

ĐIỀU TRỊ CHỮA NGOÀI TỬ CUNG CHỨA VỠ BẰNG METHOTREXAT TẠI KHOA PHỤ SẢN BỆNH VIỆN BẠCH MAI

NGUYỄN VIỆT HÙNG

Khoa Phụ- Sản BV Bạch Mai - Trường đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng Methotrexate tại khoa phụ- sản bệnh viện Bạch Mai trong 2 năm 2004-2005. **Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu:** 20 bệnh nhân chữa ngoài tử cung chưa vỡ có huyết động ổn định, khối thai < 35mm, β hCG \leq 2000 mUI/ml. Phương pháp nghiên cứu tiến cứu mô tả, tiêm bắp 50mg methotrexat lúc khởi đầu và nhắc lại vào ngày thứ 3, ngày thứ 7 sau khi định lượng β hCG và siêu âm tiêu khung. **Kết quả:** 17 trong số 20 thai phụ điều trị có kết quả, lượng β hCG giảm tới âm tính, không phải mổ. 3 thai phụ phải chỉ định mổ vì vỡ khối chưa ngoài tử cung. **Kết luận:** Phương pháp điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng MTX đạt kết quả 85% (17/20 bệnh nhân) trong nghiên cứu này. Chỉ định điều trị MTX đối với CNTC chưa vỡ ở các bệnh nhân có kích thước khối chưa ngoài tử cung không quá lớn (<35mm) và β hCG \leq 2000 mUI/ml là phù hợp. Sự giảm nhanh của β hCG có tiên lượng tốt cho việc điều trị, ngược lại, β hCG tăng sau khi dùng methotrexat, chỉ định can thiệp ngoại khoa là thích hợp.

Từ khóa: chữa ngoài tử cung chưa vỡ, methotrexate

SUMMARY

TREATMENT FOR NON-RUPTURED ECTOPIC PREGNANCY WITH METHOTREXATE AT OBSTETRICS AND GYNECOLOGY DEPARTMENT OF BACH MAI HOSPITAL

Objective: to evaluate the result of treatment for non- ruptured ectopic pregnancy at obstetrics and gynecology department of Bach Mai in 2 years 2004-2005.

Material and method: 20 patients with non- ruptured ectopic pregnancy with normal hemodynamics and embryologic sac with diameter <35mm, β hCG < 200 mUI/ml. Study method is prospective, intramuscular injection of Methotrexate 50mg on 1st day and repeat this dose on 3rd day and 7th day after quantifying β hCG and pelvic sonography.

Result: 17 of 20 patients with good result, negative β hCG and discharge, 3 patients were operated because of rupture of ectopic sac.

Conclusion: treatment for non- ruptured ectopic pregnancy with Methotrexate achieves success 85%.

Key words: non- ruptured ectopic pregnancy, Methotrexate.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là sự làm tổ và phát triển lạc chỗ của trứng sau khi thụ tinh, thường gây biến chứng chảy máu do vỡ khối chửa, đòi hỏi can thiệp bằng phẫu thuật. Sự thụ tinh thường xảy ra ở 1/3 ngoài của ống dẫn trứng sau đó trứng đã thụ tinh di chuyển về phía buồng tử cung và làm tổ dưới lớp niêm mạc vùng đáy tử cung (khoảng ngày thứ 7 sau khi thụ tinh) và bắt đầu sản xuất hCG. Vì nguyên

nhân nào đó trứng không làm tổ ở trong buồng tử cung mà làm tổ ở vòi tử cung, buồng trứng, trong ổ bụng, ở sừng tử cung hay ở ống cổ tử cung là những nơi không đủ điều kiện cho trứng phát triển. Kết quả là khối chửa sẽ nhanh chóng vỡ ra gây chảy máu vào ổ bụng.

Methotrexat (MTX) là một hóa chất, điều trị đặc hiệu với ung thư nguyên bào nuôi. Do tác dụng làm ngừng sự phát triển của tế bào non, MTX được lựa chọn để điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ.

Lần đầu tiên Lathrop và Bowles sử dụng MTX để điều trị chữa lạc chỗ ở ổ bụng, bệnh nhân không phải mổ [1]. Rosame Oyer và cộng sự cũng thông báo một trường hợp chữa lạc chỗ ở buồng tử cung được điều trị bằng MTX có kết quả [6]. Năm 2000 chúng tôi đã thử điều trị bằng MTX cho 5 bệnh nhân chữa ở vòi tử cung tại khoa Phụ- Sản, bệnh viện Bạch Mai, 3 bệnh nhân không phải mổ.

Tiếp tục nghiên cứu nói trên, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: “Đánh giá kết quả điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng Methotrexat trong 2 năm 2004 – 2005 tại khoa Phụ - Sản, bệnh viện Bạch Mai”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: 20 bệnh nhân nhập viện tại khoa Phụ sản, Bệnh viện Bạch Mai với chẩn đoán chữa ngoài tử cung chưa vỡ trong 2 năm 2004 – 2005.

+ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân có nguyện vọng điều trị bằng MTX.

- Tình trạng huyết động ổn định.

- Siêu âm: không có túi thai trong buồng tử cung, khối cạnh tử cung nghi ngờ là khối CNTC đường kính \leq 35 mm.

- β hCG \leq 2000 mUI/ml.

+ Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân có 1 trong các tiêu chuẩn sau được loại khỏi nghiên cứu:

- Tình trạng cấp cứu vì mất máu do CNTC vỡ (bụng trướng, đau, phản ứng thành bụng, huyết áp tụt)

- Siêu âm: khối CNTC đường kính > 35mm, ổ bụng có dịch.

- β hCG > 2000 mUI/ml.

- Dị ứng với MTX.

2. Phương pháp nghiên cứu

+ Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, mô tả.

+ Phương tiện, dụng cụ:

- Định lượng β hCG: sinh phẩm là kit định lượng β hCG tiến hành tại khoa Hóa Sinh, bệnh viện Bạch Mai.

- Máy siêu âm 2 chiều ALOKA SSD 1100, đầu dò đường bụng và đầu dò âm đạo tại khoa Phụ-Sản, bệnh

viện Bạch Mai.

- Chẩn đoán mô học tổ chức nạo buồng tử cung: không có hình ảnh tua rau, kết quả của khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai.

+ Phác đồ điều trị

- Xét nghiệm cơ bản: công thức máu, đông máu cơ bản, chức năng gan, thận, β hCG, siêu âm tiểu khung.

- Nạo buồng tử cung, xét nghiệm mô học tổ chức nạo.

- Tiêm MTX mũi 1 (liều 50mg vào bắp, ngày thứ 1)

- Định lượng lại β hCG vào ngày thứ 3 (48h sau khi tiêm mũi 1).

- Tiêm mũi 2 (liều 50mg vào bắp thịt, ngày thứ 4).

- Theo dõi diễn biến lâm sàng.

- Siêu âm đo kích thước khối chứa.

- Số lượng mũi tiêm tùy thuộc kết quả định lượng β hCG.

+ Đánh giá kết quả điều trị

* Có kết quả

- Lâm sàng: Giảm đau hoặc hết đau, bệnh nhân ra viện, không phải mổ.

- Cận lâm sàng: β hCG sau điều trị giảm tới 0 hoặc < 5 mUI/ml

*Không kết quả: β hCG tăng hoặc không giảm, có triệu chứng của CNTC vỡ phải mổ. Bệnh nhân không tiếp tục điều trị.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiền sử sản khoa, ngoại khoa

Bảng 1. Tiền sử đối tượng nghiên cứu

Tiền sử	Số trường hợp (n=20)	Tỉ lệ % (n=20)
Tiền sử sinh đẻ		
Chưa có con	5	25,0
Có 1 con	10	50,0
Có 2 con	5	25,0
Tiền sử nạo hút thai		
0	7	35,0
1	6	30,0
2	4	20,0
> 2	3	15,0
Tiền sử ngoại khoa		
Mổ CNTC	3	15,0
Mổ u buồng trứng	1	5,0
Mổ lấy thai	2	10,0

Nhận xét: các bệnh nhân nghiên cứu đều trong độ tuổi sinh đẻ (20 – 40 tuổi). 75% có 1 – 2 con, 65% đã từng nạo hút thai, 30% đã mổ ở vùng tiểu khung, mổ do CNTC 15%.

1.2. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 2. Dấu hiệu lâm sàng

Dấu hiệu lâm sàng	Số trường hợp (n=20)	Tỉ lệ % (n=20)
Đau bụng	17	85,0
Rong huyết	17	85,0
Chậm kinh	16	80,0
1 triệu chứng	1	5,0
2 triệu chứng	8	40,0
3 triệu chứng	11	55,0

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân (80-85%) đều có triệu chứng chậm kinh, đau bụng và ra máu âm đạo. 90% bệnh nhân có từ 2 triệu chứng lâm sàng của thai ngoài tử cung trở lên. Chỉ có 5% bệnh nhân có 1 triệu chứng lâm sàng của chứa ngoài tử cung. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

1.3. Triệu chứng cận lâm sàng

Bảng 3. Dấu hiệu cận lâm sàng

	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Kích thước khối CNTC (mm)	21,8 \pm 8,3	7	34
β hCG (mUI/ml)	605,9 \pm 428,8	65	1684

Nhận xét: Kích thước khối chứa ngoài tử cung trung bình là 21,8 \pm 8,3mm, nhỏ nhất là 7mm, lớn nhất là 34mm. Nồng độ β hCG trung bình là 605,9 \pm 428,8 mUI/ml, độ lệch của β hCG rất lớn: SD=428,8

2. Kết quả điều trị

2.1. Kết quả điều trị chung

Bảng 4. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị	Số trường hợp (n=20)	Tỉ lệ % (n=20)
Thành công	17	85,0
Thất bại	3	15,0
Tổng số	20	100,0

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu gần đây của các tác giả khác. Theo Meisio C [4] nghiên cứu trên 11 bệnh nhân được chọn theo tiêu chuẩn chặt chẽ, tỉ lệ thành công là 90% với 1 liều duy nhất MTX. Tương tự với Lipscom GH [2], nghiên cứu hồi cứu trên 495 bệnh nhân, tỉ lệ thành công là 90,5%. Còn theo Periti E [5] dùng MTX đường tĩnh mạch nghiên cứu tiến cứu trên 49 bệnh nhân kết quả là 71,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

2.2. Số liều MTX điều trị:

Bảng 5. Kết quả điều trị theo số liều MTX

Số liều MTX	Số BN	Thành công	Chuyển mổ	Tỉ lệ thành công cộng dồn
1	20	2	0	2/20 10,0%
2	18	4	3	6/20 30,0
3	11	4	0	10/20 50,0
4	7	2	0	12/20 60,0
5	5	4	0	16/20 80,0
6	1	0	0	16/20 80,0
7	1	1	0	17/20 85,0

Tổng số liều MTX điều trị là 63. Liều MTX trung bình/1 bệnh nhân là 63/20=3,15. Tỉ lệ thành công tăng nhanh khi dùng từ 1 đến 3 liều MTX và tăng chậm khi dùng tiếp. Nên chăng, ta hãy chờ nồng độ giảm dần tới âm tính, bệnh nhân không phải dùng nhiều liều MTX. Theo Lipscomb GH [3], so sánh điều trị CNTC bằng một liều duy nhất hay nhiều liều MTX, kết quả không khác nhau.

2.3. So sánh đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân điều trị thành công và thất bại

Bảng 6. So sánh đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân điều trị thành công và thất bại

Nhóm	Thành công (n=17)	Thất bại(n=3)
Dấu hiệu lâm sàng		
- Chậm kinh	13/17	3/3
- Đau bụng	14/17	3/3
- Rong huyết	14/17	3/3
βhCG trung bình	600,8 ± 431,1	395,7 ± 289,5
Kích thước khối CNTC (mm)	20,6 ± 7,8	23,0 ± 6,8

- Nồng độ βhCG trung bình ở nhóm các bệnh nhân điều trị thành công cao hơn so với nồng độ βhCG trung bình ở nhóm các bệnh nhân điều trị thất bại. Điều đó cho thấy trong phạm vi nhóm nghiên cứu, kết quả điều trị không phụ thuộc vào giá trị tuyệt đối của βhCG.

- Kích thước trung bình của khối CNTC ở nhóm các bệnh nhân điều trị thành công thấp hơn kích thước trung bình của khối CNTC ở nhóm các bệnh nhân điều trị thất bại. Tuy nhiên, chúng tôi không đánh giá cao sự khác biệt này vì sai số của phương pháp đo.

2.4. Nồng độ βhCG trong quá trình điều trị

Bảng 7. Diễn biến nồng độ βhCG trong quá trình điều trị

Nồng độ βhCG mUI/ml	Trước khi điều trị MTX		Sau 1 mũi		Sau 2 mũi	
	n	%	n	%	n	%
<500	10	50,0	16	80,0	18	90,0
500 – 1000	5	25,0	2	10,0	0	0,0
1000 – 1500	4	20,0	2	10,0	1	5,0
>1500	1	5,0	0	0,0	0	0,0
Trung bình (mUI/ml)	605,9 ± 428,8		321,1 ± 356,9		201,3 ± 316,5	
Mức giảm so với trước điều trị			284,8 ± 349,1		404,7 ± 449,7	
p			<0,001		<0,001	
Nhóm thành công	643,1 ± 445,2		289,2 ± 344,3		148,1 ± 271,1	
Nhóm thất bại	395,7 ± 289,5		502,6 ± 451,1		502,7 ± 451,2	

Nồng độ βhCG giảm có ý nghĩa thống kê sau tiêm MTX. Nhóm điều trị thất bại, nồng độ βhCG tăng lên sau mũi tiêm thứ nhất và giữ nguyên sau mũi tiêm thứ 2. Đây là dấu hiệu quan trọng để quyết định ngừng theo dõi, nên mổ sớm.

2.5. Tốc độ giảm nồng độ βhCG sau tiêm MTX

Bảng 8. Tốc độ giảm βhCG sau tiêm MTX

βhCG	Mũi 1		Mũi 2	
	n	%	n	%
Giảm ≤ 30%	8	40,0	12	60,0
>30 – 50%	5	25,0	3	15,0
>50 – 80%	3	15,0	2	10,0
Tăng	4	20,0	0	0,0
Giữ nguyên	0	0,0	3	15,0

Nhận xét: sau mũi tiêm 1, có 80% số bệnh nhân nồng độ βhCG giảm và 20 số bệnh nhân có nồng độ βhCG tăng. Sau mũi 2 có 85% số bệnh nhân βhCG tiếp tục giảm, 15% bệnh nhân βhCG không giảm.

2.6. Kích thước khối chứa ngoài tử cung

- Trước điều trị: Bảng 3 cho thấy đường kính trung bình của khối CNTC là 21,8mm và đường kính trung bình của khối CNTC ở nhóm thành công là 20,6mm, nhóm thất bại là 23mm (Bảng 6).

- Sau điều trị: Kích thước khối CNTC đều giảm, nhiều bệnh nhân mất hẳn khối CNTC.

2.7. Thời gian nằm viện

Bảng 9. Thời gian nằm viện trung bình

Thời gian nằm viện	≤ 7 ngày	8 – 15 ngày	> 15 ngày
Số trường hợp	2	10	8
Tỉ lệ %	10,0	50,0	40,0
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)	Nhóm NC	Nhóm thành công	Nhóm thất bại
	18,4±4,5	18,7±3,5	16,6±4,1

Thời gian nằm viện trung bình không khác nhau giữa các bệnh nhân điều trị thành công hay thất bại.

2.8. Tác dụng không mong muốn

1/20 bệnh nhân điều trị có tác dụng không mong muốn của thuốc MTX. Bệnh nhân bị viêm miệng và mẩn ngứa da sau liều điều trị thứ 3, được ngừng điều trị MTX, tiếp tục dùng viên sắt, acid folic, vitamin C và theo dõi βhCG. Bệnh nhân này không dùng thêm liều nào cho tới khi ra viện, không phải mổ. Các tác giả [5], [7] cũng nói đến tác dụng phụ tương tự mặc dù bệnh nhân chỉ dùng 1 mũi tiêm MTX.

KẾT QUẢ

Phương pháp điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng MTX đạt kết quả 85% (17/20 bệnh nhân) trong nghiên cứu này. Chỉ định điều trị MTX đối với CNTC chưa vỡ ở các bệnh nhân có kích thước khối CNTC không quá lớn (<35mm) và βhCG < 2000 mUI/ml là phù hợp. Tiên lượng điều trị dựa vào sự giảm nồng độ βhCG của bệnh nhân sau khi tiêm thuốc: nồng độ βhCG giảm mạnh sau tiêm MTX nên theo dõi tiếp, trái lại nồng độ MTX tăng hoặc không giảm sau 2 mũi tiêm MTX nên mổ sớm.

KIẾN NGHỊ

Không nên tiêm nhiều liều MTX mà nên dựa vào mức độ giảm βhCG sau 1 – 2 mũi tiêm để quyết định mổ hay tiếp tục theo dõi. Bệnh nhân có thể điều trị ngoại trú, theo dõi βhCG và siêu âm tiểu khung. Nên hạn bệnh nhân chụp tử cung – vòi trứng để kiểm tra chức năng vòi trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lanthrop J.C, Bowles G.E (1963). "Methotrexate in abdominal pregnancy: report of a case", *Obstet Gynecol*, 37, pp. 81-3
- Lipscomb GH (2004), "Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy", *Fertil Steril*, 81(5), pp.1221-4.
- Lipscomb GH (2005), "Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocol for the treatment of ectopic pregnancy", *Am J Obstet Gynecol*, 192 (6), pp. 1844-7.
- Merisio C (2005), "Single-dose methotrexate for ectopic pregnancy treatment: preliminary data", *Acta Biomed Ateneo Parmense*, 76(1), pp.33-6.
- Periti E. (2004), "The use of intravenous methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy", *J Chemother*, 16(2); pp.211-5.
- Rosame Oyer MD (1998), "Treatment of Cervical pregnancy with methotrexate", *Obstet Gynecol*. Vol 71;pp. 469
- Straka M (2004). "A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy", *Obstet Gynecol*, 103 (5 Pt2); pp.1047-8.