

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwbakteryjnych w okresie laktacji

The safety of antimicrobial therapy during lactation

Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Korzyści karmienia dziecka piersią są oczywiste. Wiele wątpliwości pojawia się jednak przy konieczności rozpoczęcia lub kontynuacji farmakoterapii w okresie laktacji, ze względu na często nieokreślony stopień przechodzenia leków do mleka oraz ich potencjalne działania niepożądane u dziecka. Najczęściej leki osiągają niskie stężenia w mleku matki i wyróżnia się nieliczne sytuacje, w których karmienie piersią jest przeciwwskazane. Choroby infekcyjne występują dość często i mogą wymagać leczenia przeciwbakteryjnego również w okresie laktacji. Klasyfikacja leków w okresie karmienia piersią wg WHO uwzględnia następujące grupy: (1) leki zgodne z karmieniem piersią, (2) leki zgodne z karmieniem piersią, dla których konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych u dziecka, (3) leki niezgodne z karmieniem piersią, które nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią. Jeśli są konieczne, należy monitorować działania niepożądane u dziecka, (4) leki niedopuszczone do stosowania podczas karmienia piersią ze względu na hamujący wpływ na laktację, (5) leki zabronione podczas karmienia piersią. (*Farm Współ 2008; 1: 218-221*)

Słowa kluczowe: farmakoterapia, laktacja, laki przeciwbakteryjne

Summary

The benefits of breastfeeding for infants are well established but excretion of drugs in breast milk and subsequent effect in the infant are often unknown. The average transfer of most medications into human milk is low and there are a few situations when breastfeeding is absolutely contraindicated. Infectious diseases occur frequently and antimicrobial therapy may be also needed during lactation. The WHO classification of drugs during breastfeeding divides them into groups: (1) compatible with breastfeeding, (2) compatible with breastfeeding with monitoring infant for side-effects, (3) avoid if possible and monitor infant for side-effects when drug is needed, (4) avoid if possible, the drug can inhibit lactation, (5) avoid. (*Farm Współ 2008; 1: 218-221*)

Keywords: pharmacotherapy, lactation, antimicrobial drugs

Korzyści karmienia piersią są niepodważalne zarówno dla dziecka, jak i matki. Konieczność wdrożenia farmakoterapii lub jej kontynuacji w okresie laktacji bardzo często pozostaje bez wpływu na proces karmienia piersią. Tylko w rzadkich przypadkach stosowanie leków może być przyczyną wstrzymania karmienia piersią, czy nawet zakończenia laktacji [1]. Dla większości leków przechodzenie leków przez barierę krew–mleko jest nieznaczne, stąd ograniczone

ryzyko działań niepożądanych u karmionego dziecka [2-4]. Kobiety karmiące stosują więcej leków w porównaniu do kobiet w ciąży i są to najczęściej preparaty multiwitaminowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, progestageny, leki przeciwbakteryjne [5]. Dawka leku, która dostaje się z mlekiem matki do organizmu dziecka, jest wypadkową wielu czynników. Najważniejsze z nich to farmakokinetyka leku w organizmie matki, dostępność biologiczna i klirens leku

w ustroju dziecka [6]. Dziecko przeciętnie otrzymuje 0,05–2,0% dawki matki [7].

Znajomość klasyfikacji leków w okresie laktacji, ze względu na ryzyko działań niepożądanych u dziecka, umożliwia ocenę możliwości stosowania danego leku u karmiącej pacjentki. Ogólny podział leków stosowanych w okresie laktacji według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*) uwzględnia:

1. Leki zgodne z karmieniem piersią.
2. Leki zgodne z karmieniem piersią, dla których konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych u dziecka.
3. Leki niezgodne z karmieniem piersią, które nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią, a jeśli są konieczne, należy monitorować działania niepożądane u dziecka
4. Leki niedopuszczone do stosowania podczas kar-

mienia piersią ze względu na hamujący wpływ na laktację.

5. Leki zabronione podczas karmienia piersią ze względu na efekty niepożądane. (Tabela 1).

Stożenie przechodzenia leku przez barierę krew-mleko zależy od wielu czynników, z których najważniejsze to dawka leku, częstość przyjmowania leku, droga podania leku, dostępność biologiczna leku³, pH leku, rozpuszczalność leku w tłuszczach, masa cząsteczkowa leku, powinowactwo leku do białek osocza i mleka, przepływ krwi przez gruczoł piersiowy, metabolizm leku w gruczole piersiowym, różnica między pH krwi matki i pH mleka. Na stężenie leku we krwi dziecka dodatkowo wpływają pory karmienia, częstość i czas trwania karmienia, objętość przyjętego przez dziecko pokarmu oraz zdolność metabolizowania leku przez dziecko.

Tabela 1. Podział leków stosowanych w okresie laktacji wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [8]

Kategoria	Charakterystyka
1. Leki zgodne z karmieniem piersią.	<ul style="list-style-type: none"> • Leki, dla których nie istnieją znane przeciwwskazania do stosowania podczas karmienia piersią. • Kobieta karmiąca może przyjmować te leki podczas karmienia piersią.
2. Leki zgodne z karmieniem piersią. Konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych u dziecka.	<ul style="list-style-type: none"> • Leki, które mogą być przyjmowane podczas karmienia piersią, jednak teoretycznie jest możliwe wystąpienie działań niepożądanych¹ u dziecka. • Dotychczas nie opisano poważnych działań niepożądanych² lub opisano lekkie i przejściowe. • W przypadku podejmowania kuracji tymi lekami, należy uprzedzić matkę o możliwości wystąpienia określonych działań niepożądanych u dziecka oraz konieczności zgłoszenia do lekarza w przypadku pojawienia się objawów niepożądanych. • Jeśli potwierdza się wystąpienie objawów niepożądanych konieczne jest przerwanie kuracji, a w przypadku, gdy jest to niemożliwe, zaleca się przerwanie karmienia piersią, ale utrzymanie laktacji, tak by po zakończonej kuracji mogło być wznowione karmienie piersią.
3. Leki niezgodne z karmieniem piersią. Nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią. Jeśli są konieczne, należy monitorować działania niepożądane u dziecka.	<ul style="list-style-type: none"> • Leki o udowodnionych działaniach niepożądanych u dziecka karmionego piersią, w tym także poważne działania niepożądane. • Kuracja tymi lekami jest możliwa tylko w tych przypadkach, gdy zagrożenie dla zdrowia lub życia matki jest istotne, a nie istnieją bardziej bezpieczne alternatywne metody leczenia. • W przypadku podejmowania takiej kuracji konieczne jest poinformowanie matki o możliwych działaniach niepożądanych, częste wizyty kontrolne, a w przypadku wystąpienia tych działań, konieczne jest wstrzymanie karmienia piersią na okres kuracji. • Zaleca się przerwanie karmienia piersią, ale utrzymanie laktacji, tak by po zakończonej kuracji mogło być wznowione karmienie piersią.
4. Leki niedopuszczone do stosowania podczas karmienia piersią ze względu na hamujący wpływ na laktację.	<ul style="list-style-type: none"> • Leki, których stosowanie może upośledzać laktację, z tego względu nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią. • Jeśli stosowanie tych preparatów jest konieczne, należy podawać je w jak najkrótszym okresie czasu. • Nie zaleca się przerywania karmienia piersią, natomiast niemowlę powinno być częściej przystawiane do piersi w celu pobudzenia laktacji.
5. Leki zabronione podczas karmienia piersią ze względu na efekty niepożądane.	<ul style="list-style-type: none"> • Leki, których stosowanie może spowodować wystąpienie u dziecka groźnych działań niepożądanych. • Jeśli podawanie tych leków jest konieczne ze względu na stan zdrowia matki, należy przerwać karmienie piersią. • Jeśli kuracja ma być prowadzona przez dłuższy czas, może być konieczne zahamowanie laktacji. Jednak takie wskazania dotyczą głównie leków przeciwnowotworowych oraz substancji radioaktywnych.

Tabela 2. Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwbakteryjnych w okresie laktacji [8-12]

Penicyliny	Większość penicylin dobrze przechodzi do mleka matki. Nie ma przeciwwskazań do podawania penicylin kobietom w okresie laktacji. Należy jednak pamiętać o możliwości wywołania przez te antybiotyki drożdżycy błony śluzowej jamy ustnej noworodka (pleśniawki) i ryzyku reakcji alergicznych. Najczęściej stosowane penicyliny: amoksycylina, ampicylina (aminopenicyliny), amoksycylina z kwasem klawulanowym, kloksacylina (penicylina izoksazolowa), penicylina należą w okresie laktacji do kategorii 1 .
Cefalosporyny	Cefalosporyny dobrze penetrują do mleka matki (< 25% stężenia we krwi matki). W przypadku terapii cefalosporynami w okresie laktacji należy pamiętać o ryzyku powikłań alergicznych u noworodka oraz o zmianach flory jelitowej u dziecka. Cefalosporyny w okresie laktacji należą do kategorii 1 .
Antybiotyki makrolidowe	Ze względu na bardzo duży stopień przechodzenia antybiotyków makrolidowych do mleka matki (>50%), nie zaleca się ich stosowania w okresie laktacji. Leki te, ze względu na wysokie stężenie w mleku, mogą częściej powodować zaburzenia flory saprofitycznej jelit u noworodka.
Tetracykliny	Przeciwwskazane są w okresie laktacji ze względu na dobre przechodzenie do mleka matki i teoretyczne ryzyko zmian zabarwienia zębów. Mogą wywoływać u noworodka grzybice przez wpływ na florę saprofityczną jelit. Należą do kategorii 3 .
Antybiotyki aminoglikozydowe	Antybiotyki z tej grupy są wydzielane do mleka matki w znacznym stopniu, jednak ich wchłanianie z przewodu pokarmowego jest znikome, dlatego działanie oto- czy nefrotoksyczne jest mało prawdopodobne. Najczęściej stosowanym antybiotykiem aminoglikozydowym jest gentamycyna (kategoria 2).
Linkozamidy	Klindamycyna – kategoria 3 . Karmienie piersią zaleca się dopiero po 24 h od odstawienia leku ze względu na duże ryzyko reakcji uczuleniowych i biegunki u noworodka.
Chinolony	Ciprofloksacyna (kategoria 3) jest wydzielana do mleka matki, w którym osiąga wysokie stężenia. Ze względu na ryzyko uszkodzenia stawów u dziecka nie powinna być stosowana w czasie karmienia piersią.
Sulfonamidy	Nie zaleca się stosowania sulfonamidów w okresie laktacji przede wszystkim u wcześniaków oraz noworodków, a także u dzieci z genetycznym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) oraz z hiperbilirubinemią (ze względu na ryzyko żółtaczki). Kotrimoksazol (połączenie sulfametoksazolu z trimetoprimem) – kategoria 2 u dzieci starszych niż miesiąc.
Metronidazol	Badania na zwierzętach sugerują działania karcynogenne (kategoria 5). Lek ten powoduje gorzki smak mleka.

Stopień przechodzenia substancji z osocza do mleka matki określa współczynnik M:P, który oznacza stosunek stężenia danej substancji w mleku (ang. *milk*) do jej stężenia w osoczu (ang. *plasma*). Substancje o wysokim współczynniku M:P łatwo przenikają do mleka i mogą osiągać w surowicy dziecka stężenia terapeutyczne. Ze względu na pH krwi (ok. 7,4) i pH mleka (ok. 7,2), leki o charakterze słabych zasad (M:P ≥ 1) łatwiej przechodzą z krwi do mleka, w porównaniu do leków o charakterze słabych kwasów (M:P ≤ 1) [9].

Bezpieczna farmakoterapia w okresie laktacji uwzględnia stosowanie przez matkę takich leków, które mają zbadany wpływ na organizm dziecka, mają dobrze poznany mechanizm działania i duży wskaźnik terapeutyczny. Dziecko otrzyma mniejszą dawkę leku matki, jeśli lek charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w tłuszczach, słabo absorbuje się

z przewodu pokarmowego, charakteryzuje się krótkim biologicznym okresem półtrwania⁴ oraz niewielką objętością dystrybucji⁵ (co zmniejsza ryzyko kumulacji leku w organizmie), wykazuje wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi (co uniemożliwia przechodzenie leku przez barierę krew-mleko). Należy pamiętać, aby w okresie laktacji unikać polipragmazji, leków OTC, a konieczną farmakoterapię stosować przez możliwie jak najkrótszy okres czasu.

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Tel. (+48 22) 627 39 86; E-mail: czechow73@wp

¹ działanie niepożądane leku	– jest to każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi lub zwierząt w leczeniu chorób, w celach profilaktycznych, diagnostycznych lub modyfikacji funkcji fizjologicznych;
² poważne działanie niepożądane leku	– działanie niepożądane, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną;
³ dostępność biologiczna leku	– ułamek (procent) dawki leku, jaki przechodzi do krążenia ogólnego po podaniu pozanaczyniowym;
⁴ biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$	– czas, po którym stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę od stężenia wyjściowego, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji;
⁵ objętość dystrybucji V_d	– hipotetyczna objętość płynów organizmu, w których lek, w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenie jak we krwi. Liczbowa wartość V_d dostarcza informację o rozmieszczeniu leku w organizmie;

Piśmiennictwo

1. Kacew S. Adverse effects of drugs and chemicals in breast milk on the nursing infant. *J Clin Pharmacol* 1993 Mar; 33(3): 213-21.
2. Prokopczyk J, Kaska E. Drugs and breastfeeding. *Med Wieku Rozwoj* 2002 Apr-Jun; 6(2): 135-44.
3. Logsdon BA. Drug use during lactation. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1997 Jul-Aug; NS37(4): 407-18.
4. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005 Apr; 10(2): 149-59. Epub 2004 Dec 21.
5. Stultz EE, Stokes JL, Shaffer ML, Paul IM, Berlin CM. Extent of medication use in breastfeeding women. *Breastfeed Med* 2007 Sep; 2(3): 145-51.
6. Marks JM, Spatz DL. Medications and lactation: what PNP's need to know. *J Pediatr Health Care* 2003 Nov-Dec; 17(6): 311-7.
7. Lincir I, Rosin-Grget K. Pharmacotherapy of the dental patient during pregnancy and lactation. *Acta Stomat Croat* 2001; 35(1): 103-8.
8. WHO. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/55732.pdf>
9. <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm>
10. Ressel G. AAP updates statement for transfer of drugs and other chemicals into breast milk. *American Academy of Pediatrics. Am Fam Physician* 2002 Mar 1; 65(5):979-80.
11. Kmiecik-Kołada K, Tomala J. *Farmakoterapia w okresie ciąży*. Warszawa: PZWL; 1998.
12. Horn A. Maternal medication and breastfeeding: current recommendations. *SA Fam Pract* 2005; 47(9): 42-7.