

# SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA PERGOVERIS VỚI FOLLITROPIN ALFA TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG Ở BỆNH NHÂN $\geq 35$ TUỔI

Vương Thị Ngọc Lan<sup>(1)</sup>, Phùng Huy Tuấn<sup>(2)</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Nhân<sup>(2)</sup>, Nguyễn Việt Quốc<sup>(3)</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Anh<sup>(3)</sup>, Hồ Mạnh Tường<sup>(3)</sup>

(1) Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TPHCM

(2) IVFAS, Bệnh viện An Sinh

(3) Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia, TPHCM

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Cải thiện kết quả thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân lớn tuổi  $\geq 35$  là một thách thức cho các bác sĩ lâm sàng. Bổ sung LH trong KTBT có thể là một trong những chiến lược, tuy nhiên, vấn đề này vẫn còn tranh cãi.

**Phương pháp:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng trên 240 bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi nhằm so sánh tỉ lệ thai lâm sàng và làm tổ của phôi giữa 2 nhóm bệnh nhân có bổ sung LH (Pergoveris) và không bổ sung LH (Follitropin alfa, Gonal-F) trong kích thích buồng trứng. Kích thích buồng trứng được tiến hành sử dụng phác đồ GnRH antagonist. Bổ sung LH bằng cách thay thế follitropin alfa bằng pergoveris từ ngày 6 của kích thích buồng trứng.

**Kết quả:** Không có sự khác biệt về số noãn chọc hút, số phôi, tỉ lệ làm tổ của phôi và tỉ lệ thai lâm sàng giữa nhóm Pergoveris và nhóm Gonal-F. Tuy nhiên, tỉ lệ thai lâm sàng của nhóm Pergoveris ngày càng cao hơn nhóm Gonal-F khi đối tượng bệnh nhân là những người có tiên lượng điều trị khó khăn (25,4% so với 19,2% khi bệnh nhân  $\geq 38$  tuổi, 25% so với 18,4% khi bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng, 28,6% so với 8,3% khi bệnh nhân  $\geq 38$  tuổi và có giảm dự trữ buồng trứng).

**Kết luận:** Không có sự khác biệt về kết quả KTBT và tỉ lệ thai lâm sàng giữa 2 nhóm có và không bổ sung LH. Tỉ lệ thai lâm sàng ở nhóm Pergoveris cao hơn nhóm Gonal-F ngày càng rõ

rệt khi bệnh nhân là nhóm tiên lượng điều trị khó khăn.

**Từ khóa:** Bổ sung LH, Pergoveris, follitropin alfa, kích thích buồng trứng, thụ tinh trong ống nghiệm

## SUMMARY

### COMPARING THE EFFICACY OF PERGOVERIS WITH FOLLITROPIN ALFA FOR OVARIAN STIMULATION IN PATIENTS $\geq 35$ YEARS OLD

**Introduction:** Improving IVF outcomes in patients who are  $\geq 35$  years old is a challenge for clinicians. LH supplementation in the ovarian stimulation regime could be one strategy; however, it is still very controversial.

**Methods:** A randomized controlled trial was conducted on 240 patients  $\geq 35$  years old to compare the clinical pregnancy rate and implantation rate between two groups of patients who had LH supplementation (Pergoveris) and had not LH supplementation (Follitropin alfa, Gonal-F) in the ovarian stimulation regime. Ovarian stimulation was performed by using GnRH antagonist protocol. LH supplementation was done by replacing follitropin alfa by pergoveris from day 6 of stimulation.

**Results:** There were no significant differences in the number of oocytes retrieved, number of embryos, clinical pregnancy rate and implantation rate between Pergoveris group and Gonal-F group. However, the clinical pregnancy rate in the Pergoveris group tended to be higher when patients

were of the poor prognostic groups (25.4% vs. 19.2% in patients of  $\geq 38$  years, 25% vs. 18.4% in patients with reduced ovarian reserve, 28.6% vs. 8.3% in patients of  $\geq 38$  years and had reduced ovarian reserve).

**Conclusion:** No significant differences were found with regard to the ovarian stimulation outcomes and the clinical pregnancy rate between two groups of patients who had and had not LH supplementation. The clinical pregnancy rate tended to be higher in patients with difficult prognosis.

**Từ khóa:** LH supplementation, Pergoveris, follitropin alfa, ovarian stimulation, in-vitro fertilization

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự phát triển nang noãn ở buồng trứng cần thiết cả 2 loại gonadotrophin FSH và LH. FSH là nội tiết chính của quá trình chiêu mộ, phát triển nang noãn và tổng hợp estrogen trong tế bào hạt. LH cũng có vai trò quan trọng trong sinh lý phát triển nang noãn [3], gồm: (i) kích thích sự tổng hợp androgen ở tế bào vỏ, được vận chuyển qua tế bào hạt, là tiền chất tổng hợp estrogen ở tế bào hạt, (ii) làm cho buồng trứng tăng nhạy cảm với FSH, (iii) gây trưởng thành noãn và phóng noãn, (iv) tăng khả năng hoàng thể hóa của nang noãn khi tiếp xúc với hCG và (v) ngoài ra, thụ thể LH còn được tìm thấy trên nội mạc tử cung (NMTC), do đó, có khả năng LH còn có vai trò trong quá trình làm tổ của phôi [6].

Dựa trên các nghiên cứu cơ bản về vai trò của LH trong phát triển nang noãn, khái niệm về cửa sổ LH được thiết lập. Khi LH quá thấp <1,2 mIU/ml, sự phát triển nang noãn bị giảm, giảm tổng hợp hormone steroid, không có sự trưởng thành noãn hoàn toàn và tỉ lệ có thai thấp [4,5]. LH quá cao >5 mIU/ml sẽ làm cho thụ thể LH bị mất đi do quá trình điều hòa giảm thụ thể, ức chế sự tăng trưởng của tế bào hạt. Kết quả TTTON đưa đến tỉ lệ thụ tinh kém,

làm tổ kém và tỉ lệ có thai kém [7,9,8]. Khi LH trong khoảng 1,2 mIU/ml - 5 mIU/ml, sự phát triển nang noãn tối ưu và trưởng thành noãn hoàn toàn.

Kích thích buồng trứng là một khâu quan trọng nhằm đạt được sự phát triển nang noãn và nội mạc tử cung tối ưu, cải thiện kết quả cho một chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Các phác đồ kích thích buồng trứng (KTBT) trong thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) đều ức chế LH nội sinh, do đó, về mặt lý thuyết, một số trường hợp cần bổ sung LH. Thực tế, có khoảng 10-12% người bệnh đáp ứng không phù hợp với các phác đồ KTBT hiện sử dụng, được cho là do thiếu LH [2]. Vì vậy, bổ sung LH trong KTBT TTTON là cần thiết và được áp dụng ở rất nhiều trung tâm TTTON. Tuy nhiên, trong thực tế, đối tượng người bệnh nào có ích lợi từ bổ sung LH và cách bổ sung LH như thế nào là các vấn đề còn được tranh luận rất nhiều. Theo đồng thuận về bổ sung LH trong KTBT TTTON của các chuyên gia Châu Á – Thái Bình Dương [11], các bệnh nhân được ghi nhận chắc chắn có ích lợi từ bổ sung LH gồm: suy buồng trứng trung tâm (nhóm 1 theo phân loại Không phóng noãn của Tổ chức Y tế Thế giới), tiền sử đáp ứng kém với KTBT (<4 noãn với KTBT tiêu chuẩn, liều FSH tối thiểu 300 IU/ngày), và đáp ứng buồng trứng không tối ưu trong chu kỳ đang điều trị (vào ngày 6 của KTBT, không có nang noãn >10 mm, E2 <200 pg/ml, NMTC <6mm).

Ngoài ra, nhóm bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi được ghi nhận là có thể có ích lợi từ bổ sung LH. Đây là nhóm có nguy cơ đáp ứng buồng trứng kém hay không tối ưu do dự trữ buồng trứng đã bị giảm. Hơn nữa, hoạt tính sinh học của LH được ghi nhận có khuynh hướng giảm dưới ngưỡng ở các bệnh nhân trên 35 tuổi [11]. Bosch và cs (2011) [1] đã báo cáo tỉ lệ làm tổ của phôi và tỉ lệ thai diễn tiến tăng rõ rệt ở nhóm bệnh nhân > 35 tuổi có bổ sung

LH so với không bổ sung LH tái tổ hợp vào phác đồ KTBT (26,7% so với 18,6% và 33,5% so với 25,3%,  $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng bổ sung LH ở nhóm bệnh nhân > 35 tuổi chưa nhiều nên chưa đủ bằng chứng để ủng hộ cho việc bổ sung LH thường qui ở các bệnh nhân này.

Tại Việt Nam, bổ sung LH trong KTBT đã được thực hiện từ 2004, chủ yếu cho bệnh nhân đáp ứng kém và đáp ứng buồng trứng không tối ưu trong chu kỳ điều trị. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng thực hiện bổ sung LH tái tổ hợp vào phác đồ KTBT ở bệnh nhân đáp ứng buồng trứng không tối ưu đã ghi nhận tỉ lệ có thai lâm sàng cải thiện rõ rệt ở nhóm có bổ sung so với không bổ sung LH tái tổ hợp [10]. Theo thống kê của chúng tôi trong năm 2011, tỉ lệ bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm là khá nhiều, chiếm 23,7% và tỉ lệ thai lâm sàng ở nhóm này thấp hơn đáng kể so với nhóm < 35 tuổi (29,9% so với 40,5%). Cải thiện tỉ lệ thành công của TTTON ở nhóm bệnh nhân này là cần thiết. Bổ sung LH vào phác đồ KTBT ở bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi có thể là một giải pháp, mặc dù hiện tại, chưa đủ nghiên cứu để chứng minh có hiệu quả chắc chắn.

Loại LH được bổ sung thường ở 2 dạng, LH tái tổ hợp và LH trong hMG. hMG được ghi nhận có thể gây nội hóa thụ thể của LH, làm giảm tác dụng của LH bổ sung. LH tái tổ hợp tinh khiết, hoạt tính sinh học ổn định và định liều chính xác hơn. Tuy nhiên, LH tái tổ hợp ở dạng trình bày riêng lẻ, khi bổ sung vào phác đồ KTBT thường làm cho bệnh nhân phải thực hiện thêm một mũi thuốc tiêm. Gần đây, LH tái tổ hợp được pha vào FSH tái tổ hợp trong cùng một ống thuốc (Pergoveris, Merck-Serono, Germany) để giảm số mũi tiêm, tạo thuận tiện hơn cho bệnh nhân.

Với mong muốn cải thiện tỉ lệ thành công ở nhóm bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi, chúng tôi thực hiện

nghiên cứu này nhằm so sánh hiệu quả của Pergoveris (FSH + LH tái tổ hợp) với Follitropin alpha (FSH tái tổ hợp) trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm.

**MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU**

So sánh hiệu quả của bổ sung LH (dưới dạng Pergoveris) và không bổ sung LH (chỉ sử dụng Follitropin alpha) trong KTBT ở bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi làm TTTON.

**PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:**

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

**ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:**

Bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm thỏa các tiêu chuẩn sau:

**• Tiêu chuẩn nhân**

- o Số chu kỳ điều trị  $\leq 3$
- o Không có các bệnh lý rối loạn nội tiết: u tuyến yên, tăng PRL, rối loạn nội tiết tuyến giáp
- o Không có tiền căn phẫu thuật trên buồng trứng
- o Không có bất thường tử cung: TC 2 sừng, dính buồng TC,...

**• Tiêu chuẩn loại**

- o PCOS
- o Suy buồng trứng trung tâm
- o Thực hiện kỹ thuật IVM

**CỠ MẪU:**

Cỡ mẫu được tính theo công thức kiểm định 2 tỉ lệ trong 2 quần thể với

$\alpha = 0,05$

Lực của test  $1-\beta = 90\%$

P1 (tỉ lệ thai lâm sàng của nhóm có bổ sung LH): 28,4% (Wuong và cs., 2004)

P2 (tỉ lệ thai lâm sàng của nhóm không bổ sung LH): 9,8% (Wuong và cs., 2004)

Cỡ mẫu tối thiểu được tính là 109 bệnh nhân cho mỗi nhóm. Ước tính tỉ lệ bỏ dỡ điều trị do đáp ứng rất kém với KTBT khoảng 10%. Do đó, cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm được tính là 120.

#### **ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU:**

Nghiên cứu do Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia quản lý, lấy mẫu tại IVFAS, bệnh viện An Sinh từ tháng 7/2012 đến tháng 3/2013.

#### **CÁCH TIẾN HÀNH**

- Bệnh nhân được thực hiện các khảo sát cần thiết trước khi KTBT để được chọn vào nghiên cứu, gồm hỏi bệnh sử, định lượng AMH, đếm AFC, siêu âm phụ khoa.

- Bệnh nhân được giải thích và ký cam kết tham gia vào nghiên cứu

- Thực hiện phân nhóm ngẫu nhiên: theo kiểu khối (block randomization). Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được ngẫu nhiên chia nhóm trước khi bắt đầu KTBT từ ngày thứ 2 của chu kỳ kinh.

- Kích thích buồng trứng: sử dụng phác đồ GnRH antagonist

o FSH tái tổ hợp (Follitropin alfa, Gonal F, Merck-Serono) được bắt đầu vào ngày 2 hay ngày 3 của chu kỳ kinh. Liều đầu FSH được xác định tùy theo từng bệnh nhân, theo qui trình đang thực hiện như sau:

- + AFC ≤ 6: 300 IU/ngày
- + AFC 7-15: 225 IU/ngày
- + AFC ≥ 16: 150 IU/ngày

o GnRH antagonist (Cetrotide, Merck-Serono) được bắt đầu vào ngày 5 của tiêm FSH

o Bổ sung LH tái tổ hợp được thực hiện từ ngày thứ 6 của tiêm FSH. Bệnh nhân thuộc nhóm Pergoveris sẽ được giảm liều Gonal F đi 150 IU/ngày và thay thế bằng Pergoveris (150IU FSH + 75IU LH)/ngày. Nhóm Gonal F vẫn giữ loại thuốc cũ. Ở cả 2 nhóm bệnh nhân, nếu thấy

số nang phát triển không phù hợp, có thể điều chỉnh tăng hay giảm liều tùy theo nhận định của bác sĩ.

o Theo dõi sự phát triển nang noãn được thực hiện bằng siêu âm đầu dò âm đạo, định lượng LH, estradiol và progesterone, bắt đầu từ ngày thứ 5 của FSH, theo qui trình hiện tại của bệnh viện.

- Chọc hút trứng và chuyển phôi: chọc hút trứng tiến hành 36 giờ sau tiêm hCG. Chuyển phôi ngày 2.

- Hỗ trợ hoàng thể: phối hợp progesterone bơm âm đạo 2 ống/ngày (Crinone 8% gel, Merck-Serono) và hCG 1000 IU, được tiêm vào ngày 4 sau chuyển phôi nếu bệnh nhân không có nguy cơ quá kích buồng trứng. Nếu bệnh nhân có nguy cơ quá kích buồng trứng, phối hợp progesterone và estradiol (4mg/ngày, uống, chia làm 2 lần)

- Thử thai và siêu âm thai: thử thai thực hiện vào 14 ngày sau chuyển phôi. Beta hCG > 5mIU/ml được xem là dương tính. Siêu âm thai thực hiện 3 tuần sau thử thai dương tính.

#### **YẾU TỐ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ**

##### **• Kết cục chính**

- o Tỉ lệ thai lâm sàng
- o Tỉ lệ làm tổ của phôi

##### **• Kết cục phụ**

- o Tỉ lệ sảy thai
- o Số ngày tiêm thuốc
- o Tổng số đơn vị FSH sử dụng
- o Nồng độ estradiol ở ngày tiêm hCG
- o Độ dày NMTC ngày tiêm hCG
- o Tỉ lệ đỉnh LH sớm (> 10IU/L), tăng progesterone sớm (> 1,5 ng/ml) ở ngày tiêm hCG
- o Tỉ lệ quá kích buồng trứng
- o Tỉ lệ hủy chu kỳ do đáp ứng kém (< 3 nang phát triển sau ít nhất 8 ngày tiêm thuốc KTBT)
- o Số trứng chọc hút
- o Số phôi
- o Số phôi tốt

**THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU**

Thu thập số liệu được thực hiện bằng bảng câu hỏi. Xử lý số liệu sử dụng phần mềm SPSS 13.0.

**KẾT QUẢ**

Từ tháng 9/2012 đến 1/2013, có 240 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu, trong đó, nhóm Pergoveris có 120 bệnh nhân và nhóm Gonal-F có 120 bệnh nhân. Số bệnh nhân hoàn tất các công đoạn của qui trình nghiên cứu được mô tả trong bảng 1.

**Bảng 1:** Số bệnh nhân hoàn tất các công đoạn của qui trình nghiên cứu.

	Pergoveris (n = 120)	Gonal-F (n = 120)	P
Số chu kỳ chọc hút noãn	109	102	0,2
Số chu kỳ chuyển phôi	100	93	0,3
Số chu kỳ bị ngưng điều trị - Do đáp ứng kém - Do nguyên nhân khác	5 6	13 5	0,09 -

**Bảng 2:** Đặc điểm bệnh nhân (n=240)

	Pergoveris (n = 120)	Gonal-F (n = 120)	P
Tuổi	38,8 ± 2,7	38,3 ± 2,4	0,3
Số chu kỳ điều trị	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,7	0,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,5 ± 2,1	19,1 ± 2,2	0,2
AMH (ng/ml)	2,3 ± 1,8	2,3 ± 1,9	0,9
AFC	7,9 ± 4,4	7,8 ± 4,7	0,8
Số chu kỳ có giảm dự trữ buồng trứng (AMH ≤ 1,1 ng/ml hay AFC < 6)	49 (45,4%)	59 (54,6%)	0,06

**Bảng 3:** Đặc điểm kích thích buồng trứng (n=211)

	Pergoveris (n=109)	Gonal-F (n=102)	P
Số ngày KTBT	10,1 ± 1,4	10,0 ± 1,3	0,4
Tổng liều FSH sử dụng (IU)	2763 ± 707	2616 ± 569	0,09
Nồng độ estradiol ở ngày tiêm hCG (pg/ml)	3196 ± 3438	3161 ± 3602	0,9
Độ dày NMTC ở ngày tiêm hCG (mm)	11,2 ± 2,4	11,2 ± 2,1	0,9
Tỉ lệ chu kỳ có tăng progesterone sớm	7 (6,4%)	9 (8,8 %)	0,7
Tỉ lệ chu kỳ có tăng LH sớm	1 (0,9%)	2 (2,0%)	0,6

**Bảng 4:** Kết quả kích thích buồng trứng (n=211)

	Pergoveris (n=109)	Gonal-F (n=102)	P
Số trứng	8,3 ± 5,1	8,6 ± 4,9	0,6
Số phôi	4,6 ± 3,2	4,9 ± 3,3	0,5
Số phôi tốt	1,7 ± 1,8	1,9 ± 2,0	0,5
Số phôi trữ	1 ± 1,8	0,9 ± 1,6	0,8

**Bảng 5:** Kết quả chuyển phôi (n=193)

	Pergoveris (n=100)	Gonal-F (n=93)	P
Số phôi chuyển	3,2 ± 1,1	3,4 ± 1,3	0,3
Tỉ lệ thai lâm sàng	27 (27%)	27 (29%)	0,8
Tỉ lệ làm tổ	12,4 ± 3,4%	10,5 ± 1,9%	0,6
Tỉ lệ sảy thai	2 (2%)	2 (2,2%)	0,8
Tỉ lệ QKBT	0	0	

**Bảng 6:** Tỷ lệ thai lâm sàng / chuyển phôi khi phân tích nhóm nhỏ

	Pergoveris	Gonal-F	P
Bệnh nhân $\geq 38$ tuổi (n=111)	25,4% (15/59)	19,2% (10/52)	0,5
Bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng (n=78)	25% (10/40)	18,4% (7/38)	0,5
Bệnh nhân $\geq 38$ tuổi và giảm DTBT (n=52)	28,6% (8/28)	8,3% (2/24)	0,08

**Bảng 7:** Sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng giữa nhóm Pergoveris và Gonal-F theo các nhóm bệnh nhân

	Tỷ lệ khác biệt về thai lâm sàng giữa Pergoveris so với Gonal-F	P
Bệnh nhân $\geq 35$ tuổi (n=193)	-2%	0,8
Bệnh nhân $\geq 38$ tuổi (n=111)	+ 6,2%	0,5
Bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng (n=78)	+ 6,6%	0,5
Bệnh nhân $\geq 38$ tuổi và giảm dự trữ buồng trứng (n=52)	+ 20,3%	0,08

## BÀN LUẬN

Bổ sung LH trong kích thích buồng trứng là một vấn đề còn tranh luận rất nhiều trong thời gian qua. Thực tế, hầu hết các trung tâm thụ tinh trong ống nghiệm đều thực hiện bổ sung LH cho một số đối tượng bệnh nhân dưới nhiều dạng khác nhau như LH tái tổ hợp, hMG hay hCG. Tuy nhiên, việc bổ sung LH thường dựa trên kinh nghiệm của bác sĩ mà chưa có nhiều bằng chứng y học với mức độ chứng cứ cao ủng hộ cho thực hành này. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

để so sánh hiệu quả của bổ sung LH ở dạng Pergoveris (FSH + LH tái tổ hợp) với không bổ sung LH ở bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi làm thụ tinh trong ống nghiệm.

Bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi là nhóm bệnh nhân có khả năng thành công của điều trị giảm nhiều so với nhóm  $< 35$  tuổi. Các nghiên cứu trên thế giới thường dùng giá trị tuổi 38 để phân loại bệnh nhân thuộc nhóm lớn tuổi. Số liệu bước đầu cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là nhóm có tiên lượng khá kém. Tỷ lệ bệnh nhân  $\geq 38$  tuổi chiếm tỷ lệ 46,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng được chẩn đoán bằng AMH hay AFC là 32,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có cả 2 đặc điểm  $\geq 38$  tuổi và giảm dự trữ buồng trứng là 21,7%. Tuy nhiên kết quả thai lâm sàng đạt được trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bổ sung và không bổ sung LH cũng tương đương với nghiên cứu của Bosch và cs. (27% và 29% so với 33,5% và 25,3%, theo thứ tự)

Số liệu phân tích bước đầu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có hay không có bổ sung LH về các kết cục chính và phụ. Tuy nhiên, khi phân tích các nhóm nhỏ hơn, so sánh tỷ lệ thai lâm sàng giữa bổ sung và không bổ sung LH ở các đối tượng bệnh nhân lớn tuổi hơn như  $\geq 38$  tuổi, giảm dự trữ buồng trứng, hay bệnh nhân có cả 2 đặc điểm trên, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt về thai lâm sàng ngày càng lớn dần (bảng 6) giữa nhóm Pergoveris so với Gonal-F, tuy là sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do số liệu chưa đủ lớn để phát hiện sự khác biệt.

Số liệu từ nghiên cứu cho thấy bổ sung LH dường như có ích lợi hơn cho các bệnh nhân có tiên lượng điều trị khó khăn như lớn tuổi nhiều  $\geq 38$  tuổi và giảm dự trữ buồng trứng. Xu hướng hiện nay trên thế giới cho thấy bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm ngày càng lớn tuổi hơn và hậu quả

là dự trữ buồng trứng cũng kém hơn. Điều trị nhóm bệnh nhân này là một thử thách cho các bác sĩ lâm sàng. Bổ sung LH có thể là một giải pháp giúp tăng cơ hội có thai. Cần có một nghiên cứu khác được thiết kế với cỡ mẫu lớn hơn để chứng minh hiệu quả của bổ sung LH trên những bệnh nhân tiên lượng khó này.

Từ số liệu bước đầu của nghiên cứu, một số đề xuất được đưa ra như (i) nghiên cứu bổ sung LH dưới dạng Pergoveris tập trung ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi hơn như  $\geq 38$  tuổi, (ii) nghiên cứu bổ sung LH ở nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng hay (iii) thay đổi phác đồ bổ sung LH bằng cách bắt đầu Pergoveris từ ngày 1 của kích thích buồng trứng thay vì từ ngày 6 như trong nghiên cứu này. Như vậy, các đối tượng có ích lợi từ bổ sung LH và cách thực hiện bổ sung LH cũng sẽ được nghiên cứu chứng minh rõ ràng hơn.

**KẾT LUẬN**

Nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt về kết quả kích thích buồng trứng và tỉ lệ thai lâm sàng giữa nhóm có bổ sung LH so với không bổ sung LH ở các bệnh nhân  $\geq 35$  tuổi. Tuy nhiên, bổ sung LH dường như có ích lợi hơn cho các nhóm bệnh nhân có tiên lượng rất kém như  $\geq 38$  tuổi và/hay kết hợp với giảm dự trữ buồng trứng. Cần thêm nghiên cứu với đối tượng là các bệnh nhân có tiên lượng điều trị khó để chứng minh rõ ràng hơn hiệu quả của bổ sung LH trong kích thích buồng trứng.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bosch, E., Labarta, E., Crespo, J., Simón, C., Remohí, J., Pellicer, A., 2011. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. *Fertil. Steril.* 95, 1031–1036.  
 2. Hill, M.J., Levy, G., Levens, E.D., 2012. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve

assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *RBM Online*, article in press.

3. Hillier, S.G., 2001. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol. Cell. Endocrinol.* 179, 39–46.  
 4. Lahoud, R., Al-Jefout, M., Tyler, J., Ryan, J., Driscoll, G., 2006. A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Hum. Reprod.* 21, 2645–2649.  
 5. O’dea, L., O’Brien, F., Currie, K., Hemsey, G., 2008. Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 2785–2793.  
 6. Shemesh, M., 2001. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction* 121, 835–842.  
 7. Shoham, Z., 2002. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil. Steril.* 77, 1170–1177.  
 8. Stanger, J.D., Yovich, J.L., 1985. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing-hormone levels during the follicular phase. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 92, 385–393.  
 9. Tesarik, J., Mendoza, C., 2002. Effects of exogenous LH administration during ovarian stimulation of pituitary down-regulated young oocyte donors on oocyte yield and developmental competence. *Hum. Reprod.* 17, 3129–3137.  
 10. Vuong, T.N.L., Ho, M.T., Pham, V.T., Nguyen, T.N.P., 2004. The addition of recombinant LH in poor-responder IVF patients. Presented at 18th World Congress on Fertility and Sterility, May 23–28, 2004, Montreal, Quebec, Canada (Abstract 307.6).  
 11. Wong, P.C., Qiao, J., Ho, C., Ramaraju, G.A., Wiweko, B., Takehara, Y., Nadkarni, P.V., Cheng, L.C., Chen, H.F., Suwajanakorn, S., Vuong, T.N.L., 2011. Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective. *RMB Online* 23:81-90.