

TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA CHỮA NGOÀI TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG NĂM 2012

Đỗ Thị Ngọc Lan, Đàm Thị Quỳnh Liên, Nông Minh Hoàng, Phùng Quang Thủy

Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị nội khoa chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2012. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang hồi cứu, mẫu không xác suất trên 694 hồ sơ bệnh án điều trị nội khoa CNTC chưa vỡ, tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 1/1/2012 đến 31/12/2012. **Kết quả:** Tỷ lệ điều trị nội khoa CNTC là: 30,9%. Tỷ lệ thành công là 86,7%, trong đó nếu β hCG trước điều trị ≤ 1000 UI/l: tỷ lệ thành công là 94,7%, β hCG trước điều trị ≤ 3000 UI/l: tỷ lệ thành công là 89,7%, β hCG trước điều trị > 3000 UI/l: tỷ lệ thành công là 62,7%. Nguyên nhân thất bại chủ yếu là do CNTC vỡ hoặc rỉ máu nhiều (54,3%) và khối chứa to lên giống như thể huyết tụ thành nang (33,7%). **Kết luận:** Tỷ lệ thành công phụ thuộc vào nồng độ β hCG trước khi điều trị, nồng độ β hCG càng thấp thì tỷ lệ điều trị thành công càng cao.

Abstract

Objective: Review the results of the medical treatment of ectopic pregnancy at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2012. **Materials and methods:** Cross-sectional retrospective descriptive method is used, non-probability sampling on 694 patient records of medical treatment of unruptured ectopic pregnancy, at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 1, 2012 to December 31, 2012. **Results:** The rate of medical treatment of ectopic pregnancy is: 30.9%. The success rate is 86.7%; in which it is 94.7% for pretreatment serum β hCG level ≤ 1000 UI/l, is 89.7% for pretreatment serum β hCG level ≤ 3000 UI/l, and is 62.7% for pretreatment serum β hCG level > 3000 UI/l. The cause of failure is mainly due to the rupture of ectopic pregnancy (54.3%) and increasing ectopic mass size (33.7%). **Conclusion:** The success rate depends on the pretreatment serum β hCG level, the lower of pretreatment serum β hCG level, the higher success rates.

1. Đặt vấn đề

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là hiện tượng trứng thụ tinh và làm tổ ngoài buồng tử cung. Đây là một bệnh phổ biến trong cấp cứu sản khoa và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong mẹ trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Theo kinh điển, điều trị chữa ngoài tử cung chỉ là phẫu thuật. So với lịch sử lâu đời của phẫu thuật thì điều trị nội khoa chữa ngoài tử cung còn khá non trẻ. Năm 1982, lần đầu tiên các nhà khoa học Nhật Bản đã điều trị thành công chữa ngoài tử cung bằng Methotrexate (MTX) [11]. Từ đó điều trị chữa ngoài tử cung chọn lọc bằng nội khoa nhanh chóng được các nhà sản khoa trên thế giới chấp nhận và đưa vào áp dụng và thực sự đã trở thành một cuộc cách mạng.

Methotrexate là một dẫn xuất của acid folic. MTX tác dụng ở pha S của quá trình phân chia tế bào bằng cách kết hợp với enzyme biến đổi dihydrofolate, enzyme này liên quan trong tổng hợp những nhân purine. Điều này cản trở sự tổng hợp DNA và phá vỡ sự nhân lên của tế bào. MTX được biết có hiệu quả trong điều trị bệnh bạch cầu, u bạch huyết bào và ung thư ở đầu, cổ, vú, buồng trứng

và bàng quang. Điều trị nội khoa bằng MTX bắt nguồn từ kinh nghiệm điều trị MTX trong bệnh thai trứng và ung thư tế bào nuôi, hiệu quả của nó trong điều trị mô tế bào nuôi tốt. Methotrexate được dùng để điều trị thai ngoài tử cung bằng tiêm bắp đơn liều hoặc đa liều.

Điều trị nội khoa đang lôi cuốn được các nhà sản khoa vì một số lý do bao gồm: giảm tỉ lệ tử vong do phẫu thuật, do gây mê toàn thân, ít bị tổn thương vòi trứng, chi phí thấp hơn.

Ở Mỹ, từ năm 2002 đến 2007, chỉ định điều trị thai ngoài tử cung bằng methotrexate tăng từ 11,1% đến 35,1%[14].

Tại Việt nam, năm 2000 tại BV Phụ sản Hùng Vương, Tạ Thị Thanh Thủy đã tiến hành điều trị MTX cho 95 bệnh nhân với tỷ lệ thành công là 90,6%[3]. Tại BV Phụ sản trung ương năm 2006, Vũ Thanh Vân và cộng sự đã điều trị CNTC bằng MTX cho 105 bệnh nhân với tỷ lệ thành công là 91,4%[5]. Từ đó đến nay phương pháp này được áp dụng ngày càng rộng rãi. Để có cái nhìn chuyên sâu hơn về vấn đề này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị nội khoa chữa ngoài tử cung tại bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2012.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm tất cả bệnh nhân được chẩn đoán là chửa ngoài tử cung chưa vỡ, được điều trị nội khoa tại Khoa Phụ 1, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 1/1/2012 đến 31/12/2012

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Chửa ngoài tử cung chưa vỡ, tại VTC

Tiêu chuẩn loại trừ:

Chửa ngoài tử cung vỡ.

Huyết tụ thành nang.

Chửa trong ổ bụng.

Chửa ống CTC.

Chửa vết mổ.

Những trường hợp điều trị nội khoa sau mổ bảo tồn VTC

Những bệnh nhân không tuân thủ điều trị

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang dựa vào bệnh án của bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn trên. Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang không xác suất, vì thế chúng tôi thu thập toàn bộ hồ sơ của bệnh nhân lúc ra viện được chẩn đoán là CNTC được điều trị MTX, có đầy đủ các tiêu chuẩn được đề ra. Các bệnh nhân này được chỉ định điều trị nội khoa bằng MTX đơn liều hoặc đa liều. Theo dõi sự thay đổi của kích thước khối chửa, nồng độ β hCG cũng như các biến chứng sau tiêm MTX.

Xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 16.0. Tính tỷ lệ phần trăm các chỉ số nghiên cứu, tính giá trị trung bình các biến số nghiên cứu.

2.3. Phác đồ điều trị MTX đơn liều tại khoa phụ 1 BVPSTW

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

CNTC chưa vỡ.

Huyết động ổn định.

Nồng độ β hCG trước điều trị ≤ 5000 IU/l

Khối chửa ngoài TC chưa có tim thai.

Kích thước khối chửa $\leq 3,5$ cm.

Dịch cùng đồ ≤ 15 mm.

Công thức máu, chức năng gan thận bình thường.

Không dị ứng với MTX.

Liều điều trị

Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được tiêm bắp MTX với liều 50mg/ bệnh nhân

Theo dõi điều trị.

Lâm sàng: toàn trạng, đau bụng, ra máu âm đạo.

Theo dõi nồng độ β hCG và siêu âm đầu dò âm đạo hàng tuần cho đến khi nồng độ β hCG ≤ 25 IU/l.

Tiêm mũi tiếp theo khi nồng độ β hCG giảm $< 30\%$ sau mỗi tuần, tiêm tối đa 3 mũi.

- Siêu âm mỗi tuần: trước điều trị, ngày 7, ngày 14,

ngày 21, trong những ngày khám lại theo hẹn hoặc nếu bệnh nhân có đau bụng để loại trừ CNTC vỡ, xác định kích thước khối CNTC, lượng dịch trong ổ bụng.

- Không khám âm đạo để tránh khả năng vỡ thai ngoài tử cung do khám. Tránh giao hợp trong thời gian điều trị.

Chỉ định phẫu thuật khi:

Có dấu hiệu vỡ khối chửa.

Dịch cùng đồ > 15 mm.

Xuất hiện tim thai.

Nồng độ β hCG sau 3 lần tiêm MTX không giảm.

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Trong thời gian 1 năm, từ 1/1/2012 đến 31/12/2012 chúng tôi thu được tổng số 716 trường hợp CNTC điều trị MTX, trong đó có 694 trường hợp đạt tiêu chuẩn lựa chọn trên.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

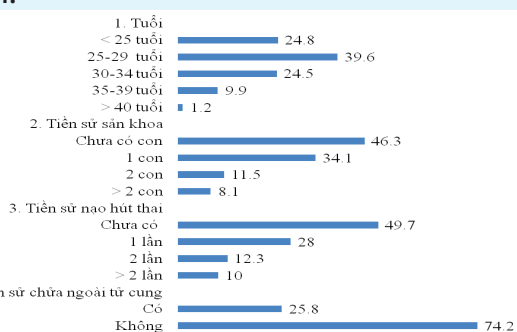
3.1.1. Tỷ lệ điều trị CNTC năm 2012

Trong năm 2012 có tổng cộng 2317 trường hợp CNTC, trong đó PTNS điều trị CNTC là 1583 trường hợp chiếm tỷ lệ 68,3%; PTNS bảo tồn VTC là 124 trường hợp, chiếm tỷ lệ 5,4%; mổ mở 18 trường hợp, chiếm tỷ lệ 0,8% và điều trị nội khoa 716 trường hợp, chiếm tỷ lệ 30,9%. Tỷ lệ điều trị nội khoa trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu năm 2008 cũng tại BVPSTW tỷ lệ điều trị CNTC bằng MTX là 9,9%.

Cũng trong năm 2012, bệnh viện Phụ sản Trung ương có tổng số đẻ là 24869. Tỷ lệ CNTC / tổng số đẻ trong năm 2012 là: 9,3%.

3.1.2. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1.



Trong bảng 1 cho thấy, về độ tuổi nhỏ nhất là 16 tuổi, lớn nhất là 42 tuổi, tuổi trung bình là $28,1 \pm 4,9$, tỷ lệ CNTC tập trung nhiều ở độ tuổi 25 – 34 (63,9%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Văn Học và Vũ Thanh Vân, đây là độ tuổi sinh đẻ nên tỷ lệ CNTC cũng như nhu cầu bảo tồn VTC cao hơn các độ tuổi khác[2,5].

Có hơn 46% bệnh nhân chưa có con và có hơn 80% bệnh nhân có số con ≤ 1 . Kết quả này là do phương

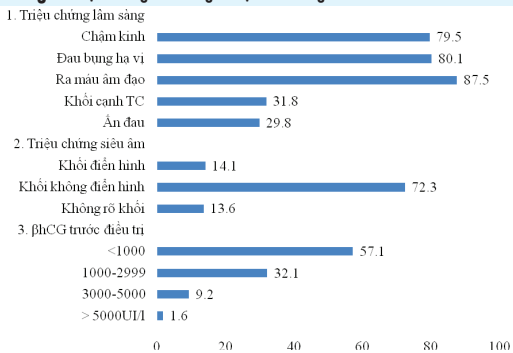
pháp điều trị nội khoa CNTC được chỉ định cho những bệnh nhân chưa đủ con, kết quả này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Văn Học và Vũ Thanh Vân[2,5].

Có hơn 50% bệnh nhân trong nghiên cứu có tiền sử nạo hút thai ít nhất 1 lần. Theo Lê Anh Tuấn, Phạm Thị Thanh Hiền: tiền sử nạo hút thai là một yếu tố nguy cơ cao với CNTC [1,4].

Trong nghiên cứu này cho thấy có đến hơn 25% bệnh nhân có tiền sử CNTC. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Anh Tuấn: nguy cơ bị CNTC ở lần có thai tiếp theo của bệnh nhân có tiền sử CNTC là 25%.

3.2. Triệu chứng và chẩn đoán

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng



Từ Bảng 2 cho thấy các triệu chứng cơ năng của CNTC là chậm kinh, đau bụng hạ vị, ra máu âm đạo chiếm tới hơn 80%. Kết luận này tương tự với nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền (75%), Nguyễn Văn Học (71,8%) [1,2]. Trong khi đó, triệu chứng thực thể là sờ thấy khối cạnh tử cung và ấn khối này thấy đau chỉ chiếm 30%. Kết quả này thấp hơn hẳn so với tác giả Phạm Thị Thanh Hiền (90%)[1], điều này là do nghiên cứu của chúng tôi trên các bệnh nhân CNTC chưa vỡ, còn nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Hiền là trên toàn bộ các thể của CNTC.

Cũn từ bảng 2 ta thấy, βhCG trước điều trị trung bình $1274,5 \pm 1376,0$. Ít nhất là 37 đơn vị, cao nhất là 11186 UI/L

Có 89,2% bệnh nhân có nồng độ βhCG trước điều trị ≤ 3000 UI/L, trong đó chủ yếu là dưới 1000 UI/L (57,1 %). Có 11 bệnh nhân (1,6 %) có nồng độ βhCG trước điều trị > 5000 UI/L, tất cả những trường hợp này đều có chỉ định điều trị MTX đa liều ngay từ đầu.

3.3. Xử trí:

3.3.1. Các phương pháp điều trị nội khoa

Bảng 3. Đơn liều, đa liều, phối hợp

Phương pháp điều trị	N	%
Đơn liều	644	92.8
Đa liều	36	5.2
Đơn và đa liều	14	2.0
Tổng số	694	100.0

Đa số bệnh nhân được điều trị theo phác đồ đơn liều (92,8%). Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Bảng 4. Lý do điều trị đa liều

Lý do điều trị đa liều	N	%
βhCG cao > 3000 IU	16	44,4
βhCG tăng nhanh	18	50
Khối chứa có túi noãn hoàng	8	22,2
Nguyên nhân khác	4	11.1

Tại Khoa phụ 1, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, chúng tôi bước đầu tiến hành điều trị MTX đa liều cho bệnh nhân CNTC chưa vỡ. Phác đồ điều trị đa liều chủ yếu được áp dụng cho những bệnh nhân có chống chỉ định tương đối (βhCG trước điều trị cao, siêu âm khối chứa có túi noãn hoàng, có tim thai mà bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật...).

3.3.2. Theo dõi

Phác đồ theo dõi:

Trên thế giới, phác đồ thường dùng là ngày 1 là ngày điều trị MTX [11,12]. Vào các ngày 4 và 7, người ta đo nồng độ hCG. Nếu sự giảm hCG giữa ngày 4 và 7 dưới 15%, một liều thứ hai MTX 50 mg/m² tiêm bắp được chỉ định.

Theo dõi cận lâm sàng sau điều trị – Thường thấy mức hCG tăng trong nhiều ngày đầu sau điều trị (ví dụ, đến ngày 4) [13]. Điều này do sự sản xuất hCG liên tục bởi dưỡng bào hợp bào mặc dù đơn bào nuôi đã ngừng sản xuất hCG. Vì vậy, hiện tại chúng tôi sử dụng phác đồ ngày 1 là ngày điều trị MTX và ngày 7 sẽ định lượng lại βhCG, so sánh nồng độ hCG ngày 1 và ngày 7, tiêm mũi tiếp theo khi nồng độ βhCG giảm $< 30\%$. Phác đồ theo dõi này giúp tiết kiệm chi phí điều trị cho bệnh nhân.

3.3.3. Kết quả điều trị

Bảng 5. Kết quả điều trị theo mức βhCG trước điều trị

βhCG trước điều trị	Thành công		Thất bại		Tổng số	
	N	%	N	%	N	%
<1000	375	94.7	21	5.3	396	57.1
1000-2999	180	80.7	43	19.3	223	32.1
3000-5000	41	64.1	23	35.9	64	9.2
> 5000UI/L	6	54.5	5	45.5	11	1.6
Tổng số	602	86.7	92	13.3	694	100.0

$P < 0,001$

Tỷ lệ điều trị thành công của phương pháp điều trị nội khoa là 86,7%. Tỷ lệ thành công phụ thuộc vào nồng độ βhCG trước khi điều trị, nồng độ βhCG càng thấp thì tỷ lệ điều trị thành công càng cao (βhCG trước điều trị ≤ 1000 IU/L, có tỷ lệ thành công lên tới 95%; βhCG trước điều trị > 5000 IU/L, có tỷ lệ thành công chỉ là 54,5%). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu hồi cứu của Menon và cộng sự, bao gồm 503 bệnh nhân cho rằng có sự gia tăng việc thất bại

điều trị nội khoa thai ngoài tử cung với liều đơn MTX khi nồng độ β hCG là 5000 IU/L[7].

Bảng 6. Kết quả điều trị theo phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Thành công		Thất bại		Tổng số	
	n	%	N	%	n	%
Đơn liều	571	88.7	73	11.3	644	92.8
Đa liều	20	55.6	16	44.4	36	5.2
Đơn và đa liều	11	78.6	3	21.4	14	2.0
Tổng số	602	86.7	92	13.3	694	100.0

Trên thế giới có một số nghiên cứu so sánh giữa 2 phác đồ điều trị đơn và đa liều MTX và cho những kết luận khác nhau. Một tổng quan hệ thống của 2 nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh giữa phác đồ điều trị đơn liều với phác đồ đa liều cố định. Không có khác biệt có ý nghĩa giữa tỉ lệ điều trị thành công, trong đó 89-91% ở điều trị đơn liều và 86 - 93% với liệu pháp đa liều [9,10]. Không có kết quả hằng định về tỉ lệ biến chứng giữa 2 phác đồ điều trị trên.

Một tổng quan hệ thống khác bao gồm 26 nghiên cứu quan sát trên 1300 phụ nữ bị thai ngoài tử cung lại cho một kết quả khác[6]. Tỉ lệ thành công chung so với phác đồ đa liều là 88 đến 93%, một khác biệt có ý nghĩa. Sự khác biệt này thậm chí còn lớn hơn sau khi điều chỉnh các yếu tố như nồng độ hCG và sự hiện diện hoạt động tim thai (OR 4.74, 95 % CI 1.77-12.62). Tuy nhiên, tỉ lệ tác dụng phụ ở nhóm điều trị đơn liều thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm đa liều (31 so với 41%).

Bảng 7. Nguyên nhân thất bại.

Nguyên nhân thất bại	N	%
CNTC vỡ hoặc rỉ máu nhiều	50	54.3
Xuất hiện tim thai	11	12.0
Kích thước khối chứa to lên	31	33.7

Trong các trường hợp điều trị MTX thất bại, có tới hơn 50% trường hợp là do CNTC vỡ hoặc rỉ máu nhiều. Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có tới 33,7 % trường hợp thất bại do kích thước khối chứa tăng lên nhiều sau khi điều trị (giống như thể huyết tụ thành nang) mặc dù nồng độ β hCG giảm nhiều, bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng.

4. Kết luận

Tỷ lệ điều trị nội khoa CNTC là: 30,9%

Tỷ lệ thành công:

Tỷ lệ chung: 86,7%

Tỷ lệ thành công theo mức β hCG trước điều trị:

β hCG trước điều trị ≤ 1000 UI/l: Tỷ lệ thành công là 94,7%

β hCG trước điều trị ≤ 3000 UI/l: Tỷ lệ thành công là 89,7%

β hCG trước điều trị > 3000 UI/l: Tỷ lệ thành công là 62,7%.

Tỷ lệ thành công theo phương pháp điều trị:

đơn liều là 88.7 %

đa liều là 55.6 %.

Phác đồ điều trị đa liều chủ yếu được áp dụng cho những bệnh nhân có chống chỉ định tương đối (β hCG trước điều trị cao, siêu âm khối chứa có túi noãn hoàng, có tim thai mà bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật...)

Nguyên nhân thất bại chủ yếu là do CNTC vỡ hoặc rỉ máu nhiều (54,3%) và khối chứa to lên giống như thể huyết tụ thành nang (33,7%)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Thanh Hiền (2006), Nghiên cứu giá trị nồng độ Progesteron huyết thanh kết hợp các yếu tố lâm sàng và một số thăm dò khác trong chẩn đoán chứa ngoài tử cung chưa vỡ, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, tr 53-77.
2. Nguyễn Văn Học (2004). Nghiên cứu sử dụng Methotrexat trong điều trị chứa ngoài tử cung chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng, Luận văn Tiến sĩ y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
3. Tạ Thị Thanh Thủy, Đỗ Danh Toàn (2001). Điều trị thai ngoài tử cung với Methotrexate: một nghiên cứu thực nghiệm không so sánh tại BV Hùng vương, Tạp chí Phụ Sản, 1: 37-43.
4. Lê Anh Tuấn (2004). "Kiểm định mối liên quan giữa hút điều hoà kinh nguyệt với chứa ngoài tử cung và đánh giá hiệu quả của tu vắn nhằm giảm nguy cơ chứa ngoài tử cung", Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Vũ Thanh Vân (2006), Điều trị chứa ngoài tử cung bằng MTX tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 3/2005 đến 7/2006, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
6. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101:778.
7. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87:481.
8. Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000324.
9. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, et al. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 85:1661.
10. Klauser, CK, May, WL, Johnson, VK, et al. Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized single dose compared with multiple dose. *Obstetrics and Gynaecology* 2005; 105:64S.
11. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007; 25:93.
12. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, et al. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77:749.
13. Natale A, Candiani M, Barbieri M, et al. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117:87.
14. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1052.