



## XỬ TRÍ CHUYỂN DẠ SINH NON BẰNG ATOSIBAN

**ThS. Lê Quang Thanh**

*Bệnh viện Từ Dũ*

### MỞ ĐẦU

Sinh non là nguyên nhân của 75% số tử vong sơ sinh và 50% biến chứng thần kinh ở trẻ em (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Bệnh suất và tử suất chu sinh không chỉ liên quan đến tuổi thai non tháng mà còn liên quan đến việc có sử dụng steroid trước khi sinh và thai non tháng được sinh ở cơ sở có đơn vị hồi sức tích cực sơ sinh (NICU) hay không (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Trong khoảng từ 22 tuần tới 26 tuần, một ngày trì hoãn sinh thì khả năng sống của trẻ sơ sinh tăng thêm 3%. Do đó, trong khoảng tuổi thai này, nếu trì hoãn sinh được 72 giờ có thể tăng được khả năng sống của trẻ sơ sinh lên 10% (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Đồng thời, chỉ định chính để điều trị thuốc giảm gò đối với các trường hợp chuyển dạ sinh non cũng để sử dụng steroid đạt hiệu quả tối ưu và chuyển viện lên cơ sở có NICU (Lamont và Kam, 2008; Kam và

Lamont, 2008). Tuy nhiên, những thuốc giảm gò hiện đang sử dụng để ngăn chặn chuyển dạ sinh non cấp tính vẫn còn những nhược điểm nhất định và vẫn tiếp tục được nghiên cứu khả năng ứng dụng (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Atosiban là thuốc đặc hiệu điều trị chuyển dạ sinh non được cấp phép chính thức sử dụng ở nhiều nước trên thế giới và tại Việt Nam.

### CHỌN LỰA THUỐC GIẢM GÒ TRONG ĐIỀU TRỊ CHUYỂN DẠ SINH NON

Chỉ điều trị chuyển dạ sinh non khi thai <34 tuần. Thuốc giảm gò được xem là lý tưởng khi hội đủ 3 tiêu chí: hiệu quả cao, không có tác dụng phụ trên thai phụ và thai nhi, giá thành rẻ. Hiện nay, vẫn chưa có một loại thuốc giảm gò nào đáp ứng đủ 3 tiêu chí này (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).



Các thuốc được cấp phép để giảm gò trong điều trị chuyển dạ sinh non là chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic (ritodrine, salbutamol...) và chất đối vận thụ thể oxytocin (atosiban). Còn một số nhóm thuốc khác cũng được sử dụng để giảm gò trong điều trị chuyển dạ sinh non, nhưng chưa được cấp phép chính thức như chất chẹn kênh calcium (nifedipine), chất kháng prostaglandin (Indomethacine), magnesium sulfate, chất tạo nitric oxid. Nổi bật nhất trong nhóm chưa được cấp phép là chất chẹn kênh calcium (nifedipine).

Gần đây, chỉ định sử dụng đầu tay chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic đã giảm nhiều do những tác dụng phụ (Moutquin và cs., 2001; Anotayanonth và cs., 2004). Khi so sánh với chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic, chất đối vận thụ thể oxytocin (atosiban) và nifedipine có hiệu quả tương đương nhưng ít tác dụng phụ hơn (Moutquin và cs., 2001; Coomarasamy và cs., 2002).

Atosiban là thuốc giảm gò duy nhất đặc hiệu trên tử cung được cấp phép để điều trị chuyển dạ sinh non. Các loại thuốc khác không phải là thuốc giảm gò đặc hiệu trên tử cung, mà là thuốc được chỉ định trong bệnh lý khác nhưng có tác dụng ức chế cơn gò tử cung. Do đó, các loại thuốc này có nhiều tác dụng phụ đa cơ quan và cả trên thai nhi (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Từ khi có atosiban, quan điểm chọn lựa thuốc giảm gò để điều trị sinh non đã có nhiều thay đổi. Hiện nay, các quan điểm xử trí lâm sàng tập trung vào 2 loại được xem là ưu thế, đó là nifedipine và atosiban (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

## CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA ATOSIBAN

Cơ cơ tử cung phụ thuộc vào sự tăng nồng độ calcium nội bào. Oxytocin được cho là chất gây khởi phát cơn gò tử cung bằng tác dụng trực tiếp lên thụ thể oxytocin ở màng tế bào, dẫn đến sự tăng nồng độ calcium nội bào (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Đồng thời tác dụng gián tiếp bằng cách kích hoạt sự phóng thích prostaglandin ở màng rụng và màng ối, góp phần gây cơn gò chuyển dạ và sự chín muồi cổ tử cung (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Khi chuyển dạ sinh non, số lượng thụ thể oxytocin tăng ở cơ tử cung, cũng như sự tăng đáng kể nồng độ bài tiết oxytocin, bằng sự tăng tần số nhịp chế tiết (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

Atosiban tác dụng bằng cách cạnh tranh với vasopressin và oxytocin ở các thụ thể ở cơ tử cung, màng rụng và màng thai. Bằng cơ chế này atosiban ức chế cả 2 tác động của oxytocin, dẫn đến giảm cơn gò tử cung (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Đây cũng là chất đối vận oxytocin đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng (Romero và cs., 2000).

Atosiban có khả năng trì hoãn sinh. Do tác dụng đặc hiệu trên tử cung, nên an toàn hơn những thuốc giảm gò khác. Một số nghiên cứu cho thấy ái tính của atosiban đối với thụ thể vasopressin nhưng đây không phải là vấn đề trên lâm sàng bởi vì trong lúc chuyển dạ thụ thể oxytocin nhiều hơn thụ thể vasopressin (Romero và cs., 2000; Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

## HIỆU QUẢ GIẢM GÒ

Hiệu quả giảm gò của atosiban được kiểm chứng bằng phân tích gộp 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có nhóm chứng, cho thấy có sự tăng đáng kể tỉ lệ phụ nữ không sinh trước 48 giờ khi được điều trị atosiban so với giả dược (RR=1,13; 95% CI 1,02-1,26) (Coomarasamy và cs., 2002). Không có sự khác biệt giữa atosiban và giả dược hoặc giữa atosiban và chất

đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic về hiệu quả giảm gò và kết cục sơ sinh. Atosiban có thể trì hoãn chuyển dạ tới 7 ngày tương đương với chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic (Moutquin và cs., 2001).

Tuy nhiên, 3 nghiên cứu so sánh trực tiếp atosiban và nifedipine cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm đối với tỉ lệ trì hoãn cuộc sinh 48 giờ và 7 ngày, nhưng tác dụng phụ thấp hơn nhiều, đặc biệt là tác dụng phụ trên hệ tim mạch (Kashanian và cs., 2005; Al-Omari và cs., 2006; Saleh và cs., 2013). Như vậy, theo dữ liệu hiện có cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả giảm gò khi so sánh giữa atosiban và nifedipine.

## TÁC ĐỘNG TRÊN THAI NHI

Atosiban qua nhau thai theo tỉ lệ trung bình giữa thai nhi so với thai phụ là 0,124 (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Nồng độ thuốc trong tuần hoàn thai nhi không tăng khi tiêm truyền kéo dài, cho thấy thuốc không tích lũy trong thai nhi (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Liên quan đến tử vong thai nhi khi sử dụng atosiban được bàn luận trong y văn hầu như dựa trên kết quả nghiên cứu so sánh atosiban và giả dược do Romero và cộng sự thực hiện (Romero và cs., 2000). Kết quả của nghiên cứu này là một trong những nguyên nhân để FDA từ chối chấp thuận lưu hành tại Hoa Kỳ (Kam và Lamont, 2008). Tuy nhiên, nghiên cứu này đã có sự sai lệch do sự

mất cân bằng khi phân nhóm nghiên cứu, nhiều thai kỳ cực non <26 tuần và chuyển dạ sinh non tiến triển nhanh (đánh giá bằng chỉ số Bishop) được phân bổ vào nhóm sử dụng atosiban. Vì vậy, tử suất thai nhi-sơ sinh cao hơn ở nhóm dùng atosiban so với giả dược. Tuy nhiên, có tới 7/10 trẻ sơ sinh tử vong có cân nặng <0,650kg cho thấy cực non đóng vai trò quan trọng gây nên hậu quả này. Mặc dù, các tác giả nêu lên giả thuyết là hiệu quả kháng vasopressin của atosiban có thể đã góp phần gây kết cục xấu do thai bị stress hoặc chấn thương (Romero và cs., 2000). Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn thiếu bằng chứng hỗ trợ giả thuyết này (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008). Hơn nữa, thử nghiệm so sánh atosiban với  $\beta$ -agonist cho thấy kết cục sơ sinh là tương đương (Moutquin và cs., 2001). Nói chung, nguyên nhân gây tử vong trẻ sơ sinh không liên quan đến thuốc mà chủ yếu là do sinh cực non.

Các thử nghiệm lâm sàng sau đó xác định tác dụng trên thai nhi không đáng kể. Qua quá trình đánh giá lâu dài atosiban kể từ nghiên cứu đầu tiên và những thử nghiệm so sánh ngẫu nhiên cũng như sử dụng trên lâm sàng, không có báo cáo nào đặt vấn đề về sự an toàn của thai nhi (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

Năm 2000, atosiban được chấp thuận sử dụng tại cộng đồng Châu Âu, tính đến tháng 06/2007, atosiban được chấp thuận sử dụng ở 67 nước, ngoại trừ Hoa Kỳ và Nhật Bản (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

## TÁC ĐỘNG TRÊN THAI PHỤ

Atosiban có tác dụng phụ tương đương với giả dược trên thai phụ, thai nhi và trẻ sơ sinh hoặc chỉ có tác dụng phụ tối thiểu như đỏ xung quanh vùng tiêm truyền (Papatsonis và cs., 2005). So với atosiban,  $\beta$ -agonist có tác dụng phụ trên hệ tim mạch cao hơn gấp 10 lần (81% so với 8%) và tỉ lệ phải ngưng điều trị ở nhóm  $\beta$ -agonist do những tác dụng trầm trọng cao hơn 15 lần (15% so với 1%) (Saleh và cs., 2013).





Về mặt lý thuyết, chất đối vận oxytocin có thể ức chế tiết sữa hoặc cơn gò sau sinh nhưng atosiban có tác dụng ngăn và hồi phục nhanh nên những nguy cơ này không đáng kể (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

So với thuốc đối vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic và nifedipine, atosiban cho thấy ít tác dụng phụ hơn (Moutquin và cs., 2001; Papatsonis và cs., 2005; Al-Omari và cs., 2006). Tác dụng phụ hiếm gặp trên mẹ là buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, nhịp tim nhanh, cao huyết áp, tăng đường huyết và phản ứng dị ứng, xảy ra trong khoảng 10% (Moutquin và cs., 2001; Saleh và cs., 2013).

## CHỌN LỰA ATOSIBAN HAY NIFEDIPINE

Quan điểm ủng hộ nifedipine hơn atosiban dựa trên tổng quan hệ thống về nifedipine (King và cs., 2003) so với  $\beta$ -agonist (ritodrine) cho thấy nifedipine hiệu quả và an toàn hơn. Họ cũng cho rằng nifedipine ưu thế hơn atosiban qua sự so sánh gián tiếp nifedipine và atosiban (Coomarasamy và cs., 2003), kể cả ưu điểm của nifedipine về đường dùng (uống) và rẻ tiền.

Quan điểm ủng hộ atosiban hơn nifedipine thì cho rằng hầu hết bằng chứng của nifedipine là phân tích gộp bao gồm những nghiên cứu hồi cứu có chất lượng không cao (Kam và Lamont, 2008). Những nghiên cứu trong tổng quan hệ thống của nifedipine so với  $\beta$ -agonist đã bị phê bình là chất lượng kém do cỡ mẫu nhỏ, không

có nhóm chứng giả dược hoặc theo dõi đánh giá không chặt chẽ (Lamont và cs., 2005). Họ cũng đưa ra bằng chứng có sự sai lệch (bias) về tính ngẫu nhiên, che giấu sai lệch (Lamont và cs., 2005). Do đó những nghiên cứu này không thể đưa ra khuyến cáo hoặc hướng dẫn xử trí (Lamont và cs., 2005). Trong khi đó, những nghiên cứu về atosiban có thiết kế tốt, có nhóm chứng giả dược, theo dõi chặt chẽ, nghiên cứu tiền cứu từ giai đoạn I-IV, đồng thời nghiên cứu có cỡ mẫu lớn đa quốc gia và không có sai lệch (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

Nghiên cứu được trích dẫn để ủng hộ cho nifedipine là một so sánh gián tiếp sử dụng công thức toán học để suy diễn (Lamont và cs., 2005) không thể đưa ra kết luận có ý nghĩa và 3 nghiên cứu gần đây so sánh trực tiếp giữa nifedipine và atosiban đều kết luận rằng atosiban có hiệu quả tương đương nifedipine nhưng tác dụng phụ trên hệ tim mạch thấp hơn rất nhiều (Kashanian và cs., 2005; Al-Omari và cs., 2006; Saleh và cs., 2013). Không giống như nifedipine, atosiban được cấp phép chính thức sử dụng điều trị chuyển dạ sinh non và dựa trên những nghiên cứu lớn, thiết kế tốt, có nhóm chứng giả dược. Đồng thời thuốc cũng được thử nghiệm lâm sàng từ giai đoạn I-IV và những nghiên cứu được theo dõi rất chặt chẽ, thuốc có tính năng đặc hiệu điều trị chuyển dạ sinh non và tác dụng phụ thấp tương đương với giả dược (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

Các bằng chứng lâm sàng hỗ trợ cho việc sử dụng atosiban mạnh và chất lượng cao hơn nhiều. Những bằng chứng này đưa đến kết luận là atosiban có hiệu quả ít nhất là tương đương với nifedipine và  $\beta$ -agonist, nhưng tác dụng phụ thì thấp hơn rất nhiều, đặc biệt là tác dụng phụ trên hệ tim mạch (Lamont và Kam, 2008; Kam và Lamont, 2008).

## CÁCH DÙNG

Atosiban (Tractocile®) được tiêm tĩnh mạch theo 3 giai đoạn liên tiếp: đầu tiên dùng liều tấn công là 6,75mg

(tương ứng với 0,9ml dung dịch đậm đặc Tractocile®) trong 3 giờ; sau đó truyền liều giảm xuống 6 mg/giờ kéo dài tới 45 giờ. Thời gian điều trị không nên vượt quá 48 giờ và tổng liều trong toàn bộ đợt điều trị không vượt quá 330mg (Lamont và Kam, 2008). Có thể tái điều trị 3 đợt atosiban nếu cần thiết.

Thai phụ được theo dõi liên tục trong thời gian dùng thuốc. Thời điểm đánh giá hiệu quả điều trị ở các nghiên cứu là 6 giờ và 12 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc (Moutquin và cs., 2001). Thuốc được xem như không hiệu quả nếu có bất kỳ 2 trong số 3 tiêu chuẩn dưới đây:

- Tần số cơn co tử cung  $\geq 4$  lần/giờ.
- Mở cổ tử cung  $\geq 1$ cm so với khởi điểm.
- Xóa cổ tử cung  $\geq 25\%$  so với khởi điểm.

## KẾT LUẬN

Không phải tất cả các trường hợp chuyển dạ sinh non đều phù hợp với can thiệp giảm gò. Tuy nhiên, thuốc giảm gò được sử dụng khi tuổi thai  $< 34$  tuần, với mục tiêu trì hoãn sinh để tối ưu hóa hiệu quả của steroid hỗ trợ trưởng thành phổi và chuyển thai phụ đến trung tâm có NICU. Sử dụng giảm gò đã được thực hiện từ hơn 30 năm qua. Một loại thuốc giảm gò hoàn hảo là thuốc có hiệu quả cao, không có tác dụng phụ và giá thành rẻ. Hiện nay chưa có thuốc nào thỏa được hết các điều kiện này.  $\beta$ -agonist và nifedipine sử dụng rộng rãi trong chuyển dạ sinh non nhưng hiệu quả không cao hơn atosiban và có nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là tác động trên hệ tim mạch.

Atosiban là thuốc duy nhất đặc hiệu trên tử cung để điều trị chuyển dạ sinh non. Atosiban có hiệu quả cao nhưng tác dụng phụ thấp, chỉ tương đương giả dược, trong khi đó các loại thuốc khác có tác dụng phụ ở đa cơ quan, đặc biệt là trên hệ tim mạch. Mặc dù, có giá thành cao hơn những loại thuốc giảm gò khác, nhưng atosiban có bằng chứng rõ nhất về tính an toàn và hiệu quả so với những thuốc khác và rất hữu dụng để xử trí chuyển dạ sinh non.

Tại Việt Nam, đối tượng phù hợp nhất để sử dụng atosiban là những thai phụ cần trì hoãn chuyển dạ sinh non nhưng bị thất bại hoặc chống chỉ định với nifedipine và  $\beta$ -agonist; trường hợp đa thai chuyển dạ sinh non; thai phụ có điều kiện về tài chính và có yêu cầu sử dụng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW (2006). Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 128:129-134.
2. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S (2004). Betamimetics for inhibiting preterm labor. Cochrane Database Syst Rev: CD004352.
3. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, et al. (2003). Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. Br J Obstet Gynaecol; 110(12):1045-1049.
4. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS (2002). Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labor – a systematic review. Med Sci Monit; 8:RA268-RA273.
5. Kam KYR, Lamont RF (2008). Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. Expert Opin Pharmacother; 9(7):1153-1168.
6. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M (2005). Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet; 91:10-14.
7. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, et al. (2003). Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev; (1):CD002255.
8. Lamont RF, Kam KYR (2008). Atosiban as a tocolytic for the treatment of spontaneous preterm labor. Expert Rev Obstet Gynecol; 3(2):163-174.
9. Lamont RF, Khan KS, Beattie B, et al. (2005). The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. J Perinat Med; 33(4):287-295.
10. Moutquin JM, Cabrol D, Fisk NM (2001). Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. BJOG; 108(2):133-42.
11. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H (2005). Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. Cochrane Database Syst Rev: CD004452.
12. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. (2000). An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol; 182:1173-1183.
13. Saleh SS, Al-Ramahi MQ, Al Kazaleh FA (2013). Atosiban and nifedipine in the suppression of pre-term labour: A comparative study. J Obstet Gynecol; 33:43-45.