

HIỆU QUẢ CỦA MIFEPRISTONE KẾT HỢP VỚI MISOPROSTOL TRONG XỬ TRÍ THAI NGỪNG PHÁT TRIỂN ĐẾN HẾT 9 TUẦN TUỔI

Nguyễn Ngọc Phương^{1,✉}, Hà Duy Tiến¹, Phạm Thị Thanh Hiền²

¹Bệnh viện Phụ sản Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của phương pháp phối hợp Mifepristone và Misoprostol trong xử trí thai ngừng phát triển cho tuổi thai đến hết 9 tuần. Chúng tôi ghi nhận 210 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện nghiên cứu. Sự thành công của phương pháp được xác định bằng kết quả gây sảy thai hoàn toàn, chiếm tỷ lệ 95,24%. Có 10 ca hút buồng tử cung do thai không sảy hoặc sót rau. Không có sự khác biệt về tỷ lệ thành công ở các nhóm tiền sử sinh, tuổi thai, ra máu âm đạo và triệu chứng siêu âm. Nghiên cứu cho thấy phương pháp kết hợp Mifepristone và Misoprostol để xử trí thai ngừng phát triển đến hết 9 tuần tuổi cho hiệu quả gây sảy thai cao, hạn chế can thiệp vào buồng tử cung.

Từ khóa: Thai ngừng phát triển, Mifepristone, Misoprostol, hút buồng tử cung.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai ngừng phát triển trong buồng tử cung là biến chứng hay gặp nhất trong 3 tháng đầu thai kỳ, bao gồm túi thai rỗng, hoặc có phôi nhưng không có hoạt động của tim thai.¹ Hút buồng tử cung là phương pháp cơ bản để xử trí thai ngừng phát triển sớm trong buồng tử cung, tuy nhiên đó là một can thiệp xâm lấn có nhiều biến chứng và tạo ra những gánh nặng tâm lý cho bệnh nhân.² Xử trí nội khoa thai ngừng phát triển đã được nghiên cứu áp dụng nhằm tránh các can thiệp thủ thuật vào buồng tử cung với phác đồ gây sảy thai bằng Misoprostol.³ Các nghiên cứu cho thấy việc phối hợp thêm Mifepristone cho hiệu quả gây sảy thai cao hơn do Mifepristone có tác dụng cạnh tranh thụ thể progesteron và làm tăng nhạy cảm của cơ tử cung và cổ tử cung với Prostaglandin (Misoprostol).⁴ Từ năm 2019, trung tâm tư vấn sức khỏe sinh sản - kế hoạch hóa gia đình, Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã áp dụng

phác đồ phối hợp Mifepristone và Misoprostol để gây sảy thai cho các trường hợp thai đến hết 9 tuần tuổi ngừng phát triển. Để đánh giá hiệu quả của phương pháp này, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của phương pháp phối hợp Mifepristone và Misoprostol trong xử trí thai ngừng phát triển cho tuổi thai đến hết 9 tuần.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ trong quần thể nghiên cứu với tỷ lệ gây sảy thai thành công hoàn toàn là $p = 0,92$ (theo Schreiber CA), chúng tôi chọn mẫu $n = 210$ bệnh nhân.⁴

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu cần thỏa mãn tiêu chuẩn có thai trong buồng tử cung với tuổi thai đến hết 9 tuần được chẩn đoán thai ngừng phát triển, tuổi thai được tính dựa theo ngày kinh cuối cùng hoặc siêu âm lần đầu tiên, không có sẹo mổ ở tử cung và có kết quả xét nghiệm công thức máu, đông máu cơ bản bình thường, không có tình trạng viêm cấp tính đường sinh dục.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Phương

Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Email: pika.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 22/08/2022

Ngày được chấp nhận: 20/12/2022

Nghiên cứu loại trừ các trường hợp có chống chỉ định với thuốc Mifepristone, Misoprostol, có rối loạn chuyển hóa hoặc bệnh lý nội khoa mạn tính, đang sử dụng dụng cụ tử cung tránh thai. Tiền sử can thiệp, phẫu thuật vào buồng tử cung có nguy cơ dính buồng tử cung hoặc có vách ngăn nên cũng bị loại khỏi nghiên cứu.

2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả tiến cứu, đã được hội đồng đạo đức thông qua, thực hiện tại Trung tâm tư vấn sức khỏe sinh sản - kế hoạch hóa gia đình, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 05/2020 đến tháng 10/2021.

Các biến số

- Đặc điểm chung của phụ nữ tham gia nghiên cứu:

- + Tuổi trung bình, nghề nghiệp.
- + Tiền sử sinh: không, có.
- + Tuổi thai: trung bình, các nhóm ≤ 7 tuần, 8

tuần và 9 tuần.

+ Triệu chứng tại thời điểm nhận vào nghiên cứu (ra máu âm đạo, siêu âm).

- Tỷ lệ sảy thai sau 1 tuần và 2 tuần

+ Không sảy thai: không có ra máu và tổ chức, siêu âm còn túi thai trong buồng tử cung.

+ Sảy thai hoàn toàn: siêu âm niêm mạc tử cung $< 15\text{mm}$ (buồng tử cung sạch).⁵

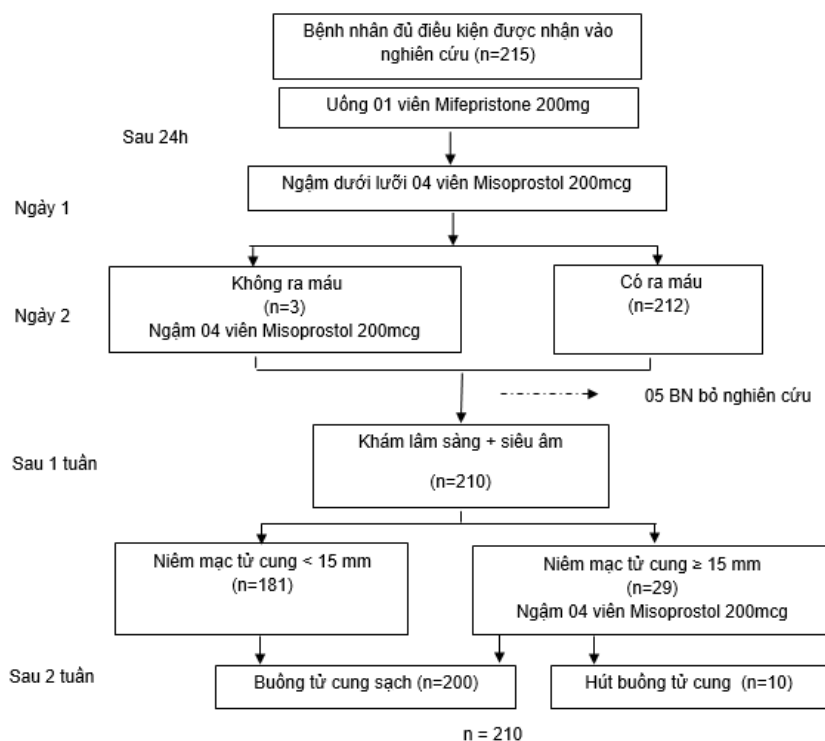
+ Sảy thai không hoàn toàn: niêm mạc tử cung $\geq 15\text{mm}$, không đều.

- Tỷ lệ hút buồng tử cung

Hút buồng tử cung được chỉ định với những trường hợp sảy thai không hoàn toàn sau 2 tuần theo dõi.

- Thời gian sảy thai (giờ): là thời gian tính từ lúc dùng Misoprostol liều đầu tiên đến khi thai sảy.

- Thời gian ra máu (ngày): từ khi sảy thai đến khi ngừng ra máu.



Biểu đồ 1. Sơ đồ và kết quả nghiên cứu

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 210 trường hợp thỏa mãn điều kiện nghiên cứu với những đặc điểm sau:

1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %	p
Tuổi trung bình	28,52 ± 4,71		
Nghề nghiệp			
Công nhân, lao động	11	5,2	
Cán bộ viên chức	140	66,7	
Học sinh sinh viên	9	4,3	
Tự do	50	23,8	
Tiền sử sinh			
Không	142	67,6	< 0,01
Có	68	32,4	

Nhận xét: Đa số phụ nữ chưa từng sinh con, chiếm 67,6%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 2. Triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ %	p
Tuổi thai	8,50 ± 0,66		
≤ 7	19	9	
8	68	32,4	
9	123	58,6	
Ra máu âm đạo			
Có	23	11	< 0,01
Không	187	89	
Siêu âm			
Túi thai rỗng	55	26,2	< 0,01
Có túi noãn hoàng và/hoặc phôi	155	73,8	

Nhận xét: Khi được chẩn đoán thai ngừng phát triển và nhận vào nghiên cứu, đa số các trường hợp không có triệu chứng ra máu âm

đạo (chiếm 89%) và có kết quả siêu âm thấy túi noãn hoàng hoặc phôi nhưng không có tim thai (chiếm 73,8%).

2. Hiệu quả gây sảy thai

Tỷ lệ thành công

Bảng 3. Tỷ lệ sảy thai

	Theo dõi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Sảy thai hoàn toàn	Sảy thai hoàn toàn sau 01 tuần	181	86,19
	Sảy thai hoàn toàn sau 02 tuần	19	9,05
Sảy thai không hoàn toàn	Hút buồng tử cung	10	4,76%
Tổng		210	100

Nhận xét: thời điểm khám lại sau 1 tuần cho thấy tỷ lệ sảy thai hoàn toàn 86,19% và tỷ lệ này ở tuần thứ 2 là 95,24%. Chỉ có 10 ca hút buồng tử cung (chiếm 4,76%).

Bảng 4. Tỷ lệ sảy thai và một số yếu tố

Yếu tố	Sảy hoàn toàn sau 1 tuần			n	p
	Có n (%)	Không n (%)			
Tiền sử sinh	Không	124 87,3%	18 12,7%	142 100%	0,313
	Có	57 83,8%	11 16,2%	68 100%	
Tuổi thai	≤ 8	77 88,5%	10 11,5%	87 100%	0,271
	9	104 84,6%	19 15,4%	123 100%	
Ra máu âm đạo	Không	161 86,1%	26 13,9%	187 100%	0,605
	Có	20 87%	3 13%	23 100%	
Siêu âm	Túi thai rỗng	51 92,7%	4 7,3%	55 100%	0,075
	Có túi noãn hoàng và/hoặc phôi	130 83,9%	25 16,1%	155 100%	

Nhận xét: Không có sự khác biệt ($p > 0,05$) về tỷ lệ sảy thai hoàn toàn ở các nhóm tiền sử sinh, tuổi thai, triệu chứng ra máu âm đạo và siêu âm.

Thời gian thai sảy và ra máu âm đạo

- Thời gian sảy thai trung bình là $4,32 \pm 3,55$ (giờ)

- Thời gian sảy thai ngắn nhất là trường hợp người phụ nữ sảy thai sau dùng Mifepristone, trước khi dùng Misoprostol, được tính là 0 giờ (14 trường hợp) Thời gian sảy thai dài nhất là 32 giờ.

- Thời gian ra máu trung bình $7,1 \pm 2,4$ (ngày).

- Thời gian ra máu ngắn nhất là 3 ngày và dài nhất là 20 ngày.

IV. BÀN LUẬN

Những đặc điểm chung

Tuổi trung bình của các phụ nữ trong nghiên cứu là $28,52 \pm 4,71$. Trong đó, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 25 - 35 tuổi, là độ tuổi sinh đẻ, đa số các trường hợp đang mong muốn sinh con nhưng thai bị ngừng phát triển.

Tiền sử sinh của các phụ nữ trong nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1. Nhóm phụ nữ chưa có con chiếm tỷ lệ cao nhất 67,6%, tương tự nghiên cứu của Wagaarachchi (2001) với 69,7%, và cao hơn kết quả của Creinin MD (2006) là 41% và Schreiber CA (2018) là 42,3%.^{4,6} Thai ngừng phát triển ở lần mang thai đầu ảnh hưởng nhiều đến tâm lý người phụ nữ, do đó càng đòi hỏi một phương pháp xử lý ít can thiệp.

Tuổi thai

Tuổi thai trung bình tại thời điểm chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi là $8,50 \pm 0,66$, trong đó có 58,6% số trường hợp có thai 9 tuần ngừng phát triển cao hơn 2 nhóm tuổi thai còn lại. Tuổi thai trung bình trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của Zhang J (2005) là $7,6 \pm 1,5$.⁷ Lý do vì các trường hợp thai nghi ngờ ngừng phát triển đều được theo dõi trước khi đưa ra chẩn đoán xác định, nhiều trường hợp ở tuyến dưới hoặc các phòng khám tư nghi ngờ mới đến viện kiểm tra, hơn nữa hầu hết các thai phụ là muốn chờ để khẳng định chẩn đoán và chuẩn bị tâm lý trước khi cho thai ra.

Triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán

Số phụ nữ có triệu chứng ra máu trước khi dùng thuốc là 11%, thấp hơn đáng kể so với nhóm không ra máu ($p < 0,01$). Tỷ lệ này tương tự nghiên cứu của Schreiber (2018) là 12,1% và của Sonalkar (2020) là 11,8%, nhưng thấp hơn nghiên cứu của Zhang J (2005) và Creinin MD (2006) lần lượt là 65% và 64,3%.^{4,6-8} Nguyên nhân có thể do 2 nghiên cứu này được tiến hành cách đây lâu hơn, khi việc chẩn đoán và theo dõi thai sớm chưa chặt chẽ nên khi có dấu hiệu ra máu âm đạo thì thai phụ mới đi khám và phát hiện thai ngừng phát triển, còn nghiên cứu của Schreiber năm 2018 và Sonalkar năm 2020 có tỷ lệ ra máu âm đạo khi chẩn đoán tương tự kết quả của chúng tôi.

Tỷ lệ túi thai rỗng trên siêu âm trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,2%, đây là các trường hợp “trứng trống” không có phôi thai cũng như túi noãn hoàng. Tỷ lệ này tương tự kết quả nghiên cứu của Schreiber CA (2018) là 26,8% và Sonalkar (2020) là 25,9%.^{4,8}

Hiệu quả gây sảy thai

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 trường hợp có dấu hiệu sảy thai sau khi dùng Mifepristone và tiếp tục được dùng liều Misoprostol đầu tiên theo phác đồ. Theo bảng 3, tỷ lệ sảy thai hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi là 95,24%. Tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của Schreiber CA (2018) là 91,2%.⁴ Có 2 lý do có thể lý giải cho sự chênh lệch này, do trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn tuổi thai đến 9 tuần, trong khi Schreiber CA nghiên cứu cho tất cả thai quý I ngừng phát triển, hơn nữa, tỷ lệ phụ nữ lựa chọn hút buồng tử cung trong quá trình theo dõi trong nghiên cứu của Schreiber CA cũng cao hơn.

Tỷ lệ sảy thai hoàn toàn sau 1 tuần (không dùng liều Misoprostol bổ sung) trong nghiên cứu của chúng tôi là 86,19%, tương tự kết quả của tác giả Sinha (2018) là 86,7%.⁹

Theo sơ đồ 1, có 3 trường hợp không có dấu hiệu ra máu sau khi ngậm Misoprostol liều đầu tiên (chiếm 1,43%) được ngậm liều bổ sung sau 1 ngày. Sau 1 tuần, có 29 trường hợp sảy không hoàn toàn được dùng liều bổ sung Misoprostol (chiếm 13,81%), trong đó: 19 trường hợp đã sảy thai hoàn toàn sau 2 tuần, 10 trường hợp sảy không hoàn toàn được tiến hành hút buồng tử cung.

Khi so sánh tỷ lệ thành công sau 1 tuần ở các nhóm yếu tố khác nhau (bảng 4), chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai hoàn toàn ở nhóm chưa hoặc đã từng sinh con ($p = 0,313$), ở các nhóm tuổi thai ($p = 0,271$) cũng như ở các nhóm triệu chứng có hoặc không ra máu ($p = 0,605$) và tính chất túi thai trên siêu âm ($p = 0,075$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Schreiber (2018) khi kết luận rằng không có sự khác biệt về hiệu quả gây sảy thai ở các nhóm tuổi thai cũng như tiền sử sản khoa và triệu chứng.⁴ Tương tự như vậy Sonalkar (2020) cũng chứng minh rằng không có sự khác biệt về tỷ lệ thành công giữa các nhóm tiền sử sinh, tuổi thai, triệu chứng ra máu trước và đặc điểm siêu âm, hay nói cách khác là không có yếu tố nào dự đoán tỷ lệ thành công của phương pháp.⁸

Các nghiên cứu trên đã phủ nhận giả thuyết trước đây được đưa ra khi cho rằng phác đồ nội khoa có tỷ lệ gây sảy thai cao hơn ở nhóm có ra máu âm đạo từ trước do cổ tử cung đã hé mở cũng như cao hơn ở nhóm phụ nữ sinh con ít lần hoặc chưa từng sinh con do tử cung và cổ tử cung sẽ có đáp ứng tốt hơn với tác động của Misoprostol.⁶

Khi phân tích 10 trường hợp hút buồng tử cung (niêm mạc tử cung sau 2 tuần vẫn > 15mm), chúng tôi nhận thấy tất cả các trường hợp đều thấy tổ chức rau thai khi hút và không có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng, siêu âm và tuổi thai ở các trường hợp hút buồng tử

cung. Do đó, không có yếu tố để dự đoán sự thất bại của phương pháp điều trị nội khoa.

Thời gian sảy thai và thời gian ra máu

Thời gian sảy thai được tính từ thời điểm bắt đầu ngậm Misoprostol liều đầu tiên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sảy thai trung bình là $4,32 \pm 3,55$ giờ. Kết quả này tương tự thời gian sảy thai trung bình trong nghiên cứu của Sinha là $4,47 \pm 2,24$ giờ.⁹

Thời gian sảy thai ngắn nhất là 0 giờ ở các trường hợp sảy thai sau khi dùng Mifepristone, trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 trường hợp. Theo các nghiên cứu trên thế giới cũng như phác đồ đang được sử dụng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, các trường hợp sảy thai sau khi dùng Mifepristone vẫn được dùng Misoprostol liều đầu tiên, do tác dụng co bóp tử cung của Misoprostol trong việc làm sạch buồng tử cung, tránh sót rau và giảm ra máu sau khi thai sảy.¹⁰ Thời gian ra máu trung bình của các phụ nữ trong nghiên cứu là $7,1 \pm 2,4$ ngày, trong đó ra máu ngắn nhất là 3 ngày và dài nhất là 20 ngày. Thời gian ra máu sau sảy thai trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Sinha (2018) là 6,2 ngày và Dunford (2018) là 6,8 ngày.¹¹

V. KẾT LUẬN

Phương pháp sử dụng phối hợp Mifepristone và Misoprostol để xử trí thai ngừng phát triển với tuổi thai đến hết 9 tuần cho hiệu quả gây sảy thai cao, giúp hạn chế các can thiệp thủ thuật vào buồng tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *The New England journal of medicine*. Oct 10 2013; 369(15): 1443- 51. doi: 10.1056/NEJMra1302417.

2. Bộ Y tế. *Hướng dẫn Quốc gia về các dịch*

vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản. 2017; 117-118.

3. Lavoué V, Huchon C, Deffieux X, Voltzenlogel MC, Vandenbroucke L, Levêque J. Recommandations françaises pour les critères diagnostiques d'arrêt de grossesse au premier trimestre et stratégie de prise en charge des patientes présentant une menace de fausse couche ou une grossesse arrêtée (hors évacuation utérine). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2014/12/01/2014;43(10):776-793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.012>.

4. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *The New England journal of medicine*. Jun 7 2018; 378(23): 2161-2170. doi: 10.1056/NEJMoa1715726.

5. Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Oct 2003; 22(4): 420-30. doi: 10.1002/uog.236.

6. Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstetrics and gynecology*. Apr 2006; 107(4): 901-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000206737.68709.3e.

7. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(8): 761-769. doi: 10.1056/NEJMoa044064.

8. Sonalkar S, Koelper N, Creinin MD, et al. Management of early pregnancy loss with mifepristone and misoprostol: Clinical predictors of treatment success from a randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. Oct 2020; 223(4): 551.e1-551.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.006.

9. Sinha P, Suneja A, Guleria K, Aggarwal R, Vaid NB. Comparison of Mifepristone Followed by Misoprostol with Misoprostol Alone for Treatment of Early Pregnancy Failure: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. Feb 2018; 68(1): 39-44. doi: 10.1007/s13224-017-0992-5.

10. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *The Cochrane database of systematic reviews*. Jul 19 2006; (3):Cd002253. doi: 10.1002/14651858.CD002253.pub3.

11. Dunford A, Fyfe R. Combination therapy with mifepristone and misoprostol for the management of first trimester miscarriage: Improved success. Aug 2018; 58(4): 438-442. doi: 10.1111/ajo.12747.

Summary

THE EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL FOR THE MANAGEMENT OF PREGNANCY LOSS FOR GESTATIONAL AGE UP TO 9 WEEKS

The study is to evaluate the effectiveness of the combination of Mifepristone and Misoprostol in the management of early pregnancy failure for gestational age up to 9 weeks. We recorded 210 patients who met the study conditions. The success of the method is determined by the result of complete miscarriage, accounting for 95.24%. There were 10 cases of uterine aspiration due to no spontaneous miscarriage or existence of residual placenta. There was no difference in success rates in the groups of birth history, gestational age, vaginal bleeding, and ultrasound symptoms. Research showed that combination of Mifepristone and Misoprostol to manage pregnancy loss at gestational age up to the end of 9 weeks has high efficiency in.

Keywords: Pregnancy loss, Mifepristone, Misoprostol, uterine aspiration.