



SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ

BS. Trương An Việt

ĐẠI CƯƠNG

Tại Mỹ, có khoảng 3% trẻ sơ sinh có dị tật cấu trúc được phát hiện lúc mới sinh, 3% được chẩn đoán có một dị tật lúc 5 tuổi và 8-10% được phát hiện có một hay nhiều chức năng phát triển bất thường lúc 18 tuổi. Khoảng 65% dị tật bẩm sinh không rõ nguyên nhân (Schardein, 2000). Dị tật bẩm sinh do tác nhân hóa học (bao gồm thuốc) chiếm dưới 1% tất cả các dị tật (Center for Drug Evaluation và Research, 2005).

Tác nhân gây dị tật là bất kỳ tác nhân nào tác động vào giai đoạn phát triển phôi hoặc thai làm thay đổi cấu trúc và chức năng vĩnh viễn. Đó có thể là một tác nhân hóa học, vật lý, virus, môi trường, thậm chí là chính các thuốc mà thai phụ được kê toa. Tại Pháp, Lacroix và cộng sự (2000) đã ghi nhận mỗi thai phụ nhận trung bình 13,6 toa thuốc trong suốt thai kỳ.

NHỮNG ẢNH HƯỞNG NGUY HIỂM DO DÙNG THUỐC TRONG LÚC MANG THAI

Dị tật thai nhi

- Thuốc có thể gây sảy thai hoặc thai còn sống thì sẽ gây những dị tật bẩm sinh, chủ yếu trong 8 tuần đầu.
- Cơ quan sinh dục ngoài và hệ thần kinh vẫn tiếp tục biệt hoá sau sanh, vì vậy ngoài thuốc, những tác nhân khác có thể gây dị tật 2 cơ quan này.

Ngộ độc thai nhi và đột biến

- **Ngộ độc:** ngay sau sanh bé chưa phát triển đủ hệ thống biến dưỡng và thải trừ một số thuốc (Chloramphenicol, Sulfonamides, Aspirin,...)
- **Đột biến:** rất lâu sau sanh như chất phóng xạ ion hóa gây đột biến nhiễm sắc thể, tác nhân gây ung thư muộn của Distibene,...

QUÁ TRÌNH HẤP THU, PHÂN PHỐI VÀ BIẾN DƯỠNG CỦA THUỐC MẸ DÙNG TRONG THAI KỲ

Quá trình hấp thu

- **Khuếch tán thụ động:** thuốc khuếch tán từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Tốc độ khuếch tán

tỉ lệ thuận với nồng độ, khả năng hoà tan lipid, kích thước phân tử (trọng lượng phân tử dưới 500 dalton dễ dàng qua nhau thai), mức độ ion hóa và diện tích bề mặt hấp thu.

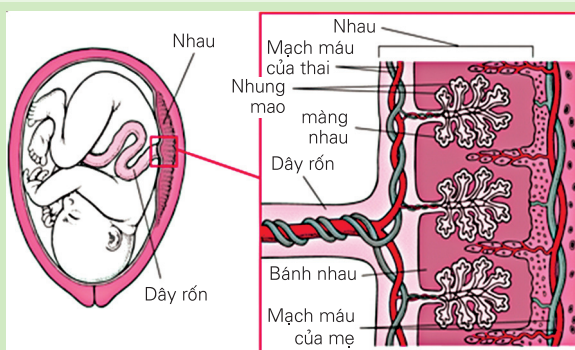
- **Khuếch tán chủ động:** thuốc khuếch tán cần năng lượng và chất chuyên chở (ví dụ: vitamin, amino axit,...). (Hình 1)

Sự phân phối và biến dưỡng

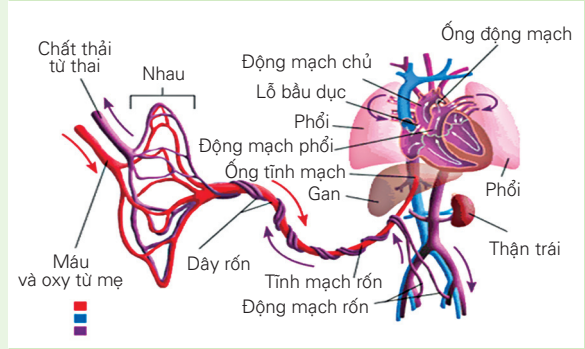
- Sau khi hấp thu qua nhau, thuốc theo tĩnh mạch rốn một phần chuyển qua tại gan thành chất chuyển hóa; phần còn lại theo ống tĩnh mạch vào hệ tuần hoàn thai nhi dưới dạng tự do.
- Thuốc tự do được phân bố như sau:
 - Một phần tác động lên receptor và sinh ra động dược học.
 - Một phần tích lũy tại mô, có hoặc không sinh động dược học.
 - Một phần gắn với protein huyết tương, không sinh động dược học, không bị chuyển hóa và đào thải, có tác dụng như kho dự trữ.
 - Một phần được chuyển hóa ở thận thai nhi và đào thải ra nước ối.
 - Phần còn lại cùng với chất chuyển hóa theo động mạch rốn trở lại máu mẹ. (Hình 2)

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN THAI

- Có thể tác động trực tiếp lên thai gây những tổn thương, bất thường trong sự phát triển (dẫn đến dị tật), gây chết thai.
- Có thể làm thay đổi chức năng bánh nhau (thường có mạch) giảm cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cho thai



Hình 1. Quá trình vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai



Hình 2. Quá trình chuyển hoá thuốc của thai

chậm tăng trưởng.

- Có thể gây ra cơn co tử cung dẫn đến thai suy (giảm cung cấp máu cho thai), sinh non.

Sự ảnh hưởng của thuốc lên thai còn tùy thuộc vào

- Cấu tạo hóa học, tính chất dược lý của thuốc
- Liều dùng và thời gian sử dụng
- Bệnh lý đi kèm ở mẹ, nhau
- Tính miễn cảm di truyền
- Tuổi thai

Các giai đoạn thai

- **Giai đoạn tiền phôi (02 tuần sau thụ tinh):** được gọi là giai đoạn “tất cả hoặc không có”. Nếu thuốc làm tổn thương một số lượng lớn các tế bào thì thường gây chết phôi, nếu chỉ tổn thương một ít tế bào thì phôi có khả năng tăng sinh bù đắp và tiếp tục phát triển bình thường.
- **Giai đoạn phôi (từ tuần 03-08):** là giai đoạn biệt hóa các cơ quan và do đó dễ bị các dị tật cấu trúc.
- **Giai đoạn thai (sau 8 tuần):** giai đoạn đặc trưng phát triển của các cơ quan nhưng não và cơ quan sinh dục ngoài của thai vẫn tiếp tục biệt hóa. (Bảng 1)

MỘT SỐ THUỐC ẢNH HƯỞNG LÊN THAI

1. Thuốc chống co giật (Bảng 2)

2. Ức chế men chuyển (ACE) và chẹn thụ thể Angiotensin: fetotoxic, enalapril, captopril, lisinopril.

- Thuốc ảnh hưởng trên thận: thiếu máu cục bộ ở thận, bất

PHÂN LOẠI NGUY CƠ THUỐC ĐỐI VỚI THAI KỲ THEO FDA (Food and Drug Administration)

Bảng 1

Nhóm	Nhóm nguy cơ khi sử dụng	Ý nghĩa lâm sàng
A	Nghiên cứu ở phụ nữ mang thai không chỉ ra sự tăng nguy cơ bất thường nào cho thai trong tam cá nguyệt I, II, III hoặc suốt thai kỳ và sau này.	< 1% tất cả thuốc nằm trong loại này như Levothyroxine, kali và các vitamin trước sinh với liều khuyến cáo.
B	Nghiên cứu ở động vật sinh sản cho thấy không có bằng chứng làm giảm khả năng sinh sản. Thông tin kê toa nên ghi rõ loại động vật và liều dùng để so sánh liều con người. Hoặc nghiên cứu trên động vật có một nguy cơ có hại nhưng các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai không có nguy cơ cho thai trong tam cá nguyệt I và tam cá nguyệt sau đó.	Nhiều kháng sinh: penicillin, macrolide và hầu hết các cephalosporin.
C	Nghiên cứu trên động vật sinh sản thì nhóm thuốc này gây quái thai (hoặc chết phôi hoặc nguy cơ khác), và không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Thông tin trên toa nên ghi rõ loại động vật và liều dùng để so sánh với liều ở người. Hoặc chưa có nghiên cứu ở động vật sinh sản và chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở người.	Khoảng 2/3 tất cả các loại thuốc nằm trong nhóm này. Đó là những thuốc thường được dùng để điều trị bệnh có nguy cơ đe dọa mạng sống như: albuterol cho hen suyễn, zidovudine và lamivudine cho người bị HIV, và nhiều thuốc hạ áp: chẹn và chẹn kênh canxi.
D	Thuốc có thể gây hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Nếu được kê toa những loại thuốc trong nhóm này, thai phụ phải được tư vấn về những nguy cơ cho thai.	Thuốc này dùng trong những bệnh đe dọa mạng sống như: corticosteroids, azathioprine, phenytoin, carbamazepine, valproic acid, và lithium.
X	Thuốc cấm dùng cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng có thai. Nếu được kê toa những loại thuốc trong nhóm này, thai phụ phải được tư vấn về những nguy cơ cho thai.	Có một vài thuốc trong danh mục này chưa bao giờ thấy là nguyên nhân gây hại cho thai nhưng nên tránh dùng như: vaccin rubella.

sản ống thận, tiểu khó (Pryde và cs., 1993; Schubiger và cs., 1988). Ngoài ra, thuốc còn gây thiếu ối làm thai chậm tăng trưởng, ngắn chi (Barr và Cohen, 1991).

- **Thuốc ACE dùng trong tam cá nguyệt I**, Cooper và cộng sự (2006) thấy có 8% dị tật bẩm sinh chủ yếu ở hệ thống tim mạch và thần kinh trung ương (tăng gấp 2,7 lần).

3. Thuốc kháng nấm

- **Fluconazole**: bất thường sọ, hở hàm ếch, sự dính nhau giữa xương quay và xương cánh tay (humeral-radial

fusion) và những dị tật khác ở xương cánh tay (Aleck và Bartley, 1997).

- **Itraconazole**: dị tật ở chi và các tác động bất lợi khác.

4. Thuốc kháng viêm Non-steroid (NSAIDs)

Idomethacin dùng trong tam cá nguyệt III gây co thắt động mạch phổi cao huyết áp ở thai thiếu ối. Biến chứng này xuất hiện khi dùng thuốc trên 72 giờ và biến mất sau khi ngưng thuốc. Người ta thấy rằng có sự liên quan giữa Idomethacin với xuất huyết não thất, loạn sản phế quản phổi và viêm ruột hoại tử.

Bảng 2

Thuốc	Dị tật	Tỉ lệ	Phân loại FDA
Valproate	Khuyết ống thần kinh, hở hàm ếch, chẻ vòm hầu, dị tật xương, chậm phát triển.	1-2% đơn liều 9-12% đa liều	D
Phenytoin	Hội chứng nhiễm hydantoin bào thai (Fetal hydantoin syndrome): dị tật sọ-mặt, thiếu năng móng, chậm tăng trưởng, chậm phát triển, dị tật tim, hở hàm ếch, chẻ vòm hầu.	5-11%	D
Carbamazepine	Fetal hydantoin syndrome, chẻ đốt sống.	1-2%	D
Phenobarbital	Hở hàm ếch, chẻ vòm hầu, dị tật tim, dị dạng đường tiết niệu.	10-20%	D
Lamotrigine	Hở hàm ếch, chẻ vòm hầu	Gấp 4 lần: đơn liều Gấp 10 lần: đa liều	C
Topiramate	Hở hàm ếch, chẻ vòm hầu.	2%	C

5. Thuốc trị viêm khớp

Leflunomide gây tràn dịch não thất, dị tật mắt, xương và chết phôi (Sanofi-aventis Pharmaceuticals, 2007). Tác dụng mất sau khi ngưng thuốc 2 năm. Thuốc này bị cấm sử dụng.

6. Thuốc trị sốt rét

Chloroquine, quinine, quinidine không gây tăng tỉ lệ dị tật bẩm sinh (McGready và cs., 2001, 2002). Mefloquine dùng trong tam cá nguyệt III tăng nguy cơ thai chết lưu lên 5 lần (Nosten và cs., 1999).

7. Kháng sinh

- **Aminoglycoside:** Gentamycin và streptomycin có thể gây ngộ độc cho thai nhưng có thể tránh được nếu dùng liều thấp hơn.
- **Chloramphenicol** gây hội chứng xám ở trẻ (The gray baby syndrome): xanh tím, vỡ mạch máu và chết.
- **Sulfonamid:** không gây dị tật thai (Briggs và cs., 2005).
- **Tetracyclin:** gây đổi màu vàng - nâu răng và tích tụ trong xương khi sử dụng sau tuần thứ 25 (Kutscher và cs., 1966).

8. Thuốc chống ung thư

- **Cyclophosphamide:** tam cá nguyệt I, hoặc gây chết phôi hoặc gây biến đổi di truyền ADN trong tế bào. Các dị tật thường gặp như: thiếu hoặc thiếu sản chi (Manson và cs., 1982), hở hàm ếch, một động mạch vành, không có hậu môn và thai chậm phát triển với

tật đầu nhỏ (Kirshon và cs., 1988).

- **Methotrexate và Aminopterin** (fetal methotrexate-aminopterin syndrome): chậm phát triển, xương sọ không cốt hoá, đóng thóp sớm (craniosynostosis), hàm dưới nhỏ, dị tật chi nặng,... (Del Campo và cs., 1999).
- **Tamoxifen:** thuốc hỗ trợ trong điều trị ung thư vú, phân loại nhóm D. Thuốc gây chết, ung thư, chậm tăng trưởng trên động vật và tương đương như Diethylstilbestrol (DES).

9. Thuốc kháng siêu vi

- **Amantadin:** dùng trong thai kỳ để ngừa, làm giảm hoặc điều trị cúm. Thuốc có thể gây dị tật tim.
- **Ribavirin:** phân loại nhóm X.
- **Lamivudine, nelfinavir, nevirapine, stavudine, hoặc zidovudine** không làm tăng đáng kể dị tật bẩm sinh.

10. Thuốc trị tăng áp động mạch phổi: Bosentan phân loại X.

11. Nội tiết: nam hóa thai nữ hoặc bộ phận sinh dục không rõ ràng.

12. Diethylstilbestrol (DES): nguy cơ gây ung thư. Ngoài ra, thuốc gây bất thường về cấu trúc và chức năng ở nữ như tử cung hình chữ T, hẹp cổ tử cung (cervical collars), lá chắn âm đạo (hoods), có vách ngăn, teo ống dẫn trứng,... Ở nam, gây nang mào tinh, dương

vật nhỏ, tinh hoàn ẩn, lỗ tiểu đóng thấp.

13. Thuốc ức chế miễn dịch

- **Corticosteroids:** Hydrocortisone, prednisone và các corticosteroid khác dùng trong bệnh suyễn, bệnh tự miễn gây hở hàm ếch. Phân loại D dùng trong tam cá nguyệt I.
- **Mycophenolate Mofetil:** dùng cho người ghép tạng. Thuốc phân loại D vì gây sảy thai tự nhiên (45%) và dị tật bẩm sinh (22%), chủ yếu là hở hàm ếch.

14. Thuốc kháng giáp: Iod phóng xạ ¹³¹I tập trung ở tuyến giáp thai nhi trong tam cá nguyệt I gây nhược giáp, tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp sau này.

15. Thủy ngân: không phải là một loại thuốc nhưng nó là tác nhân gây chậm phát triển và bất thường thần kinh nhẹ đến nặng.

16. Thuốc an thần

- **Lithium:** gây ngộ độc sơ sinh thoáng qua, suy giáp, đái tháo nhạt, chậm nhịp tim, tím tái,...
- **Các chất ức chế tái hấp thu Serotonin chọn lọc (SSRIs):** thuốc chống trầm cảm sử dụng trong thai kỳ như citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine và sertraline.
 - *Thai:* tỉ lệ dị tật tim tăng 1,5-2 lần (GlaxoSmithKline, 2008) khi sản phụ dùng paroxetine trong tam cá nguyệt I, tăng 0,5-1 lần với thuốc chống trầm cảm khác. Phân loại D.
 - *Trẻ sơ sinh có mẹ dùng paroxetine và fluoxetine có hai hội chứng:* một là bồn chồn hay run, tăng trương lực cơ, rối loạn tiêu hóa, kích động và suy hô hấp nhưng rối loạn thường tự giới hạn trong vòng khoảng 2 ngày (có 0,3% trẻ có biểu hiện co giật, sốt cao, sứt cân quá mức và cần đặt nội khí quản); hai là tăng áp phổi kéo dài, rất hiếm gặp.

17. Retinoids

- **Vitamin A có 2 dạng:** Beta-carotene là một tiền chất của vitamin A, có trong trái cây, rau quả và không gây dị tật. Retinol cũng là tiền chất của vitamin A, có nhiều trong gan động vật. Cho 423 sản phụ dùng liều 10.000-

300.000UI vitamin A mỗi ngày trong 9 tuần đầu thì có 3 trẻ sơ sinh có dị tật (Mastroiacovo và cs., 1999).

- **Bexarotene:** thuốc trị u lympho tế bào T gây dị tật ở mắt, tai, hở hàm ếch, cốt hóa không hoàn tất, chống chỉ định cho phụ nữ mang thai. Đối với nam thì nên dùng bao cao su khi đang dùng thuốc hoặc ngưng thuốc 1 tháng.
- **Isotretinoin:** thuốc trị rối loạn về da gây chết thai, tăng nguy cơ dị tật sọ-mặt, tim, hệ thần kinh trung ương và tuyến ức lên 26 lần nếu sản phụ dùng trong tam cá nguyệt I.
- **Etretinate:** thuốc trị bệnh vẩy nến. Sau khi ngưng 3 năm thuốc vẫn còn trong huyết thanh và báo cáo có dị tật lên đến 51 tuần sau khi ngưng. Vì vậy, phụ nữ sau ngưng thuốc ít nhất 2 năm mới nên có thai.
- **Tretinoin:** chế phẩm gel điều trị mụn tại chỗ tăng tỉ lệ dị tật bẩm sinh.

18. Thalidomide: tỉ lệ gây dị tật chi, tai, hệ thống tim mạch và hệ thống cơ ruột ở bào thai khi mẹ dùng thuốc trong 34-50 ngày tuổi là 20%.

19. Warfarin: thuốc chống đông máu gồm warfarin và dicumarol gây biến dạng vĩnh viễn hoặc khuyết tật (9%) và chết thai (17%).

20. Vaccin: Rubella và thủy đậu không được tiêm cho phụ nữ đang hoặc có thể có thai. Một số vaccin khác (viêm gan A, B, tả, dại,...) có thể tiêm cho phụ nữ mang thai có nguy cơ bị nhiễm.

KẾT LUẬN

- Phụ nữ trong thời kỳ mang thai nên tránh dùng thuốc nếu không có chỉ định của bác sĩ.
- Nên chọn những thuốc đã được chứng minh là không hoặc ít ảnh hưởng nhất tới sự phát triển của thai.
- Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả, trong thời gian ngắn nhất cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

Teratology and Medications That Affect the Fetus. In Williams Obstetrics., 23rd edition, Chapter 14.

FDA Drug Risk Classification in Pregnancy.