

QUẢN LÝ RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở PHỤ NỮ TRONG ĐỘ TUỔI SINH SẢN: ĐỒNG THUẬN LÂM SÀNG CỦA CHUYÊN GIA TỪ HIỆP HỘI LIPID QUỐC GIA HOA KỲ - Lược dịch

Hệ thống phân loại mới về nguy cơ của thuốc đối với phụ nữ có thai và cho con bú là gì?

Vào năm 2015, Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ FDA đã thực hiện Quy tắc ghi nhãn dành cho phụ nữ mang thai và cho con bú để sửa đổi các yêu cầu đối với việc ghi nhãn cho đối tượng này. Thay đổi đáng chú ý nhất là việc loại bỏ các chữ cái A, B, C, D và X trong phân loại mức độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ mang thai, ủng hộ việc cung cấp thông tin được tiêu chuẩn hóa để hỗ trợ tốt hơn cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe trong việc đánh giá rủi ro và lợi ích của thuốc ở phụ nữ mang thai và cho con bú. Hơn nữa, việc này giúp cung cấp thông tin để tư vấn bệnh nhân (tiểu mục 8.1 Mang thai và 8.2 Cho con bú) và thông tin có sẵn về hồ sơ đăng ký ở phụ nữ mang thai, báo cáo tổng thể về nguy cơ, tóm tắt nguy cơ đối với thai nhi, cân nhắc lâm sàng và bất kỳ dữ liệu nào có sẵn trên người hoặc động vật. Tiểu mục mới, 8.3 Phụ nữ và Nam giới có khả năng sinh sản, đã được thêm vào nhãn để cung cấp hướng dẫn về nhu cầu thử thai, khuyến nghị biện pháp tránh thai và thông tin vô sinh có liên quan đến thuốc.

Có một lưu ý rằng vào tháng 7 năm 2021, FDA đã loại bỏ cảnh báo chống chỉ định sử dụng statin trong thai kỳ. Mặc dù hầu hết phụ nữ thường nên ngừng statin trước khi mang thai, sự thay đổi nhãn này giúp linh hoạt hơn trong việc lựa chọn thuốc điều trị đặc biệt là những người có nguy cơ cao nhất mắc bệnh tim mạch do xơ vữa (atherosclerotic cardiovascular disease – ASCVD), như một phần của việc ra quyết định chung.

Thuốc hạ lipid máu nào hiệu quả và an toàn trong thời kỳ mang thai và cho con bú, những dữ liệu nào hỗ trợ thông tin về nguy cơ gây quái thai?

Statin: Nhìn chung tránh sử dụng statin ở phụ nữ đang cố gắng mang thai và trong thai kỳ. Bằng chứng hiện tại gợi ý rằng statin có thể không gây quái thai, tuy nhiên dữ liệu vẫn còn hạn chế. Một tổng quan hệ thống gần đây của 16 nghiên cứu không tìm thấy mối liên hệ rõ ràng giữa việc sử dụng statin trong thai kỳ và các dị tật bẩm sinh. Hầu hết các nghiên cứu đều liên quan đến việc phơi nhiễm với statin trong ba tháng đầu, tuy nhiên không thể xác định chính xác thời gian phơi nhiễm kéo dài bao lâu. Các tác giả không đưa ra kết luận về sự khác biệt có thể có về tác dụng gây quái thai giữa nhóm statin ưa mỡ với statin ưa nước. Các tác giả tin rằng chất lượng của bằng chứng không hỗ trợ việc kết luận statin an toàn trong thai kỳ. Không sử dụng statin trong ba tháng đầu khi nguy cơ gây quái thai nghiêm trọng là cao nhất.

Kết quả của hai nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của việc phơi nhiễm statin ở phụ nữ mang thai mắc tăng cholesterol máu có tính gia đình (familial

hypercholesterolemia – FH) không chứng minh được việc tăng nguy cơ gây quái thai; tuy nhiên, những nghiên cứu này bao gồm một số lượng ít phụ nữ mang thai phơi nhiễm với statin. Pravastatin liều thấp (10–20mg mỗi ngày) dường như không gây quái thai khi dùng trong tam cá nguyệt thứ hai cho phụ nữ có nguy cơ tiền sản giật. Không có sự khác biệt về tỷ lệ dị tật bẩm sinh, tử vong thai nhi hoặc tử vong ở trẻ sơ sinh trong nhóm điều trị và nhóm đối chứng trong hai nghiên cứu nhỏ. Trên thực tế, tiềm năng ngăn ngừa tiền sản giật của statin đã được quan sát thấy trên mô hình động vật. Trong một phân tích meta gần đây gồm 1.570 phụ nữ mang thai dùng pravastatin hoặc giả dược, pravastatin làm giảm tỷ lệ tiền sản giật 61% và sinh non 45%, giảm 45% tình trạng chậm phát triển trong tử cung (IUGR) ở nhóm điều trị và giảm 77% nhu cầu nhập đơn vị chăm sóc tích cực dành cho trẻ sơ sinh. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược đa trung tâm khác tiến hành trên 1.120 phụ nữ mang thai đơn được dùng pravastatin 20mg mỗi ngày so với giả dược cho thấy việc sử dụng pravastatin không làm giảm tỷ lệ tiền sản giật. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn hơn đang được tiến hành (NCT03944512) đánh giá liệu pravastatin được dùng khi mang thai 12–17 tuần có thể làm giảm tiền sản giật ở những phụ nữ có nguy cơ cao hay không. Thử nghiệm này sẽ cung cấp nhiều thông tin chi tiết về sự an toàn của liệu pháp statin trong thai kỳ, cũng như những lợi ích tiềm năng đối với phụ nữ mang thai.

Kể từ khi loại bỏ chống chỉ định sử dụng statin trong thời kỳ mang thai vào tháng 7 năm 2021 theo FDA, statin có thể được xem xét ở những phụ nữ có nguy cơ cao, ví dụ như những người có tiền sử ASCVD, FH đồng hợp tử (HoFH) hoặc FH dị hợp tử nặng. FDA khuyến khích đồng thuận quyết định giữa bệnh nhân - bác sĩ, bao gồm thảo luận về lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn của việc tiếp tục liệu pháp statin trong thời kỳ mang thai ở phụ nữ có nguy cơ cao. Không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị bằng statin trong hầu hết trường hợp vì có thể có một lượng nhỏ statin trong sữa mẹ.

Nhựa gắn acid mật (BAS): BAS (colestipol, colestevlam và cholestyramin) không được hấp thu vào tuần hoàn, do đó đây là lựa chọn an toàn hơn để giảm mức LDL-C trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Tuy nhiên, BAS có thể liên kết với vitamin tan trong dầu (A, D, E và K) và acid folic - những chất quan trọng đối với sức khỏe của thai nhi và bà mẹ, cũng như các loại thuốc cần thiết khác (ví dụ, levothyroxin). Khả năng làm giảm hấp thu vitamin tan trong dầu và acid folic cũng có thể ảnh hưởng xấu đến sản xuất sữa ở bà mẹ đang cho con bú; tuy nhiên thuốc hấp thu toàn thân ít do đó hạn chế khả năng làm giảm hấp thu vitamin ở trẻ sơ sinh. BAS cũng có thể làm tăng nồng độ triglycerid, có thể gây ra vấn đề khi mức triglycerid tăng lên trong thời gian mang thai và đạt đỉnh trong tam cá nguyệt thứ ba. Mức triglycerid có thể lớn hơn đáng kể khi mức triglycerid lúc đói là ≥ 300 mg/dL và khi bệnh nhân mắc đái tháo đường thai kỳ. Nhìn chung, colestevlam dường như được dung nạp tốt hơn cholestyramin và colestipol.

Liệu pháp ức chế proprotein chuyển đổi Subtilisin/kexin loại 9 (PCSK9): Kháng thể đơn dòng PCSK9 (mAbs), alirocumab và evolocumab, cũng như thuốc can thiệp RNA nhỏ nhằm mục tiêu PCSK9 (inclisiran), chưa được đánh giá về độ an toàn trong thời kỳ mang thai và do đó thuốc chống chỉ định vào thời điểm này. Tuy nhiên, dữ liệu từ các nghiên cứu trên động vật cho thấy PCSK9 có thể có vai trò trong sự phát triển ống thần kinh. Do đó, các liệu pháp nhắm vào PCSK9 trong quá trình mang thai có thể làm tăng nguy cơ dị tật ống thần kinh; tuy nhiên, phát hiện này vẫn chưa được chứng minh thêm. Nhìn chung, mAbs được biết là đi qua nhau thai ở mức tối thiểu trong ba tháng đầu nhưng ngày càng tăng trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba. Do thời gian bán hủy dài hơn và khả năng đi qua nhau thai, nên dùng PCSK9-mAb 3 tháng trước khi mang thai. Không có thông tin cụ thể về việc sử dụng PCSK9-mAbs trong thời kỳ cho con bú; tuy nhiên, trong khi globulin miễn dịch ở người G (IgG) có trong sữa mẹ, một lượng rất nhỏ kháng thể IgG trong sữa mẹ vào tuần hoàn trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Như vậy, nên tránh PCSK9-mAbs trong thời kỳ cho con bú.

Acid Bempedoic: Hiện tại không có dữ liệu về việc sử dụng acid bempedoic ở phụ nữ mang thai; tuy nhiên, tác dụng gây quái thai chưa được quan sát thấy trong các nghiên cứu trên động vật. Khuyến cáo nên ngừng sử dụng acid bempedoic 1-2 tháng trước khi thụ thai hoặc khi phát hiện có thai do thiếu dữ liệu sẵn có trên người, trừ khi mang lại lợi ích cho mẹ vượt trội hơn nguy cơ cho thai nhi. Người ta không biết liệu acid bempedoic có được tìm thấy trong sữa mẹ hay không, do đó việc sử dụng thuốc không được khuyến dùng ở các bà mẹ đang cho con bú.

Acid béo omega-3: Tính an toàn của acid béo omega-3 khi chỉ định cho phụ nữ mang thai để điều trị rối loạn lipid máu vẫn chưa rõ ràng; tuy nhiên, các báo cáo ca cho thấy đây có thể là một chiến lược an toàn và hiệu quả để quản lý bệnh nhân tăng triglycerid nghiêm trọng. Các kết quả có được từ các nghiên cứu trên động vật chưa có kết luận rõ ràng và cũng chưa có nghiên cứu trên người. Acid béo Omega-3 được phát hiện trong sữa mẹ; tuy nhiên, không có dữ liệu về tác dụng của việc bổ sung đối với trẻ sơ sinh. Tác dụng của acid béo omega-3 đối với trẻ sơ sinh hiện chưa được biết rõ, do vậy thận trọng khi sử dụng acid béo omega-3 trong thời kỳ cho con bú.

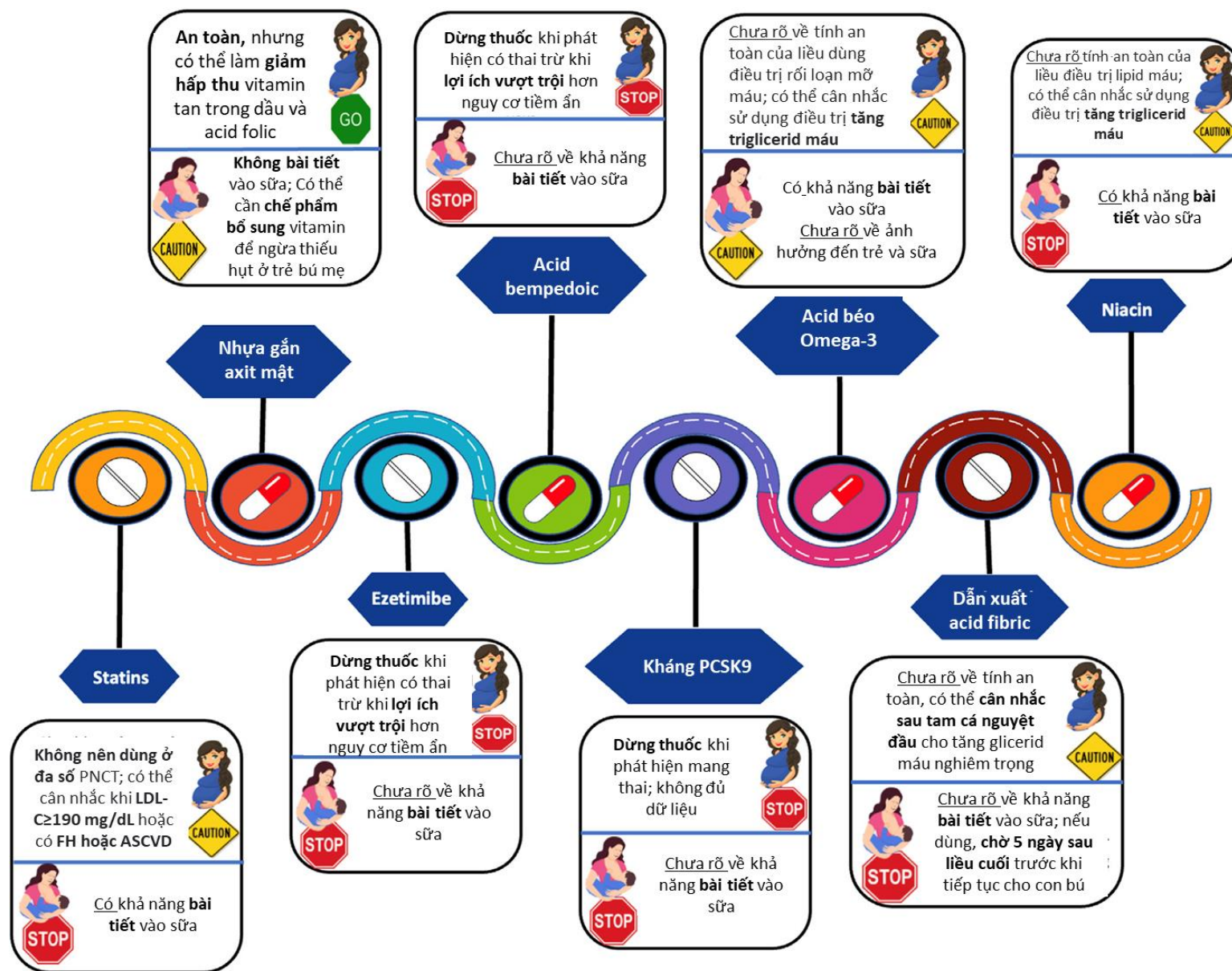
Dẫn xuất của acid fibric: Các dẫn xuất của acid fibric, gemfibrozil và fenofibrat, được chỉ định sử dụng ở những bệnh nhân có nồng độ máu triglycerid cao. Trong khi dữ liệu trên người còn hạn chế, liên quan đến sự an toàn của các dẫn xuất acid fibric ở phụ nữ mang thai bao gồm cả sự phát triển của sỏi mật khi mang thai, một số báo cáo ca đã cho thấy không có tác dụng phụ trên bào thai. Fenofibrat có trong sữa chuột và được cho là có khả năng có trong sữa mẹ; vì vậy, không nên cho con bú trong thời gian điều trị bằng fenofibrat. Ở phụ nữ đang cho con bú dùng fenofibrat, nên đợi 5 ngày sau liều cuối cùng trước khi tiếp tục cho con bú.

Acid nicotinic (niacin): Hiện nay còn thiếu dữ liệu nghiên cứu trên cả động vật và con người kiểm tra việc sử dụng niacin trong thai kỳ; tuy nhiên, có bằng chứng cho

thấy bổ sung niacin có thể làm giảm nguy cơ dị tật bẩm sinh ở chuột. Tất nhiên, bằng chứng này chưa được kiểm chứng trên người, và phụ nữ mang thai không nên bổ sung niacin qua thực phẩm chức năng hoặc đơn thuốc. Niacin được bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên mức độ phơi nhiễm với trẻ sơ sinh vẫn chưa được biết rõ. Vì vậy, phụ nữ đang cho con bú nên tránh sử dụng niacin trong thời gian cho con bú. Do thiếu lợi ích trong CVD và gia tăng nguy cơ tiềm ẩn, niacin không còn được sử dụng như một biện pháp điều trị rối loạn lipid máu để phòng ngừa ASCVD.

Gạn tách thành phần máu (Apheresis): Việc phân lập và loại bỏ lipoprotein cũng được phê duyệt trong thai kỳ và được coi là an toàn cho phụ nữ có nguy cơ rất cao với ASCVD hoặc HoFH. Apheresis không chỉ có hiệu quả trong việc giảm mức LDL-C mà còn loại bỏ Lp(a), điều hòa giảm các phân tử bám dính và các cytokin gây viêm. Liệu pháp này được thực hiện một lần mỗi một đến hai tuần. Có nhiều phương pháp apheresis khác nhau, chẳng hạn như hấp phụ miễn dịch, hấp phụ dextran sulfat và lọc huyết tương kép, tất cả đều hiệu quả và phụ thuộc vào cơ sở điều trị.

Với sự phức tạp ngày càng gia tăng trong quản lý rối loạn lipid máu thai kỳ, có thể cân nhắc đến bác sĩ chuyên khoa chuyển hóa để đánh giá và quản lý phụ nữ mắc chứng rối loạn mỡ máu.



Hình 1. Hồ sơ an toàn của các liệu pháp hạ lipid máu ở phụ nữ có thai và cho

Những lời khuyên cho phụ nữ cần được xem xét điều trị với liệu pháp hạ lipid máu và không có kế hoạch mang thai?

Ở những phụ nữ mắc rối loạn lipid máu được cân nhắc dự phòng tiên phát bệnh tim mạch do xơ vữa, việc tư vấn nên bao gồm thảo luận về rủi ro giữa bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân. Cuộc thảo luận nên bao gồm:

- Ước tính nguy cơ 10 năm đối với ASCVD bằng cách sử dụng Phương trình đoàn hệ gộp (Pooled Cohort Equations) hoặc nguy cơ CVD 10 và 30 năm (ASCVD và suy tim) bằng cách sử dụng thang điểm PREVENT;
- Sự hiện diện của các yếu tố làm tăng nguy cơ, đặc biệt chú ý đến các yếu tố đặc thù của phụ nữ, ví dụ: các biến chứng liên quan đến thai kỳ và mãn kinh sớm cũng như các tình trạng bệnh chủ yếu ở phụ nữ, như các bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống);
- Đánh giá gánh nặng xơ vữa mạch vành thông qua điểm vôi hóa mạch vành nếu nguy cơ không chắc chắn hoặc nếu mong muốn điều chỉnh phân tầng rủi ro nhiều hơn;
- Những lợi ích tiềm năng của lối sống và liệu pháp statin (hoặc các liệu pháp hạ lipid máu khác khi cần thiết);
- Tác dụng phụ tiềm ẩn của thuốc và tương tác thuốc;
- Làm rõ mọi quan niệm sai lầm hoặc mối lo ngại bệnh nhân có thể có;
- Cân nhắc chi phí;
- Sở thích và giá trị của bệnh nhân.

Mặc dù Hướng dẫn về Cholesterol máu của AHA/ACC/Multisociety khuyến cáo xem xét điều trị bằng statin với nguy cơ 10 năm $\geq 7,5\%$, nhưng đây không phải là một giải pháp được khuyến cáo tuyệt đối. Tuy nhiên, nếu phụ nữ có chẩn đoán tăng lipid máu nguyên phát nặng ($\text{LDL-C} \geq 190 \text{ mg/dL}$), tiểu đường, hoặc bệnh xơ vữa động mạch lâm sàng thì điều trị bằng statin được khuyến cáo mạnh mẽ (khuyến cáo loại I). Bắt đầu điều trị bằng statin sẽ có lợi nếu có một yếu tố làm tăng nguy cơ ở những người ở ranh giới hoặc có nguy cơ tương đối. Điểm vôi hóa mạch vành có thể được thực hiện để điều chỉnh nguy cơ ước tính và hướng dẫn việc ra quyết định chung nếu không chắc chắn về nguy cơ. Những khuyến cáo này được áp dụng cho các bệnh nhân ở độ tuổi 40–75. Đối với những phụ nữ cần dùng statin, ngoài những điểm thảo luận được liệt kê ở trên, bệnh nhân nên được giáo dục về những việc cần làm nếu gặp phải tác dụng phụ liên quan đến thuốc, cũng như việc sử dụng phương pháp ngừa thai an toàn và hiệu quả. Nếu phát hiện có thai, hầu hết phụ nữ nên dừng điều trị statin trừ khi có lợi ích rõ ràng vượt trội hơn nguy cơ.

Những lời khuyên cho phụ nữ có ý định mang thai (hoặc đang mang thai) và đang được điều trị bằng thuốc hạ lipid máu?

Phụ nữ mắc ASCVD hoặc có nguy cơ cao mắc ASCVD cao nên được tư vấn về những nguy cơ tiềm ẩn của liệu pháp hạ lipid máu đối với bà mẹ và thai nhi trước khi thụ thai. Bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp hạ lipid máu nên thảo luận kế hoạch mang

thai với bác sĩ từ hai đến ba tháng trước khi bắt đầu thụ thai để có thể thay đổi phác đồ điều trị bằng thuốc nếu cần thiết. Khía cạnh quan trọng để được tư vấn liên quan đến các thuốc hạ lipid máu cụ thể được tóm tắt trong Hình 1. Tư vấn các nhóm thuốc cụ thể và apheresis được mô tả dưới đây.

Statin

- Phụ nữ có nguy cơ cao mắc ASCVD, ví dụ như người mắc bệnh HoFH, FH dị hợp tử nặng, hoặc có các biến cố tim mạch trước đó, nên cùng với các bác sĩ lâm sàng của họ quyết định về lợi ích và rủi ro của việc sử dụng statin trong thai kỳ. Nếu ban đầu ngừng sử dụng statin, bệnh nhân có thể cân nhắc sử dụng pravastatin sau ba tháng đầu tiên khi quá trình hình thành cơ quan ở trẻ đã hoàn tất.
- Phụ nữ không có nguy cơ cao mắc ASCVD dùng statin nên ngừng statin từ một đến hai tháng trước khi cố gắng mang thai hoặc ngay khi phát hiện có thai.
- Phụ nữ nên tránh cho con bú khi đang dùng statin. Nếu bệnh nhân thích cho con bú sữa mẹ hơn thì nên ngừng statin cho đến khi trẻ không còn bú mẹ nữa.
- Rút ngắn thời gian cho con bú cũng nên được thảo luận để có thể sử dụng lại các thuốc hạ lipid máu.

Ezetimibe, PCSK9 mAbs, inclisiran, acid bempedoic, niacin, fibrat và acid béo omega-3 liều cao theo đơn thuốc

- Không có dữ liệu chứng minh sự an toàn của các thuốc này ở phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Bác sĩ lâm sàng nên đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ hoặc tránh hoàn toàn các thuốc này.

Nhựa gắn acid mật

- BAS an toàn khi sử dụng trong thời kỳ mang thai và cho con bú.
- Phụ nữ nên được thông báo về các tác dụng phụ và được hướng dẫn về cách ngừa táo bón và các tác dụng phụ khác trên đường tiêu hóa.
- Vì BAS có thể làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong dầu, acid folic và các loại thuốc khác, bệnh nhân nên uống vitamin và các loại thuốc khác (ví dụ, levothyroxin) ít nhất hai giờ trước hoặc bốn đến sáu giờ sau khi dùng BAS.
- Vì BAS có thể làm tăng nồng độ triglycerid, không nên sử dụng những thuốc này ở phụ nữ bị tăng triglycerid máu. Thay vào đó, phụ nữ bị tăng triglycerid máu nên được tư vấn về các biện pháp can thiệp lối sống (thay đổi chế độ ăn uống, tập thể dục) để giảm mức triglycerid tăng cao.

Apheresis

- Phương pháp tách lipoprotein có thể được sử dụng cho phụ nữ mang thai và cho con bú mắc HoFH có hoặc không có ASCVD.
- Tư vấn nên bao gồm vấn đề chi phí lớn, tốn thời gian và xâm lấn.

Những phương pháp ngừa thai nào được khuyến cáo cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ bị rối loạn lipid máu?

Đối với phụ nữ FH hoặc tăng triglycerid máu, thuốc tránh thai đường uống, miếng dán tránh thai, dụng cụ đặt tử cung và các phương pháp rào chắn có thể được sử dụng làm phương pháp tránh thai. Do nguy cơ huyết khối tăng lên, nên tránh sử dụng các biện pháp tránh thai có chứa estrogen ở phụ nữ hút thuốc lá, đặc biệt là những người trên 35 tuổi. Liệu pháp estrogen cũng nên tránh ở những phụ nữ bị tăng triglycerid máu nặng. Ở những phụ nữ đã mắc bệnh tim mạch hoặc có nguy cơ cao mắc CVD, biện pháp tránh thai có thể đảo ngược tác dụng kéo dài, chẳng hạn như dụng cụ tử cung và cấy dưới da được ưu tiên hơn vì sự an toàn và hiệu quả.

Tác động của estrogen-progestin lên nồng độ lipoprotein và lipid khác nhau. Estrogen làm giảm nồng độ LDL-C và tăng nồng độ triglycerid theo phản ứng liên quan đến liều dùng; tuy nhiên, estradiol valerat và liều thấp ethinyl estradiol (<35 mcg) được sử dụng trong các thuốc tránh thai đường uống hiện nay tác động đến mức lipid ít hơn so với các thuốc tránh thai đường uống thế hệ trước đó. Các progestin androgen, levonorgestrel và norgestrel, có thể làm tăng LDL-C và triglycerid. Mặc dù kết quả của một số nghiên cứu đánh giá tác động của các biện pháp tránh thai có chứa estrogen-progestin đối với lipoprotein và lipid cho thấy những thay đổi không đáng kể về nồng độ LDL-C và triglycerid hoặc giá trị trong phạm vi bình thường trong quá trình điều trị, những nghiên cứu này có thời gian ngắn và đối tượng là phụ nữ không có tiền sử nồng độ LDL-C rất cao hoặc tăng triglycerid máu. Do đó, bác sĩ lâm sàng nên đánh giá các giá trị lipoprotein và lipid trước và định kỳ sau khi bắt đầu dùng biện pháp tránh thai đường uống hoặc miếng dán qua da, đặc biệt ở phụ nữ có tiền sử nồng độ LDL-C rất cao hoặc tăng triglycerid máu.

Tài liệu tham khảo

Dyslipidemia management in women of reproductive potential: An expert clinical consensus from the national lipid association