

## THÔNG TIN THUỐC

(V/v Cung cấp thông tin thuốc theo nguồn <http://canhgiacduoc.org.vn>)

*Kính gửi:* Các khoa, phòng;

Tổ Dược lâm sàng – Thông tin thuốc xin thông tin đến quý đồng nghiệp tại các khoa, phòng của Trung tâm Y tế Hồng Dân thông tin về độ an toàn của các kháng sinh đối với phụ nữ mang thai, cụ thể như sau:

Nhiễm trùng là tình trạng có thể gây nguy hiểm cho sức khỏe người mẹ và thai nhi. Nó có thể dẫn đến chuyển dạ sớm hoặc vỡ ối sớm, tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên và sinh non. Hơn nữa, một số vi khuẩn có thể truyền từ mẹ sang thai nhi và gây hại trực tiếp cho thai nhi. Vì vậy, việc sử dụng kháng sinh có vai trò rất quan trọng trong điều trị các bệnh lý nhiễm trùng cho phụ nữ mang thai. Kháng sinh được lựa chọn không những phải đáp ứng yêu cầu về hiệu quả điều trị mà còn phải đảm bảo an toàn cho cả người mẹ và thai nhi.

1/ Các kháng sinh nhóm **penicillins** và **cephalosporins** được ghi nhận là an toàn, do đó chúng thường là lựa chọn đầu tay cho việc điều trị các tình trạng nhiễm trùng cho phụ nữ mang thai. Một số penicillins phối hợp với chất ức chế  $\beta$ -lactamase như acid clavulanic, sulbactam, tazobactam. Các chất này được ghi nhận có đi qua nhau thai, nhưng chưa có ghi nhận về các dị tật liên quan đến sử dụng thuốc trong các thử nghiệm ở động vật và người. Phối hợp amoxicillin/clavulanate được coi là tương thích để điều trị các bệnh hô hấp, nhiễm trùng tiểu... ở phụ nữ có thai, nhưng tránh sử dụng ở những người có nguy cơ sinh non hoặc gằn sinh do có liên quan đến viêm ruột hoại tử hoặc rối loạn đường ruột ở trẻ sơ sinh. Trong nhóm **carbapenem**, một số nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng phụ lên bào thai khi sử dụng imipenem, vì vậy meropenem và ertapenem là những carbapenem được ưu tiên sử dụng trong thai kỳ.

2/ Nhóm **Macrolid** (azithromycin, erythromycin) và **Clindamycin** cũng được sử dụng trong thời gian mang thai trong trường hợp dị ứng với nhóm kháng sinh  $\beta$ -lactam hoặc có chỉ định cần thiết. Do độc tính trên gan, cũng như nguy cơ tăng tác dụng phụ ở mẹ và bào thai, không nên dùng erythromycin estolate trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

3/ Nhóm **Quinolon** (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin) đi qua nhau thai và được tìm thấy trong nước ối ở nồng độ thấp. Trong một nghiên cứu trên 949 phụ nữ tiếp xúc với fluoroquinolon trong tam cá nguyệt đầu tiên, tỷ lệ dị tật bẩm sinh, cũng như nguy cơ sảy thai tự nhiên đều không tăng so với nhóm chứng. Dựa trên dữ liệu hiện có, không thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nặng, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác cho thai nhi và mẹ sau khi sử dụng levofloxacin trong thai kỳ. Tuy nhiên, do liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật còn non trong nghiên cứu nên ciprofloxacin chỉ dùng cho người mang thai trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng mà không có kháng sinh khác thay thế.

4/ Nhóm **Aminoglycosid** (amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin) chỉ nên được sử dụng qua đường tiêm khi nhiễm trùng đe dọa tính mạng với mầm bệnh Gram âm khó điều trị và khi thất bại điều trị với những kháng sinh lựa chọn đầu tay. Nồng độ thuốc cần được theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị. Aminoglycosid có thể gây hại cho thai nhi

nếu dùng trong thời kỳ mang thai. Có một số báo cáo về tình trạng điếc bẩm sinh hai bên tai không hồi phục toàn bộ ở trẻ em có mẹ dùng một loại aminoglycosid khác (streptomycin) trong thời kỳ mang thai. Mặc dù các tác dụng phụ nghiêm trọng đối với thai nhi/ trẻ sơ sinh chưa được báo cáo ở tất cả các aminoglycosid, nhưng vẫn có khả năng gây hại. Nếu điều trị bằng đường tiêm lâu dài, chức năng thận và thính giác ở trẻ sơ sinh nên được theo dõi thường xuyên. Netilmicin qua được nhau thai và có thể gây độc với thận và thính giác của thai nhi. Tobramycin tập trung ở thận thai nhi và đã được chứng minh gây điếc bẩm sinh cả hai bên tai không hồi phục.

**5/ Metronidazol** qua hàng rào nhau thai khá nhanh, nồng độ thuốc ở cuống nhau thai và huyết tương mẹ tương tự nhau. Trên cơ sở hơn 3.000 trường hợp mang thai được phân tích, có thể khẳng định rằng metronidazol không có khả năng gây quái thai ở người. Sút môi có hoặc không hở hàm ếch đã được báo cáo sau khi sử dụng metronidazol trong tam cá nguyệt đầu tiên. Do đó, không nên dùng trong thời gian đầu khi mang thai, trừ khi bắt buộc phải dùng và cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ. Viêm âm đạo do vi khuẩn và viêm âm đạo do Trichomonas có liên quan đến kết cục thai kỳ như vỡ ối sớm, sinh non. CDC khuyến cáo sử dụng liều metronidazol uống hai lần mỗi ngày điều trị bệnh nhân mang thai bị viêm âm đạo do vi khuẩn có triệu chứng; tuy nhiên, chế độ ba lần mỗi ngày cũng đã được sử dụng.

**6/ Sulfamethoxazol + trimethoprim:** Thí nghiệm trên động vật với liều cao, trimethoprim có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa acid folic và gây quái thai trong giai đoạn hình thành các cơ quan. Đã quan sát thấy sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh (dị tật ống thần kinh, dị dạng tim mạch, dị tật đường tiết niệu, khe hở miệng, bàn chân khoè) sau khi mẹ sử dụng sulfamethoxazol/ trimethoprim trong thai kỳ. Bởi vậy, trimethoprim chỉ dùng trong những chỉ định rất nghiêm ngặt cho người mang thai, điều quan trọng là kiểm tra tình trạng thiếu hụt acid folic và bổ sung acid folic cho người mẹ. Việc bổ sung đầy đủ acid folic cho mẹ có thể làm giảm nguy cơ mắc một số dị tật bẩm sinh. Khi sử dụng sulfamethoxazol/trimethoprim trong tam cá nguyệt đầu tiên, nên siêu âm thai ở tuổi thai từ 18 đến 20 tuần để theo dõi. Do lý thuyết lo ngại rằng sulfamethoxazol đi qua nhau thai và có thể gây ra chứng kernicterus (hội chứng tổn thương não do vàng da nặng) ở trẻ sơ sinh, một số hướng dẫn khuyến cáo tránh dùng sulfamethoxazol/trimethoprim trong tam cá nguyệt thứ ba.

**7/ Nhóm Tetracyclin** (doxycyclin, tetracyclin): Tất cả các tetracyclin thường bị chống chỉ định trong thai kỳ. Việc vô ý sử dụng tetracyclin, ngay cả sau tuần thứ mười lăm, không phải là điều kiện bắt buộc để chấm dứt thai kỳ. Các tetracyclin có thể gây biến đổi màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng và có thể tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương. Ngoài ra, có thể xảy ra tình trạng gan nhiễm mỡ ở phụ nữ mang thai, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch liều cao.

**8/ Colistin:** Colistin có thể đi qua nhau thai, thuốc chỉ sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội so với nguy hại có thể xảy ra đối với thai nhi.

**9/ Linezolid:** Thông tin liên quan đến việc sử dụng linezolid trong thời kỳ mang thai còn hạn chế, linezolid chỉ nên được sử dụng cho các trường hợp nhiễm trùng nặng. Nếu điều trị trong tam cá nguyệt đầu tiên, nên khám siêu âm chi tiết để theo dõi sự phát triển bình thường của thai nhi.

**10/ Vancomycin:** Vancomycin đi qua nhau thai và có thể được phát hiện trong huyết thanh, nước ối và máu cuống rốn của thai nhi. Không có báo cáo về các tác dụng có hại

cho thai nhi (cụ thể là mất thính giác hoặc độc tính trên thận) sau khi mẹ sử dụng trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thai kỳ. Công thức thuốc tiêm vancomycin có chứa tá dược polyetylen glycol (PEG 400) và N-acetyl D-alanin (NADA) gây ra dị tật thai nhi trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật. Nếu cần thiết phải sử dụng vancomycin trong ba tháng đầu hoặc ba tháng cuối của thai kỳ, nên sử dụng các công thức khác của vancomycin không chứa tá dược trên.

**11/ Fosfomycin:** Fosfomycin đi qua nhau thai. Fosfomycin liều duy nhất đã được chứng minh là có tác dụng diệt vi khuẩn trong nước tiểu của phụ nữ mang thai mắc nhiễm trùng tiểu không triệu chứng. Tuy nhiên, các kết cục lâm sàng (như viêm bể thận và chuyển dạ sinh non) sau khi điều trị liều duy nhất không được nghiên cứu kỹ trong thai kỳ.

**Phân loại mức độ an toàn các loại kháng sinh sử dụng cho phụ nữ mang thai theo Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và một số lưu ý khi sử dụng**

STT	Nhóm thuốc đang sử dụng tại bệnh viện	Phân loại theo FDA cũ (1979)	Phân loại nguy cơ mới theo FDA + Lưu ý
<b>AN TOÀN</b>			
1	Beta-lactam -Penicillins	B	
2	-Cephalosporins	B	
3	-Meropenem	B	
5	Macrolid -Azithromycin	B	
6	-Erythromycin	B	
7	Clindamycin	B	
8	Fosfomycin	B	
<b>CÂN NHẮC</b>			
9	Metronidazol	B	Tránh dùng 3 tháng đầu thai kỳ
10	Quinolon -Ciprofloxacin	C	
11	-Levofloxacin	C	
12	-Ofloxacin	C	
<b>KHÔNG AN TOÀN</b>			

	Tetracyclin		
17	-Tetracyclin	D	
18	-Doxycyclin	D	
	Aminoglycosid		
20	-Gentamicin	D	

**Phân loại an toàn của thuốc cho phụ nữ có thai theo FDA (1979)**

Phân loại	Định nghĩa
A	Các nghiên cứu có đối chứng trên người cho thấy không có nguy cơ cho bào thai
B	Không có nghiên cứu đối chứng được tiến hành trên người. Nghiên cứu trên động vật không có nguy cơ đối với bào thai.
C	Chưa có nghiên cứu đối chứng được tiến hành trên người và động vật
D	Có chứng cứ về nguy cơ trên bào thai người. Tuy nhiên, có thể lợi ích vượt trội so với nguy cơ trong một số trường hợp
X	Nghiên cứu đối chứng trên người và động vật cho thấy bất thường trên bào thai. Nguy cơ trên thai kỳ vượt trội hơn bất kỳ lợi ích.

**Tài liệu tham khảo**

1. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc
2. Dược thư Quốc gia Việt Nam – 2018



BS CKII Ngô Thanh Hằng

P.KHNV

BS. CKII. Lâm Hoàng Thống

TỔ THÔNG TIN

DS. Võ Thanh Huyền