

XỬ TRÍ CHUYỂN DẠ SINH NON BẰNG NIFEDIPINE HAY ATOSIBAN? ATOSIBAN AND NIFEDIPINE FOR THE TREATMENT OF PRETERM LABOR

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 [1-2]. 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 [3]. 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 [4].

Ở hầu hết các nước, thuốc đăng ký để giảm gò là chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic (Ritodrine) và chất đối vận thụ thể Oxytocin (Atosiban). Gần đây, chỉ định sử dụng đầu tay chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic đã giảm nhiều do những tác dụng phụ [8-9]. Khi so sánh với chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic, chất đối vận thụ thể Oxytocin (Atosiban) có hiệu quả tương đương nhưng ít tác dụng phụ trên mẹ hơn

(RR: 1,07; 95% CI: 0,98 – 1,17) [9-10-11]. Tuy nhiên, Atosiban không làm giảm suất độ hội chứng suy hô hấp, một biến chứng của non tháng, khi so với giả dược [11].

Trong số những thuốc không được đăng ký để giảm gò thì y văn 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 chất ức chế Cyclo-Oxygenase và chất chặn kênh Calcium (CCB) [5-7]. 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. Do đó, mối quan tâm nhiều đối với những thuốc không được đăng ký để giảm gò chỉ còn CCB. Thuốc chặn kênh Calcium 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) hơn so với chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic [12-13]. Tuy nhiên, vẫn chưa có thử nghiệm so sánh Nifedipine với giả dược.

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, Atosiban hay Nifedipine?

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 [9-10-15-18]. 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) [11]. Tuy nhiên, kết luận này không được phân tích gộp của Papatsonis và cộng sự trên Cochrane ủng hộ [14]. Họ không tìm thấy sự khác biệt giữa Atosiban và giả dược hoặc giữa Atosiban và chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic về hiệu quả giảm gò và kết cục sơ sinh.

Thuốc chẹn kênh Calcium (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) [13]. Kết quả của phân tích gộp này được dựa trên một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh Nifedipine và Ritodrine [14]. 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 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 [19-20]. 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

nhien, 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 [21]. Nồng độ thuốc trong tuần hoàn thai nhi không tăng khi tiêm truyền kéo dài, cho thấy thuốc không tích lũy trong thai nhi [21]. Atosiban không làm thay đổi chỉ số tim mạch của thai phụ hoặc thai nhi khi truyền cho cừu cái mang thai [22]. 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 [16]. 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 < 0,650 kg cho thấy sinh 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 [17-23]. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn còn thiếu bằng chứng hỗ trợ giả thuyết này. Hơn nữa, thử nghiệm so sánh Atosiban với β -agonist cho thấy kết cục sơ sinh tương đương [9-16]. 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 [24-25]. 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 [26-30]. Một tổng quan của Cochrane về CCB trong chuyển dạ sinh non kết luận rằng kết cục chu sinh cải thiện hơn so với β -agonists [13]. 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 β -adrenergic, Atosiban và Nifedipine cho thấy ít tác dụng phụ hơn [7-9-11-14]. Hầu hết tác dụng phụ 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 [7-14-31-32].

Chi phí – Hiệu quả điều trị (Cost-Effectiveness)

Khảo sát so sánh về Chi phí – Hiệu quả dựa trên đánh giá toàn diện về lợi ích điều trị cũng như chi phí điều trị các 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. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp Chi phí – Hiệu quả của Atosiban và Nifedipine, cũng như giữa Nifedipine và chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic. Tuy nhiên đã có những nghiên cứu so sánh Chi phí – Hiệu quả giữa Atosiban và chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic được tiến hành ở Ý và Đức [33-34]. Các tác giả đã ghi nhận Atosiban có ưu thế hơn chất đồng vận thụ thể β -Adrenergic về mặt Chi phí – Hiệu quả trong điều trị dọa sinh non.

Kết luận

Thuốc giảm gò không cho thấy quá 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. 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. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360: 1489–1497.
2. Hack M, Dandruuff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*. 1999 (vol 53).
3. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000065.
4. Simhan HN, Caritis SN. Prevention

- of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007;357:477–487.
5. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol.* 2006;108:986–989.
6. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD001992.
7. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD002255.
8. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD004352.
9. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group BJOG. 2001;108:133–142.
10. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;98:177–185.
11. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labor – a systematic review. *Med Sci Monit.* 2002;8:RA268–RA273.
12. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD002255.
13. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and Ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 1997;90: 230–234.
14. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004452.
15. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. 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.* 2000;182:1191–1199.
16. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. 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.* 2000;182:1173–1183.
17. Goodwin TM, Paul R, Silver H, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:474–478.
18. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Atosiban Study Group Obstet Gynecol.* 1996;88: 331–336.
19. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:129–134.
20. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 91:10–14.

21. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1304–1306.
22. Greig PC, Massmann GA, Demarest KT, Weglein RC, Holland ML, Figueroa JP. Maternal and fetal cardiovascular effects and placental transfer of the oxytocin antagonist atosiban in late-gestation pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:897–902.
23. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:194–202.
24. Manninen AK, Juhakoski A. Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1991;11:231–236.
25. Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163: 105–111.
26. Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, Khoury AD, Sibai BM. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163: 1844–1848.
27. Lindow SW, Davies N, Davey DA, Smith JA. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:1276–1281.
28. Hanretty KP, Whittle MJ, Howie CA, Rubin PC. Effect of nifedipine on Doppler flow velocity waveforms in severe pre-eclampsia. *BMJ.* 1989;299:1205–1206.
29. Pirhonen JP, Erkkola RU, Ekblad UU, Nyman L. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol.* 1990;76:807–811.
30. Mari G, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1514–1518.
31. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97:122–140.
32. OeiSG, MolBW, deKleineMJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:783–788.
33. Wex J, et al. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects. *Eur J Obstet Gynecol.* 2011, doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.009.
34. Wex J., Connolly M., Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009, 9:23 doi:10.1186/1471-2393-9-23.