

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ BƯỚC ĐẦU
ĐIỀU TRỊ TNTC BẰNG
METHOTREXATE KẾT HỢP
MIFEPRISTONE TẠI KHOA NỘI
SƠI BV TỪ DŨ

MỞ ĐẦU

- Tần xuất:
 - Mỹ: 16,8/1000 ca sanh
 - BV Từ Dũ 30/1000
 - Pháp 17/1000
 - Nguy hiểm chính TNTC:
 - Võ khối thai ngoài TC gây xuất huyết nội trầm trọng
 - Giảm khả năng sinh sản
- Cần thiết chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả
- Ngoài PTNS bảo tồn VT, phương pháp điều trị nội khoa bảo tồn VT bằng MTX cũng đã được NC và áp dụng thành công nhiều nơi trên thế giới . Tỷ lệ thành công 2 phương pháp này tương đương nhau >80%

MỤC TIÊU

Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của
Methotrexate đơn liều kết hợp
Mifepristone trong điều trị thai ngoài tử
cung chưa có biến chứng

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHẨN ĐOÁN

➤ **ĐỊNH LƯỢNG β hCG TRONG HUYẾT THANH:**

- trong 40 ngày đầu của thai kỳ :
- 85% thai phát triển bình thường có β hCG tăng hơn 60% sau 48g
- 15% thai phát triển bình thường có β hCG tăng dưới 60% sau 48g
- β hCG >1500mUI/ml qua SA ngã AĐ không thấy túi thai
- β hCG tăng ít hơn 50% sau 48g thai bất thường
- β hCG >3000mUI/ml qua SA ngã bụng không thấy túi thai
- nghi ngờ nhiều đến TNTC

➤ **ĐỊNH LƯỢNG PROGESTERONE TRONG HUYẾT THANH**

- Thai phát triển có progesterone > 25 ng/ml, có 0,16% thai phát triển có progesterone < 5 ng/ml
- Progesterone 25ng/ml + β hCG tăng < 50% / 48g – thai không phát triển , nghi ngờ TNTC

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHẨN ĐOÁN

➤ **MÔ HỌC :**

- Nạo ST khi progesterone < 25 ng/ml, β hCG tăng $< 50\%$

(Có khoảng 20% thai trong TC có KQ mô học không lông nhau)

- Định lượng β hCG sau 8-12g nạo không giảm hoặc giảm không đáng kể + đau tăng thì gần như chắc chắn TNTC

➤ **SIÊU ÂM:**

- ▶ Kỹ thuật hiện đại nên phát hiện sớm TNTC khi thai từ 5- 6 tuần hay $-\beta$ hCG < 1500 mUI/ml
- ▶ Ngoài việc chẩn đoán TNTC, SA còn đo kích thước khối thai và lượng dịch cùng đồ

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN TNTC

- ❖ Định lượng hàng loạt β hCG + SAKT vùng chậu: đòi hỏi mất nhiều thời gian hơn
- ❖ Định lượng progesterone + nạo lòng TC: chẩn đoán chính xác TNTC gần 100%
- ❖ NS ổ bụng cũng vẫn còn là tiêu chuẩn vàng , tuy nhiên hiện nay mang tính điều trị nhiều hơn là công cụ chẩn đoán

TỔNG QUAN VỀ ĐIỀU TRỊ

Phẫu thuật:

- PT mở bụng: hiện nay ít sử dụng
- Nội soi ổ bụng: Được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán TNTC ,tuy nhiên hiện nay nó mang tính điều trị hơn là chẩn đoán . NS xẻ vòi trứng tại khối thai lấy khối thai, bảo tồn VT. Tỷ lệ thành công của PP này từ 90 đến 95%
- Tỷ lệ sót TNTC trong PTNS bảo tồn: từ 5 đến 20% do không lấy hết mô nhau

TỔNG QUAN ĐIỀU TRỊ

Nội khoa:

- Các chất đã được NC trước: Potassium chloride, Glucose ưu trương, Prostagladine, Actinomycine D, Methotrexate, kháng thể đơn dòng kháng hCG
- Methotrexate được ứng dụng nhiều nhất vì tính an toàn và hiệu quả cao

GIỚI THIỆU VỀ METHOTREXATE

- ✿ MTX là chất chống phân bào , can thiệp vào quá trình tổng hợp DNA của tế bào. Nồng độ MTX còn rất thấp trong máu vào thời điểm T0+24g. **MTX sẽ tác động trực tiếp lên nhau thai, làm nhau thai ngừng tiến triển và bị thoái hoá đi**
- ✿ MTX có thể sử dụng đường toàn thân (tiêm bắp, uống) , tiêm tại chỗ

CHỐNG CHỈ ĐỊNH MTX

- Bạch cầu < 3000 , tiểu cầu < 100.000/
mm³
- Tăng men gan (SGOT,SGPT)
- Tăng creatinine /máu
- Rối loạn đông máu (XN :TQ,TCK,TS
va các yếu tố đông máu khác (nếu cần
thiết)

TÁC DỤNG PHỤ CỦA MTX

- ✓ Lên hệ tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy , tăng men gan ,viêm dạ dày
- ✓ Hệ huyết học : giảm bạch cầu , tiểu cầu
- ✓ Hệ da niêm: rụng tóc , lở miệng
- ✓ Tăng nhạy cảm với ánh sáng

Xử trí tác dụng phụ : **sử dụng Leucovorine**

Tỉ lệ thành công - thất bại khi sử dụng đơn liều

Lượng βhCG	Số ca	Tỉ lệ thành công (%)	Tỉ lệ thất bại
<1000	120	118 (98.3)	2 (1.7)
1000- 1999	43	40 (91.0)	3 (7.0)
2000- 4999	98	90 (91.8)	8 (8.2)
5000-9999	45	39 (86.7)	6(13.3)
10,000- 14,999	22	18 (81.8)	4 (18.2)
>15,000	22	15 (68.2)	7 (31.8)

GIỚI THIỆU VỀ MIFEPRISTONE

- Mifepristone được mô tả vào năm 1981. mifepristone có cấu trúc tương tự progesterone nhưng thiếu nhóm methyl ở vị trí C19 và 2 carbon vị trí C17 và có vòng đôi vị trí C9-10 . Chuỗi 1-propynyl ở vị trí 17 alpha giúp gắn kết với thụ thể progesterone gấp 5 lần so với progesterone
- Mifepristone đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ , với liều < 100mg thời gian bán hủy là 20-25 giờ , liều từ 200-800mg pha tái phân phối đầu kéo dài 6-10g sau đó đạt nồng độ hằng định trong thời gian > 24g. Mifepristone bài tiết chủ yếu qua phân và dưới 10% tái hấp thu trong nước tiểu

GIỚI THIỆU VỀ MIFEPRISTONE

- Progesterone có vai trò khởi đầu và duy trì thai kỳ . **Phức hợp progesterone (hoặc đồng vận progesterone) + thụ thể progesterone sẽ hoạt hóa bộ máy sao chép** làm gia tăng biểu hiện của gen đích
- **Phức hợp mifepristone + thụ thể progesterone ức chế sự sao chép** làm giảm đáp ứng của gene lệ thuộc progesterone từ đó làm hoại tử màng rụng và tróc cấu trúc thai

BẢNG ĐIỂM FERNANDEZ

Yếu tố/ điểm	1	2	3
Tuổi thai (ngày)	<42	>42-<49	>49
β hCG (UI/l)	<1000	<1000-5000	>5000
Progesterone (máu) (ng/ml)	<5	5 - 10	>10
Đau bụng	Không có	Khi ấn	Tự phát
Máu tụ tay vòi (cm)	<1	1-3	>3
Máu ở phúc mạc (ml)	0	1-100	>100

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- Dựa vào bảng điểm Fernandez :
điểm Fernandez <13
- Cụ thể :
 - β hCG < 10.000mUI /ml
 - Progesterone < 10ng/ml
 - Tuổi thai < 49 ngày
 - Kích thước khối thai (SA) < 3,5 cm
 - Dịch cùng đồ sau < 100ml
 - Đau bụng không có hoặc đau ít
 - Không có chống chỉ định MTX

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

- Mifepristone 200mg uống một liều duy nhất 600mg (3v)
- Methotrexate 50mg tiêm bắp liều duy nhất
- Tiêm methotrexate sau uống mifepristone 24 giờ
- Có thể lập lại liệu điều trị methotrexate lần 2 , lần 3 cách nhau 7 ngày

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

■ **Lâm sàng:**

- ✓ Khám lâm sàng
- ✓ Theo dõi mức độ đau bụng
- ✓ Theo dõi các tác dụng phụ của MTX
- ✓ T/d thay đổi huyết động học (xuất huyết nội)
- ✓ Tác dụng phụ của Mifepristone

■ **Cận lâm sàng:**

- ▶ β hCG : định lượng β hCG vào ngày 4-7 sau khi tiêm thuốc (tuần lễ đầu)
- ▶ 2 lần trong tuần lễ thứ hai
- ▶ 1 lần trong tuần lễ thứ ba trở đi đến khi β hCG < 5mUI/ml

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ(TT)

- ▶ Sinh hóa máu : creatinin, BUN, SGOT, SGPT, glycémie vào ngày sau khi tiêm thuốc
- ▶ CTM: bạch cầu , tiểu cầu cách ngày
- ▶ SAKT: đo kích thước khối thai và đánh giá lượng dịch vùng chậu . Tuy nhiên ,không nhất thiết phải làm thường xuyên vì có nguy cơ gây vỡ
- ▶ Khuyến cáo người bệnh không được sử dụng thuốc kháng viêm , thuốc làm tăng độc tính ,acide folique , tránh sử dụng rượu
- ▶ Tránh quan hệ tình dục trong lúc theo dõi điều trị vì có nguy cơ làm vỡ khối thai

CÁC VẤN ĐỀ THƯỜNG GẶP TRONG ĐIỀU TRỊ

■ ĐAU :

- ☀ Ngày 2-3 sau tiêm thuốc đau bụng có thể tăng lên do sảy qua loa vòi trứng hoặc có sự kéo căng vòi trứng do tụ máu sau đó sẽ giảm dần
- ☀ Nếu đau tăng lên cần làm các XN để đánh giá tình trạng huyết động học nếu có xuất huyết nội thì mổ cấp cứu
- ☀ Nếu không có các triệu chứng nghi ngờ xuất huyết nội có thể giảm đau bằng thuốc non-steroid : Ibuprofène (Alaxan)
- ☀ Tránh SAKT nhiều lần sẽ làm tăng cảm giác đau

CÁC VẤN ĐỀ THƯỜNG GẶP TRONG ĐIỀU TRỊ

■ HEMATOME:

- Sau điều trị có 56% khối thai tăng kích thước thậm chí lên đến 7-8 cm
- Các khối thai này có thể tồn tại sau khi lượng β hCG giảm $<5\text{mIU/ml}$ và thời gian lâu nhất được ghi nhận là 108 ngày
- Hối tụ máu vùng chậu được xem là di chứng muộn của điều trị MTX sẽ mất đi từ 3-5 tháng
- Sự tăng kích thước khối thai không xem là thất bại của điều trị

THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ

- ❖ Mổ cấp cứu : được thực hiện khi khẳng định được có xuất huyết nội do vỡ
- ❖ Sau khi tiêm đủ 3 liều MTX β hCG không giảm ,phải giải quyết bằng phẫu thuật cấp cứu

KẾT QUẢ

- Hồi cứu 50 ca thai ngoài tử cung chưa vỡ nhập khoa nội soi BV Từ Dũ từ tháng 10 – tháng 12 năm 2009 có đủ tiêu chuẩn tiêu chuẩn và đồng ý điều trị nội khoa Mifepristone và Methotrexate có những nhận xét và kết quả được ghi nhận

Đặc điểm lượng β hCG trước tiêm thuốc

β hCG (mUI/ml)	Số ca	Tỉ lệ
< 1000	7	14%
1000 – 5000	40	30%
> 5000	3	6%

Kích thước khối thai qua siêu âm

Đặc điểm	Trung bình	Khoảng tin cậy
Tuổi thai (tuần)	6,1	$\pm 1,3$
ĐK khối qua siêu âm (cm)	2,3	$\pm 0,7$
Dịch ổ bụng	0	0%

Đặc điểm tuần suất xuất hiện tác dụng phụ

Đặc điểm	Số ca	Tỉ lệ
Buồn nôn	11	22 %
Tiêu chảy	3	6 %
Viêm dạ dày	0	0 %
Tăng men gan	0	0%
Tăng creatinin -BUN	0	0%

Không ca nào phải ngưng điều trị do tác dụng phụ nặng

Sự thay đổi lượng β hCG sau tiêm thuốc

Đặc điểm	Số ca	Tỉ lệ
β hCG giảm >15% sau 4 ngày	32	64%
β hCG giảm >15% sau 7 ngày	16	32%
β hCG không giảm sau 14 ngày	2	4%

Đặc điểm liều điều trị Methotrexate

Đặc điểm	Số ca	Tỉ lệ
Liều đầu	34	68%
Liều thứ hai	16	32%
Liều thứ ba	2	4%

THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ

- Chưa ghi nhận trường hợp nào có rối loạn huyết động học hoặc thất bại ở liều thứ 3
- β hCG trở về < 5 UI/ml khoảng từ 3 – 4 tuần

Tính khả thi và sự chấp nhận của người bệnh

- Không phải phẫu thuật
- Tác dụng phụ ít, mức độ nhẹ, ngay cả khi lập lại liệu điều trị.
- Thuốc sử dụng không đắt tiền
- Khoảng chi phí nằm viện thấp hơn so với phẫu thuật nội soi.

LỢI ÍCH MONG ĐỢI

- Người bệnh không phải qua một cuộc phẫu thuật nên tránh được tai biến và biến chứng có thể xảy ra khi gây mê và trong phẫu thuật
- Sử dụng đường tiêm bắp nên rất ít xâm phạm
- Tác dụng phụ ít xảy ra
- Tỷ lệ lành bệnh cao

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN

