

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA NICARDIPINE TRONG ĐIỀU TRỊ TIỀN SẢN GIẬT NẶNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

LÊ HOÀI CHƯƠNG - Bệnh viện phụ sản Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả hạ huyết áp của nicardipine trong điều trị tiền sản giật nặng; nhận xét về các tác dụng phụ của thuốc.

Đối tượng nghiên cứu: 32 thai phụ được chẩn đoán là tiền sản giật nặng được điều trị từ tháng 9/2011 đến tháng 3/2012 có huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg.

Phương pháp nghiên cứu: các thai phụ được điều trị nicardipine aguetant 10mg truyền tĩnh mạch qua bơm tiêm điện với tốc độ 2mg/h trong 5 giờ; theo dõi tác dụng hạ huyết áp và các tác dụng phụ của thuốc trong suốt quá trình điều trị cho đến khi kết thúc điều trị 4 giờ hoặc cho đến khi phải đình chỉ thai nghén nếu kết thúc điều trị sớm hơn.

Kết quả nghiên cứu: nicardipine có hạ huyết áp ở 96% các trường hợp ở cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương. Huyết áp tâm thu giảm 6,99% sau 30 phút; giảm 16,20% sau 1 giờ; giảm 20,26% sau 3 giờ; giảm 21,70% sau 5 giờ. Huyết áp tâm trương giảm 10,91% sau 30 phút; giảm 16,32% sau 1 giờ; giảm 20,24% sau 3 giờ; giảm 22,29% sau 5 giờ. Không có trường hợp nào xảy ra huyết áp tụt hay huyết áp kẹt. Sau khi dừng thuốc huyết áp tăng trở lại sau 2 giờ. Tác dụng phụ: đau đầu gặp ở 18,8% số thai phụ; vã mồ hôi hay rét run gặp ở 18,8% số thai phụ; mạch nhanh ở 15,6% số thai phụ.

Từ khóa: nicardipine, tiền sản giật

SUMMARY

Objective: To assess the effects and drug side effects of treating nicardipine in severe preeclampsia.

Methods: 32 women were diagnosed severe preeclampsia with systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg from May

9/2011 to March 3/2012, all of them were treated intravenous nicardipine 10mg aguetant via syringe power with speed 2mg/h for 5 hours, monitoring the blood pressure lowering effects and side effects of drugs during the until the end of the 4 hours or until the pregnancy must be suspended if the treatment is finished sooner.

Research results: nicardipine have lower blood pressure in 96% of cases in both systolic and diastolic blood pressure. Systolic blood pressure decreased 6.99% after 30 minutes; decreased 16.20% after 1 hour; decreased 20.26% after 3 hours; decreased 21.70% after 5 hours. Diastolic blood pressure decreased 10.91% after 30 minutes; decreased 16.32% after 1 hour; 20.24% reduction after 3 hours; decreased 22.29% after 5 hours. Blood pressure was hypotensive or stuck in no cases. After stopping nicardipine, blood pressure increased back after 2 hours. Side effects: headache occurs in 18.8% of women; sweating or chills seen in 18.8% of women; tachycardia in 15.6% of pregnant women.

Keywords: nicardipine, severe preeclampsia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là một hội chứng bệnh lý với biểu hiện lâm sàng gồm ba triệu chứng chính là cao huyết áp, phù, protein niệu. Biến chứng của tiền sản giật rất nặng nề như: sản giật, rau bong non, rối loạn đông máu, suy gan, suy thận, chảy máu, phù phổi cấp, thai chậm phát triển, suy thai, thai lưu...

Điều trị hạ huyết áp trong tiền sản giật là một phần rất quan trọng, đóng vai trò tiên quyết để đánh giá hiệu quả điều trị và kéo dài tuổi thai. Các nhóm thuốc hay được dùng để điều trị gồm: nhóm alpha methyl dopa,

nhóm hydralazin, nhóm chẹn giao cảm beta, nhóm chẹn kênh canxi.

Nicardipine là thuốc thuộc nhóm chẹn kênh canxi đã phát minh từ năm 1981 và đã được áp dụng nhiều nơi trên thế giới để điều trị cao huyết áp trong tiền sản giật kể cả đường tiêm và đường uống. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về hiệu quả của Nicardipine được ghi nhận tại Việt Nam. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm: Đánh giá hiệu quả hạ huyết áp của nicardipine trong điều trị tiền sản giật nặng; nhận xét về các tác dụng phụ của thuốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu: Gồm 32 thai phụ được chẩn đoán là tiền sản giật nặng có huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 110 mmHg, không có chỉ định đình chỉ thai nghén tức thì, được điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu và khoa Sản 1 Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 9 /2011 đến tháng 3/2012.

- Phương pháp nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, các thai phụ thuộc nhóm đối tượng nghiên cứu được điều trị Nicardipine aguetant 10mg truyền tĩnh mạch qua bơm tiêm điện với tốc độ 2mg/h trong khoảng 5 giờ; theo dõi tác dụng hạ huyết áp và các tác dụng phụ của thuốc trong suốt quá trình điều trị cho đến khi kết thúc điều trị 4 giờ hoặc cho đến khi phải đình chỉ thai nghén nếu kết thúc điều trị sớm hơn.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. 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 ra	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)
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 (n)	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)

- Về đặc điểm tuổi thai: chủ yếu nicardipine áp dụng điều trị cho những thai phụ có tuổi thai xung quanh 32 tuần, ở tuổi thai này việc kéo dài tuổi thai đóng vai trò vô cùng quan trọng để corticoid phát huy tác dụng làm trưởng thành phổi thai nhi.

- Dùng điều trị trong khi đang dùng thuốc: có 05 trường hợp trong đó có 03 trường hợp hội chứng HELLP, 01 trường hợp huyết áp không giảm sau 2h điều trị (3,1%), 01 trường hợp đau thượng vị. Đây đều là những trường hợp nặng cần đình chỉ thai nghén ngay.

- Dùng điều trị khi theo dõi sau dùng thuốc: có 04 trường hợp trong đó có 03 trường hợp huyết áp tăng trở lại sau 3h và 01 trường hợp không rõ lý do.

- Cân nặng sơ sinh là phù hợp với tuổi thai trung bình của nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ mổ đẻ cao trong nghiên cứu này là vì đối tượng nghiên cứu đều là những trường hợp tiền sản giật nặng, có 02 trường hợp đẻ đường âm đạo đều là những trường hợp đình chỉ thai nghén ở tuổi thai quá nhỏ (23 và 27 tuần).

2. Tác dụng hạ huyết áp của Nicardipine:

2.1. Đối với huyết áp tâm thu (HATT)

Bảng 1: Tỷ lệ hạ HA tâm thu sau dùng thuốc

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

- Trong vòng 1h đầu tỷ lệ hạ huyết áp có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$) khi so sánh với thời điểm đo trước đó. Kể từ sau khi bắt đầu điều trị 1 giờ cho đến khi kết thúc điều trị, huyết áp sau mỗi giờ không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Huyết áp được duy trì tương đối ổn định trong khoảng thời gian này.

- Về tốc độ giảm huyết áp: Sau 30 phút dùng thuốc tỷ lệ hạ huyết áp đạt được 6,99% so với trước điều trị; sau 1 giờ 16,20%; sau 3 giờ 20,26%; sau 5 giờ 21,70%.

2.2. Đối với huyết áp tâm trương (HATTtr)

Bảng 2: Tỷ lệ hạ HA tâm trương sau dùng thuốc

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

- Tương tự như huyết áp tâm thu tỷ lệ hạ huyết áp tâm trương có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ trong vòng 1h đầu. Kể từ sau khi bắt đầu điều trị 1 giờ trở đi huyết áp sau mỗi giờ không có sự khác biệt ($p > 0,05$). So sánh với các nghiên cứu khác thì tốc độ giảm huyết áp của chúng tôi cũng chậm hơn, có lẽ cũng vì lý do như trên.

- Huyết áp tụt, huyết áp kẹt không xảy ra trên bệnh nhân nào.

3. Tác dụng duy trì huyết áp sau điều trị:

3.1. Đối với huyết áp tâm thu.

Bảng 3: Diễn biến huyết áp tâm thu sau khi ngừng thuốc

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

so với khi dùng nicardipine					
-----------------------------	--	--	--	--	--

Tỷ lệ tăng huyết áp tâm thu trở lại chỉ thực sự có ý nghĩa thống kê sau khi ngừng thuốc ít nhất 2 giờ ($p < 0.05$)

3.2. Đối với huyết áp tâm trương

Bảng 4: Diễn biến huyết áp tâm trương sau khi ngừng thuốc

Thời gian HA	Thời điểm ngừng thuốc (n)	Sau 1h (27)	Sau 2h (27)	Sau 3h (24)	Sau 4h (23)
HATTr (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%

- Tương tự như huyết áp tâm thu, tỷ lệ tăng huyết áp tâm trương chỉ thực sự có ý nghĩa thống kê sau khi ngừng thuốc ít nhất 2 giờ ($p < 0.05$).

- Có 03 trường hợp huyết áp tăng trở lại quá cao so với thời điểm dùng thuốc (11,1%) 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.

- Có 01 trường hợp thai 37 tuần được chỉ định mổ lấy thai sau khi ngừng thuốc được 3 giờ mà huyết áp không tăng cũng như không có sự biến đổi sinh hoá đáng kể.

4. Các tác dụng phụ của thuốc:

Bảng 5: Các 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%

Biểu hiện đau đầu gặp ở 18,8% số bệnh nhân; có 18,8% bệnh nhân bị vã mồ hôi hay rét run, các trường hợp này thường có kèm theo mạch nhanh và hạ huyết áp mạnh sau khi dùng thuốc.

BÀN LUẬN

1. Tỷ lệ hạ huyết áp đối với bệnh nhân tiền sản giật nặng khi dùng Nicardipine trong nghiên cứu này của chúng tôi đạt 96,9%. Đây cũng là kết quả khá phù hợp với nghiên cứu của Carbone B: 100%[6]; Elatrous S: 100% [7]; Nij Bijvank: 91%[8].

Trong một nghiên cứu khác, năm 1999 Aya và cộng sự [6], nghiên cứu trên 20 bệnh nhân tiền sản giật nặng: Dùng nicardipine hạ huyết áp liều 1 microgram/kg mỗi phút cho đến khi huyết áp 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.

Seki H và cộng sự [9] nghiên cứu tại Nhật bản năm 2002 trên 50 bệnh nhân tiền sản giật nặng được điều trị bằng Nicardipine, thời gian điều trị được chia thành 3 nhóm: dưới 7 ngày (20 bệnh nhân), 7-28 ngày (20 bệnh nhân) và trên 28 ngày (10bệnh nhân). Kết quả: Hạ huyết áp tâm thu và tâm trương ở tất cả các trường hợp.

Như vậy hiệu quả cao trong chỉ định điều trị hạ huyết áp của Nicardipine là rất rõ ràng và được khẳng định ở nhiều nghiên cứu.

2. Để giảm huyết áp tâm thu được 20% đối với bệnh nhân tiền sản giật nặng, sử dụng Nicardipine truyền tĩnh mạch với tốc độ 2mg/h, kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy thời gian cần khoảng 3 giờ.

So sánh với nghiên cứu của Elatrous S[7] mất khoảng 12 phút hay nghiên cứu của Nij Bijvank [8] mất khoảng 23 phút thì tốc độ giảm huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi chậm hơn, có lẽ là do liều điều trị khác nhau. Vì đây là nghiên cứu đầu tiên, để đảm bảo an toàn, chúng tôi đã sử dụng liều thấp nhất theo khuyến cáo của nhà sản xuất. So sánh với các thuốc khác như Nifedipine, Nicardipine có tác dụng chọn lọc đối với mạch vành hơn mạch ngoại biên và ít làm giảm lực co cơ tim hơn so với Nifedipine.

3. So sánh tốc độ giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương chúng tôi thấy kể từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến 1 giờ trở đi tốc độ giảm của cả huyết áp tâm thu và tâm trương là tương tự như nhau. Tuy nhiên trong vòng 30 phút đầu tiên tốc độ giảm của huyết áp tâm trương nhanh hơn huyết áp tâm thu với $p < 0,05$, điều này được lý giải là do nicardipine có tác dụng làm giãn mạch ngoại vi dẫn đến giảm toàn bộ sức cản ngoại biên. Khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống Nicardipine, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm, đồng thời cung lượng tim tăng do giảm hậu gánh và tăng tần số tim, tăng phân số tổng máu. Nicardipine cũng làm giảm loạn năng tâm trương của tâm thất trái. Nicardipine là thuốc chẹn kênh calci với cơ chế tác dụng và cách dùng tương tự các dẫn chất dihydropyridin khác (ví dụ nifedipine, amlodipine...). Các đối kháng canci ngăn chặn sự xâm nhập của ion canci vào tế bào trong pha khử cực của điện thế hoạt động, hậu quả là làm giảm lượng ion calci sẵn sàng đáp ứng cho kích thích cơ cơ. Cơ trơn thành động mạch nhạy cảm nhất với sự ức chế đó.

4. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 18,8% bệnh nhân có tác dụng phụ là đau đầu, tuy nhiên 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. Triệu chứng vã mồ hôi cũng gặp ở 18,8% các bệnh nhân. Nghiên cứu của Aya [6] cũng chỉ ghi nhận tác dụng phụ của Nicardipine rất ít, chỉ có 2 trường hợp nhịp tim nhanh, không có trường hợp nào suy thai.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng không ghi nhận trường hợp nào có tác dụng phụ là cơn đau thắt ngực. Theo khuyến cáo phản ứng có hại thường gặp nhất và thường dẫn tới phải ngừng thuốc là tác dụng trên tim mạch và thần kinh liên quan đến tác dụng giãn mạch của thuốc. Đau thắt ngực nghịch lý có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị và ở một số ít người bệnh, huyết áp giảm mạnh đã dẫn đến thiếu máu cục bộ ở não hoặc cơ tim hoặc mù nhất thời. Nicardipine ít gây tác dụng phụ hơn nifedipine, ví dụ như hoa mắt, chóng mặt nhưng có hiệu quả tương đương chống đau thắt ngực.

Ngoài một số ít các tác dụng phụ được ghi nhận trên, nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp

nào có tác dụng phụ nghiêm trọng. Nghiên cứu của Seki H và cộng sự 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 [9].

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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2007), □Tăng huyết trong thai nghén□, Hướng dẫn chuẩn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khoẻ sinh sản, tr 259 - 267.

2. Trần Hán Chúc (2000), □Nhiễm độc thai nghén□, Bài giảng sản phụ khoa, nhà xuất bản Y học, tr 168-198.

3. Dương Thị Cương (2002), Bài giảng sản phụ khoa, nhà xuất y học, Hà Nội, tr 168-198.

4. Trường Đại học Y Hà Nội - Khoa y tế công cộng (2006), Phương pháp nghiên cứu khoa học trong Y học và

sức khoẻ cộng đồng, Nhà xuất bản Y học, tr 58-68.

5. Dược lý học(1998) - Đại học Y Hà Nội.

6. Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ, □*Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia—effects of an acute treatment on mother and foetus*”, Intensive Care Med. 1999 Nov;25(11):1277-81

7. Carbonne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J, “*Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy*”, Obstet Gynecol. 1993 Jun;81(6):908-14.

8. Elatrous S, Nouira S, Ouanes Besbes L, Marghli S, Boussarssar M, Sakkouhi M, Abroug F, “*Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol*”, Intensive Care Med. 2002 Sep;28(9):1281-6. Epub 2002 Jul 26.

9. Nij Bijvank, Sebastiaan W. A. MD*; Duvekot, Johannes J. MD, PhD □*“Nicardipine for the Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy: A Review of the Literature”*, Obstetrical & Gynecological Survey May 2010; Volume 65 - Issue 5 - pp 341-347

10. Seki H, Takeda S, Kinoshita K, “*Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia*”, Int J Gynaecol Obstet. 2002 Feb;76(2):135-41.