH tái tổ hợp vào phác đồ KTBT cho bệnh nhân đáp ứng kém theo tiêu chuẩn Bologna so với chỉ sử dụng FSH tái tổ hợp đơn thuần cho thấy không có tác động có lợi [12]. Do đó, việc bổ sung hp-hMG với mục đích như là bổ sung LH sau tiêm corifollitropin  $\alpha$  ở bệnh nhân đáp ứng kém theo tiêu chuẩn Bologna có thể cũng không có lợi tương tự như nghiên cứu của Humaidan và cs. [12].

Tỉ lệ thai lâm sàng chung của trong nghiên cứu này là 26,8% cao hơn so với tỉ lệ thai lâm sàng

của bệnh nhân đáp ứng kém trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs. [8], chỉ có 8%. Nghiên cứu này chọn bệnh nhân đáp ứng kém theo tiêu chuẩn Bologna nhưng trẻ < 40 tuổi, trong khi nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cs. [8], bệnh nhân đáp ứng kém không giới hạn tuổi. Thật ra, đáp ứng kém có thể xảy ra cho mọi lứa tuổi và thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên, với bệnh nhân lớn tuổi có đáp ứng kém, giải pháp thường được khuyến cáo và chọn lựa là xin noãn. Các bệnh nhân trẻ tuổi thường ít chấp nhận xin noãn mà mong muốn sử dụng noãn của bản thân, do đó, các nghiên cứu cần tập trung vào đối tượng đáp ứng kém trẻ tuổi nhằm tìm ra phác đồ KTBT đem lại kết quả khả quan cho nhóm bệnh nhân này.

#### 4.3. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu

Điểm mạnh của nghiên cứu là thiết kế thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng. Nghiên cứu

được thực hiện trên bệnh nhân người Việt Nam nên có thể áp dụng kết quả nghiên cứu vào thực tế điều trị ở các trung tâm TTON trong nước. Hạn chế chủ yếu của nghiên cứu là cỡ mẫu chưa đủ lớn, tuy nhiên, đối tượng đáp ứng buồng trứng rất kém theo tiêu chuẩn Bologna và trẻ tuổi là không nhiều, do đó, việc thực hiện với số lượng lớn bệnh nhân cần nguồn lực về nhân sự và thời gian kéo dài, khó khả thi. Báo cáo của nghiên cứu dẫn đường này nhằm cung cấp thông tin về một phác đồ KTBT mới, làm cơ sở cho nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn sau này.

## 5. Kết luận

Phác đồ Corifollitropin  $\alpha$  + hp-hMG không có hiệu quả tốt hơn phác đồ Follitropin  $\beta$  đơn thuần trong KTBT cho bệnh nhân trẻ tuổi đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna. Cần nghiên cứu tiếp tục với cỡ mẫu lớn hơn để có kết luận chắc chắn hơn.

## Tài liệu tham khảo

- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*. 2011 Jul;26(7):1616-24. PubMed PMID: 21505041.
- El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve--an eight year study. *Human reproduction*. 2002 Jun;17(6):1519-24. PubMed PMID: 12042271.
- Sunkara SK, Tuthill J, Khairy M, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y, et al. Pituitary suppression regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2007 Nov;15(5):539-46. PubMed PMID: 18028745.
- Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertility and sterility*. 2011 Nov;96(5):1058-61 e7. PubMed PMID: 22036048.
- Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Human reproduction*. 2012 Dec;27(12):3481-6. PubMed PMID: 22940767.
- Polyzos NP, De Vos M, Corona R, Vloeberghs V, Ortega-Hrepich C, Stoop D, et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study. *Human reproduction*. 2013 May;28(5):1254-60. PubMed PMID: 23442756.
- Polyzos NP, Devos M, Humaidan P, Stoop D, Ortega-Hrepich C, Devroey P, et al. Corifollitropin alfa followed by rFSH in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responder patients: an observational pilot study. *Fertility and sterility*. 2013 Feb;99(2):422-6. PubMed PMID: 23084565.
- Vương Thị Ngọc Lan, Tuấn VM. Giá trị của AMH, FSH và AFC trong dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2014;87(2):15-19.
- Devroey P, Fauser BC, Platteau P, Beckers NG, Dhont M, Mannaerts BM. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 May;89(5):2062-70. PubMed PMID: 15126522.
- Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ, Machielsen CS, De Bie JJ, Voortman G. Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Human reproduction*. 2002 Aug;17(8):1987-93. PubMed PMID: 12151425.
- Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E. 2014;12:17. PubMed PMID: 24555766. Pubmed Central PMCID: 4015269.
- Humaidan P, Schertz J, Fischer R. Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology--ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI treatment. *BMJ open*. 2015;5(7):e008297. PubMed PMID: 26141305. Pubmed Central PMCID: 4499676.