HIỆU QUẢ CỦA MISOPROSTOL NGẬM DƯỚI LƯỠI TRONG XỬ TRÍ THAI 9 ĐẾN 12 TUẦN NGỪNG TIẾN TRIỂN TẠI TRUNG TÂM CHĂM SÓC SỨC KHỎE SINH SẢN TỈNH BÌNH DƯƠNG

Bao Thị Kim Loan*, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang**

TÓM TẮT

Thai ngừng tiến triển ở tuổi thai trước 12 tuần đa số được hút nạo thai sau khi phát hiện. Gây sảy thai với phương cách nội khoa dùng Misoprostol là xu hướng hiện nay trên thế giới.

Phương pháp: *nghiên cứu báo cáo loạt ca trên 108 thai phụ được chẩn đoán xác định thai ngừng tiến triển, tuổi thai từ 9 đến 12 tuần tại Trung tâm chắm sóc sức khỏe sinh sản tỉnh Bình Dương từ 01/06/2014 đến 30/04/2015. Tất cả các trường hợp được dùng Misoprostol ngậm dưới lưỡi với 400 mcg mỗi 4 giờ, 5 lần. Bổ sung sau mỗi tuần tái khám trong 2 tuần từ 1 đến 2 lần 400 mcg Misoprostol, ngậm dưới lưỡi.*

Kết quả: *Tỉ lệ sảy thai hoàn toàn là 88,89%, KTC 95% [82,86 – 94,91]. Thời gian ra thai trung bình là 8,74 ± 3,87 giờ. Liều ra thai trung bình là 2,62 ± 0,97 liều. Các tác dụng ngoại ý gồm: tiêu chảy 37,04%, buồn nôn 15,74%, sốt 9,26%, rét run 8,33%, nôn 6,48%, tê miệng 1,85%. Các tác dụng này đều tự khỏi. Không có biến chứng băng huyết hay nhiễm trùng.*

Kết luận: *Dùng Misoprostol liều 400 mcg ngậm dưới lưỡi cách mỗi 4 giờ gây sảy thai ngừng tiến triển tuổi thai 9 – 12 tuần an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên cần có những nghiên cứu có thiết kế mạnh hơn trong tương lai.*

Từ khóa*: Misoprostol, thai ngừng tiến triển, ngậm dưới lưỡi, báo cáo loạt ca.*

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF MISOPROSTOL USING SUBLINGUAL ROUTE TO MANAGE THE IMPROGRESSIVE 9-12 WEEK PREGNANCY AT REPRODUCTIVE HEALTH CARE CENTER OF BINH DUONG PROVINCE

Bao Thi Kim Loan, Huynh Nguyen Khanh Trang

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 20 - No 1 – 2016: 280 -285

The menagement of miscarriage pregnancy with 12 weeks of gestation age used to be conducted by vaccum aspiration. Medical abortion in miscarriage with misoprostol has been the current trend in the world.

Methods: *Series-cased reported on 108 women diagnosed miscarriage, gestational age from 9 to 12 weeks at the Reproductive Health care center of Binh Duong province from 01/06/2014 to 30/04/2015. All cases are used misoprostol 400 mcg sublingual every 4 hours, 5 times. The participants had additional re-examination after medical abortion every week in 2 weeks and received 1 to 2 times of 400 mcg misoprostol, sublingually.*

Results: *The rate of complete miscarriage is 88.89%, 95% CI [82.86 to 94.91]. Average duration of Time to expultion pregnancy product is 8.74 ± 3.87 hours. The average dose using of misoprostol 2.62 ± 0.97. The adverse events include: diarrhea 37.04%, 15.74% nausea, fever 9.26%, 8.33% chills, vomiting 6.48%, 1.85% numb mouth. All adverse events had no need to special treatment. No complications of haemorrhage or infection.*

Conclusions: *Using a dose of 400 mcg misoprostol sublingually every 4 hours are safe and effective for medical abortion in improgressive 9-12 weeks gestation. However, these studies require stronger design in*

* Trung tâm sức khỏe sinh sản tỉnh Bình Dương.

** Bộ môn Phụ Sản, khoa Y, ĐHYD Tp HCM, Khoa Sản bệnh, bệnh viện Hùng Vương.

Tác giả liên lạc: PGS.TS. Huỳnh Nguyễn Khánh Trang *ĐT*: 0903882015 *Email*: tranghnk08@gmail.com

the future.

***Keywords**: Misoprostol, miscarriage, sublingual, series-cased reported.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai ngừng tiến triển là tình trạng thai chết trong tử cung mà chưa được tống xuất ra ngoài. Từ "thai chết" đúng ra là để chỉ tình trạng thai kỳ đã có phôi thai bị chết hơn là tình trạng thai kỳ bị ngừng tiến triển sớm trước khi có phôi thai hoặc phôi thai đã tan biến. Chính vì vậy, từ "thai ngừng tiến triển" thường được sử dụng hơn từ "thai chết lưu" để đề cập đến các trường hợp chết thai gồm cả thai kỳ có phôi thai hay chưa có phôi thai[4].

Hơn 80% trường hợp thai ngừng tiến triển xảy ra trong vòng 12 tuần đầu của thai kỳ và có thể diễn tiến đến sẩy thai tự nhiên hay còn lưu lại trong tử cung cần phải xử trí. Tỉ lệ sẩy thai tự nhiên ở các thai kỳ trước 20 tuần tuổi chiếm 8-20% các thai kỳ nhận biết được trên lâm sàng. Một nghiên cứu đoàn hệ ở Trung Quốc năm 2003 trên 586 thai kỳ sau thụ thai, kết quả có 26% sẩy thai tiền lâm sàng, 8% sẩy thai đã nhận biết trên lâm sàng, 2% thai chết còn lưu lại trong tử cung cần phải xử trí và 64% thai sống được đến sinh[13].

Để so sánh 2 phác đồ đặt dưới lưỡi và ÂĐ, năm 2003 Tang và cộng sự ở Hồng kông[11] làm một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng với 80 thai lưu dưới 13 tuần, chia làm 2 nhóm: đặt dưới lưỡi 600mcg Misoprostol và đặt ÂĐ liều tương tự lặp lại mỗi 3g, tối đa 3 liều, cho kết quả thành công ở 2 nhóm giống nhau, là 87,5%, tiêu chảy ở nhóm dưới lưỡi cao hơn nhóm ÂĐ (70% so với 27,5%)[2] . Tác giả kết luận rằng đường dưới lưỡi cho hiệu quả cao và là một lựa chọn tốt cho những bệnh nhân không thích dùng đường ÂĐ[11].

Seervi tại Ấn Độ (2014) đã sử dụng Misoprostol đặt ÂĐ so sánh với đường dưới lưỡi. Tác giả chia các thai kỳ ngưng tiến triển dưới 12 tuần thành 2 nhóm: nhóm đặt ÂĐ dùng liều 800mcg Misoprostol mỗi 6 giờ, tối đa 3 liều và nhóm đặt dưới lưỡi dùng liều 600mcg mỗi 6 giờ, tối đa 3 liều. Kết quả thành công ở nhóm ÂĐ là 88,89%, liều trung bình là 2004mcg so với nhóm dưới lưỡi có tỉ lệ thành công cao hơn là 92,85%, liều trung bình 1564mcg. Thời gian ra thai chung là 18,183 giờ trong đó ở tuổi thai dưới 6 tuần thì thời gian ra thai của nhóm đặt ÂĐ nhanh hơn so nhóm dưới lưỡi (15.75 ± 2.82 giờ so với 22 ± 2 giờ) nhưng ở thai trên 8 tuần thì hiệu quả tương đương nhau. Nghiên cứu rút ra ở tuổi thai dưới 6 tuần thì đường ÂĐ có hiệu quả hơn nhưng ở thai trên 6 tuần thì có thể đường dưới lưỡi cho hiệu quả tốt hơn. Tuy nhiên lựa chọn đường dùng là tùy thuộc sở thích của bệnh nhân và tình trạng lâm sàng[10].

Năm 2009, tác giả Nguyễn Thị Ba nghiên cứu hiệu quả của Misoprostol trong chấm dứt thai kỳ ngưng tiến triển ≤ 12 tuần tại bệnh viện Sa Đéc, Đồng Tháp với liều 600mcg Misoprostol đặt ÂĐ có lặp lại liều thứ hai sau 4 giờ nếu chưa sẩy thai. Kết quả trên 196 trường hợp cho tỉ lệ thành công sau 1 tuần là 91,3%, thời gian ra thai trung bình 10,15 giờ. Các tác dụng phụ gồm đau bụng 86%, buồn nôn 2,5%, nôn 2%, sốt run 2%, tiêu chảy 3%[9]. Thời gian nằm viện trung bình là 3,52 ngày.

Tại Trung tâm Chăm sóc sức khoẻ sinh sản tỉnh Bình Dương mỗi năm có khoảng trên 200 trường hợp thai ngừng tiến triển, hầu hết xảy ra ở thai 3 tháng đầu. Các nghiên cứu dược động học của Misoprostol khi so sánh các đường sử dụng cho thấy đường dưới lưỡi có thời gian đạt nồng độ đỉnh trong máu cao và nhanh hơn so với đường âm đạo[3]. Gần đây, một số tác giả đã nghiên cứu sử dụng Misoprostol đường dưới lưỡi để xử trí thai ngừng tiến triển cũng cho thấy có hiệu quả cao, thời gian tác dụng nhanh hơn so với đặt âm đạo và tác dụng phụ có thể chấp nhận được[8]. Hơn nữa việc sử dụng đường dưới lưỡi cho thấy tiện lợi hơn cho bệnh nhân vì hạn chế được số lần khám âm đạo, giảm thải trừ thuốc khi có ra huyết âm đạo, đồng thời

thuận tiện nếu sử dụng điều trị ngoại trú[7]. Với mong muốn tìm một phác đồ có hiệu quả cao, có thể rút ngắn thời gian theo dõi và nằm viện của bệnh nhân, và có tác dụng phụ chấp nhận được, đồng thời thuận tiện nếu áp dụng điều trị ngoại trú sau này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Hiệu quả của Misoprostol đặt dưới lưỡi trong xử trí thai 9-12 tuần ngừng tiến triển tại Trung tâm Chăm sóc sức khoẻ sinh sản tỉnh Bình Dương".

Nghiên cứu thực hiện với mục tiêu

1. Xác định tỉ lệ thành công của phác đồ Misoprostol đặt dưới lưỡi trong việc chấm dứt thai 9-12 tuần ngừng tiến triển tại Trung tâm CSSKSS Bình Dương.

2. Xác định thời gian và liều thuốc trung bình gây tống xuất thai.

3. Xác định tỉ lệ các tác dụng ngoại ý gồm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, rét run; mức độ các triệu chứng gồm đau bụng, ra huyết và các biến chứng băng huyết, nhiễm trùng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu báo cáo loạt ca tiến cứu.

Chọn mẫu

Lấy mẫu toàn bộ 108 thai phụ được chẩn đoán thai ngừng tiến triển ở tuổi thai từ 9- 12 tuần đến khám tại Trung tâm CSSKSS Bình Dương từ 01/06/2014 đến 30/04/2015.

Tiêu chuẩn nhận vào

Có thai nằm trong buồng tử cung với tuổi thai 9-12 tuần, được chẩn đoán thai ngừng tiến triển. Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Dị ứng hoặc có tiền sử dị ứng với Misoprostol. Có rối loạn đông máu hoặc thiếu máu nặng. Có dụng cụ tránh thai trong tử cung. Túi thai nằm thấp trong buồng TC do sẩy thai tiến triển hay sẩy thai khó tránh hoặc do thai bám vết mổ cũ.

Dùng thuốc trong nghiên cứu:

Misoprostol dạng viên nén 200mcg do công ty trách nhiệm hữu hạn liên doanh Stada – Việt Nam sản xuất, số đăng ký VD-13626-10, hạn dùng 10/02/2018.

- Liều tống xuất thai: Misoprostol 400mcg đặt dưới lưỡi, lặp lại mỗi 4 giờ nếu chưa ra thai, tổng liều tối đa là 5 liều trong 24 giờ, điều trị nội trú.

- Liều hỗ trợ sau sẩy thai nếu sẩy thai không hoàn toàn: Misoprostol 400mcg đặt dưới lưỡi 1-2 liều trong tuần, tối đa 2 tuần.

- Đánh giá kết quả qua siêu âm và khám lâm sàng sau 24 giờ, sau 1 tuần, 2 tuần điều trị.

Các kết cục: (1) Thai chưa sẩy: thất bại, đối tượng được tư vấn chuyển phương pháp thủ thuật, kết thúc nghiên cứu. (2) Thai sẩy trọn: đánh giá thành công, có thể cho xuất viện và hẹn tái khám 1 tuần sau điều trị. (3) Thai đã sẩy nhưng chưa trọn: đánh giá còn theo dõi tiếp và cho thêm liều hỗ trợ từ 1- 2 liều đặt dưới lưỡi, xuất viện nếu lâm sàng ổn định và bệnh nhân có điều kiện theo dõi ngoại trú, hẹn tái khám 1 tuần.

- Tái khám tuần đầu: lâm sàng ổn định, siêu âm lòng TC sạch: thành công và kết thúc nghiên cứu. Lâm sàng chưa ổn định, siêu âm còn phản âm hỗn hợp ≥ 15mm: cho tiếp 1-2 liều Misoprostol đặt dưới lưỡi, hẹn tái khám tuần 2.

- Tái khám tuần 2: lâm sàng ổn định, lòng TC sạch: đánh giá thành công và kết thúc nghiên cứu. Lâm sàng chưa ổn định, siêu âm còn phản âm hỗn hợp ≥ 15mm: đánh giá thất bại và tư vấn chuyển phương pháp thủ thuật hút buồng TC, kết thúc nghiên cứu.

- Trong quá trình theo dõi, khách hàng không đồng ý theo dõi tiếp do tác dụng phụ hoặc không muốn chờ thêm khi chưa kết thúc nghiên cứu, sẽ được can thiệp thủ thuật hút buồng TC và được xem là thất bại.

KẾT QUẢ

***Bảng 1**. Đặc điểm dân số nghiên cứu (n=108)*

Yếu tố		Tần số (%)
Tuổi thai phụ	< 20	2 (1,9)
	20 – 40	104 (96,2)
	>40	2 (1,9)
Nghề:	Công nhân viên	74 (68,5)
	Tự do	7 (6,5)
	Nội trợ	17 (15,7)
	Làm nông	10 (9,3)
Nạo phá thai :	không có	100 (92,6)
	≥1 lần	8 (7,4)
Thai ngừng tiến triển trước đây		
	Có	22 (20,4)
	Không	86 (79,6)
Kích thước phôi :	Không có phôi	21 (19,4)
	Phôi < 20 mm	65 (60,2)
	Phôi ≥ 20 mm	22 (20,4)
Tuổi thai:	9 – 10 tuần	71 (65,7)
	>10 – 12 tuần	37 (34,3)
Tổng		395 (100)

***Bảng 2.** Tỷ lệ sảy thai hoàn toàn*

Đặc điểm	N	Tỷ lệ %	KTC 95%
Thành công	96	88,89	82,87-94,91
Thất bại	12	11,11	5,09-17,13
Tổng	108	100	

Tỉ lệ thành công tăng dần theo thời gian đánh giá: 50,93% sau 24 giờ tăng lên 75,93% lúc ra viện, 83,33% sau 1 tuần và đến khi kết thúc nghiên cứu là 88,89%.

***Bảng 3.** Thời gian và liều thuốc trung bình – sảy thai*

Đặc điểm	Đơn vị	Trung bình	Min-Max
Thời gian	Giờ	8,74 ± 3,87	2 - 24
Số liều	400 mcg	2,62 ± 0,97	1 - 5

Bảng 4. Tác dụng ngoại ý

Yếu tố	Số lượt	Tỷ lệ %
Buồn nôn	17	15,7
Nôn	7	6,5
Sốt	10	9,3
Rét run	9	8,3
Tiêu chảy	40	37,0
Tê miệng	2	1,9

BÀN LUẬN

Gây sảy thai với Misoprostol đơn thuần hay kết hợp đã trở nên phổ biến trong những năm gần đây trong bỏ thai. Tuy nhiên trong thai ngừng tiến triển, do nguy cơ rối loạn chức năng đông máu có thể gây chảy máu khó cầm khi sảy tự nhiên hoặc can thiệp.

Dùng Misoprostol gây sảy thai ngừng tiến triển được báo cáo từ năm 1997 Crenin[5] so sánh uống và đặt âm đạo. Đến nay nhiều nghiên cứu về gây sảy thai ngừng tiến triển ở tất cả các tuổi thai bằng thuốc đã được báo cáo, với thai đến 12 tuần có thể uống, dùng đường miệng hay đặt âm đạo. Vấn đề còn tranh luận và nghiên cứu hiện nay là liều dùng, khoảng cách dùng và tiêu chí đánh giá thành công hay thất bại.

Liều dùng được khuyến cáo cho Misoprostol: cho thai lưu 3 tháng đầu theo WHO 2012[6] 800mcg đặt âm đạo mỗi 3 giờ x 2 liều, hoặc 600mcg đặt dưới lưỡi mỗi 3 giờ, x 2 liều. Thời gian theo dõi: 1- 2 tuần sau. Liều độc của Misoprostol chưa được xác định. Liều cộng dồn được sử dụng là 2200mcg trong 24 giờ[3]. Quá liều làm tăng các hoạt tính sinh học của Misoprostol, đáng ngại nhất là hoạt tính trên cơ TC. Tuổi thai càng cao, TC càng tăng nhạy cảm với Prostaglandine, do đó liều an toàn càng giảm dần theo tuổi thai[6].

Nghiên cứu chỉ khu trú trên đối tượng có tuổi thai từ 9-12 tuần, là nhóm đối tượng mà ngay cả trong phá thai nội khoa cho thai sống vẫn chưa có phác đồ chuẩn và là đối tượng được nhiều quan tâm về tỉ lệ thành công cũng như biến chứng băng huyết khi sử dụng thuốc gây sẩy thai.

Nghiên cứu này dùng Misoprostol đơn thuần với liều 400mcg đặt dưới lưỡi mỗi 4 giờ đến tối đa 5 liều để gây sẩy thai lưu 9-12 tuần. Cơ sở để thực hiện, dựa vào dược động học của Misoprostol với thời gian tác dụng đỉnh là 30 phút, thời gian kéo dài tác dụng là 3 – 4 giờ[1], chúng tôi chọn khoảng cách liều lập lại mỗi 4 giờ. Qua các nghiên cứu trong y văn ghi nhận liều Misoprostol thay đổi từ 200mcg đến 800 mcg, liều đơn hay liều lập lại, liều lặp lại có tỉ lệ thành công cao hơn. Liều 400mcg cho thấy tỉ lệ thành công cao, tác dụng phụ ít. Liều cộng dồn cho phép sử dụng trong 24 giờ là 2200mcg[3]. Do

vậy chúng tôi chọn phác đồ cho liều Misoprostol là 400 mcg lập lại mỗi 4 giờ đến khi ra thai, tối đa 5 liều (2000mcg) trong 24 giờ.

Tiêu chuẩn sẩy thai trọn của chúng tôi là dựa vào siêu âm lòng TC sạch hoặc ứ dịch với bề dày nội mạc TC (NMTC) <15mm, không có phản âm hỗn hợp và lâm sàng ổn định, không đau bụng, huyết ÂĐ ít, CTC đóng. Thực tế việc đánh giá trên siêu âm đòi hỏi phải có kinh nghiệm trong việc nhận định phản âm lòng TC. Một vài nghiên cứu cho thấy bề dày NMTC không là yếu tố tiên lượng thành công trong điều trị[4]. Trên lâm sàng chúng tôi nhận thấy có những trường hợp NMTC <15mm nhưng có phản âm dày hoặc hỗn hợp thì thường có lâm sàng chưa ổn định. Chính vì vậy chúng tôi lấy tiêu chuẩn sẩy thai trọn phải kết hợp cả dấu hiệu ổn định trên siêu âm và cả trên lâm sàng.

Về thời gian theo dõi: chúng tôi chọn thời gian theo dõi tối đa 2 tuần sau dùng thuốc vì theo các phác đồ phá thai nội khoa của chuẩn quốc gia cho phép theo dõi đánh giá thành công sau 2 tuần dùng thuốc, là thời gian có thể chờ sẩy thai hoàn toàn. Trong thời gian theo dõi này, chúng tôi sử dụng thêm 400mcg đặt dưới lưỡi từ 1-2 liều nếu bệnh nhân sẩy thai chưa hoàn toàn. Chúng tôi cho thêm liều thuốc vào trong thời gian chờ sẩy thai hoàn toàn với hy vọng sẽ làm tăng tỉ lệ thành công của phác đồ.

Tỉ lệ thành công chung của nghiên cứu chúng tôi là 88,89%. So sánh với các phác đồ đặt dưới lưỡi cho thai lưu 3 tháng đầu thì tỉ lệ này gần giống với tỉ lệ trong nghiên cứu của Tang (2003) với tỉ lệ thành công 87,5%[11]; nhưng thấp hơn so với kết quả của Bùi Thị Thanh Hoàng (2010) với 91,8%[8], của Tang (2006) với 92,2-93,2%[12], của Seervi (2014) với 92,85%[10], của Nguyễn Ngọc Dung (2014) với 94%[9].

Sau ra thai, những trường hợp đánh giá còn khối echo hỗn hợp trong lòng TC nhiều hơn 15mm được sử dụng thêm liều hỗ trợ từ 1 đến 2 liều trong tuần. Hầu hết các trường hợp này là dùng thêm trong tuần đầu, còn trong thời gian nằm viện, chỉ có 8 trường hợp phải dùng thêm trong tuần 2 khi tái khám lần đầu. Liều dùng trung bình sau khi ra thai cho những trường hợp còn nhau là 0,99 ± 1,18 liều do đó liều tổng cộng để gây sẩy thai trọn cho đến khi kết thúc nghiên cứu là 3,56 liều so với liều ra thai là 2,62 liều.

Tác dụng ngoại ý trong nghiên cứu như sau: tiêu chảy gặp nhiều nhất (37,04%), kế đến là buồn nôn (15,74%), sốt (9,26%), rét run (8,33%) và nôn (6,48%), tê miệng (1,85%). Ngoài các trường hợp sốt có sử dụng thêm Paracetamol, các tác dụng phụ đều tự ổn định và không cần điều trị. Các trường hợp bị thất bại: 5 trường hợp là do không ra thai (chiếm 4,63%), 4 trường hợp do ra huyết nhiều phải can thiệp (chiếm 3,7%), 2 trường hợp can thiệp do sót nhau sau 2 tuần (chiếm 1,85%) và 1 trường hợp (0,92%) do bệnh nhân yêu cầu can thiệp sau 2 ngày vì không muốn theo dõi tiếp.

HẠN CHẾ

Với mục tiêu là muốn xác định tỉ lệ thành công cũng như các tác dụng không mong muốn của phác đồ Misoprostol đặt dưới lưỡi trong xử trí thai ngừng tiến triển 9-12 tuần tuổi, một thử nghiệm lâm sàng là cần thiết. Tuy nhiên do thời gian có hạn, số đối tượng thu nhận vào nghiên cứu không đủ mẫu cho một thử nghiệm lâm sàng do đó chúng tôi thực hiện báo cáo loạt ca với cố gắng thu nhận được số mẫu càng nhiều càng tốt. Với một báo cáo loạt ca 108 trường hợp, kết quả nghiên cứu sẽ không đủ mạnh như một thử nghiệm lâm sàng nhưng đây cũng là kết quả bước đầu để làm tiền đề cho việc thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Trong thời gian từ 6/2014 đến 4/2015, có 108 trường hợp chấm dứt thai kỳ ngưng tiến triển có tuổi thai từ 9-12 tuần tại Trung tâm CSSKSS Bình Dương với phác đồ Misoprostol đặt dưới lưỡi 400 mcg mỗi 4 giờ tối đa 5 liều. Kết quả nghiên cứu ghi nhận:

Tỉ lệ sảy thai hoàn toàn là 88,89%, KTC 95% [82,86 – 94,91].

Thời gian ra thai trung bình là 8,74 ± 3,87 giờ.

Liều ra thai trung bình là 2,62 ± 0,97 liều.

Tác dụng ngoại ý gồm: tiêu chảy 37,04%, buồn nôn 15,74%, sốt 9,26%, rét run 8,33%, nôn 6,48%, tê miệng 1,85%. Các tác dụng này đều tự khỏi. Không có biến chứng băng huyết hay nhiễm trùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aronsson A (2007)," Pharmacokinetics and effects on uterine contractility and cervical ripening in early pregnancy", From the Department of Woman and Child Health, Division of Obstetrics and Gynecology, KarolinskaInstitutet, Stockholm, Sweden, p 7-16
2. Beucher G, Dolley P, Carles G, et al (2014), "Misoprostol: off-label use in the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, and voluntary medical termination of pregnancy)", *Gynecol J, Obstet Biol Reprod (Paris)*;43(2):123-45
3. Bộ môn sản (2011), *Vai trò của Misoprostol trong thai kỳ*, Chương trình đào tạo liên tục lần 21.
4. Chen BA, Creinin MD (2007)," Contemporary Management of Early Pregnancy Failure", *Clinical Obstet&Gynecol* ,Volume 50, Number 1, 67–88 r 2007, Lippincott Williams & Wilkins.
5. Creinin MD, Moyer R, Guido R (1997), "Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure", *Obstet Gynecol. May*; 89:768-772.
6. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2012), Misoprostol ClinicalGuidelines, www.misoprostol.org/File/guidelines.php.
7. Lê Kim Bá Liêm, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang (2011) "Hiệu quả của Misoprostol ngậm cạnh má gây sảy thai lưu từ 13 đến 20 tuần tại bệnh viện Hùng Vương". *Y học thành phố Hồ Chí Minh.* Hội nghị KHKT ĐHYD Tp HCM lần thứ 28. Phụ bản của tập 15. Số 1 năm 2011, trang 29 - 33.
8. Nguyễn Kim Hoa (2008)," Hiệu quả của thuốc Misoprostol uống hoặc ngậm dưới lưỡi sau khi uống Mifepristone trong chấm dứt thai kỳ dưới 49 ngày vô kinh", *Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa II*, Đại học Y Dược Thành phố HCM, tr 43- 85.
9. Nguyễn Thị Ba (2009),"Hiệu quả của Misoprostol trong chấm dứt thai ngừng tiến triển <12 tuần tại khoa sản Bệnh viện đa khoa Sa Đéc, tỉnh Đồng Tháp", Luận án chuyên khoa II, Đại học Y Dược Thành phố HCM, tr 50-103.
10. Seervi N, Hooja N, Rajoria L, et al (2014), "Comparison of different regimes of misoprostol for the termination of early pregnancy failure", *Med J Armed Forces India*;70(4):360-3
11. Tang OS, Lau WN, Ng EH, Lee SW, Ho PC (2003), "A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages", *Hum Reprod*;18(1):176-81
12. Tang OS, Ong CY, Tse KY, Ng EH, Lee SW, Ho PC (2006), "A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage", *Hum Reprod*;21(1):189-92.
13. Tulandi T, Al-Fozan HM (2014), Spontaneous abortion, Uptodate Nov 26.

Ngày nhận bài báo: *20/11/2015*
Ngày phản biện nhận xét bài báo: *24/11/2015*
Ngày bài báo được đăng: *20/01/2016*