

**Phá thai nội khoa:****Chất điều hoà chọn lọc thụ thể progesterone và misoprostol****Hiệu quả, biến chứng và giới hạn của chỉ định**

Lê Hồng Cẩm

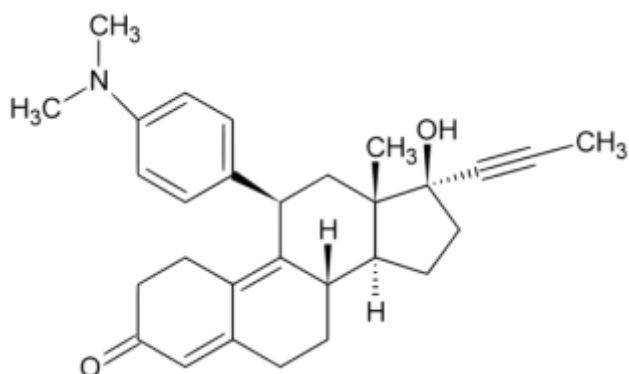
**Mục tiêu bài giảng**

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được tác dụng của mifepristone và misoprostol trong phá thai nội khoa
2. Trình bày được cách dùng mifepristone và misoprostol trong phá thai nội khoa cho thai dưới 12 tuần
3. Trình bày được hiệu quả và chống chỉ định của phá thai nội khoa
4. Trình bày được tác dụng phụ và biến chứng của phá thai nội khoa

Mifepristone là một Selective Progesterone Receptor Modulator.

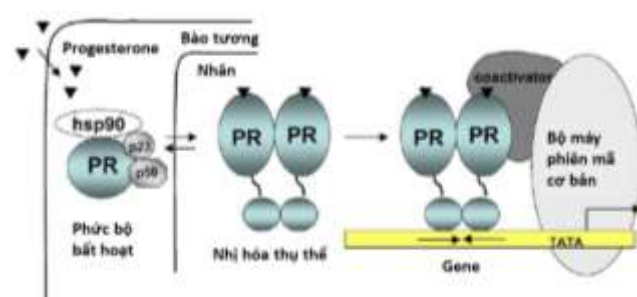
Mifepristone là một chất dẫn xuất của norethindrone. Vòng A của phân tử mifepristone có một chức ketone và một nối đôi ở vị trí C<sub>4</sub> giúp mifepristone gắn kết vào thụ thể của progesterone, với ái lực cao hơn của progesterone rất nhiều. Điều này cho phép mifepristone cạnh tranh với progesterone trên thụ thể của progesterone, chiếm chỗ của progesterone và ngăn không cho progesterone gắn vào thụ thể của nó.

**Hình 1:** Phân tử mifepristone

Cấu trúc vòng A với chức ketone và nối đôi ở C<sub>4</sub>, tạo ái lực mạnh với receptor của progesterone, cạnh tranh mạnh với progesterone.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Khi gắn vào thụ thể của progesterone, hoạt tính chủ yếu của mifepristone là kháng progesterone.

**Hình 2:** Gắn kết bình thường của progesterone lên thụ thể Mifepristone không gắn được với co-activator, nên không điều hoà được gene, gây hoạt tính kháng progesterone.

Nguồn: researchgate.net

Tuy gắn được với thụ thể của progesterone nhưng do cấu trúc phần còn lại của phân tử mifepristone đã ngăn cản phức bộ [Progesterone-Thụ thể-Heat shock protein 90] gắn với co-activator, vì thế không điều hoà được các gene tương ứng của progesterone. Các gene này không được điều hoà lên, gây hệ quả là một hoạt tính kháng progesterone.

Do gắn kết cạnh tranh và bất hoạt thụ thể nên mifepristone là chất ngăn chặn hoạt động của progesterone.

Trên hạ đồi, do tác động non-genomic, mifepristone có hoạt tính progestogenic, gây ức chế nhịp điệu của xung GnRH và gây sụt giảm LH. Hệ quả là ly giải hoàng thể. Như vậy, không chỉ cạnh tranh với progesterone tự nhiên, mifepristone còn gây tiêu huỷ nguồn progesterone tự nhiên duy nhất của cơ thể là hoàng thể, nếu như nó đang tồn tại.

Kết hợp mifepristone và misoprostol tạo được kết cục gây sảy thai thành công cao trên cả thai sống và thai lưu.

Về mặt thực hành, trên tử cung có thai, hoạt tính kháng progesterone của mifepristone làm hoại tử lớp màng rụng. Vắng mặt hoạt tính progestogenic gây tăng tương đối hoạt tính estrogenic, với hệ quả là co thắt cơ tử cung, tăng nhạy cảm với prostaglandin và mềm cổ tử cung.

Do các tác dụng trên, mifepristone có thể gây sảy thai mà không cần phối hợp với bất cứ hoạt chất nào khác. Tuy nhiên, khả năng gây sảy thai thành công và hoàn toàn của mifepristone không cao. Nghiên cứu trên người cho thấy, việc dùng thêm misoprostol theo sau mifepristone làm tăng hiệu quả gây sảy thai của mifepristone lên nhiều lần. Ngược lại, việc chuẩn bị trước với mifepristone cũng làm tăng hiệu quả gây sảy thai của misoprostol so với dùng misoprostol đơn độc trong các trường hợp thai lưu.

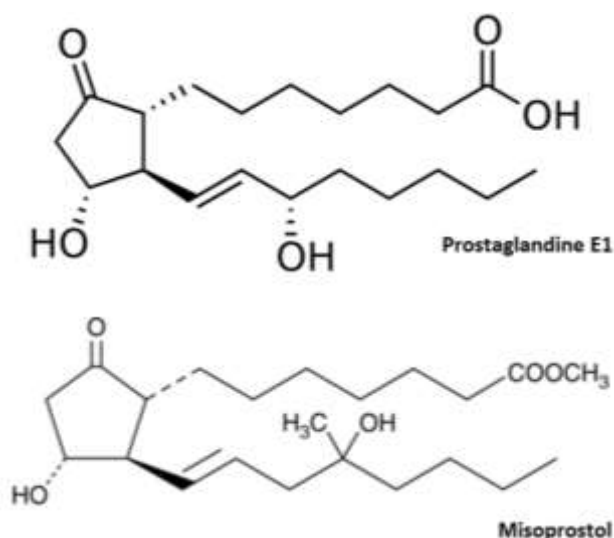
Misoprostol là chất tương tự prostaglandin E<sub>1</sub>, có tác dụng gây co thắt tử cung, tổng xuất các sản phẩm thụ thai.

Cấu trúc gần giống hệt prostaglandin E<sub>1</sub> của misoprostol làm tử cung co thắt làm tổng xuất thai và các sản phẩm thụ thai ra khỏi tử cung.

Là thuốc nguyên thủy có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày ở những người dùng NSAID. Sau này, misoprostol đã được FDA chấp nhận cho sử dụng trong phá thai nội khoa.

Trên thai sống, trong môi trường giàu progesterone, misoprostol không thể gây sảy thai một cách hiệu quả. Trên thai chết, khi lượng progesterone từ nhau và hoàng

thể đã tụt xuống rất thấp, misoprostol có khả năng đơn độc gây sảy thai thành công với tỉ lệ cao hơn so với thai sống.



**Hình 3:** Prostaglandine E<sub>1</sub> và misoprostol

Cấu trúc rất giống nhau giữa misoprostol và prostaglandine E<sub>1</sub> tạo cho nó tính chất của prostaglandine E<sub>1</sub>.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

**Dược động học của misoprostol rất khác nhau tùy theo đường dùng.**

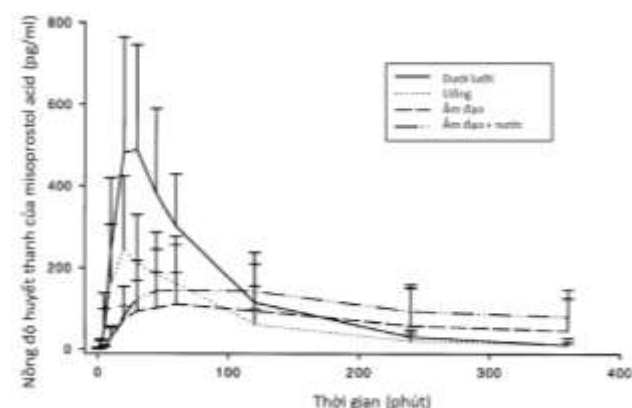
Sau khi được dùng qua đường ngậm dưới lưỡi hoặc áp má, misoprostol đạt nồng độ đỉnh rất nhanh, chỉ sau không chưa đến 30 phút, rồi xuống chậm và ổn định ở mức có tác dụng trong nhiều giờ sau đó.

Nếu được dùng đường uống, misoprostol cũng nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh sau 30 phút, tuy nhiên, đỉnh này thấp hơn rất nhiều so với đỉnh được tạo ra bằng đường ngậm dưới lưỡi hay áp má. Sau đó, nồng độ cũng xuống chậm và duy trì trong nhiều giờ.

Misoprostol dùng đường âm đạo tạo một nồng độ thấp, nhưng ổn định kéo dài sau khi đặt.

**Khác biệt về dược động học ảnh hưởng đến thành công của phá thai.**

**Đường dùng misoprostol là tùy tuổi thai và tình trạng thai.**



**Hình 4:** Dược động học của misoprostol

Ghi nhận sự khác nhau về nồng độ đỉnh của misoprostol sau khi được dùng đường dưới lưỡi, đường uống và đường âm đạo.

Nguồn: humrep.oxfordjournals.org

**Liều dùng của mifepristone và misoprostol lệ thuộc vào tuổi thai và tình trạng thai.**

Mifepristone có thành giá cao.

Hạn chế liều dùng mifepristone sẽ làm giảm chi phí của phá thai.

Vấn đề của misoprostol là tác dụng phụ. Liều misoprostol càng cao thì càng gây nhiều tác dụng phụ.

**Mọi phác đồ đều phải cân nhắc giữa liều thấp nhất mifepristone và misoprostol có thể, sao cho đạt được hiệu quả (thành công) cao nhất.**

Phá thai nội khoa được xem là thành công khi việc chấm dứt thai kỳ hoàn tất, tổng xuất trọn vẹn các sản phẩm thụ thai mà không cần đến thủ thuật ngoại khoa bổ túc.

Các nghiên cứu tiên khởi với RU-486 (tên đăng ký nghiên cứu của mifepristone) dùng liều 600 mg RU-486 đã gây được sảy thai với thành công rất cao. Các nghiên cứu sau này cho thấy với liều 200 mg mifepristone cho hiệu quả tương đương với liều 600mg. Có khoảng 5% phụ nữ tổng xuất các sản phẩm thụ thai sau khi uống mifepristone mà chưa cần dùng đến misoprostol.

Misoprostol hoàn tất tiến trình gây sảy thai, sau khi mifepristone đã gây hoại tử và bong tróc màng rụng và ly giải hoàng thể. Có thể đến 2 giờ để hoàn tất tiến trình tổng xuất. Đa số sảy thai sẽ xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng misoprostol. Liều 400 µg misoprostol đường ngậm áp má, ngậm dưới lưỡi hay đặt âm đạo tăng hiệu quả, giảm tỉ lệ sót thai, và tăng ngưỡng tuổi thai có thể sử dụng.

Căn cứ vào dược động học của misoprostol, với thai kỳ nhỏ hơn 49 ngày vô kinh, misoprostol có thể dùng qua đường uống. Tuy nhiên, khi tuổi thai lớn hơn 49 ngày vô kinh, và cho đến 63 ngày vô kinh, việc dùng đường ngậm dưới lưỡi hay áp má cho một tỉ lệ thành công cao hơn. Vì vậy, để đơn giản hoá phác đồ, người ta có xu hướng dùng misoprostol đường ngậm hay áp má bất kể tuổi thai, miễn là dưới 63 ngày.

Với thai kỳ nhỏ hơn hay bằng 63 ngày vô kinh:

- Mifepristone 200mg uống. Misoprostol dùng sau đó 2 ngày (48 giờ). Có thể cho liều misoprostol sớm hơn (1 ngày), nhưng việc này có thể làm giảm thành công trong thi đầu, và đòi hỏi nhiều misoprostol hơn. Misoprostol có thể dùng bằng đường ngậm dưới lưỡi, ngậm áp má với liều là 800 µg.
- Với thai dưới 49 ngày vô kinh, có thể dùng misoprostol với liều 400 µg đường uống. Đương nhiên, vẫn có thể dùng qua các đường khác: âm đạo, áp má, dưới lưỡi hay uống.
- Không nên dùng misoprostol đường uống khi tuổi thai trên 49 ngày vô kinh. Từ 50- đến 63 ngày vô kinh, misoprostol chỉ được dùng bằng đường ngậm áp má, ngậm dưới lưỡi, với liều là 800 µg.

Với thai kỳ với tuổi thai 9-12 tuần vô kinh:

- Chỉ được thực hiện tại cơ sở y tế.
- Mifepristone 200mg uống. Misoprostol dùng sau đó 36-48 giờ, với liều 800 µg đặt âm đạo.
- Sau liều đầu misoprostol, có thể dùng thêm các liều 400 µg misoprostol mỗi 3 giờ đường âm đạo hoặc

ngâm dưới lưỡi. Liều misoprostol bổ túc tối đa không được vượt quá 1600 µg (tối đa dùng thêm 4 lần).

Tỉ lệ thành công của phá thai nội khoa trong 3 tháng đầu lên đến 95%.

Tỉ lệ thành công này lên đến 98% khi tuổi thai dưới 9 tuần vô kinh.

Không phải mọi phụ nữ đều có thể thực hiện phá thai nội khoa. Cần tuân thủ các chống chỉ định, mà đa số đều liên quan với:

1. Bỏ sót thai ngoài tử cung không chẩn đoán trước
2. Các chống chỉ định liên quan đến misoprostol
3. Các chống chỉ định liên quan đến mifepristone
4. Chống chỉ định liên quan đến khả năng dung nạp mất máu khi sảy thai

Do tình trạng rong huyết và đau bụng xảy ra sau phá thai nội khoa dễ gây bỏ sót một chẩn đoán thai ngoài tử cung, nên việc buộc phải thiết lập một cách chắc chắn chẩn đoán thai trong tử cung trước khi thực hiện phá thai nội khoa là điều kiện tiên quyết.

Do không được phép thực hiện phá thai nội khoa khi chưa thiết lập được chẩn đoán thai trong tử cung, nên một tiêu âm xác nhận hiện diện của túi thai trong tử cung ở thời điểm sớm nhất có thể được, tức là khoảng 5 tuần vô kinh gần như là bắt buộc.

Các chống chỉ định khác bao gồm:

- Khối u phần phụ chưa được chẩn đoán
- Có vòng tránh thai trong tử cung
- Suy thận mạn
- Đang điều trị corticoid kéo dài
- Rối loạn đông máu hay đang điều trị kháng đông
- Bệnh rối loạn chuyển hoá porphyrin do di truyền
- Không thể hiểu và tuân thủ các bước điều trị
- Dị ứng với misoprostol và các prostaglandins

Phá thai nội khoa có thể có một số tác dụng phụ cũng như biến chứng.

Thai phụ cần được thông tin đầy đủ về các vấn đề này trước khi thực hiện.

Một bản đồng thuận là bắt buộc trước khi thực hiện phá thai nội khoa.

Thai phụ phải được cung cấp một cách đầy đủ và trung thực thông tin về những vấn đề sau:

**Đau:** Các cơn đau sẽ xuất hiện do co bóp của tử cung khi tổng xuất thai và các sản phẩm thụ thai. Mức độ đau thay đổi tùy theo cảm nhận mỗi người, đồng thời cũng tùy vào từng trường hợp sự tổng xuất các sản phẩm thai có thuận lợi, hoàn toàn không. Khách hàng cần phải được giải thích và tư vấn về triệu chứng đau. Có thể dùng các biện pháp nâng đỡ trong cơn đau như chườm nóng, uống thuốc giảm đau kiểu paracetamol hay ibuprofen.

#### TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. ACOG 2014. Practice bulletin: medical management of first-trimester abortion.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

2. WHO 2012. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems.

**Chảy máu:** cũng như đau, chảy máu là tác dụng phụ luôn có khi phá thai nội khoa. Ra máu là do bong tróc túi thai, khi túi thai chưa được tổng xuất. Chỉ khi nào túi thai tổng xuất hoàn toàn thì chảy máu mới chấm dứt nhờ vào cầm máu cơ học diện nhau bám. Sau khi tổng xuất, máu còn tiếp tục chảy lượng ít, thường thì ra máu với lượng nhiều hơn có kinh, kéo dài từ 1 đến 2 tuần, có khi tới 4 tuần. Tổng lượng máu mất có liên quan đến tuổi thai. Khách hàng cần được tư vấn trước về triệu chứng này và nhận biết khi nào là chảy máu quá mức và cần đến bệnh viện (ướt đầm 2 băng vệ sinh lớn trong 1 giờ, trong 2 giờ liên tục). Khi chảy máu nhiều, cần truyền dịch. Có thể phải truyền máu nếu cần. Hiếm khi, nhưng không phải là không có, phải can thiệp ngoại khoa, tức hút lòng tử cung, để kiểm soát chảy máu.

Sốt là tác dụng phụ phổ biến của misoprostol, đặc biệt là khi dùng liều cao. Misoprostol thường gây tăng thân nhiệt tức thời và ngắn hạn (dưới 2 giờ). Phải lưu ý rằng nếu có sốt dai dẳng và khởi phát sốt vài ngày sau dùng misoprostol thì phải nghĩ đến nhiễm trùng đường sinh dục và đến ngay cơ sở y tế.

Buồn nôn và nôn thường có liên quan đến thai kỳ và thuốc phá thai nội khoa. Chúng có thể xuất hiện và tăng lên sau khi dùng mifepristone và thường giảm đi vài giờ sau khi dùng misoprostol. Có thể sử dụng các thuốc chống buồn nôn, nôn khi có triệu chứng nặng.

Tiêu chảy thường là thoáng qua, nên hiếm khi cần thiết phải điều trị.

Nhức đầu, suy nhược, chóng mặt: thường tự giới hạn và thoáng qua. Dùng thuốc giảm đau nếu cần thiết.

Nhiễm trùng: nhiễm trùng nặng sau phá thai nội khoa là hiếm gặp. Đa số nhiễm trùng là không nghiêm trọng, cần một đợt điều trị kháng sinh uống và ngoại trú. Nếu có bằng chứng viêm nội mạc tử cung hay sảy thai không trọn, cần điều trị ngoại khoa và kháng sinh tĩnh mạch.

Một khi đã dùng misoprostol và thai còn sống, không sảy, thì buộc phải chấm dứt thai kỳ bằng mọi giá, mà không có bất cứ một lựa chọn nào khác.

Phá thai nội khoa thất bại với thai còn sống là một tình trạng hiếm. Tuy nhiên phải thông tin về điều này cho khách hàng, do không thể tiếp tục duy trì thai kỳ sau khi đã dùng misoprostol. Không có bằng chứng rằng mifepristone gây dị tật thai, nhưng có đủ bằng chứng về khả năng gây dị tật nặng của misoprostol. Một khi đã dùng misoprostol và thai còn sống, không sảy, thì buộc phải chấm dứt thai kỳ bằng mọi giá, mà không có bất cứ một lựa chọn nào khác.

Cần tư vấn thực hiện ngừa thai sau phá thai nội khoa.

Tất cả phụ nữ sau phá thai nội khoa cần được tư vấn phương pháp tránh thai hiệu quả trong lần tái khám đầu tiên. Một phương pháp thích hợp tùy thuộc vào nhu cầu, sở thích của từng khách hàng.