

# SO SÁNH HIỆU QUẢ GIỮA MISOPROSTOL ĐẶT DƯỚI LƯỠI VÀ MISOPROSTOL ĐẶT TRỰC TRÀNG KẾT HỢP VỚI OXYTOCIN TRONG DỰ PHÒNG BĂNG HUYẾT SAU SINH

Nguyễn Hữu Trung, Huỳnh Thị Thu Thủy, Phạm Thanh Hải

Bệnh viện Từ Dũ

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** So sánh tỷ lệ BHSS, lượng máu mất giữa sử dụng misoprostol ngâm dưới lưỡi so với đặt trực tràng trong xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ ở những sản phụ có nguy cơ BHSS. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 500 thai phụ nhằm so sánh tỷ lệ BHSS, lượng máu mất sau sinh trong hai phác đồ: Phác đồ (1): 400µg misoprostol đặt dưới lưỡi kết hợp với 20 đơn vị oxytocin truyền tĩnh mạch. Phác đồ (2): 800µg misoprostol đặt trực tràng kết hợp với 20 đơn vị oxytocin truyền tĩnh mạch; trong xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ ở những sản phụ có nguy cơ BHSS sinh ngã âm đạo tại bệnh viện Từ Dũ trong năm 2013. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ BHSS ở nhóm misoprostol ngâm dưới lưỡi thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm misoprostol đường trực tràng (4,8% so với 11,6% với  $p < 0,05$ ). Lượng máu mất trung bình ngay sau sinh của hai nhóm là không có sự khác biệt. Lượng máu mất trung bình sau 2 giờ hậu sản ở nhóm misoprostol đặt trực tràng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm misoprostol dùng dưới lưỡi ( $p < 0,05$ ). Không xuất hiện biến chứng nghiêm trọng ở cả hai nhóm nghiên cứu. **Kết luận:** Tỷ lệ BHSS, lượng máu mất trung bình sau 2 giờ hậu

sản thấp hơn ở nhóm misoprostol ngâm dưới lưỡi. **Từ khóa:** Băng huyết sau sinh, xử trí tích cực, misoprostol.

## Abstract

### MISOPROSTOL (SUBLINGUAL OR RECTAL) PLUS OXYTOCIN FOR PREVENTION OF PPH

RCT on 500 pregnant women in order to compare the rate of postpartum hemorrhage, postpartum blood loss in two protocol (1): 400µg misoprostol sublingually combined with 20 units intravenous oxytocin. (2): 800mcg misoprostol rectal combined with 20 units of oxytocin infusion; in the active management of the third stage of labor in women at risk of PPH delivering vaginally at Tu Du Hospital in 2013. Results: the rate of postpartum haemorrhage in sublingual misoprostol group had significantly lower compared with rectal misoprostol group (4.8% versus 11.6% with  $p < 0.05$ ). The average blood loss immediately after delivery of the two groups was no difference. The average blood loss after 2 hours postpartum rectal misoprostol group significantly higher with sublingual misoprostol group ( $p < 0.05$ ). No serious complications occur in both study groups. **Key word:** PPH, active management of the third stage of labor, misoprostol.

## 1. Đặt vấn đề

Tại Việt Nam, theo thống kê năm 2002 của Vụ bảo vệ bà mẹ trẻ em, trong danh mục 5 tai biến sản khoa của toàn quốc, BHSS là tai biến thường gặp nhất (chiếm 50%) và cũng là nguyên nhân gây tử vong cao nhất, ước tính có 165 bị BHSS tử vong/100.000 trường hợp sinh sống (chiếm tỉ lệ 31%). Khảo sát trong nhiều năm liền tại Bệnh viện Từ Dũ, mỗi năm có ít nhất 100 trường hợp sản phụ bị BHSS trong tình trạng nặng, năm 2011, với việc áp dụng đo lượng máu mất sau sinh bằng túi đo máu xác định có 164 trường hợp BHSS chiếm tỷ lệ 0,8% [1].

Để dự phòng BHSS, Bệnh viện Từ Dũ ứng dụng xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ từ năm 2006 theo khuyến cáo của Bộ Y tế với oxytocin 10 đơn vị

tiêm bắp cho tất cả các sản phụ đến sinh; tuy nhiên đối với các trường hợp nguy cơ cao BHSS sự kết hợp Misoprostol và Oxytocin có khả năng gia tăng hiệu quả dự phòng BHSS hay không và misoprostol loại thuốc đặt dưới lưỡi có thể thay thế cho misoprostol đặt trực tràng hay không đó là lý do để chúng tôi tiến hành nghiên cứu.

Mục tiêu: So sánh tỷ lệ BHSS, lượng máu mất sau sinh trong hai phác đồ: Phác đồ (1): 400µg misoprostol đặt dưới lưỡi kết hợp với 20 đơn vị oxytocin truyền tĩnh mạch. Phác đồ (2): 800µg misoprostol đặt trực tràng kết hợp với 20 đơn vị oxytocin truyền tĩnh mạch; trong xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ ở những sản phụ có nguy cơ BHSS sinh ngã âm đạo tại bệnh viện Từ Dũ trong năm 2013.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### Thiết kế nghiên cứu

- Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

### Tiêu chuẩn chọn vào

- Thai phụ đồng ý tham gia.
- Tuổi thai > 28 tuần.
- Ngôi chỏm.
- Sinh ngã âm đạo.
- Mẹ có một hay nhiều yếu tố nguy cơ BHSS:
- Ước lượng cân thai > 3500g
- Mẹ có u xơ tử cung
- Đa thai
- Đa ối
- Nhau bám thấp
- Tiền sản giật
- Sinh lần thứ 3 trở lên.
- Sinh thủ thuật (giác hút, forceps, nội xoay đại kéo thai).

### Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh lý về máu, rối loạn đông máu, viêm gan tiến triển.
- Tổn thương đường sinh dục (rách tầng sinh môn phức tạp độ 3-4, rách cổ tử cung).
- Tiền sử dị ứng với misoprostol.
- Chảy máu âm đạo nhiều sau vừa sỡ thai

### Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức kiểm định tỷ lệ trong hai quần thể

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

P1 là tỷ lệ BHSS sau khi dùng 20 đơn vị oxytocin truyền tĩnh mạch kết hợp 800µg misoprostol đặt trực tràng dự phòng BHSS, theo báo cáo thống kê tại khoa sinh tại bệnh Từ Dũ năm 2012, P1 = 5%. Ước tính RR = 2,5. Thế vào công thức ta có N = 250 trường hợp cho mỗi nhóm.

### Chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên đơn giản bằng bao thư giấy giấu kín nhóm thực hiện. Sử dụng 500 bao thư dày, bỏ vào bao thư ký tự A hoặc B đã chọn theo thứ tự, dán kín (với ký hiệu A chọn phương pháp Misoprostol đặt trực tràng và B chọn phương pháp Misoprostol ngâm dưới lưỡi)

Khi cổ tử cung gần trọn:

- Truyền sẵn 1 chai Glucose 5% + 4 ống Oxytocin 5 đơn vị (chưa cho chảy).
- Chuẩn bị sẵn 4 viên Misoprostol 200µg.
- Chọn ngẫu nhiên bia thư có chứa một trong hai cách dùng Misoprostol:
  - o Cách 1: đặt trực tràng 4 viên

o Cách 2: đặt dưới lưỡi 2 viên, trả lại tử thuốc 2 viên  
- Đỡ sinh cho sản phụ. Sau khi thai sỡ, chỉnh số giọt chai dịch truyền 30 giọt/phút, lần lượt tiến hành 1 trong hai cách:

- o Cách 1: đặt trực tràng 4 viên misoprostol 200µg.
- o Cách 2: đặt dưới lưỡi 2 viên misoprostol 200µg.
- Xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ.
- Ghi nhận thời điểm bắt đầu, kết thúc xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ.
- Lót túi nylon theo dõi lượng máu mất.
- Ghi nhận lượng máu vào phiếu thu thập sau 2 giờ theo dõi hậu sản.

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

	Đặt trực tràng	Đặt dưới lưỡi	p
Địa chỉ			
TPHCM	121 (48,4%)	110 (44%)	0,32
Tỉnh	129 (51,6%)	140 (56%)	
Tuổi	29±4,67	28,18±5,04	0,07
Tuổi thai	39,15±3,23	38,87±4,08	0,45
Số lần sinh			
Chưa	98 (39,2%)	95 (38%)	0,06
1 lần	105 (42%)	78 (31,2%)	
2 lần	41 (16,4%)	66 (26,4%)	
> 2 lần	6 (2,4%)	11 (4,4%)	
Tiền căn mổ lấy thai			
Có	16 (6,4%)	14 (5,6%)	0,69
Không	234 (93,6%)	236 (94,4%)	
Đa thai			
Có	9 (3,6%)	6 (2,4%)	0,43
Không	241 (96,4%)	244 (97,6%)	
Đa ối			
Có	8 (3,2%)	11 (4,4%)	0,48
Không	242 (96,8%)	239 (95,6%)	
Mẹ có nhân xơ tử cung			
Có	11 (4,4%)	7 (3,9%)	0,34
Không	239 (95,6%)	243 (96,1%)	
Nhau bám thấp			
Có	33 (13,2%)	45 (18%)	0,14
Không	217 (86,8%)	205 (82%)	
Tiền sản giật			
Có	32 (12,8%)	23 (9,2%)	0,19
Không	218 (87,2%)	227 (90,8%)	
Tăng co			
Có	59 (23,6%)	52 (20,8%)	0,4
Không	191 (76,4%)	198 (79,2%)	
Gây tê ngoài màng cứng			
Có	27 (10,8%)	18 (7,2%)	0,13
Không	223 (89,2%)	232 (92,8%)	
Thời gian chuyển dạ hoạt động	110,08±87,29	98,51±83,38	0,13
Phương pháp sinh			
Thường	223 (89,2%)	230 (92%)	0,53
Giác hút	12 (4,8%)	10 (4%)	
Forceps	15 (6%)	10 (4%)	

Không có sự khác biệt của đối tượng nghiên cứu giữa hai nhóm Misoprostol đặt trực tràng và Misoprostol ngậm dưới lưỡi.

### 3.2. Lượng máu mất sau sinh

**Bảng 2.** Lượng máu mất sau sinh

Lượng máu mất (ml)	Đặt trực tràng	Đặt dưới lưỡi	P
Máu mất sau sổ nhau	195,33±185	168,64±125,61	0,07
Máu mất 2 giờ sau sinh	314,61±182,68	186±110,83	<0,05

Lượng máu mất ngay sau sổ nhau không có sự khác biệt giữa hai nhóm can thiệp. Lượng máu mất theo dõi đến 2 giờ sau sinh ở nhóm dùng misoprostol dưới lưỡi ít hơn có ý nghĩa so với nhóm đặt trực tràng.

### 3.3. Tỷ lệ BHSS

**Bảng 3.** Tỷ lệ BHSS

BHSS	Đặt trực tràng	Đặt dưới lưỡi	P
Có	29 (11,6%)	12 (4,8%)	<0,05
Không	221 (88,4%)	238 (95,2%)	

Tỷ lệ BHSS trong nhóm can thiệp misoprostol đặt dưới lưỡi ít hơn có ý nghĩa so với nhóm đặt trực tràng (4,8% so với 11,6% với  $p < 0,05$ )

### 3.4. Tác dụng phụ

**Bảng 4.** Tác dụng phụ

	Đặt trực tràng	Đặt dưới lưỡi	P
Buồn nôn	8 (3,2%)	13 (5,2%)	0,15
Nôn	5 (2%)	8 (3,2%)	0,46
Sốt	24 (9,6%)	27 (10,8%)	0,12

Không có sự khác biệt về các tác dụng phụ của misoprostol giữa hai nhóm can thiệp

## 4. Bàn luận

Lượng máu mất sau sinh trong nghiên cứu của chúng tôi được đo bằng túi nylon chuyên dụng có chia vạch mỗi 10ml và hứng trọn máu từ miệng người sản phụ nên việc sai số trong việc đánh giá lượng máu mất là không đáng kể. Lượng máu mất ngay sau sinh ở nhóm đặt trực tràng là 195ml, lượng máu mất ngay sau sinh ở nhóm đặt dưới lưỡi là 168ml và sự khác biệt này có ý nghĩa về mặt thống kê tuy nhiên trên lâm sàng sự khác biệt 25ml máu thật sự là không có ý nghĩa.

Sau 2 giờ theo dõi, lượng máu mất ở hai nhóm thay đổi và sự khác biệt ở hai nhóm có ý nghĩa về mặt thống kê và ý nghĩa lâm sàng của nó. Lượng máu mất ngay sau sinh ở nhóm đặt trực tràng là 315ml (tăng 120ml), lượng máu mất ngay sau sinh ở nhóm đặt dưới lưỡi là 186ml (tăng 18ml), khác biệt ở hai nhóm là 150ml.

Lượng máu mất sau sinh trung bình cho tất cả đối tượng nghiên cứu là 250ml nhiều hơn so với các

nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Tuấn, Phạm Hà Tú Ngân [2] tại bệnh viện Từ Dũ với kết quả lượng máu mất trung bình sau sổ thai cho đến 1 giờ sau sinh là 150ml và 15ml. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có lượng máu mất nhiều hơn so với một số nghiên cứu tại Việt Nam, một lý do có thể xảy ra là chúng tôi đã chủ động lựa chọn các trường hợp có nguy cơ băng huyết vào nghiên cứu nên lượng máu mất sau sinh vì thế cũng tăng hơn.

**Bảng 5.** Lượng máu mất sau sinh qua các nghiên cứu tại Việt Nam

Tác giả	Năm	Lượng máu mất
Bùi Thị Phương [4]	2001	144 ml
Cao Văn Nhứt [3]	2006	190 ml
Phạm Hà Tú Ngân [2]	2008	175 ml
Nguyễn Hoàng Tuấn	2012	150 ml
Chúng tôi	2014	250 ml

Khi phân tích lượng máu mất sau sinh thành biến nhị giá có băng huyết khi máu mất  $\geq 500$ ml và ngược lại chúng tôi có tỷ lệ BHSS trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,2% tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ trung bình báo cáo hàng năm tại bệnh viện Từ Dũ (0,8%) [1] và các nghiên cứu trước đây tại bệnh viện Từ Dũ lý do cũng có thể lý giải tương tự với lượng máu mất sau sinh.

Tại các nước phát triển, tỷ lệ BHSS là 5% ở những nơi ứng dụng xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ và tăng lên 13% ở những nơi không áp dụng xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ [7],[8]. WHO có đánh giá các nghiên cứu về BHSS từ 50 quốc gia trên thế giới giai đoạn 1997 – 2002 nhận thấy tỷ lệ BHSS thấp nhất là ở Qatar (0,55%) và cao nhất là ở Honduras (19,8%) [6]. Trong khuyến cáo của WHO năm 2009 về BHSS, tổ chức này ước tính tỷ lệ BHSS chung trên toàn cầu là 6% trong đó Châu Phi là nơi có tỷ lệ BHSS cao nhất (10,1%) [5].

Tỷ lệ BHSS ở nhóm đặt trực tràng là 11,6% cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ BHSS ở nhóm đặt dưới lưỡi 4,8%.

Như vậy chúng tôi có thể nhận định phác đồ nghiên cứu với misoprostol đặt dưới lưỡi có hiệu quả làm giảm lượng máu mất sau sinh và tỷ lệ BHSS hơn so với misoprostol đặt trực tràng. Điều này có thể do thời gian đạt nồng độ tối đa (Tmax) và tính sinh khả dụng của misoprostol khác nhau ở những đường dùng khác nhau.

Sử dụng misoprostol qua đường trực tràng đã được nghiên cứu trong dự phòng BHSS. Thời gian đạt nồng độ đỉnh sau khi đặt trực tràng Tmax là 40 - 65 phút, mặc dù có nhiều nghiên cứu gần đây báo cáo là Tmax khoảng 20 phút.

Misoprostol rất mềm và có thể hoà tan trong 20 phút khi nó được đặt dưới lưỡi. Một nghiên cứu được động học khi so sánh sự hấp thu misoprostol qua đường uống, đặt âm đạo và đặt dưới lưỡi cho thấy rằng ở đường đặt dưới lưỡi, thời gian đạt đến nồng độ đỉnh là ngắn nhất, nồng độ đỉnh là cao nhất và sinh khả dụng là lớn nhất so với các đường sử dụng khác. Điều này là do sự hấp thu nhanh chóng qua các niêm mạc dưới lưỡi cũng như tránh được một phần chuyển hoá qua gan. Lượng máu dôi dào dưới niêm mạc dưới lưỡi cũng như độ pH gần như trung tính trong khoang miệng cũng là một yếu tố hỗ trợ cho sự hấp thu này. Sinh khả dụng được đánh giá bởi “diện tích dưới đường

cong” trong 6 giờ đầu là lớn nhất cho đường đặt dưới lưỡi.

## 5. Kết luận

- Tỷ lệ BHSS ở nhóm misoprostol dưới lưỡi thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm misoprostol đường trực tràng (4,8% so với 11,6% với  $p < 0,05$ ).
- Lượng máu mất trung bình ngay sau sinh của hai nhóm là không có sự khác biệt
- Lượng máu mất trung bình sau 2 giờ hậu sản ở nhóm misoprosrol đặt trực tràng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm misoprostol dùng dưới lưỡi ( $p < 0,05$ ).
- Không xuất hiện biến chứng nghiêm trọng ở cả hai nhóm nghiên cứu.

## Tài liệu tham khảo

1. Phòng Kế hoạch tổng hợp bệnh viện Từ Dũ (2011), “Báo cáo tổng kế hoạch động bệnh viện”.
2. Phạm Hà Tú Ngân (2009), “So sánh hiệu quả của số nhau sau tiêm oxytocin với số nhau tích cục tại bệnh viện Từ Dũ”. Luận văn Thạc sĩ y học.
3. Cao Văn Nhứt (2006), “So sánh hiệu quả của số nhau tích cục và số nhau thường quy”. Luận văn Thạc sĩ y học.
4. Bui .S, Hua .S, Luu .K (1998), “Study on the effect of active management of third stage of labor at Hanoi Gynaecology and Obstetrics Hospital”. Vietnam Journal of Obstetric and Gynaecology, 2, 25-33.
5. Butler .H (1986), “Delayed cord clamping”. Mothering, 41, 73-76.
6. Engelbreht S., Candrlie C. (1978), “A technic of cord traction in the third stage of labor”. Jugosl Gynekol Opstet, 18(5-6), 383-387.
7. Poeschann R.P., Doesburg W.H., Eskes T.K. (1991), “A randomized comparison of oxytocin, sulprosol and placebo in the management of the third stage of labor”. Eur Journal Obstet Gynecol Report bial, 98, 528-530.
8. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S (2000), “Active versus expectant management in the third stage of labour.” Cochrane Database Syst Rev. CD000007.