

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CHỨA NGOÀI TỬ CUNG CHỨA RỖ BẰNG METHOTREXAT ĐA LIỀU

VƯƠNG TIẾN HÒA, NGUYỄN THỊ BÍCH THÙY

TÓM TẮT

86 bệnh nhân CNTC chưa vỡ đã được điều trị bằng MTX đa liều tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội theo phương pháp can thiệp tiến cứu từ 10/2010 đến 6/2012. Kết quả nghiên cứu như sau:

1. Tỷ lệ thành công của các phác đồ đa liều là 90,3% trong đó:

1 liều: 33,3% 2 liều: 33,3 % 3 liều: 26,8% 4 liều: 6,4%

2. Tỷ lệ thành công liên quan đến nồng độ β hCG:

- Nồng độ β hCG < 1.000 UI/L, tỷ lệ thành công là 95,7%.

- Nồng độ β hCG từ 1.000 UI/L đến 3.000 UI/L, tỷ lệ thành công là 79,2%.

- Nồng độ β hCG từ > 5.000 UI/L đến 5.000 UI/L, tỷ lệ thành công là 93,3% nhưng sự khác nhau không có ý nghĩa ($P > 0,05$).

Nồng độ β hCG giảm nhanh theo số liều điều trị. Tỷ lệ thành công từ tuần thứ 2 đạt 69,8%.

- Thời gian nồng độ β hCG âm tính nhanh nhất là 7 ngày, chậm nhất là 72 ngày. Thời gian trung bình β hCG âm tính là 27,67 ngày. Thời gian trung bình mất khối thai trên siêu âm là 41 ngày.

- Khi nồng độ β hCG cao, có tim thai nên điều trị bằng phác đồ đa liều

3. Những tác dụng không mong muốn thường nhẹ, bệnh nhân chấp nhận được và hết sau vài ngày dùng thuốc.

Kết luận: Sử dụng MTX đa liều đạt kết quả điều trị là 90,3%, hiệu quả thành công bắt đầu từ tuần thứ 2, tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Kết quả điều trị phụ thuộc và nồng độ β hCG và kích thước khối thai ban đầu.

Từ khóa: CNTC chưa vỡ, nồng độ β hCG, kích thước khối thai.

SUMMARY

86 women suffering unruptured ectopic pregnancy was treated by multi dose MTX at Obstetrics & Gynecology Hospital of Hanoi from 10/2010 to 6/2012. The Trial study method was used. The results are following:

The general rate successes was 90% in which the first inject was 33,3%, the second inject was 33.3%, the third was 26.8% and four was 6.4%

The rate of successes depends of β hCG concentration. In case of β hCG concentration < 1,000 UI/L, The rate of successes was 95.7%; from 1,000 UI/L to 3,000 UI/L was 79.2% and from > 5.000 UI/L to 5.000 UI/L, was 93.3% but the difference is not significant ($P > 0.05$). The β hCG concentration decrease depends on the number of treat dose. The successes rate at second week was 69.8%.

The time of β hCG concentration negative,

negative fast was 7 days, the longest was 72 days and 27 ± 67 days. The time average of gestation sac disappare on ultrasoud is 41 days. In case of high concentration β hCG, having the fetal heart should be treated with the multidose regimen. These side effects are usually mild, patient acceptance and disappear after a few days stopping drugs.

Conclusion: The rate of successes on treatment unruptered ectopic pregnancy with multidose MTX was 90,3 and most successes at the sccond week. and side effects are usually mild. The rate of successes depends on the β hCG concentration and gestation sac size.

Keywords: unruptered ectopic pregnancy, β hCG concentration, gestation sac size.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay có hai phương pháp điều trị bảo tồn vòi tử cung trong chữa ngoài tử cung chưa vỡ, đó là nội soi ổ bụng và điều trị nội khoa bằng thuốc. Năm 1982, Tanaka.T lần đầu tiên sử dụng Methotraxate (MTX) để điều trị chữa ngoài tử cung (CNTC) chưa vỡ và đạt kết quả thành công 83%. Sau nghiên cứu của Tanaka, nhiều tác giả khác cũng điều trị thành công CNTC với MTX với những tỷ lệ khác nhau và kết quả thành công cũng tăng dần. Tại Việt Nam, một số tác giả đã sử dụng MTX để điều trị CNTC chưa vỡ nhưng liều dùng (đơn liều hay đa liều) cũng như hàm lượng tính theo diện tích da hay trọng lượng (kg) hoặc cho một bệnh nhân vẫn chưa thống nhất, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu *điều trị bảo tồn VTC trong CNTC bằng MTX đa liều* này tại Bệnh phụ sản Hà Nội (một bệnh viện lớn của Hà Nội, hàng ngày có nhiều bệnh nhân CNTC tử cung vào điều trị) với mục tiêu:

Đánh giá hiệu quả điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX đa liều;

Xác định tác dụng không mong muốn.

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Những bệnh nhân bị CNTC vào điều trị tại khoa A5 Bệnh viện Phụ sản Hà Nội trong thời gian từ tháng 10/2010 đến tháng 6/2012 có những tiêu chuẩn sau:

Nồng độ bê ta hCG từ 100 đến 5.000UI/L

Siêu âm: Kích thước khối thai $\leq 3,5$ cm

Dịch cùng đồ không có hoặc $\leq 0,15$ cm

Không có chống chỉ định điều trị MTX

Đồng ý tham gia nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng tiến cứu.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu so sánh điều trị CNTC chưa vỡ bằng MTX đơn và đa liều vì vậy cỡ mẫu được tính theo công thức "nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng hai nhóm":

$N = n1 = n2 = Z_{\alpha}$. Tính toán mỗi nhóm có $n = 78$.

Thêm 10% dự phòng bệnh nhân bỏ cuộc như vậy n = 86. Nghiên cứu này thực hiện cho điều trị đơn liều nên có n = 86 bệnh nhân.

Thiết kế nghiên cứu: Làm bệnh án, định lượng β hCG, siêu âm, tiêm MTX liều 50mg/bệnh nhân (BN). Định lượng β hCG ngày 4 và 7 sau khi tiêm, siêu âm theo dõi kích thước khối thai. Nếu β hCG ngày 7 giảm $\geq 15\%$ so với ngày 4, lâm sàng ổn định thì theo dõi ngoại trú cho đến khi β hCG giảm < 15 UI/L và siêu âm không thấy khối thai (thành công). Nếu β hCG ngày 7 giữa nguyên hoặc giảm $\leq 15\%$ hoặc tăng hơn so với ngày 4, tiêm liều 2. Liều 2 và liều 3 cũng thực hiện như vậy. Tiêm tối đa là 4 liều. Số liệu được xử lý theo chương trình SPSS 16. Các thuật toán t student test, λ^2 , fisher test được sử dụng để kiểm định các giá trị của kết quả nghiên cứu.

Tiêu chuẩn thành công: β hCG giảm < 15 UI/L. siêu âm không thấy khối thai.

Thất bại: β hCG tăng hoặc không giảm, phải chuyển điều trị bằng ngoại khoa.

Bệnh nhân được theo dõi sát và các thông tin được giữ bí mật chỉ để phục vụ bệnh nhân và nghiên cứu

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố theo kích thước khối thai trên siêu âm

Kích thước khối thai cm	N	%
< 1,5	15	17,4
1,5 - < 2,5	55	64,0
2,5 - \leq 3,5	16	18,6
Tổng	86	100,0

p > 0,05

Kích thước khối thai từ 1,5 đến 2,5cm chiếm 64%. Kích thước lớn nhất là 3,5cm.

Bảng 2. Phân bố nồng độ β hCG trước điều trị

β hCG (UI/L)	N	Tỷ lệ (%)
< 500	31	36,1
500 - < 1.000	15	16,6
1.000 - < 2.000	13	15,1
2.000 - < 3.000	11	12,8
3.000 - \leq 3.500	16	17,4
Tổng	86	100,0

p > 0,05

Nồng độ β hCG phần lớn là ≤ 1.000 UI/L (46/86 trường hợp) chiếm 76,7%.

Bảng 3. Biến đổi nồng độ β hCG trong tuần đầu

Sự biến đổi nồng độ β hCG	Ngày 3 so với ngày 1		Ngày 5 so với ngày 3		Ngày 7 so với ngày 5	
	n	%	n	%	n	%
Về bình thường	0	0,0	0	0	2	2,4
Giảm >50%	6	7,0	12	14,0	26	31,0
Giảm từ 15%>-50%	25	29,1	38	44,2	44	52,4
Giảm từ 0% - 50%	17	19,8	17	19,8	6	7,1
Tăng 0% - 15%	13	15,1	12	14,0	0	0,0
Tăng >15%	25	29,1	5	5,8	3	3,6
Thất bại	0	0,0	2	2,3	3	3,6
Tổng số	86	100,0	86	100,0	84	100,0

Nồng độ β hCG giảm nhanh theo số liều điều trị.

Nồng độ β hCG giảm chậm (<15%) hoặc tăng nhanh: Ngày thứ 3 là 63,9%; ngày thứ 5 là 40,5% và ngày thứ 7 là 11,7%. Các trường hợp này phải tiêm liều 2,3,4. Có 5 trường hợp thất bại ngay trong tuần đầu, chiếm 5,8%

Bảng 4. Biến đổi nồng độ β hCG trong tuần thứ 2

Sự biến đổi nồng độ β hCG	Ngày 7 so với ngày 4		
	n	%	% tích lũy
Về bình thường	20	25,3	25,3
Giảm >50%	40	50,6	75,9
Giảm từ 15%>-50%	17	21,5	97,5
Giảm từ 0% -50%	0	0,0	97,5
Tăng	0	0,0	97,5
Thất bại	2	2,5	100,0
Tổng số	79	100,0	

Tuần thứ 2, nồng độ β hCG giảm nhanh. 100 % giảm > 15%. Có 25,3% trường hợp nồng độ β hCG trở về bình thường, 2 trường hợp thất bại

Bảng 5. Biến đổi nồng độ β hCG trong tuần thứ 3

Sự biến đổi nồng độ β hCG	Phác đồ 2		
	n	%	% tích lũy
Về bình thường	23	41,8	41,8
Giảm >50%	23	41,8	83,6
Giảm từ 15%>-50%	9	16,4	100,0
Giảm từ 0% -50%	0	0,0	
Thất bại	0	0,0	
Tổng số	55	100,0	

Tuần thứ 3: 41% nồng độ β hCG trở về bình thường, số còn lại (51,2%) tiếp tục giảm nhanh

Bảng 6. Sự biến đổi nồng độ β hCG trong tuần thứ 4 của phác đồ đa liều

Sự biến đổi	n	%
Về bình thường	15	46,9
Giảm >50%	16	96,9
Giảm từ 15%>-50%	0	96,9
Tăng	0	96,9
Thất bại	1	100,0
Tổng số	32	

32 trường hợp điều trị đa liều thì 46,9% nồng độ β hCG trở về bình thường, 16/32 giảm nhanh và 1 trường hợp thất bại (3,1%).

Bảng 7. Sự biến đổi nồng độ β hCG trong tuần thứ 5

Sự biến đổi nồng độ β hCG	n	%	% tích lũy
Về bình thường	9	56,3	56,3
Giảm >50%	7	43,8	100,0
Giảm từ 15%>-50%	0	0,0	
Tăng	0	0,0	
Tổng số	16	100,0	

Tuần thứ 5 có 9/16 trường hợp (56,3%). nồng độ β hCG trở về bình thường còn lại tiếp tục giảm nhanh và không có trường hợp nào tăng.

Từ tuần thứ 6, không có trường hợp nào giảm chậm hoặc tăng. Tất cả đều trở về bình thường sau 72 ngày.

Bảng 8. Sự biến đổi thành công theo số liều MTX

trong phác đồ đa liều

Thành công	n	%	% tích lũy
1 liều	26	33,3%	30,2%
2 liều	26	33,3%	60,4%
3 liều	21	26,8%	84,9%
4 liều	5	6,4%	90,7%
Tổng số	78	100,0%	

Tỷ lệ thành công liều 1 là 28/86 chiếm 32,6%, liều 4 là 6/86 chiếm 7%. Trong phác đồ đa liều đa số các trường hợp thành công từ liều thứ 2 trở lên (69,8%).

Bảng 9. Mối liên quan giữa nồng độ β hCG ban đầu và số liều thuốc

Nồng độ β hCG (mIU/ml)	Phác đồ đa liều					
		1 liều	2 liều	3 liều	4 liều	
<1.000	n	20	18	9	0	0
	%	42,6	38,3	19,1	0	0
1.000 - 3.000	n	5	9	7	3	3
	%	20,8	37,5	29,2	12,5	12,5
3.000 - 5.000	n	3	2	7	3	3
	%	20,0	13,3	46,7	20,0	20,0
Tổng	n	28	29	23	6	6
	%	32,6	33,7	26,7	7,0	7

Nồng độ β hCG càng nhỏ thì kết quả thành công càng cao và có kết quả ngay từ liều thứ nhất.

Bảng 10. Thành công theo kích thước khối thai trên siêu âm

Kích thước khối thai cm	Thành công		Thất bại		Tổng	
	N	%	N	%	N	%
< 1,5	14	93,3	1	6,7	15	100
1,5 - < 2,5	50	90,9	5	10,1	55	100
2,5 - \leq 3,5	14	87,5	2	12,5	16	100
Tổng	78	90,3	8	9,7	86	100,0

Bảng 11. Thành công theo nồng độ β hCG

Nồng độ β hCG (mIU/ml)	Thành công		Thất bại		Tổng	
	N	%	N	%	N	%
< 1.000	45	95,7	2	4,3	47	100
1.000 - < 3.000	19	79,2	5	29,8	24	100
3.000 - 5,00	14	93,3	1	6,7	15	100
Tổng	78		8		86	100,0

Tỷ lệ thành công chung:

Tỷ lệ thành công của các phác đồ đa liều là 90,3% trong đó:

1 liều: 33,3%; 2 liều: 33,3%; 3 liều: 26,8%; 4 liều: 6,4%

Tác dụng không mong muốn:

Buồn nôn và nôn:

34/86 chiếm 39,5% đa số chỉ buồn nôn với mức độ nhẹ. Nhức đầu 25 trường hợp (29,1%); Chướng bụng 15 (17,4%); Ngứa: 1 (1,2%); Rối loạn tiêu hóa: 5 (5,8%); Tăng men gan 4 (4,7%) nhưng men gan không tăng quá 2 lần nên không phải điều trị để thải độc cho gan.

Những tác dụng không mong muốn này nhanh

chóng hết sau khi ngừng thuốc vài ngày.

BÀN LUẬN

1. Liều lượng và phương pháp điều trị

Trong phác đồ đa liều, MTX được tiêm bắp cách ngày với liều 1mg/kg cân nặng, xen kẽ tiêm bắp canxi folinat 0,1mg/kg cân nặng/ngày. Sau 2 ngày liên tiếp, nếu nồng độ β hCG giảm \geq 15% thì ngừng điều trị. Nếu nồng độ β hCG giảm < 15%, giữ nguyên hoặc tăng lên trong 2 ngày liên tiếp thì lập lại điều trị (tối đa 4 liều) cho đến khi nồng độ β hCG \leq 15mIU/ml. Chúng tôi sử dụng liều 50mg MTX (1 lọ) cho 1 người bệnh (đa số người bệnh tại viện cân nặng từ 43 – 55kg). Cách dùng này đơn giản, không có trường hợp nào ngộ độc thuốc. Liều lượng này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng (2010) Bệnh viện Bạch Mai và Vũ Thanh Vân (2006) tại BVPSTW nhưng ở các nghiên cứu trên chỉ định tiêm liều 2,3 nhắc lại khi nồng độ β hCG giảm < 30% so với lần xét nghiệm trước nên số trường hợp cần phải tiêm từ 2 liều trở nên cao hơn của chúng tôi 44,8% so với 26,7% [3], [5].

Trong phác đồ đa liều, có 5 trường hợp tiêm 4 liều. Nhiều tác giả đề xuất liều MTX thích hợp cho việc điều trị CNTC là trên 1 liều và không quá 4 liều [28]. Theo Nguyễn Việt Hùng (2010), Nguyễn Văn Học (2007) liều hợp lý không nên vượt quá 2 liều vì lí do từ 3 liều trở nên có nguy cơ ngộ độc thuốc nhiều hơn, thời gian nằm viện kéo dài, phải xét nghiệm, siêu âm nhiều lần, gây tâm lý người bệnh hoang mang khó phối hợp với thầy thuốc để điều trị có hiệu quả [4], [5]. Điều này trên thực tế lâm sàng chúng tôi thấy rất đúng, nhất là với trường hợp đã đủ con, người bệnh có nguyện vọng được phẫu thuật để sớm kết thúc điều trị. Nhưng theo chúng tôi việc quyết định tiêm liều 3,4 nên quan tâm tới hoàn cảnh, tâm lý của người bệnh. Trong nghiên cứu này, có 2 trường hợp điều trị chưa có con, khi xuất hiện tim thai trong quá trình điều trị vẫn tha thiết điều trị nội khoa để mong bảo tồn được vôi cổ tử cung và cả 2 đã thành công với 4 liều điều trị. Mặc dù tiêm 4 liều nhưng do kèm theo có thuốc giải độc nên tác dụng không mong muốn là khôn đáng kể. Do vậy nếu có tim thai nên dùng phác đồ đa liều.

2. Nồng độ β hCG ban đầu

Nồng độ β hCG ban đầu càng thấp, tỷ lệ thành công cao, thời gian nằm viện cũng như thời gian theo dõi ngoại trú càng ngắn nhưng điều quan trọng là phải hiện sớm được những trường hợp có nồng độ β hCG thấp để điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi và Vũ Thanh Vân, tỷ lệ thất bại tăng theo nồng độ β hCG ban đầu. Nguyễn Văn Học nồng độ β hCG thích hợp để điều trị bằng MTX là \leq 5.000 mIU/ml, còn cao hơn thì nên phẫu thuật [1].

Nồng độ β hCG ban đầu \leq 3.000 mIU/ml tỷ lệ thành công của phác đồ đa liều là 91,1%. Vì vậy chúng tôi đưa ra gợi ý với nồng độ β hCG ban đầu cao > 3.000mIU/ml nên lựa chọn phác đồ đa liều để có tỷ lệ thành công cao hơn.

3. Diễn biến nồng độ β hCG trước điều trị

Đây là yếu tố tiên lượng rất quan trọng việc đưa ra quyết định điều trị. Ở thai nghén bình thường thì cứ sau 48 giờ nồng độ β hCG lại tăng gấp đôi trong vòng 6 tuần đầu, khi nồng độ đạt đến 6.000 – 10.000 mIU/ml thì tốc độ tăng chậm lại. Hiện tượng tăng nồng độ β hCG này có sự khác nhau rõ rệt, nếu xảy thai hoàn toàn. Tỷ lệ thất bại của phác đồ đa liều là 9,7% gợi ý rằng: Với các trường hợp β hCG biến đổi theo chiều hướng tăng thì nên sử dụng phác đồ đa liều để có tỷ lệ thành công cao hơn.

4. Kích thước khối chửa trước điều trị

Kích thước khối chửa trong nghiên cứu của chúng tôi là $\leq 3,5$ cm. Kích thước này tương tự như trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng và lớn hơn so với nghiên cứu của Vũ Thanh Vân là ≤ 3 cm [5],[3]. Trong quá trình theo dõi, chúng tôi thấy kích thước khối chửa ít có giá trị để chỉ định điều trị cũng như tiên lượng sau tiêm thuốc. Ngoài ra sai số lớn do việc xác định chính xác đường kính lớn nhất của khối chửa còn phụ thuộc vào cách đặt đầu dò và kỹ thuật đo của các bác sĩ khác.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu của Lipscomb H. (2005) với khối chửa có kích thước ≤ 4 cm trong trường hợp không có tim thai, còn nếu khối chửa có tim thai thì kích thước $\leq 3,5$ cm. Trong nghiên cứu của ông 44 trường hợp có tim thai thì 87,5% điều trị thành công. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp xuất hiện tim thai trong tuần đầu điều trị nhưng cả 2 đều đã điều trị thành công [7]. Theo nghiên cứu của Vũ Thanh Vân (2006) thì xuất hiện tim thai trong quá trình điều trị là yếu tố thất bại phải chuyển phẫu thuật [3]. Nhưng qua nghiên cứu này, chúng tôi cũng mạnh dạn đề xuất không nên coi việc xuất hiện tim thai là yếu tố thất bại mà nên thảo luận với người bệnh, tư vấn kỹ cho họ và chính người bệnh sẽ là người đưa ra quyết định có tiếp tục điều trị hay không.

Siêu âm rất có giá trị trong chẩn đoán sớm CNTC nhưng ít có giá trị trong tiên lượng sớm trong điều trị bằng MTX vì kích thước khối chửa trên siêu âm hầu như giữ nguyên hoặc tăng lên sau khi tiêm thuốc. Bởi vậy việc theo dõi bằng siêu âm hàng ngày là không cần thiết [4]. Theo chúng tôi, siêu âm chỉ nên thực hiện khi có nghi ngờ về lâm sàng (có giá trị chẩn đoán chính xác khối chửa đã vỡ hay chưa, lượng máu trong ổ bụng nhiều hay ít) để có chỉ định phẫu thuật kịp thời hay trước khi cho người bệnh về theo dõi ngoại trú. Trong thời gian theo dõi ngoại trú nên thực hiện siêu âm 1 tuần/ 1 lần cùng với xét nghiệm định lượng nồng độ β hCG và kết hợp thăm khám lâm sàng để đánh giá điều trị.

5. Theo dõi diễn biến nồng độ β hCG Trong quá trình theo dõi và điều trị, chúng tôi nhận thấy xét nghiệm định lượng nồng độ β hCG có vai trò đặc biệt quan trọng trong theo dõi và tiên lượng sau khi tiêm thuốc. Ngày đầu, ở phác đồ đơn liều diễn biến nồng độ β hCG giảm chậm hơn so với phác đồ đa liều.

Ở tuần thứ 2, phác đồ đa liều 100% các trường hợp có nồng độ β hCG giảm nhanh ($\geq 15\%$), tuy nhiên

có 2 (2,5%) trường hợp thất bại do rỉ máu khối chửa. Phác đồ đơn liều, đa số các trường hợp (91,2%) có nồng độ β hCG giảm nhanh, tuy nhiên vẫn có 3 trường hợp giảm chậm hoặc tăng (3,8%). Trong 5 trường hợp thất bại (5%) thì có 2 trường hợp nồng độ β hCG giảm nhanh. Như vậy, từ tuần thứ 2 có những trường hợp nồng độ β hCG giảm nhanh vẫn có thể thất bại.

Từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 6, phác đồ đa liều vẫn có nồng độ β hCG giảm nhanh hơn và chỉ có 1 trường hợp thất bại ở tuần 4 do rỉ máu khối chửa. Còn ở phác đồ đơn liều, có một số trường hợp nồng độ β hCG tồn tại dai dẳng kéo dài cho tới tuần thứ 5 mới giảm hẳn và dần trở về bình thường. Trong số 5 trường hợp thất bại thì có 2 trường hợp tạo khối HTTN và 1 trường hợp thất bại muộn nhất là sau 42 ngày điều trị.

6. Hiệu quả điều trị

- Thời gian để nồng độ β hCG trở về âm tính

Nghiên cứu của nhiều tác giả Nguyễn Văn Học, Tạ Thị Thanh Thủy, Vũ Thanh Vân, Lipscomb G H., Stovall T., Ling F., cho thấy nồng độ β hCG càng thấp, thời gian trở về âm tính càng ngắn [4], [2], [3], [7], [10]. Theo Barnhat K. thời gian nồng độ β hCG âm tính trung bình là 35 ngày, trường hợp chậm nhất là 109 ngày [6]. Trong nghiên cứu của Tạ Thị Thanh Thủy, nồng độ β hCG thấp ≤ 2.000 mIU/ml nên thời gian nồng độ β hCG âm tính trung bình là 13 ngày [2]. Còn trong nghiên cứu này, thời gian nồng độ β hCG âm tính nhanh nhất là 7 ngày, chậm nhất là 72 ngày. Thời gian trung bình β hCG âm tính ở nhóm điều trị từ 2 liều trở lên, thời gian trung bình β hCG âm tính là 27,67 ngày. Như vậy sử dụng phác đồ đa liều thời gian trung bình β hCG về trở về âm tính nhanh hơn.

- Thời gian mất khối chửa trên siêu âm

Thời gian mất khối chửa không tương xứng với nồng độ β hCG và thường mất sau khi nồng độ β hCG đã trở thành về âm tính. Trong nghiên cứu này, thời gian trung bình để mất khối chửa là $39 \pm 9,8$ ngày, phù hợp với nghiên cứu của Gamzu R. là $42 \pm 4,3$ ngày [9]. Thời gian mất khối chửa lâu nhất của chúng tôi là 72 ngày. Điều này có thể lý giải bởi vì đối tượng nghiên cứu của Mahvash Z. rộng hơn, nồng độ β hCG có thể > 10.000 mIU/ml và trên siêu âm khối chửa đã xuất hiện tim thai [8]. So sánh giữa 2 phác đồ chúng tôi thấy ở các nhóm điều trị từ 2 liều trở lên, thời gian trung bình mất khối chửa có sự khác biệt là 47 ngày và 41 ngày ($p < 0,05$). Như vậy sử dụng phác đồ đa liều thời gian mất khối chửa nhanh hơn.

7. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Một số các tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu này thường gặp là: nôn, buồn nôn (35,4%), nhức đầu (25%), chướng bụng (13,4%), rối loạn tiêu hóa (5,2%), ngứa da (1,7%), tăng men gan (2,9%) thường nhẹ thoáng qua (không có trường hợp nào vượt quá 2 lần giới hạn trên của mức bình thường). Trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng gặp một trường hợp viêm miệng và mẩn ngứa da tuy nhiên trường hợp này vẫn thành công sau 3 liều điều trị [5]. Nghiên cứu này không gặp trường hợp nào bị

loét miệng, rụng tóc, giảm bạch cầu, tiểu cầu...

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ thành công của các phác đồ đa liều là 90,3% trong đó

1 liều: 33,3%; 2 liều: 33,3%; 3 liều: 26,8%; 4 liều: 6,4%

2. Tỷ lệ thành công liên quan đến nồng độ β hCG

- Nồng độ β hCG < 1.000 UI/L, tỷ lệ thành công là 95,7%

- Nồng độ β hCG từ 1.000 UI/L đến 3.000 UI/L, tỷ lệ thành công là 79,2%

- Nồng độ β hCG từ > 5.000 UI/L đến 5.000 UI/L, tỷ lệ thành công là 93,3% nhưng sự khác nhau không có ý nghĩa ($P>0,05$)

Nồng độ β hCG giảm nhanh theo số liều điều trị. Tỷ lệ thành công từ tuần thứ 2 đạt 69,8%.

- Thời gian nồng độ β hCG âm tính nhanh nhất là 7 ngày, chậm nhất là 72 ngày. Thời gian trung bình β hCG âm tính là 27,67 ngày. Thời gian trung bình mất khối thai trên siêu âm là 41 ngày

- Khi nồng độ β hCG cao, có tim thai nên điều trị bằng phác đồ đa liều

3. Những tác dụng không mong muốn thường nhẹ, bệnh nhân chấp nhận được và hết sau vài ngày dùng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Học (2004). Nghiên cứu sử dụng MTX trong điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng. Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.

2. Tạ Thanh Thủy, Đỗ Danh Toàn (2004). Điều trị chữa ngoài tử cung với MTX, một nghiên cứu thử

nghiệm không so sánh tại Bệnh viện Hùng Vương. Hội nghị khoa học kỹ thuật Bệnh viện Phụ sản Hùng Vương, Tp Hồ Chí Minh, tr.60 – 65.

3. Vũ Thanh Vân (2006). Điều trị CNTC bằng MTX tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương 3/2005 – 7/2006. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường ĐHY Hà Nội.

4. Nguyễn Văn Học (2008). Kết quả 160 ca điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng MTX tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng. Luận án Tiến sĩ Y học Học viện Quân y.

5. Nguyễn Việt Hùng (2010). Điều trị chữa ngoài tử cung chưa vỡ bằng MTX tại khoa Phụ Sản – Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học thực hành (722), số 6/2010, tr.49-51.

6. Barnhart K, Gabriella G, Rachel A, Mary S (2003). The management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing single dose and multidose regimens. *Obst. and Gynecol*, 2003, 101, pp. 778-84.

7. Lipcom Gary H, Karen J, Derita B. (1999). Management of separation pain after single dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obst. and Gynecol*. Vol 93, No.4, April pp. 590-93.

8. Mahvash Z, Taghi R, Morjigan B (2008). Comparison of single and multidose of methotrexate in medical treatment of ectopic pregnancy. *Par J Med Sci*, July-September, 24 (4), pp. 586-9.

9. Gamzu R., Almog B. (2002). The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum.Reprod*.17 (10), pp 2585-7.

10. Lipcom Gary H, Norman L., Vanesa M. (2005). Comparison of single and multidose of methotrexate in medical treatment of ectopic pregnancy. *Amer. J. of Obst. and Gynecol*. Vol 192, April pp. 1844-8.