

SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG GIÁP TRẠNG TỔNG HỢP Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ BỊ CƯỜNG GIÁP

ThS. Lê Thị Vân Anh

Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, BV Bạch Mai.

Điều trị cường giáp ở phụ nữ có thai và cho con bú là chủ đề được thảo luận trong các báo cáo và ca lâm sàng gần đây. Mục đích của các thảo luận là cung cấp các kinh nghiệm sử dụng thuốc KGTTH ở phụ nữ có thai. Sau đây là một số nội dung:

1. Những nguy cơ của cường giáp không điều trị

Để tìm hiểu những nguy cơ của cường giáp không điều trị, người ta nghiên cứu 2 vấn đề: (1) Nguy cơ và lợi ích khi dùng thuốc KGTTH ở phụ nữ có thai; (2) Nếu không điều trị cường giáp, mẹ và thai nhi có những biến chứng gì.

Năm 1989, người ta tiến hành nghiên cứu (NC) hồi cứu ở 181 phụ nữ mang thai có cường giáp, chia làm 3 nhóm:

Nhóm 1 (n = 34): duy trì bình giáp bằng phương pháp đang được điều trị.

Nhóm 2 (n = 90): cường giáp được điều trị trong thời kỳ mang thai.

Nhóm 3 (n = 57): cường giáp nhưng không điều trị trong thời kỳ mang thai.

Kết quả: Nguy cơ tương đối (OR) sinh thấp cân (trẻ sinh có cân nặng < 2500g) ở nhóm 1 không tăng so với phụ nữ bình thường. Ở nhóm 2, nguy cơ tương đối sinh con thấp cân là 2,4 và ở nhóm 3 là 9,2. Tương tự, nguy cơ tương đối đẻ non ở nhóm 2 và 3 lần lượt là 2,8 và 16,5 so với nhóm 1. Sản giật gặp ở nhóm 3 nhiều hơn cả. Trong NC này, không thấy xuất hiện tăng tần suất trẻ đẻ non.

NC của Mitsuda (1992) thấy tăng tần suất trẻ đẻ thiếu tháng ở những phụ nữ có thai bị nhiễm độc giáp > 30 tuần. NC của David (1989) thấy 50% trẻ sơ sinh có mẹ bị cường giáp không điều trị bị chết non, 62% phụ nữ có thai cường giáp không điều trị có biểu hiện suy tim tiến triển. Khi phân tích huyết động học của những phụ nữ bị cường giáp có suy tim, mặc dù chức năng tuyến giáp đã trở về bình giáp nhưng chức năng tim không trở lại bình thường được, điều này giải thích cho sự xuất hiện tiền sản giật ở những phụ nữ bị cường giáp thậm chí có điều trị khi mang thai.

Chưa có bằng chứng chắc chắn mẹ mắc Basedow làm tăng dị tật bẩm sinh cho con. NC

của Mitsuda mô tả dị tật bẩm sinh ở 6/ 230 trẻ sơ sinh có mẹ mắc Basedow thấy 3 trẻ bị thông liên thất, 1 trẻ hở môi và hàm ếch, 1 trẻ dị tật nhiều ngón, 1 trẻ có dị tật tách cơ thẳng bụng. Tỷ lệ này cũng tương tự ở các trường hợp dị tật có mẹ bình thường.

Theo một NC tại Nhật Bản, có sự liên quan giữa dị tật bẩm sinh và chức năng của tuyến giáp ở quý một thai kỳ, tỷ lệ trẻ có mẹ bị cường giáp không điều trị bị dị tật là 6% (3 trẻ không có hậu môn, 1 trẻ thiếu một phần của não, 1 trẻ sút môi) so với 1,7% trẻ bị dị tật có mẹ bị cường giáp có điều trị và tỷ lệ này là 0% ở những phụ nữ bình giáp.

Theo một NC tại Mỹ tỷ lệ dị tật bẩm sinh là 3% ở những trẻ có mẹ bị cường giáp trong thời kỳ đầu mang thai gồm: 1 trẻ hẹp động mạch phổi, 1 trẻ thông liên thất, 1 trẻ còn ống động mạch, tỷ lệ này là 3% ở những trẻ có mẹ bình giáp trong đó: 2 trẻ bị thoát vị bẹn, 1 trẻ bị não úng thủy. Những dữ liệu này cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh tăng nhẹ ở những trẻ có mẹ bị cường giáp không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ ở quý một thai kỳ, nhưng để khẳng định, cần có thêm thông tin.

2. Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

Thuốc KGTTH được chỉ định cho các trường hợp cường giáp trung bình và nặng. Mặc dù không có ngưỡng xác định mức độ cường giáp trung bình và nặng nhưng chỉ định dùng thuốc khi FT4 > 2,5ng/dL nếu giới hạn trên của bình thường là 2,0ng/dL. Phụ nữ có thai không có triệu chứng điển hình, xét nghiệm FT4 > 2,5ng/dL có thể theo dõi lâm sàng chặt chẽ mà chưa phải dùng thuốc KGTTH. Những trường hợp nhẹ, khi FT3 và FT4 tăng nhẹ, chỉ cần theo dõi vì cường giáp có xu hướng cải thiện khi hết giai đoạn thai kỳ và suy giáp ở trẻ sơ sinh thường gặp ở những trẻ có mẹ bình giáp hơn là cường giáp nhẹ.

Mặc dù propylthiouracil (PTU) và methimazol (MMI) đều được sử dụng để điều trị cho phụ nữ có thai cường giáp và hiệu quả như nhau nhưng ở Mỹ PTU ưa dùng hơn bởi vì MMI tăng qua hàng rào rau thai và tế bào biểu mô tuyến vú, một lý do nữa có thông báo liên quan MMI và sự ngừng phát triển lớp mô liên kết, một bất thường hiếm gặp. Tuy nhiên, MMI và các tiền chất của carbimazol vẫn được sử dụng rộng rãi để điều trị cường giáp cho phụ nữ đang trong thời kỳ mang thai.

Lựa chọn PTU hay MMI?

*** Vận chuyển thuốc qua rau thai**

NC in vivo ở người để đánh giá khả năng vận chuyển của PTU và MMI qua rau thai được tiến hành ở 7 phụ nữ có tuổi thai từ tuần 8 đến 20 cho thấy tỷ số nồng độ MMI ở huyết thanh

bào thai hoặc máu cuống rốn trên MMI ở máu mẹ là từ 0,72 đến 1, còn của PTU từ 0,27 đến 0,35. Kết quả này cho biết tốc độ vận chuyển của MMI qua hàng rào rau thai cao hơn PTU. Các nhà NC cũng thu được kết quả tương tự khi nghiên cứu ở thai chuột. Sự khác biệt về tốc độ của thuốc khi qua rau thai là khả năng gắn của thuốc với albumin và mức độ hoà tan trong lipid cũng như sự khác biệt của mỗi loại thuốc về mức độ hấp thu, chuyển hoá, bài tiết ở cơ thể mẹ và thai. Một NC khác khi tách rau thai ra ngoài thì lại không thấy có sự khác biệt vận chuyển thuốc PTU và MMI, thậm chí PTU gắn với protein cao và tốc độ qua rau thai của thuốc phụ thuộc vào nồng độ protein bão hoà. Mặc dù chưa có các bằng chứng đầy đủ cho thấy sự khác biệt của PTU và MMI qua rau thai nhưng quan sát lâm sàng cho thấy tác dụng của thuốc là như nhau và nồng độ PTU trong máu cuống rốn thai nhi bằng hoặc cao hơn nồng độ PTU trong máu mẹ.

* Khả năng liên quan giữa thuốc và dị tật bẩm sinh

Năm 1972, Milham và Elledge thông báo 12 trường hợp có dị tật aplasia cutis ở bào thai 6 tháng tuổi của 2 bà mẹ có dùng MMI. Đây là một dị tật không phát triển lớp mô mạch liên kết dẫn tới không có da với kích thước 0,5 – 3cm ở vùng đầu giữa vùng đỉnh và xương chẩm. Sau đó, có một số ca được thông báo có liên quan tới việc sử dụng MMI. NC của Van Dijke và Momotani (1984, 1986, 1987, 1997) không thấy có liên quan giữa dị tật aplasia cutis và MMI, nhiều tác giả khác cũng không thấy con bị dị tật aplasia cutis trong số 243 bà mẹ sử dụng MMI. Martine – Frias thông báo tăng gấp 3 lần dị tật bất thường ở nhiều vùng của Tây Ban Nha sử dụng bất hợp pháp MMI trong thức ăn chăn nuôi để tăng trọng cung cấp thêm bằng chứng có liên quan với MMI. Có một số bệnh phôi thai liên quan tới MMI: aplasia cutis, hẹp lỗ mũi sau, giảm sản ống nối khí quản, thực quản, dị tật vùng mặt, tâm thần vận động, không thấy có trường hợp aplasia cutis và các dị tật bẩm sinh khác ở những bà mẹ dùng PTU, điều này quan trọng vì ở Mỹ PTU được ưa dùng hơn cho những phụ nữ có thai. Qua các thông báo và các NC, có lẽ PTU vẫn là lựa chọn hàng đầu để điều trị cường giáp cho phụ nữ mang thai, MMI được lựa chọn sau PTU trong các trường hợp có dị ứng, không dung nạp hoặc đáp ứng kém với PTU.

* Thực hành lâm sàng

Bệnh nhân cường giáp từ trung bình đến nặng cần được điều trị, PTU dùng với liều 100mg mỗi 8 giờ, liều thấp hơn được áp dụng trong trường hợp nhẹ bởi vì chức năng tuyến giáp là yếu tố chính liên quan tới tốc độ đáp ứng của thuốc. Nếu bệnh nhân đang uống MMI trước khi

có thai nên chuyển sang uống PTU khi muốn có thai hoặc thời kỳ đầu mang thai khi đang hình thành các cơ quan, tổ chức. Bệnh nhân được theo dõi chức năng tuyến giáp để duy trì FT4 ở mức giới hạn trên của bình thường hoặc tăng nhẹ hơn bình thường, liều thuốc KGTTH nên giảm khi TSH trở về bình thường. Nếu cường giáp nặng, không nên lưỡng lự mà tăng liều để kiểm soát cường giáp với mục đích an toàn cho mẹ, liều có thể tới 600 – 800mg/ngày. Khi chức năng tuyến giáp được cải thiện, giảm liều PTU và cắt thuốc khi TSH trở về bình thường. Một NC hồi cứu thông báo có 30 phụ nữ có thai cường giáp điều trị bằng PTU sau khi sinh không phải tiếp tục dùng thuốc.

* Các giả thuyết được xem xét

Điều trị tích cực cường giáp ở mẹ có thể gây suy giáp và bướu giáp thai nhi. Hầu hết các trường hợp là suy giáp cận lâm sàng, suy giáp nhẹ và FT3, FT4 bình thường. NC của Momotani cho thấy có sự liên quan giữa chức năng tuyến giáp của mẹ và tuyến giáp của thai nhi. Trong một báo cáo, không có trường hợp suy giáp thai nhi hoặc tăng TSH của con ở những bà mẹ cường giáp đang điều trị giữ FT4 ở mức tăng nhẹ. Mọi liên quan chặt chẽ chức năng tuyến giáp của mẹ và thai nhi được chứng minh khi quan sát ở 10 trong số 36 thai nhi thấy 100% các trường hợp suy giáp thai nhi có mẹ cường giáp đang điều trị có FT4 duy trì ở mức trên 1/3 và dưới 2/3 giá trị bình thường, quan trọng hơn là không có sự khác biệt giữa FT4 và TSH ở máu cuống rốn ở thai nhi dùng PTU và MMI, không có liên quan giữa liều KGTTH và chức năng tuyến giáp thai nhi. Điều này được giải thích là khả năng tuyến giáp của thai nhi chịu ảnh hưởng của các immunoglobulin kích thích tuyến giáp của mẹ, thông tin này cung cấp chứng cứ có thể sử dụng thuốc KGTTH liều cao để kiểm soát chức năng tuyến giáp của mẹ hơn là để bệnh trầm trọng.

NC của Haddow đề cập tới suy giáp nhẹ ở mẹ có ảnh hưởng tới trí tuệ của thai, biểu hiện này có thể khắc phục bằng dùng liều pháp thyroxin.

Một câu hỏi được đặt ra là vai trò của kết hợp giữa liệu pháp thyroxin và thuốc KGTTH có thể ngăn ngừa suy giáp ở mẹ và các biến chứng của con hay không? Phân tích của Ramsay cho thấy tỷ lệ bướu giáp ở trẻ sơ sinh thấp hơn khi mẹ được điều trị kết hợp giữa thuốc KGTTH và thyroxin so với chỉ dùng KGTTH đơn thuần. Trong một NC khác, không có sự khác biệt T3, T4, TSH ở máu cuống rốn trẻ sơ sinh có mẹ điều trị phối hợp PTU và thyroxin và trẻ sơ sinh có mẹ điều trị PTU đơn thuần. NC nhỏ này cho thấy không cần thiết phải phối hợp thuốc để

ngừa suy giáp ở trẻ em và PTU không cần thiết phải tăng liều cao hơn khi mà liều thuốc sử dụng phụ thuộc hormon tuyến giáp.

Liệu pháp phối hợp KGTTH với thyroxin cho phụ nữ có thai hiện nay không được sử dụng vì có thể gây quá liều thuốc KGTTH. Tuy nhiên, liệu pháp này được dùng khi có biểu hiện suy giáp ở mẹ tránh nguy cơ suy giáp ở con. Để minh chứng cho điều này có 2 NC: Một NC có 32% phụ nữ mang thai dùng KGTTH đơn thuần bị suy giáp ở cùng một thời điểm trong khi mang thai và một NC khác cho biết tỷ lệ suy giáp là 25%. Ở phụ nữ còn cường giáp nhẹ nên ngừng thuốc KGTTH và không cần thiết phải thêm thyroxin. Ở những người dùng PTU > 150 – 200mg/ngày và MMI > 10 – 15mg/ngày có thể thêm thyroxin khi cần thiết để tránh suy giáp đặc biệt trong quý một thai kỳ. Tuy nhiên, cần có những NC tiến cứu trong thời gian dài để cung cấp thêm thông tin.

3. Thuốc KGTTH điều trị cường giáp ở phụ nữ cho con bú

Bệnh Basedow có thể thay đổi thất thường trong khi mang thai, bệnh thường được cải thiện ở quý ba thai kỳ, giảm dần hoặc có thể không cần phải dùng KGTTH, vấn đề cần quan tâm là sự tích lũy thuốc KGTTH giai đoạn cho con bú vì một số bệnh nhân Basedow cần tiếp tục điều trị, một số bệnh nhân Basedow không phải dùng thuốc trong quý ba thai kỳ nhưng sau đẻ cho con bú xuất hiện cường giáp phải dùng thuốc KGTTH mà vẫn mong muốn cho con bú.

Trước đây, bệnh nhân bị Basedow dùng thuốc KGTTH được khuyên ngừng cho con bú vì nồng độ thuốc qua sữa có ảnh hưởng tới tuyến giáp của trẻ, khuyến cáo này bắt nguồn từ các NC về thioracil một trong những hợp chất đầu tiên sử dụng để điều trị cường giáp. Năm 1944, Williams thông báo nồng độ thiouracil trong sữa tăng gấp 3 lần so với huyết thanh sau 2 giờ uống 1gam thiouracil, sau đó thuốc ngừng sử dụng vì nhiều lý do và không có thêm NC nào 20 năm tiếp theo.

Dược động học của thuốc KGTTH thời kỳ cho con bú

Năm 1980, Kampmann và cộng sự báo cáo propylthiouracil trong sữa người đã lấy lại được niềm tin, tài liệu này đã cung cấp thông tin PTU không tập trung trong sữa mẹ. NC tiến hành ở 9 phụ nữ (7 người không mắc bệnh lý tuyến giáp, 2 người mắc Basedow) uống PTU 200mg và được đo PTU trong sữa sau 4 giờ. Tổng lượng PTU tiết qua sữa là 0,025% (mức độ cho phép 0,007 – 0,077%), nồng độ thuốc trong sữa chỉ bằng 10%. Sử dụng các dữ liệu trên, các tác giả định rằng mẹ mắc Basedow cho con bú uống 200mg PTU chia 3 lần trong ngày sẽ vận

chuyển sang cơ thể con 149 μ g PTU với trẻ nặng 4kg tương đương liều hàng ngày 3mg cho 70kg thể trọng.

Các NC tiếp theo cho thấy MMI hoặc carbimazole qua sữa với tỷ lệ cao hơn có nghĩa là tỷ lệ nồng độ MMI của sữa trên nồng độ MMI trong huyết thanh là 1,0, thuốc bài tiết qua sữa trong hơn 8 giờ từ 0,1 – 0,17%. Như vậy, MMI bài tiết qua sữa nhiều gấp 4 – 7 lần so PTU. Mẹ uống 40mg MMI chuyển sang cơ thể con là 70 μ g với trẻ 4kg tương đương 1,2 mg cho 70 kg thể trọng. Nhìn chung nhiều NC ở những phụ nữ bình thường con bú uống MMI ở các giai đoạn không ổn định, có một NC gần đây đo MMI huyết thanh ở những trẻ bú mẹ mắc Basedow đang uống MMI 20 – 30mg/ngày, sau 2 giờ uống thuốc, nồng độ MMI < 0,03 μ g/mL thấp hơn rất nhiều so giả thuyết.

Từ các NC dược động học của thuốc, MMI và carbimazole qua sữa cao hơn PTU, MMI dạng gắn với protein ít hơn PTU. MMI không bị ion hoá, trong khi đó PTU là một axit yếu, ở dạng ion hoá nhiều hơn ở trong huyết thanh so với sữa mẹ do đó tính chất này ức chế vận chuyển của thuốc từ huyết thanh vào lipid rất giàu trong sữa mẹ.

Dựa trên kết quả các NC đầu năm 1980, nhiều tác giả khuyến cáo phụ nữ cho con bú nên chọn PTU hơn MMI và carbimazole, tuy nhiên những NC này đơn giản không khẳng định chắc chắn sử dụng thuốc KGTTH an toàn trong suốt thời gian cho con bú. Một tác giả đã đưa ra lưu ý: Sữa mẹ rất quan trọng cho sự phát triển thể chất và tinh thần của trẻ, việc theo dõi chức năng tuyến giáp của trẻ có mẹ đang dùng thuốc KGTTH điều trị cường giáp cũng rất quan trọng.

Các nghiên cứu lâm sàng trên 200 trẻ em có mẹ bị cường giáp điều trị bằng PTU, MMI, carbimazole bằng nhiều phương pháp khác nhau, một số yếu tố như: liều thuốc của mẹ có ảnh hưởng tới chức năng tuyến giáp của trẻ. Điều quan trọng nhất trong các NC này là các immunoglobulin của mẹ vận chuyển qua rau thai có thể kích thích tuyến giáp thai nhi trong những tuần đầu.

Một NC thông báo mẹ sử dụng MMI liều 20mg/ngày hoặc PTU 600 – 750mg/ngày trong thời gian cho con bú không ảnh hưởng tới chức năng tuyến giáp của trẻ. 3 NC cho kết quả: trẻ có nồng độ TSH trong huyết thanh cao, FT4 thấp ở tuần đầu sau đẻ và có mẹ uống PTU trong khi mang thai và tiếp tục uống thuốc khi cho con bú. Thực tế, có 2 trẻ có chức năng tuyến giáp bị ức chế ở thời điểm sinh (TSH tăng và FT4 thấp ở máu cuống rốn) nhưng chức năng tuyến giáp trở về bình thường ở ngay trong tháng đầu mặc dù mẹ vẫn tiếp tục dùng thuốc KGTTH

trong thời gian cho con bú. Điều này cho thấy, ức chế tuyến giáp ở trẻ sơ sinh dường như do PTU qua rau thai hơn là do qua sữa mẹ.

NC của Azizi (2000) ở trẻ bú mẹ mà mẹ bị suy giáp do dùng thuốc KGTTH quá liều thì chức năng tuyến giáp của trẻ vẫn duy trì bình thường.

NC của một số tác giả khác ở 6 bà mẹ uống MMI (1 người uống 10mg/ngày; 5 người uống 20mg/ngày), cả 6 người có biểu hiện tăng TSH và giảm FT4 sau 01 tháng điều trị nhưng TSH và FT4 ở con đều bình thường.

NC về sự phát triển trí tuệ và thể chất của 14 trẻ có bú mẹ đang dùng MMI so với 17 trẻ ở nhóm chứng (tuổi của trẻ từ 48 – 74 tháng) không thấy có sự khác biệt ở cả 2 nhóm, NC của Azizi ở nhóm có 34 trẻ có mẹ dùng MMI cũng không thấy có sự khác biệt so với nhóm chứng.

Cuối cùng là các biểu hiện như: ban đỏ, giảm bạch cầu hạt, rối loạn chức năng gan hoặc các bệnh tự miễn khác không phát hiện thấy ở trẻ bú mẹ có dùng thuốc KGTTH.

Tóm lại, thuốc KGTTH có thể dùng an toàn trong thời kỳ cho con bú, với MMI liều dùng có thể > 20mg/ngày không ảnh hưởng tới chức năng tuyến giáp của trẻ, với PTU, chức năng tuyến giáp mới chỉ quan sát được ở 3 trẻ (trong đó 1 trẻ có mẹ uống PTU 750mg/ngày, 2 trẻ có mẹ uống PTU 600mg/ngày), do vậy, cẩn thận, nên dùng PTU trong thời gian cho con bú với liều < 450mg/ngày, mẹ nên uống thuốc 3 – 4 giờ trước khi cho con bú trở lại. Mặc dù chức năng tuyến giáp của mẹ phải được theo dõi thường xuyên khi dùng thuốc KGTTH nhưng chức năng tuyến giáp của con không cần thiết phải theo dõi định kỳ nếu sự phát triển về tinh thần và thể chất của con tiến triển bình thường.

(Theo The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 86, No. 6)