



## ĐIỀU TRỊ METHOTREXATE THAI NGOÀI TỬ CUNG Ở ỐNG DẪN TRỨNG

**TS. Lê Thị Thu Hà**

*Bệnh viện Từ Dũ*

### GIỚI THIỆU

Thai ngoài tử cung (TNTC) là bệnh lý có khả năng đe dọa tính mạng. Phẫu thuật từ lâu vẫn là phương cách điều trị chính, những tiến bộ trong chẩn đoán sớm tạo điều kiện cho sự ra đời của điều trị nội khoa với methotrexate (MTX) vào những năm 1980. Trong một báo cáo, khoảng 35% phụ nữ có TNTC có đủ điều kiện để điều trị nội khoa. Do việc áp dụng thường qui siêu âm sớm ở những bệnh nhân điều trị vô sinh, chẩn đoán TNTC có thể được thiết lập sớm và điều trị nội khoa có thể được thực hiện trong nhiều trường hợp. Tỷ lệ thành công chung của điều trị nội khoa ở những phụ nữ đủ điều kiện là gần 90%.

### DƯỢC LÝ

MTX là thuốc đối kháng acid folic được sử dụng rộng rãi trong điều trị u tân sinh, bệnh vẩy nến nặng và viêm khớp dạng thấp. MTX ức chế sự tổng hợp DNA và sinh sản tế bào, chủ yếu trong những tế bào tăng sinh mạnh mẽ như: các tế bào ác tính, tế bào nuôi và các tế bào của thai nhi.

MTX được thải trừ nhanh chóng qua thận, với 90% của một liều tĩnh mạch được bài tiết trong vòng 24 giờ.

Liều MTX dùng để điều trị TNTC (50 mg/m<sup>2</sup> hoặc 1 mg/kg) là tương đối thấp. Liều MTX cao (≥500 mg/m<sup>2</sup>) được sử dụng để điều trị một số bệnh lý ác tính.

Trong một số phác đồ, giảm folate (leucovorin, còn được gọi là acid folinic, N5-formyl-tetrahydrofolate, yếu tố citrovorum) được đưa ra để thải trừ sự các chất ứ đọng qua trao đổi chất gây ra bởi MTX và do đó cứu tế bào bình thường bị nhiễm độc.

## ĐỐI TƯỢNG ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA BẰNG METHOTREXATE

### Đối tượng chọn lựa

Bệnh nhân TNTC được chỉ định dùng MTX điều trị TNTC khi huyết động ổn định, sẵn sàng và có khả năng thực hiện theo dõi sau điều trị, có nồng độ beta-hCG  $\leq 5.000$  mIU/mL, và không có hoạt động tim thai nhi. Kích thước khối thai ít hơn 3-4cm cũng thường được sử dụng như một tiêu chí lựa chọn bệnh nhân, tuy nhiên, điều này chưa được xác nhận như là một yếu tố dự báo của điều trị thành công.

### Chống chỉ định

Một số phụ nữ không thích hợp cho điều trị MTX và phải được giải quyết bằng phẫu thuật, bao gồm cả những phụ nữ có những đặc điểm sau:

- Huyết động không ổn định.
- Có dấu hiệu xuất huyết nội do TNTC vỡ (ví dụ: đau bụng nhiều hoặc kéo dài hoặc chứa >300mL dịch tự do trong ổ bụng ngoài tiểu khung).
- Các giá trị xét nghiệm về huyết học cơ bản, chức năng

thận hoặc gan bất thường có ý nghĩa lâm sàng.

- Suy giảm miễn dịch, bệnh phổi hoạt động, bệnh loét dạ dày tá tràng.
- Quá mẫn cảm với MTX.
- Cùng tồn tại thai trong tử cung đang sống.
- Đang cho con bú.
- Không muốn hoặc không thể tuân thủ với giám sát sau điều trị.
- MTX được lọc qua thận, vì vậy ở những phụ nữ suy thận, một liều đơn MTX có thể dẫn đến chết người hoặc những biến chứng nghiêm trọng, bao gồm: suy tủy, hội chứng suy hô hấp và thiếu máu cục bộ ruột.
- Những người thăm phân phúc mạc không thể thải trừ MTX như người có chức năng thận bình thường.

### Chống chỉ định tương đối

#### Nồng độ hCG cao

Nồng độ hCG trong huyết thanh cao là yếu tố quan trọng nhất liên quan đến thất bại điều trị (Bảng 1). Phụ nữ có nồng độ hCG ban đầu cao (lớn hơn 5.000 mIU/mL) có nhiều khả năng trải qua nhiều tiến trình điều trị nội khoa hoặc điều trị thất bại.

Một nghiên cứu quan sát gộp liên quan đến 503 phụ nữ, trong đó, kết quả của điều trị MTX đơn liều được phân tầng theo nồng độ hCG ban đầu. Có sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về tỉ lệ thất bại ở những bệnh nhân có nồng độ hCG ban đầu >5.000 mIU/mL so với những người có nồng độ hCG ban đầu <5.000 mIU/mL (OR=5,5; 95 % CI 3,0-9,8). Tỉ lệ thất bại ở nhóm phụ nữ có nồng độ ban đầu giữa 5.000 mIU/mL và 9.999 mIU/mL là cao hơn

Bảng 1. Tỉ lệ thành công của MTX đơn liều điều trị TNTC theo nồng độ hCG

Nồng độ hCG (IU/L)	Số phụ nữ điều trị thành công (%)	Số phụ nữ điều trị thất bại (%)
<1.000	133 (99)	2 (1)
1.000-1.999	51 (94)	3 (6)
2.000-4.999	106 (96)	4 (4)
5.000-9.999	42 (86)	7 (14)
10.000-150.000	18 (82)	4 (18)

so với những người có nồng độ ban đầu từ 2.000 mIU/mL đến 4.999 mIU/mL (OR=3,8; 95% CI 1,2-12,3) đáng kể. Phác đồ đa liều không được đánh giá.

Các tác giả tính rằng cứ mỗi 10 lần điều trị, sẽ có một lần thất bại nếu nồng độ hCG là 5.000-9.999 mIU/mL cao hơn so với nồng độ hCG 2.000-4.999 mIU/mL.

### **Hoạt động của tim thai nhi**

Sự hiện diện của hoạt động tim thai là một chống chỉ định tương đối so với điều trị nội khoa. Trong một nghiên cứu phân tích gộp, bằng chứng siêu âm có hoạt động của tim liên quan đáng kể với thất bại điều trị (OR=9,1; 95% CI 3,8-22,0).

### **Kích thước khối thai lớn**

Mặc dù kích thước lớn của khối TNTC lớn ( $\geq 3,5$ cm) thường được sử dụng như tiêu chí để loại trừ trong phác đồ điều trị nội khoa, hạn chế này được dựa trên các nghiên cứu nhỏ với các đề cương và kết quả không phù hợp. Nhìn chung, các nghiên cứu đã giới hạn sử dụng MTX trên những phụ nữ có khối thai nhỏ hơn 3-4cm, do đó có rất ít nghiên cứu về khối thai lớn. Ví dụ, một nghiên cứu quan sát thấy rằng tỉ lệ thành công để điều trị MTX đường toàn thân cao hơn cho phụ nữ với khối ngoài tử cung nhỏ hơn 3,5cm so với kích thước từ 3,5cm đến 4cm (93% so với 90%).

Ngoài ra, có những thay đổi trong và giữa các nghiên cứu liên quan đến việc sử dụng kích thước là khối thai thực tế hoặc cả khối thai và vùng máu tụ xung quanh. Hơn nữa, kích thước khối thai không tương quan với nồng độ hCG.

### **Dịch ổ bụng**

Dấu hiệu của dịch tự do trong ổ bụng qua siêu âm là một tiêu chí loại trừ thường được sử dụng cho MTX điều trị TNTC. Dịch ổ bụng có thể là máu, tuy nhiên, điều này không phải là chẩn đoán vỡ ống dẫn trứng; máu ổ bụng cũng có thể là kết quả của việc sảy TNTC qua loa

vòi. Trong lịch sử, chọc dò cùng đồ phát hiện máu trong khoang phúc mạc ở 70-83% phụ nữ có TNTC, nhưng chỉ 50-62% trong số họ đã có một ống dẫn trứng bị vỡ.

Trong một nghiên cứu loạt trường hợp lớn, dịch tự do giới hạn trong tiểu khung không liên quan đến thất bại điều trị nội khoa. Trong khi điều trị phẫu thuật ở những bệnh nhân có dịch tự do trong các rãnh đại tràng hoặc vùng bụng trên là chỉ định, lượng dịch tự do cho phép giới hạn trong cùng đồ sau còn bàn cãi.

### **Yếu tố khác**

Những báo cáo ban đầu đã trích dẫn một loạt các yếu tố khác có thể kết hợp với điều trị nội khoa thất bại như: bằng chứng siêu âm của túi noãn hoàng, khối thai nằm ở đoạn eo chứ không phải đoạn bóng, nồng độ acid folic trước điều trị cao và tỉ lệ hCG tăng lên hay giảm không đáng kể trong vòng vài ngày sau khi điều trị. Nghiên cứu sâu hơn nữa là cần thiết để xác nhận những dấu hiệu này.

Ngoài ra, những phụ nữ đang có kế hoạch triệt sản có thể mong muốn điều trị phẫu thuật đồng thời cho TNTC và thất ống dẫn trứng.

## **CÁCH DÙNG THUỐC**

MTX có thể được cho toàn thân (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc bằng đường uống) hay tiêm trực tiếp tại chỗ vào túi TNTC hoặc qua âm đạo / nội soi ổ bụng. Trong đó, tiêm bắp là cách dùng phổ biến nhất.

### **Liệu pháp tiêm bắp**

Đường tiêm bắp MTX là con đường chủ yếu để điều trị TNTC ở ống dẫn trứng.

### **Tiêm tại chỗ**

Tiêm MTX tại chỗ TNTC rất hiếm khi được sử dụng. Điều trị tại chỗ phụ thuộc vào kỹ thuật cao và không thực tế khi thực hiện qua nội soi ổ bụng. Phụ nữ chịu các chi phí và rủi ro của phẫu thuật nội soi nên được



điều trị dứt khoát, tức là loại bỏ khối TNTC tại thời điểm làm phẫu thuật.

Một tổng quan hệ thống nhận thấy rằng điều trị thành công với tiêm MTX tại chỗ có thể cao hơn so với điều trị toàn thân, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, điều trị MTX tại chỗ hoặc toàn thân đều có tỉ lệ như nhau có thai trong tử cung lần sau hoặc TNTC lặp lại.

### Hiệu quả của đơn liều so với đa liều

Hai phương thức phổ biến nhất được sử dụng để điều trị MTX là đơn liều và đa liều (bốn liều MTX luân phiên với Leucovorin uống). Khoảng 14% bệnh nhân điều trị phác đồ đơn liều cuối cùng nhận được hai hoặc nhiều liều và 10% bệnh nhân theo phác đồ đa liều nhận được một liều duy nhất.

Tiếp cận ban đầu với đơn liều cho TNTC vì những lý do sau đây: (1) tỉ lệ chung sự tiêu hủy của TNTC được báo cáo trong y văn là khoảng 90% cho cả hai phương thức đơn liều và đa liều, (2) phương thức đa liều có nhiều tác dụng không mong muốn hơn và (3) đơn liều ít tốn kém, ít đòi hỏi phải theo dõi sát hơn so với đa liều và không yêu cầu bổ sung acid folinic.

Sau đây là tổng quan hệ thống của hai phác đồ:

- Một tổng quan hệ thống của hai thử nghiệm ngẫu

nhiên so sánh phác đồ đơn liều với đa liều cố định. Không có khác biệt đáng kể giữa tỉ lệ thành công điều trị, dao động 89-91% cho nhóm điều trị đơn liều và 86-93% ở nhóm đa liều. Không có kết quả về tỉ lệ biến chứng giữa hai phác đồ.

- Một tổng quan hệ thống khác bao gồm 26 nghiên cứu quan sát của 1.300 phụ nữ có TNTC. Tỉ lệ thành công chung cho phác đồ đơn liều so với đa liều là 88% và 93%, một sự khác biệt đáng kể. Sự khác biệt này thậm chí còn lớn hơn sau khi điều chỉnh các yếu tố như nồng độ hCG và sự hiện diện của hoạt động của tim phôi thai (OR=4,74; 95% CI 1,77-12,62). Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn ít hơn đáng kể đã được ghi nhận sau khi dùng đơn liều so với đa liều (31% so với 41%).
- Một sự lai của hai phương thức, một phác đồ MTX hai liều (50 mg/m<sup>2</sup> IM vào ngày 0 và ngày 4) đã được đề xuất. Một báo cáo duy nhất theo phác đồ này cho thấy tỉ lệ điều trị thành công là 87%, các biến chứng và tác dụng không mong muốn hiếm khi xảy ra và sự hài lòng của bệnh nhân cao. Tiếp tục nghiên cứu để đánh giá phương thức này là cần thiết trước khi nó có thể được khuyến khích.
- Sử dụng điều trị MTX đa liều cho thai kế.

### Điều trị kết hợp methotrexate với mifepristone

Điều trị TNTC bằng cách kết hợp mifepristone và MTX cũng đã được nghiên cứu. Tổng quan hệ thống thử nghiệm ngẫu nhiên của đơn liều MTX tiêm bắp (50 mg/m<sup>2</sup>) kết hợp với mifepristone uống (600mg) so với MTX đơn thuần nhận thấy rằng liệu pháp kết hợp có thể làm tăng hiệu quả điều trị. Tỉ lệ thành công cho MTX/mifepristone và điều trị MTX đơn thuần là 81% và 74%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về bảo tồn ống dẫn trứng hoặc cắt ống dẫn trứng. Không có số liệu về khả năng sinh sản trong tương lai. Cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để đánh giá đầy đủ cho việc dùng phác đồ bổ sung MTX/mifepristone là có lợi.

Hiện nay, mifepristone không được chấp thuận cho điều trị TNTC ở Hoa Kỳ.

### Xét nghiệm trước điều trị

- hCG, nhóm máu, Rh, huyết đồ, xét nghiệm chức năng gan và thận, siêu âm ngả âm đạo cần được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị.
- Rh(D) globulin miễn dịch nên được thực hiện nếu người phụ nữ là Rh(D) âm tính.
- Không thực hiện lấy mẫu nội mạc tử cung trong việc điều trị TNTC.

### Lưu ý trong khi điều trị

Bệnh nhân và bác sĩ phải tuân thủ các biện pháp phòng ngừa sau đây trong khi điều trị MTX:

- Tránh giao hợp âm đạo và thụ thai mới cho đến khi hCG âm tính.
- Tránh khám phụ khoa vùng chậu trong quá trình theo dõi điều trị MTX do nguy cơ lý thuyết vỡ ống dẫn trứng.
- Tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời để hạn chế nguy cơ viêm da do MTX.
- Tránh các loại thực phẩm và vitamin có chứa axit folic.
- Tránh các thuốc kháng viêm không steroid, vì sự tương tác với MTX có thể gây suy tủy, thiếu máu bất sản, hoặc độc tính đường tiêu hóa.

### Phác đồ đơn liều

Phương pháp hiệu quả nhất để điều trị là một liều duy nhất tiêm bắp của MTX (50mg mỗi mét vuông diện tích bề mặt cơ thể). Diện tích bề mặt cơ thể (BSA: body surface area) có thể được tính toán dựa trên chiều cao và trọng lượng vào ngày điều trị bằng cách sử dụng công thức  $BSA = [(chiều\ cao\ (cm) \times cân\ nặng\ (kg))^2 / 3.600]$  hoặc dựa vào bảng tính của BSA.

Khoảng 15-20% phụ nữ sẽ đòi hỏi một liều thứ hai của MTX và cần được báo trước về điều này. Ít hơn 1% bệnh nhân cần nhiều hơn hai liều.

Phác đồ đơn liều MTX thường được sử dụng dựa theo *bảng 2*.

### Theo dõi xét nghiệm sau điều trị

Người ta thường ghi nhận sự gia tăng nồng độ hCG trong vài ngày đầu tiên sau khi điều trị (tức là cho đến ngày 4). Điều này là do tiếp tục sản xuất hCG bởi hợp bào nuôi mặc dù ngừng sản xuất bởi nguyên bào nuôi.

Sau ngày 7, trong cả hai phác đồ đơn liều kể trên, xét nghiệm hCG được lặp lại hàng tuần. Nếu nồng độ hCG cho thấy giảm <25% so với mức ở ngày 1, hoặc giảm <15% so với mức ở ngày 4, liều bổ sung MTX 50 mg/m<sup>2</sup> tiêm bắp được chỉ định. Nếu liều bổ sung MTX được chỉ định, không cần lặp lại xét nghiệm trước điều trị

*Bảng 2. Phác đồ MTX điều trị TNTC ống dẫn trứng*

### Xét nghiệm trước điều trị

- Nồng độ hCG
- Siêu âm ngả âm đạo
- Nhóm máu, Rh, cho anti Rh(D) immune globulin 300mcg IM, nếu có chỉ định
- Huyết đồ
- Chức năng gan, chức năng thận
- Ngưng cung cấp acid folic
- Tư vấn bệnh nhân tránh dùng kháng viêm non-steroid, nếu cần giảm đau thì dùng acetaminophen
- Khuyến bệnh nhân tránh quan hệ tình dục và tập thể dục các động tác mạnh

Ngày điều trị	Phác đồ MTX đơn liều	Phác đồ MTX đa liều
1	Nồng độ hCG: MTX (IM) 50 mg/m <sup>2</sup> da bề mặt cơ thể	Nồng độ hCG: MTX 1mg/kg cân nặng IM
2		LEU 0,1 mg/kg uống
3		Nồng độ hCG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu giảm &lt;15% hCG từ ngày 1 đến ngày 3, cho MTX 1 mg/kg IM</li> <li>Nếu giảm ≥15% từ ngày 1 đến 3, bắt đầu theo dõi hCG mỗi tuần</li> </ul>
4	hCG (phác đồ khác sẽ thực hiện vào ngày 7)	LEU 0,1 mg/kg uống
5		Nồng độ hCG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu giảm &lt;15% từ ngày 3 đến ngày 5, cho MTX 1 mg/kg IM</li> <li>Nếu giảm ≥15% từ ngày 3 đến ngày 5, bắt đầu theo dõi hCG mỗi tuần</li> </ul>
6		LEU 0,1 mg/kg uống
7	Nồng độ hCG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu giảm &lt;15% từ ngày 4 đến ngày 7 (hoặc &lt;25% từ ngày 1 đến ngày 7), cho thêm liều MTX 50 mg/m<sup>2</sup>, tiêm bắp</li> <li>Nếu giảm ≥15% từ ngày 4 đến ngày 7 (hoặc ≥25% từ ngày 1 đến ngày 7), theo dõi hCG mỗi tuần cho đến khi âm tính</li> </ul>	Nồng độ hCG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu giảm &lt;15% từ ngày 5 đến ngày 7, cho thêm MTX 1 mg/kg, tiêm bắp</li> <li>Nếu giảm ≥15% từ ngày 5 đến ngày 7, bắt đầu thử hCG mỗi tuần</li> </ul>
8		LEU 0,1 mg/kg uống
14	Nồng độ hCG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu giảm &lt;15% từ ngày 7 đến ngày 14, cho thêm liều MTX 50 mg/m<sup>2</sup>, tiêm bắp</li> <li>Nếu giảm ≥15% từ ngày 7 đến ngày 14, kiểm tra hCG mỗi tuần đến khi âm tính</li> </ul>	Nồng độ hCG: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu giảm &lt;15% từ ngày 7 đến 14, cho thêm liều MTX 1 mg/kg, tiêm bắp (cho LEU 0,1 mg/kg uống vào ngày 15)</li> <li>Nếu giảm ≥15% từ ngày 7 đến ngày 14, kiểm tra hCG mỗi tuần đến khi trở về âm tính</li> </ul>
21 và 28	Nếu đã dùng 3 liều mà hCG giảm <15% từ ngày 21 đến 28, chỉ định phẫu thuật nội soi	Nếu đã dùng 5 liều mà hCG giảm <15% từ ngày 14 đến ngày 21, chỉ định phẫu thuật
<b>Nội soi</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu đau bụng trầm trọng hoặc đau bụng cấp nghi ngờ TNTC vỡ</li> <li>Nếu lượng dịch ước tính qua siêu âm &gt;300mL dịch vùng chậu hoặc trong khoang phúc mạc</li> </ul>		

(thử máu, kiểm tra chức năng gan thận); không có bằng chứng cho thấy một liều MTX thay đổi kết quả của những xét nghiệm này.

Đo hCG hàng tuần được tiếp tục cho đến khi hCG trở về âm tính (giá trị này thay đổi theo phòng thí nghiệm). Nồng độ hCG thường giảm xuống dưới 15 mIU/mL sau 35 ngày sau tiêm, nhưng có thể kéo dài đến 109 ngày.

Các tác giả dùng tối đa là ba liều MTX. Nếu hCG giảm <15% giữa các lần đo hàng tuần sau liều thứ ba, sẽ thực hiện phẫu thuật nội soi xé ống dẫn trứng lấy khối thai hoặc cắt bỏ ống dẫn trứng.

Acid folinic hỗ trợ là không cần thiết cho những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ đơn liều, ngay cả khi sử dụng nhiều liều cuối cùng được cho.

### Phác đồ đa liều

Phác đồ MTX đa liều phổ biến nhất (1 mg/kg mỗi ngày tiêm bắp hoặc tĩnh mạch) vào ngày 1, 3, 5, 7, và uống leucovorin (0,1 mg/kg) vào ngày 2, 4, 6, 8. Nồng độ hCG được vẽ vào ngày 1, 3, 5, và 7. Nếu hCG huyết thanh giảm hơn 15% so với số đo trước, điều trị được dừng lại và giai đoạn giám sát được bắt đầu.

Giai đoạn giám sát bao gồm đo hCG hàng tuần. Nếu hCG giảm ít hơn 15% so với mức lần trước, bệnh nhân được cho một liều bổ sung MTX 1 mg/kg tiêm bắp tiếp vào ngày hôm sau với một liều leucovorin uống 0,1 mg/kg. hCG được theo dõi cho đến khi trở về âm tính.

Một tổng quan hệ thống các bệnh nhân điều trị với phác đồ đa liều cho thấy tỉ lệ thành công là 93%. Khoảng 40% phụ nữ xuất hiện tác dụng không mong muốn, nhưng những ảnh hưởng tương đối nhỏ và thoáng qua.

### Theo dõi sau điều trị

**Siêu âm theo dõi:** có vẻ như không có lợi ích lâm sàng từ khám siêu âm nối tiếp thường qui. Sau khi điều trị, TNTC thường được ghi nhận là tăng kích thước và có thể kéo dài trong nhiều tuần trên những lần siêu âm nối tiếp. Điều này có thể do hiện diện cho khối máu tụ,

chứ không phải là mô nguyên bào nuôi còn dai dẳng, và không phải là dự đoán điều trị thất bại. Tuy nhiên, siêu âm kiểm tra dịch ổ bụng được chỉ định cho phụ nữ có đau bụng dữ dội.

**Tác dụng không mong muốn và biến chứng:** tác dụng không mong muốn của MTX thường nhẹ và tự giới hạn. Phổ biến nhất là viêm miệng và viêm kết mạc. Tác dụng không mong muốn hiếm gặp bao gồm: viêm dạ dày, viêm ruột, viêm da, viêm phổi, rụng tóc, tăng men gan và ức chế tủy xương. Khoảng 30% bệnh nhân trong phác đồ đơn liều sẽ có tác dụng không mong muốn, tỉ lệ này là thấp hơn so với phác đồ đa liều (40%).

**Đau sau khi điều trị:** đau bụng nhẹ trong thời gian ngắn (1-2 ngày) sáu đến bảy ngày sau khi dùng thuốc là khá phổ biến. Con đau có thể do sảy thai qua loa vòi hoặc căng ống dẫn trứng do sự hình thành khối máu tụ và thường dùng acetaminophen để giảm đau. Thuốc chống viêm non-steroid nên tránh bởi vì một tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng với MTX xảy ra ở một số bệnh nhân dùng cả hai loại thuốc.

Đôi khi đau có thể nặng, nhưng phụ nữ có cơn đau dữ dội với huyết động ổn định thường không cần can thiệp phẫu thuật. Ví dụ, trong loạt nghiên cứu 56 phụ nữ bị đau bụng nhiều, đủ điều kiện theo dõi trong các bệnh viện hoặc phòng cấp cứu, chỉ có tám bệnh nhân cần phải phẫu thuật sau đó.

Khi bệnh nhân xuất hiện đau bụng dữ dội cần được đánh giá bằng siêu âm ngã âm đạo. Kết quả gợi ý xuất huyết nội cho khả năng nhiều là do vỡ ống dẫn trứng.

Trong một nghiên cứu, ba thông số dự đoán xuất huyết nội  $\geq 300\text{mL}$  ở phụ nữ có TNTC:

- Đau vùng chậu mức độ trung bình đến nặng.
- Có dịch trên đáy tử cung hoặc xung quanh buồng trứng.
- Nồng độ hemoglobin huyết thanh  $<10\text{ g/dL}$ .

Một bệnh nhân không có ba tiêu chí trên có một xác suất 5,3% xuất huyết nội  $\geq 300\text{mL}$ . Khi hai hoặc nhiều tiêu chí đã có mặt, xác suất cho xuất huyết nội  $\geq 300\text{mL}$  đạt 92,6%.





Phụ nữ bị đau bụng dữ dội nên được theo dõi sát các thay đổi về huyết động học vì có thể đi kèm với ống dẫn trứng vỡ. hCG giảm không loại trừ khả năng vỡ ống dẫn trứng. Nếu nghi ngờ vỡ ống dẫn trứng, phẫu thuật nên được thực hiện ngay lập tức.

## KHẢ NĂNG SINH SẢN VỀ SAU

### Khoảng thời gian để thụ thai

Hiện chưa có nghiên cứu nào xác định thời gian để thụ thai sớm nhất và tốt nhất sau khi điều trị TNTC bằng MTX. Một nghiên cứu báo cáo rằng những bệnh nhân có TNTC được điều trị với MTX có sự trở lại của chu kỳ kinh nguyệt và tỉ lệ thụ thai cao hơn so với những người được điều trị bằng phẫu thuật. Tuy nhiên, một nghiên cứu hồi cứu: kích thích buồng trứng có kiểm soát sau điều trị TNTC bằng MTX đã báo cáo giảm số lượng tế bào trứng trong chu kỳ trong vòng 180 ngày sau khi điều trị MTX so với thời gian sau đó.

Trong y văn về các yếu tố độc hại khuyến cáo thời gian hoãn thai trừ là 4-6 tháng. Một nghiên cứu hồi cứu của những người phụ nữ thụ thai sau khi điều trị MTX cho TNTC không tìm thấy sự khác biệt trong dị tật thai nhi và tỉ lệ kết cục xấu trong những người thụ thai trong vòng sáu tháng sau điều trị (trung bình là  $3,6 \pm 1,7$  tháng) so với sáu tháng hoặc lâu hơn (trung bình  $23,6 \pm 14,7$  tháng). Vì không có ảnh hưởng có hại rõ ràng của điều trị MTX trước đó trên con cái, nên có thể cho phép các bệnh nhân có thai. Phụ nữ trong dân số này nên dùng folate

hàng ngày, theo khuyến nghị nên dùng folate trước thụ thai một cách thường qui.

### Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản

Không có bằng chứng về tác dụng có hại của MTX điều trị TNTC trên thai kỳ trong tương lai. Ngoài ra, điều trị với MTX không ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng. Có thể mang thai lại sau khi hCG trở về âm tính.

Mang TNTC thường là do chức năng ống dẫn trứng bị thay đổi thứ phát sau viêm ống dẫn trứng về lâm sàng hoặc cận lâm sàng; rối loạn chức năng cả hai bên ống dẫn trứng. Vì vậy, không đáng ngạc nhiên là TNTC có thể được theo sau bởi vô sinh và TNTC tái phát.

Tỉ lệ TNTC tái phát là khoảng 15% và tăng lên đến 30% sau hai lần TNTC. Nguy cơ tái phát là tương tự nhau cho cả hai phương pháp điều trị nội khoa và phẫu thuật. Mức độ ban đầu của hCG  $>5.000$  mIU/mL có thể liên quan với tăng nguy cơ tắc nghẽn ống dẫn trứng tiếp theo, bất kể phương pháp điều trị nào.

## ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA SO VỚI ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT

Khoảng 35% phụ nữ có TNTC có đủ điều kiện để điều trị nội khoa. Ở những phụ nữ này, điều trị MTX toàn thân có hiệu quả tương tự xé ống dẫn trứng qua nội soi, và kết quả là tỉ lệ thành công như nhau cho tắc ống dẫn trứng và mang thai trong tử cung tương lai. Mặc dù tác dụng không mong muốn của MTX tăng cao hơn so với phẫu thuật, tùy thuộc vào phác đồ MTX (đơn liều hay đa liều), khả năng phục hồi của bệnh nhân được cải thiện với điều trị nội khoa. Chi phí điều trị nội khoa ít hơn so với điều trị phẫu thuật TNTC.

Ở những bệnh nhân có đủ điều kiện để điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật, lựa chọn điều trị nên được hướng dẫn bởi ý thích của bệnh nhân sau khi một cuộc thảo luận chi tiết về những rủi ro, lợi ích, kết quả, và yêu cầu giám sát của cả hai phương pháp tiếp cận nội khoa và ngoại khoa. Trước khi dùng MTX cũng như phẫu thuật, bệnh nhân phải ký giấy cam kết.



Một tổng quan hệ thống của thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh điều trị MTX với phẫu thuật mở ống dẫn trứng qua nội soi; những điểm chính được liệt kê dưới đây:

- Tiêm bắp MTX (đơn liều hoặc đa liều) và phẫu thuật xẻ ổ ống dẫn trứng qua nội soi có tỉ lệ thành công tương tự, dao động 82-95% ở điều trị MTX so với 80-92% ở phẫu thuật xẻ ống dẫn trứng. Tiêm âm đạo của MTX hiệu quả thấp đáng kể so với phẫu thuật xẻ ống dẫn trứng.
- Các tác dụng không mong muốn và biến chứng thường gặp hơn ở nhóm phụ nữ được điều trị MTX toàn thân so với phẫu thuật (60% so với 12% trong một nghiên cứu).
- Hoạt động thể chất và tâm lý sau khi điều trị MTX đơn liều cải thiện hơn so với nội soi mở ống dẫn trứng, tuy nhiên, phụ nữ được điều trị bằng phác đồ đa liều cho thấy suy giảm chức năng lớn hơn so với phẫu thuật.
- Thời gian cần thiết để nồng độ hCG trở về âm tính nhanh hơn sau khi phẫu thuật nội soi, do đó, làm giảm thời gian theo dõi sau điều trị, dựa trên các thử nghiệm ngẫu nhiên chỉ báo cáo kết cục này.
- Tắc ống dẫn trứng sau điều trị và tỉ lệ có thai trong tử cung cũng tương tự.
- Nguy cơ TNTC tái phát không khác nhau bởi hai phương pháp điều trị.

## ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA SO VỚI ĐIỀU TRỊ THEO DÕI ĐƠN THUẦN

Điều trị theo dõi chỉ nên được xem xét bởi phụ nữ không rõ vị trí của thai hoặc nghi ngờ TNTC và mức độ hCG trong huyết thanh thấp và giảm.

## THAI KÊ

Thai kê (nằm ở ngã ba của ống dẫn trứng và khoang tử cung) có thể thành công với điều trị nội khoa đa liều, tuy nhiên, cần phải dùng đến liệu pháp phẫu thuật nếu có bất kỳ suy giảm tình trạng lâm sàng. Không có số liệu so sánh điều trị MTX đơn liều so với

điều trị MTX đa liều ở thai kê.

Phác đồ đa liều phổ biến nhất của MTX (1 mg/kg mỗi ngày tiêm bắp hoặc tĩnh mạch) vào ngày 1, 3, 5 và 7; với leucovorin (0,1 mg/kg đường uống) vào ngày 2, 4, 6 và 8. Liệu trình MTX/leucovorin thứ 2 có thể được dùng bảy ngày sau liệu trình đầu. Tỉ lệ thành công 66-100% đã được báo cáo. Trong một nghiên cứu, thời gian trung bình để đạt được nồng độ hCG trong huyết thanh trở về âm tính là 43-64 ngày.

Một khối thai kê còn lại hoặc vùng echo không đồng nhất có tuổi máu dai dẳng trên siêu âm đã được báo cáo mặc dù hCG đã ly giải hoàn toàn. Theo dõi thật sát ở những bệnh nhân điều trị nội khoa được khuyến cáo. Trong những trường hợp đau bụng ngày càng tăng, can thiệp phẫu thuật sớm nên được xem xét. Sau khi điều trị nội khoa của một thai kê, có một nguy cơ chưa biết của vô tử cung trong thai kỳ tương lai.

Ngoài ra, còn có các báo cáo trường hợp điều trị của thai kê bằng cách sử dụng thuyên tắc động mạch chọn lọc đơn thuần hoặc với MTX.

## KẾT LUẬN

Lý tưởng cho điều trị MTX là phụ nữ mang TNTC đáp ứng đủ các tiêu chuẩn sau đây:

- Huyết động ổn định.
- Có khả năng và sẵn sàng thực hiện theo dõi sau điều trị.
- Nồng độ hCG huyết thanh trước điều trị ít hơn 5.000 mIU/mL.
- Kích thước ống dẫn trứng <3-4cm và không có hoạt động tim thai (đây không phải là yếu tố dự báo độc lập điều trị thành công MTX).

Rối loạn chức năng thận, gan, hoặc rối loạn huyết học là chống chỉ định điều trị với MTX.

Xét nghiệm trước điều trị bao gồm: hCG, nhóm máu,

huyết đồ, chức năng gan thận và siêu âm qua âm đạo.

Trong phương thức đơn liều: tiêm bắp MTX, tiếp đó đo nồng độ hCG vào ngày 7 (hoặc ngày 4 và 7) và sau đó xét nghiệm lại hàng tuần. Liều bổ sung MTX được cho nếu hCG không giảm đủ. hCG được theo dõi cho đến khi trở về âm tính.

Trong phương thức đa liều: MTX được tiêm bắp vào ngày 1, 3, 5, 7 và leucovorin vào ngày 2, 4, 6, 8. Nếu nồng độ hCG huyết thanh bình nguyên hoặc tăng trong hai lần đo liên tiếp, một liệu trình MTX thứ hai có thể được dùng bảy ngày sau liệu trình đầu. hCG được theo dõi hàng tuần cho đến khi không thể phát hiện.

Siêu âm thường qui nối tiếp là không cần thiết trong quá trình điều trị. Sau khi điều trị, TNTC thường tăng kích thước và có thể kéo dài trong nhiều tuần. Tuy nhiên, đánh giá siêu âm lượng dịch ổ bụng được chỉ định cho những phụ nữ phát sinh đau bụng dữ dội.

Đau bụng nhẹ trong thời gian ngắn (1-2 ngày) xảy ra 6-7 ngày sau khi nhận thuốc là phổ biến. Phụ nữ bị đau dữ dội nên được theo dõi sát các thay đổi về huyết động học vì có thể đi kèm với một ống dẫn trứng vỡ. Lâm sàng nghi ngờ của một vỡ ống dẫn trứng là một dấu hiệu cho phẫu thuật ngay lập tức.

Điều trị bằng MTX không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hoặc kết cục thai kỳ trong tương lai, cũng không làm tăng nguy cơ TNTC tái phát.

Phụ nữ có thai không xác định rõ vị trí hoặc nghi ngờ TNTC, với nồng độ hCG trong huyết thanh thấp và giảm dần có thể là ứng viên cho điều trị bảo tồn. Chưa có nghiên cứu chất lượng cao, so sánh điều trị nội khoa và việc theo dõi đơn thuần.

## KIẾN NGHỊ

- Phụ nữ có TNTC với huyết động không ổn định phải

phẫu thuật.

- Ở phụ nữ có TNTC, điều trị MTX khi huyết động ổn định, có thể tuân thủ theo dõi, hCG <5.000 mIU/mL, không có hoạt động tim thai, hơn là phẫu thuật nội soi (Grade 2B). Ở phụ nữ huyết động học ổn định không đáp ứng các tiêu chí trên, nên phẫu thuật nội soi chứ không nên điều trị MTX (Grade 2C).
- Nên dùng MTX đường toàn thân hơn tại chỗ (Grade 1B).
- Phác đồ đơn liều, có thể lặp lại nhiều lần, được ưa chuộng (Grade 2B). Tuy nhiên, nên dùng phác đồ đa liều cho thai kế.
- Không sử dụng kết hợp mifepristone với MTX, nên dùng MTX đơn thuần (Grade 2B) (xem phần Điều trị phối hợp với mifepristone ở trên).
- Ở phụ nữ đã được điều trị với MTX cho TNTC hoặc kế, chúng tôi đề nghị cố gắng thụ thai lại ngay sau khi nồng độ hCG trở về âm tính hơn là chờ đợi cho một hoặc nhiều chu kỳ rụng trứng (Grade 2C). Giảm nồng độ hCG trong huyết thanh có thể là lý do chỉ định cho điều trị bảo tồn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M (2003). The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*; 101:778.
2. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R et al. (2004). Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril*; 82:304.
3. Kirk E, Condous G, Van Calster B et al. (2007). A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod*; 22:858.
4. Medical management of ectopic pregnancy (2008). ACOG Practice Bulletin #94. American College of Obstetricians and Gynecologists.
5. Menon S, Collins J, Barnhart KT (2007). Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*; 87:481.
6. Stovall TG, Ling FW, Gray LA et al. (1991). Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol*; 77:749.
7. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z et al. (2009). The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol*; 27:85.