

# Nghiên cứu tác dụng của Nicardipine trong điều trị tiền sản giật nặng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương

TS. Lê Hoài Chương  
Ths Mai Trọng Dũng  
Bệnh viện Phụ sản Trung ương

1

## Mục tiêu

1. Đánh giá hiệu quả của nicardipin trong điều trị tiền sản giật nặng .
2. Nhận xét về các tác dụng phụ của thuốc

3

## Đặt vấn đề

- Tiền sản giật là bệnh lý nguy hiểm cho mẹ và thai nhi trong nửa sau của thai kỳ
- Tỷ lệ bệnh chiếm khoảng 3 – 6% phụ nữ mang thai
- Điều trị huyết áp có ý nghĩa quyết định đối với tiền sản giật
- Nicardipine là thuốc hạ huyết áp có tác dụng mạnh, duy trì ổn định, đặc biệt là các trường hợp tiền sản giật nặng

2

## TỔNG QUAN

- Định nghĩa: Tiền sản giật là tình trạng bệnh lý do thai nghén gây ra ở nửa sau của thai kỳ gồm 3 triệu chứng chính là tăng huyết áp, phù và protein niệu
- Tỷ lệ mắc bệnh: Dơng Thị Bé (2004) 3,1%; Lê Thị Mai (2004): 3,96%; Martin(Mỹ) (2002): 3,7%, Uzan (Pháp): 5%.

4

### Bảng phân loại tiền sản giật

Triệu chứng	TSG nhẹ	TSG nặng
Huyết áp tâm trương	90-110 mmHg	≥ 110 mmHg
Protein niệu	Vết + hoặc ++	+++ hoặc nhiều hơn
Nhức đầu	Không	Có
Rối loạn thị giác: mờ mắt, nhìn đôi	Không	Có
Đau thượng vị	Không	Có
Nôn, buồn nôn	Không	Có
Thiếu máu	Không	Có
Creatinin máu	Bình thường	Tăng
Giảm tiểu cầu	Không	Có
Tăng bilirubin máu	Không	Có
Tăng men gan	Tăng rất ít	Tăng đáng kể
Thai chậm phát triển	Không	Có
Phù phổi	Không	Có

5

### Biến chứng của tiền sản giật

- Sản giật
- Hội chứng HELLP
- Suy thai
- Thai lưu
- Rau bong non
- ...

7

### Chẩn đoán TSG

- **Tăng huyết áp:** một trong các trường hợp sau:
  - > Huyết áp tâm thu tăng trên 140mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng trên 90 mmHg
  - > Huyết áp tâm thu tăng quá 30mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng quá 15 mmHg so với huyết áp trước đó
  - > Huyết áp trung bình tăng trên 20 mmHg
- Phù
- Protein niệu trên 0,3g/l ở mẫu nước tiểu 24 giờ hoặc trên 0,5g/l ở mẫu nước tiểu ngẫu nhiên

6

### Các thuốc điều trị hạ huyết áp trong tiền sản giật

- Nhóm ức chế alpha: Alpha methyl dopa
- Nhóm hydralazin
- Nhóm chẹn giao cảm beta: labetalol
- Magnesium sulfat
- Nhóm chẹn kênh calci

8

## Điều trị hạ huyết áp trong tiền sản giật: Nhóm chẹn kênh calci

- Cơ chế tác dụng: ngăn chặn sự xâm nhập của ion calci vào tế bào làm giảm lượng ion calci trong tế bào gây giãn cơ  
Tác dụng của thuốc nhóm này lên thành động mạch là chủ yếu
- Phân nhóm:
  - Amlodipine: amlor
  - Nifedipine: adalat
  - Nicardipine: nicardipine augettan, loxen...

9

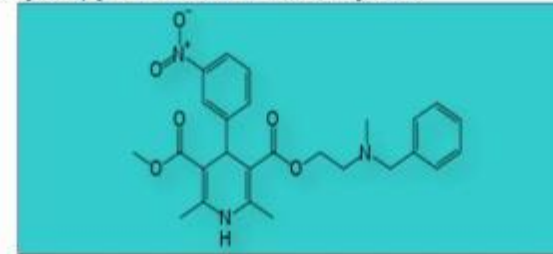
## Nicardipine: bào chế và dược động học

- Dung dịch tiêm 10mg/10ml (01 ống), hộp 10 ống
- Thời gian bắt đầu tác dụng: 10 phút
- Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương: từ 30 phút đến 2 giờ
- Thời gian tác dụng kéo dài 8 giờ
- Thuốc được đào thải qua thận 60%, phân 35%, dạng khác 5%

11

## Nicardipine

- Công thức phân tử:  $C_{29}H_{29}N_3O_6$
- Công thức hóa học: 2[benzyl(methyl)amino]ethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



10

## Nicardipine: Chỉ định và chống chỉ định

- Chỉ định:
  - Cao huyết áp đe dọa tính mạng
  - Tiền sản giật nặng
  - Cơ đau thắt ngực ổn định
- Chống chỉ định:
  - Có tiền sử mẫn cảm với nicardipin
  - Không dung nạp fructose
  - Đau thắt ngực không ổn định,
  - Hẹp van động mạch chủ

12

## Nicardipine: liều dùng và cách dùng

- Liều dùng được điều chỉnh để huyết áp không giảm quá 25% so với giá trị ban đầu
- Điều trị cấp cứu: tiêm trực tiếp tĩnh mạch 2,5mg; lặp lại sau 10 phút; tối đa 10mg(04 lần)  
Hoặc tiêm tĩnh mạch sau khi pha loãng glucose 5% tốc độ 1mg/phút, tối đa 10mg
- Tác dụng kéo dài: dùng liều 2 – 4mg/giờ, tối đa 15mg/giờ

13

## Các công trình nghiên cứu

Aya và cộng sự nghiên cứu tại Pháp năm 1999 trên 20 bệnh nhân tiền sản giật nặng: Dùng nicardipine hạ HA liều 1 microgram/kg mỗi phút cho đến khi HA trung bình hạ được 15% thì giảm liều xuống 1/3. Kết quả: tất cả bệnh nhân đều hạ HA trung bình từ 15 – 30% trong vòng 20 phút, 2 trường hợp có nhịp tim nhanh, không có trường hợp nào suy thai

15

## Tác dụng phụ của nicardipine

- Thường gặp: Nhức đầu, choáng váng, tụt huyết áp, đau thắt ngực, buồn nôn, nổi ban, tăng tiết mồ hôi...
- Ít gặp: ngất, mất ngủ, nhồi máu cơ tim, ỉa chảy, khó thở...
- Hiếm gặp: Tai biến mạch não, thiếu máu cục bộ, viêm túi mật, viêm họng, viêm ống mang tai.

14

## Các công trình nghiên cứu

Seki H và cộng sự nghiên cứu tại Nhật năm 2002 trên 50 bệnh nhân TSG nặng được điều trị bằng nicardipine, thời gian điều trị được chia thành 3 nhóm: dưới 7 ngày (20BN), 7 – 28 ngày (20BN) và trên 28 ngày (10BN). Kết quả: Hạ HA tâm thu và tâm trương ở tất cả các trường hợp, đẻ non trước 28 tuần xảy ra rất thấp, không có trường hợp bất thường về thai được ghi nhận, không có trường hợp nào xảy ra tăng huyết áp trầm trọng trong thời gian dùng thuốc

16

## Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: lựa chọn
  - Có tuổi thai trên 20 tuần, thai sống.
  - Đọc chẩn đoán là tiền sản giật nặng có kèm theo huyết áp tối đa  $\geq 160\text{mmHg}$  hoặc huyết áp tối thiểu  $\geq 110\text{ mmHg}$
  - Không có chỉ định đình chỉ thai nghén tức thì
- Loại trừ: các trường hợp chống chỉ định của thuốc

17

## Phương pháp nghiên cứu

- Tiến hành theo phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.
- Cỡ mẫu: Không xác định, tối thiểu 30 trường hợp
- Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 32 trường hợp tiền sản giật nặng từ 9/2011 đến 3/2012.

18

## Mô hình nghiên cứu



19

## Phác đồ điều trị

- **Thuốc:**  
Nifedipin Aguetant dạng ống tiêm 10mg/10ml của hãng Laboratoire Aguetant, 10 ống/ 1 hộp
- **Cách dùng:**
  - Nghỉ ngơi tại giường
  - Monitor theo dõi cơ cơ TC và tim thai
  - Đo huyết áp và đánh giá các tác dụng phụ
- **Liều lượng:**  
Pha 1 ống Nifedipin 10ml trong 40ml dd Glucose 5%. Dùng bơm tiêm điện, truyền với tốc độ 10ml/h (2mg/h)

20

## Đánh giá và thu thập thông tin

- Theo dõi toàn trạng
- Theo dõi monitoring
- Theo dõi huyết áp:
  - Trước khi dùng thuốc
  - Trong quá trình dùng thuốc (5h)
  - Trong vòng 4h sau khi dùng thuốc

21

## Xử lý 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 SPSS 16.0

23

## Đánh giá và thu thập thông tin

- Đánh giá tác dụng phụ:
  - Đau đầu
  - Vã mồ hôi, rét run
  - Tụt huyết áp, huyết áp kẹt
  - Mạch nhanh (>90 lần/phút)
  - Suy thai

22

## Đạo đức trong nghiên cứu

- Vấn đề y đức luôn được đảm bảo trong nghiên cứu. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đem lại lợi ích cho các thai phụ.
- Các sản phụ được giải thích rõ về mục đích, yêu cầu, nội dung nghiên cứu, chấp thuận tham gia vào nghiên cứu.
- Đã được hội đồng khoa học Bệnh viện Phụ sản Trung ương thông qua

24

## Kết quả nghiên cứu

25

### Kết quả nghiên cứu: Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm (n = 32)	Trung bình $\pm$ SD hoặc n(%)
Hạ huyết áp thành công	31 (96,9%)
Dùng điều trị khi đang dùng thuốc	5 (15,6%)
Dùng điều trị khi theo dõi sau dùng thuốc	4 (12,5%)
Huyết áp tụt, huyết áp kẹt	0 (0%)
Thai suy	0 (0%)
Đẻ đường âm đạo	2 (6,4%)
Mổ đẻ	30 (93,6%)
Cân nặng sơ sinh (g)	1547 $\pm$ 600 (300 – 2400)

27

### Kết quả nghiên cứu: Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm (n = 32)	Trung bình $\pm$ SD hoặc n(%)
Tuổi mẹ (năm)	33,1 $\pm$ 5,13 (25 – 45)
Tuổi thai (tuần)	32,2 $\pm$ 3,45 (23 – 37)
Con so	14 (43,7%)
Con rạ	18 (55,3%)
Huyết áp tâm thu trước điều trị (mmHg)	167,3 $\pm$ 7,59 (160 – 191)
Huyết áp tâm trương trước điều trị (mmHg)	107,2 $\pm$ 9,59 (100 - 146)

26

### Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ hạ huyết áp tâm thu trong khi dùng thuốc

Thời gian (n)	Thời gian (n)						
	Trước điều trị (32)	Sau 30p (32)	Sau 1h (32)	Sau 2h (28)	Sau 3h (27)	Sau 4h (27)	Sau 5h (27)
HATT							
HATT (mmHg)	167,3 $\pm$ 7,59	155,6 $\pm$ 7,14	140,2 $\pm$ 8,11	137,4 $\pm$ 8,34	133,4 $\pm$ 8,89	133,3 $\pm$ 7,65	131,0 $\pm$ 7,42
Tỷ lệ giảm HA so với trước DT	0%	6,99%	16,20%	17,87%	20,26%	20,32%	21,70%

- Tỷ lệ huyết áp tâm thu giảm sau 1h là 16,2% với  $p < 0,05$
- Kể từ sau 1h không có sự thay đổi huyết áp đáng kể với  $p > 0,05$

28

### Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ hạ huyết áp tâm trương trong khi dùng thuốc

Thời gian (n)	Trước điều trị (32)	Sau 30p (32)	Sau 1h (32)	Sau 2h (28)	Sau 3h (27)	Sau 4h (27)	Sau 5h (27)
HATr							
HATr (mmHg)	107,2 ± 9,59	95,5 ± 5,03	89,7 ± 4,16	86,9 ± 5,45	85,5 ± 5,40	84,2 ± 4,63	83,3 ± 4,34
Tỷ lệ giảm HA so với trước ĐT	0%	10,91%	16,32%	18,94%	20,24%	21,46%	22,29%

- Tỷ lệ huyết áp tâm trương giảm sau 1h là 16,32% với  $p < 0,05$
- Kể từ sau 1h không có sự thay đổi huyết áp đáng kể với  $p > 0,05$

29

### Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ hạ huyết áp tâm thu sau khi dùng thuốc

Thời gian (n)	Thời điểm ngưng thuốc (27)	Sau 1h (27)	Sau 2h (27)	Sau 3h (24)	Sau 4h (23)
HATT					
HATT (mmHg)	131,0 ± 7,42	135,9 ± 5,56	139,1 ± 5,25	141,0 ± 6,51	140,8 ± 5,20
Tỷ lệ tăng HA so với khi dùng nicardipine	0%	3,74%	6,18%	7,63%	7,48%

Huyết áp tâm thu tăng 3,74 sau 1h với  $p > 0,05$ ; tăng 6,18% sau 2h với  $p < 0,05$ .

30

### Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ hạ huyết áp tâm trương sau khi dùng thuốc

Thời gian (n)	Thời điểm ngưng thuốc (27)	Sau 1h (27)	Sau 2h (27)	Sau 3h (24)	Sau 4h (23)
HA					
HATr (mmHg)	83,3 ± 4,34	86,9 ± 4,57	87,4 ± 4,96	88,7 ± 4,50	88,4 ± 3,98
Tỷ lệ tăng HA so với khi dùng nicardipine	0%	4,32%	4,92%	6,48%	6,12%

Huyết áp tâm trương tăng 4,34% sau 1h với  $p > 0,05$ ; tăng 4,92% sau 2h với  $p > 0,05$ ; tăng 6,48% sau 3h với  $p < 0,05$ .

31

### Kết quả nghiên cứu: Tác dụng phụ

Triệu chứng	Số trường hợp	Tỷ lệ
Đau đầu	6	18,8%
Vã mồ hôi, rét run	6	18,8%
Mạch nhanh (>90 lần/phút)	5	15,6%
Tụt huyết áp, huyết áp kẹt	0	0%
Suy thai	0	0%

- Tác dụng phụ hay gặp: đau đầu, vã mồ hôi, rét run
- Không gặp trường hợp nào suy thai

32



### Bản luận: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

- Về đặc điểm tuổi mẹ: không có trường hợp đặc biệt
- Về đặc điểm tuổi thai: chủ yếu là các thai phụ có tuổi thai xung quanh 32 tuần, kéo dài tuổi thai đóng vai trò vô cùng quan trọng để corticoid phát huy tác dụng làm trưởng thành phổi thai nhi
  - Ở tuổi thai muộn hơn: thường được đình chỉ thai nghén ngay để tình trạng bệnh không trầm trọng thêm
  - Ở tuổi thai sớm hơn: thường được điều trị theo chuyên khoa tim mạch

33

### Bản luận: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

- Về tỷ lệ mổ đẻ (93,6%): tỷ lệ mổ đẻ cao là vì đối tượng nghiên cứu đều là những trường hợp TSG nặng
- Về cân nặng sơ sinh: phù hợp với tuổi thai trung bình với đối tượng là những thai phụ TSG

35

### Bản luận: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

- Về dùng điều trị trong quá trình dùng thuốc: chủ yếu là các trường hợp rất nặng cần đình chỉ thai nghén ngay như hội chứng HELLP, nguy cơ sản giật...chỉ có 1 trường hợp huyết áp không giảm
- Về dùng điều trị sau khi ngừng thuốc: do huyết áp tăng trở lại 3 trường hợp và 1 trường hợp do quan điểm điều trị khác nhau

34

### Bản luận: Tác dụng hạ huyết áp trong quá trình điều trị

- Tỷ lệ hạ huyết áp thành công là 96,9%: phù hợp với nghiên cứu của Carbone: 100%; Elatrous: 100%; Nij Bijvank: 91%.
- Tốc độ giảm huyết áp: để giảm huyết áp được 20% mất thời gian khoảng 3 giờ, chậm hơn so với nghiên cứu của Elatrous là 12 phút hay nghiên cứu của Nij Bijvank mất khoảng 23 phút.

36

### Bàn luận: Tác dụng hạ huyết áp trong quá trình điều trị

- Trong vòng 30 phút đầu tiên tốc độ giảm của huyết áp tâm trương nhanh hơn huyết áp tâm thu với  $p < 0,05$
- Kể từ sau 1 giờ tốc độ giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương là tương tự như nhau ( $p > 0,05$ )
- Kể từ sau 1 giờ: không có sự khác biệt khi so sánh huyết áp giữa 2 giờ liên tiếp (kể cả đối với huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương)

37

### Bàn luận: Tác dụng duy trì huyết áp sau khi ngừng thuốc

- Huyết áp tâm thu tăng 3,74% sau 1h với  $p > 0,05$ ; tăng 6,18% sau 2 giờ với  $p < 0,05$
- Huyết áp tâm trương tăng 4,32% sau 1h với  $p > 0,05$ ; tăng 4,92% sau 2 giờ với  $p > 0,05$ ; tăng 6,48% sau 3h với  $p < 0,05$
- Có 03 trường hợp (11,1%) huyết áp tăng trở lại quá cao sau 2h so với thời điểm dừng thuốc và đã phải đình chỉ thai nghén, tuy nhiên chỉ số này không có ý nghĩa thống kê vì số ca tăng huyết áp trở lại quá ít

38

### Bàn luận: tác dụng phụ trong quá trình điều trị

- Tác dụng phụ hay gặp: đau đầu, vã mồ hôi, mạch nhanh, rét run. Rất khó để phân biệt là đau đầu do tác dụng phụ của thuốc hay là do bệnh lý vì đây đều là các bệnh nhân tiền sản giật nặng.
- Không có trường hợp nào suy thai trong quá trình điều trị
- Nghiên cứu của Aya: chỉ có 2 trường hợp nhịp tim nhanh, không có trường hợp nào suy thai
- Nghiên cứu của Seki: cũng cho thấy không có trường hợp bất thường về thai được ghi nhận, không có trường hợp nào xảy ra tăng huyết áp trầm trọng trong thời gian dùng thuốc

39

## KẾT LUẬN

1. Sử dụng Nicardipine để hạ huyết áp trên bệnh nhân tiền sản giật nặng có hiệu quả ở 96% các trường hợp, tác dụng hạ huyết áp nhanh trong vòng 1 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc và duy trì ổn định trong suốt thời gian dùng thuốc tiếp theo.
2. Sử dụng Nicardipine an toàn, một số tác dụng phụ không trầm trọng bao gồm đau đầu, mạch nhanh, vã mồ hôi, rét run

40

**Xin trân trọng cảm ơn**