

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ VĂN KHANH

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN
CỦA MIFEPRISTON PHỐI HỢP VỚI MISOPROSTOL
ĐỂ KẾT THÚC THAI NGHÉN TỪ 10 ĐẾN 20 TUẦN
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Phạm Huy Hiền Hào

PGS.TS. Vũ Văn Du

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Viết Trung

Phản biện 2: PGS.TS. Phạm Bá Nha

Phản biện 3: PGS.TS. Lê Hoàng

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2019.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam

- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Vũ Văn Khanh, Phạm Huy Hiền Hào, Vũ Văn Du (2017).** Một số đặc điểm của phụ nữ sử dụng mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 20 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 12, trang 58-60.
2. **Vũ Văn Khanh (2017).** Một số tác dụng phụ và sự chấp nhận của phụ nữ sử dụng mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 20 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 12, trang 123-125.
3. **Vũ Văn Khanh, Phạm Huy Hiền Hào, Vũ Văn Du (2018).** Hiệu quả và độ an toàn của phác đồ mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 12 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 7, trang 135-138.

CHỮ VIẾT TẮT

BTC	: buồng tử cung.
BVPSTU	: bệnh viện Phụ sản Trung ương.
CCTC	: cơn co tử cung.
CTC	: cổ tử cung.
ĐCTN	: đình chỉ thai nghén.
MFP	: mifepriston.
MSP	: misoprostol.
TDKMM	: tác dụng không mong muốn.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Có thai ngoài ý muốn là vấn đề thường gặp trong xã hội ở Việt Nam, đình chỉ thai nghén (ĐCTN) được coi là hợp pháp và luôn sẵn có tại mọi tuyến trong hệ thống y tế. Trong những năm gần đây tỷ lệ ĐCTN ở Việt Nam tiếp tục tăng cao. ĐCTN không phải là một biện pháp tránh thai nhưng phương pháp này đã đóng góp một phần quan trọng trong việc hạn chế sự gia tăng dân số và kết thúc thai nghén trong các trường hợp thai bất thường. Theo hướng dẫn quốc gia Việt Nam về dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản mới nhất thì có nhiều phương pháp ĐCTN được áp dụng cho tuổi thai từ 06 đến hết 22 tuần. Phương pháp ĐCTN ngoại khoa có thể gặp những tai biến như băng huyết, thủng tử cung, rách cổ tử cung (CTC), tổn thương các tạng lân cận phải can thiệp... Như vậy, phương pháp nội khoa ít chấn thương và không xâm lấn được người phụ nữ và thầy thuốc lựa chọn.

Hiện nay, Việt Nam có nhiều nghiên cứu về hiệu quả ĐCTN với phác đồ sử dụng MSP đơn thuần hoặc phối hợp MFP. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả ĐCTN cho tuổi thai 10 – 12 tuần, và tỷ lệ thành công của các nghiên cứu trước chưa thực sự cao và tỷ lệ phải nạo BTC còn cao, đặc biệt là khoảng cách dùng MSP sau uống MFP nhằm giảm thời gian chờ đợi khi ĐCTN cho người phụ nữ đang là mối quan tâm của thầy thuốc. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của mifepriston phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 20 tuần tại bệnh viện Phụ sản Trung ương”** với các mục tiêu sau:

1. Xác định hiệu quả phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP cho tuổi thai từ tuần thứ 10 đến hết 20 tuần.
2. Đánh giá độ an toàn và sự chấp nhận của phụ nữ đối với phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án có 129 trang, 4 chương, 39 bảng và 07 biểu đồ
Đặt vấn đề: 03 trang Chương 1: Tổng quan: 34 trang
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 21 trang
Chương 3: Kết quả: 29 trang Chương 4: Bàn luận: 39 trang
Kết luận: 02 trang Kiến nghị: 01 trang.
134 tài liệu tài liệu tham khảo
Các công trình liên quan có liên quan đến luận án
Phụ lục: một số hình ảnh, phiếu thu thập số liệu, danh sách bệnh nhân.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP để kết thúc thai nghén từ 10 đến 12 tuần góp phần lấp khoảng trống của phương pháp ĐCTN bằng thuốc từ 06 đến 22 tuần tại Việt Nam.

- Phác đồ dùng MSP liều cao trong ĐCTN từ 10 đến 20 tuần: uống 200 mg MFP, sau 24 giờ (nhóm I) hoặc 48 giờ (nhóm II) **đặt âm đạo 800 mcg** MSP, tiếp theo là ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP, mỗi 3 giờ cho đến khi sảy thai hoặc tối đa 05 liều.

+ Hiệu quả của phương pháp: **tỷ lệ thành công 100% ở cả hai nhóm**, tỷ lệ hút BTC thấp chỉ chiếm 2,61%(nhóm I) và 1,74%(nhóm II), thời gian trung bình sảy thai ngắn tương ứng là $6,38 \pm 2,81$ giờ và $5,35 \pm 2,76$ giờ, tỷ lệ số rau tự nhiên của nghiên cứu là 100% ở hai nhóm, thời gian nằm viện trung bình ngắn là $1,63 \pm 0,50$ ngày và $1,43 \pm 0,50$ ngày.

+ Độ an toàn và sự chấp nhận: không có tai biến, biến chứng nặng. Tác dụng không mong muốn của thuốc không có sự khác biệt giữa hai nhóm, trừ yếu tố sốt gặp ít hơn ở nhóm dùng MSP sau uống MFP 48 giờ so với 24 giờ, tác dụng không mong muốn thường tự khỏi và dễ điều trị. 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu đều rất hài lòng và hài lòng với phương pháp điều trị.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Các phương pháp đình chỉ thai nghén

1.1.1. Các phương pháp ĐCTN đến hết 12 tuần tuổi

1.1.1.1. Hút thai

ĐCTN bằng phương pháp hút chân không là phương pháp chấm dứt thai nghén bằng cách dùng bơm hút chân không để hút thai trong tử cung từ tuần thứ 06 đến hết tuần thứ 12.

1.1.1.2. Phương pháp nong và nạo

Là thủ thuật nong CTC bằng dụng cụ, rồi gắp thai, rau và nạo sạch BTC bằng thìa nạo.

1.1.1.3. Phương pháp ĐCTN nội khoa

Phương pháp chấm dứt thai kỳ trong tử cung bằng cách sử dụng phối hợp MFP và MSP gây sảy thai được áp dụng cho tuổi thai đến hết 12 tuần. Tuy nhiên hiện nay Việt Nam chưa có nghiên cứu ĐCTN nội khoa nào được tiến hành và áp dụng cho tuổi thai 10 -12 tuần tuổi.

1.1.2. Các phương pháp ĐCTN từ 13 đến hết 22 tuần tuổi

1.1.2.1. Phương pháp ngoại khoa.

➤ Phương pháp nong và gắp đơn thuần

Tiến hành nong rộng CTC bằng cách sử dụng nong bằng kim loại, sau đó dùng kẹp gắp thai và rau, nạo lại BTC bằng dụng cụ.

➤ Phương pháp nong và gắp có chuẩn bị CTC

Nong và gắp có chuẩn bị CTC là phương pháp chấm dứt thai nghén bằng cách sử dụng thuốc để chuẩn bị CTC, sau đó nong CTC và dùng bơm hút chân không kết hợp với kẹp gắp thai để lấy thai ra, thường áp dụng cho tuổi thai từ 13 đến 18 tuần.

➤ Phương pháp mổ lấy thai hoặc cắt tử cung cả khối

Phương pháp mổ lấy thai được chỉ định cho những trường hợp có chống chỉ định với ĐCTN đường dưới, hoặc ĐCTN đường dưới thất bại hay có tai biến.

1.1.2.2. Phương pháp ĐCTN nội khoa.

➤ **Làm tăng thể tích buồng ối:** hiện nay ít sử dụng vì hiệu quả thấp và nhiều tai biến.

➤ Phương pháp gây sảy thai bằng thuốc

✓ **Gây sảy thai bằng truyền oxytocin tĩnh mạch:** hiệu quả thấp, thời gian ĐCTN kéo dài, ngày nay chỉ áp dụng trong trường hợp có sẹo mổ cũ ở tử cung.

✓ **Phương pháp Stein:** ngày nay ít sử dụng vì hiệu quả thấp và nhiều tai biến.

✓ Gây sảy thai bằng MSP đơn thuần hoặc kết hợp MFP

- **Gây sảy thai bằng MSP đơn thuần:** hiện nay tại một số cơ sở y tế tuyến tỉnh trong cả nước vẫn áp dụng phương pháp dùng MSP đơn thuần vì chi phí thấp, thuốc sẵn có.

- **Gây sảy thai bằng cách sử dụng MFP kết hợp MSP:** nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cho thấy phác đồ MFP kết hợp với MSP cho thấy hiệu quả vượt trội so với phác đồ MSP đơn thuần trong ĐCTN.

1.2. Misoprostol

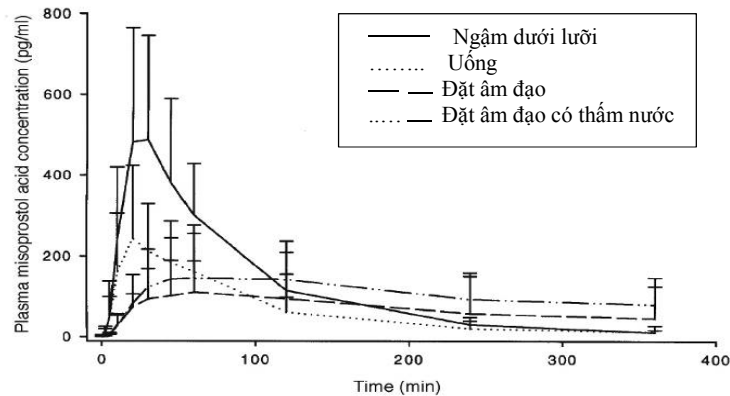
Phát hiện từ năm 1973, là chất tổng hợp tương tự **PGE1**.

Tên hoá học của MSP (Cytotec) là: ± Methyl -11 (13E), 16 Dihydroxy-16 Methyl-9 oxypropst - 13 - Enoate.

Công thức hoá học: $C_{22}H_{38}O_5$.

➤ Hấp thu, phân phối, chuyển hoá, thải trừ

Misoprostol hấp thu rất nhanh sau khi uống, sau đó trải qua quá trình khử ester hoá rất nhanh tạo thành dạng acid tự do. MSP dạng acid là dạng có hoạt tính chủ yếu của thuốc. Nồng độ cao nhất trong huyết tương là 30 phút sau khi uống hoặc 01 - 02 giờ sau khi đặt âm đạo. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, thải trừ hầu hết sau 24 giờ. Thời gian bán huỷ là 20 - 40 phút. Thời gian hấp thu và thải trừ của MSP khác nhau phụ thuộc vào đường dùng.



Hình 1.1. Phân bố nồng độ MSP trong huyết tương

➤ Tác dụng

- Năm 1982, MSP sử dụng để phòng và điều trị bệnh loét dạ dày.
- Chỉ định trong ĐCTN.
- Tác dụng làm chín muối CTC trước khi làm thủ thuật như.
- Tác dụng làm chín muối CTC gây chuyển dạ.
- Tác dụng dự phòng và điều trị chảy máu sau đẻ.

➤ Tác dụng không mong muốn

- Nhiều tác dụng bất lợi của MSP đã được báo cáo: đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu, buồn nôn, ớn lạnh và rét run, sốt..., tất cả chúng là phụ thuộc vào liều sử dụng.

- MSP acid được tìm thấy ở sữa trong vòng 01 giờ sau khi uống 600mcg MSP và giảm dần còn rất ít sau 05 giờ.

- Về độc tính của MSP

+ Liều độc của thuốc chưa được xác định trên người.

+ Năm 1991 có một báo cáo ghi nhận trẻ bị dị dạng có thể do dùng MSP để gây sảy thai thất bại.

1.3. Mifepriston

Tên hoá học: (11-[4-(Dimethylanimo)Phenyl]-17-Hydroxygyl-17 [1- Propynyl] - (11β, 17β) - Estra - 4,9 - dien - 3 One).

Công thức hoá học là: $C_{29}H_{35}N_1O_2$

➤ Hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ

- MFP được dùng theo đường uống, sinh khả dụng của MFP khoảng 70% sau khi uống. Nồng độ của MFP trong huyết tương đạt đỉnh cao nhất vào thời điểm 01 giờ sau khi uống. Liều dùng của MFP có thể thay đổi trong khoảng từ 50 mg đến 800 mg. Khi dùng liều từ 200 – 800 mg thì đầu tiên có sự phân bố lại thuốc trong cơ thể kéo dài từ 06 - 10 giờ, sau đó dùng ở mức độ cao trong vòng 24 giờ. Nếu dùng với liều cao như thế này không có sự khác biệt về nồng độ MFP trong huyết thanh trong vòng 48 giờ, trong thời gian này nồng độ MFP trong huyết tương dao động rất thấp.

- Đường đào thải chủ yếu của MFP là qua phân, qua nước tiểu.

➤ Chỉ định dùng MFP

- Trong ĐCTN.

- Trong tránh thai.

- Trong điều trị bệnh lý phụ khoa: lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung...

➤ Tác dụng không mong muốn

- TDKMM ít xảy ra sau khi uống MFP có thể gặp là: nôn, buồn nôn, đau bụng... Những TDKMM này thường nhẹ và không cần điều trị.

- **Cho con bú:** nghiên cứu cho thấy các bà mẹ cho con bú không cần ngừng cho bú sau khi dùng một liều duy nhất 200 mg MFP

1.4. Các nghiên cứu về phác đồ MFP phối hợp MSP để ĐCTN giai đoạn muộn của ba tháng đầu và ba tháng giữa.

1.4.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Các nghiên cứu ĐCTN giai đoạn muộn ba tháng đầu của Lokeland và cs (2010); Heini J .M và cs (2015) và các nghiên cứu về ĐCTN ba tháng giữa của Ashok và cs (2004); Agarwal. N và cs (2014); Dickinson.J.E và cs (2014); Akkenapally và cs (2016)... chỉ ra hiệu quả có phần cao hơn, thời gian tính đến lúc sảy thai ngắn hơn và ít đau hơn khi khoảng cách giữa MFP và MSP là 36 - 48 giờ so với khoảng cách 24 giờ. Điều này dường như là đặc

thù, nhất là với tuổi thai trên 16 tuần. Mặc dù phác đồ điều trị khoảng cách giữa MFP và MSP là 36-48 giờ là “tiêu chuẩn vàng” được khuyến cáo và sử dụng thường quy tại nhiều nước phát triển ở Châu Âu, tuy nhiên vẫn có thể áp dụng phác đồ điều trị khoảng cách 24 giờ để tạo thuận lợi cho bệnh nhân không có nhiều thời gian cho việc ĐCTN cũng đem lại hiệu quả cao.

Các nghiên cứu cũng chỉ ra liều tối ưu nhất cho ĐCTN là MFP 200 mg đường uống, sau đó đặt âm đạo từ 400 đến 800 mcg MSP, tiếp theo dùng 400 mcg MSP đặt âm đạo, ngâm dưới lưỡi hoặc uống, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều mang lại hiệu quả cao và an toàn trong ĐCTN đã được các hội sản phụ khoa khuyến cáo sử dụng.

Theo các nghiên cứu của Tang.O.S và cs (2009) tại Hồng Kong cho thấy với tuổi thai lớn việc sử dụng liều MSP đầu tiên bằng đường âm đạo là quan trọng bởi nó tạo ra những hiệu quả lớn hơn trên CTC và hàm lượng thuốc trong huyết tương tồn tại ở ngưỡng cao kéo dài cho đến 06 giờ sau, so với việc sử dụng những đường khác và nghiên cứu cũng chỉ ra rằng kể từ khi bắt đầu ra máu sự hấp thu MSP theo đường âm đạo giảm đi một cách đáng kể. Đó chính là lý do vì sao những liều MSP tiếp theo nên sử dụng ngâm dưới lưỡi hiệu quả tốt hơn.

1.4.2. Tình hình ĐCTN bằng thuốc từ 10 đến 22 tuần tại Việt Nam

Tại Việt Nam phương pháp ĐCTN nội khoa lần đầu tiên được nghiên cứu năm 1992. ĐCTN nội khoa ba tháng giữa được nghiên cứu và áp dụng ở Việt Nam vào đầu những năm 2000. Nhưng đến năm 2008 phác đồ phối hợp MFP và MSP mới được nghiên cứu và áp dụng, tuy vậy các nghiên cứu của Nguyễn Thị Như Ngọc và cs (2011); Nguyễn Thị Lan Hương (2012)... cũng chỉ dùng phác đồ uống 200 mg MFP sau đó dùng 400 mcg MSP ngâm cạnh má, đặt âm đạo mỗi 03 giờ để ĐCTN ba tháng giữa mặc dù cũng mang lại hiệu quả và an toàn cao nhưng tỷ lệ thành công chưa thực sự như mong muốn, tỷ lệ phải kiểm soát BTC bằng dụng cụ còn cao. Mặt khác hiện nay **Việt Nam chưa có nghiên cứu ĐCTN nội khoa nào được tiến hành và áp dụng cho tuổi thai từ 10 tuần đến hết 12 tuần**, trên thực tế có khá nhiều phụ nữ muốn được dùng thuốc để ĐCTN ở tuổi thai này.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 08/2015 đến 10/2016.

2.2. Đối tượng nghiên cứu (phụ nữ tham gia nghiên cứu)

Phụ nữ có thai từ 10 đến hết 20 tuần lựa chọn ĐCTN bằng thuốc và thỏa mãn các điều kiện tham gia nghiên cứu.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Phụ nữ tham gia nghiên cứu phải thỏa mãn **tất cả** các điều kiện sau:

- Tình trạng sức khỏe tốt.
- Từ 18 tuổi trở lên, nếu dưới 18 tuổi phải có người giám hộ.
- Có nhu cầu ĐCTN tự nguyện.
- Có 01 thai sống trong tử cung. Tuổi thai thai từ 10 đến hết 20 tuần.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý quay lại khám theo hẹn,

sau khi đã được cung cấp đầy đủ thông tin về mục tiêu và quy trình nghiên cứu.

- Đồng ý can thiệp bằng thủ thuật nếu phương pháp thất bại.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những phụ nữ có bất kỳ **một** trong số những vấn đề sau:

- Đa thai trong BTC.
- Dự ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc (MFP, MSP).
- Có rối loạn về đông máu hay đang điều trị thuốc chống đông máu.
- Đang sử dụng dụng cụ tử cung tránh thai.
- Có sẹo mổ cũ ở tử cung, tử cung có u xơ, tử cung dị dạng.
- Đẻ nhiều ≥ 4 lần.
- Đang điều trị corticosteroid toàn thân kéo dài
- Suy thượng thận mạn tính, mắc các bệnh mạn tính không ổn định về sức khỏe.
- Thiếu máu nặng (Hb < 70 g/l).
- Đang có nhiễm trùng hoặc mắc bệnh lây truyền qua đường sinh dục.
- Không tuân thủ phác đồ điều trị.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu **thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, không đối chứng và có so sánh**.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n: số đối tượng nghiên cứu trong mỗi nhóm nghiên cứu.

p1: tỷ lệ ĐCTN thành công của **nhóm I**.

p2: tỷ lệ ĐCTN thành công của **nhóm II**.

$P = 1/2 (p_1 + p_2)$; lấy $p_1 = 83,85\%$ và lấy $p_2 = 97,10\%$.

Z: hệ số tin cậy. Với giả định là: $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$.

Áp dụng vào công thức được $n = 102$.

Như vậy, mỗi nhóm ít nhất 102 đối tượng nghiên cứu. Ước tính số rút khỏi nghiên cứu là 10%. Chúng tôi chọn mỗi nhóm **115 đối tượng nghiên cứu** (phụ nữ tham gia nghiên cứu).

2.3.4. Các phương tiện nghiên cứu

2.3.4.1. Thuốc dùng trong nghiên cứu: Medabon

- Mifepriston: viên nén 200 mg đường uống.
- Misoprostol: viên nén 200 mcg.

2.3.4.2. Phương tiện thu thập số liệu nghiên cứu

- **Mẫu ghi số 1:** thủ tục hành chính, sàng lọc, thu nhận.
- **Mẫu ghi số 2:** quá trình gây sảy thai, sổ rau, theo dõi đến khi ra viện.
- **Mẫu ghi số 3:** khi phụ nữ khám lại theo hẹn sau khi ra viện, tóm tắt kết thúc nghiên cứu và phỏng vấn phụ nữ tham gia nghiên cứu.
- **Mẫu ghi số 4:** tái khám khi có dấu hiệu bất thường.

2.3.4.3. Phương tiện khác

- Thước đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS.
- Thuốc hạ sốt, giảm đau (paracetamol, fentanyl...), thuốc và dung dịch dùng trong hồi sức (glucose 5%, adrenalin, dimedrol...).
- Bộ dụng cụ dùng cho gấp thai to.
- Máy siêu âm.

2.4. Các bước nghiên cứu

2.4.1. Quy trình thu nhận phụ nữ tham gia nghiên cứu

2.4.1.1. Xác định có thai và xác định tuổi thai

Dựa vào kinh cuối cùng hoặc siêu âm.

2.4.1.2. Khám toàn thân

Nhiệt độ, mạch, huyết áp, khám tim phổi.

2.4.1.3. Khám sản phụ khoa

- Tiền sử sản phụ khoa.
- Khám âm đạo, cổ tử cung, tử cung.

2.4.1.4. Xét nghiệm công thức máu: định lượng Hemoglobin

2.4.1.5. Thu nhận và tư vấn cho phụ nữ tham gia nghiên cứu

Những phụ nữ thỏa mãn các tiêu chuẩn của đề tài, mong muốn và có khả năng tham gia nghiên cứu sẽ ký **Phiếu đồng ý tham gia đề tài nghiên cứu**.

2.4.2. Các bước can thiệp phụ nữ tham gia nghiên cứu

Bước 1: - Người phụ nữ tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên vào **nhóm I** và **nhóm II**: sự ngẫu nhiên được thực hiện bởi nhà cung cấp

chính của nghiên cứu, người tham gia nghiên cứu được thu nhận theo thứ tự tăng dần và được phân ngẫu nhiên vào **nhóm I** (nếu mở phong bì của số thứ tự đó là **chữ A**) hoặc **nhóm II** (nếu mở phong bì của số thứ tự đó là **chữ B**) đã được nhà cung cấp phân ngẫu nhiên vào số thứ tự trên.

+ **Nhóm I:** uống 200 mg MFP sau 24 giờ thì đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ lại ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tổng cộng 05 liều.

+ **Nhóm II:** uống 200 mg MFP sau 48 giờ thì đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ lại ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tổng cộng 05 liều.

- Ngày dùng thuốc MFP sẽ là ngày 01 của nghiên cứu.

+ Người phụ nữ sẽ được uống **01 viên MFP 200 mg** trước mặt cán bộ nghiên cứu.

+ Theo dõi 30 phút, nếu người phụ nữ tham gia nghiên cứu bị nôn trong vòng 30 phút sau uống, họ cần uống lại 01 viên MFP khác.

+ Cho người tham gia nghiên cứu về nhà tự theo dõi ngoại trú và quay lại viện sau 24 hoặc 48 giờ theo hẹn hoặc có dấu hiệu bất thường.

Bước 2: sau 24 giờ hoặc 48 giờ

Sau khi người phụ nữ uống thuốc vào ngày 01, họ sẽ quay lại viện vào ngày 02 (đối với phụ nữ ở **nhóm I**) hoặc ngày 03 (đối với phụ nữ ở **nhóm II**) để dùng MSP và theo dõi tại BVPSTU.

- Thăm khám lại người phụ nữ tham gia nghiên cứu trước khi dùng MSP (toàn trạng, đo nhiệt độ, đếm mạch, đo huyết áp, khám bụng, khám âm đạo và CTC...).

- Tư vấn lại cho họ về quy trình dùng thuốc và các biểu hiện, triệu chứng có thể xảy ra.

- Người phụ nữ được đặt âm đạo **800 mcg MSP (04 viên)** vào các cùng đồ và theo dõi về toàn trạng, nhiệt độ, mạch, huyết áp, đau bụng, ra máu âm đạo... tại khoa phòng.

- Sau 03 giờ người phụ nữ được đánh giá lại toàn trạng, đo nhiệt độ, đếm mạch, đo huyết áp, đánh giá mức độ đau, khám bụng, quan sát ra máu âm đạo, đánh giá lại tình trạng CTC. Cho phụ nữ ngâm dưới lưỡi **400 mcg MSP (02 viên)**, trừ trường hợp người phụ nữ đã sảy thai. Tiếp tục được lặp lại quy trình với liều **400 mcg MSP (02 viên)** ngâm dưới lưỡi sau mỗi 03 giờ cho đến tối đa là 04 liều (kể cả liều đầu tiên đặt âm

đạo là 05 liều), hoặc cho đến khi sảy thai và sỏ rau tùy thuộc vào tình huống nào đến sớm hơn.

- Trường hợp người phụ nữ sảy thai sau khi uống MFP trước khi đặt MSP, chị ta vẫn được sử dụng một liều 800 mcg MSP đầu tiên.

- Trong trường hợp, người phụ nữ không sảy thai trong vòng 03 giờ sau liều 400mcg MSP thứ tư, chị ta sẽ được uống lại 200 mg MFP (thời gian nghỉ từ 09 - 11 giờ) và liệu trình điều trị bằng MSP như trên sẽ được nhắc lại vào sáng ngày hôm sau.

- Dùng thuốc giảm đau, hạ sốt paracetamol 0,5g x 02 viên, có thể lặp lại sau 04 – 06 giờ nếu người phụ nữ sốt cao $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc đau nhiều cần thuốc giảm đau.

- Sau khi thai sảy nếu rau chưa sỏ tự nhiên và không ra máu hoặc ra máu ít (dưới 300ml) mà đến giờ dùng liều MSP tiếp theo theo phác đồ thì vẫn cho ngậm dưới lưỡi tiếp **400 mcg MSP (02 viên)**, mỗi 03 giờ cho đến khi sỏ rau.

- Khám âm đạo và siêu âm tử cung trước khi người phụ nữ rời viện.

- Định lượng lại hemoglobin trước khi người phụ nữ rời cơ sở y tế.

Bước 3: ngày 14 -15 (ngày người phụ nữ quay lại tái khám theo hẹn)

- Khám phụ khoa.

- Siêu âm kiểm tra tử cung và BTC.

- Bổ sung thuốc MSP nếu siêu âm trong BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau hoặc máu tồn đọng.

- Phỏng vấn về TDKMM, sự chấp nhận TDKMM của thuốc.

- Phỏng vấn thời gian ĐCTN, sự hài lòng của phương pháp.

Bước 4: ngày người phụ nữ quay lại tái khám lần 02

Khi người phụ nữ quay lại tái khám sau khi khám lần 01.

- Hỏi về dấu hiệu bất thường được hẹn khám lại.

- Khám phụ khoa.

- Kiểm tra lại tử cung và BTC bằng siêu âm.

- Can thiệp thủ thuật hút BTC nếu vẫn rong huyết và siêu âm trong BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau.

2.4.3. Theo dõi

- Trong thời gian dùng thuốc MSP.

- Theo dõi sau sảy thai và sỏ rau (trong khoảng 02 – 03 giờ đầu).

- Theo dõi sau dùng thuốc.

2.4.4. Mức độ đau bụng dưới

Đau bụng dưới hay gặp đau bụng dạng co thắt do CCTC đặc biệt là giai đoạn sảy thai vì đây là động lực để tổng thai ra khỏi BTC. Mức độ đau

có thể ghi lại dưới các mức độ đau từ 00 - 10 điểm theo thang điểm VAS với mức 00 điểm là không đau và 10 điểm là mức độ đau nhất mà có thể chịu. Trong trường hợp cần thiết phải dùng thuốc giảm đau.

2.4.5. Ra máu âm đạo

Ra máu âm đạo có thể gặp khi dùng MFP nhưng rất ít, thường gặp ra máu âm đạo sau dùng MSP trên 01 giờ. Ra máu thường là như hành kinh, khi sảy thai và sỏ rau ra nhiều hơn đôi khi có cả máu cục.

2.4.6. Các TDKMM khi sử dụng thuốc

Các TDKMM có thể gặp như rét run, sốt, nôn, bồn nôn, tiêu chảy...

2.4.7. Các tai biến, biến chứng

- Băng huyết, rong huyết.

- Rách CTC, vỡ tử cung, thủng tử cung.

- Nhiễm khuẩn...

2.4.8. Tiêu chuẩn đình chỉ nghiên cứu

- Người phụ nữ không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu xin rút khỏi nghiên cứu hoặc bị mất dấu theo dõi, không tuân thủ phác đồ điều trị.

- ĐCTN đã được thực hiện.

- Do đề tài yêu cầu nếu trong trường hợp có tai biến trầm trọng.

2.5. Phương pháp đánh giá kết quả

- Sảy thai hoàn toàn: không cần điều trị gì thêm cho đến chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo.

- Sảy thai không hoàn toàn: những trường hợp phải can thiệp vào BTC nghi do sót rau.

- Thai lưu không sảy: thai vẫn còn trong BTC mà không có nhịp tim thai qua siêu âm.

- Thai tiếp tục phát triển: thai vẫn còn trong BTC, quan sát thấy nhịp tim thai qua siêu âm.

- Mất dấu theo dõi: phụ nữ không quay lại tái khám theo hẹn nên không khẳng định được kết quả.

- Kết quả không xác định: bao gồm người phụ nữ yêu cầu can thiệp bằng phương pháp ngoại khoa hoặc chỉ định vì các lý do khác trước khi có thể đánh giá được kết quả điều trị.

- Nếu các kết quả lâm sàng và siêu âm tại ngày 14 - 15 (tái khám theo hẹn) có dấu hiệu bất thường: ra máu, đau bụng, sốt...

- Nếu siêu âm trong BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau hoặc máu tồn đọng. Cho người phụ nữ ngậm dưới lưỡi 04 viên MSP 200 mcg (mỗi lần 02 viên, cách nhau 03 giờ) và theo dõi thêm 01 tuần, chỉ can thiệp hút BTC khi khám lại siêu âm vẫn còn khối

âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau.

- Trong trường hợp ra máu nhiều hoặc nghi ngờ nhiễm trùng, cần can thiệp bằng phương pháp ngoại khoa.

- Nếu người phụ nữ ngừng điều trị và yêu cầu sử dụng phương pháp hút BTC trước khi biết kết quả, sẽ được coi là “không xác định”.

➤ **Kết quả điều trị thành công:** là sảy thai hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.

➤ **Kết quả điều trị thất bại:** thai chết lưu, thai tiếp tục phát triển và những kết quả không xác định hoặc mất dấu theo dõi.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu này tuân theo những nguyên tắc quy định của Hội đồng Đạo đức của Bộ Y tế về thực hành lâm sàng tốt và các quy định pháp lý của Việt Nam. Nghiên cứu được tiến hành sau khi Hội đồng khoa học của cấp có thẩm quyền đã phê duyệt

- Sự tham gia của người phụ nữ trong nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện.

- Tất cả những thông tin về người tham gia nghiên cứu hoặc những thông tin từ bệnh án đều được giữ bí mật.

2.7. Thu thập, nhập và xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS 20.0.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm phụ nữ tham gia nghiên cứu

- Tuổi phụ nữ tham gia nghiên cứu: nhóm I là $26,41 \pm 6,33$ tuổi và nhóm II là $27,13 \pm 6,20$ tuổi, không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

- Nghề nghiệp, trình độ học vấn: không có sự khác biệt p giữa hai nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

- Tình trạng hôn nhân: không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

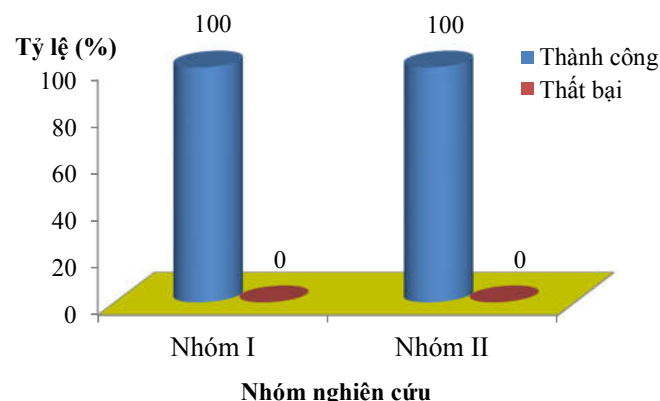
- Tiền sử ĐCTN, tiền sử sinh đẻ: không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

- Lí do ĐCTN: không có sự khác biệt giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

- Tuổi thai trong nghiên cứu: nhóm I là $14,73 \pm 2,91$ tuần và nhóm II là $14,34 \pm 2,77$ tuần, không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

3.2. Hiệu quả của phương pháp ĐCTN

3.2.1. Tỷ lệ thành công



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ thành công của phương pháp ĐCTN

- Tỷ lệ thành công ở cả hai nhóm nghiên cứu là 100%.

Bảng 3.1. Phân bố sảy thai hoàn toàn

Thành công	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Sảy thai hoàn toàn	112	97,39	113	98,26	225	97,83	0,651
Sảy thai không hoàn toàn	03	2,61	02	1,74	05	2,17	
Tổng số	115	100	115	100	230	100	

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai hoàn toàn ở hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Tỷ lệ sảy thai phân bố theo thời gian

Thời gian (giờ)	Nhóm I			Nhóm II		
	n	%	% cộng dồn	n	%	% cộng dồn
≤ 3 (liều 1)	04	3,48	3,48	19	16,52	16,52
3 - 6 (liều 2)	63	54,78	58,26	65	56,52	73,04
6 - 9 (liều 3)	34	29,57	87,83	23	20,00	93,04
9 - 12 (liều 4)	08	6,96	94,79	04	3,48	96,52
>12 (liều 5)	06	5,21	100	04	3,48	100
Tổng số	115	100		115	100	
$\chi^2; p$	$\chi^2 = 13,67; p = 0,008$					

- Tỷ lệ sảy thai theo thời gian sau khi dùng MSP ở nhóm II cao hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

3.2.2. Thời gian sảy thai

Bảng 3.3. Thời gian sảy trung bình

Tuổi thai (tuần)	Thời gian trung bình (giờ)			p
	Nhóm I	Nhóm II	Chung	
10 – 12	5,52 ± 1,51	5,42 ± 1,58	5,47 ± 1,54	0,805
13 – 16	6,28 ± 3,12	4,48 ± 1,91	5,35 ± 2,71	< 0,001
17 – 20	7,11 ± 2,94	6,98 ± 4,31	7,06 ± 3,54	0,885
Tổng số	6,38 ± 2,81	5,35 ± 2,76	5,86 ± 2,83	0,005

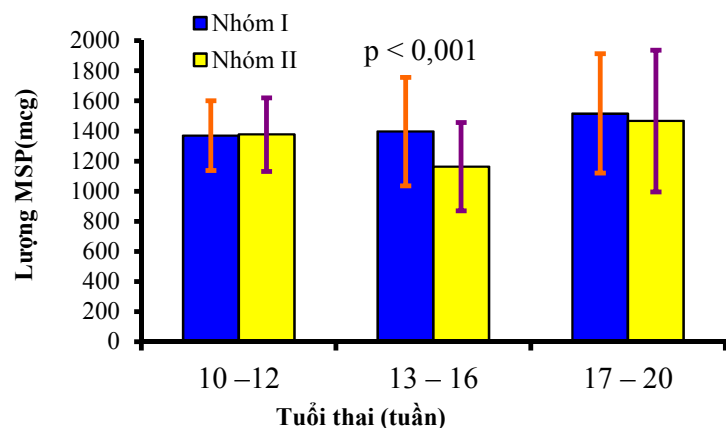
- Thời gian sảy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê, với p = 0,005

3.2.3. Lượng MSP trung bình gây sảy thai

Bảng 3.4. Lượng MSP trung bình gây sảy thai

Lượng MSP(mcg)	Nhóm I	Nhóm II	Chung	p
$\bar{X} \pm SD$	1429,57 ± 351,68	1297,39 ± 353,79	1363,48 ± 358,14	0,005
Min	800	800	800	
Max	2400	2400	2400	

- Lượng MSP trung bình cần cho sảy thai nhóm II thấp hơn ở nhóm I có ý nghĩa thống kê, với p = 0,005.



Biểu đồ 3.2. Lượng MSP trung bình gây sảy thai theo tuổi thai

- Lượng MSP trung bình gây sảy thai ở nhóm I cao hơn nhóm II với tuổi thai 13 – 16 tuần có ý nghĩa thống kê (1396,08 ± 361,09 so với 1162,96 ± 293,51 mcg, p = 0,0004).

3.2.4. Hình thái sỏ rau

Tất cả 230 phụ nữ tham gia nghiên cứu (chiếm 100%) trong hai nhóm nghiên cứu đều sỏ rau tự nhiên có thể sỏ rau hoàn toàn hoặc không hoàn toàn. Trong đó có một số trường hợp cần phải bổ sung MSP.

Bảng 3.5. Tỷ lệ bổ sung MSP sỏ rau

Tuổi thai (tuần)	Nhóm I			Nhóm II			p
	n (bổ sung)	n	%	n (bổ sung)	n	%	
10 – 12	15	26	57,69	17	34	50,00	0,756
13 – 16	07	51	13,73	12	54	22,22	
17 – 20	02	38	5,26	02	27	7,41	
Tổng số	24	115	20,87	31	115	26,96	

- Sự khác biệt về tỷ lệ phải bổ sung MSP để sỏ rau giữa hai nhóm nghiên cứu ở các nhóm tuổi thai không có ý nghĩa thống kê, p > 0,05.

Bảng 3.6. Thời gian sỏ rau trung bình

Tuổi thai (tuần)	Nhóm I		Nhóm II		p
	n	$\bar{X} \pm SD$ (phút)	n	$\bar{X} \pm SD$ (phút)	
10 – 12	26	104,62 ± 84,41	34	142,06 ± 120,87	0,183
13 – 16	51	23,10 ± 24,83	54	25,70 ± 37,51	0,678
17 – 20	38	16,32 ± 38,16	27	15,85 ± 30,03	0,958
Tổng số	115	39,29 ± 59,77	115	57,79 ± 90,06	0,068

- Thời gian sỏ rau trung bình sau sỏ thai của hai nhóm nghiên cứu không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.2.5. Thời gian nằm viện

Bảng 3.7. Thời gian nằm viện trung bình

Tuổi thai (tuần)	Thời gian trung bình (ngày)				p
	Nhóm I		Nhóm II		
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
10 – 12	26	1,00 ± 0,00	34	1,03 ± 0,17	0,373
13 – 16	51	1,78 ± 0,42	54	1,52 ± 0,50	0,005
17 – 20	38	1,87 ± 0,41	27	1,74 ± 0,45	0,231
Tổng số	115	1,63 ± 0,50	115	1,43 ± 0,50	0,002

- Thời gian trung bình nằm viện ở nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,002$.

3.2.6. Thái độ xử trí khi khám lại

Nhóm I có 07 trường hợp và nhóm II có 03 trường hợp phải dùng bổ sung 800mcg MSP vì siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất, sau đó 01 tuần khám lại thì nhóm I có 03 trường hợp và nhóm II có 02 trường hợp BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất và rong huyết nghi sót rau nên tiến hành hút lại BTC.

3.2.7. Mức độ đau

Bảng 3.8. Mức độ đau của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Mức độ đau (điểm VAS)	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Không đau (00 - 01)	02	1,74	01	0,87	03	1,30	0,056
Đau ít (02 - 04)	22	19,13	38	33,04	60	26,10	
Đau vừa (05 - 07)	67	58,26	49	42,61	116	50,43	
Đau nhiều (≥ 08)	24	20,87	27	23,48	51	22,17	
Tổng số	115	100	115	100	230	100	

- Mức độ đau được người phụ nữ tham gia nghiên cứu đánh giá không có sự khác biệt hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.2.8. Thời gian ra máu của quá trình ĐCTN

Bảng 3.9. Thời gian ra máu của quá trình ĐCTN

Tuổi thai (tuần)	Thời gian trung bình (ngày)		p
	Nhóm I	Nhóm II	
10 – 12	12,35 ± 4,18	11,82 ± 2,85	0,097
13 – 16	13,24 ± 3,84	12,52 ± 3,90	0,343
17 – 20	12,61 ± 3,19	12,78 ± 3,12	0,832
$\bar{X} \pm SD$	12,83 ± 3,71	12,08 ± 3,51	0,118

- Không có sự khác biệt về thời gian ra máu giữa hai nhóm nghiên cứu ở các tuổi thai khác nhau, với $p > 0,05$.

3.3. Độ an toàn và sự chấp nhận

3.3.1 Tai biến, biến chứng

- Không có trường hợp nào có tai biến, biến chứng nặng.

- Nhóm nghiên cứu I có 2,61% và nhóm nghiên cứu II có 1,74% trường hợp phải hút BTC vì rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau.

3.3.2. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 3.10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

TDKMM	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Ốn lạnh, rét run	83	72,17	76	66,09	159	69,13	0,318
Sốt $\geq 37,5^\circ\text{C}$	80	69,57	65	56,52	145	63,04	0,040
Buồn nôn, nôn	20	17,39	28	24,35	48	20,87	0,194
Tiêu chảy	19	16,52	25	21,75	44	19,13	0,314
Đau đầu	10	8,70	10	8,70	20	8,70	1,00
Chóng mặt	09	7,83	12	10,43	21	9,13	0,492
Mẩn ngứa, phát ban	02	1,74	02	1,74	04	1,74	1,00

- TDKMM trong nghiên cứu ở nhóm I tương tự nhóm II, ngoại trừ sốt gặp ở nhóm II ít hơn nhóm I, với $p < 0,05$.

3.3.3. Đánh giá mức độ chấp nhận

3.3.3.1. Mức độ chấp nhận TDKMM

Bảng 3.11. Đánh giá mức độ chấp nhận TDKMM

Mức độ chấp nhận	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Ít hơn mong đợi	64	55,65	70	60,87	0,375	134	58,26
Như mong đợi	50	43,48	42	36,52		92	40,00
Nhiều hơn mong đợi	01	0,87	03	2,61		04	1,74
Tổng số	115	100	115	100		230	100

- Nhóm I có 99,13% và nhóm II 97,39% phụ nữ đánh giá các TDKMM của phương pháp ĐCTN này như mong đợi và ít hơn mong đợi.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đánh giá sự chấp nhận TDKMM giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.3.3.2. Đánh giá về thời gian ĐCTN

Bảng 3.12. Đánh giá thời gian ĐCTN

Đánh giá	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Ngắn hơn mong đợi	59	51,30	66	57,39	0,201	125	54,35
Như mong đợi	49	42,61	47	40,87		96	41,74
Dài hơn mong đợi	07	6,09	02	1,74		09	3,91
Tổng số	115	100	115	100		230	100

- Nhóm I có 93,91% và nhóm II có 98,26% phụ nữ trong nghiên cứu đánh giá thời gian ĐCTN ngắn hơn mong đợi và như mong đợi.

- Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về đánh giá thời gian ĐCTN, $p > 0,05$.

3.3.3.3. Mức độ hài lòng về phương pháp ĐCTN này

Bảng 3.13. Mức độ hài lòng về phương pháp

Mức độ hài lòng	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Rất hài lòng	52	45,22	61	53,04	0,235	113	49,13
Hài lòng	63	54,78	54	46,96		117	50,87
Tổng số	115	100	115	100		230	100

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hài lòng giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Tính tương đồng các đặc điểm của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi các đặc điểm của phụ nữ tham gia nghiên cứu ở hai nhóm nghiên cứu có tính tương đồng, đây là yếu tố quan trọng đảm bảo kết quả nghiên cứu có ý nghĩa khoa học, thực tiễn và khách quan.

4.2. Bàn luận về hiệu quả của phương pháp

Tỷ lệ thành công của phác đồ phối hợp MFP với MSP trong nghiên cứu của chúng tôi của nhóm I là 100% và nhóm II cũng là 100% trong vòng 24 giờ sau khi dùng liều MSP đầu tiên.

Theo Bảng 3.1 tỷ lệ sảy thai hoàn toàn của nhóm I không khác biệt so với nhóm II (97,39% so với 98,26%, $p = 0,651$). Nhóm I có 03 trường hợp sảy thai không hoàn toàn (chiếm 2,61%) và nhóm II có 02 trường hợp sảy thai không hoàn toàn (chiếm 1,74%).

Kết quả thành công của chúng tôi cao hơn hầu hết các nghiên cứu của tác giả khác, có thể do liều lượng, đường dùng thuốc MSP và khoảng cách giữa các liều MSP của chúng tôi hợp lý hơn các nghiên cứu của các tác giả này.

Như vậy, nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ thành công của phác đồ dùng MSP sau 24 giờ cũng hiệu quả tương tự sau 48 giờ uống MFP, điều này giúp người phụ nữ giảm thời gian chờ đợi trong quá trình ĐCTN dẫn tới giảm áp lực về tinh thần, giảm chi phí điều trị.

Bảng 4.1. So sánh kết quả thành công với một số tác giả khác

Tác giả	n	Phác đồ	Tỷ lệ thành công
Ashok và cs (2004)	1002	200 mg MFP uống, sau 36 - 48h: 800 mcg MSP ÁĐ, sau đó 400 mcg MSP uống hoặc ÁĐ, mỗi 3h, tối đa 5 liều	97,1%
Nguyễn T L Hương (2012)	130	200 mg MFP uống, sau 24h: 400 mcg MSP ngâm cạnh má, mỗi 3h, tối đa 5 liều	83,85%
Akkenapally và cs (2016)	100	200 mg MFP uống, sau 24h: 600 mcg MSP ÁĐ, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3h, tối đa 5 liều	96%
Vũ Văn Khanh (2018)	115	200 mg MFP uống, sau 48h: 800 mcg MSP ÁĐ, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3h, tối đa 5 liều	100%
	115	200 mg MFP uống, sau 24h: 800 mcg MSP ÁĐ, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3h, tối đa 5 liều	100%

Theo Bảng 3.2 tỷ lệ sảy thai theo thời gian sau khi dùng MSP ở nhóm II cao hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê, đặc biệt là trong vòng 09 giờ đầu sau dùng MSP (93,04% so với 87,83%). Tuy nhiên, tỷ lệ sảy thai trong vòng 12 giờ ở nhóm II cao hơn không đáng kể so với nhóm I (96,52% so với 94,79%). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của các tác giả Tang O.S (2005); Chai.J và cs (2008).

Theo Bảng 3.3 thời gian sảy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I ($5,35 \pm 2,76$ so với $6,38 \pm 2,81$ giờ, $p = 0,005$). Kết quả của chúng tôi thời gian sảy thai trung bình ngắn hơn so với các tác giả khác: Goh (2006); Akkenapally và cs (2016); Nalini S và cs (2017).

Như vậy từ các kết quả trên, chúng ta thấy nhóm II là phác đồ ĐCTN tối ưu nhất về thời gian gây sảy thai. Tuy nhiên, **nhóm I cũng là phác đồ mang lại hiệu quả rất cao, mặt khác nếu xét về thời gian của cả quá trình ĐCTN thì phác đồ này còn ưu việt hơn vì giảm thời gian chờ đợi** dẫn đến giảm căng thẳng về mặt tinh thần, đỡ mất ngày công lao động...

Nghiên cứu cho thấy thời gian sảy thai trung bình của nghiên cứu ở tuổi thai 17 - 20 tuần cao hơn đáng kể so với tuổi thai 10 - 12 tuần và 13 - 16 tuần. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác. Điều này là hợp lý vì giai đoạn này của thai kỳ có sự cân bằng về nội tiết, tế bào cơ tử cung ít nhạy cảm với những yếu tố kích thích gây CCTC, trong khi đó CTC dài dần theo tuổi thai đến thời điểm 20 - 25

tuần CTC có chiều dài lớn nhất, trong khi đó màng ối dính tương đối sát vào mặt trong BTC và lỏng trong CTC nên khó khăn cho sự giãn nở và mở CTC để gây sảy thai.

Trong nghiên cứu lượng MSP trung bình cần cho sảy thai ở nhóm II thấp hơn nhóm I ($1297,39 \pm 353,79$ so với $1429,57 \pm 351,68$ mcg, $p < 0,05$). Kết quả này tương tự của Nalini. S và cs (2017) Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cao hơn so với các tác giả khác như: Tripti Nagaria và cs (2005); Akkenapally và cs (2016); Nguyễn Thị Lan Hương (2012)... Theo Biểu đồ 3.2 lượng MSP trung bình cần thiết gây sảy thai với tuổi thai 10 - 12 tuần và 17 - 20 tuần không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu. Lượng MSP trung bình cần thiết gây sảy thai ở nhóm II thấp hơn so với nhóm I ($1162,96 \pm 293,51$ so với $1396,08 \pm 361,09$ mcg, $p = 0,004$) với tuổi thai 13 - 16 tuần, điều này là hợp lý vì trong nghiên cứu thời gian sảy thai của nhóm II cũng ngắn hơn nhóm I ở tuổi thai này.

Trong nghiên cứu tất cả 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu đều sỏ rau tự nhiên, trong đó nhóm I có 20,87% trường hợp và nhóm II có 26,96% cần phải bổ sung MSP để sỏ rau. Kết quả này đã chỉ ra rằng sau sảy thai không nhất thiết phải can thiệp vào BTC ngay nếu không chảy máu nhiều mà nên chờ đợi xem rau có bong và sỏ tự nhiên không? Trong một số trường hợp cần thiết có thể bổ sung MSP để giúp rau bong và sỏ tự nhiên. Như vậy trong nghiên cứu này khoảng 3/4 các trường hợp sỏ rau tự nhiên không cần bổ sung MSP và tất cả các trường hợp bổ sung MSP để sỏ rau đều thành công. Kết quả này tương tự theo nghiên cứu của Dickinson (2014); Nguyễn Thị Lan Hương (2012). Theo Bảng 3.5 tỷ lệ trường hợp phải bổ sung MSP để sỏ rau đối với tuổi thai 10 -12 tuần chiếm tỷ lệ rất cao 57,69% ở nhóm I và 50% ở nhóm II sau đó giảm dần khi tuổi thai tăng lên. Điều này có thể do từ tháng thứ 3 của thai kỳ vùng màng đệm có nhung mao phát triển mạnh và tiến ngày càng sâu vào nội mạc tử cung, mặt khác khi đã sảy thai do tử cung còn nhỏ nên khả năng co rút của tử cung chưa nhiều và áp lực của CCTC giảm đi mà CTC chưa mở nhiều dẫn đến khó khăn cho bong rau và màng rau nên cần bổ sung MSP để tạo CCTC giúp rau và màng rau bong dễ hơn. Khi tuổi thai tăng lên đặc biệt từ tháng thứ 4 diện rau bám giảm, hơn nữa tử cung to dần nên khả năng co rút của tử cung tăng lên vì vậy rau và màng rau sỏ dễ hơn. Theo Bảng 3.6 thời gian sỏ rau trung bình của nhóm II dài hơn đáng kể so với nhóm I, tuy nhiên không có sự khác biệt ($57,79 \pm 90,06$ phút so với $39,29 \pm 59,77$ phút, $p > 0,05$), kết quả này có thể nhóm II có thời gian dùng MFP lâu hơn làm

CTC chín muồi và mềm hơn nên dưới tác dụng của CCTC dẫn tới thai sảy khi CTC chưa mở nhiều, nhưng khi thai sảy áp lực của buồng ối do CCTC tạo ra giảm đi nên CTC có xu hướng thu lại gây khó khăn cho bong rau và màng rau. Cũng theo Bảng 3.6 thời gian sỏ rau trung bình sau sảy thai của nghiên cứu ở tuổi thai 10 - 12 tuần dài nhất và giảm dần khi tuổi thai tăng lên.

Theo Bảng 3.7 thời gian nằm viện trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê ($1,43 \pm 0,50$ ngày so với $1,63 \pm 0,50$ ngày, $p < 0,05$). Thời gian nằm viện tăng dần theo tuổi thai: nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần thời gian nằm viện chỉ trong 01 ngày, nhóm tuổi thai 17 - 20 tuần có thời gian trung bình nằm viện dài nhất điều này là tất yếu vì tuổi thai lớn nên khi ĐCTN người phụ nữ chịu cảm giác đau đớn nhiều hơn và nguy cơ chảy máu cao hơn. Từ kết quả trên chúng tôi cho rằng với tuổi thai 10 - 12 tuần có thể áp dụng phác đồ ĐCTN nội khoa này và điều trị ngoại trú không cần nhập viện nhằm giảm chi phí và áp lực về tinh thần cho người phụ nữ.

Theo nghiên cứu nhóm I có 07 trường hợp (chiếm 6,09%) phải dùng bổ sung ngậm dưới lưỡi 02 liều 400mcg MSP cách nhau 03 giờ vì rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất. Các trường hợp này được hẹn khám lại sau 01 tuần thì có 03 trường hợp (chiếm 2,61%) vẫn rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau nên phải hút BTC có ra ít tổ chức giống rau thai. Nhóm II có 03 trường hợp (chiếm 2,61%) phải dùng bổ sung ngậm dưới lưỡi 02 liều 400 mcg MSP cách nhau 03 giờ vì rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất, hẹn khám lại sau 01 tuần thì có 02 trường hợp (chiếm 1,74%) còn rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau nên phải hút BTC thì 01 trường hợp có ra ít tổ chức giống rau thai, trường hợp còn lại ra tổ chức giống máu tồn đọng. Kết quả này thấp hơn trong các nghiên cứu ĐCTN nội khoa của một số tác giả khác.

Theo Bảng 3.8 số phụ nữ cảm thấy đau bụng dưới giữa hai nhóm nghiên cứu không khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Trong đó, số phụ nữ có cảm giác đau nhiều ở hai nhóm nghiên cứu là tương đương nhau lần lượt là 20,87% và 23,48%. Kết quả nghiên cứu cho thấy số bệnh nhân cảm thấy đau nhiều thấp hơn Joensuu.M và cs (2015). Tuy nhiên, chúng tôi cho thấy số bệnh nhân cảm thấy đau nhiều cao hơn các nghiên cứu khác: Nguyễn Thị Lan Hương (2012); Agarwal. N (2014) vì các tác giả này dùng liều MSP thấp hơn chúng tôi.

Theo Bảng 3.9 thời gian ra máu trung bình của quá trình ĐCTN không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu ở các tuổi thai khác nhau và giữa các nhóm tuổi thai. Kết quả của chúng tôi tương đương với Singh. K và cs (2003); Đặng Thị Ngọc Thơ (2013).

4.3. Độ an toàn và sự chấp nhận

4.3.1. Tai biến, biến chứng, tác dụng không mong muốn

Nghiên cứu của chúng tôi với phác đồ ĐCTN nội khoa này không gặp trường hợp nào có tai biến, biến chứng nghiêm trọng: rách cổ tử cung, vỡ tử cung, băng huyết phải truyền máu, nhiễm khuẩn nặng... Tuy nhiên ở nhóm nghiên cứu I có 2,61% trường hợp và nhóm nghiên cứu II có 1,74% trường hợp phải hút BTC vì rong huyết và siêu âm nghi ngờ còn sót rau. Kết quả này cho thấy nghiên cứu của chúng tôi gặp ít tai biến và biến chứng hơn các tác giả khác.

Bảng 4.2. So sánh về tai biến, biến chứng so với tác giả khác

Tác giả	Tai biến	Rách CTC	Vỡ TC	Chảy máu	Sốt rau	Nhiễm khuẩn
Lê Hoài Chương (2005)		3,89%	00	2,78	00	00
Mentula.M (2011)		00	00	6,3 -7%	00	8,9 -11,3%
Dickinson(2014)		00	01%	05%	00	00
Kaur. M(2015)		00	00	00	8,3%	00
Joensuu.M (2015)		00	00	05%	07%	05%
Nalini.S và cs (2017)		00	00	00	5,7%	00
Vũ Văn Khanh (2018)		00	00	00	2,17%	00

Như vậy theo nghiên cứu của chúng tôi phác đồ uống 200 mg MFP sau 24 giờ hoặc 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ ngậm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tối đa 05 liều mang lại độ an toàn cao cho các phụ nữ ĐCTN 10 - 20 tuần không có sọc mổ cũ ở tử cung.

Trong nghiên cứu của chúng tôi TDKMM hay gặp nhất ở cả hai nhóm là ớn lạnh, rét run và sốt. Theo Bảng 3.10 cho thấy phác đồ dùng MSP sau uống MFP 48 giờ so với 24 giờ không có sự khác biệt trong hầu hết các TDKMM, trừ yếu tố sốt gặp ít hơn ở nhóm dùng MSP sau uống MFP 48 giờ so với 24 giờ khi ĐCTN (56,52% so với 69,57%, p = 0,040). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của một số tác giả khác.

Nghiên cứu cũng cho thấy, nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ gặp triệu chứng ớn lạnh và sốt thấp nhất so với các nhóm tuổi thai, các TDKMM khác gặp nhiều hơn so với nhóm tuổi thai còn lại.

Bảng 4.3. So sánh một số TDKMM với tác giả khác

Tác giả	Rét run (%)	Sốt (%)	Tiêu chảy (%)	Buồn nôn (%)	Nôn (%)	Mẩn ngứa (%)	Đau đầu (%)
Hamoda.H (2005)	70	70	52,2	65	62,5		35
Chai.J (2009)	40,0	34,3	14,3	52,9			8,6
N.T.L.Huong (2012)	20,8 5	46,15	38,85	32,69	18,53	2,31	10,38
Patil.S.B (2008)	50	33,3	6,7	96,7	70		3,3
Nautiyal.D (2015)	30	24	22	14	12		
Vũ Văn Khanh (2018)	69,13	63,04	20,87	19,13		1,74	8,70

4.3.2. Đánh giá mức độ chấp nhận, hài lòng của phương pháp

Theo Bảng 3.11 nhóm I chỉ có 0,87% và nhóm II có 2,61% số phụ nữ cảm thấy TDKMM nhiều hơn mong đợi, còn lại phụ nữ dễ dàng chấp nhận TDKMM của thuốc khi ĐCTN ở nhóm I là 99,13% và nhóm II là 97,39%. Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu khác: Nguyễn Thị Lan Hương (2012); Von Hertzen. H (2008). Kết quả nghiên cứu chỉ ra không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về độ chấp nhận TDKMM của thuốc.

Theo Bảng 3.12 nhóm I số phụ nữ đánh giá thời gian ĐCTN dài hơn mong đợi 6,09% và nhóm II là 1,74%, còn lại phụ nữ dễ dàng chấp nhận thời gian ĐCTN ở nhóm I là 93,91% và nhóm II là 98,26%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu. Kết quả này tương đương Nguyễn Thị Như Ngọc (2011); Nguyễn Thị Lan Hương (2012).

Nghiên cứu của chúng tôi ở cả hai nhóm nghiên cứu 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu đều rất hài lòng và hài lòng với phương pháp điều trị, trong đó số phụ nữ rất hài lòng ở nhóm II cao hơn ở nhóm I (53,04% so với 45,22%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) và cao hơn nhiều so với Hamoda (2005); Lokeland. M (2010). Thực tế người phụ nữ Việt Nam cho rằng phương pháp ĐCTN nội khoa này hiệu quả, an toàn cao, TDKMM của thuốc dễ chấp nhận, phương pháp này tự nhiên hơn, kín đáo hơn và ít ảnh hưởng đến sức khỏe, thời gian ĐCTN và nằm viện ngắn, đặc biệt phương pháp này mang tính nhân văn do thai nhi sảy ra vẫn còn nguyên vẹn...

KẾT LUẬN

1. Hiệu quả của phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP

- Hiệu quả tương đương nhau giữa nhóm I và nhóm II: Tỷ lệ thành công ở của hai nhóm nghiên cứu là 100%, tỷ lệ sảy thai hoàn toàn của nhóm I là 97,39% của nhóm II là 98,26%, tỷ lệ phải hút BTC của nhóm II là 1,74% và nhóm I là 2,61%. Tỷ lệ sô rau tự nhiên của hai nhóm nghiên cứu là 100%, thời gian sô rau trung bình không có sự khác biệt giữa nhóm I và nhóm II.

- Một số yếu tố ở nhóm II hiệu quả hơn so với nhóm I: Thời gian trung bình sảy thai của nhóm II ngắn hơn nhóm I. Lượng MSP trung bình gây sảy thai của nhóm II thấp hơn nhóm I. Thời gian nằm viện trung bình của nhóm II ngắn hơn nhóm I.

2. Độ an toàn và sự chấp nhận của phác đồ ĐCTN

- Độ an toàn ở nhóm I không có sự khác biệt so với nhóm II: Không có trường hợp nào có tai biến, biến chứng nặng. TDKMM trong nghiên cứu không có sự khác biệt giữa nhóm I và nhóm II ngoại trừ sốt gặp ở nhóm II ít hơn nhóm I. Các TDKMM thường tự khỏi và dễ điều trị.

- Sự chấp nhận ở nhóm I không có sự khác biệt so với nhóm II: Số phụ nữ dễ dàng chấp nhận TDKMM của thuốc khi ĐCTN ở nhóm I là 99,13% và nhóm II là 97,39%. Số phụ nữ dễ dàng chấp nhận thời gian ĐCTN ở nhóm I là 93,91% và nhóm II là 98,26%. 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu rất hài lòng và hài lòng với phương pháp ĐCTN ở cả hai nhóm.

KIẾN NGHỊ

- Hai phác đồ ĐCTN nội khoa này nên được bổ sung vào phác đồ ĐCTN bằng thuốc trong hướng dẫn Quốc gia Việt Nam về sức khỏe sinh sản.

- Với tuổi thai 10 - 12 tuần có thể điều trị, theo dõi ngoại trú để giảm chi phí, giảm thời gian đi lại và áp lực về tinh thần cho người phụ nữ.

- Tiếp tục nghiên cứu phác đồ này với các trường hợp ĐCTN có sẹo mổ cũ ở tử cung và tuổi thai cao hơn.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



VU VAN KHANH

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF MIFEPRISTONE PLUS MISOPROSTOL FOR THE TERMINATION OF PREGNANCY FROM 10 TO 12 WEEKS AT THE NATIONAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Specialization: Obstetrics and gynecology

No : 62720131

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI - 2018

THIS DISSERTATION WAS COMPLETED AT

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

**LIST OF PUBLICIZED RESEARCHES BY
THE AUTHORS**

UNDER THE PREGTIGIOUS SUPERVISION OF:

Associate Professor. Pham Huy Hien Hao
Associate Professor. Vu Van Du

Defendant 1: Associate Professor. Nguyen Viet Trung

Defendant 2: Associate Professor. Pham Ba Nha

Defendant 3: Associate Professor. Le Hoang

This dissertation was defended against the Committee of Evaluation
at Hanoi Medical University.

At , day / / 2019.

This dissertation is available at:

- National Library of Vietnam.
- Library, Hanoi Medical University.

1. Vu Van Khanh, Pham Huy Hien Hao, Vu Van Du (2017). Some characteristics of women using mifepristone plus misoprostol to terminate the pregnancy from 10 to 20 weeks of age at the National Obstetrics and Gynecology hospital, *Vietnam medical journal N^o 2 Dec*, p.58-60.
2. Vu Van Khanh (2017). Some side effects and acceptability of women using mifepristone plus misoprostol to terminate pregnancy from 10 to 20 weeks of age at the National Obstetrics and Gynecology hospital, *Vietnam medical journal N^o 2 Dec*, p. 123-125.
3. Vu Van Khanh, Pham Huy Hien Hao, Vu Van Du (2018). Efficacy and safety of the regimen using mifepristone plus misoprostol to terminate pregnancy from 10 to 12 weeks of gestational age at the National Obstetrics and Gynecology hospital, *Vietnam medical journal N^o1 Jul*, p.135-138.

ABBREVIATIONS

NOGH	: National Obstetrics and Gynecology Hospital.
TOP	: termination of pregnancy.
MFP	: Mifepriston.
MSP	: Misoprostol.
SE	: side effect.

BACKGROUND

Unintended pregnancy is a commonly met problem in Vietnamese society, and termination of pregnancy (TOP) is considered legal and readily available at all levels in the health care system. In recent years, the TOP rate in Vietnam has been increasing. TOP is not a contraceptive, but this method has provided an important contribution in controlling population growth and ending pregnancy in case of abnormal pregnancies. According to the latest national guidelines for reproductive health care service in Vietnam, there are several methods of TOP applied for gestational age from 06 to 22 weeks (wks). The surgical abortion may have such complications as hemorrhage, uterus perforation, cervical tear, and lesion of adjacent organs, etc. Thus, medical methods which are less traumatic and non-invasive are preferred by women and physicians.

Currently, there are many studies on the efficacy of TOP with such regimens of either MSP alone or a combination of misoprostol (MSP) and mifepristone (MFP). However, no studies have been conducted on the efficacy of TOP for gestational age of 10-12 wks, and the success rate of previous studies is not very high while the rate of uterine D&C is high, especially the interval in using MSP after MFP administration to reduce the waiting time for women's TOP is a concern of physicians. Therefore, we conducted a research entitled "*Effectiveness and safety of mifepristone plus misoprostol for the termination of pregnancy from 10 to 12 weeks at the National Obstetrics and Gynecology Hospital*" with the following objectives:

1. To determine the efficacy of TOP by MFP plus MSP for gestational age from 10 to 20 weeks.
2. To assess the safety and acceptability of women for TOP method by MFP plus MSP.

STRUCTURE OF THESIS

The thesis has 129 pages, 4 chapters, 39 tables and 07 graphs, 134 reference documents

Introduction: 03 pages	Chapter 1: Overview: 34 pages
Chapter 2: Research Subjects and Methods: 21 pages	
Chapter 3: Results: 29 pages	Chapter 4: Discussion: 39 pages
Conclusions: 02 pages	Recommendations: 01page.
Works related to the thesis	
Annexes: some pictures, data collection forms, patient lists.	

CONTRIBUTIONS BY THIS DISSERTATION

- The first research in Viet Nam on medical termination of pregnancy (MTO) method with MFP plus MSP to terminate pregnancy from 10 to 12 wks' gestation, thus contributing to filling the gap of MTO for 06 to 22 wks' gestation in Viet Nam.

- Regimen of high dose MSP in MTO for 10 - 20 wks' gestation: oral administration of 200 mg MFP, followed by vaginal insertion of 800 mcg MSP after 24 hours (Group I) or 48 hours (Group II), and then by sublingual 400 mcg MSP, every 3 hours (hrs) until occurrence of abortion or maximally 5 doses.

+ Effectiveness of regimen: the success rate was 100% in both groups, and there was a low proportion of uterine aspiration: 2.61% in the Group I (G-I) and 1.74% in the Group II(G-II), respectively. The median time till abortion was short: 6.38 ± 2.81 hrs (G- I) and 5.35 ± 2.76 hrs (G-II), respectively, and spontaneous placenta expulsion rate in this study was 100% in both groups (grps), and the length of hospital stay was short: 1.63 ± 0.50 and 1.43 ± 0.50 days, respectively.

+ Neither complications nor severe complications were found. There was no difference in drug adverse events, except fever which was less found in the group using MSP and taking MFP after 48 hrs compared to the group taking MFP after 24 hrs. The side effects were often easy to treat or relieved without any treatment. 100% of the women involved in the study were satisfied and very satisfied with the treatment method.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Methods for termination of pregnancy

1.1.1. TOP methods for up to 12 weeks of gestational age

1.1.1.1. Manual vacuum aspiration (MVA)

TOP by vacuum aspiration method is the method of ending pregnancy by using a vacuum pump to remove intrauterine contents from week 06 until the end of week 12.

1.1.1.2. Dilation and curettage (D&C)

A surgical procedure to dilate the cervix with instruments, then remove the tissues, placenta and scrape the uterine with scraper.

1.1.1.3. Medical abortion

According to national guidelines on reproductive health care services in 2016, the method of TOP for the fetus in the uterus using a combination of MFP and MSP for induced abortion is applied to gestational age at the end of week 12. However, there is no currently available medical abortion study for gestational age ranging from 10-12 wks.

1.1.2. Methods for TOP for gestation from 13 to 22 wks

1.1.2.1. Surgical methods.

➤ Dilation and Curettage method

Cervical dilatation is performed using metal dilatator, followed by removing fetus tissues and placenta with clamp, then scraping the uterine with the instrument.

➤ Dilation and evacuation (D&E) with cervical preparation

Dilation and evacuation is a method of termination of pregnancy by using medication for cervical preparation, then dilation of the cervix, and use a vacuum pump in conjunction with a clamp for removal of fetus contents, usually for 13 to 18 wks' gestation.

➤ Carean section or hysterectomy

Carean section method is indicated for cases of contraindications to lower tract TOP, or lower tract TOP failures or complications.

1.1.2.2. Medical termination of pregnancy

➤ Increase of amniotic fluid volume.

➤ Medically induced abortion

✓ **Intravenous oxytocin for induced abortion:** low efficiency, prolonged TOP duration.

✓ Stein method

✓ Induced abortion by MSP alone or plus MFP

- **Induced abortion by MSP alone:** the method of using MSP alone

is being applied in some provincial health facilities across the country due to its low-cost and availability of the medicine.

- **Induced abortion by MFP plus MSP:** many researches in the world and Vietnam show that MFP regimen plus MSP has superior efficacy compared to the MSP alone regimen in TOP.

1.2. Misoprostol

Developed in 1973 - a synthetic substance similar to PGE1.

The chemical name of MSP (Cytotec): ± Methyl -11 (13E), 16 Dihydroxy-16 Methyl-9 oxypropst - 13 - Enoate.

Chemical formula: $C_{22}H_{38}O_5$.

➤ Absorption, distribution, metabolism, and excretion

Misoprostol is rapidly absorbed after oral administration, then it undergoes very rapid de-etherization to form free acid. MSP is the active acid form of the medicine. The highest concentration in plasma is at 30 minutes after oral administration or 01- 02 hrs after vaginal insertion. The medicine is excreted primarily via kidney, mostly eliminated after 24 hrs. The elimination half-life is 20 - 40 minutes. Time absorption and excretion of MSP varies depending on the route of administration.

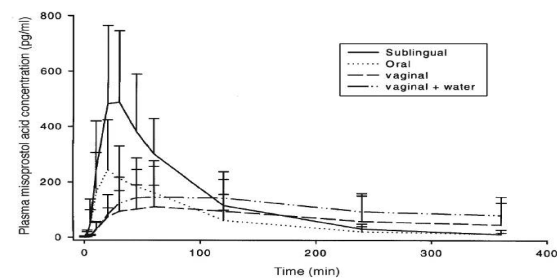


Figure 1.1. Distribution of MSP concentration in plasma

➤ Use

- MSP was widely used to prevent and treat stomach ulcers.
- Being indicated for TOP.
- Providing effects on uterine cervix prior to performance
- Providing effects on uterine cervix to induce labor.
- Prevention and treatment of postpartum bleeding.

➤ Side effects

- Many side effects (SEs) of MSP have been reported: abdominal pain, diarrhea, headache, nausea, chills and shivering, fever ..., all of which are dose dependent.

- MSP acid is found in milk within 1 hour after taking 600mcg MSP orally and gradually decreased after 5 hrs.
- Regarding MSP toxicity
 - + The toxic dose of the medicine has not been determined in humans.
 - + In 1991, there was a report noted a deformed child possibly because of MSP use to induce abortion but it was a failure.

1.3. Mifepriston

Chemical name: (11-[4-(Dimethylamino) Phenyl]-17-Hydroxygyl-17 [1- Propynyl] - (11 β , 17 β) - Estra - 4,9 - dien - 3 One).

The chemical formula: C₂₉H₃₅N₁O₂

➤ **Absorption, distribution, metabolism and excretion**

- MFP is used orally, and the bioavailability of MFP is about 70% after oral administration. The concentration of MFP in plasma is peaked at one hour after oral administration. Dosage of MFP can vary from 50 mg to 800 mg. Given the doses of 200 - 800 mg, there is a medicine re-distribution in the body lasting from 06 to 10 hrs in the first place, then it stops at high levels within 24 hrs. At such high doses, there is no difference in MFP concentration levels in serum within 48 hrs, during which MFP concentration in plasma has a very low fluctuation.

- The main excretory pathway of MFP is through faeces, and urine.

➤ **Indication for MFP**

- In TOP. In contraception.
- In the treatment of gyn diseases: endometriosis, uterine fibroids ...

➤ **Side effects**

- Very few SEs occur after taking MFP: vomiting, nausea... These SEs are usually mild and do not require treatment.

- **Breastfeeding:** Studies show that breastfeeding mothers do not need to stop breastfeeding after a single dose of 200 mg MFP.

1.4. The regimen of MFP plus MSP for TOP in late first trimester and second trimester.

1.4.1. The around the world

Studies on TOP in late first trimester by Lokeland et al. (2010); Heini J. M et al. (2015) and studies on TOP in the second trimester by Ashok (2004); Agarwal. N et al. (2014); Dickinson. JE et al. (2014); Akkenapally (2016) ... show a higher efficacy to some extent, and shorter duration till abortion and less painful with the interval of 36

to 48 hrs compared to 24 hrs between MFP and MSP administration. This appears to be a specificity, especially with gestational age of over 16 wks. Although the 36-to-48-hour interval MFP and MFP regimen is the "gold standard" that is recommended and used routinely in many developed countries in Europe, a 24-hour interval regimen to facilitate patients who do not have much time for TOP is also highly effective.

Studies also show that the optimal dose for TOP is 200 mg MFP orally, followed by vaginal (vag) insertion of 400 to 800 mcg MSP, and then followed by 400 mcg vag insertion, sublingually (sub) or orally, every 3 hrs, maximum of 5 doses proves to have high efficacy and safety in TOP which have been recommended by Ob & Gyn associations.

Studies conducted by Tang.O.S et al. (2009) in Hong Kong show that gestation of older age, using MSP first dose with vag insertion is important because it creates greater effect on uterine cervix and medicine concentration in plasma remains high for up to six hrs as compared with other routes, and studies also show that since the onset of bleeding, the absorption of MSP vag route decreases considerably. That is why the next doses of MSP should be used sub for better efficacy.

1.4.2. Situation of MTOP for 10 to 22 wks' gestation in Vietnam

In Vietnam, the MTOP method was first studied in 1992. The mid-trimester MTOP was studied and applied in Vietnam in the early 2000s. But by 2008, the new regimen of MFP plus MSP was studied and applied. However, studies by Nguyen Thi Nhu Ngoc (2011); Nguyen Thi Lan Huong (2012) ... only use 200 mg MFP, followed by 400 mcg MSP buccally, and vag insertion every 3 hrs for mid-trimester TOP, which brought about high efficacy and safety but the success rate was not really as expected and the rate of uterine evacuation by instrument was still high. On the other hand, **no MTOP research has been conducted and applied for gestational age from 10 to 12 wks**. In fact, there are many women who want to use medicines for TOP at this gestational age.

CHAPTER 2: RESEARCH SUBJECTS AND METHODS

2.1. Time and site of research

At the NOGH from 08/2015 to 10/2016.

2.2. Research subjects (women participating in the research)

Pregnant women with 10 to 20 wks' gestation were selected for MTOP and met the criteria for participating in the research.

2.2.1. Selection criteria

Women must meet **all** of the following conditions: - Good health status.

- At least 18 years of age and older, and if under 18 years of age there must be a guardian.
- There is one living fetus in the uterus. The gestational age is from 10 to 20 wks.
- Voluntary participation in the research, agreement to return to the appointment, after having been provided with information about the research objectives and process.
- Consent for surgical intervention if the method fails.

2.2.2. Exclusion criteria

Women, who have any **one** among the following issues will be excluded from the study:

- Multiple pregnancy in the uterus. Multiparity ≥ 4 times.
- Allergy to any ingredients of the medicine (MFP, MSP).
- There is a disorder of blood clotting or being in anticoagulant medication.
- Using contraceptive uterine devices.
- Surgical scar in the uterus, uterine fibroids, uterine malformations.
- Systemic persistent corticosteroid treatment
- Chronic adrenal failure, chronic diseases causing unstable health status. Severe anemia (Hb $< 70\text{g/l}$).
- Having an infection or a sexually transmitted disease.
- No adherence to treatment protocol.

2.3. Research methods

2.3.1. Research design: *A clinical trial, randomized, non-controlled and comparative research.*

2.3.2. Research sample size

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n: number of subjects in each study group.

p1: Success rate of TOP (**group I**).

p2: Success rate of TOP (**group II**).

$P = 1/2 (p_1 + p_2)$; take $p_1 = 83,85\%$ and take $p_2 = 97,10\%$.

Z: confidence coefficient.

Selected assumption in the study is: $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$.

Application to the formula releases $n = 102$.

Thus, each group has at least 102 study subjects. If the percentage of withdrawal subjects from the research is 10%. We selected **115 subjects** for each group (women participating in the study).

2.3.4. Research facilities

2.3.4.1. Medicine used in the research: Medabon

- Mifepriston: 200mg tablet, oral administration.
- Misoprostol: 200mcg tablet.

2.3.4.2. Research data collection tools

- **Form No. 1:** administrative procedures, screening and reception.

- **Form No. 2:** the abortion induction process, placenta expulsion, monitoring until hospital discharge.

- **Form No. 3:** for women returning by appointment on examination after discharge, end-of-research summary and interview of women participating in research.

- **Form No. 4:** re-examination upon having abnormal signs.

2.3.4.3. Other instruments

- Visual analogue scale (VAS) for assessment of pain levels.
- Antipyretic, analgesic (paracetamol, fentanyl ..), medicines and solutions used in resuscitation (5% glucose, adrenalin, dimedrol ...).
- Instrument kit for removal of high gestational age fetus.
- Ultrasound machine.

2.4. Research steps

2.4.1. The process of recruiting women for the research

2.4.1.1. Determination of pregnancy and gestational age

Based on the last menstrual period or ultrasound.

2.4.1.2. Full body examination

2.4.1.3. Obstetrics and Gynecology

2.4.1.4. Blood testing: Hemoglobin quantification

2.4.1.5. Receiving and counseling for women

Those women who meet the criteria of the research, have the desire and are able to participate in the study will sign **a consent form to participate in the research project.**

2.4.2. Interventional steps for women's participation in the study

Step 1: - The research participating women were randomly assigned to **G-I** and **G-II** : **G-I** (seeing the **letter A** upon opening the envelop of the ordinal number) or **G-II** (seeing the **letter B**) which was randomly assigned to the order of the ordinal number by the provider.

+ **Group I:** oral administration of 200 mg MFP and vaginal insertion of 800 mcg MSP after 24 hrs, followed by 400 mcg MSP sublingually every 03 hrs, a total of 05 doses.

+ **Group II:** oral administration of 200 mg MFP and vaginal insertion of 800 mcg MSP after 48 hrs, followed by 400 mcg MSP sublingually every 03 hrs, a total of 05 doses.

- The date of MFP administration will be the day 01 of research.

+ The women will be given **200mg MFP** in front of the researcher.

+ A 30-min monitoring will be given, and if woman has nausea within 30 mins, she needs to take another MFP tablet.

+ The research participants are allowed to go home for outpatient self-monitoring and return for hospital visit after 24 or 48 hrs by appointment or have abnormalities.

Step 2: after 24 hrs or 48 hrs

After the women go to the hospital for taking medicine on day 01, they will return to the hospital on day 02 (for women **in G-I**) or on day

03 (**in G-II**) to use MSP and be monitored at NOGH.

- Giving re-examination women before taking MSP (temperature, pulse, blood pressure, vaginal and cervical examination ...).

- The women are given vag insertion of **800 mcg MSP** on douglas pouch and monitored of overall condition, temperature, pulse, blood pressure, abdominal pain, vag bleeding... in the ward. After 3 hrs, the women are given assessment for full body condition, pain levels, abdominal examination, observation of vag bleeding, cervical status. The women are asked to take **400 mcg MSP** sub, except those women who have abortion. Repeat the same procedure with the same dose of **400 mcg MSP** sub every 3 hrs to a maximum of 4 doses or until

either occurrence of abortion or placenta expulsion, whichever comes first.

- In cases where a woman has abortion after taking MFP, she is still receiving the first dose of 800 mcg MSP.

- In cases where a woman does not have abortion within 3 hrs after taking the fourth dose of 400 mcg MSP, she will be given 200 mg MFP again (rest period of 9 - 11 hrs) and MSP treatment process as described

above will be repeated the next morning.

- Taking painkillers and antipyretic paracetamol 0.5 g x 2 tablets (tabs), and repeating after 04 to 06 hrs if the woman has a high fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ or being painful that needs pain killers.

- After abortion if the placenta has not spontaneously expelled and there is no bleeding or less bleeding (less than 300 ml) at the time when the next MSP dose is needed according to the regimen, continue with **400 mcg MSP** sub, every 3 hrs until the occurrence of placenta expulsion.

- Vaginal examination and ultrasound of the uterus will be given before the woman leaves the medical facility.

- Re-quantify Hb before the woman leaves the medical facility.

Step 3: days 14 -15 (when the women return for a follow-up visit)

- Give gynecological examination.

- Perform ultrasound examination of the uterus and cervix.

- Provide MSP supplementation if ultrasound of the uterus still show heterogeneous echoes reflecting suspected retention of placenta.

- Interview on side effects and acceptance of medicine side effects.

- Interview on TOP duration and satisfaction of the method.

Step 4: The day when the women return for a second visit of examination.

- Ask for abnormal signs to be re-examined.

- Give gynecological examination.

- Perform ultrasound examination of the uterus and cervix again.

- Provide uterine aspiration if there is prolonged bleeding and ultrasound of the uterus shows a heterogeneous echoes of suspected remaining placenta.

2.4.3. Monitoring

- During the time of MSP administration.
- After occurrence of abortion and placenta expulsion
- Post medicine administration monitoring.

2.4.4. Level of lower abdominal pain

Common lower abdominal pain is spasm due to uterine contraction, especially during abortion stage because this is the force to expel fetus from the uterus. The pain level can be recorded from 0 to 10 points on a VAS scale with 0 point being painless and 10 points being the most painful level that can be tolerated.

2.4.5. Vaginal bleeding

Vaginal bleeding may occur after administering MFP but very rare. Usually vaginal bleeding is found after administering MSP over 1 hour. Bleeding is usually like menstruation, until occurrence of abortion and placenta expulsion which makes bleeding more and sometimes including blood clots.

2.4.6. Side effects upon using medicines

The commonly known side effects are chills, fever, vomiting, nausea, and diarrhea, etc.

2.4.7. Complications:

- Hemorrhage, prolonged bleeding.
- Cervical lacerations, uterine rupture, uterine perforation.
- Infection...

2.4.8. Criteria for withdrawal from research

- Women who do not want to continue with the study and request to withdraw from the study or lost-to-follow-up or not to adhere to the treatment protocol.
- TOP has been performed. In case of severe complications.

2.5. Methods of outcome assessment

- Complete abortion: No need for further treatment.
- Incomplete abortion: cases that need intervention in uterus with suspected retained placenta.
- Stillbirth without abortion: pregnancy is still in the uterus without fetal heart rate seen on ultrasound.
- Developing pregnancy: pregnancy is still in the uterus with fetal heart rate observed on ultrasound.
- Loss to follow-up: women do not return by appointment and therefore the result cannot be confirmed.
- Undetermined result: surgical intervention is requested by

women or indicated for other reasons before treatment result can be assessed.

- Initial diagnosis of treatment results is made at the health facility before the women leave the health facility.
- If the clinical and ultrasound results at days 14-15 show abnormal

signs: bleeding, abdominal pain, fever, etc. ...

- Provide follow-up without treatment when uterine ultrasound shows no abnormal mass, and no signs of infection.

- If the uterine ultrasound still has heterogeneous echoes of suspected remaining placenta or blood, give women 04 tabs of 200 mcg MSP sub (02 tabs each time with an interval of 03 hrs) and 01 week monitoring. Uterine aspiration is given only when heterogeneous echoes is still heard due to suspected remaining placenta.

- In case of heavy bleeding or suspected infection, surgical intervention is required.

- If emergency intervention is not needed during the whole process until the next menstrual cycle, treatment outcomes are considered as "complete abortion". The remaining cases where uterine curettage or aspiration is needed are considered as "incomplete abortion".

- If women discontinue treatment and ask for uterine aspiration before knowing the result, it will be considered as "undetermined".

➤ **Successful treatment outcome:** complete or incomplete abortion.

➤ **Treatment failure:** stillbirth, developing pregnancy, undetermined results or loss-to-follow-up.

2.6. Research ethics

- This research follows the principles set by the Ethics Council of the Ministry of Health on GCP and Vietnamese legislation. The research is conducted after the approval issued by the Scientific Council of the competent level.

- Participation of women in this study is completely voluntary. Only women who have been provided with sufficient information or have discussed directly with the doctors/midwives about their rights and responsibilities in the study and voluntarily signed the consent form for participation in the study were included in the research.

- All information about the study participants or information from the medical records is kept confidential.

2.7. Data collection, entry and processing

- The data was processed by computer with biostatistical program - SPSS 20.0.
- The mean, standard deviations and rates are used to describe the characteristics of women in the study.
- Test " χ^2 " is used to test the difference between 02 ratios/rates.
- Test "t" is used to test the difference between the two mean values.
- The difference is statistically significant with $p < 0.05$.

CHAPTER 3: RESEARCH RESULTS

3.1. Characteristics of research participating women

- Age of women in the study: **G-I** 26.41 ± 6.33 years, and **G-II** 27.13 ± 6.20 years. There was no difference between the 2 grps, $p > 0.05$.
- Occupation: there was no difference in terms of occupation between the two research grps, $p > 0.05$
- Education level: there was no difference in educational level between the two research grps, $p > 0.05$.
- Marital status: there was no difference between the 2 grps, $p > 0.05$.
- TOP history: there was no difference between the 2 grps, $p > 0.05$.
- Delivery history: there was no difference between the 2 grps, $p > 0.05$.
- TOP reasons: there was no difference between the 2 grps, $p > 0.05$.
- The gestational age in the study: **G-I** 14.73 ± 2.91 weeks, and **G-II** 14.34 ± 2.77 weeks, with no difference, $p > 0.05$.

3.2. TOP efficacy

3.2.1. Success rate

Research group
Graph 3.1. TOP success rate

- The success rate in both groups was 100%.

Table 3.1. Distribution of complete abortion

Success	Group I		Group II		Both		p
	n	%	n	%	n	%	
							0,651

Group I

Group II

Complete	112	97.39	113	98.26	225	97.83
Incomplete	03	2.61	02	1.74	05	2.17
Total	115	100	115	100	230	100

- There was no difference in complete abortion rate in two study groups, with $p > 0.05$.

Table 3.2. Distribution of abortion rates over time

Time (hour)	Group I			Group II		
	n	%	Accumulated %	n	%	Accumulated %
≤ 3 (dose 1)	04	3.48	3.48	19	16.52	16.52
3 - 6 (dose 2)	63	54.78	58.26	65	56.52	73.04
6 - 9 (dose 3)	34	29.57	87.83	23	20.00	93.04
9 - 12 (dose 4)	08	6.96	94.79	04	3.48	96.52
>12 (dose 5)	06	5.21	100	04	3.48	100
Total	115	100		115	100	
$\chi^2; p$	$\chi^2 = 13.67; p = 0.008$					

- The abortion rate over time following the use of MSP in Group II was significantly higher, with $p < 0,05$.

3.2.2. Abortion time

Table 3.3. Abortion/abortion average time

Gestational age(week)	Average time (hour)			p
	Group I	Group II	Both	
10 – 12	5.52 ± 1.51	5.42 ± 1.58	5.47 ± 1.54	0.805
13 – 16	6.28 ± 3.12	4.48 ± 1.91	5.35 ± 2.71	< 0.001
17 – 20	7.11 ± 2.94	6.98 ± 4.31	7.06 ± 3.54	0.885
Total	6.38 ± 2.81	5.35 ± 2.76	5.86 ± 2.83	0.005

- Abortion average time of Group II was shorter compared to that in Group I which was statistically significant, with $p = 0.005$

3.2.3. The average amount of MSP causing abortion

Table 3.4. The average amount of MSP causing abortion

MSP (mcg)	Group I	Group II	Both	p
$\bar{X} \pm SD$	1429.57 ± 351.68	1297.39 ± 353.79	1363.48 ± 358.14	0.005
Min	800	800	800	

Max	2400	2400	2400	
-----	------	------	------	--

- The average amount of MSP required for abortion in G- II was lower than in G-I which was statistically significant, with $p = 0.005$.

Graph 3.2. The average amount of MSP by gestational age

- The average amount of MSP to cause abortion in G-I was higher than in G-II with gestational age of 13-16 wks, which was statistically significant (1396.08 ± 361.09 mcg vs 1162.96 ± 293.51 mcg, $p = 0.0004$).

3.2.4. Placenta expulsion pattern

All 230 study participating women (100%) in the two study groups had spontaneous placenta expulsion which was either complete or incomplete (retained placenta).

Table 3.5. MSP supplementation rate for placenta expulsion

Gestational age (week)	Group I			Group II			P
	n (supplement)	n	%	n (supplement)	n	%	
10 – 12	15	26	57.69	17	34	50.00	0.756
13 – 16	07	51	13.73	12	54	22.22	
17 – 20	02	38	5.26	02	27	7.41	
Total	24	115	20.87	31	115	26.96	

- The difference in the percentage of MSP supplementation for placenta expulsion between the two groups in gestational age groups was not statistically significant, $p > 0.05$.

Table 3.6. Average duration for placenta expulsion

Gestational age(week)	Group I		Group II		P
	n	$\bar{X} \pm SD$ (min)	n	$\bar{X} \pm SD$ (min)	
10 – 12	26	104.62 ± 84.41	34	142.06 ± 120.87	0.183
13 – 16	51	23.10 ± 24.83	54	25.70 ± 37.51	0.678
17 – 20	38	16.32 ± 38.16	27	15.85 ± 30.03	0.958
Total	115	39.29 ± 59.77	115	57.79 ± 90.06	0.068

- The difference in the mean duration for placenta expulsion after fetus expulsion between the 2 grps was not statistically significant, $p > 0.05$.

3.2.5. Length of hospital stay

Table 3.7. Average hospital stay

Gestational	Average length (day)	p
-------------	----------------------	---

age(week)	Group I		Group II		
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
10 – 12	26	1.00 ± 0.00	34	1.03 ± 0.17	0.373
13 – 16	51	1.78 ± 0.42	54	1.52 ± 0.50	0.005
17 – 20	38	1.87 ± 0.41	27	1.74 ± 0.45	0.231
Total	115	1.63 ± 0.50	115	1.43 ± 0.50	0,002

- The mean length of hospital stay in G-II was shorter than that in G I, with $p = 0.002$.

- The length of hospital stay increased gradually with increasing gestational age in 2 grps.

3.2.6. Management upon re-examination

G-I and G-II had 07 cases and 03 cases with supplementation of 800 mcg MSP, respectively, because of presence of ultrasound heterogeneous echoes in the uterus. From the re-examination conducted 1 week later, heterogeneous echoes and prolonged bleeding were still found in 03 cases and 02 cases (G-I and G-II, respectively), therefore uterine aspiration should be taken again.

3.2.7. Pain level

Table 3.8. Study participating women's pain levels

Pain level (VAS score)	Group I		Group II		Both		P
	n	%	n	%	n	%	
None (0 -1)	02	1.74	01	0.87	03	1.30	0.056
Mild (2 - 4)	22	19.13	38	33.04	60	26.10	
Moderate (5 - 7)	67	58.26	49	42.61	116	50.43	
Severe (≥ 8)	24	20.87	27	23.48	51	22.17	
Total	115	100	115	100	230	100	

- The level of pain was assessed by the women in the study that there was no difference in pain level for the two study groups, $p > 0.05$.

3.2.8. Time of bleeding during the TOP process

Table 3.9. Time of bleeding during the TOP process

Gestational age(week)	Average time (day)		P
	Group I	Group II	
10 – 12	12.35 ± 4.18	11.82 ± 2.85	0.097
13 – 16	13.24 ± 3.84	12.52 ± 3.90	0.343
17 – 20	12.61 ± 3.19	12.78 ± 3.12	0.832

$\bar{X} \pm SD$	12.83 ± 3.71	12.08 ± 3.51	0.118
------------------	---------------------	---------------------	-------

- There was no difference in bleeding time between the two groups at different gestational ages, with $p > 0.05$.

3.3. Safety level and acceptance of TOP regimen

3.3.1. Complications

- No cases had serious complications.

- Uterine aspiration due to prolonged bleeding and uterine ultrasound with heterogeneous echoes due to suspected retained placenta was found in 2.61% and 1.74% of cases in G-I and G-II, respectively.

3.3.2 Side effects of medicines

Table 3.10. Side effects of medicines

Adverse effects	Group I		Group II		Both		p
	n	%	n	%	n	%	
Chills, shivering	83	72.17	76	66.09	159	69.13	0.318
Fever $\geq 37.5^\circ\text{C}$	80	69.57	65	56.52	145	63.04	0.040
Nausea, vomiting	20	17.39	28	24.35	48	20.87	0.194
Diarrhea	19	16.52	25	21.75	44	19.13	0.314
Headache	10	8.70	10	8.70	20	8.70	1.00
Dizziness	09	7.83	12	10.43	21	9.13	0.492
Rash	02	1.74	02	1.74	04	1.74	1.00

- Side effects in G-I were similar to that in G-II, except fever which was in G-II compared to G-I, with $p < 0.05$.

3.3.3 Assessment of acceptance level

3.3.3.1. Acceptance level of side effects

Table 3.11. Assessment of adverse effect acceptance level

Acceptance level	Group I		Group II		p	Both	
	n	%	n	%		n	%
Less than expected	64	55.65	70	60.87	0.375	134	58.26
As expected	50	43.48	42	36.52		92	40.00
More than expected	01	0.87	03	2.61		04	1.74
Not assessed	00	00	00	00		00	00
Total	115	100	115	100		230	100

- Up to 99.13% of women in G-I and 97.39% in G-II reported that side effects of this TOP method were as expected and less than expected.

- There was no statistically significant difference in acceptability of side effects between two study groups, with $p > 0.05$.

3.3.3.2. Assessment of TOP duration

Table 3.12. Assessment of TOP duration

Assessment	Group I		Group II		p	Both	
	n	%	n	%		n	%
Shorter than expected	59	51.30	66	57.39	0.201	125	54.35
As expected	49	42.61	47	40.87		96	41.74
Longer than expected	07	6.09	02	1.74		09	3.91
Not assessed	00	00	00	00		00	00
Total	115	100	115	100		230	100

- Up to 93.91% of women in G-I and 98.26% in G-II reported that TOP duration was shorter than expected and as expected. There was no difference between the 2 grps on assessment of TOP duration, $p > 0.05$.

3.3.4. Satisfaction level for this TOP method

Table 3.13. Satisfaction level for this method

Satisfaction level	Group I		Group II		p	Both	
	n	%	n	%		n	%
Very satisfied	52	45.22	61	53.04	0.235	113	49.13
Satisfied	63	54.78	54	46.96		117	50.87
Total	115	100	115	100		230	100

- There was no statistically significant difference in satisfaction level between the two groups, with $p > 0.05$.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Characteristic similarities of women participating in the study

In our research, the characteristics of participating women in the two study groups were similar, which is an important factor in ensuring that the research results are of scientific, practical and objective significance.

4.2. Discussion on the efficacy of the method

The success rate of the combined regimen of MFP and MSP in this research for G-I was 100% and G-II was also 100% within 24 hours after the first dose of MSP, and no cases had to take MFP for the 2nd time.

Table 4.1. Comparison of success with some other authors

Authors	n	Regimen	Success
---------	---	---------	---------

Ashok et al. (2004)	1002	200 mg MFP orally, after 36-48h: 800 mcg MSP vag insertion, followed by 400 mcg MSP orally, every 3 h, maximum 5 doses	97,1%
N T L Huong (2012)	130	200 mg MFP orally, after 24h: 400 mcg MSP buccally, every 3 h, maximum 5 doses	83.85%
Akkenapally et al. (2016)	100	200 mg MFP orally, after 24h: 600 mcg MSP vag insertion, followed by 400 mcg MSP sub, every 3 h, maximum 5 doses	96%
Vũ Văn Khanh (2018)	115	200 mg MFP orally, after 48h: 800 mcg MSP vag insertion, followed by 400 mcg MSP sublingually, every 3 h, maximum 5 doses	100%
	115	200 mg MFP orally, after 24h: 800 mcg MSP vag insertion, followed by 400 mcg MSP sub, every 3 h, maximum 5 doses	100%

According to Table 3.1 the complete abortion rate of G-I is not different from G-II (97.39% vs 98.26%). G-I had 3 cases of incomplete abortion (2.61%) and G-II had 2 incomplete abortions (1.74%). The our success rate is higher than most other authors, possibly due to the MSP dose, administration route and intervals between MSP doses are more reasonable than findings of these authors.

Therefore, the research has shown the success rate of MSP regimen with MFP administered after 24 hrs has a similar efficacy as taken after 48 hrs. This helps women reduce waiting time during TOP process leading to reduction of mental pressure, and reduction of treatment costs.

According to Table 3.2, the abortion rate over time after using MSP in G-II is higher than that in G-I with statistical significance, especially within the first 09 hrs after using MSP (93.04 % vs 87.83%). However, the rate of abortion within 12 hrs in G-II is slightly higher than that in G-I (96.52 % vs 94.79%). This finding is consistent with the findings of Tang O.S (2005); Chai.J et al. (2008). Table 3.3 the mean duration of abortion in G-II is shorter than that in G-I (5.35 ± 2.76 vs 6.38 ± 2.81 hrs, $p = 0.005$). Our result regarding mean duration of abortion is shorter than that of most other authors: Goh (2006); Akkenapally (2016); Nalini. S (2017).

Thus, from the above results, we see that the regimen with 200 mg MFP orally after 48 hours of vag insertion with 800 mcg MSP, followed by 400mcg MSP sub every 3 hrs, maximum 05 doses is the best regimen for TOP in terms of induced-abortion. However, the regimen with **200 mg MFP orally after 24 hrs using MSP also has a very high**

efficacy; on the other hand, in terms of duration of the whole TOP process, this regimen is better because it reduces the waiting time leading to decrease of mental stress, number of work-day lost...

The research shows that the mean duration of abortion for gestational age of 17 - 20 wks is significantly higher compared with gestational age of 10-12 wks and 13-16 wks. Our results are similar to those studies of other authors. This is reasonable because during this stage of pregnancy there is an endocrine balance, and the uterine cell is less sensitive to the stimulants causing uterine spasm, and at 20 – 25 wks, the uterine cervix has the greatest length, while the amniotic membrane is relatively close to the inner surface of the uterus and the opening in the cervix, therefore it is difficult for the dilatation and cervical opening to cause abortion. In our study, the average amount of MSP needed for abortion in G-II is smaller than that in G-I (1297.39 ± 353.79 vs 1429.57 ± 351.68 mcg, $p < 0.05$). This result is similar to that of Nalini. S (2017). However, our results are higher than those of other authors such as Tripti Nagaria et al. (2005); Akkenapally et al. (2016); Nguyen Thi Lan Huong (2012) ... According to Figure 3.2, the average amount of MSP required for abortion with gestational age between 10 and 12 wks and 17 to 20 wks is not significantly different between the 2 grps. The average amount of MSP required for abortion in G-II is lower than in G-I (1162.96 ± 293.51 vs 1396.08 ± 361.09 mcg, $p = 0.004$) with gestational age of 13-16 wks, and this is reasonable because the duration of abortion in G-II is shorter than that in G-I with the same gestational age.

In the research, 100% of research participating women had spontaneous placenta expulsion 20.87% of cases in G-I and 26.96% of cases in G-II needed MSP supplementation for placenta expulsion. This result shows that after abortion, immediate uterine intervention is not necessarily needed unless much bleeding is found, rather wait and see if placenta is abruptly and expelled spontaneously? For some cases, it may be necessary to supplement MSP to help spontaneous placenta abruption and expulsion. In this study, about three-fourths of the cases had spontaneous placenta expulsion without MSP supplementation. This result is similar to that reported by Dickinson (2014); Nguyen Thi Lan Huong (2012). According to **Table 3.5**, the proportion of women in need of MSP supplementation for placenta expulsion at 10-12 wks of gestation is very high 57.69% in G-I and

50% in G-II, and then decreases with increasing gestational age. This may be due to the situation in the third month of pregnancy, when the chorion with villus develops strongly and progressively get deeper into the uterine endometrium. On the other hand, the abortion occurs when the uterus is small leading to its poor contraction and pressure while the cervix is not much dilated resulting in difficult abruption of placenta and membrane. Therefore, MSP supplementation is needed to create uterine contraction to help easier abruption of placenta and its membrane. When gestational age increases, especially from the 4th month, placenta attachment decreases while uterus gradually gets bigger leading to better uterine contraction and easier expulsion of placenta and its membrane. Table 3.6, the mean duration of placenta expulsion in G-II is substantially longer than that in G-I, but there is no difference (57.79 ± 90.06 vs 39.29 ± 59.77 mins, $p > 0.05$). This result shows that MFP has possibly been used in G-II with longer duration, which makes the uterine cervix softer, and abortion happens with uterine contraction while the cervix is not much dilated. When abortion happens, the pressure of the amniotic fluid created by uterine contraction decreases, and the cervix tends to get smaller, resulting in difficult abruption of placenta and its membrane. Also according to Table 3.6 the mean duration of post-abortion placenta expulsion in the study at 10-12 wks of gestation is the longest and decreased gradually with increasing gestational age.

From Table 3.7, the mean hospital stay of G-II is shorter than that of G-I (1.43 ± 0.50 vs 1.63 ± 0.50 days, $p < 0.05$). In the study, the length of hospital stay increases with gestational age: the gestational age group of 10-12 wks with 01 day hospital stay only; and the gestational age group of 17-20 wks with the longest hospital stay because of the fact that the higher gestational age makes the woman suffer from greater pain and increased bleeding risk from TOP. Based on the results, we believe that with the gestational age of 10-12 wks, this MTOP regimen and non-hospitalization can be applied to reduce costs and mental stress for women.

During the research, 07 cases in G-I (6.09%) got 02 additional doses of 400mcg MSP sub, every 03 hrs because of prolonged bleeding and uterine ultrasound showing heterogeneous echoes. These cases were given appointments for re-examination after 01 week, and 03 cases (2.61%) still had prolonged bleeding condition and uterine

ultrasound showing heterogeneous echoes with suspected retained placenta, so uterine aspiration was applied with the result of placenta-like contents. 03 cases in G-II (2.61%) had to take 02 additional doses of 400 mcg MSP sub every 3 hrs because of vag bleeding and uterine ultrasound showing heterogeneous echoes. These cases were given appointments for re-examination after 01 week, and 02 cases (1.74%) still had prolonged bleeding condition and uterine ultrasound showing heterogeneous echoes with suspected retained placenta, so uterine aspiration was applied, and 01 case with the result of placenta-like contents, while the remaining cases with retained blood-like contents. This result is lower compared to results of MTOP of some other authors. According to Table 3.8 the number of women experiencing lower abdominal pain between the 02 study grps was not different with statistical significance, $p > 0.05$. Of these, women who felt much pain in 02 study grps account for 20.87% and 23.48%, respectively. Research results show that the number of patients experiencing much pain is lower than in Joensuu. M et al. (2015). However, our research shows that the number of patients feeling much pain is higher than other studies: Nguyen T L Huong (2012); Nguyen Huy Bao (2005); Agarwal. N (2014) because these authors use lower doses than ours.

In Table 3.9 the mean bleeding time of TOP process was not significantly different between the 2 grps at different gestational ages and between gestational age groups. Our results are equivalent to those of Singh. K et al. (2003); Dang Thi Ngoc Tho (2013). Thus, the bleeding time of TOP process is not dependent on the time interval using MSP following MFP and gestational age.

4.3. Safety level and acceptance of TOP regimen

4.3.1. Complications and side effects

Our research with this MTOP regimen did not encounter any cases of serious complications: cervical laceration, uterine rupture, hemorrhage that needs blood transfusions, severe infections ... However, 2.61% of cases in G-I and 1.74% of cases in G-II had to get uterine aspiration because of prolonged bleeding and uterine ultrasound showing suspected retained placenta. This result shows that our research has fewer cases of complications than those of other authors.

Table 4.2. Complications in comparison with other authors

Author	Complication (%)	Cervical laceration	Uterine rupture	Bleeding	Retained placenta	Infection
Lê Hoài Chương (2005)		3.89%	00	2.78	00	00
Mentula.M (2011)		00	00	6.3 -7%	00	8.9 -11.3%
Dickinson (2014)		00	01%	05%	00	00
Kaur. M (2015)		0	0	0	8.3%	0
Joensuu.M (2015)		00	00	05%	07%	05%
Vũ Văn Khanh (2018)		00	00	00	2.17%	00

Thus, according to our research, our regimen with 200 mg MFP oral dose, and vag insertion of 800 mcg MSP after 24 hrs or 48 hrs, followed by every 3 hrs of sub 400 mcg MSP, maximum of 05 doses, provides a high level of safety for women with TOP of 10 - 20 weeks' gestation without previous uterine surgical scars.

In our research, the most common side effects in both grps were cold, chills and fever. Table 3.10 shows that the regimens of taking MSP after taking oral MFP 48 hrs compared to taking oral MFP 24 hrs have no difference in most SEs, except fever which is less found in the group taking MSP after taking oral MFP 48 hrs compared to 24 hrs when applying TOP (56.52% vs. 69.57%, $p = 0.04$). This result is equivalent to study findings of other authors.

The research also shows that in the gestational age of 10-12 wks, the rate of chills and fever was lowest compared to that in other gestational age groups, while other SEs are more frequently seen in the remaining gestational age groups.

Table 4.3. Comparison of some SEs with those of other authors

Author	SEs	Shiver (%)	Fever (%)	Diarrhea (%)	Nausea (%)	Vomit (%)	Rash (%)	Headache (%)
Hamoda.H (2005)		70	70	52.2	65	62.5		35
Chai.J (2009)		40.0	34.3	14.3		52.9		8.6
N.T.L.Huong (2012)		20.85	46.15	38.85	32.69	18.53	2.31	10.38
Patil S.B (2014)		50	33.3	6.7	96.7	70		3.3
Nautiyal.D (2015)		30	24	22	14	12		
Vũ Văn Khanh		69.13	63.04	20.87		19.13	1.74	8.70

4.3.2. Assessment of acceptance and satisfaction level

Table 3.11, women are more likely to accept SEs of the medicine upon TOP - 99.13% and 97.39% in G-I and G-II, respectively. This result is equivalent to that in some other studies: Nguyen Thi Lan Huong (2012); Von Herten. H (2008). The result shows no difference

between the 2 study grps in the acceptance level of medicine SEs. Table 3.12, 6.09% of women in G-I and 1.74% of women in G-II found that the TOP duration is longer than expected while 93.91% in G- I and 98.26% in G-II found it easy to accept the duration of TOP. There is no difference between the 2 study grps, $p > 0.05$. This result is equivalent to that of Nguyen Thi Nhu Ngoc (2011); Nguyen Thi Lan Huong (2012).

Our research conducted in both groups shows that 100% of participating women in the study were very satisfied and satisfied with the treatment method. The number of women with satisfaction in G-II is higher than that in G-I (53.04 % vs 45.22 %), the difference, however, is not statistically significant. Our results are higher than those of Nguyen Thi Lan Huong (2012); Nguyen Thi Nhu Ngoc (2011); and much higher than Dickinson (2002); Hamoda (2005); Lokeland. M (2010). Actually Vietnamese women think that this medical TOP method is highly effective and safe, and medicine SEs are easily accepted. This method is more natural, confidential and less impact on health, while TOP duration and length of hospitalization are short, and especially this method has a humanity feature with the intact fetus contents ... so that women involved in the research in Vietnam have higher rate of satisfaction compared to that in the worldwide studies.

CONCLUSIONS

1. Efficacy of MTOP with MFP plus MSP

- Efficacy is similar between Group I and Group II: The success rate for the two study groups is 100%, the complete abortion rate of G-I is 97.39 % and G-II is 98.26%. The uterine aspiration rate in G-II is 1.74 % and G- I is 2.61 %, the spontaneous placenta expulsion rate in 02 research groups is 100%, mean duration of placenta expulsion is not different between G-I and G-II.

- Some factors in Group II are more effective than those in Group I: The mean duration for abortion in G-I is shorter than in G-II, the average amount of MSP causing abortion in G- I is lower than that in G-II, the mean length of hospital stay in G-II is shorter than that in G-I.

2. Safety level and acceptance of TOP regimen

- The safety level in G-I is not different from that in G-II: There is no case of serious complications, the most common SEs in both groups are cold, chills and fever, there is no difference in terms of SEs

in the study between G- I and G-II with exception of fever that found in G-II less than in G-I. The SEs are self-cured and easy to treat.

- The acceptance in Group I is not different from that in Group II: The number of women who easily accept SEs accounts for 99.13 % and 97.39% in G-I and G-II, respectively, the number of women who easily accept TOP duration accounts for 93.91 % and 98.26% in G-I and G-II, respectively. 100% of the women participating in the study are very satisfied and satisfied with the TOP method in both groups.

RECOMMENDATIONS

- These two MTOP regimens should be added to the MTOP protocol included in the National Guidelines on Reproductive Health in Viet Nam.

- With the gestational age of 10-12 wks, outpatient treatment and monitoring can be provided in order to reduce costs, travel time and mental stress for women.

- These regimen should have further study on TOP cases who have previous surgical scars in the uterus and higher gestational age.