

NGHIÊN CỨU NGẪU NHIÊN, MÙ ĐÔI VỀ HIỆU QUẢ SỬ DỤNG ATOSIBAN KHI CHUYỂN PHÔI TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Hồ Mạnh Tường^(1,2), Giang Huỳnh Như^(1,2), Nguyễn Thị Ngọc Nhân⁽²⁾, Lâm Anh Tuấn⁽²⁾, Lương Thiên Nghĩa⁽¹⁾, Vương Thị Ngọc Lan^(1,3)

(1) Trung tâm Nghiên cứu di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y Đại học Quốc gia TP.HCM, (2) IVFAS, Bệnh viện An Sinh, (3) Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP.HCM

Tóm tắt

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của việc sử dụng atosiban trong khi chuyển chuyển phôi đối với bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) bình thường. Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi. Tổng cộng 300 bệnh nhân TTTON tiên lượng bình thường, được thực hiện ICSI và có chuyển phôi tươi được chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị atosiban và nhóm chứng. Với nhóm atosiban, 150 bệnh nhân được truyền atosiban, pha trong nước muối sinh lý, từ 30 phút trước khi chuyển phôi cho đến khoảng 2 giờ sau chuyển phôi. Tổng liều atosiban là 37,5mg. Trong nhóm chứng, 150 bệnh nhân được truyền nước muối sinh lý theo cách dùng tương tự như truyền atosiban. Tỷ lệ có thai lâm sàng có khuynh hướng cao hơn ở nhóm atosiban, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (53,3% vs. 46,7%; $p = 0,248$). Tỷ lệ làm tổ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm (22,9% vs. 23,7%; $p = 0,79$). Kết quả của nghiên cứu cho thấy atosiban không cải thiện có ý nghĩa thống kê tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ trên các bệnh nhân TTTON tiên lượng tốt và trung bình.

Abstract

A RANDOMIZED DOUBLE BLIND STUDY ON

Đặt vấn đề

Chuyển phôi là bước cuối cùng trong TTTON. Khả năng thành công sau chuyển phôi phụ thuộc vào chất lượng phôi, sự chấp nhận của nội mạc tử cung và co thắt của tử cung. Sự co thắt của tử cung đóng một vai trò quan trọng trong quá trình làm tổ của phôi. [1] Tử cung co thắt nhiều có thể tống phôi ra khỏi buồng tử cung và làm phôi không có cơ hội làm tổ. Cơ co tử cung càng tăng thì tỉ lệ làm tổ của phôi và tỉ lệ có thai giảm. [2]

Nồng độ estradiol cao trong khi kích thích buồng trứng có thể làm nội mạc tử cung tăng tiết oxytocin, tạo nhiều thụ thể oxytocin, gián tiếp tăng sản xuất và

THE EFFICACY OF ATOSIBAN USE DURING EMBRYO TRANSFER IN IN-VITRO FERTILIZATION

This study aimed to verify the efficacy of atosiban used during embryo transfer on pregnancy rate in normal IVF patients. It was a randomized, double blind study. A total 300 normal IVF patients women undergoing intracytoplasmic sperm injection, who had embryos transferred, were randomly allocated into treatment and control groups. The atosiban group, including 150 patients, received intravenous administration of atosiban from 30 minutes before embryo transfer until 2 hours after transfer. Total administered dose of atosiban was 37.5 mg. In the control group, the same number of cycles was administered with normal saline instead of atosiban solution. The clinical pregnancy rate (PR) per cycle seems to be higher in the atosiban group, yet the difference was not significant (53.3% vs. 46.7%, $p = 0.248$). The implantation rates (IR) were not significantly different between two groups (22.9% vs. 23.7%, $p = 0.79$). These results of the study have indicated that atosiban does not have significant effects on the pregnancy and implantation rates in normal IVF patients.

Key words: atosiban, clinical pregnancy rate, implantation rate, IVF, embryo transfer

phóng thích PGF2a.^{[3],[4]} Số liệu một nghiên cứu trước đây cho thấy cơ co tử cung ở những bệnh nhân làm TTTON, đo trước chuyển phôi, tăng gấp 6 lần so với thời điểm rụng trứng của chu kỳ tự nhiên. [5]. [2] Ước tính rằng khoảng 30% bệnh nhân chuyển phôi có sự gia tăng đáng kể cơ co tử cung. Cơ co tử cung cũng có thể tăng sau khi đụng chạm cổ tử cung nhiều trong những trường hợp chuyển phôi khó. [2]

Sử dụng các thuốc ức chế cơ co tử cung vào thời điểm chuyển phôi là một hướng can thiệp tiềm năng để giúp tăng tỉ lệ thành công của TTTON. Tuy nhiên, các báo cáo sử dụng các thuốc như đồng vận beta và kháng viêm không steroid chưa cho thấy kết quả rõ

riệt.^{[6],[7],[8]} Cơ co tử cung có liên quan đến oxytocin, do đó, ức chế thụ thể oxytocin có thể cải thiện tỉ lệ thành công của TTON bằng cách giảm cơ co tử cung, can thiệp vào hệ thống PGF2a/oxytocin và có thể cải thiện tưới máu nội mạc tử cung.^[9]

Atosiban là một chất đối vận kết hợp oxytocin/vasopressin. Atosiban hiện được chỉ định cho thai phụ dọa sinh non. Trong nhiều nghiên cứu thuốc được chứng minh là có thể giảm tần suất và cường độ cơn co tử cung trong chuyển phối.^{[10],[11],[12]} Atosiban không có tác động gây hại trên phôi ở nồng độ cao gấp 50 lần nồng độ điều trị.^[13] Thử nghiệm trên tinh trùng người bằng xét nghiệm độ di động tinh trùng cho thấy thuốc không có tác dụng phụ nào.

Trường hợp đầu tiên sử dụng atosiban trên lâm sàng sau chuyển phối được Pierzynski và cộng sự báo cáo năm 2007.^[14] Trong báo cáo này, atosiban được sử dụng cho một phụ nữ 42 tuổi, thất bại qua 8 lần chuyển phối trước đó với tổng cộng phôi chuyển là 12 phôi chất lượng tốt, và kết quả là bệnh nhân có thai ở chu kỳ sử dụng Atosiban. Liang và cộng sự báo cáo một trường hợp thành công khác với Atosiban trên bệnh nhân trước đó thất bại làm tổ nhiều lần mặc dù phôi tốt.^[15] Moraloglu và cộng sự báo cáo một thử nghiệm lâm sàng đối chứng trên 180 bệnh nhân TTON. Kết quả cho thấy phác đồ truyền tinh mạch tổng liều 37,5 mg atosiban trước chuyển phối và kéo dài đến 2 giờ sau chuyển phối cải thiện có ý nghĩa thống kê cả tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ thai lâm sàng.^[16]

Hiện nay các trung tâm lớn TTON ở Hà Nội và TPHCM. cũng đang sử dụng nhiều loại thuốc giảm co khác nhau sau chuyển phối theo kinh nghiệm. Gần đây chúng tôi thực hiện một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đánh giá hiệu quả của atosiban trên các trường hợp thất bại làm tổ nhiều lần tại Việt Nam cho thấy atosiban làm giảm cơ co tử cung và cải thiện tỉ lệ có thai sau chuyển phối trên bệnh nhân thất bại nhiều lần.^[17]

Tuy nhiên, cho đến nay ở Việt Nam nói riêng và khu vực châu Á nói chung, chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nào về hiệu quả của Atosiban sau chuyển phối TTON trên bệnh nhân TTON bình thường. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của atosiban trên tỉ lệ thành công của TTON. Mục tiêu nghiên cứu là so sánh tỉ lệ thai lâm sàng sau TTON giữa các bệnh nhân có truyền atosiban và bệnh nhân truyền dịch đơn thuần trước và sau chuyển phối.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đề tài do Trung tâm nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y Đại học Quốc gia TPHCM (CGRH) quản lý, phối hợp với các nghiên cứu viên tại Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện An Sinh TPHCM (IVFAS) để thực hiện. Đây là một nhánh của nghiên cứu đa trung tâm kết hợp giữa Đại học Hong Kong (Hong Kong), Khoa Y Đại học Quốc gia TPHCM. (Việt Nam) và Southern Medical University (Trung Quốc).

Thiết kế nghiên cứu là ngẫu nhiên, mù đôi. Bệnh nhân được giải thích và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân được truyền dịch và thuốc miễn phí.

Cách nhận bệnh

Các bệnh nhân đến điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) tại Đơn vị IVFAS (Bệnh viện An Sinh), chuẩn bị chuyển phối, trong thời gian nghiên cứu sẽ được mời vào nghiên cứu nếu thỏa tiêu chuẩn nhận và không có các tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn nhận bệnh

- Bệnh nhân chuẩn bị điều trị TTON
- Tuổi <43
- Buồng tử cung bình thường trên khảo sát siêu âm
- Có ít nhất 1 phôi chất lượng tốt được cấy vào tử cung

Tiêu chuẩn loại

- Đã thất bại từ 3 lần IVF trở lên
- Xin trứng
- IVM
- Ngưng chuyển phôi do nội mạc tử cung không thuận lợi hoặc nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng
- Chuyển phôi sau ngày 2 (ngày 3 đến phôi nang)
- Chu kỳ trước đã tham gia nghiên cứu

Cỡ mẫu

Tỉ lệ thai lâm sàng sau TTON ước tính của chúng tôi với dân số nghiên cứu là 35% trên số chuyển phối tươi. Giả thuyết atosiban có thể giúp tăng 18% tỉ lệ sinh sống tính trên chuyển phối (Moraloglu et al., 2010). Như vậy cần tối thiểu 130 bệnh nhân ở mỗi nhóm, với độ mạnh 80% và ý nghĩa 5% (Sigmastat, Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA).

Cách chọn ngẫu nhiên

Vào ngày chuyển phối bệnh nhân sẽ được tư vấn

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân ở hai nhóm

Đặc tính	Nhóm Atosiban (n=150)	Nhóm chứng (n=150)	P
Tuổi vợ (năm)	30,9 +/- 4,1	30,8 +/- 5,6	0,87
Thời gian hiếm muộn (năm)	4,6 +/- 3,4	4,7 +/- 3,1	0,93
Loại hiếm muộn (nguyên phát)	72%	68,6%	0,28

và cam kết tham gia nghiên cứu. Sau đó, bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm atosiban và nhóm chứng. Bệnh nhân sau khi hoàn tất thủ tục nhận vào nghiên cứu sẽ nhận số thứ tự tuần tự của nghiên cứu. Việc phân ngẫu nhiên 2 nhóm sẽ dựa trên phương pháp ngẫu nhiên (ngẫu nhiên theo block 4) của nghiên cứu. Việc tiêm truyền thuốc hoặc dịch truyền sẽ được thực hiện bởi hai nữ hộ sinh/điều dưỡng. Cả bệnh nhân và bác sĩ sẽ không biết bệnh nhân thuộc nhóm nào. Việc mở mù chỉ được thực hiện sau khi kết thúc thu thập số liệu của nghiên cứu.

Cách cho thuốc trước và sau chuyển phôi

Bệnh nhân thuộc nhóm atosiban sẽ được truyền atosiban 30 phút trước với liều khởi đầu là 6,75mg. Sau đó, thuốc được pha loãng trong dung dịch muối sinh lý để truyền tĩnh mạch tiếp tục với liều 18 mg/giờ trong khoảng 30 phút, đến khi chuyển phôi (bơm tiêm điện). Sau khi chuyển phôi, liều atosiban được giảm xuống còn 6 mg/giờ, trong khoảng 2 giờ. Tổng liều atosiban sử dụng trước và sau chuyển phôi là 37,5mg. Tổng lượng dung dịch sinh lý tiêm truyền tĩnh mạch là 50ml. Nhóm đối chứng sẽ được tiêm/truyền dung dịch muối sinh lý với thể tích và cách sử dụng tương đương.

Chuyển phôi

Chuyển phôi được thực hiện tương tự cho tất cả các bệnh nhân, theo phác đồ chuẩn của IVFAS. Tối đa 4 phôi, trong đó có ít nhất 1 phôi tốt được chuyển vào buồng tử cung của bệnh nhân vào ngày thứ hai sau thụ tinh. Phác đồ hỗ trợ hoàng thể bao gồm progesterone đặt âm đạo và estradiol uống. Bệnh nhân có thai được khám và theo dõi thai theo phác đồ thường qui. Thai lâm sàng được xác định khi siêu âm nhìn thấy túi thai vào tuần thứ 6-7 của thai kỳ sau TTON.

Thu thập và phân tích số liệu

Yếu tố đánh giá kết quả nghiên cứu chính là tỉ lệ thai lâm sàng sau TTON. Yếu tố đánh giá kết quả phụ là tỉ lệ làm tổ. Các đặc điểm sau đây sẽ được ghi nhận trong nghiên cứu: tuổi vợ, thời gian vô sinh, tổng liều FSH sử dụng, độ dày nội mạc tử cung, số lượng noãn, số lượng phôi, số lượng phôi chuyển

vào buồng tử cung, số lượng phôi có chất lượng tốt chuyển vào tử cung.

Các biến liên tục sẽ được mô tả bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn (đối với parametric data). Các test thống kê sử dụng: Student's T test, Mann-Whitney-U test và Chi-square test, tùy từng trường hợp. Giá trị $p < 0,05$, được xem là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả

Từ tháng 5/2012 đến tháng 4/2013, có 300 trường hợp đã được nhận vào nghiên cứu, 150 bệnh nhân cho mỗi nhóm. Đặc điểm của 2 nhóm nghiên cứu khá đồng nhất, theo tuổi vợ, thời gian hiếm muộn, loại hiếm muộn (bảng 1).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tổng liều FSH sử dụng trong kích thích buồng trứng, độ dày nội mạc tử cung vào ngày tiêm hCG, số noãn chọc hút và số phôi có được từ chu kỳ điều trị. (bảng 2)

Số phôi chuyển vào buồng tử cung và số phôi chất lượng tốt trong số các phôi chuyển là tương đương giữa hai nhóm. Tỉ lệ phôi làm tổ cũng tương đương giữa hai nhóm. Tỉ lệ thai lâm sàng có khuynh hướng cao hơn ở nhóm atosiban, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. (bảng 3)

Bàn luận

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi đầu tiên trên thế giới cho đến hiện nay về hiệu quả của atosiban trên bệnh nhân TTON tiên lượng trung bình. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Kết quả này khác với một nghiên cứu tương tự của Moralglu và CS. Các tác giả cho thấy tỉ lệ thai lâm sàng tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu (46,7% so với 28,9%, $p < 0,05$).^[16] Tuy nhiên, nghiên cứu này có chỉ có 90 bệnh nhân mỗi nhóm, chọn mẫu ngẫu nhiên đơn giản theo ngày chẵn lẻ và là nghiên cứu mở. Vì thế, thiết kế và cỡ mẫu của nghiên cứu này đều yếu hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, số liệu của chúng tôi cũng cho thấy khuynh hướng tăng tỉ lệ có thai lâm

Bảng 2. Các thông số điều trị TTON chính

Thông số	Nhóm Atosiban (n=150)	Nhóm chứng (n=150)	P
Tổng liều FSH (IU)	2409,7 +/- 1028,2	2242,6 +/- 769,8	0,11
Độ dày NMTC (mm)	11,9 +/- 1,9	11,8 +/- 2,3	0,76
Số noãn chọc hút	12,9 +/- 5,3	12,2 +/- 5,1	0,21
Số phôi	8,1 +/- 3,9	7,6 +/- 3,5	0,21

Bảng 3. Chuyển phôi và kết quả có thai

	Nhóm Atosiban (n=150)	Nhóm chứng (n=150)	P
Số phôi chuyển	3,3 +/- 0,5	3,2 +/- 0,5	0,11
Số phôi tốt chuyển	2,4 +/- 0,7	2,3 +/- 0,8	0,76
Tỉ lệ thai lâm sàng (%)	53,3	46,7	0,25
Tỉ lệ làm tổ (%)	22,9	23,7	0,79

sàng ở nhóm atosiban. Nghiên cứu của chúng tôi là một nhánh của một nghiên cứu đa trung tâm của 3 trung tâm khu vực châu Á với tổng cộng 800 bệnh nhân ở 2 nhóm và kết quả theo dõi tới thai sinh sống. Kết quả của nghiên cứu đa trung tâm, này sẽ được chúng tôi công bố vào đầu năm 2014. Khi đó, hiệu quả của atosiban trên TTON sẽ được phân tích và hiểu rõ hơn.

Vào năm 2011, chúng tôi tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ, tiến cứu đánh giá cơ co tử cung trước và sau khi truyền atosiban, đồng thời tính tỉ lệ thai lâm sàng trên 71 trường hợp chuyển phôi trữ lạnh, đã thất bại trung bình 4,8 chu kỳ điều trị trước (từ 3-12 chu kỳ). Kết quả nghiên cứu cho thấy atosiban làm giảm cơ co tử cung có ý nghĩa thống kê trên 71 trường hợp đã thất bại nhiều lần trước đó và tỉ lệ thai lâm sàng sau chuyển phôi trữ tăng đến 43,7% (31/71).^[17]

Từ kết quả của 2 nghiên cứu này trên bệnh nhân ở Việt Nam, chúng tôi cho rằng atosiban không có hiệu quả trên tất cả bệnh nhân TTON nhưng có thể có tác dụng thật sự trên một số đối tượng bệnh nhân TTON, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân thất bại nhiều lần.

Cơ chế tác dụng của atosiban có thể là do giảm cơ co tử cung ^{[10], [11], [12]} và giúp tăng tưới máu, cải thiện chất lượng nội mạc tử cung,^[9] từ đó tăng tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ thai lâm sàng. ^{[16], [17]}

Atosiban không có tác dụng hại trên phôi.^[13] Atosiban đã được công nhận sử dụng chính thức tại Việt Nam với tác dụng là giảm cơ co tử cung để điều trị dọa sinh non trong nhiều năm qua, với tỉ lệ tác dụng phụ rất thấp. Các tác dụng phụ được ghi nhận trong y văn trên phụ nữ đang mang thai, bao gồm tăng nhịp tim (5,5%), nôn (11,9%), nhức đầu (9,7%), chóng mặt, lo lắng (1,1%) và lạnh rung (1,4%).^{[18], [19], [20]} Tuy nhiên, các tần suất này xuất hiện tương đương ở cả 2 nhóm sử dụng atosiban và giả dược (đối chứng), trong một nghiên cứu

ngẫu nhiên, mù đôi để điều trị dọa sinh non.^[21] Do đó, có thể xem atosiban là an toàn và có tác dụng phụ không đáng kể trên phụ nữ mang thai. Trong nghiên cứu này, chúng ta áp dụng điều trị cho phụ nữ khỏe mạnh và chưa có thai, do đó, độ an toàn có thể cao hơn.

Cả hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều có tỉ lệ có thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ khá cao so với tỉ lệ có thai chung của TTON tại trung tâm IVFAS vào cùng thời điểm. Việc truyền dịch trước, trong và sau chuyển phôi có thể tạo cho bệnh nhân cảm giác an tâm, giúp hạn chế đi lại trước và sau chuyển phôi nhằm tạo môi trường ổn định cho phôi trong buồng tử cung, điều này cũng có thể góp phần làm tăng khả năng làm tổ của phôi. Đây có thể là một tác dụng có lợi, không phải do thuốc (placebo effect) làm tăng khả năng có thai ở cả hai nhóm.

Chi phí của truyền atosiban trong chuyển phôi là không cao so với chi phí TTON và chuyển phôi. Với cơ chế tác dụng của atosiban là giảm cơ co và cải thiện nội mạc tử cung, atosiban nên được chỉ định ở những trường hợp chuyển phôi tươi và chuyển phôi đông lạnh sau đây: thất bại nhiều lần (>2 lần), cơ co tử cung tăng, nội mạc tử cung không thuận lợi. Đối với một số bệnh nhân, việc truyền dịch, nghỉ ngơi sau chuyển phôi có thể có tác động tâm lý, tích cực đến hiệu quả điều trị.

Kết luận

Atosiban sử dụng trước, trong và sau khi chuyển phôi tươi trên bệnh nhân TTON có tiên lượng bình thường có khuynh hướng giúp tăng tỉ lệ thai lâm sàng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Cần thêm các nghiên cứu sử dụng atosiban ở những phân nhóm bệnh nhân khác nhau trong TTON để xác nhận nhóm bệnh nhân có thể có lợi nhất khi sử dụng atosiban khi chuyển phôi.

Tài liệu tham khảo

1. Fanchin R. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reprod. Biomed. Online.* 2009; 18 (Suppl. 2), 57–62.
2. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, De Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1998; 13, 1968–1974.
3. Richter ON, Kubler K, Schmolling J, Kupka M, Reinsberg J, Ulrich U, van der Ven H, Wardelmann E, van der Ven K. Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10, 339–346.

4. Liedman R, Hansson SR, Howe D, Igdbashian S, McLeod A, Russell RJ, Akerlund M. Reproductive hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24, 508–513.
5. Ayoubi JM, Epiney M, Brioschi PA, Fanchin R, Chardonnens D, De Ziegler D. Comparison of changes in uterine contraction frequency after ovulation in the menstrual cycle and in in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 2003; 79, 1101–1105.
6. Bernabeu R, Roca M, Torres A, Ten J. Indomethacin effect on implantation rates in oocyte recipients. *Hum. Reprod.* 2006; 21, 364–369.

7. Moon HS, Park SH, Lee JO, Kim KS, Joo BS. Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil. Steril.* 2004; 82, 816–820.
8. Tsigiotis M, Pelekanos M, Gilhespie S, Gregorakis S, Pistofidis G. Ritodrine use during the peri-implantation period reduces uterine contractility and improves implantation and pregnancy rates post-ivf. *Hum. Reprod.* 2000; 15, (Abs. Bk 1), O-024, 10.
9. Vedernikov Y, Betancourt A, Shi S, Shi L, Reinheimer T, Garfield R. Oxytocin antagonistic effect of barusiban and atosiban in isolated uterine artery from late pregnant rats. In: Annual scientific meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Toronto, Canada. 2006.
10. Blockeel C, Pierson R, Popovic-Todorovic B, Visnova HA, Garcí'a-Velasco HA, Mra'zek M, Barri PN, Pierzynski P, Kuczynski W, Devroey P, Breinholt V, Erichsen L, Klein BM, Arce JC. (2009) Effects of barusiban and atosiban on frequency of uterine contractions in the luteal phase after stimulation: a randomized placebo controlled trial. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (Suppl. 1), i26.
11. Pierson R, Deptuch JJ, Invik J, Klein BM, Breinholt V, Arce JC. Reproducibility of uterine contractility assessments based on transvaginal ultrasound cine-loop recordings. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (Suppl. 1), i103.
12. Visnova H, Coroleu B, Piro M, Blockeel C, Mrazek M, Arce JC. Barusiban and atosiban for reduction of uterine contractions on day of embryo transfer do not alter the endocrine profile at time of implantation. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (Suppl. 1), i178.
13. Pierzynski P, Gajda B, Smorag Z, Rasmussen AD, Kuczynski W. Effect of atosiban on rabbit embryo development and human sperm motility. *Fertil. Steril.* 2007; 87, 1147–1152.
14. Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment. *Fertil. Steril.* 2007; 88, e19–e22.
15. Liang YL, Kuo TC, Hung KH, Chen TH, Wu MH. Oxytocin antagonist for repeated implantation failure and delay of delivery. 2009; Taiwan J. Obstet. Gynecol. 48, 314–316.
16. Moraloglu O, Tonguc E, Var T, Zeyrek T, Batioglu S. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF. *Reproductive BioMedicine Online.* 2010; 21(4): 338–343.
17. Vuong TNL, Vu NK, Giang HN, Ho MT. Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online.* 2012; 25 (3): 254–260.
18. Moutquin JM, The worldwide atosiban versus beta-agonists survey group (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 108:133-142.
19. Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D (2004). Atosiban for preterm labour. *Drugs.* 2004; 64: 375-382.
20. Husslein P, Roura LC, Dudenhausen WJ, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, Schneider R. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J. Perinat. Med.* 2007; 35:305-313.
21. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. 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.