

hoàn toàn, không tương xứng với tỉ lệ thành công về mặt giải phẫu (94.7%). Sau khi võng mạc thần kinh áp lại với lớp biểu mô sắc tố sẽ diễn ra sự tái sắp xếp mối liên kết trong võng mạc. Tuy nhiên, những tổn thương không phục hồi của cấu trúc vi mô ( đứt gãy đoạn ngoài của tế bào cảm quang, đứt gãy liên kết IS/OS, giãn đoạn màng giới hạn ngoài,...) kèm các biến chứng (như phù hoàng điểm, màng trước võng mạc,...) là nguyên nhân khiến thị lực không thể phục hồi như ban đầu.

## V. KẾT LUẬN

Cắt dịch kính qua pars plana phối hợp đại củng mạc điều trị bong võng mạc nguyên phát cho tỉ lệ áp võng mạc cao và sự phục hồi thị lực đáng kể sau phẫu thuật.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **D. Mitry et al.** (2010). The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. Br J Ophthalmol. 2010; 94(6): 678-84.
2. **Philip Storey.** Pars plana vitrectomy and scleral buckle versus pars plana vitrectomy alone for patients with rhegmatogenous retinal detachment at high risk for proliferative vitreoretinopathy. RETINA. 2014;34:1945-1951.
3. **Hồ Xuân Hải.** Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bong võng mạc trên mắt đã đặt thể thủy tinh nhân tạo. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội. 2017.
4. **SPR Study Group.** View 2: the case for primary vitrectomy. Br J Ophthalmol. 2003;87:784-7.
5. **Falkner-Radler, C. I., Graf, A., & Binder, S.** Vitrectomy combined with endolaser or an encircling scleral buckle in primary retinal detachment surgery: a pilot study. Acta Ophthalmologica. 2015; 93(5): 464-469.
6. **Sachin Meht.** Pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy and scleral buckle for primary repair of rhegmatogenous retinal detachment. Can J Ophthalmol. 2011;46(3):237-241.
7. **Lindsell, L., Sisk, R., Miller, D., Foster, R., Petersen, M., Riemann, C., & Hutchins, R.** Comparison of outcomes: scleral buckling and pars plana vitrectomy versus vitrectomy alone for primary repair of rhegmatogenous retinal detachment. Clinical Ophthalmology. 2016; Volume 11: 47-54.
8. **Kreissig I.** Prognosis of return of macular function after retinal reattachment. Mod Probl Ophthalmol. 1977;18:415-29.
9. **Gundry MF, Davies EWG.** Recovery of visual acuity after retinal detachment surgery. Am J Ophthalmol. 1974;77: 310-4.
10. **Anderson DH, Stern WH, Fisher SK, Erickson PA, Borgula G.:** Retinal detachment in the cat: the pigment epithelial photoreceptor inter-facet. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983; 24: 906-926.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TỖN TẠI ỔNG ĐỘNG MẠCH Ở TRẺ SINH NON ≤ 28 TUẦN TẠI KHOA HỒI SỨC SƠ SINH BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Nguyễn Cao Minh Uyên<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thiện<sup>2</sup>,  
Trình Thị Thu Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Thu Tịnh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Tồn tại ống động mạch (PDA) là một tật tim phổ biến ở trẻ sơ sinh. Tỉ lệ PDA càng cao ở trẻ càng non tháng. PDA làm tăng nguy cơ tử vong và bệnh tật ở trẻ. Hiện nay, các tiêu chuẩn đánh giá, chỉ định và phương pháp điều trị PDA ở trẻ sinh non còn chưa thống nhất. Nghiên cứu được thực hiện nhằm cung cấp thông tin về tỉ lệ PDA, hiện trạng điều trị và biến chứng liên quan PDA ở trẻ ≤28 tuần tại khoa Hồi sức sơ sinh Bệnh viện Nhi Đồng 2 (HSSS BVND2). **Thiết kế nghiên cứu:** Theo dõi tiền cứu. Các trẻ ≤28 tuần nhập khoa từ 01/10/2021 đến

31/03/2022 sẽ được siêu âm tim tầm soát PDA. Trẻ có hsPDA (PDA ảnh hưởng huyết động trên siêu âm) có triệu chứng sẽ được can thiệp dùng thuốc hay cột PDA khi có chỉ định. Tỉ lệ tử vong, các biến chứng nặng (viêm ruột hoại tử (VRHT), xuất huyết não (XHN), bệnh võng mạc ở trẻ sinh non (ROP), loạn sản phế quản phổi (BPD)) được ghi nhận. **Kết quả:** Có 33 trẻ được thu nhận, tỉ lệ hsPDA là 26/33 (78,7%). Tại thời điểm siêu âm tim lúc 48-72 giờ tuổi, ngày 4 và trong tuần 2, tỉ lệ hsPDA cần điều trị thuốc chiếm tỉ lệ lần lượt là 80%, 100% và 66,6%. Tỉ lệ trẻ hsPDA xử trí bảo tồn thành công là 4/26 (15,4%). Có 19/26 (82,6%) trẻ có chỉ định dùng thuốc, trong đó 18 trẻ dùng Paracetamol tĩnh mạch (TM), 1 trẻ dùng Ibuprofen đường uống. Tỉ lệ đóng Paracetamol thành công trong lần đầu dùng thuốc là 12/18 (66,67%). Không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong và các biến chứng nặng giữa nhóm bảo tồn thành công và nhóm dùng thuốc. **Kết luận:** Hs-PDA hiện diện ở hơn ¾ trẻ cực non ≤28 tuần. Siêu âm tim sau 48 giờ tuổi có thể làm tăng khả năng phát hiện hsPDA cần điều trị bằng thuốc. HsPDA có khả năng xử trí bảo tồn thành công

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Đồng 2

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Tịnh

Email: tinhnguyen@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 25.10.2022

Ngày duyệt bài: 10.11.2022

với tỉ lệ 15%. Đóng PDA bằng Paracetamol TM cho thấy sự an toàn và hiệu quả.

**Từ khóa:** non tháng, tồn tại ống động mạch, PDA, paracetamol TM, xử trí bảo tồn.

## SUMMARY

### CLINICAL FEATURES AND MANAGEMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS BORN $\leq 28$ WEEKS AT THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT OF CHILDREN'S HOSPITAL 2

**Introduction:** Patent ductus arteriosus (PDA) is common in infants. The higher rate of PDA leads to a higher risk of mortality and morbidity in extremely preterm infants. Currently, there is a lack of consensus on diagnosis and treatment in prematurity. The study was conducted to provide information on PDA incidence, the current status of therapeutic strategies for PDA in preterm  $\leq 28$  weeks in the Neonatal intensive care unit of Children's Hospital 2. **Method:** Prospectively follow-up study. Preterm  $\leq 28$  weeks admitted from October 1, 2021 to March 31, 2022 had an echocardiogram to screen for PDA. Symptomatic hsPDA (hemodynamically significant PDA on ultrasound) is treated with a drug (intravenous Paracetamol or oral Ibuprofen) or ligation when indicated. Mortality, and serious complications (necrotizing enterocolitis, cerebral hemorrhage, retinopathy of prematurity (ROP), and bronchopulmonary dysplasia (BPD) were reported. **Results:** There were 33 children included, the hsPDA incidence was 26/33 (78.7%). At the time when echocardiography done at 48-72 hours of age, day 4 and week 2, the incidence of hsPDA needed pharmacological intervention was 80%, 100%, and 66.6%, respectively. Conservative management accounted for 4/26 (15.4%) hsPDA, while 19/26 (82.6%) hsPDA needed pharmacological therapy, of which 18 were treated with intravenous Paracetamol, 1 was treated with oral Ibuprofen. Paracetamol showed efficacy in 12/18 (66.67%) for PDA closure. There were no differences in mortality and serious complications between conservative and interventional management. **Conclusions:** hs-PDA is present in more than  $\frac{3}{4}$  of extremely preterm infants  $\leq 28$  weeks. Echocardiography after 48 hours of age may increase the ability to detect hsPDA required pharmacological treatment. PDA closure could be achieved with conservative treatment, accounting for 15%. For pharmacological intervention, intravenous Paracetamol is an effective and safe option in the closure of PDA.

**Keywords:** preterm, patent ductus arteriosus, PDA, IV paracetamol, conservative management.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tồn tại ống động mạch (PDA) là một tật tim phổ biến ở trẻ sơ sinh. Ở trẻ đủ tháng, PDA thường co lại sau khi sinh và đóng lại về mặt chức năng sau 72 giờ tuổi. Quá trình đóng PDA chậm hơn ở trẻ càng non tháng, cụ thể ở 4 ngày tuổi, tỉ lệ PDA ở trẻ 30-37 tuần, 25-28 tuần và 24 tuần là 10%, 80% và 90%. Đến ngày thứ 7 sau

sinh, tỉ lệ này vẫn còn khá cao ở trẻ dưới 28 tuần, chiếm 65% trẻ 25-28 tuần và 87% ở trẻ 24 tuần tuổi(3). PDA có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong và bệnh tật ở trẻ sinh non như kém dung nạp đường tiêu hóa, viêm ruột hoại tử (VRHT), xuất huyết não (XHN), bệnh võng mạc ở trẻ sinh non (ROP), loạn sản phế quản phổi (BPD). Hiện nay vẫn chưa có đồng thuận chung về tiêu chuẩn đánh giá, chỉ định và phương pháp điều trị PDA, dẫn đến sự khó khăn trong thực hành lâm sàng.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cung cấp tỉ lệ PDA, kết quả các phương thức điều trị hiện tại (bảo tồn, Paracetamol tĩnh mạch (TM), Ibuprofen uống, cột PDA) và kết cục (tử vong, các biến chứng nặng: VRHT, XHN, ROP, BPD) ở trẻ 28 tuần có PDA.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Thiết kế nghiên cứu.** Theo dõi tiến cứu (prospectively follow-up study).

**2.2. Đối tượng nghiên cứu:** Trẻ sơ sinh non tháng 28 tuần nhập khoa Hồi sức Sơ sinh Bệnh viện Nhi đồng 2 từ 01/10/2021 tới tháng 31/03/2022.

**Tiêu chí chọn vào.** Trẻ sơ sinh 28 tuần được siêu âm tim trong thời gian nằm viện.

**Tiêu chí loại ra.** PDA kèm tật tim phụ thuộc PDA hoặc tật tim bẩm sinh phức tạp, dị tật bẩm sinh như thai vô sọ, bất sản thận 2 bên, rối loạn nhiễm sắc thể; đã được điều trị dự phòng đóng PDA sớm trong 24 giờ sau sinh; tử vong trong 72 giờ đầu sau sinh.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

**Cỡ mẫu.** Lấy trọn các trường hợp thỏa tiêu chí chọn vào và không thuộc tiêu chí loại ra.

### Định nghĩa biên số:

Tuổi thai: được xác định dựa vào cách tính của thụ tinh trong ống nghiệm được hiệu chỉnh, hoặc tính theo kinh chót, hoặc siêu âm trong 3 tháng đầu thai kì, và đánh giá sau sinh với thang điểm New Ballard score.

Điều trị bảo tồn: Ổn định thân nhiệt, hạn chế dịch  $\leq 130$ ml/kg/ngày, tránh thiếu máu với Hct  $\geq 35\%$ , tránh dùng lợi tiểu quai, hỗ trợ hô hấp với PEEP  $\geq 5$ cmH<sub>2</sub>O, SpO<sub>2</sub> mục tiêu 90-95%.

PDA ảnh hưởng huyết động trên siêu âm (hsPDA): khi có một trong các tiêu chí sau trong ít nhất một lần siêu âm tim tại khoa HSSS: (1) đường kính PDA  $\geq 1,5$ mm hoặc  $\geq 1,4$ mm\*kg; (2) tỉ số đường kính nhĩ trái/động mạch chủ gốc (LA/Ao)  $> 1,4$ ; (3) dòng phụt ngược thì tâm trương ở động mạch chủ xuống và / hoặc động mạch não trước và/hoặc động mạch mạc treo

tràng trên(7).

PDA không ảnh hưởng huyết động (non-hsPDA): có luồng thông qua PDA nhưng không thuộc tiêu chuẩn hsPDA.

Chỉ định đóng hsPDA bằng thuốc: hsPDA và một trong triệu chứng lâm sàng sau mà không tìm được nguyên nhân khác ngoại trừ PDA: (1) hạ áp cần dùng thuốc vận mạch, (2) không cai được máy thở, (3) không giảm được FiO2 hoặc tăng nhu cầu hỗ trợ hô hấp, (4) suy thận trước thận kèm toan chuyển hóa, (5)VRHT  $\geq$  độ 2, XHN  $\geq$  độ II trên siêu âm(2).

Chỉ định cột PDA khi: (1) hsPDA có triệu chứng lâm sàng lâm sàng nhưng chống chỉ định điều trị bằng thuốc; (2) thất bại điều trị thuốc; (3) suy hô hấp, VRHT, suy tim tiến triển liên quan PDA.

Đóng PDA thành công: đóng PDA hoàn toàn (không có luồng thông qua PDA) hoặc non-hsPDA.

Đóng PDA thất bại: còn bằng chứng hsPDA trên siêu âm tim sau điều trị đóng PDA.

Tái mở PDA: xuất hiện hsPDA trên bệnh nhân đã được xác định đóng PDA thành công.

#### Phương pháp thu thập, xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu được soạn sẵn, nhập số liệu bằng phần mềm quản lý dữ liệu REDcap và được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS. Biến định tính: trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm, dân số. Biến định lượng: trình bày theo trung bình +/- độ lệch chuẩn nếu phân phối chuẩn hay trung vị (giới hạn tứ phân vị 25th-75th) nếu không phải phân phối chuẩn. So sánh các đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm hs-PDA và không-hsPDA, bảo tồn và điều trị thuốc, paracetamol thành công và thất bại bằng phép kiểm Chi bình phương đối với biến số định tính, phép kiểm hồi quy logistic đối với biến số định lượng.

**Các bước tiến hành nghiên cứu.** Trẻ sẽ được siêu âm tầm soát PDA trong vòng 3-7 ngày đầu sau sinh. Tất cả các trẻ có PDA đều được điều trị bảo tồn. Trẻ hsPDA khi có chỉ định can thiệp sẽ được xem xét dùng thuốc Paracetamol TM (liều 15mg/kg/liều mỗi 6 giờ trong 3 ngày), hoặc uống Ibuprofen (liều 10mg/kg/ngày ngày 1 sau đó 5mg/kg/ngày vào ngày 2, 3) tùy vào quyết định của bác sĩ lâm sàng hoặc phẫu thuật cột PDA khi có chống chỉ định dùng thuốc. Các trẻ sau liệu trình điều trị đóng PDA bằng thuốc sẽ được khám lâm sàng, kiểm tra các xét nghiệm AST, ALT, Tiểu cầu, ure, creatinine sau 4-5 ngày để đánh giá biến chứng.

Trẻ thất bại sau liệu trình đầu sẽ được cân nhắc dùng thuốc lần 2 hoặc phẫu thuật cột PDA

nếu vẫn còn chỉ định đóng PDA. Các bệnh nhân đóng PDA thành công sau can thiệp sẽ được siêu âm tim kiểm tra khi có triệu chứng lâm sàng của hsPDA: tăng động trước tim, âm thổi ở tim, tăng nhu cầu hỗ trợ hô hấp, không cai được máy thở, cơn ngưng thở bệnh lý mà không có nguyên nhân khác, suy thận kèm toan chuyển hóa mà không rõ nguyên nhân khác, không dung nạp tiêu hóa hay VRHT, XHN mới xuất hiện. Các bệnh nhân không có PDA ảnh hưởng huyết động (non-hsPDA) sẽ được theo dõi và siêu âm tim mỗi 2- 4 tuần cho tới khi PDA đóng hoặc xuất viện.

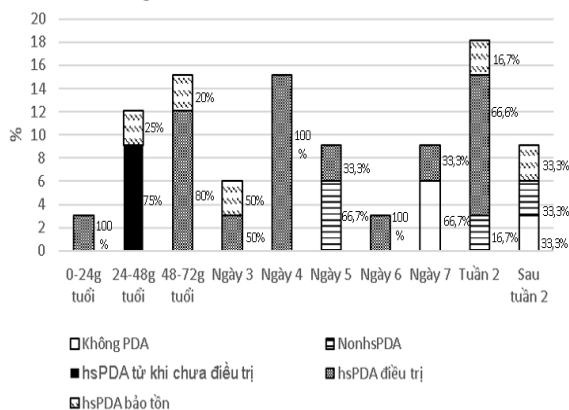
### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 01/10/2021 đến 31/03/2022: khoa HSSS BVNĐ2 tiếp nhận 39 trẻ sơ sinh 28 tuần, trong đó có 1 bệnh nhi tử lúc 1 ngày tuổi, 3 bé không được siêu âm tim, 2 bé 27 tuần tuổi được dự phòng đóng PDA thành công bằng paracetamol trước 24 giờ tuổi tại tuyến trước, còn lại 33 trẻ thỏa tiêu chí chọn vào. Kết quả thu được như sau:

#### Đặc điểm dân số nghiên cứu:

Tỉ lệ nam:nữ = 1,06:1. Tuổi thai trung bình: 26,73 $\pm$ 1,18 tuần (nhỏ nhất: 24 tuần, lớn nhất 28 tuần). Cân nặng lúc sinh trung bình 1000 232,7 gram (nhẹ nhất 500 gram, nặng nhất 1500 gram).

**Đặc điểm siêu âm tim của dân số nghiên cứu:** Ở lần siêu âm tim đầu tiên, chúng tôi ghi nhận có 26/33 trẻ có hsPDA (78,7%), 4 trẻ không hsPDA và 3 trẻ PDA đã đóng. Về thời điểm siêu âm tim, có 10/33 (10%) trẻ được siêu âm tim sớm trước 72 giờ tuổi, 14/33 (42,4%) trong 3-7 ngày tuổi và 9/33 (27,3%) sau 7 ngày tuổi. Tần suất PDA và tỉ lệ các phương thức điều trị PDA theo kết quả siêu âm tim lần đầu được thể hiện trong Biểu đồ 1.



**Biểu đồ 3. Tần suất PDA sau lần siêu âm tim đầu tiên**

Số % bên cạnh thể hiện tỉ lệ các phương thức điều trị PDA ở các thời điểm tương ứng.

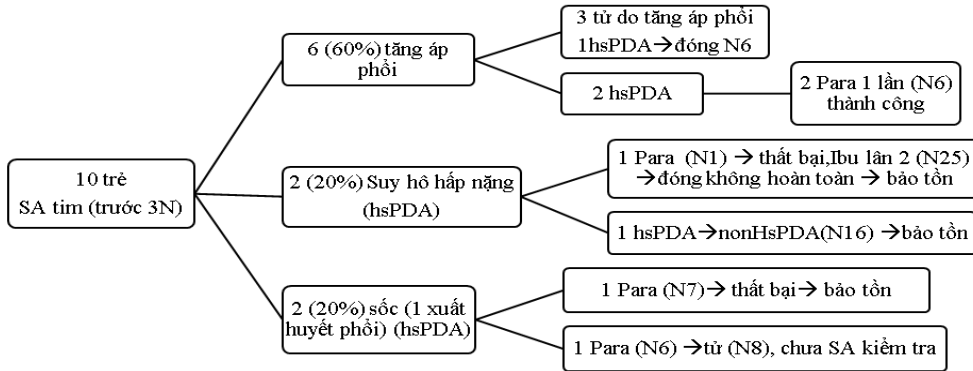
100% trẻ được siêu âm tim trước 72 giờ tuổi đều có hsPDA. Các lí do trẻ được siêu âm tim sớm hơn bao gồm: 6/10 (60%) tăng áp phổi, 2/10 (20%) suy hô hấp nặng thở FiO2 100%, 20% sốc dùng vận mạch liều cao

Trong đó:

- 3/10 (30%) trẻ tử vong do tăng áp phổi dai dẳng không đáp ứng điều trị
- 1 trẻ tự đóng PDA lúc 6 ngày tuổi
- 1 trẻ sau siêu âm tim lần 2 ghi nhận non-hsPDA vào ngày 16, tiếp tục điều trị bảo tồn.
- 5/10 (50%) trẻ được đóng PDA bằng

Paracetamol TM, tỉ lệ thành công sau liệu trình thứ nhất: 2/5 trẻ (40%), trong đó 1 trẻ PDA được điều trị sớm ngày 1 do suy hô hấp nặng, thở HFO FiO2 100%, kết quả thất bại, được điều trị tiếp với Ibuprofen, PDA đóng không hoàn toàn, được tiếp tục theo dõi, điều trị bảo tồn.

- Về các phương thức điều trị PDA ở mỗi thời điểm ngày tuổi trong lần siêu âm tim, tỉ lệ hsPDA cần điều trị chiếm tỉ lệ đáng kể khi hsPDA được phát hiện vào lúc 48-72 giờ tuổi, ngày 4 và trong tuần 2 với tỉ lệ lần lượt là 80%, 100% và 66,6%.



**Sơ đồ 1: Diễn tiến PDA nhóm trẻ được siêu âm tim trước 72 giờ tuổi**

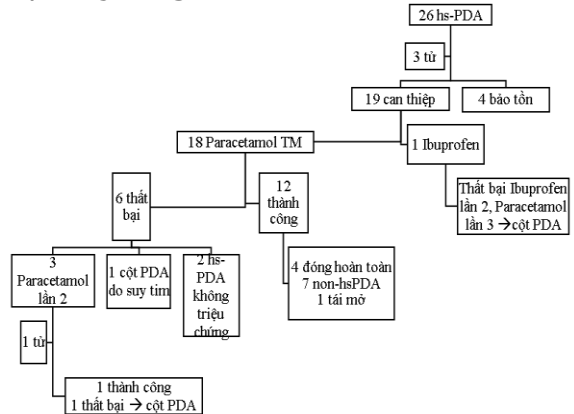
Viết tắt: SA: siêu âm; N: ngày, Para: Paracetamol; Ibu: Ibuprofen

**Đặc điểm xử trí nhóm hs-PDA:**

Trong 26 trẻ hsPDA: 3 trẻ tử vong do tăng áp phổi dai dẳng – sốc nhiễm trùng; 4 trẻ điều trị bảo tồn; 19 trẻ cần điều trị. Với 4/26 trẻ điều trị bảo tồn (15,4%), thời gian đóng PDA trung bình là 35 ngày, 1 trẻ tử vong lúc 39 ngày tuổi (PDA đóng lúc 8 ngày tuổi) do sốc nhiễm trùng – VRHT xuất IIB. Các đặc điểm lâm sàng và biến chứng của nhóm hsPDA bảo tồn thành công và nhóm dùng thuốc được trình bày trong **Bảng 1**.

Với 19/26 trẻ có chỉ định dùng thuốc đóng PDA (82,6%), có 18 trẻ dùng Paracetamol TM, 1 trẻ dùng Ibuprofen. Trẻ dùng Ibuprofen uống trong lần đầu, kết quả thất bại, tiếp tục thất bại với Ibuprofen lần 2 và paracetamol TM lần 3 được phẫu thuật cột PDA do viêm phổi kéo dài, không cai được máy thở. Trong số 18 trẻ dùng Paracetamol TM trong lần đầu, có 6 trẻ thất bại, 12 trẻ (66,67%) đóng PDA thành công (bao gồm 4 trẻ đóng PDA hoàn toàn (33,33%), 7 trường hợp non-hsPDA (58,33%), 1 trẻ tái mở hs-PDA (8,33%) lúc 28 ngày tuổi nhưng không triệu chứng, được theo dõi tiếp đến khi xuất viện). Trong số 6 trẻ đóng PDA thất bại: 3 trẻ được tiếp

tục đóng PDA bằng Paracetamol TM lần 2 (1 tử khi chưa hoàn thành liệu trình, 1 đóng PDA thành công, 1 thất bại được cột PDA), 1 trẻ cột PDA do có triệu chứng suy tim, 2 trường hợp hsPDA nhưng không có triệu chứng được tiếp tục điều trị bảo tồn và theo dõi tới khi xuất viện (**Sơ đồ 2**). Các đặc điểm lâm sàng và siêu âm tim trước điều trị của 2 nhóm đóng PDA bằng Paracetamol thành công và thất bại được trình bày trong **Bảng 2**.



**Sơ đồ 2: Kết quả điều trị hs-PDA**

**Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và biến chứng của các trường hợp hs-PDA bảo tồn thành công và thất bại. Trình bày số liệu: n (%), trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn, trung vị (25%-75%).**

	Bảo tồn thành công n=4	Điều trị dùng thuốc n=19	p-value
Tuổi thai (tuần)	25(25-27,25)	26,95 $\pm$ 0,91	0,215
CNLS (g)	1087 $\pm$ 259	1007,37 $\pm$ 226	0,520
Tổng dịch nhập N<1 (ml/kg/ngày)	83,57 (67,7-84,5)	80,9 $\pm$ 33,7	0,325
Tổng dịch nhập N3	140,95 $\pm$ 19,6	128,88 (116-140)	0,452
Tổng dịch nhập N7	140,78 $\pm$ 17,75	150,87 (143-167)	0,128
Bơm surfactant	3 (13)	17 (73,9)	0,435
Đường kính PDA (mm)	2,67 $\pm$ 0,7	2,87 $\pm$ 0,61	0,815
d/CN	2,67 $\pm$ 1,25	2,93 $\pm$ 0,76	0,804
d/CN>1,4	<b>4</b> (17,4)	<b>18</b> (78,3)	0,39
LA/AO>1,4	<b>1</b> (4,3)	<b>8</b> (34,8)	0,524
Số ngày nằm viện (ngày)	67 (48-72)	67 (50-108)	0,164
Thở máy (ngày)	2 (0;6)	15 (8;44)	0,083
Thở áp lực dương (ngày)	52 (41-58)	45,5 (32-65)	0,167
Thời gian ăn sữa đủ (ngày)	21 (11-40)	27 (19-34)	0,636
Tử vong	<b>1</b> (4,3)	<b>5</b> (21,7)	0,957
VRHT >2	1 (4,3)	<b>4</b> (17,4)	0,862
ROP	0	<b>3</b> (13)	0,394
XHN >2	0	<b>7</b> (30,4)	0,146
BPD	<b>1</b> (4,3)	<b>6</b> (26,1)	0,795

Viết tắt: CNLS (cân nặng lúc sinh), N: ngày,

d: đường kính PDA, CN: cân nặng, LA/AO: nhĩ trái/động mạch chủ,

**Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng và siêu âm tim trước điều trị ở 2 nhóm đóng PDA bằng Paracetamol thất bại và thành công. Trình bày số liệu: n (%), trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn, trung vị (25%-75%)**

Đặc điểm dân số	Chung n= 18	Đóng PDA bằng paracetamol		p-value
		Thất bại n= 6	Thành công n= 12	
Giới nam	7 (38,9)	2 (33,3)	5 (41,7)	0,732
Tuổi thai (tuần)	27 (26-28)	26 (26-27)	28 (26-28)	0,069
CNLS (g)	900 (890-1150)	925 (790-1045)	900 (900-1230)	0,383
Tuổi điều trị (ngày)	7 (6-9)	8,5 (6-10,5)	6 (4,75-7,5)	0,302
Đường kính PDA (mm)	3 (2,475-3,3)	3 (2,25 -3)	3 (2,42-3,45)	0,371
Tỉ lệ d/CN	2,78 (2,02-3,77)	2,88 (2,4-3,3)	2,78 (2,02-3,87)	0,690

Viết tắt: CNLS (cân nặng lúc sinh), d: đường kính PDA, CN: cân nặng

**Biến chứng paracetamol TM:** Không ghi nhận bất kỳ biến chứng liên quan đến paracetamol TM như men gan, suy gan cấp, phản ứng phản vệ trong thời gian điều trị.

#### IV. BÀN LUẬN

**Đặc điểm dân số nghiên cứu.** Phần lớn trẻ trong dân số nghiên cứu có hs-PDA (78,7%), giống NC Dani 2019 (67%)<sup>(4)</sup>, nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ cao hơn do chúng tôi có 10/33 (30,3%) trẻ được siêu âm tim lần đầu trước 72 giờ tuổi. Tỉ lệ PDA cao hơn ở trẻ càng non tháng, nguyên nhân được xem là do sự chưa trưởng thành của tế bào cơ trơn và cơ chế cảm nhận oxy hóa. Đệm nội mạc vắng mặt hoặc phát triển

chưa hoàn chỉnh, thành mạch có ít lớp tế bào cơ trơn hơn ở trẻ sinh non dẫn đến sự co thắt chức năng không hiệu quả và không đủ khả năng thay đổi cấu trúc giải phẫu để đóng PDA vĩnh viễn.

**Thời điểm siêu âm tim:** Theo phác đồ chăm sóc trẻ non tháng tại đơn vị của chúng tôi, trẻ sinh non dưới 32 tuần sẽ được tầm soát PDA bằng siêu âm tim thường quy lúc 3-7 ngày tuổi, tuy nhiên có 10/33 (10%) trẻ được siêu âm tim sớm trước 72 giờ tuổi và 9/33 trẻ được siêu âm tim trễ hơn, sau 7 ngày tuổi, khi có các triệu chứng nghi ngờ PDA như âm thổi trước tim, không giảm được nhu cầu hỗ trợ hô hấp, không dung nạp được sữa tối thiểu. Nhóm trẻ được siêu

âm tim sớm trước 72 giờ tuổi có tỉ lệ hsPDA là 100%, điều này phù hợp với diễn tiến tự nhiên của PDA, thường hoàn tất đóng về mặt chức năng sau 3 ngày tuổi. Tuy nhiên, có tới 80% trẻ hsPDA được phát hiện lúc 48-72 giờ tuổi cần dùng thuốc, vì thế có khả năng siêu âm tim tầm soát PDA sớm hơn vào ngày 2 của trẻ cực non giúp các bác sĩ lâm sàng phát hiện sớm hsPDA có triệu chứng, từ đó tối ưu hóa việc theo dõi và điều trị trẻ cực non.

#### **Đặc điểm điều trị hs-PDA:**

**Yếu tố liên quan điều trị bảo tồn hs-PDA thành công:** Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận yếu tố nào làm tăng khả năng hsPDA cần dùng thuốc. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tổng dịch nhập mỗi ngày có thể ảnh hưởng đến xác suất đóng PDA. Lượng dịch nhập tăng nhanh và nhiều làm tăng luồng thông trái-phải qua PDA, tăng giải phóng prostaglandin E2 từ thận, ảnh hưởng khả năng co thắt của PDA.

Ngoài ra, lượng dịch nhập tăng làm tăng lưu lượng máu lên phổi, tăng lưu lượng máu tuần hoàn ảnh hưởng chức năng hô hấp. Mức dịch nhập được áp dụng nhiều nhất để điều trị bảo tồn cho trẻ sơ sinh non tháng PDA được giới hạn 130-150ml/kg/ngày, nhất là trong tuần lễ đầu sau sinh. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Vaidya (2021) ở 66 trẻ sơ sinh cực non cho thấy khi tác giả giới hạn tổng dịch nhập <130ml/kg/ngày không làm tăng xác suất đóng PDA. Trong đơn vị của chúng tôi, tổng dịch nhập mỗi ngày được giới hạn dựa vào khuyến cáo theo ngày tuổi, kết hợp theo dõi lượng nước tiểu, cân nặng, huyết động của bệnh nhân. Lượng dịch nhập giữa hai nhóm điều trị bảo tồn thành công và thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### **Yếu tố liên quan điều trị Paracetamol đóng PDA thành công:**

**Bảng 3: Các nghiên cứu đóng Paracetamol ở trẻ non tháng**

	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Tuổi lúc điều trị (ngày)	Thời gian điều trị (ngày)	Tỉ lệ đóng PDA thành công sau lần 1
Weiz (2016) (n=26) <sup>(8)</sup>	< 28 tuần	25±7	3-7	46,1%
El-Mashad (2017) (n=100) <sup>(5)</sup>	< 28 tuần	2,7 ± 4,4	3	80%
Mashally (2018) (n=49) <sup>(6)</sup>	< 28 <sup>+6</sup>	27 (21,5 – 31,5)	3-7	47%
Nguyễn Phan Minh Nhật (2021) (n=57) <sup>(1)</sup>	≤34 tuần	10 (7;3)	3	59,65%
Chúng tôi (2022) (n=18)	≤28 tuần	7 (6-9)	3	66,67%

Có 18/19 trẻ hs-PDA có triệu chứng được dùng Paracetamol cho liệu trình thuốc đầu tiên, nguyên nhân paracetamol được ưa chuộng hơn do ít nguy cơ VRHT, xuất huyết tiêu hóa, đặc biệt là khi thời điểm có chỉ định dùng thuốc sớm (thời gian trung vị là 7 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi), trẻ cực non thường chỉ được nuôi ăn tiêu hóa tối thiểu. Tỉ lệ trẻ thành công đóng PDA trong liệu trình thuốc Paracetamol đầu tiên là 66,67%, cao hơn tác giả Weiz (2016), Mashally (2018), Nguyễn Phan Minh Nhật (2019) có thể do thời gian tuổi điều trị của chúng tôi sớm hơn. Nghiên cứu của El-Mashad (2017) ghi nhận tỉ lệ thành công đóng PDA bằng paracetamol trong lần đầu tiên lên tới 80% với thời gian bắt đầu điều trị sớm 2,7 ngày. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy thời gian điều trị trong tuần đầu làm tăng xác suất đóng PDA bằng thuốc thành công.

**Kết quả điều trị PDA ở trẻ hs-PDA:** Giữa 2 nhóm bảo tồn thành công và thất bại không có sự khác biệt về về tỉ lệ tử vong, các biến chứng

nặng, thời gian nằm viện, thời gian thở máy, thời gian thông khí áp lực dương, thời gian ăn sữa đủ. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng PDA-TOLERATE Trial của Clyman (2018) so sánh giữa xử trí bảo tồn và dùng thuốc sớm trong tuần đầu cho thấy đóng PDA thường quy sớm ở trẻ <28 tuần ở cuối tuần đầu tiên không làm giảm tỉ lệ PDA khi xuất viện hay cải thiện kết cục của trẻ.

**Hạn chế của nghiên cứu.** Đây là nghiên cứu theo dõi tiến cứu được thực hiện đơn trung tâm, cỡ mẫu nhỏ, không có nhóm chứng để loại trừ những trường hợp hs-PDA có triệu chứng đóng PDA tự nhiên, do đó không thể đưa ra kết luận chắc chắn về tỉ lệ đóng PDA tự nhiên. Siêu âm tim không được thực hiện thường xuyên mỗi ngày trong quá trình theo dõi nên tỉ lệ ODM theo ngày tuổi, thời gian đóng ODM tự nhiên, tỉ lệ tái mở ODM có thể chưa chính xác.

#### **V. KẾT LUẬN**

Hs-PDA hiện diện ở hơn ¾ (26/33) trẻ cực non ≤28 tuần. Siêu âm tim ở thời điểm sớm hơn, sau 48 giờ tuổi, có thể làm tăng khả năng phát

hiện hsPDA có triệu chứng. Trẻ với hsPDA có khả năng đóng PDA tự nhiên, với tỉ lệ xử trí bảo tồn thành công là 15%. Không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong và các biến chứng nặng giữa nhóm hsPDA bảo tồn thành công và nhóm cần dùng thuốc, nên dùng thuốc đóng PDA nên được cân nhắc chỉ khi hsPDA có triệu chứng. Tại khoa HSSS NĐ2, đóng PDA bằng Paracetamol TM phổ biến ở trẻ cực non, do thời điểm trẻ có chỉ định dùng thuốc trẻ chưa dung nạp được sữa tối thiểu hoặc nguy cơ VRHT. Paracetamol TM có thể an toàn và hiệu quả trong đóng hs-PDA ở trẻ sinh non  $\leq 28$  tuần có triệu chứng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Phan Minh Nhật, Nguyễn Thu Tịnh (2021). Kết quả điều trị đóng ống động mạch bằng Paracetamol ở trẻ sơ sinh non tháng. Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdev O, Bulbul A, Hakansson S, et al. (2019). PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*, 205:41-8 e6.
3. Clyman RI, Couto J, Murphy GM (2012). Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*, 36(2):123-9.
4. Dani C, Mosca F, Cresi F, Lago P, Lista G, Laforgia N, et al. (2019). Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23-24 weeks' gestation: Should we pay more attention? *Early Hum Dev*, 135:16-22.
5. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M (2017). Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*, 176(2):233-40.
6. Mashally S, Nield LE, McNamara PJ, Martins FF, El-Khuffash A, Jain A, et al. (2018). Late oral acetaminophen versus immediate surgical ligation in preterm infants with persistent large patent ductus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 156(5):1937-44.
7. Shepherd JL, Noori S (2019). What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis*, 14(1):21-6.
8. Weisz DE, Martins FF, Nield LE, El-Khuffash A, Jain A, McNamara PJ (2016). Acetaminophen to avoid surgical ligation in extremely low gestational age neonates with persistent hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*, 36(8):649-53.

## NGHIÊN CỨU SỐNG THÊM VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI GIAI ĐOẠN MUỘN TRÊN 60 TUỔI

Nguyễn Thị Minh Hải<sup>1</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** đánh giá sống thêm và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trong điều trị bước 1 bệnh nhân trên 60 tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 1. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả trên 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi >60 có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 với Gefitinib hoặc Erlotinib theo dõi đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm sau mỗi 2-3 tháng. **Kết quả nghiên cứu:** tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là  $11,6 \pm 4,8$  tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là  $25,7 \pm 4,9$  tháng. Di

căn não ảnh hưởng có ý nghĩa đến sống thêm toàn bộ. **Kết luận:** Thuốc Gefitinib và Erlotinib giúp kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN > 60 tuổi có đột biến EGFR.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Bệnh nhân cao tuổi, đột biến gen EGFR, Gefitinib, Erlotinib, sống thêm

### SUMMARY

#### SURVIVAL STUDY AND SOME FACTORS AFFECTING IN OLD PATIENTS WITH ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER TREATED BY THE FIRST MOLECULAR TARGETED AGENT

**Objectives:** To study the survival and some factors influencing on the survival in old patients with advanced non small cell lung cancer treated by the first molecular targeted agent. **Patients and method:** A retrospective study. The patient diagnosed adenocarcinoma non small cell lung cancer stage IV, age > 60 years, EGFR mutations (exon 19 deletion mutation or L858R) at Vietnam National Cancer

<sup>1</sup>Bệnh viện 19-8, Bộ Công an

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Minh Hải

Email: drnguyenminhhai28784@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2022

Ngày duyệt bài: 3.11.2022