

EFFICIENCY OF REDUCING BRAXTON HICKS AND ADVERSE EFFECTS OF NIFEDIPINE IN TREATMENT OF PREMATURE LABOR

Bui Dang Minh Tri^{1*}, Bui Dang Lan Huong², Nguyen Viet Thanh³

¹University of Medicine Pham Ngoc Thach - No.2 Duong Quang Trung, ward 12, district 10, Ho Chi Minh city, Vietnam

²Tu Du Hospital - 284 Cong Quynh, Pham Ngu Lao, district 1, Ho Chi Minh city, Vietnam

³Vinh Long Provincial Eye Hospital - 304 Tran Phu, Vinh Long city, Vinh Long, Vietnam

Received 25/04/2023

Revised 15/06/2023; Accepted 31/07/2023

ABSTRACT

Objectives: To describe the effectiveness of reducing braxton hicks and the adverse effects of nifedipine in treating premature labor.

Subjects and methods: a retrospective descriptive study on 220 pregnant women who came to the emergency department of Obstetrics and Gynecology, Vinh Long Provincial General Hospital, were diagnosed with premature labor from January 1st, 2021 to December 31st, 2021.

Results: The successful rate of prolongation of pregnancy ≥ 48 h in women with threatened preterm labor between 28 and 34 weeks treated with nifedipine was 70.5% (95% CI 66.6 – 74.0). The cumulative probability of successful treatment was more than 50% when the total treatment dose was at least 5 doses. The average length of gestational age was 21 days. The rate of pregnant women and fetuses with adverse effects of nifedipine during treatment was 6.4%, which often appeared transiently after the loading dose.

Conclusion: The success rate of prolonging pregnancy in women with threatened preterm birth with nifedipine was 70.5%. The incidence of adverse effects in pregnant women and fetuses of nifedipine was usually transient after the loading dose.

Keywords: Nifedipine, premature labor, effectiveness, side effects.

*Corresponding author

Email address: drtribui1@gmail.com

Phone number: (+84) 914 186 944

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i5.759>



HIỆU QUẢ CẮT CƠN GÒ TỬ CUNG VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA NIFEDIPINE TRONG ĐIỀU TRỊ DỌA SINH NON

Bùi Đăng Minh Trí^{1*}, Bùi Đăng Lan Hương², Nguyễn Việt Thành³

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - 2 Đ. Dương Quang Trung, Phường 12, Quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Từ Dũ - 284 Đ. Công Quỳnh, Phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Bệnh viện Mắt Tỉnh Vĩnh Long - 304 Trần Phú, Thành phố Vĩnh Long, Vĩnh Long, Việt Nam

Ngày nhận bài: 25 tháng 04 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 15 tháng 06 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 31 tháng 07 năm 2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả hiệu quả cắt cơn gò tử cung và tác dụng không mong muốn của Nifedipine trong điều trị dọa sinh non.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 220 phụ nữ có thai đến khám cấp cứu tại khoa Sản, Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Long được chẩn đoán dọa đẻ non từ ngày 01/01/2021-31/12/2021.

Kết quả: Tỷ lệ thành công kéo dài được thai kỳ ≥ 48 giờ ở thai phụ dọa sinh non có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần được điều trị bằng Nifedipine là 70,5% (KTC 95% từ 66,6 đến 74,0). Xác suất điều trị thành công tích lũy đạt hơn 50% khi tổng liều điều trị đạt tối thiểu là 5 liều. Thời gian kéo dài tuổi thai trung bình là 21 ngày. Tỷ lệ thai phụ và thai không mong muốn của Nifedipine trong quá trình điều trị là 6,4%, thường xuất hiện thoáng qua sau liều nhi có tác dụng tấn công.

Kết luận: Tỷ lệ thành công kéo dài được thai kỳ ở thai phụ dọa sinh non bằng Nifedipine là 70,5%. Tỷ lệ thai phụ và thai nhi có tác dụng không mong muốn của Nifedipine thường xuất hiện thoáng qua sau liều tấn công.

Từ khóa: Nifedipine, cắt cơn gò tử cung, hiệu quả, tác dụng không mong muốn.

*Tác giả liên hệ

Email: drtribuil@gmail.com

Điện thoại: (+84) 914 186 944

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i5.759>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dạ sinh non (DSN) được định nghĩa là khi có ít nhất 2 cơn gò tử cung (CGTC) trong 10 phút hoặc 4 cơn gò tử cung trong 40 phút theo dõi liên tục và chưa có sự thay đổi ở cổ tử cung ở tuổi thai từ 22 tuần cho đến 36 tuần 6 ngày [1]. Có nhiều phương pháp nhằm ức chế cơn gò tử cung đã được ghi nhận và thực hành trong y văn và sử dụng thuốc ức chế cơn gò tử cung là một phương pháp điều trị mới, được ACOG ủng hộ sử dụng trong thời gian ngắn để kéo dài thai kỳ và cho phép chỉ định corticosteroid [2]. Thuốc ức chế kênh canxi góp phần làm giảm bệnh suất sơ sinh và các tác dụng phụ nặng ở bà mẹ. Nghiên cứu này thực hiện với mục tiêu: “*Mô tả hiệu quả cắt cơn gò tử cung và tác dụng không mong muốn của Nifedipine trong điều trị dạ sinh non*”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 220 phụ nữ có thai đến khám cấp cứu tại khoa Sản, Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Long được chẩn đoán dọa đẻ non từ ngày 01/01/2021-31/12/2021.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Toàn bộ thai phụ có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần, đã được chẩn đoán dọa sinh non và được điều trị bằng Nifedipine tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Long.
- Thai phụ là người Việt Nam lớn hơn 18 tuổi.
- Chưa được sử dụng bất kỳ liệu pháp cắt cơn gò tử cung nào.
- Bệnh nhân, người nhà bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tăng huyết áp trong thai kỳ, tiền sản giật, sản giật.
- Thai phụ có chống chỉ định với Nifedipine, suy tim, hẹp van động mạch chủ, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, suy chức năng gan – thận.
- Tiền căn dị ứng với các thành phần của thuốc, uống rượu, nghiện hút.
- Hồ sơ bệnh án của thai phụ thiếu thông tin cần thiết.
- Bệnh nhân đa thai (từ hai thai trở lên).

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm thai phụ: tuổi thai phụ, BMI trước khi mang thai;
- Đặc điểm liều Nifedipine;
- Hiệu quả của Nifedipine trong điều trị cắt cơn gò tử cung:
 - + Thành công: cắt hẳn cơn gò và kéo dài thai kỳ ≥ 48 giờ từ khi uống liều tấn công đầu tiên và không xảy ra tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng điều trị.
 - + Thất bại: không cắt được cơn gò và cuộc chuyển dạ sinh diễn ra ở thời điểm < 48 giờ từ khi uống liều tấn công đầu tiên hoặc phải ngưng sử dụng thuốc do các tác dụng không mong muốn của Nifedipine.
- Tác dụng không mong muốn ở thai phụ.

3. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và BMI của nhóm nghiên cứu (n=220)

Đặc điểm	Tổng số	Tỷ lệ (%)
Tuổi	28,5 ± 5,3(*)	
≤ 20 tuổi	25	11,4
21 – 39 tuổi	190	86,4
≥ 40 tuổi	5	2,2
BMI trước mang thai	21 ± 2,93(*)	

(*): Trung bình ± Độ lệch chuẩn

Nhận xét:

Tuổi trung bình là 28,5, phần lớn có độ tuổi thuộc nhóm

21 – 39 tuổi với tỷ lệ 86,4%. Nhóm tuổi ≤ 20 và nhóm tuổi ≥ 40 chiếm tỷ lệ thấp, lần lượt là 11,4% và 2,2%. Giá trị trung bình của BMI trước khi mang thai của các thai phụ (21 kg/m²).

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng thuốc (n=220)

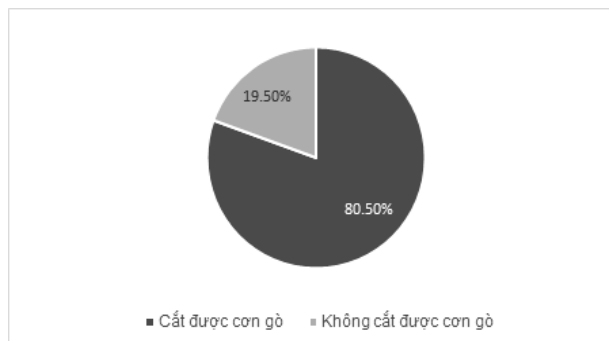
Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Số liều Nifedipine được sử dụng		
1 liều	30	13,6
2 liều	31	14,1
3 liều	36	16,4
4 liều	28	12,7
5 liều	24	10,9
6 liều	25	11,4
7 liều	20	9,1
8 liều	26	11,8
Xảy ra tác dụng không mong muốn của thuốc trên thai phụ và thai nhi	14	6,4
Được điều trị liệu pháp corticosteroid hỗ trợ phổi thai nhi	135	61,4
Được điều trị liệu pháp Magnesium sulfate bảo vệ não thai nhi	2	0,9

Nhận xét:

Tổng số liều tối đa mà mỗi thai phụ có thể được điều trị là 8 liều, số thai phụ sử dụng 3 liều có tỉ lệ cao nhất (16,4%). Tác dụng không mong muốn xảy ra với tỉ lệ

thấp (6,4%). Có 135 trường hợp (61,4%) được điều trị liệu pháp corticosteroid hỗ trợ phổi thai nhi. Có 2 trường hợp (0,9%) được điều trị liệu pháp Magnesium sulfate bảo vệ não thai nhi.

Biểu đồ 1. Hiệu quả của Nifedipine trên cơn gò tử cung



Nhận xét: Tỷ lệ cắt được cơn gò tử cung là 80,5%.

Bảng 3. Hiệu quả của Nifedipine trên tần số cơn gò tử cung

TS CGTC		Hiệu quả	Thành công		Thất bại		P
			n	%	n	%	
Tần số CGTC	≤ 2		160	90,4	24	55,8	0,001
	3		17	9,6	13	30,2	
	4		0	0,0	6	14,0	
Tổng			177	100	43	100	

Nhận xét:

Trong tổng số 220 trường hợp có 177 thai phụ được đánh giá là điều trị thành công chiếm tỷ lệ 80,5%. Tỷ

lệ thành công cao ở nhóm có tần số CGTC ≤ 2 chiếm 90,4%. Có 2 trường hợp có tần số CGTC = 4 đều thất bại trong điều trị.

Bảng 4. Tác dụng của Nifedipine trên độ mở cổ tử cung

Độ mở CTC		Hiệu quả	Thành công		Thất bại		P
			n	%	n	%	
Độ mở CTC	Đóng		133	75,1	24	55,8	0,001
	≤ 2		40	22,6	13	30,2	
	> 2		4	2,3	6	14,0	
Tổng			177	100	43	100	

Nhận xét:

Trong 177 trường hợp thành công, tỷ lệ thành công có độ mở cổ tử cung ≤ 2 đạt được là 97,7%. 43 Trường hợp

thất bại trong đó có 27 trường hợp (86%) gặp ở nhóm có độ mở cổ tử cung ≤ 2. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Thời gian kéo dài được tuổi thai

Thời gian (ngày)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
<1	19	10,7
1- 2	3	1,7
3 – 7	31	17,5
8 – 14	47	26,6
15 – 28	28	15,8
>28	49	27,7
Tổng	177	100

Nhận xét: Số trường hợp kéo dài thai kỳ thêm 48 giờ là 155 (87,6%), trong đó có 85 trường hợp (48,0%) giữ

được đến khi thai ≥ 37 tuần. Thời gian kéo dài tuổi thai trung bình: 21,3 ± 22,02 ngày.



Bảng 6. Tác dụng không mong muốn

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tác dụng không mong muốn ở thai phụ	9	4,1
Đau đầu	4	1,8
Hạ huyết áp	3	0,5
Mạch nhanh	1	0,5
Phù chân	1	0,5
Khó thở	1	0,5
CTG nhóm II và nhóm III	5	2,3

Nhận xét:

Đau đầu (4 trường hợp), có 3 trường hợp có huyết áp \leq 90/60 mmHg trong quá trình điều trị. Có 1 trường hợp mạch nhanh > 130 lần/phút và được xử trí ngưng thuốc.

Có 1 trường hợp xuất hiện cả khó thở, tê tay chân, tím đầu chi và huyết áp \leq 90/60 mmHg. Có 1 trường hợp xuất hiện phù chân sau liều duy trì thứ 3 và được xử trí ngưng thuốc.

Bảng 7. Thay đổi huyết áp trước và sau điều trị

Thời điểm		HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Trước điều trị		112,6 \pm 5,4	71,2 \pm 4,5
Sau điều trị (giờ)	\leq 1	98,5 \pm 4,9	60,3 \pm 3,2
	>1- 4	102,1 \pm 4,3	62 \pm 2,9
	>4 - 12	105,8 \pm 3,6	66,1 \pm 4,5
	>12 - 24	108,6 \pm 4,1	69,3 \pm 3,1
	> 24	111,1 \pm 3,7	70,8 \pm 2,8

Nhận xét:

Huyết áp tâm thu có xu hướng giảm tại thời điểm dùng liều tấn công sau đó tăng dần và trở lại bình thường tại thời điểm kết thúc liều duy trì thứ nhất. Huyết áp tâm trương cũng bắt đầu giảm từ liều tấn công và giảm thấp nhất tại thời điểm dùng viên thuốc đầu tiên của liều duy trì.

4. BÀN LUẬN

Nifedipine đã được sử dụng để điều trị dọa sinh non từ rất lâu. Mở đầu là Ulmsten nghiên cứu trên 10 thai phụ có tuổi thai từ 28 đến 33 tuần thực hiện vào năm 1980 [3]. Tác giả sử dụng liều tấn công Nifedipine 30mg dạng tác dụng chậm, đường uống, sau đó duy trì bằng

liều Nifedipine 20mg dạng tác dụng chậm, mỗi 5 giờ trong thời gian 3 ngày. Nghiên cứu bước đầu đã cho ra những kết quả khả quan với việc cả 10 trường hợp đều cắt được gò sau 30 phút điều trị và không có trường hợp nào chuyển dạ trong quá trình điều trị. Năm 1984, Ulmsten thực hiện lại nghiên cứu nhưng thay đổi liều duy trì 20mg mỗi 8 giờ trong suốt 3 ngày [4] và kết quả cũng đạt được tương đương.

Mục tiêu của cắt cơn gò tử cung trong điều trị dọa sinh non là kéo dài thai kỳ trong một thời gian ngắn để có thể chỉ định sử dụng corticosteroid giúp trưởng thành phổi, magnesium sulfate giúp bảo vệ não thai nhi và có thể chuyển thai phụ đến bệnh viện có đủ điều kiện chăm sóc sơ sinh non tháng [2]. Bên cạnh đó, hiệu quả điều trị của một thuốc còn cần đánh giá dựa trên việc có xuất hiện các tác dụng không mong muốn (trên thai phụ và

thai nhi) dẫn đến phải ngưng điều trị hay không. Dựa trên những cơ sở đó, chúng tôi đưa ra tiêu chuẩn đánh giá điều trị thành công là: khả năng cắt hẳn cơn gò và kéo dài thai kỳ > 48 giờ từ khi uống liều tấn công đầu tiên và không xảy ra tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng điều trị.

Nghiên cứu đầu tiên của Ulmsten năm 1980 thực hiện ở nhóm tuổi thai từ 28 đến 33 tuần đạt hiệu quả 80% [3]. Huỳnh Thị Mỹ Liên năm 2001 thực hiện ở nhóm tuổi thai từ 20 đến 36 tuần đạt hiệu quả 92,7% [5]. Jaju. P. B năm 2011 thực hiện ở nhóm tuổi thai từ 28 đến 36 tuần đạt hiệu quả 90% [6]. Phạm Tài năm 2013 thực hiện ở nhóm tuổi thai từ 28 đến 34 tuần đạt hiệu quả 89,4% [7].

Khi tuổi thai và phác đồ sử dụng thuốc có sự tương đồng, hiệu quả điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Ulmsten [3] có sự tương đồng. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Huỳnh Thị Mỹ Liên và tác giả Jaju [5]. P. B [6] do tuổi thai nhận vào của 2 nghiên cứu này lớn hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Một vấn đề rất hay gặp phải trong quá trình sử dụng Nifedipine cắt cơn gò tử cung để điều trị dọa sinh non là ở những trường hợp đã cắt hẳn cơn gò tử cung với thời gian điều trị < 48 giờ, thậm chí có những ca sau 1 – 2 liều duy trì thì cơn gò tử cung đã cắt hẳn thì có nên sử dụng thuốc tiếp hay không. Chúng tôi đã tiến hành phân tích theo mô hình hồi quy COX và nhận thấy rằng xác suất điều trị thành công tích lũy tăng lên khi tổng số liều điều trị tăng lên. Xác suất điều trị thành công tích lũy < 50% khi tổng số liều điều trị là từ 1 – 4 liều (1 liều tấn công và 3 liều duy trì). Xác suất này chỉ có sự thay đổi khác biệt > 50% khi tổng số liều điều trị \geq 5 liều. Và xác suất điều trị thành công tích lũy cao nhất là 98,32% khi tổng số liều điều trị là 8 liều. Đây là một cơ sở có giá trị cho việc đưa ra quyết định ngưng điều trị ở những trường hợp cơn gò tử cung đã cắt hẳn mà thời gian điều trị < 48 giờ.

Hạ huyết áp là tác dụng gây nên sự lo ngại và được theo dõi sát nhất trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, các nghiên cứu sử dụng Nifedipine cắt cơn gò tử cung trong điều trị dọa sinh non đều ghi nhận rằng tác dụng này xảy ra với tỉ lệ rất thấp.

Từ những nghiên cứu đầu tiên của Ulmsten năm 1980 và 1984 đều ghi nhận không có tình trạng hạ huyết áp xảy ra trong quá trình điều trị bằng Nifedipine [3], [4]. Ferguson năm 1990 so sánh hiệu quả của thuốc và kết

cục điều trị giữa Nifedipine và Ritodrine, một thuốc ức chế chọn lọc thụ thể β_2 trong điều trị cắt cơn gò tử cung [8]. Ở nhóm được điều trị bằng Nifedipine, huyết áp chỉ giảm nhẹ và thoáng qua ở phút thứ 10 sau ngậm dưới lưỡi viên đầu tiên. Tình trạng này kéo dài trong 3 giờ và sau đó trở về bình thường. Trái lại, nhóm điều trị bằng Ritodrine có sự giảm huyết áp tâm trương ở mức đáng kể và kéo dài trong suốt thời gian điều trị. Nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Liên, 2001 ghi nhận huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương bắt đầu hạ từ phút 60 sau liều tấn công và sau khoảng 3 giờ thì gần như trở về bình thường [5]. Nghiên cứu của Phạm Tài 2013 ghi nhận tỉ lệ hạ huyết áp là rất thấp (khoảng 6%), chủ yếu xảy ra trong 60 phút sau liều tấn công [7]. Và sau khoảng 3 giờ trở về bình thường. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở trên đều sử dụng phác đồ tấn công bằng Adalat 10mg viên nang mềm, sử dụng qua đường ngậm dưới lưỡi. Dạng bào chế và đường dùng này cho tác dụng rất nhanh nên dễ gây hạ huyết áp và đều được khuyến cáo không sử dụng trong lâm sàng nữa [9]. Theo khuyến cáo mới nhất của ACOG năm 2016 [2], các TDKMM của Nifedipine thường xuất hiện khi điều trị kết hợp với thuốc giảm gò Magnesium sulfate. Nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp được điều trị kết hợp với Magnesium sulfate trong quá trình sử dụng Nifedipine với mục đích bảo vệ não thai nhi.

5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ thành công kéo dài được thai kỳ \geq 48 giờ ở thai phụ dọa sinh non có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần được điều trị bằng Nifedipine là 70,5% (KTC 95% từ 66,6 đến 74). Xác suất điều trị thành công tích lũy đạt hơn 50% khi tổng liều điều trị đạt tối thiểu là 5 liều. Thời gian kéo dài tuổi thai trung bình là 21 ngày.

Tỉ lệ thai phụ và thai nhi có tác dụng không mong muốn của Nifedipine trong quá trình điều trị là 6,4%, thường xuất hiện thoáng qua sau liều tấn công.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bệnh viện Từ Dũ, Chuyên dạ sinh non, trong Phác đồ điều trị sản phụ khoa: 140 - 147, 2019.
- [2] American College of Obstetricians và Gynecologists, Management of preterm labor: Practice Bulletin no. 171. Obstet Gynecol, 128(4): e155-e164, 2016.



- [3] U Ulmsten et al., Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Archives of gynecology, 229(1): 1-5, 1980.
- [4] U Ulmsten, Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. Archives of gynecology, 236(2): 69-72, 1984.
- [5] Huỳnh Thị Mỹ Liên, Hiệu năng của Nifedipine trong điều trị dọa sanh non, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, 2001.
- [6] Purushottam BJ, Veena BD, Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor and analysis of side effects, The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 61(5): 534-537, 2011.
- [7] Phạm Tài, Hiệu quả của Nifedipine trong điều trị dọa sinh non ở thai kỳ 28 - 34 tuần tại Bệnh viện Hùng Vương, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, 2013.
- [8] James EF II et al., A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 163(1): 105-111, 1990.
- [9] Laura Means et al., Safety of Immediate-release nifedipine, Journal of cardiovascular pharmacology, 68(5): 395-399, 2016.