

SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ CAO HUYẾT ÁP TRONG THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

*Ds. Đặng Thị Thuận Thảo
P. Dược Lâm Sàng, Thông Tin Thuốc – BV Từ Dũ*

TỔNG QUAN

Quyết định điều trị cao huyết áp trong thời kỳ mang thai phụ thuộc vào rủi ro và lợi ích trên người mẹ và thai nhi.

Điều trị bệnh cao huyết áp thể nhẹ đến trung bình trong khi mang thai có thể không làm giảm nguy cơ trên người mẹ hoặc thai nhi. Tuy nhiên đối với cao huyết áp nặng trong thời kỳ mang thai cần được điều trị để giảm nguy cơ trên người mẹ.

Methyldopa và thuốc đối kháng receptor β adrenergic đã được sử dụng rộng rãi.

Trong cao huyết áp nặng cấp tính, chỉ định labetalol tiêm tĩnh mạch hoặc nifedipine đường uống là sự lựa chọn hợp lý.

Cao huyết áp động mạch chiếm khoảng 6% đến 8% trường hợp cao huyết áp trong thời kỳ mang thai và là một trong những yếu tố gây nguy cơ trên người mẹ, bào thai và trẻ sơ sinh (theo trường Đại học sản phụ khoa của Mỹ 1996).

Cao huyết áp (áp lực động mạch > 140/90 mmHg) trong thời kỳ mang thai được phân loại khi có một trong bốn điều kiện:

- Có cao huyết áp mãn tính trước khi mang thai;
- Có tiền sản giật và sản giật, protein niệu (> 300 mg/24h) và có những biểu hiện khác (co giật hoặc hôn mê trong trường hợp sản giật);
- Tiền sản giật sau tăng huyết áp mạn tính;
- Có cao huyết áp trong thời kỳ mang thai hoặc cao huyết áp không có protein niệu và áp lực động mạch trở lại bình thường sau khi sinh 12 tuần (Lenfant 2001).

Bởi vì khả năng gây quái thai và các tác dụng phụ bất lợi khác trên bào thai hoặc trẻ sơ sinh, thuốc kê toa cho phụ nữ mang thai đã được chia thành các mức độ khác nhau và đã có nhiều tranh luận quanh việc phân loại này.

FDA đã phân loại thuốc chỉ định trong thời kỳ mang thai thành năm loại A, B, C, D, và X (bảng 1) (FDA 2001). Phân loại này được cho là mơ hồ, đôi khi do sự đơn giản hóa đã phản ánh sự thiếu thông tin hơn là phản ánh những tác dụng gây hại của thuốc đã được kiểm chứng thực tế.

Do tình trạng khó xử về mặt đạo đức khi thử nghiệm điều trị trên nhóm người dễ bị tổn thương như phụ nữ mang thai nên một số lượng lớn dữ liệu có sẵn về nguy cơ của thuốc trong thời kỳ mang thai đã được bắt nguồn từ phân tích mẫu người thử nghiệm và sau đó đưa đến xu hướng lựa chọn, thu hồi, cũng như xu hướng thay đổi phương pháp điều trị.

Do tỷ lệ tử vong chu sinh hoặc sử dụng thuốc giả dược đã không còn thực tế hay đạo đức trong hầu hết các thử nghiệm thuốc hạ huyết áp trong thời kỳ mang thai, nên nhân viên y tế có thể tự trang bị dữ liệu liên quan đến những thuốc đã có kinh nghiệm sử dụng an toàn hơn so với những thuốc mới.

Có nhiều yếu tố quan trọng trong việc xác định các giai đoạn tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai như sử dụng chỉ số huyết áp tâm trương phản ánh áp lực động mạch trong thiết kế của mỗi nghiên cứu. Phần lớn, tăng **huyết áp nhẹ đến vừa phải trong khi mang thai được định nghĩa là huyết áp tâm thu 140-169 mmHg hoặc huyết áp tâm trương 90-109 mmHg còn tăng**

huyết áp nặng được định nghĩa là huyết áp tâm thu là 160-170 mmHg hoặc huyết áp tâm trương hơn 110 mmHg. (Abalos et al 2007).

Mặc dù điều trị bằng thuốc hạ huyết áp cho bệnh cao huyết áp nhẹ đến vừa phải trong khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ dẫn đến cao huyết áp nặng, nhưng không làm giảm tỷ lệ mắc tiền sản giật và cũng không ảnh hưởng đến những hậu quả trên bà mẹ hoặc trẻ trong thời kỳ chu sinh (Abalos et al 2007).

Tránh điều trị bằng thuốc là biện pháp được đề nghị trong điều trị cao huyết áp nhẹ và có thể thay thế bằng các biện pháp dược lý hoặc còn thiếu thông tin về lợi ích khi điều trị ngắn hạn (bảng 2). Bởi vì không có biện pháp can thiệp nào đã được chứng minh làm giảm nguy cơ phát triển của tiền sản giật, quá trình chuyển dạ thai nhi và nhau thai (Longo et al 2003).

Việc điều trị cao huyết áp mãn tính nên được ngừng lại trong khi mang thai nhưng phải có sự theo dõi chặt chẽ, hay cách khác, một người phụ nữ có áp lực động mạch đã được kiểm soát tốt bởi thuốc hạ huyết áp trước khi mang thai có thể tiếp tục sử dụng thuốc (nếu thuốc không bị chống chỉ định).

Viện Y tế quốc gia về bệnh huyết áp trong thời kỳ mang thai khuyến nên sử dụng thuốc hạ huyết áp trong những trường hợp huyết áp tâm thu vượt quá ngưỡng của 150-160 mmHg hoặc huyết áp tâm trương khoảng 100-110 mmHg hoặc có sự phá hủy cơ quan đích như dày tâm thất trái hoặc suy thận (Lenfant 2001).

Bảng 1: Phân loại các thuốc hạ huyết áp dùng để điều trị cao huyết áp trong thời kỳ mang thai

PHÂN LOẠI	CƠ SỞ PHÂN LOẠI
A	Những nghiên cứu kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai không thấy có gia tăng nguy cơ bất thường của thai nhi.
B	Nghiên cứu động vật cho thấy không có bằng chứng về tác hại cho thai nhi. Tuy nhiên, không có những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai hoặc nghiên cứu động vật đã cho thấy một tác dụng phụ bất lợi, nhưng các nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai không cho thấy một nguy cơ nào trên thai nhi.
C	Nghiên cứu động vật đã cho thấy một tác dụng phụ bất lợi và không có những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai hoặc không có những cuộc nghiên cứu trên động vật được tiến hành và không có những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai.
D	Những nghiên cứu đầy đủ được kiểm soát tốt hoặc được quan sát ở phụ nữ mang thai cho thấy có một nguy cơ cho thai nhi. Tuy nhiên, lợi ích của việc điều trị có thể lớn hơn những nguy cơ tiềm năng.
X	Những nghiên cứu đầy đủ được kiểm soát tốt hoặc được quan sát ở phụ nữ mang thai cho thấy có bằng chứng rõ ràng bất thường thai nhi. Việc sử dụng của thuốc này là chống chỉ định ở phụ nữ có thai hoặc đang chuẩn bị có thai

BỆNH HỌC

Trong quá trình mang thai bình thường, sự thay đổi chức năng của mạch máu có khả năng thay đổi được động học của thuốc. Kháng lực mạch máu ngoại biên giảm trong thời kỳ mang thai dẫn đến việc giảm áp lực động mạch bất chấp sự tăng cung lượng tim, thể tích máu tâm thất và nhịp tim (Robson et al. 1989).

Sự tăng thể tích huyết tương ở người mẹ dẫn đến giảm nồng độ albumin huyết tương và protein liên hợp một số loại thuốc giảm và thể tích phân phối của một số loại thuốc thay đổi.

Do sự tăng cung lượng tim trong thời kỳ mang thai dẫn đến tăng 50% lưu lượng máu qua thận, tỷ lệ lọc cầu thận, và clearance creatinin dẫn đến tăng song song clearance các loại thuốc bài tiết qua thận.

Sự vận chuyển qua nhau thai những thuốc có trọng lượng phân tử thấp, tan trong lipid là hiệu quả hơn so với việc vận chuyển chậm những thuốc tan trong nước và điều này có thể hạn chế sự phơi nhiễm của bào thai với một số loại thuốc nhất định.

Sau đó, nồng độ thuốc ở bào thai dần dần cân bằng với vòng tuần hoàn người mẹ. Những thay đổi về động lực của mạch máu sẽ trở lại bình thường trong giai đoạn sau sinh (Morgan 1997).

Trong thời kỳ mang thai, Clearance của người mẹ tăng do tăng lưu lượng máu cũng sẽ bị thay đổi bởi enzym chuyển hóa thuốc do estrogen và progesterone có thể làm giảm tác dụng enzyme cytochrome P450 và ức chế những enzym khác (Loebstein et al. 1997).

Trong hầu hết các trường hợp, việc vận chuyển thuốc qua bào thai là không thể tránh khỏi. Ảnh hưởng gây quái thai của thuốc trên thai nhi chủ yếu là do phơi nhiễm với thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ, trong khi những phơi nhiễm sau đó sẽ không ảnh hưởng đến sự dị tật bẩm sinh, nhưng có thể gây khiếm khuyết chức năng (Shehata và Nelson-Piercy 2000).

Loại bỏ thuốc dần dần khỏi bào thai chủ yếu được kiểm soát bằng cách loại bỏ thuốc từ người mẹ có nghĩa là giảm nồng độ thuốc từ từ để thuốc từ bào thai khuếch tán qua nhau trở lại vòng tuần hoàn của người mẹ.

Dược động học của thuốc trên bào thai khác ở chỗ là khả năng của gan thai nhi chuyển hóa các loại thuốc ít hơn so với người lớn.

Ngoài ra, thận của thai nhi có khả năng lọc thấp, lưu lượng máu qua thận của thai nhi chỉ bằng 3% cung lượng tim so với 25% ở người lớn, và ống thận không lọc được anion. Hơn nữa, những thuốc bài tiết qua thận sẽ vào nước ối và tái hấp thu do cử động nuốt của thai nhi. (Morgan 1997)

Bảng 2: Điều trị cao huyết áp trong thời kỳ mang thai

CAO HUYẾT ÁP NHẸ	CAO HUYẾT ÁP TRUNG BÌNH – NẶNG		
	THUỐC THƯỜNG DÙNG	TÊN BIỆT DƯỢC TẠI BV	LIỀU DÙNG
Điều trị bằng thuốc và nghỉ ngơi trên giường và nhập viện là những biện pháp không được đề nghị. Vẫn còn thiếu những bằng chứng cho việc sử dụng dầu cá, dầu biển, hoặc bổ sung tiền chất prostaglandin. Hạn chế muối không phải là biện pháp hữu ích phòng ngừa tiền sản giật. Bổ sung Canxi có thể dẫn	Methyldopa	Dopegyt 250mg	250-1000mg x 3lần/ngày
	Clonidine	Catapressan 0.15mg/ml	0.1–1.2mg x 2lần/ngày
	Prazocin		1–10mg x 2lần/ngày
	Propranolol		40–120mg x 2-3lần/ngày
	Labetalol	Trandate 200mg	100–1200mg x2lần/ngày
	Nifedipine	Adalat 10mg Nifedipine 20mg	10-30mg x3-4lần/ngày
	Hydrochlorothiazide		12.5–50mg x1lần/ngày

đến giảm huyết áp động mạch và tiền sản giật. Luôn khuyến ngừng hút thuốc và ngưng uống rượu.			
---	--	--	--

Tiền sản giật được chẩn đoán khi có tăng huyết áp và protein niệu (do tính thấm cầu thận tăng và có tổn thương thận) xảy ra sau tuần thứ 20 của thời kỳ mang thai.

Phù thường thấy nhưng không phải là yếu tố chính để chẩn đoán.

Sản giật là sự xuất hiện của động kinh được xem như là một biến chứng của tiền sản giật (Longo et al 2003).

Trong tiền sản giật, sự thu hẹp động mạch tăng giảm liên tục, làm giảm sự đổ máu từ tử cung qua nhau thai, dẫn đến kích hoạt lớp tế bào lót trong tim, mạch máu và mạch bạch huyết ở người mẹ. Điều này dẫn đến tăng sự thành lập endothelin và thromboxan, tăng độ nhạy cảm của mạch máu với angiotensin II (thường có nồng độ giảm trong thai kỳ bình thường), và giảm sự hình thành của những chất gây giãn mạch như nitric oxide và prostacyclin. Những bất thường do cao huyết áp được gây ra bởi sự giảm natri niệu và tăng tổng kháng lực ngoại biên (Granger 2001).

Yếu tố tiểu cầu và sự kích hoạt đông máu xảy ra ở người mẹ bị tiền sản giật được biểu hiện bằng sự lưu thông nồng độ cao của các yếu tố von Willebrand, endothelin, tế bào fibronectin và tăng tỷ số thromboxan/prostacyclin (Roberts và Redman 1993).

Mức độ khác nhau của các áp lực bất thường máu đổ về não (ở mức độ là nhiều và dưới mức bình thường) ở tiền sản giật ngay cả khi sự co mạch ngoại biên và cao huyết áp chưa rõ ràng.

Những bất thường như nhức đầu và mờ mắt đồng thời thường thấy trong tiền sản giật (Belfort et al 1999).

Ngoài ra còn có phù não, xuất huyết não, mù tạm thời, và động kinh thường liên quan với sản giật (Longo et al.2003).

1. NHÓM THUỐC KÍCH THÍCH α -ADRENERGIC TRUNG ƯƠNG VÀ NGOẠI BIÊN

Những thuốc kích thích α -adrenergic trung ương (methyldopa, Clonidine) có tác dụng kích thích thụ thể α_2 -adrenergic và thụ thể imadozoline trên tế bào thần kinh dẫn đến việc giảm trương lực giao cảm ngoại vi.

Cũng như với một số thuốc gây giãn mạch, tác dụng giữ muối và nước có thể xảy ra khi sử dụng liều tăng từ từ và khi sử dụng kéo dài. Khuynh hướng này gây giảm huyết áp không kiểm soát và khi đó bắt buộc phải bổ sung các thuốc lợi tiểu để khôi phục lại sự kiểm soát huyết áp (Sica 2007).

Thuốc ức chế chọn lọc và cạnh tranh ở thụ thể α_1 adrenergic của màng hậu synapse (doxazosin, terazosin, prazosin) có tác dụng gây giãn mạch bằng cách chặn sự liên kết của norepinephrin với thụ thể của cơ trơn, và làm tim đập nhanh hoặc kích thích sự phóng thích renin (Dommissse et al. 1983)

1.1. Methyldopa (B)

Methyldopa là thuốc được nghiên cứu nhiều nhất trong những thuốc hạ huyết áp đang sử dụng. Thuốc này có những bằng chứng an toàn trong một thời gian dài và được hầu hết các bác sĩ lựa chọn trong điều trị bệnh cao huyết áp trong thời kỳ mang thai (Sibai 1996).

Điều trị với methyldopa trong 3 tháng cuối thai kỳ ở phụ nữ mang thai có tăng huyết áp sẽ gây giảm huyết áp và nhịp tim trên người mẹ nhưng không có tác dụng phụ trên động lực máu bào thai và cuồng rốn (Montan et al.1993).

Mặc dù có thể có sự giảm chu vi đầu trẻ sơ sinh đã được báo cáo sau khi người mẹ có phơi nhiễm trong 3 tháng đầu với methyldopa (Moar et al 1978).

Một nghiên cứu tiếp theo trên trẻ sơ sinh trong vòng 4 năm cho thấy sự chậm phát triển trên những trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị với methyldopa trong thời kỳ mang thai ít hơn so với những đứa trẻ có mẹ không được điều trị (Ounsted et al 1980).

Những báo cáo đã được công bố cho thấy không có ảnh hưởng ngắn của thuốc trên bào thai hoặc trẻ sơ sinh cũng như không có ảnh hưởng lâu dài trong suốt giai đoạn sau đó khi sử dụng methyldopa lâu dài trong thời kỳ mang thai (Sibai 1996) mặc dù không có đủ dữ liệu về việc sử dụng thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Ngoài ra, methyldopa là một loại thuốc hạ huyết áp yếu nên cần phải sử dụng từ 3 đến 4 lần trong ngày và thường xuyên điều chỉnh liều dựa theo ảnh hưởng bất lợi của thuốc trên người mẹ, khi sử dụng phối hợp với một loại thuốc khác. (Redman et al.1977).

Methyldopa được bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ và được coi là thích hợp với phụ nữ cho con bú.(American Academy of Pediatrics 2001).

1.2.Clonidine (C)

Clonidine là thuốc kích thích α_2 -adrenergic trung ương có hiệu quả đối với cao huyết áp bột.

Thuốc này được sử dụng chủ yếu trong 3 tháng cuối thai kỳ mà không có báo cáo về tác dụng phụ bất lợi hoặc gây ra tăng huyết áp bột ở trẻ sơ sinh, nhưng kinh nghiệm sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ còn rất hạn chế (Horvath et al. 1985).

Clonidine được bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ khoảng hai lần nồng độ thuốc trong huyết thanh người mẹ, do đó nên thận trọng trong thời gian cho con bú (Hartikainen-Sorri et al. 1987).

1.3.Prazocin (C)

Mặc dù sinh khả dụng và thời gian bán hủy của prazosin tăng trong thời kỳ mang thai nhưng thuốc này tỏ ra có hiệu quả và an toàn khi sử dụng trong suốt 3 tháng cuối thai kỳ để kiểm soát huyết áp. (Rubin et al 1983).

Prazosin nâng cao việc kiểm soát, cải thiện huyết áp khi sử dụng kết hợp với oxprenolol ở phụ nữ có thai có tình trạng cao huyết áp trung bình đến nặng, nhưng không có dữ liệu về việc sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú (Dommissse et al 1983).

Chỉ có hạn chế những dữ liệu về việc sử dụng thuốc kích thích α_2 -adrenoceptors trung ương và α_1 ngoại vi trên phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

2. THUỐC ĐỐI KHÁNG β -ADRENERGIC

Thuốc đối kháng β -Adrenergic phát huy tác dụng thông qua việc phong tỏa receptor của β_1 -adrenergics (giảm nhịp tim, huyết áp, co cơ tim, và tiêu thụ oxy cơ tim) và receptor β_2 -adrenergics (thư giãn sự ức chế của các cơ trơn trong mạch máu, phế quản, hệ thống tiêu hóa, và ống tiết niệu).

Thuốc đối kháng β -Adrenergic có thể được chia thành 2 loại: đối kháng không chọn lọc (nadolol, propranolol, timolol và pindolol) và đối kháng chọn lọc β_1 (acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol và metoprolol) cũng như các thuốc mới thuộc thể hệ thứ ba đối kháng β - adrenergic có tác dụng phong tỏa receptor α_1 -adrenergic gây giãn mạch (labetalol, carvedilol, và bucindolol) (Bakris et al 2006).

Thuốc đối kháng β -Adrenergic đã được sử dụng trong khi mang thai mà không có bằng chứng về tác hại gây quái thai.

Tuy nhiên, khi các loại thuốc này được sử dụng trong suốt thời kỳ mang thai có thể gây ra phản ứng bất lợi như chậm phát triển trong tử cung (IUGR), giảm hô hấp tim, tim đập nhanh, hạ đường huyết và hạ thân nhiệt. (Magee et al. 2000; Waterman et al. 2004;).

Một hệ thống đánh giá gần đây đã được công bố trong nguồn dữ liệu của Cochrane so sánh thuốc đối kháng β -adrenergic (bao gồm acebutolol, atenolol, metoprolol, pindolol, và propranolol) và giá được trong việc giảm nguy cơ bị cao huyết áp nặng và việc cần thiết phải bổ sung thuốc hạ huyết áp trong khi mang thai. Việc xem xét thấy rằng có đủ bằng chứng để đưa ra kết luận về những ảnh hưởng của thuốc đối kháng β -adrenergic trong chu sinh (Magee và Duley 2003).

Mặc dù thuốc này được sử dụng rộng rãi trong thời kỳ mang thai, kinh nghiệm sử dụng thuốc đối kháng β -adrenergic trong 3 tháng đầu thai kỳ còn thiếu hoặc thuốc này có nguy cơ dẫn đến trẻ sinh nhẹ cân.

2.1. Propranolol (C)

Propranolol là thuốc đối kháng không chọn lọc β -adrenergic được sử dụng thường xuyên trong thời kỳ mang thai với nồng độ trong huyết tương, độ thanh thải clearance, và thời gian bán hủy không khác khi sử dụng trên phụ nữ không mang thai (O'Hare et al 1984).

Những ảnh hưởng trên bào thai và trẻ sơ sinh khi chỉ định propranolol được báo cáo bao gồm: nhịp tim nhanh, hạ đường huyết, chậm phát triển trong tử cung IUGR, tăng nồng độ bilirubin trong máu và kéo dài thời gian chuyển dạ (Gladstone et al 1975). Livingstone et al. (1983)

Tuy nhiên, propranolol có hiệu quả điều trị cao huyết áp so với methyldopa không có sự khác biệt đáng kể về trọng lượng sinh của trẻ sơ sinh.

Propranolol và chất chuyển hóa của nó đã được tìm thấy có trong sữa mẹ với liều tối đa khoảng 0,1% tổng liều bà mẹ và không gây ra những ảnh hưởng có hại (American Academy of Pediatrics 2001; Livingstone et al.1983).

2.2. Atenolol (D)

Mặc dù trong một nghiên cứu sớm ngẫu nhiên và mù đôi cho thấy thuốc đối kháng chọn lọc β_1 -adrenergic (atenolol) không có ảnh hưởng trên người mẹ hoặc bào thai (Rubin et al. 1983).

Một nghiên cứu tương tự chỉ định atenolol trong khoảng thời gian cuối của 3 tháng đầu thai kỳ ở bệnh nhân cao huyết áp nhẹ cho thấy có gây ra ảnh hưởng như chậm phát triển tử cung IUGR và có thể kéo dài thời gian phong tỏa β (Butters et al 1990).

Lip et al. (1997) xem xét các hồ sơ của 398 phụ nữ tăng huyết áp tiền sản trong khoảng thời gian từ năm 1980 và năm 1995. Việc chỉ định Atenolol cho thấy có ảnh hưởng gây nhẹ cân ở trẻ sơ sinh khi so với các thuốc đối kháng kênh canxi, thuốc lợi tiểu, methyldopa, thuốc đối kháng β -adrenergic hoặc phương pháp điều trị không dùng thuốc.

Trong một nghiên cứu nhóm trước kia, Bayliss et al. (2002) đã chỉ ra rằng atenolol khi được chỉ định trong khoảng thời gian thụ thai hoặc trong 3 tháng đầu thai kỳ có liên quan đến trọng lượng sinh thấp so với các thuốc khác hạ huyết áp, và ảnh hưởng này không còn khi chỉ định atenolol trong 3 tháng giữa của thai kỳ.

Không có bằng chứng nhưng đã có những ý kiến về những biến chứng ngắn hoặc trung bình ở trẻ sau khi chỉ định atenolol cho người mẹ trong thời gian cuối của thai kỳ. Đây là kết quả của cuộc nghiên cứu 120 phụ nữ có tăng huyết áp trong 3 tháng cuối thai kỳ được ngẫu nhiên sử dụng atenolol hoặc giả dược trong 5 tuần (Reynolds et al 1984).

Do vậy, atenolol nên tránh chỉ định trong giai đoạn đầu của thai kỳ và nên thận trọng khi sử dụng trong giai đoạn cuối thai kỳ.

Atenolol có trong sữa của người mẹ với nồng độ cao gấp 3,6 lần so với nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều duy nhất và cao gấp 2,9 lần sau khi uống liều tiếp theo và có thể gây rối loạn chức năng thận của thai nhi (White et al. 1984).

2.3. Metoprolol (C)

Sandstrom (1978) so sánh tác dụng của metoprolol khi dùng một mình hoặc khi kết hợp với hydralazine trong điều trị cao huyết áp ở phụ nữ mang thai. Tỷ lệ tử vong chu sinh, chậm phát triển của bào thai có giảm trong nhóm điều trị bằng metoprolol và không có tác dụng phụ đáng kể của của nhóm đối kháng β đã được báo cáo trên thai nhi.

Oumachigui et al. (1992) khi nghiên cứu nhóm cho thấy metoprolol kiểm soát tốt huyết áp và cải thiện những ảnh hưởng của thuốc trên của thai nhi hơn so với methyldopa.

Mặc dù metoprolol tích lũy trong sữa mẹ, nhưng việc cho con bú có thể không cần phải bị gián đoạn đối với trẻ sơ sinh có chức năng gan bình thường (Liedholm et al 1981).

2.4. Labetalol (C)

Labetalol là thuốc đối kháng kết hợp α_1 và β -adrenergic với tác dụng giãn mạch, có thể làm giảm huyết áp trong thời kỳ mang thai mà không ảnh hưởng đến lưu lượng máu tử cung nhau thai (Lunell et al. 1982).

Trong một nghiên cứu so sánh với giả dược được chỉ định điều trị cao huyết áp nhẹ đến trung bình, labetalol đã chứng minh hiệu quả của nó mà không có bất kỳ nguy cơ phát triển chậm trong tử cung IUGR hay hạ đường huyết sơ sinh, ngoài ra thuốc này có thể giảm nguy cơ sinh non, hội chứng suy hô hấp sơ sinh, vàng da (Pickles et al. 1989).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, Plouin et al. (1988) đã so sánh tác dụng của methyldopa và labetalol trên 176 phụ nữ mang thai có tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Tác dụng giảm huyết áp và những ảnh hưởng trên trọng lượng trung bình khi sinh, nhịp tim, nồng độ đường trong máu, và tỷ lệ hô hấp của trẻ sơ sinh được nhận thấy tương tự ở cả hai nhóm.

Trong một thử nghiệm gần đây khi so sánh hai loại thuốc, người ta nhận thấy labetalol tác dụng nhanh hơn và kiểm soát huyết áp tốt hơn và tác dụng mang lại lợi ích về chức năng thận và được dung nạp tốt hơn so với methyldopa (el-Qarmalawi et al 1995).

Việc sử dụng labetalol so với hydralazine không cho thấy bất kỳ sự khác biệt trong kết quả về trọng lượng khi sinh cũng như không có dấu hiệu lâm sàng của tác dụng phong tỏa adrenergic 24 giờ sau khi sinh của thuốc (Hjertberg et al.1993).

Mặc dù labetalol được tiết ra vào sữa của con người với nồng độ thay đổi nhưng thuốc này được xem là tương thích với sử dụng trong thời gian cho con bú (American Academy of Pediatrics 2001; Lunell et al 1985).

2.5. Pindolol (B)

Pindolol là thuốc đối kháng không chọn lọc β -adrenergic có tác động giống giao cảm nội sinh và giãn mạch bổ sung.

Ellenbogen et al. (1986) báo cáo rằng những phụ nữ có thai bị cao huyết áp được chỉ định pindolol ngẫu nhiên đã có sự kiểm soát huyết áp tốt và cải thiện chức năng thận trên trẻ sơ sinh tốt hơn so với methyldopa.

Montan et al. (1992) đã mô tả các kết quả của 29 phụ nữ bị cao huyết áp trong thời kỳ mang thai được chỉ định ngẫu nhiên pindolol hoặc atenolol trong 3 tháng cuối thai kỳ. Tác dụng hạ huyết áp của Pindolol tương tự như atenolol nhưng không có sự tăng sức đề kháng mạch máu ngoại vi, giảm lưu lượng máu trong tĩnh mạch rốn, hoặc giảm nhịp tim ở người mẹ và bào thai so với atenolol.

Mặc dù FDA phân loại mức độ an toàn trong thời kỳ mang thai của pindolol là B, nhưng những dữ liệu về việc sử dụng thuốc này trong 3 tháng đầu thai kỳ và trong thời gian cho con bú vẫn còn thiếu.

2.6. Acebutolol (B)

Acebutolol là thuốc đối kháng chọn lọc β -adrenergic có tác động giống giao cảm nội sinh. (Williams và Morrissey 1983) cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm trong thời gian mang thai, cũng như trọng lượng của trẻ khi sinh, trị số Apgar hoặc trọng lượng nhau thai; và không có bằng chứng về nhịp tim nhanh, hạ đường huyết, hoặc gặp khó khăn về đường hô hấp ở trẻ sơ sinh có mẹ uống acebutolol.

Các triệu chứng lâm sàng của tác dụng phong tỏa β -adrenergic đã được quan sát, do đó, nên thận trọng khi chỉ định thuốc này trong thời kỳ mang thai (Boutroy et al. 1986).

2.7. Oxprenolol

Oxprenolol là một thuốc đối kháng không chọn lọc β -adrenergic.

Trong một nghiên cứu ban đầu, kết quả mang thai tốt hơn trong nhóm được điều trị bằng oxprenolol so với những bệnh nhân được điều trị bằng methyldopa về tác dụng tăng khối lượng

huyết tương và sự phát triển của thai nhi. Trong khi đó nhận thấy đường huyết tăng cao hơn trong nhóm oxprenolol (Gallery et al. 1979).

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, Plouin et al. (1990) thử nghiệm trên 155 phụ nữ cao huyết áp mang thai 28 tuần. Những phụ nữ mang thai này được chỉ định Oxprenolol và kết quả cho thấy tỷ lệ mổ lấy thai và ảnh hưởng đến thai nhi thấp hơn so với những người nhận giả dược (\pm hydralazine). Không có ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi.

Học viện Nhi khoa Mỹ (2001) xem xét oxprenolol thích hợp sử dụng trong thời gian cho con bú.

2.8. Những thuốc đối kháng β -adrenergic khác

Ít kinh nghiệm có sẵn về sử dụng thuốc đối kháng β -adrenergic đường uống (bisoprolol, carvedilol, nadolol) để điều trị cao huyết áp trong thời kỳ mang thai và thường sử dụng hạn chế.

3. THUỐC CHẸN KÊNH CANXI

Các thuốc chẹn kênh canxi (CCAs) ức chế dòng canxi ngoại bào đi vào trong màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu. Mặc dù có sự thay đổi hóa sinh nhưng nồng độ canxi huyết thanh vẫn không thay đổi. Các kênh canxi trong màng cơ tim và tế bào cơ trơn mạch máu có tính chọn lọc và cho phép một lưu lượng canxi chảy chậm hướng vào trong. (Salhanick và Shannon 2003).

Nghiên cứu thuốc chẹn kênh Canxi trên động vật cho thấy có sự giảm lưu lượng máu từ tử cung qua nhau thai, chậm phát triển trong tử cung IUGR, gây chết bào thai, dị dạng xương và dị dạng tim.

Một nghiên cứu nhóm trên 78 phụ nữ phơi nhiễm với thuốc chẹn kênh Canxi trong 3 tháng đầu thai kỳ cho thấy không có tăng nguy cơ dị dạng.

Tuy nhiên, thuốc chẹn kênh Canxi có nguy cơ làm ngừng sự co thắt tử cung và hiện tại thông tin về sử dụng thuốc này trong 3 tháng đầu thai kỳ còn hạn chế. (Magee et al 1996).

3.1. Nifedipine (C)

Mặc dù do nifedipine có hiệu quả trong điều trị cao huyết áp nhưng từ lâu thuốc này đã được coi là liệu pháp thứ hai.

Năm 1987 Constantine et al. (1987) đã sử dụng nifedipine phóng thích chậm trong điều trị bệnh cao huyết áp nặng ở 23 phụ nữ mang thai. Trong đó có 22 người đã được sử dụng nifedipine kết hợp với các thuốc khác, và 18 người được chỉ định thuốc khác là atenolol. Có tỷ lệ cao của chuyển dạ sớm và tỷ lệ cao trẻ sinh nhẹ cân đã được báo cáo. Cũng chưa rõ những phát hiện này liên quan đến bệnh trên người mẹ hay là do thuốc.

Để kiểm tra, Jayawardana và Lekamge (1994) đã thử nghiệm chỉ định thuốc nifedipin hoặc methyl dopa là thuốc đầu tiên trong 3 tháng cuối thai kỳ cho 126 bệnh nhân bị cao huyết áp trong thai kỳ. Cả hai loại thuốc đạt hiệu quả được tương tự, giảm huyết áp và an toàn trên người mẹ và bào thai.

Mari et al. (1989) chứng minh rằng chỉ định nifedipine trong thời gian ngắn cho những bệnh nhân bị tiền sản giật không gây ảnh hưởng đến thai nhi và tuần hoàn máu tử cung nhau thai. Trong thời gian tiếp theo (18 tháng) không phát hiện bất thường trên sự phát triển của trẻ có mẹ được điều trị với nifedipine trong thời kỳ mang thai (Bortolus et al 2000).

Do tính chất tan trong dầu của nifedipine, nồng độ của thuốc trong máu cuống rốn và sữa mẹ tương đối cao, nhưng ảnh hưởng không nhiều trong quá trình mang thai (Manninen và Juhakoski 1991).

Học viện Nhi khoa Mỹ (2001) xem xét việc sử dụng nifedipine tương thích trong thời gian cho con bú.

3.2. Nicardipine (C)

Nicardipine đã được sử dụng điều trị bệnh cao huyết áp trong thời kỳ mang thai.

Trong một nghiên cứu năm 1993, Carbonne et al. (1993) đã điều trị 40 bệnh nhân đang mang thai (có bệnh cao huyết áp nhẹ hoặc trung bình) với nicardipine uống bắt đầu từ lúc tuần thứ 28 thai kỳ đến ngày thứ bảy sau sinh. Hai mươi bệnh nhân tiền sản giật nặng được tiêm tĩnh mạch nicardipine. Cả hai phác đồ điều trị đều giảm huyết áp có ý nghĩa mà không có báo cáo có ảnh hưởng có hại trên bào thai hoặc trẻ sơ sinh.

Jannet et al. (1994) so sánh hiệu lực của nicardipine dihydropyridin và metoprolol trên 100 bệnh nhân cao huyết áp nhẹ hoặc vừa phải trong khi mang thai. Nicardipine cho thấy có hiệu quả hơn metoprolol trong việc giảm huyết áp trên người mẹ, mặc dù ảnh hưởng trên sơ sinh là không khác nhau đáng kể mặc dù trọng lượng khi sinh cao hơn trong nhóm nicardipine.

Hiện không có dữ liệu về việc sử dụng nicardipine trong thời gian cho con bú.

3.3. Thuốc chặn kênh Calci khác

Isradipine (C) đã được nghiên cứu trên 27 phụ nữ bị tăng huyết áp thai trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Thuốc có tác dụng giảm áp lực động mạch mà không thay đổi lưu lượng máu từ tử cung vào nhau thai hoặc lưu lượng máu của bào thai. (Lunell et al 1991).

Không có dữ liệu đầy đủ và đáng tin cậy về hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh cao huyết áp trong thời kỳ mang thai của diltiazem (C), verapamil (C), hoặc amlodipin (C)

4. THUỐC GIẢM MẠCH

4.1. Hydralazin (C)

Hydralazine dùng đường uống (tác dụng giãn những động mạch nhỏ) không có ảnh hưởng trên nhau thai hoặc kháng lực của mao mạch thận người mẹ mặc dù gây phản xạ nhịp tim nhanh và hạ huyết áp (Gudmundsson et al. 1995).

Do tác dụng hạ huyết áp yếu, hydralazine thường được sử dụng để làm tăng tác dụng của methyldopa hoặc thuốc kháng β -adrenergic (Barron và Lindheimer 1995).

Hydralazine được tiết ra vào trong sữa mẹ và Học viện Nhi khoa Mỹ (2001) xem xét hydralazine tương thích với sử dụng trong thời gian cho con bú.

5. THUỐC LỢI TIỂU

Do việc sử dụng rộng rãi thuốc lợi tiểu nên nhiều phụ nữ trẻ bị bệnh tăng huyết áp mạn tính có thể nhận thấy mình có thai trong khi dùng thuốc.

Một thử nghiệm có kiểm soát nhỏ sử dụng thuốc lợi tiểu kết hợp với methyldopa hoặc hydralazine trong điều trị cao huyết áp mạn tính cho rằng việc điều trị có thể phòng ngừa tăng huyết áp trầm trọng hơn trong thời kỳ mang thai (Arias và Zamora 1979).

Lợi ích của các thuốc lợi tiểu trong việc giảm tiền sản giật đã được tuyên bố trên cơ sở tác dụng của thuốc này trong việc giảm phù nề đã được đề cập trong quá khứ như là một tiêu chí chẩn đoán thiết yếu của tiền sản giật.

Sự hiện diện của sự giảm thể tích huyết tương và giảm áp lực tĩnh mạch trung ương trong tiền sản giật dẫn đến mối quan tâm về việc sử dụng thuốc lợi tiểu này mặc dù đồng thời có kèm phù tổng quát (Maclean et al 1978).

Trong bệnh cao huyết áp trong thời kỳ mang thai, thuốc lợi tiểu có thể ngăn cản sự tăng khối lượng huyết tương, một ảnh hưởng có thể gây tổn hại tới sự phát triển của thai nhi (Sibai et al 1984).

Một xem xét Cochrane của Churchill et al. (2007) đã xác nhận thuốc lợi tiểu ít hiệu quả trong phòng chống tiền sản giật và buồn nôn, ói mửa.

5.1. Thuốc lợi tiểu thiazid

Collins et al. (1985) xem xét chín thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh liệu pháp sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide (Chlorothiazide (C), hydrochlorothiazide (B), bendroflumethiazide (C), Chlorthalidone (B), dihydrotrichlorothiazide hoặc cyclopenthiiazide) và liệu pháp không điều trị trên gần 7.000 phụ nữ mang thai. So sánh này không thể cung cấp bằng chứng đáng tin cậy về vấn đề có ảnh hưởng hoặc không có ảnh hưởng của việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu trên tỷ lệ tử vong chu sinh.

Ngoài ra, có báo cáo về tác dụng phụ của thuốc lợi tiểu thiazides (giảm tiểu cầu và vàng da sơ sinh; viêm tụy trên người mẹ, hạ kali máu, và natri máu) không khác nhau đáng kể trong 2 nhóm được điều trị và nhóm không được điều trị.

Thuốc lợi tiểu thiazides được phân phối vào sữa mẹ và được sử dụng để ngăn tiết sữa, nhưng Học viện Nhi khoa Mỹ (2001) xem xét Chlorothiazide, hydrochlorothiazide, bendroflumethiazide, và Chlorthalidone trong thích với sử dụng trong thời gian cho con bú.

5.2. Thuốc lợi tiểu quai

Thuốc lợi tiểu quai, đặc biệt là furosemid (C) đã được sử dụng trong thời kỳ mang thai để điều trị phù phổi, tăng huyết áp nghiêm trọng kèm bệnh thận mãn tính, hoặc suy tim mặc dù có nguy cơ tiềm năng của tăng bilirubin máu sơ sinh (Turmen et al. 1982).

Vẫn còn thiếu các dữ liệu về sử dụng thuốc này trên phụ nữ mang thai.

Thuốc lợi tiểu quai qua sữa mẹ và cho con bú có thể làm ngưng sự tiết sữa nhưng Học viện Nhi khoa Mỹ (2001) không có khuyến cáo về việc sử dụng của thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

5.3. Thuốc lợi tiểu khác

Ít dữ liệu có sẵn về sử dụng thuốc lợi tiểu tiết kiệm Kali (spironolacton (D), amiloride (B), triamteren (D)) để điều trị tăng huyết áp trong khi mang thai. Spironolacton đã bị chống chỉ định sử dụng trong thời kỳ mang thai do lo ngại về tính kháng androgen của thuốc này đã tìm thấy khi thử nghiệm ở động vật (Messina et al 1979).

Spironolactone được coi là thích hợp sử dụng trong thời gian cho con bú (American Academy of Pediatrics 2001).

6. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ RENIN – ANGIOTENSIN - ALDOSTERON

Những chứng cứ tích lũy cho thấy rằng angiotensin II đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành tế bào thần kinh thông qua receptor type 1 (biệt hóa tế bào cơ trơn mao mạch) và receptor type 2 (sự phát triển mô giữa và hoại tử tế bào) (Lasaitiene et al 2006).

Sự phơi nhiễm trong tử cung với enzyme ức chế sự biến đổi angiotensin (ACE) có thể gây ra rối loạn nghiêm trọng chức năng thận của thai nhi và trẻ sơ sinh, như chứng ít nước ối, bệnh khó tiêu kéo dài sơ sinh cũng như giảm sản phôi (Hanssens et al 1991).

Những bất thường tương tự đã được thông báo sau khi bào thai phơi nhiễm với thuốc chẹn receptor angiotensin type 2 (ARBs) (Martinovic et al 2001).

Hiện nay, tất cả các thuốc ức chế ACE, ARBs và thuốc mới ức chế trực tiếp renin, được phân loại an toàn loại C trong 3 tháng đầu thai kỳ và loại D trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Gần đây, Cooper et al. (2006) báo cáo rằng trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ có gia tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh lớn (tỷ lệ rủi ro 2,71; độ tin cậy khoảng 95%, 1,72-4,27).

Thuốc ức chế ACE có thể gây quái thai, thuốc đối kháng hệ renin-angiotensin-aldosterone nên tránh sử dụng trong suốt thời kỳ mang thai và ở những phụ nữ đang có kế hoạch có thai.

Học viện Nhi khoa Mỹ (2001) đang cân nhắc sử dụng captopril và enalapril trong thời gian cho con bú.

Không có dữ liệu mô tả việc sử dụng các thuốc ức chế ACE khác hoặc ARBs trong khi thời gian cho con bú.

6. ĐIỀU TRỊ CAO HUYẾT ÁP NẶNG

Bảng 3: Thuốc điều trị cao huyết áp nặng trong thời kỳ mang thai

THUỐC	LIỀU DÙNG	TÁC DỤNG PHỤ TRÊN NGƯỜI MẸ	THẬN TRỌNG
Hydralazine	5 mg tiêm tĩnh mạch liều đầu, sau đó 10 mg mỗi 20-30 phút đến tối đa là 25 mg, lặp lại trong vài giờ nếu cần thiết	Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, đổ bưng, nhức đầu, ối mứa, đau thắt ngực, bệnh Lupus	Stress bào thai
Labetalol	20 mg tiêm tĩnh mạch liều đầu, tiếp theo 40 mg sau 10 phút, 80 mg mỗi 10 phút cho hai liều thuốc bổ sung, tối đa là 220 mg	Buồn nôn, nôn, da đầu ngứa ran, co thắt phế quản, chóng mặt, block tim, hạ huyết áp thể đứng. Tránh dùng trong suy tim	Giảm tiểu cầu trẻ, hạ huyết áp, hạ đường huyết và tim nhanh sơ sinh
Nifedipine	10 mg dùng đường uống, lặp lại mỗi 20	Nhịp tim nhanh, nhức đầu, đổ bưng mặt	Nhiều dữ liệu cho thấy thuốc này cần

	phút đến tối đa là 30 mg		thiết để sử dụng trong trường hợp tăng huyết áp cấp
Sodium nitroprusside	0,25 µg / kg / phút đến tối đa là 5 µg / kg / phút	Cẩn thận với sulfat magiê (hạ huyết áp) Buồn nôn, nôn, co giật, đỏ mô hôi, thiocyanate, và ngộ độc cyanide	Bào thai nhiễm độc xyanua nếu được sử dụng > 4 giờ Nên hạn chế sử dụng, chỉ sử dụng khi thuốc khác không hiệu quả
Diazoxide	30-50 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 5-15 phút	Hạ huyết áp, mất trương lực cơ tử cung và hạ đường huyết	Sự tăng đường huyết và sự stress bào thai
Nitroglycerine	5-100 µg / phút truyền tĩnh mạch	Nhức đầu, ói mửa, methemoglobinemia, có thể sử dụng kéo dài	Sử dụng trong thiếu máu cục bộ cơ tim và phù phổi

Liệu pháp sử dụng thuốc điều trị cao huyết áp trong thời kỳ mang thai là cần thiết để bảo vệ người mẹ từ những nguy hiểm của bệnh cao huyết áp nặng không kiểm soát đặc biệt là xuất huyết não trong tiền sản giật nặng (Kyle và Redman 1992).

Martin et al. (2005) mô tả 28 phụ nữ đã bị xuất huyết do đột quỵ có liên quan với tiền sản giật và sản giật. 24 người trong số họ có huyết áp tâm thu vượt quá 155-160 mmHg. Ngược lại, chỉ có 3/24 bệnh nhân (12,5%) có huyết áp tâm trương là 110 mmHg hoặc cao hơn và chỉ có 5/28 đạt 105 mmHg. Điều này có thể đề nghị cần phải xem xét điều trị bằng thuốc hạ huyết áp cho bệnh nhân tiền sản giật và sản giật nặng khi huyết áp tâm thu đạt hoặc vượt quá 155-160 mmHg.

Ngoài ra, Trường Cao đẳng Sản Phụ Khoa đưa ra hướng dẫn về việc bắt đầu điều trị khi huyết áp tâm trương khoảng 105 -110 mmHg hoặc cao hơn (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002).

Hydralazine, labetalol, hoặc nifedipine là các thuốc thường sử dụng để giảm nhanh cao huyết áp nặng cấp tính (Bảng 3).

Labetalol (C) đã cho thấy có hiệu quả trong điều trị bệnh cao huyết áp nặng không kiểm soát trong thời kỳ mang thai làm giảm áp lực động mạch mà không có phản xạ nhịp tim nhanh, giảm đáng kể nhịp tim và giảm tỷ lệ mắc chứng loạn nhịp thất nguy hiểm có thể xảy ra khi sử dụng hydralazine (Mabie et al. 1987).

Trong một báo cáo gần đây của Belfort et al. (2002), labetalol giảm mạnh áp lực máu đổ về não trong bệnh tiền sản giật mà không ảnh hưởng sự tưới máu ở não, chủ yếu là do giảm áp lực động mạch hệ thống.

Nifedipine (C) có một lợi thế lâm sàng do có thể dùng đường uống khi người bệnh không thể dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Việc sử dụng nifedipine đường uống tác dụng ngăn điều trị bệnh cao huyết áp cấp tính đã giảm do nhiều báo cáo về những tác dụng phụ nặng của thuốc này như đột quỵ, hạ huyết áp nặng, nhồi máu cơ tim cấp tính, rối loạn dẫn điện tim, suy thai, và gây chết (Grossman et al 1996).

Walters và Redman (1984) đã thực hiện cuộc thử nghiệm trên 21 phụ nữ trong suốt 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ được chỉ định nifedipine để điều trị bệnh cao huyết áp nặng không kiểm soát. Kết quả sau 20 phút uống nifedipin, có một sự giảm huyết áp nhanh xuống còn khoảng 26/20 mmHg nhưng không có ảnh hưởng trên bào thai.

Trong một nghiên cứu so sánh tiềm năng, Visser và Wallenburg (1995) so sánh nifedipine đường uống với dihydralazine đường tiêm tĩnh mạch (cấu trúc gần với hydralazine) trên 20 bệnh nhân bị tiền sản giật nặng trong khoảng thời gian giữa tuần thứ 27 và tuần thứ 35 của thai kỳ. Cả hai loại thuốc đều có tác dụng giảm huyết áp tương tự nhau, tuy nhiên, không có dấu hiệu stress bào thai trên những bệnh nhân được điều trị bằng nifedipine. Năm trong số những bệnh nhân được điều trị bằng dihydralazine có dấu hiệu giảm huyết áp ở người mẹ hạ huyết áp và nhịp tim của thai nhi giảm nhanh.

Mặc dù có nhiều báo cáo về hạ huyết áp đáng kể sau sử dụng đồng thời của sulfat magiê và nifedipine, Scardo et al. (1996) nghiên cứu tác động của nifedipine dùng đường uống trên 10 bệnh nhân bị bệnh tiền sản giật nặng có truyền magiê sulfat khi có tăng huyết áp đột ngột. Tất cả các bệnh nhân có huyết áp tâm thu cao hơn hoặc bằng 170 mmHg hoặc huyết áp tâm trương cao hơn hoặc bằng 105 mmHg trên các phép đo lặp lại 15 phút ở khoảng thời gian tuần thứ 24 của thai kỳ.

Nifedipine có tác dụng làm giảm áp lực động mạch, kháng lực mao mạch hệ thống và tăng chỉ số tim mà không có tác dụng không mong muốn nào trên người mẹ hoặc thai nhi.

Nicardipine (C) đã được sử dụng trên 20 bệnh nhân tiền sản giật nặng (huyết áp tâm trương lớn hơn 110 mmHg và nồng độ protein niệu 24 giờ lớn hơn 500 mg). Tiêm tĩnh mạch nicardipine làm giảm huyết áp tâm trương dưới 90 mmHg, ít nhất là tạm thời trong tất cả 20 bệnh nhân (Carbonne et al 1993).

Trong một báo cáo khác của Hanff et al. (2005) xác nhận rằng nicardipine có thể được sử dụng có hiệu quả trong tiền sản giật khởi phát sớm (trung bình tuổi thai khoảng 27 tuần) trong trường hợp các thuốc hạ huyết áp khác (ketanserin, dihydralazine, hoặc labetalol) đã thất bại.

Magnesium sulfate được chỉ định cho 3 bệnh nhân trong quá trình điều trị với nicardipine nhưng không làm tăng phản ứng hạ huyết áp.

Hydralazine (C) đường tiêm tĩnh mạch là thuốc giãn động mạch mạnh, đã được từ lâu là liệu pháp điều trị chuẩn điều trị các trường hợp tăng huyết áp đột ngột kèm biến chứng trong thời kỳ mang thai.

Những cuộc thử nghiệm ngẫu nhiên khác nhau đã cho rằng nifedipine và labetalol có tác dụng mạnh hơn hoặc tương đương với hydralazine trong điều trị bệnh cao huyết áp nặng trong thời kỳ mang thai với ít nguy cơ gây stress bào thai (Aali và Nejad 2002; Mabie et al. 1987).

Một phân tích meta gần đây trên các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát (giữa năm 1966 và 2002) về tác dụng ngắn của thuốc điều trị cao huyết áp trong việc điều trị bệnh cao huyết áp nặng trong thời kỳ mang thai đã cho thấy hydralazine có tác dụng kém trên người mẹ và trẻ sơ sinh so với các loại thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là labetalol hoặc nifedipine.

Một số kết quả bất lợi khi sử dụng hydralazine là hạ huyết áp của người mẹ, bong nhau thai và ảnh hưởng xấu đến nhịp tim của thai nhi. Hiện nay, xu hướng không sử dụng hydralazine là thuốc đầu tiên điều trị bệnh cao huyết áp nặng trong thời kỳ mang thai (Magee et al 2003).

Natri nitroprusside (C) đường tiêm tĩnh mạch là một loại thuốc hạ huyết áp nhanh. Thuốc này làm giãn động mạch và tĩnh mạch máu do đó giảm tiền tải và hậu tải nên được xem là thuốc tốt điều trị bệnh cao huyết áp nặng cấp tính. Không nên sử dụng thuốc này kéo dài để tránh nguy cơ ngộ độc xyanua bào thai (Baker 1990).

Diazoxide (C) đường tiêm tĩnh mạch là một trong những thuốc đầu tiên được sử dụng, tuy nhiên, ngay cả ở liều nhỏ có thể dẫn đến hạ huyết áp đáng kể trên người mẹ, làm mất trương lực cơ tử cung, hạ đường huyết trên người mẹ và trẻ sơ sinh (Morris et al 1977).

Nitroglycerin (C) là một loại thuốc hạ huyết áp nhanh thời gian bán hủy ngắn. Thuốc tác dụng giãn mạch chủ yếu là cơ trơn tĩnh mạch, giảm tiền tải ở liều thấp và hậu tải ở liều cao. Thuốc này đã được dùng để điều trị nhồi máu cơ tim cấp trong thời kỳ mang thai (Kulka et al 2001) hoặc tiền sản giật nặng có biến chứng phù phổi mặc dù dữ liệu về thuốc này sử dụng trong thời kỳ mang thai vẫn còn hạn chế. (Cotton et al. 1986).

KẾT LUẬN

Thuốc điều trị huyết áp nhằm làm giảm huyết áp trong thời kỳ mang thai nên được chỉ định chủ yếu vì mục đích an toàn cho người mẹ.

Thuốc thường được chỉ định khi huyết áp tâm thu vượt quá 150-160 mmHg hoặc huyết áp tâm trương vượt quá 100-110 mmHg hoặc có tổn thương cơ quan đích.

Nhiều loại thuốc đã chứng minh hiệu quả cũng như tính an toàn trên người mẹ và bào thai trong điều trị bệnh cao huyết áp thai kỳ mặc dù vẫn còn thiếu dữ liệu về sử dụng thuốc này trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Methyldopa vẫn là thuốc đầu tiên lựa chọn trong điều trị bệnh cao huyết áp mãn tính.

Thuốc đối kháng β -Adrenergic, đặc biệt là thuốc có đặc tính giãn mạch (labetalol, pindolol) đang dần trở thành một liệu pháp tiêu chuẩn.

Thuốc ức chế ACE, ARBs, và thuốc ức chế renin không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc trong thời gian thụ thai.

Thuốc lợi tiểu không phù hợp trong điều trị tiền sản giật vì sẽ giảm thể tích huyết tương.

Đối với bệnh tăng huyết áp nặng không kiểm soát, labetalol tiêm tĩnh mạch hoặc nifedipine đường uống có thể được sử dụng.

Do có quá nhiều tác dụng phụ trên chu sinh, hydralazine đường tĩnh mạch là ít được sử dụng.

Trong thời gian cho con bú không có tác dụng phụ được báo cáo với methyldopa hoặc hydralazine.

Trong số các thuốc kháng β -adrenergic, thì propranolol và labetalol được ưa chuộng, còn ACEIs, ARBs, và thuốc ức chế renin cần tránh sử dụng.

Thuốc lợi tiểu có thể ức chế tiết sữa và nên thận trọng khi sử dụng.

Tài liệu tham khảo

1. Firas A Ghanem, Assad Movahed, *Cardiovascular Therapeutics* 26 (2008) p38-p49
2. Weiner, *Drug use in pregnancy and lactating women*, 2006
3. *Drug information*, 2008