SỬ DỤNG THUỐC ĐỐI VỚI PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Ds. Nguyễn Thị Thúy Anh
Khoa Dược – BV. Từ Dũ

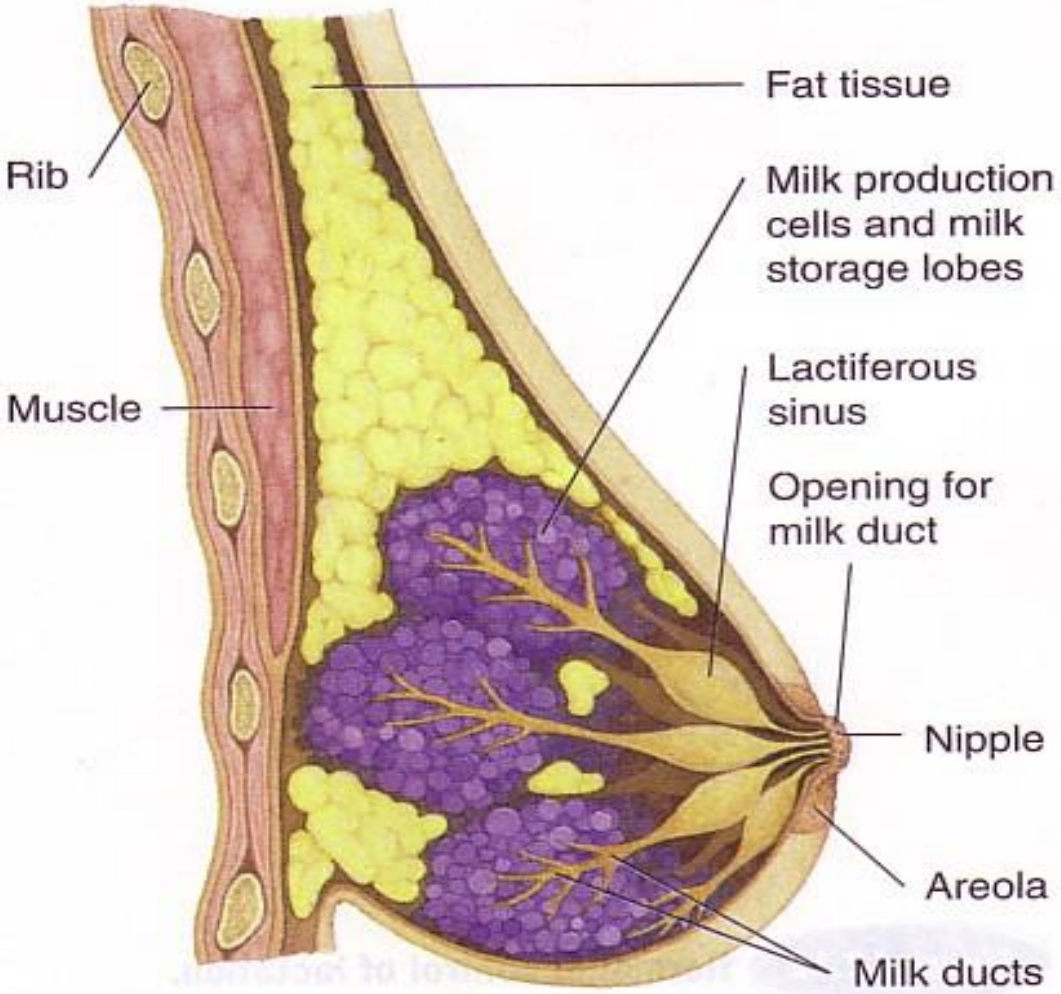
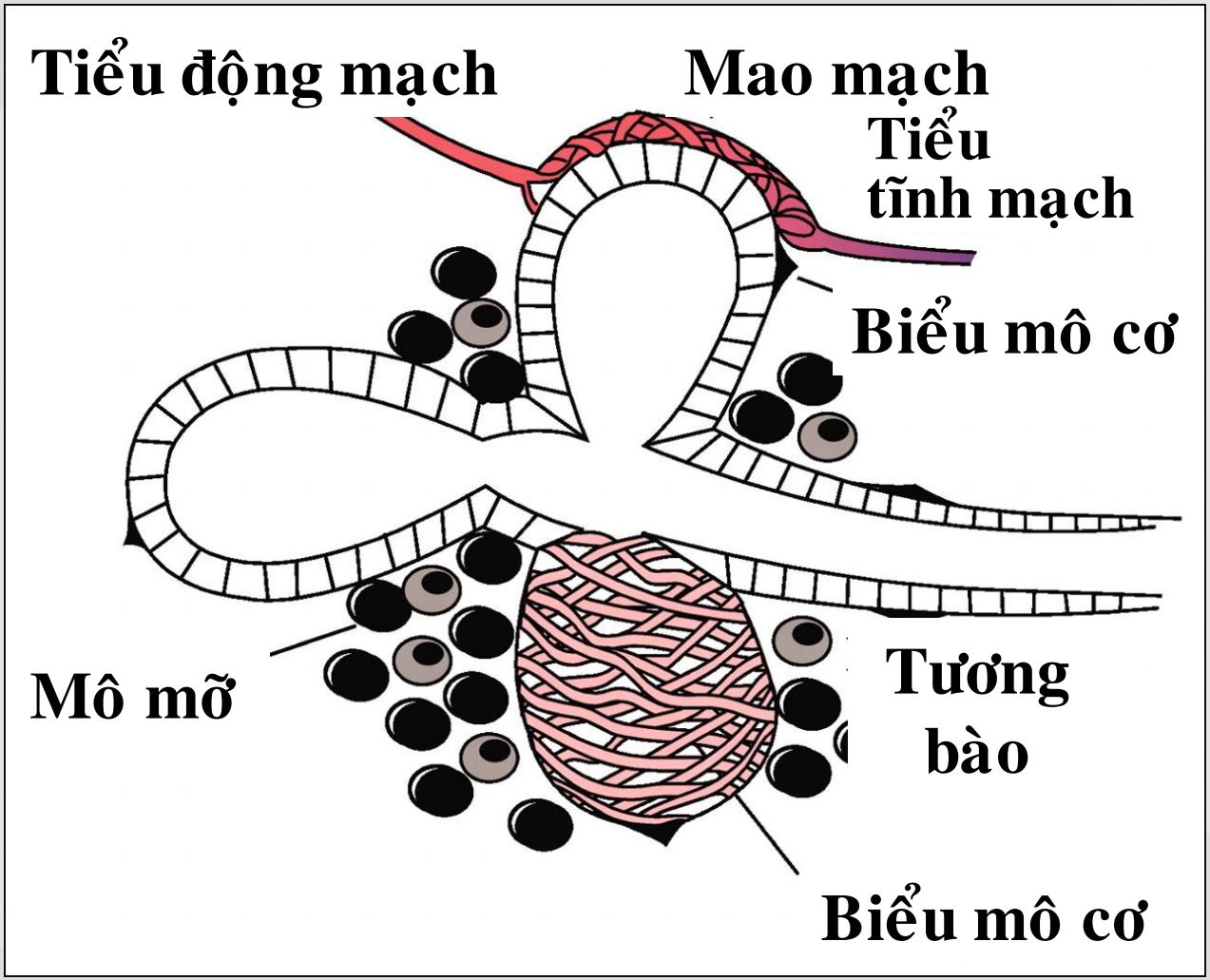


Figure 12.11 **Anatomy of the breast.** During pregnancy, breasts increase in size and undergo internal development. By the start of the third trimester, breasts are capable of producing milk.

SFCC:
Figure 14.12



Hale, T. W. Neoreviews 2004;5:e164-e172

Copyright ©2004 American Academy of Pediatrics

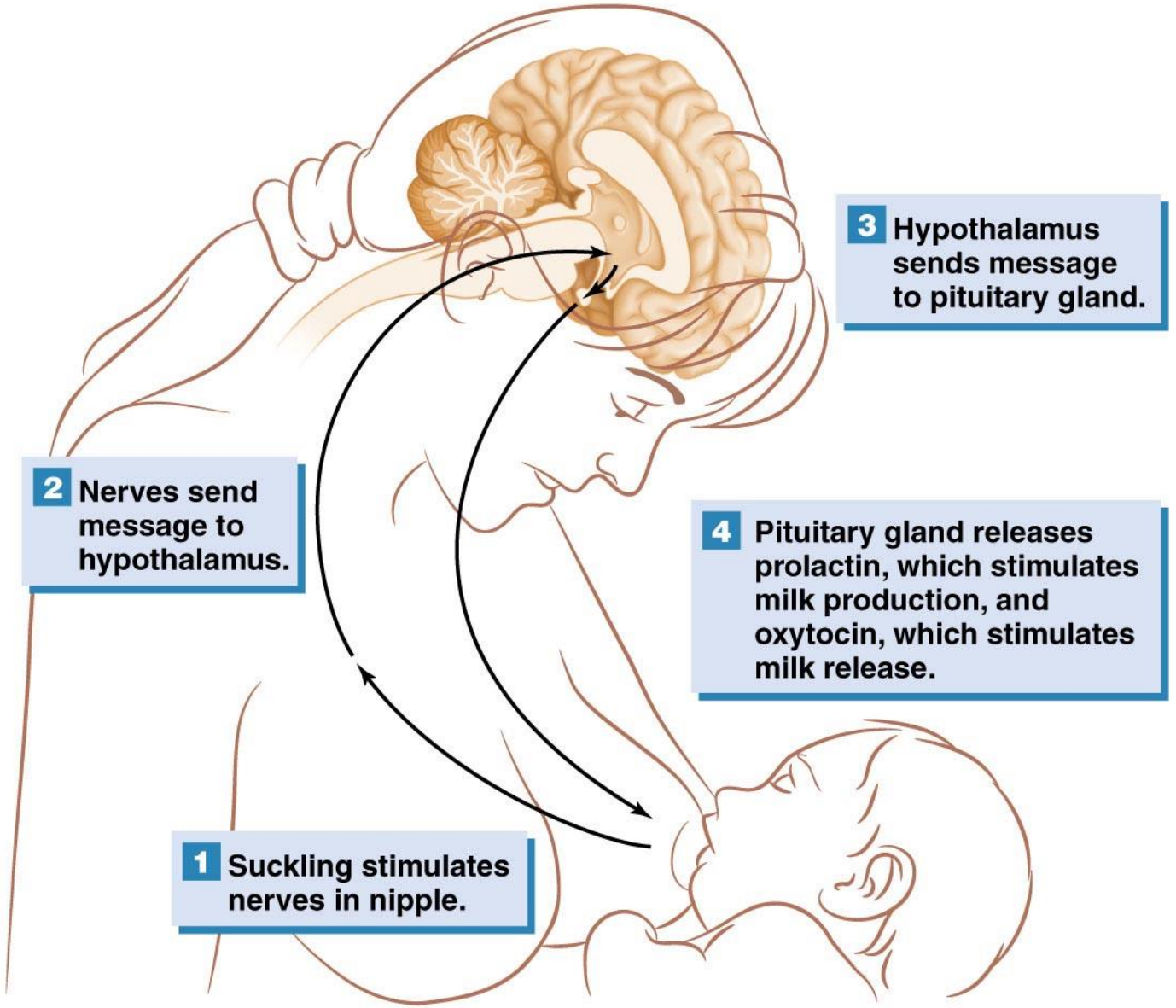


Figure 15.9

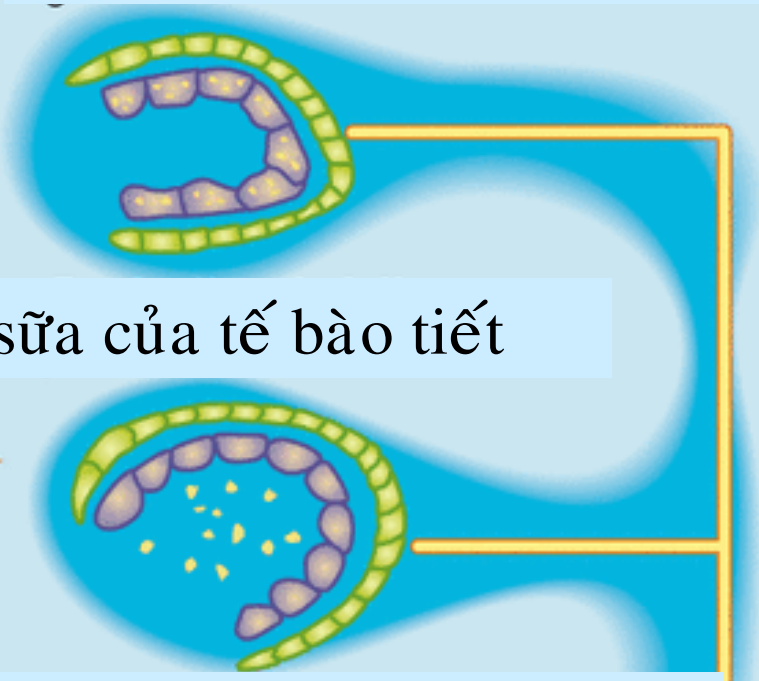
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings

bromocriptine làm giảm nồng độ prolactin huyết

Tuyến tiền yên → **Tiết prolactin** → Kích thích tế bào tuyến vú

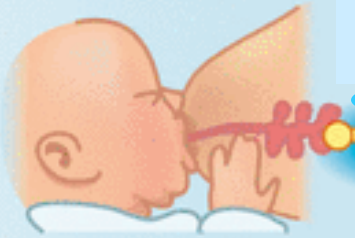
Vùng dưới đồi

Tuyến hậu yên → **Tiết oxytocin** → **Co thắt tế bào cơ**



Tạo sữa của tế bào tiết

Bài tiết sữa vào các xoang sữa



Ngậm mút vú của trẻ

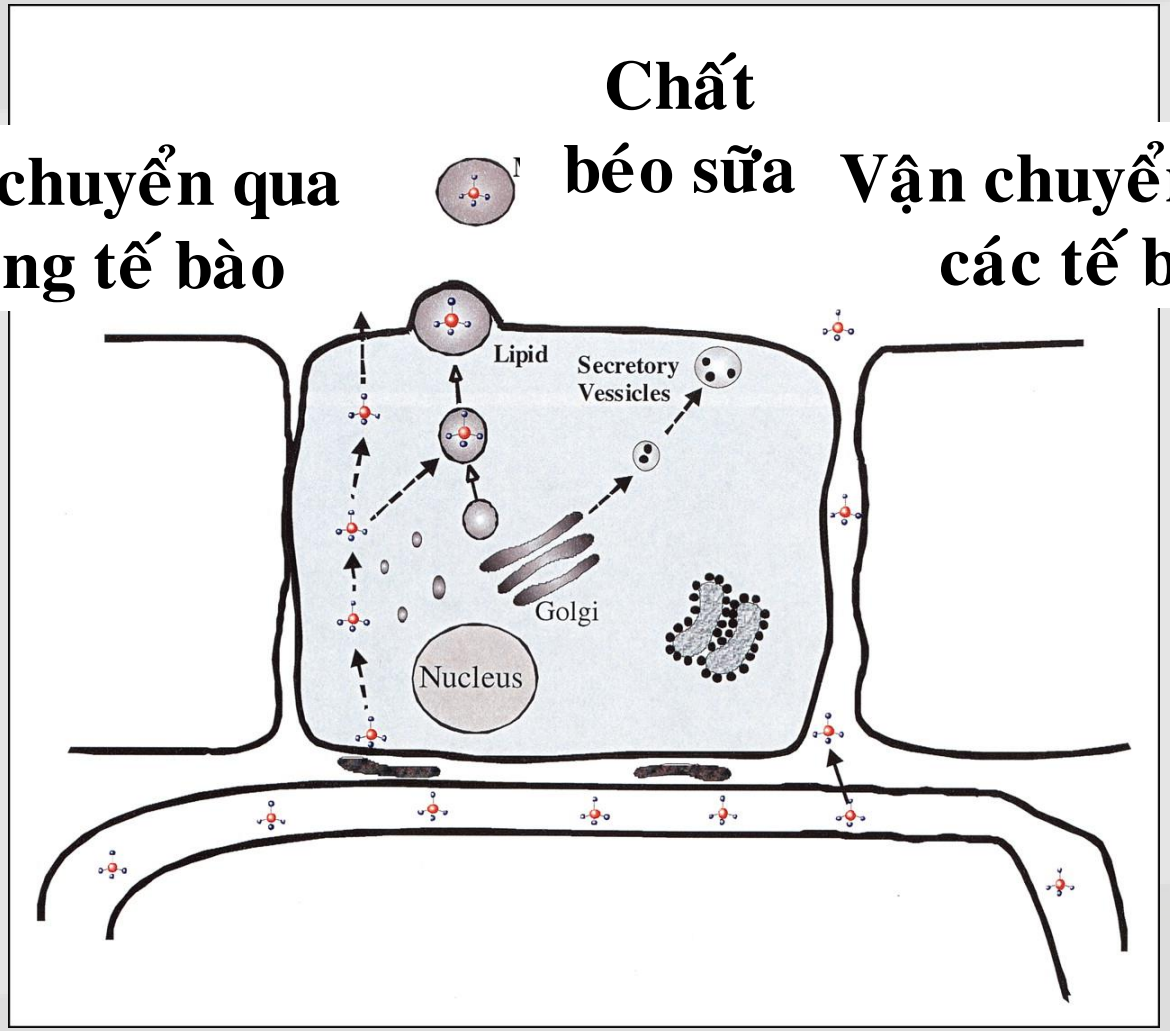
Thuốc làm giảm tiết sữa
Estrogens
Bromocriptine
Ergotamine
Cabergolin
Pseudoephedrine
Testosterone
Progestins (giai đoạn sớm)

Thuốc làm tăng tiết sữa
Domperidone
Metoclopramide
Riperidone
Thuốc liệt thần kinh phenothiazine

Sự vận chuyển thuốc qua sữa

- Thuốc vận chuyển qua sữa mẹ chủ yếu theo gradient nồng độ, khuếch tán thụ động các thuốc không ion hóa và ở dạng tự do
- Nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ thấp hơn đối với thuốc có thể tích phân bố lớn và dao động nhanh hơn với thuốc có thời gian bán hủy ngắn
- Lượng thuốc trẻ nhận được phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong sữa mẹ và lượng sữa trẻ bú.

Secretion of milk components by the lactocyte and the passage of drugs into and out of the milk compartment via the transcellular spaces and the intercellular gaps between cells



Hale, T. W. Neoreviews 2004;5:e164-e172

Copyright ©2004 American Academy of Pediatrics

NeoReviews.org

Yếu tố liên quan đến sự vận chuyển thuốc qua sữa mẹ

- **Trọng lượng phân tử :**

- Thuốc có trọng lượng phân tử thấp, càng dễ qua sữa mẹ
- Thuốc có trọng lượng phân tử ≥ 600 ít hoặc không qua được sữa mẹ. Ví dụ : heparin (30.000), insulin (6.000)

- **Mức độ ion hóa :**

- Chỉ có thành phần không bị ion hóa mới khuếch tán thụ động qua sữa
- Sữa mẹ có pH thấp hơn so với huyết tương, thuốc có tính base yếu bị ion hóa khi qua sữa mẹ và được giữ lại ở ngăn sữa

- **Tính tan trong lipid :**

- Thuốc tan nhiều trong lipid, bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ cao hơn.
- Ví dụ : các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương như diazepam, chlorpromazine...

- **Khả năng liên kết với protein huyết tương :**

- Chỉ thành phần tự do mới qua được sữa mẹ
- Thuốc có tỷ lệ gắn kết cao với protein huyết tương đạt nồng độ thấp hơn trong sữa mẹ. Ví dụ : propranolol, thuốc kháng viêm không steroids

- **Sinh khả dụng :**

- Các thuốc hấp thu kém qua đường uống, hoặc bị phân hủy bởi môi trường acid ở dạ dày của trẻ, hoặc chuyển hóa lần đầu qua gan -> sự hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn của trẻ không đáng kể

Các thuốc có sinh khả dụng đường uống kém :

- Kháng sinh nhóm aminoglycoside
- Etanercept
- Heparin
- Infliximab
- Chất chủ vận β - adrenergic dạng hít
- Steroids dạng hít
- Insulin
- Interferons
- Lansoprazole
- Các proteins có trọng lượng phân tử lớn
- Omeprazole
- Một số kháng sinh nhóm cephalosporins thế hệ 3

Các thông số giúp ước tính lượng thuốc vào cơ thể trẻ

1. **Tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong sữa và nồng độ thuốc trong huyết tương (M/P) :**

   ☞ **M/P > 1** : Thuốc có khuynh hướng tập trung vào sữa

   M : nồng độ thuốc trong sữa

   P : nồng độ thuốc trong huyết tương

   ☞ **Các yếu tố khác cần xem xét :**

   Nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ

   Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương

   Thời gian bán hủy của thuốc

2. Liều thuốc lý thuyết trẻ nhận được :

$$D_{trẻ}\ (mg/kg/ngày) = C_{mẹ}\ (mg/L) \times M/P \times V_{trẻ}\ (L/kg/ngày)$$

☞ Liều trẻ nhận được < 10% liều điều trị của mẹ, thuốc ít có nguy cơ gây tác dụng có hại ở trẻ.

$D_{trẻ}$: liều thuốc trẻ nhận được

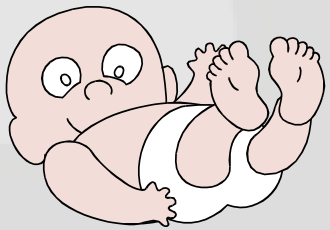
$C_{mẹ}$: nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ

M/P : tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong sữa và nồng độ thuốc trong huyết tương

$V_{trẻ}$: lượng sữa trẻ bú

Các yếu tố liên quan đến trẻ sơ sinh

- Lượng sữa trẻ bú
- Hệ enzyme ở gan, chức năng thận chưa hoàn chỉnh
- Mức độ bài tiết dịch vị, acid HCl thấp hơn so với người lớn
- Tốc độ làm rỗng dạ dày chậm
- Nồng độ protein huyết thanh thấp
- Tỷ lệ % nước trong cơ thể cao hơn
- Hệ vi sinh đường ruột chưa ổn định



Sử dụng một số nhóm thuốc trong giai đoạn cho con bú

- Kháng sinh
- Thuốc giảm đau
- Thuốc chống cao huyết áp
- Thuốc điều trị đái tháo đường
- Thuốc điều trị hen suyễn
- Thuốc chống dị ứng
- Thuốc tránh thai

Kháng sinh

- **Nhóm Penicillins và Cephalosporins**

  - Qua sữa với nồng độ thấp

  - Sử dụng được trong giai đoạn cho con bú

- **Nhóm Macrolides**

  - erythromycin : sử dụng được trong thời kỳ cho con bú

  - clarithromycin : có thể sử dụng trong giai đoạn cho con bú

  - azithromycin : không có thông tin đầy đủ

- **Nhóm Fluoroquinolones**

  - Bài tiết vào sữa mẹ

  - Ít có dữ liệu

  - ciprofloxacin, ofloxacin : không an toàn trong giai đoạn cho con bú (tác giả Weiner)

- **Nhóm Aminoglycosides**

  (gentamicin, tobramycin, amikacin)

  - Không hấp thu ở dạ dày-ruột

  - Sử dụng được trong giai đoạn cho con bú

- **Nhóm Sulfonamides**

  - Bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp

  - Nên tránh sử dụng trong trường hợp trẻ sinh non, trẻ tăng bilirubin huyết, thiếu G6PD

- **Nhóm Tetracyclines**

  - Không phát hiện nồng độ thuốc trong huyết thanh trẻ

  - tetracycline : dùng được trong giai đoạn cho con bú

  - doxycycline : tránh sử dụng trong giai đoạn cho con bú

  - minocycline : chưa có thông tin đầy đủ

- **Metronidazole**

  - [M]/[P] = 0.9 - 1.1

  - Liều thuốc vào trẻ = 0.1 – 36.0 %

  - Nếu mẹ dùng liều duy nhất 2g, nên vắt bỏ sữa mẹ trong 12-24 giờ

  - Chế phẩm dùng tại chỗ đạt nồng độ rất thấp trong huyết thanh mẹ

- **Thuốc kháng nấm Azoles**

  - fluconazole, ketoconazole : sử dụng được trong giai đoạn cho con bú (theo Viện Nhi Khoa Mỹ)

  - itraconazole có thể tập trung vào sữa mẹ và các mô cơ thể, không khuyến cáo sử dụng

  - voriconazole : không có thông tin đầy đủ

  - Các thuốc kháng nấm tại chỗ như clotrimazole, miconazole đạt nồng độ rất thấp trong huyết thanh mẹ, gây ít nguy cơ cho trẻ bú mẹ

Thuốc giảm đau, thuốc kháng viêm không steroids

- **paracetamol, ibuprofen**

  Ưu tiên lựa chọn.

- **naproxen, piroxicam**

  Có thời gian bán hủy dài, có thể tích lũy ở trẻ khi sử dụng lâu dài.

- **morphine, codeine và hydrocodone**

  Sử dụng được trong giai đoạn cho con bú theo khuyến cáo của Viện Nhi Khoa Mỹ.

- **aspirin**

  Tránh dùng do nguy cơ hội chứng Reye

- **pethidine**

  Không phải là thuốc giảm đau được lựa chọn trong giai đoạn cho con bú do chất chuyển hóa có thời gian bán hủy dài.

Thuốc chống cao huyết áp

- **Thuốc ức chế thụ thể bêta :**

  - propranolol, metoprolol và labetalol : sử dụng an toàn trong giai đoạn cho con bú

  - acebutolol, atenolol : bài tiết nhiều qua sữa, có thể gây hạ huyết áp, nhịp tim chậm và nhịp thở nhanh ở trẻ

- **Thuốc lợi tiểu nhóm thiazide (hydrochlorothiazide) :**

  - Thuốc bài tiết qua sữa với lượng nhỏ khi mẹ dùng liều thấp (dưới 25 mg mỗi ngày)

  - Không ức chế tiết sữa

  - Dùng được trong giai đoạn cho con bú

- **Thuốc ức chế kênh canxi :**

  - nifedipine, verapamil : qua sữa mẹ với lượng thấp hơn liều điều trị ở trẻ, dùng được ở phụ nữ cho con bú

  - diltiazem : dùng được trong giai đoạn cho con bú theo khuyến cáo của Viện Nhi Khoa Mỹ, có thể chọn thuốc thay thế an toàn hơn do nồng độ diltiazem trong sữa cao hơn so với các thuốc ức chế kênh canxi khác

- **Thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril) :**

  Sử dụng được trong giai đoạn cho con bú theo khuyến cáo của Viện Nhi Khoa Mỹ

- **Thuốc giãn mạch (hydralazine) :**

  Bài tiết qua sữa với lượng thấp hơn nhiều so với liều nhi khoa, an toàn khi sử dụng trong thời gian ngắn sau sanh

- **Thuốc liệt giao cảm trung ương (α-methyldopa) :**

  Có thể sử dụng trong giai đoạn cho con bú

Thuốc điều trị đái tháo đường

- **insulin :**

  - Không qua sữa mẹ, sử dụng an toàn trong giai đoạn cho con bú.

- **Nhóm sulfonylureas :**

  - tolbutamide : sử dụng được trong giai đoạn cho con bú

  - glyburide, glipizide : gắn kết mạnh với protein huyết tương 92-99%, ít qua sữa. Cân nhắc khi sử dụng trong giai đoạn cho con bú

  - Theo dõi các dấu hiệu hạ đường huyết ở trẻ bú mẹ nếu sử dụng bất cứ thuốc nào thuộc nhóm sulfonylureas

- **Chất ức chế alpha-glucosidase :**
  - acarbose : có sinh khả dụng thấp, trọng lượng phân tử lớn, tan trong nước, do đó qua sữa với lượng thấp, tuy nhiên thuốc này chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ cho con bú
- **metformin :**
  - Chỉ 0.28% liều dùng của mẹ bài tiết qua sữa
  - Dùng an toàn trong giai đoạn cho con bú (tác giả Weiner)
- **pioglitazone :**
  - Thuốc gây tác dụng phụ nghiêm trọng ở người lớn
  - Tránh sử dụng cho đến khi có thông tin đầy đủ hơn về việc sử dụng thuốc này trong giai đoạn cho con bú

Thuốc điều trị hen suyễn

- **Corticosteroids dạng hít :**
  - Đạt nồng độ rất thấp trong huyết tương mẹ
  - fluticasone có nồng độ thấp nhất trong huyết thanh
- **Corticosteroids đường uống (prednisone, prednisolone)**
  - Ít qua sữa mẹ
  - An toàn khi dùng trong thời gian ngắn
- **Thuốc cường giao cảm (salbutamol) :**
  - Dạng hít, khí dung ít có tác dụng phụ hơn
  - Tránh dùng thuốc kích thích thụ thể β_2 đường uống do thuốc gây tăng nhịp tim, đường huyết ở trẻ

Thuốc chống viêm mũi dị ứng

- **Pseudoephedrine :**
  - Bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ
  - Sử dụng được trong giai đoạn cho con bú (thuốc có thể làm giảm tiết sữa)

- **Diphenhydramine :**
  - Ít qua sữa mẹ
  - Thường được chỉ định cho trẻ em

=> Các thuốc này có thể gây buồn ngủ, kích thích ở trẻ

- **Thuốc kháng histamine H_1 loại mới :**

  - Chưa được nghiên cứu nhiều trong giai đoạn cho con bú
  - Thuốc có ít tác động hơn trên hệ thần kinh trung ương
  - Loratadine : có thể sử dụng ở phụ nữ cho con bú

- **Steroids xịt mũi :**

  - Thuốc thay thế, an toàn hơn trong điều trị lâu dài

Các phương pháp ngừa thai có hormone trong thời gian cho con bú sữa mẹ

- **Thuốc tránh thai chỉ có progestin**

  (POPs: Progestin-Only contraceptive Pill)

  - Không ảnh hưởng lên sự tiết sữa cũng như thành phần của sữa.
  - Nên sử dụng sau 6 tuần hậu sản (khuyến cáo của WHO)
  - Viên thuốc cần được uống mỗi ngày vào cùng một thời điểm (trễ không quá 3 giờ)

- **Thuốc tiêm tránh thai DMPA**

  - Thành phần : medroxyprogesterone acetate
  - Tiêm bắp liều 150 mg mỗi 3 tháng
  - Thời điểm tiêm thuốc (mũi đầu) :

    nếu cho con bú -> tiêm sau 6 tuần hậu sản

- **Que cấy tránh thai Implanon**
  - Que cấy chứa etonogestrel,
  - Cấy 1 que duy nhất dưới da ở mặt trong cánh tay, có tác dụng ngừa thai trong vòng 3 năm
  - Que cấy phóng thích đều đặn progestin mỗi ngày và không ảnh hưởng đến sữa mẹ cũng như quá trình cho con bú

Giảm thiểu nguy cơ ở trẻ do tiếp xúc với thuốc qua nguồn sữa

Thời điểm dùng thuốc :

- Chế độ đơn liều : dùng thuốc ngay trước giấc ngủ dài nhất của trẻ.
- Chế độ đa liều : cho trẻ bú ngay trước khi người mẹ dùng thuốc (cách xa thời điểm thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương mẹ).
- Nên sử dụng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả.

Khuyến cáo chung :

- Tránh sử dụng thuốc nếu có thể

- Dùng chế phẩm có tác dụng *tại chỗ*: kem, khí dung ...

- Thận trọng đối với chế phẩm có *tác dụng kéo dài*

- Thuốc dùng an toàn trong thai kỳ không phải lúc nào cũng an toàn trong giai đoạn cho con bú

- Theo dõi một số triệu chứng bất thường ở trẻ do tiếp xúc thuốc qua sữa mẹ: giảm phản xạ bú, chậm tăng cân, khó chịu, tiêu chảy...

Chọn lựa :

- Thuốc có thời gian bán hủy ngắn nhất và gắn kết mạnh với protein huyết tương

- Thuốc được nghiên cứu rộng rãi trong nhi khoa

- Thuốc có sinh khả dụng đường uống thấp

- Thuốc ít tan trong lipid, có trọng lượng phân tử lớn

- Thuốc được chuyển hóa nhanh

- Thuốc bài tiết ít nhất vào sữa mẹ - Liều thuốc vào trẻ (RID) < 10% liều dùng của mẹ

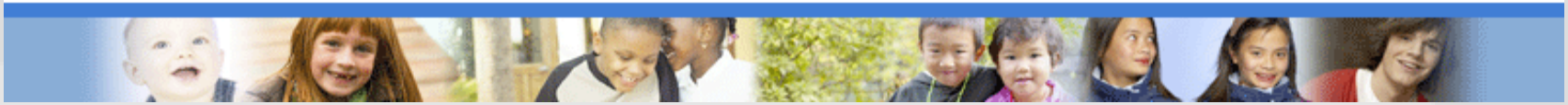
$$\text{RID} = \frac{\text{Liều trẻ nhận (mg/kg/ngày)}}{\text{Liều của mẹ (mg/kg/ngày)}}$$

Bảng 4	Các thuốc chưa biết rõ ảnh hưởng ở trẻ bú mẹ nhưng cần lưu ý
Bảng 5	Các thuốc có liên quan đến các phản ứng có hại đáng kể ở một số trẻ bú mẹ và thận trọng khi sử dụng ở phụ nữ cho con bú sữa mẹ
Bảng 6	Các thuốc có thể sử dụng trong giai đoạn cho con bú sữa mẹ
Bảng 7	Thực phẩm và các tác nhân môi trường : ảnh hưởng trong giai đoạn cho con bú

PEDIATRICS Vol. 108 No. 3 September 2001, pp. 776-789
AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS :
The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk

AAP Policy

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Phân loại các thuốc sử dụng trong giai đoạn cho con bú theo Viện Nhi Khoa Mỹ

Bảng 1	Các thuốc gây độc tế bào có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa tế bào ở trẻ bú mẹ
Bảng 2	Các thuốc mà các phản ứng có hại xảy ra ở trẻ bú mẹ đã được báo cáo
Bảng 3	Các hợp chất phóng xạ khi sử dụng phải ngưng tạm thời việc cho con bú sữa mẹ

Tra cứu thông tin về sử dụng thuốc trong giai đoạn cho con bú

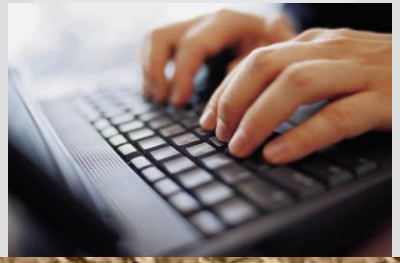
The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk (American Academy of Pediatrics)
http://www.aap.org/policy/0063.html

Dr. Hale's Breastfeeding Pharmacology Page
http://neonatal.ttuhsc.edu/lact/

Information of Health Professionals: Drug Safety in Lactation
http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm

Motherisk http://www.motherisk.org

UKMiCentral-Medicines Information: Drugs in Breast Milk
http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/guide.htm



TRÂN TRỌNG CẢM ƠN