

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA ESTROGEN TRONG HỖ TRỢ TỔNG THAI NỘI KHOA Ở CÁC THAI KỲ BỆNH LÝ

Phạm Nhật Tân, Nguyễn Thị Kim Anh
 Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh hiệu quả và mức độ chấp nhận của phác đồ phối hợp Estrogen (EST), Mifepristone (MFP) và Misoprostol (MSP) so với phác đồ tổng thai thông thường ở các thai kỳ bệnh lý.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 86 trường hợp chấm dứt thai kỳ cho sản phụ mang thai bệnh lý từ 12 tuần trở lên tại phòng Tiền sản BV Trường ĐH Y Dược Huế từ tháng 3/2016 đến tháng 6/2017. Nhóm A (gồm 41 sản phụ) được sử dụng phác đồ bổ sung Estrogen trước khi tổng thai bằng thuốc Misoprostol. Nhóm B (nhóm chứng gồm 45 sản phụ) sử dụng phác đồ thường quy kết hợp Mifepristone và Misoprostol.

Kết quả: Tỷ lệ thành công chung và sẩy hoàn toàn của nhóm A là 97% và 70%, kết quả tương ứng của nhóm B là 93% và 50%. Thời gian sẩy thai trung bình của nhóm A là 16 ± 19 giờ, ít hơn so với 23 ± 21 giờ của nhóm B ($p=0,118$). Tương tự, tác dụng phụ và mức độ hài lòng của sản phụ đến từ 2 nhóm thử nghiệm là tương đồng nhau (93% và 89%).

Tóm lại: Nhóm thử nghiệm (A) kết hợp EST + MFP + MSP có hiệu quả tổng thai và mức độ chấp nhận của sản phụ tốt hơn nhóm chứng (B) MFP + MSP nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Abstract

EVALUATING THE EFFICACY OF ESTROGEN IN SUPPORTING ON MEDICAL PREGNANCY TERMINATION REGIMEN FOR FETAL ABNORMALITY

Objective: To compare the efficacy and acceptability of two medical pregnancy termination regimens for fetal abnormality, between combination of Estrogen (EST), Mifepristone (MFP) and Misoprostol (MSP) regimen and conventional concomitant regimen.

Materials and methods: A randomized controlled trial of 86 cases of pregnancy termination for fetal abnormality from 12 weeks or more at Hue College of Medicine and Pharmacy from March 2016 to June 2017.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
 Phạm Nhật Tân,
 email: nhattan0805@gmail.com
 Ngày nhận bài (received): 10/7/2017
 Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
 15/8/2017
 Ngày bài báo được chấp nhận đăng
 (accepted): 31/8/2017

Group A (41 women) was given estrogen supplements prior to the initiation of misoprostol. Group B (the control group of 45 women) used a routine regimen combining Mifepristone and Misoprostol.

Results: The overall success rate and complete abortion of group A were 97% and 70%, whereas in group B they are 93% and 50. The mean induction abortion interval in group A was 16 ± 19 hours compared to Group B which was significantly less 23 ± 21 hours ($p = 0.118$). Addition, the side effects and satisfaction of the women from the two groups were similar (93% and 89%).

Conclusion: The test group (A), combination of EST + MFP + MSP was more effective at induced abortion and acceptability than the control group (B) MFP + MSP but the difference was not statistically significant.

1. Đặt vấn đề

Chấm dứt thai kỳ là chuyên đề lớn của sản khoa. Và với trường hợp thai bệnh lý (dị tật bẩm sinh, bệnh lý mẹ trong thai kỳ) thì các vấn đề chẩn đoán trước sinh, chỉ định điều trị, pháp lý và đạo đức càng trở nên quan trọng. Tổ chức Y tế Thế giới, Bộ Y tế và các trung tâm sản khoa lớn đã công bố nhiều phác đồ tổng thai khác nhau và chưa thống nhất. Đặc biệt, với những thai bệnh lý còn sống thì chỉ định tổng thai còn mang tính tương đối cũng như khác nhau về kết quả điều trị. Hiện nay, phác đồ tổng thai nội khoa Mifepristone kết hợp Misoprostol đang là lựa chọn hàng đầu [1] [2]. Mặc dù vậy, còn 1 tỷ lệ không nhỏ thất bại với phác đồ trên cũng như thời gian tổng thai kéo dài hơn so với các nghiên cứu mẫu trên thế giới. Kết hợp các nghiên cứu cơ bản về mối liên hệ của Estrogen đối với thụ thể Oxytocin ở cơ tử cung trong khởi phát chuyển dạ, chúng tôi đặt ra câu hỏi: Có hay không tác dụng bổ trợ của Estrogen làm tăng nhạy cảm của cơ tử cung trong các trường hợp tổng thai nội khoa? Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài trên nhằm 2 mục tiêu chính:

(1) So sánh hiệu quả của phác đồ Estrogen kết hợp Mifepristone và Misoprostol với phác đồ kết hợp Mifepristone và Misoprostol trong các trường hợp tổng thai bệnh lý.

(2) Đánh giá tác dụng phụ và mức độ chấp nhận điều trị của sản phụ.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng gồm 86 trường hợp chấm dứt thai kỳ cho sản phụ mang thai bệnh lý từ 12 tuần trở lên tại phòng Tiền sản bệnh viện Trường ĐH Y Dược Huế từ tháng 3/2016 đến tháng 6/2017.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Sản phụ từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán đơn thai bệnh lý từ 12 tuần trở lên, chưa chuyển dạ, tự nguyện tham gia đình chỉ thai nghén bằng phương pháp nội khoa.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các đối tượng có bệnh lý mãn tính như: tim mạch, suy chức năng gan thận nặng, bệnh lý tuyến thượng thân, rối loạn đông máu hay dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc, sẹo mổ thân tử cung lấy thai và dị dạng sinh dục.

Thuốc sử dụng cho nghiên cứu

- Misoprostol (Misoprostol STADA® 200 mcg, LD STADA-VN, TP. HCM) có công thức hoá học hoàn chỉnh là: \pm methyl-11 alpha, 16 dihydroxy-16methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate [43, 52] là một đồng phân của PGE1. MSP được hấp thụ nhiều và nhanh thành misoprostol acid có hoạt tính lâm sàng với Tmax là 26 phút với đường ngậm áp má và muộn hơn với đường đặt âm đạo [3].

- Mifepristone (Mifestad 200mg, STADA-VN). Tên gọi khác là RU-486, là hợp chất tổng hợp đối kháng progesterone.

- Estrogen (Estradiol valerate, biệt dược Progynova 2mg, màu xanh). Tmax từ 4-9 giờ, bán

hủy sau 24 giờ. Progynova được chứng minh an toàn tiền lâm sàng bao gồm: Hoàn toàn không có nguy cơ đặc biệt gây ung thư, gây quái thai hay đột biến gen.

Phân bố đối tượng: Nghiên cứu được thực hiện theo quy trình của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Bối cảnh chất nhạy cảm của nghiên cứu và vấn đề đạo đức, chúng tôi không thực hiện việc làm mù. Vì giới hạn về thời gian và 1 trung tâm, chúng tôi chọn hết các đối tượng đạt yêu cầu trong thời gian trên, phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm bằng ứng dụng web Random.org.

+ Nhóm thử nghiệm A: Kết hợp Estrogen, MFP và MSP.

+ Nhóm chứng B: MFP và MSP.

Phác đồ nhóm A (41 sản phụ và sơ đồ minh họa):

- Ngày thứ 1,2,3: Uống Progynova 2mg x 2 viên chia 2.

- Ngày thứ 2: Mifestad 200mg x 1 viên uống.

- Ngày thứ 4: Sử dụng MSP (*).

Phác đồ nhóm B (45 sản phụ):

- Ngày thứ 1: Mifestad 200mg x 1 viên uống.

- Ngày thứ 3: Sử dụng MSP (*).

(*) Liều dùng Misoprostol theo tuổi thai

+ Từ 12 đến dưới 18 tuần: Ngậm áp má hoặc

đặt âm đạo 200mcg MSP, đánh giá lại mỗi 4 giờ, tối đa 5 liều/ 24h.

+ Từ 18 đến dưới 22 tuần: Ngậm áp má hoặc đặt âm đạo 200mcg MSP,

+ Từ 22 tuần trở lên: Đặt âm đạo 1/2, 1/4, viên MSP 200mcg (theo tuổi thai), đánh giá lại mỗi 6 giờ, tối đa 3 liều/ 24h.

Sản phụ được theo dõi chuyển dạ, tạm ngừng dùng thuốc nếu CTC mở >2cm hoặc go 3 cơn/10 phút. Nếu sẩy thai không hoàn toàn, sản phụ được hỗ trợ gấp, nạo kiểm soát buồng tử cung. Nếu không sẩy, nghỉ 2-3 ngày rồi lặp lại liều Misoprostol lần 2. Tiếp tục không sẩy thì đánh giá thất bại và chuyển phương pháp khác. Sản phụ được siêu âm kiểm tra sau đó và tư vấn dùng kháng sinh kết hợp Misoprostol khi ra viện. Hẹn tái khám sau 1 tuần. Phác đồ điều trị trên dựa theo khuyến cáo của Bộ Y tế 2017 [4].

Các biến số thu thập trong nghiên cứu chính bao gồm:

(1) Thời gian sẩy thai từ khi bắt đầu phác đồ.

(2) Thời gian tổng thai từ khi dùng MSP.

(3) Tổng số liều và lượng MSP đã dùng.

(4) Tỷ lệ sẩy thai trong vòng 24h và tỷ lệ thành công.

(5) Các tác dụng phụ như buồn nôn, nôn, đau đầu, rối loạn tiêu hóa... và các biến chứng.

Phân tích số liệu bằng phần mềm Excel và Medcalc. So sánh các giá trị bằng phần test X^2 , t-test.

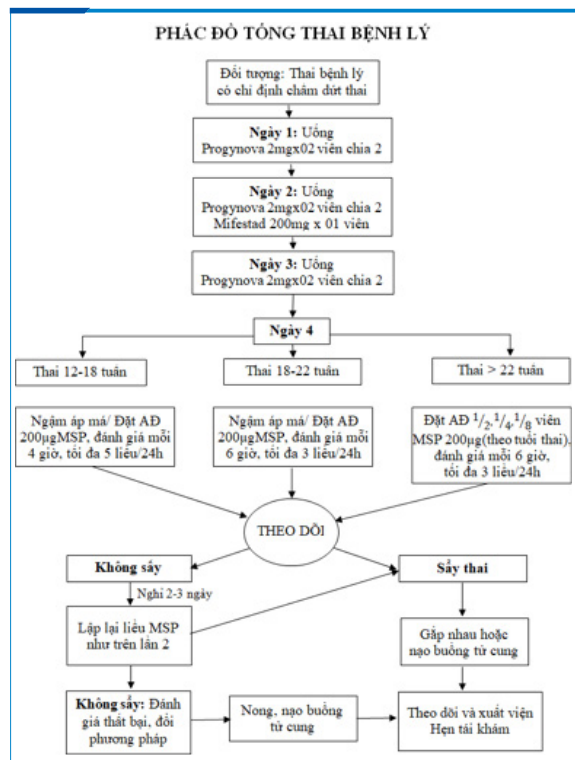
Nghiên cứu được cho phép thực hiện bởi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

3. Kết quả nghiên cứu

Bao gồm 5 bảng: Đặc điểm chung, phân loại thai bệnh lý theo ICD 10, kết quả chung, đánh giá tương quan 2 phác đồ và các tác dụng phụ.

Về đặc điểm nhân khẩu học, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không đáng kể. Tuổi thai tuân theo phân phối chuẩn. Nhóm A có độ tuổi từ 18 đến 45 và từ 18 đến 37 trong nhóm B. Nhóm B có số bệnh nhân có tiền sử phá thai nhiều hơn so với nhóm A. Ngoài ra, còn có sự khác biệt về phân bố tuổi thai trong mức chấp nhận được.

Các loại dị tật bẩm sinh và bệnh lý di truyền khác phân bố không đều trong mẫu nghiên cứu. Hay gặp nhất là dị tật về ống thần kinh như thai



Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng

Đặc điểm		Nhóm A		Nhóm B		p
Tuổi mẹ (TB, lệch chuẩn) trong khoảng 95%		28 ± 6,9 25 đến 30		28 ± 4,8 27 đến 30		
		n	%	n	%	p=0,938
Tuổi mẹ	Từ 18 đến dưới 25	12	29	11	24	
	Từ 25 đến dưới 35	22	54	29	64	
	Từ 35 trở lên	7	17	5	12	
Nghề nghiệp	Nội trợ	16	39	8	18	
	Nông dân, công nhân	8	20	12	27	
	Nghề nghiệp khác	17	42	25	55	
Địa chỉ	Thành thị	10	24	13	29	
	Nông thôn	31	76	32	71	
Trình độ học vấn	Phổ thông hoặc thấp hơn	32	78	29	64	
	Sau phổ thông	9	22	16	36	
TS sản khoa	Chưa có con	20	49	15	33	
	Có từ 1 con trở lên	21	51	30	67	
Tiền sử nạo thai	Không	40	97	41	91	
	Có	1	3	4	9	
Tuổi thai	Từ 12 đến 18 tuần	21	51	20	44	
	Từ 18 đến 22 tuần	17	41	14	31	
	Từ 22 tuần trở lên	3	8	11	24	

Bảng 2: Phân loại các thai kỳ bệnh lý theo ICD 10 dựa trên siêu âm và tư vấn di truyền

Mã ICD	Bệnh lý	Nhóm A	Nhóm B
Q00-Q07	DTBS hệ thần kinh	16	11
Q10-Q18	DTBS ở mắt, tai, mặt và cổ	0	4
Q20-Q28	DTBS hệ tuần hoàn	6	4
Q30-Q34	DTBS hệ hô hấp	3	2
Q35-Q37	Sứt môi và hở hàm ếch	1	0
Q38-Q45	DTBS khác hệ tiêu hóa	4	4
Q50-Q56	DTBS cơ quan sinh dục	0	0
Q60-Q64	DTBS hệ tiết niệu	5	5
Q65-Q79	ĐT và biến dạng hệ cơ-xương	5	6
Q80-Q89	Các DTBS khác	6	4
Q90-Q99	Bất thường NST, chưa phân loại	13	11
E70-E90	Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh	0	0
	Thai được chẩn đoán đa dị tật	9	5

vô sọ, não úng thủy (39% và 24%), kể đến là bất thường nhiễm sắc thể và chưa phân loại (32% và 24%).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thành công cuối cùng giữa 2 nhóm.

Có sự khác biệt không đáng kể về tỷ lệ sảy hoàn toàn ở 2 nhóm.

Biểu đồ 1 so sánh thời gian ra thai trung bình giữa 2 nhóm. Nhóm A có thời gian sảy thai là 16 ± 19 giờ và 23 ± 21 ở nhóm B.

Biểu đồ 2 so sánh tổng liều MSP đã dùng giữa 2 nhóm theo tuổi thai. Trong đó, sự khác biệt ở nhóm tuổi thai từ 22 tuần trở lên có ý nghĩa thống kê.

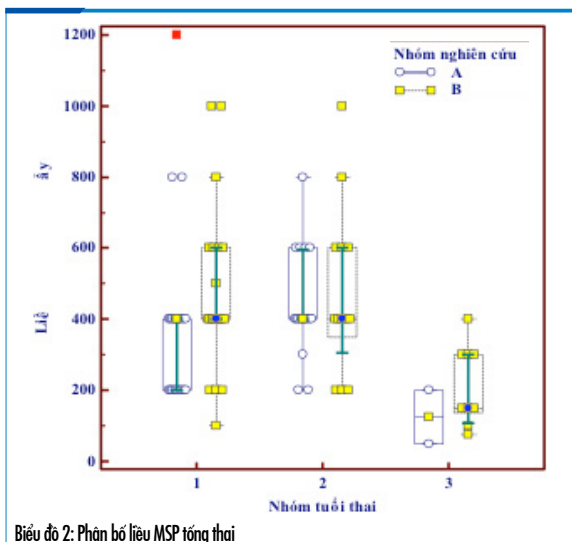
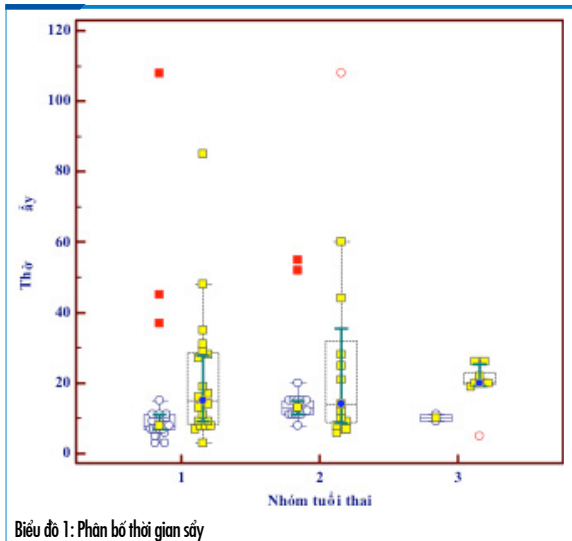
Nhìn chung, các tác dụng phụ ghi nhận trên 2 nhóm là tương đồng nhau. Trong đó, hay gặp nhất

Bảng 3: Trình bày tỷ lệ thành công thực sự của 2 nhóm

Điều trị	Nhóm A (n=41)	Nhóm B (n=45)	p
Thành công	40 (97%)	42 (93%)	0,118
- Sảy hoàn toàn	28 (70%)	21 (50%)	
Thất bại	1 (3%)	3 (7%)	0,816
Thành công trong đợt dùng MSP đầu	38 (93%)	40 (89%)	

Bảng 4: So sánh tương quan hiệu quả của 2 phác đồ

Biến số	Nhóm A	Nhóm B	p
1. Thời gian sảy từ đầu phác đồ (giờ)	84 ± 18	73 ± 22	0,016
2. Thời gian sảy từ khi dùng MSP (giờ)	16 ± 19	23 ± 21	0,118
- Từ 12 đến dưới 17 tuần	16 ± 23	21 ± 18	0,275
- Từ 18 đến dưới 22 tuần	18 ± 14	27 ± 29	0,254
- Từ 22 tuần trở lên	10 ± 1,4	20 ± 6	0,079
3. Số ca sảy thai trong 24h đầu (n,%)	35 (85%)	28 (62%)	
4. Số lượt dùng Misoprostol trung bình	2,08 ± 1,07	2,55 ± 1,08	0,051
5. Tổng liều Misoprostol gây sảy (µg)			
- Từ 12 đến dưới 18 tuần	390 ± 257	480 ± 244	0,108
- Từ 18 đến dưới 22 tuần	441 ± 154	477 ± 239	0,423
- Từ 22 tuần trở lên	125 ±	214 ± 113	0,0004



Bảng 5: Tác dụng phụ

Tác dụng phụ	Nhóm A N=41	Nhóm B N=45	p
Buồn nôn	12 (29%)	12 (27%)	p>0,05
Chóng mặt	10 (24%)	11 (24%)	
Mệt mỏi	15 (37%)	16 (36%)	
Đau đầu	13 (32%)	10 (22%)	
Sốt và ớn lạnh	16 (39%)	14 (31%)	
Tiêu chảy	2 (5%)	3 (7%)	
Nôn	0	1 (2%)	
Mức độ hài lòng	39 (95%)	40(89%)	

bao gồm buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi, sốt và ớn lạnh. Đối tượng tham gia nghiên cứu tỏ ra hài lòng với kết quả điều trị đã theo dõi.

4. Bàn luận

Với sự phát triển nhanh chóng của chẩn đoán trước sinh, vấn đề đình chỉ thai kỳ sớm đang trở nên ngày một quan trọng. Các phương pháp ngoại khoa (cắt tử cung, nong & gắp) tỏ ra nhanh chóng nhưng tiềm ẩn các biến chứng nghiêm trọng như thủng tử cung, nhiễm trùng nội mạc hoặc trong ổ bụng, hạn chế chức năng sinh lý cổ tử cung cho thai kỳ trong tương lai, xuất huyết quá mức và thậm chí một tỷ lệ tử vong bà mẹ [5]. Bên cạnh đó, thủ thuật ngoại khoa còn đòi hỏi tay nghề của người thầy thuốc và các phương tiện hỗ trợ kèm theo. Vì lẽ đó và sự phổ biến của thuốc phá thai, Misoprostol là lựa chọn hàng đầu trên thế giới. Năm 2017, Bộ Y tế tiếp tục chương trình tập huấn đào tạo hướng dẫn quốc gia đối với phá thai an toàn từ 13 đến 22 tuần theo liều 200mcg đặt âm đạo hoặc ngậm áp má mới 4 giờ với thai dưới 18 tuần, tối đa 5 liều/24h và mỗi 6 giờ tối đa 3 liều/24h [4]. Đây cũng là liều lượng được áp dụng trong nghiên cứu.

Mifepristone (hoặc RU-486), một loại thuốc tổng hợp đối kháng progesterone cũng được sử dụng phổ biến. Nó không có sẵn ở hầu hết các quốc gia, tuy nhiên, việc kết hợp Mifepristone và Misoprostol có hiệu quả cao nhất và thời gian điều trị ngắn nhất [2], [5].

Estrogen là hormon nội tiết sinh dục có nhiều vai trò đối với người phụ nữ. Từ những thập niên 90 của thế kỷ XX đã có nhiều nghiên cứu tìm hiểu vai trò của Estrogen trong thai kỳ. Một trong số đó khẳng định rằng: Estrogen (mà chủ yếu là Estradiol) có tác dụng là tăng nhạy cảm của receptor Oxytocin trên cơ tử cung, có tác dụng hỗ trợ tăng tác dụng

của Prostaglandin trong khởi phát chuyển dạ. Từ đó, Estrogen hỗ trợ khởi phát chuyển dạ với các phác đồ phá thai nội khoa [6].

Điểm khác biệt chính giữa 2 phác đồ là sự bổ sung Estrogen với biệt dược Progynova 2mg ở nhóm thử nghiệm. Do đó, nhóm thử nghiệm sẽ kéo dài điều trị trên lý thuyết thêm 24 giờ so với phác đồ thông thường.

Nghiên cứu này khẳng định rằng cả 2 phác đồ tổng thai nội khoa dùng Misoprostol cho thai từ 12 tuần trở lên là có hiệu quả cao và an toàn cho bà mẹ. Có 3% trường hợp thất bại khi sử dụng phác đồ thử nghiệm và 7% trường hợp thất bại ở phác đồ thường quy và không có trường hợp tai biến nào đáng kể như chảy máu nặng hay vỡ tử cung trên cả 2 phác đồ. Phác đồ thử nghiệm có tổng thời gian ra thai từ đầu phác đồ dài hơn, tuy nhiên, thời gian ra thai trung bình từ liều Misoprostol đầu tiên ngắn hơn. Sự khác biệt này khá rõ ràng dù chưa có ý nghĩa thống kê theo test Fisher. Kết quả này có thể gợi ý vai trò của Estrogen trong chấm dứt thai kỳ. Trong khuôn khổ nghiên cứu vì hạn chế về cỡ mẫu và đạo đức nghiên cứu nên kết quả thu nhận được còn nhiều yếu tố nhiễu như tâm lý sản phụ, quan điểm tư vấn của thầy thuốc, thời gian tuân thủ điều trị, chi phí điều trị ...

Nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt về số lần dùng Misoprostol và tổng liều. Nhóm thử nghiệm có số lần đặt thuốc thấp hơn $2,08 \pm 1,07$ so với $2,55 \pm 1,08$ của nhóm chứng. Do đó, liều lượng Misoprostol cũng có xu hướng thấp hơn. Trong đó, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với nhóm tuổi thai từ 22 tuần trở lên. Đặc biệt, tỷ lệ thành công trong 24 giờ đầu của nhóm thử nghiệm cao hơn khá nhiều so với nhóm chứng (85% so với 62%). Về hình thức sẩy thai, nghiên cứu khảo sát trên nhóm tuổi thai khá dài từ 12 tuần đến 29 tuần, do đó, hình thức sẩy và sinh có sự khác nhau. Để đơn giản hóa, chúng tôi chỉ phân làm 2 nhóm chính là sẩy thai tự nhiên và nhóm sẩy tự nhiên có hỗ trợ can thiệp thủ thuật bằng gắp hoặc nạo buồng bằng thìa rỗng. Kết quả nhóm thử nghiệm cũng có tỷ lệ sẩy tự nhiên cao hơn (70% so với 50%).

Ngoài ra, một số vấn đề khác mà nghiên cứu không đặt trọng tâm là mối liên quan giữa số lần mang thai và thời gian sẩy thai, đường dùng Misoprostol: đặt âm đạo hoặc ngậm áp má. Sử

dụng Misoprostol theo các đường khác nhau có thể tạo ra các hiệu quả khác nhau. Dickinson [7] và Janet [8] tìm thấy rằng việc sử dụng MSP đường uống có khởi đầu nhanh, hấp thu tốt và có điểm tập trung huyết thanh sớm và cao hơn so với đường âm đạo, tuy nhiên độ tập trung ở đường âm đạo lại kéo dài lâu hơn. Đỉnh tập trung của MSP acid tại đường âm đạo là sau 80 phút nhưng giảm thấp rất chậm. Tác dụng phụ ở nhóm ngậm áp má có xu hướng cao hơn nhưng có thể chấp nhận được dựa theo mức độ hài lòng của sản phụ (93% và 89%) [7], [9], [10]. Tuy vậy, chúng ta cũng nên hiểu khía cạnh tâm lý của việc chấm dứt thai sản cho người mẹ để cung cấp phương thức thay thế khi cần.

5. Kết luận

Phác đồ có bổ sung Estrogen ở nhóm thử nghiệm cho kết quả tốt hơn về tỷ lệ thành công chung và sẩy hoàn toàn là 97% và 70%, so với nhóm chứng tương ứng là 93% và 50%. Nhóm thử nghiệm cũng có tỷ lệ sẩy thai trong 24 giờ đầu và trong đợt dùng Misoprostol đầu tiên cao hơn nhóm chứng (93% và

85% so với 89% và 62%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,066$). Thời gian sẩy thai trung bình của nhóm A là 16 ± 19 giờ ít hơn so với 23 ± 21 giờ của nhóm B ($p=0,118$). Tương tự, kết quả nhận được ở số lần dùng MSP trung bình và liều MSP. Trong đó, chỉ có nhóm tuổi thai từ 22 tuần trở lên sự khác biệt về liều MSP có ý nghĩa thống kê. Về mức độ chấp nhận của 2 phác đồ, nghiên cứu ghi nhận tác dụng phụ và mức độ hài lòng của sản phụ là tương đồng nhau (93% và 89%). Trong đó, tác dụng phụ hay gặp như là sốt và ớn lạnh, mệt mỏi (>30%), buồn nôn, đau đầu,...

Như vậy, có thể nói rằng phác đồ bổ sung Estrogen có hiệu quả và mức độ chấp thuận tốt so với phác đồ thông thường kết hợp Mifepristone và Misoprostol nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Với các kết quả khả quan từ phác đồ bổ sung Estrogen, chúng tôi mong muốn được mở rộng nghiên cứu ra nhiều đối tượng hơn và nâng cao chất lượng để hạn chế các yếu tố nhiễu. Việc thực hiện các thử nghiệm này có thể thúc đẩy việc chăm sóc tốt hơn và đồng nhất hơn đối với phụ nữ yêu cầu chấm dứt thai kỳ ở nước ta.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Mạnh Linh (2013), "Tổ Chức Y Tế Thế Giới khuyến cáo sử dụng Misoprostol trong sản phụ khoa", Tạp Chí Phụ Sản, tr. 70-74.
2. Hajo Wildschut, Marieke I. Both et al (2011), "Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy", Cochrane Database of Systematic Reviews(1).
3. O. S. Tang, H. Schweer et al (2002), "Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol", Hum Reprod. 17(2), tr. 332-6.
4. Bộ Y tế - Vụ sức khỏe bà mẹ trẻ em (2017), Tài liệu đào tạo hướng dẫn quốc gia về chăm sóc sức khỏe sinh sản - Phần phá thai an toàn, Hà Nội.
5. S. Lalitkumar, M. Bygdeman et al (2007), "Mid-trimester induced abortion: a review", Hum Reprod Update. 13(1), tr. 37-52.
6. L. K. Petersen, N. Ulbjerg et al (1991), "[Local estrogen premedication reduces the abortion time in prostaglandin E1 analogue-induced abortion

in the 2nd trimester]", Ugeskr Laeger. 153(21), tr. 1486-7.

7. J. E. Dickinson and S. F. Evans (2003), "A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality", Obstet Gynecol. 101(6), tr. 1294-9.

8. D. Jannet, N. Aflak et al (1996), "Termination of 2nd and 3rd trimester pregnancies with mifepristone and misoprostol", Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 70(2), tr. 159-63.

9. A. Aronsson, M. Bygdeman et al (2004), "Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration", Hum Reprod. 19(1), tr. 81-4.

10. Y. P. Geels, M. C. de Gouberville et al (2010), "Comparing vaginal and sublingual administration of misoprostol for labour induction in women with intra-uterine fetal death", Trop Doct. 40(2), tr. 77-80.