

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CHỮA NGOÀI TỬ CUNG CHƯA VỠ BẰNG METHOTREXATE TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Phạm Thị Thanh Hiền*

Tóm tắt

Điều trị chữa ngoài tử cung trước đây chủ yếu là phẫu thuật, gần đây phẫu thuật nội soi đã chiếm ưu thế, tuy nhiên tỷ lệ bảo tồn vòi tử cung chưa cao 15,6%. Điều trị nội khoa chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng Methotrexate được áp dụng nhiều nước trên thế giới với tỷ lệ thành công 83-96%. Ở Việt Nam tỷ lệ này dao động từ 83,5- 91,4%. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 6 tháng đầu năm 2011. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả 313 bệnh nhân chữa ngoài tử cung chưa vỡ được điều trị bằng Methotrexate (1mg/kg cân nặng, tối đa 3 liều) trong 6 tháng đầu năm 2011 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. **Kết quả:** Tỷ lệ thành công và thất bại lần lượt là 87,9% và 12,1%. Nồng độ β hCG trung bình nhóm thành công và thất bại lần lượt là 598,4UI/l và 1872,6 UI/l. **Kết luận:** Điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ có tỉ lệ thành công cao. Nồng độ β -hCG trước điều trị ở nhóm điều trị thành công thấp hơn so với nhóm điều trị thất bại

Abstract

Assessment of outcomes of manage of intact ectopic pregnancy by methotrexate at National hospital of obstetrics and gynecology

The main treatment method of ectopic pregnancy has changed from surgery to laparoscopic surgery, but the rate of uterine hose conservation is not high (15.6%). Medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with MTX has been applied in several countries worldwide with the success rate of 83-96%. In Vietnam, this rate ranges from 83.5% to 91.4%. **Objectives:** To evaluate efficacy of methotraxate in managing intact ectopic pregnancy. **Methods:** Retrospective study described 313 cases of patients with unruptured ectopic pregnancy treated with MTX (MTX is used at 1mg/kg body weight, up to 3 doses) within 6 months of 2011 at National Hospital of Obstetrics and Gynecology. **Results:** The success rate and failure rate were 87.9% and 12.1 %, respectively. The mean concentration of β hCG in successful and unsuccessful group were 598.4 UI / l and 1872.6 IU/l, respectively. **Conclusion:** The success of methotrexate therapy for ectopic pregnancy is high effective. The pre-treatment β -hCG levels in successful group are lower than those in uncessful group.

(*) Đại học Y Hà Nội

Đặt vấn đề

Điều trị chữa ngoài tử cung (CNTC) trước đây chủ yếu là phẫu thuật, gần đây phẫu thuật nội soi đã chiếm ưu thế vì phục hồi sức khỏe nhanh, thẩm mỹ cao. Tuy nhiên tỷ lệ bảo tồn VTC chưa cao 15,6%. CNTC đã được điều trị nội khoa bằng MTX không cần phẫu thuật do Tanakar được thực hiện 1982 với tỷ lệ thành công 83%. Đây là phương pháp điều trị không can thiệp vào VTC, bảo tồn chức năng sinh sản, không ảnh hưởng đến thẩm mỹ, không đau đớn cho người bệnh, tránh được các tai biến do gây mê, phẫu thuật nói chung.

Tỷ lệ điều trị nội MTX cho bệnh nhân CNTC chưa vỡ chiếm 24% trên tổng số CNTC điều trị tại viện năm 2009. Đề tài này được thực hiện nhằm đánh giá kết quả điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX tại BVPSTW trong 6 tháng đầu năm 2011.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn: những bệnh nhân được chẩn đoán CNTC chưa vỡ, được điều trị bằng MTX tại khoa phụ I, BVPSTW năm 2011.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Những bệnh nhân có thai được điều trị bằng MTX tại khoa phụ I BVPSTW nhưng không phải CNTC, hoặc bỏ điều trị trong thời gian nghiên cứu.

- Hồ sơ không ghi chép đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện không xác suất.

Xử lý số liệu: sử dụng chương trình SPSS 16.0

Kết quả nghiên cứu

Trong 06 tháng đầu năm 2001, có 832 trường hợp CNTC được điều trị tại BVPSTW, trong đó có 519 trường hợp mổ nội soi và 313 trường hợp được điều trị bằng MTX.

Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng 1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	n	%
<20	6	1,9%
20 -29	170	54,3%
30 -39	123	39,3%
>40	14	4,5%
Tổng số	313	100

Nhóm tuổi từ 20 -29 chiếm đa số 54,3%, ít nhất 18 tuổi nhiều nhất 47 tuổi.

Nồng độ β hCG trước điều trị

Bảng 2. Nồng độ β hCG trước điều trị

Nồng độ β hCG (UI/l)	n	%
<1000	199	63,6
1000 - <2000	52	16,6
2000 - <3000	30	9,6
3000 – 5000	24	7,6
>5000	8	2,6
Tổng số	313	100

Đa số các trường hợp nồng độ β hCG <1000UI/l. Thấp nhất 18 UI/l; cao nhất 7543,6UI/l. Số bệnh nhân có nồng độ β hCG >5000UI/l chỉ chiếm 2,6%

Nồng độ β hCG khi bắt đầu điều trị

*Nhóm thành công : nồng độ trung bình 598,4UI/l

*Nhóm thất bại: nồng độ trung bình 1872,6 UI/l

Liên quan nồng độ β hCG khi điều trị và kết quả

Bảng 3. Liên quan nồng độ β hCG khi điều trị và kết quả

Nồng độ β hCG (UI/l)		Kết quả		Tổng số
		Thành công	Thất bại	
>5000	n	5	3	8
	%	62,5	37,5	100,0
≤ 5000		270	35	305
	%	88,5	11,5	100,0
Tổng số	n	275	38	313
	%	87,9	12,1	100,0

Tỉ lệ điều trị thành công trong nhóm có nồng độ $\beta\text{hCG} \leq 5000 \text{ UI/l}$ (88,5%) cao hơn so với có nồng độ $\beta\text{hCG} > 5000 \text{ UI/l}$ (62,5%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,03$, $\text{OR} = 4,612$; 95%CI: 1,235 -18,087)

Mối liên quan giữa nồng độ βhCG trước điều trị với số liệu và kết quả

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ βhCG trước điều trị với số liệu và kết quả

Nồng độ βhCG		Kết quả điều trị				Tổng số
		Thành công			Thất bại	
≤ 5000	n	190	60	20	35	305
	%	62,3	19,6	6,6	11,5	100,0
>5000	n	3	1	1	3	8
	%	37,5	12,5	12,5	37,5	100,0
Tổng số	n	193	61	21	38	313
	%	61,7	19,5	6,7	12,1	100,0

Ở nhóm có nồng độ $\beta\text{hCG} \leq 5000 \text{ UI/l}$, tỉ lệ điều trị thành công là 88,5% trong đó số tiêm liều 1 chiếm 62,3%, tiêm liều 2 19,6%, và tiêm liều 3 6,6% trong tổng số bệnh nhân điều trị thành công. Thất bại nhóm này là 11,5%.

Ở nhóm có nồng độ $\beta\text{hCG} > 5000 \text{ UI/l}$, tỉ lệ điều trị thành công và thất bại lần lượt là 62,5% và 37,5%.

Sự khác biệt về tỷ lệ điều trị thành công và thất bại giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $P < 0,03$

Phân tích hồi quy tìm nguy cơ thất bại trong điều trị của yếu tố cận lâm sàng

Bảng 5. Phân tích hồi quy tìm nguy cơ thất bại trong điều trị của yếu tố cận lâm sàng

TT	Yếu tố nguy cơ	Hệ số hồi quy B	Giá trị xác suất P	Tỷ suất chênh OR	Khoảng tin cậy 95% của OR
1	Khối chứa $> 3\text{cm}$	0,875	0,03	2,538	1,295 – 5,021
2	$\beta\text{hCG} > 5000$	1,402	0,02	4,671	1,421 – 17,643
3	Hệ số chặn	-2,027			

$$p(\text{thất bại}) = \frac{1}{1 + \exp[-2,027 + 0,875\text{KC} + 1,402 \beta\text{hCG}]} = 57,61$$

Bàn luận

Nghiên cứu được tiến hành trên những bệnh nhân được chẩn đoán CNTC chưa vỡ và điều trị bảo tồn bằng MTX tại khoa phụ I Bệnh viện PSTW trong 6 tháng đầu năm 2011. Tổng cộng có 832 bệnh nhân vào điều trị bao gồm: mổ nội soi, mổ mở, điều trị nội đơn thuần và điều trị nội khoa sau mổ nội soi bảo tồn. Trong đó điều trị bằng phương pháp phẫu thuật nội soi có 519 ca chiếm 62,4%, điều trị nội khoa 313 ca chiếm 37,6%, không có trường hợp nào mổ mở điều đó chứng tỏ người bệnh đã hiểu biết hơn về bệnh nên đến viện sớm khi chưa có biến chứng. So với nghiên cứu khác tiến hành tại BVPSTW cho thấy tỷ lệ này những năm trước còn thấp. Nghiên cứu của Hồ Văn Việt (2008) tỷ lệ điều trị nội chỉ chiếm 9,9%, của Hà Minh Tuấn (2009) tỷ lệ điều trị nội khoa CNTC chiếm 24%.

Tuổi

Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân được điều trị CNTC chưa vỡ bằng có độ tuổi từ 18 – 47 tuổi. Trong đó nhóm 20 -29 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (55%), Đây là nhóm bệnh nhân đang trong độ tuổi sinh đẻ, nên

tỷ lệ CNTC cũng như nhu cầu điều trị bảo tồn VTC cao hơn ở độ tuổi khác. Nhóm tuổi có tỷ lệ thấp trong nghiên cứu là <20 tuổi chiếm: 1,9%, và >40 tuổi: 4,5%.

Theo kết quả này, tất cả các độ tuổi đều có nhu cầu điều trị CNTC bằng MTX. Tuổi bệnh nhân không liên quan đến chỉ định và tiên lượng cho điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX

Nồng độ β hCG trước khi điều trị

Tại khoa phụ I BVPSTW trước điều trị đa số bệnh nhân được định lượng β hCG ít nhất 2 lần cách nhau 48h, để lựa chọn bệnh nhân và chỉ định điều trị. Theo Vương Tiến Hòa ở thai không bình thường sau 48h β hCG tăng không quá 66%.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân dựa vào nồng độ β hCG, siêu âm kích thước khối chứa kết hợp triệu chứng lâm sàng. Trong nghiên cứu này bệnh nhân trước khi điều trị có β hCG ban đầu từ 18 UI/l đến <1000UI/l (β hCG cao nhất là 7543,6UI/l). Bệnh nhân có nồng độ β hCG thấp nhất là 18 UI/l. Nồng độ β hCG trung bình của nhóm thành công là 590UI/l. Sự lựa chọn nồng độ vào điều trị này phù hợp với nghiên cứu khác (Bảng 6).

Bảng 6. Tỷ lệ thành công và nồng độ β hCG

Tác giả	Nồng độ β hCG	Tỷ lệ thành công
Stovall	10< β hCG <800	96,7%
Tạ Thị Thanh Thủy	40< β hCG<2000	91%
Nguyễn Văn Học	100< β hCG<10000	83,5%
Phạm Thị Thanh Hiền	10< β hCG<10000	87,9%

Theo Fernander, quan sát sự thoái triển tự nhiên chỉ có 64% số trường hợp CNTC có nồng độ β hCG <10UI/l, vì vậy cần chọn

nồng độ β hCG như thế nào và kết hợp với triệu chứng lâm để quyết định điều trị nội hoặc theo dõi thêm tránh cho người bệnh phải sử dụng thuốc không cần thiết. Khi nồng độ β hCG ban đầu càng thấp thì tỷ lệ thành công càng cao, tỷ lệ thất bại tăng nếu nồng độ β hCG ban đầu cao. Theo Nguyễn Văn Học khi β hCG $\geq$ 10000UI/l chống chỉ định điều trị nội khoa. Do đó khi mở rộng chỉ định điều trị cho những bệnh nhân có nồng độ β hCG <10000UI/l là phù hợp.

Tuy nhiên, tiêu chuẩn lựa chọn theo phác đồ của BVPSTW nồng độ β hCG ban đầu $\leq$ 5000UI/l. Vì vậy chúng tôi phân tích kết quả điều trị của bệnh nhân có nồng độ β hCG $\leq$ 5000UI/l, nhóm này sau 3 liều điều trị kết quả thành công 87,9%. Số bệnh nhân có nồng độ β hCG >5000UI/l tỷ lệ thành công 62,5%, khi so sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm này cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,03$.

Sau khi loại trừ ảnh hưởng của nồng độ β hCG >5000UI/l, ta thấy bệnh nhân có kích thước khối chứa >3cm có nguy cơ điều trị thất bại gấp 2,452 lần so với bệnh nhân có kích thước khối chứa $\leq$ 3cm (OR=2,452; 95% CI: 1,128 – 4,851)

Sau khi loại trừ ảnh hưởng của kích thước khối chứa >3cm, ta thấy bệnh nhân có nồng độ β hCG >5000UI/l có nguy cơ điều trị thất bại gấp 4,612 lần so với bệnh nhân có nồng độ β hCG $\leq$ 5000UI/l (OR= 4,612; 95%CI: 1,235 – 18,087)

Từ công thức xác suất tổng quát của phân tích hồi quy logistic cho thấy nếu một bệnh nhân có , kích thước khối chứa >3cm, và nồng độ β hCG >5000UI/l có nguy cơ điều trị nội thất bại là 57,6%. Với kết quả này theo chúng tôi điều trị nội khoa bảo tồn cho những bệnh nhân trên cần theo dõi tại viện và chỉ cho điều trị ngoại trú khi dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng ổn định. Bên cạnh đó cần giải thích rõ về nguy cơ thất bại trong

điều trị cho bệnh nhân

Kết quả điều trị:

Tỷ lệ thành công là 87,9% trong đó điều trị 1 liều MTX chiếm tỷ lệ 62,3%, điều trị 2 liều chiếm 19,6%, điều trị 3 liều MTX chiếm tỷ lệ 6,6% trong tổng số điều trị thành công

Thất bại: 12,1% những bệnh nhân này đều được chuyển sang phẫu thuật nội soi

Tỷ lệ thành công trong từng nhóm liều:

- Nhóm tiêm 1 liều thành công 89,8%
- Nhóm tiêm 2 liều thành công 81,3%
- Nhóm tiêm 3 liều thành công 76,1%

Tỷ lệ thành công giữa các nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy không hẳn tiêm nhiều liều MTX sẽ cho tỷ lệ thành công cao.

Trong kết quả này nhóm dùng 1 liều MTX thành công 90% phù hợp với nghiên cứu của Barhart, điều trị 1 liều duy nhất MTX tỷ lệ thành công 87%.

Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với xu hướng điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX chỉ sử dụng 1 liều đơn hiện nay đang được khuyến cáo. Theo Lipscom GH so sánh điều trị CNTC 1 liều duy nhất hay đa liều MTX kết quả không khác nhau

Điều trị:

Đường dùng thuốc: 313 bệnh nhân điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX tại khoa phụ I BVPSTW trong 6 tháng đầu năm 2011 đều được dùng thuốc bằng đường tiêm bắp với liều 1mg/kg cân nặng, cách dùng này tiện lợi dễ sử dụng. Trong nghiên cứu của Lipscomb, Tạ Thị Thanh Thủy, Nguyễn Văn Học đều dùng liều 50mg/m² da không có trường hợp nào bị ngộ độc thuốc.

Số liều: kết quả cho thấy

- Tiêm 1 liều chiếm tỷ lệ 70%
- Tiêm 2 liều chiếm tỷ lệ 21%
- Tiêm 3 liều chiếm tỷ lệ 9%

Trong nghiên cứu này chỉ định tối đa 3 liều MTX, phù hợp với 1 số nghiên cứu của các tác giả khác, ngoại trừ tác giả Ling chỉ

định với 4 liều cho cả những bệnh nhân khối chứa có tim thai trên siêu âm.

Nhóm bệnh nhân có nồng độ $\beta hCG \leq 5000 \text{ UI/l}$ điều trị thành công với 1 liều MTX chiếm tỷ lệ 62,3%, tiêm 2 liều chiếm 19,6%, tiêm 3 liều 6,6%. Nhóm nồng độ $\beta hCG > 5000 \text{ UI/l}$ tỷ lệ thành công với 1 liều MTX chiếm tỷ lệ 37,5%, tiêm 2 liều là 12,5%, tiêm 3 liều 12,5%. Như vậy nếu nồng độ βhCG ban đầu thấp thì tỷ lệ thành công cao ở liều 1 hoặc liều 2

Thời gian nằm viện: Bệnh nhân trước khi điều trị phải định lượng βhCG 2 lần cách nhau ít nhất 48h, sau khi tiêm liều 1 theo dõi tại viện 48h nếu các dấu hiệu lâm sàng (M, HA, không đau bụng, đau đầu, buồn nôn, không có biểu hiện chảy máu trong), bệnh nhân được theo dõi ngoại trú và sau 7 ngày đến khám lại và định lượng βhCG . Tùy thuộc vào kết quả lâm sàng và cận lâm sàng sẽ chỉ định bệnh nhân tiêm tiếp liều 2 hoặc liều 3.

Trong nghiên cứu này thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân điều trị thành công 7 ngày. So với kết quả nghiên cứu của Vũ Thanh Vân là 9 ngày, Nguyễn Văn Học <14 ngày

Thời gian theo dõi:

Thời gian theo dõi trung bình của nhóm điều trị thành công là 17 ngày, trường hợp theo dõi ngắn nhất là 10 ngày, dài nhất là 70 ngày, trong đó:

*Thời gian theo dõi trung bình của nhóm điều trị 1 liều là 15 ngày

* Thời gian theo dõi trung bình của nhóm điều trị 2 liều là 21,5 ngày

*Thời gian theo dõi trung bình của nhóm điều trị 3 liều là 32,5 ngày

*Như vậy khi nồng độ βhCG giảm nhanh thì số liều tiêm càng ít, dẫn đến thời gian phải theo dõi càng ngắn. Kết quả nghiên cứu này phù hợp nghiên cứu của Stovall – Ling, Tạ Thị Thanh Thủy.

Thời gian theo dõi trung bình của nhóm điều trị thất bại (phải mổ nội soi) là 16,7 ngày.

Kết luận:

- Điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX đạt kết quả thành công 87,9%

- Sử dụng MTX liều 1mg/kg cân nặng tối đa 3 liều

- Nhóm thành công : nồng độ β hCG trung bình 598,4UI/l

- Nhóm thất bại: nồng độ β hCG trung bình 1872,6 UI/l

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vương Tiến Hòa (2002), "Nghiên cứu một số yếu tố góp phần chẩn đoán sớm CNTC", *Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*, tr.8-79.
2. Nguyễn Văn Học (2004), "Nghiên cứu sử dụng Methotrexat trong điều trị CNTC chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng", *Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện quân Y 103, Hà Nội*.
3. Tạ Thị Thanh Thủy, Đỗ Danh Toàn (2000), "Đánh giá bước đầu điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX tại Bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương", *Tạp chí sản Phụ Khoa*, tr. 58-64
4. Hà Minh Tuấn (2010), "Nghiên cứu sử dụng Methotrexat trong điều trị CNTC chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương năm 2009", *Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại Học Y Hà Nội*.
5. Vũ Thanh Vân (2006), "Điều trị CNTC bằng MTX tại Bệnh viện PSTW từ tháng 3/2005-7/2006", *Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội*.
6. Hồ Văn Việt (2009), "Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí CNTC năm 2008 và năm 2003 tại Bệnh viện PSTW", *Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội*, tr.40.
7. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M (2001), The pharmacology of Methotrexat, *Expert Opin Pharmacother*, 2(3), pp.409-17.
8. Lipscomb GH (2005), "Comparison of multidose and single- dose Methotrexat protocol for the treatment of ectopic pregnancy", *Am Obstet Gynecol*, 192 (6),pp. 1884-7