

## Đơn liều 50mg/m<sup>2</sup> Methotrexate trong điều trị thai ngoài tử cung ở Bệnh viện Hùng Vương

Lê Ngọc Hải Yến<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Anh<sup>1</sup>, Hồ Viết Thắng<sup>1,2</sup>, Hoàng Thị Thùy Trang<sup>1</sup>, Trần Thị Ngọc Mai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Hùng Vương

<sup>2</sup>Bộ môn Sản phụ khoa, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

doi:10.46755/vjog.2020.2.1087

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Lê Ngọc Hải Yến, email: yenlee@yahoo.com

Nhận bài (received): 22/07/2020 - Chấp nhận đăng (accepted): 28/09/2020

### Tóm tắt

**Giới thiệu:** Thai ngoài tử cung (TNTC) là nguyên nhân gây tử vong và bệnh tật trong ba tháng đầu thai kỳ. Chẩn đoán và điều trị không phẫu thuật sớm, đúng thời điểm làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong của bệnh nhân TNTC và cải thiện dự hậu sinh sản.

**Phương pháp nghiên cứu:** Đây là một thiết kế mô tả loạt ca tiến cứu trên 152 trường hợp TNTC trong thời gian 01/01/2018-30/06/2018. Phác đồ điều trị là tiêm bắp đơn liều Methotrexate 50mg/m<sup>2</sup>. Kết cục thành công khi nồng độ beta hCG âm tính với không thấy khối bất thường trên siêu âm và không phải phẫu thuật trong thời gian theo dõi.

**Kết quả:** Tỉ lệ điều trị thành công TNTC với phác đồ đơn liều đạt được trên 134 (88,2%) bệnh nhân. Nồng độ beta hCG liên quan đến sự thành công này. Bệnh nhân có nồng độ beta hCG < 1000 IU/L sẽ có tỷ lệ thành công gấp 1,14 so với nhóm có beta hCG ≥ 1000 IU/L. Không có biến cố bất lợi có ý nghĩa xảy ra trong nghiên cứu. Chi phí điều trị thân thiện với tầng lớp thu nhập thấp, trung bình 1.360.958 đồng Việt Nam cho một trường hợp.

**Kết luận:** Phác đồ Methotrexate đơn liều 50mg/m<sup>2</sup> thành công trong điều trị TNTC. Nó có thể mang lại hiệu quả, kinh tế và đạt dự hậu sinh sản tốt hơn so với phẫu thuật.

**Từ khóa:** Thai ngoài tử cung, Methotrexate, đơn liều, beta hCG

## Single-dose Methotrexate 50mg/m<sup>2</sup> for treatment of ectopic pregnancy in Hung Vuong Hospital

Le Ngoc Hai Yen<sup>1</sup>, Nguyen Thi Kim Anh<sup>1</sup>, Ho Viet Thang<sup>1,2</sup>, Hoang Thi Thuy Trang<sup>1</sup>, Tran Thi Ngoc Mai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hung Vuong Hospital

<sup>2</sup>Department of Gynecology & Obstetric, University of Medicine and Pharmacy Ho Chi Minh City

### Abstract

**Introduction:** Ectopic pregnancy is a significant cause of morbidity and mortality in the first trimester of pregnancy. Early nonsurgical diagnosis and timely treatment have resulted in a dramatic decline in mortality due to ectopic pregnancy and improves fertility outcome.

**Materials and methods:** This is a prospective cohort study with 152 ectopic pregnancies during 01/01/2018-06/30/2018. Treatment protocol was a intramuscular single-dose Methotrexate single-dose 50mg/m<sup>2</sup>. The successful outcome was a negative hCG plus a no abnormal mass image in ultrasound and no surgery in the follow-up period.

**Results:** With the single-dose protocol, response to treatment was considered successful in 134 (88.2%) patients. Beta hCG levels were related to this successful rate. The failure rate will reduce 13% in group of beta hCG < 1000 IU/L versus in group of beta hCG ≥ 1000 IU/L. There was no significant adverse events. Treatment fee was familiar with low-income class, means 1.360.958 VND for a case.

**Conclusion:** we believe that the single-dose MTX 50mg/m<sup>2</sup> protocol could be successful for the treatment of ectopic pregnancy. It is effective, cost-effective and associated with better fertility outcomes than surgery protocol.

**Key words:** Ectopic pregnancy, Methotrexate, single-dose, beta hCG.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai ngoài tử cung là tình trạng trứng đã thụ tinh làm tổ ngoài buồng tử cung. Tần suất thai ngoài tử cung ngày một gia tăng. Tại Bệnh viện Hùng Vương, tần suất TNTC năm 2001 là 27/1000 trường hợp sinh và tăng lên 39/1000 trường hợp sinh trong năm 2017 [4]. Thai ngoài tử cung không chỉ là một tình trạng cấp cứu phụ khoa mà còn để lại một tương lai sản khoa mờ mịt, đặc biệt là thai ở ống dẫn trứng (chiếm hơn 90% các trường hợp). Can thiệp nội khoa bằng Methotrexate là một bước tiến quan trọng giúp gìn giữ cơ hội mang thai tự nhiên trong tương lai với tỷ lệ thành công lên đến 94% [7] và phác đồ điều trị đơn liều Methotrexate 50mg/m<sup>2</sup> đạt hiệu quả thành công gấp 5 lần so với phác đồ đa liều, OR=4,75 với 95% khoảng tin cậy từ 1,77-12,62 [6].

Bệnh viện Hùng Vương đã áp dụng việc điều trị thai ngoài tử cung bằng Methotrexate từ năm 2007 và các phác đồ điều trị được nghiên cứu, cải biên và theo dõi để phù hợp với thể trạng và điều kiện sống của người phụ nữ Việt Nam sống tại TPHCM. Nghiên cứu của tác giả Tạ Thị Thanh Thủy cho thấy Methotrexate đơn liều tiêm bắp 50mg bất kể cân nặng hay diện tích da của phụ nữ có hiệu quả thành công trên 90,9% trường hợp TNTC tại bệnh viện Hùng Vương. Tuy nhiên theo y văn, để giảm tác dụng phụ của Methotrexate ở những phụ nữ có diện tích da thấp hoặc tăng hiệu quả điều trị TNTC ở những phụ nữ mập có diện tích da nhiều thì lượng thuốc Methotrexate nên được thay đổi trên diện tích da và liều đơn liều được khuyến cáo bởi hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ là 50 mg/m<sup>2</sup>. Việc theo dõi, đánh giá hiệu quả bảo tồn ống dẫn trứng của mỗi một phác đồ mới là cần thiết và quan trọng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ điều trị nội thành công TNTC của phác đồ Methotrexate đơn liều 50 mg/m<sup>2</sup> trên bệnh nhân TNTC. Xác định mức độ ảnh hưởng của nồng độ  $\beta$ hCG lên tỷ lệ thành công và ước tính chi phí điều trị.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả loạt ca dọc tiến cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 152 bệnh nhân TNTC đủ tiêu chuẩn điều trị nội khoa và hoàn tất phác đồ điều trị Methotrexate đơn liều 50mg /m<sup>2</sup> tại khoa Phụ Ngoại Ung Bướu Bệnh viện Hùng Vương từ 01/01/2018-30/06/2018

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** TNTC,  $\beta$ hCG < 5000IU/L, khối thai < 3,5cm và/hoặc không có tim thai trên siêu âm ngã âm đạo, huyết động học ổn định, chức năng gan thận bình thường, công thức máu bình thường.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Thiếu năng trí tuệ, không thể hiểu được thông tin bệnh khi bác sĩ tư vấn, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Các bước thực hiện**

Chẩn đoán: khám, siêu âm ngã âm đạo, xét nghiệm máu ( $\beta$ hCG, SGOT, SGPT, creatinine, công thức máu,

nhóm máu ABO, Rh)=> thỏa tiêu chuẩn chọn và loại trừ => mời tham gia nghiên cứu.

Ngày 1: tiêm bắp Methotrexate 50mg/m<sup>2</sup>, không dùng chế phẩm có acid folic, không giao hợp hoặc kiêng vật nặng.

Ngày 7: xét nghiệm  $\beta$ hCG, siêu âm ngã âm đạo. Nếu  $\beta$ hCG không giảm 25% so với ngày 1 sẽ tiêm bắp Methotrexate 50mg/m<sup>2</sup>.

Xuất viện và hẹn tái khám:

Ngày 14 sau liều 1: xét nghiệm  $\beta$ hCG, siêu âm ngã âm đạo. Nếu  $\beta$ hCG không giảm 25% so với ngày 7 sẽ tiêm bắp Methotrexate 50mg/m<sup>2</sup> (liều cuối cùng).

Tái khám mỗi tuần đến khi  $\beta$ hCG < 5IU/L và không thấy khối TNTC trên siêu âm.

\*Trường hợp  $\beta$ hCG <1000IU/L trước điều trị và sinh hiệu bệnh nhân ổn, nhà gần bệnh viện, bác sĩ đánh giá lại xem xét điều trị ngoại trú.

\*\*Can thiệp ngoại khoa: nghi ngờ xuất huyết nội trên 100ml hoặc đau bụng nhiều, đề kháng thành bụng hoặc bệnh nhân muốn phẫu thuật.

Định nghĩa thành công: Nồng độ  $\beta$ hCG < 5IU/L và không thấy khối TNTC trên siêu âm và không phải can thiệp ngoại khoa.

**Phương pháp xử lý số liệu:** Các số liệu sẽ được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn hay dưới dạng phần trăm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định khi p<0,05, sử dụng hồi quy đa biến, phép kiểm chi<sup>2</sup>, Fisher.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Theo dõi điều trị Methotrexate 152 trường hợp TNTC chưa vỡ tại Bệnh viện Hùng Vương trong thời gian 01/01/2018 đến 30/06/2018, không có trường hợp mất dấu điều trị, nghiên cứu ghi nhận được các kết quả sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	N=152	Trung bình (GTNN-GTLN)/Tỷ lệ
Tuổi (năm)	152	30,6±5,04 (19-44)
Cân nặng (kg)	152	52,6 ± 7,6 (38-92)
Diện tích da (m <sup>2</sup> )	152	1,51 ± 0,13 (1,22-2,05)
Sản khoa		
Chưa con	61	40,2%
1 con	56	36,8%
≥2 con	35	23,0%
Tiền sử TNTC		
Có	18	11,8%
Không	134	88,2%
Đau bụng trước MTX		
Có	80	52,6%
Không	72	47,4%
Đau bụng sau tiêm		
Có	24	15,8%

Không	128	84,2%
Huyết âm đạo		
Có	120	78,9%
Không	32	21,1%

Độ tuổi trung bình ghi nhận là 30,6 tuổi, cân nặng trung bình của đối tượng nghiên cứu là 52,6 ± 7,6, diện tích da trung bình 1,51 ± 0,13 m<sup>2</sup>. Bệnh nhân không có tiền sử TNTC chiếm đa số 88,2%

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

	N=152	Trung bình (GTNN - GTLN)
βhCG (IU/L)		
< 1000	80 (52,6%)	1069,67 ± 877,8
≥1000	72 (47,4%)	(55 - 4162)
Kích thước khối thai (cm)		
< 2cm	62 (40,8%)	22,585 ± 9,19
2 - 3cm	66 (43,4%)	
> 3cm	24 (15,8%)	(8 - 62)
Hiệu quả điều trị		
Thành công	134	88,2
Thất bại	18	11,8

Tỷ lệ điều trị thành công bằng Methotrexate 50 mg/m<sup>2</sup> là 88,2%.

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng liên quan đến sự thành công của phác đồ

Biến số	Thành công (%)	Thất bại (%)	OR (95%KTC)	P
Cân nặng (kg)				
<50	65(91,5)	6 (8,5)	0,93	0,226
≥50	69 (85)	12(14,8)	(0,83-1)	
βhCG (IU/L)				
<1000	76(93,8)	5(6,2)	1.14	0,021
≥1000	58(81,7)	12(18,3)	(0,77-0,98)	
Khối thai (cm)				
< 2 cm	53(85,5)	9(14,5)	1	0,508
2- 3 cm	59(89,4)	7(10,6)	1,04 (0,91-1,19)	

Bảng 5. Chi phí điều trị theo số liều MTX và số lần tái khám cho một trường hợp

Số liều	Số lần tái khám (VNĐ/1TH)				Trung bình
	1 lần	2 lần	3 lần	4 lần	
1 liều	73 (1.341.869)	13 (1.732.869)	3 (2.123.869)	0 (2.514.869)	1.360.958
2 liều	18 (1.719.238)	2 (2.110.238)	5 (2.501.238)	1 (2.892.238)	1.944.814
3 liều	1 (1.917.607)	0 (2.308.607)	0 (2.699.607)	0 (3.090.607)	1.917.607
Trung bình	1.421.960	1.783.184	2.359.724	2.892.238	

> 3 cm	22(91,7)	2(8,3)	1,07 (0,91-1,25)	0,389
Diện tích da (m <sup>2</sup> )				
<1,5	77(89,5)	9(10,5)	0,96	0,549
≥1,5	57(86,4)	9(13,6)	(0,85-1,08)	

Số liều MTX				
1 liều MTX	97(72,4)	14(77,8)	0,93(0,71 - 1,21)	0,781
Từ 2 liều MTX	37(27,6)	4(22,2)		

Phân tích đa biến cho thấy các yếu tố như cân nặng, diện tích da, kích thước khối thai, số liều MTX không ảnh hưởng đến sự thành công của điều trị bằng phác đồ Methotrexate đơn liều 50mg/m<sup>2</sup>. Các trường hợp có nồng độ βhCG <1000 IU/L sẽ có tỷ lệ thành công gấp 1.14 so với các trường hợp có nồng độ βhCG ≥1000IU/L với p<0,05.

Bảng 4. So sánh số ngày nằm viện theo hiệu quả điều trị

Đặc điểm	Tần số	Số ngày nằm viện (GTNN-GTLN)
Thành công	134	8,940 ± 4,40 (3-36)
Thất bại	18	11,833 ± 2,332 (9-18)

Thời gian βhCG âm tính đối với ca bệnh điều trị thành công

Số ca	Trung bình thời gian theo dõi đến khi βhCG âm tính (ngày)	GTNN - GTLN (ngày)
134	15,932 ± 4,885	7 - 35

Thời gian nằm viện trung bình ở các ca MTX đơn liều 50mg/m<sup>2</sup> thành công ít hơn so với các ca điều trị thất bại.

#### Tỷ lệ các tác dụng phụ

Không có bệnh nhân nào có triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thể hiện sự shock phản vệ với MTX, không có trường hợp nào bị dị ứng với MTX, có một trường hợp SGOT tăng nhẹ sau hai liều tiêm bắp MTX (>31IU/L), hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu không có thay đổi đáng kể. Không ghi nhận trường hợp nào mới bị ói hay chán ăn xuất hiện thời gian chích thuốc.

TH: trường hợp; VNĐ/TH: chi phí điều trị tính bằng Việt Nam đồng cho 1 trường hợp trong nhóm 89/152 trường hợp (56,6%) thành công với 1 liều MTX và chi phí trung bình cho điều trị 1 người là 1.360.958 VND.

#### 4. BÀN LUẬN

Thai ngoài tử cung là tình trạng trứng thụ tinh làm tổ ngoài buồng tử cung. Hơn 90% thai ngoài tử cung làm tổ tại ống dẫn trứng. Nhiều yếu tố liên quan đến tình trạng thai ngoài tử cung như tuổi mang thai, tình trạng nội tiết cơ thể, tình trạng viêm nhiễm sinh dục, tình trạng phẫu thuật vùng chậu gây viêm dính. Đối tượng bị thai ngoài tử cung trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 30 tuổi, là đối tượng trong độ tuổi sinh sản với tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi và cao nhất là 44 tuổi.

Đa số phụ nữ nhập viện sinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh, tuy nhiên Bệnh viện Hùng Vương cũng là nơi thu hút không ít các bệnh nhân từ các tỉnh thành lân cận, đặc biệt là các tỉnh miền Tây. Phần lớn các đối tượng chưa có con hoặc chưa đủ hai con, sẽ là một thách thức lớn với nhân viên y tế trong việc duy trì chức năng sinh sản cho họ trong tương lai. Đặc biệt trong đó có 11,8% đối tượng đã từng bị thai ngoài tử cung.

Các tác dụng phụ không đáng kể, có 44,1% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng và 36,2% bệnh nhân bị ra huyết âm đạo bất thường. Thống kê này thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thu Huyền. Tình trạng ra huyết âm đạo do sự làm tổ các gai nhau tại ống dẫn trứng không liên quan đến sự thành công hay thất bại của điều trị nội khoa, nhưng lại là triệu chứng khiến bệnh nhân quan ngại và khó chịu.

Nồng độ beta hCG của nhóm nghiên cứu trung bình là 1068 IU/L với kích thước khối thai trung bình là 22,6mm, là ứng cử viên đạt tiêu chuẩn điều trị nội khoa an toàn. Sự lựa chọn này tương tự các nghiên cứu điều trị nội khoa thai ngoài tử cung trên thế giới và trong nước [1].

Định nghĩa điều trị thành công thai ngoài tử cung của phác đồ MTX đơn liều là bệnh nhân không phải bị phẫu thuật, beta hCG âm tính và siêu âm không còn thấy khối thai.

Đây là một tiêu chuẩn khắt khe. Chính vì thế, tỷ lệ thành công của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu tương tự. Nghiên cứu của Alshimmiri (1) là 95%, Parichehr (5) là 89,2%, Tạ Thị Thanh Thủy (4) là 90,9%, Nguyễn Thị Minh Tâm (3) là 92,6%, Hoàng Thị Thu Huyền (2) là 91,6%. Qua phân tích đa biến chúng tôi không ghi nhận sự liên quan giữa cân nặng, diện tích da, kích thước khối thai với sự thành công. Chỉ có nồng độ beta hCG có liên quan có ý nghĩa thống kê.

Chi phí điều trị nội khoa trung bình 1.360.958 đến 1.421.960, và không cản trở cơ hội bảo tồn chức năng sinh sản của các phụ nữ bị TNTC có thu nhập thấp. Bệnh nhân sử dụng càng ít liều MTX thì chi phí càng thấp, thấp

hơn nhiều so với phẫu thuật như mổ nội soi bệnh nhân cần chi trả công phẫu thuật là 5.020.000đ, mổ bụng hở là 2.912.000đ.

Tuy nhiên, thời gian nằm viện của các bệnh nhân điều trị nội khoa bằng MTX kéo dài hơn so với các bệnh nhân quyết định phẫu thuật mà không điều trị MTX. Chi phí nhập viện của các bệnh nhân điều trị nội trú sẽ tăng theo số liều MTX mà bệnh nhân điều trị, do nhập viện để theo dõi lượng  $\beta$ hCG. Trong nghiên cứu này, 73% bệnh nhân chích MTX 1 liều duy nhất, do vậy phần lớn bệnh nhân chỉ tốn khoảng 950.869đ cho chi phí điều trị nội trú, ít hơn so với các ca bệnh chích từ 2 liều trở lên.

Đối với chi phí tái khám, đa số các bệnh nhân sau khi chích liều 1 sẽ không cần tái khám lại, nên việc tiết kiệm chi phí khám, công di chuyển và ngày giờ làm việc được hiệu quả hơn. Bệnh nhân sau chích MTX 1 liều sẽ có số lần tái khám nhiều nhất là 3 lần. Các bệnh nhân sau khi tái khám 2 lần thì không cần tiếp tục theo dõi.

#### 5. KẾT LUẬN

Điều trị nội khoa với Methotrexate ngày càng thân thiện với các trường hợp bị TNTC. Với chi phí thấp và hiếm khi có tác dụng phụ, người phụ nữ có thể bảo tồn được chức năng sinh sản trong tương lai.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alshimmiri M., AL-Saleh E, et al. (2003). Treatment of ectopic pregnancy with single intramuscular dose of methotrexate. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, Volume 268, Issue 3, 181-183.
2. Hoàng Thị Thu Huyền (2015), "Hiệu quả của Methotrexate trong điều trị nội khoa thai ngoài tử cung tại Bệnh viện Hùng Vương". *Luận văn chuyên khoa II Đại học Y Dược TP HCM*.
3. Nguyễn Thị Minh Tâm, Trần Thị Lợi (2006). "Điều trị bảo tồn thai ngoài tử cung bằng Methotrexate". *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 10, phụ bản số 1, tr.102-105.
4. 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 bệnh viện Hùng Vương", *Tạp chí Phụ sản*, 1: Trang 37-43.
5. Parichehr K., Zahra K., Azadeh M. (2013), The Importance of Gestational Sac Size of Ectopic Pregnancy in Response to Single-Dose Methotrexate. *ISRN Obstetrics and Gynecology* p1-4.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion vol 100 NO.3/ September 2013 p.638-644.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2007), "Medical management of tubal pregnancy", *Compendium of Selected Publication*, 1998.