

HIỆU QUẢ CỦA ATOSIBAN TRONG ĐIỀU TRỊ DẠ SĨH NON TỪ 28 ĐẾN 34 TUẦN

Nguyễn Hữu Tiến⁽¹⁾, Lê Lam Hương⁽²⁾

(1) Bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định, (2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Sinh non tháng là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong trẻ sơ sinh. Có nhiều loại thuốc được lựa chọn để cắt cơn go tử cung, nhưng hiện nay chất đối kháng thụ thể oxytocin ngay tại cơ tử cung là vấn đề đang được quan tâm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành một thử nghiệm lâm sàng để đánh giá hiệu quả của atosiban trong điều trị dọa sinh non từ 28 đến 34 tuần tại Bệnh viện trung ương Huế.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của atosiban trong điều trị dọa sinh non từ 28 đến 34 tuần.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 38 thai phụ mang thai, tuổi thai 28 đến 34 tuần đang điều trị tại khoa Phụ sản- Bệnh viện Trung ương Huế. Tất cả các sản phụ đều dùng phác đồ sử dụng atosiban trong điều trị dọa sinh non của hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG).

Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Thời gian nghiên cứu được bắt đầu từ tháng 01 năm 2016 đến tháng 07 năm 2017.

Kết quả: Thời gian cắt cơn go trung bình là $4,2 \pm 0,7$ giờ. Tỷ lệ duy trì thai trong 48 giờ đầu đạt 92,1%. Tỷ lệ duy trì thai trong vòng một tuần đầu đạt 89,47%. Tác dụng phụ bao gồm buồn nôn, đau đầu nhẹ, chóng mặt, hạ huyết áp thoáng qua.

Kết luận: Atosiban mang lại hiệu quả trong điều trị dọa sinh non từ 28 đến 34 tuần. Hiệu quả làm ngừng cơn go tử cung trong thời gian ngắn, tác dụng phụ xảy ra ít.

Abstract

ATOSIBAN FOR THE TREATMENT OF PRETERM LABOR WOMEN AT 28-34 WEEKS OF GESTATION

Background: Preterm delivery is one of the major causes of neonatal morbidity and mortality. Several types of tocolytic drugs are used as treatment in preterm labor, however, oxytocin receptor antagonists are commonly investigated. We performed a non-comparable clinical trial

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Nguyễn Hữu Tiến,

email: drhuutien@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 10/7/2017

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 15/8/2017

Ngày bài báo được chấp nhận đăng

(accepted): 31/8/2017

to evaluate efficacy and tolerability of atosiban in the treatment of preterm labor at 28-34 weeks of gestation at Hue central hospital.

Objectives: Efficacy and safety of atosiban in women diagnosed preterm labor were investigated.

Materials and Methods: 38 women at 28-34 weeks of gestation are currently followed up in the department of obstetrics and gynecology, Hue central hospital. All were treated with atosiban protocol, according to American college of obstetrics and gynecology (ACOG) guideline.

Study design: a non-comparable clinical trial. Data were collected from January 2016 to July 2017.

Results: Average time to stop uterine contraction was 4.2 ± 0.7 hours. The percentage to delay preterm delivery in the first 48 hours was 92.1%. The percentage to delay preterm delivery in seven days was 89.47%. Side-effects include nausea, vomit, mild headache, and transient hypotension.

Conclusion: Atosiban is effective in the treatment of preterm labor at 28 to 34 weeks of gestation. The drug is used to stop uterine contraction in a short time with tolerable side-effects.

1. Đặt vấn đề

Đẻ non có tỷ lệ từ 5% đến 15% trong tổng số các cuộc đẻ, là nguyên nhân chính gây ra tỉ lệ bệnh tật và tử vong ở trẻ sơ sinh. Hàng năm trên thế giới có khoảng 15 triệu trẻ em sinh ra vì non tháng [1]. Đã có nhiều biện pháp phòng ngừa và điều trị dọa sinh non, nhằm làm giảm tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh. Xử trí dọa sinh non bằng cách dùng thuốc cắt cơn go tử cung là một phương pháp điều trị đã được chấp nhận. Liệu pháp giảm go tử cung đã duy trì thời gian trẻ sống trong tử cung được lâu hơn, cho phép thuốc gây trưởng thành phổi phát huy tác dụng. Điều này có nghĩa là làm giảm đi các biến chứng về đường hô hấp và giảm tỉ lệ trẻ non tháng cần được chăm sóc ở trung tâm chăm sóc nhi khoa đặc biệt [3].

Các thuốc chủ yếu trong điều trị dọa sinh non bao gồm chất ức chế canci nội bào như nifedipine, β -adrenergic như terbutaline, salbutamol. Một số cơ sở y tế vẫn còn sử dụng magnesium sulfate, ức chế xyclo-oxygenase như indomethacine. Hiệu quả của những thuốc này vẫn chưa được chứng minh vì chúng không tác dụng đặc hiệu trên cơ tử cung, đồng nghĩa với nhiều tác dụng phụ cũng xảy ra thường thấy khi dùng những thuốc này [4]. Nifedipine thường gây ra triệu chứng nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, tác dụng phụ nguy hiểm nhất là hạ huyết áp khi đang dùng thuốc. Theo dõi

liên tục huyết áp sản phụ và tần số thai nhi là điều kiện cần phải có khi dùng phác đồ điều trị dọa sinh non bằng nifedipine [6]. Các chất đồng vận β -adrenergic sẽ có thể gây ra các tác dụng không mong muốn như loạn nhịp tim sản phụ, giãn mạch dẫn đến hạ huyết áp tâm thu, kích thích hệ thần kinh trung ương và thay đổi chức năng tuyến giáp. Hiệu quả của magnesium sulfate trong điều trị dọa sinh non vẫn chưa được khẳng định, mặc dù thuốc này được dùng rộng rãi để điều trị dọa sinh non ở các bệnh viện Bắc Mỹ [5].

Atosiban, một chất đối kháng với oxytocin, là chất gây ngừng cơn go đặc hiệu được cấp phép sử dụng để điều trị dọa sinh non trong vài năm trở lại đây [3]. Atosiban là một nonapeptid vòng tổng hợp, có tác dụng như là một chất đối kháng cạnh tranh trực tiếp lên receptor của oxytocin tại cơ tử cung theo một phương thức phụ thuộc liều, kết cục là cơn go tử cung bị ức chế hoàn toàn. Ngoài ức chế tác động của oxytocin, atosiban còn có thể gây cạnh tranh với receptor vasopressin tại vùng cơ tử cung. Trong quá trình chuyển dạ sinh non, oxytocin giúp phóng thích inositol 1,4,5 triphosphat (IP3) từ màng tế bào cơ tử cung. Atosiban ngăn chặn sự phóng thích này và sau đó làm giảm phóng thích canci từ hệ lưới nội chất [7]. Hiệp hội sản phụ khoa Hoàng Gia Anh (RCOG) đã khuyến cáo dùng

atosiban trong dọa sinh non như là một thuốc đầu tay, bởi hiệu quả điều trị dọa sinh non vượt trội và thân thiện với bệnh nhân [8]

Atosiban đã được chấp thuận và đưa vào sử dụng trong điều trị dọa sinh non ở các quốc gia châu Âu từ năm 2000, và hiện tại đã được chấp nhận ở 68 quốc gia trên thế giới [10], [11]. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định hiệu quả điều trị và tính an toàn của atosiban ở các sản phụ mang thai có dọa sinh non từ 28 đến 34 tuần.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu tiến cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: tuổi sản phụ trên 18, tuổi thai từ 28 đến 34 tuần tính theo kỳ kinh cuối; cơn gò tử cung 1-4 cơn gò trong 10 phút, cổ tử cung mở từ 0 đến 3 cm.

Tiêu chuẩn loại trừ: ối vỡ sớm, ối vỡ non, ra huyết âm đạo, nhịp tim thai không ổn định, cao huyết áp mạn tính, có bất thường cơ quan sinh dục.

Tất cả được khám xét lâm sàng và được cho xét nghiệm cận lâm sàng theo yêu cầu như công thức máu, chức năng gan thận, siêu âm đo độ dài cổ tử cung. Mỗi sản phụ được dùng atosiban bằng phác đồ của hiệp hội sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) [10]. Khởi đầu bằng tiêm tĩnh mạch chậm 6,75 mg trong vòng một phút, sau đó chuyển qua bơm tiêm điện với tốc độ chậm 300 microgram/phút trong 3 giờ, sau đó chuyển với tốc độ 100 microgram /phút đến khi kết thúc 09 lọ atosiban. Chỉ định ngưng truyền atosiban khi chuyển dạ đang tiến triển, cổ tử cung mở trên 4 cm hoặc nếu có ối vỡ sớm. Corticosteroid (Dexaron 4 mg) được chỉ định để gây trưởng thành phổi khi tuổi thai dưới 34 tuần. Kháng sinh được chỉ định khi thấy thuốc nhận thấy sản phụ có nguy cơ nhiễm trùng.

Các biến số về mẹ như cơn gò tử cung, tần số cơn gò trong 10 phút, độ xóa mở cổ tử cung được ghi nhận vào nghiên cứu để đánh giá hiệu quả cắt cơn gò của atosiban. Biểu đồ cơn gò tử cung và tim thai (CTG) được chỉ định để theo dõi thay đổi về tần số tim thai và tần số cơn gò tử cung. Độ an toàn được đánh giá khi có tác dụng phụ ghi nhận trên sản phụ và/hoặc trên thai nhi.

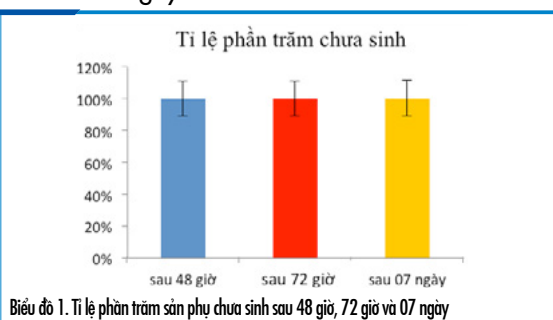
Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 với $p \leq 0,05$

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	Trung bình \pm độ lệch chuẩn
Tuổi mẹ (tuổi)	29,1 \pm 5,3
Tuổi thai (tuần)	30,8 \pm 1,9
Độ mở cổ tử cung (cm)	1,65 \pm 0,85
Tần số cơn gò tử cung/ 10 phút	1,5 \pm 0,5
Số ngày nhập viện trung bình (ngày)	9,2 \pm 2,4

Số ngày nhập viện trung bình là 9,2 ngày. Số ngày nhập viện ngắn nhất là 5 ngày, số ngày dài nhất là 18 ngày.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phần trăm sản phụ chưa sinh sau 48 giờ, 72 giờ và 07 ngày

Kết quả cho thấy tỷ lệ phần trăm sản phụ chưa sinh sau 48 giờ và 72 giờ là ngang nhau, chiếm tỷ lệ khá cao (92,1%) so với tỷ lệ chưa sinh sau 07 ngày, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 2. Tuổi thai của sản phụ lúc xuất viện

Tuổi thai	Số bệnh nhân nghiên cứu	Số bệnh nhân chưa sinh	Tỷ lệ	p
28-30 tuần	15	13	86,7%	$p > 0,05$
31-33 tuần	12	11	91,7%	
34-36 tuần	11	9	81,8%	

Độ tuổi 31-33 tuần chiếm tỷ lệ thành công cao hơn so với hai nhóm độ tuổi còn lại, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Số lượng bệnh nhân chưa sinh sau 07 ngày theo tiền sử sản khoa

Tiền sử sản khoa	Số bệnh nhân nghiên cứu	Số bệnh nhân chưa sinh	Tỷ lệ	p
Con sơ	22	20	90,9%	$p > 0,05$
Con rạ	16	14	87,5%	

Tỷ lệ duy trì thai sau 07 ngày ở hai nhóm con sơ và con rạ là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Hiệu quả atosiban theo đơn thai hoặc song thai sau 07 ngày

Số lượng thai	Số bệnh nhân nghiên cứu	Số bệnh nhân chưa sinh	Tỷ lệ
Đơn thai	33	30	90,9%
Song thai	5	4	80,0%

Hiệu quả cắt cơn go tử cung sau 07 ngày giữa mang thai đơn thai và song thai tương đương nhau.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn khi dùng atosiban (sau 07 ngày điều trị)

Tác dụng phụ	Tỷ lệ
Buồn nôn, nôn	9,9%
Chóng mặt	7,2%
Tiểu khó	2,4%
Thay đổi mạch	8,5%
Hạ huyết áp	3,5%
Thay đổi đo tần số tim thai cơ bản	1,3%
Dị ứng tại vùng tiêm	1,2%

Tất cả các bệnh nhân đều hoàn tất liệu trình điều trị dọa sinh non bằng atosiban và hầu hết cho thấy không có tác dụng phụ nào đáng kể xảy ra, hoặc chỉ xảy ra thoáng qua nếu có. Triệu chứng buồn nôn, nôn chiếm tỉ lệ cao nhất (9,9%), nhưng chỉ xảy ra trong thời gian ngắn và không cần can thiệp gì. Nhìn chung, tác dụng không mong muốn chỉ xảy ra thoáng qua và chiếm tỉ lệ thấp.

4. Bàn luận

Thuốc giảm go tử cung có vai trò quan trọng trong dọa sinh non vì nó có thể kéo dài đời sống thai nhi trong tử cung nên có thể làm giảm thiểu tỉ lệ bệnh tật và tử vong ở trẻ sơ sinh. Các thuốc được dùng để ngăn ngừa dọa sinh non phải nên được cân nhắc giữa hiệu quả cắt cơn go tử cung và tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trên sản phụ và thai nhi. Dùng thuốc beta- agonist như ritodrine, salbutamol hoặc terbutaline thường gây ra các dụng phụ nghiêm trọng như nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, đánh trống ngực, khó thở, đau ngực, phù phổi [12]. Các thuốc ức chế canci mặc dù ít gây ra tác dụng phụ hơn beta- agonist nhưng triệu chứng đỏ bừng mặt và hạ huyết áp vẫn có thể xảy ra khi dùng nifedipine [2], [12]. Atosiban cho thấy hiệu quả cắt cơn go tử cung tương đương so với các thuốc khác nhưng lại không gây ra tác dụng phụ nào đáng kể. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng atosiban có thể gây ra dị ứng vùng da tại chỗ tiêm hoặc buồn nôn, nôn mửa [12].

Tỉ lệ cắt cơn go tử cung sau 48 giờ ở nghiên cứu chúng tôi là 92,1%. Kết quả này tương đương với kết quả của tác giả Nguyễn Thị Thanh Tâm và cộng sự (93,1%) [2]. Một nghiên cứu ở Đức, atosiban có hiệu quả trong việc kéo dài thai kỳ trong 7 ngày với tỉ lệ thành công 78,4%, so với 66,7% ở nhóm

beta- agonist. Ở một nghiên cứu khác, khi so sánh với nhóm nifedipine, nhóm dùng atosiban đã duy trì được 78,6% trong số các bệnh nhân dọa sinh non trong vòng 07 ngày. Ở nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ duy trì thai kỳ trong tử cung trong vòng 01 tuần là 89,5%. Mặc dầu đây là thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, kết quả cho thấy tỉ lệ thành công khá khả quan.

Atosiban có hiệu quả duy trì thai kỳ ở mọi tuần thai ở các sản phụ được chẩn đoán và điều trị dọa sinh non. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, qua bảng 2 ghi nhận rằng tại thời điểm xuất viện, hiệu quả cắt cơn go khoảng 86,7% ở tuổi thai 28-30 tuần; 91,7% ở tuổi thai 31-33 tuần và khoảng 81,8% ở tuổi thai 34-36 tuần. Hiệu quả cắt cơn go tử cung của atosiban thể hiện qua sự giảm tần số cơn go tử cung trong 10 phút, độ xóa mờ cổ tử cung. Trong một nghiên cứu đa trung tâm ở 6 quốc gia châu Âu, tỉ lệ thành công là 85,4% ở nhóm tuổi thai nhỏ hơn 29 tuần và 91,3% ở nhóm tuổi thai lớn hơn 29 tuần [9]. Hiệu quả của atosiban trong việc trì hoãn chuyển dạ được cho là do atosiban có tính ái lực cạnh tranh cao với thụ thể oxytocin và vasopressin V1a tại vùng cơ tử cung [11].

Ở các trường hợp song thai, lợi ích của atosiban vẫn chưa rõ ràng về hiệu quả làm giảm nguy cơ sinh non. Các thuốc beta- agonist hoặc ức chế canci có thể gây khó thở, hạ huyết áp, thiếu oxy, nhịp tim nhanh hoặc phù phổi [8]. Ở nghiên cứu này ghi nhận được có 04 bệnh nhân song thai được điều trị bằng atosiban nhưng không ghi nhận tác dụng phụ nào khi dùng thuốc nhưng rất khó để đưa ra kết luận về độ dung nạp của atosiban ở các trường hợp song thai hoặc tam thai.

Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả và độ an toàn của atosiban ở bệnh nhân dọa sinh non từ 28 đến 34 tuần. Nhìn chung dùng atosiban trong dọa sinh non khá hiệu quả và tương đối an toàn. RCOG đã khuyến cáo atosiban là thuốc đầu tay trong điều trị dọa sinh non so với các thuốc điều trị dọa sinh non khác.

5. Kết luận

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy hiệu quả và độ an toàn của thuốc atosiban trong điều trị dọa sinh non. Hiệu quả duy trì thai nhi trong tử cung

sau 48 giờ và 72 giờ đạt 92,1%. Hiệu quả duy trì thai nhi trong tử cung sau 07 ngày đạt 89,5%. Không có một sản phụ nào ngưng điều trị vì tác dụng phụ của thuốc. Cần có những nghiên cứu

rộng hơn, số lượng bệnh nhân lớn hơn để ủng hộ các quan điểm hiện nay cho rằng thuốc đối kháng thụ thể oxytocin là lựa chọn đầu tay trong điều trị dọa sinh non.

Tài liệu tham khảo

- Hội sản phụ khoa Việt Nam (2016), Hướng dẫn lâm sàng dự phòng và điều trị dọa sinh non 2016, Phụ bản số 1.
- Nguyễn Thị Thanh Tâm (2010), So sánh hiệu quả của tractocile và nifedipine trong điều trị dọa sinh non tại Bệnh viện Từ Dũ: báo cáo bước đầu;
- American College of Obstetricians and Gynecologist (2016), Committee on Practice Bulletins No 171 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(4):931–33.
- Jorgensen JS, Weile LK (2014), Preterm labor: Current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother.*;15(5):585-8.
- American College of obstetricians and gynecologists (2016). Committee opinion. Magnesium sulfate use in obstetric. *Obstet Gynecol.*;127:e52-3.
- Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ (1997), Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 90(3):230–234.
- Thornton S, Vatish M, Slater D (2004). Oxytocin antagonists: Clinical and scientific considerations. *Exp. Physiol.* 86(2): 298-302.
- American College of Obstetricians and Gynecologist (2012), Management of preterm labor, Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol.* 119:1308–217.
- Husslein P, Roura LC, Dudenhausen J, Schneider D (2006), Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labor management in six European countries. *BJOG.* 113(Suppl 3):105–10.
- Jaro W, Ahmed M, Abou S (2011), Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labor in Italy: Clinical and economic importance of side-effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*157:128–135.
- Lamont RF (2008), Atosiban as a tocolytic for the treatment of spontaneous preterm labor. *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 3(2): 163–174.
- Roel de H, Ben WM, Erwich HM (2009). Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labor: Prospective cohort study. *BMJ.*338:b744