

LETROZOLE TRONG CHUYỂN PHÔI TRỮ Ở PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Yuan Y, Chang Q, Wen Y, et al. Letrozole During Frozen Embryo Transfer in Women With Polycystic Ovarian Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2023;142(5):1087–1095. doi:10.1097/AOG.0000000000005367

BS. Trương Đăng Phúc, BS. Nguyễn Thành Nam – Bệnh viện Mỹ Đức

Phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ thường được sử dụng ở phụ nữ có PCOS là chu kỳ nhân tạo với nhiều ưu điểm liên quan đến tính đơn giản và linh hoạt trong quá trình theo dõi. Tuy nhiên, phác đồ này tồn tại nhiều nhược điểm, đặc biệt là sự thiếu vắng hoàng thể, liên quan đến các kết cục bất lợi của thai kỳ, bao gồm các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, nhau cài răng lược, tăng nguy cơ mổ lấy thai. Gần đây, phác đồ sử dụng letrozole trong chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ ở phụ nữ có PCOS bắt đầu trở nên phổ biến. Về mặt sinh lý, letrozole tạo lập một pha tăng sinh niêm mạc tử cung với nồng độ estradiol nội sinh phù hợp hơn, có thể gây phóng noãn và tạo lập hoàng thể tương tự chu kỳ tự nhiên, khắc phục các nhược điểm của phác đồ chu kỳ nhân tạo truyền thống. Gần đây, trên tạp chí *Obstetrics & Gynecology*, Yuan và cộng sự công bố một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCT) đầu

tiên, so sánh hiệu quả của hai phác đồ này trong chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ ở phụ nữ có PCOS.

Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ có PCOS (chẩn đoán theo tiêu chuẩn Rotterdam 2003), độ tuổi dưới 38, chu kỳ kinh nguyệt dài hơn 35 ngày, chuyển phôi trữ (tối đa hai phôi, phôi ngày 3 hoặc phôi ngày 5). Tổng cộng có 420 phụ nữ tham gia nghiên cứu, chia đều vào hai nhóm phác đồ (phác đồ chu kỳ nhân tạo: 210 bệnh nhân và phác đồ sử dụng letrozole: 210 bệnh nhân). 15 phụ nữ ở nhóm dùng phác đồ sử dụng letrozole và 14 phụ nữ sử dụng phác đồ chu kỳ nhân tạo bị loại khỏi nghiên cứu do sai đơn thuốc, tác dụng phụ của thuốc, xuất huyết tử cung bất thường, niêm mạc tử cung mỏng hoặc vì lý do cá nhân. Kết cục chính của nghiên cứu là tỷ lệ trẻ sinh sống trên một chu kỳ chuyển phôi trữ. Kết cục phụ của nghiên cứu là các kết cục thai kỳ, kết cục chu sinh, và biến chứng thai kỳ.

Kết quả cho thấy, nhóm phụ nữ tham gia nghiên cứu đa số là phụ nữ trẻ (tuổi trung bình 29), BMI trung bình $21,7 \text{ kg/m}^2$, AMH trung bình $8,3 \text{ ng/mL}$. Tỷ lệ trẻ sinh sống được báo cáo là tương đương giữa hai nhóm, cụ thể là 42,4% ở nhóm sử dụng letrozole, và 42,9% ở nhóm chu kỳ nhân tạo ($p > 0,99$). Tương tự, các kết cục phụ của nghiên cứu như tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai ngoài tử cung, tỷ lệ sảy thai và tỷ lệ đa thai không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Đặc biệt, so với chu kỳ nhân tạo, phụ nữ sử dụng letrozole có cân nặng em bé sinh trung bình trong thai kỳ đơn thai thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($3108,6 \pm 56 \text{ g}$ so với $3301,6 \pm 58 \text{ g}$, $p = 0,018$) và tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ cao hơn có ý nghĩa thống kê (14,6% so với 5,6%, $p = 0,05$).

Như vậy, sử dụng letrozole trong chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ có hiệu quả tương đương chu kỳ nhân tạo, xét trên phương diện tỷ lệ trẻ sinh sống, mặc dù có liên quan đến cân nặng em bé sinh thấp hơn và tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ cao hơn. Kết quả này có khác biệt so với một số nghiên cứu trước đây, ví dụ hai nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu của Zhang và cộng sự (2019) và Niu và cộng sự (2022) ghi nhận tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn ở nhóm sử dụng letrozole so với chu kỳ nhân tạo. Tuy nhiên, phân tích gộp của Zeng và cộng sự (2021) không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ trẻ sinh sống, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai diễn tiến giữa phác đồ gây phóng noãn và chu kỳ nhân tạo ở phụ nữ có PCOS. Quan ngại về việc sử dụng letrozole có thể gây tình trạng niêm mạc tử cung mỏng đã được loại trừ trong RCT này, vì độ dày niêm mạc tử cung ở nhóm dùng letrozole thậm chí được ghi nhận cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chu kỳ nhân tạo ($10,5 \pm 0,14 \text{ mm}$ so với $9,19 \pm 0,1 \text{ mm}$; $p = 0,000$). Đối với kết cục thai kỳ và

kết cục chu sinh, RCT này không ghi nhận sự khác biệt về các tỷ lệ thai giữa hai nhóm, ngoại trừ việc tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ và cân nặng trẻ lúc sinh thấp hơn ở nhóm sử dụng letrozole.

Lý giải cho các kết quả trên, Bedaiwy và cộng sự (2011) cho rằng thay đổi động học nội tiết tố sinh dục và niêm mạc tử cung khi sử dụng letrozole gần hơn với chu kỳ tự nhiên, do đó, kết cục điều trị khi sử dụng phác đồ này có thể tương đương chu kỳ nhân tạo. Nhóm tác giả không thể đưa ra kết luận nhân quả về việc sử dụng letrozole làm tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ và cân nặng trẻ lúc sinh, bởi vì nhóm phụ nữ có Hội chứng Buồng trứng đa nang không được khảo sát về tình trạng chuyển hóa đường trước khi tham gia vào nghiên cứu.

Ưu điểm của nghiên cứu là thiết kế RCT với tiêu chuẩn nhận-loại chặt chẽ, theo dõi kết cục đầy đủ từ tỷ lệ trẻ sinh sống, kết cục trong thai kỳ và kết cục chu sinh. Một số nhược điểm của nghiên cứu bao gồm việc không phân tích các kiểu hình của PCOS, dân số nghiên cứu chủ yếu bao gồm những phụ nữ có cơ địa ít thừa cân – béo phì, kết cục thai kỳ được ghi nhận thông qua phỏng vấn bằng điện thoại, chỉ bao gồm phụ nữ có chu kỳ kinh kéo dài hơn 35 ngày và thiết kế nghiên cứu đơn trung tâm. Do đó, cần lưu ý khi áp dụng kết quả từ nghiên cứu này trên nhóm phụ nữ có PCOS ở các khu vực khác.

Tóm lại, đây là nghiên cứu RCT đầu tiên và lớn nhất từ trước đến nay, so sánh hiệu quả của phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung chuyển phôi trữ sử dụng letrozole và chu kỳ nhân tạo cho phụ nữ có PCOS. Nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ trẻ sinh sống của hai phác đồ. Sử dụng letrozole có liên quan đến tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ và cân nặng trẻ lúc sinh thấp hơn so với chu kỳ nhân tạo./.