

REDAKTOR DZIAŁU



Mgr farm.
Ewa Kamińska

Stosowanie leków a karmienie piersią

Ryszard Lauterbach

Klinika Neonatologii
Collegium Medicum UJ
Kierownik:
prof. dr hab. n. med.
Ryszard Lauterbach

Wprowadzenie

Jak powszechnie wiadomo, mleko matki stanowi idealne źródło energii, wartości odżywczych i elementów budulcowych dla dziecka już od pierwszych minut życia. Zawiera także składniki stymulujące organizm do obrony przed zakażeniem, m.in. immunoglobuliny, cytokiny, czynniki wzrostu i hormony. Niemowlęta żywione pokarmem naturalnym znacznie rzadziej chorują na martwicze zapalenie jelit, zapalenie górnych dróg oddechowych i ucha środkowego. Podobnie częstość rozpoznania cukrzycy typu 1 jest wyraźnie mniejsza wśród dzieci karmionych piersią. Pokarm naturalny przyspiesza wydalanie smółki, a także tworzenie i dojrzewanie naturalnych barier ochronnych noworodka. Dzieci żywione mlekiem matki osiągają wyższe wskaźniki rozwoju neurologicznego i mają większe zdolności poznawcze. American Academy of Pediatrics (AAP) uważa, że karmienie wyłącznie pokarmem naturalnym jest idealnym żywieniem, zapewniającym optymalny wzrost i rozwój w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Zaleca również kontynuację karmienia naturalnego do 12 miesiąca życia. Z kolei Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) sugeruje, aby promować i zachęcać do wyłącznego karmienia naturalnego przynajmniej przez 6 miesięcy, a następnie dostarczać uzupełniające pożywienie, które równoległe z karmieniem naturalnym powinno się stosować co najmniej do 2 roku życia.

Korzyści wynikające z karmienia naturalnego są zatem tak oczywiste, że w chwili, gdy zachodzi konieczność zastosowania farmakoterapii u matki karmiącej piersią, stajemy przed dylematem – co będzie większym zagrożeniem dla dziecka: czy przerwanie karmienia, czy też narażenie niemowlęcia na działanie, najczęściej śladowych ilości, leku przyjętego wraz z pokarmem. Problemem tym zajmowali się już uczeni medycy na początku naszej ery, a niejaki Soranus w 150 r. n.e. przestrzegał karmiące matki przedżywaniem leków, ziół i alkoholu, co miało powodować niebezpieczne skutki dla ssącego pierś potomstwa.

W dalszej części artykułu przedstawiam informacje oparte na wynikach aktualnych badań na ten temat, których znajomość pozwoli w wielu sytuacjach podjąć decyzję optymalną zarówno dla zdrowia matki, jak i prawidłowego rozwoju psychomotorycznego dziecka.

Skala problemu

Na podstawie licznych obserwacji można przyjąć, że w pierwszym tygodniu po porodzie ponad 90% matek przyjmuje różne leki. Są to najczęściej leki przeciwbólowe, nasenne lub np. metylergometryna, stosowana w celu szybszego obkurczenia się macicy. Niekiedy u kobiet po porodzie dochodzi do powikłań zakaźnych i wtedy z reguły karmiąca matka otrzymuje antybiotyki. Według amerykańskich danych ponad 25% kobiet

zażywających leki w okresie laktacji rezygnuje z karmienia dziecka z obawy przed niepożądanymi następstwami farmakoterapii. Niestety, często takie decyzje podejmowane są przez same matki, bez konsultacji z lekarzem, a źródłem informacji są dla nich najczęściej ulotki dołączane do leków. Zawarte tam informacje nie są wystarczająco często aktualizowane. Często też producenci leku na „wszelki wypadek” umieszczają w ulotce zapis o konieczności przerwania karmienia podczas stosowania leku. Przykładem nieaktualnych wiadomości w tym zakresie są także niektóre informatory o lekach,¹ zalecające np. przerwanie karmienia piersią podczas stosowania gentamycyny (co najczęściej wynika z danych zamieszczonych przez producenta w charakterystyce produktu leczniczego). Tymczasem antybiotyki aminoglikozydowe praktycznie nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego, a zatem ich śladowe ilości znajdujące się w pokarmie matki nie powinny stanowić zagrożenia dla dziecka.

Częstym powodem podejmowania decyzji o zaprzestaniu karmienia jest sugerowanie się wynikami badań przeprowadzonych na zwierzętach. Wiele z nich niewłaściwie interpretowano i odnoszono bezpośrednio do ludzi. Wiadomo, że u szczurów, świnek morskich i myszy występuje bardzo duże stężenie albumin w mleku, co powoduje łatwiejsze niż u kobiet karmiących przenikanie leków do pokarmu. Ponadto oceniając zagrożenie dla dziecka, związane ze stosowaniem leku u karmiącej matki, nie brano najczęściej pod uwagę takich jego właściwości, jak lipofilność, masa cząsteczkowa czy też zdolność do występowania w postaci zjonizowanej. Przyczyniło się to do ustalenia znacznie surowszych kryteriów będących przeciwwskazaniem do karmienia w czasie farmakoterapii.

Co decyduje o przenikaniu leku do mleka matki

Na dystrybucję leków do mleka matki wpływa wiele czynników.^{2,3} Podstawowym, decydującym o przenikaniu leku do pokarmu, jest stężenie w osoczu matki. Ważnym elementem w ocenie zagrożenia jest zdolność matki do metabolizowania leku. Wpływa na nią przede wszystkim stan jej zdrowia, szczególnie czynność wątroby i nerek, a także uwarunkowania genetyczne, kształtujące aktywność niektórych enzymów odpowiedzialnych za metabolizm i wydalanie leku. Istotne znaczenie odgrywa także stopień wiązania leku z białkami osocza. Słaba zdolność wiązania leku z białkami osocza, jak np. w przypadku diazepamu, ułatwia przenikanie do pokarmu. Podobnie wpływa mała masa cząsteczkowa (poniżej 200 daltonów). Przykładem substancji, która dzięki małej masie cząsteczkowej łatwo dyfunduje do pokarmu, jest etanol. Niezwykle istotnym czynnikiem ułatwiającym przenikanie leków do mleka matki jest ich lipofilność. Im jest ona większa, tym lek łatwiej przenika przez błony lipidowe, a tym samym do pokarmu naturalnego. Przykładem leków o dużej lipofilności, które szybko

dyfundują do mleka matki, są chloramfenikol, sulfonamidy, a przede wszystkim leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Duża lipofilność tych ostatnich warunkuje także przenikanie przez barierę krew-mózg. Często nieuwzględniana w ocenie ryzyka zdolność leku do jonizacji w zasadowym bądź kwasowym środowisku wpływa istotnie na jego przenikanie do pokarmu. Takie substancje, jak penicyliny czy niesteroidowe leki przeciwzapalne osiągają łatwiej stan zjonizowany w środowisku zasadowym lub zbliżonym do niego, a więc w osoczu (pH 7,4), w którym pozostają w znacznej przewadze. Z kolei pH mleka matki wynosi około 7,1, dlatego leki przechodzące w stan zjonizowany w środowisku kwasowym będą „chętniej” pozostawać w pokarmie niż w osoczu. Należą do nich przede wszystkim β -adrenolityki.

Istotnym parametrem farmakokinetycznym, mającym wpływ na wielkość stężenia leku w pokarmie, jest jego okres półtrwania ($t_{0,5}$). Im jest on dłuższy, tym większe jest ryzyko przenikania leku do pokarmu. Określenie czasu (t_{max}), jaki upłynął od podania leku do wystąpienia jego stężenia maksymalnego w osoczu, umożliwia wybór najbezpieczniejszego momentu podania leku matce karmiącej matce. Ostatnio podkreśla się znaczenie biodostępności leków stosowanych u matki, rozumianej w tym przypadku jako zdolność ich przenikania z osocza do mleka. Im jest ona mniejsza, tym bezpieczniej można lek stosować w okresie karmienia. Niekiedy zdarza się, że u różnych, choć podobnie działających leków, cecha ta skrajnie się różni. Przykładem mogą być leki stosowane w leczeniu migreny, np. bezpieczniejsze jest stosowanie u karmiącej matki sumatryptanu (stopień przenikania do mleka matki 15%) niż ryzatryptanu (stopień przenikania ponad 45%), którego stężenie w pokarmie może być znacznie większe.⁴

Jaka część leku podanego matce przenika do organizmu dziecka z pokarmem

Zakładając, że dziecko przyjmuje pokarm w ilości 150 ml na kg m.c. na dobę, a średnia masa ciała matki wynosi 65 kg, całkowite narażenie karmionego piersią dziecka na lek nie przekracza 1% dawki podanej matce. Stanowi to zwykle od 1 do 10% dawki terapeutycznej tego leku, obliczonej dla niemowlęcia.³ Wyjątek stanowią niektóre leki przeciwdrgawkowe, które przenikają w dużych stężeniach do mleka i przyjęte wraz z nim przez dziecko powodują narażenie, które może nawet przekraczać 50% dawki terapeutycznej dla niemowlęcia. Do tych leków należą: prymidon, fenobarbital oraz etosuksymid.^{5,6}

Czy w ocenie zagrożenia ważny jest wiek dziecka

Na to pytanie należy odpowiedzieć zdecydowanie twierdząco. W pierwszym tygodniu życia budowa gruczołu mlecznego oraz uwarunkowania hormonalne (duże stęże-

nie progesteronu) umożliwiają przenikanie dużych cząstek do pokarmu. Dzięki temu pierwsze mleko, tzw. siara, zawiera znaczne ilości białek i lipidów, co nie jest bez znaczenia dla potrzeb energetycznych i budulcowych organizmu noworodka bezpośrednio po urodzeniu. Z uwagi na wyraźnie mniejszą objętość pokarmu, którą jest w stanie przyjąć przewód pokarmowy w pierwszych dniach życia, podaż zwiększonej ilości białek i lipidów zapewni dostawy energetyczne i umożliwi budowę nowych komórek. Ponadto przez te fizjologiczne „nieszczelności” przenikają do pokarmu limfocyty i immunoglobuliny, czynniki odgrywające istotną rolę w procesie obronnym przed zakażeniem. Niestety, równie łatwo do pokarmu przenikają w tym okresie także leki stosowane przez matkę. Ilość pokarmu przyjmowana przez noworodka w tym wczesnym okresie życia jest jednak niewielka i wynosi zwykle około 50-60 ml na dobę, co sprawia, że dawka całkowita leku znajdującego się w pokarmie jest także mniejsza.

Najbardziej narażone na działania niepożądane leków są noworodki, zwłaszcza wcześniaki. Wynika to nie tylko z „nieszczelności anatomicznych” gruczołu mlecznego, ale także z mniejszej aktywności enzymów wątrobowych oraz słabszej filtracji kłębuszkowej i wolniejszego wydzielania w cewkach nerkowych dziecka. Zdolność wydalania leku u wcześniaka urodzonego w 24-28 tyg. ciąży w odniesieniu do wydolności tego procesu u matki wynosi zaledwie 5%. U dzieci urodzonych w 28-34 tyg. ciąży zdolność wydalania leków z organizmu stanowi 10% zdolności u matki. W przypadku noworodka donoszonego wartość ta wynosi 33% i dopiero po 2 miesiącach życia osiąga aktywność taką, jak u matki. Odsetek powikłań związanych z działaniem leków znajdujących się w pokarmie matki wynosi w pierwszych 14 dniach życia noworodka 37%. Aż 63% wszystkich zaburzeń występuje u noworodków, a tylko 4% u dzieci w wieku powyżej 6 miesiąca życia.⁷

Leki bezwzględnie przeciwwskazane w okresie karmienia piersią

Do tej grupy zaliczamy przede wszystkim leki przeciwnowotworowe, działające ze szczególną aktywnością na szybko dzielące się komórki. W organizmie noworodka i niemowlęcia powstawanie nowych komórek zachodzi ze szczególną intensywnością i dlatego mogą one stać się miejscem docelowym dla działania tej grupy leków. Brakuje jednak badań potwierdzających szkodliwy wpływ leków przeciwnowotworowych stosowanych przez matkę karmiącą na organizm karmionego naturalnie dziecka.

Kolejnym przykładem substancji, których nie należy podawać karmiącym kobietom, są preparaty radioaktywne. Wyjątkiem jest technet 99, którego okres połowicznego rozpadu wynosi jedynie 5 h, a po 24 h pierwiastek jest już niewykrywalny w pokarmie matki.⁷ Można zatem przechowywać pokarm przez ponad jedną dobę i w ten sposób pozbyć się niebezpiecznego składnika. Kolejnym przykła-

dem preparatów, których nie należy stosować u karmiących kobiet, są leki wywołujące uzależnienie. Nie ma tutaj wyjątków, które pozwoliłyby na odejście od tej zasady.

Leki, których karmiąca matka powinna unikać w pierwszych 6 miesiącach życia dziecka

W tej grupie znajdują się niektóre leki β -adrenolityczne. Wśród nich najniebezpieczniejsze dla dziecka są te, które najłatwiej przenikają do pokarmu, tj. sotalol i atenolol. Względnie bezpieczne, z uwagi na znikome stężenia w mleku matki, są natomiast propranolol i labetalol.⁷ W ostatnim czasie zmieniły się opinie na temat bezpieczeństwa stosowania litu u pacjentek karmiących piersią. Do niedawna uważano, że lek ten łatwo przenika do pokarmu i w związku z tym jest niebezpieczny dla karmionego niemowlęcia. Wykazano istotne zwiększenie stężenia litu w surowicy dzieci karmionych piersią przez leczone nim matki (18-65% wartości stężenia u matki), jednak nie obserwowano u nich żadnych działań niepożądanych.⁸ Do leków, których należy unikać u kobiet karmiących piersią, należą także kwas salicylowy i jego pochodne. Zamiast nich zaleca się stosowanie ibuprofenu, paracetamolu lub naproksenu,^{3,9} chociaż niektórzy producenci tego ostatniego uważają okres laktacji za przeciwwskazanie do stosowania ze względu na długi $t_{0,5}$.

Przegląd leków stosowanych u kobiet karmiących

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE KRZEPLIWOŚĆ KRWI

Stosunkowo częstym powikłaniem występującym zarówno u kobiet w ciąży, jak i w okresie połogu, jest zapalenie żył. Częstość jego występowania określa się na ok. 0,5-7 przypadków na 1000 ciężarnych.¹⁰ Lekiem, który może być bezpiecznie stosowany w okresie laktacji, jest heparyna. Cząsteczka heparyny jest zbyt duża, aby mogła przeniknąć do mleka matki. W leczeniu zapalenia żył u karmiących matek można także bezpiecznie stosować warfarynę. Jej przenikanie do mleka jest znikome ze względu na bardzo duży stopień wiązania z białkami osocza (99%).

KORTYKOSTEROIDY STOSOWANE WZIEWNIE, DOUSTNIE LUB DOŻYLNIE

Stosowanie kortykosteroidów może odbywać się zarówno drogą wziewną, doustną, jak i dożylną. Często są także aplikowane zewnętrznie jako składniki maści, kremów lub zawiesin. Droga podania kortykosteroidów istotnie wpływa na ich przenikanie do pokarmu. Stosując wziewnie budezonid lub beklometazon w dawkach dobowych 200-400 μg , należy pamiętać, że okres półtrwania tych leków wynosi około 2-3 h.⁷ Jest on na tyle krótki, że umożliwia karmienie dziecka wówczas, gdy w osoczu matki znajdują się będzie już tylko znikome stężenia kor-

tykosteroidu. Po dożylnym podaniu prednizolonu do mleka przenika zaledwie 0,025% wstrzykniętej matce dawki 50 mg.¹¹ Ilość ta w żaden sposób nie stanowi zagrożenia dla niemowlęcia. Podobnie wygląda sytuacja po doustnym zastosowaniu prednizonu. Po podaniu leku w dawce 120 mg/24 h i przy założeniu, że niemowlę przyjmie ok. 120 ml pokarmu co 4 h, dawka kortykosteroidu wchłonięta z mlekiem matki wynosi 47 µg, co z punktu widzenia farmakologii nie ma istotnego znaczenia dla organizmu dziecka.¹² Tak więc kortykosteroidy w zazwyczaj stosowanych dawkach, podane matce karmiącej piersią, nie stanowią istotnego zagrożenia dla dziecka.

LEKI PSYCHOTROPOWE

U kobiet po porodzie często występują lęk i depresja. O'Hara i wsp.¹² podają, że u co 8 kobiety po urodzeniu dziecka rozwijają się objawy wymagające zastosowania leków psychotropowych. Do tych leków zaliczamy 4 grupy, tj. leki przeciwlękowe, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne oraz stymulujące ośrodkowy układ nerwowy. W grupie leków przeciwlękowych najczęściej stosowany jest diazepam. Niestety, zarówno lek macierzysty, jak i jego czynne metabolity, takie jak oksazepam, desmetylodiazepam czy temazepam, są wykrywane w mleku matki nawet po 7 dniach od podania w pojedynczej dawce. Przyczyną tego są bardzo powolne przemiany leku i jego metabolitów w wątrobie matki.¹³ Z kolei znaczna lipofilność wszystkich leków psychotropowych powoduje, że przenikają one wyjątkowo łatwo z osocza do mleka matki.

Omawiając działanie pochodnych benzodiazepiny należy wspomnieć, że w pokarmie kobiecym występują naturalne substancje o działaniu zbliżonym do benzodiazepin. Ich stężenia są jednak ponad 10-krotnie mniejsze w porównaniu do obserwowanych po podaniu leku matce.¹⁴ Preparatem, który może stanowić alternatywę dla diazepamu, jest midazolam. W aspekcie oceny zagrożenia związanego z przenikaniem do pokarmu jego zaletą jest znacznie krótszy okres półtrwania oraz wydolny metabolizm do nieczynnych pochodnych zachodzący w organizmie niemowlęcia.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

W okresie ciąży i bezpośrednio po porodzie lekami z wyboru w leczeniu depresji są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Należą do nich m.in. fluoksetyna (Prozac), sertralina, fluoksamina, paroksetyna oraz citalopram. Okres półtrwania tej grupy leków jest bardzo zróżnicowany i może wynosić od 24 h (sertralina) do 6 dni (fluoksetyna).⁷ Podanie w okresie ciąży niektórych z tych preparatów może po urodzeniu powodować u noworodka objawy z odstawienia, zespół zaburzeń oddechowych i hipoglikemię.¹⁵ Przenikając z osocza do mleka matki, mogą one powodować u niemowląt działania niepożądane, takie jak bezsenność, zaparcia czy zwykle rozdrażnienie. W przypadku fluoksetyny stosun-

kowo wcześniej występuje niechęć do ssania, senność, rozdrażnienie oraz wymioty i wodniste stolce. Jest to spowodowane tym, że stężenie leku w pokarmie osiąga wartości wynoszące 23-189 ng/ml.¹⁶ Lekiem bezpieczniejszym, który powoduje mniejsze działania niepożądane u karmionego pokarmem naturalnym dziecka, jest sertralina. Jej stężenie w pokarmie zwykle wynosi 8-92 ng/ml, a analogiczne wartości w osoczu karmionych niemowląt są śladowe (1,6-10 ng/ml) i nie powodują występowania działań niepożądanych.¹⁷

Innym, względnie bezpiecznym dla dziecka, preparatem z tej grupy leków stosowanych przez karmiącą matkę jest paroksetyna. Jej stężenie w mleku matki wynosi 2-101 ng/ml, natomiast w surowicy karmionych niemowląt stężenie jest niewykrywalne. Lek nie wpływa również na wzrastanie dziecka w okresie karmienia.¹⁸ Podobnie jak w przypadku paroksetyny, nie wykryto tych leków w surowicy niemowląt karmionych piersią, których matki stosowały fluoksaminę lub citalopram.¹⁹

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny wpływają na zmianę działania neurotransmiterów. W badaniach na zwierzętach wykazano ich wyraźny wpływ na wzrost neuronów i rozwój synaps.²⁰ A zatem, przynajmniej teoretycznie, mogą one zaburzać funkcję tych elementów morfotycznych dojrzewającego i rosnącego mózgu dziecka.

Ocenę działania farmakodynamicznego leków z grupy SSRI wykonuje się, oznaczając stężenie serotoniny w krwinkach płytkowych, gdyż po ich podaniu następuje kumulacja serotoniny w płytkach, analogicznie jak w mózgu. Oznaczanie stężenia serotoniny w krwinkach płytkowych niemowląt karmionych piersią, których matki stosowały fluoksetynę lub sertralinę, nie wykazało wpływu tych leków na kumulację serotoniny u dzieci.²¹

LEKI PRZECIWPYCHOTYCZNE

W mleku matek leczonych klozapiną, tryflupromazyną lub chlorpromazyną wykrywano obecność tych leków. U niektórych dzieci karmionych piersią substancje te mogą powodować senność bądź letarg.

Podczas stosowania u karmiącej matki haloperydolu wykrywano jego obecność zarówno w surowicy, jak i w moczu niemowląt, jednak nie stwierdzono u nich wyraźnych działań niepożądanych tego leku. Na 12 niemowląt karmionych pokarmem matek stosujących haloperydol jedynie u trojga stwierdzono niewielkie obniżenie punktacji w ocenie wg Bayleya w 12-18 miesiącu życia dziecka.²²

LEKI PSYCHOTROPOWE A KARMIENIE NATURALNE

– PODSUMOWANIE

Większość leków z tej grupy przenika do mleka matki. Zwykle osiągają one niewielkie stężenia w pokarmie – od 10 do 400 ng/ml. Charakterystyczny dla tych leków jest długi okres półtrwania w osoczu, ale nieznaną jest jego wartość w mózgu – krótszy $t_{0,5}$ w osoczu nie oznacza, że będzie on także krótszy w mózgu!

Często biologicznie czynne są również metabolity leku.

Potwierdzeniem przenikania leku z mlekiem matki do organizmu dziecka jest oznaczenie jego stężenia w osoczu i/lub moczu niemowlęcia.

Ważnym aspektem, który musi być brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru leku psychotropowego u karmiącej matki, jest szybko rozwijający się w tym okresie życia mózg dziecka. Do chwili obecnej potwierdzono występowanie działań niepożądanych, wynikających z przenikania tej grupy leków do pokarmu matki, jedynie u noworodków i niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia. Brakuje jednak wyników badań długoterminowych określających wpływ leków psychotropowych zawartych w pokarmie matki na rozwój dziecka w okresie późniejszego dzieciństwa i dojrzewania.

Przed podjęciem decyzji należy rozważyć, czy działanie lecznicze pokarmu matki zawierającego niewielkie stężenie leku daje większe korzyści w porównaniu do potencjalnych działań niepożądanych, wywołanych przez ten lek u niemowlęcia.

LEKI STOSOWANE W CUKRZYCY

Podstawowym lekiem w cukrzycy jest insulina, która nie przenika do pokarmu matki. Nawet jeśli część dawki insuliny przeniknęłaby do pokarmu, ulegnie natychmiastowej hydrolizie w przewodzie pokarmowym dziecka. Obecnie uważa się, że z grupy doustnych leków hipoglikemizujących może do pokarmu matki przenikać w bardzo małych ilościach metformina, osiągając zwykle stężenie poniżej 0,3 µg/ml.⁷ Lek może zwiększać wrażliwość na insulinę, ale nie powoduje hipoglikemii u dziecka.

LEKI STOSOWANE W NIEKTÓRYCH ZABURZENIACH CZYNNOŚCIOWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO

Do całkowicie bezpiecznych należą leki z grupy antagonistów receptora H₂, hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Wydzielane są do mleka matki w minimalnych ilościach, które nie stanowią zagrożenia dla dziecka.⁷ W zapalnych chorobach jelit stosowane są niekiedy wlewy doodbytnicze kortykosteroidów, mesalazyna lub olsalazyna. Preparaty te uważa się za bezpieczne dla dziecka karmionego piersią.⁷

LEKI STOSOWANE W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Według AAP²³ leki moczopędne stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet karmiących są bezpieczne dla dziecka. Ostatnio wykazano jednak, że mogą one powodować niewielkie zmniejszenie laktacji. Szczególnie dotyczy to leków z grupy tiazydów.²⁴ W grupie β-adrenolityków należy unikać leków, które w największym stopniu przenikają do pokarmu matki, tj. sotalolu (22%) i atenololu (5,7-19,2%).²⁵ W minimalnych ilościach przenikają natomiast do pokarmu propranolol (0,2-0,9%) i labetalol (0,07%).²⁵ W pierwszym tygodniu życia noworodka niebezpiecznymi dla niego lekami, sto-

sowanymi przez matkę, są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). Przyjęte z mlekiem matki mogą zaburzać proces filtracji kłębuszkowej u noworodka, zwłaszcza przedwcześnie urodzonego.

Bardzo ważną grupą leków, często stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, są antagoniści wapnia. Należą do nich m.in. nifedypina, werapamil, diltiazem. Leki te są wydzielane do pokarmu matki w bardzo niewielkim stopniu, osiągając stężenie maksymalne zaledwie w zakresie 50-200 ng/ml. Przy takich stężeniach nie obserwowano epizodów hipotensji u niemowląt karmionych pokarmem matek leczonych antagonistami wapnia.²⁶

ANTYBIOTYKI I CHEMIOTERAPEUTYKI PRZECIWBAKTERYJNE

Zdecydowana większość antybiotyków może być bezpiecznie stosowana u karmiących kobiet, gdyż ich stężenia w mleku matki są znacznie mniejsze od stężeń występujących we krwi niemowlęcia leczonego danym antybiotykiem.⁷ Ostrożnie należy jednak stosować u matki fluorochinolony, a pokarm podawać dziecku dopiero po 48 h od ostatniej dawki leku. Ostrożność jest również wskazana podczas leczenia matki tetracyklinami, gdyż opisano uszkodzenia szkliwa zębów u dzieci leczonych tymi antybiotykami. Stężenie w surowicy niemowląt karmionych pokarmem matek stosujących tetracykliny zwykle nie przekracza jednak 0,05 ng/ml, a więc trudno przypuszczać, aby tak niewielkie stężenie tego leku mogło być niebezpieczne dla niemowlęcia. W przypadku metronidazolu podawanego doodbytniczo AAP uważa, że jego stosowanie przez matkę karmiącą nie stanowi zagrożenia dla dziecka, i zaleca kontynuację karmienia piersią.²³

LEKI PRZECIWPASOŻYTNICZE I PRZECIWGRZYBICZE

Do wyjątków należą sytuacje, w których karmiąca matka otrzymuje leki przeciwpasożytnicze. Gdy jednak to nastąpi, można z zachowaniem ostrożności stosować w trakcie karmienia piersią zarówno albendazol, mebendazol, jak i lewamizol.³ Zdania są podzielone w odniesieniu do iwermektyny, którą wg WHO należy stosować ostrożnie,²⁴ natomiast przez AAP lek ten jest uważany za bezpieczny ze względu na bardzo małe stężenia osiągane w mleku matki.²³ Zaleca się natomiast, aby matka stosująca prazykwantel nie karmiła piersią ani podczas leczenia, ani przez 72 godziny po jego zakończeniu,²⁷ choć niektórzy autorzy uważają go za bezpieczny w okresie karmienia piersią.³

Znacznie częściej karmiącym kobietom podawane są leki stosowane w leczeniu grzybic dróg rodnych, przewodu pokarmowego, a także innych narządów, takich jak płuca, nerki lub ośrodkowy układ nerwowy. Bezpiecznie, to znaczy bez obaw o niekorzystne działanie leku na organizm dziecka, można u karmiącej matki stosować nystatynę, mykonazol, flukonazol, ketokonazol.²³ Należy natomiast zachować ostrożność, jeśli zachodzi konieczność podania gryzeofulwiny lub amfoterycyny B.

LEKI STOSOWANE W MIGRENIE

W leczeniu napadów migreny często, oprócz dostępnych bez recepty leków przeciwbólowych, zachodzi konieczność zastosowania takich leków, jak np. antagoniści wapnia, sertralina, propranolol, kwas walproinowy lub gabapentyna. Wszystkie wymienione leki można stosować w trakcie karmienia piersią, gdyż nie przenikają do pokarmu w ilościach mogących stanowić zagrożenie dla dziecka. Należy natomiast zwrócić uwagę na niektóre popularne leki przeciwbólowe, intensywnie reklamowane w środkach przekazu i powszechnie dostępne nie tylko w aptekach. Najbezpieczniejszy jest paracetamol, pod warunkiem, że preparat nie zawiera dodatkowo innych składników, takich jak kofeina czy pochodne salicylowe. Nie zaleca się natomiast stosowania alkaloidów sporyszu, gdyż ergotamina silnie hamuje proces laktacji.⁷

LEKI PRZECIWBÓLOWE

Do zwalczania bólu u karmiących kobiet zaleca się przede wszystkim paracetamol, a z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych – ibuprofen.²⁸ W przypadku silnych dolegliwości bólowych dopuszcza się krótkotrwałe stosowanie morfiny. Dłuższe jej stosowanie, zwłaszcza w dużych dawkach, prowadzi jednak do osiągnięcia stężenia terapeutycznego we krwi karmionego piersią dziecka.²⁹

LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Spośród leków stosowanych w leczeniu padaczki u kobiet karmiących piersią należy unikać fenobarbitalu, prymidonu, etosuksymidu. Jak wspomniano wcześniej, ich bardzo dobre przenikanie do pokarmu powoduje, że osiągają we krwi dziecka stężenie odpowiadające podaniu ok. 50% dawki, którą otrzymuje matka.^{5,6} Wyborem w tej sytuacji jest stosowanie kwasu walproinowego lub gabapentyny, gdyż oba leki tylko w niewielkim stężeniu przenikają do pokarmu, a u karmionych piersią dzieci osiągają niewielkie stężenia w surowicy, zwykle nieprzekraczające 1-5 µg/ml. Najlepszym sposobem uniknięcia zagrożenia, związanego ze stosowaniem u matki leków przeciwdrgawkowych oraz ich wpływem na organizm karmionego piersią dziecka, jest monitorowanie ich stężenia w osoczu. Opublikowane ostatnio wyniki badań dotyczących stosowania litu i fluoksetyny u kobiet karmiących piersią wykazały brak istotnego zagrożenia dla dzieci. Niektórzy autorzy sugerują, aby podczas stosowania tych leków nie przerywać karmienia.³⁰

LEKI STOSOWANE W NIEDOCZYNNOŚCI LUB NADCZYNNOŚCI TARCZYCY

Leki stosowane u karmiącej matki zarówno w leczeniu niedoczynności, jak i nadczynności tarczycy nie stanowią przeciwwskazania do karmienia pokarmem naturalnym.⁷

LEKI STYMULUJĄCE LAKTACJĘ

Problemy wynikające ze zbyt małej ilości pokarmu dotyczą dość znacznego odsetka matek pragnących karmić swoje dziecko piersią. Stosowanie różnego rodzaju diet, najczęściej polegających na spożywaniu znacznej ilości nabiału, nie przynosi zwykle pożądanego rezultatu. Stymulacja farmakologiczna jest w Polsce raczej mało popularna. Może ona jednak okazać się skutecznym środkiem stabilizującym wytwarzanie pokarmu. Do chwili obecnej opisano kilka leków pobudzających wydzielanie pokarmu przez gruczoły piersiowe. Należą do nich antagoniści dopaminy, takie leki, jak metoklopramid, domperidon czy sulpiryd. Blokują one receptory dopaminowe w podwzgórzu, zwiększając stężenie prolaktyny w osoczu, a tym samym powodując zwiększenie ilości pokarmu.

Wskazaniem do stymulacji farmakologicznej wydzielania pokarmu u matki są m.in. poród przedwczesny, choroba matki, adopcja dziecka na oddziale położniczym, instytucja matki zastępczej. Skuteczność działania tych leków zależy od stężenia prolaktyny w osoczu matki. Jeśli przekracza ono 100 ng/ml i nie dochodzi do wytwarzania pokarmu lub jego ilości są niewielkie, leki te nie wpłyną na poprawę laktacji.

Metoklopramid stosuje się zwykle doustnie w dawce 10-15 mg/24 h na w 3 dawkach co 8 h przez 1-2 tygodnie. Należy zwracać uwagę na występowanie u matki objawów pozapiramidowych, takich jak drżenia czy kurcz żołądka. Przy dłuższym stosowaniu mogą występować okresy pobudzenia lub depresji.

Uwaga na zioła!

W społeczeństwie istnieje powszechnie akceptowana opinia, że zioła – nawet jeśli nie wpływają korzystnie na stan zdrowia – na pewno nie powinny nikomu zaszkodzić. Uważa się bowiem, że stężenie substancji czynnych w ziołach jest na tyle niewielkie, że nawet zażywanie ich przez dłuższy czas nie powoduje działań niepożądanych. Nic bardziej mylnego! Już Soranus w 150 r. n.e. przestrzegał karmiące matki przed zażywaniem ziół. Z jednej strony nieznaną jest ilość składników czynnych zawartych w ziołach, a z drugiej zażywający je wykazują pełną dowolność dawkowania. Nigdy poza tym nie ma pewności, jaką dawkę substancji czynnych przyjmujemy, stosując preparaty otrzymane nawet według identycznych przepisów sporządzania naparów, odwarów czy nalewek ziołowych. Żaden dystrybutor preparatów ziołowych nie gwarantuje wielkości dawki substancji czynnych zawartych w danej objętości preparatu. Ponadto należy zawsze brać pod uwagę potencjalne interakcje składników mieszanek ziołowych z zażywanymi równocześnie lekami. Należy podkreślić, że do chwili obecnej brakuje jakichkolwiek wyników badań klinicznych dotyczących przenikania do mleka matki substancji czynnych zawartych w ziołach oraz ich oddziaływania na karmione niemowlęta. Należy więc z dużą ostrożnością odnosić się do stosowania ziół przez matki karmiące piersią, zwłaszcza jeśli dotyczy to pierwszych 6 miesięcy życia dziecka.

Lekiem wywołującym znacznie mniej poważne działania niepożądane jest domperidon. Z uwagi na większą masę cząsteczkową nie przenika on przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Zaleca się stosowanie domperidonu w dawkach 10-30 mg 3 razy na dobę. Wykazano, że takie postępowanie zwiększa wytwarzanie pokarmu o 45% już po tygodniu stosowania leku. Stężenia leku w pokarmie są minimalne i wynoszą około 1,2 ng/ml.³¹ Odstawianie obu leków powinno odbywać się stopniowo i z zachowaniem ostrożności, przez kilka tygodni.

Alternatywą dla wyżej wymienionych leków jest sulpiryd, stosowany w leczeniu zaburzeń emocjonalnych. Poprawia on laktację, jeśli jest podawany przez 7 dni w dawce 100 mg/24 h. Podczas jego stosowania nie obserwowano działań niepożądanych ani u matki, ani u dziecka.²⁴

LEKI HAMUJĄCE LAKTACJĘ

Sytuacje, w których występują wskazania do stymulacji wydzielania pokarmu, zdarzają się znacznie częściej niż konieczność jego zahamowania. Opisując zatem grupę leków hamujących laktację, zwraca się przede wszystkim uwagę na to, że działaniem niepożądanym wielu z nich jest właśnie ograniczanie wytwarzania mleka w gruczole piersiowym. Do grupy tej należą leki zawierające estrogeny, które hamują wydzielanie prolaktyny. Należy unikać preparatów estrogenowych w ciągu pierwszych 3 miesięcy laktacji. Dotyczy to przede wszystkim środków antykoncepcyjnych, których składnikami są estrogeny.⁹ Podobnie do estrogenów działa też testosteron, zmniejszając istotnie wytwarzanie pokarmu.⁴

Podsumowanie

Przestrzeganie poniższych zasad pozwoli podjąć właściwą decyzję dotyczącą kontynuacji bądź przerwania karmienia piersią w przypadku konieczności zastosowania leczenia u matki.:

1. Konsultować podanie leku matce z udziałem neonatologa lub pediatry.
2. Wybierać lek znany, stosowany u niemowląt, osiągający możliwie najmniejsze stężenie w mleku matki.
3. Preferowane drogi podania leku: miejscowa, wziewna, doustna i na końcu — dożylna.
4. Stosować leki zawierające tylko jedną substancję czynną (np. paracetamol, a nie lek złożony typu Gripex).
5. Wybierać leki o dużej masie cząsteczkowej (np. heparyna) i małej lipofilności (słabsze przenikanie przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy).
6. Ustalać taki schemat podania leku, aby unikać karmienia piersią w czasie, gdy lek osiąga stężenie maksymalne w osoczu matki — zalecane podanie tuż przed lub natychmiast po karmieniu.
7. Unikać leków długo działających — np. stosować midazolam zamiast diazepam.
8. Obserwować zmiany w zachowaniu niemowlęcia.

Wiele leków stosowanych w leczeniu wirusowych zakażeń grypopodobnych zawiera pseudoefedrynę. Często są one powszechnie dostępne bez recepty, a sposób ich dawkowania opisano zdawkowo w ulotce dołączonej do opakowania. AAP zalicza pseudoefedrynę do grupy leków, które nie kolidują z karmieniem piersią, mimo że zmniejsza ona stężenie prolaktyny. Wyniki ostatnio przeprowadzonego randomizowanego badania kontrolowanego placebo wykazały zmniejszenie średnio o 24% wytwarzania pokarmu u matek stosujących preparaty zawierające pseudoefedrynę w dawce 60 mg podawanej 4 razy na dobę.³² Należy zatem bardzo dokładnie sprawdzać składniki tzw. „cudownych leków na przeziębienie” i eliminować te, w skład których wchodzi pseudoefedryna.

Do grupy leków hamujących wydzielanie prolaktyny należą także alkaloidy sporyszu. Przykładem jest bromokryptyna, która ponadto może powodować liczne działania niepożądane, takie jak nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.³³

Jeżeli jednak istnieją wskazania do zahamowania laktacji, zalecanym lekiem jest kabergolina. Podana po porodzie w dawce 1 mg skutecznie hamuje laktację. W przypadku karmienia już ustabilizowanego zalecana dawka wynosi 0,25 mg dwa razy na dobę przez 2 dni.⁴

Użytki – alkohol, nikotyna – a karmienie piersią

Alkohol, z uwagi na małą masę cząsteczkową, doskonale przenika do pokarmu matki. U karmionego dziecka powoduje zarówno zmniejszenie perystaltyki, jak i wchłaniania pokarmu — nawet o 20%, jeśli przyjęta przez matkę ilość przekracza 0,5 g alkoholu/kg m.c. matki. U noworodka i niemowlęcia występuje mała aktywność dehydrogenazy alkoholowej. Ponadto alkohol hamuje wytwarzanie pokarmu.⁵

Podobnie działa nikotyna. U palących matek obserwowano zmniejszone wytwarzanie pokarmu oraz wyraźnie krótszy całkowity okres laktacji w porównaniu do matek niepalących.²³ W sytuacji, gdy matka nie jest w stanie zrezygnować z palenia tytoniu, zaleca się jednak kontynuację karmienia piersią, gdyż u dzieci matek karmiących i palących stwierdzono mniejsze ryzyko chorób płuc w porównaniu do dzieci matek palący tytoń i karmionych sztucznie.³⁴

Wkładki silikonowe a karmienie naturalne

W Stanach Zjednoczonych ponad milion kobiet ma implanty silikonowe. Analizując zależność między obecnością implantów a trudnościami w karmieniu naturalnym, zaledwie u 11 noworodków karmionych piersią stwierdzono związek między obecnością silikonu w piersi matki a zaburzeniami polykania. W zaleceniach AAP stwierdza się, że implanty silikonowe nie stanowią przeciwwskazania do karmienia piersią.²³

Piśmiennictwo

1. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki Współczesnej Terapii. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2009. p. 368-370.
2. Prokopczyk J, Kamińska E. Zasady stosowania leków w okresie karmienia piersią. W: Opieka Zdrowotna nad Rodziną. (reRed. Bożkowska J, Sito A.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2003.; p.113-119.
3. Chaves RG, Lamounier JA. Breastfeeding and maternal medications. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5 supl):S189-S198.
4. Hale TW. Drug therapy and breastfeeding: pharmacokinetics, risk factors, and effects on milk production. *NeorReviews*. 2004;5(4):e164-e172.
5. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med*. 2000; 343(2):118-126.
6. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(5):617-627.
7. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonat Med*. 2005;10(2):149-159.
8. Schou M, Amdisen A. Lithium and pregnancy. 3. Lithium ingestion by children breast-fed by women on lithium treatment. *BMJ*. 1973;2:137-138.
9. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr*. 2003;42(4):325-340.
10. Cunningham FG, Leveno KJ, MacDonald PC. Et al i wsp. *Williams Obstetrics (20th ed.)*, Appleton & Lange, Stamford, CT, 1997.; p. 1112.
11. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:324-328.
12. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*. 1996;8:37-54.
13. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, et al i wsp. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. *Pediatrics*. 1999;104:e1-e11.
14. Dencker SJ, Johansson G, Milsom I. Quantification of naturally occurring benzodiazepine-like substances in human breast milk. *Psychopharmacology*. 1992;107(1):69-72.
15. Costei AM, Kozler E, Ho T, et al i wsp. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(11):1129-1132.
16. Hale TW, Shum S, Grossberg M. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr*. 2001;40(12):681-684.
17. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, et al i wsp. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1255-1260.
18. Merlob P, Stahl B, Sulkes J. Paroxetine during breast-feeding: infant weigh gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr*. 2004; 163(3):135-139.
19. Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):218-221.
20. Wisner KL, Perel JM, Findling JR. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1132-1137.
21. Epperson CN, Jatlow PI, Czarkowski K, Anderson GM. Maternal fluoxetine treatment in the postpartum period: effects on platelet serotonin and plasma drug levels in breastfeeding mother-infant pairs. *Pediatrics*. 2003;112(5):e425-e429.
22. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med*. 1998;28(1):81-91.
23. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001; 108(3):776-789.
24. World Health Organization/UNICEF. Breastfeeding and Maternal Medication Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. 2002, WHO, Geneva, New York 2003.; p. 1-43.
25. Atkinson H, Begg EJ. Concentration of beta-blocking drugs in human milk. *J Pediatr*. 1990;116(1):156.
26. Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr*. 1989;114:478-480.
27. Martindale. *The Complete Drug Reference (Sweetman SC ed.): Anthelmintics: Praziquantel – Breastfeeding*. Pharmaceutical Press, London, Grayslake, 2007.;p.1135.
28. Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:211-212.
29. Robieux I, Koren G, Vandenberg H, Schneiderman J.: Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *J Toxicol*. 1990;28:365-370.
30. Rubin ET, Lee A, Ito S. When breastfeeding mother needs CNS-acting drugs. *Can J Clin Pharmacol*. 2004;11:257-266.
31. Gabay MP. Galactagogues: medications that induce lactation. *J Hum Lact*. 2002;18(3):274-279.
32. Aljazaf K, Hale TW, Ilett KF, et al i wsp. Pseudoephedrine: effects on milk production in women and estimation of infant exposure via breastmilk. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:18-24.
33. Hopp L, Haider B, Iffy L. Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. *J Cardiol*. 1996;57:227-232.
34. Batstra L, Neeleman J, Hadders-Algra M. Can breast feeding modify the adverse effects of smoking during pregnancy on the child's cognitive development? *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:403-404.