

Bezpieczeństwo stosowania opioidowych oraz nieopioidowych leków przeciwbólowych w okresie laktacji

Safety of using opioid and non-opioid analgesia during breastfeeding

Natalia Kostewicz¹, Małgorzata Bekier¹, Anna Stachowiak², Edyta Szalek²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Dla wielu leków przeciwbólowych przeprowadzono zbyt mało badań, aby określić ich bezpieczeństwo dla dziecka karmionego piersią, dlatego przy konieczności ich stosowania, należy obserwować niemowlę pod kątem działań niepożądanych, takich jak: biegunki, zaparcia, pleśniawki, wymioty, reakcje skórne, senność, płaczliwość i inne. W pracy przedstawiono dostępne z różnych źródeł informacje, dotyczące stopnia penetracji opioidowych i nieopioidowych leków przeciwbólowych do mleka matki, wyrażonego poprzez wartość współczynnika M/P (ang. *milk/plasma ratio*), dane uwzględniające wielkość dawki przyjętej przez dziecko, określoną współczynnikiem RID (ang. *relative infant dose*) oraz wartości biologicznego okresu półtrwania $t_{0,5}$ i stopień wiązania leku z białkiem osocza (PB, ang. *protein binding*). Bezpieczeństwo opisanych leków zostało określone według klasyfikacji Briggs'a, która wskazuje m.in. na substancje lecznicze kompatybilne z karmieniem piersią (przenikające do mleka mamy w nieznacznych ilościach, których stosowanie w czasie laktacji, nie stanowi ryzyka dla dziecka karmionego piersią). Uwzględniono również dane Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) i klasyfikację Hale'a, która porządkuje leki w kategorii od L1 (najbezpieczniejsze w czasie laktacji) do L5 (niebezpieczne/przeciwwskazane). (*Farm Współ 2019; 12: 199-209*)

Słowa kluczowe: nieopioidowe leki przeciwbólowe, opioidy, karmienie piersią, współczynnik M/P, RID

Abstract

For many painkillers, too little research has been done to determine their safety for a breastfed child. For this reason, the infant should be monitored for any adverse effects such as diarrhea, constipation, thrush, vomiting, skin reactions, drowsiness, tearfulness and more. The article presents data available from various researches regarding the penetration of opioid and non-opioid analgesics into breast milk, expressed by the value of the M/P ratio (milk/plasma ratio), data based on the dose taken by the child, determined by the RID (relative infant dose), elimination half-life $t_{0,5}$ and plasma protein binding (PB). The safety of the described medicines has been determined according to the Briggs's classification, which indicates substances compatible with breastfeeding (which pass into breast milk in insignificant amounts, whose use during lactation is not a risk for a breastfed child). Article also included data from the World Health Organization (WHO) and Hale's classification, which sorts drugs into categories from L1 (the safest) to L5 (contraindicated). (*Farm Współ 2019; 12: 199-209*)

Keywords: non-opioid analgesia, opioids, breastfeeding, M/P ratio, RID

Wstęp

Powszechnie wiadomo, że karmienie piersią stanowi optymalne żywienie noworodka i wpływa korzystnie zarówno na dziecko, jak i matkę. Według WHO mleko matki to najlepszy zestaw składników

odżywczych potrzebnych dziecku przynajmniej do 6. miesiąca życia. Następnie, wraz z pokarmem uzupełniającym, karmienie piersią powinno być kontynuowane co najmniej do 2 roku życia. Laktacja obniża też ryzyko depresji poporodowej u matki, przyspiesza

rekonwalescencję w trakcie połogu (rola oksytocyny), pozwala uniknąć zaburzeń metabolicznych po porodzie oraz zmniejsza ryzyko stanów zapalnych i osteoporozy oraz chorób sercowo-naczyniowych. Często przyczyną decyzji o zaprzestaniu karmienia dziecka piersią jest konieczność przyjmowania leków. Badania wykazują, że ponad 90% matek otrzymuje leki w pierwszym tygodniu po porodzie, następnie 17-25% w okresie 4 miesięcy, a 5% przyjmuje dalszą terapię. Warto zatem posiadać wiedzę o bezpieczeństwie stosowania leków w okresie laktacji, aby uniknąć sytuacji zbędnego odstawienia dziecka od piersi, albo przeciwnie, aby uchronić dziecko przed narażeniem na lek toksyczny [1-3].

Penetracja leków do ludzkiego mleka jest powszechnie opisywana jako dawka dla niemowląt, wyrażona jako procent dawki przyjętej przez matkę. Wartość ta znana jest również, jako względna dawka

dla niemowląt RID. Jako przewodnik bezpiecznego stosowania większości leków została zalecona wartość graniczna RID = 10% [4]. Przydatna jest również znajomość parametrów farmakokinetycznych, pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania leków podczas laktacji m.in. $t_{0,5}$, który określa czas potrzebny do zmniejszenia o połowę stężenia leku we krwi. Jeśli $t_{0,5}$ jest długi (>12-24 h), leki mogą kumulować się w mleku matki. Do oceny bezpieczeństwa stosowania leków w laktacji służy też iloraz M/P, który zawiera informację o zmniejszonym/zwiększonym stężeniu substancji w mleku w porównaniu z osoczem. Oznacza stosunek stężenia leku w mleku do jego stężeniu w osoczu matki. Wartość M/P >1,0 sugeruje, że lek może być obecny w mleku matki w dużym stężeniu. Inne czynniki wpływające na stężenie leków w mleku to m.in. stopień wiązania leków z białkami PB, biodostępność, klirens nerkowy, czy rozpuszczalność w tłuszczach.

Tabela I. Klasyfikacja według Briggs'a [6]

Table I. Briggs' classification [6]

KATEGORIA	DEFINICJA
Kompatybilne	Substancje lecznicze, które nie przenikają w klinicznie istotnych ilościach do mleka albo ich stosowanie w okresie laktacji nie jest toksyczne.
Prawdopodobnie kompatybilne	Substancje lecznicze, dla których są ograniczone dane/brak danych w populacji ludzkiej w czasie laktacji. Dostępne badania sugerują, że leki te nie stanowią istotnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią.
Potencjalnie toksyczne (ograniczone dane/brak danych w populacji ludzkiej)	Substancje lecznicze, dla których są ograniczone dane/brak danych w populacji ludzkiej w czasie laktacji. Właściwości leku wskazują, że istnieje kliniczne potencjalne ryzyko toksyczności u dziecka. Karmienie piersią nie jest zalecane.
Potencjalnie toksyczne (dane z populacji ludzkiej wskazują na toksyczność)	Dostępne badania wskazują na ryzyko toksyczności u dziecka. W zależności od leku, krótko-terminowa terapia przez matkę jest możliwa, ale powinna odbywać się jednocześnie obserwacja potencjalnych działań niepożądanych u dziecka. Najlepiej unikać stosowania leków z tej kategorii podczas karmienia piersią.
Potencjalnie toksyczne dla matki	Substancje lecznicze, dla których są ograniczone dane/brak danych w populacji ludzkiej w czasie laktacji. Właściwości leków wskazują, że jednoczesne karmienie piersią może stanowić ryzyko utraty witamin lub składników odżywczych przez matkę. Karmienie piersią nie jest zalecane.
Przeciwwskazane	Substancje lecznicze, które powodują poważne, toksyczne działania niepożądane u dziecka karmionego piersią (według dostępnych danych). Karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie przyjmowania leków przez matkę.

Tabela II. Klasyfikacja według Hale'a [5,7]

Table II. Hale's classification [5,7]

KATEGORIA	CHARAKTERYSTYKA
L1	Najbezpieczniejsze leki w laktacji
L2	Bezpieczne leki w laktacji
L3	Umiarkowanie (prawdopodobnie) bezpieczne w laktacji
L4	Potencjalnie niebezpieczne leki w laktacji
L5	Leki przeciwwskazane w laktacji

Im wyższy PB, tym mniej leku przenika do mleka matki (PB powinno wynosić > 80%). Ocena stosowania leków w laktacji jest złożona i wymaga analizy kilku parametrów jednocześnie np. leki o wysokim M/P mogą być bezpieczniejsze niż leki o niższym M/P, przy jednoczesnych innych wartościach PB, czy $t_{0,5}$ [3,5].

Analizując bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji, użyto dostępnych klasyfikacji: Briggs'a i Hale'a, które przedstawiono w tabelach I i II.

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Paracetamol (Acetaminophen) według klasyfikacji Briggs'a jest oceniony jako lek kompatybilny, zgodny z karmieniem piersią [6]. Jest lekiem bezpiecznym, stosowanym z wyboru w leczeniu gorączki u matek karmiących piersią także według klasyfikacji Hale'a (kategoria L1) [8,9]. Jedynie 0,04-0,23% dawki paracetamolu przenika do mleka kobiecego, a jego szczytowy poziom występuje po 1-2 h od przyjęcia [6]. $t_{0,5}$ w mleku jest porównywalny z $t_{0,5}$ w osoczu, wynoszącym 1,35-3,53 h (średnio 2,7 h) [10-11]. Współczynniki M/P po 1 h i 12 h wynosiły odpowiednio 0,9 i 1,42 [6]. Według doniesień znany jest tylko jeden przypadek zgłoszenia działania niepożądanego z 1985 roku po przyjęciu paracetamolu przez karmiącą kobietę. U niemowlęcia wystąpiła wysypka, która ustała 24 h po zaprzestaniu podawania leku i pojawiła się ponownie 2 tygodnie później, gdy matka przyjęła kolejną dawkę leku [6,10,12]. Według Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w czasie karmienia piersią dozwolone jest stosowanie paracetamolu w najmniejszej skutecznej dawce. W świetle pojawiających się przypuszczeń neurotoksyczności tej substancji EMA zwraca jednak uwagę na to, aby każda Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) zawierającego paracetamol, posiadała zapis o stosowaniu jak najmniejszych dawek przez jak najkrótszy czas [13].

Metamizol (Dipyrone) stosowany jest w silnym bólu różnego pochodzenia oraz gorączce. Poważnym działaniem niepożądanym tego leku jest agranulocytoza, z powodu której został on wycofany z obrotu w wielu państwach [10]. Według ChPL metamizol w postaci tabletek nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią. Metabolity metamizolu przenikają do mleka w znaczących ilościach, więc nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia. Jednak, co ważne, wszystkie metabolity zostają wyeliminowane do 48 h. Dlatego, jeśli konieczne jest jednorazowe podanie metamizolu doustnie, to zaleca się, aby

kobieta nie karmiła do 48 h po zażyciu leku [10]. Mimo tego, że metamizol jest dostępny na rynku od dawna, to dane na temat jego bezpieczeństwa w okresie laktacji są ograniczone. Według EMA nie należy stosować metamizolu w czasie karmienia piersią, ponieważ względna dawka dla niemowląt może być za wysoka. Jednak bardzo mała liczba zgłaszanych działań niepożądanych sugeruje niskie ryzyko w przypadku niezbędnego krótkotrwałego stosowania tego leku, dlatego w przypadku stosowania metamizolu zaleca się obserwować dziecko pod kątem ewentualnych działań niepożądanych [14].

Kwas acetylosalicylowy (ASA) należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Według klasyfikacji Briggs'a lek jest potencjalnie toksyczny, ale dane dotyczące badań z udziałem ludzi są ograniczone [6]. W jednym z badań, szacowana dzienna dawka ASA dla niemowląt, przyjęta z mlekiem kobiety, wynosiła średnio 3,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała niemowlęcia. Wyniki badania wykazały, że przyjmowany lek przenikał do mleka w minimalnym stopniu i jest mało prawdopodobne, aby wykazywał kliniczny wpływ na niemowlę karmione piersią [4]. Nie znaleziono doniesień, aby ASA, stosowany przez kobietę karmiącą, zarówno w niskiej jak i wysokiej dawce, mógł stwarzać ryzyko wystąpienia u dziecka zespołu Reye'a.

Ibuprofen jest uważany za lek bezpieczny podczas karmieniem piersią [6]. Ze względu na krótki $t_{0,5}$ i brak aktywnych metabolitów, jest jednym z leków preferowanych u matek karmiących [8,15]. Badania wykazują, że ibuprofen przenika do mleka w bardzo małej ilości (0,0008% zastosowanej dawki). Nie znaleziono doniesień o szkodliwym wpływie tego NLPZ na niemowlęta. Przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w trakcie krótkotrwałego leczenia ibuprofenem w dawkach stosowanych w leczeniu bólu i gorączki [16]. W jednym z badań [17] monitorowano stężenie leku w mleku oraz we krwi dwudziestu kobiet karmiących piersią. Pacjentki przyjmowały ibuprofen doustnie, w dawce 3 x 200 mg. W badaniu wykazano RID < 0,38%, co odpowiada 0,2% dawki stosowanej pediatrycznie, a dwie najwyższe zarejestrowane wartości RID (1,1%; 1,5%) dotyczyły wcześniaków. Metabolizm wątrobowy, zwłaszcza u wcześniaków, charakteryzuje się niedostateczną sprawnością enzymów, co może być przyczyną potencjalnej toksyczności leków. Wartość RID jest znacznie mniejsza niż 10%, dlatego ibuprofen można uznać za całkiem bezpieczny lek dla kobiet karmiących piersią, nawet u wcześniaków [17].

Według klasyfikacji Briggs'a brakuje badań, aby określić bezpieczeństwo stosowania **ketoprofenu** podczas laktacji [6]. Ketoprofen może być stosowany w celu zapobiegania i leczenia bólu po porodzie [18]. W 2007 roku udokumentowano podanie dożylnie ketoprofenu (100 mg co 12 h) i nalbufiny (0,2 mg/kg co 4 h) 18. kobietom bezpośrednio po porodzie, które w czasie leczenia karmiły piersią [18]. Względna dawka niemowlęca, jako procent dawki matczynej dostosowanej do masy ciała (RID), wynosiła 0,31% [18]. Taki wynik powiązano z niską masą cząsteczkową (około 254 g/mol) ketoprofenu, względnie krótkim $t_{0,5}$ w fazie eliminacji (około 2 h) i wysokim stopniem wiązania z białkami osocza > 99% [18-19]. W badaniu wykazano, że po podaniu dożylnym dwóch leków lub jednego z nich (ketoprofen i nalbufina) w krótkim okresie po porodzie, dawka leku przedostająca się do mleka matki i spożywana przez dziecko jest niewielka [18].

Flurbiprofen według klasyfikacji Briggs'a jest zgodny z karmieniem piersią. Z kolei w ChPL możemy znaleźć informację, że flurbiprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych ilościach, jednak ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u noworodków nie zaleca się jego stosowania. W związku z tym, z jednej strony lek uważany jest za bezpieczny, natomiast ze względu na brak dokładniejszych badań, nie zaleca się jego stosowania [20].

Nowe inhibitory COX-2 zapewniają bardzo dobre działanie przeciwbólowe bez wielu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych zwykle ze starszymi lekami z grupy NLPZ [21]. **Celekoksyb** silnie wiąże się z białkami krwi (99%), jest średnio rozpuszczalny w lipidach, ma dużą objętość dystrybucji i w związku z tym można oczekiwać, że będzie słabo penetrować do mleka matki [21]. Stosunek M/P celekoksylu w jednym badaniu wynosił 0,23%, natomiast RID 0,30%. Autorzy sugerują, iż jest mało prawdopodobne, aby celekoksyb stosowany u matek karmiących, mógł stwarzać ryzyko działań niepożądanych u karmionego dziecka [21]. W 2005 roku przeprowadzono badanie, które polegało na podaniu celekoksylu w dawce 200 mg 6. kobietom w czasie laktacji. Wykazało ono, że wartość współczynnika M/P dla tego leku wynosi średnio 0,18, natomiast średnia wartość RID wynosi 0,23%. Według autorów, powyższe wyniki mogą sugerować, że karmienie piersią podczas stosowania rutynowych dawek celekoksylu stwarza minimalne ryzyko dla dziecka [22].

W przypadku takich leków jak: **naproksen**, **fenoprofen**, **oksaprozyna** czy **nabumeton** przeprowadzonych zostało zbyt mało badań u kobiet w okresie laktacji, aby określić ich bezpieczeństwo. Niektóre z nich mogą być potencjalnie toksyczne, dlatego wskazane jest unikanie ich stosowania w czasie karmienia piersią [6]. Natomiast **diklofenak**, uważany jest za bezpieczny w czasie karmienia piersią, ale zalecane jest stosowanie leków charakteryzujących się lepszym profilem działań niepożądanych [8].

Meklofenamat według klasyfikacji Briggs'a jest prawdopodobnie zgodny z karmieniem piersią, jednak nadal brakuje danych na ten temat. Przypuszcza się, że meklofenamat może być bezpiecznie stosowany w czasie karmienia piersią, choć masa cząsteczkowa wolnego kwasu mefenamowego (< 800 g/mol) sugeruje, że będzie on wydalany w pewnym stopniu z mlekiem matki [6].

Opioidy o działaniu agonistycznym

▪ Fenantrenowe alkaloidy opium i ich półsyntetyczne pochodne

Morfina może powodować bezdech nocny u noworodków [23] i jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią [24]. Choć niektóre źródła podają, że opioid ten przenika do mleka matki jedynie w śladowych ilościach [25], to zatrucie nim, jest wskazywane jako główna z przyczyn śmierci wśród noworodków karmionych przez matki, które otrzymywały opioidy ulegające metabolizmowi do morfiny [26].

Hydromorfon to lek wydzielany do mleka matki. W 2003 roku Jeffrey i wsp. [27] zbadali farmakokinetykę hydromorfonu u zdrowych matek w czasie laktacji (n = 8), które otrzymywały jedną dawkę tego leku (2 mg) donosowo. Dzieci nie otrzymywały mleka powstałego podczas badania. Na podstawie analizy próbek krwi i mleka, do 24h od momentu podania leku, wyznaczono współczynnik M/P oraz oszacowano dawkę, jaką przyjąłoby dziecko przy spożyciu 150 ml mleka/kg/dzień. Wartości tych dwóch parametrów wynosiły: 2,6 (M/P) oraz 0,67% dawki przyjętej przez matkę [27].

Brak jest artykułów opisujących penetrację **oksymorfonu** do mleka matki. Ma on jednak stosunkowo niską masę molową, co zwiększa ryzyko obecności opioidu w mleku matki [6].

Kodeina należy do grupy leków metabolizowanych w wątrobie przez CYP2D6 [28], który posiada liczne

odmiany polimorficzne, determinujące intensywność procesów metabolicznych [29]. Izoenzym CYP2D6 odpowiada za O-demetylację (10% wchłoniętej dawki) kodeiny do morfiny [29]. Kodeina przechodzi do mleka matki w postaci kodeiny niezwiązanej oraz morfiny (metabolit) [23]. Równie wysokie ryzyko zatrucia morfiną dotyczy zarówno dzieci, których matki odznaczają się bardzo szybkim metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6, jak i tych o bardzo wolnym metabolizmie [30]. Kodeina ulega również reakcji sprzężania z kwasem glukuronowym [28]. Przeprowadzenie tej reakcji wymaga obecności UDP-glukuronylotransferazy, a jej aktywność u dzieci jest zmniejszona [31]. W piśmiennictwie opisane są przypadki stosowania kodeiny u matek karmiących noworodki, u których nie zaobserwowano działań niepożądanych, mimo przejścia leku do krwi dzieci [23]. Z drugiej strony, nie brakuje niestety doniesień o zatruciach, również śmiertelnych, noworodków, karmionych przez matki przyjmujące w tym czasie kodeinę [26,32]. Do obserwowanych działań niepożądanych należą m.in.: spadek apetytu, bladeść powłok skórnych [26], bradykardia, bezdech, zaparcia, płytki oddech [32]. Opisane pośmiertne stężenie morfiny (metabolit) we krwi noworodka wyniosło 70 ng/ml [26]. W 2009 roku Stowarzyszenie Kanadyjskich Lekarzy Rodziny opublikowało wytyczne dotyczące bezpiecznego stosowania kodeiny u matek karmiących. Zalecają one, aby terapia (jeśli konieczna) trwała nie dłużej niż 4 kolejne dni, jednak nie definiują relatywnie bezpiecznej dla dziecka dawki dobowej dla tego okresu [33]. Retrospektywna analiza kohortowa (lata 1998-2008) porównała ryzyko hospitalizacji u dzieci (n = 7804), karmionych przez matki przyjmujące kodeinę po rozwiązaniu pierwszej ciąży (matki > 16 lat, wypisane ze szpitala wraz z dzieckiem do 7 dnia po porodzie) vs. nieprzyjmujących kodeiny z posiłkiem (n = 7804) [34]. Choć wyniki sugerują, że przypadki wystąpienia poważnych powikłań u noworodków w okresie poporodowym są niezwykle rzadkie, to sami jej autorzy nie rekomendują jej rutynowego stosowania [34]. Jednocześnie analiza farmakogenetyczna noworodków (n = 72) karmionych mlekiem matki wykazała, że dzieci (u których zaobserwowano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego) przyjmowały średnio o 59% wyższą dawkę kodeiny ($1,62 \pm 0,79$ mg/kg/dzień vs. $1,02 \pm 0,54$ mg/kg/dzień; $p < 0,005$) [35]. Jednak efekty toksycznego działania opioidu obserwowano już przy przyjęciu przez dziecko opioidu w dawce 0,63 mg/kg/dzień - korespondującej

z przyjmowaniem przez matkę dziennie 750 mg paracetamolu + 45 mg kodeiny w preparacie złożonym [35]. Fakt ten jest istotnym przypomnieniem, że nawet pozornie niska dawka, niesie ze sobą poważne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u noworodków, których cechy osobnicze mogą złożyć się na szczególną wrażliwość na działanie leku [35]. W rezultacie licznych raportów, donoszących o obserwowanych działaniach niepożądanych kodeiny wśród noworodków, w 2017 roku Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) wydała nakaz wzmocnienia ostrzeżenia o nierekomendowaniu karmienia piersią na ulotkach produktów, zawierających kodeinę [36].

Hydrokodon to lek o stosunkowo niskiej masie molowej, który przenika do mleka matki [6, 37]. W 2007 roku opisano przypadek dwóch kobiet karmiących, które otrzymywały m.in. hydrokodon. Pierwsza pacjentka przyjmowała go przewlekłe, w różnych schematach leczenia, od trzeciego trymestru, aż po okres połogu, kiedy otrzymała 105 mg hydrokodonu w przeciągu 81 h. Druga pacjentka w czasie ciąży nie otrzymywała tego leku, a będąc w połogu otrzymała 3 dawki (15 mg hydrokodonu) w przeciągu 24 h. Wyniki analizy próbek mleka: Stężenia hydrokodonu w mleku obu pacjentek wyniosły odpowiednio 8,6-127,3 µg/L (średnio 57,2 µg/L) i 5,2-47,2 µg/L (średnio 20,4 µg/L). Dawki, jakie otrzymałoby dziecko karmione jedynie mlekiem matki, to 8,58 µg/kg/dzień (czyli 3,1% dawki przeliczonej na wagę matki) i 3,07 µg/kg/dzień (3,7%). Brak jest informacji na temat działań niepożądanych leku u dzieci, przebywały one poza szpitalem. Autor jednak podsumowuje, że choć dawki hydrokodonu przeliczone na masę ciała matki w obu przypadkach są zbliżone, to większe ryzyko działań niepożądanych było u dziecka drugiej matki, ponieważ otrzymało ono większą dawkę opioidu w przeliczeniu na kilogram masy ciała [37]. W 2011 roku Suauberan i wsp. [38] podawali pacjentkom (n = 30), karmiącym noworodki, hydrokodon z paracetamolem przez 16,9-84,1 h (średnio 55,3 h). Średnie stężenie hydrokodonu w mleku wyniosło 14,2 µg/L, a dawka przyjęta przez dziecko, będąca procentem dawki, jaką przyjęła matka w przeliczeniu na swoją masę ciała, wyniosła 0,2-9% (średnio 1,6%). W mleku 40% pacjentek wykryto hydromorfon (aktywny metabolit) [38].

Dihydrokodeina jest przeciwwskazana poniżej 12. roku życia. Ze względu na brak danych, dotyczących przenikania tej substancji do mleka matki, a także badań oceniających genotoksyczność, rakotwórczość

oraz wpływ na rozwój i rozród potomstwa, należy ją stosować tylko w bezwzględnej konieczności [39]. Briggs wskazuje, że winian dihydrokodeiny ma niską masę, dlatego tak jak inne opioidy - potencjalnie może przechodzić do mleka matki [6].

Oksykodon przenika do mleka matki, dlatego u noworodka karmionego piersią mogą wystąpić objawy przedawkowania m.in. depresja oddechowa [40]. Stężenie tego opioidu w osoczu kobiet jest wyższe niż u mężczyzn o analogicznej masie ciała - średnio o 25% [41]. Briggs [6] przytacza badanie, w którym pacjentki (n = 6) przyjmujące oksykodon z paracetamolem, mimo różnych schematów dawkowania (1 lub 2 kapsułki co 4-7 h) i różnych stężeń leku w mleku (od < 5 do 226 ng/mL), wykazały stosunkowo jednolity współczynnik M/P = 3,4 [42]. Według raportu Lam i wsp. z 2012 roku [43] depresja ośrodka oddechowego wystąpiła u 20,1% noworodków matek przyjmujących oksykodon (n = 139), 16,7% kodeinę (n = 210) i 0,5% jedynie paracetamol (n = 184). W przypadku dzieci, u których wystąpiło to działanie niepożądane, matki przyjmowały istotnie większe dawki oksykodonu. Mediany dawek oksykodonu dla porównywanych grup wynosiły: 0,4 mg/kg/dzień i 0,15 mg/kg/dzień, natomiast w przypadku kodeiny: 1,4 mg/kg/dzień i 0,9 mg/kg/dzień [43]. Zażywanie oksykodonu przez matkę w okresie laktacji wymaga monitorowania stanu dziecka [43] lub zamiany naturalnego pokarmu na preparat mlekozastępczy na okres czasu potrzebny na eliminację leku z organizmu kobiety.

▪ Syntetyczne leki przeciwbólowe

Choć w przeszłości opisano zatrucia **metadonem** u dzieci (n = 3; 1-5 lat), to były one wynikiem niekontrolowanego spożycia tabletek z opioidem bezpośrednio przez dzieci [44], czyli przyjęcia dawki znacznie przekraczające dawki odnotowane w mleku matek przyjmujących metadon [45]. Opisano również rozwój zaburzeń oddychania u noworodka karmionego piersią przez matkę przyjmującą metadon i prawdopodobnie również hydrokodon. Test moczu noworodka potwierdził obecność opioidów w jego organizmie [46]. W innym badaniu, metadon przyjmowany przez kobiety karmiące, nie spowodował żadnych działań niepożądanych u noworodków (n = 12) [47] i został zaklasyfikowany przez Amerykańską Akademię Pediatriczną jako zgodny z karmieniem piersią [48].

W badaniu z 1992 roku, analizowano stężenie **fentanylu** u 13 zdrowych kobiet, które otrzymywały

lek w dawce 2 mg/kg m.c. w związku z cięciem cesarskim lub podwiązaniem jajowodów. Próbkę surowicy i siary zbierano przez 10 h od podania leku i uzyskano następujące parametry: $t_{max} = 0,75$ h, średnie stężenie w surowicy = 0,19 ng/mL, średnie stężenie w sianie = 0,4 ng/mL. Przez cały okres badań stężenia leku w sianie były wyższe niż w surowicy matki, a po 10 h stężenie fentanylu wyniosło 0,05 ng/L dla siary, a w surowicy było niewykrywalne [49]. Biorąc pod uwagę oznaczone stężenia fentanylu w mleku matki oraz jego niską biodostępność po podaniu doustnym [49], Amerykańska Akademia Pediatrii zaklasyfikowała lek jako zgodny z karmieniem piersią [48].

W przypadku **alfentanylu**, Briggs [6] przytacza badania Giescecke i wsp. [50], którzy zbadali stężenia tego opioidu u kobiet (n = 9), które otrzymały go podczas zabiegu podwiązania jajników po porodzie (50 mg/kg *i.v.* + 10 mg/kg w razie potrzeby). W 4 h od podania stężenie leku w mleku wynosiło średnio 0,88 ng/mL (0,21-1,56 ng/mL), a w 28 h 0,05 ng/mL (0,11-0,26 ng/mL) [50]. Autor wnioskuje, że wpływ podania tej pochodnej fentanylu na dziecko prawdopodobnie jest nieistotny klinicznie [6].

Nie odnotowano działań niepożądanych u niemowląt karmionych przez matki, które przyjęły **petydynę** (n = 9, 50 mg meperydyny *i.m.*), a współczynnik M/P dla tego leku wyniósł >1,0 [51]. Zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiej Akademii Pediatricznej, **petydyna** jest zgodna z karmieniem z piersią [48].

Opioidy o działaniu agonistyczno-antagonistycznym

W 1997 roku opisano przypadek ciężarnej kobiety, przyjmującej przewlekle **buprenorfina** (4 mg/dzień). Terapię kontynuowano po terminowym urodzeniu zdrowego dziecka. Autorzy badania oszacowali, że w 4 tygodniu życia, dziecko przyjmowało 3,28 mg buprenorfiny i 0,33 mg norbuprenorfiny (metabolit) dziennie. Nie odnotowano w tym czasie u dziecka objawów odstawienia [52]. U matek (n = 10), którym podano w czasie porodu w zewnątrzoponowym wlewie bupiwakainę z dostrzyknięciem buprenorfiny (w porównaniu z podaniem samej bupiwakainy) – odnotowano początek zahamowania produkcji pokarmu 3. dnia po porodzie oraz depresyjne działanie na OUN (u matki i noworodka) w 11. dniu [53].

Nabulfina przenika do mleka matki [54]. Podczas terapii tym lekiem należy podawać dziecku preparat mlekozastępczy, zamiast mleka matki, a do karmienia

Tabela III. Klasyfikacja bezpieczeństwa stosowania leków przeciwbólowych w okresie laktacji [6,7,60]
 Table III. Classification of the safety use of analgesics during lactation [6,7,60]

LEK		KLASYFIKACJA		
		wg Hale'a (L1-L5)	wg Briggs'a (B1-B6)	wg e-lactancia (E1-E4)
NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE	Celekoksyb	L2	B2	E1
	Diklofenak	L2	B2	E1
	Fenoprofen	-	B2	E1
	Flurbiprofen	-	B1	E1
	Ibuprofen	L1	B1	E1
	Ketoprofen	-	B2	E1
	Meklofenamat	L3	B2	E2
	Metamizol	L4	-	E3
	Nabumeton	L3	B3	E2
	Naproksen	L3	B2	E2
	Oksaprozyna	L3	B3	E2
	Paracetamol	L1	B1	E1
	OPIOIDY	Alfentanyl	L2	B2
Buprenorfina		L2	B3	E1
Dihydrokodeina		-	B2	E2
Fentanyl		L2	B1	E1
Hydrokodon		L3	B3	E2
Hydromorfon		L3	B3	E2
Kodeina		L4	B4	E3
Metadon		L2	B2	E1
Morfina		L3	B3	E2
Nalbufina		L2	B2	E1
Oksykodon		L3	B3	E3
Oksymorfon		L3	B3	-
Pentazocyna		L3	B2	E2
Petydyna		L4	B1	E2
Remifentanyl		L3	B2	E2
Tapentadol		L3	B3	E2
Tramadol	L4	B3	E1	

„-” - brak dostępnych danych literaturowych;

L1 - Najbezpieczniejsze leki w laktacji (wg Hale'a);

L2 - Bezpieczne leki w laktacji (wg Hale'a);

L3 - Umiarkowanie (prawdopodobnie) bezpieczne w laktacji (wg Hale'a);

L4 - Potencjalnie niebezpieczne leki w laktacji (wg Hale'a);

L5 - Leki przeciwwskazane w laktacji (wg Hale'a);

B1 - Kompatybilne (wg Birggs'a);

B2 - Prawdopodobnie kompatybilne (wg Birggs'a);

B3 - Potencjalnie toksyczne, ograniczone dane /brak danych w populacji ludzkiej (wg Birggs'a);

B4 - Potencjalnie toksyczne, dane z populacji ludzkiej wskazują na toksyczność (wg Birggs'a);

B5 - Potencjalnie toksyczne dla matki (wg Birggs'a);

B6 - Przeciwwskazane (wg Birggs'a);

E1 - Bardzo niskie ryzyko (wg e-lactancia);

E2 - Niskie ryzyko (wg e-lactancia);

E3 - Wysokie ryzyko (wg e-lactancia);

E4 - Bardzo wysokie ryzyko (wg e-lactancia).

Tabela IV. Parametry: masa molowa, RID, M/P, $t_{0,5}$ oraz PB dla omawianych leków [6,7,60,61]Table IV. Molecular weight, RID, M / P, $t_{0,5}$ and PB parameters related to the discussed drugs [6,7,60,61]

LEK		PARAMETR				
		M [g/mol] ⁶¹	RID [%] ^{7,60}	M/P ^{6,7,60}	$t_{0,5}$ [h] ^{7,60}	PB [%] ^{7,60}
NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE	Celekoksyb	381,3	0,3-0,7 ⁷	0,23-0,59 ⁷	11 ⁷	97 ⁷
	Diklofenak	296,1	0,03-0,9 ⁶⁰	-	1,1 ⁷	99,7 ⁷
	Fenoprofen	242,3	-	0,02 ⁶⁰	2,5 ⁶⁰	99 ⁶⁰
	Flurbiprofen	244,3	0,7-1,4 ⁷	0,008-0,013 ⁷	3,8-5,7 ⁷	99 ⁷
	Ibuprofen	206,3	0,1-0,7 ⁷	0,01 ⁶⁰	1,8-2,5 ⁷	>99 ⁷
	Ketoprofen	254,3	0,3 ⁶⁰	-	1,5-4 ⁶⁰	99 ⁶⁰
	Meklofenamat	296,1	-	-	0,8-2,1 ⁷	99 ⁷
	Metamizol	333,3	2,5-10,8 ⁷	0,03-0,08 ⁷	3-10 ⁷	88-93 ⁷
	Nabumeton	228,3	-	-	22-30 ⁷	99 ⁷
	Naproksen	230,3	3,3 ⁷	0,01 ⁷	12-15 ⁷	99,7 ⁷
	Oksaprozyna	242,3	-	-	42-50 ⁷	99 ⁷
	Paracetamol	151,2	6,41-24,23 ⁷	0,91-1,42 ⁷	2 ⁷	10-25 ⁷
	OPIOIDY	Alfentanyl	416,5	0,26-0,4 ⁷	-	1-2 ⁷
Buprenorfina		467,6	0,09-1,9 ⁷	1,7 ⁷	2,3 ⁷ (i.v.) 37 ⁷ (s.l.) 26 ⁷ (TTS)	96 ⁷
Dihydrokodeina		301,4	-	-	3,5-5 ⁷	-
Fentanyl		336,5	2,9-5 ⁷	2,1 ⁶⁰	2-4 ⁷ (i.v.)	80-85 ⁷
Hydrokodon		299,4	2,21-3,7 ⁷	-	3,8 ⁷	19-45 ⁷
Hydromorfon		285,3	0,67 ⁷	2,56 ⁷	2,6 ⁷ (i.v., p.o. o natychmiastowym uwalnianiu) 11 ⁷ (p.o. o przedłużonym uwalnianiu)	8-19 ⁷
Kodeina		299,4	0,6-8,1 ⁷	1,3-2,5 ⁷	2,9 ⁷	7 ⁷
Metadon		309,4	1,9-6,5 ⁷	0,68 ⁷	13-55 ⁷	89 ⁷
Morfina		285,3	9,09-35 ⁷	1,1-3,6 ⁷	1,5-2 ⁷	35 ⁷
Nalbufina		357,4	0,5-0,8 ⁷	1,2 ⁷	5 ⁷	-
Oksykodon		315,4	1,01-8 ⁷	3,4 ⁷	2-4 ⁷	45 ⁷
Oksymorfon		301,3	-	-	7,8 ⁷ (p.o.)	12 ⁷
Pentazocyna		285,4	-	-	2-3 ⁷	60 ⁷
Petydyna		247,3	1,1-13,3 ⁷	0,84-1,59 ⁷	2-4 ⁷ 15-30 ⁷ aktywny metabolit	65-80 ⁷
Remifentanyl		376,4	-	-	0,05-0,1 ⁷	70 ⁷
Tapentadol		221,3	-	>1 ⁶	6 ⁷	20 ⁷
Tramadol	263,4	2,86 ⁷	2,4 ⁷	7 ⁷	20 ⁷	

„-” brak dostępnych danych literaturowych;

M masa molowa;

RID (ang. *relative infant dose*) - stosunek dawki przyjętej przez dziecko z mlekiem matki do dawki, którą przyjęła matka;

M/P (ang. *milk/plasma ratio*) - stosunek stężenia leku w mleku do stężenia we krwi matki;

$t_{0,5}$ (ang. *elimination half-life*) - biologiczny czas półtrwania;

PB (ang. *protein binding*) - stopień wiązania leku z białkiem osocza.

piersią można wrócić po upływie 24 h od zakończenia terapii [54].

Pentazocyna w małych ilościach przenika do mleka matki. Lek może zaostrzać porfirię oraz powodować zespół odstawienny objawiający się m.in. bólem brzucha, podwyższoną temperaturą ciała, niepokojem, pobudzeniem, wyciekami wydzieliny z nosa. Wszystkie metabolity pentazocyny pozbawione są aktywności farmakologicznej [55].

Tramadol jest wydzielany do mleka matki, wraz ze swoim aktywnym metabolitem M1 [56]. Po upływie 16 h od podania 100 mg tramadolu (*i.v.*) kumulatywny poziom leku oznaczony w mleku wynosił 100 µg dla tramadolu i 27 µg dla metabolitu M1 [56]. Na podstawie analizy stężeń leku u kobiet karmiących piersią, które przyjęły tramadol ($n = 75$; 100 mg co 6 h) w 2-4. dniu po porodzie, wyznaczono wielkość dawki w przeliczeniu na masę ciała noworodka i wyniosła ona dla tramadolu 112 mg/kg/dzień i 30 mg/kg/dzień dla aktywnego metabolitu. Podanie leku nie spowodowało istotnych działań niepożądanych u karmionego dziecka [57]. W 2012 roku Itett i wsp. ocenili w swojej pracy tramadol, jako lek o małym ryzyku szkodliwego działania względem noworodków [58]. Jednak w 2017 roku FDA, w świetle opisywanych działań niepożądanych po przyjęciu pokarmu od matek, przyjmujących kodeinę i zbliżonego profilu bezpieczeństwa pomiędzy lekami, zaleciło producentom preparatów zawierających tramadol, wzmocnienie ostrzeżenia o nierekomendowaniu karmienia mlekiem matki w trakcie terapii [36].

Badania na zwierzętach wykazały, że **tapentadol**,

przenika do mleka szczurów. Niesie to za sobą ryzyko działań niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matki, dlatego nie należy stosować tapentadolu u matek karmiących piersią [59]. Briggs podaje, że tapentadol ma charakter zasadowy, więc wykazuje tendencję do kumulowania się w mleku, które ma bardziej kwasowy odczyn niż surowica matki [6].

Na podstawie przedstawionych powyżej danych jest widoczne, iż dla wielu leków przeciwbólowych przeprowadzono zbyt mało badań, aby określić ich bezpieczeństwo dla dziecka karmionego piersią, dlatego przy konieczności ich stosowania, należy obserwować niemowlę pod kątem potencjalnych działań niepożądanych, takich jak: biegunki, zaparcia, pleśniawki, wymioty, reakcje skórne, senność, płaczliwość i inne. Podsumowanie kategorii bezpieczeństwa według różnych klasyfikacji oraz istotnych dla penetracji leku przez barierę krew-mleko parametrów, dla wszystkich omówionych powyżej leków przeciwbólowych, przedstawiono w tabelach III i IV.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address:

✉ Anna Stachowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668-78-54

✉ stachowiak.an@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. WHO Breastfeeding - World Health Organization, https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/, data wejścia: 24.01.2020.
2. Gibas-Dorna M, Adamczak-Ratajczak A, Kupisz J. Korzyści karmienia piersią dla matki. *Pediatr Med Rodz.* 2012;8(4):370-4.
3. Windorfer A. Znaczenie karmienia piersią, przyjmowanie leków, ocena ryzyka. W: Friese K, Morike K, Neumann G, et al. (red.). *Leki w ciąży i laktacji. Przewodnik dla lekarzy i farmaceutów.* Wrocław: Medpharm Polska; 2010. pp. 313-9.
4. Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR, et al. Transfer of Low Dose Aspirin Into Human Milk. *J Hum Lact.* 2017;33(2):296-9.
5. Davanzo R, Bua J, Paloni G, et al. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1313-24.
6. Briggs GG, Freeman RK (red.). *Drugs in pregnancy and Lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
7. Hale TW. *Hale's Medications Mothers' Milk. A Manual of Lactational Pharmacology.* Springer Publishing Company; 2019.
8. Davanzo R, Bua J, Paloni G, et al. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1313-24.
9. Spigset O, Hägg S. Analgesics and Breast-Feeding: safety considerations. *Paediatric Drugs.* 2000;2(3):223-38.
10. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of Antibiotic and Analgesic Drugs during Lactation. *Drug Saf.* 2003;26(13):925-35.
11. Bitzén PO, Gustafsson B, Jostell KG, et al. Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(2):123-5.
12. Matheson I, Lunde PK, Notarianni L. Infant rash caused by paracetamol in breast milk? *Pediatrics.* 1985;76(4):651-2.

13. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations on signals (8th April 2019). European Medicines Agency. EMA/PRAC/157165/2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf, data wejścia: 30.01.2020.
14. EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding (20th March 2019). European Medicines Agency. EMA/191666/2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-ema-recommends-aligning-doses-metamizole-medicines-their-use-during_en.pdf, data wejścia 30.01.2020.
15. Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, et al. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(2):184-6.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ibuprofen (Ibuprofenum), IBUPROM Max, 400 mg, tabletki drażowane, http://chpl.com.pl/data_files/2012-08-07_Ibuprom_Max_ChPL.pdf, data wejścia: 30.01.2020.
17. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, et al. Ibuprofen Concentrations in Human Mature Milk - First Data About Pharmacokinetics Study in Breast Milk With AOR-10127 "Antalait" Study. *Ther Drug Monit.* 2014;36(5):590-6.
18. Jacqz-Aigrain E, Serreau R, Boissinot C, et al. Excretion of Ketoprofen and Nalbuphine in Human Milk During Treatment of Maternal Pain After Delivery. *Ther Drug Monit.* 2017;29(6), 815-8.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ketoprofen (Ketoprofenum), Ketonal, 50 mg, kapsułki twarde, http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketonal_kapstward_50mg.pdf, data wejścia: 10.10.2019.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Strepsils Intensive, tabletki do ssania 8,75 mg flurbiprofenu (Flurbiprofenum), <https://gdziepolec.blob.core.windows.net/product-documents/doc37977/strepsils-intensive-dokument.pdf>, data wejścia: 10.10.2019.
21. Hale TW, McDonald R, Boger J. Transfer of Celecoxib into Human Milk. *J Hum Lact.* 2004;20(4):397-403.
22. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, et al. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(1):101-4.
23. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, et al. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact.* 1993;9(4):237-40.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol (10 mg siarczuanu morfiny), tabletki powlekane, <http://chpl.com.pl/index.html#detail=288015480>, data wejścia: 10.10.2019.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego MORPHINI SULFAS WZF (10mg/ml siarczuanu morfiny), roztwór do wstrzykiwań, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Morphini_roz_do_wstrzy_10_20.pdf, data wejścia: 10.10.2019.
26. Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368(9536):704.
27. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, et al. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy.* 2003;23(2):153-8.
28. Chen ZR, Somogyi AA, Reynolds G, et al. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(4):381-90.
29. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1105-21.
30. Willmann S, Edginton AN, Coboeken K, et al. Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(6):634-64.
31. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia.* 2002;43(3):53-9.
32. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, et al. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use. *Paediatr Drugs.* 2008;10(6):399-404.
33. Madadi P, Moretti M, Djokanovic N, et al. Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. *Can Fam Physician.* 2009;55(11):1077-8.
34. Juurlink DN, Gomes T, Guttman A, et al. Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol.* 2012;50(5):390-5.
35. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(1):31-5.
36. FDA Drug Safety Communication regarding the potential risk of using codeine and tramadol in children dated 20Apr2017, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>, data wejścia: 11.02.2020.
37. Anderson PO, Sauberan JB, Lane JR, et al. Hydrocodone excretion into breast milk: the first two reported cases. *Breastfeed Med.* 2007;2(1):10-4.
38. Sauberan JB, Anderson PO, Lane JR, et al. Breast milk hydrocodone and hydromorphone levels in mothers using hydrocodone for postpartum pain. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):611-7.
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego DHC Continus (60mg winiany dihydrokodeiny), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_DHC_Continus_tabl_o_zmod_uwaln_90_mg.pdf, data wejścia: 10.10.2019.
40. Charakterystyka produktu leczniczego Accordeon (5 mg chlorowodoru oksykodonu), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Accordeon.pdf, data wejścia: 10.10.2019.
41. Charakterystyka produktu leczniczego OxyNorm (10 mg/ml chlorowodoru oksykodonu), roztwór do wstrzykiwań /koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_OxyNorm_INI.pdf, data wejścia: 10.10.2019.

42. Marx CM, Pucino F, Carlson JD, et al. Oxycodone excretion in human milk in the puerperium. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986;20:474.
43. Lam J, Kelly L, Ciszkowski C, et al. Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. *J Pediatr.* 2012;160(1):33-7.
44. Smialek JE, Monforte JR, Aronow R, et al. Methadone deaths in children. A continuing problem. *JAMA.* 1977;238(23):2516-7.
45. McCarthy JJ, Posey BL. Methadone levels in human milk. *J Hum Lact.* 2000;16(2):115-20.
46. Meyer D, Tobias JD. Adverse effects following the inadvertent administration of opioids to infants and children. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44(6):499-503.
47. Wojnar-Horton RE, Kristensen JH, Yapp P, et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(6):543-7.
48. Sachs HC, Frattarelli DA, Galinkin JL, et al. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132(3):796-809.
49. Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, et al. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth.* 1992;39(3):231-5.
50. Giesecke AH, Rice LJ, Lipton JM. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology.* 1985;63:A284.
51. Peiker G, Muller B, Ihn W, et al. Excretion of pethidine in mother's milk (abstract). *Zentralbl Gynaekol.* 1980;102:537-41.
52. Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P, et al. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(5):569-71.
53. Hirose M, Hosokawa T, Tanaka Y. Extradural buprenorphine suppresses breast feeding after caesarean section. *Br J Anaesth.* 1997;79(1):120-1.
54. Charakterystyka produktu leczniczego NALPAIN (10 mg/ml chlorowodorku nalbufiny), roztwór do iniekcji, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19104-c>, data wejścia: 30.01.2020.
55. Charakterystyka produktu leczniczego PENTAZCINUM WZF (30mg/ml pentazocyny), roztwór do wstrzykiwań, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=5230-c>, data wejścia: 30.01.2020.
56. Product information of Ultram (50 mg of tramadol hydrochloride), tablets, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020281s032s033lbl.pdf, data wejścia: 10.10.2019.
57. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(2):163-7.
58. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):661-6.
59. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia (50 mg tapentadolu), tabletki powlekane, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24762-c>, data wejścia: 30.01.2020.
60. <http://www.e-lactancia.org>, data wejścia: 19.01.2020.
61. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, data wejścia: 03.02.2020.