

Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị chữa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Some factors related to results of treatment of ectopic pregnancy with single dose methotrexate at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital

Vũ Văn Du*, Lương Thị Phượng**,
Lê Thị Ngọc Hương*

*Bệnh viện Phụ sản Trung ương,
**Trường Đại học Quốc Gia Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu yếu tố liên quan đến kết quả điều trị chữa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Tổng số 108 bệnh nhân được chẩn đoán là chữa ngoài tử cung được điều trị bằng methotrexate đơn liều từ ngày 01/01/2021 đến hết ngày 31/12/2021. *Kết quả:* Người bệnh không có dịch cùng đồ khả năng điều trị thành công cao gấp 14,4 lần so với nhóm có dịch cùng đồ ($p=0,003$), người bệnh có nồng độ β hCG dưới ≤ 1000 (IU/l) có khả năng được điều trị thành công cao gấp 8,09 lần so với nhóm có nồng độ β hCG > 1000 (IU/l) ($p=0,007$), người bệnh có kích thước khối thai $\leq 1,5$ cm có khả năng được điều trị thành công cao gấp 4,88 lần so với nhóm có kích thước $> 1,5$ cm ($p=0,04$). *Kết luận:* Người bệnh chưa xuất hiện dịch cùng đồ, nồng độ β hCG, kích thước khối chữa càng nhỏ thì tỷ lệ thành công càng cao.

Từ khóa: Chữa ngoài tử cung, methotrexate đơn liều, kết quả điều trị, mối liên quan.

Summary

Objective: The study aimed to find factors associated with the outcome of ectopic treatment with single-dose methotrexate. *Subjects and method:* A cross-sectional, retrospective descriptive study at National Hospital of Obstetrics and Gynecology. A total of 108 patients diagnosed with ectopic were treated by single-dose methotrexate between January 1, 2021 and December 31, 2021. *Result:* The group of patients without fluid in the pouch of Douglas was 14.4 times more likely to be successfully treated than the group of patients with the fluid ($p=0.003$), patients with β hCG level below 1000 (IU/l) were 8.09 times more likely to be successfully treated than patients with β hCG level higher than 1000 (IU/l) ($p=0.007$), patients with a fetal mass size of ≤ 1.5 cm were 4.88 times more likely to be successfully treated than patients with a fetal mass size of > 1.5 cm ($p=0.04$). *Conclusion:* The patients without

Ngày nhận bài: 12/4/2023, ngày chấp nhận đăng: 17/5/2023

Người phản hồi: Lê Thị Ngọc Hương, Email: huongle0583@gmail.com - Bệnh viện Phụ sản Trung ương

fluid in the pouch of Douglas, the concentration of β hCG, the smaller the size of the pregnancy mass, the higher the success rate.

Keywords: Ectopic pregnancy, single-dose methotrexate, treatment results, association.

1. Đặt vấn đề

Chửa ngoài tử cung là một cấp cứu hay gặp trong sản khoa, nếu không được phát hiện sớm và xử trí kịp thời sẽ gây ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và tính mạng của người bệnh. Tỷ lệ chửa ngoài tử cung chiếm 2% trong tổng số các trường hợp có thai, nhưng chiếm 9% tử vong mẹ và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến thai kỳ trong ba tháng đầu [1]. Ngày nay, cùng với tiến bộ y học, điều trị chửa ngoài tử cung có thể bằng phương pháp phẫu thuật hay điều trị nội khoa tùy thuộc vào từng bệnh cảnh của người bệnh. Riêng với phương pháp điều trị nội khoa bằng methotrexate đơn liều giúp cho người bệnh tránh được các biến chứng do phẫu thuật mà vẫn bảo tồn được vòi tử cung, lại không bị ảnh hưởng tính thẩm mỹ.

Mặc dù có nhiều nghiên cứu về điều trị chửa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều với tỷ lệ thành công từ 70% đến 90% [1], [2]. Nhưng lại có rất ít nghiên cứu tìm các mối liên quan đến kết quả điều trị của người bệnh chửa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều, để qua đó có thể tiên lượng được bệnh cảnh của người bệnh tốt hơn. Vậy nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này, với mục tiêu: *Tìm một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của chửa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán là chửa ngoài tử cung được điều trị bằng methotrexate đơn liều tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ ngày 01/01/2021 đến hết ngày 31/12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là chửa ngoài tử cung.

Được điều trị bằng phác đồ methotrexate đơn liều.

Bệnh án lưu trữ đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp khối thai không ở vòi tử cung: chửa trong ổ bụng, buồng trứng.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2021 đến hết ngày 31/12/2021.

Kỹ thuật chọn mẫu: Chọn tất cả các bệnh nhân điều trị chửa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội năm 2021 đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn.

Tiêu chuẩn xác định một số chỉ tiêu nghiên cứu.

Thất bại:

Có dấu hiệu vỡ khối chửa.

Nồng độ β hCG sau tiêm không giảm hoặc tăng lên sau tiêm 3 mũi.

Phải chuyển sang điều trị bằng phương pháp khác.

Thành công:

Lâm sàng ổn định, bệnh nhân hồi phục tốt sau điều trị, ra viện không phải phẫu thuật.

Nồng độ β hCG trở về < 15 IU/l.

Siêu âm thấy khối chửa biến mất hoặc nhỏ hơn so với trước điều trị.

Điều trị nội khoa

Dùng methotrexate, một chất gây độc tế bào tiêm vào cơ thể hay vào khối thai, mục đích làm chết các tế bào của khối thai.

Chỉ định:

So sánh phác đồ điều trị đơn liều và đa liều:

Huyết động ổn định.

Nồng độ BHCG ≤ 5000 mIU/ml.

Khối thai ngoài tử cung chưa vỡ.

Siêu âm không có hoạt động tim thai.

Kích thước khối thai $\leq 3,5$ cm.

Phác đồ đơn liều	Phác đồ đa liều
- Tiêm bắp MTX liều 50mg/m ² da hoặc 1mg/kg cân nặng.	- Tiêm bắp MTX liều 50mg/m ² da hoặc 1g/kg cân nặng/ngày tiêm xen kẽ với folinat canxi 0,1mg/kg cân nặng/ngày vào ngày tiếp theo.
- Định lượng nồng độ β hCG vào ngày thứ 4 và ngày thứ 7 sau tiêm thuốc, nếu nồng độ β hCG ngày thứ 7 giảm > 15% so với ngày thứ 4, lâm sàng ổn định thì tiếp tục theo dõi hàng tuần cho đến khi nồng độ β hCG < 15IU/l, siêu âm khối chứa biến mất.	- Theo dõi nồng độ β hCG 2 ngày liên tiếp vào ngày 3, ngày 5, ngày 7 sau tiêm MTX. Nếu nồng độ hCG giảm 15% so với lần xét nghiệm trước đó, lâm sàng ổn định thì tiếp tục theo dõi hàng tuần cho đến khi nồng độ β hCG giảm < 15IU/l, siêu âm khối chứa biến mất.
- Chỉ định tiêm liều 2 khi nồng độ hCG ngày thứ 7 giảm chậm < 15%, giữ nguyên hoặc tăng lên so với ngày thứ 4, người bệnh được giữ lại viện theo dõi tiếp. Sau 1 tuần định lượng β hCG và siêu âm lại, đánh giá và xử trí như trên. - Chỉ định tiêm liều 3 như đối với liều 2.	- Nếu nồng độ β hCG giảm < 15%, giữ nguyên hoặc tăng lên so với lần xét nghiệm trước đó thì lặp lại điều trị trên (chỉ định tiêm liều 2, 3, 4). Kết hợp với theo dõi người bệnh chặt chẽ trên lâm sàng để có chẩn đoán và xử trí kịp thời.
Trước mỗi lần tiêm thuốc người bệnh được thử lại công thức máu, đánh giá chức năng gan, thận.	Trước mỗi lần tiêm thuốc người bệnh được làm công thức máu và kiểm tra chức năng gan, thận.
Khoảng cách giữa 2 đợt tiêm thuốc là 7 ngày.	Khoảng cách giữa 2 lần tiêm là 2 ngày, tối đa 4 liều.

Công cụ thu thập số liệu: Bệnh án nghiên cứu (được thiết kế phù hợp với nghiên cứu).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý sử dụng phần mềm SPSS 25.0. Sử dụng thuật toán hồi quy logistic. Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và khoảng 95% không chứa 1.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc trong đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Tất cả các bệnh nhân đều được nghiên cứu

trên bệnh án vì vậy không có can thiệp trực tiếp trên người bệnh.

Kết quả nghiên cứu được sử dụng nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị.

Thông tin của người bệnh được mã hóa, giữ bí mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu khoa học.

3. Kết quả

Bảng 1. Kết quả điều trị chữa ngoài tử cung bằng MTX đơn liều

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
---------	--------------	---------

Thành công	100	92,6
Thất bại	8	7,4
Tổng	108	100

Phương pháp điều trị chữa ngoài tử cung bằng MTX đơn liều đạt tỷ lệ thành công 92,6%, thất bại 7,4%.

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi	Thất bại	Thành công	Tổng
	(n, %)	(n, %)	(n, %)
< 20 (19)	0 (0)	2 (100,0)	2 (1,9)
21 - 25	0 (0)	27 (100,0)	27 (25,0)
26 - 30	7 (15,2)	39 (84,8)	46 (42,6)
31 - 35	0 (0)	17 (100,0)	17 (15,7)
> 35	1 (6,3)	15 (93,8)	16 (14,8)
Tổng	8 (7,4)	100 (92,6)	108 (100,0)
(p = 0,10)			
Trung bình	28,9 ± 3,7	29,1 ± 5,7	29,1 ± 5,5
(p=0,91)			
GTNN - GTLN	19-45		

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 29,1 ± 5,5, không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa 2 nhóm điều trị thất bại và thành công. Trong số 108 bệnh nhân, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 26-30 tuổi (42,6%). Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là dưới 20 tuổi (1,9%).

Bảng 3. Tỷ lệ thành công của người bệnh được điều trị bằng methotrexate đơn liều theo các yếu tố (n = 108)

Biến số		Điều trị thất bại	Điều trị thành công	p
		(n, %)	(n, %)	
Tiền sử viêm đường sinh dục	Không	3 (37,5)	58 (58,0)	0,29
	Có	5 (62,5)	42 (42,0)	
Số lần nạo hút thai	Có	2 (25,0)	39 (39,0)	0,71
	Không	6 (75,0)	61 (61,0)	
Số lần mổ đẻ	0 lần	5 (62,5)	69 (69,0)	0,71
	≥ 1	3 (37,5)	31 (31,0)	
Đau bụng	Có	2 (25,0)	56 (56,0)	0,14
	Không	6 (75,0)	44 (44,0)	
Đau cùng đõ	Không	6 (75,0)	90 (90,0)	0,22
	Có	2 (25,0)	10 (10,0)	
Dịch cùng đõ	Không	5 (62,5)	96 (96,0)	< 0,01
	Có	3 (37,5)	4 (4,0)	
Nồng độ βhCG (IU/l)	≤ 1000	4 (50,0)	89 (89,0)	0,01
	> 1000	4 (50,0)	11 (11,0)	
Kích thước khối (cm)	≤ 1,5	4 (50,0)	83 (83,0)	0,04
	>1,5	4 (50,0)	17 (17,0)	

Có mối liên quan giữa dịch cùng đõ, nồng độ βhCG, kích thước khối thai với kết quả điều trị của người bệnh điều trị chữa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều.

**Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị thành công của người bệnh.
 Phân tích hồi quy logistic**

Yếu tố liên quan		Điều trị thành công	
		OR (KTC 95%)	p
Tuổi	< 35	1	0,54
	≥ 35	1,97 (0,23-16,92)	
Tiền sử viêm đường sinh dục	Có	1	0,27
	Không	2,30 (0,52-10,17)	
Tiền sử nạo hút thai	Không	1	0,44
	Có	1,92 (0,37-9,99)	
Số lần mổ đẻ	≥ 1	1	0,70
	0 lần	1,34 (0,30-5,94)	
Đau bụng	Không	1	0,11
	Có	3,82 (0,74-19,85)	
Đau cùng đồ	Có	1	0,21
	Không	3,00 (0,53-16,89)	
Dịch cùng đồ	Có	1	0,003
	Không	14,40 (2,51- 82,55)	
Nồng độ βhCG (IU/l)	> 1000	1	0,007
	≤ 1000	8,09 (1,77-37,03)	
Kích thước khối (cm)	> 1,5	1	0,04
	≤ 1,5	4,88 (1,11-21,47)	

Mô hình hồi quy logistic cho thấy những người bệnh không có dịch cùng đồ thì có khả năng điều trị thành công gấp 14,4 lần so với những người bệnh có dịch cùng đồ. Những người bệnh có nồng độ βhCG ≤ 1000 (IU/l) thì có khả năng được điều trị thành công cao gấp 8,09 lần so với những người bệnh có nồng độ βhCG > 1000 (IU/l), những người bệnh có kích thước khối thai ≤ 1,5cm trở xuống thì có khả năng điều trị thành công cao gấp 4,88 lần so với những người bệnh có kích thước khối chứa > 1,5cm.

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 29,1 ± 5,5, thấp nhất là 19 tuổi, cao nhất là 45 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung

bình của nhóm được bệnh nhân được điều trị thành công là 29,1 ± 5,7 tuổi, của nhóm điều trị thất bại là 28,9 ± 3,7 tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân này (p>0,05). Nghiên cứu của Beguin cũng cho kết luận tương tự tuổi trung bình của nhóm thành công là 30,9 ± 5,6 và thất bại là 31,2 ± 5,0 (p=0,82) [3]. Nhìn chung, theo y văn, ở liều điều trị của methotrexate áp dụng cho đối tượng thai ngoài tử cung, yếu tố tuổi tác không ảnh hưởng nhiều tới dung nạp và hiệu lực thuốc. Những nghiên cứu quốc tế tương tự của Orozco và Lucie Bonin cũng cho kết luận này [4], [5].

Nghiên cứu của chúng tôi tìm được mối liên quan giữa giữa nồng độ βhCG, kích thước khối chứa và dịch cùng đồ với tỷ lệ

điều trị thành công, kết luận này tương đồng với nhiều kết quả nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước. Trong những yếu tố đánh giá và theo dõi thai ngoài tử cung, β hCG đóng vai trò quan trọng trong cả chẩn đoán lẫn điều trị. Người bệnh có nồng độ β hCG ≤ 1000 (IU/l) thì có khả năng được điều trị thành công cao gấp 8,09 lần so với những người bệnh có nồng độ β hCG > 1000 (IU/l) ($p=0,007$). Kết quả này tương tự hầu hết các công trình nghiên cứu khác, ví dụ của Beguin, nồng độ β hCG ở nhóm thành công là 793 ± 795 IU/L so với thất bại là $3,801 \pm 2,942$ IU/L ($p=0,0007$) [3]. Vai trò của β hCG đối với thai sản nói chung đã biết rõ, tuy nhiên với riêng điều trị thai ngoài tử cung, nó còn rất có ý nghĩa tiên lượng. Sự sụt giảm của β hCG trong khoảng 0-4 ngày sau khi dùng methotrexate giúp tiên lượng thành công ở 85% số trường hợp mà không cần thăm khám gì khác [6]. Điều này đặc biệt có giá trị ở y tế tuyến cơ sở, nơi mà đôi khi những điều kiện thăm khám chuyên sâu về sản phụ khoa còn rất hạn chế.

Nghiên cứu của chúng tôi tìm được mối liên quan của kích thước khối thai với tỷ lệ thành công. Những khối thai có kích thước từ 1,5cm trở xuống có tỷ lệ điều trị thành công cao hơn 4,88 lần so với những khối trên 1,5cm ($p=0,04$). Kích thước khối chứa càng nhỏ thì tỷ lệ thành công càng cao. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả [A Gnisci](#) khi kích thước của khối thai ngoài tử cung tăng lên thì tỷ lệ thất bại cũng tăng theo [7]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra được những bệnh nhân không có dịch cùng đồ thì tỷ lệ thành công cao gấp 14,4 lần so với nhóm bệnh nhân có dịch cùng đồ ($p=0,003$). Tác giả Lashin nghiên cứu thấy tỷ lệ xuất hiện dịch cùng đồ ở nhóm điều trị thất bại với methotrexate là 77%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm thành công là 20% ($p=0,02$)

[8]. Kết quả của tác giả Pulatoglu cho thấy tỷ lệ điều trị thất bại ở nhóm có dịch ổ bụng là 37,8% so với nhóm thành công là 12,7% ($p=0,03$) [9]. Như vậy, kết quả của chúng tôi là tương đồng. Điều này có thể được giải thích là trong các trường hợp đến sớm, khối thai phát triển còn nhỏ, vòi tử cung chưa bị căng giãn nhiều, nên chưa bị chảy máu từ lòng vòi tử cung vào ổ bụng, nồng độ β hCG còn thấp nên thuốc sẽ có hiệu quả. Trong các trường hợp có dịch cùng đồ, đồng nghĩa với việc có máu trong ổ bụng. Lượng máu này thường chảy ra từ lòng vòi tử cung. Các trường hợp này đa phần đều có kích thước lớn, khối thai đang có xu hướng phát triển và có thể có nguy cơ sảy khối thai hoặc vỡ vòi tử cung, lúc này khả năng điều trị thất bại sẽ tăng lên rất nhiều.

5. Kết luận

Tỷ lệ điều trị thành công của phương pháp điều trị chữa ngoài tử cung bằng methotrexate đơn liều là 92,6%. Nhóm người bệnh không có dịch cùng đồ có khả năng điều trị thành công cao gấp 14,4 lần so với nhóm người bệnh có dịch cùng đồ ($p=0,003$), những người bệnh có nồng độ β hCG ≤ 1000 (IU/l) thì có khả năng được điều trị thành công cao gấp 8,09 lần so với những người bệnh có nồng độ β hCG > 1000 (IU/l) ($p=0,007$). Nhóm người bệnh có kích thước khối thai $\leq 1,5$ cm thì có khả năng điều trị thành công gấp 4,88 lần so với nhóm người bệnh có kích thước khối thai $> 1,5$ cm ($p=0,04$).

Tài liệu tham khảo

1. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S et al (2019) *Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: A meta-analysis*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 221(2): 95-108.

2. Lipscomb Gary H, Norman L, and Vanessa M (2005) *Comparison of single and multidose of methotrexate in medical treatment of ectopic pregnancy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology: 7-1830.
3. Beguin C, Brichant G, De Landsheere L et al (2020) *Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: A retrospective single center study*. Facts Views Vis Obgyn 11(4): 329-335.
4. Orozco EM, Sánchez-Durán MA, Bello-Muñoz JC, et al (2015) *β -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 28(6): 695-699.
5. Bonin L, Pedreiro C, Moret S et al (2017) *Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 208: 23-30.
6. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC et al (2013) *Using a decline in serum hCG between days 0-4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study*. BMC pregnancy and childbirth 13(1): 1-5.
7. Gnisci A, Stefani L, Bottin P et al (2014) *Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: An observational comparative study*. Ultrasound Obstet Gynecol 43(6): 698-701.
8. Lashin MEB, Alabiad MA, and Abdelsalam WA (2020) *Values and predictive factors for success of methotrexate therapy in medical management of ectopic pregnancy*. Zagazig University Medical Journal 26(6): 990-996.
9. Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A et al (2018) *Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study*. Northern clinics of Istanbul 5(3): 227.

