

# SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐỘNG KINH Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Hoàng Văn Hà, Hoàng Hà Phương dịch  
Nguồn: *Australian Prescriber* 2008;31:70-2

## Tóm tắt

Không có thuốc chống động kinh nào an toàn tuyệt đối khi sử dụng trên phụ nữ có thai vì những thuốc này đều làm tăng nguy cơ gây quái thai. Nếu có thể, tránh dùng valproat vì có khả năng gây ra những dị tật nghiêm trọng. Nên chuẩn bị kế hoạch để xử trí động kinh trong thai kỳ trước khi bệnh nhân mang thai. Đối với trường hợp thụ thai ngoài ý muốn, không nên ngừng hay thay thế thuốc điều trị động kinh đột ngột nếu không có tư vấn của bác sỹ. Nên dùng một thuốc ít có nguy cơ gây quái thai với liều thấp nhất có hiệu quả. Có thể cần hiệu chỉnh liều vì dược động học của một số thuốc thay đổi trong quá trình mang thai. Mặc dù những dữ liệu hiện tại vẫn còn hạn chế nhưng hầu hết các thuốc điều trị động kinh có xu hướng ít gây tác động lên những trẻ đủ tháng được nuôi bằng sữa mẹ.

## Giới thiệu

Động kinh không được kiểm soát ở phụ nữ mang thai là một tình trạng bệnh nguy hiểm và có khả năng đe dọa tính mạng cả mẹ và thai nhi. Đa số các phụ nữ mang thai bị động kinh đều được điều trị bằng ít nhất một thuốc chống động kinh. Mục tiêu điều trị là đảm bảo kiểm soát bệnh, không xuất hiện co giật và con sinh ra không có dị tật. Sau đây là một vài vấn đề có đôi chút mâu thuẫn cần được xem xét đồng thời.

- Điều trị động kinh ở phụ nữ mang thai yêu cầu phải dùng một thuốc chống động kinh phù hợp nhất với liều hiệu quả trong suốt quá trình mang thai. Điều này đòi hỏi kiến thức về các thể động kinh và cả về dược động học của thuốc chống động kinh trước, trong và sau khi mang thai.

- Bất kì tác dụng có hại nào do thuốc chống động kinh tác động lên sự phát triển của thai nhi đều phải được dự phòng hoặc hạn chế đến mức tối thiểu trong suốt quá trình mang thai và cho con bú.

## Dị tật thai nhi

Bệnh nhân nữ đang sử dụng thuốc chống

động kinh có nguy cơ sinh ra trẻ bị dị tật cao hơn (từ 2-3 lần) so với phụ nữ bình thường. Việc dùng nhiều thuốc chống động kinh làm tăng nguy cơ so với việc chỉ dùng một thuốc. Tỷ lệ xuất hiện những dị tật nghiêm trọng trên trẻ như bệnh tim bẩm sinh, khuyết tật ống thần kinh, khuyết tật ở cơ quan tiết niệu - sinh dục và sút môi hoặc hở hàm ếch là khoảng 3-7% số người mẹ có dùng thuốc chống động kinh, trong đó nguy cơ cao hơn xảy ra ở những người mẹ dùng liều cao valproat (lớn hơn 1400 mg/ngày).

Trong vòng hơn 30 năm, lượng y văn mô tả "hội chứng bào thai phơi nhiễm với thuốc chống co giật" ngày càng tăng lên và số ca gây dị tật thai nhi của những thuốc chống động kinh "cũ" - các barbiturat, phenytoin, carbamazepin và valproat - được ghi nhận ngày càng cao. Hiện có một số dữ liệu mô tả với lamotrigin, nhưng có rất ít thông tin ghi nhận về nguy cơ gây ra bởi những thuốc chống động kinh "mới" như levetiracetam, topiramate, oxcarbazepin, gabapentin, pregabalin, tiagablin và zonisamid.

Những khuyết tật ở trẻ có thể khởi phát ở thời kỳ sơ ấu. Nhiều nghiên cứu quy mô nhỏ cho thấy những khuyết tật về ngôn ngữ và nhận thức ở trẻ cùng sự gia tăng mắc rối loạn phổ tự kỷ ở trẻ có phơi nhiễm với các thuốc chống động kinh khi ở trong tử cung. Những báo cáo gần đây cho thấy những dị tật này có khả năng xuất hiện cao nhất ở những trẻ bị phơi nhiễm với valproat.

Để hiểu rõ hơn về khả năng gây ra dị tật bẩm sinh của tất cả các thuốc chống động kinh, hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai đã được thiết lập trên khắp thế giới. Hệ thống này chứa nhiều thông tin hữu ích về những thuốc chống động kinh được sử dụng phổ biến nhất. Từ đó, đưa ra các cảnh báo chính xác về nguy cơ cao của valproat gây ra khuyết tật cơ thể trẻ. Hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai ở Bắc Mỹ đã công bố nhiều ý kiến lo ngại liên quan đến phenobarbital và lamotrigin.

## Quản lý sử dụng thuốc ở phụ nữ bị động kinh

Trước khi thụ thai, thiết lập kế hoạch xử trí bệnh một cách toàn diện là rất cần thiết. Kết quả chẩn đoán động kinh phải đáng tin cậy, hội chứng động kinh phải được giải thích rõ, phải xác định được thuốc điều trị động kinh

“tốt nhất” cho bệnh nhân và cần bổ sung folat. Những cặp vợ chồng có ý định sinh con cần hiểu rằng không có thuốc động kinh nào là “an toàn” trong quá trình mang thai. Những nguy cơ đã biết phải được giải thích cho bệnh nhân. Không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ xảy ra thương tổn.

Phụ nữ động kinh đang cân nhắc về việc mang thai nên được điều trị bằng thuốc chống động kinh có khả năng gây dị tật bẩm sinh thấp nhất, có hiệu quả cao nhất đối với thể động kinh đang mắc ở liều thấp nhất có hiệu quả. Lên kế hoạch và xin tư vấn bác sỹ về việc mang thai được đặc biệt khuyến cáo. Khi việc mang thai ngoài ý muốn xảy ra và phôi đã bắt đầu phát triển, nguy cơ thường ít được cải thiện và có thể vẫn ở mức cao khi ngừng hoặc thay đổi thuốc chống động kinh. Nên theo dõi sớm để phát hiện hậu quả bất lợi có thể gặp trên bào thai và tư vấn thích hợp cho bệnh nhân.

### **Folat và vitamin K1**

Tất cả phụ nữ đều được khuyến nên bổ sung folat trước khi mang thai. Cần khuyến cáo bổ sung folat với liều 0,5-1 mg/ngày, cho tất cả bệnh nhân nữ bị động kinh có khả năng sinh sản đang điều trị bằng thuốc chống động kinh ngay cả khi họ chưa có kế hoạch sinh con. Cần thường xuyên nhắc nhở bệnh nhân động kinh dùng folat 5 mg/ngày trong vòng 3 tháng trước khi thụ thai và ít nhất là trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Hiện có cơ sở rõ ràng cho việc bổ sung folat làm giảm nguy cơ nứt đốt sống và các dị tật khác qua các nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn, nhưng không có bằng chứng nào cho thấy việc folat có thể làm giảm nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cho trẻ ở những phụ nữ đang sử dụng thuốc chống động kinh.

Hướng dẫn điều trị của Hội đồng Quốc gia về nghiên cứu y khoa và y tế Úc (NHMRC) năm 2000 khuyến cáo tất cả những trẻ mới sinh nên được tiêm bắp 1 mg vitamin K1 hoặc uống một đợt vitamin K1. Nên cho người mẹ uống vitamin K1, ví dụ 10 mg/ngày trong vòng 1 tháng trước ngày sinh con, nếu người mẹ đang dùng thuốc chống động kinh có khả năng gây cảm ứng enzym vì những thuốc này có thể gây bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, một số báo cáo cho rằng nguy cơ này trên thực tế không đáng kể.

### **Các thể động kinh**

Cần phân biệt rõ hai thể động kinh bởi sự đáp ứng với những thuốc chống động kinh của các bệnh nhân mắc các thể động kinh khác nhau là khác nhau. Động kinh từng phần hay cục bộ đáp ứng với hầu hết các thuốc chống động kinh. Đối với động kinh toàn thể tự phát, valproat thường là thuốc có hiệu quả nhất. Thông thường, cơn co giật có thể được kiểm soát

với valproat liều thấp, ví dụ 800 mg/ngày hoặc thấp hơn đặc biệt ở những bệnh nhân vị thành niên động kinh giật cơ. Lamotrigin cũng có tác dụng nhưng thường không hiệu quả bằng valproat và đôi khi còn làm xấu đi tình trạng giật cơ ở bệnh nhân vị thành niên động kinh giật cơ. Topiramát và levetiracetam có thể có hiệu quả với những bệnh nhân động kinh toàn thể tự phát, trong khi carbamazepin, tiagabin, oxcarbazepin, phenytoin và gabapentin có thể làm xấu đi tình trạng các loại động kinh khác, đặc biệt là cơn giật cơ và cơn vắng ý thức. Đối với một số phụ nữ bị động kinh toàn thể tự phát, có thể không có thuốc nào thay thế hiệu quả cho valproat.

### **Sử dụng thuốc chống động kinh hợp lý**

Dược động học của những thuốc động kinh có thể thay đổi trong quá trình mang thai. Liều dùng những thuốc này phải được điều chỉnh để cân bằng giữa nguy cơ co giật ở người mẹ với việc giảm đến mức tối thiểu nguy cơ tổn thương cho thai nhi.

### **Valproat**

Bốn hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai và nhiều nghiên cứu nhỏ hơn đã cảnh báo về nguy cơ đáng kể gây dị tật nghiêm trọng bao gồm nứt đốt sống khi valproat được sử dụng đơn độc hay phối hợp với những thuốc khác. Hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai của Úc báo cáo về nguy cơ có thể lên đến 16% trong ba tháng đầu thai kì nếu valproat được sử dụng với liều lớn hơn 1400 mg/ngày, so với 6% với liều thấp hơn 1400 mg/ngày. Những hệ thống khác cũng báo cáo về nguy cơ cao hơn khi nồng độ valproat trong huyết tương cao liên tục (lớn hơn 70 mg/l). Do đó, nên tránh dùng valproat ở những phụ nữ động kinh có khả năng sinh sản. Khi không thể tránh được, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Không nên dùng valproat với tổng liều vượt quá 1000 mg/ngày. Phụ nữ mang thai cần được cảnh báo về nguy cơ xảy ra co giật và phải tránh những yếu tố có thể dẫn đến co giật, ví dụ thiếu ngủ. Khi dùng liều thấp, bệnh nhân nên hạn chế lái xe.

Nếu liều valproat đã được giảm đến mức thấp nhất trong suốt quá trình mang thai để giảm nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cho trẻ, liều hiệu quả trước khi chuyển dạ của valproat cần được lập lại trước khi bệnh nhân sinh con. Đây là khoảng thời gian mà khả năng xuất hiện các cơn co giật tăng, đặc biệt trên những bệnh nhân động kinh thể toàn thể tự phát, rất nhạy cảm với yếu tố thiếu ngủ.

Bệnh nhân đang điều trị bằng valproat có thể cho con bú. Nồng độ valproat đo được trong huyết thanh trẻ bú mẹ thấp.

### **Lamotrigin**

Hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai ở Bắc Mỹ báo cáo rằng việc dùng lamotrigin trong 3 tháng đầu thai kì có thể làm tăng nguy cơ hở hàm ếch trên trẻ (tỷ lệ là 8,9‰ so với 0,37‰ trong quần thể tham chiếu). Liều gây quái thai của lamotrigin đã được báo cáo là trên 200 mg/ngày.

Độ thanh thải của lamotrigin tăng đều trong suốt 32 tuần mang thai. Nồng độ lamotrigin trong huyết tương giảm ngay trong thời kì đầu mang thai do đó phải tăng liều để kiểm soát cơn giật. Nồng độ đáy lamotrigin trong huyết tương trước khi mang thai, ở thời điểm đầu ba tháng giữa thai kì và mỗi hai tháng trong suốt quá trình mang thai có thể là cơ sở để tăng liều lamotrigin khi cần. Nồng độ lamotrigin tăng trong vòng một vài ngày sau khi sinh nên có thể bắt buộc giảm liều nhanh chóng để ngăn ngừa độc tính.

Lamotrigin có thể bài tiết vào sữa mẹ với lượng đáng kể. Một số báo cáo cho thấy những trẻ đủ tháng chỉ gặp một chút vấn đề không đáng ngại nếu bú mẹ, nhưng cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện độc tính, đặc biệt ở trẻ sinh thiếu tháng hay nhẹ cân.

### **Carbamazepin**

Trong gần 20 năm, nhiều báo cáo đã tìm ra mối liên quan giữa carbamazepin với nguy cơ cao gây dị tật ở trẻ bao gồm nứt đốt sống. Tuy nhiên, chưa có ghi nhận nào trong quá trình mang thai xác định mức tăng nguy cơ tương đối có ý nghĩa thống kê đối với quần thể dân số chung. Trong hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai của Úc, tỷ lệ dị tật gây ra bởi carbamazepin không khác biệt so với những phụ nữ động kinh không điều trị bằng các thuốc chống động kinh.

Được động học của thuốc có thay đổi vừa phải ở giai đoạn sau của thai kì, nhưng việc hiệu chỉnh liều thường không cần thiết. Carbamazepin có thể được dùng ở những phụ nữ nuôi con đủ tháng bằng sữa mẹ.

### **Phenytoin**

Ngày nay, phenytoin được dùng ít hơn ở phụ nữ động kinh. Phenytoin được báo cáo làm tăng nguy cơ gây dị tật nghiêm trọng.

Độ thanh thải của phenytoin tăng đáng kể trong suốt quá trình mang thai, làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương và có thể làm mất tác dụng kiểm soát cơn co giật. Theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong thời kì mang thai để làm cơ sở tăng liều phenytoin khi cần. Theo dõi bệnh nhân sau sinh để tránh độc tính có thể xảy ra. Những thay đổi về dược động học ở giai đoạn sớm của thai kì và giai đoạn hậu sản khi dùng phenytoin xảy ra chậm hơn so với

lamotrigin. Người mẹ sử dụng phenytoin được phép cho con bú.

### **Levetiracetam**

Levetiracetam ít được sử dụng ở phụ nữ mang thai. Nguy cơ gây quái thai của thuốc này chưa được biết rõ.

Độ thanh thải của levetiracetam tăng đáng kể trong quá trình mang thai, làm giảm nồng độ thuốc trong máu. Hiện chưa rõ hậu quả này có liên quan tới việc mất tác dụng kiểm soát cơn co giật hay không. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh hiện chưa thể thực hiện được, nhưng đây là cơ sở hữu ích trong thực hành lâm sàng.

Mặc dù levetiracetam có bài tiết vào sữa mẹ, những dữ liệu gần đây cho rằng nồng độ thuốc trong trẻ sơ sinh là thấp. Việc nuôi con bằng sữa mẹ là có thể được chấp nhận đối với trẻ sơ sinh đủ tháng, nhưng cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

### **Clonazepam**

Clonazepam được dùng như một thuốc hỗ trợ trong điều trị động kinh. Không có nguy cơ đặc biệt nào liên quan đến thuốc này trên những phụ nữ mang thai nhưng clonazepam có thể gây ngủ gà cho trẻ sơ sinh bú mẹ. Hội chứng cai thuốc có thể xảy ra nếu trẻ ngừng bú đột ngột.

### **Oxcarbazepin, topiramate, ethosuximid**

Chỉ có một vài trường hợp mang thai được ghi nhận, do đó nguy cơ gây quái thai của những thuốc này hiện nay chưa rõ. Độ thanh thải của oxcarbazepin tăng đáng kể trong quá trình mang thai, nhưng ý nghĩa lâm sàng của điều này chưa rõ ràng.

Những thuốc này đều có thể bài tiết vào sữa mẹ, nhưng dữ liệu rất hạn chế hiện có cho rằng nồng độ thuốc trong trẻ sơ sinh là thấp. Việc cho con bú khi sử dụng thuốc là được phép nếu có theo dõi lâm sàng.

### **Phenobarbital**

Hiện nay, phenobarbital rất hiếm được sử dụng tại Úc trên những phụ nữ động kinh có khả năng sinh sản. Hệ thống ghi nhận thông tin trong quá trình mang thai ở Bắc Mỹ cho rằng thuốc này có nguy cơ gây quái thai đáng kể. Độ thanh thải của thuốc trong huyết thanh tăng rõ rệt trong thai kì. Phenobarbital trong sữa mẹ có thể làm trẻ sơ sinh ngủ gà và mắc chứng thờ ơ, lãnh đạm.

### **Kết luận**

Ở những phụ nữ động kinh đang dùng thuốc chống động kinh, hơn 90% khả năng con sinh ra là bình thường. Khó khăn lớn nhất trong điều trị và nguy cơ cao nhất gặp trên những phụ nữ dùng valproate để kiểm soát chứng động kinh. Hầu hết trẻ có mẹ đang dùng thuốc chống động kinh có thể bú sữa mẹ mà không có biến chứng.