



ĐỘNG KINH & THAI KỲ

BS. CKII Phạm Quỳnh Diệp

Phòng khám Tâm Gia An (chuyên khoa tâm thần kinh)

CHỮ VIẾT TẮT

Tên các loại thuốc kháng động kinh

Benzodiazepine	BZD
Carbamazepine	CBZ
Gabapentine	GBP
Lamotrigine	LTG
Levetiracetam	LEV
Oxcarbazepine	OXC
Phenobarbital	PB
Phenytoin	PHT
Primidone	PRM
Topiramate	TPM
Valproate de Sodium	VPA
Zonisamide	ZNS

ĐẠI CƯƠNG

Động kinh là rối loạn thần kinh thường gặp nhất trong thai kỳ (3-5/1.000 lần sanh).

Cơn động kinh: là biểu hiện lâm sàng của hoạt động điện não bị xáo trộn do phóng điện bất thường, không kiểm soát, đồng thời của một nhóm tế bào thần kinh ở vỏ não do bị kích thích quá mức. Tùy thuộc vào vùng não bộ bị ảnh hưởng, biểu hiện cơn dưới nhiều dạng khác nhau (vận động, cảm giác, giác quan, tâm thần...).

Bệnh động kinh: được đặt ra khi bệnh nhân có nhiều h2 cơn động kinh không có yếu tố khởi phát.

Động kinh ảnh hưởng đến tất cả các khía cạnh sức khỏe sinh sản của phụ nữ. Quản lý động kinh trong thai kỳ là

thách thức đối với bác sĩ, vừa phải đảm bảo kiểm soát tốt cơn động kinh, vừa phải hạn chế tối đa tác dụng phụ của thuốc kháng động kinh cho thai.

Một số vấn đề quan trọng được đặt ra khi đối diện một thai phụ bị động kinh: (1) ảnh hưởng thuốc kháng động kinh trên thai, (2) ảnh hưởng của động kinh trên thai và (3) ảnh hưởng của thai trên động kinh.

ẢNH HƯỞNG THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH TRÊN THAI

Dị tật bẩm sinh

- Trẻ sinh ra từ các bà mẹ bị động kinh có nguy cơ bị dị tật bẩm sinh tăng gấp 2-3 lần so với dân số chung (4-8%).
- Liên quan chủ yếu với việc tiếp xúc thuốc kháng động kinh trong tử cung.
- Các báo cáo sớm nhất về dị tật bẩm sinh liên quan thuốc kháng động kinh được ghi nhận từ thập niên 1960.
 - Meadow là người đầu tiên mô tả những bất thường ở vùng sọ-mặt, tình trạng chậm phát triển bào thai và chậm phát triển tâm thần trên trẻ tiếp xúc Hydantoin.
 - Sau đó Hanson & Smith đặt tên cho những bất thường "Hội chứng thai phôi nhiễm Hydantoin".



Trẻ em với những bất thường khi mắc hội chứng thai phôi nhiễm Hydantoin

- Những dị dạng bẩm sinh tiếp đó cũng được ghi nhận ở trẻ có tiếp xúc với các thuốc kháng động kinh khác trong bào thai (PB, VPA, CBZ...) và gọi chung là "Hội chứng thai phôi nhiễm thuốc kháng động kinh".

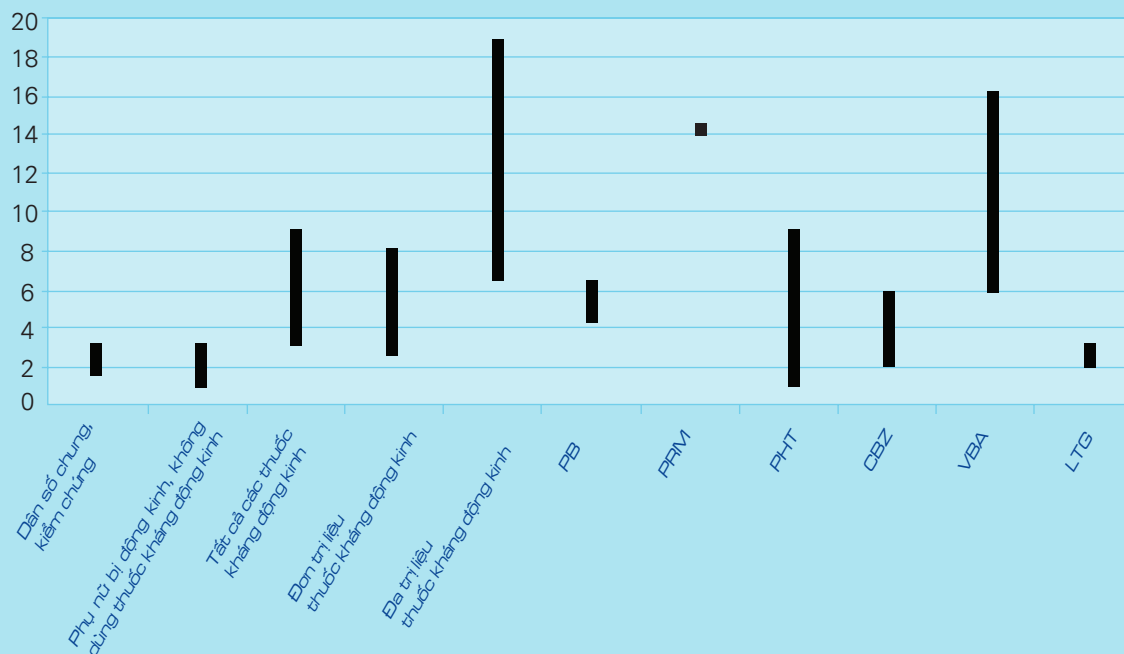
- Hội chứng thai phôi nhiễm thuốc kháng động kinh bao gồm những dị tật bẩm sinh quan trọng và những bất thường nhẹ

Những dị tật bẩm sinh quan trọng

- Là những khiếm khuyết về mặt cấu trúc được hình thành trong giai đoạn tạo cơ quan đưa đến rối loạn chức năng rõ rệt hoặc tử vong nếu không được điều trị.
- Các dị dạng bẩm sinh quan trọng thường gặp nhất khi tiếp xúc với thuốc kháng động kinh:
 - Khiếm khuyết ống thần kinh (cột sống chẻ đôi): gấp 10-20 lần so dân số chung
 - Sút môi, hở hàm ếch: gấp 4 lần so dân số chung
 - Dị dạng tim bẩm sinh: gấp 3-4 lần so dân số chung
 - Khiếm khuyết niệu dục
- Tần suất những dị tật bẩm sinh quan trọng:
 - Cao nhất trong số con cái của những phụ nữ bị động kinh đang được điều trị. (bảng 1)
 - Có liên quan với tất cả các thuốc kháng động kinh cũ (PB, VPA, CBZ...).
 - Nguy cơ tăng với số thuốc tiếp xúc: nếu mẹ dùng 1 thuốc kháng động kinh thì nguy cơ dị tật bẩm sinh ở con là 3,1-7,8% và nguy cơ này sẽ tăng là 8,3-15,3% nếu mẹ dùng 3 loại thuốc kết hợp.
 - Tần suất của những dị tật bẩm sinh quan trọng đối với từng loại thuốc kháng động kinh. (bảng 2)
- Có liên quan với thời điểm tiếp xúc: thường gặp hơn ở những trẻ có mẹ sử dụng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ; đặc biệt đối với VPA.
- Với VPA, có sự liên quan chắc chắn giữa liều dùng và nguy cơ bị dị tật bẩm sinh quan trọng, nguy cơ sẽ tăng nếu liều dùng >1.000 mg/ngày hoặc nồng độ thuốc trong huyết thanh >70 g/ml. Với LTG, liều có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ bị dị tật: theo cơ quan Quản lý thai Quốc tế nếu dùng liều LTG >400 mg/ngày không ảnh hưởng nhưng theo cơ quan Quản lý thai kỳ ở Anh, liều >200 mg/ngày nguy cơ gây dị tật bẩm sinh của LTG tương đương với nguy cơ gây ra do VPA.
- Các dị tật bẩm sinh liên quan đến từng loại thuốc kháng động kinh. (bảng 3)

Bảng 1:

Dị tật lớn (%)



Bảng 2

Loại thuốc kháng động kinh	Tỷ lệ dị tật bẩm sinh quan trọng (khoảng tin cậy 95%)
PB	4,7%; 5,1%; 6,5% (2,1-14,5%)
PHT	0,7% (0,02-3,6%); 4,3%; 9,1% (4,8-15,3%); 3,2-6,7% *
PRM	14,3%
CBZ	2,3% (1,4-3,7%); 2,3% (1,5-3,6%); 3%; 4,9% (1,3-18%); 5,2%; 5,28%; 5,7%; 2,2-3,9% *
VPA	5,9%; 6% (4,4-8,1%); 6,7%; 10,7%; 10%; 11,1%; 16%; 10,7% *
LTG	2%; 2,1%; 2,9% (1,4-4,9%); 2,9% (1,6-5,1%); (1,4-4%)*; 5,4% liều >400mg/ng*
GBP	0/11 on monotherapy; 0-3,2% * 6% (2/33) polytherapy
LEV	0/3 on monotherapy;) monotherapy*; 2,7% polytherapy*
OXC	0/35 on monotherapy; 5% (1/20) polytherapy; 5% [2/37 (1 major malformation was on monotherapy & 1 on polytherapy)]; 11% (1/9) monotherapy; 0 (0/101) monotherapy
ZNS	7,7% [2/26, (both major malformations were on polytherapy)]
TPM	0/19 monotherapy cases; 24,2% (8/33) polytherapy; 0-4,8% *

**Meador K và Reynolds MV, Kết quả mang thai ở phụ nữ động kinh, *Epilepsy Research* 2008, 81:1-13"

Bảng 3.

Loại thuốc kháng động kinh	Khiếm khuyết ống thần kinh	Hở hàm ếch	Dị tật tim	Khiếm khuyết niệu dục
PB		+	+	
PHT		+	+	+/-
PRM		+	+	
CBZ	+		+	+
	1%; OR of NTDs; 6,9 (CI, 1,9-25,7)			
LTG	+	+	+	+
VPA	+		+	+
	3,85			

Những bất thường nhẹ

- Là những sai lệch so với sự phát triển bình thường nhưng không gây ra hậu quả nghiêm trọng về mặt y khoa hoặc thẩm mỹ:
 - Biến dạng vùng sọ mặt (hai mắt xa nhau, sóng mũi dẹt, tai đóng thấp, nhân trung dài...)
 - Giảm sản dầu ngón/móng
 - Bất thường xương nhẹ
 - Thoát vị rốn, bẹn...
- 10-30% con cái của những cha mẹ bị động kinh bị những bất thường nhẹ (gấp 2-3 lần so dân số chung); thường gặp ở những trẻ có mẹ bị động kinh có điều trị; cao nhất trong số những bà mẹ động kinh dùng đa trị liệu. (hình 1,2,3,4)

Ảnh hưởng về mặt nhận thức thần kinh

- Phần lớn các nghiên cứu khảo sát về nhận thức của những trẻ có mẹ động kinh nhận thấy có sự gia tăng khiếm khuyết về mặt tâm thần (1,4-6%) so với nhóm chứng (1%).
- Các khiếm khuyết này có liên quan đến sự tiếp xúc với thuốc kháng động kinh trong tử cung nhưng bằng chứng trực tiếp khó thu thập được vì có nhiều yếu tố khác có ảnh hưởng đến sự phát triển nhận thức của trẻ như IQ của mẹ và hoàn cảnh xã hội sau khi trẻ ra đời.
- Các lĩnh vực chức năng thị giác-không gian, đánh vần, ngôn ngữ đặc biệt bị ảnh hưởng.
- Trong các test tâm thần kinh: điểm số phần lời bị ảnh hưởng chọn lọc nhiều hơn phần thao tác.

Hình 1, 2



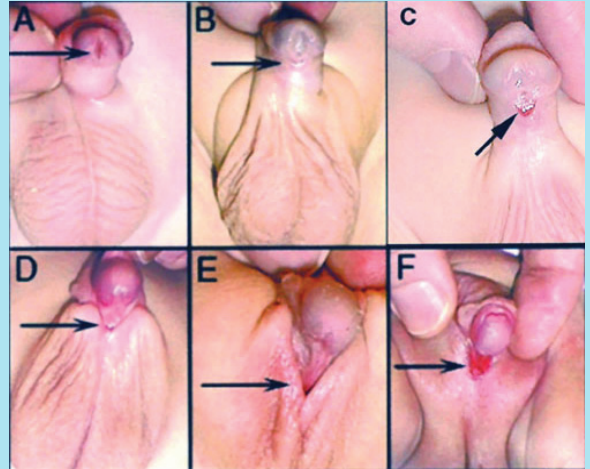
Hình 3,4



Tai ngoài
(loa tai)
phát triển
bình thường



Kích thước,
hình dạng,
hướng và/hoặc
vị trí bất thường
của tai ngoài



- Liên quan giữa khiếm khuyết về nhận thức với các thuốc kháng động kinh:
 - VPA có liên quan mạnh mẽ nhất: nghiên cứu tiên cứu trên 309 trẻ tiếp xúc với VPA trong thai kỳ nhận thấy vào lúc 3 tuổi những trẻ này có IQ thấp hơn từ 6-9 điểm so với trẻ có tiếp xúc với LTG, PHT hoặc CBZ. Nhóm nghiên cứu về phát triển thần kinh ở Liverpool & Manchester: 4 trong số 64 trẻ (6,3%) tiếp xúc với VPA trong bào thai bị rối loạn phổ tự kỷ, cao gấp 10 lần so dân số chung.
 - Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận PHT, PRM và PB gây suy giảm nhận thức sau này: Reinisch & CS nhận thấy tiếp xúc với PB trong bào thai sẽ làm giảm 7 điểm trong IQ phần lời so nhóm chứng.
 - CBZ không gây suy giảm nhận thức so nhóm chứng (2 nghiên cứu loại II).
 - Các yếu tố làm tăng nguy cơ khiếm khuyết về nhận thức thần kinh: (1) đa trị liệu, (2) tiếp xúc thuốc kháng động kinh trong 3 tháng cuối thai kỳ, (3) việc kiểm soát cơn động kinh kém (5 cơn co cứng co giật trong thai kỳ): IQ phần lời thấp hơn rõ rệt và (4) một số nghiên cứu kết luận suy giảm nhận thức cao nhất ở những trẻ có 1 dị tật bẩm sinh.

ẢNH HƯỞNG CỦA ĐỘNG KINH TRÊN THAI

Ảnh hưởng của cơn động kinh

- Một số nghiên cứu đã được thực hiện để khảo sát ảnh hưởng trực tiếp của các cơn động kinh của mẹ trên

thai. Nguy cơ chính xác cho thai từ các biến chứng liên quan cơn động kinh về mặt thống kê khó xác định nhưng rõ ràng các cơn động kinh có dự phần trong việc làm tăng nguy cơ mất tim thai, thai chết và tử vong ở mẹ.

- Các cơn động kinh có thể gây ức chế nhịp tim, giảm Oxy cho thai (do giảm tưới máu qua nhau hoặc do tình trạng ngưng thở sau cơn). Tuy nhiên, không có những thông tin cụ thể về số cơn động kinh cũng như thời gian cơn là bao nhiêu thì có thể gây nguy hiểm cho thai.
- Nhịp tim thai giảm rõ rệt trong cả cơn động kinh toàn thể co cứng co giật lẫn trong cơn động kinh cục bộ.
- Theo dõi nhịp tim của thai:
 - Trong một cơn động kinh co cứng co giật toàn thể của mẹ kéo dài trong 2,5 phút: giảm nhịp tim thai rõ rệt kéo dài đến 30 phút sau cơn giật.
 - Một báo cáo về các trường hợp đã ghi nhận có sự chậm nhịp tim thai một cách rõ rệt trong cơn động kinh cục bộ phức tạp kéo dài 1 phút.
- Các nguy cơ khác: tổn thương thai, sẩy thai
 - Tỷ lệ thai lưu, chết ngay trước sanh, chết chu sinh thay đổi rất lớn, gấp 2-3 lần ở con của những bà mẹ bị động kinh.
 - Gia tăng nguy cơ sẩy thai tự nhiên cho những thai phụ bị động kinh (36% có điều trị thuốc kháng động kinh; 19% không điều trị thuốc so 13% nhóm chứng).
 - Tổn thương thai, sẩy thai, chết thai được ghi nhận trong cả động kinh co giật toàn thể và động kinh cục bộ.
- Một số biến chứng sản khoa thường gặp hơn ở những

phụ nữ bị động kinh:

- Biểu hiện từ nhẹ đến nặng như nôn ói nhiều, cân nặng lúc sanh thấp, chỉ số Apgar thấp, tiền sản giật, xuất huyết, bong nhau, sanh non.
- Bằng chứng về mối liên hệ giữa những biến chứng này và động kinh còn hạn chế.
- Chuyển dạ và sanh không có biến chứng trong phần lớn các trường hợp mặc dù việc giục sanh và mổ lấy thai được thực hiện ít nhất gấp 2 lần trong số những phụ nữ bị động kinh so với dân số chung.

Ảnh hưởng của bệnh động kinh (di truyền)

- Nguy cơ bị động kinh trong con cái của những bệnh nhân động kinh cao hơn dân số chung. Tỷ lệ động kinh trong dân số chung là: 0,5-1%. Tỷ lệ động kinh trong con của bà mẹ bị động kinh là 9% và những ông bố bị động kinh là 2%.
- Nguy cơ này tăng khi: mẹ bị động kinh từng có tiền sử sẩy thai tự nhiên hoặc bị động kinh vô căn.
- Loại cơn động kinh của con điển hình giống của cha mẹ nhưng thường có tuổi khởi phát sớm hơn.

ẢNH HƯỞNG CỦA THAI KỲ TRÊN ĐỘNG KINH

Sự kiểm soát cơn động kinh

- Tần suất cơn động kinh trong thai kỳ có thể giữ nguyên, tăng hoặc giảm so với những tháng trước khi mang thai:
 - Hơn 1/2 trường hợp có tần suất cơn động kinh không thay đổi trong thai kỳ.
 - 1/3 trường hợp tăng cơn động kinh trong thai kỳ.
 - Rất ít trường hợp cải thiện cơn trong thai kỳ.
- Các cơn động kinh có thể tăng trong 3 tháng đầu hoặc vào cuối thai kỳ và giai đoạn sanh.
- Sau sanh việc kiểm soát cơn sẽ trở lại mức trước khi mang thai trong phần lớn các trường hợp.
- Việc kiểm soát cơn trước khi mang thai kém dự báo đáng tin cậy cho sự kiểm soát cơn trong suốt thai kỳ: có cơn động kinh hàng tháng sẽ có nhiều cơn hơn trong thai kỳ so với người không còn cơn hay có cơn không thường xuyên trong năm trước khi mang thai.
- Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tăng cơn động kinh:
 - Giảm nồng độ thuốc kháng động kinh
 - Không tuân thủ và/hoặc thiếu ngủ gặp trên 50% trường hợp tăng cơn. Lý do khiến bệnh nhân không

tuân thủ thường gặp nhất là do bệnh nhân lo ngại về ảnh hưởng của thuốc trên thai và việc cho con bú sau này.

- Ngoài ra, stress và thiếu ngủ cũng là những yếu tố góp phần vào việc mất kiểm soát cơn động kinh.
- Các chẩn đoán sản giật, xuất huyết dưới màng nhện, u carcinom tế bào nuôi, u tế bào tủy thượng thận, tắc nghẽn tĩnh mạch não và thuyên tắc ối nên được xem xét loại trừ ở những bệnh nhân xuất hiện thêm những loại cơn động kinh mới hoặc mới khởi phát động kinh trong thai kỳ.

Thay đổi dược động học của thuốc kháng động kinh

- Thay đổi sinh lý ở gan, thận, dạ dày, ruột, tim mạch trong thai kỳ sẽ làm thay đổi dược động học thuốc kháng động kinh.
- Khi thai tiến triển, nồng độ thuốc kháng động kinh có khuynh hướng giảm vì: (1) giảm hấp thu ở ruột, (2) giảm gắn kết với protein, (3) tăng thể tích phân bố, (4) tăng chuyển hóa ở gan (tăng nồng độ estrogen và progesteron sẽ làm tăng chuyển hóa các thuốc cảm ứng men), (5) Tăng thải ở thận.
- Nồng độ các thuốc kháng động kinh trong máu bắt đầu giảm trong 3 tháng đầu thai kỳ, thấp nhất lúc gần sanh và sẽ trở lại mức trước khi mang thai trong 4-12 tuần sau sanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aaron B Caughey, MD, Seizure Disorders in Pregnancy, <http://emedicine.medscape.com/article/272050-print>, 20/04/2009.
2. Cynthia Harden, Pregnancy, Epilepsy and Drugs treatment, Advanced therapy in Epilepsy, James W. Wheless, People Medical Publishing House Shelton – Connecticut, 2009; 32: 255-261.
3. Harden C. L & al, Practice parameter Update: Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review), Report of the Quality Standards Subcommittee and the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, American Academy of Neurology, 2009.
4. Meador KJ & al, Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs, N Engl J Med, Apr 16, 2009;360(16):1597-1605.
5. Page B. Pennell, Treatment of epilepsy during pregnancy, The treatment of epilepsy – Principles & Practice, Elaine Wyllie, 5th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, 45:557-568.