

Mang thai và cho con bú

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ TRONG TÂM THẦN HỌC
TÁI BẢN LẦN THỨ 13

Lựa chọn thuốc trong thai kỳ

Kết quả 'bình thường' đối với thai kỳ không bao giờ có thể được đảm bảo. Tỷ lệ sảy thai tự phát ở thai kỳ sớm được xác nhận là 10–20% và nguy cơ dị tật nghiêm trọng tự phát là 2–3% (khoảng 1 trong 40 trường hợp mang thai).

Yếu tố lối sống có ảnh hưởng quan trọng đến kết quả mang thai. Những yếu tố đã được thiết lập bao gồm hút thuốc lá, ăn một chế độ ăn uống kém và uống rượu trong khi mang thai có thể có hậu quả bất lợi cho thai nhi. Tiêu thụ caffein của mẹ mức độ trung bình có liên quan đến cân nặng khi sinh thấp và béo phì trước khi mang thai làm tăng nguy cơ dị tật ống thần kinh (phụ nữ béo phì dường như cần bổ sung folate liều cao hơn so với phụ nữ có chỉ số khối cơ thể [BMI] trong giới hạn bình thường).

Ngoài ra, bệnh tâm thần khi mang thai là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với dị tật bẩm sinh, thai chết lưu và tử vong sơ sinh. Rối loạn tâm thần chu sinh có liên quan đến rủi ro đối với một loạt các kết quả tiêu cực ở trẻ em, nhiều trong số đó có thể tồn tại đến cuối tuổi vị thành niên. Rối loạn cảm xúc, rối loạn lo âu, rối loạn ăn uống và các rối loạn tâm thần khác làm tăng nguy cơ sinh non. Lưu ý rằng giai đoạn trước sinh cũng liên quan đến tăng nguy cơ trầm cảm, rối loạn lưỡng cực và rối loạn phổ phân liệt trong các giai đoạn lứa tuổi tiếp theo.



Nguy cơ tiềm ẩn của việc sử dụng thuốc hướng tâm thần trong thai kỳ bao gồm dị tật bẩm sinh (tiếp xúc ba tháng đầu tiên), độc tính sơ sinh (tiếp xúc ba tháng cuối), tác dụng lâu dài hơn và tăng nguy cơ các vấn đề sức khỏe thể chất trong cuộc sống đến tuổi trưởng thành. Sự an toàn của thuốc hướng tâm thần trong thai kỳ không thể được thiết lập rõ ràng bởi dị tật, và các thiết kế lâm sàng khó thực hiện, do ảnh hưởng bởi vấn đề y đức. Do đó, các quyết định cá nhân về sử dụng thuốc hướng tâm thần trong thai kỳ dựa trên các nghiên cứu cơ sở dữ liệu có nhiều hạn chế (ví dụ: không kiểm soát được ảnh hưởng của bệnh tật, hút thuốc, béo phì, các loại thuốc khác và các yếu tố gây nhiễu khác, nhiều xét nghiệm thống kê làm tăng nguy cơ mắc sai lầm loại 2 và tình trạng phơi nhiễm dựa trên dữ liệu được phẩm), dữ liệu tiềm năng hạn chế từ các trung tâm thông tin quái thai, và các báo cáo trường hợp được công bố được biết là thiên vị đối với 600 báo cáo chọn lọc về kết quả bất lợi. Tệ nhất là có thể không có dữ liệu của con người, mà chỉ có dữ liệu động vật từ các nghiên cứu tiền lâm sàng ban đầu. Với các loại thuốc mới, các báo cáo ban đầu về kết quả bất lợi có thể được sao chép hoặc không và đánh giá 'phòng đoán tốt nhất' phải được thực hiện về các rủi ro và lợi ích liên quan đến việc kết thúc hoặc tiếp tục điều trị bằng thuốc. Ngay cả với các loại thuốc đã được thiết lập, dữ liệu liên quan đến kết quả lâu dài là rất hiếm.

Cũng cần lưu ý rằng mang thai không bảo vệ chống lại bệnh tâm thần và thậm chí có thể làm tăng nguy cơ tổng thể nếu ngừng thuốc. Vào cuối thai kỳ và giai đoạn đầu sau sinh có nguy cơ tái phát cao hơn, bất kể có sử dụng thuốc hay không.

Quan điểm của bệnh nhân về rủi ro và lợi ích sẽ có tầm quan trọng tối quan trọng. Các bác sĩ lâm sàng nên nhận thức được tầm quan trọng của việc kê đơn thuốc cho phụ nữ mắc bệnh nặng. Tự tử sau sinh đáng chú ý vì có liên quan đến việc thiếu điều trị tích cực, đặc biệt là điều trị bằng thuốc hướng tâm thần. Phần này cung cấp một bản tóm tắt ngắn gọn về các vấn đề và bằng chứng liên quan cho đến hiện tại.

Những điều cần thảo luận với phụ nữ mang thai

Các cuộc thảo luận nên bao gồm:

- Khả năng can thiệp và các phản ứng trước đó với các biện pháp phi dược lý
- Tác động tiềm ẩn của rối loạn tâm thần không được điều trị đối với thai nhi/trẻ sơ sinh.
- Những rủi ro từ việc ngừng thuốc đột ngột.
- Mức độ nghiêm trọng của các đợt trước, đáp ứng với điều trị và sở thích của người bệnh.
- Nguy cơ tiềm ẩn của dị tật thai nhi đối với phụ nữ mang thai không bị rối loạn tâm thần.
- Tăng nguy cơ gây hại liên quan đến điều trị bằng thuốc trong thời kỳ mang thai và sau sinh, bao gồm nguy cơ quá liều (và thừa nhận sự không chắc chắn xung quanh các rủi ro).
- Khả năng ngừng một loại thuốc có nguy cơ gây quái thai đã biết sau khi mang thai được xác nhận có thể không loại bỏ nguy cơ dị tật.
- Nuôi con bằng sữa mẹ

Nếu có thể, nên cung cấp tài liệu bằng văn bản để giải thích các rủi ro (tốt nhất là được cá nhân hóa). Các rủi ro tuyệt đối và tương đối nên được thảo luận. Các rủi ro nên được mô tả

bằng cách sử dụng tần suất tự nhiên thay vì tỷ lệ phần trăm (ví dụ, 1 trên 10 thay vì 10%) và các mẫu số chung (ví dụ, 1 trên 100 và 25 trên 100, thay vì 1 trên 100 và 1 trên 4).

Hộp 7.1 Các nguyên tắc chung về kê đơn trong thai kỳ

Ở tất cả phụ nữ có khả năng mang thai

- Luôn thảo luận về khả năng mang thai – một nửa trong số tất cả các trường hợp mang thai là không có kế hoạch.
- Tránh sử dụng các loại thuốc chống chỉ định trong thai kỳ ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (đặc biệt là valproate và carbamazepine). Nếu những loại thuốc này được kê đơn, phụ nữ nên được nhận thức đầy đủ về các đặc tính gây quái thai của họ ngay cả khi không có kế hoạch mang thai. Cần nhắc kê toa folate. Valproate chỉ nên được dành riêng cho phụ nữ sau mãn kinh. Việc sử dụng nó ở phụ nữ trẻ nên được điều trị cuối cùng.

Nếu bệnh tâm thần mới được chẩn đoán ở phụ nữ mang thai

- Cố gắng tránh tất cả các loại thuốc trong ba tháng đầu (khi các cơ quan chính đang được hình thành) trừ khi lợi ích lớn hơn rủi ro.
- Nếu các phương pháp điều trị không hiệu quả/không thích hợp, hãy sử dụng một loại thuốc đã được thiết lập ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Nếu một phụ nữ dùng thuốc tâm thần đang có kế hoạch mang thai

- Cần cân nhắc ngừng điều trị nếu người phụ nữ khỏe mạnh và có nguy cơ tái phát thấp.
- Ngừng điều trị cho phụ nữ mắc bệnh tâm thần nặng, có nguy cơ tái phát cao là không tối ưu, nhưng nên cân nhắc chuyển sang một loại thuốc có nguy cơ thấp. Lưu ý rằng việc chuyển đổi thuốc có thể làm tăng nguy cơ tái phát.

Nếu một phụ nữ dùng thuốc hướng tâm thần phát hiện ra rằng cô ấy đang mang thai

- Ngừng điều trị đột ngột sau khi thụ thai đối với phụ nữ mắc bệnh tâm thần nặng và có nguy cơ tái phát cao là không tối ưu; vì việc tái phát sau đó có thể gây hại cho mẹ và con nhiều hơn là tiếp tục điều trị bằng thuốc hiệu quả.
- Cân nhắc tiếp tục dùng thuốc hiện tại (hiệu quả) thay vì chuyển đổi, để giảm thiểu nguy cơ tái phát và do đó số lượng thuốc mà thai nhi tiếp xúc.

Nếu bệnh nhân hút thuốc (hút thuốc phổ biến hơn ở phụ nữ mang thai bị bệnh tâm thần)

- Luôn khuyến khích chuyển sang liệu pháp thay thế nicotine – hút thuốc có nhiều kết quả bất lợi, liệu pháp thay thế nicotine thì không. Việc giới thiệu đến các dịch vụ cai thuốc lá là bắt buộc bởi Viện Y tế và Chăm sóc Sức khỏe Quốc gia (NICE) và do đó cần khuyến khích và hỗ trợ sự tham gia nếu có thể.

Ở tất cả phụ nữ mang thai

- Đảm bảo rằng cha mẹ tham gia càng nhiều càng tốt vào tất cả các quyết định.
- Sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.
- Sử dụng thuốc có nguy cơ thấp nhất đối với mẹ và thai nhi.
- Kê toa càng ít thuốc càng tốt, cả đồng thời và theo trình tự.
- Hãy chuẩn bị để điều chỉnh liều lượng khi thai kỳ tiến triển và việc xử lý thuốc bị thay đổi. Thường cần tăng liều trong tam cá nguyệt thứ ba khi thể tích máu tăng khoảng 30%. Giám sát mức huyết tương có thể hữu ích, nếu có. Lưu ý rằng hoạt tính enzym gan thay đổi rõ rệt trong thai kỳ; hoạt tính CYP2D6 tăng gần 50% vào cuối thai kỳ trong khi hoạt tính của CYP1A2 giảm tới 70%.
- Cân nhắc việc giới thiệu đến các dịch vụ chu sinh chuyên khoa.

- Đảm bảo sàng lọc thai nhi đầy đủ.
- Nhận thức được các vấn đề tiềm ẩn với từng loại thuốc trong khoảng thời gian sinh con.
- Thông báo cho nhóm sản khoa về việc sử dụng thuốc hướng tâm thần và các biến chứng có thể xảy ra.
- Theo dõi trẻ sơ sinh về tác dụng cai sau khi sinh.
- Ghi lại tất cả các quyết định

Rối loạn tâm thần khi mang thai và sau sinh

- Mang thai không bảo vệ chống tái phát.
- Rối loạn tâm thần khi mang thai dự đoán rối loạn tâm thần sau sinh
- Tỷ lệ mắc rối loạn tâm thần sau sinh là 0,1-0,25% trong dân số nói chung (khoảng 1-2 ca nhập viện tâm thần trên 1000 ca sinh).
- Phụ nữ bị rối loạn lưỡng cực có nguy cơ rối loạn tâm thần sau sinh với khoảng một phần năm bị tái phát tâm thần sau sinh
- Có nguy cơ tái phát cao ở những phụ nữ có tiền sử gia đình bị rối loạn tâm thần sau sinh hoặc tiền sử cá nhân bị rối loạn tâm thần sau sinh.
- Sức khỏe tâm thần của người mẹ trong giai đoạn chu sinh ảnh hưởng đến sức khỏe của thai nhi, kết quả sản khoa và sự phát triển của trẻ.

Những rủi ro của việc không điều trị rối loạn tâm thần bao gồm:

- gây tổn hại cho người mẹ thông qua việc tự chăm sóc hoặc phán đoán kém, thiếu chăm sóc sản khoa hoặc các hành vi bốc đồng bao gồm tự tử
- gây hại cho thai nhi hoặc trẻ sơ sinh (từ bỏ bê đến giết trẻ sơ sinh).

Từ lâu, người ta đã xác định rằng những người bị tâm thần phân liệt có nhiều khả năng bị dị tật-thể-chất-nhẹ so với dân số nói chung. Một số dị thường này có thể rõ ràng khi sinh, trong khi những dị thường khác thì tinh tế hơn và có thể không rõ ràng cho đến sau này trong cuộc sống. Rủi ro nền tảng này làm phức tạp việc đánh giá tác dụng của thuốc chống loạn thần. (Bản thân bệnh tâm thần trong thai kỳ là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với dị tật bẩm sinh và tử vong chu sinh.)

Điều trị bằng thuốc chống loạn thần

Thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất

- Thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên (FGA) thường được dự kiến là có nguy cơ gây quái thai tối thiểu mặc dù dữ liệu không phải là kết luận.
- Hầu hết các dữ liệu ban đầu có nguồn gốc từ các nghiên cứu chủ yếu từ phụ nữ bị chứng nôn nghén (một tình trạng liên quan đến tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh) được điều trị bằng phenothiazin liều thấp. Sự gia tăng rủi ro ít ỏi được xác định trong một số nghiên cứu này, cùng với việc không có nhóm bất thường bẩm sinh rõ ràng, cho thấy tình trạng nôn nghén có thể mới là nguyên nhân chứ chưa hẳn do điều trị bằng thuốc.
- Một nghiên cứu tiến cứu bao gồm 284 phụ nữ dùng FGA (chủ yếu là haloperidol, promethazine hoặc flupentixol) trong khi mang thai kết luận rằng sinh non và sinh nhẹ cân phổ biến hơn với FGA so với thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai (SGA) hoặc không tiếp

xúc với thuốc chống loạn thần. Tổng cộng, 20% trẻ sơ sinh tiếp xúc với FGA trong tuần cuối của thai kỳ đã trải qua tình trạng buồn ngủ và bồn chồn sớm. Tỷ lệ dị tật lớn, ở mức 5%, gấp đôi so với nhóm chứng (không tiếp xúc với thuốc chống loạn thần) nhưng không có bất thường nhóm.

- Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lớn gần đây của Mỹ bao gồm hơn một triệu phụ nữ, không có sự gia tăng đáng kể nào về nguy cơ dị tật lớn hoặc dị tật tim ở 733 phụ nữ được kê đơn FGA.
- Có thể có mối liên hệ giữa haloperidol và khuyết tật chi (dựa trên một số ít trường hợp), nhưng nếu có thật, nguy cơ ước tính cực kỳ thấp.
- Rối loạn vận động sơ sinh đã được báo cáo với FGAs.
- Vàng da sơ sinh đã được báo cáo với phenothiazin.

Vẫn chưa chắc chắn liệu FGA hoàn toàn không có nguy cơ cho thai nhi hay cho sự phát triển sau này. Tuy nhiên, sự không chắc chắn này vẫn tiếp tục và việc sử dụng rộng rãi các loại thuốc này trong nhiều thập kỷ cho thấy rằng mọi rủi ro đều nhỏ - một giả định được đưa ra bởi hầu hết các nghiên cứu.

Thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai

- SGA dường như không phải là tác nhân gây quái thai chính.

Hộp 7.2 Khuyến nghị – rối loạn tâm thần khi mang thai

- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần được duy trì dùng thuốc chống loạn thần nên được khuyến nghị thảo luận về việc mang thai theo kế hoạch càng sớm càng tốt.
- Lưu ý rằng tăng prolactin máu do thuốc có thể ngăn ngừa mang thai. Cân nhắc chuyển sang một loại thuốc thay thế nếu tăng prolactin máu xảy ra và có kế hoạch mang thai.
- Nếu một phụ nữ mang thai ổn định với thuốc chống loạn thần và có khả năng tái phát mà không cần dùng thuốc, hãy khuyến khích cô ấy tiếp tục dùng thuốc chống loạn thần. Thông thường, không nên chuyển đổi thuốc do nguy cơ tái phát. Cân nhắc sử dụng thuốc chống loạn thần đã có tác dụng tốt nhất cho người phụ nữ sau khi thảo luận về các lợi ích và rủi ro. Điều này có thể giảm thiểu sự tiếp xúc của thai nhi bằng cách tránh nhu cầu dùng liều cao hơn nếu người phụ nữ tái phát và/hoặc dùng nhiều loại thuốc nên tái phát.
- Dữ liệu an toàn sinh sản nhất có sẵn cho quetiapine, olanzapine, risperidone và haloperidol, với dữ liệu hạn chế hơn cho clozapine, aripiprazole và ziprasidone. Quetiapine có tỷ lệ đi qua nhau thai tương đối thấp.
- Tư vấn cho phụ nữ mang thai dùng thuốc chống loạn thần về chế độ ăn uống và theo dõi tình trạng tăng cân quá mức.
- Phụ nữ dùng thuốc chống loạn thần trong thai kỳ nên được theo dõi bệnh tiểu đường thai kỳ. NICE khuyến nghị phụ nữ nên được xét nghiệm dung nạp glucose qua đường uống.
- NICE khuyến nghị nên tránh các chế phẩm Depot và thuốc kháng cholinergic trong thai kỳ trừ khi cần một Depot để giữ cho phụ nữ khỏe mạnh trong giai đoạn chu sinh.
- Các triệu chứng ngưng thuốc chống loạn thần có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh (ví dụ: khóc, kích động, tăng khả năng bú). Đây được cho là một hiệu ứng tập thể. Khi dùng thuốc chống loạn thần trong thai kỳ, người phụ nữ nên sinh con trong một đơn vị được tiếp cận với các cơ sở chăm sóc đặc biệt dành cho trẻ em. Một số trung tâm sử dụng thức ăn hỗn hợp (vú/bình) để giảm thiểu triệu chứng cai

- Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lớn gần đây của Mỹ bao gồm hơn một triệu phụ nữ, không có sự gia tăng đáng kể nào về nguy cơ dị tật lớn hoặc dị tật tim ở 9258 phụ nữ được kê đơn SGA. Một sự gia tăng nhỏ về nguy cơ tuyệt đối đã được nhìn thấy với risperidone. Các tác giả cho rằng phát hiện cụ thể này nên được giải thích một cách thận trọng và được coi là một tín hiệu ban đầu về an toàn đòi hỏi phải điều tra thêm. Trong một nghiên cứu riêng biệt trên 214 phụ nữ dùng SGA, nguy cơ tuyệt đối của dị tật lớn được ước tính là 1,4% so với 1,1% trong nhóm đối chứng.
- Một nghiên cứu tiềm năng bao gồm 561 phụ nữ dùng SGA (chủ yếu là olanzapine, quetiapine, clozapine, risperidone hoặc aripiprazole) trong khi mang thai kết luận rằng phơi nhiễm SGA có liên quan đến tăng cân khi sinh, tăng nhẹ nguy cơ dị tật vách ngăn tim (có thể là do thiên vị sàng lọc hoặc đồng phơi nhiễm với các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc [SSRIs]), và, như với FGA, biểu hiện cai thuốc gặp ở 15% trẻ sơ sinh.
- Có hầu hết dữ liệu về olanzapine, có liên quan đến cả cân nặng khi sinh thấp hơn và tăng nguy cơ nhập viện chăm sóc đặc biệt, chu vi đầu lớn và với biến dạng mặt kiểu microsomia; dữ liệu cuối cùng trong số này phù hợp với sự gia tăng được báo cáo về nguy cơ mắc bệnh tiểu đường thai kỳ. Olanzapine dường như tương đối an toàn đối với dị tật bẩm sinh; tỷ lệ phù hợp với các tiêu chuẩn dân số trong một nghiên cứu báo cáo về 610 trường hợp mang thai được theo dõi tích cực. Tuy nhiên, Olanzapine có liên quan đến một loạt các vấn đề bao gồm loạn sản xương hông, thoát vị màng não, Ankyloblepharon (sự kết hợp một phần hoặc toàn bộ mí mắt bởi màng da. Tình trạng dính mí trên với mí dưới có thể xuất hiện từ khi sinh ra (bẩm sinh) hoặc có thể mắc phải và khuyết tật ống thần kinh). Hậu quả này có thể liên quan đến béo phì trước khi mang thai hơn là tiếp xúc với thuốc. Điều quan trọng là không có sự phân nhóm các dị tật bẩm sinh.
- Việc sử dụng clozapine dường như không làm tăng nguy cơ dị tật, mặc dù bệnh tiểu đường thai kỳ và co giật ở trẻ sơ sinh có thể xảy ra nhiều hơn. Báo cáo trường hợp duy nhất về quá liều của mẹ dẫn đến tử vong ở thai nhi và có những lo ngại về mặt lý thuyết về nguy cơ mất bạch cầu hạt ở thai nhi/trẻ sơ sinh. NICE trước đây đã khuyến cáo rằng phụ nữ mang thai nên được chuyển từ clozapine sang một loại thuốc chống loạn thần khác, nhưng khuyến nghị này đã bị loại bỏ và clozapine hiện được liệt kê trong các loại thuốc có thể được kê đơn trong thai kỳ. Điểm hành vi thích ứng trung bình thấp hơn đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với clozapine trong tử cung so với risperidone, quetiapine hoặc olanzapine. Tỷ lệ giấc ngủ bị xáo trộn và khả năng mất ngủ cao hơn đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với clozapine trong cùng một nghiên cứu. Xem xét một cách công bằng của các bằng chứng có sẵn, clozapine nên được tiếp tục.
- Nguy cơ mắc bệnh tiểu đường thai kỳ có thể tăng lên với tất cả các SGA.
- Ảnh hưởng của SGA đối với sự phát triển thần kinh dài hạn vẫn chưa rõ ràng. Một nghiên cứu đối chứng trường hợp tiềm năng nhỏ báo cáo rằng trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần trong tử cung đã trì hoãn sự phát triển nhận thức, vận động và cảm xúc xã hội ở 2 và 6 tháng tuổi nhưng không phải ở 12 tháng. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này, nếu có, cũng không rõ ràng.

Nhìn chung, những dữ liệu này không cho phép đánh giá rủi ro tương đối liên quan đến các tác nhân khác nhau và chắc chắn không xác nhận hoàn toàn sự an toàn của bất kỳ loại thuốc cụ thể nào. Ít nhất hai nghiên cứu đã cho thấy nguy cơ dị tật tăng nhẹ, tuy nhiên một nghiên cứu gần đây hơn, bao gồm trên một triệu phụ nữ không tìm thấy sự gia tăng có ý nghĩa về nguy cơ dị tật với FGA hoặc SGA sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu chính. Sử dụng thuốc chống loạn thần trong thai kỳ có thể liên quan đến tăng nguy cơ sinh mổ và thai chết lưu, mặc dù điều này có thể là do yếu tố gây nhiễu. Cũng như các loại thuốc khác, các quyết định phải dựa

trên thông tin mới nhất có sẵn và đánh giá cá nhân về các rủi ro và lợi ích có thể xảy ra. Nếu có thể, nên tìm kiếm lời khuyên của chuyên gia và tham khảo các nguồn tham khảo chính. Các khuyến nghị để điều trị rối loạn tâm thần trong thai kỳ được tóm tắt trong Hộp 7.2.

Trầm cảm khi mang thai và sau sinh

- Khoảng 10% phụ nữ mang thai mắc bệnh trầm cảm. Khoảng một phần ba các trường hợp trầm cảm sau sinh bắt đầu trước khi sinh.
- Rủi ro có thể được xác định ít nhất một phần về mặt di truyền.
- Có sự gia tăng đáng kể các đợt tâm thần mới trong 3 tháng đầu sau khi sinh. Ít nhất 80% là rối loạn tâm trạng, chủ yếu là trầm cảm.
- Phụ nữ đã có một đợt bệnh trầm cảm trước đó (sau sinh hoặc không) có nguy cơ cao bị các đợt tiếp theo trong khi mang thai và sau sinh. Nguy cơ cao nhất ở phụ nữ mắc bệnh lưỡng cực.
- Có một số bằng chứng cho thấy trầm cảm làm tăng nguy cơ sảy thai tự phát, có cân nặng khi sinh thấp hoặc nhỏ đối với thai nhi, hoặc sinh non, mặc dù ảnh hưởng là nhỏ. Sức khỏe tâm thần của người mẹ ảnh hưởng đến sức khỏe của thai nhi, kết quả sản khoa và sự phát triển của trẻ.

Những rủi ro của việc không điều trị trầm cảm bao gồm:

- Gây hại cho người mẹ thông qua việc tự chăm sóc bản thân kém, thiếu chăm sóc sản khoa hoặc tự gây hại
- Gây hại cho thai nhi hoặc trẻ sơ sinh (từ bỏ bê đến giết trẻ sơ sinh).

Điều trị bằng thuốc chống trầm cảm

Hộp 7.3 Khuyến nghị – trầm cảm trong thai kỳ

- Bệnh nhân đã dùng thuốc chống trầm cảm và có nguy cơ tái phát cao được duy trì tốt nhất trên cùng một loại thuốc chống trầm cảm trong và sau khi mang thai.
- Những người mắc bệnh trầm cảm vừa hoặc nặng trong thời kỳ mang thai nên được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm.
- Nếu bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm trong thời kỳ mang thai hoặc đối với phụ nữ đang cân nhắc mang thai, phải tính đến đáp ứng điều trị trước đó. Thuốc chống trầm cảm trước đây đã được chứng minh là có hiệu quả nên được xem xét. Đối với bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, sertraline có thể được xem xét.
- Sàng lọc việc sử dụng rượu và cảnh giác với sự phát triển của tăng huyết áp và tiền sản giật. Phụ nữ dùng SSRI có thể tăng nguy cơ xuất huyết sau sinh.
- Khi dùng vào cuối thai kỳ, SSRI có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp phổi dai dẳng của trẻ sơ sinh. Rủi ro tuyệt đối là rất thấp.
- Trẻ sơ sinh có thể gặp các triệu chứng ngừng thuốc, thường nhẹ, chẳng hạn như kích động và khó chịu, hoặc hiếm khi bị suy hô hấp và co giật (với SSRI). Nguy cơ được cho là đặc biệt cao với các loại thuốc nửa đời ngắn như paroxetine và venlafaxine. Tiếp tục cho con bú và sau đó 'cai sữa' bằng cách chuyển sang cho con bú hỗn hợp (vú/bình) có thể giúp giảm mức độ nghiêm trọng của các phản ứng.

Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm trong thai kỳ là phổ biến; ở Hà Lan, có tới 2% phụ nữ được kê đơn thuốc chống trầm cảm trong ba tháng đầu, và ở Mỹ khoảng 10% phụ nữ được kê đơn thuốc chống trầm cảm tại một số thời điểm trong thai kỳ và tỷ lệ này đang tăng lên. Phần lớn các đơn thuốc là dành cho SSRI. Ở Anh, phần lớn phụ nữ được kê đơn thuốc chống trầm cảm ngừng dùng thuốc trong thai kỳ rất sớm (thai kỳ < 6 tuần), rất có thể là do lo ngại về khả năng gây quái thai. Một nghiên cứu lớn của Đan Mạch cũng lưu ý rằng phụ nữ mang thai ít có khả năng được kê đơn thuốc chống trầm cảm hơn đáng kể so với những phụ nữ không mang thai.

Tỷ lệ tái phát cao hơn ở những người có tiền sử trầm cảm ngừng thuốc so với những người tiếp tục. Một nghiên cứu cho thấy 68% phụ nữ điều trị tốt thuốc chống trầm cảm và ngừng dùng thuốc trong thời kỳ mang thai bị tái phát, so với 26% phụ nữ tiếp tục dùng thuốc chống trầm cảm.

Một số dữ liệu cho thấy thuốc chống trầm cảm có thể làm tăng nguy cơ sảy thai tự phát (nhưng lưu ý rằng các yếu tố gây nhiễu không được kiểm soát), sinh non, nhẹ cân, suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, điểm APGAR thấp khi sinh và nhập viện chăm sóc đặc biệt cho trẻ em. Hầu hết các nghiên cứu là quan sát và không kiểm soát trầm cảm ở người mẹ. Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn, sự hiện diện của các triệu chứng trầm cảm nhưng không sử dụng thuốc chống trầm cảm có liên quan đến sinh non và trẻ sơ sinh nhỏ so với tuổi thai. Điều thú vị là, một nghiên cứu lớn của Phần Lan cho thấy việc sử dụng SSRI có liên quan đến nguy cơ sinh non và sinh mổ thấp hơn so với những phụ nữ chưa tiếp xúc được chẩn đoán mắc bệnh tâm thần, và bản thân trầm cảm ở người mẹ không được điều trị có liên quan đến tăng nguy cơ cả sinh nhẹ cân và sinh non. SSRI dường như không làm tăng nguy cơ thai chết lưu hoặc tử vong sơ sinh.

Mặc dù chắc chắn một cách hợp lý rằng thuốc chống trầm cảm thường được sử dụng không phải là tác nhân gây quái thai chính, một số thuốc chống trầm cảm có liên quan đến dị tật bẩm sinh cụ thể, nhiều trong số đó là hiếm gặp. Hầu hết các nhận định tiềm năng này vẫn chưa được giải thích. Có dữ liệu mâu thuẫn về vấn đề ảnh hưởng của thời gian sử dụng thuốc chống trầm cảm.

Ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và phát triển thần kinh sớm chưa được nghiên cứu đầy đủ; dữ liệu hạn chế là một tín hiệu đáng mừng. Một nghiên cứu nhỏ đã báo cáo các cử động chung bất thường ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với SSRI trong tử cung. Sự gia tăng nhỏ về nguy cơ mắc chứng tự kỷ ở trẻ em cũng đã được đề xuất nhưng không được xác nhận bởi một số nghiên cứu lớn và phân tích tổng hợp cho thấy rằng phơi nhiễm trước khi thụ thai có liên quan nhất quán với rối loạn phổ tự kỷ hơn bất kỳ tiếp xúc ba tháng nào, cho thấy sự nhầm lẫn bởi các chỉ định. SSRI có thể liên quan đến nguy cơ mắc hội chứng thích ứng sơ sinh kém hơn so với các chất ức chế tái hấp thu serotonin–noradrenaline (SNRIs). Mức độ gia tăng của các triệu chứng lo âu đã được báo cáo ở trẻ em bị phơi nhiễm.

Phụ nữ dùng thuốc chống trầm cảm trong thai kỳ có thể tăng nguy cơ bị tăng huyết áp, tiền sản giật và xuất huyết sau sinh. Có ý kiến cho rằng SSRI có thể gây ra tình trạng xuất huyết bằng cách giảm co bóp tử cung qua trung gian serotonin cũng như can thiệp vào cầm máu.

Một nghiên cứu nhỏ hơn tiếp theo không xác nhận mối liên hệ này, có thể vì nó không đủ sức mạnh để làm như vậy. Bản thân trầm cảm có thể làm tăng nguy cơ tiền sản giật.

Ngoài ra còn có một số bằng chứng cho thấy việc sử dụng thuốc chống trầm cảm thành công có thể có lợi cho kết quả hành vi của trẻ em, ví dụ như một nghiên cứu của Đan Mạch về tiếp xúc với thuốc chống trầm cảm cho thấy rằng kết quả bất lợi có nhiều khả năng ở phụ nữ trầm cảm không dùng thuốc chống trầm cảm.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- Tiếp xúc với bào thai với thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) thông qua rốn và nước ối cao.
- TCA đã được sử dụng rộng rãi trong suốt thai kỳ mà không gây hại rõ ràng cho thai nhi.
- Không thể loại trừ mối liên hệ yếu giữa việc sử dụng clomipramine và các khuyết tật tim mạch và bản tóm tắt châu Âu về đặc điểm sản phẩm (SPC) cho Anafranil tuyên bố: ‘Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng cho đến khi sinh đã phát triển chứng khó thở, hôn mê, đau bụng, khó chịu, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, run hoặc co thắt, trong vài giờ hoặc vài ngày đầu tiên. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Anafranil không được khuyến cáo trong khi mang thai và ở những phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng biện pháp tránh thai.’ Một trường hợp kéo dài QT sơ sinh và xoắn đỉnh đã được báo cáo sau khi sử dụng clomipramine của mẹ, và một trường hợp hội chứng Timothy 1, một rối loạn đặc trưng bởi kéo dài QT nghiêm trọng, ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng amitriptyline trong thai kỳ sớm.
- Một số cơ quan chức năng khuyến nghị sử dụng nortriptyline và desipramine (không có sẵn ở Anh) nếu sử dụng TCA vì các loại thuốc này ít kháng cholinergic và hạ huyết áp hơn amitriptyline và imipramine (tương ứng, các phân tử gốc amin bậc ba của chúng).
- Sử dụng TCA trong thai kỳ làm tăng nguy cơ sinh non.
- Việc sử dụng TCA trong tam cá nguyệt thứ ba được biết là gây ra các hiệu ứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh: kích động, khó chịu, co giật, suy hô hấp và rối loạn nội tiết và chuyển hóa. Đây thường là nhẹ và tự giới hạn.
- Người ta biết rất ít về tác động phát triển của việc tiếp xúc với TCA trước khi sinh, mặc dù một nghiên cứu nhỏ không phát hiện ra hậu quả bất lợi. Dữ liệu hạn chế cho thấy việc tiếp xúc với TCA trong tử cung không ảnh hưởng đến sự phát triển sau này.

Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc

- Sertraline dường như ít bài xuất qua nhau thai nhất.
- SSRI dường như không phải là tác nhân gây quái thai chính, với hầu hết dữ liệu hỗ trợ sự an toàn của fluoxetine. Tuy nhiên, cần lưu ý, một nghiên cứu cho thấy sự gia tăng nhẹ về tỷ lệ dị tật với SSRI. Cơ sở dữ liệu và các nghiên cứu đối chứng ca bệnh đã báo cáo mối liên quan giữa SSRI và chứng mất ngủ, dính khớp sọ, thoát vị rốn, tăng huyết áp phổi dai dẳng, bệnh chân khoèo và tăng chiều dài dây rốn ở trẻ sơ sinh. Paroxetine đã được liên kết cụ thể với dị tật tim, đặc biệt là sau liều cao (>25mg/ngày) phơi nhiễm ở tam cá nguyệt đầu tiên. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã không thể lặp lại phát hiện này đối với paroxetine, và có liên quan đến các SSRI khác. Nguy cơ cao hơn của một số dị tật bẩm sinh tim đã được báo cáo là có liên quan đến paroxetine và fluoxetine so với các SSRI khác. Các nghiên cứu khác đã không tìm thấy mối liên quan giữa bất kỳ SSRI nào và tăng nguy cơ dị tật vách ngăn tim và các dị tật tim khác. Lưu ý rằng một nghiên cứu cơ sở dữ liệu báo cáo

- rằng rối loạn rượu ở thai nhi phổ biến gấp 10 lần ở những người tiếp xúc với SSRI trong tử cung so với đối chứng, và rằng sử dụng rượu trong khi mang thai (có thể được sử dụng làm thuốc tự điều trị trầm cảm) có liên quan đến việc tăng nguy cơ dị tật tim ở thai nhi.
- SSRI cũng có liên quan đến việc giảm tuổi thai (thường là một vài ngày, có ý nghĩa lâm sàng đáng ngờ), sẩy thai tự nhiên và giảm cân khi sinh (trung bình 175g). Có thể những tác dụng này chủ yếu liên quan đến trầm cảm ở người mẹ chứ không phải đặc biệt là điều trị chống trầm cảm. Thời gian tiếp xúc với tử cung càng dài, nguy cơ sinh nhẹ và suy hô hấp càng cao. Ba nhóm triệu chứng được thấy ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống trầm cảm vào cuối thai kỳ: những người liên quan đến độc tính serotonergic, những người liên quan đến các triệu chứng ngưng thuốc chống trầm cảm và những người liên quan đến sinh non. Hội chứng ngưng thuốc ở trẻ sơ sinh/ hội chứng trẻ sơ sinh kém thích ứng (NDS) có thể liên quan đến sinh non. Tiếp xúc tam cá nguyệt thứ ba với sertraline có liên quan đến việc giảm điểm Apgars. Việc sử dụng paroxetine tam cá nguyệt thứ ba có thể làm tăng các biến chứng mới sinh, có liên quan đến việc cai nghiện đột ngột. Các SSRI khác có tác dụng tương tự có thể ít nghiêm trọng hơn. Nhiệt độ cơ thể thấp hơn, suy giảm sự bất ổn định về hô hấp, suy giảm nhịp tim, nhịp tim, co giật, nhịp tim và co giật.
 - Dữ liệu liên quan đến kết quả phát triển thần kinh của việc tiếp xúc với SSRI của thai nhi ít hơn kết luận. Bản thân trầm cảm có thể có tác dụng phụ rõ ràng hơn đối với sự phát triển. Sử dụng SSRI của mẹ có liên quan đến rối loạn phổ tự kỷ. Tuy nhiên, các nghiên cứu lớn đã không thể hiện mối liên hệ này sau khi tính đến bệnh mẹ hoặc đã thấy nó không còn đáng kể.
 - Các vấn đề về lời nói và ngôn ngữ, hành vi và điều khiển vận động cơ tinh đã được báo cáo nhưng không rõ liệu điều này có phải do nhiều hay không.
 - Khi dùng vào cuối thai kỳ, SSRI có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp phổi dai dẳng của trẻ sơ sinh. Nguy cơ tuyệt đối dường như nhỏ và khiêm tốn hơn so với ước tính trước đây và có thể chỉ tồn tại trong trường hợp phơi nhiễm muộn khi mang thai. Lưu ý rằng nguy cơ gia tăng này được so sánh với các chỉ tiêu dân số, không phải phụ nữ bị trầm cảm mà nguy cơ không được xác định.
 - Mối liên hệ giữa SSRI và tăng nguy cơ xuất huyết sau sinh đã được báo cáo. Tuy nhiên, SSRI cũng đã được chứng minh là không làm tăng đáng kể nguy cơ mất máu khi sinh.

Các thuốc chống trầm cảm khác

- Không có rủi ro cụ thể nào được xác định với duloxetine trong một nghiên cứu theo dõi 233 phụ nữ trong suốt thai kỳ và sinh nở. Tuy nhiên, một trường hợp nghi ngờ hội chứng cai cần phải nhập viện đã được báo cáo.
- Dữ liệu khá khan hiếm cho thấy sự vắng mặt của tiềm năng gây quái thai với moclobemide và reboxetine. Venlafaxine có liên quan đến khuyết tật tim, bệnh mắt não và hở hàm ếch, trẻ sơ sinh cai sữa và hội chứng thích ứng sơ sinh kém. Tuy nhiên, dữ liệu mới hơn cho thấy rằng việc sử dụng tam cá nguyệt đầu tiên dường như không liên quan đến việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh chính. Tiếp xúc với tam cá nguyệt thứ hai với venlafaxine có liên quan đến trẻ sơ sinh nhỏ trong độ tuổi thai. Tương tự, trazodone, bupropion (amfebutamone) và mirtazapine có ít dữ liệu hỗ trợ an toàn. Dữ liệu cho thấy rằng cả bupropion và mirtazapine không liên quan đến dị tật nhưng, như SSRI, có thể liên quan đến tăng tỷ lệ sẩy thai tự phát (amfebutamone) và mirtazapine tiếp xúc với tam cá nguyệt đầu tiên với bupropion có thể liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ dị tật thắt. Bupropion liên quan đến tăng nguy cơ thiếu hụt sự chú ý ở trẻ ADHD.

- **Nên tránh các chất ức chế monoamin oxidase (MAOIs)** trong thai kỳ vì nghi ngờ tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh và vì nguy cơ tăng huyết áp cấp tính.
- Không có bằng chứng nào cho thấy liệu pháp co giật điện (ECT) gây hại cho mẹ hoặc thai nhi trong thai kỳ mặc dù gây mê toàn thân tất nhiên không phải là không có rủi ro. Trong trầm cảm kháng thuốc, NICE khuyến nghị sử dụng ECT trước/thay vì kết hợp thuốc.

Hộp 7.3 tóm tắt các khuyến nghị để điều trị trầm cảm trong thai kỳ

Rối loạn lưỡng cực khi mang thai và sau sinh

- Nguy cơ tái phát trong thai kỳ nếu ngừng thuốc ổn định tâm trạng là cao; một nghiên cứu cho thấy những phụ nữ lưỡng cực có tăng khí sắc lúc thụ thai và ngừng thuốc điều hòa khí sắc có khả năng tái phát gấp đôi và mất thời gian điều trị giai đoạn tái phát gấp năm lần so với những phụ nữ tiếp tục điều trị điều hòa khí sắc.
- Nguy cơ tái phát sau khi sinh tăng lên rất nhiều. Sức khỏe tinh thần của người mẹ ảnh hưởng đến sức khỏe thai nhi, kết cục sản khoa và sự phát triển của trẻ.
- Phụ nữ mắc bệnh lưỡng cực có khả năng cao hơn 50% so với nhóm chứng trong việc sinh nở hoặc sinh mổ, sinh non và trẻ sơ sinh nhỏ so với tuổi thai; trẻ sơ sinh cũng có nhiều khả năng bị hạ đường huyết và dị tật đầu nhỏ. Những mối liên hệ này đúng ở cả phụ nữ được điều trị và không được điều trị.
- Bản thân rối loạn lưỡng cực dường như không làm tăng đáng kể tỷ lệ dị dạng; bất kỳ mối liên hệ nào như vậy là với các loại thuốc ổn định tâm trạng.

Những rủi ro của việc không ổn định khí sắc bao gồm:

- Gây hại cho người mẹ thông qua việc tự chăm sóc bản thân kém, thiếu chăm sóc sản khoa hoặc tự gây hại
- Gây hại cho thai nhi hoặc trẻ sơ sinh (từ bỏ bê đến giết trẻ sơ sinh).

Điều trị bằng thuốc điều hòa khí sắc

- Lithium cân bằng hoàn toàn trên nhau thai.
- Mặc dù nguy cơ tổng thể của các dị tật chính ở trẻ sơ sinh tiếp xúc trong tử cung có thể đã bị đánh giá quá cao, nhưng vẫn nên tránh dùng lithium trong thai kỳ nếu có thể. Tuy vậy, nếu lithium là thuốc tốt nhất cho người phụ nữ và thuốc có khả năng giữ cho cô ấy khỏe mạnh nhất, người phụ nữ nên được thông báo về nguy cơ và gia tăng sự hỗ trợ để duy trì sử dụng lithium.
- Nếu việc ngừng thuốc được lên kế hoạch, việc ngừng thuốc chậm trước khi thụ thai là hành động được ưu tiên vì việc ngừng thuốc đột ngột bị nghi ngờ làm trầm trọng thêm nguy cơ tái phát. Tỷ lệ tái phát sau sinh có thể cao tới 70% ở những phụ nữ ngừng sử dụng lithium trước khi thụ thai. Nếu ngừng thuốc không thành công trong thời kỳ mang thai, hãy bắt đầu lại và tiếp tục.
- Sử dụng lithium trong thai kỳ có mối liên hệ nổi tiếng với dị tật tim Ebstein. Tuy nhiên, nhiều dữ liệu gần đây cho thấy mức độ ảnh hưởng nhỏ hơn nhiều so với ước tính trước đây. Hơn nữa, một nghiên cứu giám sát lớn trên 5,6 triệu ca sinh cho thấy mối liên hệ với các vấn đề sức khỏe tâm thần của người mẹ nói chung thay vì cụ thể là với lithium.
- Thời gian nguy cơ tối đa đối với thai nhi là 2–6 tuần sau khi thụ thai (trước khi nhiều phụ nữ biết rằng họ đang mang thai). Nguy cơ khuyết tật tâm nhĩ và tâm thất cũng có thể tăng

lên. Một đánh giá năm 2012 cho thấy bản chất chính xác và tỷ lệ dị tật bẩm sinh là 'không chắc chắn'.

- Nếu lithium được tiếp tục trong thai kỳ, siêu âm độ phân giải cao và siêu âm tim nên được thực hiện cùng với các dịch vụ sản khoa y tế thai nhi.
- Trong tam cá nguyệt thứ ba, việc sử dụng lithium có thể có vấn đề do thay đổi dược động học: cần tăng liều lithium để duy trì mức lithium trong thai kỳ khi tổng lượng nước trong cơ thể tăng lên, nhưng các yêu cầu đột ngột trở lại mức trước khi mang thai ngay sau khi sinh. NICE khuyến nghị nồng độ lithium huyết tương được theo dõi cứ sau 4 tuần cho đến 36 tuần và hàng tuần sau đó. Liều này nên được điều chỉnh để duy trì mức huyết tương trong phạm vi điều trị của người phụ nữ. Nên ngừng sử dụng lithium trong quá trình chuyển dạ và kiểm tra nồng độ trong huyết tương 12 giờ sau liều cuối cùng. Phụ nữ dùng lithium nên sinh con tại bệnh viện, nơi có thể theo dõi và duy trì sự cân bằng dịch trong cơ thể.
- Có thể xảy ra bướu cổ sơ sinh, hạ huyết áp, hôn mê và rối loạn nhịp tim.

Hầu hết dữ liệu liên quan đến **carbamazepine, valproate và lamotrigine** đến từ các nghiên cứu về bệnh động kinh, một tình trạng liên quan đến dị tật sơ sinh gia tăng. Những dữ liệu này có thể không liên quan chính xác đến việc sử dụng trong bệnh tâm thần.

- Cả carbamazepine và valproate đều có mối liên hệ nhân quả rõ ràng với việc tăng nguy cơ mắc nhiều bất thường ở thai nhi, đặc biệt là các khuyết tật ống thần kinh bao gồm tật nứt đốt sống. Cả hai loại thuốc nên tránh, nếu có thể, và một loại thuốc chống loạn thần được kê đơn thay thế. Valproate có nguy cơ cao hơn (khoảng 10%) so với carbamazepine và không nên được sử dụng ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ trừ khi tất cả các phương pháp điều trị khác đã thất bại. Mặc dù 1 trong 20 phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tiếp xúc lâu dài với các dịch vụ sức khỏe tâm thần được kê đơn thuốc ổn định khí sắc, nhận thức về tiềm năng gây quái thai của các loại thuốc này trong số các bác sĩ tâm thần còn thấp.
- Không có bằng chứng cho thấy folate bảo vệ chống lại các khuyết tật ống thần kinh do thuốc chống co giật gây ra trong thai kỳ, nhưng nó có thể đạt hiệu quả đó nếu được kê trước khi thụ thai (ống thần kinh về cơ bản được hình thành sau 8 tuần mang thai trước khi nhiều phụ nữ nhận ra họ đang mang thai). Tuy nhiên, việc bổ sung folate có thể có lợi cho sự phát triển thần kinh sớm và do đó nên luôn luôn được cung cấp.
- Liệu pháp đơn trị liệu Valproat cũng có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tương đối của các khuyết tật vách ngăn tâm nhĩ, hở hàm ếch, dị tật lỗ tiểu thấp, bàn tay dư ngón (polydactyly) và dị tật dính khớp sọ (craniosynostosis), mặc dù nguy cơ tuyệt đối là thấp. Valproat cũng liên quan đến chu vi đầu giảm ở trẻ sơ sinh. Nguy cơ dị tật nghiêm trọng với valproat có thể tăng lên bằng cách sử dụng liều trên 1g/ngày.
- Dường như có mối liên hệ nhân quả rõ ràng giữa việc sử dụng valproate trong thai kỳ và các vấn đề về vận động và phát triển thần kinh ở trẻ em bị phơi nhiễm. Một đánh giá các nghiên cứu của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu cho thấy có tới 40% trẻ em trước tuổi đi học tiếp xúc với valproate trong tử cung đã trải qua một số dạng chậm phát triển, bao gồm biết đi và nói chuyện chậm, các vấn đề về trí nhớ, khó khăn về lời nói và ngôn ngữ và khả năng trí tuệ thấp hơn. Kết quả kém hơn đã được thể hiện trong chức năng ngôn ngữ, sự chú ý, trí nhớ, chức năng điều hành và hành vi thích ứng so với phơi nhiễm carbamazepine và lamotrigine. Chỉ số IQ thấp hơn và tỷ lệ chẩn đoán rối loạn phổ tự kỷ tăng lên cũng được báo cáo.
- Trường hợp tiếp tục sử dụng carbamazepine được coi là thiết yếu, đơn trị liệu liều thấp (nhưng hiệu quả) được khuyến nghị mạnh mẽ, vì tác dụng gây quái thai có thể liên quan

đến liều. Sử dụng carbamazepine trong tam cá nguyệt thứ ba có thể cần vitamin K của mẹ.

- Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy lamotrigine an toàn hơn trong thai kỳ so với carbamazepine hoặc valproate trong một loạt các kết quả. Sự thanh thải của lamotrigine dường như tăng lên đáng kể trong thời kỳ mang thai và sau đó giảm sau khi sinh vì vậy duy trì nồng độ lamotrigine thường xuyên là cần thiết.
- ĐIỂM APGAR thấp hơn khi sinh đã được báo cáo với carbamazepine, valproate và topiramate. Dù xác nhận mối liên quan thì rủi ro tuyệt đối cũng là khá thấp.
- Các dị tật lớn, cụ thể là hở hàm ếch, đã được báo cáo với topiramate.

Hộp 7.4 tóm tắt các khuyến nghị để điều trị rối loạn lưỡng cực trong thai kỳ.

Hộp 7.4 Khuyến nghị – rối loạn lưỡng cực trong thai kỳ

- Đối với những phụ nữ đã có một thời gian dài không tái phát, cần xem xét khả năng chuyển sang một loại thuốc an toàn hơn (thuốc chống loạn thần) hoặc rút hoàn toàn điều trị trước khi thụ thai và ít nhất là trong ba tháng đầu.
- Nguy cơ tái phát cả trước và sau sinh là rất cao nếu ngừng thuốc đột ngột.
- Không có chất ổn định tâm trạng nào rõ ràng là an toàn. NICE khuyến nghị sử dụng thuốc chống loạn thần ổn định tâm trạng như một giải pháp thay thế tốt hơn là tiếp tục sử dụng thuốc ổn định tâm trạng.
- Phụ nữ bị bệnh nặng hoặc được biết là tái phát nhanh chóng sau khi ngừng thuốc ổn định tâm trạng nên được khuyến nghị tiếp tục dùng thuốc sau khi thảo luận về các rủi ro.
- NICE khuyến cáo rằng nếu lithium được coi là cần thiết ở phụ nữ có kế hoạch mang thai, người phụ nữ sẽ được thông báo về nguy cơ dị tật thai nhi và nguy cơ độc tính ở em bé nếu lithium được tiếp tục trong thời gian cho con bú. Nồng độ lithium trong huyết tương nên được theo dõi thường xuyên hơn trong suốt thai kỳ và sau khi sinh, và nên ngừng sử dụng lithium trong quá trình chuyển dạ. Phụ nữ được kê đơn lithium nên được theo dõi thích hợp thai nhi trong mối liên hệ với các dịch vụ sản khoa y tế thai nhi để sàng lọc sự bất thường của Ebstein.
- NICE khuyến nghị không nên sử dụng valproate trong thai kỳ. Nên ngừng sử dụng Valproate trước khi phụ nữ mang thai. Phụ nữ dùng valproate đang có kế hoạch mang thai nên được khuyến nghị ngừng thuốc dần dần vì nguy cơ dị tật thai nhi cao và kết quả phát triển thần kinh bất lợi sau khi tiếp xúc trong thai kỳ. Nếu valproate là loại thuốc duy nhất có tác dụng đối với một phụ nữ cụ thể và đây được coi là lựa chọn duy nhất cho cô ấy trong thời kỳ mang thai, thì cô ấy cần được cung cấp thông tin tóm tắt rõ ràng về các rủi ro và ký vào mẫu chấp thuận xác nhận rằng cô ấy hiểu nguy cơ dị tật và chậm phát triển.
- NICE khuyến nghị bạn nên thảo luận về khả năng ngừng carbamazepine nếu phụ nữ đang có kế hoạch mang thai hoặc mang thai. Nếu sử dụng carbamazepine, nên dùng vitamin K dự phòng cho người mẹ và trẻ sơ sinh sau khi sinh.
- Trong cơn hưng cảm cấp tính trong thai kỳ, hãy sử dụng thuốc chống loạn thần và nếu điều này không hiệu quả, hãy xem xét ECT.
- Trong trầm cảm lưỡng cực trong thai kỳ, sử dụng liệu pháp hành vi nhận thức (CBT) cho trầm cảm vừa và SSRI cho trầm cảm nặng hơn. Lamotrigine cũng là một lựa chọn.

Thuốc an thần

Rối loạn lo âu và mất ngủ thường thấy trong thai kỳ. Phương pháp điều trị ưu tiên là CBT và các biện pháp vệ sinh giấc ngủ tương ứng.

- Tiếp xúc trong ba tháng đầu với benzodiazepin có liên quan đến việc tăng nguy cơ hở hàm ếch ở trẻ sơ sinh, mặc dù hai nghiên cứu tiếp theo đã không xác nhận mối liên quan này
- Benzodiazepin có liên quan đến hẹp môn vị và thiếu hụt đường tiêu hóa. Một nghiên cứu đoàn hệ lớn của Thụy Điển (n=1406 phụ nữ dùng benzodiazepin trong thai kỳ) không xác nhận các mối liên hệ này hoặc đề nghị những người khác. Lưu ý rằng dữ liệu về việc chấm dứt thai kỳ không khả dụng.
- Sử dụng benzodiazepine trong thai kỳ có liên quan đến sinh mổ, hỗ trợ thở máy cho trẻ sơ sinh, nhẹ cân, sinh non và nhỏ đối với trẻ trong độ tuổi thai.
- Sử dụng tam cá nguyệt thứ ba thường liên quan đến những khó khăn ở trẻ sơ sinh (hội chứng giảm trương lực cơ trẻ em hay hội chứng trẻ floppy).
- **Promethazine** đã được sử dụng trong chứng nôn nghén và dường như không gây quái thai, mặc dù dữ liệu còn hạn chế.
- Dữ liệu về thuốc Z còn hạn chế. Tuy nhiên, dữ liệu có sẵn cho thấy rằng thuốc Z không liên quan đến việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh.
- Zolpidem có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ sinh non và sinh nhẹ cân, và tăng khả năng sinh mổ.

Thuốc an thần hiệu lực nhanh

Hiện hầu như không có thông tin nào được công bố về việc sử dụng thuốc an thần hiệu lực nhanh ở phụ nữ mang thai. Việc sử dụng cấp tính các thuốc benzodiazepin tác dụng ngắn như lorazepam và thuốc kháng histamin an thần promethazine dường như không có hại. Có lẽ, việc sử dụng một trong hai loại thuốc sẽ có vấn đề ngay trước khi sinh. NICE cũng khuyến nghị sử dụng thuốc chống loạn thần nhưng không chỉ định một loại thuốc cụ thể. Trong trường hợp dùng thuốc an thần trong quá trình chuyển dạ, bác sĩ gây mê và bác sĩ sơ sinh nên có mặt để hồi sức cho em bé trong trường hợp suy hô hấp.

Rối loạn tăng động giảm chú ý

Dữ liệu hạn chế cho thấy methylphenidate không phải là tác nhân gây quái thai chính

Bảng 7.1 Khuyến nghị* – thuốc hướng tâm thần trong thai kỳ. Giảm thiểu số lượng thuốc mà thai nhi tiếp xúc

Nhóm thuốc	Khuyến nghị
<i>Thuốc chống trầm cảm</i>	<p>Những phụ nữ có nguy cơ tái phát cao tốt nhất nên duy trì cùng loại thuốc chống trầm cảm trong và sau khi mang thai.</p> <p>Khi bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm ở phụ nữ dự định mang thai, phải tính đến phản ứng trước đó.</p> <p>Sertraline là một lựa chọn</p>
<i>Thuốc chống loạn thần</i>	<p>Không có bằng chứng rõ ràng rằng bất kỳ thuốc chống loạn thần nào cũng là tác nhân gây quái thai chính. Cân nhắc sử dụng/tiếp tục dùng thuốc mà người mẹ đã đáp ứng trước đó thay vì chuyển đổi trước/trong khi mang thai</p> <p>Sàng lọc các tác động chuyển hóa bất lợi. Cung cấp cho người phụ nữ một xét nghiệm dung nạp glucose đường uống. Sắp xếp cho người phụ nữ sinh con ở khu vực có cơ sở chăm sóc đặc biệt dành cho trẻ sơ sinh</p> <p>Khi bắt đầu dùng thuốc chống loạn thần ở phụ nữ dự định mang thai, phải tính đến phản ứng trước đó. Quetiapine có tỷ lệ đi qua nhau thai tương đối thấp</p>
<i>Thuốc điều hòa khí sắc</i>	<p>Nên ngừng sử dụng Valproate nếu phụ nữ có thai</p> <p>Tránh dùng các thuốc chống co giật khác trừ khi nguy cơ và hậu quả của việc tái phát cao hơn nguy cơ gây quái thai đã biết.</p> <p>Cân nhắc sử dụng thuốc chống loạn thần ổn định khí sắc</p> <p>Lamotrigine cũng là một lựa chọn (chỉ dành cho trầm cảm lưỡng cực)</p>
<i>Thuốc an thần</i>	<p>Các biện pháp không dùng thuốc được ưu tiên sử dụng Benzodiazepin, zopiclone và zolpidem có thể không gây quái thai nhưng tốt nhất nên tránh sử dụng vào cuối thai kỳ. Promethazine được sử dụng rộng rãi nhưng dữ liệu hỗ trợ về an toàn còn khan hiếm</p>

*Không thể nói quá rằng việc điều trị cần phải được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân. Bảng tóm tắt này không nhằm mục đích gợi ý rằng tất cả bệnh nhân nên chuyển sang dùng một loại thuốc được khuyến nghị. Đối với mỗi bệnh nhân, hãy tính đến đơn thuốc hiện tại của họ, đáp ứng với điều trị, tiền sử đáp ứng với các phương pháp điều trị khác và những rủi ro đã biết có thể xảy ra trong thai kỳ (cả đối với phương pháp điều trị hiện tại và khi chuyển đổi).

HUYỀNH NGỌC LAN VY

Lược dịch từ

David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes, Allan H. Young . 2018. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. Chapter 7 p599-613