

## PROGESTIN TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG LÀM THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM: MỘT PHÂN TÍCH GỘP CÁC THỬ NGHIỆM NGẪU NHIÊN CÓ NHÓM CHỨNG

Shaogen Guan, Yuezhi Feng, Yonghan Huang and Jia Huang. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*, August 2021, Volume 12. Doi: 10.3389/fendo.2021.702558.

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh – Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

Kích thích buồng trứng là một giai đoạn rất cần thiết trong thụ tinh trong ống nghiệm, giúp tăng số lượng noãn thu được, từ đó tăng số phôi tạo thành, tăng cơ hội có thai và có thai cộng dồn qua nhiều chu kỳ điều trị. Ức chế đỉnh LH là mục tiêu cần đạt được trong kích thích buồng trứng, nhằm phòng tránh nguy cơ rụng trứng sớm và mất toàn bộ noãn. Phác đồ ra đời đầu tiên trong thụ tinh trong ống nghiệm là phác đồ đồng vận GnRH (GnRH agonist), trong đó để đạt được mục tiêu ức chế đỉnh LH, bệnh nhân phải được tiêm thuốc trước đó khoảng 2 tuần, sau đó phải trải qua 2 tuần kế tiếp kích thích buồng trứng. Số mũi tiêm nhiều, dày đặc và kéo dài khiến bệnh nhân mệt mỏi và bỏ trị là một trong những nguyên nhân làm cho phác đồ này ngày càng ít được sử dụng và dần đi vào lịch sử. GnRH đối vận (GnRH antagonist) ra đời sau, nhưng lại mang nhiều đặc điểm thuận lợi hơn cho bệnh nhân nhờ vận dụng cơ chế sinh lý của sự phát triển nang noãn, giúp ức chế đỉnh LH ngay lập tức, giảm số mũi tiêm, giảm số ngày điều trị đồng thời còn giảm thiểu nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng. Tuy nhiên, không vì vậy mà các nhà khoa học lại ngưng tìm tòi những phác đồ mới để không ngừng cải thiện quy trình điều trị, giúp bệnh nhân có trải nghiệm ngày càng

tốt hơn với thụ tinh trong ống nghiệm. Phác đồ GnRH antagonist vẫn còn yêu cầu bệnh nhân phải tiêm từ 1 đến 5 mũi ức chế đỉnh LH, vì vậy nếu có thể thay thế thuốc tiêm bằng những loại thuốc uống thuận tiện đơn giản hơn, thì hành trình bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm để có con sẽ bớt truân chuyên hơn.

Những năm gần đây, progestin đã được nghiên cứu nhiều hơn nhằm thay thế GnRH analogues trong việc ức chế đỉnh LH. Progesterone nội sinh đã được quan sát thấy là làm cản trở sự gia tăng của LH, làm giảm xung GnRH của hạ đồi, từ đó ức chế sự giải phóng LH khi nồng độ estradiol tăng. Năm 2015, Kuang và cộng sự là những người đầu tiên sử dụng MPA (Medroxyprogesterone acetate) để ức chế đỉnh LH trong kích thích buồng trứng. Các nghiên cứu sau đó cũng cho thấy hiệu quả của progesterone trong việc ngăn chặn sự gia tăng LH. So với GnRH analogues, lợi điểm tuyệt vời của progestin là sử dụng bằng đường uống và có chi phí thấp hơn rất nhiều. Bất lợi của thuốc là làm chuyển dạng nội mạc tử cung, khiến cho bệnh nhân không thể chuyển phôi tươi được trong chu kỳ kích thích buồng trứng đó. Bất lợi này thực tế cũng là một lợi ích trong một số trường hợp như xin nhận noãn, khi người cho

noãn không muốn có thai trong chu kỳ cho noãn. Trong các trường hợp khác cần trừ phôi toàn bộ chủ động như chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm có sinh thiết phôi (PGT), mang thai hộ, trữ lạnh noãn, trữ lạnh phôi để thực hiện phẫu thuật, thì việc làm chuyển dạng nội mạc tử cung không còn là một bất lợi.

Câu hỏi lớn nhất đặt ra của mỗi phác đồ mới ra đời là mức độ hiệu quả của nó so với các phác đồ đang được sử dụng kinh điển. Vì vậy, các nhà nghiên cứu Trung Quốc đã thực hiện một phân tích gộp dựa trên các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng nhằm đánh giá hiệu quả của phác đồ sử dụng progestin trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm (PPOS: progestin-primed ovarian stimulation). Họ đã tiến hành tìm kiếm dữ liệu trên Cochrane, Pubmed, Embase và Web of Science từ 01/01/2015 đến 16/11/2020. Tiêu chuẩn nhận là thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, trong đó nhóm can thiệp sử dụng phác đồ PPOS còn nhóm chứng là các phác đồ sử dụng GnRH antagonist, GnRH agonist và chu kỳ tự nhiên. Kết cục chính là tần suất xuất hiện đỉnh LH sớm và hội chứng quá kích buồng trứng, tỷ lệ thai lâm sàng, và tỷ lệ sinh sống hoặc thai diễn tiến. Các kết cục phụ gồm: số noãn chọc hút, số noãn trưởng thành MII, số phôi khả dụng, thời gian sử dụng gonadotropin, liều gonadotropin và tỷ lệ sảy thai. Những nghiên cứu bị loại gồm: bệnh nhân lạc nội mạc tử cung hoặc ung thư, dữ liệu chưa được đăng báo, dữ liệu chưa đầy đủ hoặc mất dấu.

Có 9 nghiên cứu được nhận với 1.885 chu kỳ điều trị, trong đó có 942 chu kỳ sử dụng phác đồ PPOS và 943 chu kỳ sử dụng các phác đồ khác được dùng làm nhóm chứng. Kết quả phân tích gộp cho thấy:

- Tám nghiên cứu cho thấy sự xuất hiện đỉnh LH sớm không khác biệt giữa PPOS và nhóm chứng [RR = 0,25, KTC 95%, 0,06 – 1,03, p = 0,05, I<sup>2</sup> = 30,98%]. Ở phân nhóm giảm dự

trữ buồng trứng, phác đồ PPOS có tần suất xuất hiện đỉnh LH sớm thấp hơn [RR = 0,03, KTC 95%, 0,01 – 0,13, p < 0,001].

- Trong nhóm bệnh nhân bị hội chứng buồng trứng đa nang, hai nghiên cứu cho thấy phác đồ PPOS có tần suất hội chứng quá kích buồng trứng thấp hơn [RR = 0,52, KTC 95%, 0,36 – 0,76, p < 0,001, I<sup>2</sup> = 0,00%].

- Tỷ lệ thai lâm sàng (8 nghiên cứu) và tỷ lệ sinh sống hoặc thai diễn tiến (6 nghiên cứu) với phác đồ PPOS không khác biệt so với nhóm chứng.

- Các kết cục phụ cho thấy số noãn chọc hút được, số noãn MII và số phôi khả dụng cao hơn so với các phác đồ nhóm chứng khác trong nhóm giảm dự trữ buồng trứng [(MD = 0,33, KTC 95%, 0,30 – 0,36, p < 0,001), (MD = 0,30, KTC 95%, 0,27 – 0,33, p < 0,001), (MD = 0,21, KTC 95%, 0,18 – 0,24, p < 0,001)] lẫn trong nhóm có dự trữ buồng trứng bình thường [(MD = 1,41, KTC 95%, 0,03 – 2,78, p < 0,001), (MD = 1,19, KTC 95%, 0,04 – 2,35, p < 0,001), (MD = 1,01, KTC 95%, 0,21 – 1,81, p = 0,01)].

Kết quả của phân tích gộp này cho thấy PPOS là một phác đồ hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm. Tuy nhiên, phân tích gộp này vẫn còn một số hạn chế như cỡ mẫu khá khiêm tốn, mỗi phác đồ đối chứng chỉ có vài nghiên cứu, tiêu chuẩn bệnh nhân không đồng nhất, vẫn có thể còn sai lệch do chọn mẫu. Vì vậy, chúng ta vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng với cỡ mẫu lớn hơn nhằm khẳng định các kết quả thu được cho đến thời điểm hiện tại. Hy vọng rằng các dữ liệu trong tương lai sẽ mang lại các thông tin tích cực giúp phác đồ này được áp dụng ngày càng rộng rãi, bởi lẽ bên cạnh hiệu quả và an toàn, phác đồ này còn mang lại sự thuận tiện và giảm chi phí cho bệnh nhân, đồng thời dễ dàng áp dụng trên lâm sàng./.