



# CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁ THAI NỘI KHOA BA THÁNG ĐẦU

**ThS. Nguyễn Khánh Linh**

*IVF Mekong, Bệnh viện Phụ Sản Quốc tế Phương Châu*

Theo **Medical methods for first trimester abortion (Review)** Kulier R, Kapp N, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A The Cochrane Collaboration, xuất bản trong *The Cochrane Library* 2011, Issue 11

## GIỚI THIỆU

**P**há thai ngoại khoa bằng hút chân không hoặc nạo lòng tử cung là những phương pháp được lựa chọn để chấm dứt thai kỳ từ những thập niên 1960. Phá thai nội khoa trở thành phương pháp thay thế phá thai ngoại khoa kể từ khi có sự ra đời của prostaglandin đầu thập niên 1970 và chất đối kháng progesterone trong thập niên 1980. Các thuốc được nghiên cứu rộng rãi nhất là prostaglandin, mifepristone, methotrexate đơn độc hoặc kết hợp giữa các thuốc này với nhau. Nhiều nghiên cứu về phá thai nội khoa đã được tiến hành với các phác đồ sử dụng thuốc đơn độc hoặc kết hợp, hoặc với nhiều liều khác nhau. Bài này giới thiệu một tổng quan hệ thống của Cochrane, so sánh các phác đồ khác nhau để phá thai nội khoa trong ba tháng đầu thai kỳ.

## CÁC LOẠI THUỐC PHÁ THAI NỘI KHOA

Ba loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất trong phá thai nội khoa ba tháng đầu là prostaglandin, mifepristone và methotrexate.

Prostaglandin: có tác dụng làm mềm cổ tử cung, gây ra cơn co tử cung, thường được dùng đường uống hoặc đặt âm đạo. Hai loại prostaglandin thường dùng nhất là gemeprost ngả âm đạo và misoprostol uống hoặc đặt âm đạo. Tỷ lệ sảy thai trọn được báo cáo khi dùng misoprostol đơn độc dao động từ 61% với đơn liều và 93% với đa liều (Bugalho, 1996; Carbonell, 1997b). Gemeprost được sử dụng đơn độc đường như có hiệu quả thấp hơn so với khi kết hợp với mifepristone (Norman, 1992).

Mifepristone: là một loại antiprogesterone, có tác dụng ức chế thụ thể của progesterone và glucocorticosteroid, tăng độ nhạy cảm của tử cung với prostaglandin (Bygdeman, 1985). Sự ức chế này gây ra hiện tượng vỡ các mạch máu ở màng rụng của mẹ, kích thích tổng hợp các prostaglandin của biểu mô màng rụng và ức chế hiện tượng khử nước của prostaglandin (WHO, 1997).

Mifepristone được sử dụng đơn độc có hiệu quả phá thai là 60-80%, tùy theo tuổi thai và liều lượng (WHO, 1997). Tuy nhiên, khi kết hợp với prostaglandin ở tuổi thai tối đa là 63 ngày đã gây sẩy thai trọn trong khoảng 95% trường hợp (United, 1990). Hiệu quả của mifepristone tăng trong vòng 24-48 giờ; vì vậy, prostaglandin thường được sử dụng sau 36-48 giờ. Hiện nay, có nhiều phác đồ khác nhau được sử dụng. Phác đồ được khuyến cáo bởi nhà sản xuất là mifepristone 600mg, sau đó dùng misoprostol (400-800mcg) hoặc gemeprost (0,5-1mg đặt âm đạo) ở thai kỳ dưới 49 ngày ở Pháp và dưới 63 ngày ở Anh. Tuy nhiên, liều mifepristone thấp hơn kết hợp với prostaglandin cũng có hiệu quả tương tự và rẻ tiền hơn (WHO, 1997).

Methotrexate: đã được sử dụng thành công trong điều trị thai ngoài tử cung chưa vỡ. Đây là một chất đối kháng với acid folic, ức chế tổng hợp purine và pyrimidine và độc cho phôi. Methotrexate kết hợp với misoprostol trong phá thai ba tháng đầu được áp dụng lần đầu tiên vào năm 1993 (Creinin, 1993; Grimes, 1997). Sự kết hợp này có hiệu quả hơn khi misoprostol được tiêm vào

7 ngày sau khi dùng methotrexate so với 3 ngày, tỉ lệ sẩy thai trọn là 98% (Creinin, 1995).

Tác dụng không mong muốn của các phương pháp phá thai nội khoa bao gồm xuất huyết nặng, đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy, với độ nặng thay đổi tùy theo phác đồ và tuổi thai (Henshaw, 1994). So với phá thai ngoại khoa, thời gian ra huyết của phá thai nội khoa dài hơn (Say, 2002; updated, 2010).

## ĐÁNH GIÁ PHÁC ĐỒ PHÁ THAI NỘI KHOA

Các phương pháp phá thai nội khoa ngày càng được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới với các phác đồ khác nhau về loại thuốc và liều thuốc sử dụng. Vì vậy, vấn đề quan trọng là cần xác định phác đồ nào là phác đồ hiệu quả nhất để phá thai nội khoa. 58 thử nghiệm đã được đưa vào phân tích trong tổng quan hệ thống của Cochrane nhằm so sánh các phác đồ phá thai nội khoa khác nhau. Các thử nghiệm này được chia nhóm để so sánh theo dạng thuốc phá thai sử dụng, liều thuốc và đường dùng. Kết cục được phân tích gồm phá thai thất bại, can thiệp ngoại khoa, thai diễn tiến, thời gian tổng xuất khối thai (>3-6 giờ), truyền máu, mất máu, số ngày ra huyết, đau bụng, sử dụng thêm thuốc tăng trương lực tử cung, sự không hài lòng của bệnh nhân với phác đồ, các tác dụng không mong muốn gồm buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

## TÓM TẮT KẾT QUẢ PHÂN TÍCH COCHRANE

Các dữ liệu từ bài tổng quan Cochrane ủng hộ phác đồ kết hợp phổ biến nhất (mifepristone/misoprostol) là phương pháp hiệu quả và an toàn để chấm dứt thai kỳ trong ba tháng đầu. Hiệu quả của mifepristone không giảm khi dùng liều thấp hơn liều khuyến cáo trước đó là 600mg xuống còn 200mg khi kết hợp với ít nhất 400mcg misoprostol. Trong các nghiên cứu



trước, người ta đã chứng minh rằng hiệu quả liều lượng đáp ứng của mifepristone không xảy ra với các liều thấp hơn 100mg (Beaulieu, 1997). Phác đồ kết hợp với prostaglandin có hiệu quả hơn so với chỉ sử dụng prostaglandin đơn độc.

Tương tự, sử dụng mifepristone đơn độc có hiệu quả kém hơn so với kết hợp với prostaglandin.

Nhiều loại prostaglandin đã được sử dụng để phá thai nội khoa, nhưng misoprostol có đặc tính vượt trội hơn cả; misoprostol có hiệu quả ít nhất tương đương với gemeprost và rẻ tiền hơn, không cần giữ lạnh và có nhiều đường dùng khác nhau. Trong các đường dùng của misoprostol, đặt âm đạo tỏ ra tốt hơn so với đường uống, về mặt hiệu quả trong phân tích gộp và trong phần lớn các thử nghiệm, và có ít tác dụng không mong muốn hơn so với đường uống và ngậm dưới lưỡi.

Methotrexate kết hợp với prostaglandin đã được sử dụng trong một số nghiên cứu với hiệu quả hầu hết >90%. Không có thử nghiệm nào so sánh mifepristone/prostaglandin với methotrexate/prostaglandin được tìm thấy.

Một vấn đề quan trọng được đề cập trong tổng quan này là tỉ lệ rất thấp các biến chứng nghiêm trọng được báo cáo trong số các phác đồ được sử dụng. Nhu cầu cần truyền máu rất thấp (khoảng 0,2%). Tác dụng không mong muốn được báo cáo của các phác đồ phá thai nội khoa chủ yếu do prostaglandin gây ra (buồn nôn, nôn, tiêu chảy). Liều dùng, đường dùng và loại prostaglandin được sử dụng có thể ảnh hưởng đến tần suất của các tác dụng không mong muốn, do liều cao hơn và đường uống có liên quan đến tăng tác dụng gây buồn nôn và nôn. Khả năng chấp nhận sử dụng các phương pháp phá thai nội khoa thường liên quan đến khả năng gây sảy thai thành công, và khả năng này giảm khi tuổi thai càng lớn (Honkanen, 2002; Winikoff, 1997; Honkanen, 2004).

Các so sánh khác, như kết hợp tamoxifen/prostaglandin không được đánh giá đầy đủ để có thể đưa ra các kết luận chắc chắn. Một số kết cục như số ngày ra huyết, đau bụng, thời gian có kinh lại hoặc khả năng chấp nhận phác đồ cũng không được đánh giá đầy đủ.

## Ứng dụng trong thực hành lâm sàng

Các dữ liệu hiện có từ tổng quan này cho thấy kết hợp mifepristone/misoprostol là một phác đồ an toàn và hiệu quả trong phá thai nội khoa cho tuổi thai dưới 63 ngày. Hiệu quả của phác đồ này không giảm khi giảm liều mifepristone từ 600mg xuống 200mg. Các dữ liệu về phác đồ methotrexate/prostaglandin rất ít.

Bài tổng quan này không có mục đích giới thiệu phác đồ phá thai nội khoa cho các cơ sở thiếu phương tiện hoặc cho những phụ nữ không thể theo dõi sát được.

## Ứng dụng trong nghiên cứu

Methotrexate kết hợp với prostaglandin có thể là lựa chọn thay thế cho phác đồ kết hợp mifepristone/prostaglandin ở những nơi không có mifepristone. Tuy nhiên, cần thực hiện thêm nghiên cứu nhằm so sánh phác đồ kết hợp methotrexate/prostaglandin với các phác đồ mifepristone/prostaglandin chuẩn.

Có rất ít dữ liệu so sánh về các vấn đề khác như tác dụng không mong muốn, dạng ra huyết, khả năng chấp nhận và chi phí.

Các nghiên cứu có chất lượng tốt về khả năng chấp nhận phác đồ có vai trò rất quan trọng để khảo sát thành phần nào của các phác đồ phá thai nội khoa ảnh hưởng đến sự chấp nhận phác đồ trong các điều kiện khác nhau.