

Các nguyên lý cơ bản của việc dùng thuốc trong thai kỳ

Ngô Thị Bình Lụa

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được động học của thuốc dùng trong thai kỳ
2. Trình bày được hệ thống phân loại của FDA (Food and Drug Administration) về các thuốc dùng trong thai kỳ
3. Trình bày được cơ sở của tác động sinh quái thai của các thuốc dùng trong thai kỳ
4. Trình bày được các nguyên lý của sử dụng thuốc trong thai kỳ

Các nguồn dùng thuốc trong thai kỳ và cho con bú nên được kiểm chứng theo hệ thống phân loại của FDA.

ĐỘNG HỌC CỦA THUỐC TRONG THAI KỲ

So với người không mang thai, dược động học của các thuốc ở thai phụ có nhiều khác biệt.

Trong suốt thời gian của thai kỳ kéo dài 280 ngày từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng cho đến ngày sinh), thai kỳ được chia ra làm 3 tam cá nguyệt (mỗi 3 tháng: 3 tháng đầu, 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ).

Do thay đổi của cơ thể

Thay đổi sinh lý của hoạt động các hệ cơ quan và chuyển hóa ảnh hưởng đến dược động học các thuốc.

Sự hấp thu của thuốc trong suốt thai kỳ thay đổi do sự làm trũng dạ dày chậm và thường hay gặp hiện tượng nôn ói.

Sự tăng pH dịch vị sẽ ảnh hưởng đến sự hấp thu các acid và chất kiềm yếu.

Tăng tưới máu gan. Nồng độ estrogen và progesterone tăng làm thay đổi hoạt động của men gan và tăng sự loại bỏ một số thuốc, trong khi một số loại thuốc khác lại bị tích tụ lại.

Thể tích huyết tương trong cơ thể người mẹ, cùng với cung lượng tim, độ lọc cầu thận tăng trong 30-50% và càng tăng hơn cùng với thai kỳ, làm giảm nồng độ huyết tương đi qua thận khi lọc thuốc.

Thai phụ có tổng khối mỡ tăng. Tăng lượng mỡ trong cơ thể làm thể tích phân bố của các loại thuốc hấp thu cùng mỡ tăng lên.

Nồng độ albumin trong huyết tương giảm xuống, thể tích phân phối của các thuốc gắn với protein bị tăng lên. Tuy nhiên, có một chút thay đổi trong nồng độ huyết thanh, những thuốc không gắn với protein nhanh chóng được lọc bởi gan và thận.

Vận chuyển thuốc qua hàng rào nhau

Các thuốc được vận chuyển qua hàng rào nhau rất khác nhau, lệ thuộc vào trọng lượng phân tử cũng như ái lực với mỡ hay với nước.

Bánh nhau là cơ quan trao đổi thuốc giữa mẹ và thai nhi. Sự vận chuyển qua nhau thai khởi đầu từ tuần thứ 5 của phôi hoặc tuần thứ 7 của thai.

Bất kỳ thuốc hoặc hóa chất nào dùng cho mẹ sẽ đi qua nhau thai với những mức độ khác nhau, nếu như (1) nó không bị phá hủy hoặc thay đổi trên đường đi qua bánh

nhau, hoặc (2) kích thước phân tử của nó, hoặc (3) sự giới hạn khả năng hấp thu lipid bị giới hạn.

Những thuốc có trọng lượng phân tử dưới 500 Da vận chuyển qua bánh nhau ổn định, những thuốc có trọng lượng phân tử từ 600 đến 1000 Da vận chuyển chậm hơn và những thuốc có trọng lượng phân tử lớn trên 1000 Da (ví dụ như insulin và heparin) không đi qua được bánh nhau, hay chỉ qua với một lượng không đáng kể.

Với những thuốc hoặc hóa chất có trọng lượng phân tử thấp, sự vận chuyển từ bánh nhau đến thai phụ thuộc vào chênh lệch nồng độ.

Những loại thuốc ưa mỡ (ví dụ như nhóm thuốc phiện và kháng sinh) di chuyển dễ dàng qua hàng rào nhau thai hơn những loại thuốc hấp thu nhờ nước.

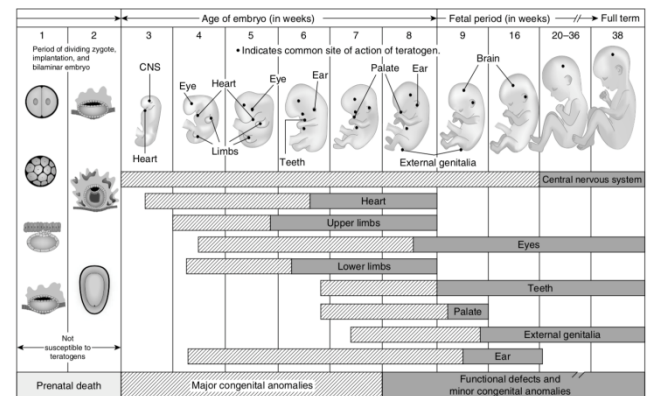
Những loại thuốc gắn với protein có thể đạt được nồng độ trong huyết tương cao hơn trong thai so với cơ thể mẹ.

NGUYÊN LÝ TÁC ĐỘNG CỦA CÁC NHÓM DƯỢC CHẤT SINH QUÁI THAI TRONG THAI KỲ

Tác nhân sinh quái thai có thể lệ thuộc vào tác nhân, hay lệ thuộc liều, hay tuổi thai hay tất cả các yếu tố trên.

Đặc tính của các phơi nhiễm tác nhân gây quái thai bao gồm các tác nhân chuyên biệt, liều lượng, tuổi thai và các yếu tố khác như sự miễn cảm di truyền của cá thể đó.

Một thuốc có thể gây tác động sinh quái thai hay dị tật đặc trưng (như Thalidomide và chứng phocomelia, DES và tử cung bất thường với ung thư ở con gái...), hay gây dị tật nếu được cho ở một tuổi thai nhất định nào đó...



Hình 1: Hình vẽ thể hiện các giai đoạn phát triển của thai nhi, lưu ý sự phát triển các cơ quan của thai trong những thời gian khác nhau sẽ chịu ảnh hưởng của các tác nhân gây quái thai khác nhau
Nguồn: JOGC 2007. Principles of human teratology.

Độc tính sinh quái thai rất đa dạng, không chỉ là các bất thường cấu trúc.

Đặc tính của hậu quả gây quái thai bao gồm những ảnh hưởng làm thay đổi kiểu hình hoặc chức năng hệ thần kinh trung ương, gây chết, tăng trưởng kém, sinh ung thư, các hội chứng đã được nhận biết, độ lớn của nguy cơ (tuyệt đối, tương đối), và chẩn đoán tiền thai (gồm kỹ thuật xâm lấn hoặc không xâm lấn).

Các thuốc được phân loại **X** bị chống chỉ định trong thai kỳ, bất chấp lý do đưa ra.

Các thuốc phân loại **D** được cân nhắc chỉ định khi có thể chứng minh rằng việc sử dụng là thật sự là bắt buộc, là không thể tránh được, bất chấp các bằng chứng rằng việc dùng thuốc đó có thể gây dị tật/độc tính cho thai.

Năm phân loại dựa trên lợi ích của mẹ và nguy cơ của thai do phơi nhiễm thuốc trong thai kỳ được FDA của Hoa Kỳ phân loại (A, B, C, D, X).

Một số đơn vị dán nhãn tất cả các phân loại nhằm duy trì cảnh báo cho sự phơi nhiễm của thai, được ký hiệu “m”.

Phân loại A: các nghiên cứu có kiểm soát không chứng minh được (thất bại khi cố chứng minh) nguy cơ của thuốc gây ra cho thai trong tam cá nguyệt đầu, và khả năng gây hại cho thai thấp.

Phân loại B: các nghiên cứu trên động vật sinh sản không thể chỉ ra nguy cơ cho thai và không có nghiên cứu kiểm soát nào trên phụ nữ mang thai được báo cáo gây ra ảnh hưởng bất lợi; hoặc các nghiên cứu trên động vật sinh sản chỉ ra tác dụng bất lợi nhưng không được xác định lại bằng các nghiên cứu có kiểm soát trên phụ nữ trong tam cá nguyệt đầu tiên.

Phân loại C: nghiên cứu trên động vật bộc lộ ảnh hưởng bất lợi trên thai nhưng không có nghiên cứu có kiểm soát được báo cáo, hoặc các nghiên cứu trên phụ nữ và động vật không sẵn có. Thuốc chỉ nên được sử dụng nếu lợi ích đạt được cân bằng với nguy cơ của thai.

Phân loại D: có bằng chứng nguy cơ trên phôi thai người nhưng lợi ích trong việc sử dụng trong thai kỳ chấp nhận được, bất chấp nguy cơ.

Phân loại X: là chống chỉ định trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên cả người và động vật đều mô tả những bất thường của thai và có bằng chứng tồn tại thai có nguy cơ dựa trên kinh nghiệm và cả nghiên cứu. Nguy cơ của thai cao hơn nhiều so với lợi ích đạt được.

Sự bất thường dị dạng về cấu trúc giải phẫu của thai hoặc sự gián đoạn trong những thay đổi thể chất có thể được định danh nhưng những thay đổi về mặt chức năng hoặc hành vi của thai, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ thì rất khó để liên kết với nguy cơ gây quái thai.

Tình trạng lạm dụng thuốc không kê toa

Thuốc không kê toa là thuốc được phép bán trên quầy thuốc mà không cần toa, hay trong các cửa hàng/siêu thị không phải là nhà thuốc.

Lạm dụng thuốc, thuốc kê toa và thuốc không kê toa trong thai kỳ rất phổ biến.

Một quan sát của WHO cho thấy 86% phụ nữ dùng thuốc trong thai kỳ với chỉ 2.9% trong số họ dùng thuốc kê toa.

Số còn lại là dùng các thuốc không kê toa như vitamin, thuốc “cảm cúm”, thậm chí là các thuốc kê toa cũng bị dùng như không kê toa (kháng sinh...). Khoảng 50% những thuốc này được kê là nhóm C, D, X. Việc tự mua thuốc cũng rất phổ biến bao gồm acetaminophen (65%), ibuprofen (10%), và pseudoephedrine (15%).

CÁC NGUYÊN LÝ CỦA SỬ DỤNG THUỐC TRONG THAI KỲ

Lựa chọn thuốc sử dụng trong thai kỳ

Tỷ lệ dị tật bẩm sinh trong thai kỳ khoảng 3-5% và ước tính khoảng 1% tất cả các khiếm khuyết lúc sinh gây ra do phơi nhiễm với thuốc.

Mức độ ảnh hưởng lên thai phụ thuộc vào liều thuốc, đường dùng, phơi nhiễm đồng thời với tác nhân gây hại khác, và tùy vào các giai đoạn khác nhau của thai kỳ.

Thai bị phơi nhiễm với tác nhân gây quái thai trong 2 tuần đầu tiên sau thụ thai sẽ có hiệu ứng “tất cả hoặc không”.

Sự phơi nhiễm của thai đối với tác nhân gây quái thai trong 2 tuần đầu tiên sau thụ thai có một hiệu ứng “tất cả hoặc không” (all or nothing), có nghĩa là sẽ hủy luôn phôi hoặc không gây ảnh hưởng gì cả.

Phôi thai sẽ chết nếu như bị tác động bởi thuốc.

Ngược lại, phôi thai sẽ tiếp tục phát triển an toàn.

Thai bị phơi nhiễm với thuốc trong giai đoạn hình thành các cơ quan có thể bị bất thường cấu trúc.

Sự phơi nhiễm với thuốc trong giai đoạn hình thành các cơ quan (18-60 ngày sau thụ thai) có thể gây bất thường cấu trúc cho bào thai. Các thuốc được biết rõ như là methotrexate, cyclophosphamide, diethylstilbestrol (DES), lithium, retinoids, thalidomide, một số loại thuốc chống động kinh, coumarin).

Phơi nhiễm sau giai đoạn này có thể dẫn đến thai chậm phát triển trong tử cung, ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương hoặc các bất thường khác, hoặc gây chết.

Các thuốc có thể tác động trên cấu trúc, và thể hiện ra ngoài qua bất thường chức năng. Đôi khi, hệ quả của thuốc chỉ có thể được biết đến sau khi trẻ ra đời nhiều năm.

Thuốc kháng viêm nonsteroid (NSAID) và tetracycline có vẻ như gây các tác động ức chế ảnh hưởng trong tam cá nguyệt 2 và 3.

Các nguyên lý của sử dụng thuốc an toàn trong thai kỳ

1. Chọn lựa các loại thuốc đã được sử dụng, và có bằng chứng an toàn trong thai kỳ trong một thời gian dài.
2. Kê toa liều thuốc thấp trong giới hạn vẫn có hiệu quả.
3. Giới hạn việc dùng các thuốc không cần thiết, và không khuyến khích tự mua thuốc.
4. Tránh những thuốc không biết rõ là có thể gây hại cho thai kỳ hay không.

Việc kê toa thuốc an toàn trong thai kỳ bắt đầu từ một chẩn đoán chính xác tình trạng bệnh lý đòi hỏi phải sử dụng đến thuốc.

Mục đích chính là sử dụng liều thuốc tối thiểu hiệu quả, an toàn nhất trong khoảng thời gian ngắn nhất của thai kỳ.

Nếu nhiều loại thuốc khác nhau cùng có chung hiệu quả, loại thuốc nào đã được sử dụng lâu nhất và có nhiều dữ liệu về tính an toàn nhất trong thai kỳ nên được chọn.

Những nguyên lý thêm vào khi kê toa thuốc trong thai kỳ bao gồm: tránh những thuốc dùng trong tam cá nguyệt đầu tiên đến mức có thể, chọn loại tại chỗ thay vì loại uống nếu hiệu quả như nhau, chỉ sử dụng thuốc nếu cân nhắc lợi ích đạt được tốt hơn so với nguy cơ của bệnh.

Người phụ nữ có thể bắt đầu thai kỳ mà đã dùng thuốc vì tình trạng bệnh tật trước đó. Những thuốc này không nên ngừng ngay nếu không nghi ngờ có nguy cơ có hại cho mẹ và thai. Một số thuốc, như thuốc chống động kinh, tuy có nguy cơ cho thai nhưng vẫn cần tiếp tục trong thai kỳ vì sức khỏe của người mẹ.

Người phụ nữ mang thai dùng các thuốc đặc hiệu nên được bác sĩ chuyên khoa sản tư vấn kỹ lưỡng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Pharmacotherapy handbook. 9th Edition. Chapter 32. Pregnancy and Lactation: therapeutic and consideration
2. Pharmacology for Women Health. Chapter 30. Pregnancy
3. JOGC 2007. Principles of human teratology