

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BỆNH LÍ TIỀN SẢN GIẬT - SẢN GIẬT BẰNG CANXI Ở NHỮNG THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ CAO TIỀN SẢN GIẬT - SẢN GIẬT

Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Vô Văn Đức, Nguyễn Thị Điểm Thư, Trần Mạnh Linh

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý Tiền sản giật – Sản giật bằng canxi ở những thai phụ có nguy cơ cao.

Đối tượng và phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Trong số 2.998 thai phụ đến khám, sàng lọc và theo dõi thai nghén tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Đại học Y dược Huế từ 09/2012 đến 03/2015, phát hiện 487 trường hợp thai nghén nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ. Trong đó 120 trường hợp đã được điều trị dự phòng TSG bằng sử dụng Calcium Cacbonat liều 1 gram/ngày bắt đầu từ tuổi thai tuần 20 đến 32 tuần.

Kết quả: Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó Tiền sản giật chiếm tỷ lệ 2,84%.

Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và tỷ lệ TSG chung ở nhóm điều trị canxi và nhóm chứng, tương ứng là 23,05% và 12,50%, 18,00% và 9,20%. Tuy nhiên, can thiệp canxi không cải thiện tỷ lệ TSG so với nhóm chứng (RR = 0,55, CKT 95%; 0,29–1,03, p=0,062). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất như kết quả thai kỳ và các biến chứng giữa 2 nhóm.

Kết luận: Điều trị canxi không làm giảm tỷ lệ các

rối loạn tăng HA trong thai kỳ và tỷ lệ TSG cũng như cải thiện các kết quả thai kỳ bất lợi.

Abstract

CALCIUM SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY FOR PREVENTING HYPERTENSIVE DISORDERS

Objective: To study the effect of aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women.

Materials and methods: A randomized controlled trial study design. From the 487 high risk pregnancy, 120 participants were randomised to start calcium 1g/day at 20 to 32 gestation.

Results: Of 2,998 patients with complete outcome data, there were 3.74% of hypertension disorder, and 2.84% cases of pre-eclampsia.

Calcium supplementation during pregnancy did not reduce the rate of pre-eclampsia (relative risk (RR) 0.55, 95% CI 0.29 – 1.03, p=0,062); hypertension disorder (RR 0,59, 95% CI 0.35 – 1,01, p=0,053).

Conclusion: Calcium supplementation during pregnancy did not prevent pre-eclampsia, pregnancy-associated hypertension, or adverse outcomes in high risk pregnant.

Key word: hypertension disorder, pre-eclampsia, gestational hypertension; screening, pregnancy, prevention, prophylaxis

1. Đặt vấn đề

Tiền sản giật – sản giật (TSG – SG) là bệnh lý thường gặp trong thai kỳ, theo tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ TSG thay đổi khoảng 5 – 10% trong tất cả các lần mang thai và có thể gặp đến 18% tại các nước đang phát triển [13]. Đây là bệnh lý có nhiều biến chứng cho cả thai nhi và bà mẹ, đặc biệt là một trong năm tai biến sản khoa hàng đầu gây tử vong mẹ và trẻ sơ sinh. Không những vậy, hậu quả của TSG – SG còn kéo dài dai dẳng sau khi sinh, ở các lần sinh tiếp theo và là yếu tố nguy cơ liên quan đến các bệnh lý tim mạch. Ở một số nước đang phát

triển thuộc châu Phi và châu Á, gần 1/10 các trường hợp tử vong mẹ có liên quan đến rối loạn huyết áp trong thai kỳ, ở châu Mỹ Latin, 1/4 trường hợp tử vong mẹ được xác định do TSG kết hợp với những biến chứng kèm theo. Đặc biệt, tử vong chu sinh tăng gấp 5 lần ở các thai phụ TSG do hậu quả của thai chậm phát triển trong tử cung và sinh non [15]. Ở Việt Nam, tỷ lệ TSG – SG chưa được thống kê đầy đủ. Tại Bệnh viện Trung ương Huế, nghiên cứu trong những năm 90 thì tỷ lệ TSG là 8,35% [4], theo tác giả Ngô Văn Tài, năm 2001, tỷ lệ TSG tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương là 4% [6].

Tuy nhiên, phần lớn tử vong do TSG – SG có thể tránh được thông qua việc phát hiện kịp thời và kiểm soát hiệu quả bệnh và các biến chứng. Tối ưu của công tác chăm sóc sức khỏe thai sản liên quan đến bệnh lý TSG – SG vẫn là sàng lọc và dự phòng được sự hình thành TSG qua đó ngăn chặn sự hình thành bệnh, ngăn chặn tiến triển nặng cũng như xuất hiện các biến chứng. Chính vì vậy WHO đã không ngừng tích cực đưa ra các bằng chứng lâm sàng, các khuyến cáo nhằm thúc đẩy áp dụng trong thực hành quản lý tiền sản đối với bệnh lý TSG – SG [16], [17]. Mặc dù nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của TSG – SG vẫn chưa được biết rõ nhưng các biện pháp dự báo và dự phòng vẫn được tiến hành nghiên cứu. Trong thời gian gần đây, các nghiên cứu tập trung đến tuổi của mẹ, huyết áp trung bình động mạch, Doppler động mạch tử cung và một loạt các chất chỉ điểm sinh hóa liên quan đến TSG cho phép xác định tỷ lệ dự báo thai phụ sẽ phát triển bệnh lý TSG – SG. Một công trình nghiên cứu mới nhất năm 2013 trên cỡ mẫu rất lớn, mô hình phối hợp các yếu tố dự báo TSG gồm các yếu tố nguy cơ mẹ, huyết áp động mạch trung bình, siêu âm doppler động mạch tử cung và xét nghiệm sinh hóa máu mẹ tại thời điểm 11 – 13 tuần qua thuật toán có thể dự báo TSG sớm lên đến 91,0% và kết luận rằng có thể dự báo một cách hữu hiệu TSG từ thời điểm 11 – 13 tuần tuổi thai và là cơ sở cho những can thiệp dự phòng sớm trong thai kỳ [9].

Bên cạnh tìm ra những yếu tố sàng lọc TSG thì điều trị dự phòng hình thành bệnh lý cũng đã được nghiên cứu rộng rãi. Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu sử dụng các can thiệp như chất chống oxy hóa, các vitamin C, E, canxi cacbonat, giảm cân, chế độ ăn, liệu pháp Aspirin liều thấp ở phụ nữ có nguy cơ cao... đã được thực hiện mục đích dự phòng TSG – SG. Giảm tỷ lệ TSG bằng liệu pháp Aspirin liều thấp đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm [16], [3]. Tương tự, cung cấp canxi có thể có lợi ích trong dự phòng TSG ở một số quần thể nguy cơ cao, đặc biệt là những người có chế độ ăn canxi thấp, các can thiệp khác vẫn còn đang cần được chứng minh [17].

Các công trình nghiên cứu về bệnh lý TSG ở Việt Nam nói chung và khu vực miền Trung nói riêng đã tập trung nhiều vào lĩnh vực dịch tễ học, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị trên thai phụ đã phát triển bệnh lý TSG [1], [2], [4], [5], [6] tuy nhiên, thời gian gần đây, dự báo TSG và điều trị dự phòng đang là vấn đề được quan tâm hàng đầu trong tiếp cận bệnh lý này. Với thực trạng bệnh lý TSG – SG còn nhiều bàn cãi về điều trị cũng như chưa có biện pháp dự báo dự phòng được áp dụng cụ thể thì nghiên cứu

các yếu tố sàng lọc và điều trị dự phòng bệnh lý TSG là hết sức cần thiết để góp phần giảm tỷ lệ bệnh tật, tử vong do bệnh lý này gây ra. Xuất phát từ những vấn đề trên, tôi đề xuất đề tài nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý Tiền sản giật – Sản giật bằng canxi ở những thai phụ có nguy cơ cao.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng bệnh lý Tiền sản giật – Sản giật bằng canxi ở những thai phụ có nguy cơ cao.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những thai phụ đến khám, sàng lọc quý I xác định nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ tại Khoa Phụ sản Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Mang thai đơn thai.
- Đến khám thai, làm các xét nghiệm, thăm dò sàng lọc trong quý I thai kỳ ở tuổi thai từ 11 tuần 0 ngày đến 13 tuần 6 ngày.

- Kết quả sàng lọc nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ theo FMF - The Fetal Medicine Foundation $\geq 1/100$.

- Được theo dõi cho đến khi kết thúc thai kỳ tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

- Đa thai.
- Dị tật hình thái thai được phát hiện qua sàng lọc quý I: thai vô sọ, vô não, hở thành bụng, bất thường cột sống ...

- Sẩy thai, thai chết trong tử cung mà nguyên nhân không phải do bệnh lý hoặc các biến chứng của TSG – SG.

- Mất dấu trong quá trình theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.

- Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng - thời gian nghiên cứu từ 09/2012 đến 03/2015

2.2.2. Phương pháp tiến hành.

Bước 1. Sàng lọc nguy cơ tăng HA trong thai kỳ:

Thu thập thông tin tiền sử và bệnh sử:

- Số lần mang thai gồm: Thai con so nếu chưa có lần sinh thai trên 22 tuần. Thai con ọ có hoặc không có tiền sử mang thai bị TSG.

- Phương pháp thụ thai gồm: có thai tự nhiên, sử dụng thuốc kích thích rụng trứng.

- Tiền sử sản khoa, tiếp xúc với thuốc lá trong quá trình mang thai.

- Tiền sử bệnh lý: tăng HA mãn tính, đái tháo đường, hội chứng kháng phospholipid, rối loạn đông

máu, suy giảm miễn dịch, bệnh hồng cầu lưới liềm, tiền sử bệnh lý tim mạch, bệnh thận.

- Tiền sử gia đình mẹ, chị em gái mang thai TSG, gia đình có người tăng HA.

Khám lâm sàng:

- Tuổi mẹ, chủng tộc, tuổi thai, khám các dấu hiệu thai nghén bất thường trong 3 tháng đầu. Tính chỉ số khối cơ thể (BMI).

- Đo HA: ghi kết quả hiển thị HATT, HATr mỗi lần đo và kết quả HATB, HATB tính dựa trên kết quả trung bình các lần đo, được thể hiện theo bội số trung vị MoM [28].

Siêu âm sàng lọc quý I thai kỳ:

- Đo chiều dài đầu – mông, độ dày khoảng mờ da gáy, tìm các dị tật thai nhi.

- Siêu âm Doppler động mạch tử cung, đo chỉ số xung – PI 2 bên. Xác định giá trị PI nhỏ nhất và thể hiện theo bội số trung vị MoM [13].

Xét nghiệm:

- PAPP-A: sử dụng kit PAPP-A (A098-201) và hệ thống DELFIA XPRESS analyzer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finland).

- Nồng độ PAPP-A được hiệu chỉnh theo tuổi thai, cân nặng, chủng tộc và được thể hiện theo bội số trung vị MoM.

Xác định nguy cơ hình thành TSG về sau dựa theo FMF gồm:

- Nguy cơ cho TSG sớm.

- Nguy cơ cho TSG ở bất kỳ mọi thời điểm trong thai kỳ.

- Nguy cơ cho tất cả các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Chọn vào nhóm nguy cơ cao nếu nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ $\geq 1/100$.

Bước 2. Phân nhóm và can thiệp dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng canxi.

Chọn bệnh nhân nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm can thiệp như sau:

Các thai phụ sau khi xác định nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ sẽ được phòng sàng lọc Tiền sản chuyển cho nhóm nghiên cứu quản lý theo mã số khám bệnh, khuyết tên.

Bốc xăm chia ngẫu nhiên các bệnh nhân theo mã số khám bệnh làm 2 nhóm can thiệp:

- Nhóm 1: Sử dụng Calcium Cacbonat liều 1 gram/ngày, bắt đầu điều trị ở tuổi thai từ tuần 20 – 32 tuần. Được ký hiệu Ca.

- Nhóm 2: Được theo dõi và quản lý thai nghén, không sử dụng thuốc Calcium Cacbonat và Aspirin. Được ký hiệu Ch.

Chuyển thai phụ đã được phân nhóm điều trị theo ký hiệu cho các bác sĩ chuyên trách, tư vấn và tiến hành điều trị.

Bước 3. Theo dõi.

Dữ liệu kết quả thai kỳ được theo dõi từ thời điểm sàng lọc quý I cho đến hết khi chuyển dạ và đến thời gian hậu sản, 6 tuần sau sinh.

- Dựa vào thông tin thai phụ đã lưu trữ từ lần khám sàng lọc quý I thai kỳ, dự tính thời điểm khám tiếp theo, sàng lọc quý II, quý III và thời điểm kết thúc thai kỳ.

- Các thai phụ được lên lịch theo dõi và gọi điện thoại hẹn thăm khám ở các lần khám tiếp theo.

- Theo dõi sử dụng thuốc, loại bỏ khỏi nhóm nghiên cứu các trường hợp không sử dụng thuốc theo đúng phác đồ.

- Sản phụ theo dõi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, kết quả thai kỳ được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án. Đối với các trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA, được trực tiếp theo dõi, kết hợp hồ sơ bệnh án, ghi nhận tình trạng bệnh lý, diễn biến, các biến chứng và kết quả kết thúc thai kỳ cho mẹ và con.

Kết quả thai kỳ:

Phân loại rối loạn tăng HA trong thai kỳ tiếp tục sử dụng phân loại truyền thống vẫn còn được sử dụng cho đến hiện tại gồm 4 nhóm:

- Tăng huyết áp thai nghén: HATT < 160 mmHg, HATr < 110 mmHg, không có protein niệu và không triệu chứng.

- Tiền sản giật – sản giật: TSG được định nghĩa xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về tăng HA trong thai kỳ - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy:

+ Tăng HA ≥ 20 tuần và protein niệu.

+ HATT ≥ 140 mmHg hoặc HATr ≥ 90 mmHg tại 2 thời điểm đo cách nhau 4 giờ và;

+ Protein niệu ≥ 300 mg/24giờ hoặc có 2 lần dương tính (++) trên thử nghiệm dipstick với nước tiểu giữa dòng hoặc lấy qua ống thông tiểu.

- Tăng huyết áp mãn tính: Tăng HA trước khi mang thai hoặc trước 20 tuần thai kỳ hoặc vẫn còn tồn tại sau 6 tháng hậu sản.

- Tiền sản giật phát triển chống chất trên Tăng huyết áp mãn tính:

+ Đợt cấp của tăng HA (trước đó đã được kiểm soát tốt bằng thuốc hạ HA), và/hoặc;

+ Xuất hiện protein niệu, và/hoặc tăng đột ngột protein niệu một cách rõ ràng bền vững.

Phân loại TSG – SG theo thời gian xuất hiện được chia thành 2 nhóm dựa vào thời điểm phát triển TSG:

- TSG sớm: trước 34 tuần.
 - TSG trung bình: 34 – 37 tuần
 - TSG muộn: sau 37 tuần, chuyển dạ và hậu sản.
- Phân loại theo mức độ bệnh lý TSG theo ACOG gồm 2 mức độ:

- TSG (Tăng HA \geq 20 tuần và protein niệu)
- TSG nặng: Xuất hiện tăng HA kèm theo bất kỳ dấu hiệu sau:

+ Tăng HA nặng (tâm thu \geq 160 mmHg hoặc tâm trương \geq 110 mmHg).

+ Các triệu chứng thần kinh trung ương nặng và liên tục, giảm tiểu cầu dưới 100.000/mm³, tăng các men gan gấp đôi ngưỡng trên giới hạn trên bình thường, phù phổi, creatinine huyết thanh tăng trên 1,1 mg/dl.

Các dữ liệu được thu thập vào phiếu nghiên cứu và nhập vào phần mềm Excel đồng thời lưu vào dữ liệu sàng lọc tiền sản tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.3 Xử lý số liệu.

Sự xuất hiện TSG là biến số phụ thuộc của nghiên cứu và cũng là tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả can thiệp dự phòng.

Các biến số và giá trị xử lý theo phương pháp thống kê, tính tỷ lệ, tần số, trung bình. Đối với các biến độc lập liên tục, so sánh giữa các nhóm bằng test Mann-Whitney cho phân phối không chuẩn, t-test đối với phân phối chuẩn.

Với các biến nhị phân, so sánh bằng tỷ lệ thống kê bằng χ^2 -test hoặc test chính xác Fisher khi tần số lý thuyết < 4.

Kết quả can thiệp ở hai nhóm được diễn giải theo bảng 2 x 2. Nguy cơ tương đối (Relative risk) được sử dụng để đo lường mối liên quan giữa 2 biến nhị phân có hoặc không có TSG có cần nhắc đến mức độ mạnh - yếu.

- Nếu RR > 1, yếu tố phơi nhiễm làm tăng khả năng mắc bệnh.

- Nếu RR = 1, không có mối liên hệ nào giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh.

- Nếu RR < 1, yếu tố phơi nhiễm làm giảm khả năng mắc bệnh.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức p < 0,05.

3. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, 3.317 trường hợp đã được tiến hành sàng lọc bệnh lý TSG tại thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày cùng với thời điểm sàng lọc quý I thai kỳ. Có 2.998 trường hợp (90,38%) đã được theo dõi đến kết thúc thai kỳ. Loại bỏ khỏi đối tượng nghiên cứu 319 trường hợp (9,62%) mất dấu trong

quá trình nghiên cứu gồm 7,81% mất liên lạc, 0,39% thai dị dạng phát hiện muộn, có chỉ định chấm dứt thai kỳ, 1,03% thai chết lưu trước 22 tuần và 0,39% thai chết lưu muộn sau 22 tuần không liên quan đến bệnh lý TSG – SG

3.1. Kết quả chung của nghiên cứu.

Bảng 1. Nguy cơ cao các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ

Kết quả thai kỳ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm nguy cơ thấp	2.511	83,76
Nhóm nguy cơ cao	487	16,24
- Điều trị canxi	120	4,00
- Can thiệp Aspirin*	111	3,70
- Nhóm chứng	256	8,54
Tổng	2.998	100,00

* Chúng tôi loại bỏ 111 trường hợp can thiệp Aspirin để đánh giá vai trò cầu canxi trong dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Trong số 2.998 trường hợp, chúng tôi phát hiện 487 trường hợp thai nghén nguy cơ cao phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, tỷ lệ 16,24%.

3.2. Các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ.

Bảng 2. Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ

Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không có rối loạn HA trong thai kỳ	2.886	96,26
Rối loạn tăng HA trong thai kỳ:	112	3,74
- Tăng HA thai nghén	15	0,50
- TSG	85	2,84
- Tăng HA mãn	5	0,17
- TSG chông chất	7	0,23
Tổng	2.998	100,00

Có 112 trường hợp xuất hiện các rối loạn tăng HA trong thai kỳ, chiếm tỷ lệ 3,74%. Trong đó, có 85 trường hợp phát triển TSG, chiếm tỷ lệ 2,84%, tỷ lệ tăng HA thai nghén 0,5%.

3.3. Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 3. Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Các đặc điểm	Nhóm chứng (n=256)	Nhóm điều trị canxi (n=120)	p
Tuổi mẹ trung bình (năm, trung vị)	31,2 (30,5-31,9)	29,8 (28,9-30,6)	0,012
BMI (kg/m ² , trung vị)	21,0 (20,8-21,4)	21,1 (20,5-21,6)	-
CRL (mm, trung vị)	61,0 (55,0-69,6)	62,4 (60,7-64,0)	-
Đờ mờ da gáy (mm, trung vị)	1,6 (1,4-1,9)	1,6 (1,5-1,7)	-
Tuổi thai (ngày, trung vị)	88,1 (87,5-88,6)	88,2 (87,3-89,0)	-
Số lần mang thai:			
- Con so (n,%)	149 (58,20)	60 (50,00)	-
- Con rạ mang thai bị TSG (n,%)	16 (6,20)	1 (0,80)	-
- Con rạ mang thai không bị TSG (n,%)	91 (35,5)	59 (49,20)	-
Phương pháp có thai:			
- Mang thai tự nhiên (n,%)	246 (96,10)	120 (100,00)	-
- Dùng thuốc kích thích rụng trứng (n,%)	10 (3,90)	0 (0,00)	-
Tăng HA mãn	4 (1,56)	1 (0,80)	-
Giới tính của người mang thai TSG (n,%)	14 (5,50)	4 (3,30)	-
Có tiếp xúc thuốc lá trong thai kỳ (n,%)	15 (5,90)	10 (8,30)	-

Nguy cơ rối loạn tăng HA theo FMF (%)			
- Nguy cơ TSG sớm	1,75 (0,99-2,53)	1,40 (0,90,43-2,36)	0,403
- Nguy cơ TSG mọi thời điểm	2,64 (1,73-3,55)	2,53 (0,91-4,15)	0,477
- Nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA	4,38 (3,11-5,65)	3,72 (1,77-5,66)	0,315

Không có sự khác biệt về nguy cơ TSG sớm, TSG cho mọi thời điểm và nguy cơ cho mọi rối loạn tăng HA trong thai kỳ giữa hai nhóm.

3.4. Kết quả thai kỳ và các biến chứng.

Bảng 4. Kết quả thai kỳ và các biến chứng

Kết quả thai kỳ	Nhóm chứng (n=256)	Nhóm điều trị canxi (n=120)	p
Tuổi thai (tuần, trung vị)	38,77 (38,56-38,980)	38,73 (38,44-39,03)	-
Cân nặng (gram, trung vị)	3067,9(3011,3-3124,6)	3166,7(3080,3-3253,0)	0,029
Mổ lấy thai (n,%)	138 (53,90)	59 (49,20)	-
Sinh thường (n,%)	118 (46,10)	61 (50,80)	-
Sinh non ≤ 37 tuần (n,%)	26 (10,20)	10 (8,30)	-
Sinh cực non < 34 tuần (n,%)	4 (3,90)	2 (1,70)	-
Hội chứng HELLP (n,%)	8 (3,10)	1 (0,80)	-
Tử vong chu sinh (n,%)	6 (2,30)	1 (0,80)	-
Rau bong non (n,%)	2 (0,80)	1 (0,80)	-
Thai chậm phát triển (n,%)	10 (3,90)	1 (0,80)	-

Không có sự khác biệt về tỷ lệ mổ lấy thai, tỷ lệ sinh non, sinh cực non, tỷ lệ rau bong non, thai chậm phát triển, hội chứng HELLP giữa hai nhóm.

3.5. Tỷ lệ phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ ở nhóm điều trị và hiệu quả điều trị

Bảng 5. Tỷ lệ phát triển các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và hiệu quả điều trị

Rối loạn tăng HA trong thai kỳ	Nhóm chứng (n=256)		Nhóm điều trị canxi (n=120)		p
Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	59	23,05	15	12,50	0,0239
TSG chung	46	18,00	11	9,20	0,0115
Phân loại theo thời gian:					
- TSG sớm	9	3,51	1	0,83	-
- TSG trung gian	14	5,47	2	1,67	-
- TSG muộn	23	8,98	8	6,67	-
Phân loại theo mức độ:					
- TSG nặng	10	3,91	4	3,33	-
- TSG	36	14,06	7	5,83	0,0153
Tăng HA thai nghén	9	3,50	3	2,50	-
Tăng HA mãn	1	0,40	0	0,00	-
TSG chồng chất	3	1,20	1	0,80	-

Có sự khác biệt về tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ giữa nhóm chứng (23,05%) và nhóm điều trị canxi (12,50%), p = 0,0239. Tương tự, có sự khác biệt về tỷ lệ TSG giữa nhóm chứng (18,00%) và nhóm điều trị canxi (9,20%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG sớm, TSG trung gian giữa 2 nhóm.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chồng chất giữa 2 nhóm.

Bảng 6. Kết quả điều trị dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng canxi

	Canxi (n,%)	Chứng (n,%)	RR	KTC 95%	P
Các rối loạn tăng HA trong thai kỳ	15 (12,50)	59 (23,05)	0,59	0,35-1,01	0,053
TSG chung	11 (9,20)	46 (18,00)	0,55	0,29-1,03	0,062

Can thiệp canxi không cải thiện tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và TSG, p > ,005.

4. Bàn luận

4.1. Lựa chọn nhóm nguy cơ cao.

Mặc dù các Hiệp hội chuyên ngành trên Thế Giới đã đưa ra các hướng dẫn chăm sóc tiền sản trong đó có hướng dẫn về quản lý TSG. Khuyến cáo cho lần khám thai đầu tiên, những trường hợp nguy cơ cao TSG dựa trên các yếu tố tiền sử mẹ, nên được xếp vào nhóm nguy cơ cao và cần can thiệp dự phòng. Theo ACOG, nguy cơ TSG gồm mang thai con so, tiền sử mang thai TSG, tăng HA mãn tính, bệnh thận mãn tính, đa thai, thụ tinh trong ống nghiệm, tiền sử gia đình có người mang thai TSG, đái đường, béo phì, lupus ban đỏ hệ thống, mang thai trên 40 tuổi. Theo NICE, nguy cơ TSG trung bình gồm thai con so, mang thai trên 40 tuổi, khoảng cách giữa các lần mang thai trên 10 năm, BMI > 35 kg/m², đa thai, tiền sử gia đình TSG. Các đối tượng nguy cơ cao gồm tiền sử mang thai TSG, tăng HA mãn tính, bệnh thận mãn tính, bệnh tử miễn, đái đường. Tuy nhiên, đánh giá hiệu quả sàng lọc bằng các yếu tố nguy cơ mẹ vẫn còn nhiều hạn chế. Một nghiên cứu của Leon Poon cho thấy nếu sử dụng các yếu tố theo NICE trong dự báo TSG cho tỷ lệ phát hiện TSG sớm, TSG trung gian, TSG muộn thứ tự là 89,2%, 93,0% và 85,0% tuy nhiên tỷ lệ dương tính giả đến 64,1%. Như vậy, vẫn có những hạn chế trong xác định nhóm nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ.

Chúng tôi lựa chọn nhóm nguy cơ cao dựa vào tính nguy cơ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ theo FMF. FMF đánh giá nguy cơ TSG dựa vào các yếu tố gồm: tuổi mẹ, chủng tộc, BMI. Yếu tố tiền sử gồm: Đái tháo đường type 1, tiền sử tăng huyết mãn tính, tiền sử có hút thuốc lá trong thời kỳ mang thai, bệnh hệ thống, tiền sử gia đình có người TSG – SG. Phương pháp có thai: tự nhiên, IVF và chỉ dùng thuốc kích phóng noãn không IVF. Tiền sử sản khoa: Con so, con rạ không hoặc có tiền sử mang thai TSG-SG. Chỉ số xung – PI động mạch tử cung thấp nhất. HA động mạch trung bình, xét nghiệm PAPP-A. Các chỉ số PI, HATB, PAPP-A được hiệu chỉnh các yếu tố liên quan và diễn giải theo bội số trung vị MoM. Thuật toán phối hợp các yếu tố trên đã được chứng minh phát hiện TSG sớm, TSG trung gian và TSG muộn lên đến 90%, 80% và 60% với tỷ lệ dương tính giả 5%. Việc kết hợp theo mô hình dự báo không chỉ cải thiện tỷ lệ phát hiện

bệnh mà còn hạn chế được tỷ lệ dương tính giả. Như vậy đồng thời giảm được số lượng bệnh nhân không cần thiết điều trị.

Cung cấp canxi thường xuyên đã được chúng minh không có tác dụng dự phòng TSG ở những thai phụ khỏe mạnh. Những người mang thai với chế độ ăn cơ bản có thể cung cấp đủ canxi. Theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới, điều trị dự phòng canxi Cung cấp canxi có thể có vai trò trong dự phòng TSG ở một số quần thể nguy cơ cao, đặc biệt là những người có chế độ ăn canxi thấp, trong nghiên cứu chúng tôi chỉ mới dừng lại ở xác định nhóm nguy cơ cao các rối loạn tăng HA trong thai kỳ nhưng một hạn chế là chưa xác định được nhóm có chế độ ăn thiếu canxi trong đối tượng can thiệp. Trong khi khuyến cáo của JOGC độ ăn hàng ngày được xem là cung cấp canxi thấp khi < 600 mg/ngày

4.2. Liều và thời gian điều trị.

Trong nghiên cứu chúng tôi chọn liều can thiệp thấp nhất là 1g/ngày theo khuyến cáo của JOGC. Các nghiên cứu, nhìn chung thực hiện can thiệp với liều bổ sung canxi dao động từ 500mg đến 2.000mg/ ngày. Theo WHO, cung cấp canxi có thể có vai trò trong dự phòng TSG ở một số quần thể nguy cơ cao, đặc biệt là những người có chế độ ăn canxi thấp. Bổ sung canxi, liều 1,5 – 2 gram cacbonat canxi mỗi ngày, đã được xác định có tác dụng dự phòng rối loạn tăng huyết áp của thai kỳ, chất lượng các bằng chứng mức trung bình và mức độ khuyến cáo vừa. Viện Quốc gia Y tế hiện nay (NIH) khuyến cáo cho phụ nữ mang thai ở độ tuổi 14-18 là uống 1300 mg canxi/ ngày, và 1000 mg/ ngày cho phụ nữ mang thai ở độ tuổi 19- 50 [12]. Theo JOGC khuyến cáo cung cấp canxi tối thiểu 1g/ngày đối với những trường hợp có chế độ ăn hàng ngày cung cấp canxi < 600 mg/ngày. Trong một tổng quan mới nhất của Hofmeyr GJ và cộng sự (2014), đánh giá hiệu quả dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng cung cấp canxi, liều thấp được đánh giá khi cung cấp canxi < 1g/ngày được tìm thấy trong 10 thử nghiệm (2.234 trường hợp), liều cao canxi khi cung cấp \geq 1g/ngày, 14 thử nghiệm trên 15.750 trường hợp. Nhóm tác giả kết luận, cung cấp canxi \geq 1g/ngày liên quan đến giảm nguy cơ TSG, và chế độ ăn hàng ngày thiếu canxi khi cung cấp từ dưới 500 – 600 mg/ngày và thời điểm bắt đầu muộn nhất là từ tuần 20 thai kỳ. Về thời điểm can thiệp, hầu như các nghiên cứu can thiệp bắt đầu trong quý II thai kỳ dựa vào thời điểm đánh khảo sát và yếu tố sàng lọc nguy cơ.

Nhìn chung khuyến cáo đồng quan điểm liên canxi liều tối thiểu \geq 1g/ngày. Riêng đối với NICE và ACOG chưa có khuyến cáo nào đưa ra đối với điều trị dự phòng TSG và các biến chứng bằng canxi.

4.3. Hiệu quả điều trị dự phòng TSG và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ bằng canxi.

Có một mối quan hệ nghịch giữa lượng canxi và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ được mô tả lần đầu tiên vào năm 1980 [10]. Điều này được dựa trên quan sát người Maya Ấn Độ ở Guatemala, thói quen ngâm một số thực phẩm trong vôi trước khi chế biến liên quan đến tỷ lệ thấp TSG-SG. Tương tự, tỷ lệ thấp TSG tại Ethiopia, nơi chế độ ăn có chứa hàm lượng canxi cao. Điều đó dẫn đến giả thuyết tăng lượng canxi trong khi mang thai liên quan đến giảm tỷ lệ tăng HA và TSG ở những phụ nữ có lượng canxi thấp. Thiếu canxi gây ra tăng HA do kích thích hoặc hormone tuyến cận giáp hoặc kích thích tiết renin, làm tăng canxi trong tế bào cơ trơn mạch máu và dẫn đến co mạch. Bổ sung đủ canxi làm giảm phóng thích các hormone tuyến cận giáp và canxi nội bào, do đó làm giảm sự co bóp của cơ trơn. Như vậy, bổ sung canxi cũng có thể làm giảm sự co bóp cơ tử cung, ngăn ngừa sinh non. Canxi cũng có thể có ảnh hưởng gián tiếp trên chức năng cơ trơn thông qua nồng độ magiê. Và nồng độ thấp canxi trong nhóm TSG đã được chứng minh khi so với nhóm không bị TSG.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh giữa nhóm nguy cơ cao các rối loạn tăng HA có bổ sung canxi và nhóm chứng, có sự khác biệt về tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ giữa nhóm chứng (23,05%) và nhóm điều trị canxi (12,50%), $p = 0,0239$. Và tương tự, có sự khác biệt về tỷ lệ TSG giữa nhóm chứng (18,00%) và nhóm điều trị canxi (9,20%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG sớm, TSG trung gian, TSG nặng giữa 2 nhóm và không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, can thiệp canxi không cải thiện tỷ lệ TSG so với nhóm chứng (RR = 0,55, CKT 95%; 0,29–1,03, $p=0,062$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất như kết quả thai kỳ và các biến chứng giữa 2 nhóm.

Nhìn chung, đánh giá vai trò dự phòng các rối loạn tăng HA trong thai kỳ nói chung và bệnh lý TSG nói riêng còn nhiều bàn cãi. Một phân tích Cochrane gồm 13 nghiên cứu ngẫu nhiên hơn 15.000 phụ nữ khi đánh giá tác động của bổ sung canxi đến phát triển các rối loạn tăng HA trong

thai kỳ. Bổ sung canxi làm giảm phát triển TSG (0,45 RR, 95% CI 0,31-0,65), giảm nguy cơ sinh non (0,76 RR, 95% CI 0,60-0,97). Trong các nhóm này, cung cấp canxi đặc biệt làm giảm nguy cơ lớn nhất ở nhóm nguy cơ cao TSG (5 nghiên cứu trên 587 phụ nữ: RR 0,22, 95% CI 0,12-0,42), và cho những đối tượng có cung cấp canxi cơ bản thấp (8 nghiên cứu trên 10.678 phụ nữ: RR 0,36, 95% CI 0,20-0,65). Tuy nhiên, một nghiên cứu lớn của WHO ở những phụ nữ có lượng canxi cung cấp cơ bản thấp đã cho thấy không làm giảm tỷ lệ TSG, nhưng giảm có ý nghĩa phát triển TSG sớm và nặng. Vai trò của cung cấp canxi ở những phụ nữ nguy cơ thấp với chế độ ăn uống bình thường, lượng canxi đầy đủ cho thấy bổ sung canxi không có ý nghĩa trong việc ngăn ngừa TSG. Tại Hoa Kỳ, trong thử nghiệm trên 4.589 phụ nữ mang thai con so khỏe mạnh tuổi thai 13 – 21 tuần được phân ngẫu nhiên nhóm nhận được canxi (2 gram/ngày) và nhóm giả dược. Kết luận không có sự khác biệt giữa hai nhóm này về tỷ lệ xuất hiện TSG, 6,9% so với 7,3%.

Theo một tổng quan của Aamer I và cộng sự (2011), số liệu được lấy từ 10 thử nghiệm ngẫu nhiên được công bố trên PubMed, thư viện Cochrane đã cho thấy khi bổ sung canxi trong quá trình mang thai làm giảm có ý nghĩa thống kê 45% tăng HA trong thai kỳ (RR 0,55, 95% CI 0,36-0,85) và 59% nguy cơ TSG (RR 0,41, 95% CI 0,24-0,69) ở các nước đang phát triển. Cụ thể, 17 trường hợp trong nhóm 4.151 người nguy cơ cao phát triển TSG ở nhóm điều trị canxi, trong khi đó, ở nhóm chứng, con số này là 25/4.161 trường hợp, với RR 0,68, 95% CI 0,48-0,97. Đối với TSG nặng, tác giả cho rằng bổ sung canxi liều thấp làm giảm 30% khả năng phát triển thành TSG nặng, tuy nhiên kết quả này không có ý nghĩa thống kê (RR 0,70, 95% CI 0,46-1,05). Trong nghiên cứu chúng tôi không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG nặng giữa hai nhóm. Vai trò của bổ sung canxi trong quá trình mang thai từ tuần thứ 20 đến tuần thứ 32 lên nguy cơ TSG cũng đã được phân tích so sánh 5.697 phụ nữ ở nhóm có bổ sung canxi với 5.708 phụ nữ nằm trong nhóm chứng. Kết quả của tác giả khác với nghiên cứu chúng tôi, nhóm canxi làm giảm nguy cơ TSG là 59% so với nhóm chứng (RR 0,41, 95% CI 0,24-0,69), giảm rõ rệt hơn ở nhóm có nguy cơ cao TSG được điều trị dự phòng bằng canxi khi so sánh với nhóm nguy cơ thấp TSG (RR 0,18, 95% CI 0,07-0,42) [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mổ lấy thai, tuổi thai kết thúc thai kỳ, sinh non, sinh cực non,

thai chậm phát triển, rau bong non, tỷ vong chu sinh, hội chứng HELLP ở nhóm điều trị bằng canxi không có sự khác biệt so với nhóm chứng. Nghiên cứu chúng tôi tương đồng với tác giả Hofmeyr GJ và cộng sự trong một tổng quan Cochrane dựa trên 10 thử nghiệm, 6.634 trường hợp, tác giả cũng không tìm thấy liên quan giữa cung cấp canxi và các kết quả thai kỳ bất lợi trên. Tuy nhiên, theo Aamer I và cộng sự (2011), giảm 30% tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh ở nhóm điều trị canxi và nhóm giả dược (RR 0,70, 95% CI 0,56-0,88), giảm tỷ lệ sinh non 12% (RR 0,88, 95% CI 0,78-0,99)[8]. Theo nghiên cứu của Hofmeyr và cộng sự, điều trị canxi ở những đối tượng tăng nguy cơ TSG làm giảm khả năng sinh non so với nhóm chứng, nhưng không có ý nghĩa thống kê (RR 0,81, 95% CI 0,64-1,03) [12]. Mặt khác, một đánh giá bởi Trumbo và Ellwood cho Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chỉ ra rằng lợi ích của việc bổ sung canxi trong khi mang thai không thể áp dụng đối với Mỹ và các quần thể với lượng canxi đầy đủ cơ sở [14]. Theo Hofmeyr GJ (2013), ghi nhận từ việc đánh giá của WHO trong việc sử dụng 1500mg canxi/ ngày từ quý II của thai kỳ không có ý nghĩa trong việc điều trị dự phòng TSG (RR 0,92, 95% CI 0,65-0,97), tuy nhiên có ý nghĩa trong việc giảm tử vong mẹ và tình trạng bệnh nặng (RR 0,80, 95% CI 0,65-0,97), ít trường hợp tử vong hơn khi bổ sung canxi (1/4151 so với 6/4161 phụ nữ) [11], [12].

Nhìn chung, hiệu quả điều trị dự phòng TSG và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ còn nhiều bàn cãi. Các nghiên cứu cho các kết quả khác nhau có thể do tiêu chuẩn lựa chọn nhóm nguy cơ cao can thiệp khác nhau, cỡ mẫu khác nhau và đặc biệt trên quần thể khác nhau với chế độ cung cấp canxi hàng ngày khác nhau. Tuy nhiên các khuyến cáo đối với điều trị dự phòng canxi còn dè dặt. Mặc dù WHO (2011) khuyến cáo canxi có hiệu quả dự phòng TSG trong nhóm nguy cơ cao hoặc nhóm có chế độ ăn thiếu canxi. JOGC khuyến cáo cung cấp canxi tối thiểu 1g/ngày đối với những trường hợp có chế độ ăn hàng ngày cung cấp canxi < 600 mg/ngày, tuy nhiên, NICE (2013), ACOG (2013) vẫn chưa đưa ra khuyến cáo liên quan nào mặc dù đã đưa ra khuyến cáo điều trị dự phòng TSG và các rối loạn tăng HA trong thai kỳ có đối với Aspirin.

5. Kết luận

Tỷ lệ các rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ chiếm 3,74% so với toàn bộ thai nghén, trong đó Tiền sản giật chiếm tỷ lệ 2,84%.

Tỷ lệ các rối loạn tăng HA trong thai kỳ và tỷ lệ TSG chung ở nhóm điều trị canxi và nhóm chứng, tương ứng là 23,05% và 12,50%, 18,00% và 9,20%. Tuy nhiên, can thiệp canxi không cải thiện tỷ lệ TSG so với nhóm chứng.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ TSG nặng, TSG sớm, TSG trung gian và tỷ lệ tăng HA thai nghén, tăng HA mãn, TSG chống chất như kết quả thai kỳ và các biến chứng giữa 2 nhóm.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Danh Cường, Nguyễn Quốc Trường (2005), "Nhận xét về hình thái của phổ Doppler động mạch rốn ở những sản phụ tiền sản giật tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương 2/2005 - 7/2005", Tạp chí Nghiên cứu y học, 39(6) Phụ bản, tr: 260 - 268.
2. Trần Thị Thu Hương, Đặng Thị Minh Nguyệt (2012), "Nhận xét về xử trí sản khoa và một số biến chứng của thai phụ sản giật tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương", Tạp chí Phụ sản, 10 (2), tr: 75 - 79.
3. Mignini L (2011), "Chất chống kết dính tiểu cầu trong dự phòng và điều trị tiền sản giật", Thu viện sức khỏe sinh sản của WHO, Geneva: Tổ chức Y tế Thế giới.
4. Bach Ngô (2001), "Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị tiền sản giật – sản giật tại Khoa sản Bệnh viện Trung ương Huế", Luận văn Thạc sỹ Y học – Trường Đại học Y khoa Huế.
5. Phạm Minh Sơn, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2009), "Nghiên cứu giá trị của Doppler động mạch rốn trong chẩn đoán và kết quả xử trí thai kém phát triển ở sản phụ tiền sản giật nặng", Y học thực hành, 7 (3) – 04/2009, tr: 64 – 67.
6. Ngô Văn Tài (2006), Tiền sản giật và sản giật, Nhà xuất bản y học, tr 7-51.
7. Lê Thiện Thái, Lê Anh Tuấn (2009), "Phân tích đa biến mối liên quan giữa một số yếu tố phụ, tăng huyết áp và protein niệu trong nhiễm độc thai nghén", Y học thực hành, 10, tr: 5 - 7.
8. Amer Imdad, Afshan Jabeen, Zulfiqar A Bhutta (2011), "Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries, BMC Public Health, 11(Suppl 3):518.
9. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH (2011), "Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical". Prenat Diagn 2011; 31, pp: 66 – 74.
10. Belizan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas L, Chan D, Bryce GF. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1983; 146:175–80.
11. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L (2010), "Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems", Cochrane Database Syst Rev 2010.
12. GJ Hofmeyr, a JM Beliza_n, b P von Dadelszenc (2013) "Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary", DOI: 10.1111/1471-0528.12613 www.bjog.org, Accepted 13 October 2013. Published Online 13 March 2014.
13. Sharma J.B, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S (2006), "Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia", International Journal of Gynecology and Obstetrics, 94, pp: 23 – 27.
14. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmeyr J, Nguyen TN, Campodonico L, Landoulsi S, Carroli G, Lindheimer M (2006), "World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women", Am J Obstet Gynecol, 194 (3), pp: 639 – 649.
15. Trumbo PR, Ellwood KC: Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. Nutr Rev 2007, 65(2):78-87.
16. WHO (2007), "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and complications", RHL practical aspects (last revised: 23 June 2007).
17. WHO (2011), "Recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia", World Health Organization 20.