

THAI NGOÀI TỬ CUNG

(Liệu pháp methotrexate).

BSNT : Hà Huy

Học viện Quân Y

Giới thiệu:

Thai ngoài tử cung là hiện tượng thai nằm ngoài buồng tử cung. Phần lớn các trường hợp thai ngoài tử cung xảy ra ở vòi tử cung, các vị trí khác bao gồm cổ tử cung, chửa tại sẹo mổ cũ trên tử cung, trong ổ bụng hoặc buồng trứng. Một số trường hợp hiếm gặp là vừa gặp thai trong và thai ngoài tử cung.

Thai ngoài tử cung là một tình trạng có thể đe dọa đến tính mạng. Mặc dù phẫu thuật là phương pháp điều trị tiêu chuẩn vàng, tuy nhiên vì những tiến bộ trong chẩn đoán sớm, nhiều bệnh nhân là ứng cử viên của liệu pháp methotrexate (MTX).

Dược lý thuốc :

Cơ chế hoạt động

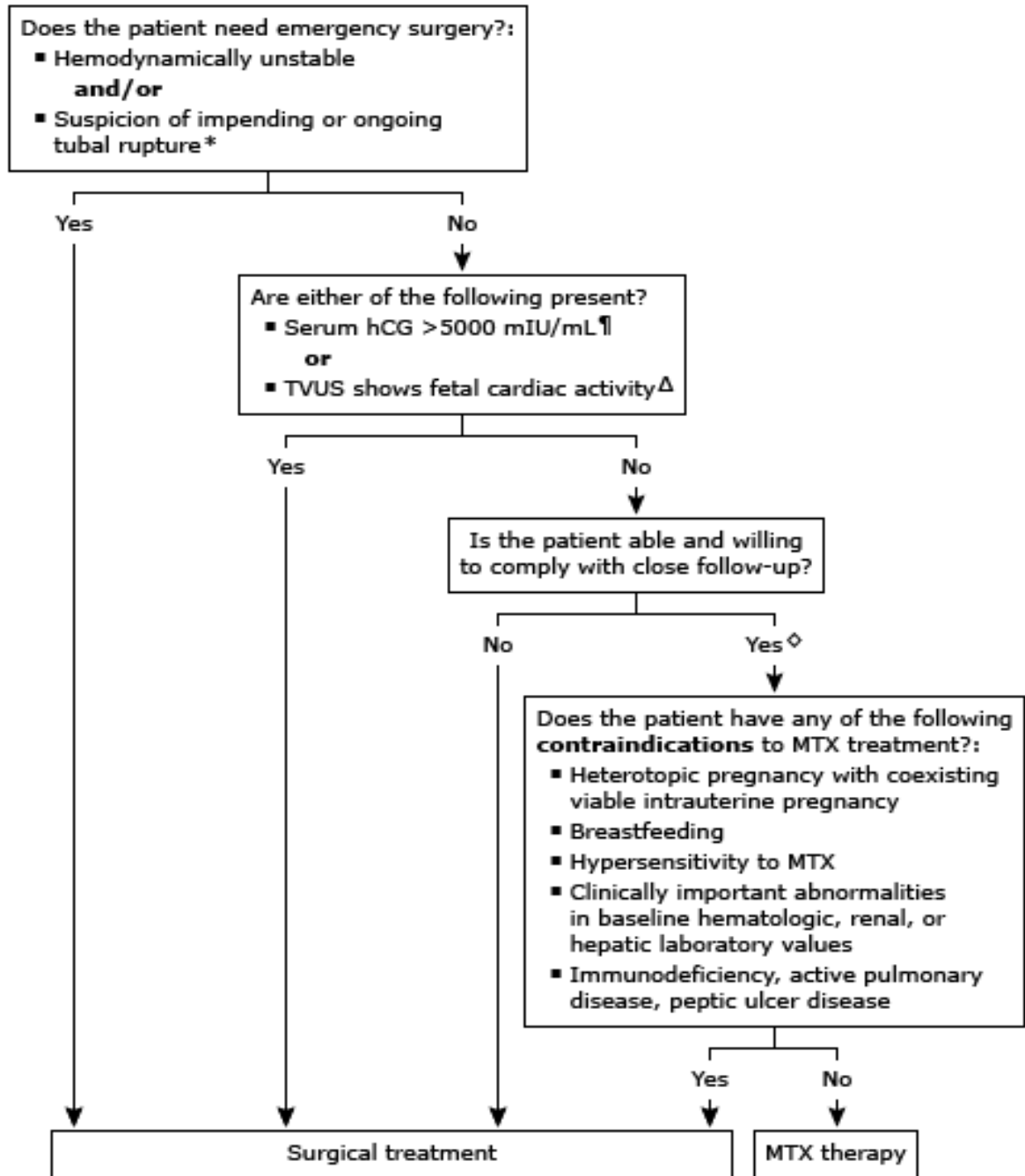
MTX là một chất đối kháng axit folic được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư, bệnh vẩy nến nặng và viêm khớp dạng thấp. MTX ức chế tổng hợp axit deoxynucleic (DNA) và sinh sản tế bào, chủ yếu ở các tế bào đang tăng sinh mạnh như tế bào ác tính, tế bào sinh dưỡng và tế bào nhau thai. MTX được đào thải nhanh qua thận, với 90% liều tiêm tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng không biến đổi trong vòng 24 giờ sau khi dùng.

Trong một số phác đồ, folate khử (leucovorin, còn được gọi là axit folinic, N5-formyl-tetrahydrofolate, yếu tố citrovorum) được kê kết hợp với MTX để bổ sung lượng tetrahydrofolate và do đó giải cứu các tế bào bình thường khỏi độc tính.

Liều lượng và cách dùng:

Điều trị chửa ngoài tử cung sử dụng liều MTX trung bình (50 mg / m² hoặc 1 mg / kg) với liều tối đa (dựa trên kinh nghiệm) là 100 mg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá liều tối đa của MTX ở bệnh nhân mang thai ngoài tử cung.

Phương pháp tiếp cận:



Ngược lại, liều thấp (7,5 đến 25 mg mỗi tuần) thường được sử dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến khớp và MTX liều cao (≥ 500 mg / m²) được sử dụng để điều trị một số khối u ác tính.

MTX có thể được tiêm toàn thân (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp [IM], hoặc uống) hoặc bằng cách tiêm trực tiếp tại chỗ vào túi thai ngoài tử cung bằng phương pháp

qua ngã âm đạo hoặc qua ổ bụng (ví dụ: nội soi). Sử dụng IM là cách phổ biến nhất để điều trị thai ngoài tử cung tại vòi tử cung. Phương pháp tiêm tại chỗ thường không được sử dụng cho trường hợp thai tại vòi tử cung vì kém hiệu quả hơn so với phẫu thuật cắt bỏ vòi tử cung. Tiêm tại chỗ được sử dụng trong một số trường hợp hiếm gặp của thai ngoài tử cung (ví dụ: cổ tử cung).

Khi leucovorin được sử dụng như một phần của phác đồ MTX đa liều, thường được sử dụng bằng cách tiêm IM.

Tác dụng phụ:

Các tác dụng phụ của MTX thường nhẹ và tự khỏi. Phổ biến nhất là viêm niêm mạc miệng và viêm kết mạc. Các tác dụng phụ 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 dùng liều đơn sẽ có tác dụng phụ; tỷ lệ này thấp hơn so với phác đồ đa liều (40%).

So sánh liệu pháp đơn liều và đa liều:

Đối với hầu hết bệnh nhân, chúng tôi thích cách tiếp cận ban đầu với liệu pháp đơn liều hơn là liệu pháp hai liều hoặc đa liều cho chữa ngoài tử cung ở vòi tử cung. Trong khi tỷ lệ điều trị khỏi thai ngoài tử cung nói chung được báo cáo trong y văn là khoảng 90% đối với cả phác đồ đơn và đa liều, các phác đồ đa liều dường như gây ra nhiều tác dụng phụ hơn. Cách tiếp cận đơn liều cũng ít tốn kém hơn, ít cần theo dõi chuyên sâu hơn và không cần dùng kết hợp leucovorin. Tuy nhiên, trong việc sử dụng lâm sàng, các phác đồ có thể chồng chéo lên nhau. 14% bệnh nhân theo phác đồ đơn liều sau đó chuyển qua phác đồ hai hoặc nhiều liều, và 10% bệnh nhân theo phác đồ đa liều chỉ nhận được một liều duy nhất.

Dữ liệu từ các đánh giá có hệ thống và một phân tích tổng hợp đánh giá các phác đồ khác nhau cho thấy các kết quả khác nhau:

- Trong một đánh giá hệ thống về hai thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm 159 bệnh nhân so sánh liều đơn với phác đồ đa liều cố định, thành công điều trị là tương tự giữa các nhóm (89 - 91 và 86 - 93%). Không có so sánh về tỷ lệ biến chứng giữa hai phác đồ.

- Ngược lại, trong một đánh giá có hệ thống khác về 26 nghiên cứu quan sát bao gồm 1300 bệnh nhân chữa ngoài tử cung, tỷ lệ thành công chung của phác đồ đơn liều thấp hơn so với phác đồ đa liều. Sự khác biệt này thậm chí còn lớn hơn sau khi điều chỉnh các yếu tố như nồng độ gonadotropin màng đệm ở người (hCG)

và sự hiện diện của tim thai ([OR] 4,7, KTC 95% 1,8-12,6). Tác dụng phụ của phác đồ đơn liều ít hơn so với đa liều (31 so với 41%).

Trong một phân tích tổng hợp đánh giá bảy thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh những bệnh nhân được điều trị chữa ngoài tử cung với MTX một liều, hai liều hoặc đa liều, phác đồ hai liều có tỉ lệ thành công điều trị cao hơn so với đơn liều (OR 1,8, KTC 95% 1,1-3). Ngoài ra, phác đồ hai liều thành công hơn so với phác đồ đơn liều ở những bệnh nhân có nồng độ hCG cao (được định nghĩa là nồng độ hCG > 3000 mIU / mL; OR 3,2, KTC 95% 1,5-6,8) và ở những bệnh nhân có túi thai kích thước lớn (được xác định là > 2 cm; OR 2,9, KTC 95% 1,2-6,9). So với phác đồ đơn liều, phác đồ đa liều giảm tỉ lệ thất bại điều trị không đáng kể (OR 0,6, KTC 95% 0,3-1,1) và tác dụng phụ cao hơn (OR 2,1, KTC 95% 1,2-3,5).

Đối với bệnh nhân chữa ngoài tử cung đoạn kẽ, không có dữ liệu chất lượng cao so sánh liệu pháp MTX liều đơn và đa liều. Trong một nghiên cứu tiền cứu bao gồm 17 bệnh nhân chữa ngoài tử cung đoạn kẽ được điều trị bằng MTX liều duy nhất, 16 bệnh nhân (94%) được điều trị thành công; 6 bệnh nhân cần liều thứ 2. Một bệnh nhân bị vỡ thai ngoài tử cung sau khi tiêm hai liều MTX và được xử trí bằng phẫu thuật.

Vai trò của điều trị bằng thuốc kết hợp:

Trong khi việc sử dụng kết hợp MTX với các thuốc khác (ví dụ: mifepristone, gefitinib) đã được nghiên cứu, chúng tôi không sử dụng liệu pháp phối hợp trong thực hành của mình; liệu pháp kết hợp làm tăng thêm chi phí và các biến chứng tiềm ẩn cho một phác đồ đã hiệu quả.

• Mifepristone

Điều trị thai ngoài tử cung bằng cách sử dụng kết hợp mifepristone và MTX đã được nghiên cứu. Trong một phân tích tổng hợp của ba thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm 442 bệnh nhân mang thai ngoài tử cung tại vòi tử cung, dùng MTX đơn độc hoặc kết hợp với mifepristone đường uống (600 mg) có tỷ lệ thành công tương tự; tác dụng phụ, nhu cầu tiêm methotrexate lần thứ hai, và tỷ lệ phẫu thuật cũng tương tự giữa các nhóm.

• Gefitinib

Nghiên cứu việc sử dụng kết hợp MTX và gefitinib, một loại thuốc được sử dụng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư vú. Gefitinib ức chế chọn lọc vùng tyrosine kinase của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, và nhau thai có

biểu hiện yếu tố tăng trưởng biểu bì cao nhất trong tất cả các mô không ác tính. Trong một loạt trường hợp nhỏ bao gồm 12 bệnh nhân mang thai ngoài tử cung, điều trị phối hợp MTX với gefitinib làm giảm hCG huyết thanh nhanh hơn so với điều trị đối chứng trước đây chỉ với MTX.

Đánh giá trước điều trị:

Trước khi điều trị bằng MTX, cần đánh giá:

- Khám toàn thân và tiền sử bệnh nhân
- Xét nghiệm nồng độ hCG
- Siêu âm qua ngã âm đạo
- Nhóm máu
- Công thức máu toàn bộ và xét nghiệm chức năng thận (creatinine) và gan (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST]).

Áp dụng lâm sàng:

Phương pháp ưu tiên cho hầu hết bệnh nhân: Liệu duy nhất

Đối với hầu hết bệnh nhân chữa ngoài tử cung tại vòi tử cung, chúng tôi khuyến cáo một liều MTX tiêm bắp (IM) duy nhất. Khoảng 15 đến 20% bệnh nhân như vậy cần MTX thứ hai, và bệnh nhân nên được trao đổi trước khi bắt đầu phác đồ. Ít hơn 1 phần trăm bệnh nhân cần nhiều hơn hai liều.

Trong phác đồ liều đơn:

Ngày 1: dùng MTX, xét nghiệm Hcg. Liều sử dụng là 50 mg / m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA; liều tối đa 100 mg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường). BSA có thể được tính dựa trên chiều cao và cân nặng vào ngày điều trị bằng công thức sau:

$$BSA = \text{căn bậc hai} ([\text{cm} \times \text{kg}] / 3600)$$

Ngày 4 và ngày 7: xét nghiệm hCG nếu mức giảm hCG từ ngày 4 đến ngày 7 <15 phần trăm, thì tiêm liều thứ hai MTX 50 mg / m² IM. Người ta thường quan sát thấy sự gia tăng nồng độ hCG từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 4, và điều này không gây lo ngại, vì hợp bào nuôi vẫn tiếp tục sản xuất hCG

Quá trình theo dõi:

- Sau ngày thứ 7, xét nghiệm hCG được lặp lại hàng tuần. Vào ngày 14:

- Nếu nồng độ hCG giảm ≥ 15 phần trăm từ ngày 7 đến ngày 14, kiểm tra hCG hàng tuần cho đến khi không phát hiện được trong máu (mức độ này thay đổi tùy theo phòng thí nghiệm). Nồng độ hCG thường giảm xuống < 15 mUI / mL sau 35 ngày sau khi tiêm, nhưng một số bệnh nhân có độ thanh thải hCG huyết thanh chậm và có thể mất đến 109 ngày để đào thải hết.

- Nếu lượng hCG giảm < 15 phần trăm từ ngày 7 đến ngày 14, thì tiêm thêm một liều MTX 50 mg / m² IM.

- Nếu hCG tăng, nên siêu âm qua ngã âm đạo.

Chúng tôi khuyến nghị tối đa ba liều MTX. Trong một số trường hợp hiếm hoi, trong đó hCG giảm $< 15\%$ giữa các lần đo hàng tuần sau liều thứ ba, chúng tôi thực hiện phẫu thuật nội soi.

Không cần sử dụng leucovorin cho những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ đơn liều, ngay cả khi đã dùng đến 3 liều.

Dường như không có lợi ích lâm sàng nào từ việc kiểm tra siêu âm liên tục. Sau khi điều trị, thai ngoài tử cung thường được ghi nhận là tăng kích thước và có thể tồn tại trong nhiều tuần khi siêu âm. Điều này có thể là khối máu tụ chứ không phải là khối thai và không dự đoán được thất bại trong điều trị. Tuy nhiên, siêu âm đánh giá dịch ổ bụng là cần thiết ở những bệnh nhân xuất hiện đau bụng dữ dội.

Vai trò của phác đồ hai liều:

Việc sử dụng phác đồ hai liều đã được áp dụng cho thai ngoài tử cung có nồng độ hCG cao (> 3000 mUI / mL) hoặc có kích thước khối thai > 2 cm.

Trong phác đồ này, MTX 50 mg / m² (liều tối đa 100 mg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường) được dùng vào ngày thứ nhất và liều thứ hai MTX 50 mg / m² vào ngày thứ 4. Nồng độ hCG huyết thanh được xét nghiệm vào ngày thứ 7. Mục tiêu là để nồng độ hCG giảm > 15 phần trăm từ lần đo này sang lần đo tiếp theo trước khi chuyển sang giai đoạn giám sát, bao gồm đo hCG hàng tuần cho đến khi không thể phát hiện được. Nếu vào ngày 7:

- HCG huyết thanh giảm > 15 phần trăm so với lần đo trước, ngừng điều trị và bắt đầu giai đoạn theo dõi.

- Kết quả đo hCG huyết thanh giảm $< 15\%$, có thể dùng liều thứ ba MTX vào ngày thứ 7 và đánh giá lại hCG vào ngày 11. Có thể dùng liều MTX thứ tư vào ngày

thứ 11 nếu lượng hCG giảm < 15%, sau đó đánh giá lại ngày 14. Nếu kết quả xét nghiệm giảm < 15% thì xem xét phẫu thuật

Bệnh nhân thai ngoài tử cung đoạn kẽ: Đa liều

Xử trí thành công thai đoạn kẽ lần đầu tiên được báo cáo với phác đồ đa liều. Phác đồ phổ biến nhất là sử dụng MTX (1 mg / kg mỗi ngày IM hoặc tiêm tĩnh mạch; liều tối đa 100 mg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường) vào các ngày 1, 3, 5 và 7 và IM leucovorin (0,1 mg / kg) vào các ngày 2, 4, 6 và 8. Nồng độ hCG huyết thanh được xét nghiệm vào các ngày 1, 3, 5 và 7. Nếu hCG huyết thanh giảm > 15% so với lần đo trước đó, điều trị sẽ được ngừng và bắt đầu giai đoạn theo dõi.

Giai đoạn giám sát bao gồm xét nghiệm hCG hàng tuần. Nếu hCG giảm <15 phần trăm so với mức trước đó, bệnh nhân được dùng thêm liều MTX 1 mg / kg IM vào ngày hôm sau với liều IM leucovorin 0,1 mg / kg. hCG được theo dõi cho đến khi mức không thể phát hiện được. Trong một nghiên cứu, thời gian trung bình để đạt được nồng độ hCG huyết thanh không phát hiện được là 43 ± 64 ngày.

Các trường hợp thai ngoài tử cung đoạn kẽ được quản lý bằng thuyên tắc động mạch chọn lọc, tiêm MTX tại chỗ, hoặc tiêm kali clorid tại chỗ, có hoặc không có MTX toàn thân cũng đã được mô tả, và tiêm MTX tại chỗ có thể giúp cải thiện tỷ lệ thành công. Trong một nghiên cứu hồi cứu bao gồm 38 bệnh nhân có thai đoạn kẽ được điều trị nội khoa, những bệnh nhân được điều trị bằng MTX toàn thân so với MTX tại chỗ có tỷ lệ thành công thấp hơn (tương ứng là 46,7 so với 87,5)

Quản lý sau điều trị:

Bệnh nhân nên tuân thủ các hướng dẫn sau trong quá trình điều trị MTX:

- Tránh giao hợp qua đường âm đạo và thụ thai cho đến khi không phát hiện được gonadotropin màng đệm ở người (hCG) trong máu.
- Tránh khám vùng chậu trong thời gian theo dõi liệu pháp MTX do nguy cơ vỡ về mặt lý thuyết.
- Tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời để hạn chế nguy cơ bị viêm da do MTX.
- Tránh các loại vitamin có chứa axit folic.
- Lời khuyên thông thường là tránh dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID), vì tương tác với MTX có thể làm giảm bài tiết MTX qua thận và tăng nguy cơ ngộ độc. Tuy nhiên, đối với bệnh thấp khớp, MTX liều thấp đôi khi được

dùng đồng thời với NSAID cùng với sự theo dõi chặt chẽ; liều dùng cho thai ngoài tử cung được coi là liều trung gian.

Tư vấn sau khi điều trị:

Đau bụng nhẹ đến trung bình trong thời gian ngắn (một đến hai ngày) từ sáu đến bảy ngày sau khi nhận được MTX là phổ biến. Con đau có thể là do thai bị sảy hoặc giãn vòi tử cung do hình thành máu tụ và thường có thể được kiểm soát bằng acetaminophen.

Ngược lại, đau bụng dữ dội có thể là do vỡ khối thai. Những bệnh nhân này nên được đánh giá thêm bằng siêu âm qua ngã âm đạo. Trong một nghiên cứu, ba thông số dự đoán khối máu hình thành ≥ 300 mL ở bệnh nhân: đau vùng chậu từ vừa đến nặng, dịch ở trên đáy tử cung hoặc xung quanh buồng trứng, và nồng độ hemoglobin < 10 g / dL. Một bệnh nhân không có tiêu chuẩn nào trong ba tiêu chuẩn này có xác suất 5,3% là khối máu hình thành ≥ 300 mL. Khi có từ hai tiêu chí trở lên, xác suất đạt 92,6 phần trăm.

Nếu không tìm thấy khối tụ máu trên siêu âm, bệnh nhân bị đau dữ dội cần được theo dõi chặt chẽ để tìm những thay đổi huyết động có thể kèm nếu khối thai vỡ. Nồng độ hCG giảm không loại trừ khả năng vỡ khối thai. Nếu nghi ngờ vỡ, cần phải phẫu thuật ngay lập tức.

Đau dữ dội đơn thuần ở bệnh nhân huyết động ổn định không phải là chỉ định phẫu thuật.

Khi nào có thể mang thai trở lại :

Khoảng thời gian an toàn từ khi điều trị MTX đến khi thụ thai là không rõ ràng và không có nghiên cứu nào đề cập đến thời điểm thụ thai sớm nhất sau khi điều trị MTX đối với chữa ngoài tử cung. Trong thực tế, chúng tôi khuyên bệnh nhân không nên thụ thai trong vòng ba tháng. Tuy nhiên, không có bằng chứng về nguy cơ gây quái thai đối với những người thụ thai sớm hơn. Tất cả những bệnh nhân muốn mang thai nên bổ sung folate hàng ngày, theo các khuyến nghị định kỳ trước khi thụ thai.

Các tài liệu về độc chất học khuyến cáo khoảng thời gian an toàn là từ bốn đến sáu tháng trước khi mang thai, MTX còn sót lại có thể được lưu trữ trong gan và thận trong nhiều tháng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu hồi cứu bao gồm cả những bệnh nhân mang thai sau khi điều trị MTX đối với chữa ngoài tử cung, những

người thụ thai trong vòng < 6 so với ≥ 6 tháng, tỷ lệ dị tật thai nhi và kết cục bất lợi là tương tự nhau giữa các nhóm.