



## XỬ TRÍ CHUYỂN DẠ SINH NON BẰNG LIỆU PHÁP GIẢM GÒ

**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 (Slattery và Morrison, 2002). 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 (Crowley, 2000). Do đó, trì hoãn cuộc sinh 48 giờ để sử dụng steroid đạt hiệu quả tối ưu và chuyển viện lên cơ sở có NICU là chỉ định chính để điều trị thuốc giảm gò đối với các trường hợp dọa sinh non. Tuy nhiên, những thuốc giảm gò được sử dụng để ngăn chặn chuyển dạ sinh non cấp tính chưa được chứng minh có hiệu quả cao (Simhan và Caritis, 2007).

Trong số những thuốc không được đăng ký để giảm gò thì y vẫn không chứng minh được hiệu quả của

magnesium sulfate và hầu hết tác giả kêu gọi ngưng sử dụng thuốc này để ức chế chuyển dạ, chỉ còn xem xét chất ức chế cyclo-oxygenase và chất chặn kênh canxi (CCB) (King và cs., 2002; King và cs., 2005; Grimes và Nanda, 2006). Tuy nhiên, chất ức chế cyclo-oxygenase cũng bị hạn chế sử dụng do những tác dụng phụ trên chức năng thận và ống động mạch, nguy cơ xuất huyết trong não thất và viêm ruột hoại tử (King và cs., 2005). Do đó, mối quan tâm nhiều đối với những thuốc không được đăng ký để giảm gò chỉ còn CCB. Thuốc chặn kênh canxi có hiệu quả trì hoãn sinh non (RR=0,76; 95% CI 0,59-0,99) và giảm suy hô hấp ở trẻ sơ sinh (RR=0,64; 95% CI 0,45-0,91) nhiều hơn so với chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic (Papatsonis và cs., 1997). Tuy nhiên, vẫn chưa có thử nghiệm so sánh nifedipine với giả dược.

Ở hầu hết các nước, thuốc đăng ký để giảm gò là chất



đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic (ritodrine) và chất đối vận thụ thể oxytocin (atosiban). Gần đây, chỉ định sử dụng đầu tay chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic đã giảm nhiều do những tác dụng không mong muốn (BJOG, 2001; Anotayanonth và cs., 2004). Khi so sánh với chất đồng vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic, chất đối vận thụ thể oxytocin (atosiban) có hiệu quả tương đương nhưng ít tác dụng không mong muốn trên mẹ hơn (RR=1,07; 95% CI 0,98-1,17) (Moutquin và cs., 2000; BJOG, 2001). Tuy nhiên, atosiban không làm giảm suất độ hội chứng suy hô hấp, một biến chứng của non tháng, khi so với giả dược (Romero và cs., 2000).

Từ khi có chất đối kháng thụ thể oxytocin (atosiban), sự chọn lựa thuốc giảm gò đầu tay để điều trị sinh non là chủ đề tranh luận kéo dài. Do đó, rất cần những bằng chứng để quyết định chọn lựa thuốc điều trị đầu tay.

## HIỆU QUẢ GIẢM GÒ

Hiệu quả giảm gò của atosiban được kiểm chứng ở 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có nhóm chứng (Goodwin và cs., 1994; Goodwin và cs., 1996; BJOG, 2001; Moutquin và cs., 2000; Romero và cs., 2000). Phân tích gộp từ những thử nghiệm này 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). Tuy nhiên, kết luận này không được phân tích gộp của Papatsonis và cộng sự trên Cochrane ủng hộ. Họ không tìm thấy 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.

Thuốc chặn kênh canxi (CCB) được đăng ký là thuốc hạ áp, nhưng cũng được sử dụng để điều trị sinh non. Theo phân tích gộp của King và cộng sự trên Cochrane, CCB giảm số phụ nữ sinh trong vòng 7 ngày sau khi được điều trị (RR=0,76; 95% CI 0,6-0,97) và trước 34 tuần (RR=0,83; 95% CI 0,69-0,99) (King và cs., 2002). Kết quả của phân tích gộp này được dựa trên một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh nifedipine và ritodrine (Anotayanonth và cs., 2004). Điều đáng chú ý là chỉ có thử nghiệm lớn này về thuốc giảm gò cho thấy giảm hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Không rõ sự giảm này có phải do nifedipine hay không? Không có thử nghiệm lâm sàng so sánh nifedipine với giả dược. Vẫn thiếu những thử nghiệm lâm sàng lớn so sánh trực tiếp giữa atosiban và nifedipine.

Tuy nhiên, 2 nghiên cứu nhỏ so sánh atosiban và nifedipine cho thấy không có sự khác biệt đối với tỉ lệ trì hoãn cuộc sinh (Kashanian và cs., 2005; Al-Omari và cs., 2006). Dữ liệu hiện có cho thấy không có sự khác biệt lớn về hiệu quả giảm gò khi so sánh giữa atosiban và nifedipine; tuy nhiên, cần có một thử nghiệm lâm sàng lớn so sánh hiệu quả của hai thuốc giảm gò này.

## HIỆU QUẢ TRÊN THAI NHI

Atosiban qua nhau thai theo tỉ lệ trung bình giữa thai nhi so với thai phụ là 0,124 (Valenzuela và cs., 1995). Nồng độ thuốc trong tuần hoàn thai nhi không tăng khi tiêm truyền kéo dài cho thấy thuốc không tích lũy trong thai nhi (Valenzuela và cs., 1995). Atosiban không làm thay đổi chỉ số tim mạch của thai phụ hoặc thai nhi khi truyền cho cừu cái mang thai (Greig và cs., 1993). Liên quan đến thai nhi khi sử dụng atosiban được bàn luận trong y văn hầu như dựa trên kết quả thử nghiệm so sánh atosiban và giả dược do Romero và cộng sự

thực hiện. Họ thấy tử suất thai nhi-sơ sinh cao hơn ở nhóm dùng atosiban so với giả dược. Tuy nhiên, 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 (Gomez và cs., 1998; Romerová và cs., 2000). Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn thiếu bằng chứng hỗ trợ giả thuyết này. Hơn nữa, thử nghiệm so sánh atosiban với  $\beta$ -agonist cho thấy kết cục sơ sinh tương đương (Moutquin và cs., 2000; BJOG, 2001). Nói chung, nguyên nhân gây tử vong trẻ sơ sinh không liên quan đến thuốc mà chủ yếu do sinh cực non.

Nifedipine qua nhau dễ dàng với tỉ lệ thai nhi so với thai phụ là 0,93 giữa nồng độ trong dây rốn và huyết thanh mẹ (Ferguson và cs., 1990; Manninen và Juhakoski, 1991). Hầu hết nghiên cứu trên người cho thấy không có giảm dòng máu ở tử cung sau khi dùng nifedipine ở phụ nữ mang thai (Lindow và cs., 1988; Hanretty và cs., 1989; Marr và cs., 1989; Moretti và cs., 1990; Pirhonen và cs., 1990). Một tổng quan của Cochrane về CCB trong chuyển dạ sinh non kết luận rằng kết cục chu sinh cải thiện hơn so với  $\beta$ -agonist (King và cs., 2002). Theo dõi 48 trẻ em ở 9-12 tuổi, có tiếp xúc với nifedipine trong thai kỳ, không phát hiện hậu quả xấu về chức năng tâm thần và vận động.



## HIỆU QUẢ TRÊN MẸ

So với thuốc đối vận thụ thể  $\beta$ -adrenergic, atosiban và nifedipine cho thấy ít tác dụng không mong muốn hơn (BJOG, 2001; King và cs., 2002; Coomarasamy và cs., 2002). Hầu hết tác dụng không mong muốn của atosiban được báo cáo là nhức đầu, buồn nôn và nôn ói, xảy ra trong khoảng 10%. Nifedipine tác động trên cả mạch máu và tim. Những nghiên cứu cho thấy nifedipine chỉ tác động nhẹ hoặc không tác động đến huyết áp ở những thai phụ huyết áp bình thường khi được điều trị sinh non (Papatsonis và cs., 1997; Papatsonis và cs., 2001; King và cs., 2002).

## KẾT LUẬN

Thuốc giảm gò không cho thấy hiệu quả hoặc cải thiện kết cục thai nhi. Tuy nhiên, thuốc giảm gò được sử dụng với mục tiêu trì hoãn sinh trong vòng 48 giờ, cho phép tối đa hóa hiệu quả của steroid hỗ trợ trưởng thành phổi và chuyển thai phụ đến trung tâm có NICU. Việc chọn lựa thuốc giảm gò đầu tay có đủ mức độ an toàn, hiệu quả và giá thành phù hợp là một chủ đề được tranh luận. Thuốc giảm gò lý tưởng là có thể trì hoãn được cuộc sinh mà không gây tác dụng phụ trên thai phụ và thai nhi, đồng thời có giá thành thấp. Rất không may là hiện nay chưa có thuốc nào thỏa được hết các điều kiện này. Mặc dù nifedipine qua nhau thai dễ dàng, nhưng cho tới nay vẫn chưa có nghiên cứu trên người nào cho thấy tác dụng có hại của thuốc trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh. Tổng suất độ tác dụng phụ nặng trên sản phụ đơn thai sử dụng thuốc giảm gò nifedipine một đợt duy nhất (không kết hợp với thuốc giảm gò khác) thấp, nhưng không phải là không có. Ưu điểm của nifedipine là dùng đường uống, giá thành thấp và có hiệu quả giảm bệnh suất sơ sinh. Atosiban là an toàn nhất trên thai phụ và thai nhi; tuy nhiên, giá thuốc cao hơn. Khi khảo sát so sánh về giá thành điều trị nên đánh giá toàn diện về lợi ích và tác dụng không mong muốn, cơ bản là giá của chuyển dạ sinh non tự nhiên, tiết kiệm chi phí chăm sóc nữ hộ sinh, chi phí sản khoa và các chi phí bệnh viện

khác. Rất nhiều thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng placebo cho thấy hiệu quả giảm gò nhưng không chứng minh được hiệu quả trên bệnh suất sơ sinh.

So sánh trực tiếp giữa chất đối vận oxytocin và CCB về hiệu quả giảm gò và hiệu quả trên kết cục sơ sinh là cần thiết. Hơn nữa, cần có thêm những nghiên cứu lớn với liều dùng nifedipine khác nhau để so sánh hiệu quả và tác dụng phụ trên mẹ.

## 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*. 2004:CD004352.
3. 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.
4. Crowley P (2000). Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000065.
5. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor (2001). The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group BJOG; 108:133-142.
6. Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK (1990). A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*; 163:105-111.
7. French/Australian Atosiban Investigators Group (2001). Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 98:177-185.
8. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM (1998). The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*; 179:194-202.
9. Goodwin TM, Paul R, Silver H et al. (1994). The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol*; 170:474-478.
10. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G (1996). Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Atosiban Study Group Obstet Gynecol*; 88:331-336.
11. Greig PC, Massmann GA, Demarest KT, Weglein RC, Holland ML, Figueroa JP (1993). Maternal and fetal cardiovascular effects and placental transfer of the oxytocin antagonist atosiban in late-gestation pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*; 169:897-902.
12. Grimes DA, Nanda K (2006). Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*; 108:986-989.
13. Hanretty KP, Whittle MJ, Howie CA, Rubin PC (1989). Effect of nifedipine on Doppler flow velocity waveforms in severe pre-eclampsia. *BMJ*; 299:1205-1206.
14. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M (2005). Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*; 91:10-14.
15. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S (2005). Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001992.
16. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B (2002). Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD002255.
17. Lindow SW, Davies N, Davey DA, Smith JA (1988). The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*; 95:1276-1281.
18. Manninen AK, Juhakoski A (1991). Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res*; 11:231-236.
19. Mari G, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB (1989). Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*; 161:1514-1518.
20. Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, Khoury AD, Sibai BM (1990). The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol*; 163:1844-1848.
21. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. (2000). Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol*; 182:1191-1199.
22. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H (2005). Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD004452.
23. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA (2001). Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 97:122-140.
24. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA (1997). Nifedipine and Ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*; 90:230-234.
25. Pirhonen JP, Erkkola RU, Ekblad UU, Nyman L (1990). Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol*; 76:807-811.
26. 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.
27. Simhan HN, Caritis SN (2007). Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*; 357:477-487.
28. Slattery MM, Morrison JJ (2002). Preterm delivery. *Lancet*; 360:1489-1497.
29. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML (1995). Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol*; 172:1304-1306.