

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CHỮA NGOÀI TỬ CUNG CHỮA VỠ BẰNG METHOTREXAT TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TUYÊN QUANG

VƯƠNG TIẾN HÒA, NGUYỄN TRỌNG THUẬT

TÓM TẮT

Nghiên cứu hồi cứu 149 bệnh nhân CNTC chưa vỡ được điều trị bằng MTX tại Bệnh viện Tuyên Quang từ 8/2009 đến 8/2012, kết quả như sau: tuổi từ 21 đến 30 chiếm tỷ lệ cao nhất là 51,8%, dưới 20 tuổi chiếm 7,3% và trên 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,3%. Chưa có con chiếm tỷ lệ 27,5%, một con chiếm tỷ lệ cao nhất 46,3%, và 2 con chiếm 21,5%, 3 con chiếm tỷ lệ thấp nhất là 4,7%. Đau bụng chiếm tỷ lệ 83,2%, ra huyết bất thường chiếm tỷ lệ 74,5% và chậm kinh chiếm tỷ lệ 75,2%. Kích thước khối chửa là ≤ 3 cm, trong đó số trường hợp có kích thước $\leq 1,5$ cm chiếm tỷ lệ 34,9% và kích thước khối chửa từ 1,6 đến ≤ 3 cm chiếm tỷ lệ 65,1%. Nồng độ β hCG ≤ 5.000 IU/L trong đó nồng độ β hCG < 1.000 IU/L chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, nồng độ β hCG 2.000 - < 3.000 IU/L chiếm tỷ lệ thấp nhất là 10,0%.

Tỷ lệ điều trị thành công cao ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối chửa $\leq 1,5$ cm chiếm tỷ lệ 92,3%. Nhóm có kích thước khối chửa từ 1,6 đến ≤ 3 cm điều trị thành công với tỷ lệ 86,6%

Tỷ lệ điều trị thành công là 88,6%, trong đó điều trị một lần chiếm tỷ lệ 81,1%, điều trị 2 lần chiếm tỷ lệ 15,1%, điều trị 3 lần chiếm tỷ lệ 3,8% trong tổng số bệnh nhân điều trị thành công. Thất bại 11,4%, những bệnh nhân này đều được chuyển phẫu thuật nội soi.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, đau đầu nhẹ, mệt mỏi, chóng mặt gặp 2-3% và tự hết sau 2 đến 3. Không có trường hợp nào giảm 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu

Kết luận: tỷ lệ thành công MTX trong điều trị CNTC chưa vỡ cao và có thể sử dụng ở các tỉnh miền núi

Từ khóa: MTX, chửa ngoài tử cung, chửa ngoài tử cung chưa vỡ, túi thai

Summary

A retrospective study on 149 patients suffering unruptured ectopic pregnancy treated with MTX in Tuyên Quang Hospital from 8/2009 to 8/2012, the results are: The age of 21 to 30 is 51.8 % accounted for the highest percentage, under age 20 was 7.3% and in the 40 lowest percentage (with 3.3 %). The high proportion among of not yet child birth (was 46.3 %). The women who has not children was 27.5 %, having 2 children proportion accounted for 21.5 % and 3 children was 4.7 %. Abdominal pain was 83.2 %, Vaginal hemorrhage was 74.5 %, and menstrual late was 75.2%. The dimension of pregnancy sac was ≤ 3 cm, in which case the size of ≤ 1.5 cm was 34.9 % and the size from 1.6 to ≤ 3 cm accounted for 65, 1 %. The β hCG concentrations ≤ 5.000 IU / L in the β hCG concentration $< 1,000$ IU / L was 56.4 %; the concentration β hCG 2,000 - $< 3,000$ IU / L, the lowest percentage is 10.0 %.

Treatment success rate is high in patients with the

size of gestation sac ≤ 1.5 cm was 92.3 %. The group has pregnancy sac from 1, 6 to ≤ 3 cm, the rate treatment success was 86.6 %

The general rate of successful was 88.6 %, which once the first injection was 81.1 %, the second injection was 15.1 % and the third was 3.8 % in total number of patients treated successfully. The failure was 11.4 %; these patients are transferred laparoscopic surgery.

The side effects: nausea, mild headache, fatigue, dizziness meet 2-3 % and spontaneously disappeared after 2 to 3 days. No any cases decreased red blood cell, leukocytes, platelets

Conclusion: The rate of success of MTX in the treatment of unruptured is high and can be used in mountainous areas

Keywords: MTX, ectopic pregnancy, unruptured ectopic pregnancy, gestation sac

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chửa ngoài tử cung (CNTC) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho mẹ trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chửa ngoài tử cung ảnh hưởng đến sức khỏe cũng như khả năng sinh sản của phụ nữ trên khắp thế giới đặc biệt là các nước đang phát triển. Trong những năm qua, chẩn đoán và xử trí CNTC đã có nhiều tiến bộ, tuy nhiên áp dụng các kỹ thuật mới và chẩn đoán sớm ở các tỉnh vẫn còn nhiều hạn chế, đặc biệt là các tỉnh ở vùng sâu, vùng xa vẫn còn nhiều hạn chế. Tuyên Quang là một tỉnh miền núi phía bắc, đã sử dụng MTX trong điều trị CNTC nhưng chưa được đánh giá một cách tổng thể, vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu

- **Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của chửa ngoài tử cung chưa vỡ điều trị bằng MTX tại khoa Sản bệnh viện Đa khoa Tuyên Quang.**

- **Đánh giá hiệu quả điều trị chửa ngoài tử cung chưa vỡ bằng methotrexat và tác dụng không mong muốn**

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán là chửa ngoài tử cung chưa vỡ, được điều trị bằng MTX tại khoa Sản bệnh viện Đa khoa Tuyên Quang:

Nồng độ β hCG ban đầu ≤ 5.000 IU/l, kích thước khối chửa ≤ 3 cm, chưa có tim thai, không có dịch cùng đồ, huyết động ổn định, công thức máu, chức năng gan, thận bình thường, hồ sơ, bệnh án đầy đủ MTX tiêm 50mg/5ml, hãng sản xuất: Ebewe - Áo

2. Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả cắt ngang. Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2009 đến tháng 8/2012. **Cỡ mẫu:** tất cả bệnh nhân CNTC chưa vỡ được điều trị bằng MTX tại khoa Sản bệnh viện Đa khoa Tuyên Quang có đủ tiêu chuẩn lựa chọn thể hiện trong bệnh án. Thuốc được sử dụng theo phác đồ: MTX 1mg/bệnh nhân/ lần tiêm bắp, tối đa 3 lần.

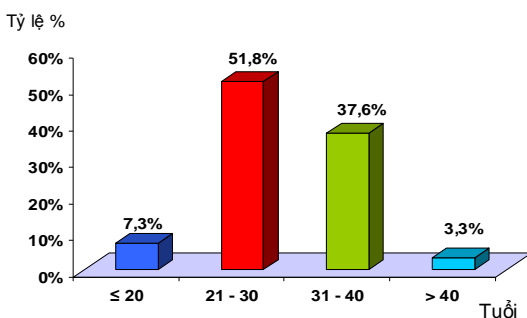
Những bệnh nhân sau khi tiêm methotrexat sẽ được định lượng lại β hCG vào ngày thứ 4, thứ 7, thứ 14 và ngày thứ 21.

3. Các biến số nghiên cứu: Tuổi, tiền sử sản phụ khoa, lâm sàng, kích thước khối thai trên siêu âm, nồng độ β hCG. **Hiệu quả điều trị:** Đánh giá các triệu chứng lâm sàng, kích thước khối chửa, nồng độ β hCG sau mũi tiêm thứ nhất, thứ 2 và thứ 3. Số ngày điều trị, tác dụng không mong muốn.

- Thất bại: β hCG tăng hoặc không giảm sau 3 lần tiêm, có dấu hiệu CNTC vỡ chuyển sang phẫu thuật.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tuổi



Biểu đồ 1. Tuổi

Tuổi từ 21 đến 30 chiếm tỷ lệ cao nhất là 51,8%, dưới 20 tuổi chiếm 7,3% và trên 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,3%.

2. Tình trạng sinh đẻ

Bảng 1. Tiền sử sinh đẻ của bệnh nhân

STT	Số con	n	Tỷ lệ (%)
1	Chưa có	41	27,5
2	1 con	69	46,3
3	2 con	32	21,5
4	3 con	7	4,7
Tổng số		149	100

Một con chiếm tỷ lệ cao nhất 46,3%, chưa có con chiếm tỷ lệ 27,5% và 2 con chiếm 21,5%. Còn số bệnh nhân có 3 con chiếm tỷ lệ thấp nhất.

3. Tiền sử phẫu thuật

Bảng 2. Tiền sử phẫu thuật

STT	Loại phẫu thuật	n	Tỷ lệ (%)
1	Mổ lấy thai	28	18,8
2	Mổ CNTC	17	11,4
3	Không mổ	104	69,8
Tổng số		149	100

Có 104 bệnh nhân không mổ chiếm tỷ lệ cao nhất 69,8%. Mổ lấy thai có 28 bệnh nhân chiếm 18,8% và có 17 bệnh nhân mổ CNTC chiếm tỷ lệ 11,4%.

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng		Có	Không	Tổng số
		n	124	25
Đau bụng	%	83,2	16,8	100
	n	111	38	149
Ra huyết bất thường	%	74,5	25,5	100
	n	112	37	149
Chậm kinh	%	75,2	24,8	100

Đau bụng chiếm tỷ lệ 83,2%, ra huyết bất thường chiếm tỷ lệ 74,5% và chậm kinh chiếm tỷ lệ 75,2%.

Kích thước khối chửa trên siêu âm trước điều trị
Kích thước khối chửa $\leq 1,5$ cm là 52 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 34,9% và 97 bệnh nhân có kích thước khối chửa từ 1,6 đến ≤ 3 cm chiếm tỷ lệ 65,1%.

Khi bắt đầu điều trị, nồng độ β hCG trung bình là: 1.628,9 IU/l.

Bảng 4. Nồng độ β hCG trước khi điều trị

Nồng độ β hCG (IU/l)	n (bệnh nhân)	Tỷ lệ (%)
< 1.000	84	56,4
1.000 - < 2.000	32	21,5
2.000 - < 3.000	15	10,0
3.000 - \leq 5.000	18	12,1
Tổng số	149	100

Nồng độ β hCG trước điều trị của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Nồng độ β hCG thấp nhất là 101,1 IU/L và cao nhất là 4.971 IU/L. Trong đó nồng độ β hCG < 1.000 IU/l chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, nồng độ β hCG 2.000 - < 3.000 IU/l chiếm tỷ lệ thấp nhất là 10,0%.

2. Đánh giá hiệu quả điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX.

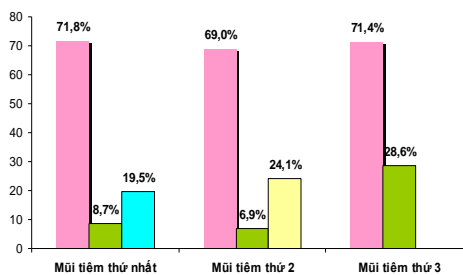
Bảng 5. Kết quả điều trị và kích thước khối chửa của bệnh nhân tại mẫu nghiên cứu

Kích thước khối chửa (cm)		Kết quả		Tổng số
		Thành công	Thất bại	
$\leq 1,5$	n	48	4	52
	%	92,3	7,7	100
1,6 - ≤ 3	n	84	13	97
	%	86,6	13,4	100
Tổng	n	119	30	149
	%	79,9	20,1	100

P<0,05

Tỷ lệ điều trị thành công cao ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối chửa $\leq 1,5$ cm chiếm tỷ lệ 92,3%. Nhóm có kích thước khối chửa từ 1,6 đến ≤ 3 cm điều trị thành công với tỷ lệ 86,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với P<0,05. Điều này cho thấy kích thước khối chửa càng nhỏ tỷ lệ điều trị thành công càng cao.

Tiêm mũi 1: Thành công 120, Tiêm liều thứ 2 : 29. Thành công 22. Tiêm mũi 3 : 7 bệnh nhân thành công 5 thất bại 2 phải nội soi



Biểu đồ 4. Kết quả điều trị theo mũi tiêm

3. Kết quả điều trị chung

Bảng 6. Kết quả điều trị bệnh nhân CNTC bằng

MTX

Kết quả điều trị	n (bệnh nhân)	Tỷ lệ (%)
Thành công	132	88,6
Thất bại	17	11,4
Tổng số	149	100

Điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX thành công với tỷ lệ 88,6% và thất bại 11,4%.

4. Thời gian theo dõi điều trị

Thành công (132) ngày theo dõi : 132 Thành công Trung bình 16 ngày. Tổng ngày theo dõi : 2112 ngày

5. Tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị bằng MTX

Bảng 7. Tác dụng không mong muốn của MTX

Triệu chứng	Có		Không		Tổng
	n	%	n	%	
Buồn nôn và nôn	5	3,4	144	96,6	149
	3	2,0	146	98,0	149
Đau đầu	3	2,0	146	98,0	149
	3	2,0	146	98,8	149
Mệt mỏi, hoa mắt, hay chóng mặt.	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Giảm 3 dòng (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu)	0	0	0	0	0
Ngộ độc	0	0	0	0	0

Trong số 149 bệnh nhân điều trị chỉ có 5 trường hợp có triệu chứng buồn nôn (không có nôn) chiếm tỷ lệ 3,4%, có 3 trường hợp đau đầu nhẹ (2,0%) và 3 bệnh nhân mệt mỏi, chóng mặt (2,0%). Các triệu chứng này giảm dần và tự hết sau 2 đến 3 ngày dùng thuốc. Không ảnh hưởng đến huyết học (không làm giảm 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu)

BÀN LUẬN

1. Tuổi

Độ tuổi từ 17 tuổi đến 49 tuổi. Trong đó nhóm từ 21 tuổi đến 30 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%), tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Học [3], Vũ Thanh Vân [8], Phùng Thị Lan Anh [1] và Hà Minh Tuấn [7]. Đây là nhóm bệnh nhân đang trong độ tuổi sinh đẻ nên tỷ lệ CNTC cũng như nhu cầu điều trị bằng VTC cao hơn ở các độ tuổi khác.

2. Tình trạng sinh đẻ và tiền sử phẫu thuật

Trong số 149 bệnh nhân điều trị nội khoa CNTC chưa vỡ bằng MTX có 27,5% bệnh nhân chưa có con và 46,3% bệnh nhân mới có một con. Đây là nhóm đối tượng còn có nhu cầu sinh con nên chiếm tỷ lệ cao 73,8% và được ưu tiên chỉ định nội khoa, bảo tồn chức năng sinh sản. Đã có 2 con chiếm tỷ lệ 21,5% và 3 con chiếm tỷ lệ 4,7%.

Có 30,2% bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật trong đó có 18,8% bệnh nhân mổ lấy thai và có 11,4 bệnh nhân có tiền sử mổ CNTC. Điều trị nội khoa cho đối tượng có tiền sử phẫu thuật có nhiều lợi ích là tránh được nguy cơ dính do lần mổ trước, tránh được tâm lý nặng nề cho bệnh nhân khi trải qua nhiều cuộc phẫu thuật. Đặc biệt điều trị nội khoa bảo tồn bằng MTX là rất cần thiết đối với những bệnh nhân đã có tiền sử mổ CNTC mà vẫn còn nhu cầu sinh đẻ.

3. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu này triệu chứng đau bụng chiếm tỷ lệ 83,2%. Theo kết quả nghiên cứu của Vương Tiến Hòa đau bụng là 73,3% [2], Nguyễn Thị

Bích Thanh là 73,96% [4], Hà Minh Tuấn là 72,3% [7]. Như vậy dấu hiệu đau bụng trong nghiên cứu này cao hơn do Tuyên Quang là một tỉnh miền núi nhận thức về chăm sóc sức khỏe còn hạn chế nên đa phần bệnh nhân khi có dấu hiệu đau bụng mới đến bệnh viện khám.

Ra huyết bất thường đường âm đạo trước hoặc sau ngày kinh gặp trong 74,5% số bệnh nhân. Theo kết quả nghiên cứu của Vương Tiến Hòa ra huyết bất thường là 92% [2], Nguyễn Thị Bích Thanh [4] là 90,6% và Hà Minh Tuấn 82,4% [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thấp hơn các nghiên cứu trên do bệnh nhân điều trị nội khoa CNTC bằng MTX thường được chẩn đoán sớm khi chưa có đầy đủ các dấu hiệu lâm sàng, hơn nữa tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của các tác giả nêu trên như nghiên cứu của Hà Minh Tuấn 2010 lựa chọn kích thước khối chứa không quá 5 cm, nồng độ β hCG > 5000 IU/l [7].

Trong nghiên cứu này dấu hiệu chậm kinh chiếm tỷ lệ 75,2% (112/149), bệnh nhân chậm kinh lâu nhất là 28 ngày được đưa vào điều trị, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Học chậm kinh gặp trong 71,8% bệnh nhân [3], Hà Minh Tuấn 71,1% [7]. Có 24,8% bệnh nhân không có dấu hiệu chậm kinh nhưng bệnh nhân này chỉ đi khám khi có dấu hiệu đau bụng hoặc kèm theo ra huyết bất thường. Khi vào viện được kết hợp làm xét nghiệm định lượng β hCG và kết hợp siêu âm đầu dò cho chẩn đoán xác định CNTC. Theo Vương Tiến Hòa những người ra huyết trước hoặc đúng ngày theo chu kỳ kinh nguyệt có nguy cơ bị CNTC cao gấp 10,45 lần so với những người chỉ chậm kinh đơn thuần [2].

4. Kích thước khối chứa trên siêu âm

Kết quả có 34,9% (52/149) có kích thước khối chứa $\leq 1,5$ cm và có 65,1% (97/149) bệnh nhân có kích thước khối chứa 1,6 - ≤ 3 cm. Trường hợp có kích thước khối chứa bé nhất là 7mm và lớn nhất là 3cm. Kích thước khối chứa trên siêu âm đưa vào nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của Tạ Thanh Thủy và Đỗ Danh Toàn (2004) [24], Nguyễn Văn Học 2004 [3], Vũ Thanh Vân 2006 [8]. Tuy nhiên lại nhỏ hơn so với nghiên cứu Ling FW kích thước khối chứa được lựa chọn không quá 4cm [12] và nghiên cứu của Hà Minh Tuấn 2010 kích thước khối chứa không quá 5 cm [7].

Việc lựa chọn nồng độ β hCG trước điều trị cũng ảnh hưởng nhiều tới kết quả nghiên cứu, nếu nồng độ β hCG thấp thì khả năng thành công cao, độ an toàn cao, thời gian điều trị ngắn hơn. Chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân có nồng độ β hCG ≤ 5000 IU/L với nồng độ β hCG thấp nhất được chọn là 101,1 IU/L và nồng độ β hCG cao nhất là 4971 IU/L. Trong đó nồng độ β hCG < 1000 IU/l chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, nồng độ β hCG 2000 - <3000 IU/l chiếm tỷ lệ thấp nhất là 10,0%. Bệnh nhân có nồng độ β hCG thấp nhất khi vào điều trị là 101,1 IU/l, đã có một con với các triệu chứng chậm kinh, ra huyết bất thường, siêu âm có khối chứa cạnh tử cung vào viện sau 48h theo dõi và định lượng lại β hCG tăng lên 125,6 IU/l

và được điều trị thành công với một liều 1 lần tiêm MTX. Bệnh nhân có nồng độ β hCG cao nhất là 4971 IU/l, siêu âm có khối chửa, chậm kinh 15 ngày, đau bụng đến khám và được chỉ định điều trị nội khoa bằng MTX, sau một liều MTX định lượng lại β hCG vào ngày thứ 7 tăng lên 7.207,5 IU/l (tăng > 30%) bệnh nhân thấy đau bụng nhiều, ra máu âm đạo, siêu âm kích thước khối chửa tăng chuyển phẫu thuật nội soi lấy khối chửa. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng rất ít bệnh nhân đến viện khi nồng độ β hCG còn thấp và không có các triệu chứng lâm sàng như đau bụng, chậm kinh ra huyết bất thường. Với nồng độ β hCG < 80 IU/l rất khó chẩn đoán nhiều khi chỉ là chửa ngoài tử cung tự thoái triển, không cần điều trị mà chỉ cần theo dõi.

Chúng tôi chọn nồng độ β hCG \leq 5.000 IU/l, theo phác đồ điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX của bệnh viện Phụ sản Trung Ương với. Theo Hà Minh Tuấn, bệnh nhân có β hCG > 5.000 IU/l có nguy cơ điều trị thất bại gấp 4,816 lần bệnh nhân có β hCG \leq 5000 IU/l (OR=4,816; 95%CI: 1.282-18,094) [7].

Mối liên quan giữa kết quả điều trị với kích thước khối chửa

Tỷ lệ điều trị thành công cao ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối chửa \leq 1,5 cm chiếm tỷ lệ 92,3%, Nhóm có kích thước khối chửa từ 1,6 đến \leq 3 cm điều trị thành công với tỷ lệ 86,6%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$. Điều này cho thấy kích thước khối chửa càng bé tỷ lệ điều trị thành công càng cao, tương tự như kết quả nghiên cứu của Phùng Thị Lan Anh [1]. Theo Hà Minh Tuấn bệnh nhân có kích thước khối chửa > 3 cm có nguy cơ điều trị thất bại cao gấp 2,629 lần bệnh nhân có kích thước khối chửa \leq 3 cm (OR=2,629; 95%CI: 1.282-18,094) [7].

Thay đổi nồng độ β hCG của bệnh nhân sau đưa thuốc lần 1.

Sau mũi tiêm MTX thứ nhất hầu hết các tác giả như: Ling FW [11], Lipscomb [12], Nguyễn Văn Học [3], Vũ Thanh Vân [8] cho định lượng lại β hCG vào ngày 2, ngày 4, ngày 7. Trong những nghiên cứu gần đây của Thurman và Hà Minh Tuấn bệnh nhân sẽ được định lượng lại β hCG vào ngày thứ 7 sau tiêm MTX [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cho bệnh nhân xét nghiệm lại β hCG vào ngày 4, ngày 7, ngày 14 và ngày 21 để theo dõi, kiểm soát chặt chẽ sự thay đổi của nồng độ β hCG sau tiêm và có thể tiên lượng, dự báo sự cần thiết đối với mũi tiêm MTX thứ 2. Chúng tôi không định lượng lại nồng độ β hCG vào ngày 2 vì theo một số tác giả trong và ngoài nước cho rằng giá trị này ít có ý nghĩa. Theo nghiên cứu của Phùng Thị Lan Anh nồng độ β hCG của ngày thứ 4 sau tiêm để tiên lượng và có hướng điều trị tiếp theo [1].

Theo dõi sau mũi tiêm thứ nhất 4 ngày, số bệnh nhân có β hCG giảm nhanh >30% (74/149) chiếm tỷ lệ 49,7%. Số còn lại giảm chậm và tăng số này cần theo dõi và định lượng tiếp vào ngày thứ 7.

Ở ngày thứ 7: 149 bệnh nhân được định lượng lại β hCG có: 93 bệnh nhân giảm nhanh >30% chiếm tỷ lệ 62,4% trong đó có 21 bệnh nhân có β hCG < 45

IU/l, không ra huyết, triệu chứng đau bụng giảm nên số này được xuất viện. Còn 72 bệnh nhân được theo dõi tiếp. Có 29 bệnh nhân có β hCG không thay đổi và tăng < 30% được chỉ định tiêm mũi 2. Có 13 bệnh nhân có β hCG tăng > 30% số bệnh nhân này có dấu hiệu đau bụng nhiều, rong huyết, siêu âm đầu dò có dịch cùng đồ kích thước khối chửa tăng. Những bệnh nhân này được chỉ định mổ cấp cứu. Có 14 bệnh nhân giảm chậm <30% số này được theo dõi tiếp.

Ngày thứ 14 có 86 bệnh nhân được định lượng lại β hCG trong đó có 79 bệnh nhân có nồng độ β hCG giảm >30% và có β hCG < 45 IU/l chiếm tỷ lệ 91,1% số này được xuất viện. Còn 7 bệnh nhân giảm chậm được theo dõi tiếp.

Ngày thứ 21: 7 bệnh nhân được định lượng lại β hCG điều giảm nhanh và có β hCG < 15IU/l và được xuất viện, không có trường hợp nào thất bại.

Qua theo dõi chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân có nồng độ β hCG giảm > 30% giữa các lần kế tiếp không có trường hợp nào thất bại, kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả như Stovall, Ling FW [12] và Gary [9] và Lipscomb [11].

Như vậy sau mũi tiêm MTX thứ nhất, tỷ lệ điều trị thành công chiếm tỷ lệ 71,8%, thất bại chiếm tỷ lệ 8,7% và có 19,5% (29/149) bệnh nhân được chỉ định tiêm mũi thứ 2. Sau mũi tiêm thứ nhất nồng độ β hCG trung bình của nhóm điều trị thành công là 275,2 IU/l, giảm đi > 30% so với nồng độ β hCG trung bình trước điều trị. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Markwitz [49], theo tác giả này mức giảm nồng độ β hCG sau 1 liều MTX khác nhau có ý nghĩa tiên lượng chỉ ở nhóm điều trị thành công.

Thay đổi nồng độ β hCG của bệnh nhân sau lần đưa thuốc thứ 2.

Ngày thứ 4: trong 29 bệnh nhân sau tiêm mũi thứ 2 có 17 bệnh nhân có β hCG giảm > 30% trong đó có 7 bệnh nhân có β hCG < 45 IU/l, huyết động ổn định, bệnh nhân không còn đau bụng số này được xuất viện. Những bệnh nhân còn lại được theo dõi tiếp. Ở ngày thứ 7 có 22 bệnh nhân được định lượng lại β hCG thì 13 bệnh nhân có β hCG giảm >30% và có 11 bệnh nhân có nồng độ β hCG < 15 IU/l số này được xuất viện. Có 2 bệnh nhân có β hCG tăng chậm và bệnh nhân đau nhiều khối chửa rỉ máu, túi cùng Douglas có dịch, số này chuyển mổ. 7 bệnh nhân có β hCG không thay đổi hoặc giảm chậm được chỉ định tiêm mũi 3. Ngày thứ 14: có 2 bệnh nhân được định lượng lại β hCG đều có β hCG < 15 IU/l được xuất viện. Như vậy sau mũi tiêm MTX thứ hai, tỷ lệ điều trị thành công chiếm tỷ lệ 69,0 %, thất bại chiếm tỷ lệ 6,9 % và có 24,1 % (7/29) bệnh nhân được chỉ định tiêm mũi thứ 3.

Thay đổi nồng độ β hCG của bệnh nhân sau lần đưa thuốc thứ 3.

Ngày thứ 4: 7 bệnh nhân sau tiêm mũi 3 có 5 bệnh nhân có nồng độ β hCG giảm nhanh > 30% trong đó có 3 bệnh nhân có nồng độ β hCG < 25 IU/l số này được xuất viện. 2 bệnh nhân giảm chậm > 5% và có nồng độ β hCG > 400 IU/l số này được theo dõi

tiếp. Ngày thứ 7: có 4 bệnh nhân được định lượng lại β hCG có 2 bệnh nhân giảm nhanh có β hCG < 15 IU/l, những bệnh nhân này được xuất viện. 2 bệnh nhân còn lại có β hCG không thay đổi so với kết quả định lượng ngày thứ 4, số này được theo dõi tiếp vào ngày thứ 14. Ở ngày thứ 14, 2 bệnh nhân trên được định lượng lại β hCG nhưng kết quả có xu hướng tăng nhẹ, những bệnh nhân này không theo dõi tiếp (điều trị thất bại). Như vậy sau mũi tiêm MTX thứ ba, tỷ lệ điều trị thành công chiếm tỷ lệ 71,4 %, thất bại chiếm tỷ lệ 28,6 %.

5. Kết quả điều trị

5.1. Kết quả điều trị theo số lần đưa thuốc

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng thuốc theo phác đồ điều trị của bệnh viện Phụ Sản Trung Ương: dùng thuốc theo đường tiêm bắp với liều 1mg/kg cân nặng/1 lần. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đa số có cân nặng từ 42 đến 55 kg, do vậy chúng tôi sử dụng liều chung cho mỗi bệnh nhân là 50mg (1 lọ). Cách dùng này đơn giản, ít tác dụng phụ nhưng chưa thật sự khoa học lắm. Trong nghiên cứu của Ling FW [12], Lipscom [11], Tạ Thị Thanh Thủy [5], [6] Nguyễn Văn Học đều dùng liều 50mg/m² da không có trường hợp nào ngộ độc thuốc tuy nhiên cách dùng này phải sử dụng thước tính diện tích rất phức tạp. Các bệnh nhân trong nghiên cứu điều trị nội khoa được chỉ định tối đa 3 liều MTX phù hợp với số liều MTX cho điều trị CNTC chưa vỡ được hầu hết các tác giả sử dụng, ngoại trừ Ling FW [12] chỉ định tới 4 liều cho cả bệnh nhân có tim thai tại khối chứa trên siêu âm tuy nhiên tỷ lệ thành công không cao.

Tỷ lệ thành công trong từng nhóm liều: Nhóm tiêm 1 lần MTX thành công: 71,8%. Nhóm tiêm 2 lần MTX thành công 69,0%. Nhóm tiêm 3 lần MTX thành công 71,4%. Sự khác biệt về tỷ lệ điều trị thành công giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$. Như vậy không phải cứ tiêm nhiều liều MTX thì tỷ lệ điều trị thành công càng cao. Theo nghiên cứu của Barnhart, điều trị một liều MTX duy nhất tỷ lệ thành công là 87,0% [14].

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với xu hướng hiện nay đang được khuyến cáo là điều trị CNTC chưa vỡ bằng một liều đơn duy nhất. Theo nghiên cứu của Lipscom GH; Gungorduk K [10] và cộng sự so sánh điều trị CNTC bằng 1 liều duy nhất hoặc nhiều liều MTX thì kết quả không có sự khác biệt đáng kể.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng thuốc theo phác đồ điều trị của bệnh viện Phụ Sản Trung Ương: dùng thuốc theo đường tiêm bắp với liều 1mg/kg cân nặng/1 lần. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đa số có cân nặng từ 42 đến 55 kg, do vậy chúng tôi sử dụng liều chung cho mỗi bệnh nhân là 50mg (1 lọ).

5.2. Kết quả điều trị chung

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ điều trị:

Tỷ lệ điều trị thành công: là 88,6%, trong đó điều trị một lần chiếm tỷ lệ 81,1%, điều trị 2 lần chiếm tỷ lệ 15,1%, điều trị 3 lần chiếm tỷ lệ 3,8% trong tổng số bệnh nhân điều trị thành công.

Thất bại 11,4%: những bệnh nhân này đều được chuyển phẫu thuật nội soi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Hà Minh Tuấn [29], nhưng lại thấp hơn một số tác giả khác vì Tuyên Quang là một tỉnh miền núi còn nhiều khó khăn, nhận thức về công tác chăm sóc sức khỏe còn nhiều hạn chế chính vì vậy đa số bệnh nhân đến khám khi xuất hiện các triệu chứng như chậm kinh, đau bụng, rong huyết bất thường thậm chí có những bệnh nhân chậm kinh nhưng không đi khám mà chỉ đến khi có dấu hiệu đau bụng hoặc ra huyết bất thường mới đến khám. Khi đó thường kích thước khối lớn và nồng độ β hCG cao, trong nghiên cứu này số trường hợp có kích thước $\leq 1,5$ cm là 39 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 34,9% và 110 bệnh nhân có kích thước khối chứa từ 1,6 đến ≤ 3 cm chiếm tỷ lệ 65,1%. Nồng độ β hCG < 1.000 IU/l chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, nồng độ β hCG 1.000 - ≤ 5.000 IU/l chiếm tỷ lệ thấp nhất là 43,6% trong đó nồng độ từ 2.000 - < 3.000 IU/l chiếm 10% (15/149), nồng độ từ 3.000 - ≤ 5.000 IU/l chiếm 12,1% (18/149). Đây cũng là một trong những nguyên nhân khiến cho tỷ lệ điều trị thành công của chúng tôi thấp hơn các tác giả khác. Ngoài ra kết quả điều trị còn phụ thuộc vào tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và số liều điều trị nên tỷ lệ thành công của mỗi tác giả là khác nhau, hơn nữa trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài (Ling, Stovall) bệnh nhân được tiến hành điều trị sớm khi nồng độ β hCG thấp từ 50 – 80 IU/l.

5.3. Thời gian theo dõi điều trị

Bệnh nhân vào viện, trước khi điều trị phải định lượng β hCG sau ít nhất 48h (2 ngày), sau khi được chỉ định và tiêm liều 1 bệnh nhân sẽ được theo dõi tại viện trong 48 giờ, nếu các dấu hiệu lâm sàng như mạch, huyết áp ổn định và không có biểu hiện đau bụng, đau đầu buồn nôn, không chảy máu trong, toàn trạng ổn định bệnh nhân được về ngoại trú và hẹn đến ngày thứ 7 sau tiêm đến kiểm tra lại các dấu hiệu lâm sàng và định lượng lại nồng độ β hCG. Nếu có chỉ định tiêm tiếp liều 2 hoặc 3 bệnh nhân cũng được theo dõi như trên. Những bệnh nhân không có chỉ định tiêm tiếp sẽ được theo dõi tiếp tục (trừ những bệnh nhân chuyển mổ) và hẹn đến ngày 14, ngày 21 để định lượng lại β hCG đã về âm tính chưa để kết thúc đợt điều trị.

Trong nghiên cứu này, trung bình thời gian điều trị của nhóm thành công là 16 ngày. Ở nhóm thành công bệnh nhân có thời gian theo dõi điều trị ngắn nhất là 9 ngày, bệnh nhân theo dõi điều trị lâu nhất là 45 ngày với 3 mũi tiêm MTX. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Hà Minh Tuấn vì bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu này có kích thước khối chứa (≤ 3 cm) và nồng độ β hCG (≤ 5.000 IU/l) thấp hơn so với nghiên cứu của Hà Minh Tuấn, kích thước khối chứa là < 5cm, nồng độ β hCG < 10.000 IU/l.

5.4. Tác dụng không mong muốn.

Trong số 149 bệnh nhân điều trị, không có trường hợp nào được ghi nhận có ngộ độc thuốc trong hồ sơ, bệnh án. Chỉ có 5 trường hợp có triệu chứng buồn nôn (không có nôn) chiếm tỷ lệ 3,4%, có 3

trường hợp đau đầu nhẹ (2,0%) và 3 bệnh nhân mệt mỏi, chóng mặt (2,0%). Các triệu chứng này thường xuất hiện rải rác, không thường xuyên sau đó giảm dần và tự hết sau 2 đến 3 ngày dùng thuốc điều trị triệu chứng. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Stovall, Ling, Nguyễn Văn Học, Tạ Thị Thanh Thủy tất cả đều ghi nhận chỉ có tác dụng phụ thoáng qua và không có trường hợp nào bị ngộ độc

Ảnh hưởng của MTX lên hệ thống tạo máu: trong 149 bệnh nhân chữa ngoài tử cung được điều trị nội khoa bằng MTX qua theo dõi công thức máu ngoại vi sau tiêm thuốc, chúng tôi nhận thấy không có trường hợp nào có tác dụng phụ giảm 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

KẾT LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân ở độ tuổi từ 21 đến 30 chiếm tỷ lệ cao nhất là 51,8%, dưới 20 tuổi chiếm 7,3% và trên 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,3%.

- Số bệnh nhân có một con chiếm tỷ lệ cao nhất 46,3%, chưa có con chiếm tỷ lệ 27,5% và 2 con chiếm 21,5%. Còn số bệnh nhân có 3 con chiếm tỷ lệ thấp nhất là 4,7%.

- Đau bụng chiếm tỷ lệ 83,2%, ra huyết bất thường chiếm tỷ lệ 74,5% và chậm kinh chiếm tỷ lệ 75,2%.

- Kích thước khối chứa trong nghiên cứu là ≤ 3 cm, trong đó số trường hợp có kích thước $\leq 1,5$ cm chiếm tỷ lệ 34,9% và kích thước khối chứa từ 1,6 đến ≤ 3 cm chiếm tỷ lệ 65,1%.

- Bệnh nhân có nồng độ β hCG ≤ 5.000 IU/L trong đó nồng độ β hCG < 1000 IU/l chiếm tỷ lệ cao nhất 56,4%, nồng độ β hCG 2.000 - < 3.000 IU/l chiếm tỷ lệ thấp nhất là 10,0%.

- Tỷ lệ điều trị thành công cao ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối chứa $\leq 1,5$ cm chiếm tỷ lệ 92,3%.

- Nhóm có kích thước khối chứa từ 1,6 đến ≤ 3 cm điều trị thành công với tỷ lệ 86,6%

Kết quả điều trị

- Tỷ lệ điều trị thành công là 88,6%, trong đó điều trị một lần chiếm tỷ lệ 81,1%, điều trị 2 lần chiếm tỷ lệ 15,1%, điều trị 3 lần chiếm tỷ lệ 3,8% trong tổng số bệnh nhân điều trị thành công.

- Thất bại 11,4%, những bệnh nhân này đều được chuyển phẫu thuật nội soi.

Tác dụng không mong muốn.

Triệu chứng buồn nôn chiếm tỷ lệ 3,4%, đau đầu nhẹ (2,0%) và 3 bệnh nhân mệt mỏi, chóng mặt (2,0%). Các triệu chứng này giảm dần và tự hết sau 2 đến 3 ngày dùng thuốc. Không có trường hợp nào có tác dụng phụ giảm 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu

KIẾN NGHỊ

1. Nên áp dụng rộng rãi phương pháp điều trị này với các bệnh viện tuyến tỉnh có siêu âm đầu dò âm đạo và xét nghiệm định lượng nồng độ β hCG.

2. Chỉ định điều trị CNTC chưa vỡ ở những bệnh nhân có kích thước khối chứa trên siêu âm ≤ 3 cm và nồng độ β hCG ≤ 5000 IU/l là phù hợp.

3. Có thể sử dụng MTX để điều trị CNTC ở các tỉnh miền núi được

4. Nên sử dụng phác đồ đơn liều với liều 50mg/bệnh nhân/lần

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phùng Thị Lan Anh (2007), "Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Methotrexat trong điều trị nội khoa chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội", Luận văn thạc sỹ Dược học, Đại học Dược, Hà Nội.

2. Vương Tiến Hòa (2002), "Nghiên cứu một số yếu tố góp phần chẩn đoán sớm chữa ngoài tử cung". *Luận án tiến sỹ y học*, Đại học Y Hà Nội, tr. 69 - 112.

3. Nguyễn Văn Học (2004), "Nghiên cứu sử dụng Methotrexat trong điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng", Luận án tiến sỹ y học, Học viện quân y, Hà Nội.

4. Nguyễn Thị Bích Thanh (2006), "Chẩn đoán và điều trị chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương năm 2006", Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

5. Tạ Thị Thanh Thủy, Đỗ Danh Toàn (2000), "Đánh giá bước đầu điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng Methotrexat tại Bệnh viện Phụ sản Hùng Vương, thành phố Hồ Chí Minh", *Tạp chí sản phụ khoa* 2001, tr. 58 - 64.

6. Tạ Thị Thanh Thủy, Đỗ Danh Toàn (2004), "Điều trị chữa ngoài tử cung với Methotrexat, một nghiên cứu thực nghiệm không so sánh tại Bệnh viện Hùng Vương", *Hội nghị khoa học kỹ thuật Bệnh viện Phụ sản Hùng Vương*, thành phố Hồ Chí Minh, tr. 60 - 65.

7. Hà Minh Tuấn (2010), "Nghiên cứu điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng Methotrexat tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2009", Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

8. Vũ Thanh Vân (2006), "Điều trị chữa ngoài tử cung bằng Methotrexat tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ 3/2005 đến 7/2006", Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.

9. Gary H., Lipscom MD., Marian L. (1997), "Predictor of success of methotrexat treatment in women with tuba ectopic pregnancies", *Volum 341: 1974-1978, December 23*, pp. 1999.

10. Gungorduk K, Ascioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C (2011), "Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy", *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31 (4), 330-4.

11. Lipscomb, Gary H.; Givens, Vanessa M.; Meyer, Norman L.; Bran, Derita Am J Obstet Gynecol (2005), "Comparison of multidose and single-dose methotrexat protocol for the treatment of ectopic pregnancy", *am J Obstet Gynecol*, 192 (6), pp. 1844 -7

12. Ling FW., Gray LA., Carson SA. (1991), "Methotrexat treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases", *Obstet Gynecol*, 749

13. Stovall T., Ling. (1993), "Single - does Methotrexat: an expanded clinical trial", *Am J Obstet Gynecol*, pp. 1620-4.

14. Barhart K., Esposito M. (2001), " The pharmacology of methotrexat, Division of Human Reproduction, Department of Obstetrics and Gynecology", *Mar U*.