

HIỆU QUẢ FSH TÁC DỤNG KÉO DÀI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Hồ Sỹ Hùng⁽¹⁾, Nguyễn Việt Tiến⁽¹⁾, Nguyễn Việt Quang⁽²⁾

(1) Trường Đại học Y Hà Nội, (2) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Tóm tắt

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, gồm 126 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm nghiên cứu và đối chứng. Nhóm nghiên cứu được KTBT bằng corifollitropin alfa (Elonva) liều 100 hoặc 150 μ g tùy thuộc vào cân nặng bệnh nhân dưới hoặc trên 60kg. Antagonist (orgalutran) được dùng vào ngày thứ 6 và bổ sung 150-200IU rFSH vào ngày 8 nếu nang noãn chưa đạt yêu cầu. Nhóm đối chứng được KTBT bằng rFSH, liều FSH tùy thuộc đáp ứng buồng trứng. Cả hai nhóm được theo dõi sự phát triển nang noãn bằng siêu âm và định lượng E₂. Tiêm hCG trưởng thành noãn khi có ít nhất 3 nang trên 17mm, chuyển phôi ngày 3 và hỗ trợ hoàng thể bằng progesterone đặt âm đạo. Kết quả nghiên cứu cho thấy các đặc điểm vô sinh và dự trữ buồng trứng trong giới hạn bình thường và không khác nhau giữa hai nhóm nghiên cứu và đối chứng. Nhóm nghiên cứu có số noãn, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ hCG dương tính tương đương nhóm đối chứng tuy nhiên tỷ lệ thai lâm sàng trong nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm đối chứng.

Từ khóa: FSH tác dụng kéo dài, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng.

Abstract

EFFECTIVENESS OF LONG –ACTING FSH IN OVARIAN STIMULATION IN INVITRO FERTILIZATION

The randomized clinical controlled trial study including 126 patients divided into 2 groups. Study group was stimulated by corifollitropin alfa (Elonva) with dose of 100 or 150 μ g depending on patient's weight below 60kg or above. Antagonist (orgalutran) were added on day 6 and 150 - 200IU rFSH supplemented on 8 if follicles unsatisfactory. The control group was stimulated with rFSH, the initial dose depended on ovarian reserve. Both groups were monitored follicle development by ultrasound and E₂ concentration. hCG injection when there were at least 3 follicles over 17mm diameter. Embryo transfer on day 3 and luteal support with progesterone vaginally. The study results showed infertility characteristics and ovarian reserve in normal range and did not differ between the study and control groups. The fertilization rate, implantation rate and positive hCG rate equivalent in both control and study group but clinical pregnancy rate in study group was lower than that in control group.

Key words: Long-acting FSH, fertilization rate, implantation rate and clinical pregnancy rate.

1. Đặt vấn đề

Trải qua ba thập niên của thụ tinh trong ống nghiệm, các chuyên gia trong lĩnh vực vô sinh nhận ra cần phải giảm gánh nặng và stress cho các bệnh nhân vô sinh tham gia điều trị bằng thụ tinh trong ống nghiệm. Thời gian điều trị kéo dài với nhiều mũi tiêm hàng ngày là một trong số những yếu tố làm căng thẳng cho bệnh nhân. Đã có nhiều giải pháp đưa ra với mục đích lấy bệnh nhân làm trung tâm trong đó rút ngắn thời gian điều trị và giảm số mũi tiêm là một trong những nỗ lực cố gắng trong thời gian gần đây của các chuyên gia vô sinh.

Corifollitropin alfa có thời gian bán hủy là 69 giờ, so với FSH tái tổ hợp tiêm hàng ngày là 30 giờ. Chính vì đặc điểm này nên corifollitropin alfa chỉ cần tiêm một liều duy nhất có tác dụng kéo dài 7 ngày. Elonva bắt đầu được sử dụng ở châu Âu từ tháng 1/2010. Tại châu Á,

Elonva được sử dụng đầu tiên từ năm 2011 tại Úc, Hàn Quốc, Đài Loan. Việt Nam bắt đầu sử dụng Elonva từ năm 2012 nhưng mới chỉ là kết quả bước đầu, chưa có so sánh với các loại FSH đang sử dụng xem hiệu quả có tương đương không.

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm so sánh hiệu quả của FSH tác dụng kéo dài với các FSH đang được sử dụng trong thụ tinh trong ống nghiệm về số lượng noãn chọc hút được, tỷ lệ có thai và tỷ lệ bệnh nhân bị quá kích buồng trứng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 126 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Nhóm nghiên cứu gồm bệnh nhân sử dụng FSH tác dụng kéo

dài. Nhóm đối chứng được sử dụng FSH tái tổ hợp.

Tiêu chuẩn lựa chọn

– Bệnh nhân tuổi từ 18 - 45 tự nguyện tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

– Các bệnh nhân bị buồng trứng đa nang (AFC <20, AMH < 5)

– Các bệnh nhân có tiền sử quá kích buồng trứng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Cứ 1 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu sẽ chọn 1 bệnh nhân vào nhóm đối chứng.

Nhóm nghiên cứu bệnh nhân được tiêm liều duy nhất vào ngày đầu chu kỳ kinh, 100µg corifollitropin alfa cho các bệnh nhân có cân nặng dưới 60kg và 150µg corifollitropin alfa cho các bệnh nhân có cân nặng trên 60kg. Ngày thứ 6 bắt đầu tiêm antagonist (orgalutral). Ngày thứ 8 bổ sung 150-200IU rFSH nếu nang noãn chưa đủ tiêu chuẩn.

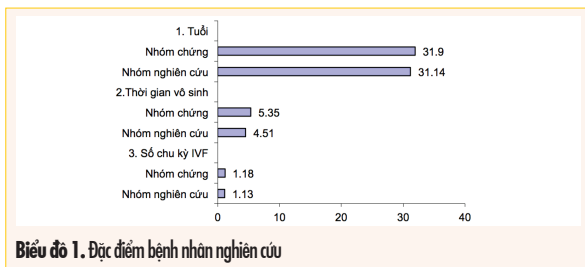
Nhóm đối chứng được tiêm rFSH vào ngày đầu chu kỳ kinh. Tiêm antagonist vào ngày thứ 6.

Cả hai nhóm được theo dõi sự phát triển nang noãn bằng siêu âm và định lượng nồng độ E2. Tiêm hCG trưởng thành noãn khi có ít nhất 3 nang đạt 17mm. Chọc hút noãn sau 36 giờ. Tinh trùng thụ tinh với noãn bằng IVF hoặc ICSI. Chuyển phôi vào ngày 3. Hỗ trợ hoàng thể bằng progesterone đặt âm đạo 800mg/ngày.

Có thai khi xét nghiệm hCG dương tính và thai lâm sàng khi siêu âm có túi thai và hoạt động tim thai.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu



3.2. Đặc điểm dự trữ buồng trứng

Bảng 1. Đặc điểm dự trữ buồng trứng

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
FSH	6,02 + 1,9	6,35 + 1,7	0,352
AMH	3,07 + 2,1	3,9 + 3,8	0,17
AFC	10,67 + 3,7	11,06 + 7,4	0,71

3.3. Đặc điểm kích thích buồng trứng

Bảng 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
Thời gian KTBT	9,88 + 0,9	9,52 + 0,7	0,03
Số ngày bổ sung FSH	2,87 + 1,0		
Tổng liều rFSH	519,05 + 265,4	2150 + 714,3	

3.4. Kết quả kích thích buồng trứng

Bảng 3. Kết quả kích thích buồng trứng

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
Số noãn trung bình	11,87 + 6,9	10,22 + 6,0	0,18
Nồng độ E2	2345,58 + 1864,5	4156,79 + 3406,8	0,001
Số phôi tạo thành	8,03 + 5,2	6,78 + 4,9	0,197
Tỷ lệ thụ tinh	67,6%	66,3%	
Quá kích buồng trứng	2	2	

3.5. Kết quả chuyển phôi

Bảng 4. Kết quả chuyển phôi

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
Độ dày niêm mạc TC	11,2 + 2,1	11,59 + 2,3	0,363
Số phôi chuyển	2,79 + 1,5	2,64 + 1,0	0,54
hCG dương tính	52,4%	54,0%	
Thai lâm sàng	41,9%	49,4%	
Tỷ lệ lâm tở	27,2%	31,06%	

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Biểu đồ 1 cho thấy đặc điểm đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu để ra, các bệnh nhân đều có dự trữ buồng trứng trong giới hạn bình thường. Tuổi trung bình bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 31,14 + 3,3 và trong nhóm đối chứng là 31,90 + 4,9 năm. Thời gian vô sinh trung bình của nhóm nghiên cứu là 4,51 + 2,7 so với nhóm đối chứng là 5,35 + 3,2 năm. Trong nhóm nghiên cứu bệnh nhân có số lần làm IVF trung bình là 1,13 lần, còn trong nhóm đối chứng là 1,18 lần. Không có sự khác nhau về các đặc điểm của các bệnh nhân giữa hai nhóm nghiên cứu. Đặc điểm các bệnh nhân nghiên cứu tương tự nghiên cứu của Vương Ngọc Lan, Bernadette và Leader [1-3].

4.2. Đặc điểm dự trữ buồng trứng

Theo bảng 2, dự trữ buồng trứng của các bệnh nhân trong hai nhóm nghiên cứu được đánh giá thông qua các chỉ số nồng độ FSH, số lượng nang thứ cấp (AFC) vào ngày 3 chu kỳ kinh và nồng độ AMH. Kết quả nghiên cứu trong bảng này cho thấy các bệnh nhân ở cả hai nhóm nghiên cứu có dự trữ buồng trứng trong giới hạn bình thường, không có bệnh nhân dự trữ kém cũng như có nguy cơ quá kích buồng trứng. Sở dĩ tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

chúng tôi không lựa chọn các bệnh nhân có nguy cơ quá kích buồng trứng vì các bệnh nhân trong nhóm sử dụng FSH kéo dài nếu bị quá kích buồng trứng sẽ không thể giảm liều xuống được.

So sánh ở hai nhóm nghiên cứu các chỉ số cũng tương đương nhau, khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.3. Kết quả kích thích buồng trứng và tính thân thiện với bệnh nhân

Bảng 3 cho thấy số noãn trung bình trong nhóm nghiên cứu là 11,87 + 6,9 noãn và trong nhóm đối chứng là 10,22 + 6,0 noãn. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Như vậy với số noãn thu được là kết quả chứng minh FSH tác dụng kéo dài có hiệu quả trong kích thích buồng trứng, so sánh với các loại rFSH đang sử dụng. So với nghiên cứu của Bernadette thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác là số noãn chọc hút tương đương nhau ở cả hai nhóm trong khi nghiên cứu Ensure cho kết quả nhóm corifollitropin alfathu được nhiều noãn hơn so với nhóm rFSH với liều 150IU (13,3 noãn so với 10,6 noãn) [2]. Sự khác biệt có thể do nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm chứng không phải tất cả các bệnh nhân đều dùng liều 150IU mà có dùng liều cao hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu Engage là số noãn chọc hút được tương đương nhau giữa hai nhóm. Nghiên cứu này so sánh liều 150µg corifollitropin alfa với liều 200IU rFSH. Số noãn trung bình trong nhóm corifollitropin alfa là 13,7 + 8,2 noãn, so với nghiên cứu của chúng tôi là 11,87 + 6,9 noãn [3].

Tỷ lệ làm tổ trong nhóm nghiên cứu là 67,6% so với nhóm đối chứng là 66,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cũng giống nghiên cứu Engage là tỷ lệ thụ tinh hai nhóm không khác nhau (nhóm nghiên cứu là 66,0% và nhóm chứng là 67,6%) [3].

Tổng liều rFSH trong nhóm đối chứng sử dụng là 2150 + 714,3IU, còn trong nhóm nghiên cứu sau mũi tiêm Elonva đầu tiên thì mỗi bệnh nhân cần dùng thêm trung bình là 519,05 + 265,4 iu FSH với số ngày dùng thêm là 2,87 + 1,0 ngày.

Trong mỗi nhóm có 2 bệnh nhân quá kích buồng trứng nặng cần phải nhập viện điều trị và không chuyển phôi, chiếm tỷ lệ 0,032%. So với nghiên cứu của Bernadette là 7,5% của Leader và của Vương Thị Ngọc Lan đều là 1,9%, thì tỷ lệ quá kích buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều [1]. Tuy nhiên lại tương đương với nghiên cứu của Boostanfar là 0,7% [4]. Như vậy tỷ lệ quá kích buồng trứng trong nhóm sử dụng corifollitropin alfakhông khác so với nhóm sử dụng rFSH tiêm hàng ngày.

Các bệnh nhân trong nhóm sử dụng corifollitropin alfaphải tiêm số mũi tiêm ít hơn, giảm số lần phải đến bệnh viện. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi không đánh giá về các yếu tố tâm lý của bệnh nhân nên không phân tích được các gánh nặng tâm lý của các bệnh nhân này.

4.4. Kết quả chuyển phôi

Độ dày niêm mạc tử cung ngày tiêm hCG trong cả hai nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Số lượng phôi chuyển trung bình trong nhóm nghiên cứu là 2,79 + 1,5 phôi so với nhóm đối chứng là 2,64 + 1,0. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ làm tổ trong nhóm nghiên cứu là 27,2% so với 31,06% trong nhóm đối chứng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tương tự nghiên cứu Engage và Ensure [2][3].

Tỷ lệ hCG dương tính trong nhóm nghiên cứu là 52,4% và trong nhóm đối chứng là 54%. Tương tự, tỷ lệ thai lâm sàng nhóm nghiên cứu là 41,9% và nhóm đối chứng là 49,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự nghiên cứu Ensure là tỷ lệ thai lâm sàng nhóm đối chứng cao hơn nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn thấp chưa đủ để có thể kết luận tỷ lệ thai lâm sàng nhóm nghiên cứu thấp hơn. Mặt khác chúng tôi cũng chưa theo dõi thai đến cuối cùng nên chưa so sánh được tỷ lệ đẻ con sống giữa hai nghiên cứu. Đây mới là kết quả cuối cùng của chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu so sánh FSH tác dụng kép dài với rFSH kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm cho thấy: số lượng noãn chọc hút được tương đương nhau ở cả hai nhóm, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và quá kích buồng trứng thấp và tương đương ở cả hai nhóm. Tỷ lệ thai lâm sàng nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm dùng corifollitropin alfa có ý nghĩa thống kê.

Bệnh nhân dùng corifollitropin alfatiêm số mũi tiêm ít hơn nhóm dùng rFSH hàng ngày.

Tài liệu tham khảo

1. Vương Thị Ngọc Lan và cs. Kinh nghiệm sử dụng FSH tác dụng dài trong kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm. Hội nghị khoa học thường niên HOSREM.2013.
2. Bernadette Mannaerts et al. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. The corifollitropin alfa Ensure study group. Reproductive BioMedicine Online. 2010.
3. A. Leader, P. Devroey, H. Witjes et al. Corifollitropin alfa or rFSH treatment flexibility options for controlled ovarian stimulation: apost hoc analysis of the Engage trial. Reproductive Biology and Endocrinology. 2013;11:52.
4. R. Boostanfar, T. Yeko, B. Shapiro, et al. A large double-blind efficacy and safety trial of corifollitropin alfa versus daily recombinant FSH in women 35 to 42 years of age undergoing ovarian stimulation prior to IVF or ICSI (PURSUE trial). Fertil Steril. 2012;98(3 Suppl):S34.