

SỞ Y TẾ TỈNH PHÚ THỌ
BỆNH VIỆN SẢN NHI TỈNH PHÚ THỌ

BS HOÀNG THỊ CHUNG

HIỆU QUẢ CỦA NIFEDIPINE TRONG ĐIỀU TRỊ
DỌA ĐỂ NON TẠI KHOA SẢN I BỆNH VIỆN SẢN NHI
TỈNH PHÚ THỌ TRONG NĂM 2023

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số:

ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ

Phú Thọ, năm 2023

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đẻ non vẫn còn là một trong những vấn đề được quan tâm hàng đầu ở nước ta cũng như trên toàn thế giới.

Theo tổ chức y tế thế giới (WHO) 2017 chuyển dạ sinh non(CDSN) có thể được mô tả là sự xuất hiện của các cơn co tử cung thường xuyên làm xóa mờ cổ tử cung dẫn đến em bé được sinh ra còn sống khi ở tuổi thai trước 37 tuần của thai kỳ, nó là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và các bệnh tật nghiêm trọng đến sức khỏe ở trẻ sơ sinh[1],[2]. CDSN có liên quan đến 50-75% các ca tử vong sơ sinh và 50% tỷ lệ mắc bệnh sơ sinh như: Hội chứng suy hô hấp, bệnh phổi mãn tính, xuất huyết não, nhiễm trùng huyết, bại não và các dạng giảm phát triển thần kinh khác, mù, điếc bẩm sinh...trên toàn thế giới[3-5].Đặc biệt CDSN dẫn đến các gánh nặng về nhân lực y tế, kinh tế y tế do đòi hỏi các cơ sở y tế cần đầu tư các trang thiết bị chuyên dụng đặc biệt để chăm sóc sức khỏe cho trẻ sinh non và những bất lợi về kinh tế xã hội đối với bệnh nhân bị ảnh hưởng liên quan đến điều trị các biến chứng cho em bé gây ra áp lực và rối loạn trong cuộc sống. CDSN xảy ra trong khoảng 4-15% của tất cả các trường hợp mang thai và tỷ lệ này đã tăng lên trong những năm gần đây [6].Tỷ lệ CDSN thay đổi tùy theo quốc gia và khu vực: tỷ lệ này xấp xỉ 5% ở một số quốc gia ở Bắc Âu nhưng trên 15% ở một số quốc gia cận Sahara, Châu Phi và châu Á[7].

Tỷ lệ bệnh tật và tử vong liên quan đến CDSN tỷ lệ nghịch với tuổi thai khi sinh. Sử dụng thuốc giảm co có thể trì hoãn việc sinh bằng cách gây giãn hoặc cắt cơn co tử cung. Dùng các thuốc giảm co giúp cải thiện tỷ lệ sống ở trẻ sơ sinh. Cụ thể theo WHO 2015 trẻ sơ sinh có cơ hội sống tăng thêm 3% cho mỗi 24 giờ chậm chuyển dạ, nhờ can thiệp cấp cứu sơ sinh và áp dụng các phương pháp điều trị như Corticoid... trước sinh [8],[9]. Hiện tại có 6 nhóm thuốc giảm co thường được sử dụng bao gồm:(1) nhóm Beta-mimetic Agonists:

Ritodrine, Terbutalin, Salbutamol...;(2) nhóm chẹn kênh calci: Nifedipin, Nicardipin...;(3) nhóm anti-Prostaglandin: Indomethacin...;(4) nhóm anti receptor oxytocin: Atosiban...;(5) Magnesium Sulfate và (6) nhóm Nitrate: Nitroglycerin. Tuy nhiên do có nhiều tác dụng phụ nên theo WHO 2015 và NICE 2015 nhóm thuốc giảm co dờng Beta-mimetic Agonists không nên sử dụng trên lâm sàng, còn nhóm Nitrate thì ít sử dụng trên lâm sàng [10]. Theo nghiên cứu của tác giả Reinebrant năm 2015 gồm 20 nghiên cứu trên 1509 thai phụ cho thấy thuốc giảm co tử cung Nifedipin ít tác dụng phụ hơn so với Betamimetics và Magiesulfat nhưng chi phí rẻ hơn gấp nhiều lần so với dung Atosiban [11].

Tại bệnh viện Sản nhi tỉnh Phú Thọ hằng năm tiếp nhận điều trị cho nhiều sản phụ có dấu hiệu dọa sinh non và thuốc được sử dụng nhiều nhất để giảm hoặc cắt cơn co là Nifedipin. Với mong muốn góp phần làm giảm số lượng trẻ sơ sinh non nhờ vào việc điều trị có hiệu quả những trường hợp dọa đẻ non bằng một dược chất có sẵn, rẻ tiền mà thế giới đã sử dụng rộng rãi, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài:

“Hiệu quả của Nifedipine trong điều trị dọa đẻ non tại khoa Sản I Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ trong năm 2023”

Với mục tiêu:

- 1. Trình bày đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của dọa đẻ non*
- 2. Nhận xét về kết quả và tác dụng phụ của thuốc Nifedipin trong điều trị dọa đẻ non*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Đặc điểm của đẻ non.

1.1.1 Định nghĩa đẻ non.

Từ trước tới nay đã có nhiều tác giả đưa ra các định nghĩa khác nhau về đẻ non. Đa số các tác giả đều dựa vào ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng và/hoặc trọng lượng của thai sau khi sinh.

Theo toor chức Y tế thế giới, đẻ non là cuộc chuyển dạ xảy ra từ 22 đến hết tuần thai thứ 37 của thai kỳ hoặc 259 ngày tính từ ngày đầu kỳ kinh cuối cùng[12].

Tại Việt Nam, theo hướng dẫn quốc gia 2016 về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản, tuổi thai đẻ non là từ hết 22 tuần đến hết 37 tuần thai tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng [13]

1.1.2. Tỷ lệ đẻ non ở Việt Nam và một số nước.

Tổ chức Y tế thế giới ước tính trên toàn thế giới năm 2016 nhóm nguyên nhân này chiếm khoảng 16% tổng số ca tử vong nói chung ở trẻ em dưới 5 tuổi và chiếm 35% trong số tử vong sơ sinh. Tình hình dịch tễ dọa đẻ non trên toàn thế giới trong những năm gần đây đã thay đổi nhiều, đặc biệt thay đổi theo chất lượng y tế và tiềm năng kinh tế của khu vực và các quốc gia.

Tỷ lệ đẻ non trên thế giới ước tính khoảng 11%. Ở những nước châu Âu người dân có mức sống cao hơn, nền y học phát triển hơn, tỷ lệ đẻ non thấp hơn các vùng khác trên thế giới khoảng 5%, trong khi những nước châu Phi với mức sống thấp hơn, nền y học kém phát triển hơn có tỷ lệ đẻ non cao nhất, khoảng 18%[14]. Theo nghiên cứu của WHO mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ đẻ non ra đời. Trên 1 triệu trẻ đẻ non có liên quan đến biến chứng của đẻ non[12]

Tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có thống kê trên cả nước về tỷ lệ đẻ non mà chỉ có những nghiên cứu tại từng vùng miền hoặc từng bệnh viện. Tùy từng tình hình nghiên cứu tỷ lệ này dao động vào khoảng 7-11%.

Theo Nguyễn Việt Tiến và Phạm Thị Thanh Hiền tại Viện BMTSS năm 1985 tỷ lệ đẻ non là 17,6%, năm 1986 là 16,9% [15].

Nghiên cứu của Trương Quốc Việt, Phan Thành Nam về nhóm thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non phải nhập viện tại khoa sản bệnh lý Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2012 và 2013, tỷ lệ đẻ non là 35,2%, và 37,2%. [16]

1.1.3 Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ:

1.1.3.1. Tiền sử đẻ non.

Tiền sử đẻ non là yếu tố nguy cơ lớn nhất tiên lượng đẻ non ở những lần mang thai tiếp theo. Nguy cơ này đặc biệt tăng cao khi lần mang thai gần nhất đẻ non hoặc thai phụ có nhiều lần đẻ non trước đó

Nghiên cứu của Rafael cho thấy những thai phụ có tiền sử mang song thai đẻ non trước 34 tuần thì lần mang thai này sẽ tăng nguy cơ đẻ non so với những thai phụ không có tiền sử đẻ non (OR=9,67 ; 95%CI=3,07-30,37) [17]. Những thai phụ có tiền sử đẻ non khi mang đơn thai ở lần thai trước nếu lần tiếp theo mang song thai thì nguy cơ đẻ non sẽ tăng lên đáng kể :56,9% so với 20,9% nếu lần đầu đẻ đủ tháng (OR=0,5 ; 95%CI=3,8-6,6)

Liên quan đến tiền sử phá thai, một nghiên cứu tổng quan hệ thống năm 2016 bao gồm 36 nghiên cứu nhỏ cho thấy tỷ lệ đẻ non ở những thai phụ có tiền sử phá thai cao hơn một chút so với thai phụ không có tiền sử phá thai (5,7% so với 5%), nguy cơ này tăng lên theo số lần phá thai [18]. Cho đến nay, theo nghiên cứu của Nguyễn Duy Ánh và cộng sự nhận thấy rằng tỷ lệ nạo phá thai ở trẻ vị thành niên khá cao, và được tiến hành thủ thuật tại phòng khám tư đây cũng là nhóm nguyên nhân góp phần tăng tỉ lệ đẻ non tại Việt Nam [19],[20],[21]

1.1.3.2. Đa thai :

Ước tính chỉ có 2-3% các trường hợp mang thai là đa thai nhưng trong số trẻ đẻ non tỷ lệ trẻ sinh từ các bà mẹ mang đa thai chiếm 17% số trẻ đẻ non trước 37 tuần và 23% số trẻ đẻ non trước 32 tuần [22]. Hiện nay trên thế giới cũng như ở Việt Nam kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ngày càng phát triển, chỉ định ngày càng rộng rãi làm cho số lượng thai phụ mang đa thai ngày càng nhiều và số trẻ đẻ non do đa thai ngày càng tăng. Cơ chế đẻ non do đa thai có thể do tử cung căng giãn quá mức, làm cổ tử cung bị ngắn lại, ngoài ra các biến chứng do song thai mang lại như hội chứng truyền máu có thể phải kết thúc thai kỳ sớm ở tuổi thai non tháng.

1.1.3.3 Nhiễm khuẩn âm đạo :

Một số loài vi sinh vật gây viêm âm đạo cũng là yếu tố nguy cơ với đẻ non như *Group B streptococci*, *Clamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas vaginalis* và giang mai [23] [24]. Cơ chế gây ra đẻ non của nhiễm khuẩn có thể do quá trình sản xuất ra phospholipase A2 hoặc trực tiếp sản xuất ra prostaglandin.

Ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm khuẩn đường sinh dục dưới ở 588 phụ nữ đã lập gia đình tại Hà Nội tại 2 quận là khá cao, theo nghiên cứu của Nguyễn Duy Ánh và cộng sự, lần lượt chiếm 70,1%(quận Cầu Giấy)[25] và 86,7%(quận Đông Anh)[26] ; trong đó 2 nguyên nhân thường gặp nhất được Nguyễn Duy Ánh chỉ ra là *Clamidia trachomati*, *Trichomonas vaginalis* đều là tác nhân gây đẻ non đã đề cập ở trên[27],[28]. Kết quả này cho thấy nguy cơ đẻ non có thể tồn tại từ trước ở những thai phụ này và trong quá trình mang thai, do điều kiện và ý thức vệ sinh chưa cao

1.1.3.4 Ra máu âm đạo :

Chảy máu ở màng ối với triệu chứng lâm sàng là ra máu âm đạo từ lỗ trong ba tháng đầu hoặc 3 tháng giữa của thai là một trong những yếu tố nguy cơ của đẻ non và ôi vỡ sớm. Nghiên cứu gần nhất của Szymusik năm 2015 so

sánh nguy cơ đẻ non của nhóm 497 thai phụ ra máu âm đạo trong 3 tháng đầu với nhóm không bị ra máu âm đạo cho thấy ra máu âm đạo làm tăng nguy cơ đẻ non (OR=2,11 ; 95%CI=1,43-3,1), đặc biệt là nguy cơ đẻ non trước 28 tuần (OR=3,76 ;95%CI=0,97-17,06)[29]

1.1.3.5 Các yếu tố về cổ tử cung và tử cung :

- Cổ tử cung ngắn :nhiều nghiên cứu đã nhận thấy mối liên quan giữa độ dài cổ tử cung và đẻ non. Tỷ lệ đẻ non tăng lên khi độ dài cổ tử cung ngắn và ngược lại. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Duy Ánh, Lê Quang Hòa năm 2017 cho thấy phụ nữ mang thai từ 16 đến 34 tuần , chiều dài cổ tử cung <25mm làm tăng nguy cơ đẻ non với độ nhạy 83,3%, độ đặc hiệu 88,6% [30],[31].

- Nguyên nhân tại chỗ (tử cung) : tử cung dị dạng, tử cung kém phát triển, tử cung dính một phần(5%),nhưng nguyên nhân này thì nguy cơ đẻ non là 40%.Các dị dạng thường gặp: tử cung hai sừng, một sừng, tử cung kém phát triển, vách ngăn tử cung. Hở eo tử cung nguy cơ sảy thai và đẻ non gần 100% nếu không được điều trị.



Hình 1.1.

- A. Cổ tử cung bình thường;
- B. Hở eo tử cung;
- C. Khâu vòng cổ tử cung

- Bất thường mắc phải ở tử cung: Dính buồng tử cung, u xơ tử cung, tử cung có sẹo.

- Các can thiệp phẫu thuật tại cổ tử cung như khoét chóp.

1.1.3.6. Các yếu tố nguy cơ khác:

- Sang chấn trực tiếp vào vùng tử cung hoặc vùng lân cận như phẫu thuật ổ bụng. Đôi khi có những sang chấn không mạnh nhưng liên tục cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến dọa đẻ non.

- Nghề nghiệp: các nghề tiếp xúc với hoá chất độc, lao động nặng, căng thẳng.

- Rối loạn cao huyết áp do thai: Tiền sản giật - sản giật (9%).

- Miễn dịch: Hội chứng kháng thể kháng Phospholipid

- Mẹ mắc các bệnh toàn thân như : tiền sản giật, sản giật, thiếu máu nặng, bệnh tim, bệnh thận, bệnh gan....

1.1.3.7. Không rõ nguyên nhân:

Có trên 50% các cuộc chuyển dạ ĐN là không tìm thấy nguyên nhân[1]. Chính vì vậy mà việc phòng và điều trị đẻ non là một việc làm cấp bách và là vấn đề hết sức nan giải.

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh của chuyển dạ đẻ non.

Cơ chế bệnh sinh của chuyển dạ đẻ non rất phức tạp, cho tới nay chưa có một cơ chế nào có thể giải thích một cách chuẩn xác nhất về ĐN. Có nhiều giả thuyết được đưa ra và trong số đó có một số giả thuyết thường được đề cập tới là:

1.1.4.1. Thuyết cơ học:

Người ta cho rằng: Chuyển dạ đẻ xảy ra là do sự căng sẵn quá mức của tử cung. Các trường hợp như đa ối, song thai, tử cung nhi tính đều dễ phát sinh chuyển dạ ĐN và thực tế cũng đã chứng minh điều này.

1.1.4.2. Thuyết Prostaglandin (PG)

PG được tổng hợp ngay tại màng của tế bào. PG có hai tác động lên cơ tử cung:

- Chúng có tác dụng tăng cường mối liên kết giữa các sợi cơ ở các vị trí nối.

- Chúng kích thích dòng calci đi vào trong tế bào và kích thích giải phóng calci từ các lưới tương tự.

Các prostaglandin những chất có thể thay đổi hoạt tính co bóp của cơ tử cung. Sự sản xuất PGF và PGE_{2a} tăng dần trong quá trình thai nghén và đạt tới giá trị cao trong nước ối và màng ối trong cơ tử cung vào lúc bắt đầu chuyển dạ. Đẻ non xuất hiện khi nồng độ PG tăng cao. Có nhiều nguyên nhân làm cho PG tăng cao như hậu quả của các phản ứng viêm hoặc do dùng thuốc...Người ta có thể gây chuyển dạ ở bất kỳ tuổi thai nào bằng cách tiêm PG. PG làm chín muồi cổ tử cung do tác dụng lên chất collagen của cổ tử cung. Mặt khác người ta cũng có thể ức chế chuyển dạ bằng cách sử dụng các thuốc ức chế tổng hợp các PG trong điều trị dọa đẻ non[32],.

1.1.4.3. Thuyết estrogen và progesteron:

Estrogen là một hormon có tác dụng làm phát triển cơ tử cung, đồng thời nó cũng có tác dụng làm tăng đáp ứng của cơ TC với oxytocin. Trong khi đó progesteron có tác dụng làm giảm đáp ứng của oxytocin lên cơ TC.

Trong quá trình thai nghén estrogen và progesteron tăng dần theo một tỷ lệ nhất định. Progesteron giảm đột ngột trước khi chuyển dạ vài ngày làm thay đổi tỷ lệ giữa estrogen và progesteron điều này được coi như là tác nhân gây chuyển dạ.

1.1.4.4. Vai trò của oxytocin:

Oxytocin là một hormon của vùng dưới đồi có tác dụng co cơ tử cung. Người ta đã xác định được sự tăng tiết oxytocin ở thùy sau tuyến yên của người mẹ trong chuyển dạ đẻ và đạt mức tối đa khi rặn đẻ.

Theo Reece E. A và cộng sự, truyền oxytocin có thể gây chuyển dạ khi thai nghén gần đủ tháng. Mức oxytocin trong máu mẹ tăng ít ở trước và trong giai đoạn I của chuyển dạ, nó chỉ tăng nhiều ở giai đoạn II và sau đẻ. Oxytocin

không có mặt ở những chỗ nối giữa những tế bào cơ TC để gây cơn co TC, như vậy oxytocin không phải là chất đầu tiên để khởi phát chuyển dạ, nó có thể là chất tạo lực cơn co tử cung. Mức oxytocin ở động mạch rốn cao hơn tĩnh mạch rốn và máu mẹ, điều này gợi ý rằng nguồn oxytocin đầu chuyển dạ có thể có nguồn gốc từ thai. Số các thụ cảm thể oxytocin ở màng tế bào cơ TC tăng lên theo tuổi thai và tăng nhiều hơn khi chuyển dạ làm cho cơ tử cung nhạy cảm hơn với oxytocin vì thế làm cơn co TC gây chuyển dạ. Tóm lại oxytocin không đóng vai trò quan trọng trong gây chuyển dạ đẻ mà chủ yếu thúc đẩy quá trình chuyển dạ đang diễn ra[33].

1.1.4.5. Thuyết thần kinh:

Tử cung là một cơ quan chịu đựng sự chi phối của hệ thần kinh thực vật. Người ta cũng cho rằng TC còn có một hệ thần kinh tự động cơ tử cung giống cơ tim và nó có thể tự động để điều khiển cơn co của nó.

Chuyển dạ ĐN có thể phát sinh từ các phản xạ thần kinh sau những kích thích trực tiếp hoặc gián tiếp, đặc biệt là stress về tâm lý.

1.1.4.6. Thuyết nhiễm khuẩn

Các sản phẩm của nhiễm khuẩn có thể kích thích tế bào sản xuất ra các PG từ các phospholipid A₂ (các chất này có trong lysosom, màng tế bào). Khi được tổng hợp các PG gây ra cơn co tử cung và gây chuyển dạ. Nói chung các vi khuẩn gây ra viêm âm đạo, cổ tử cung đều có khả năng sinh ra phospholipidA₂ để tổng hợp ra PG từ màng rau.

Cơ chế chuyển hóa acid amin tổng hợp thành PGE₂ bởi tế bào ối và chuyển hóa bạch cầu từ acid amin ở nơi sản mạc thành PGE₂ chất trung gian cytokin là chất bài tiết từ hệ thống miễn dịch của vật chủ với nhiễm khuẩn. Ở thai phụ chuyển dạ đẻ, cytokin là interleukine - 1 β (11 - 1). 11 - 6.TNF - α PAF. Sản phẩm của vi khuẩn là các enzym như protease, mucinase và collagenase có thể gây xóa mở sớm CTC, chuyển dạ đẻ non và ối vỡ sớm[23] [24].

1.2. Chẩn đoán dọa đẻ non

1.2.1. Triệu chứng và chẩn đoán dọa đẻ non

Chủ yếu dựa vào hỏi và thăm khám lâm sàng. Chỉ có 40% dọa đẻ non thật còn lại 60% dọa đẻ non giả

1.2.1.1. Triệu chứng cơ năng

- Hỏi để giúp chẩn đoán tuổi thai : hỏi ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng rồi đối chiếu trên bảng tính tuần thai, nếu tuổi thai từ 22-36 tuần gọi là non tháng. Tuy nhiên xác định tuổi thai theo ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng chỉ có giá trị ở người có vòng kinh đều

- Hỏi kỹ tiền sử sản phụ khoa, tiền sử gia đình, điều kiện kinh tế cũng như điều kiện lao động để tìm nguyên nhân gây đẻ non.

+ Đau bụng thành từng cơn, cơn đau mạnh và mau dần, cơn đau có liên quan tới cơn co bóp tử cung

+ Ra huyết : đôi khi có triệu chứng ra huyết, có thể có triệu chứng ra nước ối nếu có vỡ ối kèm theo.

1.2.1.2. Triệu chứng thực thể

- Cơn co tử cung rõ ràng, cách nhau chưa đến 10 phút, không đều, đặc biệt là xuất hiện sau một sang chấn hoặc đi lại nhiều.

- Đo chiều cao tử cung để sơ bộ đánh giá tuổi thai.

- Có sự thay đổi ở đoạn dưới và cổ tử cung: thành lập đoạn dưới sớm, ngội tỳ vào cổ tử cung, cổ tử cung mềm và ngắn lại, có xu hướng mở, bệnh nhân đau lưng, tức nặng bụng dưới hoặc mót rặn.

- Ngoài ra có thể có một số dấu hiệu như ra dịch hồng, ra máu, vỡ ối,...

Để giúp cho quá trình điều trị, người ta phân ra làm 3 mức độ:

+ Dọa đẻ non mức độ nhẹ: có vài cơn co tử cung và có sự thay đổi kín đáo ở cổ tử cung.

+ Dọa đẻ non mức độ vừa: có cơn co tử cung đều đặn, nhiều. Cổ tử cung ngắn lại và hé mở.

+ Dọa đẻ non mức độ nặng:

Cổ tử cung xóa ít nhất 80% hoặc mở ≥ 2 cm.

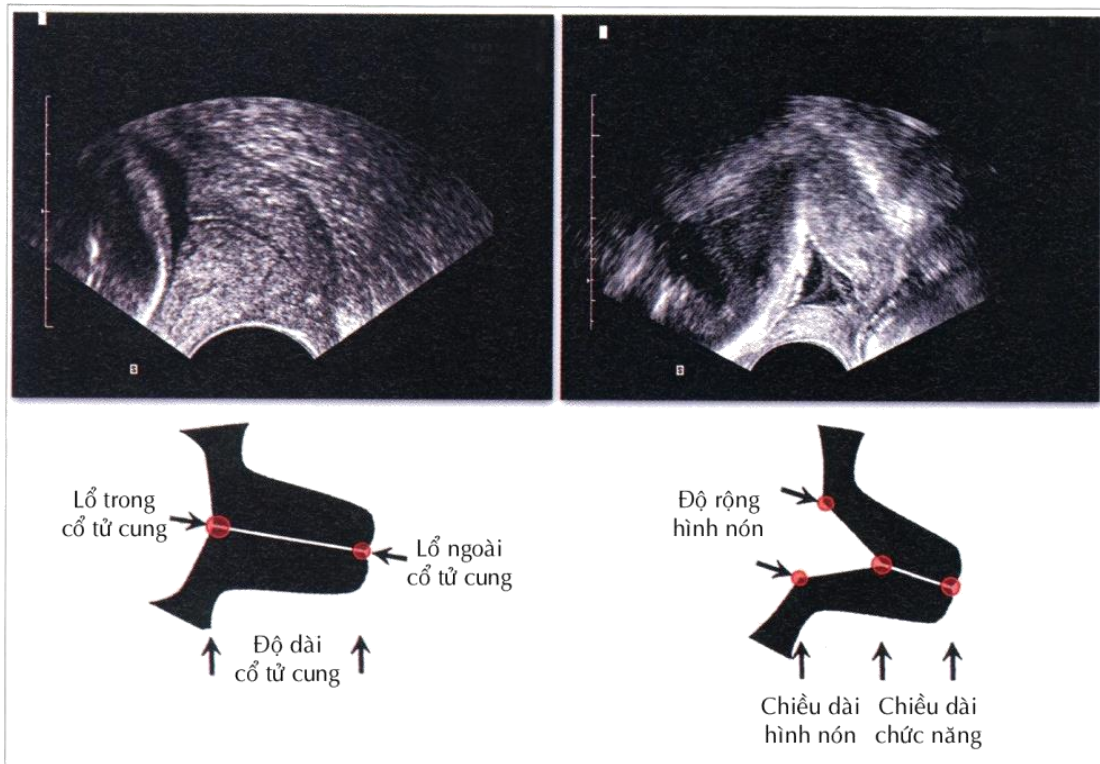
Có sự thay đổi của cổ tử cung theo thời gian qua một người thăm khám.

Có sự thành lập đầu ối hoặc đã vỡ ối

Nếu chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời có thể kéo dài tuổi thai. Nếu điều trị nội khoa không kết quả: cơn co tử cung tiến triển, cổ tử cung mở, cuộc chuyển dạ tiến triển và kết thúc bằng một cuộc đẻ non.

❖ *Cận lâm sàng*

- Siêu âm giúp đánh giá tuổi thai, đánh giá tình trạng thai. Đo chiều dài cổ tử cung giúp chẩn đoán và tiên lượng, nếu chiều dài cổ tử cung < 2 cm tiên lượng giữ thai khó khăn. Phát hiện nguyên nhân đẻ non như dị dạng thai nhi, đa ối, thiếu ối.

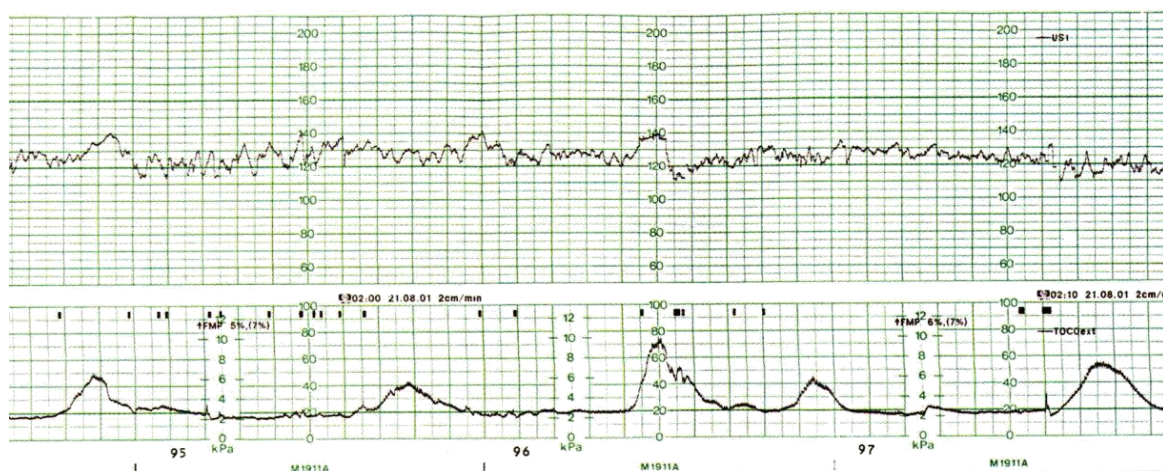


Hình 1.2: Đo cổ tử cung qua siêu âm với mẫu biểu đồ để đo độ dài, chiều dài hình nón và độ rộng cổ tử cung trong chẩn đoán dọa sinh non.

- Test fibronectin: test dương tính khi nồng độ fibronectin > 50ng/ml khả năng xảy ra đẻ non trong vòng 7 ngày ở những thai phụ này sẽ cao hơn 27 lần so với những người có test âm tính.

- Định lượng HCG tại CTC: trên 32mUI/ml nguy cơ đẻ non sẽ cao hơn gấp 20 lần

- Đánh giá thai và theo dõi cơn co bằng Monitoring, có 1 - 2 cơn co đều đặn trong 10 phút.



Hình 1.3. Đánh giá thai và theo dõi cơn co bằng Monitoring, 2 cơn co trong 10 phút ở thai 32 tuần

- Ngoài ra cần làm các xét nghiệm để tìm nguyên nhân và tiên lượng: xét nghiệm vi khuẩn ở cổ tử cung, nước tiểu, CRP, huyết học, sinh hóa máu, men gan...

1.2.2. Triệu chứng và chẩn đoán đẻ non

Chuyển dạ đẻ non không được chẩn đoán và xử trí kịp thời sẽ dẫn đến đẻ non thực sự với các triệu chứng sau :

❖ Triệu chứng cơ năng

- Sản phụ có các triệu chứng của chuyển dạ đẻ non như đã mô tả ở trên
- Triệu chứng đau bụng tăng. Cơn co tử cung mau và mạnh hơn, kèm theo ra dịch hồng hoặc ra huyết, đôi khi có triệu chứng ra nước âm đạo do vỡ ối sớm.

❖ *Triệu chứng thực thể*

- Con co tử cung: có 2 - 3 cơn co tử cung trong 10 phút, tăng dần.
- Cổ tử cung xoá trên 80%, hoặc mở trên 2 cm, đầu ối bắt đầu thành lập hoặc ối vỡ sớm.
- Theo dõi cơn co bằng Monitoring, nếu có 2 - 3 cơn co đều đặn trong 10 phút

❖ *Chẩn đoán phân biệt*

- Các tổn thương CTC, đường sinh dục dưới gây chảy máu âm đạo
- Rau tiền đạo, rau bong non, vỡ tử cung

1.3. Thái độ xử trí:

Một bằng chứng rõ ràng rằng không phải tất cả các cuộc chuyển dạ xảy ra đều dẫn đến đẻ non nếu chúng ta điều trị phù hợp và theo dõi một cách chặt chẽ. Việc kéo dài thời gian sống của thai nhi trong tử cung phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: Tần số cơn co tử cung, cường độ cơn co tử cung, hiện tượng xoá mở cổ tử cung...

Điều trị giữ thai là biện pháp được nghiên cứu và áp dụng nhiều nhất. Thuốc điều trị dọa ĐN thường tập trung vào việc cắt cơn co tử cung, và xu hướng tiếp tục tìm kiếm các thuốc ngăn cản cơ trơn theo cơ chế tác động chọn lọc trên cơ trơn.

1.3.1. Chế độ sinh hoạt, nghỉ ngơi:

Đóng vai trò rất quan trọng trong việc điều trị, chỉ riêng việc nghỉ ngơi tuyệt đối tại giường đối với sản phụ ĐN cũng đã thành công trong việc ức chế chuyển dạ tới 50% các trường hợp[34]. Tư thế nằm tốt nhất là nằm nghiêng trái để cải thiện tuần hoàn tử cung - rau.

Ngoài ra trong một số trường hợp bệnh nhân quá lo lắng về tình trạng bệnh của mình thì có thể dùng thuốc an thần để giảm lo lắng. Thường dùng là nhóm thuốc Diazepam với liều thấp và không được dùng kéo dài.

1.3.2. Sử dụng thuốc giảm co

Có rất nhiều thuốc đã và đang được áp dụng để làm giảm cơn co tử cung theo các cơ chế khác nhau. Mỗi thuốc có liều lượng và cách sử dụng khác nhau và đều có những ưu điểm riêng. Người ta có thể sử dụng đơn thuần một loại thuốc hoặc phối hợp nhiều loại thuốc điều trị.

1.3.2.1. Giảm co thắt cơ trơn Spasfon

Thành phần gồm có phloroglucinol (bezentrinol 1 - 3 - 5) và dẫn chất methyl hóa là trimethyl phloroglucinol (trimethoxy benzentrinol 1 - 3 - 5). Thuốc có tác dụng trực tiếp lên màng tế bào cơ trơn bằng cách ức chế enzym phosphodiesterase trên một trường lực cơ tăng thái quá, do đó làm giảm calci trong tế bào và gây giãn cơ.

Trong điều trị dọa đẻ non thuốc được dùng với liều uống 80mg - 320mg/ngày, đường tiêm dùng 40-12mg/ngày, có thể dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

1.3.2.2. Các thuốc Betamimetich: là thuốc β hướng giao cảm

* **Ritodrin:** Có tác dụng ưu thế trên thụ cảm β_2 do đó thuốc có tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn của tử cung và của phổi.

Cách dùng:

Dùng đường truyền tĩnh mạch đến khi cắt được cơn co thì dùng đường uống để duy trì

* **Rerbutalin:** là dẫn xuất của phenylethylamine có tác dụng chọn lọc trên thụ cảm β_2 nên ức chế cơn co tử cung. Thuốc được dùng bằng đường truyền tĩnh mạch.

* **Các loại Betamimetic khác:** gồm: Orciprenaline, Nylidrine, Fenetrol, Heroprenaline đang được sử dụng rộng rãi nhiều nơi trên thế giới.

* **Salbutamol:**

- Tác dụng: kích thích chọn lọc lên thụ thể β_2 (có ở cơ trơn phế quản, cơ tử cung, cơ trơn mạch máu), tác dụng trên thụ thể β_1 (có ở cơ tim) kém hơn rất

hiều. Do có tính chọn lọc đó mà với liều điều trị thông thường tác dụng của salbutamol lên tim không nhiều. Với liều điều trị thông thường có tác dụng kích thích chọn lọc lên thụ thể β_2 ở các sợi cơ trơn của tử cung do đó làm giảm biên độ tần số và thời gian co cơ tử cung.

- Tác dụng phụ :

+ Tuần hoàn : nhịp xoang nhanh ở mẹ hoặc ở thai, đánh trống ngực.

+ Toàn thân :đỏ mề hôi, chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ.

+ Cơ xương :run (đặc biệt là run tay), chuột rút.

+ Tiêu hóa : buồn nôn, nôn.

+ Chuyển hóa : hạ kali máu, tăng đường huyết.

+ Phản ứng quá mẫn : nổi mào đay, phù, phù phổi.

1.3.2.3. Thuốc đối kháng với oxytocin (Tractocile)[35] :

Oxytocin được biết là có tác dụng thông qua cơ chế thần kinh tác động lên màng tế bào để giải phóng ra calci. Oxytocin cũng được hoạt động gián tiếp để giải phóng ra Prostaglandin trong màng rụng và rau thai vì vậy nó đóng góp vào việc hình thành cơn co tử cung và sự chín muồi cổ tử cung.

Tractocile có tên hóa học là : (3-mercaptopropanoic acid) - 2 -(O-ethyl - D-tyrosine)- 4 - L - threonine - 8 - ornithine - oxytocin, có công thức hóa học là $C_{43}H_{67}N_{11}O_{12}S_2$. Có khối lượng phân tử nặng 993,5 Dalton và ở dạng muối acetate.

Tractocile hoạt động bằng cách cạnh tranh receptor với oxytocin trong cơ tử cung và điện thế ở màng rụng. Kết quả nghiên cứu cho thấy với liều điều trị thông thường đã giảm sự co bóp cơ tử cung và giảm việc phóng thích PG của oxytocin. Những nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng Tractocile cũng có sự ngang bằng nếu không có mối quan hệ lớn hơn receptor Vactocile so với receptor của oxytocin bởi vì sự tương thích hóa học gần của chúng.

Tính đặc hiệu trên TC của Tractocile cung cấp thông tin về độ an toàn hơn cho cơ TC và là sự lựa chọn có hiệu quả đối với cơn co tử cung hiện tại

nhưng cũng có tác dụng phụ trên nhiều cơ quan khác nhau. Tuy nhiên, bởi vì tác dụng trong máu của Tractocile trên receptor Vasopressin cũng có nguy cơ gây ra hàng loạt các tác dụng phụ : ảnh hưởng đến sự bài tiết của thận, co mạch và kích thích hormon adrenocorticotrophin. Những nghiên cứu lâm sàng đã thất bại khi chứng minh bất kỳ một tác dụng phụ nào nêu trên và trái lại nó lại chỉ ra rằng Tractocile được hy vọng ít nhất có thể so sánh được với các tác nhân khác bởi vì đáp ứng nhiều nguyên nhân trong dọa đẻ non.

Giống như tất cả các thuốc khác Tractocile có các tác dụng phụ thường gặp như : buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, bừng nóng, nôn, nhịp tim nhanh, huyết áp hạ, phản ứng tại chỗ tiêm và đường huyết tăng cao.

Ngoài ra còn có tác dụng phụ khác : mất ngủ, ngứa, nổi mề đay. Tác dụng hiếm gặp : chảy máu sau đẻ.

1.3.2.4. Thuốc đối kháng calci :

Nồng độ calci ngoài tế bào lớn gấp 10.000 lần trong tế bào. Khi ở trạng thái nghỉ ngơi màng tế bào hầu như không thấm với calci. Calci đi vào trong tế bào qua các kênh nhờ vào quá trình vận chuyển tích cực. Khi nồng độ calci trong tế bào tăng lên sẽ kích thích tế bào giải phóng các PG và gây ra sự co cơ.

Thuốc ức chế kênh calci có tác dụng trên các kênh có điện thế phụ thuộc, ức chế dòng calci đi vào trong tế bào khi màng tế bào khử cực do đó làm giảm co cơ. Đối với hệ tim mạch và hô hấp thuốc được ghi nhận là có sự giảm đáng kể sức cản động mạch trong khi hệ thống tĩnh mạch lại không thay đổi và thuốc dường như chỉ có tác dụng ở thể tích tưới máu bình thường thì thuốc không có tác dụng thay đổi huyết áp. Trên tử cung, các thuốc này được ghi nhận tác dụng làm duỗi các sợi cơ trơn tử cung, làm giảm tần số biên độ, trương lực cơ bản của các cơn co tử cung. Tác dụng này còn được thấy ngay cả khi các cơn co được gây ra bởi oxytocin hay các PG.

- **Magiesi sulfat** : có tác dụng bằng cách ngăn sự khuếch tán của calci vào cơ tử cung do đó nồng độ calci trong tế bào thấp và cơ tử cung ở trạng thái nghỉ ngơi[3].

► **Nifedipin**

Năm 1964, A. Fleckenstein lần đầu tiên đưa ra khái niệm về thuốc chẹn dòng calci hay phong tỏa kênh calci. Ngày nay chúng còn được gọi là các thuốc ức chế calci, thuốc đối kháng với calci, thuốc chẹn kênh calci.

Đầu năm 1970, A. Fleckenstein và Singh đã chia chúng thành các nhóm nhỏ. Nifedipin thuộc nhóm Dihydropyridin, nhóm này có tác dụng dẫn mạch, tác dụng lên cơ trơn, rất ít có tác dụng lên dẫn truyền[45].

Các thuốc chẹn kênh calci được sử dụng rộng rãi trong các bệnh lý về tim mạch (tăng HA, đau thắt ngực đi kèm với bệnh xơ mỡ động mạch,...) nó cũng được dùng điều trị hạ áp trong các trường hợp tiền sản giật trong lĩnh vực sản khoa[26].

- Cơ sở hoạt động của các thuốc ức chế calci trong điều trị dọa đẻ non :

Các thuốc dihydropyridin ở đây là Nifedipin làm giảm dòng ion calci qua màng vào trong tế bào thông qua kênh calci chậm, có tác dụng duỗi các sợi cơ trơn mạch máu, cơ trơn tử cung và bàng quang. Hiệu quả dẫn mạch của thuốc này được chỉ ra ở mức độ tuần hoàn ngoại biên và hệ thống tĩnh mạch lại không thay đổi. Điều này chứng minh cho việc sử dụng các thuốc ức chế calci với thể tích máu bình thường thì không làm thay đổi huyết áp một cách có ý nghĩa. Đây chính là lý do để hiện nay người ta có thể sử dụng thuốc ức chế calci với liều lượng lớn nhằm giảm co mà không sợ tụt huyết áp[36].

Ở mức độ vi mô, những dihydropyridin tác dụng duỗi các sợi cơ trơn ở cơ tử cung. Chúng làm giảm trương lực cơ bản, cũng như tần số và biên độ của các cơn co tử cung. Hiệu quả giãn cơ này được thấy ngay cả khi các cơn co được gây bởi các chất như Oxytocin hay Prostaglandin.

- Cấu trúc hóa học :

Nifedipine có công thức phân tử là : $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Công thức cấu tạo : 3,5-pyridinedicarboxylic acid, 1,4-dihydro 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-dimethyl ester.

*Dược lực học :

Nồng độ calci ngoài tế bào cao hơn gấp khoảng 10.000 lần so với trong tế bào vì khi nghỉ ngơi hầu như màng tế bào không thấm với Ca^{++} . Calci vào trong tế bào hoặc vào lưới tế bào thông qua các kênh phụ thuộc điện thế màng tế bào nhờ quá trình vận chuyển tích cực.

Nifedipin là một chất đối kháng calci thuộc nhóm 1,4- dihydropyridine. Nó làm giảm dòng ion calium qua màng tế bào vào trong tế bào thông qua kênh calci chậm. Nifedipin đặc biệt áp dụng lên tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn của động mạch vành và các mạch máu đối kháng ngoại biên.

Ở tim, Nifedipin làm dẫn động mạch vành, đặc biệt là các mạch máu lớn, ngay cả ở phần thành mạch tự do của vùng hẹp động mạch bán phần. Ngoài ra Nifedipin còn làm giảm trương lực cơ trơn động mạch vành và ngăn ngừa sự co thắt mạch. Kết quả sau cùng làm tăng lưu lượng máu sau chỗ hẹp và tăng cung cấp oxy. Nifedipin làm giảm trương lực cơ trơn tiểu động mạch, do đó là giảm kháng lực ngoại biên và giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị Nifedipin, có thể có tăng phản xạ nhịp tim tạm thời và làm tăng cung lượng tim. Tuy nhiên sự gia tăng này không đủ bù trừ cho tình trạng dẫn mạch. Hơn nữa Nifedipin tăng sự bài tiết muối nước khi dùng ngắn hạn và dài lâu.

•Dược động học.[37],[38]

+Adalat dạng viên nang (Adalat 10mg) : sau khi uống Adalat được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và hiện diện trong máu sau khoảng vài phút. Nếu dùng đường ngậm dưới lưỡi hấp thu đạt tới 100% nhất là sau khi cắn vỏ nang. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 3 giờ, độ khả dụng sinh học tuyệt đối của Adalat khoảng 50%. Nifedipin gần như được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa này

được đào thải qua nước tiểu, 5% - 15% được đào thải qua phân. Nifedipin không bị biến đổi chỉ được tìm thấy dạng vết trong nước tiểu (<1%). Dạng viên nang có tác dụng trong khoảng 6 giờ.

+Adalat viên tác động kéo dài (Adalat Retard 20mg) : ở dạng này Nifedipin được bào chế dưới dạng vi tinh thể có vận tốc hòa tan chậm, mức độ hấp thu do đó cũng chậm hơn so với viên nang. Nồng độ huyết tương đạt từ 2 - 4 giờ sau uống. Đỉnh hấp thụ bị thấp và sự đào thải chậm là hậu quả của việc giảm vận tốc hấp thu. Tuy nhiên, lượng Nifedipin được hấp thu cũng tương tự như đối với dạng viên nang (95%). Các đặc tính dược động học còn lại tương tự như dạng viên nang. Độ sinh khả dụng khoảng 70%.

+Adalat dạng viên nén thẩm thấu (Adalat LA 30mg) : sau khi uống nồng độ Nifedipin tăng từ từ và đạt đến trị số tối đa trong vòng 6 - 8 giờ và giữ ở mức này cơ hơi giảm một chút cho đến sau 24 giờ. Người ta không thấy có sự tích lũy lại thuốc khi dùng lặp lại. Nifedipin được hấp thu >90%. Độ sinh khả dụng từ 45 - 68%. Các đặc tính dược động về chuyển hóa và đào thải tương tự như ở dạng viên nang. Sau khi được uống vào cơ thể, lớp màng bán thấm có tính trơ của viên thuốc không bị biến đổi trong quá trình di chuyển qua ruột và được đào thải qua phân dưới dạng một lớp màng không tan.

*Chuyển hóa và thải trừ.[37],[38]

Nifedipin gần như được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa này được đào thải qua thận từ 70 - 90%, khoảng từ 5 - 15% được đào thải qua phân, Nifedipin không bị biến đổi chỉ được tìm thấy ở dạng vết trong nước tiểu (<1%).

Nifedipin không thẩm phân được.

*Chỉ định và chống chỉ định[38] :

- Chỉ định :

Adalat 10mg.

+ Điều trị cao huyết áp.

+ Điều trị cơn cao huyết áp.

+ Điều trị triệu chứng Raynaud nguyên phát hoặc thứ phát.

Adalat Retard 20mg :

+ Cao huyết áp.

+ Điều trị cơn đau thắt ngực ổn định mãn tính.

Adalat LA 30mg :

+ Cao huyết áp.

+ Điều trị cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính.

- Chống chỉ định :

+ Mẫn cảm với Nifedipin.

+ Choáng tim.

+ Không dùng Nifedipin dạng thích nhanh trong điều trị cơn đau thắt ngực không ổn định và sau một nhồi máu cơ tim mới.

+ Trong thời gian dùng thuốc không cho con bú vì thuốc được bài tiết qua sữa mẹ.

* Tương tác thuốc [37],[38]:

Nifedipin làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác và các thuốc gây dẫn mạch khác.

- Không nên phối hợp với Cyclosporine, Dantrolene.

- Thận trọng khi phối hợp với :

+ Thuốc chẹn Alpha 1 (alfuzocine, prazosin) : tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể gây huyết áp tư thế.

+ Cimetidine: tăng tác dụng hạ huyết áp của Nifedipine.

+ Phenytoin: tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương với các dấu hiệu quá liều (chủ yếu là các dấu hiệu thần kinh).

* Tác dụng ngoại ý ,[38]:

- Toàn thân mệt mỏi, nhức đầu, phù, suy nhược.

- Tim mạch đau thắt ngực, hạ huyết áp tư thế đánh trống ngực

- Ngoài ra, còn có một số tác dụng khác: nôn, khó thở, ngứa, phát ban, vã mồ hôi...

1.3.2.5. Một số loại thuốc khác

Ethanol có tác dụng ức chế sự phóng thích oxytocin từ tuyến yên nên ức chế cơn co tử cung. Tuy nhiên khi so sánh với thuốc nhóm Betamimetic thì có hiệu quả kém hơn và lại có nhiều tác dụng phụ trên mẹ và thai hơn nên ít được sử dụng [39].

Thuốc ức chế tổng hợp PG: các thuốc ức chế tổng hợp PG ngăn cản tổng hợp PG bằng cách ức chế enzym cyclooxygenase có tác dụng chuyển đổi acid arachidonic thành PG do đó làm giảm co tử cung. Đây là nhóm thuốc họ chống viêm non - steroid bao gồm: Aspirin, Indomethacin, Naproxen. Thuốc có nhiều tác dụng phụ cho mẹ và nguy hiểm nhất có thể gây đóng ống động mạch sớm ở thai [39],

1.3.3. Sử dụng corticoide [39], [40]

Corticoide là hormon tuyến thượng thận và có nhiều tác dụng đối với trẻ sơ sinh, sử dụng corticoide vào những tháng cuối của thai kỳ có tác dụng làm giảm suy hô hấp đối với thai non tháng. Cơ chế tác dụng của corticoide là tăng cường sản xuất surfactant thúc đẩy sự trưởng thành của các mô liên kết.

Những trẻ sơ sinh với phổi non yếu có khuynh hướng phát triển hội chứng suy hô hấp. Bệnh lý này thường gặp ở trẻ thiếu tháng và hầu như hiếm xảy ra ở thai trên 38 tuần. Đây là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất của trẻ thiếu tháng. Nguyên nhân chính gây suy hô hấp do thiếu chất surfactant trong phổi làm cho phổi giữ được thể tích khí dự trữ trong kỳ thở ra, còn được gọi là bệnh màng trong. Thông thường phổi đạt được sự trưởng thành khi thai được 35 tuần. Sử dụng corticoide giúp cho phổi thai nhi được trưởng thành tránh được bệnh màng trong, chỉ dùng cho những trường hợp tuổi thai dưới 35 tuần.

Hiệu quả tối đa của corticoide đạt được trong vòng 24-48 giờ, do đó cần cố gắng trì hoãn cuộc chuyển dạ ít nhất 24 giờ sau khi sử dụng thuốc này.

1.4. Nguy cơ của trẻ sơ sinh non tháng

- Bệnh lý hô hấp: là bệnh lý hay gặp đối với sơ sinh non tháng gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Nguyên nhân chính gây suy hô hấp là do thiếu chất surfactant trong phổi nên nhu mô phổi không giãn nở được, các phế nang tăng tính thấm, tổ chức kẽ dễ phù, các fibrin huyết tương dễ thoát mạch tràn vào trong lòng phế nang tạo ra màng trong.

Tổ chức phổi quá non với đặc điểm là thành phế nang hẹp, mao mạch ít, tổ chức liên kết nhiều cũng là một trong những nguyên nhân chính gây suy hô hấp sơ sinh. Đặc điểm của cơ quan hô hấp chưa trưởng thành làm cho phổi khó giãn nở, sự trao đổi khí bị hạn chế.

Ở tuổi thai càng nhỏ, trọng lượng thai càng thấp tỷ lệ mắc bệnh càng cao. Bệnh thường xuất hiện vài giờ đến vài ngày sau đẻ. Trước đây bệnh thường gây tử vong 100%, nhưng ngày nay nhờ những tiến bộ về hồi sức sơ sinh, máy thở giúp thở với áp lực dương tính và surfactant nhân tạo cũng như việc vận chuyển nhanh chóng đến các trung tâm chuyên khoa nên tỷ lệ tử vong do bệnh lý này đã giảm bớt ở một số nước đã phát triển. Riêng tại Việt Nam, tử vong cho bệnh này còn rất cao vì phương tiện còn nhiều thiếu thốn. Vì vậy, sử dụng corticoide trước sinh nhằm tăng khả năng tổng hợp surfactant giúp cho phổi thai nhi được trưởng thành để tránh được bệnh màng trong.

- Nhiễm khuẩn do chức năng miễn dịch kém nên trẻ non tháng dễ bị nhiễm trùng như: viêm phổi, nhiễm trùng huyết, viêm màng não nhất là viêm ruột hoại tử. Nguy cơ nhiễm khuẩn càng cao đối với những trẻ non tháng mà trong quá trình chuyển dạ có ối vỡ non, ối vỡ sớm. Khi bị nhiễm trùng các triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu, khó chuẩn đoán, tử vong cao vì trẻ dễ kháng thuốc.

- Xuất huyết ở trẻ sơ sinh non tháng có sự thiếu hụt các yếu tố V, VII đồng thời lượng prothrombin thấp do tổng hợp ở gan kém. Nếu nồng độ prothrombin giảm dưới mức bình thường 15% sẽ có xuất huyết ở nhiều cơ quan phủ tạng

như mắt, dạ dày, phổi, đường tiết niệu, biểu hiện bởi các triệu chứng nôn ra máu...gây thiếu máu cấp tính. Trường hợp gây xuất huyết não khiến trẻ bị co giật, hôn mê và tử vong.

- Rối loạn chuyển hóa: hạ calci huyết, hạ đường huyết: khi lượng glucose máu < 0,3g/l. Nguyên nhân do sơ sinh non tháng ít dự trữ glycogen ở gan, hệ thống enzym chuyển hóa chưa hoàn chỉnh làm cho sơ sinh khó thích nghi với đời sống độc lập. Nếu đã có triệu chứng lâm sàng rõ như co giật, tím tái... thì dễ để lại những di chứng thần kinh.

- Vàng da: là bệnh lý hay gặp đối với sơ sinh non tháng, thiếu hoặc rối loạn các enzym kết hợp. Thường là vàng da do tăng bilirubin gián tiếp.

1.5. Một số nghiên cứu về Nifedipine trong điều trị dọa đẻ non.

Năm 2002, Papatsonis D.N và cộng sự trong nghiên cứu của mình cho thấy các chất đối kháng calci, đặc biệt là Nifedipine, là các tác nhân trì hoãn cuộc đẻ hiệu quả hơn so với chất cường giao cảm β . Các siêu phân tích cho thấy rằng các chất đối kháng calci làm giảm ý nghĩa thống kê tỷ lệ bệnh ở thời kỳ chu sinh và số lượng các tác dụng không mong muốn xảy ra ở thai phụ cũng thấp hơn so với thuốc cường giao cảm β_2 . Nifedipine còn có một lợi điểm nữa là được sử dụng theo đường uống, ngược lại là thuốc cường giao cảm β_2 lại phải dùng theo đường tĩnh mạch. Do đó, Nifedipine là thuốc đầu bảng trong điều trị các trường hợp dọa đẻ non [41].

Báo cáo của King JF và cộng sự [42] được đăng trên Thư viện Sức khỏe sinh sản số 8 của WHO khi so sánh thuốc chẹn kênh calci với các thuốc giảm co khác chủ yếu là nhóm Beta mimetic thấy thuốc ức chế calci làm giảm số sản phụ sinh trong vòng 7 ngày sau điều trị (NCTĐ là 0,76, KTC 95% là 0,60 - 0,97) và sinh trước tuần lễ thứ 34 (NCTĐ là 0,83; KTC 95% là 0,69 - 0,99). Các phân tích nhóm nhỏ cũng cho thấy sự giảm xuống có ý nghĩa thống kê khi sinh trong vòng 48 giờ (NCTĐ là 0,72; KTC 95% là 0,53 - 0,97). Thuốc ức chế calci cũng làm giảm tỷ lệ bỏ dở điều trị do tác dụng của thuốc (NCTĐ

0,14; KTC 95% 0,05 - 0,36). Các nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng có sự giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê đối với các bệnh lý của trẻ sơ sinh như hội chứng suy hô hấp, viêm ruột hoại tử, xuất huyết não, vàng da nhân. Phân tích cũng chỉ ra rằng sự tăng cân ở trẻ thuộc nhóm dùng thuốc chẹn kênh calci là có ý nghĩa thống kê.

Năm 2004, Sayin và cộng sự đã đánh giá tác dụng của Nifedipine với liệu pháp duy trì theo đường uống. 73 thai phụ dọa đẻ non được phân chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm hoặc được điều trị bằng Nifedipine duy trì theo đường uống (n=37) với liều uống 20mg mỗi 6 giờ, hoặc không được điều trị gì cả (nhóm chứng n=36). Trước đó các thai phụ này đã được điều trị bằng ritodrin và varapamil theo đường tĩnh mạch. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian trung bình \pm SD kể từ lúc khởi động liệu pháp duy trì tới lúc sinh con là $26,25 \pm 18,89$ ngày so với $16,14 \pm 12,91$ ngày ($p=0,007$), tuổi thai lúc sinh là $37,03 \pm 2,06$ tuần so với $35,1 \pm 3$ tuần ($p=0,003$) [43].

Năm 2007, Nikolov và cộng sự thực hiện một nghiên cứu tiền cứu dọc nhằm đánh giá tác dụng điều trị dọa đẻ non của thuốc chẹn kênh calci - Nifedipine. 37 thai phụ có độ tuổi thai từ 24 - 32 tuần, có cơn co tử cung cách nhau khoảng 30 phút, cổ tử cung đóng được chọn vào nghiên cứu. Tất cả các trường hợp nghiên cứu đều được điều trị bằng Nifedipine, với liều 4×10 mg uống. Kết quả 5 trường hợp không cắt được cơn co tử cung, 1 trường hợp đẻ non vào tuần 26, 1 trường hợp đẻ non vào tuần 32, 32 trường hợp còn lại đều sinh đủ tháng mà không xảy ra tác dụng không mong muốn nào được cho là do điều trị bằng Nifedipine. Cuối cùng các tác giả kết luận rằng: Nifedipine là thuốc trì hoãn chuyển dạ có hiệu quả sử dụng theo đường uống và là thuốc thay đổi hợp lý cho các thuốc trì hoãn cuộc chuyển dạ khác dùng để điều trị cho các trường hợp dọa ĐN[44].

Năm 2008, Van De Water M và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu dọc chứng minh hiệu quả của Nifedipine trên Ritodrine. Tác giả thực hiện một thử

nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Phương pháp: các thai phụ dọa ĐN được chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm Nifedipine hoặc Ritodrine. Tác dụng phụ, hiệu quả và kết quả giảm co được nghiên cứu. Sự phát triển của trẻ em được nghiên cứu sau 2 năm bởi 1 bảng câu hỏi cho cha mẹ. Kết quả: khả năng kéo dài tuổi thai là 5 tuần trong nhóm Nifedipine so với 4,3 tuần trong nhóm Ritodrine. Các bệnh nhân ở nhóm Ritodrine gặp tác dụng phụ nhiều hơn ở nhóm Nifedipine (29% so với 4%, $p < 0,05$). Ngoài ra, không có sự khác biệt đáng kể nào về trọng lượng trẻ sơ sinh sau đẻ, chỉ số Apga sau đẻ sau 1 phút và các biến chứng sau sinh. Sau 2 năm không thấy có sự khác biệt về sự phát triển tâm thần và thể chất giữa 2 nhóm. Tác giả đã kết luận rằng cả 2 loại thuốc đều có tác dụng trong điều trị dọa ĐN nhưng Ritodrine gây tác dụng phụ nhiều hơn trên mẹ. Trẻ sơ sinh và kết quả phát triển lâu dài sau khi 2 tuổi là tương tự nhau. Tác giả ủng hộ việc lựa chọn Nifedipine hơn Ritodrine trong điều trị dọa ĐN[45].

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp năm 2014[46] tổng hợp 38 nghiên cứu trên 3550 thai phụ dọa đẻ non sử dụng thuốc chẹn kênh calci khi so sánh với giả dược hoặc chỉ theo dõi không điều trị gì cho thấy thuốc làm giảm nguy cơ chuyển dạ đẻ trong vòng 48h ($RR=0,3$; $95\% CI=0,21-0,43$). Khi so sánh với các thuốc giảm co khác thì không có ưu thế giảm co vượt trội ($RR=0,86$; $95\% CI=0,67-1,2$). Tuy nhiên thuốc chẹn kênh canxi lại có ưu thế khác so với các thuốc giảm co khác như kéo dài thời gian giữ thai hơn (trung bình 4,38 ngày, $95\% CI=0,25-8,52$), giảm các biến chứng nặng trên trẻ sơ sinh và các tác dụng phụ của thuốc trên mẹ.

Tại Việt Nam nghiên cứu đầu tiên về việc sử dụng Adalat trong điều trị dọa ĐN là của tác giả Huỳnh Thị Mỹ Liên. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Hùng Vương từ năm 1997 đến năm 2001[47],[48]. Tác giả thực hiện một nghiên cứu sử dụng Nifedipine trong điều trị dọa ĐN trên 218 sản phụ có tuổi thai > 20 tuần và < 36 tuần. Kết quả của nghiên cứu như sau: có hơn 50% cắt

được cơn co tử cung sau 60 phút ngậm viên Adalat đầu tiên và sau 3 giờ có gần 90% cắt hẳn được cơn co tử cung.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương năm 2003 tại BVPSTW trên 40 bệnh nhân có tuổi thai từ 22 - < 36 tuần. Kết quả nghiên cứu: sau 60 - 80 phút có 70 - 80% trường hợp cắt được cơn co và sau 3 giờ có 87,5% trường hợp cắt được cơn co hoàn toàn. Khả năng kéo dài thai kỳ > 48 giờ đạt 92,5%.[49]

Tuy nhiên, tại Việt Nam nói chung và tại khoa phụ sản nói riêng việc sử dụng Nifedipin chưa được các bác sỹ sản phụ khoa quan tâm và sử dụng rộng rãi. Đặc biệt là thuốc cũng chưa được đề cập tới trong chuẩn quốc gia về điều trị dọa đẻ non.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Sản 1 Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ dựa trên các hồ sơ bệnh án của những thai phụ được chẩn đoán và điều trị tại khoa từ tháng 1-2023 đến tháng 10-2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

Tất cả những thai phụ có hồ sơ bệnh án được lựa chọn theo tiêu chuẩn sau:

- Có tuổi thai từ 22 tuần - 34 tuần
- Có thai sống bình thường
- Có các dấu hiệu của dọa đẻ non:
 - + Có cơn co tử cung gây đau
 - + Ra máu hoặc ra dịch nhầy hồng âm đạo.
 - + Có sự biến đổi cổ tử cung.

2.1.2. Các tiêu chuẩn loại trừ

- Không tính chính xác được tuổi thai do:
 - + Không nhớ chính xác kỳ kinh cuối cùng
 - + Không được siêu âm trong 12 tuần đầu
- Chuyển dạ đẻ non thực sự: cổ tử cung mở > 2 cm
- Các bệnh lý của cổ tử cung: tử cung dị dạng, tử cung đôi...
- Thai bệnh lý: thai dị dạng, thai chết lưu...
- Bất thường về phần phụ của thai: ối đã vỡ, rau bong non...
- Mẹ mắc các bệnh lý: tim mạch, hen phế quản...
- Mẹ có các bệnh lý buộc phải lấy thai ra ngay: sản giật, hội chứng Hell.
- Những trường hợp chống chỉ định của thuốc
- Những hồ sơ bệnh án không được ghi chép đầy đủ các dữ liệu cần thiết theo yêu cầu nghiên cứu.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: Từ tháng 1-2023 đến tháng 11-2023

- Địa điểm: Khoa Sản 1- Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ

2.3. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.4. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot q}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

N: số bệnh nhân cần nghiên cứu

p: tỷ lệ thành công điều trị dọa đẻ non theo nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ

Liên

p = 0,9

q = 1 - p = 0,1

Z: độ tin cậy của xác suất với $\alpha = 0,05$ thì Z = 1,96

ε : sai số. Ta lấy: $\varepsilon = 10\%$

Thay vào công thức ta có

$$N = 1,96^2 \frac{0,9 \times 0,1}{(0,9 \times 0,1)^2} = 43$$

N = 43 bệnh nhân

2.5. Chọn mẫu :

Chọn mẫu thuận tiện : Lấy toàn bộ hồ sơ bệnh án theo tiêu chuẩn chọn mẫu với cỡ mẫu > 43 bệnh nhân

2.6. Biến số, chỉ số và cách đo lường :

Nghiên cứu các bệnh án của những thai phụ dọa đẻ non được chẩn đoán và điều trị tại khoa Sản 1 Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ năm 2023, rút ra

những bệnh án đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Mỗi bệnh án này được thu thập các số liệu và phân tích như sau

** Các biến số đặc điểm nhân khẩu học:*

- Tuổi : tuổi của phụ nữ khi vào viện

** Các biến số về tiền sử thai nghén*

- Số lần sinh,

- Số lần xảy thai,

- Số lần đẻ non

- Số con sống hiện tại

- Bệnh lý khác: hở eo tử cung, nhiễm khu

** Biến số về tình trạng của mẹ và thai khi vào viện*

- Tuổi thai

- Các triệu chứng cơ năng của mẹ: đau bụng, ra máu âm đạo, đau mỏi lưng, buồn đi tiểu

- Các triệu chứng thực thể: tần số cơn co tử cung, độ mở cổ tử cung

- Số lượng thuốc dùng trên mỗi bệnh nhân:

** Nhóm biến số về kết quả sau điều trị:*

- Thời gian cắt hoặc giảm được cơn co

- Thời gian kéo dài được tuổi thai

- Tác dụng phụ của thuốc

** Chỉ số đánh giá hiệu quả điều trị*

Kết quả điều trị được đánh giá thành công hoặc thất bại dựa trên các yếu tố sau:

- Kết quả thành công khi có 2 biến số cơn co tử cung và thời gian kéo dài tuổi thai thỏa mãn

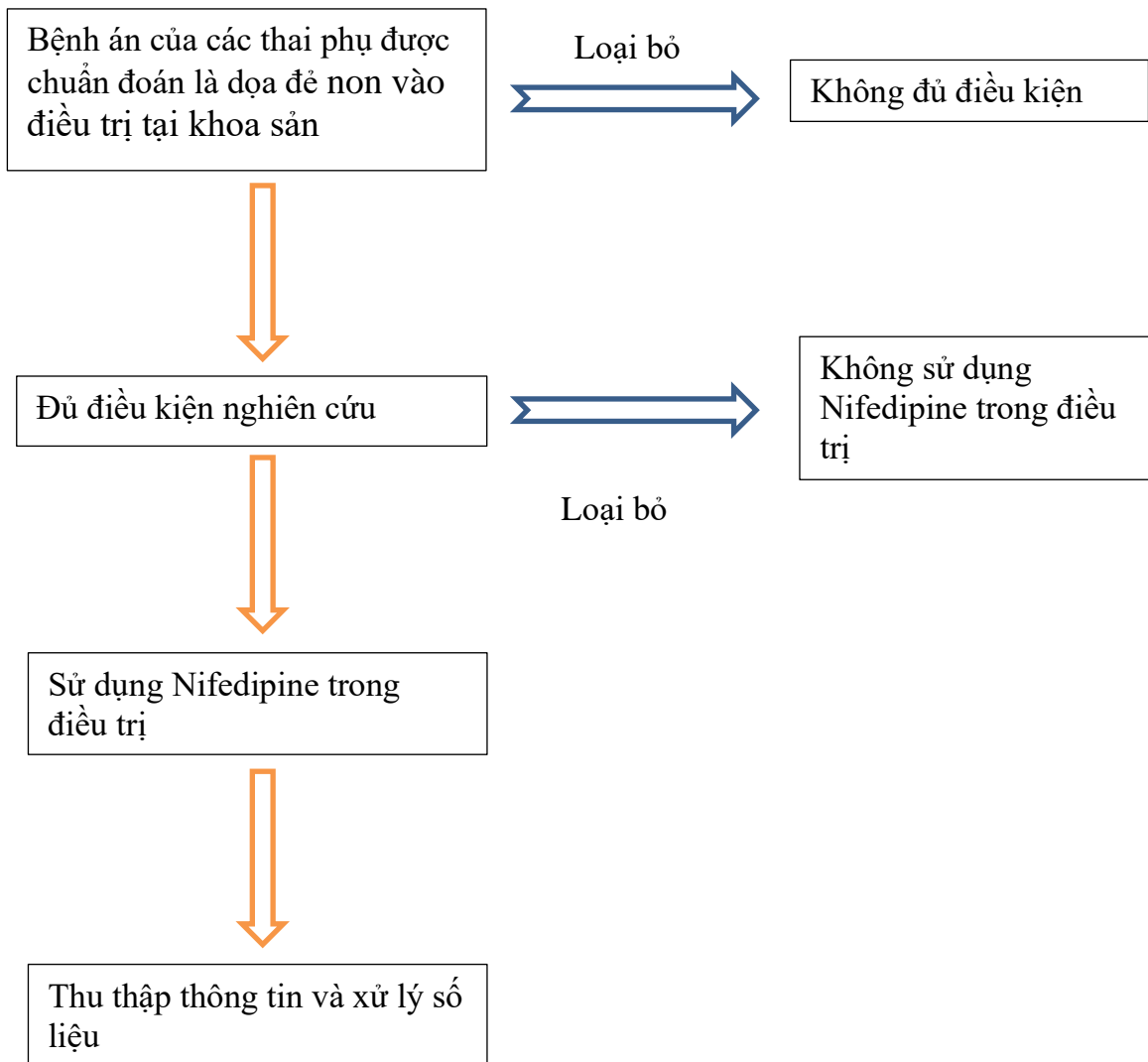
+ Cơn co tử cung giảm hoặc mất, tim thai tốt

+ Kéo dài được tuổi thai > 48 giờ

- Kết quả thất bại:

- + Con co không giảm hoặc tăng
- + Trên bệnh nhân có tác dụng phụ mà bệnh nhân không chịu đựng được
- + Phải chuyển sang phác đồ khác hoặc cuộc đẻ diễn ra trong vòng 48 giờ

2.7. Phương pháp thu thập số liệu : Hồi cứu từ hồ sơ bệnh án



Phác đồ điều trị :

- Liều tấn công : Ngậm 20mg dưới lưỡi 20 phút /lần \times 3 lần sau khi cắt cơn co chuyển liều duy trì (tổng liều 120mg/ngày)
- Liều duy trì : Nifedipin cho mỗi 6-8h/lần \times 3-4 lần \times 2 ngày

2.8. Công cụ thu thập số liệu : Mẫu phiếu thu thập số liệu

2.9. Thống kê, phân tích số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý theo phương pháp toán thống kê y học bằng máy tính với chương trình SPSS2.0

Sử dụng test T và test ... để xác định mức độ khác nhau có ý nghĩa khi so sánh 2 tỷ lệ.

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

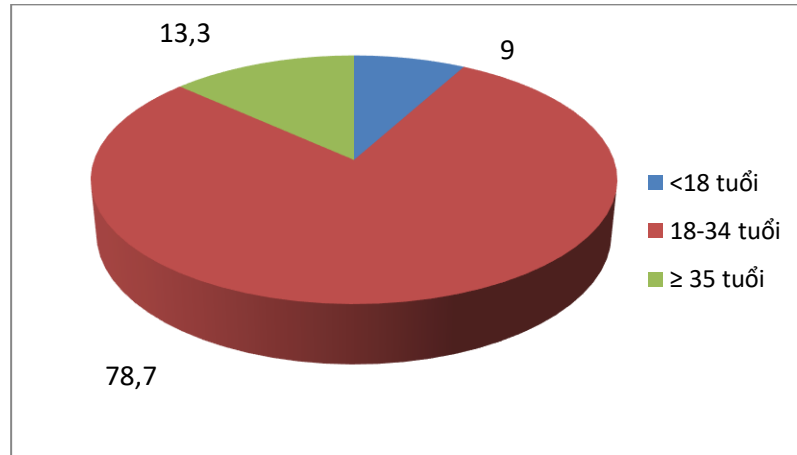
- Nghiên cứu được thông qua hội đồng khoa học của Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ.

- Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, thu thập số liệu qua hồ sơ bệnh án

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm về độ tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhận xét:

- Tuổi trẻ nhất là 15 tuổi, tuổi lớn nhất là 41 tuổi
- Tuổi trung bình là $26,63 \pm 4.97$
- Lựa tuổi từ 18- 34 hay gặp nhất chiếm 78,7 %
- Trong nghiên cứu của chúng tôi lựa tuổi hay gặp là phù hợp vì đây là lứa tuổi sinh đẻ hiện nay.

Bảng 3.1. Số lần mang thai của đối tượng nghiên cứu

Số lần đẻ		n	%
Con so		69	40.6
Con rạ	lần 1	64	37.6
	≥ 2 lần	37	21.8
Tổng		170	100

Nhận xét:

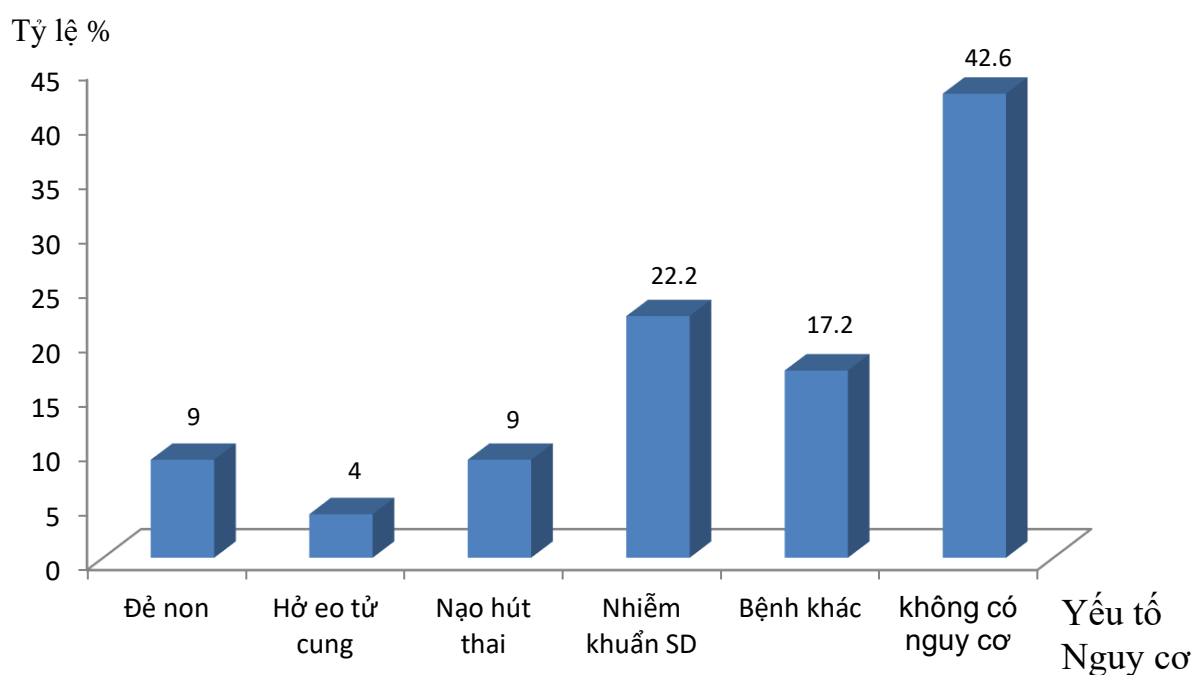
- Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số những trường hợp con so (40.6%) hoặc con rạ lần 1 (37.6). Trường hợp con rạ từ lần 2 trở lên chiếm 21.8%.
- Trường hợp đẻ nhiều lần nhất là 5 lần.

Bảng 3.2. Tuổi thai khi vào viện

Tuổi thai	n	%
22- < 28	29	17,1
28- < 32	63	37
32- ≤34	78	45,9
Tổng	170	100

Nhận xét:

- Tuổi thai dọa đẻ non hay gặp nhất là từ 32-34 tuần chiếm 45.9%
- Tiếp theo là tuổi thai từ 28-< 32 tuần là 37%
- Tuổi thai ít gặp nhất là 22-28 tuần chiếm 17,1%



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ

* *Bệnh khác:* Rau tiền đạo, mổ đẻ cũ, mổ bóc nhân xơ, tiền sử GEU, mổ viêm ruột thừa, cắt viêm ruột thừa, cắt buồng trứng, nội soi vô sinh, viêm dính buồng TC, u máu tĩnh mạch.

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi số trường hợp không có yếu tố nguy cơ chiếm 42,6%, tiếp theo là nhiễm khuẩn sinh dục chiếm 22,2%

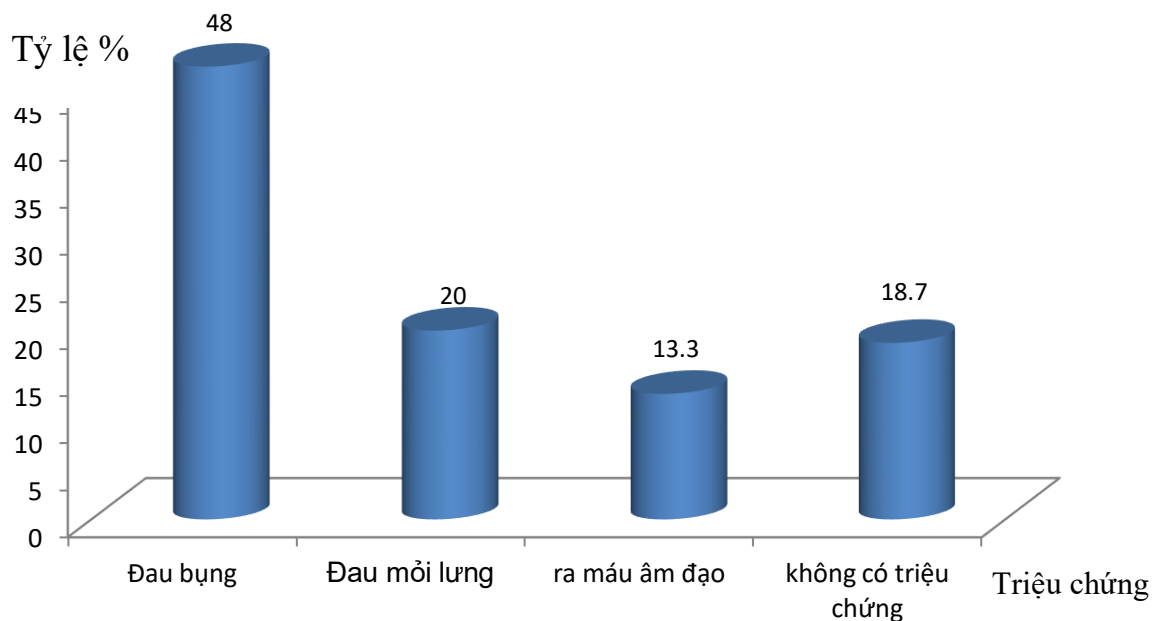
- 13 trường hợp có các bệnh lý Basedow, tiền sử bóc nhân xơ ở tử cung, rau tiền đạo...

- Số trường hợp có hở eo TC phải khâu vòng CTC là 4%

- Trong nghiên cứu của chúng tôi có những trường hợp thai phụ từ 1-4 yếu tố nguy cơ.

3.2. Kết quả điều trị:

3.2.1. Tình trạng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị:



Biểu đồ 3.3. Triệu chứng

Nhận xét:

- Triệu chứng đau bụng gặp nhiều nhất chiếm tỷ lệ 48%. Triệu chứng đau mỗi lưng chiếm 20%. Đây là 2 triệu chứng hay gặp nhất vì có thể chúng là những triệu chứng mà thai phụ dễ thấy và thường đến viện khám ngay.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi có những trường hợp thai phụ gặp từ 2 triệu chứng trở lên.

Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể khi vào viện

Triệu chứng		n	%
Mạch	<70	0	0
	70 - 80	143	84,1
	> 80	27	15.9
Huyết áp tâm thu (mmHg)	< 100	0	0
	100- 140	170	100
	> 140	0	0
Huyết áp tâm trương	<70	6	3.5
	70- <90	164	96.5
	≥ 90	0	0

Nhận xét:

- Trước điều trị hầu hết tất cả các thai phụ đều có mạch và huyết áp trong giới hạn của người bình thường.

- Trung bình mạch là 79,6 (\pm 3,3) thấp nhất là 70l/p, cao nhất là 85l/p

- Trung bình huyết áp tâm thu là 112,6(\pm 5,4) thấp nhất là 100 mmHg; cao nhất là 130 mmHg.

- Trung bình HA tâm trương là 71,2 (\pm 5,4), thấp nhất là 60mmHg; cao nhất là 80mmHg.

Bảng 3.4. Tình trạng của tử cung khi vào viện

Tình trạng tử cung		n	%
Tần số cơn co tử cung	≤ 2	88	51,8
	3	59	16
	4	23	13.5
Độ mở của cổ tử cung (cm)	Đóng	131	77
	≤ 2	39	23

Nhận xét:

- Hầu hết các trường hợp có tần số cơn co tử cung ≤ 2 chiếm 51,8% và có 23 trường hợp có tần số CCTC= 4.

- Trung bình tần số cơn co TC = $1,65 \pm 0,7$

- Trung bình độ mở CTC = $1,4 \pm 0,6$

- Đa số các trường hợp là CTC đóng (77%) hoặc mở ≤ 2 cm (23%)

3.2.2. Kết quả sau điều trị

Bảng 3.5. Số liều Nifedipin dùng trên mỗi bệnh nhân

Số liều	n	%
1 liều	161	94,7
≥ 2 liều	9	5,3
Tổng	170	100

Nhận xét:

- Số thai phụ dùng 1 liều Nifedipin là 161 trường hợp chiếm 94,7%

- Số thai phụ phải dùng sang liều tấn công thứ 2 là 9 trường hợp chiếm 5,3%

Bảng 3.6. Tác dụng của Nifedipin trên cơn co tử cung

Tác dụng của Nifedipin	n	%
Cắt được cơn co	131	77
Không cắt được cơn co	39	23
Tổng	170	100

Nhận xét:

- Tỷ lệ cắt được cơn co tử cung là 77%

- Tỷ lệ không cắt được CCTC là 23%

Bảng 3.7. Hiệu quả giảm được cơn co của Nifedipin tại từng thời điểm

Thời điểm	n	%
<15 phút	41	31,3
15-30 phút	22	16,8
30-60 phút	68	51,9

Nhận xét:

- Trong 131 trường hợp có cắt được cơn co 100% các thai phụ cắt được cơn co ngay trong liều tấn công. Sau đó tiếp tục dùng liều duy trì

Bảng 3.8. Mối liên quan kết quả và tần số cơn co TC

Số Tần số CCTC		Thành công		Thất bại		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Tần số CCTC	≤ 2	73	43	15	8,8	88	51,8	0,032
	3	40	23,5	19	11,2	12	34,7	
	4	18	10,5	5	3	23	13,5	
Tổng		131	77	39	23	170	100	

Nhận xét:

- Trong tổng số 170 trường hợp có 131 thai phụ được đánh giá là điều trị thành công chiếm tỉ lệ 77%

- Tỷ lệ thành công cao ở nhóm có tần số CCTC ≤ 2 chiếm 43% trong số các trường hợp thành công.

- 23 trường hợp có tần số CCTC= 4 thất bại 3 trường hợp trong điều trị.

- Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 3.9. Mối liên quan kết quả và độ mở của cổ tử cung

Hiệu quả Độ mở CCTC	Thành công (%)	Thất bại	p
Đóng	108(82,4)	23(17,6)	0,03
≤ 2	23(59)	16(41)	
Tổng	131(77)	39(23)	

Nhận xét:

- Trong 131 trường hợp thành công, tỷ lệ thành công ở nhóm có độ mở TC đóng là 82.4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

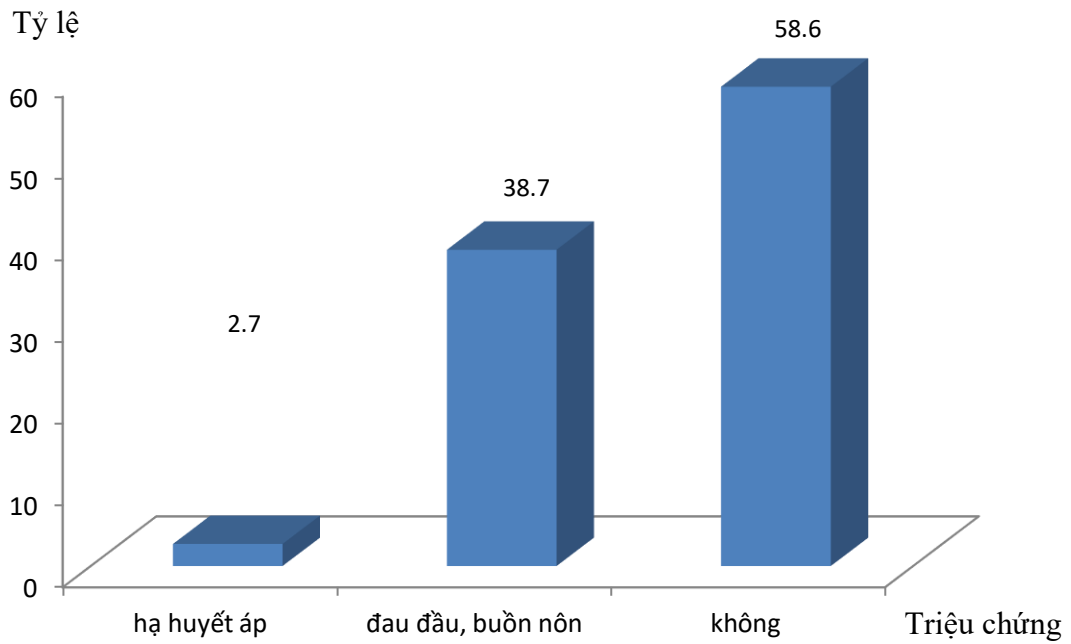
Bảng 3.10. Thời gian kéo dài được tuổi thai

Thời gian (ngày)	n	%
1-2	13	10
3-7	5	3,8
>7	113	86,2
Tổng	131	100

Nhận xét: Trong 170 trường hợp của nhóm nghiên cứu vì có 39 trường hợp chuyển phác đồ điều trị khác nên số thai phụ được đánh giá thời gian kéo dài tuổi thai theo phác đồ điều trị bằng Nifedipin là 131 thai phụ.

- Số trường hợp kéo dài tuổi thai kỳ >7 ngày là 113 trường hợp (86,2%)
- Thời gian kéo dài tuổi thai trung bình là $21,3 \pm 22,02$ ngày.

3.3. Các tác dụng không mong muốn của thuốc



Biểu đồ 3.4. Một số tác dụng phụ của thuốc

Nhận xét:

- Qua bảng trên ta thấy có 38,7 % thai phụ có dấu hiệu nóng mặt và dấu hiệu đau đầu .58.6% không có tác dụng phụ

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đối tượng của chúng tôi bao gồm 170 thai phụ đã được chẩn đoán là dọa ĐN vào điều trị tại khoa sản 1 năm 2023

4.1.1. Đặc điểm của tuổi mẹ

Tuổi thấp nhất là 15 và cao nhất là 41, tuổi trung bình là $26,63 \pm 4,97$ (Biểu đồ 3.1). Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương [49] tuổi trung bình là $27,55 \pm 5,58$

Độ tuổi từ 18 - 34 là 78,7%, Tuổi ≥ 35 chiếm 13,3%

Điều này cho thấy rằng tỷ lệ đẻ non gặp nhiều trong lứa tuổi sinh đẻ tự nhiên tuổi mẹ ≥ 35 cũng là yếu tố nguy cơ cao gây đẻ non

4.1.2. Đặc điểm về tiền sử sản khoa

Trong bảng 3.1 cho thấy trường hợp con so chiếm 40,6%, con rạ lần 1 chiếm 37,6%, con rạ từ lần 2 là 21,8%. Tỷ lệ này không nói lên được nguy cơ tăng cao của dọa ĐN so với số lần đẻ.

Qua biểu đồ 3.2 chúng tôi thấy những thai phụ dọa ĐN có tiền sử nạo hút thai gặp 9%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Duy Ánh thì tỷ lệ nạo hút và sảy thai cũng gặp 5,7% [21]. Chính vì vậy mà tiền sử nạo hút thai nhiều lần là một trong những yếu tố nguy cơ gây dọa ĐN vì sau khi nạo hút thai niêm mạc TC có thể bị tổn thương, nguy cơ viêm nhiễm tăng cao, do đó trong quá trình mang thai dễ bị ối vỡ non, ối vỡ sớm, cũng có thể trong khi can thiệp thủ thuật nguy cơ rách cổ TC, tổn thương cổ TC cũng có thể xảy ra dẫn tới ĐN.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tỷ lệ số thai phụ có tiền sử ĐN chiếm tới 9% không khác biệt lắm so với nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Liên [48]. Theo Nguyễn Duy Ánh với thai phụ có tiền sử đẻ non, tỷ lệ đẻ non

ở lần mang thai tiếp theo là 15-30%. Tỷ lệ đẻ non lần tiếp theo của những thai phụ có tiền sử hai lần đẻ non là 60% [50]

Nhiễm khuẩn SD chiếm 22,2%. Theo Nguyễn Duy Ánh nghiên cứu về giải phẫu bệnh và vi sinh của bánh rau cho thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn ở màng rau và bánh rau ở 20% các ca đẻ non [50]

Đáng chú ý là 42,6% trường hợp không có yếu tố nguy cơ. Như vậy dọa đẻ non và đẻ non có thể gặp ở bất kỳ đối tượng nào kể cả có yếu tố nguy cơ và không có yếu tố nguy cơ

4.1.3. Đặc điểm về tuổi thai.

Theo bảng 3.2 trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi thai từ 32 -34 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 45,9%, tuổi thai từ 28 - <32 tuần và 22 - <28 tuần lần lượt là 37% và 17,1%. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Nguyễn Văn Trung, Đào Thị Huyền Trang[51],[52] Từ kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đẻ non tăng dần theo tuổi thai. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như nghiên cứu của .

Chúng tôi cho rằng các kết quả nghiên cứu trên là phù hợp với cơ chế bệnh sinh của chuyển dạ ĐN vì ở giai đoạn cuối của thời kỳ thai nghén (32 - 34 tuần) cơ TC phát triển, các thụ cảm thể oxytocin ở màng tế bào cơ tử cung tăng lên theo tuổi thai, sự tăng dần của PG, sự giảm dần của progesteron... làm cho cơ TC trở nên nhạy cảm với cơn co TC vì thế làm co cơ TC và gây chuyển dạ.

Mặt khác giai đoạn này là giai đoạn thai phát triển nhanh về thể chất làm cho cơ thể mẹ có những sự thay đổi nhanh hơn chính vì vậy khi mẹ có yếu tố nguy cơ như đa thai thì nguy cơ dọa ĐN cũng cao hơn. Một số bệnh có nguy cơ đẻ non như rau tiền đạo cũng thường xảy ra vào 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén vì vậy càng làm tăng tỷ lệ ĐN.

4.1.4. Tình trạng của thai phụ trước điều trị

Kết quả tại Biểu đồ 3.3 cho thấy các thai phụ vào viện với triệu chứng đau bụng là chủ yếu chiếm 48%, triệu chứng ra máu chiếm 13,3%, triệu chứng đau mỗi lưng chỉ chiếm có 20% và trên 1 bệnh nhân có thể gặp từ 1 đến 3 triệu

chúng. Không có triệu chứng là 18,7% người bệnh chỉ phát hiện tình cờ khi đi khám thai qua thăm khám cổ tử cung và siêu âm đo độ dài cổ tử cung hoặc theo dõi bằng Monitor sản khoa

Khi so sánh kết quả nghiên cứu với một số tác giả khác chúng tôi không thấy có sự khác biệt nhiều. Theo Huỳnh Thị Mỹ Liên dấu hiệu đau bụng chiếm 69,6%, ra máu chiếm 56,7% [47]. Theo Nguyễn Thị Thu Phương dấu hiệu đau bụng chiếm 87.5% ra máu chiếm 50% [49].

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy mặc dù tiêu chuẩn lựa chọn là có cơn co TC gây đau nhưng cũng có 14 trường hợp chiếm 21,5% bệnh nhân vào viện với chỉ 1 dấu hiệu ra máu đơn thuần gặp ở những thai phụ bị rau tiền đạo, tuy nhiên ở những thai phụ này sau khi được theo dõi Monitor thì cũng thấy xuất hiện cơn co. Bên cạnh đó trong nghiên cứu chúng tôi gặp rất ít các trường hợp có triệu chứng đau mỗi lưng (20%) so với Nguyễn Thị Thu Phương [49] và Trần Chiến Thắng nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu trên hồ sơ bệnh án có sẵn mà có thể triệu chứng này không được khai thác đầy đủ khi làm hồ sơ bệnh án.

Qua bảng 3.3 chúng tôi thấy tất cả những thai phụ trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tần số mạch, huyết áp trong giới hạn bình thường. Điều này có thể được giải thích là do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi. Chúng tôi muốn đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc trước tiên đối với những thai phụ có chỉ số sinh tồn hoàn toàn bình thường để xem sau khi sử dụng thuốc đó gây nên sự ảnh hưởng đối với mạch và huyết áp của mẹ hay không.

Kết quả tại bảng 3.4 cho thấy hầu hết các thai phụ vào viện điều trị đều có cơn co tử cung ≤ 2 chiếm 51,8%, chỉ có 34,7% là có cơn co TC tần số 3; 13,5% có cơn co TC tần số 4 điều này cho thấy cơn co TC là 1 trong những tiêu chuẩn chính xác để chẩn đoán dọa ĐN đồng thời cũng là 1 tiêu chuẩn giá trị để đánh giá hiệu quả của thuốc trong điều trị. So với nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Liên [47] thì nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thai phụ có cơn co cao

hơn 51,8% thai phụ có con co TC tần số 1 - 2. Kết quả tại bảng 3.4 cũng đưa ra tỷ lệ thai phụ mà cổ TC đóng là 77%, CTC mở từ 1 - 2cm là 23%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của Huỳnh Thị Mỹ Liên.

4.2. Kết quả điều trị.

4.2.1. Kết quả điều trị

Từ khi Nifedipine được đưa vào nghiên cứu điều trị dọa ĐN đến nay trên thế giới đã có rất nhiều những công trình nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc. Kết quả nghiên cứu của các tác giả có khác nhau có thể là do việc lựa chọn các tiêu chuẩn đánh giá khác nhau tùy theo mục đích của nghiên cứu. Có tác giả lựa chọn việc đánh giá sau 24 giờ, 48 giờ, hoặc đến 36 tuần... Phần lớn các tác giả đều đánh giá hiệu quả dựa vào tỷ lệ cắt cơn co TC và khả năng kéo dài thai kỳ > 48 giờ (nhằm mục đích sử dụng corticoid giúp cho kích thích phổi thai nhi trưởng thành phòng tránh hội chứng suy hô hấp cấp tính của trẻ sơ sinh sau đẻ).

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy Nifedipin cắt được cơn co TC ở 131/170 thai phụ chiếm tỷ lệ là 77% (bảng 3.6), trong 39 trường hợp không cắt được cơn co có 9 trường hợp không cắt được cơn co và cuộc đẻ diễn ra trong vòng 48 giờ, 300 trường hợp không cắt được cơn co hoàn toàn và chuyển sang phác đồ điều trị khác và giữ được thai thêm. Theo nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Liên [47] Nifedipine cắt được cơn co TC 203/218 trường hợp chiếm 92,71%, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương [49] 37/40 trường hợp cắt được cơn co TC chiếm 92,5%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cắt được cơn co thấp hơn hẳn so với các nghiên cứu của 2 tác giả trên có lẽ là do tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu của các tác giả trên là khác của chúng tôi.

Ngoài việc đánh giá có cắt được cơn co hay không thì việc đánh giá hiệu quả của thuốc còn dựa vào khả năng kéo dài thai kỳ thêm bao nhiêu lâu và các tác dụng phụ của thuốc.... mà còn đánh giá đến khả năng cắt được cơn co nhanh hay chậm. Chúng tôi cho rằng thời gian cắt được cơn co nhanh hay chậm phụ

thuộc vào nhiều yếu tố như: tần số cơn co TC, cường độ cơn co tử cung, độ xoá của cổ tử cung, độ mở của cổ TC, tuổi thai, thời gian đến viện sớm hay muộn- và những yếu tố liên quan như bệnh lý. Trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do phối hợp nhiều yếu tố nên tỷ lệ thành công không cao. Bên cạnh đó do nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu trên hồ sơ bệnh án, việc thu thập thông tin không được đầy đủ nên việc đánh giá hiệu quả giảm co tại từng thời điểm là không được chính xác theo từng giờ. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương [49] thì Nifedipine cắt được cơn co trong vòng từ 60 - 80 phút, nghiên cứu của Jeferey và cộng sự Nifedipine cắt được cơn co trong vòng từ 2-6 giờ còn Terbutalin cắt được cơn co trong vòng từ 4 - 24 giờ. Tại nghiên cứu này chúng tôi thấy cơn co cắt trong vòng 1 h đầu. Vì chúng tôi theo dõi người bệnh liên tục trên máy Monitor nếu hết liều tán công mà không cắt được cơn chúng tôi sẽ chuyển phác đồ điều trị khác cho người bệnh

Nếu dùng Ritodrin hoặc Magie Sulfat thì phải mất từ 24 - 48 giờ mới cắt được cơn co, mặt khác khi sử dụng Ritodrin hoặc Magic Sulfat sẽ khó khăn hơn trong những trường hợp cấp cứu vì phải thiết lập đường truyền tĩnh mạch, phải dự trữ và bảo quản các ống thuốc dễ vỡ. Trong khi đó Nifedipine được dùng dưới dạng thuốc viên, rẻ tiền hơn, dễ bảo quản, dự trữ và sử dụng thuốc, tác dụng giảm co nhanh và thuận tiện trong những điều kiện cấp cứu.

Trong 131 trường hợp cắt được cơn co có 10 trường hợp phải dùng sang liều tán công thứ 2 chiếm 7,6%. Tỷ lệ số ca phải điều trị lại của chúng tôi thấp hơn của Nguyễn Thị Thu Phương (10%) và thấp hơn của Huỳnh Thị Mỹ Liên (15,14%) [47], [49]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Phương [49] trong 4 ca phải điều trị lại liều tán công có 3 ca được đánh giá là thành công còn 1 ca thất bại. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả những thai phụ phải điều trị lại liều tán công thì tất cả đều được đánh giá là thành công, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Liên.

Đánh giá về khả năng cắt được cơn co hay không tùy theo đánh giá của từng bác sỹ, có thể đã cắt được cơn co tử cung nhưng do các yếu tố xã hội, tiền sử sản khoa, tâm lý lo lắng của bệnh nhân và một phần do sự lạm dụng thuốc của bác sỹ nên dù cắt được cơn co tử cung không sử dụng Nifedipin nhưng vẫn tiếp tục dùng các thuốc giảm co khác.

4.2.2. *Mối liên quan kết quả và tần số cơn co tử cung.*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 82 trường hợp có cơn co TC ≥ 3 có 58 trường hợp thành công, 24 trường hợp thất bại, 88 trường hợp có cơn co TC tần số 1 và 2 thì trong đó có 73 trường hợp thành công chiếm 82,9% (bảng 3.8).

Từ kết quả trên cho thấy tần số cơn co TC nhiều hay ít đều có ảnh hưởng đến thời gian cắt được cơn co TC và khả năng kéo dài tuổi thai. Tần số cơn co TC càng ít thì khả năng kéo dài tuổi thai càng lớn, tỷ lệ cắt được cơn co TC càng cao. Điều này có thể được giải thích ở các trường hợp có tần số cơn co TC ít, gặp ở những thai phụ đến sớm, tác nhân kích thích cơn co TC ở mức độ vừa phải nên khi dùng thuốc giãn cơ là thuốc có tác dụng ngay. Những trường hợp có tần số cơn co TC mau, cường độ cao, cơn TC bị co giãn nhiều nên thời gian để cắt cơn co và khả năng kéo dài thai kỳ cũng thấp hơn nhiều. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.

4.2.3. *Mối liên quan kết quả và độ mở của cổ tử cung.*

Việc đánh giá thành công trong điều trị phụ thuộc nhiều vào độ mở của CTC, CTC mở bao nhiêu thì tiền lượng thuốc có tác dụng hay không và cuộc chuyển dạ có diễn ra hay không? Cũng chưa có tác giả nào đề cập tới nhưng hầu hết các tác giả đều có chung 1 nhận định là CTC mở càng nhiều thì hiệu quả điều trị càng thấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ thành công của nhóm có độ mở cổ tử cung kém là 82,4%, độ mở cổ tử cung ≤ 2 cm thành công 59%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,032$ (bảng 3.9). Theo Nguyễn Thị Thu Phương

thì tất cả những trường hợp mà CTC mở < 2cm đều thành công trong điều trị, còn những trường hợp CTC mở = 2cm thì đều thất bại.

Huỳnh Thị Mỹ Liên cho rằng tình trạng CTC ảnh hưởng mạnh đến hiệu quả điều trị. Cụ thể là khi CTC mở thêm 1 cm thì khả năng thất bại tăng thêm 2,6

Nói đến kết quả điều trị dọa ĐN đặc biệt yếu tố cổ TC chính xác nhất phải dựa vào chỉ số Bishop nhưng nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu nên hạn chế về các thông tin này vì vậy cần có những nghiên cứu tiền cứu để đánh giá một cách đầy đủ hơn.

4.2.4. Khả năng kéo dài tuổi thai

Tuổi thai khác nhau thì hiệu quả của thuốc khác nhau. Theo Jannet D tuổi thai càng lớn thì tính dễ bị kích thích của cơ TC càng tăng lên, TC dễ nhạy cảm với các chất gây co TG như Oxytocin nội sinh.

Thời gian kéo dài tuổi thai mỗi tác giả có khác nhau, điều này tùy thuộc vào tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng, nghiên cứu và cách đánh giá. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi là 86,2% trường hợp kéo dài tuổi thai được trên > 7 ngày. Thời gian kéo dài tuổi thai trung bình là $21,3 \pm 22,02$ ngày, số ngày ngắn nhất là 2 ngày. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hơn kết quả của các tác giả khác có lẽ là do nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu trên hồ sơ bệnh án, các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi không được lựa chọn kỹ theo các tiêu chuẩn như của các tác giả khác đặc biệt lại do nhiều bác, sỹ điều trị khác nhau thêm vào là các thai phụ trong nghiên cứu chúng tôi có những bệnh lý mà đó là một trong những tiêu chuẩn loại trừ của các tác giả khác như thai đôi, có sẹo mổ cũ ở tử cung, rau tiền đạo...

So sánh với một số tác giả về thời gian kéo dài tuổi thai

Bảng 4.1. Số ngày kéo dài tuổi thai trung bình theo một số tác giả

Tác giả	Năm	Nơi thực hiện	Cỡ	Số ngày kéo dài tuổi thai
---------	-----	---------------	----	---------------------------

			mẫu	Nifedipine	Thuốc khác
Read	1986	Anh	60	36,3	
Savin	2004	Thổ Nhĩ Kỳ	73	26,25	16,14
De la Torre	2008	Mỹ	1421	34,7	27,5
Lyell	2008	Mỹ	71	33,5	
Huỳnh Thị Mỹ Liên	2001	BVPS Hùng Vương - TPHCM	218	35	
Nguyễn Thị Thu Phương	2005	BVPSTW - Hà Nội	40	39	
Nguyễn Thúy Hà	2009	BVPSTW - Hà Nội	65	21,3	

4.3. Các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Một thuốc khi sử dụng được coi là lý tưởng khi ít hoặc không có tác dụng phụ, thuốc dung nạp tốt, dễ sử dụng. Khi nói đến thuốc giảm co người ta không chỉ nói đến khả năng cắt được cơn co TC, khả năng kéo dài được thai kỳ mà còn phải quan tâm nhiều đến tác dụng phụ không mong muốn của thuốc vì khi dùng thuốc nếu có tác dụng phụ thì không chỉ ảnh hưởng đến mẹ mà còn có thể ảnh hưởng đến thai nhi.

Một thai phụ khi được điều trị bằng Magnesi Sulfat hay than phiền về cảm giác nóng mặt và bứt rứt khó chịu hoặc dùng Salbutamol thì than phiền về dấu hiệu đánh trống ngực (77,5%), bứt rứt, run (72,5%) , lo lắng (96%) ... lại phải nằm truyền suốt ngày đối với những loại thuốc trên thì khi sử dụng Adalat các dấu hiệu này ít xuất hiện hoặc không có.. Trong nghiên cứu của chúng tôi biểu đồ 3.4 có 38,7% đau đầu, buồn nôn . 2 trường hợp hạ huyết áp. 58,6%

không có tác dụng không mong muốn. Theo nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Liên thì 11,54% và của Nguyễn Thị Thu Phương là 25% có tác dụng phụ của thuốc [47], [49].

Bảng 4.3. Các tác dụng không mong muốn của thuốc

Dấu hiệu	Đau đầu	Đau ngực	Buồn nôn	Nóng mặt
Garcia [14]	38,45	0	11,51	96
Kupferminc	6,66	0	0	20
Nguyễn Thị Thu Phương [57]	25	5	10	20
Nguyễn Thuý Hà	13,8	1,5	0	18,7

Qua bảng trên chúng tôi thấy các tác dụng không mong muốn của thuốc là không đáng kể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp phải ngừng điều trị vì thai phụ không chịu được tác dụng phụ của thuốc là hạ huyết áp.

Các nghiên cứu trên và nhiều nghiên cứu khác đều cho thấy sự dung nạp của Nifedipine cao hơn và ít tác dụng phụ hơn so với thuốc nhóm Beta mimetic. Và đây cũng chính là ưu điểm nổi bật của Nifedipine.

KẾT LUẬN

Từ nghiên cứu trên 170 trường hợp dọa đẻ non được điều trị bằng Nifedipine chúng tôi đưa ra mấy nhận xét sau:

1. Hiệu quả của Nifedipin trong điều trị dọa đẻ non

- Hiệu quả cắt cơn co tử cung của Nifedipin là khá cao chỉ sau 1 liều tấn công cắt được cơn co là 77%.

- Thời gian kéo dài tuổi thai > 7 ngày là 86,2%.

2. Tác dụng phụ của thuốc.

- Tác dụng không mong muốn của thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi rất nhẹ và chỉ thoáng qua. Tác dụng phụ hay gặp nhất là đau đầu nhẹ, buồn nôn chiếm 38,7%. Không có tác dụng phụ là 58,6%

-Thuốc hầu như không gây ảnh hưởng đến HA của mẹ

- Thay đổi mạch của mẹ chỉ xảy ra trong liều tấn công và không có trường hợp nào khi có thay đổi mạch mà phải điều trị bằng thuốc giảm mạch.

- Thuốc không gây ảnh hưởng đến nhịp tim của thai nhi.