

©Borgis

*Katarzyna Kowol-Trela¹, Jarosław Mijas¹, Magdalena Nehring-Gugulska²

Czy mleko matki zawsze jest bezpieczne dla dziecka? Farmakoterapia matki karmiącej

Is breast milk always safe for the child? Pharmacotherapy in a breastfeeding mother

¹Oddział Dziecięcy, Szpital Powiatowy w Strzelcach Opolskich
Ordynator Oddziału: dr med. Jarosław Mijas

²Centrum Nauki o Laktacji, Warszawa
Dyrektor Centrum: dr med. Magdalena Nehring-Gugulska

Słowa kluczowe

mleko matki, farmakoterapia, karmienie piersią

Keywords

breast milk, pharmacotherapy, breastfeeding

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Katarzyna Kowol-Trela
Oddział Dziecięcy
Szpital Powiatowy w Strzelcach Opolskich
ul. Opolska 36, 47-100 Strzelce Opolskie
tel. +48 788-985-989
katarzyna.kowol-trela@sum.edu.pl

Streszczenie

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia oraz uznanych towarzystw naukowych wyłączne karmienie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia dziecka oraz jego kontynuowanie w okresie wprowadzania pokarmów uzupełniających stanowi najlepszy sposób żywienia. Ordynacja leków matce karmiącej piersią wymaga znajomości zasad farmakoterapii w trakcie laktacji. W wyborze odpowiedniej terapii kobiety karmiącej należy wziąć pod uwagę takie parametry farmakokinetyczne, jak: dystrybucja leku, dawka, biodostępność (u matki i dziecka), okres półtrwania leku, masa cząsteczkowa, wiązanie z białkami, rozpuszczalność w tłuszczach, jonizacja, milk/plasma ratio (M/P ratio). Dane te są dostępne w lekospisach laktacyjnych. Dzięki tym informacjom na temat leku możliwe jest ustalenie odpowiedniej terapii niezbędnej dla matki z możliwością kontynuowania karmienia piersią. Tylko w bardzo rzadkich przypadkach istnieje konieczność (najczęściej czasowego) zaprzestania karmienia piersią z powodu stosowanej przez matkę farmakoterapii. Należy także pamiętać o tym, że matki, które cierpią z powodu chorób przewlekłych, z powodzeniem i w sposób bezpieczny mogą karmić swoje dzieci pod warunkiem właściwego doboru stosowanej terapii.

Summary

According to the recommendations of the World Health Organization as well as other recognised scientific societies, exclusive breastfeeding for the first 6 months of life and its continuation with the introduction of supplementary food is considered the best source of nutrition for an infant. Prescribing medications for a breastfeeding mother requires knowledge on the principles of pharmacotherapy during lactation. Pharmacokinetic parameters, such as drug distribution, dosage, bioavailability (in both mother and the child), half-life, molecular weight, protein binding, solubility in lipids, ionisation and milk/plasma ratio (M/P ratio), should be considered when selecting an appropriate therapy for a breastfeeding mother. These data are available in breastfeeding drug lists and allow for a selection of adequate maternal therapy that will enable breastfeeding continuation. Breastfeeding discontinuation (usually temporary) due to maternal pharmacotherapy is very rarely necessary. Furthermore, it should be noted that successful and safe breastfeeding is also possible in mothers affected by chronic diseases provided that appropriate therapy is selected.

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyłączne karmienie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia dziecka oraz jego kontynuacja w kolejnych miesiącach jest najlepszym dla dziecka sposobem żywienia (1). Wyłączne karmienie piersią w pierwszym półroczu życia oraz jego kontynuacja w okresie wprowadzania żywności uzupełniającej jest także re-

komendowane przez towarzystwa naukowe, takie jak Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN), Amerykańską Akademię Pediatrii (AAP), a także Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (2-5).

Polska jest krajem z bardzo dużym odsetkiem matek rozpoczynających karmienie piersią – aż 98% ma-

tek podejmuje karmienie piersią bezpośrednio po urodzeniu swojego dziecka. Niestety z każdym kolejnym miesiącem życia dziecka liczba matek kontynuujących karmienie drastycznie spada. Wskaźniki wyłącznego karmienia piersią w 6. miesiącu życia dziecka wahają się w Polsce pomiędzy 7 a 33%. Powodów rezygnacji z karmienia naturalnego jest wiele, wśród nich są m.in. przyczyny medyczne oraz potrzeba przyjmowania leków (6).

Ordynacja leków matce karmiącej wymaga odpowiedniej wiedzy oraz przestrzegania zasad farmakoterapii w trakcie laktacji. Niemniej jednak tylko nieliczne leki są bezwzględnie przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Należy zatem rozważyć, czy potrzeba leczenia matki, która karmi piersią, na pewno jest wskazaniem do zakończenia laktacji? Czy istnieje alternatywa leczenia matki, która pozwoli utrzymać i kontynuować żywienie naturalne jej dziecka?

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie podstawowych pojęć z zakresu farmakokinetyki w okresie laktacji oraz zasad, którymi należy się kierować, zalecając leczenie farmakologiczne matkom karmiącym, jak również wskazanie źródeł rzetelnej wiedzy na temat stosowania leków w okresie karmienia piersią.

Analizując możliwości terapeutyczne matki karmiącej, należy wziąć pod uwagę szereg parametrów dotyczących rozważanego leku. W aspekcie karmienia piersią przez matkę, która zażywa leki, ważne są ich następujące właściwości: dystrybucja leku, dawka, biodostępność (u matki i dziecka), okres półtrwania leku, masa cząsteczkowa, wiązanie z białkami, rozpuszczalność w tłuszczach, jonizacja, milk/plasma ratio (M/P ratio).

DYSTRYBUCJA LEKU

Leki mogą przedostawać się do mleka kobiecego poprzez przenikanie przez błony komórkowe w dwóch mechanizmach:

1. Transport bierny – dyfuzja

Postać niejonizowana leku przenika zgodnie z gradientem stężeń – ze środowiska o większym stężeniu do środowiska o mniejszym stężeniu. W ten sposób przemieszczają się leki lipofilne. Natomiast leki o małych cząsteczkach i słabo zjonizowane mogą przemieszczać się poprzez przestrzenie pomiędzy laktocytami. Mechanizm ten ułatwiony jest w pierwszym tygodniu po porodzie, kiedy te przestrzenie są szerokie. W kolejnych dniach następuje proces uszczelniania laktocytów, który może trwać do zakończenia okresu stabilizacji laktacji, zazwyczaj do 14. dnia połogu. Pomimo iż możliwość przechodzenia leków do mleka kobiecego w pierwszych dobach po porodzie jest duża ze względu na brak szczelności pomiędzy laktocytami, bardzo małe ilości produkowanego i spożywanego przez noworodka pokarmu (siary) nie stanowią dużego ryzyka ekspozycji na zawarte w mleku matki substancje chemiczne.

Należy pamiętać, że wraz ze spadkiem stężenia leku w osoczu w tym samym mechanizmie na-

stępuje dyfuzja zwrotna leku z mleka do osocza, a tym samym spadek stężenia leku w mleku wraz z upływem czasu (7, 8).

2. Transport aktywny

Ten rodzaj transportu, do którego niezbędna jest energia oraz użycie przenośników obecnych w błonie komórkowej, jest znacznie rzadziej wykorzystywany przez leki. Niemniej jednak należy pamiętać, iż substancje przenikające do mleka matki na tej drodze mają znaczną trudność ze zwrotnym transportem do osocza i ulegają kumulacji w mleku. Tak dzieje się np. w przypadku jodków, które mogą osiągać w mleku znacznie większe stężenia niż w osoczu.

DAWKA LEKU

Dawka leku zażywanego przez matkę stanowi podstawową informację, którą należy przeanalizować w aspekcie ilości substancji przenikającej do pokarmu kobiecego. Na podstawie dawki zażywanej możliwe jest określenie względnej dawki przyjmowanej przez karmione dziecko (ang. *relative infant dosage* – RID). Wartość RID poniżej 10% uznaje się za bezpieczną dla karmionego dziecka. Leki osiągające RID 25% i więcej powinny być unikane wśród matek karmiących (7-9). Wytyczne duńskie dotyczące stosowania leków psychotropowych natomiast sugerują w odniesieniu do tej grupy leków uznanie wartości RID poniżej 5% za bezpieczne (10).

BIODOSTĘPNOŚĆ U MATKI

Określa ilość podanego preparatu, który uległ wchłonięciu w jelicie i dostał się do surowicy matki, skąd może przenikać do pokarmu kobiecego. Im mniejsza biodostępność zaordynowanego leku, tym mniej substancji przenika do mleka matki. Lek, który przenika do pokarmu, osiąga w nim największe stężenie w momencie osiągnięcia najwyższego stężenia w surowicy (C max). Z uwagi na biodostępność, należy (jeśli to możliwe) wybierać leki o małej biodostępności – wziewne oraz działające miejscowo (8).

BIODOSTĘPNOŚĆ U DZIECKA

Dziecko przyjmujące pewną dawkę leku z pokarmem matki wchłania go przez przewód pokarmowy, zatem także i w tym przypadku najmniejsze działanie na organizm dziecka będą miały leki o małej biodostępności oraz te, które są nietrwałe w kwaśnym środowisku żołądka. Należy jednak zwrócić uwagę, że leki o małej biodostępności, które nie wchłaniają się w układzie pokarmowym dziecka, pomimo iż nie osiągają znaczących stężeń w organizmie karmionego niemowlęcia, mogą powodować skutki uboczne dotyczące przewodu pokarmowego, np. biegunkę, zaparcie (8, 9).

OKRES PÓŁTRWANIA LEKU

Okres półtrwania to czas potrzebny na wydalenie z surowicy 1/2 zażytej dawki leku. Przyjmuje się, że do całkowitego usunięcia leku z organizmu jest potrzebny czas pięciu okresów półtrwania. Z uwagi na ten fakt należy

wybierać leki o możliwie jak najkrótszym okresie półtrwania, np. Ibuprofen ($T_{1/2} = 2$ h) będzie lepszym preparatem przeciwbólowym niż Naproxen ($T_{1/2} = 13$ h). Niebezpieczne w terapii są leki o długim okresie półtrwania, które kumulują się w organizmie (np. leki psychotropowe) (8, 9).

MASA CZĄSTECZKOWA

W zależności od masy cząsteczkowej lek może w różnym stopniu przenikać do pokarmu kobiecego. Cząsteczki poniżej 150 Da swobodnie przenikają przez błonę komórkową laktocytów, osiągając znaczące stężenia w pokarmie kobiecym. Taką cząsteczką jest np. lit, który bardzo łatwo przenika do pokarmu kobiecego. Przenikanie cząsteczek o masie > 500-800 Da jest utrudnione, natomiast przyjmuje się, iż cząsteczki > 1000 Da (np. insulina, heparyna) nie przenikają do mleka kobiecego (8, 9).

WIĄZANIE LEKÓW Z BIAŁKAMI

Wiązanie leku z białkami krwi, najczęściej z albuminami, sprawia, iż nie odbywa się jego transport przez błony. Albuminy jako główne białka wiążące leki w osoczu (45 g/L) osiągają znacznie mniejsze stężenie w mleku (0,4 g/L). Zatem leki silnie związane z białkami osocza trudno przenikają do mleka (np. digitoksyna, sulfonamidy). Wiązanie zażywanych przez matkę leków z białkami na poziomie 85-90% i więcej jest uznawane za bezpieczne dla karmionego dziecka, wyjątek stanowią tutaj fluoksetyna oraz diazepam.

Leki mogą wiązać się również z białkami tkanek, niektóre substancje wiążące się z białkami mleka kobiecego mogą kumulować się w ten sposób w pokarmie (7-9, 11).

ROZPUSZCZALNOŚĆ W TŁUSZCZACH

Substancje rozpuszczalne w tłuszczach łatwiej przenikają do mleka matki w mechanizmie dyfuzji prostej. Ze względu na małą zawartość lipidów w osoczu może dochodzić do kumulacji leku w tłuszczach pokarmu matki. W ten sposób niektóre substancje, takie jak diazepam, zostają niejako uwięzione w pokarmie i ich powrót do osocza jest utrudniony. Mówimy wówczas o tzw. efekcie pułapki (7-9).

JONIZACJA LEKU

Pokarm kobiecy jest słabą zasadą (pH 6,8-7,3), natomiast krew i płyn śródtkankowy ma pH = 7,4. Przez błony komórkowe przenikają substancje niezjonizowane. Zatem leki będące słabymi kwasami, np. barbiturany, penicyliny, ulegają szybko dysocjacji w osoczu, co uniemożliwia ich przenikanie do mleka. Natomiast słabe zasady we krwi pozostają niezjonizowane, przenikają do tkanek i pokarmu w mechanizmie „pułapki jonowej”, osiągając w ten sposób większe stężenie niż we krwi. Słabą zasadą jest np. kodeina, która może osiągać w mleku kobiecym stężenie 1,5 raza większe niż w osoczu matki karmiącej. Znaczenie kliniczne mają np. makrolidy, których wysokie stężenie w mleku wykorzystuje się do leczenia zapalenia piersi.

Bardzo słabe zasady, bardzo słabe kwasy oraz leki obojętne nie ulegają pułapce jonowej (8, 9).

MILK/PLASMA RATIO (M/P RATIO)

M/P ratio to stosunek stężenia leku w mleku matki do stężenia w surowicy matki. Wskaźnik ten pozwala oszacować stężenie frakcji wolnej leku w osoczu oraz określa, w której przestrzeni lek osiąga większe stężenie. Przykładowo amoksycylina z M/P ratio 0,04 osiąga w pokarmie 25 razy mniejsze stężenie niż w osoczu matki, natomiast amidaron z M/P ratio 4,3-13 może osiągać w mleku stężenie 4,3 do 13 razy wyższe niż w osoczu zażywającej ten lek matki.

Leki z M/P ratio < 1 są uznawane za bezpieczne (8, 9).

OMÓWIENIE

Przedstawione powyżej właściwości leków oraz informacje na ich temat zwykle nie są dostępne w ulotkach oraz w tradycyjnych lekospisach. Z tego powodu ustalając terapię dla matki karmiącej, należy korzystać z odpowiednich źródeł wiedzy. Najpopularniejszym lekospisem, który zawiera wszystkie niezbędne informacje, jest lekospis autorstwa profesora Thomasa W. Hale'a, znany na całym świecie pod anglojęzyczną nazwą „Medications and mothers milk”. Informacje o lekach pochodzą ze zbieranych przez autora i analizowanych badań klinicznych i farmakologicznych. Lekospis jest co 2 lata uaktualniany w oparciu o nowe doniesienia oraz poszerzany o nowe preparaty. Obecnie korzystamy z jego 17. edycji wydanej w 2017 roku (9). Wszystkie leki zostały przydzielone do jednej z pięciu kategorii ryzyka stosowania w trakcie laktacji (L1-L5). Kategoria L1 oznacza leki bezpieczne, o których użyciu i wpływie na karmione dziecko wiadomo bardzo dużo, natomiast L5 to leki bezwzględnie przeciwwskazane w okresie laktacji. Opis podziału Hale'a wraz z przykładami umieszczono w tabeli 1.

Tab. 1. Skala ryzyka wg Hale'a

Kategoria	Opis kategorii	Przykłady leków
L1	Leki najbezpieczniejsze	Hormony tarczycy, Paracetamol, Antybiotyki beta-laktamowe, Klarytromycyna, Clotrimazol, Heparyna, Ibuprofen, Insulina, Mupirocyna, Nystatyna, Pantoprazol, Loratadyna
L2	Leki bezpieczne	Acyklowir, Allopurinol, Azytromycyna, Kaptopril, Karbamazepina, Cefuroksym, Klindamycyna, Fluconazol, Diclofenak, Mikonazol, Paracetamol + Tramadol, Fenytoina, Propranolol, Ranitydyna, Werapamil, Cetyryzyna, Desloratadyna
L3	Leki prawdopodobnie bezpieczne	Alprazolam, Kwas acetylosalicylowy, Bisoprolol, Kodeina, Diazepam, Doxycylina, Metamizol, Metoprolol
L4	Leki prawdopodobnie szkodliwe	Lewodopa, Nitrogliceryna, Jodopowidon, Clemastyna, Kwas walproinowy
L5	Leki niebezpieczne, przeciwwskazane w okresie karmienia piersią	Amiodaron, Cisplatyna, Winkrystyna, Zidowudyna, Jod, Danazol, Marihuana, Klobetazol, Doksepina, Sole złota

Poza podręcznikiem Hale'a do dyspozycji lekarzy pozostają dostępne w Internecie bazy leków tworzone w podobny sposób jak opisany wyżej lekospis. Jedną z najpopularniejszych i polecanych przez Amerykańską Akademię Pediatrii jest baza LACTMED (3). Pozostałe źródła informacji o farmakoterapii w trakcie laktacji umieszczone zostały w tabeli 2.

Tab. 2. Internetowe źródła informacji na temat farmakoterapii w trakcie laktacji

Internetowe lekospisy laktacyjne
Laktacyjny Leksykon leków: http://www.kobiety.med.pl/leki/search.php LACTMED: https://toxnet.nlm.nih.gov/ http://www.e-lactancia.org/

Analizując możliwości terapeutyczne dla matki, należy także wziąć pod uwagę, iż niektóre ze stosowanych leków, pomimo że nie stwarzają zagrożenia dla karmionego dziecka, mogą negatywnie wpływać na laktację, obniżając ilość produkowanego mleka. Przykłady preparatów, których należy unikać lub ograniczyć do minimum ich stosowanie ze względu na możliwość hamowania laktacji, przedstawiono w tabeli 3 (8, 12).

Tab. 3. Leki hamujące laktację

Leki/substancje hamujące laktację	Kategoria wg Hale'a
Estrogeny	L3
Levodopa	L4
Alkohol	L3
Nikotyna	L2
Hydrochlorotiazyd	L2
Furosemid	L3
Amantadyna	L3
Pseudoefedryna	L3
Cetyryzyna	L2
Loratadyna	L1

Niektóre ze stosowanych preparatów natomiast mogą działać mlekoopędnie, powodując zazwyczaj jako efekt uboczny wzrost poziomu prolaktyny. Takie działanie jest w niektórych przypadkach także wykorzystywane w celu pobudzenia laktacji w sytuacjach rzeczywistego niedoboru pokarmu (tab. 4) (12).

Tab. 4. Leki zwiększające ilość pokarmu kobiecego

Leki pobudzające laktację	Kategoria wg Hale'a
Metoclopramid	L2
Domperidon	L1
Chlorpromazyna (należy unikać stosowania w trakcie laktacji)	L3

PODSUMOWANIE

Analizując przedstawione zasady dotyczące farmakoterapii w trakcie laktacji, można zatem stwierdzić, iż prowadzone we właściwy sposób leczenie matki karmiącej jest w większości przypadków bezpieczne dla dziecka i nie wymaga zaprzestania karmienia piersią. Należy jednak z rozwagą ordynować leki i wybierać możliwie najbezpieczniejsze dla dziecka. Zasady dotyczące wyboru farmakoterapii przedstawiono zbiorczo w tabeli 5. Należy zawsze pamiętać o korzyściach zarówno dla matki, jak i dla dziecka płynących z karmienia piersią. Brak odpowiedniej wiedzy na temat zalecanego leku nie uzasadnia bezpodstawnego zalecenia zaprzestania karmienia mlekiem matki. A jeśli nawet trzeba ograniczyć lub wyłączyć mleko kobiece na czas leczenia lekiem z kategorii L5, matka powinna utrzymać laktację przez odciąganie pokarmu i wrócić do karmienia jak najszybciej to możliwe. Pamiętajmy, że nie tylko zdrowa matka może karmić dziecko. Okres karmienia piersią nie stanowi podstaw do zaniechania terapii, jeśli jest niezbędna dla kobiety karmiącej. Matki, które cierpią z powodu chorób przewlekłych (np. nadciśnienie, astma, depresja), z powodzeniem i w sposób bezpieczny mogą karmić swoje dzieci pod warunkiem właściwego doboru stosowanej terapii.

Tab. 5. Ogólne zasady prowadzenia farmakoterapii kobiet karmiących

Ordynując leki kobietom karmiącym, należy zalecić:
– Najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy możliwy czas.
– Jeśli to możliwe, należy wybierać leki działające miejscowo.
– Zazywanie leków bezpośrednio po karmieniu.
– Unikanie karmienia w czasie najwyższego stężenia we krwi matki.
– Leki o krótkim $T_{1/2}$.
– Leki wiążące się z białkami (najlepiej > 90%).
– Leki o niskim RID (< 10%).
– Należy zachować ostrożność z preparatami przenikającymi przez barierę krew/mózg (przenikają do pokarmu).

PIŚMIENNICTWO

1. Michaelsen KF, Weaver L, Branca F et al.: Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region. WHO regional Publications. European series, No 87; 127-167.
2. ESPGHAN Committee on Nutrition: Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49(1): 112-125.
3. American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding: Policy statement: breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2012; 129(3): 827-841.
4. Szajewska H, Horvath A, Socha P: Karmienie piersią. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Stand Med 2016; 13(1): 9-24.
5. Szajewska H, Socha P, Horvath A et al.: Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Stand Med 2014; 11: 321-338.
6. Karmienie piersią w Polsce. Raport 2015. Kampania Mleko Mamy Rządu. Patronat merytoryczny Centrum Nauki o Laktacji.
7. Anderson PO, Sauberan JB: Modeling drug passage into human milk. Clin Pharmacol Ther 2016; 100: 42-52.
8. Nehring-Gugulska M: Farmakokinetyka leków w laktacji. [W:] Nehring-Gugulska M, Żukowska-Rubik M, Pietkiewicz A (red.): Karmienie piersią w teorii i praktyce. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 111-114.
9. Hale TW, Rowe HE: Medications and mothers' milk 2017. Springer Publishing Company, New York 2017.
10. Damkier P, Videbech P, Larsen ER: Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. Acta Psychiatr Scand 2016; 133(5): 429-430.
11. Anderson GD: Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006; 2(6): 947-960.
12. Chaves RG, Lamounier JA: Breastfeeding and maternal medications. J Pediatr 2004; 80(5): 189-198.