



## Vai trò của thuốc ngừa thai uống trong lĩnh vực hiếm muộn

**Dr Cheng Toh Yeong,**

MMED, FRCOG, FRAZCOG, MBBS, FAMS,  
Medical director, Hanh Phuc IVF center, Hanh Phuc International Hospital  
Fertility Specialist , Tow Yung Clinic, Singapore

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Thuốc ngừa thai phối hợp

- Chứa estrogen and progestogen và được phân loại theo cách dưới đây
- Thành phần:                          => 50 µg = liều cao  
estrogen                                    30-35µg= liều thấp  
    20 µg = liều cực thấp
- Phải bắt đầu dùng thuốc vào ngày đầu tiên của kỳ kinh. Dùng thuốc liên tục mỗi ngày trong 21 ngày, tiếp theo là 7 ngày nghỉ hay dùng placebo.
- Chỉ số Pearl: 0.2 - 0.9

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Thuốc ngừa thai uống

### Lịch sử phát triển

| Loại thuốc          | Đặc điểm   | Xuất hiện năm<br>(tại Đức) |
|---------------------|--|----------------------------|
| Một pha             | thuốc uống kết hợp liều cao                        | 1961                       |
| Liên tiếp           | chỉ có estrogen                                    | 1964                       |
| Hai pha             | kết hợp estrogen-progestogen<br>hai dạng khác nhau | 1969                       |
| Chỉ có Progesterone | chỉ có progestogen                                 | 1972                       |
| Một pha liều thấp   | 30 - 35 µg ethinyl estradiol<br>mỗi viên           | 1973                       |
| Ba pha              | kết hợp estrogen-progestogen<br>ba dạng khác nhau  | 1979                       |
| Liều cực thấp       | 20 µg ethinyl estradiol mỗi viên                   | 1992                       |

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



### Progesterogens

1. Dẫn xuất 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone      • Pregnan  
• Progesterone  
• Medroxyprogesterone  
• Megestrol acetate  
• Medrogestone  
• Chlormadinone acetate  
• Cyproterone acetate

2. Dẫn xuất 19-nortestosterone      • Estrane  
• Dienogest  
• Norethisterone  
• Norethisterone acetate  
• Ethynodiol diacetate  
• Lynestrenol  
• Norethynodrel

- Gonane  
• Levonorgestrel  
• Desogestrel  
• Norgestimate  
• Gestodene

### Oestrogens

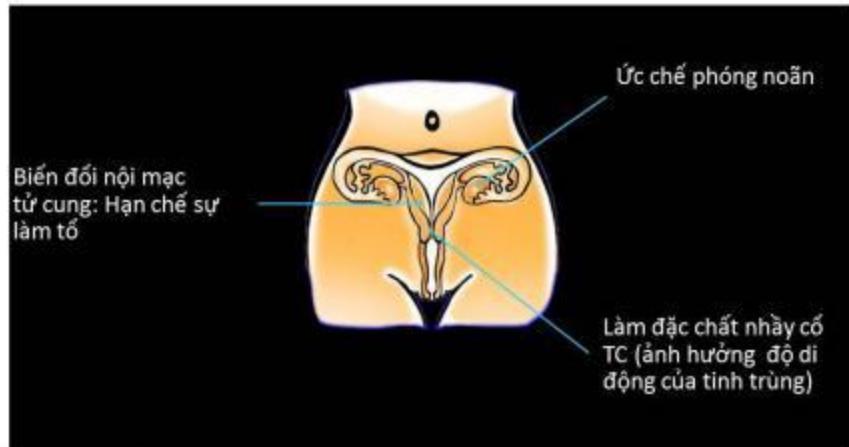
### Ethinyl estradiol

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Thuốc ngừa thai phối hợp

### Cơ chế tác động



The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Thuốc ngừa thai phối hợp

- Khi kê toa thuốc ngừa thai phối hợp uống, câu châm ngôn sau đây được áp dụng  
"as much as necessary, as little as possible"

*Khuyến cáo của Hội nghị về Thuốc ngừa thai uống lần 22, Zurich, tháng 5 năm 1999*



## Thuốc ngừa thai phối hợp

### Những ích lợi ngoài tác dụng ngừa thai(1)

| Chỉ định | Hiệu quả của thuốc ngừa thai uống |
|----------|-----------------------------------|
|----------|-----------------------------------|

#### Các rối loạn chu kỳ kinh

- cường kinh, rong kinh giảm lượng máu kinh
- thiểu kinh và đa kinh tái tạo chu kỳ kinh đều đặn
- thay đổi kỳ kinh điều chỉnh giai đoạn kinh tới sớm hay trì hoãn vì những mục đích khác nhau (như đi chơi, tham gia thể thao)
- thống kinh giảm đau bụng kinh do ảnh hưởng lên quá trình tổng hợp và hoạt động của prostaglandin
- Hội chứng tiền kinh giảm các triệu chứng tiền kinh : cảm giác khó chịu, lo lắng hay trầm cảm



## Thuốc ngừa thai phối hợp

### Những ích lợi ngoài tác dụng ngừa thai(1)

| Chỉ định | Hiệu quả của thuốc ngừa thai uống |
|----------|-----------------------------------|
|----------|-----------------------------------|

#### Các rối loạn chu kỳ kinh

- cường kinh, rong kinh giảm lượng máu kinh
- thiểu kinh và đa kinh tái tạo chu kỳ kinh đều đặn
- thay đổi kỳ kinh điều chỉnh giai đoạn kinh tới sớm hay trì hoãn vì những mục đích khác nhau (như đi chơi, tham gia thể thao)
- thống kinh giảm đau bụng kinh do ảnh hưởng lên quá trình tổng hợp và hoạt động của prostaglandin
- Hội chứng tiền kinh giảm các triệu chứng tiền kinh : cảm giác khó chịu, lo lắng hay trầm cảm

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Thuốc ngừa thai phối hợp

### Những ích lợi ngoài tác dụng ngừa thai (2)

| Chi định                             | Hiệu quả của thuốc ngừa thai uống   |
|--------------------------------------|---|
| nang buồng trứng                     | giảm nang buồng trứng do tác động ức chế sinh dục   |
| lạc NMTC                             | cải thiện lạc NMTC và giảm triệu chứng (thống kinh, rong kinh, giao hợp đau)  |
| mụn trứng cá, rậm lông, tăng tiết bã | ức chế tổng hợp androgen của buồng trứng, tác động của oestrogen và tính kháng androgen của progestogen, trên da và phần phụ của da |
| Vú                                   |   |
| bệnh lý tuyến vú                     | giảm nguy cơ các u vú lành tính   |
| đau vú                               | giảm triệu chứng  |

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



**Dùng thuốc ngừa thai uống  
lĩnh vực hiếm muộn**



## Thuốc ngừa thai phối hợp

### Non-contraceptive health-benefits (2)

| Chi định                             | Hiệu quả của thuốc ngừa thai uống   |
|--------------------------------------|---|
| nang buồng trứng                     | giảm nang buồng trứng do tác động ức chế sinh dục   |
| lạc NMTC                             | cải thiện lạc NMTC và giảm triệu chứng (thống kinh, rong kinh, giao hợp đau)  |
| mụn trứng cá, rậm lông, tăng tiết bã | ức chế tổng hợp androgen của buồng trứng, tác động của oestrogen và tính kháng androgen của progestogen, trên da và phần phụ của da |
| Vú                                   |   |
| bệnh lý tuyến vú                     | giảm nguy cơ các u vú lành tính   |
| đau vú                               | giảm triệu chứng  |

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

Pha hoàng thể



Pha nang noãn



The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

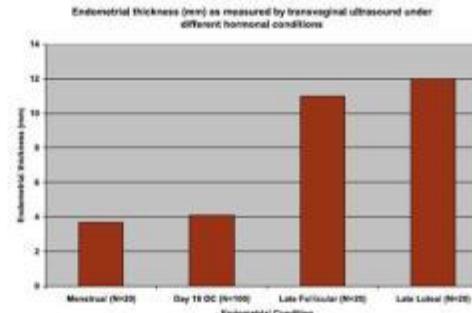
The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



Đo NMTC ở nhóm bệnh nhân giảm khả năng SS (subfertile):  
 1.Cuối pha nang noãn và vào pha hoàng thể ở 20 bệnh nhân  
 2.Ngày 18 dùng ngừa thai uống ở 100 bệnh nhân

FIGURE 1

Endometrial thickness (mm) as measured by transvaginal ultrasound during menses, while taking OC, in the late follicular phase, and in the late luteal phase. Endometrial measurements during menses and while taking OC are similar and statistically thinner than during the late follicular or luteal phases.



Gow. Oral contraceptives before hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol Res* 2000.

#### Nhóm chứng:

- NMTC lúc hành kinh – 3.7mm
- Pha nang noãn(N14) – 11.0mm
- Pha hoàng thể(N25) – 12mm

Nhóm dùng thuốc ngừa thai:  
 • N 18 – 4.1 mm

V.S.

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## TECHNIQUES AND INSTRUMENTATION

### Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy

Daniel E. Grove, M.D., and Khiero Freudenthal, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Tufts University School of Medicine; Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts

**Objective:** To show that early follicular-phase administration of an oral contraceptive pill (OC) consistently provides a thin endometrium, as determined by transvaginal ultrasound. This is an ideal condition when performing operative hysteroscopy.

**Design:** Retrospective chart review of patients who have undergone ultrasound evaluation of the endometrial thickness under different hormonal conditions. Endometrial measurement was obtained during menstruation, in the late follicular phase, and in the luteal phase in 20 patients. In another group of 100 patients, endometrial thickness was measured on the 18th day of OC therapy, immediately preceding the hysteroscopy.

**Setting:** A reproductive endocrinology and infertility specialty clinic and teaching center.

**Patient(s):** Patients undergoing ultrasound for infertility or gynecologic symptoms.

**Intervention(s):** Transvaginal ultrasound measurement of the endometrium.

**Main Outcome Measure(s):** Endometrial thickness by transvaginal ultrasound.

**Results:** Combination OCs started on menstrual days 1–7 maintain a uniformly thin endometrium,  $4.1 \pm 1.6$  mm (mean  $\pm$  SD), comparable to menstrual endometria ( $3.7 \pm 1.5$  mm). This was statistically thinner compared with endometria observed in the late follicular phase ( $11 \pm 2.0$  mm) or late luteal phase ( $12 \pm 2.3$  mm). Transvaginal ultrasound measurements of the endometria under different conditions were compared by one blinded reader.

**Conclusion:** Oral contraceptives maintain a very thin, flat endometrium, such that lesions might be readily visualized and biopsied during operative hysteroscopy procedures. Prevention of pregnancy and endometrial thinning with administration of OCs is thus preferable scheduling for patients and surgeons. (Fertil Steril 2006;85:204–7. ©2006 by American Society for Reproductive Medicine.)

**Key Words:** Hysteroscopy, oral contraceptive, ultrasound, endometrial preparation.

“.....excellent visualization of the uterine cavity and the lesion of interest.....”

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## InfoSheet : THE HYSTEROSALPINGOGRAM (“HSG”)

### What happens if the X ray department cannot accommodate an HSG during this window of time?

If there is a problem in scheduling the procedure during this important window of time, we may ask you to take the birth control pill for 2–3 weeks. The Pill should be started on the third day of your period.

The birth control pill will suppress ovulation and also keep the uterine lining thin. It is a perfect time to do an HSG because there is no risk of pregnancy, the lining of the uterus is thin, and the risk of infection may be lower.

The HSG can then be scheduled at any time while you are on the Pill. After your HSG has been done you can stop the Pill – and you will have a period.

This strategy avoids the frustration of potentially waiting month after month until the HSG can be done.



## Đánh giá bệnh nhân hiếm muộn

- Lên kế hoạch các XN
  - Chu kỳ không đều
  - Tránh khả năng có thai ở pha hoàng thể
- Giữ NMTC mỏng
  - Avoid false +ves – tránh điều trị quá mức
- Không có pha chế tiết
  - Nang hoàng thể

NHƯNG.....

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



# PCOS



PACIFIC COAST FERTILITY SOCIETY

OCPs in PCOS

FERTILITY AND STERILITY®  
VOL. 72, NO. 2, MARCH 1999  
Copyright © 1999 American Society for Reproductive Medicine  
Printed in the United States of America

Treatment of chronic anovulation resistant to clomiphene citrate (CC) by using oral contraceptive ovarian suppression followed by repeat CC treatment

Ernesto F. Branián, M.D., and M. Antoinette Esteve, B.S.

38 bệnh nhân

2 tháng OCP +150mg clomiphene = 72.6% phòng ngừa + 58% có thai trong nhóm kháng clomid

| Monthly cumulative pregnancy rate |             |               |
|-----------------------------------|-------------|---------------|
| Month                             | Pregnancies | Cumulative PR |
| 1                                 | 7           | 18%           |
| 2                                 | 3           | 26%           |
| 3                                 | 8           | 47%           |
| 4                                 | 1           | 50%           |
| 5                                 | 3           | 58%           |
| 6                                 | 0           | 58%           |

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## OCPs in PCOS

Pretreatment with oral contraceptives in infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome who receive gonadotropins for controlled ovarian stimulation

| TABLE 1<br>Reproductive outcomes in infertile women with PCOS undergoing controlled ovarian stimulation with (experimental group) or without (control group) OCs before treatment. |                    |               |      |
|--|--------------------|---------------|------|
| Reproductive outcome   | Experimental group | Control group | P    |
| Cycles started (n)   | 80                 | 90            |      |
| Cycles completed (n) vs. no. of canceled cycles (n)  | 70/80 (87.5)       | 80/90 (88.9)  | .730 |
| Mean cycle rate: no. of anovulatory cycles/no. of noncanceled cycles (%)   | 69/70 (98.6)       | 60/80 (75.0)  | .004 |
| Duration of stimulation of noncanceled cycles (d)  | 15.6 ± 5.1         | 13.1 ± 4.5    | .025 |
| Gonadotropin units (IU) used in noncanceled cycles/no. of noncanceled cycles   | 1,280.0 ± 670.0    | 962.5 ± 427.5 | .016 |
| Dose/mmol FSH on day of hCG administration (mIU)   | 1.5 ± 0.9          | 2.1 ± 1.3     | .036 |
| Peak E <sub>2</sub> levels on day of hCG administration/mean follicles (pg/mL)   | 206.0 ± 34.7       | 232.6 ± 52.3  | .011 |
| Pregnancy rate: no. of pregnancies/no. of cycles (%)   | 19/90 (21.1)       | 17/90 (18.9)  | .654 |
| Multiple pregnancy rate: no. of multiple pregnancies/no. of noncanceled cycles (%)   | 2/19 (10.5)        | 5/82 (6.1)    | .237 |
| Cumulative pregnancy rate: no. of pregnancies/no. of patients (%)  | 19/40 (47.5)       | 17/40 (42.5)  | .653 |
| Abortion rate: no. of abortions/no. of pregnancies (%)   | 1/19 (5.3)         | 2/17 (11.8)   | .481 |
| Live-birth rate: no. of babies/no. of pregnancies (%)  | 16/19 (84.2)       | 15/17 (88.2)  | .481 |
| OHSS rate: no. of OHSS/no. of cycles (%)   | 0/90 (0.0)         | 2/90 (2.2)    | .760 |



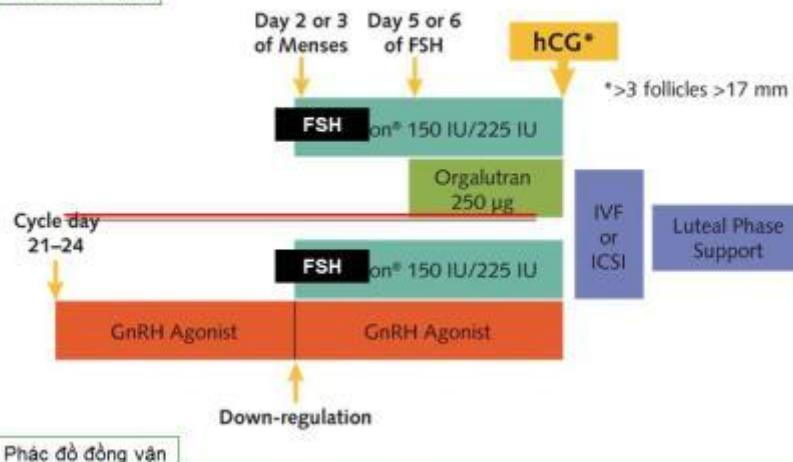
## CÁC CHU KỲ IVF

Stefano P et al (8)

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

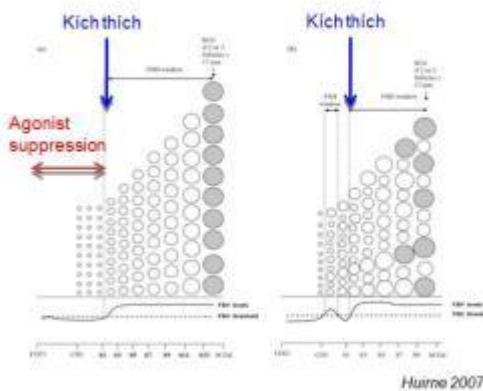
The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

## Đồng vận vs Đổi vận trong IVF



## Các lưu ý– Chu kỳ đổi vận

- Lên chương trình chu kỳ khó hơn
- Kích thước nang noãn không đồng bộ



Hurne 2007

## Các lưu ý trong chu kỳ sử dụng đồng vận

- Sự hình thành nang chức năng–

- Down kéo dài
- Hủy chu kỳ

\*Có thai khi đang dùng GnRH (1%) - FDA Phân loại thai kỳ X

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology  
2007

| Table 1. Characteristics of patients exposed to inadvertent administration of leuprolide acetate soon after conception |             |                  |                            |                                    |                   |                               |      |     |
|--|-------------|------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------------|------|-----|
| Patient  | Age (years) | Interval (years) | Diagnosis                  | Duration of Leupro exposure (days) | Pregnancy outcome | Duration of pregnancy (weeks) |      |     |
| 1+   | 33          | 2                | Unexplained                | 21                                 | LB                | 39                            | 3100 | CS  |
| 2+   | 38          | 3.5              | Unexplained                | 21                                 | LB                | 37                            | 2530 | CS  |
| 3+   | 36          | 8                | Unexplained                | 25                                 | LB                | 38                            | 3370 | NVD |
| 4  | 38          | 6                | Unexplained                | 22                                 | LB                | 38                            | 3800 | NVD |
| 5  | 35          | 1.5              | Male factor                | 21                                 | LB                | 39                            | 2840 | NVD |
| 6  | 31          | 4                | Total factor Endometriosis | 21                                 | LB                | 37                            | 2480 | CS  |
| 7  | 35          | 4                | Endometriosis              | 22                                 | LB                | 40                            | 3400 | CS  |
| 8  | 28          | 1.5              | Endometriosis              | 22                                 | MA                | 12                            | -    | -   |
| 9+   | 39          | 3                | Failed reversal            | 22                                 | MA                | 10                            | -    | -   |

## Thuốc ngừa thai trong IVF

### Trước giai đoạn GnRH

Thiết lập chu kỳ để kích thích buồng trứng

Br J Obstet Gynaecol 1984  
Fertil Steril 1990

### Giai đoạn dùng GnRH

? Cải thiện kết quả trên những bệnh đáp ứng kém và đáp ứng quá mức

Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRHa flare protocol improve the outcome of IVF-ET?  
**E. Al-Mizyen** et al. J Assist Reprod Genet 2000;17:140-6.

Human Reproduction vol.12 no.11, pp.2359-2365, 1997

**Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonists improves in-vitro fertilization outcome in high responder patients**



## Các lưu ý – Chu kỳ đồng vận

- Sự hình thành nang chức năng trong các chu kỳ GnRH đồng vận

Comparison between patients pretreated and patients not pretreated with an oral contraceptive before the commencement of GnRH-a treatment.

Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates

Biljan et al  
1998

| Variable  | Pretreated with an OC<br>(n = 31) | Not pretreated with an OC<br>(n = 31) | P value |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Age (y)   | 35.2 (32.5–39.1)                  | 33.7 (31.6–38.3)                      | NS      |
| No. of patients with a rise of >11 nm after 7 days of GnRH-a treatment    | 0                                 | 27                                    | <.0001  |
| No. of days of GnRH-a treatment required to achieve pituitary suppression | 7 (3–14)                          | 21 (7–35)                             | <.0001  |
| No. of days of gonadotropin treatment                                     | 19 (8–31)                         | 12 (11–12)                            | <.0001  |
| Total quantity of gonadotropin administered (ampules)                     | 33 (27–39)                        | 44 (33–50)                            | <.0001  |
| No. of ampoules taken   | 3                                 | 9                                     | NS      |
| E <sub>2</sub> level on the day of hCG administration (pmol/L)            | 1,035 (1,166–3,311)               | 1,138 (961–2,205)                     | NS      |
| No. of follicles  | 16 (11–22)                        | 13 (9–20)                             | .047    |
| No. of follicles of >14 mm on the day of hCG administration               | 9 (6–11)                          | 7 (5–9)                               | NS      |
| No. of oocytes collected  | 11 (7–19)                         | 10 (7–19)                             | NS      |
| No. of embryos transferred  | 6 (3–10)                          | 6 (3–9)                               | NS      |
| Consecutive embryo score  | 28 (18–40)                        | 31 (24–49)                            | NS      |
| No. of embryos replaced   | 3 (0–3)                           | 3 (0–3)                               | NS      |
| Implantation rate (%)   | 22.1                              | 19.1                                  | NS      |
| Clinical pregnancy rate per cycle started (%)                             | 37.2                              | 33.3                                  | NS      |

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Các lưu ý – Chu kỳ đối vận

- Không đồng bộ kích thước nang noãn
- Thuốc ngừa thai uống trước CK điều trị

| 1000 ca. IVF outcome                  |                            |            |      |
|---------------------------------------|----------------------------|------------|------|
| Randomization group                   |                            |            |      |
| Cetorelix group<br>(with OC)          | Buserelin prep.<br>(no OC) | P value    |      |
| Number of patients (ITT)              | 91                         | 91         |      |
| Number of oocytes retrieved*          | 114 ± 73                   | 109 ± 109  | 0.64 |
| Number of intact oocytes*             | 10.8 ± 7.1                 | 10.8 ± 6.5 | 0.91 |
| % of oocytes inseminated*             | 96.3                       | 95.5       | 0.67 |
| Number of metaphase-II oocytes*       | 8.9 ± 5.8                  | 8.8 ± 4.4  | 0.95 |
| Number of embryos (2pt)               | 62 ± 43                    | 65 ± 4.0   | 0.73 |
| Fertilization rate (%)                | 56.7%                      | 57.9%      | 0.99 |
| Number of good quality embryos (2pt)* | 33 ± 25                    | 33 ± 19    | 0.73 |

RESULTS: Number of oocytes, cancellation rates, r-hFSH requirements, number of oocyte retrievals during the weekend or public holiday and number of pregnancies were similar in both groups. Both treatment regimens were well tolerated.

KẾT LUẬN: Dùng ngừa thai uống trước điều trị Cetorelix cho số lượng trứng thu được tương đương với phác đồ dài buserelin.

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Các lưu ý – Chu kỳ đối vận

- Không đồng bộ kích thước nang noãn

- Gia tăng FSH nội sinh tạo kích thước nang noãn không đều, dẫn đến dùng hCG dựa trên kích thước nang lớn nhất

Huirne JA, Hugues JN, Pirard C, Fischl F, Sage JC, Pouly JL, Obrua A, Braat DM, van Loenen AC and Lambalk CB (2006) Cetorelix in an oral contraceptive-pretreated stimulation cycle compared with buserelin in IVF/ICSI patients treated with r-hFSH: a randomized, multicentre, phase IIIb study. Hum Reprod 21:1408–1415.

- Số lượng trứng thu được thấp hơn trong chu kỳ đối vận

Al-Inany H and Aboulghar M (2002) GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 17:874–885.

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Các lưu ý – Chu kỳ đối vận

- Lên chương trình chu kỳ đối vận

Human Reproduction Vol.21, No.8 pp. 1408-1415, 2006  
Advance Access publication March 14, 2006

doi:10.1093/humrep/dei030

**Cetorelix in an oral contraceptive-pretreated stimulation cycle compared with buserelin in IVF/ICSI patients treated with r-hFSH: a randomized, multicentre, phase IIIb study**

J.A.Huirne<sup>1</sup>, J.N.Hugues<sup>2</sup>, C.Pirard<sup>3</sup>, F.Fischl<sup>4</sup>, J.C.Sage<sup>5</sup>, J.L.Pouly<sup>6</sup>, A.Obrua<sup>7</sup>, D.M.Braat<sup>8</sup>, A.C.D.van Loenen<sup>2</sup> and C.B.Lambalk<sup>1,9</sup>

| 1000 ca. IVF outcome                              |                            |          |      |
|---|----------------------------|----------|------|
| Randomization group                               |                            |          |      |
| Cetorelix group<br>(with OC)                      | Buserelin prep.<br>(no OC) | P value  |      |
| Number of patients (ITT)                          | 91                         | 91       |      |
| Oocytes retrieved on a weekend or public holiday* | 5 (5.5%)                   | 6 (7.1%) | 0.74 |

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

Huirne 2006

## Các lưu ý – Chu kỳ đối vận

- Các thử nghiệm sử dụng thuốc ngừa thai uống dạng phối hợp - 30μg EE + 150μg gestogen.
- Thời gian sử dụng ngừa thai uống khoảng 14-28 ngày
- Khoảng thời gian không dùng thuốc 2 – 5 ngày

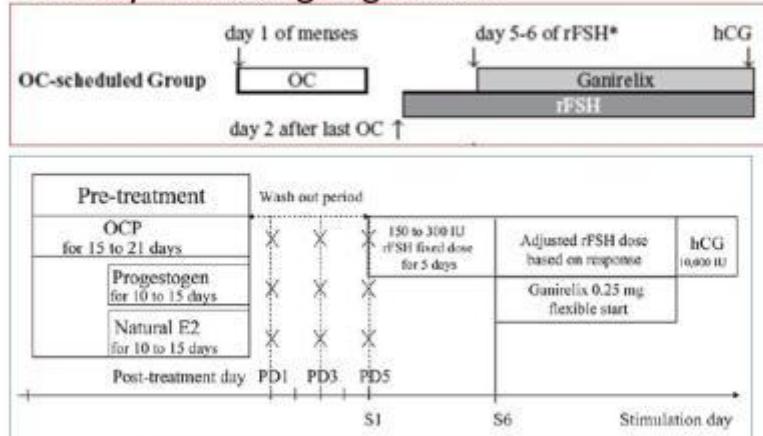
## Các lưu ý – Chu kỳ đối vận

### Các điểm quan trọng khi sử dụng thuốc ngừa thai uống:

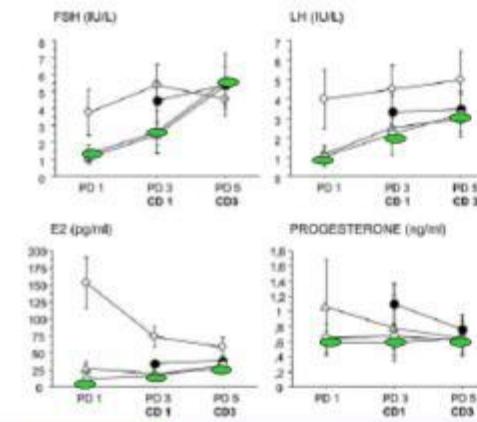


## Thuốc ngừa thai – Chu kỳ đối vận

### • N2 hay N5 sau ngưng thuốc?



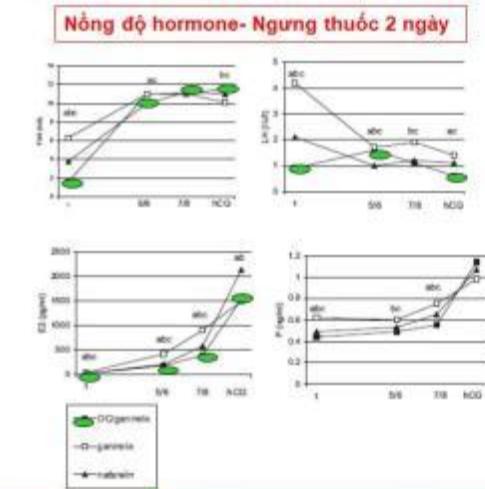
### Nồng độ hormone- Ngưng thuốc 5 ngày



Chu kỳ trước chu kỳ GnRH đối vận (*Ganirelix*), bệnh nhân phân nhóm ngẫu nhiên:

- Thuốc ngừa thai uống(OCP) [ethinyl estradiol (E2) 30 mg + desogestrel 150 mg] (n = 21)
- Norethisterone 10 mg/day (n = 23) or 17-βE2 4 mg/day (n = 25)
- Không dùng thuốc(n = 24)

## Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận



Chu kỳ trước khi IVF, bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên:

1. **Thuốc ngừa thai uống (OCP)** [ethinyl estradiol (E2) 30 µg + desogestrel 150 µg] & **Ganirelix** ( $n = 110$ )
2. **Chỉ cho Ganirelix** ( $n = 111$ )
3. **Nafarelin** ( $n = 111$ )

↑ Stimulation + Dose

Luk Rombauts et al.  
Human Reproduction Vol 21, No 1 pp. 95–103, 2006

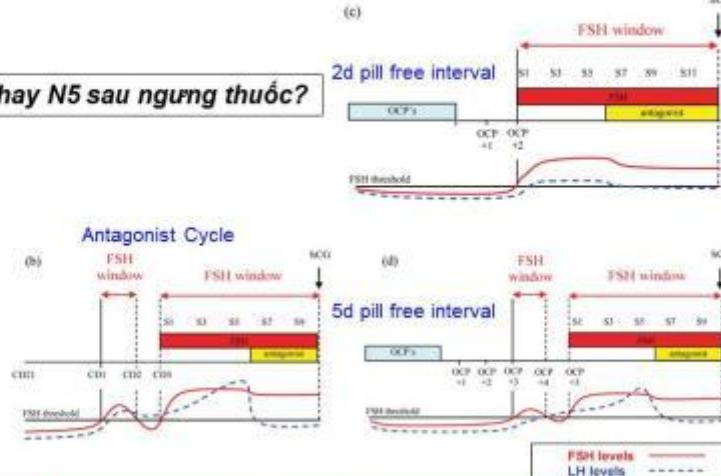
The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

## Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận

### Đặc điểm pha nang noãn

Hurne et al.  
Human Reproduction Vol 22, No. 11 pp. 2805–2813, 2007

**N2 hay N5 sau ngưng thuốc?**



The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

## Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận

### Nồng độ hormone- Ngưng thuốc 2 ngày

Chu kỳ trước khi IVF, bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên:

1. **Thuốc ngừa thai uống (OCP)** [ethinyl estradiol (E2) 30 µg + desogestrel 150 µg] & **Ganirelix** ( $n = 110$ )
2. **Chỉ cho Ganirelix** ( $n = 111$ )
3. **Nafarelin** ( $n = 111$ )

TABLE IV. Summary statistics of efficacy parameters (intention to treat)

| Parameter   | OCP/ganirelix<br>( $n = 111$ ) | ganirelix<br>( $n = 110$ ) | nafarelin<br>( $n = 111$ ) | P (comparison between treatment groups, ANOVA) |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| Total rFSH dose (mIU) <sup>a</sup>                | 1667.0 (880.7)                 | 1965.7 (515.5)             | 2221.8 (655.3)             | $\leq 0.001^b$                                 |
| No. of rFSH treatment days <sup>a</sup>           | 11.7 (1.9)                     | 9.4 (1.6)                  | 10.3 (1.7)                 | $\leq 0.001^b$                                 |
| No. of oocytes recovered per attempt              | 13.1 (7.8)                     | 11.5 (7.6)                 | 11.9 (8.7)                 | NS <sup>c</sup>                                |
| No. of good quality embryos obtained <sup>d</sup> | 5.1 (3.8)                      | 5.0 (4.5)                  | 5.7 (4.3)                  | NS <sup>d</sup>                                |

Luk Rombauts et al.  
Human Reproduction Vol 21, No 1 pp. 95–103, 2006

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

## Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận

### Đặc điểm kinh và NMTC

Ngưng thuốc 5 ngày

TABLE I. Characteristics of patients in each pre-treatment group and in the control group without pre-treatment

|                                | OCP ( $n = 21$ )    | Progesterogen ( $n = 23$ ) | Estrogen ( $n = 22$ ) | Control ( $n = 24$ ) | P     |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| Age (years)                    | $30.8 \pm 4.6$      | $32.9 \pm 2.5$             | $31.8 \pm 3.2$        | $31.2 \pm 4.3$       | NS    |
| BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | $22.2 \pm 2.9$      | $22.4 \pm 3.3$             | $22.4 \pm 2.7$        | $22.3 \pm 3.4$       | NS    |
| Pre-treatment duration (days)  | $18.7 \pm 3.0$      | $13.3 \pm 2.7$             | $10.6 \pm 3.6$        | NA                   | 0.001 |
| Menses onset                   |                     |                            |                       |                      |       |
| Mean day                       | $+4.1 \pm 1.1$      | $+3.7 \pm 0.7$             | $-1.3 \pm 4.1$        | NA                   | 0.001 |
| Median                         | $+4$                | $+4$                       | $-2.5$                |                      |       |
| Range                          | $+3 \text{ to } +7$ | $+3 \text{ to } +5$        | $-8 \text{ to } +6$   |                      |       |

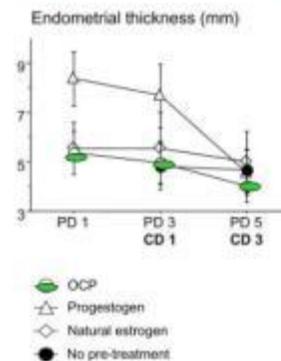
I Cédrin-Dumaine et al.  
Human Reproduction Vol 22, No 1 pp. 109–116, 2007

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận

### Đặc điểm kinh và NMTC



I.Cédrin-Dumerin et al.  
Human Reproduction Vol.22, No.1 pp. 109–116, 2007

| Characteristics of stimulation and embryological data in the non-oral contraceptive pill (OCP) and OCP group |               |           |        |
|--|---------------|-----------|--------|
|  | Non-OCP group | OCP group | P      |
| Endometrial thickness on day 6 of stimulation (mm)   | 7.9 ± 2.1     | 6.8 ± 2.2 | <0.001 |

Efstratios M.Kolibianakis et al.  
Human Reproduction Vol.21, No.2 pp. 352–357, 2006



## Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận – Quan điểm?

### Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis

Ongoing pregnancy rate (PR) per randomized woman was found to be significantly lower in patients with oral contraceptive (OC) pill pretreatment (relative risk: 0.80, 95% confidence interval [CI]: 0.66–0.97; rate difference: -5%, 95% CI: -10% to -1%; fixed effects model) after pooling data from six randomized controlled trials encompassing 1,343 patients. Duration of stimulation (weighted mean difference [WMD]: +1.33 days, 95% CI: +0.61–2.05) and gonadotropin consumption (WMD: +360 IU, 95% CI: +158–563) were significantly increased after OC pretreatment, but there was no statistically significant gain in the number of cumulus-oocyte complexes (WMD: +0.6 cumulus-oocyte complexes, 95% CI: -0.08–1.25). (Fertil Steril® 2010;94:2382–4. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)



### Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận – Quan điểm?

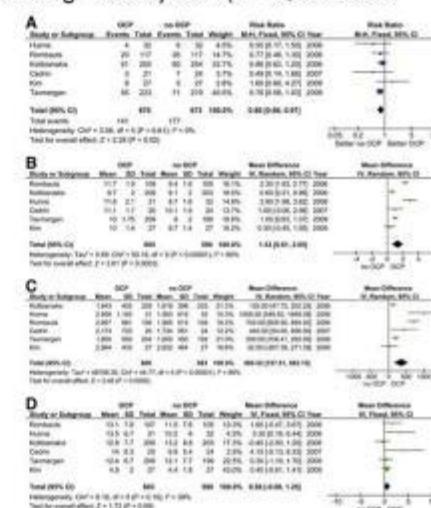


Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis

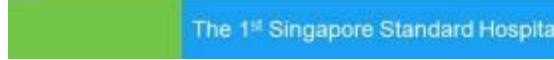
Georg Griesinger et al 2010  
Fertil Steril 2010;94:2382–4.

Relative risks and weighted mean differences with 95% confidence intervals (CI) for the outcomes.

- (A) Ongoing pregnancy per randomized patient;
- (B) duration of stimulation (days);
- (C) gonadotropin consumption (IU);
- (D) number of cumulus-oocyte complexes.



Number-needed-to-treat-to-harm is 20 patients



### Thuốc ngừa thai uống – Chu kỳ đổi vận – Quan điểm?

Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques (Review)

Smeulers E, van Oosterom SM, Farghali C, Rienkens L, Kremer JAM



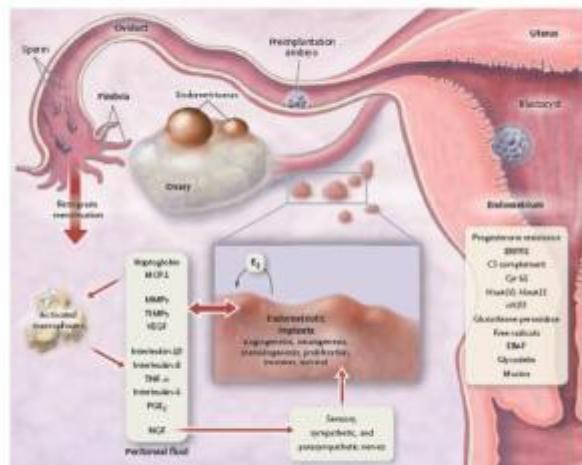
- Không có chứng cứ về ảnh hưởng lên số trẻ sinh sống

- Tỷ lệ thai lâm sàng thấp hơn(Peto OR 0.69, 95% CI 0.50 to 0.9; P = 0.03) và dùng gonadotropin nhiều ngày hơn và lượng nhiều hơn

“...nhưng thay đổi lớn trong các phác đồ HTSS không nên thực hiện thời điểm này ...”



## Lạc NMTC và vô sinh



The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

## Lạc NMTC và vô sinh



Royal College of  
Obstetricians and  
Gynaecologists

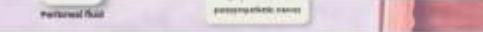
Green-top Guideline No. 24  
October 2006  
(Minor revisions October 2008)

Setting standards to improve women's health

### THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS

Treatment with a GnRH agonist for 3–6 months before IVF in women with endometriosis increases the rate of clinical pregnancy.

A



The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

## Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes

Dominique de Ziegler et al.  
*Fert Steril* 2010;94:2790-9

TABLE 1  
Population characteristics and outcomes.

|             | Group 1  |      |       | Group 2 |                   |      | <i>P</i> value |                   |
|-------------|----------|------|-------|---------|-------------------|------|----------------|-------------------|
|             | Controls | I-H  | II-IV | OMA     | Controls          | I-H  | II-IV          |                   |
| Clinical PR |          |      |       |         |                   |      |                |                   |
| <37 y       | 42.0     | 35.0 | 39.6  | 40.9    | 39.7              | 29.7 | 23.8           | 12.0              |
| ≥38 y       | 16.7     | 26.6 | 33.3  | 30.0    | 18.5              | 8.0  | 10.0           | 16.7              |
| Total       | 38.0     | 48.1 | 37.9  | 41.6    | 32.0 <sup>a</sup> | 23.6 | 21.2           | 12.9 <sup>b</sup> |

Arrows indicate statistical significance between Group 1 and Group 2 for each age group: <37 y (*P* = 0.012), ≥38 y (*P* = 0.001), and Total (*P* = 0.001).

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

Post-operative OC use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision.

*Human Reproduction*, Vol.24, No.12 pp. 3042–3048, 2009  
Advanced Access publication on August 14, 2009 doi:10.1093/humrep/dep297

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Gynaecology

## Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision

M. Takamura, K. Koga<sup>1</sup>, Y. Osuga<sup>1</sup>, Y. Takemura, K. Hamasaki,  
Y. Hirota, O. Yoshino, and Y. Taketani

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



## KẾT LUẬN

- Thuốc ngừa thai uống chứng tỏ các ích lợi trước khi thực hiện các can thiệp
  - Lên chương trình
  - Tránh tình trạng có thai ở pha hoàng thể
  - Những tác động lên NMTC



Thuốc ngừa thai uống trong IVF

Bất lợi

? Tỷ lệ thai thấp

Thời gian KT dài

Khác thường

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital



Thuốc ngừa thai uống trong IVF

Ưu điểm

Đồng bộ nang noãn

Ngăn ngừa nang chức năng

Chương trình

Bất lợi

? Tỷ lệ thai thấp

Thời gian KT dài

Khác thường

The 1<sup>st</sup> Singapore Standard Hospital