

TỔNG QUAN

VAI TRÒ CARBETOCIN TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BĂNG HUYẾT SAU SINH

Cao Ngọc Thành, Nguyễn Vũ Quốc Huy*, Lê Minh Tâm*, Trần Mạnh Linh*

Tóm tắt

Băng huyết sau sinh là một trong năm tai biến sản khoa, là nguyên nhân hàng đầu của gây tử vong mẹ, đặc biệt tỷ lệ này cao ở các nước đang phát triển. Một trong những Mục tiêu phát triển Thiên niên kỷ 2000 là giảm $\frac{3}{4}$ các trường hợp tử vong mẹ vào năm 2015. Để thực hiện được mục tiêu đó, điều tất yếu phải đạt được là giảm được tỷ lệ tử vong mẹ liên quan đến băng huyết sau sinh, và trọng tâm là ở các nước đang phát triển. Một trong những nguyên nhân hàng đầu gây băng huyết sau sinh là òn tử cung do vậy các chiến lược hiện nay đang áp dụng trong dự phòng băng huyết sau sinh chủ yếu là sử dụng các thuốc tăng cường sự co bóp, co hồi tử cung sau mổ lấy thai và sau sinh đường âm đạo. Oxytocin hiện là thuốc được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong dự phòng và điều trị băng huyết sau sinh tuy nhiên có thời gian tác dụng ngắn, do vậy bắt buộc phải sử dụng liên tục. Carbetocin là chất đồng vận của Oxytocin, đã được chứng minh có độ dung nạp tốt, an toàn và với thời gian tác dụng kéo dài. Các bằng chứng cho thấy liều sử dụng Carbetocin đơn liều đường tĩnh mạch có hiệu quả trong dự phòng băng huyết sau sinh ở sản phụ mổ lấy thai và những sản phụ sinh đường âm đạo có nguy cơ òn tử cung cao. Với các kết quả đầy hứa hẹn từ các nghiên cứu, Carbetocin có thể trở thành thuốc được lựa chọn để phòng ngừa Băng huyết sau sinh.

Abstract

Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage

Postpartum haemorrhage is one of five obstetric complications and it is the most common cause of maternal mortality, particularly in developing countries. One of the Millennium Development Goals set by the United Nations in 2000 is to reduce maternal mortality by three-quarters by 2015. If this is to be achieved, maternal deaths related to postpartum haemorrhage (PPH) must be significantly reduced. In most cases, uterine atony is responsible

for the occurrence of excessive bleeding during or following childbirth. So, current strategies for preventing postpartum haemorrhage include the prophylactic use of uterotonic agents to enhance natural uterine contraction and retraction following caesarean section and in the third stage of labour for vaginal delivery. Oxytocin is the most widely used uterotonic agent, but only has a half-life so short and must be administered as a continuous intravenous infusion. Carbetocin is a long-acting synthetic analogue of oxytocin, safe and well tolerated. There is evidence to suggest that single-dose intravenous Carbetocin effective in the prevention of PPH in women undergoing caesarean deliveries and vaginal birth with high risk of uterine atony. With shoulder promising results from these studies, carbetocin may become the drug of choice for preventing postpartum haemorrhage

(*) Bộ môn Phụ sản trường Đại học Y Dược Huế

Đặt vấn đề

Băng huyết sau sinh (BHSS) là một trong năm tai biến sản khoa, là nguyên nhân của 25% các trường hợp tử vong mẹ. Theo WHO 2006, thống kê trong 116 nghiên cứu tại 50 quốc gia trong giai đoạn 1997 – 2000, tỷ lệ BHSS thấp nhất là 0,55% tại Qatar và cao nhất là 17,5% tại Honduras. Hàng năm có khoảng 529.000 phụ nữ tử vong trong quá trình mang thai và sinh đẻ trong đó khoảng 100.000 trường hợp tử vong do nguyên nhân BHSS, đặc biệt trong đó khoảng 99% lại xảy ra ở các nước đang phát triển. Thậm chí ở một số Quốc gia, tỷ lệ tử vong mẹ do BHSS chiếm hơn 50% so với tỷ lệ tử vong chung, cụ thể tại Indonesia 43%, Philippine và Guatemala là 53% [5-14]. Ở Việt Nam, thống kê Viện Bảo vệ Bà mẹ và trẻ sơ sinh trong những năm 1986 – 1990 tử vong do BHSS chiếm đến 27%, tỷ lệ này giảm nhanh xuống còn 1,3% ở các năm 1996 – 2001[6].

Khoảng 60% các trường hợp tử vong mẹ trong thai kỳ xảy ra ở thời kỳ hậu sản và gần một nửa trong đó là xảy ra trong vòng 24 giờ đầu sau sinh liên quan đến giai đoạn 3 của chuyển dạ (thời kỳ bong, sổ rau) và BHSS.

Ở những sản phụ bình thường, trung bình lượng máu mất ở giai đoạn này dưới 300ml. BHSS được định nghĩa là khi lượng máu mất xuất phát từ ống đẻ lớn hơn hoặc bằng 500ml trong vòng 24 giờ sau sinh, và BHSS nặng là khi lượng máu mất từ 1.000ml trở lên. Một trong những Mục tiêu phát triển Thiên niên kỷ 2000 là giảm $\frac{3}{4}$ các trường hợp tử vong mẹ vào năm 2015, tức là tỷ lệ tử vong mẹ do BHSS giảm còn khoảng 400 trường hợp trên 100.000 sinh sống. Để thực hiện được mục tiêu đó, điều tất yếu phải đạt được là giảm được tỷ lệ tử vong mẹ liên quan đến BHSS, và trọng tâm là ở các nước đang phát triển [5-14-15].

Dự phòng BHSS là một trong những trọng tâm của vấn đề. Mặc dù BHSS là một biến chứng có thể xảy ra có tính bất ngờ, đột ngột, xảy ra ngay sau khi sổ thai, trong thời kỳ bong và sổ rau hoặc cả trong thời kỳ hậu sản tuy nhiên các biện pháp dự phòng BHSS luôn tỏ ra có hiệu quả. Dự phòng tốt trước các trường hợp có yếu tố nguy cơ BHSS, xử trí tích cực ngay giai đoạn bong và sổ rau để hạn chế tình trạng mất máu sau sinh, phát hiện và xử trí kịp thời, hữu hiệu các trường hợp BHSS là những biện pháp để góp phần giảm tỷ lệ tử vong mẹ do BHSS.

Các thử nghiệm có những bằng chứng hữu ích trong dự phòng BHSS đã được khuyến cáo áp dụng như xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ [9]. Bên cạnh đó, các thuốc sử dụng trong chuyển dạ nhằm phòng ngừa BHSS cũng không ngừng nghiên cứu và thử nghiệm. Từ trước đến nay Oxytocin là lựa chọn hàng đầu vì có tác dụng nhanh, hiệu quả và giá thành hợp lý, Ergometrin, Misoprosstol cũng đã được nghiên cứu và đưa vào sử dụng trong dự phòng và điều trị BHSS. Carbetocin bắt đầu được áp dụng trong dự phòng BHSS trên thế giới từ năm 2004 [13], là chất đồng vận của Oxytocin, đã được chứng minh có độ dung nạp tốt, an toàn và với thời gian tác dụng kéo dài Carbetocin hứa hẹn mang lại những hiệu quả mới trong dự phòng BHSS.

Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

Băng huyết sau sinh là nguyên nhân phổ biến nhất trên toàn thế giới tử vong mẹ. Hầu hết các trường hợp mắc và tử vong do BHSS thường xảy ra trong 24 giờ đầu sau sinh. Về mặt thời gian, BHSS được phân loại thành BHSS nguyên phát tức là chảy máu trong vòng 24 giờ sau sinh nguyên nhân thường liên quan đến rối loạn co bóp tử cung, rối loạn bong sổ rau, chấn thương đường sinh dục, rối loạn đông chảy máu và lộn lộn tử cung. BHSS thứ phát là mất máu xảy ra từ thời điểm sau 24 giờ sau sinh đến 6 tuần, thường liên quan đến sót tổ chức rau, màng ối, nhiễm trùng, do bong các mô chết tử ống đẻ (có thể cổ tử cung, âm đạo, hiếm gặp tử bàng quang, trực tràng) và do chảy máu từ các thương tổn cấu trúc do trong mổ lấy thai, mổ vỡ tử cung bảo tồn [14].

Đờ tử cung là nguyên nhân thường gặp nhất đã được xác định gây BHSS, đờ tử cung còn phục hồi khi tình trạng cơ tử cung bị giảm trương lực, tử cung co hồi kém

nhưng còn đáp ứng với các kích thích cơ học và thuốc. Đờ tử cung không hồi phục khi cơ tử cung không còn đáp ứng với các kích thích cơ học và thuốc. Các yếu tố nguy cơ đờ tử cung gây BHSS chủ yếu gồm mang thai lớn và mang thai nhiều lần. Tuy nhiên, BHSS có thể xảy ra ở bất cứ phụ nữ nào mà không hề có yếu tố nguy cơ trên lâm sàng cũng như tiền sử trước đó. Nguy cơ đờ tử cung ở những trường hợp:

- Sản phụ suy nhược, thiếu máu, tăng huyết áp, tiền sản giật...
- Nhược cơ tử cung do chuyển dạ kéo dài.
- Tử cung giãn quá mức do song thai, đa ối, thai to.
- Tử cung mất trương lực sau khi đẻ quá nhanh.
- Sốt rau, màng rau trong buồng tử cung
- Bất thường tử cung: u xơ, tử cung dị dạng.
- Đờ tử cung do sử dụng thuốc: Sau gây mê bằng các thuốc mê họ Halothane, sử dụng Betamimetic, dùng ôxytôxin không liên tục sau khi mổ thai.

Các thuốc co hồi tử cung trong dự phòng và điều trị BHSS

Chiến lược hiện nay đang áp dụng trong dự phòng BHSS chủ yếu là sử dụng các thuốc tăng cường sự co bóp, co hồi tử cung sau mổ lấy thai và sau sinh đường âm đạo [13].

Oxytocin

Oxytocin hiện là thuốc được sử dụng rộng rãi nhất, từ trước đến nay là lựa chọn hàng đầu trong dự phòng và điều trị BHSS vì tác dụng gây co tử cung nhanh, an toàn và giá thành hợp lý. Oxytocin tổng hợp hoạt động như hormon tự nhiên được sản xuất bởi thùy sau của tuyến Yên, nhưng Oxytocin tổng hợp lại không có các tác dụng phụ như các chế phẩm tự nhiên. Tác dụng

Oxytocin dựa trên kích thích gián tiếp lên cơ bóp cơ trơn tử cung bằng cách làm tăng tính thấm natri của sợi cơ trơn tử cung. Sau khi tiêm tĩnh mạch Oxytocin, tử cung đáp ứng hầu như ngay lập tức và giảm xuống trong vòng 1 giờ, đối với tiêm bắp, thời gian tử cung đáp ứng trong vòng 3 – 5 phút [8-13]. Khả năng dự phòng và kiểm soát sự chảy máu do đờ tử cung trong điều trị BHSS ở giai đoạn 3 chuyển dạ cũng như dự phòng trong mổ lấy thai đã được khẳng định và áp dụng rộng rãi trên thế giới. Tuy nhiên, Oxytocine bị phá hủy bởi enzym chymotrypsin tại hệ tiêu hóa nên không được dùng đường uống và nhược điểm quan trọng là thời gian tác dụng ngắn nên để đạt được hiệu quả gây co cơ tử cung cần thiết đòi hỏi phải lặp lại liều tác dụng hoặc truyền duy trì liên tục trong quá trình điều trị. Điều đó gây bất lợi và tăng các nguy cơ như ngộ độc nước, quá tải dịch truyền. Trong cơ thể Oxytocin cũng dễ bị phá hủy bởi enzym peptidase, nên thời gian tác dụng ngắn. Thời gian bán hủy chỉ từ 4 đến 10 phút, và kéo dài 2 – 3 giờ sau sử dụng [10].

Ergometrin và Prostaglandins

Ergometrin là ergot alkaloids cũng đã được chứng minh có hiệu quả gây co cơ tử cung, làm giảm mất máu và ngăn ngừa BHSS và thời gian tác dụng kéo dài hơn Oxytocin. Sử dụng Ergometrin tiêm bắp trong xử trí tích cực giai đoạn 3 chuyển dạ có liên quan với giảm đáng kể nguy cơ băng huyết sau sanh nặng (<1000 ml máu mất) so với tiêm bắp oxytocin [13]. Mặc dù Ergometrin tiêm bắp cũng không kém phần hiệu quả như Oxytocin truyền tĩnh mạch. Tuy nhiên, thời gian bắt đầu tác dụng của Ergometrin chậm hơn Oxytocin và bị hạn chế sử dụng do có nhiều tác dụng phụ bao gồm nôn, tăng huyết áp do sự kích thích cơ trơn và cơ mạch đặc biệt khi sử dụng đường tiêm tĩnh mạch.

Prostaglandins là nhóm hợp chất được

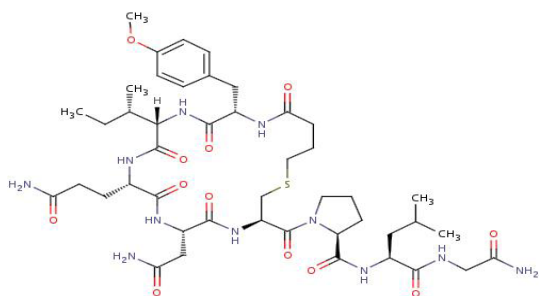
enzyme hóa từ các acid béo, là một chất trung gian có nhiều hiệu ứng sinh lý như co dẫn các cơ trơn. Sản phẩm hiện này đang được sử dụng khá phổ biến là Misoprostol, một chất đồng vận tổng hợp của Prostaglandin E1(PGDE1), cũng được đề xuất sử dụng để phòng BHSS. Tuy nhiên, sử dụng Misoprostol đường miệng hoặc đường trực tràng đã được chứng minh có hiệu quả thấp hơn so với các thuốc khác trong dự phòng chảy máu ồ ạt sau sinh đường âm đạo và liên quan đến tỷ lệ sốt, rét run sau sử dụng đặc biệt là tình trạng sốt cao [6-13]. Chính những yếu tố này làm cho Misoprostol không phù hợp cho dự phòng thường quy BHSS ở các nước đang phát triển, mặc dù chi phí thấp và dễ sử dụng.

Carbetocin

Carbetocin là một đồng vận nonapeptide tổng hợp của Oxytocin tác dụng kéo dài với các đặc tính của chất chủ vận, được mô tả từ năm 1987 và hiện đang được áp dụng trong dự phòng BHSS trên nhiều quốc gia. Các đặc tính lâm sàng và dược lý học của Carbetocin giống với các đặc tính của Oxytocin có trong tự nhiên. Carbetocin gắn vào thụ thể Oxytocin có trên cơ trơn tử cung, dẫn đến hiện tượng co cơ tử cung, làm tăng tần số các cơn co hiện có và làm tăng trương lực tử cung. Thuốc có thời gian bán hủy dài hơn từ 4 đến 10 lần so với Oxytocin nên tác dụng co cơ tử cung kéo dài hơn. Giống như Oxytocin, Carbetocin bắt đầu có tác dụng co cơ tử cung sau tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 đến 2 phút. Toàn bộ thời gian tác dụng trên hoạt tính của tử cung khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn Carbetocin là khoảng 1 giờ, 2 giờ nếu tiêm bắp. Điều đó cho thấy Carbetocin có thể tác động kéo dài đủ để ngăn ngừa xuất huyết hậu sản trong giai đoạn ngay sau khi sinh và so với Oxytocin. Carbetocin tạo ra đáp ứng co tử cung kéo dài khi được dùng sau khi sinh, cả

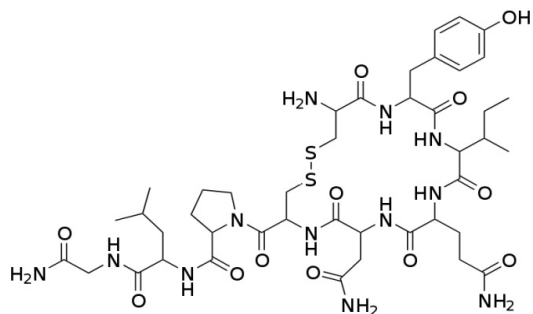
về cường độ lẫn tần số các cơn co tử cung. Liệu Carbetocin được sử dụng trong giai đoạn III là một liệu duy nhất 100 microgram tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Với liều đơn

này, Carbetocin có hiệu quả tương tự như truyền Oxytocin tĩnh mạch liên tục trong 16 giờ để phòng ngừa đờ tử cung trong mổ lấy thai hoặc sau sinh [4-13].



1-((4*R*,7*S*,10*S*,13*S*,16*S*,19*R*)-19-amino-7-(2-amino-2-oxoethyl)-10-(3-amino-3-oxopropyl)-16-(4-hydroxybenzoyl)-13-[(1*S*)-1-methylpropyl]-6,9,12,15,18-pentaoxo-1,2-dithia-5,8,11,14,17-pentazacycloicosan-4-yl)carbonyl)-L-prolyl-L-leucylglycinamide

Oxytocin



(2*S*)-1-[(3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,15*S*)-12-[(2*S*)-butan-2-yl]-9-(2-carbamoyl-ethyl)-6-(carbamoylmethyl)-15-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-16-methyl-5,8,11,14,17-pentaoxo-1-thia-4,7,10,13,16-pentazacycloicosan-3-carbonyl]-N-[(1*S*)-1-(carbamoylmethylcarbamoyl)-3-methyl-butyl]pyrrolidine-2-carboxamide

Carbetocin

Hình 1. Cấu trúc phân tử của Carbetocin và Oxytocin

Các hạn chế sử dụng Carbetocin tương tự như Oxytocin, không dùng trong trường hợp quá mẫn với Oxytocin, những bệnh nhân bị bệnh mạch máu, đặc biệt là bệnh động mạch vành. Sử dụng Carbetocin không đúng trong khi có thai trên lý thuyết có thể có các triệu chứng giống quá liều Oxytocin bao gồm cả quá kích thích tử cung với các cơn co mạnh, tăng trương lực hoặc kéo dài, giảm tưới máu tử cung – rau, chậm nhịp tim thai. Do thời gian tác dụng dài nên không thể dùng các cơn co tử cung tạo ra do Carbetocin bằng cách ngừng dùng thuốc. Vì vậy không được bắt đầu sử dụng Carbetocin trước khi sinh nhưng có thể được dùng trước hoặc sau khi mổ rau. Những trường hợp không có cơn co tử cung đầy đủ sau khi tiêm một liều đơn Carbetocin, khuyến cáo đưa ra là không nên dùng lặp lại Carbetocin và có thể điều trị tích cực hơn bằng cách dùng thêm liều của các thuốc khác làm tăng trương lực tử cung như Oxytocin hoặc Ergometrin.

Sử dụng Carbetocin trong dự phòng BHSS

Dự phòng BHSS sau mổ lấy thai

Carbetocin được chấp thuận sử dụng ở 23 quốc gia trong dự phòng đờ tử cung và BHSS nặng sau mổ lấy thai có gây tê tủy sống hoặc gây tê ngoài màng cứng. Một nghiên cứu mù đôi ở Canada trên 57 sản phụ so sánh hiệu quả dự phòng BHSS và an toàn của Carbetocin và Oxytocin trên nhóm sản phụ mổ lấy thai. Liều duy nhất Carbetocin 100 microgram đường tĩnh mạch và truyền tĩnh mạch Oxytocin trong 16 giờ (32.5IU Oxytocin) nhằm kiểm soát lượng máu mất sau mổ. Kết quả không có sự khác biệt về lượng máu mất trung bình giữa hai nhóm, tuy nhiên số lượng sản phụ mất máu ≥ 200 ml ở nhóm sử dụng Carbetocin (53%) ít hơn nhóm sử dụng Oxytocin (79%), ($p=0,041$). Một nghiên cứu khác trên 694 sản phụ cũng tại Canada cho thấy Carbetocin liều 100 microgram tĩnh mạch có hiệu quả hơn truyền liên tục Oxytocin 20IU liên

tục trong 8 giờ để dự phòng BHSS ở sản phụ mổ lấy thai và cũng giảm đáng kể các can thiệp hơn Oxytocin [2]. Một nghiên cứu khác tại Mexico đánh giá vai trò của Carbetocin và Oxytocin trong dự phòng BHSS ở nhóm sản phụ mổ lấy thai có nguy cơ cao đẻ tử cung. Yếu tố nguy cơ bao gồm thai to, đa ối, đa thai, mang thai nhiều lần, viêm màng ối, chuyển dạ kéo dài, u xơ tử cung. Có 77 sản phụ sử dụng carbetocin và 75 sản phụ dùng Oxytocin. Kết quả cho thấy có giảm đáng kể sản phụ đẻ tử cung ở nhóm dùng Carbetocin (8%) so với nhóm dùng Oxytocin (19%), ($p < 0,0001$). Mất máu trên 500ml chỉ quan sát có ở nhóm dùng Oxytocin [1-8].

Dự phòng BHSS sản phụ sinh đường âm đạo

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 180 sản phụ theo dõi sinh đường âm đạo có trên một yếu tố nguy cơ đẻ tử cung tại Canada. Nhóm dùng Carbetocin 100 microgam tiêm bắp, 83 sản phụ, và nhóm dùng Oxytocin truyền tĩnh mạch 2 giờ, 10 đơn vị, 77 sản phụ. Kết quả không có sự khác biệt giữa hai nhóm về sử dụng thêm các thuốc go tử cung nhưng giảm có ý nghĩa nhu cầu xoa bóp tử cung ở nhóm dùng Carbetocin (43,4%) so với nhóm dùng Oxytocin (62,3%), ($p < 0,025$). Các thay đổi khác không có ý nghĩa về Hemoglobin, hematocrite 24 giờ sau sinh giữa hai nhóm [3-9].

Tính an toàn

Carbetocin tương tự Oxytocin. Tuy nhiên, tỷ lệ nhức đầu nhóm dùng Carbetocin (7,2%) thấp hơn 2 lần với Oxytocin (14,3%). Không gặp triệu chứng nôn và buồn nôn ở nhóm dùng Carbetocin. Ngược lại, đau bụng chỉ được báo cáo ở sản phụ dùng Carbetocin (6%). So sánh các tác dụng phụ với Carbetocin, nhóm Ergometrin tăng gấp ba lần tỷ lệ buồn nôn và nôn. Phù mắt và

đau ở chỗ tiêm chỉ được báo cáo ở nhóm dùng Ergometrin (2% và 0,7%). Tăng huyết áp tại thời điểm 30 và 60 phút sau khi dùng là 5,3% và 4% ở nhóm Ergometrin, trong khi tăng huyết áp không quan sát thấy trong nhóm Carbetocin [2-10]. Một nghiên cứu mù đôi của tác giả Moertl và cộng sự tiến hành trên 56 sản phụ mổ lấy thai được gây tê tủy sống so sánh chi tiết tác động huyết động của Carbetocin và Oxytocin. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có nghĩa thống kê về tác động huyết động của hai loại thuốc. Tác động tối đa được ghi nhận sau 30-40 giây: nhịp tim tăng $17,98 \pm 2,53$ nhịp/phút ở nhóm Oxytocin và $14,20 \pm 2,45$ nhịp/phút ở nhóm Carbetocin. Huyết áp tâm thu giảm $26,80 \pm 2,82$ mmHg ở nhóm Oxytocin so với $22,98 \pm 2,75$ mmHg ở nhóm Carbetocin. Sau thời điểm tác dụng tối đa, nhịp tim và huyết áp của bệnh nhân ở nhóm Carbetocin dần trở về giá trị khởi điểm mà không gây triệu chứng gì, trong khi ở nhóm bệnh nhân Oxytocin có ghi nhận nhịp tim chậm (giảm $6,8 \pm 1,92$ nhịp/phút) ở thời điểm 200 giây sau khi tiêm. Độ an toàn là tương đương ở hai nhóm bệnh nhân, không có các tác dụng bất lợi khác được ghi nhận [8].

Phân tích Cochrane

Để xác định giá hiệu quả của chất đồng vận của Oxytocin sử dụng gây co hồi tử cung trong phòng ngừa BHSS cũng như đánh giá đường dùng, liều lượng tối ưu, phân tích Cochrane 2007 dựa trên dữ liệu Thư viện Cochrane 2006, Số 2, MEDLINE từ 1966 đến tháng 6 năm 2006 và EMBASE từ 1974 đến tháng 6 năm 2006. Bốn nghiên cứu trên 1.037 phụ nữ trong đó 3 nghiên cứu ở những trường hợp mổ lấy thai và một nghiên cứu ở đối tượng sinh thường đường âm đạo. Nguy cơ BHSS là giống nhau giữa hai nhóm sử dụng Oxytocin và Carbetocin ở những đối tượng nghiên cứu. Kết quả sử

dụng Carbetocin làm giảm có ý nghĩa thống kê về nhu cầu sử dụng thêm các liệu pháp co hồi tử cung trong nhóm mổ lấy thai so với sử dụng Oxytocin (RR 0.44; KTC 95%, 0.25 to 0.78) tuy nhiên lại không có ý nghĩa trong nhóm sinh đường âm đạo. Carbetocin cũng liên quan đến giảm nhu cầu xoa bóp tử cung ở hai nhóm sinh đường âm đạo và mổ lấy thai (RR 0.38; 95% CI, 0.18-0.80) và (RR 0.70; KTC 95%, 0.51-0.94). Tuy nhiên, về liều lượng kết quả nghiên cứu cũng chỉ ghi nhận trong một nghiên cứu mổ lấy thai và duy nhất một nghiên cứu sinh đường âm đạo. Số liệu tổng hợp từ các thử nghiệm đã không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các tác dụng phụ giữa Carbetocin và Oxytocin. Kết luận đưa ra là Carbetocin liều lượng 100 microgram đường tĩnh mạch là hiệu quả tương đương Oxytocin trong dự phòng BHSS. Tuy nhiên Carbetocin làm giảm nhu cầu sử dụng thêm các thuốc gây co hồi tử cung và nhu cầu xoa bóp tử cung, chưa đủ bằng chứng về các tác dụng không mong muốn giữa Oxytocin và Carbetocin [12].

Tiếp tục dựa trên các bằng chứng, phân tích Cochrane 2012 dựa trên dữ liệu Thư viện Cochrane 2011, số 4, Issue 1, MEDLINE từ 1966 đến 1 tháng 3 năm 2011 và EMBASE từ 1974 đến 1 tháng 3 năm 2011 [12]. Các dữ liệu lựa chọn là những thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh chất chủ vận Oxytocin (Carbetocin) với các tác nhân co hồi tử cung khác hoặc với giả dược hoặc không điều trị trong dự phòng BHSS. Bao gồm 11 thử nghiệm trên 2.635 phụ nữ. Có sáu thử nghiệm so sánh Carbetocin và Oxytocin trong đó gồm bốn thử nghiệm nghiên cứu trên các đối tượng mổ lấy thai và một thử nghiệm trên những đối tượng theo dõi sinh đường âm đạo và một thử nghiệm không nêu rõ phương thức sinh rõ ràng. Liều Carbetocin

trong các thử nghiệm là 100 microgram đường tĩnh mạch trong khi đó Oxytocin sử dụng đường tĩnh mạch với các liều lượng khác nhau. Bốn thử nghiệm khác so sánh tiêm bắp Carbetocin đường và tiêm bắp Ergometrin ở những thai nữ theo dõi chuyển dạ sinh đường âm đạo. Ba thử nghiệm được tiến hành trên những sản phụ không có nguy cơ BHSS và chỉ một thử nghiệm được tiến hành trên những sản phụ có nguy cơ BHSS. Một thử nghiệm khác so sánh Carbetocin đường tĩnh mạch và giả dược.

Kết quả trong 4 thử nghiệm với 1.173 sản phụ, sử dụng Carbetocin là giảm có ý nghĩa nhu cầu sử dụng các thuốc gây co hồi tử cung khác ở nhóm mổ lấy thai (RR 0.62; KTC 95%, 0.44 - 0.88). Tuy nhiên lại không có ý nghĩa ở nhóm sinh đường âm đạo. So sánh với nhóm sử dụng Oxytocin, Carbetocin liên quan đến giảm nhu cầu xoa bóp tử cung ở cả hai nhóm mổ lấy thai trong (RR 0.54; KTC 95%, 0.37 - 0.79, hai thử nghiệm với 739 sản phụ) và sinh đường âm đạo (RR 0.70; KTC 95%, 0.51 - 0.94, một thử nghiệm với 160 sản phụ). Số liệu tổng hợp cũng cho thấy Carbetocin làm giảm nguy cơ BHSS so với Oxytocin ở những sản phụ mổ lấy thai (RR 0,55; KTC 95% 0,31-0,95, ba thử nghiệm với 820 sản phụ). Tuy vậy, vẫn còn giới hạn về số lượng cũng như nguy cơ sai lệch trong các nghiên cứu. So sánh giữa Carbetocin và Ergometrin cho thấy nhóm sử dụng Carbetocin có lượng máu mất trung bình ít hơn nhóm sử dụng Ergometrin (MD-mean difference: -48.84ml; KTC 95%, -94.82 to -2.85, trong bốn thử nghiệm trên 1.030 sản phụ). Nhu cầu sử dụng các thuốc gây co hồi tử cung là không khác nhau ở hai nhóm này. Về mức độ an toàn, nguy cơ tác dụng phụ như buồn nôn và nôn thấp hơn đáng kể trong nhóm sử dụng Carbetocin: buồn nôn RR 0,24, KTC 95%, 0,15-0,40,

nôn: RR 0.21; KTC 95%, 0,11-0,39, bốn thử nghiệm, 1.030 phụ nữ. Tỷ lệ tăng huyết áp sau sinh thấp hơn có ý nghĩa ở những sản phụ sử dụng Carbetocin với nhóm sử dụng Ergometrin.

Kết luận

Các kết quả đầy hứa hẹn từ các nghiên cứu cho thấy rằng Carbetocin có thể trở thành thuốc được lựa chọn để phòng ngừa BHSS. Có bằng chứng cho thấy liều sử dụng Carbetocin 100 microgram đường tĩnh mạch

hiệu quả hơn so với oxytocin để dự phòng BHSS ở sản phụ mổ lấy thai và những sản phụ sinh đường âm đạo có nguy cơ đờ tử cung cao. Carbetocin có liên quan với lượng máu mất ít hơn so với Ergometrin trong dự phòng BHSS ở sản phụ theo dõi sinh đường âm đạo và tác dụng phụ cũng ít hơn so với Ergometrin. Tuy nhiên cần thiết có thêm những thử nghiệm để củng cố thêm kết quả này và những nghiên cứu phân tích về hiệu quả kinh tế của Carbetocin khi áp dụng trong lâm sàng để dự phòng BHSS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt LP, Draycott T, Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG*. 2010;117:929-936.
2. Boucher M, Horbay GLA, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, Wassenar W, Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol* 1998;18:202-7.
3. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Vann J, Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynecol Can* 2004;26:481-8.
4. Huỳnh Thị Kim Chi, Lê Anh Tài, So sánh hiệu quả của Duratocin và Oxytocin trong phòng ngừa băng huyết sau sinh. *Tạp chí Phụ sản*. 2011;9(3):35-39
5. Christopher B-Linch, Loius G.Keith, Andre B.Lalonde, Mahantesh Karosi, A Texbook of Postpartum hemorrhage. Sapiens Publishing 2006:2-17
6. Văn Thị Kim Huê, Đánh giá hiệu quả của phương pháp xử trí tích cực giai đoạn 3 của chuyển dạ trong dự phòng băng huyết sau sinh. *Tạp chí Phụ sản*. 2012.10(1):37-44
7. Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomized trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2006;113:1459-64.
8. Moertl M.G, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang C, Schlembach D, Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG* 2011; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03022.x.
9. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I, The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labor: an overview of the evidence from controlled clinical

- trials. *Br J Obstet Gynecol.* 1988;95:3-16.
10. Rath W, Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue Carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Nov;147(1):15-20.
 11. Su LL, Chong YS, Samuel M, Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD005457.
 12. Su LL, Chong YS, Samuel M, Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul; 18(3):CD005457.
 13. Werner Rath, Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2009; 147: 15–20
 14. Who, Managing postpartum haemorrhage. Education material for teachers of midwifery: midwifery education modules. 2nd. 2008.
 15. Who, WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. 2009.